

第 99 回関西実験動物研究会
動物実験の科学的・倫理的な実施とその成果

2. 実験用ラットの価値を高める研究

芹川忠夫（京都大学大学院医学研究科附属動物実験施設）

実験用ラットの価値を高めることを目標に行ってきた一連の研究を紹介する。その一つは、ラット遺伝多型マーカーの開発と遺伝的連鎖地図の構築研究である。発端は、自然発症のミュータントラットや疾患モデルラットに接して、それらの原因遺伝子を同定したいという欲求に基づいている。当時、1980年代中頃は、毛色遺伝子、免疫遺伝子に加えて、新規の生化学的遺伝子の開発競争の時代であった。その後、ゲノム DNA の制限酵素切断多型が遺伝マーカーとして応用され、PCR を利用したマイクロサテライトマーカーの誕生に至り、私たちは、全染色体を包含する最初の遺伝的連鎖地図を完成した。最近、EU の網羅的な SNP マーカーの開発をテーマとする STAR プロジェクトと共同研究を実施して、さらに遺伝マーカーを拡充した。これに加えて、BN ラットのゲノムドラフトシーケンスを補うプロジェクトの一つとして、F344/Stm と LE/Stm のゲノム BAC (Bacterial Artificial Chromosome) クローンの開発を行っている。既に、F344/Stm のゲノム BAC クローンを作製して、5 ゲノム分の 13 万クローンの両端配列を読みとり、これを基にしたゲノムブラウザを作成して公開している。LE/Stm のゲノム BAC クローンについては、今年度末に完了する予定である。一方で、ヒトやマウスとの比較ゲノム情報が整備拡充されたので、オリゴジェニックモデルやポリジェニックモデルにおいても、その複数の原因遺伝子を探ることができるようになった。二つ目は、ラット系統の再評価である。2002 年 7 月にナショナルバイオリソースプロジェクト「ラット」を開始する際、収集するラット系統を再評価することを企画した。第 1 期 NBRP (5 年間) において、血液、尿、行動、臓器重量、血圧などの検査項目について、200 セット (雄、雌を別のグループとして扱い) のデータが得られた。同時に、各系統の遺伝マーカーを調べて、系統間の相違を検索するユーザーフレンドリーなデータベースやラット系統樹を作成した。いずれも、ホームページにて公開している。それゆえ、科学的データを基にして、ラット系統を選択することができるようになった。また、疾患感受性に関与することが報告されたラット遺伝子の系統間多型を積極的に調べている。これは、ラットを用いる試験研究を行う際に考慮すべき基礎データとなるので、近交系のみならず市販のクローズドコロニーについても調査の対象としている。三つ目は、エチルニトロソウレア (ENU) 誘発遺伝子変異ラットのアーカイブの作製である。これは F344/NSlc の雄ラットに ENU を投与して同じ系統の雌に交配して得た G1 ラットのゲノム DNA と精子をセットで保存しておき、興味のある遺伝子に関する変異を DNA によりスクリーニングして対応する保存精子から個体復帰するというシステムとなっている。このようなラットにおける基盤的研究は、研究コミュニティーに共有できることを念頭にしており、動物実験における適正な動物の選択、使用数の削減に貢献するものである。