

3.2 附属施設

3.2.1 人類進化モデル研究センター

霊長類研究所では、7 種約 1100 頭の研究用サル類を飼育している。人類進化モデル研究センターは所内の各種研究の支援やナショナルバイオリソースプロジェクト(NBRP ニホンザル)へのサルの供給のために、施設整備、各種母群の維持、飼育・繁殖、健康管理をおこなうとともに、これらのサルについての種々の研究を推進している。各々の専門性を活かし、飼育管理業務だけではなく、施設管理、データベースの構築・維持、検査業務等、多方面にわたって所内の活動を支援している。

平成 12 年度より開始した、熊本サルクチュアリおよび日本モンキーセンターの獣医師との合同カンファレンスは、さらに京都大学ウイルス・再生医科学研究所の獣医師を加え、二月に 1 度の割合で実施した。また、平成 16 年度からは日本モンキーセンター獣医師との連携を深め、一月に一度程度の割合で、手術のサポートを行った。

ニホンザル NBRP に関しては別途記載があるので、その項目を参照されたい。

人事に関しては、以下の通りである。2019 年 4 月より特定研究員の村田めぐみ、7 月より技能補佐員の高瀬こがみ、10 月より技能補佐員の宮嶋智子を雇用した。また、2019 年 4 月に技能補佐員の岩田和子、5 月に技能補佐員の熊澤友里華、6 月に技術職員の石上暁代、10 月に技能補佐員の清水綾子、2020 年 3 月に特定研究員の関洋平が退職した。

<研究概要>

霊長類モデルを用いた HIV 感染症根治のための基盤研究

関洋平、鷺崎彩夏、村田めぐみ、Wei Keat Tan、Anastasiia Kovba、Satyajit Biswas、辻薫、明里宏文

本研究では、HIV 感染症の根治治療法創出に向けた試みとして、HIV 抵抗性遺伝子を導入した iPS 細胞由来造血幹細胞(iHSC)移植療法、および ART 及び Latency-reversing agent (LRA) 投与によるリザーバー縮減法、について前臨床 POC 試験実施のための各種最適化条件検討を行った。他方、HIV 潜伏感染霊長類モデルを用いて、上記の根治治療法に関するより詳細な定量的評価を行うため、リンパ組織における HIV リザーバーの動態を明らかにする。

－ ART 及び cLRA 投与によるリザーバー縮減法：これまでに、PKC 活性化薬であるアプシシアトキシンの新規誘導体である 10MA-1 (ブリオスタチンと比べ低毒性かつ大量合成が容易：京都大学・入江教授との共同研究) が、BET 阻害薬である JQ-1 との併用による相乗効果で潜伏 HIV 感染細胞株からの強力な HIV 誘導活性を示すにも関わらず、その低炎症応答を両立できることを明らかにした。現在、健常サル個体における LRA および ART 投与による薬物動態試験およびサル個体への安全性に関する検証実験を実施している。これらの結果に基づき、今後 10MA-1、JQ-1 単剤および併用での投薬による HIV 潜伏感染ザルの末梢血およびリンパ節における HIV 誘導能やその動態について検討を行う予定である。

－ iPS 技術とゲノム編集技術を応用した CCR5 Δ 32 造血幹細胞の移植療法：これまでに、サル iPS 細胞から造血幹細胞やリンパ球、マクロファージへの分化誘導を可能とする新たな手法を確立した。ゲノム編集技術を応用して HIV-1 感染リセプターである CCR5 の機能欠損変異 (Δ CCR5) およびマーカー遺伝子をサル iPS 細胞へ導入し、クローン選抜評価を経て、 Δ CCR5 導入 iPS 細胞由来造血幹細胞 (Δ R5-iHSC) がまもなく完成する。 Δ R5-iHSC の最終確認後、サル個体への自家移植パイロット実験を開始する。

－ HIV 根治に資する、HIV リザーバーの組織分布および比較定量解析法に関する研究：HIV 感染霊長類モデルの詳細解析により、①獲得免疫の協調的応答によりエリートコントローラーに類似した潜伏感染状態となること、②リンパ節胚中心の濾胞性ヘルパー T 細胞 (Tfh) において HIV 複製が持続していること (いわゆる「active reservoir」)、③リンパ節における vRNA:vDNA 比 (R:D 比) および感染性 HIV 定量法 (qVOA) による active reservoir size を再現良く、高感度に、かつ経時的に定量する方法論を確立したこと、④潜伏感染期における R:D 比と qVOA で示される active reservoir size が制御免疫の解除による HIV 再活性化や持続感染状態への移行 (loss of control) を反映していること、を初めて明らかにした。当該霊長類モデルは、HIV 潜伏感染のメカニズム解明のみならず、根治療法の評価モデルとして非常に有用と考えられた。

新規 B 型肝炎ワクチン開発に関する研究

鷺崎彩夏、村田めぐみ、関洋平、辻薫、明里宏文

本研究では、より中和効果の高い抗体を誘導可能な HBV ワクチンの開発を目標としている。既存のワクチン抗原と比較してより多くの中和エピトープを含む preS1-HBs 領域全長の組換え蛋白質 (L 蛋白) ワクチンをアカゲザルに接種したところ、HBs 領域に対する中和抗体に加えて、既存のワクチンでは誘導されなかった Pre-S1/2 領域に対する優れた中和抗体誘導が確認された。また、血液内科学および病理学的所見より、L+K3-SPG ワクチン接種サル個体において有意な異常所見は認められなかったことから、当該ワクチン接種プロトコルの安全性が示された。

ニホンザルにおける STLV-1 母子感染に関する研究

村田めぐみ、鷲崎彩夏、関洋平、Wei Keat Tan、辻薫、Anna Hu、森本真弓、兼子明久、夏目尊好、鈴木樹理、明里宏文

これまでの研究より、ニホンザルは高頻度に HTLV-1 の近縁ウイルスである STLV-1 に感染していること、コホート解析により高感染頻度の主たる原因は個体群での生活様式や多夫多妻の繁殖様式といったニホンザルの生態によることが明らかとなっている。今年度は、STLV-1 母子感染様式について検討を行った。すなわち、STLV-1 感染母ザルとその産児における長期フォローアップ解析を行った結果、STLV-1 母子感染の頻度は出生後 3 年間で約 20%とヒトの場合とほぼ同程度であった。このことは、放飼場で飼育されているニホンザルを対象とした調査において、2-3 歳児では 50%弱の陽性率となっている結果と矛盾する。この原因について今後更なる解析が必要であろう。興味深いことに、プロウイルス陽性子ザルのうち 1 例は生後 3 年の時点でもなお STLV-1 抗体陰性であった。このことから、母子感染の評価においては抗体および PVL の両方の測定が必要であることが示された。

破傷風ワクチンの有効性評価に関する研究

村田めぐみ、兼子明久、森本真弓、明里宏文

これまでに繰り返し破傷風の発症例が認められている第 3 放飼場のインド群アカゲザルについて、サル個体のみならず、飼育作業員・研究者の安全・安心を確保するため、2015 年より第 3 放飼場アカゲザル全頭への破傷風トキソイドワクチン接種を実施した。その結果、昨年度の調査において、2015 年および 2016 年の 2 回ワクチン接種により全ての個体が破傷風抗体陽性となったことを明らかにした。本年度は、ワクチン接種群における破傷風抗体価の経年変動を調査した。その結果、2 回ワクチン接種から 3 年を経過しても全ての個体において有効な破傷風抗体価が見られた。興味深いことに、予想に反し比較的老齢の個体群において、むしろ抗体価が上昇している例が多く認められた。第 3 放飼場のインド群アカゲザルでは近年まで破傷風の発症例が認められていたことから、破傷風菌芽胞に土壌が汚染されていると考えられるが、今回の結果よりワクチン接種個体が破傷風菌に再暴露したことでブースター効果が生じ抗体価上昇に繋がった可能性が考えられた。ワクチン接種後、同群では破傷風発症例が見られていないことから、本ワクチン接種による有効性が改めて実証された形となった。この成果により、既にセンターではインド群アカゲザル 1 歳齢及び 2 歳齢でのワクチン接種をルーチン化している。今後、引き続きワクチン接種群の破傷風抗体価のフォローアップを行い、ワクチン接種後どの程度の年数経過により抗体応答が減弱し有効な抗体価を維持出来なくなるのかを調べることにより、ワクチン追加接種の必要性について検討する予定である。

新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) 感染判定系の確

村田めぐみ、明里宏文

現在パンデミックとなっている新型コロナウイルス感染症の原因ウイルス SARS-CoV-2 は、アカゲザルやカニクイザルへの実験接種により感染が成立しヒトと同様の症状を呈することが明らかにされている。このことから、霊長研内で SARS-CoV-2 感染のヒトから飼育サル、サル間、さらにサルからヒトへの感染が生じる可能性が危惧される。霊長研内でのサル感染拡大を防ぐためには、感染が疑われるサルの迅速な対応が求められるが、公的および民間検査機関でのサル個体を対象とした PCR 検査は期待出来ない状況である。これを受けて我々は、in-house Cov-2 検査システムを確立した。国立感染症研究所が作成した病原体検出マニュアルに基づき、CoV-2 の遺伝子領域 2 か所、open reading frame 1a (ORF1a) および spike (S) を特異的に検出する nested RT-PCR 法を行った。PCR の陽性コントロールとしては、CoV-2 の遺伝子領域 2 か所、ORF1a 及び S を 1st-PCR の primer を用いて増幅した DNA fragment (国立名古屋医療センターより分与)、および CoV-2 感染 Vero 細胞より抽出したウイルスゲノム RNA (神奈川衛生研究所より分与) を用いた。これらによる条件検討を行った結果、既に報告されたアカゲザル SARS-CoV-2 実験感染における鼻咽頭スワブ中ウイルス量に関するデータを踏まえ、感染有無の判定用として実用レベル (100-200 copies/assay) の SARS-CoV-2 ウイルス遺伝子検出系を確立できた。なお、実際の被疑検体での検査では、

本法により陽性となった検体はさらにウイルスゲノムシーケンス解析により確認を行う予定である。

サル類のストレス定量および動物福祉のための基礎研究

鈴木樹理、兼子明久、山中淳史

飼育環境でのストレス反応を定量することとその軽減策の検討のために、非侵襲性の慢性ストレスモニタリングの試料として体毛に着目し、マカク類体毛中コルチゾルの測定法確立及び基礎データの収集を行っている。

マカクザルコロニーにおける研究の基盤となる血縁関係の把握と遺伝的多様性の把握

田中洋之、森本真弓

NBR プロジェクトで 2018 年および 2019 年に生まれた個体を中心に父子判定を行った。また、新たにマイクロサテライト DNA7 遺伝子座 (D19S582、D1S548、D10S611、D6S493、D18S537、D4S2365、D20S484) の遺伝マーカーを追加し、父仔判定が困難だった個体の解析を始めた。また、過去に遡って父仔判定を実施するための準備を進めた。

一方、2019 年 9 月、第 2 キャンパスに野生ニホンザルの侵入があったため、その個体の糞から Amelogenin 遺伝子の分析による性判別、および mtDNA の D-loop 領域約 1,200 bp の分子系統分析を行った。その結果、侵入ザルは岐阜県郡上八幡市付近の群れから移動してきたハナレオスと結論づけられた。

南アジアおよび東南アジア産霊長類の保全遺伝学、ニホンザルの集団遺伝学的研究

田中洋之、H Nautiyal、MA Haffman (社会進化分野)、川本 芳 (日本獣医生命科学大学)、森光由樹 (兵庫県立大学自然・環境科学研究所)、濱田 穰 (進化形態分野)

社会進化分野大学院生 Nautiyal 氏と共同でネパールラングール (*Semnopithecus schistaceus*) の mtDNA 分析を行った。研究対象群のアダルトオス全個体および大部分のアダルトメス合わせて 32 個体について、チトクローム b 遺伝子全長と D-loop 全長を含む約 2.4 kb の塩基配列を解読し、7 個のハプロタイプをみいだした。さらに約 30 個体について D-loop 全長約 1200 bp を決定し、対象群の遺伝構造を明らかにし、メスの社会的ネットワークとの関連を考察した。得られた結果は、Nautiyal 氏の学位申請論文の一部として発表されることになった。

スリランカのグレイラングールの分子系統地理学の研究を進めるため、2020 年 3 月に中部州および北中部州にてラングールの分布調査と糞試料採集を行った。

共同利用研究では、Aye Mi San 氏とともにミャンマー北部および西部のアカゲザル (*Macaca mulatta*) の mtDNA の分析結果を、2020 年 2 月にインドで行われた第 7 回アジア霊長類シンポジウムにて発表した。スローロリスの保全遺伝学的研究については、2019 年 10 月に来日した Wirdateti 氏とインドネシアに生息する 3 種 (*Nycticebus coucang*, *N. menagensis* および *N. javanicus*) 35 頭についてチトクローム c 酸化酵素サブユニット 1 の塩基配列を決定した。ブータン王国の Tshewang Norbu 氏が 2020 年 1 月来日し、ブータン東部 Sakten 由来のアッサムモンキー (*Macaca assamensis*) 24 頭の DNA 抽出と mtDNA の D-loop 領域の塩基配列決定を共同で行った。

第 35 回日本霊長類学会大会自由集会「絶滅が危惧されるニホンザル地域個体群とは何か? ~地域絶滅と交雑問題から考える~」にて、コメンテーターとして、分布が分断されるニホンザルの地域個体群間の遺伝的交流を把握する重要性を指摘した。

動脈硬化症アカゲザルモデルの開発

田中洋之、森本真弓、夏目尊好、愛洲星太郎、鈴木樹理

名古屋文理大学・日比野教授、竹中名誉教授との共同研究で、動脈硬化症アカゲザルモデルの開発に関する研究を継続した。コレステロール(CH)添加飼料の給餌によりヒトの難病レベルの血中 CH 上昇が観察されるアカゲザル 2 個体について、CH 上昇の原因遺伝子の特定を試みた。この 2 個体と血縁のある 1 個体を対象に全ゲノム検索を行い、ヒトの高 CH 血症の原因遺伝子および LDLR の合成に関与する遺伝子について遺伝子変異 (SNP) の検索を行った。非同義置換や挿入、スプライス部位の SNP で、高 CH 血症を示した 2 頭にのみ共通する SNP は 16 箇所あった。このことから、LDLR Cys82Tyr 変異を持つ 8 頭と、正常個体 4 頭についてこの 16 個の SNP 領域を PCR 法で増幅し、塩基配列決定を行った。その結果、MPTPS2 遺伝子に Val241Ile 変異(G→A)を引き起こす変異がこの 2 頭のみに見出された。MBTPS2 遺伝子は細胞内 CH 濃度が充分高くなるまで LDLR 遺伝子の転写活性を上昇させる。従って、この変異により活性が低下した場合には LDLR の mRNA 量が低下し LDL 受容体の数が少なくなり、血中 CH 値が高くなることが考

えられる。

ニホンザル心疾患の集団遺伝学的解析（予報）

田中洋之、澤田悠斗、兼子明久、宮部貴子、鈴木樹理

ニホンザル嵐山群で見つかった肥大型心筋症は家系集積性を示したため、ヒトと同様に遺伝的要因が疑われた。ヒトにおいては、多岐にわたる遺伝子の変異（SNP）が病気と関連があると考えられているが、とりわけ Myosin binding protein C cardiac (MYBPC3) と Myosin heavy chain 3 (MYH7) の遺伝子に病原性 SNP が多数みられる。そこで、予備的に心疾患と診断されたサルおよび健常個体計 16 頭を対象に、MYBPC3 のエクソン 15 及び 17 の塩基配列を決定し、ヒトの相同領域と比較し病原性 SNP の有無を観察した。ヒト患者のエクソン 15 には MYBPC3 タンパクの機能を変化させるミスセンスにつながる SNP があるが、サルの心疾患個体は病原性 SNP を持っていなかった。エクソン 17 にはヒト心疾患の病原性 SNP が 6 個ある。しかし、調べたサル全頭でエクソン 17 の塩基配列は一致し、この領域はサルの心疾患には関係がないと思われた。

サル類の痛みに関する多面的研究

Vanessa Gris、宮部貴子、兼子明久、鈴木樹理、岡本宗裕、牟田佳那子（東京大学）、西村亮平（東京大学）、Danie Mills（University of Lincoln）

ニホンザルにおいて、表情による疼痛評価の検討をおこなった。他の研究目的の開腹手術の前後にビデオ撮影をおこない、そのビデオを解析した。2019 年 6 月の国際環境エンリッチメント会議で発表予した。その後、動画数を増やして解析を続けている。ビデオから静止画を抽出し、表情解析をおこなっている。さらに、ビデオから行動解析をおこなっている。

サル類及びチンパンジーの麻酔に関する臨床研究

宮部貴子、兼子明久、山中淳史、前田典彦、鈴木樹理、友永雅己（思考言語）、松沢哲郎（高等研究院）、Douglas Eleveld (University Medical Center Groningen), Anthony Absalom (University Medical Center Groningen), 矢島功（防衛医科大学校）、増井健一（昭和大学）

サル類やチンパンジー等の麻酔の質を向上させるために、麻酔に関する臨床研究をおこなっている。他の研究や、検診、治療等の目的で麻酔をする際に、麻酔時間や呼吸循環動態に関するデータを収集している。チンパンジーの麻酔の質を向上させるため、静脈麻酔薬プロポフォール（Propofol）の投与方法について検討をおこなった。チンパンジーにおいては、ヒトの薬物動態に基づく目標制御投与（Target Control Infusion TCI）ポンプをそのまま用いて安定した麻酔が得られることが明らかになった。現在論文執筆中である。

鎮痛薬の母集団薬物動態解析に関する研究

Vanessa Gris、宮部貴子、兼子明久、矢島功（防衛医科大学校）、増井健一（昭和大学）、鈴木樹理

ニホンザルにおいて、麻薬性鎮痛薬フェンタニルの単回投与後の継時採血実験をおこなった。現在、血中濃度測定中である。血中濃度が得られ次第、母集団薬物動態モデルを作成し、適切な投与方法を検討する。

サル類の自然発症疾患に関する研究

兼子明久、澤田悠斗、宮部貴子、鈴木樹理

サル類およびチンパンジーの自然発症疾患について研究している。ボンネットモンキーの糖尿病およびチンパンジーにおけるクモ膜下出血等について、臨床症状、臨床経過、各種臨床検査の結果（血液検査、CT、MRI、超音波など）、および病理検査の結果を詳細に検討（共同利用・共同研究 2019-B-38）し、論文執筆中である。また、心疾患に関する共同研究（共同利用・共同研究 2019-A-29）に関連して胸部 X 線撮像法の改良を検討している。

ニホンザルおよびコモンマーモセットの Facial Action Coding System の開発

Catia Correia Careiro、宮部貴子

Facial Action Coding System（FACS）とは、表情筋の動きに基づき、表情を体系的に表す解析ツールである。ヒト FACS は確立しており、チンパンジーやアカゲザルの FACS も公表されている。我々は、ニホンザルおよびコモンマーモセットにおいて FACS を作成するため、それぞれの種で様々な表情をビデオ撮影し、1 コマごとに解析をおこなった。

ニホンザルの引越しに伴うストレスの評価

Nelson Broche, Vanessa Gris, 橋本直子、宮部貴子、Michael Huffman, 鈴木樹理

生命連鎖棟改修のために実験棟 3-1 から検疫舎に引越ししたニホンザル 10 個体について、ビデオ撮影および糞便の採取をおこなった。引越し後には、追加の環境エンリッチメントとしてフィーダーや遊具を週 2 回のローテーションに増やした。今後、コルチゾール測定をすすめる予定である。

人類進化モデル研究センターセミナー (CHEMR seminar)

第 1 回 2019 年 4 月 12 日 永井真一 (東京都医学総合研究所)

「ニホンザルの施設の紹介と飼育形態、麻酔管理」

第 2 回 2019 年 5 月 27 日 川本 芳 (日本獣医生命科学大学獣医学部)

「房総半島のニホンザル交雑をめぐる見直し作業の進捗報告」

「中国雲南省の金絲猴公園訪問記」

第 3 回 2019 年 6 月 17 日 Vanessa N. Griss, DVM, MSc

“Facial Expressions of Acute Pain in Japanese Macaques: development of an assessment tool”

“Review of pain facial expression in laboratory animals”

第 4 回 2019 年 9 月 9 日 兼子 明久

「鞭虫の撲滅を目指して」

第 5 回 2019 年 10 月 21 日 橋本 (須田) 直子

「非ヒト霊長類における行動管理の実践」

第 6 回 2019 年 11 月 5 日 Prof. Marcelo J. Kuroda, MD, PhD (カリフォルニア霊長類センター)

「カリフォルニア霊長類センターの紹介」

第 7 回 2019 年 11 月 25 日 澤田悠斗

「免疫介在性貧血のイヌにおける、フローサイトメトリー法による抗赤血球抗体の測定」

「研究計画：ニホンザルの肥大型心筋症における遺伝的要因の解析」

第 8 回 2019 年 12 月 16 日 黒澤 拓斗 (北海道大学獣医学部繁殖額教室)

「ニホンザルにおけるプロゲステロン作動薬による月経周期同期化」

第 9 回 2020 年 1 月 27 日 後藤 幸織 (認知学習分野)

「放飼場ニホンザルのモノアミン・ホルモンプロファイリング」

業務報告会

第 2 回 霊長類研究所技術部業務報告会、橋本直子「『健康なサル類の供給および実験利用を目的とした福祉的配慮』～行動管理の取り組み～」、夏目尊好「小型ザル類の繁殖業務」、森本真弓「動物使用ならびにマカクザルの繁殖に関する業務について」、前田典彦「霊長類研究所における配分・繁殖業務および動物福祉への配慮について」、2020/1/24

技術支援 (所外)

兼子明久・橋本直子 サルの診療・飼育業務に関するレクチャーおよび技術支援@千葉市動物公園

兼子明久 かみね動物園@日立；チンパンジー歯科治療技術支援 2019/8/24-25

兼子明久 タイ霊長類センター@サラブリ；技術支援、研究打ち合わせ、施設見学 2020/1/12-17

愛洲星太郎・夏目尊好 サル麻酔、捕獲作業見学、淡路島モンキーセンター 2019/12/17-18

前田典彦 「「A Good Death? 安楽死法の現在」企画・口頭発表座長 日本実験動物技術者協会 第 53 回 松山総会 2019/10/24-26

出張・研修

橋本直子・前田典彦 京都大学実験動物管理セミナー、京都大学医学部、2020/1/31

橋本直子 第 8 回 予防衛生協会講習会『実験動物を取り巻く環境・パート 1』、つくばイノベーションプラザ、2020/2/7

兼子明久・夏目尊好 日本クレア@八百津；マーモ採精研修、情報交換 2019/5/23

兼子明久・前田典彦 第14回国際環境エンリッチメント会議@京都；参加 2019/6/24
 前田典彦 第23回一般社団法人予防衛生協会セミナー 2019/11/30
 兼子明久 緑書房獣医学セミナー@品川；参加 2019/12/1
 兼子明久・橋本直子 実験動物中央研究所@川崎；施設見学、情報交換 2019/12/5
 森本真弓 京都大学ウイルス研究所@京都；破傷風抗体検査 技術習得、2019/12/25-26
 兼子明久 獣医内科学アカデミー2020@みなとみらい；参加 2020/2/21-23

<研究業績>

原著論文

Hirata A, Kaneko A, Sakai H, Nakamura S, Yanai T, Miyabe-Nishiwaki T, Suzuki J (2019) T-cell/histiocyte-rich large B-cell lymphoma of the larynx in a juvenile Japanese macaque (*Macaca fuscata*). *Journal of Comparative Pathology* 169, 1-4.

Jones DN, Ruiz CA, Raghanti MA, Tosi AJ, Tanaka H, Goto Y (2020) Monoamine oxidase polymorphisms in rhesus and Japanese macaques (*Macaca mulatta* and *M. fuscata*). *Journal of Chemical Neuroanatomy* 103: 101726. <https://doi.org/10.1016/j.jchemneu.2019.101726>

Koide R, Yoshikawa R, Okamoto M, Sakaguchi S, Suzuki J, Isa T, Nakagawa S, Miura T, Miyazawa T (2019) Experimental infection of Japanese macaques with simian retrovirus 5. *J. Gen. Virology* 100(2): 266-277.

Miyabe-Nishiwaki T, MacIntosh AJJ, Kaneko A, Morimoto M, Suzuki J, Akari H, Okamoto M (2019) Hematological and blood chemistry values in captive Japanese macaques (*Macaca fuscata fuscata*). *Journal of Medical Primatology* 48, 338-350.

Miyakawa K, Matsunaga S, Yokoyama M, Nomaguchi M, Kimura Y, Nishi M, Kimura H, Sato H, Hirano H, Tamura T, Akari H, Miura T, Adachi A, Sawasaki T, Yamamoto N, Ryo A (2019) PIM kinases facilitate lentiviral evasion from SAMHD1 restriction via Vpx phosphorylation. *Nature Communications* 10, 1844.

Seki Y, Akari H (2019) Approaches for the achievement of HIV cure using the non-human primate models. *Journal of AIDS Research* 21, 147-158.

Yamamoto Y, Morita D, Shima Y, Midorikawa A, Mizutani T, Suzuki J, Mori N, Shiina T, Inoko H, Tanaka Y, Mikai B and Sugita M (2019) Identification and structure of an MHC class I-encoded protein with the potential to present N-myrystoylated 4-mer peptides to T cells. *Journal of Immunology*, May 1, j1900087; doi: 10.4049/jimmunol.1900087.

学会発表

Gris VN, de Melo Daly GB, Miyabe-Nishiwaki T, Kaneko A, Yamanaka A, Suzuki J, Hayashi M, Tomonaga M, Matsuzawa T: Boundaries between humans and captive chimpanzees: Two cases of intensive care in Japan. The 18th Brazilian Congress of Primatology. (2019/11/6-10, Rio de Janeiro, Brazil)

Gris V, Miyabe-Nishiwaki T, Muta K, Broshe Jr. N, Finka L, Kaneko A, Okamoto M, Huffman MA, Suzuki J, Nishimura R, Mills D: Facial expressions of acute pain in Japanese macaques: development of an assessment tool. The 14th International Conference on Environmental Enrichment. (2019/6/22-26, 京都)

Gris V, Miyabe-Nishiwaki T, Muta K, Broshe Jr N, Finka L, Kaneko A, Okamoto M, Huffman MA, Suzuki J, Nishimura R, Mills D: Facial Expressions of acute pain in Japanese macaques: development of an assessment tool. The 18th Brazilian Congress of Primatology. (2019/11/6-10, Rio de Janeiro, Brazil)

兼子明久、平田暁大、宮部貴子、石上暁代、宮本陽子、酒井洋樹、鈴木樹理: 脳内出血を発症したニホンザルの2症例. サル疾病ワークショップ. (2019/7/5, つくば)

兼子明久、徳重江美、前田典彦、森本真弓、橋本直子、石上暁代、愛洲星太郎、夏目尊好、山中淳史、井戸みゆき、岡本宗裕: 鞭虫の撲滅を目指して！[効果的な鞭虫駆虫方法の検討]. 第25回野生動物医学会. (2019/8/30-9/1, 山口)

北村知也、倉光球、手塚健太、水上拓郎、明里宏文、村田めぐみ、大隈和、浜口功: ニホンザル (*Macaca fuscata*) の STLV-1 ゲノム解析. 第6回日本 HTLV-1 学会学術集会. (2019/8/23-25, 宮崎)

松岡和弘、中田佳宏、鷺崎彩夏、芳田剛、齊藤暁、大出裕高、関洋平、保富康宏、俣野哲朗、三浦智行、蜂谷敦子、今橋真弓、横幕能行、明里宏文、岩谷靖雅: *in vivo passage* で獲得したサル馴化 HIV-1 の *vif* 遺伝子領域における欠損変異の役割. 第33回日本エイズ学会学術集会・総会. (2019/11/27-29, 熊本)

Mizukami T, Nojima K, Sato Y, Furuhashi K, Sasaki E, Matsuoka S, Okuma K, Moriuchi H, Uchimaru K, Akari H, Satake M, Hamaguchi I: Development of humanized mouse model for studying mother to child HTLV-1 transmission and prevention with HTLV-1 antibody treatment. 24th Congress of European Hematology Association. (2019/6/14-17, Stockholm)

水上拓郎、野島清子、佐藤結子、古畑啓子、松岡佐保子、大隈和、森内浩幸、内丸薫、明里宏文、蕎麦田

理英子、佐竹正博、浜口功：ヒト化マウスを用いた HTLV-1 母子感染モデルの構築の試み. 第 6 回日本 HTLV-1 学会学術集会. (2019/8/23-25, 宮崎)

Miyabe-Nishiwaki T: Facial expression as a tool for assessment of pain in animals. The 14th International Conference on Environmental Enrichment. (2019/6/22-26, 京都)

村田めぐみ、鷺崎彩夏、関洋平、Wei Keat TAN、森本真弓、兼子明久、夏目尊好、鈴木樹理、安永純一郎、松岡雅雄、水上拓郎、明里宏文：母子感染における抗体価・PVL の動態の長期的調査 ～STLV-1 自然感染ニホンザルを用いて～. 第 6 回日本 HTLV-1 学会学術集会. (2019/8/23-25, 宮崎)

大隈和、倉光球、手塚健太、水上拓郎、村田めぐみ、明里宏文、浜口功：組換え VSV による抗 HTLV-1 ウイルス療法の開発に向けた STLV-1 感染ニホンザルの HTLV-1 感染霊長類モデルへの応用. 第 67 回日本ウイルス学会学術集会. (2019/10/29-3, 東京)

大隈和、手塚健太、北村知也、倉光球、水上拓郎、村田めぐみ、明里宏文、浜口功：HTLV-1 感染に対するウイルス療法確立に向けた腫瘍溶解性 VSV の霊長類薬剤評価系の構築. 第 6 回日本 HTLV-1 学会学術集会. (2019/8/23-25, 宮崎)

San AM, Tanaka H, Hamada Y: Phylogeography and conservation of rhesus macaque (*Macaca mulatta*) in Myanmar. The 7th Asian Primate Symposium 2020. The 1st International Conference on Human-Primate Interface. (2020/2/8-10, Guwahati, Assam, India)

関洋平、齊藤暁、原田恵嘉、村田めぐみ、鷺崎彩夏、引地優太、吉村和久、石井洋、佐藤賢文、Islam M Saiful、大出裕高、岩谷靖雅、芳田剛、保富康宏、俣野哲朗、三浦智行、明里宏文：HIV-1 潜伏感染霊長類モデルにおける HIV 複製リザーバーの定量解析とその意義. 第 33 回日本エイズ学会学術集会・総会. (2019/11/27-29, 熊本)

Seki Y, Washizaki A, Saito A, Harada S, Murata M, Tan WK, Hikichi Y, Yoshimura K, Ishii H, Satou Y, Saiful IM, Ode H, Iwatani Y, Yoshida T, Yasutomi Y, Matano T, Miura T, Akari A: Active reservoir size in lymph node may determine the present status and predict the outcome of HIV-1 controller. The 37th Annual Symposium on Nonhuman Primate Models for AIDS. (2019/11/12-15, San Antonio)

七條敬文、安永純一郎、大西知帆、志村和也、高起良、竹之内徳博、佐藤佳、小柳義夫、明里宏文、野坂生郷、松岡雅雄：HTLV-1 及び STLV-1 プロウイルス配列の網羅的解析. 第 6 回日本 HTLV-1 学会学術集会. (2019/8/23-25, 宮崎)

Suda-Hashimoto N, Aisu S: Procedure manual for Environmental Enrichment devices for non-human primates. The 14th International Conference on Environmental Enrichment. (2019/6/21-26, Kyoto)

薦谷匠、Mackie ME、宮部貴子、Cappellini E: ニホンザル糞のプロテオミクス分析による乳由来タンパク質の検出. 第 35 回日本霊長類学会大会. (2019/7/12-14, 熊本)

山崎愛理沙、中村達朗、宮部貴子、平田暁大、井上理香子、小林幸司、宮崎悠介、石上暁代、兼子明久、小泉誠、太田裕貴、岡野ジェイムス洋尚、村田幸久：マーモセット消耗症候群における尿中脂質代謝産物の産生プロファイル. 第 66 回日本実験動物学会総会. (2019/5/15-17, 福岡)

鷺崎彩夏、村田めぐみ、関洋平、Tang YP、Keat TW、入江一浩、明里宏文：PKC 活性化剤と BET 阻害剤の併用による HIV 再活性化能及び毒性への効果. 第 33 回日本エイズ学会学術集会・総会. (2019/11/27-29, 熊本)

講演

石上暁代：サルの健康管理、取り扱いの注意. ナショナルバイオリソースプロジェクトニホンザル 第 29 回サル取扱いと関連法規についての事前講習会. (2019/4/17, 東京)

前田典彦：サルの健康管理、取り扱いの注意. ナショナルバイオリソースプロジェクトニホンザル 第 30 回サル取扱いと関連法規についての事前講習会. (2019/8/26, 大阪)

宮部貴子：動物の表情を用いた疼痛評価. 筑波実験動物研究会第 58 回講演会. (2019/11/29, つくば)

田中洋之：コメント. 自由集会「絶滅が危惧されるニホンザル地域個体群とは何か? ～地域絶滅と交雑問題から考える～」第 35 回日本霊長類学会大会. (2019/7/12, 熊本)

3.2.2 国際共同先端研究センター

国際共同先端研究センターは、国際化する研究社会情勢に即し、霊長類研究所を国内外にひらけた国際中核拠点とすべく、2009年に設立され、先端的な国際共同研究の推進、海外からの学生の獲得と支援、グローバルリーダーの養成に取り組んでいる。具体的な活動としては、年2回の国際入試（春・秋）、英語で行う国際ワークショップ、短期インターン事業が挙げられる。

2019年度における国際入試（国際霊長類学・野生動物コース）合格者は修士課程3名（インド国籍1名、バングラディッシュ国籍1名、ウクライナ国籍1名）、博士課程0名の計3名であった。霊長類研究所へ3名（修士課程3名、博士課程0名）、野生動物研究センターへ0名が入学した。インターンについては、35名（アメリカ国籍3名、イギリス国籍6名、中国国籍2名、フィンランド国籍1名、フランス国籍6名、インド国籍3名、インドネシア国籍3名、イタリア国籍1名、日本国籍1名、ケニア国籍1名、韓国国籍1名、ネパール国籍1名、オランダ国籍1名、トルコ国籍2名、ウガンダ国籍2名、ウクライナ国籍1名）を受け入れ、短期交流学生としては15名（アメリカ国籍1名、イギリス国籍2名、中国国籍2名、フィンランド国籍1名、フランス国籍4名、インド国籍1名、インドネシア国籍1名、ネパール国籍1名、オランダ国籍1名、トルコ国籍1名）が入学した。

<研究概要>

A) チンパンジーを対象にした比較認知研究

服部裕子

チンパンジーを対象に、社会的認知能力、とくにその基盤となる同調行動を中心に実験をおこなった。おもにコンピューターを用いたタッチング課題やプレイバック実験を用いて、リズム音に対する自発的なリズム運動の生起や自発的引き込みがどういった条件でみられるのか実験的に検討した。また複数個体間の相互作用についてのタイミングや、音刺激提示前後に唾液を採取し、音がおよぼす内分泌反応についての分析もおこなった。

B) Behavioral Ecology of infectious disease and animal-environment interactions

Andrew MacIntosh

This past year wrapped up one project supported by a grant-in-aid for young scientists (Wakate A) from the JSPS (2016~2020) investigating primate-parasite communities in Malaysian Borneo. This year's work involved characterizing the distribution of key protozoan parasites (*Cryptosporidium* and *Giardia*) across the landscape, with collaborators at the Universiti Malaysia Sabah, Danau Girang Field Centre and Sabah Wildlife Department. We found that habitat fragmentation changes parasite communities in this system, laying the foundation for a subsequent grant-in-aid from JSPS (Kiban B, 2020~2024) testing this across larger geographic scales. Projects with students and postdocs linking primate behavior and cognition with parasitism also continued. In December, I and my students visited colleagues in Czechia (University of Veterinary and Pharmaceutical Sciences and the Czech Academy of Science) for a bilateral training project studying primate helminth parasites. I also continued a collaboration investigating parasites of Yakushima deer: we found that deer in disturbed habitat are at greater risk of parasitism. Finally, with collaborators at the CNRS in France, we continued to investigate Antarctic penguins as sentinels of the marine environment.

Cognitive ecology of parasite avoidance and conservation

Cécile Sarabian

Late September, I started a JSPS postdoctoral fellowship to study the cognitive and physiological responses to disgust elicitors in chimpanzees at KUPRI. Required training certificates, chimpanzee habituation, protocols, tools and equipments are now ready to start the experiments. In October, Marie Sigaud and I developed a collaboration investigating exotic animal cafés, public health concerns and wildlife trade in Japan. My collaboration with the working group "Primate community-based conservation (PCBC)" from the French-speaking Primatological Society continues to investigate and map projects involved in PCBC throughout the world. The collaboration with a colleague from Leiden University in the Netherlands through the co-supervision of a student project at Everland Zoo in South Korea continues to investigate responses to novel food in captive primates. Finally, I keep on developing a collaborative framework around the use of disgust as a potential tool to mitigate human-wildlife conflicts and enforce better ecotourism practices with colleagues from the City University of New York, the London School of Hygiene and Tropical Medicine, George Washington University, and KUPRI.

Impact of human activities on animal behavior and physiology

Marie Sigaud

In October 2019, I came back from maternity leave and I started working again as a JSPS postdoctoral fellow to study health in slow lorises (*Nycticebus* spp.) in relation to rehabilitation programs and habitat disturbance. This research includes sampling slow lorises in rescue centers in Indonesia. This requires getting a permit to conduct research in Indonesia along with other documents (MoU, MoA, MTA and sampling permits). My research permit was accepted, and we are still working on getting the rest of the permits. All protocols and collaboration details are already set.

I started a collaboration with Cecile Sarabian investigating the Exotic Animal Café phenomenon in Japan and its implication for wildlife trade, public health and biodiversity. This is part of a wider question on the extent of wildlife trade in developed countries.

I am still working on a project investigating the impact of human activities on bison behaviour – a follow-up of my PhD work – in collaboration with University Laval, Canada.

C) Diversity patterns and processes in living and fossil mammals

Susumu Tomiya

My international collaborators (Shawn Zack [Univ. Arizona], Michelle Spaulding [Purdue Univ. Northwest], John Flynn [American Museum of Natural History]) and I completed a monographic study of mammalian carnivores from the middle Eocene Washakie Formation of Wyoming, U.S.A. We conducted exhaustive examination of fossil specimens, a new phylogenetic analysis, and an analysis of diversity dynamics using a newly-extended Bayesian hierarchical modelling technique. This study, which is expected to be published in the second half of 2020, uncovered a rich array of previously unknown middle Eocene carnivores in the central Rocky Mountains region of North America, and identified a major loss of diversity around 46 Ma, shedding a new light on the regional biotic response to the gradual cooling that followed the early-Eocene warming events.

I also started collecting data for a new project investigating the morphological evolution of primate milk teeth. As part of this effort, I visited the American Museum of Natural History (New York, U.S.A.) for 2 weeks in December, and measured and photographed the milk teeth of strepsirrhines and tarsiers. Back at PRI, I hosted and worked with an international short-term intern (Roseanne Smith) to collect additional data from simiiform specimens in our own osteological collection. We expect to start analyzing the data next year.

<研究業績>

原著論文/ Peer reviewed paper

- 1) Sarabian C, Ngoubangoye B, MacIntosh AJJ (2020) Divergent strategies in faeces avoidance between two cercopithecoïd primates. *R Soc Open Sci* 7: 191861.
- 2) Sigaud M, Mason THE, Barnier F, Cherry SG, Fortin D (2020) Emerging conflict between conservation programmes: when a threatened vertebrate facilitates the dispersal of exotic species in a rare plant community. *Animal Conservation*. doi:10.1111/acv.12579.
- 3) Tasdemir D, MacIntosh AJJ, Stergiou P, Kaiser M, Mansour N, Bickle Q, Huffman MA (2020) Antiprotazoal and antihelminthic properties of plants ingested by wild Japanese macaques (*Macaca fuscata yakui*) in Yakushima Island. *Journal of Ethnopharmacology* 247:112270
- 4) Romano V, MacIntosh AJJ, Sueur C (2020) The trade-off between information and pathogen transmission in animal societies. *EcoEvoRxiv Preprints* DOI: 10.32942/osf.io/vqt4g
- 5) Hasegawa H, Frias L, Peter S, Hasan NH, Stark D, Salgado-Lyn M, Sipangkui S, Goossens B, Matsuura K, Okamoto M, MacIntosh AJJ (2020) First description of male worms of *Enterobius* (*Colobenterobius*) *serratus* (Nematoda: Oxyuridae), the pinworm parasite of proboscis monkeys. *Zootaxa* 4722 (3): 287–294
- 6) Miyabe-Nishiwaki T, MacIntosh AJJ, Kaneko A, Morimoto M, Suzuki J, Akari H, Okamoto M (2019) Hematological and blood chemistry values in captive Japanese macaques (*Macaca fuscata fuscata*). *J Med Primatol* 48:338–3501
- 7) Cherry SG, Merkle JA, Sigaud M, Fortin D, Wilson GA (2019) Managing Genetic Diversity and Extinction Risk for a Rare Plains Bison (*Bison bison bison*) Population. *Environmental Management* 64:553–563.
- 8) Tomiya S, Morris, ZS (in press) Reidentification of late middle Eocene “*Uintacyon*” from the Galisteo Formation (New Mexico, U.S.A.) as an early beardog (Mammalia, Carnivora, Amphicyonidae). *Breviora*.
- 9) Hattori Y, Tomonaga, M. (2020). Rhythmic swaying induced by sound in chimpanzees (*Pan troglodytes*). *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 117, 936-942.

学会発表/ presentation at conference

- 1) Sigaud M (2019) Exploiting agricultural lands whilst avoiding humans: The complicated life of bison. Interdisciplinary seminar on Primatology, Inuyama, Japan
- 2) Sigaud M, Sarabian C (2019) Why animal cafés are bad news for wildlife? Welfare concerns and problematic origins of wildlife species displayed in Japanese animal cafés. Interdisciplinary seminar on Primatology, Inuyama, Japan

- 3) Sarabian C (2019) Comparative cognition for coexistence with wildlife. The 11th International Seminar on Biodiversity and Evolution: Coexistence with Wildlife, Kyoto, Japan
- 4) Sigaud M, Sarabian C (2019) Why animal cafés are bad news for wildlife? Welfare concerns and problematic origins of wildlife species displayed in Japanese animal cafés. The 11th International Seminar on Biodiversity and Evolution: Coexistence with Wildlife, Kyoto, Japan
- 5) Sigaud M (2019) Exploiting agricultural lands whilst avoiding humans: The complicated life of bison. The 11th International Seminar on Biodiversity and Evolution: Coexistence with Wildlife, Kyoto, Japan
- 6) Sarabian C, Plotnik JM, Curtis V, Chapman C, MacIntosh AJJ (2019) Disgust as a tool to mitigate human-primate conflicts and enforce appropriate ecotourism practices? The 11th International Seminar on Biodiversity and Evolution: Coexistence with Wildlife, Kyoto, Japan
- 7) Sarabian C (2019) Avoidance of biological contaminants in social primates. The Cognition, Behavior, Evolution & Network Conference, Amsterdam, Netherlands
- 8) Sigaud M, Sarabian C (2019) Why animal cafés are bad news for wildlife? Welfare concerns and problematic origins of wildlife species displayed in Japanese animal cafés. Symposium of Integrative Biology II: World Tour, Kyoto, Japan
- 9) Narat V, Sarabian C, Bonnin N, Bortolamiol S, van Hamme G, Cibot-Chemin M, Guéry J.-P., Ibnou N, Kone I (2019) Qu'est-ce que la conservation communautaire des primates ? Un nouveau groupe de travail à la SFDP. The 32nd French-speaking Primatological Society Conference, Branféré, France
- 10) Sarabian C, Curtis V, Chapman C, MacIntosh AJJ (2019) Primate conservation through disgust and public health: Introducing a new framework. The 2nd African Primatological Society Conference, Entebbe, Uganda
- 11) Sarabian C, Curtis V, Chapman C, MacIntosh AJJ (2019) Disgust as a tool to mitigate human-primate conflicts and enforce appropriate ecotourism practices? The 2nd African Primatological Society Conference, Entebbe, Uganda
- 12) MacIntosh AJJ, Meyer X, Chiaradia A, Kato A, Ropert-Coudert Y (2019) Show me chaos! seeking fractal time in the behavior of indicator species. The 29th International Congress for Conservation Biology, Kuala Lumpur, Malaysia
- 13) Sarabian C, Plotnik JM, Curtis V, Chapman C, MacIntosh AJJ (2019) Conservation through disgust and public health: Introducing a new framework. The 29th International Congress for Conservation Biology, Kuala Lumpur, Malaysia
- 14) Sarabian C, Plotnik JM, Curtis V, Chapman C, MacIntosh AJJ (2019) Disgust as a tool to mitigate human-primate conflicts and enforce appropriate ecotourism practices? The 29th International Congress for Conservation Biology, Kuala Lumpur, Malaysia
- 15) Sarabian C (2019) Avoidance of biological contaminants in non-human primates. The 26th Annual PNIRS and GEBIN Scientific Meeting, Berlin, Germany
- 16) MacIntosh AJJ, Martin CF (2019) Show me chaos! seeking fractal time in captive animal behavior. The 14th International Conference on Environmental Enrichment, Kyoto, Japan
- 17) MacIntosh AJJ, Frias L (2019) Altered parasite community structure in threatened primates. The 35th congress of the Primate Society of Japan, Kumamoto, Japan
- 18) Tomiya S, Zack SP, Spaulding M, Flynn JJ (2019/10). Carnivorous mammals from the middle Eocene Washakie Formation, Wyoming, U.S.A., and their diversity trajectory in a post-warming world. 79th Annual Meeting of the Society of Vertebrate Paleontology, Brisbane, Australia. *Journal of Vertebrate Paleontology, Program and Abstracts*, 2019:205.
- 19) Tomiya S, Zack SP, Spaulding M, Flynn JJ (2020/02). Carnivorous mammals from the middle Eocene Washakie Formation, Wyoming, U.S.A., and their diversity trajectory in a post-warming world. 169th Regular Meeting of the Paleontological Society of Japan, Tokyo, Japan. *Abstracts and Programs (169th Regular Meeting, Paleontological Society of Japan)*, 2020:P54.
- 20) 服部裕子 (2019) リズム同調の霊長類的基盤. 日本赤ちゃん学会 (招待講演)
- 21) 服部裕子 (2019) ヒトにユニークな音楽性とは何か—チンパンジーとの比較研究から—. 日本音楽療法学会研修・講習会 (招待講演)

講演/ lectures and other presentation

- 1) Scientists'role in society: My part on wildlife trade (Cicasp Seminar, Inuyama, Japan) June 2020.
- 2) Snakes, turtles, birds or seahorse... the thriving wild animal market in the West (The Conversation) June 2020.
- 3) Disgust in non-human primates, JSPS Science Dialogue Program (Gifu Kamo High School, Gifu, Japan) January 2020
- 4) Show me chaos! Fractal time in animal behavior as a bioindicator of ecological challenge (Masaryk University, Brno, Czechia) December 2019
- 5) Behavioral ecology and epidemiology of gastrointestinal parasitism in primates: patterns, processes and host responses (University of South Bohemia, Ceske Budejovice, Czechia) December 2019

- 6) Testes that you can't afford when you are a monogamous bird, Inuyama Nerds #5 (Primate Research Institute, Inuyama, Japan) December 2019
- 7) In the dirt: Do other primates yuck? Nerd Nite Kansai #5 (UrBANGUILD, Kyoto Japan) April 2019
- 8) 富谷進 (2019/07) 陶磁論実習(哺乳類の骨格形態に関する招聘講義・実習), 愛知県立芸術大学. [Susumu Tomiya (2019/07) Ceramics Lab (guest lecture/lab on mammalian skeletal morphology), Aichi University of the Arts]
- 9) 富谷進 (2019/10) 生物学 A (タイリクオオカミの形態的変異に関する招聘講義・研究紹介), 中京大学. [Susumu Tomiya (2019/10) Biology A (guest lecture and research presentation on morphological variations in gray wolves), Chukyo University]
- 10) 服部裕子 (2019) ヒト科の心と知能の不思議. NHK 名古屋文化センター ひとの大学 2019.