

〈総説〉

ヒト疾患モデル動物としてのコモン・マーモセット

公益財団法人 実中研 高次生理学研究部

佐々木えりか

はじめに

コモン・マーモセット（以下、マーモセット；*Callithrix jacchus*）は、実験動物としての利用が確立する以前から、人類と長い関わりをもつ霊長類である。ヨーロッパでは古くからペットとして飼育されていた記録があり、17世紀イタリアの画家 グイド・レニー による絵画《ヘレネの誘拐》（1631年作）にも、その姿が描かれている。この作品は現在 ルーヴル美術館 に所蔵されており、マーモセットが近代科学以前から人間社会に身近な動物であったことを示す一例である。

マーモセットが実験動物として体系的かつ継続的に用いられるようになったのは1960年代以降であるが、それ以前にも散発的な研究報告は存在する。PubMed において“marmoset”をキーワードに検索すると、最も古い文献は1919年に遡り、その著者は 野口英世 博士である。このことは、マーモセットが20世紀初頭にはすでに医学・生物学研究の対象として注目されていたことを示している。その後、飼育技術および繁殖管理法が確立されたことにより、マーモセットは現在、感染症研究、神経科学、遺伝子改変技術研究など、多様な分野において重要な非ヒト霊長類の実験動物として位置づけられている。

近年、ヒトの健康を人・動物・環境の相互作用として包括的に捉えるOne Healthの概念が、医学・獣医学・公衆衛生分野を横断して重視されている¹⁾。この枠組みにおいては、ヒト疾患の発症機構を正確に理解し、治療法や予防法の開発へとつなげるために、適切な実験動物モデルを選択することが極めて重要である。特に、齧歯類モデルとヒトを含む霊長

類とでは、脳における遺伝子発現様式や生理学的特性が大きく異なる場合が多く、齧歯類モデルのみを用いて高次脳機能や霊長類特有の機能を解析することには限界がある。そのため、これらの特性を適切に再現・評価するためには、非ヒト霊長類モデルの活用が不可欠である²⁾。

本稿では、非ヒト霊長類の実験動物として注目されているコモン・マーモセットに焦点を当て、その生物学的特性、モデルとしての特性、ならびにワンヘルスの観点から見た研究モデルとしての意義について概説する。

マーモセットの生物学的特性

マーモセットは約2600～2700万年前にアフリカ・アジアにいた旧世界ザルの祖先から分岐したと考えられている新世界ザルの一種で、ブラジル北東部の乾燥森林地帯が原産である。成体は350～500g、頭から尾の付け根までの体長約20cmと小型であるため、飼育管理や動物の取り扱いが霊長類の中では比較的容易である（図1、表1）³⁾。マーモセットは、マカク属の非ヒト霊長類と異なり、ヒトに対して危険な人獣共通感染症の自然感染の報告が少ない点も実験動物としての取り扱い容易にしている。例えばBウイルス（*Macacine herpesvirus 1*）はマカク属に常在する人獣共通感染症で、ヒトに感染すると致死となるが、マーモセットはBウイルスを保有しないとされる³⁾。また、エボラウイルスはマーモセットで自然感染の報告はないが、実験感染により致死の疾患が再現され、ワクチン・治療評価モデルとして用いられている^{4,5)}。一方、麻疹や結核などはヒトからマーモセットに感染すると重篤とな



図1 コモンマーモセット。A：白い耳の毛房、長い尻尾が特徴。B：小型の非ヒト霊長類であるマーモセットは500mlのペットボトルと同程度の大きさである。

表1 マーモセットの生物学的特徴

英名	Common Marmoset
学名	<i>Callithrix jacchus</i>
分類	霊長目 真猿亜目 広鼻下目 オマキザル科 マーモセット亜科
原産	ブラジル北東部
体重	350-500 g (成熟個体)
体長	20 cm前後 (頭胴長)
身体特徴	耳の脇の白い房毛, 長い尾 後肢第1指のみ平爪, 他は鉤爪 下顎の切歯が細長い
染色体数	2n = 46
寿命	12-15 年 (20年以上も)
性成熟齢	1.5~2歳
妊娠期間	143-145日
1回産子数	1-3 匹 (4匹以上も)
集団構成	ファミリー (繁殖ペアと子) 父親、兄弟も子育てに参加
行動特徴	昼行性 樹上生活性で素早く3次元的に動く 多彩な音声コミュニケーション 旺盛な好奇心

り、コロニーが全滅することもあるため、飼育時にヒトから感染させないように微生物学的コントロールが重要である。これらのことから、歴史的にマーモセットは、感染症の研究に用いられてきた。

マーモセットは、寿命が7～15年と言われているが、20年生存する個体もあり、加齢に伴う生理変化や慢性疾患の進行を長期的に追跡できる点も大きな利点である。野生では、繁殖ペア（父親、母親）とそのペアから生まれた兄弟からなる家族単位で生活し、父親、

兄弟も新生仔の育児を行う、食物分配行動など、ヒトに近い社会行動を示す。また、昼行性で活動性が高く、多彩な音声コミュニケーション示すことから社会性や認知機能、コミュニケーション行動の解析に適している^{4,6)}。野生では、主に樹液、昆虫、果実、小動物、鳥類の卵などを食する²⁾。樹液は滲出に時間がかかるため、マーモセットは夕暮れ時に切歯で木に傷をつけて翌日に食べる樹液を準備する事が知られており、ヒト以外で唯一、先を見越した行動する動物と言われている。またマ

マーモセットは樹上で3次元的に活発に動くこと、手指の巧緻性が高いことなどから運動解析に適しており、両眼視（立体視）や色の識別が可能など高い脳機能を有するため、脳機能解析のモデルとしても適している。

マーモセットの性成熟は、雄雌ともに生後約1～1.5年とされているが、実際の繁殖開始は生後18ヶ月以降が推奨されている⁷⁾。飼育下において、雌の妊娠および初産は通常2～2.5歳の間に認められる。妊娠期間は約143～145日であり、出産後約2週間で排卵が起こり、次の妊娠が成立するため、約150日間隔で出産する（表2）⁸⁾。しかし近年では、母体への負担軽減および動物福祉の観点から、連続出産を回避する飼育管理が主流となっている。マーモセットのファミリー内では母親となる雌のみが卵巢周期を示す。性成熟に達した雌の仔の卵巢周期は抑制されるため、通常、母親個体のみが妊娠し、近交交配は自然に回避される。マーモセットの産仔数は通常2～3頭であり、同腹仔の胎盤は子宮内で癒着し、血液を交換することから血液キメラとなる。このため、同腹仔同士では組織や臓器の移植が可能である。これらの繁殖特性により、マーモセットは安定したコロニーの確立や遺伝子改変モデル動物の作製に適した霊長類である。

モデル動物としてのマーモセット

マーモセットは、感染症研究において長年利用されてきた実績を有するが、生理学的・解剖学的観点からも、代謝、内分泌、免疫系においてヒトとの類似性が高い霊長類である。実際、ヒト由来のサイトカインやホルモンがマーモセットにおいて交差反応することが知られており、ヒト疾患の病態を反映した解析が可能である^{9,10)}。また、霊長類特有の発達した前頭前野や視覚野を有し、MRIやfMRIなどの画像解析技術を用いた非侵襲的評価が可能である¹¹⁻¹³⁾。これにより、マウスモデルでは解析が困難であった高次神経機能の評価や、発達および加齢に伴う脳構造変化の解析が可能となり、近年、脳科学分野におけるマーモセットの活用が急速に拡大している。実際に、我が国および米国では、マーモセットが脳科学研究の国家プロジェクトにおけるモデル動物として位置づけられている。

前述したように、マーモセットは霊長類の中でも繁殖効率が高く、体外受精、顕微受精、胚移植などの生殖工学技術が確立されている¹⁴⁾。これらの技術基盤を背景として、レンチウイルスベクターによるトランスジェニック個体の作製技術が確立された（図2）¹⁵⁾。一方で、従来のレンチウイルスベクターを用いたトランスジェニック技術には、マウスで広く用いら

表2 実験動物の繁殖学的特性

	マウス	マーモセット	マカクザル
性成熟	8週	1～1.5年	3～4年
産仔数/回	6～8匹	2～3匹	1頭
妊娠期間	20日	145～148日	175～180日
分娩間隔	20～28日	154～157日	約550日
年間産仔数	36～48匹	4～6匹	<1匹
生涯分娩回数	5～6産	20～30産	10～12産
生涯産仔数 （概算）	36～48匹	40～80匹*	10～12匹

* 連続で出産した場合。近年は、母体保護、動物福祉の観点から、連続した妊娠・出産は避けられることが推奨されている。

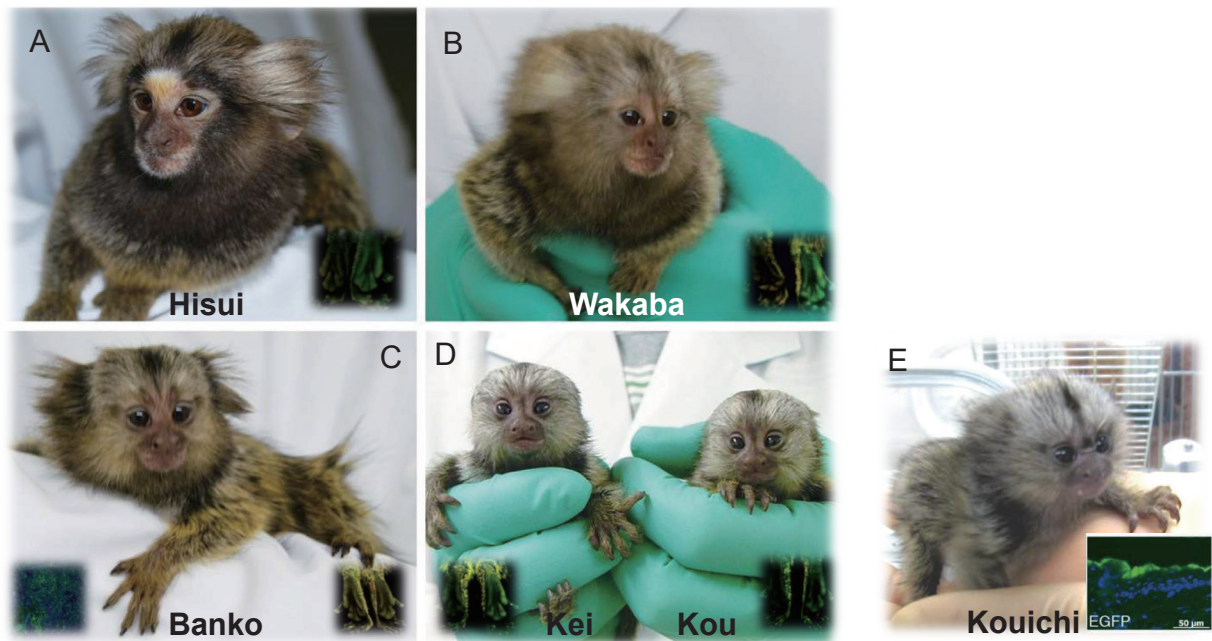


図2 レンチウイルスベクターを用いてGFP遺伝子を導入した トランスジェニックマーモセット。A-D: 得られたF0個体。マーモセット受精卵の囲卵腔にレンチウイルスベクターを注入し、遺伝子を導入した。計5頭の遺伝子改変個体が得られた。E: 雄の産子（Kou）から導入遺伝子が次世代に伝達することが示された。他の個体も次世代への導入遺伝子の伝達を示されている。

れている標的遺伝子ノックアウトモデルの作製が困難であることや、5 kb を超える長鎖遺伝子の導入が制限されるといった課題が存在していた。特に、キメラ形成能を有する ES 細胞が樹立できない霊長類においては、標的遺伝子ノックアウトモデルの作製は長らく困難とされてきた。しかし、ゲノム編集技術の登場により、この状況は大きく変化した。ゲノム編集技術では、受精卵に内在する標的遺伝子を直接改変することが可能であり、ES 細胞を介する必要がないためである。我々の研究グループは、interleukin-2 受容体共通 γ 鎖遺伝子をゲノム編集によりノックアウトした免疫不全マーモセットの作製を報告した¹⁶⁾。この際、マーモセット受精卵における内在性標的遺伝子の改変を高効率に達成するため、Zinc Finger Nuclease、transcription activator-like effector nucleases (TALENs)、clustered regularly interspaced short palindromic repeats (CRISPR)/CRISPR-associated protein 9 (Cas9) といった複数のゲノム編集ツールについて、ゲノム編集効率のスクリーニングを行った (図3)。その結果、出生個体の大部分が目的とする表現型

を呈するような最適条件を確立し、第一世代から免疫不全表現型を示すマーモセットの作製に成功した¹⁶⁾。これは、繁殖効率の高いマーモセットであっても次世代個体を得るまでに約2～2.5年を要するという制約の中で、第一世代の個体を疾患モデルとして評価可能とする点で、研究推進上きわめて重要な意義を有している。このゲノム編集効率は、標的遺伝子によって異なるため、毎回実施する必要がある。

近年、我々はゲノム編集を用いて、アルツハイマー病モデルを開発したが、マーモセットは、行動解析、三次元トラッキング、音声解析、画像診断、血液・糞便解析を統合した多次元表現型解析が可能であり、個体の一生にわたる病態変化を縦断的に評価できる点は、マーモセットモデルの大きな強みであり、ヒトと類似した分子病態が再現されており、疾患発症機構の解明や治療介入時期の検討において有用なモデルとなることが期待されている。^{12,13,17,18)}。

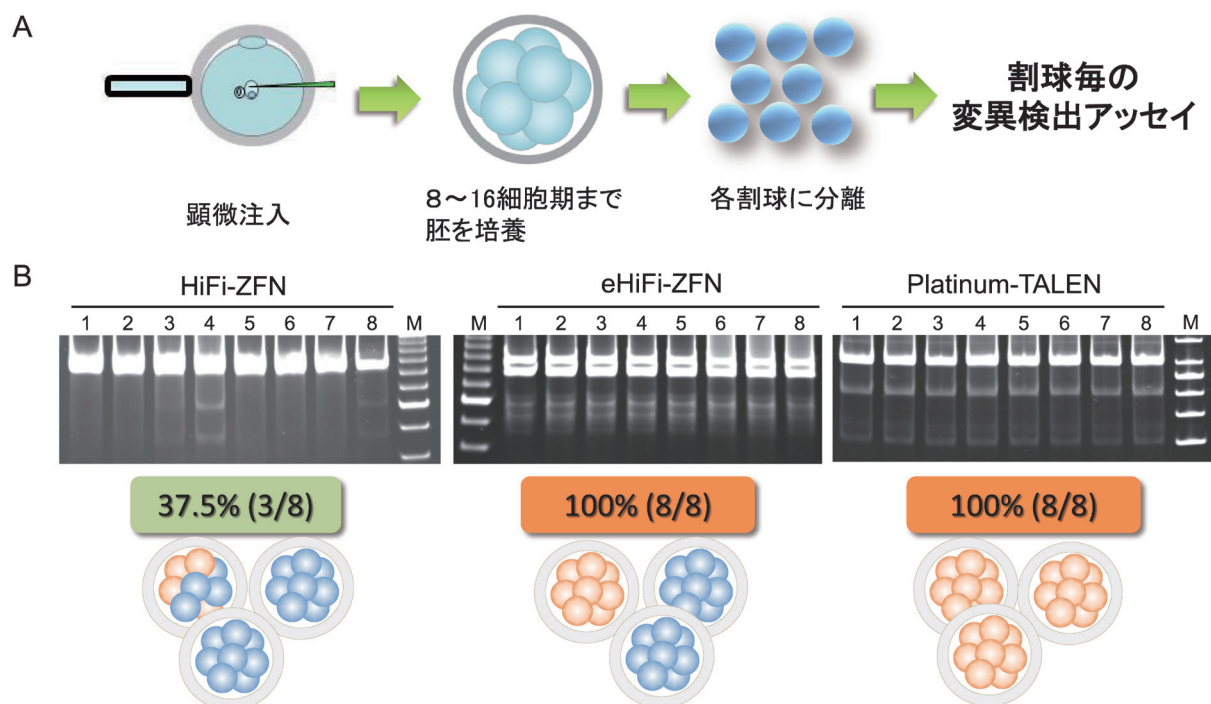


図3 マーモセット胚におけるゲノム編集ツール別のモザイク率の検討。A:ゲノム編集ツールを注入した受精卵を割球分割期胚まで培養し、1割球毎に分離し、割球レベルでゲノム改変が生じているかを解析することによりモザイク率を検討する。B; HiFi-ZFN, eHiFi-ZFNおよびPlatinum-TALENを注入した胚の割球検査の結果。それぞれの数字がゲノム改変が確認された割球の割合。水色の割球は、ゲノムの改変が認められなかった割球、オレンジ色がゲノムの改変が認められた割球を示す。

最後に：マーモセットのワンヘルスの意義

ワンヘルスの視点から見ると、マーモセット研究はヒト医療のみならず、動物福祉や感染症制御とも密接に関連している。人獣共通感染症を有さない、微生物学的に統御された個体を用いることで、安全性と倫理性を担保した研究の実施が可能となる。また、動物に過度な侵襲を与えない解析手法の確立は、福祉の向上と科学的妥当性の両立につながる。

これらの研究成果は、ヒト疾患の発症機構の理解を深めるのみならず、先制医療や個別化医療の基盤形成にも寄与するものであり、ヒトと動物、環境の健康を統合的に守るワンヘルスの理念を具現化するものである。以上より、コモン・マーモセットは、基礎研究から臨床応用、社会実装を橋渡しするワンヘルスの意義を持つ、重要なヒト疾患モデル動物と言える。

参考文献

- 1) Destoumieux-Garzon D, Mavingui P, Boetsch G, Boissier J, Darriet F, Duboz P, et al.: The One Health Concept: 10 Years Old and a Long Road Ahead. *Front Vet Sci* 2018;5:14.
- 2) Abbott DH, Barnett DK, Colman RJ, Yamamoto ME, Schultz-Darken NJ: Aspects of common marmoset basic biology and life history important for biomedical research. *Comp Med* 2003;53:339-50.
- 3) Huff JL, Barry PA: B-virus (Cercopithecine herpesvirus 1) infection in humans and macaques: potential for zoonotic disease. *Emerg Infect Dis* 2003;9:246-50.
- 4) Mansfield K: Marmoset models commonly used in biomedical research. *Comp Med* 2003;53:383-92.
- 5) Smither SJ, Nelson M, Eastaugh L, Nunez A, Salguero FJ, Lever MS: Experimental Respiratory Infection of Marmosets (*Callithrix jacchus*) With Ebola Virus Kikwit. *J Infect Dis* 2015;212 Suppl 2:S336-45.
- 6) Eliades SJ, Miller CT: Marmoset vocal communication: Behavior and neurobiology. *Dev Neurobiol* 2017;77:286-99.

- 7) Weichbrod RH, Kling MA, Thompson GA. Management of Research Animal Breeding Colonies. In: Weichbrod RH, Kling MA, Thompson GA, editors. Management of Animal Care and Use Programs in Research, Education, and Testing. 2nd ed: CRC Press, Boca Raton, FL; 2018.
- 8) Tardif SD, Smucny DA, Abbott DH, Mansfield K, Schultz-Darken N, Yamamoto ME: Reproduction in captive common marmosets (*Callithrix jacchus*). Comp Med 2003;53:364-8.
- 9) Kireta S, Zola H, Gilchrist RB, Coates PT: Cross-reactivity of anti-human chemokine receptor and anti-TNF family antibodies with common marmoset (*Callithrix jacchus*) leukocytes. Cell Immunol 2005;236:115-22.
- 10) Hibino H, Tani K, Ikebuchi K, Wu MS, Sugiyama H, Nakazaki Y, et al.: The common marmoset as a target preclinical primate model for cytokine and gene therapy studies. Blood 1999;93:2839-48.
- 11) Hikishima K, Sawada K, Murayama AY, Komaki Y, Kawai K, Sato N, et al.: Atlas of the developing brain of the marmoset monkey constructed using magnetic resonance histology. Neuroscience 2012.
- 12) Yurimoto T, Seki F, Yamada A, Okajima J, Yambe T, Takewa Y, et al.: Development of a noninvasive olfactory stimulation fMRI system in marmosets. Sci Rep 2024;14:17830.
- 13) Seki F, Yurimoto T, Kamioka M, Inoue T, Komaki Y, Iriki A, et al.: Development of a non-invasive novel individual marmoset holder for evaluation by awake functional magnetic resonance brain imaging. J Neurosci Methods 2025;417:110390.
- 14) Sasaki E: Prospects for genetically modified non-human primate models, including the common marmoset. Neurosci Res 2015;93:110-5.
- 15) Sasaki E, Suemizu H, Shimada A, Hanazawa K, Oiwa R, Kamioka M, et al.: Generation of transgenic non-human primates with germline transmission. Nature 2009;459:523-7.
- 16) Sato K, Oiwa R, Kumita W, Henry R, Sakuma T, Ito R, et al.: Generation of a Nonhuman Primate Model of Severe Combined Immunodeficiency Using Highly Efficient Genome Editing. Cell Stem Cell 2016;19:127-38.
- 17) Sato K, Sasaguri H, Kumita W, Sakuma T, Morioka T, Nagata K, et al.: Production of a heterozygous exon skipping model of common marmosets using gene-editing technology. Lab Anim (NY). 2024;53:244-51.
- 18) Yurimoto T, Kumita W, Sato K, Kikuchi R, Oka G, Shibuki Y, et al.: Development of a 3D tracking system for multiple marmosets under free-moving conditions. Commun Biol. 2024;7:216.

Common Marmoset, a Human Disease Model Animal

Division Director, Division of Advanced Physiology
Central Institute for Experimental Medicine and Life Sciences

Erika Sasaki

The common marmoset (*Callithrix jacchus*) is an increasingly crucial non-human primate model that bridges the gap between rodent studies and human medicine. Due to its small body size, high reproductive efficiency, complex social behavior, and advanced cognitive and sensory functions, the marmoset is particularly well-suited for studies of brain function, aging, and chronic disease. From a One Health perspective, marmosets offer additional advantages, including a low risk of naturally occurring zoonotic infections and the feasibility of maintaining microbiologically controlled colonies, enhancing both biosafety and animal welfare. Recent advances in reproductive engineering and genome-editing technologies have enabled the generation of genetically modified marmoset models that recapitulate human disease mechanisms, allowing for longitudinal, non-invasive phenotyping across the lifespan. Together, the common marmoset is a significant animal model for human diseases, possessing One Health significance by bridging basic research with clinical applications and societal implementation.

Key words: Common Marmoset, Non-human primate model, Genome editing, Neuroscience, Animal welfare