

小型霊長類マーモセットの特性

TAKAHASHI, Eiki
九州大学大学院医学研究院実験動物学分野

<https://doi.org/10.15017/7164785>

出版情報：福岡医学雑誌. 114 (3), pp.109-115, 2023-09-25. Fukuoka Medical Association
バージョン：
権利関係：



総 説

小型霊長類マーモセットの特性

九州大学大学院医学研究院 実験動物学分野

高 橋 英 機

はじめに コモンマーモセット (*Callithrix jacchus*) とは

コモンマーモセット *Callithrix jacchus* (以下、マーモセット, Fig. 1) は霊長目(サル目) – 真猿類 – 広鼻猿下目(新世界ザル類) – オマキザル科に属し¹⁾, ブラジル北東部の大西洋岸地域の熱帯の比較的乾燥した海岸林, 河畔林や灌木林などに生息していたが, 近年ではペットが逃亡してリオデジャネイロやブエノスアイレスの都市近郊においてもみかけることがある. 成体は体重 250~600 g, 体長(頭胴長) 20~25 cm 程度のラットと同程度の大きさで, 体長よりも長い尾をもち, 白い耳の房毛や縞模様の被毛が特徴的である. オスとメスで生殖器以外, 体格や外貌に明確な差は認められない. マーモセットは, ヒトと同じ真猿類に分類されるが, 真猿類に分類されているサルはアジア・アフリカを原産とする旧世界ザル(狭鼻猿下目)と中南米原産の新世界ザル(広鼻猿下目)に分けられる. 旧世界ザルと新世界ザルの2つのグループは3,000~4,000 万年前に共通の祖先から分岐し, それぞれ独自に進化を遂げてきたとされる. そのため, 新世界ザルのマーモセットは真猿類としてヒトとの類似性を持ちながら, 実験用サル類として馴染みの深い旧世界ザルのマカク属(カニクイザル, アカゲザル, ニホンザルなど)とは異なる生理的・行動的特徴を有する. Table 1 にマーモセットの基本情報を示した.

マーモセットを用いた研究は, 古くは野生から捕獲した個体を用いた黄熱ウイルスの感染実験の報告²⁾が1930 年にあり, 実験や研究など科学上の目的を達成するために繁殖された実験動物としての利用が本格化するのには, 安定した生産供給体制が整う1990 年代からである. 2000 年代に入ってから遺伝子改変マーモセットの作製技術も確立³⁾され, 創薬, 脳科学, 再生医療, 免疫学など幅広い研究分野で利用⁴⁾⁵⁾され, マーモセットを用いた医学・生命科学研究の報告数は増加の一途をたどっている.

本稿では, マーモセットの生態, 実験動物としての飼養とその特性について概説する.

1. マーモセットの生態

マーモセットは, 他の霊長類と同じく視覚が発達しており, 両眼視(立体視)が可能で, 主に視覚に頼って行動している. 野生のマーモセットは樹上生活をしており, リスのように木から木へ跳び移って移動する. 飼育ケージ内でもケージ上部で過ごすことが多く, 頻繁にケージ網に飛びついたり, 止まり木をよじ登ったり, 跳び移ったりして, 行動する. 野生のマーモセットは雑食性で, 樹液・樹脂や果実, 昆虫, 小動物などを食べる. マーモセットの舌は長く, 木をかじって穴を開けて浸み出した樹液・樹脂を舐めることに適応している. 飼育ケージ内では栄養価の整った配合飼料を主として給餌されるが, 木をかじる行動はよく観察される. マーモセットは好奇心旺盛であり, 飼育ケージ越しにものを与えると, 多くの場合に近づいて来て掴もうとする. ヒトによく馴れ, 優しく丁寧にハンドリングすれば攻撃的になることはなく, ヒトの手から好物のカステラを直接受け取る.

マーモセットは通年繁殖であり, メスの性周期は28 日間で月経出血は認められず, 閉経もないため生涯

Table 1 Biological information of Marmosets

English name	Common marmoset	Number of offspring per litter	1-3 heads
Scientific name	<i>Callithrix jacchus</i>	Sexual maturity age	1.5 years
Ord	class : Mammalia	Lifespan	9-15 years
	order : Primates	Group composition	Family (breeding pair and offspring) Father and older siblings participate in child rearing.
	suborder : Haplorhini		
	infraorder : Simiiformes		
Origin	parvorder : Platyrrhini	Body length	20-25cm (head-body length)
	family : Callitrichidae		
Number of chromosomes	2n=46	Body weight	250-600g (mature individuals)
Gestation period	145-148 days		

**Fig. 1** A pair of marmosets.**Fig. 2** Marmoset parenting.
A father is carrying two children on his back. The child is highlighted within the circle.

を通じて妊娠，出産が可能である．飼育ケージ内において，繁殖ペアでは日常的に交尾行動がよく観察されるが，メスが交尾を拒否する行動もしばしば認められる．野生において，マーモセットは繁殖ペアとその子どもたちからなる3～15匹程度の「ファミリー」で生活している．マーモセットは基本的に生涯に渡って一夫一婦制であり，これは複数の血縁関係のない繁殖個体がいる「群れ」で生活するマカク属などの他のサル類とは異なる特徴である．マーモセットのファミリーにおいて，繁殖メス以外のメス個体（娘）では例外はあるものの性成熟に達しても性周期が抑制されること⁵⁾が知られている．

マーモセットの育児は母親だけでなく，父親や兄・姉が協力して行うことも特徴的である（Fig. 2）．マーモセットは野生では1回に1～2仔を出産し，飼育下では1～3仔を出産する．また，母親は出産後の排卵で間隔を空けずに妊娠可能である．マーモセットの新生児は成体の10分の1ほどの体重があり，育児中は子どもを背負って活動するため，母親の授乳や妊娠の負担を軽減するようファミリーで協力して育児をする．父親や兄・姉の子育て行動には血中のプロラクチンの上昇との関連が観察されている⁵⁾．また，飼育ケージ内では食物をファミリーの仲間に分け与える食物分配行動が認められる．一方でヒトや他の個体に対して，激しい甲高い鳴き声を発する，耳の房毛を下げて眼を細める，後ろ向きになって腰を上げて尻をみせる，などの威嚇行動を示し，マーモセットは非常に多様な社会行動を示す．

2. 実験動物マーモセットの飼養

マーモセットの実験用動物としての利用が本格化するのは1960年半ばから1970年代にかけてである．

1975 年以降、ブラジル政府は野生動植物の保護を目的とするワシントン条約によりマーモセットの輸出を規制しているため、現在実験に使用されているマーモセットは 1960 年半ばから 1975 年までに主に欧米で確立されたコロニー由来の個体である。日本では、1980 年代に日本クレア株式会社が英国 Imperial Chemical Industries 社からコロニーを導入し、独自の繁殖技術を確認した。これにより、微生物学的・遺伝学的にコントロールされた動物実験で使用可能な個体の繁殖生産と供給が行われている。価格は、年齢や体重、性別、繁殖や哺育経験の有無などの条件により異なるが成体で 1 頭当たり 40 万円から 60 万円程度である。

マーモセットの飼育様式は、現在でも様々な施設が独自に試行錯誤しながら行っており、未だに標準化されていない状況である。しかし、国際的な動物愛護の観点から、サル類の取り扱いや飼育実験環境には十分な配慮が必要である。2010 年頃までの日本国内のマーモセットケージは、幅 430 mm × 奥行 600 mm × 高さ 660 mm の金網ケージ（以下、小型ケージ）が一般的だったが、米国科学アカデミーによる『実験動物の管理と使用に関する指針第 8 版』では、1.5kg 以下のサル類（マーモセット該当）のケージの高さは 762 mm 以上を推奨することが明記された。これにより、これまでの小型ケージでは国際標準を満たさないため、大型の飼育ケージ（以下、大型ケージ）を開発⁶⁾し、筆者の前職である理化学研究所脳科学総合研究センターでは 2013 年から大型ケージでのマーモセットの飼育・繁殖が行われている。小型ケージの金網メッシュ（Fig. 3A）で発生する溶接はずれによる特に指の怪我を防ぐため、開発された大型ケージは金網格子パネルをステンレス板にレーザー加工で穴をあけて製作（Fig. 3B）した。大型ケージは本体部分と天井部分に分かれており、大きさは天井ケージを取り外した状態で幅 1,200 mm × 奥行 750 mm × 高さ 2,000 mm で、天井ケージまで含めると 2,100 mm の高さとなっている。大型ケージは分割なし、左右 2 分割、上下 2 分割、4 分割の 4 つの形状に変更でき、仕様用途に応じて飼育方法を調整できる構造となっている。これにより、両親と兄弟姉妹などの大きなファミリーで飼育する場合は分割をせず、ペアのみの場合は 2 分割、治療中の個別飼育が必要な場合は 4 分割の 1 区画を使用するなどの選択が可能となっている。また、大型ケージを隣同士に並べて隣のケージとの仕切りをはずすことで、マーモセットはさらに広いスペースで 3 次元での移動が可能となり、野生の環境により近い行動を取れるようになっている。

環境エンリッチメントは、実験動物の幸福な生活を実現するために、飼育環境に工夫を加える試みであ

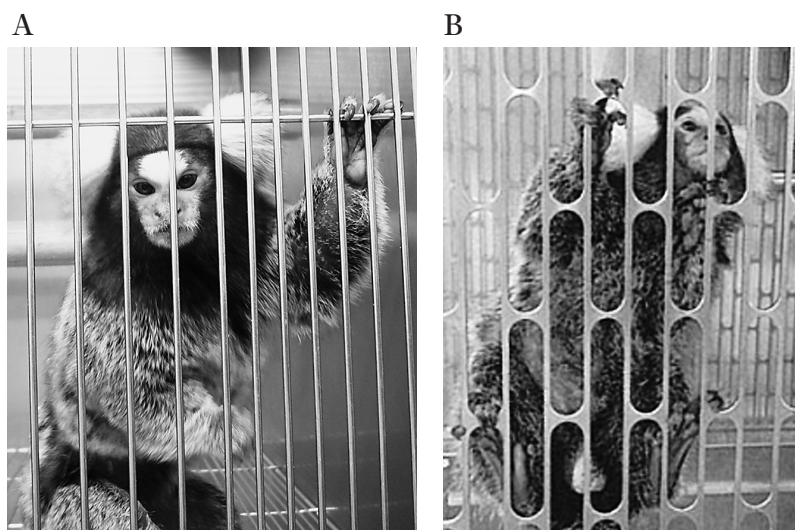


Fig. 3 Marmoset cage.

A : Cage with a wire mesh has a risk of the weld coming off and causing injury.

B : There is no welding involved in the cage made by hollowing out boards, so there is no risk of injury.

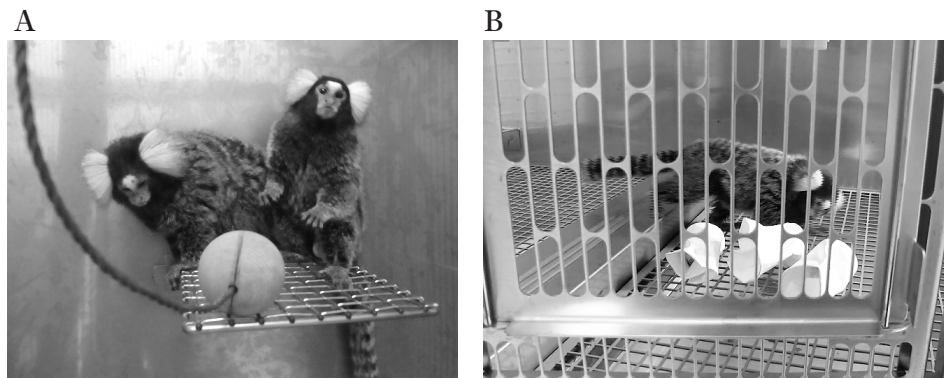


Fig. 4 Environmental enrichment.

A : A shelf that allows for three-dimensional movement.

B : Try to avoid monotonous feeding. Marmoset searches for favorite food hidden in paper cups.

る。特に実験動物用サルの飼育において、動物福祉の観点からその配慮が不可欠である。具体的には、社会的エンリッチメント、空間エンリッチメント、採食エンリッチメントなどが考えられている。大型ケージにおいては広いスペースを活用して、ファミリー飼育を基本として離乳後の早いうちに親子分離をさせることなく兄・姉が弟・妹の世話をすることが可能となり、遊具や縦の移動しやすい止まり木や棚（Fig. 4A）の設置や好物のカステラなどを紙コップに入れて丸めて与えること（Fig. 4B）で採食行動が単調にならないなどの工夫がなされている。環境エンリッチメントが不十分な場合、動物は常同行動を示すことがあり、小型ケージでは頻繁に認められたケージ内をぐるぐる回り続ける常同行動が大型ケージにおいては解消された。また、大型ケージでは溶接はずれがない強固な壁面に重量のあるビデオカメラやセンサーを設置できるため、マーモセットの行動パターンの記録や観察が遠隔地で可能となっており、摂食量や摂餌量、行動量のデータを取得することができる。これらのデータは研究者だけでなく、飼育者にとっても個体の健康管理に役立つ重要な情報となっている。

3. 実験動物としてのマーモセットの特性

霊長類実験動物として用いられてきたマカク属では人獣共通感染症対策が不可欠である。特に、カニクイザル、アカゲザル、ニホンザルの半数以上が抗体陽性でヒトに感染すると無治療の致死率が70～80%とされるBウイルス（ヘルペスウイルス科 α ヘルペスウイルス亜科に属するMacacine alphaherpesvirus 1）は注意すべき病原体である。日本でのヒトへの感染事例は2019年に実験用サル取扱施設で2例報告されている。Bウイルス排出状態にあるサルに咬まれたり体液に触れたりすると、2日から5週間ほどの潜伏期間を経て、発熱、リンパ管炎、所属リンパ節の腫大などの症状が現れる。さらに1週間ほど経過すると脊髄炎、脳脊髄炎を来し、その後痙攣・昏睡状態となり呼吸不全（呼吸筋麻痺）にて死亡する。アシクロビルあるいはガンシクロビルが有効であるとされているが、Bウイルス感染症に対する確立された治療法は存在しない。一方、マーモセットではBウイルスを含む人獣共通感染症の発症報告がなく、体格は小型であるためマカク属に比べてハンドリングが比較的容易であり、繁殖力も高く、飼育繁殖施設や実験機材を大掛かりにする必要がない。これにより、マーモセットは小型霊長類実験動物として生命科学研究の多くの分野で貢献している。

サリドマイド剤はヒトでは妊娠初期に服用すると重篤な奇形を引き起こす薬害として大きな社会的な問題となったが、妊娠マウスを用いた実験ではその影響が見られなかった。その後、マーモセットでヒトと同様の胎仔の奇形が報告⁷⁾され、これをきっかけに創薬研究におけるマーモセットの有用性が認識されるようになった。創薬研究において、マカク属よりもマーモセットは少量の医薬候補品で有効性・安全性試験が行えるメリットがある。チバガイギー（現ノバルティス）はマーモセットを用いて降圧薬（ディオバ



Fig. 5 Epileptic marmoset.

ン)の開発⁸⁾に成功している。

マーモセットの行動的特徴の多くは高次脳機能に裏付けられている。実際に、3次元的な行動、手指の使用、発達した視覚、高度な認知機能を活かして、脳科学や神経疾患の研究において、マーモセットは最も多く用いられている。例えば、1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MTPT)を投与すると、パーキンソン病と同様の症状を示すため、パーキンソン病モデルとして1980年代から研究が行われ、現在でも新しい治療薬の開発⁹⁾¹⁰⁾に利用されている。筆者らは飼育の過程で、てんかん自然発症マーモセット (Fig. 5)を見出し系統化¹¹⁾し、その原因遺伝子のひとつがPotassium Channel Tetramerization Domain Containing 18 (KCTD18)-like 遺伝子であることを全ゲノム解析により示し¹²⁾、現在はその発症メカニズムを解析している。マーモセットの体重はラットとほぼ同じだが、脳の体積はラットの3~4倍で、マウスやラットなどの齧歯類の全皮質の前頭葉皮質が占める割合は1%未満であるのに対して、ヒトでは28%でマカク属では11%であり、マーモセットでは9%を占めている。このため、これまで精神疾患の研究におけるモデル動物はマウスが主流であったが、今後はマーモセットを用いた研究成果の報告が増えてくると思われる。

再生医療研究においては、ES細胞やiPS細胞からつくられた神経幹細胞をマーモセットの脊髄損傷モデルに移植し、運動機能が回復したことが報告されている¹³⁾¹⁴⁾。

また、繁殖力が高い特徴を活かし、遺伝子改変マーモセットの開発が進められてきた。なおマーモセットの同腹仔は、子宮内で胎盤が融合し臍帯を通して血液（おそらく造血幹細胞）が交換されるため血液キメラとなり、この血球は、ほぼ一生涯同腹仔の体内で産生されるため同腹仔同士は組織移植が可能であるが、遺伝子型の解析には血球ではなく爪を用いることが必要である¹²⁾。2009年に実験動物中央研究所の佐々木らは緑色蛍光タンパク質 (Green Fluorescent Protein; GFP) 遺伝子を導入して発現させた世界初のトランスジェニックマーモセットの作製とその系統化に成功³⁾した。一方でES細胞を用いて標的遺伝子をノックアウトさせることはマーモセットを含む霊長類では難しかったが、佐々木らはゲノム編集技術によりIL-2 receptor common gamma chain 遺伝子の機能を失活させた重症先天性免疫不全症モデルマーモセットの作出¹⁵⁾に成功している。

おわりに

ヒトの疾患メカニズム解析や治療法開発研究のためにはマウスよりヒトと解剖学的、生理学的に類似している霊長類のモデル動物が重要となる。動物愛護の高まりからサル類を用いた動物実験に対する規制や社会的監視が強まっており、実験処置だけでなく飼育環境への配慮も重要となってきた。マーモセットでは十分な飼育スペースの確保とペアやファミリーでの飼育が比較的容易であり、良い飼育環境を提供しやすいことが利点として挙げられる。

参 考 文 献

- 1) 岩本光雄：サルの分類名（その6：マーモセット科）、霊長類研究、4：134-144、1998。
- 2) Davis NC：The susceptibility of marmosets to yellow fever virus. J Exp Med. 52：405-416、1930。
- 3) Sasaki E, Suemizu H, Shimada A, Hanazawa K, Oiwa R, Kamioka M, Tomioka I, Sotomaru Y, Hirakawa R, Eto T, Shiozawa S, Maeda T, Ito M, Ito R, Kito C, Yagihashi C, Kawai K, Miyoshi H, Tanioka Y, Tamaoki N, Habu S, Okano H and Nomura T：Generation of transgenic nonhuman primates with germline transmission. Nature. 459：523-527、2009。
- 4) 伊藤豊志雄：コモンマーモセットの歴史と展望、実験医学、28：3029-3032、2010。

- 5) Abbott DH, Barnett DK, Colman RJ, Yamamoto ME and Schultz-Darken NJ : Aspects of common marmoset basic biology and life history important for biomedical research. *Comparative Medicine*. 53 : 339-350, 2003.
- 6) Yoshimoto T, Takahashi E, Yamashita S, Ohara K and Niimi K : Larger cages with housing unit environment enrichment improve the welfare of marmosets. *Exp Anim*. 67 : 31-39, 2018.
- 7) Poswillo DE, Hamilton WJ and Sopher D : The marmoset as an animal model for teratological research. *Nature*. 239 : 460-462, 1972.
- 8) 木村雅昭, 三谷博信, 磯村八洲男 : アンジオテンシン II 受容体拮抗薬, バルサルタン (ディオバン) の薬理学的特性および臨床効果, *日薬理誌*. 120 : 353-360, 2002.
- 9) Jenner P, Rupniak NM, Rose S, Kelly E, Kilpatrick G, Lees A and Marsden CD : 1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-induced parkinsonism in the common marmoset. *Neurosci Lett*. 50 : 85-90, 1984.
- 10) Ando K, Maeda J, Inaji M, Okauchi T, Obayashi S, Higuchi M, Suhara T and Tanioka Y : Neurobehavioral protection by single dose l-deprenyl against MPTP-induced parkinsonism in common marmosets. *Psychopharmacology (Berl)*. 195 : 509-516, 2008.
- 11) Yang X, Chen Z, Wang Z, He G, Li Z, Shi Y, Gong N, Zhao B, Kuang Y, Takahashi E and Li W : A natural marmoset model of genetic generalized epilepsy. *Mol Brain*. 15 : 16, 2022.
- 12) Yang X, Mao Y, Wang X, Ma D, Xu Z, Gong N, Henning B, Zhang X, He G, Shi Y, Eichler EE, Li Z, Takahashi E and Li W : Population genetics of marmosets in Asian primate research centers and loci associated with epileptic risk revealed by whole-genome sequencing. *Zool Res*. 44 : 837-847, 2023.
- 13) Iwanami A, Kaneko S, Nakamura M, Kanemura Y, Mori H, Kobayashi S, Yamasaki M, Momoshima S, Ishii H, Ando K, Tanioka Y, Tamaoki N, Nomura T, Toyama Y and Okano H : Transplantation of human neural stem cells for spinal cord injury in primates. *J Neurosci Res*. 80 : 182-190, 2005.
- 14) Kobayashi Y, Okada Y, Itakura G, Iwai H, Nishimura S, Yasuda A, Nori S, Hikishima K, Konomi T, Fujiyoshi K, Tsuji O, Toyama Y, Yamanaka S, Nakamura M and Okano H : Pre-evaluated safe human iPSC-derived neural stem cells promote functional recovery after spinal cord injury in common marmoset without tumorigenicity. *PLoS One*. 7 : e52787, 2012.
- 15) Sato K, Oiwa R, Kumita W, Henry R, Sakuma T, Ito R, Nozu R, Inoue T, Katano I, Sato K, Okahara N, Okahara J, Shimizu Y, Yamamoto M, Hanazawa K, Kawakami T, Kametani Y, Suzuki R, Takahashi T, Weinstein EJ, Yamamoto T, Sakakibara Y, Habu S, Hata JI, Okano H and Sasaki E : Generation of a Non-human primate model of severe combined immunodeficiency using highly efficient genome editing. *Cell Stem Cell*. 19 : 127-138, 2016.

(特に重要な文献については、番号をゴシック体で表記している.)

著者プロフィール

高橋 英機 (たかはし えいき)

九州大学教授 (大学院医学研究院実験動物学) 博士 (医学)

◆**略歴** 1970 年神奈川県に生まれる。1994 年北海道大学獣医学部獣医学科卒業。2000 年筑波大学連携大学院医学系研究科博士課程修了。1994 年～2006 年エーザイ株式会社筑波研究所。2001 年～2003 年米国 University of California, Los Angeles (UCLA), Brain Research Institute。2006 年～2019 年理化学研究所脳科学総合研究センター。2012 年～2021 年中国上海交通大学 Bio-X 研究院客座教授。2021 年九州大学大学院医学研究院実験動物学准教授。2023 年 5 月より現職。

◆**研究テーマと抱負** モデル動物を用いた高次脳機能疾患に寄与する遺伝的・環境的要因の解明に取り組むとともに、実験動物医学を基盤にした動物実験の適正な実施を推進します。

◆**趣味** 旅行

Characteristics of Common Marmoset

Eiki TAKAHASHI

Department of Biomedicine, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University

Abstract

Rodent laboratory animals, such as mice and rats, have greatly contributed to biomedical research. While their usefulness will remain unchanged in the future, nonhuman primates also provide excellent models for research to examine disease mechanisms and to assess the safety and efficacy of developing novel therapeutic approaches because of their genetic, metabolic, and physiological similarities to humans. Among nonhuman primates, the common marmoset (*Callithrix jacchus*) is a suitable laboratory animal. The common marmoset has several advantages compared to macaque species, including a smaller body size, availability, easy breeding in captivity, low husbandry costs, fewer zoonotic issues, early sexual maturation, and a short gestation period, indicating that the common marmoset may represent an alternative species to traditional nonhuman primates such as *Cynomolgus* macaque, Rhesus macaque, and Japanese macaque. In addition, the development of transgenic marmosets has become possible. This article provides an overview of the ecology, husbandry, and characteristics of the common marmoset.

Key words : Common marmoset, Model animal, Nonhuman primate