

霊長類の行動—環境—脳—消化管の長期的相互関係の解明

Long-term reciprocal relationships among behavior, environment, brain, and digestive tracts in a primate

代表研究者 新潟医療福祉大学 山崎 由美子 Niigata University of Health and Welfare Yumiko YAMAZAKI

Marmosets share many behavioral and physiological similarities with humans and are attracting attention as next-generation animal models; however, significant management issues, such as gastrointestinal diseases, remain unresolved in captive animals. By drawing on the ecology of wild individuals, we hypothesized that differences between wild and captive animals in diet, social behavior, gastrointestinal physiology, and gut microbiota are key to understanding diseases in captive animals. The present research aimed to elucidate the long-term effects of the interactions between environment, social relationships, and diet on behavior, physiological functions, and the gut microbiota in captive marmosets. We made a database of physiological, behavioral, and veterinary information—including activity levels, food intake, body weight, fecal characteristics, blood biochemistry, and medication administration—that has been collected continuously and periodically over years. Then, we examined the relationship between “stress” specific to captive environments and the development of gastrointestinal diseases through behavioral and physiological evaluations, as well as analysis of microbiota. By clarifying how marmosets try to maintain homeostasis by foraging under the influence of limited food resources and social relationships, this research is expected to yield findings rich in implications for understanding interactions between environments and social behavior through foraging in primates including humans.

研究目的

コモンマーモセット(*Callithrix jacchus* 以下、マーモセット)は南米原産の小型の霊長類で、音声や表情で活発にコミュニケーションを取り、家族で協力的に仔の養育を行い、食物共有のような利他行動を示すなど、ヒトと共通する特性を多く有する。2009年世界初の霊長類遺伝子改変動物がマーモセットで樹立され、大型研究プロジェクトが国内外で開始され、これまでに様々な疾患モデルの作成が進められ、神経科学分野でも多くの発見に寄与してきた。この中で、ヒト精神神経疾患の遺伝子改変動物モデルにおいては、長期的に、縦断的にその変化を追跡することが必要になる。認知能力や行動面の変化を追跡するために、研究代表者らは多角的な認知行動評価法を開発してきた(Yamazaki, et al., 2011; 2015; 2016; Seki, et al. 2025 など)。これらの行動実験は、長い場合には1年を超える訓練期間を要したが、その間、実験個体の健康状態を維持し続けることにしばしば

困難が生じた。当初、その理由は長期的な訓練の“ストレス”にあるとされた。しかしその後、体調不良は実験の有無に関わりないこと、特定の家族だけでなくコロニー全体に体調不良が見られることが明らかになった。そのため、実験中断や計画変更を余儀なくされることが度重なった。

代表者らが管理した飼育施設で初期に見られた主な症状は食欲不振、下痢、消瘦で、1980年代から指摘されていた、飼育マーモセットに特有で原因不明の”Marmoset Wasting Syndrome(MWS)”と呼ばれるものに相当するとされた。食餌を十分に食べられるよう嗜好性を工夫することでMWSは克服できたものの、今度は嘔吐が頻発し、慢性的となる個体も発生した。その後、MWSや嘔吐などをはじめ、マーモセットの慢性的な体調不良は国内外の施設で長年の問題となっていたことが明らかになってきた。実験個体の健康状態を良好に維持するのは、データの信頼性、再現性を確保するために必須の条件であるた

め、このままではマーモセットを用いた実験結果すべてが疑われかねない事態となっていた。

体調不良への対応を模索する中で、代表者は、①体調不良は実験個体に限らない、②嘔吐個体にはマーモセット専用餌への偏食傾向がある、③家族、家系は必ずしも理由にならない、④疾患は性成熟後に始まる、という点に着目した。そこから、体調不良の発生や進行には、食餌とその摂取状況、生理機能における発達の要因が複合して影響を及ぼしていると推測した。また、上記の消化器疾患は野生個体には見られないため、野生と飼育下マーモセットの間にある、食餌、社会行動、消化管生理、および腸内共生細菌の間における違いが、疾患理解の鍵になると考えた。そこで代表者らは、飼育中の全個体を対象に、毎日の摂餌量、活動量、便性、体重、家族構成、繁殖状態、血液生化学、血球計算、腸内細菌叢などのデータの取得を始めた。一方で、野生個体の研究者と共同研究を開始し、一日の行動を追跡することにより、彼らが限られた食物資源をどのように獲得して栄養状態の維持に努めているか、行動的な適応方法を観察した。これにより、野生と飼育下個体との共通性や相違点が明確化し、それぞれの条件下での離乳、性成熟、社会的順位、繁殖つがいの形成、仔の養育、死別などのライフイベント、腸内細菌叢構成、疾患の進行などの関係が徐々に見えてくるようになった。

Figure 1 に、野生と飼育下のライフイベント、疾患リスク、繁殖をめぐる競争の可能性を模式的に示した。野生マーモセットは家族単位で行動し、繁殖つがいが家族内で優位である。繁殖つがいは採餌、交尾においてそれ以外の個体を威嚇し、隣接したテリトリーを持つ群とのコンフリクトにおいて攻撃性を示す。メスは繁殖つがいをめぐる競争が激しいため、つがいになれなければ群れを出て、他の群れのオスと新たにつがいとなることもある。捕食者の出現時には家族としてモビングを行い、互いの警戒声でコルチゾール値が減少する。飢餓リスクが高い時には、家族内の年長の個体から年少の個体に対し積極的利他行動が示される。疾患リスクは一生を通じて、低栄養、微生物による感染症、他個体との闘争や事故により負った傷への感染症の可能性が高い。一方、飼育下においては、感染対策が取られ、餌がふんだんに与えられ、繁殖個体や同居個体のコントロールがなされるため、感染、採餌、繁殖に関する個体間

ストレスは低いと考えられるが、同居個体との関係が良好でない場合、狭い環境内で長期間ともに生活することになる可能性がある。また、飼育室内ではケージ内を動き回ることによる突然の音や施設管理中の人の動きなど、何らかのイベントに対して音声やジェスチャーなどで、他個体に警戒を信号することが日常的に発生する。飼育ケージが並んでいる室内では、個々の個体が全体を見渡すことは不可能で、どこで何が発生しているかを把握することが難しい。そのため、警戒声を聞いた他個体が、発生源がわからないままにそれを増幅し続けることは稀ではない。その他の疾患リスクとしては、性成熟前後から増加するの消化器疾患、加齢とともに増加する腎機能低下などがある。



Figure 1. Life histories and related risks of diseases for wild (upper panel) and captive (lower panel) marmosets

このようにまとめると、野生では採餌と繁殖に関する競争が一生を通じて大きなストレスとなるが、同時にそれを低減するメカニズムも備わっている。一方、飼育下ではこうしたストレスは相対的に少ないが、抗ストレス行動の恩恵を受けづらい条件がある。代表者は、これらの違いが、両者の長期的な生理的・行動的な違いに大きく影響を与えていると考えた。

行動とその環境刺激や背景にある生理機能の関係については、これまで多くの研究が行われ、例えば、記憶とシナプス可塑性のような短期的に形成される関係については、遺伝子レベルで解明が進んでいる。一方、長期的な変化、例えば社会的順位の形成や個

性と呼ばれるような安定した行動傾向の発達と確立については、神経細胞間、脳部位間、臓器間のネットワーク、腸内細菌叢などの生物学的背景が存在すると考えられるが、各ネットワークのレベルで既に非常に複雑であるため、十分に理解が進んでいるとは言えない。さらに、全体的な理解を難しくさせる理由の一つには、長期にわたり、個体ごとに一貫した測度で追跡する研究が難しいことも挙げられる。代表者らは、これまで管理してきた複数の飼育施設のデータを蓄積してきた。このような、飼育下マーマモセットにおける長期的・多角的データは、このような長期的な[行動—環境—脳—消化管]の関係を明らかにするため、最適なモデルになると考えた。

本研究は、野生マーマモセットの行動を参考にして、飼育下マーマモセットにおいて、環境、社会関係、食餌の相互作用が、長期的に行動、生理機能、腸内細菌叢にどのような影響をもたらすか解明することを目的とし、二つのアプローチを採用することとした。第1に、活動性、摂餌量、体重、便性、血液生化学、投薬、腸内細菌叢などの、長期継続的・定期的に取得してきた生理学的・行動学的・獣医学的情報のデータベース化を進めることであった。個体内・個体間の変動を把握することにより、食餌内容の変更のような比較的短期間での変化に加え、生涯を通じた社会的役割の変化、加齢、慢性疾患の発達など、長期のタイムスパンで変化する要因と各種データとの関係が明らかになると考えた。第2に、飼育下環境特有のストレスと消化管疾患の発達との関係を解明することであった。安定した温湿度が保たれ、飢餓や感染症のリスクが少ない飼育下環境では、固定化された住居や閉鎖空間での音声伝播など、野生とは異なるストレスに囲まれていると考えられた。野生個体から得られた観察と比較しながら、採餌をめぐる競争や、夫婦、家族間での優劣関係に関連した行動指標を取得し、そこで見いだされた特徴と、各種生理指標、細菌叢の特徴との関係を解析することを目指した。最終的に、データベースから得られた知見と合わせ、これらの環境条件に対して行動的・生理的機能の異常が発生し、飼育下マーマモセット特有の消化管疾患に結び付く、という仮説の妥当性について検討した。

研究経過

[網羅的データベース構築と解析]

日常の飼育管理で得られた活動性、摂餌量、体重、便性などの情報や、血液生化学、投薬への反応など、長期継続的・定期的に取得してきた生理学的・行動学的・獣医学的情報のデータベース化を進めた。採血により栄養状態、疾患の進行や予兆を把握し、結果に従って医薬品の投与などの治療を行った。特に消化管や腎の異常の指標となる血中 ALB, ALP, CRE, 白血球数、ヘモグロビン値に着目し、異常数値が見られた場合には、投薬、栄養補助食の投与、皮下補液などを行い、データの取得と並行して体調管理を行った。家族からの独立、つがいの形成など、各個体の発達に伴う社会的役割の変化、加齢、慢性疾患の発達など、長期のタイムスパンで変化する要因と各種データとの関係を解析した。

食餌に関し、初期に採用されていた標準的食餌を国際的な慣習を取り入れて見直し、体調変化をモニタリングしながら年単位で改訂を行った。食餌の多様性を増加させるため、(1)主食となる食餌(マーマモセット専用ペレット)を2種類交代とし、(2)補食となる主食以外の食餌を導入し、(3)添加されていたビタミンやミネラルなどの微量栄養素について、血液などのデータに基づいて削減、撤廃など全面的見直しを測った。その結果、年単位で追跡されたこれらの食餌面の全面的改訂により、補食の導入、微量栄養素の変化が、消化管症状の改善や腎機能の改善に顕著な影響を与えることが示された。一方、主食の多様性増加による改善は見られなかった。

腎機能の悪化については性差が見られた。CRE や BUN により継続的に腎機能を評価したところ、死亡前 1-2 年の間にこれらの数値に異常を示し、最終的に腎機能低下の合併症で死亡するのはオスよりもメスの方が多かった。腎機能低下を示した個体のほとんどががつがいで飼育されており、450g 以上(野生マーマモセットは 300g 前後)の体重を示していた時期があった。メスは繁殖上の理由から摂餌のモチベーションが高いとされているが、飼育下の限られた餌をオスと競争する状況下にあることが、主食の過食とその結果としての腎機能低下につながっていることが示唆された。

[飼育下環境条件と消化管疾患発達との関係の解析]

マーマモセットは餌をため込んで食べることはできず、野生個体は1日中テリトリー内で断続的に採餌を行う。そのため、朝起床直後に安定的な餌を得る

ことが必要であり、起床後直ちに樹液が得られる木に移動してまず採餌を行うことが多い。一方、代表者らの施設では、前日の餌の食べ残しを、起床後の空腹時に食べることが多かった。主食に嗜好性が強い個体においては、この餌を一気に大量に食べることが見られた。その結果として、慢性嘔吐に発展する例が見られたが、多くは断続的に嘔吐を繰り返し、長期的に状態が推移することが多かった。しかし、この大量摂餌から消化管の細菌叢の異常が急激に進み、細菌からのガス産生により腸管気腫症や胃気腫症へと発展し、ショック状態に至り死亡する例を観察した(Kawarai et al. 2024)。そこで、代表者らは、起床後に残りの主食を食べさせないこと、その代わりに野生個体と同様に樹液代わりのガムなどを与え、その後に与えられる主食などの摂取を穏やかにするという介入を行った。その結果、それまで慢性嘔吐のあった個体の嘔吐回数、量ともに激減し、新たに嘔吐を示す個体が確認されなくなった。

代表者が管理する飼育個体に対し、腸内細菌叢の遺伝子解析を行った。これまでの解析結果から、慢性的な嘔吐や下痢などの症状を持つ個体に、特徴的な細菌の増加や細菌叢の偏りが見られていたが、食餌条件の変化やそれに伴う健康状態と細菌叢とがどのような関係にあるのかは明らかではなかった。

そこで、食餌の影響を明確に把握するために、血中ALB量を指標として低ALB介入群、健康介入群、健康無介入群の3群を設け、昆虫(コオロギ)食強化の効果について、糞便内細菌叢、代謝産物、および認知行動課題成績間の関係の解析を行った。認知行動課題としては、昆虫捕食と関連ある行動として、空間的作業記憶課題を採用し、4つの餌場すべてから餌を回収するまでの時間、どの順序でどの餌場を訪れたかを測定し、場所を憶えるための効率的な方略が取られているかどうかを評価した。totalRNAseqのパイプライン(Yamazaki et al. 2022)を用いて、細菌数と代謝産物の量とを網羅的に解析した。その結果、どの群においても昆虫食は血中ALBや、糞便細菌叢の α 多様性には影響を与えなかった。一方、群間の細菌叢の特徴を示す Bray-Curtis Index では、昆虫強化前と強化後1か月で差が見られたが、群間には差は見られなかった。作業記憶課題の結果は個体差が非常に大きく、群間の差は出なかったものの、全個体において課題処理スピードが上がる傾向が見られた。課題を効率的に行う方略を示す transition score は、

昆虫食介入個体において下がる、すなわち効率が良くなるという傾向が見られた。

飼育個体との比較を行うため、ブラジルに生息する野生個体から乾季と雨季それぞれで糞便のサンプリングを行い、行動観察による群、年齢、繁殖状態、家族内の役割についての個体別プロフィールと糞便細菌叢との関係の解析を行った。日中テリトリー内を移動中、個別に糞便を採取し、totalRNASeqを行った。その結果、 α 多様性については、群にかかわらず雨季と乾季の間で差が見られた。Bray-Curtis Index も群間ではなく雨季と乾季の間で差が確認された。繁殖状態(繁殖つがいかどうか)による細菌叢の違いは見られなかった。繁殖つがいで社会的地位が高ければ、餌場における優位性が勝り、より良い状態の餌をより多く食べられると推測されるが、そのような特徴が細菌叢には反映されていなかった。このことから、社会的地位が低くても、野生環境では繁殖つがいの残りを食べたり、食物共有など家族内の利他的行動などを通して、栄養状態に偏りがでないような条件が存在することが考えられた。

考察

本研究はマーモセットを対象とし、環境、社会関係、食餌の相互作用が、長期的に行動、生理機能、腸内細菌叢にどのような影響をもたらすか解明することを目的とした。長期的に集積された飼育環境下の行動的、生理的データから、給餌内容が消化管や腎の疾患の発生の主要な原因となりうること、逆に給餌内容や摂餌時間を野生条件に似せることにより、大幅な改善が可能であることが明らかになった。その上で、餌や繁殖を巡る競争などの社会条件や、嗜好性のような個体別の条件が加味され、疾患発症の有無が決定されることが考えられた。野生個体の観察から、食餌の多様性の確保や向社会行動により、個体群全体として、栄養状態の悪化リスクの低減が図られていることが示唆された。これらの結果は、マーモセットの飼育管理方法や疾患リスクの低減に役立てられるのみならず、ヒトを含む霊長類の行動と消化管との共進化について理解するための手がかりとして利用できると考えられた。

引用文献

1. Yamazaki, Y., et al. (2011). Modulation of physical understanding by common marmosets (*Callithrix jacchus*). *Animal Cognition*, 14, 175-186.
2. Yamazaki, Y., et al. (2015). Sustained performance by common marmosets in a delayed matching to position task with variable stimulus presentations. *Behavioural Brain Research*, 297, 277-284.
3. Yamazaki, Y., et al. (2016). Neural changes in the primate brain correlated with the evolution of complex motor skills. *Scientific Reports*, 6, 31084
4. Yamazaki, Y., et al. (2022). Effects of enhanced insect feeding on the faecal microbiota and transcriptome of a family of captive common marmosets (*Callithrix jacchus*). *PLOS ONE* 17(12): e0279380.

研究の発表

口頭発表

1. 山崎由美子・川原井晋平・酒井康弘・入来篤史 (2025). 胃気腫症および腸管気腫症を呈したマーモセット十二指腸拡張症の2事例. 第14回日本マーモセット研究会大会(東京, 1月28-29日)
2. 小林敦・池田和仁・山口誠貴・木村公鴻・入来篤史・山崎由美子(2025). 自閉症スペクトラム症様症状を呈するマーモセットにおける腸内細菌叢. 第14回日本マーモセット研究会大会(東京, 1月

28-29日).

3. 山崎由美子・川原井晋平・守屋繁春・入来篤史 (2025). 昆虫食強化によるマーモセットの認知能力とマイクロバイオーームへの効果. 第48回日本神経科学学会大会 (2P-203, 新潟, 7月24日).
4. 山崎由美子(2026). マーモセットによる道具使用行動の獲得. 第15回日本マーモセット研究会大会(高崎, 1月20日).

誌上発表

1. Kawarai, S., Sakai, Y., Iriki, A., & Yamazaki, Y. (2024). Gastric emphysema and pneumatosis intestinalis in two common marmosets with duodenal dilation syndrome. *BMC Veterinary Research*, 20, 223. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12917-024-04087-8>
2. Seki, F., Yurimoto, T., Kamioka, M., Inoue, T., Komaki, Y., Iriki, A., Sasaki, E., & Yamazaki, Y. (2025). Development of a non-invasive novel individual marmoset holder for evaluation by awake functional magnetic resonance brain imaging. *Journal of Neuroscience Methods*, 417, 110390. <https://doi.org/10.1016/J.JNEUMETH.2025.110390>
3. 山崎由美子 (2025). 次世代モデル動物としてのマーモセットー生物医学研究にもたらす意義と課題一. 生物の科学 遺伝, 79(3), 192-197.