



海外文献情報

マウス、ラット、ウサギの表情から動物の苦痛度を評価する

順天堂大学 国際教養学部
久原 孝俊

はじめに

われわれは、動物を用いて研究をおこなうときは、できるかぎり動物が被る苦痛を軽減しなければならない(“Refinement” : 「洗練」)。そのためには、実験動物が被る苦痛を適正に評価することが必要である。しかし、もの言わぬ動物の苦痛を評価することはむずかしい。動物の苦痛を評価するためには、その行動や臨床データ(たとえば、体重減少や血中のストレスマーカーなど)を観察することがおこなわれてきたが、それらの評価法は時間がかかる作業であり、また観察した行動や臨床症状がかならずしも苦痛に特異的であるとばかりではない。

カナダのマギル大学の Jeffrey Mogil らは、マウスやラットにおいて、表情の変化を観察することによって、迅速かつ信頼性をもって苦痛を評価することができることを示した^{1,2)}。この指標は、「グリマス・スケール (grimace scale)」とよばれる。グリマス・スケールは、さまざまな「顔面アクション単位 (facial action unit)」の変化を観察することによって苦痛を評価するものである。「顔面アクション単位」には、たとえば、目を細めることや洞毛(触毛)の位置の変化などが含まれる。なお、“grimace” とは、「顔をしか

めること」を意味する。その後、ニューカッスル大学の Matthew Leach らは、ウサギのグリマス・スケールを開発した³⁾。

グリマス・スケールを利用した実験動物の苦痛度評価

ヒト以外の哺乳類においても、表情を示すことは示されていたものの、痛みと動物の表情の関連については十分な研究がおこなわれていなかった。動物の表情から苦痛を評価することができれば、研究のみならず獣医臨床の場においても有用であろうと考えられる。

Mogil らは、グリマス・スケールを開発するために、6~18 週齢の ICR マウスの腹腔内に痛み刺激をひき起こす 0.9% 酢酸溶液を注射し、その表情をデジタルビデオカメラで観察した。動物の表情は、5つの顔面アクション単位にもとづいて評価した。5つの顔面アクション単位とは、(1) 目を細めること(目の周囲に皺が見られる)、(2) 鼻橋部のふくらみ、(3) 頬筋のふくらみ、(4) 耳介の位置、(5) 洞毛(触毛)の変化である。なお、これらの顔面アクションのうち、(1)、(2)、(3) は、人間が痛みを感じているときにも見られるものである。Mogil らは、異なる用量の痛み刺激物質を投与し、これら5つの顔面アクションにつ

いて、それぞれ「見られない(0点)」、「中等度(1点)」、「重度(2点)」の点数評価をおこなって、マウスの苦痛度を評価した。Mogil らは、さまざまな行動や臨床症状の変化とグリマス・スケールとの比較もおこなっており、行動や臨床症状の変化が見られないにもかかわらず、表情の変化がみられる場合があることも示している。グリマス・スケールには雌雄差はみられなかったという。また、適切な経験や訓練を経たスタッフがおこなった、グリマス・スケールを利用した苦痛度評価の再現性はきわめて高いという。そのための訓練マニュアルも提供されている。

Leach らは、個体識別のためにウサギに入墨する際に、ウサギがどの程度の苦痛を被っているか評価するためにグリマス・スケールを開発した。さらに、グリマス・スケールを利用して、入墨する際に投与する局所麻酔薬(クリーム)の鎮痛効果について検討をおこなった。本研究は、ニュージーランドホワイトウサギを使っておこなわれた。彼らは、グリマス・スケールを行動や臨床症状(心拍数、血圧、血中コルチコステロン濃度)の変化と比較検討した。その結果、局所麻酔薬を投与しなかった場合は、行動の変化、発声、心拍数の増加、血圧の上昇とともに表情の

変化（グリマス・スケールの増加）がみられた。血中コルチコステロン濃度には変化はみられなかった。入墨後1時間が経過すると、痛みの反応は認められなかった。

Leach らの研究は、英国の法律「動物（科学的）処置法 1986」に定められている「個人免許」および「プロジェクト免許」のもとで実施された。この研究においては、あらかじめ、「緊急」鎮痛処置の規定が定められており、獣医師が必要であると判断したときは、実験動物にただちに鎮痛薬を投与し、当該動物は実験から外される。この規定は、すべての実験実施者ならびに飼育管理者に周知されている。

グリマス・スケールは、行動や臨床データの観察にくらべて、ケージやベンなどの横でより短い時間で（リアルタイムに）実験動物の苦痛を評価することができるという利点を有するが、ある程度の長さの時間をかけて動物をよく観察し、苦痛とは関係のない表情を識別することが肝要である。なお、グリマス・スケールは、動物が覚醒しているときのみ適用可能である。

マウス、ラット、ウサギのグリマス・スケールは、「英国 3Rs 研究センター（NC3Rs）」のウェブサイトに掲載されている⁴⁾。ここに掲載されている英語版グリマス・スケールは、笠井憲雪博士（東北大学名誉教授）を中心とした翻訳チームがすでに日本語版を作成し、現在、客観的な第三者によるチェックを受けている。近い将来、日本語版グリマス・スケールが公表されることであろう。本稿においては、敢えてグリマス・スケールの日本語訳を示さないが、読者におかれては、ぜひ原文も参照し

ていただきたい。

おわりに

動物の表情から苦痛の程度を評価することができるか否かについては、議論の分かれるところであろう。正直なところ、筆者は、初めて Mogil らのグリマス・スケールに関する論文を読んだとき、マウスやラットの表情の変化から動物の苦痛を評価する自信はなかった。ごく最近、みずからグリマス・スケールを日本語に翻訳し、実験動物の苦痛の評価に活用している企業を訪ねる機会があった。実際にグリマス・スケールを利用して、日常的に実験動物の苦痛を評価しているスタッフに「グリマス・スケールを利用して動物の苦痛の評価はできますか」と尋ねたところ、「はい、できます」と自信に満ちた答えが返ってきた。日々、グリマス・スケールを利用しているスタッフのことは重たい。

医学の分野においては、アプガー・スコア（APGAR score）という評価法がよく知られている。アプガー・スコアとは、出生後数分間の重要な時間において、新生児の状態を迅速に評価するための評価法である。APGAR の“A”は“appearance”（外観：皮膚の色），“P”は“Pulse”（心拍数），“G”は“Grimace”（顔をしかめること：足底を叩くと、新生児は顔をしかめる），“A”は“Activity”（活動），“R”は“Respiration”（呼吸）を意味する。出生直後にこれらのスコア（点数）を合計し、その点数によって、蘇生術を施すことが必要か否かを判定する。もの言わぬ新生児の場合においても、“Grimace”は重要な評価法の一部となっているのである。

ウサギのグリマス・スケールを開発した Leach は、「グリマス・スケールは、実験動物のみならず、獣医臨床の場においても応用することができる」と述べている。

近年、医学の分野においては、AI を利用した画像診断がおこなわれはじめている。やがて、小型カメラとパソコンを使って、AI を利用したグリマス・スケール評価法が活用されるようになるかもしれない。

動物がいかに繊細に苦痛を感じているかについて、筆者は本誌に紹介をした。Mogil によると、マウスは同種他個体の痛みと共に感ずるとい⁵⁾。すなわち、苦痛を被っている「仲間」のマウスを見ることによって、疼痛感覚が刺激されることが示唆されたのである。このような現象は、苦痛を被っている「見知らぬ」マウスを見たときには、おこらなかったという。

日本語版グリマス・スケールが活用され、実験動物の福祉がさらに向上することを期待したい。

謝辞

本稿を作成するにあたり、貴重な資料とご助言を提供してくださった坂本雄二氏（千寿製薬株式会社）に感謝いたします。

引用文献

- 1) D. J. Langford *et al.*, *Nature Methods* 7 : 447-449, 2010.
- 2) S.G. Sotocinal *et al.*, *Molecular Pain* 7 : 55-64, 2011.
- 3) S. C. J. Keating *et al.*, *PLOS ONE* 7 : e44437, 2012.
- 4) <https://www.nc3rs.org.uk/grimacescales>
- 5) 久原孝俊 : *LABIO* 21 29 : 39, 2007.

キーワード：動物福祉、苦痛度評価、マウス、ラット、ウサギ、グリマス・スケール