

関西実験動物研究会会報

Kansai Journal of Laboratory Animals

平成4年5月 10号

関西実験動物研究会

Kansai Laboratory Animal Research Association

目 次

<第 25 回研究会>

講演会

1. ヨーロッパの実験動物施設を巡って
山中 久 (ラビトン研究所) 1
2. 唾液腺涙腺炎ウイルスの繁殖障害
内海 健二郎 (大日本製薬総合研究所) 16

<第 26 回研究会>

講演会

1. ラットに自然発症した腎性骨異常栄養症 (Renal osteodystrophy) の病態
飯田 晶敏 (大日本製薬総合研究所) 25
2. 自己免疫疾患モデルマウス MRL に関する遺伝、育種学的研究
－ lpr 遺伝子発現に及ぼす Yaa 遺伝子の影響 －
宮脇 茂樹 (日本新薬) 37

<第 27 回研究会>

講演会

- 遺伝性の形態形成異常をしめすニホンウズラ
- － 耳房 (ET) および喉房 (IT) 系統について －
- 都築 政記 (大阪府立大学農学部) 50

<そ の 他>

- 関西実験動物研究会だより 70
- 総会・ 評議員会議事概要 71
- 会員の動き 72

ヨーロッパの実験動物施設を巡って

山中 久 (綱ラビトン研究所)

1988年10月から約半年間イギリスに滞在する機会に恵まれて、その間にイギリスをはじめヨーロッパ各地を巡り、数多くの動物実験施設、実験動物生産施設ならびに臨床試験施設を見学して来ましたので、その中から話題を拾って紹介させて頂きたいと思います。また、後半は、イギリスにおける動物実験の法規制-- Animals (Scientific Procedures) Act 1986 --についてお話ししたいと考えています。

私は、最近の数年間、製薬会社で医薬品開発の部門に所属していました関係上、臨床試験に興味をもっておりましたので渡欧に際し、希望によりロンドンから約100km北に位置するHuntingdonという町の地域病院 (Hinchingsbrooke Hospital) 内にある臨床試験施設に籍を置かせて頂くことになりました。そこはCANTAB (現在はCSRと名称変更) と言い、病院の施設の一部を使用している民間の受託研究機関であり、臨床第一相試験、臨床薬理試験、栄養試験などの臨床試験および動物実験を実施しています。滞在中は臨床試験の試験計画、ボランティアのスクリーニング、インフォームドコンセント、試験の実施状況などを勉強ならびに見学するかたわらCambridge大学 Veterinary Collegeで行われていた動物実験に助手として参加もし、時間をみつけてはイギリス国内およびヨーロッパの臨床試験施設、動物実験施設ならびに実験動物生産施設等約30施設を見学してきました。訪問先は公的研究機関、大学、民間企業と多施設にわたりましたが、その中から代表的な施設や情報を紹介致します。

I. 施設の紹介

1. まずはイギリスのTECHNOMARK社が発行していますRegister of Contract Laboratory によるイギリス国内の受託研究機関のリストをお示しします。

1)臨床試験施設・・・Phase I、PhaseII、PhaseIII、PhaseIV および 統計解析などを受託する機関約100社が記載されています。

2)動物試験施設・・・日本でもお馴染みの機関を含めて16社の所在地、特徴、実施可能試験の内容などが紹介されています。

ORGANISATIONS WILLING TO UNDERTAKE
PRE-CLINICAL STUDIES

BIOASSAY LIMITED
BIOLOGICAL LABORATORIES (UK) LIMITED
BIOS (CONSULTANCY & CONTRACT RESEARCH) LIMITED
CAMBRIDGE APPLIED NUTRITION TOXICOLOGY & BIOSCIENCES LIMITED (CANTAB)
CTC INTERNATIONAL LIMITED
ETHICAL RESEARCH CONSULTANTS LIMITED
HAZLETON UK
HUNTINGDON RESEARCH CENTRE LIMITED
INFLAMMATORY PROCESS RESEARCH UNIT
INFORMATION TRANSFER INTERNATIONAL
INVERESK RESEARCH INTERNATIONAL LIMITED
MICROTEST RESEARCH LIMITED
PHYLAX LIMITED
THE ROBENS INSTITUTE OF INDUSTRIAL & ENVIRONMENTAL HEALTH & SAFETY
SAFEPHARM LABORATORIES LIMITED
TOXICOL LABORATORIES LIMITED
THE WICKHAM LABORATORIES GROUP

2. イギリスでの訪問機関の中から

1) University of Surrey :

サリー大学はロンドンの南、Surrey州 Guildfordにあって、Engineering, Science, Human Studyの3学部から成り、広大なキャンパスをもつ比較的新しい大学であります。実験動物施設はScience部の中の Department of Biochemistry という部門が管理をしていて、その管理責任者は1988年に来日して講演されたP.S.Trumper氏であり、今回彼にサリー大学およびその他の施設を案内して頂きました。

大学の実験動物施設はイギリスの大学にしては近代的なコンクリート造りの建物の中にありますが、建物には施設の所在を示す表示がなく、Department of Biochemistryの看板すら見当たらない状態で、外観では実験動物施設の存在は全く判らないようになっており、外部の訪問者は実験動物施設に容易に近づけないようになっていました。実際、私も施設を訪問するのに苦勞をしたわけですが、学生に案内されて立った建物の入口にはIDカードと暗唱番号方式の鍵の付いた内部の見えない金属製扉が立ちふさがり、過去に何度か受けた動物実験反対派の襲撃に備えられたガードがなされていました。建物の内部は通常の大学の研究室が並んでいましたが、その先の動物室に進むには更に同様の金属製扉があり、簡単には入れない2重3重の防御システムが採られていて、施設の入りの度に改めて運動の激しさを感じるものでありました。

この実験動物施設の総床面積は大きくなく、オープン方式の小動物室から成り、マウ

ス、ラット、モルモット、ウサギ、フェレットが飼育されていました。しかし、小さな動物室でも飼育密度は低く、ゆったりと使われており、特にウサギはかなり大きなケージに飼育されており、1匹当りのケージ容積および部屋面積に余裕を感じました。

キャンパス内には、他に別棟で実験動物の生産および動物実験の施設を所有しています。そこではWistar-A、Wistar-Bラットを生産供給するとともに、毒性の研究室がその施設を使って独自あるいはBIBRA、MRCや企業と協同してIndustrial Toxicology, Environmental ToxicologyをGLPに準拠して実施していました。

2) St. George Hospital :

ロンドン郊外のWimbledonにある大病院に属する医学部の動物実験施設を2月に訪問しました。立派な3階建ての施設はすべてオープン方式の飼育形態でありましたが、清掃などを含め管理はよく行き届いていて、外部より施設の入館に際しては他の施設でみられたのと同様にIDカードと番号式錠による二重の防衛対策が採られており、入口にはLicenceがなければ入室できないとのAnimal Actに従った表示がなされていました。

本施設の特徴は、空調や水道等の配管が廊下などの天井をはじめ壁面にも露出していて、点検・補修等の維持管理が容易なように工夫がされていることでした。動物は医学部の施設であるゆえ大型犬、ブタ、ヒツジなど中・大動物が多用されていて、それらにスペースが割かれていました。

イヌは日本ではほとんどがケージで飼われていますが、これは欧米でも同様だと思いますが、本施設をはじめ、イギリスでは広い運動場を持ったpen（檻）で飼われていました。

3) Frox Field Farm :

イギリス南部 Hampshireにある実験動物繁殖生産会社であり、南部特有の田園風景の広がる丘陵地帯の畑や羊の放牧場に囲まれてひっそりと施設がありました。施設とはいえ、その外観は単なる田舎の農家風の建物であり、会社を示す表示が一切掲げられておらず、一見して動物生産施設とはわからないようになっていました。入口の門扉の近くに設置されている監視用カメラが通常の農家と異なる風景であり、常時施錠している事務所建物の入口にも設置されているカメラにより常時訪問者のチェックがなされ、敷地周囲に巡らされた有刺鉄線とともに外来者の侵入を防止しているものでした。

そこでは1968年にウサギの生産を開始して以来繁殖生産を続けており、現在ではウサギの他にフェレット、ミニブタの生産を行っていました。ウサギの生産ではイギリス最大手であり、その品種はニュージーランドホワイト、ダッチ、ロップ、チンチラなどに及び、SPF動物や疾患モデル（LDL receptor欠損の高脂血症ウサギ）の生産も行われていました。病原体の検査は細菌学的、血清学的、寄生虫学的に月1回、1%の動物を対象として外部に依頼していました。その検査対象病原体を示します。

SPFウサギのイギリス国内での生産は他に大学で小規模に行われているだけであり、主流はコンベンショナルでした。価格的にはSPFウサギは日本と比較して廉価でしたが、SPF動物とコンベンショナル動物との価格差のないことにも興味をもたれました。

検査対象病原体

Parasitological Examination	Bacteriological Examination
Ectoparasites	Salmonella species
Sarcoptes scabiei	Yersinia pseudotuberculosis
Psoroptes cuniculi	Listeria monocytogenes
Arthropods	Pasteurella multocida
Endoparasites	Pasteurella pneumotropica
Cestodes	Bordetella bronchiseptica
Helminths	Pneumococcus
Protozoa	Serological Examination
Coccidia	Lymphocytic choriomeningitis
Mycological Examination	Leptospira serogroups ballum
Dermatophytes	Treponema cuniculi
	Encephalitozoon cuniculi

その他のイギリス国内で訪問しましたいくつかの施設全体を通じて見た場合の印象としては、有名製薬企業、受託試験研究機関などは結構グレードの高い飼育管理をしていましたが、一方、大学などの施設ではまだまだオープン方式が圧倒的に多く、微生物学的な管理面では今一步の感じでありました。ところが、飼育スペースはどの施設においても規制がある関係上かなり広く、飼育密度が低いことは日本の施設と大いに違っているところでした。また、動物施設に入る際の防衛対策がとにかく厳しいものでありました。

3. ヨーロッパの訪問施設から

1. オランダの動物実験・研究施設

1) TNO (Nederlandse organisatie voor toegepast natuurwetenschappelijk onderzoek 応用科学研究機構) :

1930年に組織された5,000人以上の職員を抱えるオランダ最大の公的研究機関であり、その研究財源は政府予算からの助成金、地方自治体、消費者団体、国内外の企業や世界各国のスポンサーの援助や試験・研究による収入などに依っています。TNOは35の研究所から成り、工業、ヒトの健康、栄養と飼料、国家防衛に関する研究等非常に多岐にわたる研究が行われています。組織的には8組織があり、その1つ Nutrition and Food Researchの中にTNO-CIVOがあり、そのまた1部門であるBiological Toxicology Departmentでは安全性試験を実施していました。そこでは常時10~15の試験が行われていて、亜急性毒性（反復投与毒性試験）や急性毒性試験（単回投与毒性試験）など年間300~400件もの試験を実施しているとのことで、それら安全性試験のほとんどはヨーロッパや日本の企業からの委託研究であるようでした。

TNO-CIVOの特徴は公害物質の研究を行っている関係上吸入実験をかなり実施していることであり、短期実験用にはガラス製の暴露用シリンダーが160匹分、長期実験用には4,700匹のラットの収容が可能な暴露装置がみられました。飼料も自家生産していて、その生産供給量は年間75トンに達するとのことでした。

TNOには毒性実験を実施している部門がその他に6か所ほどあり、食物の毒性、遺伝毒性、細胞毒性など種々の方面の毒性研究と取り組んでいるようでした。

TNO-MBLでも長期的な吸入実験が行われており、吸入による神経系に与える影響を行動面から研究していました。

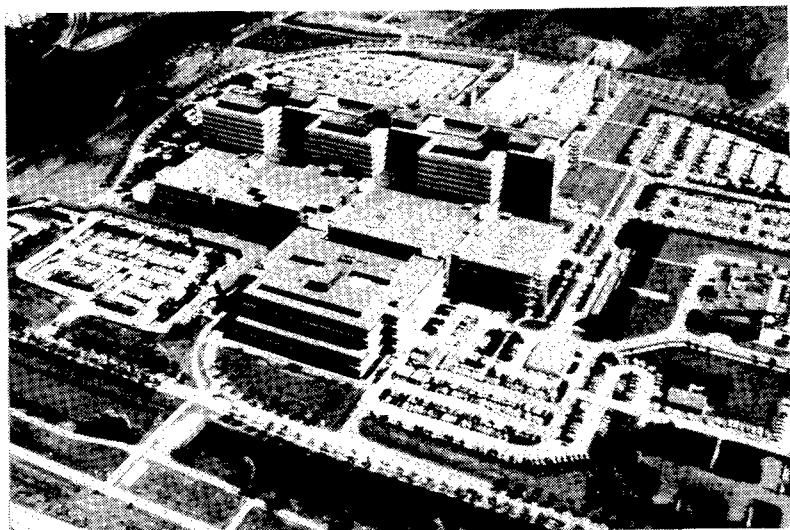
2) Academic Medical Center (Academisch ziekenhuis bij de universiteit van amsterdam, academisch medisch centrum) :

アムステルダム大学病院(AMC)で、これまで市内に分散していた病院や研究施設を最近統合したヨーロッパでも最大級の施設です。

総床面積は234,000㎡の950ベッドを有す、私の感覚ではとても病院とは思えない、街の一角を思わせる立派な建物の内部でありました。案内されましたICU施設では、AMCの医師が主体となってオランダ国内はもとよりヨーロッパ各国の大学および病院とネットワークを組んで、医薬品の臨床試験を実施していました。

病院内の別棟には4階建て、7,300㎡の床面積を有す動物実験施設が併設されていま

した。ここはオールフレッシュエアの空調完備のSPF動物飼育施設であり、ここでの動物実験の特徴は、病院の研究者と大学の毒性部門の研究者および動物実験施設の研究者が連携して臨床第一相試験と関連をもった毒性を含む試験を行っていることであり、また、臨床試験の実施中は臨床治験担当医と臨床薬理学者および毒性研究者が試験の実施状況について副作用を中心に常時話し合いをもっているとのことでした。



3) RCC-NOTOX :

スイスに本社があり、7か国に研究施設をもつ多国籍企業であり、日本にも代理店をもつ受託研究機関です。訪問しましたオランダの施設ではマウス、ラット、モルモットとウサギを用いた医薬品、化学物質、殺虫剤、食品添加物などの毒性試験や薬理試験が行われていました。

2. フランスの実験動物施設

1) Centre D'elevege R.Janvier(Janvier Breeding Center) :

パリの西約250kmのLabalの町にあるフランス第3の実験動物生産施設であり、数棟の平屋の建物でマウス、ラット、スナネズミを生産していました。SPF動物生産の建物や構造は日本のそれと比べて簡易なものでした。微生物検査は各エリア、各アイソレーターの動物を月1回の頻度で細菌および寄生虫の検査を自社で実施し、ウイルス検

査は3ヶ月に1回の頻度でNIJMEGEN大学微生物研究所に依頼をしていました。検査サンプル数は1ゾーンから2匹、3～5週齢の若齢動物と4～5ヶ月齢の繁殖用動物を選んで検査用としていました。参考のために、販売供給価格は5週齢のSPF Wistarラットが25.7FF (フランスフラン)でありました。

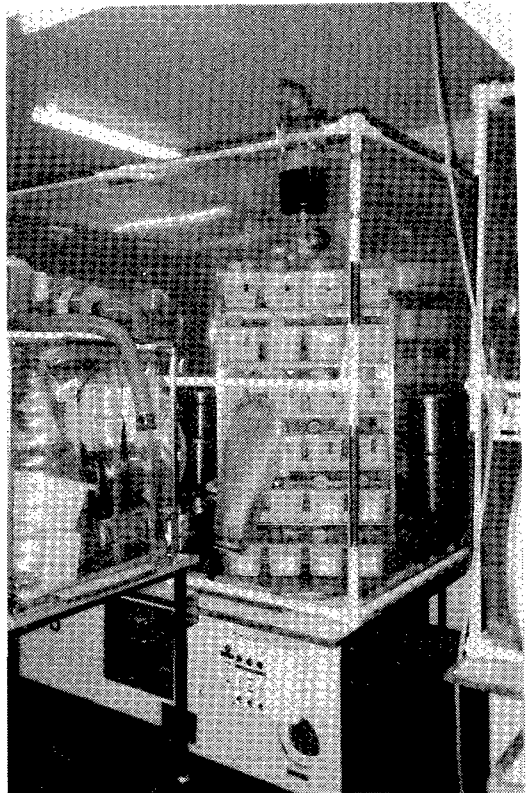
2) IFFA CREDO :

フランス中南部Lyonの郊外の丘陵地にあり、ブドウ畑に囲まれた60haの敷地を有すフランス第2の生産業者で、一部の動物は日本にも入ってきているようです。この施設ではマウス、ラット、モルモット、ネコを繁殖しており、それ以外にケージ、ラック、給水瓶など飼育器具、器材の作製および消毒剤等も取り扱っていました。

げっ歯類の種動物を維持し、生産用親動物を生み出す超大型のビニールアイソレーターが数台並ぶアイソレーター室を見学しましたがそれは壮観でした。約3mの高さはあろう超大型アイソレーターは中央部分にヒトが入れるだけのスペースがくり抜かれてあり、掘り下げられた床面から飼育作業者が上下するリフトに乗ってせり上がり、くり抜かれたアイソレーターの中央部にある手袋を介して操作するものでした。また、ここではSPFネコの生産が成されていました。品種はヨーロッパ在来の種とアビシニアン¹の交雑種であり、1年間に3,000匹が繁殖生産されているとのことでした。

この施設では、げっ歯類の微生物統御のグレードを示す表現として "SSC" というGnotobiot²eとSPFの間に区別される言語が使用されていました。これは

Controlled Health Status for Special Useのフランス語の略称であり、その意味は



無菌動物にconventional動物のフローラを定着させた動物ということでありました。

以上がヨーロッパ各地で見学してきました代表的な動物実験施設および生産施設の概要です。引き続きまして、次に、少しばかり触れてきましたイギリスにおける「動物実験を実施する上での法的規制」について簡単にお話したいと思います。

II. イギリスの動物実験の法的規制について

動物実験における法的規制の歴史としては、イギリスでは古く1871年にBritish Association for the Advancement of Science が動物実験に際し麻酔を行うようにというガイドラインを発表したことに始まり、今から100年以上前の1876年に“The Cruelty to Animals Act（動物虐待防止法）”が成立しました。これにより動物実験は許可制となり、実験には内務大臣発行の免許が必要となりました。それがその後、1986年になって改正強化されて‘Animals（Scientific Procedures）Act 1986’が議会を通過し、女王陛下によって制定されました。

1. ‘Animals（Scientific Procedures）Act 1986’の構成および主な条項内容の概要から紹介します。

1. まずは序文としまして、言葉の定義が述べられています。

”保護動物(Protected Animals)とは… ヒト以外のすべての生きている脊椎動物を指し、胎児・幼体を含む”ものです。

”規制処置(Regulated Procedure)とは…保護動物に痛み、苦しみ、持続する障害が生じる可能性のある実験的あるいは科学的処置”をいいます。

2. 個人免許と実験免許について：

”個人免許(Personal Licence)とは…内務大臣に所定の用紙にて申請し、審査により個人に与えられるもの”であり、個人免許所持者は、免許に指定された場所で、免許に指定された規制処置を、免許に指定された動物種に対して行うことが認められています。

”実験免許(Project Licence)とは…内務大臣によって与えられる免許で、免許に記載された研究計画において、免許に指定された場所で、免許に指定された規制処置を、免許に指定された動物種に行うことを認めるもの”であり、通常は上級技術者(Senior Scientist)が免許所持者となるものです。

3. 建物の認定 (Designation of Premises) について：

研究施設は内務大臣に申請して審査の上”科学的処置を行う施設”として認定が与えられるもので、研究は認定証に記載された場所で実施できるものです。繁殖施設 (Breeding Establishment) の認定…繁殖施設に必要な認定です。供給施設 (Supply Establishment) の認定…動物を認定業者から受け入れ、または供給している施設に必要な認定です。

これらの認定は、それぞれの施設の責任者に与えられるものですが、認定所持者は日常の動物飼育管理者と獣医師を指名する必要があります。

4. 認定証、免許証の手数料の支払について：

5. 申請に対して：

内務大臣は免許、認定の申請に対して査察官や動物処置委員会 (Animal Procedure Committee) の意見を聞いて、審査し、認可にあたるものです。

6. 免許および認定証の諸条件について：

”個人免許条件として…科学的処置が与えられる動物に痛み、苦しみなどを最小限にするように注意をすること。”

”実験免許条件として…イヌ、ネコは、認定した繁殖施設由来の動物でない場合は使用できない。”ことが規定されています。

7. 免許あるいは認定証の条件違反に対する処置について：

”違反は認定の拒否、変更、取り消し、無効とはならないが、内容変更や取り消しの根拠となります。ただし、その通知に不満があれば抗議を申し立てることができる。”とされています。

8. その他の制限として：

”特定の目的のために全身麻酔を施され、覚醒を待っている場合、動物にさらに規制処置を行ってはならない。ただし、次に行われる処置のために必要な外科的処置は除く。”

”保護動物に一連の規制処置が行われた際、有害な影響を受けているか、受けると思われる場合、直ちに適当な方法で殺処分しなければならない。”

”一般大衆に展示することを目的とした規制処置を禁じ、また、TVの生放送で規制処置を行ってはならない。”

”特別許可がない限り、神経一筋遮断剤の使用は禁じる。”

ことなどが制限として設けられています。

9. 査察官は：

”内務大臣は本法の目的による査察官として、医師あるいは獣医師資格者を指名する。”

”査察官は、免許の申請に際して内務大臣に助言を与える。”

”査察官は、規制処置を行う場所を訪問し、処置、免許条件の遵守などを調査する。”

”査察官は、動物が過剰の苦痛を被っていると考えられる場合は殺処分を要求する。”

ことなどが職務として掲げられています。

10. 動物処置委員会として：

”動物実験に関して、内務大臣に助言を与える委員会を設置し、その構成は医師、弁護士らから成る。”ことを求めています。

11. 本法の補足として：

”免許、認定証の条件のガイダンスとなる情報の公開や動物飼育および規制処置における動物の使用に関する慣習法(ガイドライン)を定めることができる。”と定めています。

12. 罰則規定として：

”個人免許違反者は有罪となり、2年以下の懲役あるいは罰金または両者が科せられる。また、実験免許の違反も同様有罪となる。”ことが唱われています。

13. 結びとして：

”この法律の施行により’動物虐待防止法1876’は廃止される。”として本法は結ばれています。

2. この法律 ’Animals (Scientific Procedures) Act 1986’ に関して重要と思われ、また興味のもたれるところの免許ならびに認定制度から、次の3点について補足してお話しいたします。

1. 個人免許 (Personal Licence) の内容と許可範囲について：

イギリスでは本法律のもと、内務大臣の許可を受けた操作以外の規定された処置を保護動物に行うことができない。とされており、それも個人免許所持者でないと規定さ

れた処置において動物を使用してはならないとされ、また、それも認められた場所、施設でないと処置ができないと定められています。

個人免許は実験免許（Project Licence）と同時にのみ使用できる。すなわち、実験免許がなければいかなる規定された処置をも行つてはならないものです。

個人免許所持者でないと麻酔薬の代わりに神経－筋遮断薬を使用できず、しかも、使用に際しては個人免許と実験免許に加えてさらに内務大臣の特別許可までを要すものです。

個人免許は取得に際し、所定の申請用紙で内務大臣に申請することにより審査の上適正と認められる人に対して与えられるものであって、年齢的には18歳未満の人ではその資格がありません。

免許の申請に当っては、これ迄に免許を得たことのない申請者の能力を証明するために職場の上司や上級技術者の保証を必要とします。また、申請者が5年間イギリスに居住していない場合には免許の諸条件を熟知し、理解できることを第三者が保証する必要があります。

新規に許可された個人免許取得者の多くは、免許所有者の下で1年間は監督指導規制を受けて、さらに教育されるようです。この目的は新しい免許取得者の能力と信頼性および動物の保護を確認することにあります。

個人免許は5年間に1回再審査を受けることになります。

免許を申請しようとする人の技術の練習は、あくまで免許を持たない者は生きている動物を使用できないことにより、死亡動物を用いて行わなければならないという制限があります。

現実には、動物実験の現場において個人免許に記載されている規定された処置の項目数が多いほどその価値があり、それがそのまま俸給にも反映するという社会背景であることから、技術者は知識、技術の修得に努力し、研鑽することにつながっているようです。

2. 実験免許（Project Licence）許可の対象および義務について：

この許可証は、実験免許に記載された実験計画全体の責任を取る人であり、相応の資格、地位のある人に対して、内務省による審査の結果与えられるものであります。

免許の所持者は、その実験の場で働く人が適切な個人免許の許可を受けていること

さらに重要なことは、計画されている実験が果して必要な実験であるのか？代替の試験法はないのか？実験の結果得られる利益と動物実験を実施することによる悪影響との比較および実験に使用する動物の匹数の妥当性などについて検討、判断する必要があります。

ANIMALS (SCIENTIFIC PROCEDURES) ACT 1986

Scientific Procedures on Living Animals. Application for a PROJECT Licence

PART 1 To be completed by the project licence applicant

Please use BLOCK CAPITALS. PRINTING OR TYPESCRIPT

1 TITLE OF PROJECT _____

2 Details of project licence applicant

a. TITLE (e.g. Mr. etc.) _____

b. SURNAME _____

c. FORENAMES _____

d. QUALIFICATIONS OR HONOURS (e.g. BSc. MBE) _____

3 If you have previously been known by another name please give that name

a. SURNAME _____

b. FORENAMES _____

4 a. ADDRESS FOR CORRESPONDENCE _____
 This will normally be _____
 the address of the _____
 establishment where _____
 you are working _____

POST CODE _____

b. TELEPHONE No AND EXTENSION _____

5 a. PROFESSIONAL ADDRESS _____
 If different from _____
 that given above _____

POST CODE _____

b. TELEPHONE No AND EXTENSION _____

6 DATE OF BIRTH (Please put in day, month, year order e.g. 01/02/56)

3. 科学的処置を行う施設(Scientific Procedure Establishment)の認定について：

この法律の下で、動物実験を実施するには、

Personal Licence,

Project Licence,

Scientific Procedure Establishment

の3つの許可あるいは認定証が揃わないと動物実験は出来ないこととなっていますが、実験を行う施設には、科学的処置を行う施設の認定証に特定された動物しか収容できず、施設には動物の適性な飼育、取扱いのために適切な職員を配置する必要があります。

認定証の所持者は、全動物の由来、利用法、処分等の記録をとり、異常動物の有無のチェックと発見時の個人免許所持者あるいは獣医師への連絡をとる必要があります。

以上がイギリスにおける”Animals (Scientific Procedures) Act 1986”の条項および主要内容の概説ですが、最後にこのイギリスにおける動物実験に関する法規制について日本、ヨーロッパおよびその他の国を簡単に対比させてみますと、まず、日本における動物実験に関する法規制としましては1973年（昭和48年）10月1日に「動物の保護及び管理に関する法律」が施行されました。この法律には、動物の虐待防止と適正な飼育および取扱いが求められています。が、具体的な指示に欠けるものでありました。

1980年（昭和55年）3月27日に「実験動物の飼養及び保管に関する基準」が総理府から告示になりました。この基準では実験動物は倫理的かつ科学的に飼育され、実験に供されねばならないという実験動物の適正な飼養と保管に関しての具体的内容が示されました。

1987年には（社）日本実験動物学会により採択されました「動物実験に関する指針」が動物実験の方向性を示すものとして制定されました。これは動物福祉の観点による適正な、且つ科学的な動物実験を目的としたもので、その中に新しく動物実験委員会の設置を求めています。動物の取扱いや、実験における資格制度ならびに施設の許可、認可制度などは採り上げられておりません。

一方、USAおよびカナダにおける動物実験に対する規制としては、イギリスにおけるような資格制度はないようですが、研究所単位で動物実験計画の妥当性を審議する動物実験委員会が設けられていて、それを第三者機関、USAにおいては NIH が、カナダにおいては Canadian Council of Animal Careが各研究機関での審査内容をさらに検討して、実験の

許可についての判断をする制度があると聞き及んでおります。これら私の浅薄な知識におきまして各国の規制の内容を比較してみますと、中でもとりわけイギリスの制度は厳しいものと思われた次第です。

ご静聴ありがとうございました。

座長（黒沢）：どうもありがとうございました。

こういうお話を聞く機会は少なかったわけですが、実際に見て廻られた話をたくさん聞き、それだけではなく法律や規則などの解説もしていただき非常に勉強になったわけですが、せっかくの機会ですのでここでディスカッションをさせて戴きたいと思います。ご質問、ご質疑あるいは追加等ございましたらどうぞ

Q：イギリスのAnimals Actに対してフランスやオランダでは動物実験の法的厳しさはどうなのでしょうか。

A：法律的にはどういう内容のものが施行されているのかは具体的には知りませんが規制は当然あります。接した感じから申しますとイギリスからヨーロッパ大陸に渡りますと動物実験に対する姿勢は動物実験反対派に対する施設の防衛を含めてイギリス程厳しくは感じませんでした。

Q：1992年にECが統合されますが、動物関係のいろんな規制はどうなるのか？つまり、各国の事情においてそれぞれの国情を尊重するようになるのか、今のお話のようなイギリスのような厳しい方向に向くのか？あるいは大陸におけるような緩和した方向に行くのか？の点について感じられたことはありますか。

それと、検疫の項目については、日本と比べて変わったものがあれば教えて戴きたい。

それから受託研究機関では薬物代謝はどの程度行われているのか情報があれば教えて戴きたい。

A：まず、EC統合につきましては現在ヨーロッパ各国の首脳が集まり、1992年を目標にその準備を進めているわけですが、動物実験に対する規制がどのような方向に向くのかにつきましては具体的には勿論接する機会もありませんでした。ただ、個人的に思いますに、現段階では通貨問題にしましてもイギリスのサッチャー首相の影響力が強く働いているようなことを聞きますに、イギリスの法規制の方向に引きつけられるのではないかと、また、緩和の方向には向かわないのではないかと考えております。

検疫の項目については具体的に比較はしていないのでわかりませんがさほど大きな差異はないように思います。

薬物代謝についてはイギリスの受託機関で実施はしているようですが、実際にはみておりません。

Q：Personal Licenceおよび施設について、日本と比較した場合どうなのですか。

A：施設面では日本の方がむしろいい施設、設備を擁しています。ケージサイズや飼育密度などの規格はヨーロッパには及びませんが、建物や空調など環境設備的には日本のものがしっかりしていると感じました。

個人の資格については、技術者が技術研修を終えて申請した個々の技術に対し第三者の判断が下される検定制度であり、その技術内容がはっきりしていることに比べて、日本の技術認定制度は方式が異なりますので一概にその対比は難しいものですが試験責任者クラスの実務技術ではかなりのLicence内容になると思われます。

Q：技術者は所持しているPersonal Licenceと年俸との関係があり、一生懸命技術の取得に努力するようですが、研究者はLicenceとの関係はどうなっているのですか。

A：Project Licenceを申請するにはPersonal Licenceをもった人あるいは同等の資格を有する人であることが条件となりますので、研究者は高度のPersonal Licenceを必要とすると思われます。

Q：日本から留学した場合、Licenceの問題ですぐに動物実験はできるのでしょうか

A：法律の中ではイギリス在住5年間に要することとなっていますが、それに満たない場合は日本でかなりの技術をもっているということを研究所や大学等の周囲の人達が認定し、支持することによって許可申請を行うものと聞いています。

Q：背広姿で入室できる動物飼育室が大学などではあるようですが、製薬会社や受託研究機関ではそのような施設はあるのですか。

A：私の訪問した施設では全くありませんでした。ただし、案内されたところはバリア施設であったり、毒性試験の施設であったからかもしれませんが見られませんでした。

Q：動物実験に使用されている動物の性のバランスはどうでしたか。

A：意識していませんでしたので性の片寄りがあったのかはわかりません。

Q：ブリーダーにおける定期検査で月1回、1%の動物を対象として行っているとありましたがその根拠はありますか。

A：根拠につきましては知り得ません。

座長） それでは、まだ質問もあるでしょうがこの辺で打ち切らせて戴きます。

1. はじめに

唾液腺涙腺炎（SDA）が流行している動物室に収容していた高血圧自然発症ラット（SHR）に性周期の乱れ、繁殖指数の低下、SD系ラットに繁殖指数の低下を認めた⁴⁾⁵⁾。その原因がSDAウイルス（SDAV）によるものか否かは明かにされていない。今回、SHRを用いて感染実験を行い、性周期、妊娠、哺育などへの影響を詳細に検討し2,3の成績を得た。さらに、毒性試験に多用されるWistar系およびSD系ラットにおいてもSHRと同様にSDAVによる繁殖障害が起こるかどうかを調べた成績を併せて報告する。

2. 性周期に及ぼす影響

Fig. 1,2に示したごとく、規則正しく4日周期の性周期を繰り返す成熟雌SHR, Wistar系, SD系ラットにSDAV・TGr株⁶⁾を経鼻（i.n.）接種したところ、SHRの95%, Wistar系ラットの37%, SD系ラットの40%が性周期を乱した。性周期の乱れは3系統とも感染後はじめての発情期が起点となり、乱れる期間はSHRが6～15日間持続したのに対して、Wistar系, SD系ラットではそれぞれ2～12, 2～6日間であった。このときの臨床症状は、3系統の全ラットが接種後4～5日にSDAの発病をした。

3. 妊娠雌ラットの胎仔（胚）に及ぼす影響

Table 1,2に示したごとく、妊娠前後（5日前～2日後）の雌ラットにSDAV・TGr株をi.n.接種し、妊娠14日に剖検して胎仔（胚）の生死を調べた。3系統とも妊娠0日に接種した雌ラットの胎仔（胚）が多く死亡し、その胎仔死亡率はSHRで47%（Fig. 3）、Wistar系ラットで30%, SD系ラットで11%であった。SHRを用いてこの現象について詳細な検討を行った。はじめに、Table 3に示したごとく、SDAの極期の摂餌量減少⁴⁾が胎仔の死亡原因ではないことを明らかにした。さらに、妊娠0日にi.n.接種した雌ラットの子宮を組織学的に検査すると、接種後5, 6日に子宮内膜炎を起こし（Fig. 4）、その子宮腔内渗出物中および子宮上皮細胞内にSDAV抗原が存在していることが確認できた（Fig. 5）。この接種後5日の子宮からSDAVが回収できた。

i.n.接種したSDAVはラット体内の咽喉頭、気管、肺、下顎リンパ節、顎下腺、耳下腺、

涙腺，ハーダー腺で増殖し，その最盛期は接種後3～6日で，接種後10日までにその殆どが消失する²⁾。さらに，今回の実験でSDAVが子宮にも存在することが判った。妊娠0日に感染した雌ラットでは，受精卵の着床開始から完了までの期間と母体内におけるSDAVの増殖する期間が一致する。受精卵は着床後，内膜細胞と基底膜間に栄養芽細胞が侵入して内膜細胞を破壊，消化する³⁾が，内膜細胞にSDAVが存在すると受精卵が感染して，胚死につながったと考える。

4．母ラットおよび新生仔への影響

妊娠2, 5, 10, 15日後の雌ラットにSDAV・TGr株をi. n. 接種して，妊娠・分娩状態および新生仔の14日齢までの生死を観察した。Table 4に示したごとく，SHRでは妊娠15日i. n. 接種群では，妊娠期間が22～25日で非感染群の22～23日より長く，平均産仔数が8. 9匹で非接種群の11. 1匹に比べて少なく，さらに，母ラットは新生仔を哺育する例が少なく，分娩後14日における新生仔の平均死亡率は77%で，非接種群の29%に比べて高い死亡率であった。加えて，妊娠15日i. n. 群の新生仔の出生時の平均体重は4. 9gでいずれの群の新生仔に比べても小かった。Table 5に示したごとく，Wistar系ラットでもこの現象がみられ，SD系ラットではその傾向にとどまった。

妊娠15日感染例における新生仔の死因は，SDA発症極期にある母ラットが授乳を拒否することが主因と考えられるが，出生当日の死亡例が多かったこと，分娩時の母体内のSDAV量は分娩時に最高値にあるとされていること²⁾を考えると，母ラットはviremia状態にあり，SDAVが経胎盤感染して新生仔の早期死亡をもたらしたと考えられる。また，出生直後に母ラットから感染，死亡した可能性もある。

5．あ と が き

ラット唾液腺涙腺炎は1961年にInnes and Stanton¹⁾ によって初めて報告されてからまだ30年しか経過していない。その間，この病気を研究する研究者も少なく，今なお多くのことが未解明である。今回の話題提供後，多くの会員から質問，コメントがあった。いずれも研究を発展させるために参考となる内容であったことをここに記載して感謝の意を表す。

Rat	Days after i.n.				
No.	-5	0	5	10	15
		↓ *	***		
1	-E---	E---	E---	E---	E---
2	---	E---	EMDDPE	MDPE---	E---
3	---	E---	EEDDPE	MDPEEDDPE	EMPP
4	-E---	E---	EMDPMP	PE---	E---
5	-E---	E---	EMDDDD	PE---	E---
6	-E---	E---	MDPMME	EDDPEE---	E---
7	---	E---	EMDD	PE---	E---
8	---	E---	EEMDD	PE---	E---
9	---	E---	EMPEE	MDPE---	E---
10	---	E---	EEDDD	PEDDPE---	E---
11	---	E---	EMD	PE---	E---
12	---	E---	EMMDD	PE---	E---
13	---	E---	EMDD	PEEDDPE---	E---
14	E---	E---	E---	EMDD	PE---
15	E---	E---	E---	EMD	PEE---
16	E---	E---	E---	EMDD	PEEDDPE---
17	E---	E---	E---	EMDD	PEEMDPE---
18	E---	E---	E---	EMDD	MEEMDPE---
19	-E---	E---	E---	EDD	PEE---
20	-E---	E---	E---	E---	EEMDPEEDD

Fig.1 Irregular estrous cycles in 13-week-old SHR rats inoculated with SDAV.
P:Proestrus, E:Estrus, M:Metestrus,
D:Disestrus; determined by microscopy of vaginal smears stained with Giemsa.
* 2.5×10^2 LD₅₀ i.n.
** Showed SDA on day 4 to 8 postinoculation.

Strain (Age)	Rat No.	Days after i.n.				
		-5	0	5	10	15
		↓ * **				
Wistar (13W)	1	E---E---E---E---E---E---E				
	2	E---E---E---E---E---E---E				
	3	E---E---E---E---E---E---E				
	4	-E---E---E---E---E---E---E				
	5	--E---E---E---E---E---E---E				
	6	--E---E---E---E---E---E---E				
	7	--E---E---E---E---E---E---E				
	8	--E---E---E---E---E---E---E				
	9	--E---E---E---E---E---E---E				
	10	---E---E---E---E---E---E---E				
	11	---E---E---E---E---E---E---E				
	12	---E---E---E---E---E---E---E				
	13	E---E---E---EMPDEE---E---E---				
	14	-E---E---E---EMDDPE---E---E---				
	15	-E---E---E---EMDPPPPPE---E---				
	16	-E---E---E---EMDDDPPE---E---E-				
	17	--E---E---E---EMDDDPPE---E---E				
	18	---E---E---E---EMDDDDPDDDPPE---				
	19	--E---E---E---E---EE---E---E---				
SD (13W)	1	E---E---E---E---E---E---E				
	2	E---E---E---E---E---E---E				
	3	E---E---E---E---E---E---E				
	4	-E---E---E---E---E---E---E				
	5	-E---E---E---E---E---E---E				
	6	--E---E---E---E---E---E---E				
	7	--E---E---E---E---E---E---E				
	8	--E---E---E---E---E---E---E				
	9	---E---E---E---E---E---E---E				
	10	E---E---E---EMDDPE---E---E---				
	11	E---E---E---EDDDPE---E---E---				
	12	---E---E---E---EE---E---E---E				
	13	-E---E---E---E---EEMPEE---E---				
	14	E---E---E---E---E---EMDDPE---				
	15	--E---E---E---E---E---E---EE				

Fig.2 Irregular estrous cycles in Wistar and SD rats inoculated with SDAV.

P:Proestrus, E:Estrus, M:Metestrus,
D:Disestrus; determined by microscopy of
vaginal smears stained with Giemsa.

* 2.5×10^2 LD₅₀ i.n.

** Showed SDA on day 4 to 8 postinoculation.

Table 1 Mortality of embryos in SDAV-infected SHR dams

Age of dams	SDAV ^{a)} (i.n.)	Number of dams		Number of implanted embryos ^{c)}		
		Mated ^{b)}	Gestated	Mean±S.D.	Total	Dead(%)
14W	Day -4 of gestation	7	7	7.7±4.1	54	8(15%)
	-3	7	7	10.9±1.4	76	4(5%)
	-2	7	7	11.9±1.5	83	16(19%)
	0	7	6	11.3±3.5	68	33(49%)
	2	7	5	8.8±5.2	44	10(23%)
	Not inoculated	10	10	10.8±1.6	108	7(6%)
19W	Day -5 of gestation	7	7	12.3±2.2	86	9(10%)
	-4	6	5	11.2±2.1	56	12(21%)
	-3	6	6	12.8±1.9	77	11(14%)
	-2	5	5	12.2±4.3	61	6(10%)
	0	8	8	11.8±2.0	94	43(46%)
	2	6	6	12.3±2.0	74	5(7%)
	Not inoculated	10	10	11.4±2.2	114	2(2%)

a) 2.5×10^2 LD₅₀ for suckling mice (intracerebral inoculation)

b) Positive for sperm on vaginal smear

c) On Day 14 of gestation

Table 2 Mortality of embryos in SDAV-infected Wistar and SD dams

Strain of dams (Age)	SDAV ^{a)} (i.n.)	Number of dams		Number of implanted embryos ^{c)}		
		Mated ^{b)}	Gestated	Mean±S.D.	Total	Dead(%)
Wistar (13W)	Day -2 of gestation	7	7	13.9±1.5	97	10(10%)
	-1	8	8	13.1±2.6	105	16(15%)
	0	7	7	13.7±1.8	96	29(30%)
	2	7	7	14.1±1.3	99	15(15%)
	Not inoculated	6	6	12.8±1.9	77	3(4%)
SD (13W)	Day -2 of gestation	7	7	14.4±3.6	101	9(9%)
	-1	10	10	16.8±1.3	168	17(10%)
	0	6	5	16.6±2.3	83	9(11%)
	2	7	7	15.3±1.4	107	7(7%)
	Not inoculated	7	7	15.1±1.8	106	3(3%)

a) 2.5×10^2 LD₅₀ for suckling mice (intracerebral inoculation)

b) Positive for sperm on vaginal smear

c) On Day 14 of gestation

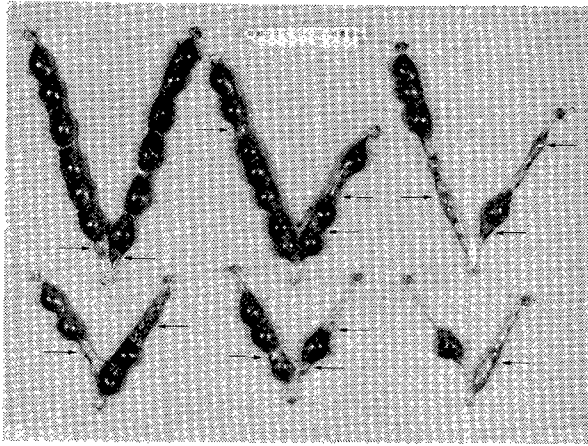


Fig. 3 Pregnant uteruses from dams inoculated intranasally on Day 0 of gestation, showing implanted but dead or aborted embryos (arrows). Day 14 of gestation.

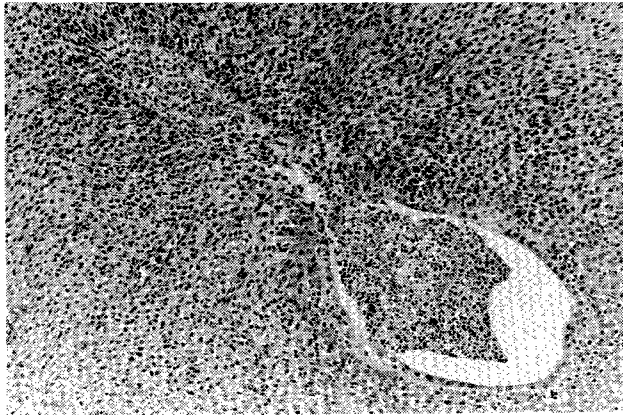


Fig. 4 Exudative and desquamative endometritis in a dam infected on Day 0 of gestation. Day 6 post-inoculation. HE stain.

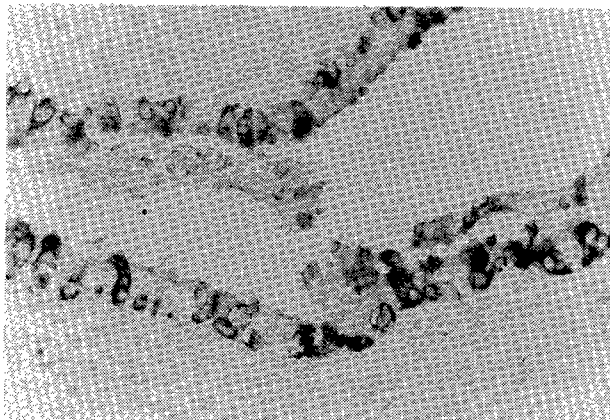


Fig. 5 SDAV antigen within the exudate of a dam infected on Day 0 of gestation. Day 6 post-inoculation. Anti-MHV rabbit serum-ABC and hematoxylin stain.

Table 3 Effect of diet restriction on the mortality of embryos

SDAV ^{a)} (i. n.)	Diet	Number of dams	Number of implanted embryos ^{b)}		
			Mean $\pm$ S.D.	Total	Dead(%)
-	Restricted ^{c)}	6	11.5 $\pm$ 2.1	69	0
-	<u>ad libitum</u>	6	9.8 $\pm$ 2.6	59	1(2%)
+	<u>ad libitum</u>	7	12.1 $\pm$ 2.9	85	22(26%)

a) 2.5×10^2 LD₅₀ for suckling mice (intracerebral inoculation)

b) On day 14 of gestation

c) 4 g pellets per day for 4 days(Days 3 to 6 of gestation)

Table 4 Mortality of youngs from SDAV-infected SHR dams

Age of dams	SDAV ^{a)} (i. n.)	Gestation period in days	Number of dams		Number of youngs		
			Delivered	Nursing	Litter size	Total	Dead(%) ^{c)}
13W	Day 2 of gestation	21,22	6	5	11.5	69	17(25%)
	5	22	6	5	11.7	70	14(20%)
	10	21,22	6	5	11.2	67	36(54%)
	15	23,24	4	0	8.8	35	35(100%)
	Not inoculated	22	5	4	11.0	55	19(35%)
16W	Day 2 of gestation	21~23	5	5	6.8	34	3(9%)
	5	22,23	6	5	8.7	52	5(10%)
	10	22,23	5	5	12.0	60	3(5%)
	15	22~25	5	2	9.0	27	13(48%)
	Not inoculated	22,23	6	5	11.2	67	15(22%)

a) 2.5×10^2 LD₅₀ for suckling mice (intracerebral inoculation)

b) Mean

c) At 2 weeks of age

Table 5 Mortality of youngs from SDAV-infected Wistar and SD dams

Strain of dams (Age)	SDAV ^{a)} (i. n.)	Gestation period in days	Number of dams		Number of youngs		
			Delivered	Nursing	Litter size ^{b)}	Total	Dead (%) ^{c)}
Wistar (13W)	Day 2 of gestation	22	6	6	11.0	66	11 (17%)
	5	22	6	6	12.0	72	6 (8%)
	10	22	6	6	13.2	79	12 (15%)
	15	22, 23	6	6	10.8	65	37 (57%)
	Not inoculated	22	6	6	12.5	75	4 (5%)
SD (9W)	Day 2 of gestation	21, 22	6	6	14.5	87	5 (6%)
	5	21, 22	6	6	13.3	80	2 (3%)
	10	21, 22	6	6	13.7	82	3 (4%)
	15	21, 22	6	6	14.3	86	11 (13%)
	Not inoculated	21, 22	6	6	13.8	83	6 (7%)

a) 2.5×10^2 LD₅₀ for suckling mice (intracerebral inoculation)

b) Mean

c) At 2 weeks of age

参 考 文 献

- 1) Innes J. R. M. and Stanton, M. F. (1961). Acute diseases of the submaxillary and harderian glands (sialodacryoadenitis) of rats with cytomegaly and no inclusion bodies. With comments normal gross and microscopic structure of the exocrine glands in the head and neck of rats. *Am. J. Path.*, 38, 455-468.
- 2) Jacoby, R. O., Bhatt, P. N. and Jonas, A.M. (1975). Pathogenesis of sialodacryoadenitis in gnotobiotic rats. *Vet. Pathol.* 12, 196-209.
- 3) Tachi, S., Tachi, C., and Linder, H. R. (1970). Ultrastructural features of blastocyst attachment and trophoblastic invasion in rat. *J. Reprod. Fert.*, 21, 37-56.
- 4) Utsumi, K., Maeda, T., Tatsumi, H. and Fujiwara, K. (1978). Some clinical and epizootiological observations of infectious sialodacryoadenitis in rats. *Exp. Anim.*, 27, 283-287.
- 5) Utsumi, K., Ishikawa, T., Maeda, T., Shimizu, S., Tatsumi, H. and Fujiwara, K. (1980). Infectious sialodacryoadenitis and rat breeding. *Lab. Anim.*, 14, 303-307.
- 6) Yamaguchi, R., Taguchi, F., Yamada, A., Utsumi, K. and Fujiwara, K. (1982). Pathogenicity of sialodacryoadenitis virus for rats after brain passages in suckling mice. *Jpn. J. Exp. Med.* 52, 45-48.

序 文

腎性骨異栄養症 (renal osteodystrophy ; ROD) は慢性腎不全により生ずるカルシウム、リンおよびビタミンDの代謝異常と二次性上皮小体機能亢進症 (secondary hyperparathyroidism) を基礎に発症・進展する全身性の代謝骨疾患 (metabolic bone disease) の総称である。その骨病変は、線維性骨炎 (osteitis fibrosa) を中心とし、骨軟化症 (osteomalacia)、骨硬化症 (osteosclerosis) あるいは骨粗鬆症 (osteoporosis) を伴うとされ、ヒトでは古くから知られてきた。近年、本症は慢性腎不全患者にほとんど不変的に存在することが明らかとなり、また透析療法の普及とともにとくに長期透析患者の本症が多く、臨床家や研究者の注目を集めている¹⁻³。

一方、実験動物としてのラットは、毒性試験、癌原性試験あるいは成人病・老化に関する研究などにおいて長期あるいは生涯にわたって飼育される機会が多いことから、その過程で様々な自然発生性、加齢性の病変・疾患が発生する。このような病変、疾患の中で慢性腎障害はラットの各系統に共通して発症・進展し、その高い罹病率と致死性からもっとも重要視されているもので、様々な名称のもとに数多くの報告がなされている。しかしながら、この慢性腎疾患を基礎として発症・進展する ROD の報告は、古くは Durand ら⁴ あるいは Snell⁵ が慢性腎障害のラットにおいて線維性骨炎あるいは上皮小体の機能亢進像の合併を報告しているものの、その系統的な報告は少ない。これはラットでは骨や上皮小体が病理組織検査の対象となる機会が比較的少なかったこと、あるいは長期の慢性毒性試験や癌原性試験では各臓器・組織単位で病変の発生率を比較検討することに重点がおかれることがその一因と考えられる。

本報告では、まず ROD の発生機序について概説し、ついで種々の毒性試験や癌原性試験に多用される Sprague-Dawley (SD)系、Wistar系および Fischer344 (F344)系の各系統のラットに自然発生した ROD 例を基に、その病理形態像を中心とした基礎的事項を概説する。

1. 腎性骨異栄養症 (ROD) の発生機序

ROD の成因は多元性で、上皮小体ホルモン (parathyroid hormone, PTH) の分泌亢進 (上皮小体機能亢進症)、血漿無機リンの増加^{6,7} PTH に対する骨抵抗性⁸、腸管からのカルシ

ウム吸収低下, PTH 代謝異常⁹, ビタミン D 代謝異常^{10, 11} および代謝性アシドーシス¹² など様々な要因があげられている。ROD の発生機序を Fig.1 に示す。

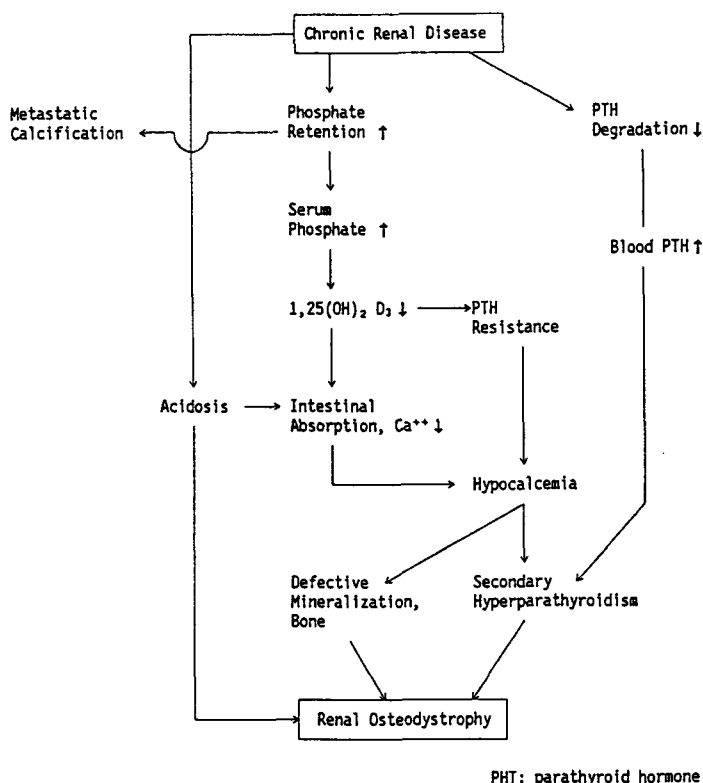


Fig. 1 Pathogenetic mechanisms of development of renal osteodystrophy

II. ラットにおける腎性骨異常栄養症

本項では日本クレア飼あるいは日本チャールス・リバー飼より購入し、生涯飼育した SD(Jcl:SD)系ラット 200例 (雄97匹, 雌 103匹), Wistar (Jcl:Wistar)系ラット 100例 (雌雄各50例), および F344 (F344/DuCrj)系ラット145 例 (雄72例, 雌73例), 総計 445 例中76例に自然発生した ROD 例を基に, ラット各系統の ROD の発生率, 病理形態像を述べる。

病理学的検査は全身の臓器・組織についてリン酸緩衝10%ホルマリン液で固定後常法に従って作製したヘマトキシリン・エオジン染色標本を用いて実施した。なお骨の標本作製部位は原則として大腿骨, 胸骨とし, その脱灰にはクエン酸ソーダ・ギ酸混合液を用いた。

各ラット系統における ROD の発生率：

Fig. 2 に 3 系統のラットにおける ROD の発生率と平均生存期間を示した。

各系統のラットの平均生存期間（日数，平均±S.E.）は SD 系ラットでは雄で 688±15，雌で 758±14，Wistar系ラットでは雄で 624±19，雌で 679±28，F344系ラットでは雄で 867±17，雌で 898±19 で，F344系ラットが他の 2 系統と比較して長命であり，また各系統ともに雌が雄に比較してより生存期間が永かった。ROD の発生率は SD 系ラットでは雄で 40.2% (97例中39例)，雌で 11.7% (103例中11例)，Wistar 系ラットでは雄で 22.0% (50例中11例)，雌で 2.0% (50例中 1 例)，F344系ラットでは雄で 16.7% (72例中12例)，雌で 2.7% (73例中 2 例) で，SD 系ラットの発生率が他の 2 系統のラットのそれに比べて高い傾向を示した。また，各系統ともに雄が雌に比べて高い発生率を示した。

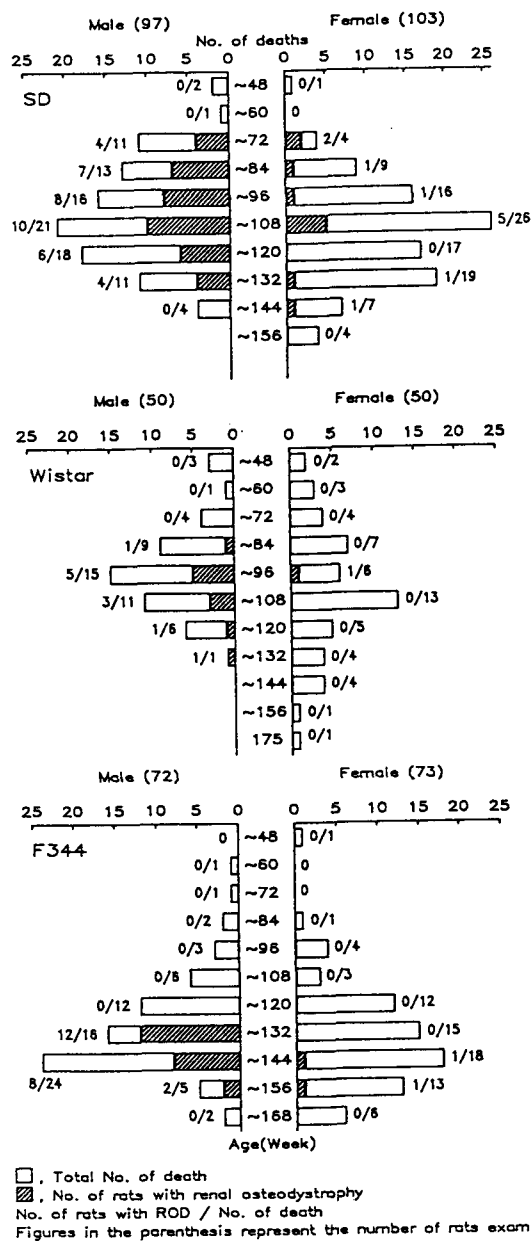
Fig.3 に12週間隔に区分けした各飼育期間における死亡動物数とROD 例の発生数をラット各系統の雌雄別に示した。なお，RODの発現時期は SD 系ラットでは雌雄とも60週齢，Wistar 系ラットでは雄で72週齢，雌で84週齢，F344系ラットでは雄で 120週齢，雌で132週齢超であった。

Fig. 2 Life Span and Incidence of Renal Osteodystrophy in Rats of 3 Strains

Strain / Sex (No. of Rats)	Life Span (Days, Mean ± SE)					Incidence of Renal Osteodystrophy (ROD)
	200	400	600	800	1000	
SD	Male 688±15					 40.2%(39/97)
	Female 758±14					 11.7%(11/103)
Wistar	Male 624±19					 22.0%(11/50)
	Female 679±28					 2.0%(1/50)
F344	Male 867±17					 16.7%(12/72)
	Female 898±19					 2.7%(2/73)

() : No. of rats with ROD / No. of rats examined

Fig. 3 Distribution of Deaths, and Incidence of Severity of Renal Osteodystrophy in Rats at 12-week Intervals



病理形態像：

ROD では先に述べたように慢性腎不全と、それに続く二次性上皮小体機能亢進症が病理発生の中心となることから、病理形態学的には慢性腎障害、上皮小体の過形成（機能亢進像）とそれによる骨病変、さらに全身性の転移性石灰化がその特徴像である。

1) 骨の変化

ラットにおける本症の進行過程を Table 1 に示した。病変の始まりは活性化した多核の破骨細胞による骨吸収で、これは皮質骨の骨髓側と海綿骨骨梁の骨表面に優先的にみられる。同時に骨吸収面には骨芽細胞が出現するが、これは骨吸収の認められない皮質骨髓腔側や海綿骨骨梁の骨表面においてもみられる。なお、線維性結合組織の増生はこの時期にはほとんど認められない。このような破骨細胞性骨吸収は、上皮小体の過形成(機能亢進)に伴う血中 PTH レベルの上昇により破骨細胞が活性化されて起こる変化である。さらに骨吸収が進行して大小の吸収窩がつくられ、ときには隣接した吸収窩は融合して大型の吸収窩となる。また骨吸収の亢進に伴い、線維性結合組織が盛んに増生する。これは始めは骨吸収領域を中心に皮質骨髓腔側や海綿骨骨梁の骨面に沿って増生する (peritrabecular fibrosis) が、さらに進行するとしだいに骨吸収領域や髓腔の全域に及び、これらすべての領域が結合組織に置換される状態 (骨髓線維症) となる。このような一連の過程はいわゆる線維性骨炎 (osteitis fibrosa) の病理組織像である。一方、骨吸収面に並んだ骨芽細胞は骨基質を産生し、骨形成が亢進するが、その形成速度に石灰化が対応できないことから、石灰化のない骨基質、すなわち類骨の形成が進行する。これは hyperosteoridosis ともいうべき状態で、皮質骨髓腔面、海綿骨骨梁の骨面を被うように類骨が形成され、しだいにその量は増加する。ラット ROD の高度な例では、髓腔のほぼ全域が類骨組織で占められる場合もある。

なお以上述べた骨病変の進行過程を基に本報告のラットの各系統における ROD 病変を 4 段階に分けて Table 2 に示した。

Table 1 Time Course of Histological Change in the Bone of Renal Osteodystrophy

-
- | | |
|--|--|
| 1. Increased bone resorption with active osteoclasts | |
| —— increase in plasma PTH level | |
| 2. Proliferation of osteoblasts and fibrous connective tissues | |
| (peritrabecular marrow fibrosis) —— reparative process | |
| 3. Osteoid formation (hyperosteoridosis) | |
| —— defective rate of mineralization | |
| —— increase in matrix synthesis | |
-

Table 2 Incidence of Severity of Bone Changes in Rats with Renal Osteodystrophy

Strain		Bone change				
		Severity				Total
SD	Male	10 *	14	8	7	39/97 **
	Female	0	6	1	4	11/103
Wistar	Male	3	6	1	1	11/50
	Female	1	0	0	0	1/50
F344	Male	9	3	0	0	12/72
	Female	2	0	0	0	2/73

* No. of rats with renal osteodystrophy (ROD)

** No. of rats with ROD/No. of rats examined

Bone change : +, slight ; ++, moderate ; +++ & +++, severe

2) 腎臓の変化 (慢性腎障害)

ラットの慢性腎疾患 (chronic renal disease, CRD) は様々な名称のもとに数多くの報告^{5, 13-19}があり、また老齢ラットではその高い罹病率と致死性から、自然発生性・加齢性疾患の中でももっとも重要とされているものの一つである。肉眼的には腎臓は表面は顆粒状で黄色調を帯びて腫大している。組織学的には糸球体の硬化性変化、尿細管上皮の変性・再生性変化、尿細管の拡張と硝子様円柱、さらに間質における細胞浸潤と線維化を特徴とする。初発病巣は光顕的には皮質尿細管にみられ、上皮の好塩基性化と基底膜の肥厚、管腔の拡張が細胞浸潤を伴って認められるが、電顕的には糸球体基底膜の肥厚が3～6カ月齢のラットで発現する^{20, 21}とされる。その後、加齢とともに緩徐ではあるが着実に進行して最終的には、上記の如き病変が腎実質全域に及ぶものである。ラット ROD 例の腎

臓ではこのような CRD の末期の組織像に一致するものがみられ、それに加えて、ときには後述する転移性石灰化が糸球体ボーマン嚢の基底膜や尿管上皮とその基底膜などに認められる。CRD はその罹病率や進行状況に系統差があり、さらに雌雄間の比較では雌に比較して雄に早く発現し、高い発生率を示す²²⁻²⁵とされている。この CRD の系統差と性差から本報告の各系統間の ROD の発生率の差や性差は説明されよう。

3) 上皮小体 (上皮小体機能亢進症)

ラットの上皮小体は左右一対よりなり、正常組織では左右の甲状腺組織に埋もれるようにして存在し、肉眼では目立たない臓器である。組織学的には、上皮小体は結合組織性の被膜により境されている。ラットでは実質細胞は紡錘形または楕円形の核を持つ主細胞のみからなり、それが索状または塊状に配列し、その間に被膜より侵入した疎性結合組織が血管とともに存在する。ROD 例では、上皮小体は両側性に 1~2 mm 大に腫大して、甲状腺組織より隆起あるいは突出し、ときに白色ないし灰白色結節として認められる。組織学的には、主細胞の核は丸味を帯びて腫大し、一見して正常の 2~3 倍の大きさとなり、また索状構造にも乱れがある。間質の結合組織は多くは腫大した主細胞に圧迫されるように存在するが、ときには比較的豊富な場合もある。この間質結合組織の量的差異は主細胞の腫大の程度とは関連がないことから、正常構造の上皮小体と同様に個体間の差であろう。なお腺腫との違いは、ROD 例の過形成は主細胞は左右両側性に均一に腫大し、周辺に上皮小体の圧迫像がないこと、また構造異型の乏しい点である²⁶。

4) 転移性石灰化

転移性石灰化は骨以外の血管、腎臓、肺などの軟組織に石灰沈着が生ずるもので、ヒトでは関節周囲や眼球結膜、角膜にも起こり易く、とくに血中 Ca×P 積の高いものに起こり易いとされている²⁷。

ラット ROD における転移性石灰化はとくに大動脈 (中膜) によくみられる。肉眼的に大動脈はその壁が肥厚して固くなり、腔は拡張している。高度な例では白色を帯びたリング状の隆起が不規則にみられるが、これは組織学的には石灰化 (Ca の沈着部位) に一致している。また、心臓、肺、脾、腎臓、胃および舌の動脈壁 (とくに中膜) も好発部位である。その他、胃の筋板と筋層、腺胃部粘膜、腎臓の糸球体ボーマン嚢と尿管の基底膜、および肺動脈壁にもよくみられる。本報告の検索例では 76 例中 57 例 (75.0%) に転移性石灰化がみられた。

まとめ

自然発生性の腎性骨異常栄養症 (renal osteodystrophy, ROD) の系統的な報告は少ないが、代表的なものとして Snell⁵ の "Renal-parathyroid disease" あるいは Itakura²⁸ の "Renal secondary hyperparathyroidism" が挙げられる。また、本報告と類似の骨病変についてはその発生率を中心に長期飼育試験や癌原性試験で "osteopathy" あるいは "fibrous osteodystrophy" ²⁹⁻³¹ として報告されている。本報告では、長期あるいは生涯飼育した SD, Wistar および F344 の3系統の老齢ラット445例 (雄219, 雌226) 中76例 (雄62, 雌14例) の ROD について病理組織像を中心に概説した。

1) 骨病変は、上皮小体の機能亢進 (上皮小体ホルモン分泌の増加) による破骨細胞性の骨吸収に始まり、骨芽細胞と結合組織の増生、さらに類骨の形成 (hyperosteoridosis) の経過をたどって進展していた。

2) ROD の基礎となる腎臓の変化は、ラットにおいて加齢とともに発症・進行する "慢性糸球体腎症" で ROD の全例で高度にみられた。

3) 上皮小体は組織学的に機能亢進像と思われる高度の腫大を示した。

4) 転移性石灰化が ROD の多数例で大動脈中膜、心臓、腎臓などの中型動脈、腎臓、肺および心筋などにみられた。

P h o t o g r a p h s

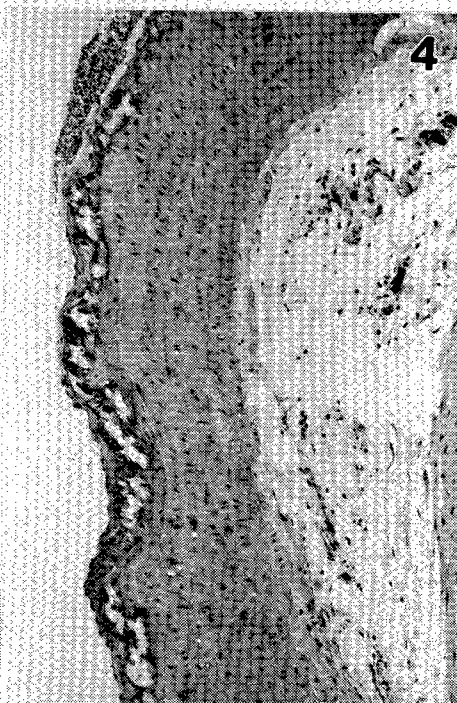
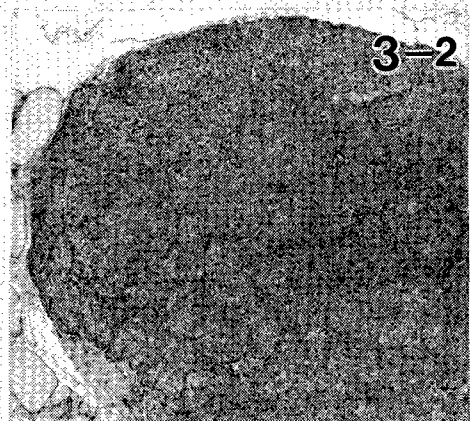
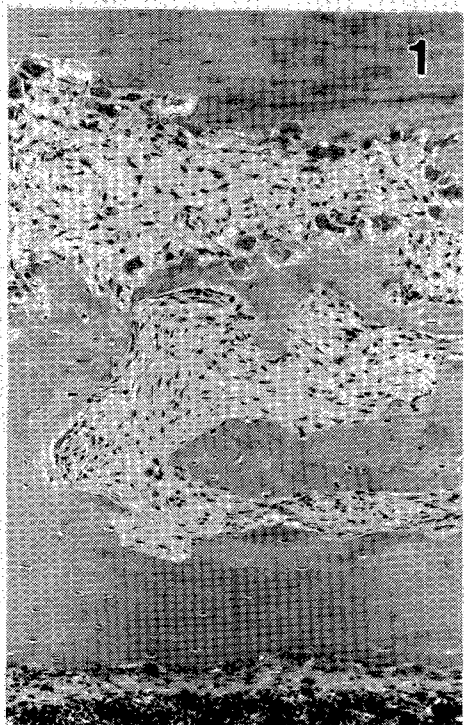
Photo. 1 Femur from a 27-month-old SD rat with ROD. Resorption of bone and replacement of fibrous tissue in the resorptive area. H.E., x110

Photo. 2 Chronic renal disease in a 30-month-old SD rat with ROD. Sclerotic glomeruli, interstitial inflammation, proteinaceous casts in the dilated tubules. H.E., x110

Photo.3-1 Parathyroid gland in a 25-month-old SD rat without ROD. H.E., x45

Photo.3-2 Enlarged parathyroid gland in a 27-month-old SD rat with ROD.
H.E., x45

Photo. 4 Thoracic aorta in a 30-month-old SD rat with ROD, showing necrosis and metatatic calcification of media. H.E., x80



文 献

1. Ellis, HA and Peart, KM: Azotemic renal osteodystrophy, a quantitative study on iliac bone. *J Clin Pathol* 26: 83-101, 1973.
2. Alvarez-Ude, F, Feest, TG, Ward, MK, Pierides, AM, Ellis, HA, Peart, KM, Simpson, W, Weightman, D, and Kerr, DNS: Hemodialysis bone disease, Correlation between clinical, histologic and other findings. *Kidney Int* 14: 68-73, 1978.
3. 大島研三: 慢性腎不全治療の現状. *最新医学* 33: 1699-1702, 1978.
4. Durand, AA, Fischer, M, and Adams, M: Histology in rats as influenced by age and diet I. Renal and cardiovascular system. *Arch Pathol* 77: 268-277, 1964.
5. Snell, KC: Renal disease of rat. In "Pathology of Laboratory Rats and Mice" (E. Cotchin and F.J.C.Roe, eds.), pp. 105-147, Davis, Philadelphia, 1967.
6. Bricker, NS: On the pathogenesis of the uremic state : an exposition of the "trade-off hypothesis". *N Engl J Med* 286: 1093-1099, 1972.
7. Slatopolsky, E, Rutherford, WE, Hruska, K, Martin, K, and Klahr, S:
How important is phosphate the pathogenesis of renal osteodystrophy ?
Arch Intern Med 138: 848-852, 1978.
8. Massry, SG and Ritz, E: The Pathogenesis of Secondary Hyperparathyroidism of Renal Failure. Is There a Controversy ?. *Arch. Intern. Med.* 138: 853-856, 1978.
9. Hruska, KA, Martin, K, Mennes, P, Greenwalt, A, Anderson, C, Klahr, S. and Slatopolsky, E: Degradation of Parathyroid Hormone and Fragment Production by the Isolated Perfused Dog Kidney, *J. Clin. Invest*, 60: 501-510, 1977.
10. Schmidt-Gayk, G, Schmitt, W, Grawunder, C, Ritz, E, Tschöpe, W, Pietsch, V, and Andrassy, K: 25-Hydroxyvitamin D in Nephrotic Syndrome. *Lancet* I: 105-108, 1977.
11. Cheung, AK, Manolagas, SC, Catherwood, BD, Mosely, CA, Mitas II JA, Blantz, RC and Deftos, LJ : Determinants of serum 1,25(OH)₂D levels in renal disease. *Kidney Int.* 24: 104-108, 1983.

12. Kawashima, H, Kraut, JA, and Kurokawa, K :Metabolic Acidosis Suppresses 25-Hydroxyvitamin D₃-1 α -Hydroxylase in Rat Kidney. J. Clin. Invest. 70:135-140, 1982.
13. Andrew, W and Pruett, D: Senile changes in the kidneys of Wistar Institute rats. Am J Anat 100: 51-79, 1957.
14. Foley, WA, Jones, DCL, Osborn, GK, and Kimeldorf, DJ: A renal lesion associated with diuresis in the aging Sprague-Dawley rat. Lab Invest 13: 439-450, 1964.
15. Berg, BN: Longevity studies in rats. II .Pathology of aging. In "Pathology of Laboratory Rats and Mice" (E. Cotchin and F.J.C.Roe, eds.),pp. 749-786, Davis, Philadelphia, 1967.
16. Elema, J, Koudstall, JD, Lamberts, HB, and Arends, A: Spontaneous glomerulosclerosis in the rats. Arch Pathol 91: 418-425, 1971.
17. Gray, JE, Weaver, RN, and Purmalis, A: Ultrastructural observations of chronic progressive nephrosis in the Sprague-Dawley rat. Vet Pathol 11: 153-164, 1974
18. Courser, WG and Stilmant, MM: Mesangial lesions and focal glomerular sclerosis in the aging rat. Lab Invest 33: 491-501, 1975.
19. Bras, G and Ross, MH: Kidney disease and nutrition in the rat. Toxicol Appl Pharmacol 6: 247-262, 1964.
20. Couser, WG and Stilmant, MM: Mesangial lesions and focal glomerular sclerosis in the aging rat. Lab Invest 33: 491-501, 1975.
21. Hirokawa, K: Characterization of age-associated kidney disease in Wistar rats. Mech Aging Develop 4: 301-316, 1975.
22. Elema, JD and Arends, A: Focal and segmental glomerular hyalinosis and sclerosis in the rat. Lab Invest 33: 554-561, 1975.
23. Blatherwick, NR and Medlar, EM: Chronic nephritis in rats fed high protein diets. Arch Intern Med 59: 572-596, 1937.
24. Sellers, AL, Goodman, HC, Marmorston, J, and Smith, M: Sex difference in proteinuria in the rat. Am J Physiol 163: 662-667, 1950.

25. Linkswiler, H, Revnolds, MS, and Baunann, CA: Factors affecting proteinuria in the rat. *Am J Physiol* 168: 504-508, 1952.
26. 西塚泰章, 高田昭三, 伊藤信行, 林裕造: Atlas of Tumor Histopathology. 95 頁 文光堂, 東京, 1985.
27. Ritz, E, Malluche, H, Bommer, J, Mehls, O, and Krempien, B: Metabolic bone disease in patients on maintenance hemodialysis. *Nephron* 12: 393-404, 1974.
28. Itakura, C, Iida, M, and Goto, M: Renal secondary hyperparathyroidism in aged Sprague-Dawley rats. *Vet Pathol* 14: 463-469, 1977.
29. Coleman, GL, Barthold, SW, Osbaldiston, GW, Foster, SJ, and Jonas, AM: Pathological changes during aging in barrier-reared, Fischer 344 male rats. *J Gerontol* 32: 258-278, 1977.
30. Goodman, DG, Ward, JW, Squire, RD, Paxton, MB, Reichardt, WD, Chu, KC, and Linhart, MS: Neoplastic and nonneoplastic lesions in aging Osborne-Mendel rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 55: 433-447, 1980.
31. 村岡義博, 伊藤真喜子, 前田ユミノ, 林裕造: SD-JCL 系ラットの諸臓器の加齢による組織学的変化について. *実験動物* 26: 1-12, 1977.

自己免疫疾患モデルマウス MRL に関する遺伝、育種学的研究

— lpr 遺伝子発現に及ぼす Yaa 遺伝子の影響 —

宮脇茂樹（日本新薬・山科研究所）

はじめに

代表的な自己免疫疾患である SLE (systemic lupus erythematosus; 全身性紅斑性狼瘡) のモデル動物として数系統のマウスが知られるが、その中でも MRL-lpr/lpr マウスの両性と BXSB マウスの雄はかなり早期に自己免疫病を発症し、重篤な免疫複合体性糸球体腎炎により死亡する^{1, 2)}。これらの系統マウスは、自己免疫病の発症を引き起こすそれぞれの遺伝的背景を有することに加えて、独自の自己免疫発症促進因子(遺伝子)を持つことが知られている。MRL-lpr/lpr マウスでは、常染色体上の劣性遺伝子 lpr (lymphoproliferation) が自己免疫発症促進因子として働く。lpr 遺伝子は全身のリンパ節の著しい腫大を引き起こすが、この腫大はT細胞の異常増殖によるものである。異常増殖したT細胞からは L-BCDF と呼ばれる多クローン性のB細胞活性化因子が産生されることが知られている³⁻⁵⁾。一方、BXSB マウスでは、雄のY染色体上に存在する Yaa (Y-linked autoimmune accelerator) 遺伝子が自己免疫発症促進因子として働いている。Yaa 遺伝子は、T細胞から放出される活性化因子に対するB細胞の応答性を亢進させると考えられている^{5, 6)}。したがって、lpr と Yaa の両遺伝子を合わせ持つ二重突然変異体はより促進された形の自己免疫病を発症することが予測される。実際、米国の Jackson 研究所で C57BL/6J 系を遺伝的背景として育成された二重突然変異体 C57BL/6J-lpr/lpr, Yaa マウスでは、lpr 遺伝子あるいは Yaa 遺伝子を単独で持つ C57BL/6J マウスに比べ、抗DNA抗体産生が著しく上昇し、寿命も有意に短縮した⁷⁾。しかし、二重突然変異体 C57BL/6J-lpr/lpr, Yaa マウスも、MRL-lpr/lpr や BXSB 雄マウスに比べれば、なおかなり長く生存する。このことは、C57BL/6J-lpr/lpr, Yaa マウスでは、自己免疫応答や糸球体腎炎の程度が MRL-lpr/lpr や BXSB 雄マウスに比べ軽度であることを示唆している。このことは、C57BL/6J マウスが元来、明らかな自己免疫素因を欠いていることに関連すると考えられる。lpr 遺伝子あるいは Yaa 遺伝子を持つマウスが重篤な自己免疫病を発症するためには、その遺伝的背景に自己免疫素因の存在することが必要なのであろう。数系統の lpr コンジェニック・マウス (MRL, C3H, C57BL/6J, AKR) の内、MRL-lpr/lpr マウスのみが、

早期に重篤な糸球体腎炎を発症するが、自己抗体の産生は、すべての lpr コンジェニック系において有意なレベルで認められる^{8, 9)}。Yaa 遺伝子は、CBA 系のような非自己免疫系統には、ほとんど自己免疫応答を引き起こすことができないが、BXSB や NZB 系のような自己免疫素因を持つ系統の自己免疫病発症を促進することはできる¹⁰⁾。このような知見に基づいて、lpr 遺伝子と Yaa 遺伝子の相乗効果を利用してより促進された形の自己免疫病モデルを得ることを目的として、MRL-lpr/lpr マウスに BXSB マウスの Y 染色体 (Yaa 遺伝子) を導入し MRL-lpr/lpr, Yaa マウスを育成した¹¹⁾。また、併せて lpr 遺伝子および Yaa 遺伝子の効果をより正確に把握するために、MRL-Yaa マウスを育成しその病態発現経過を MRL-lpr/lpr マウスのものと比較し、さらにヘテロ接合 lpr 遺伝子の作用およびヘテロ接合 lpr 遺伝子と Yaa 遺伝子の相互作用についても検討を加えた。

1. 系統育成

MRL-lpr/lpr マウスに BXSB マウスの Y 染色体 (Yaa 遺伝子) を導入することによって MRL-lpr/lpr, Yaa マウスを育成した。この育成は MRL-lpr/lpr マウスの雌と BXSB マウスの雄との交配から出発し、その後 8 世代以上にわたって毎世代雄を MRL-lpr/lpr マウスの雌に戻し交配することによって行なった。

このようにして育成された MRL-lpr/lpr, Yaa マウス (雄) と、MRL-+/+ マウス (雌) とを交配することによって MRL-+/+, Yaa マウスを育成した。

MRL-+/lpr マウスは MRL-+/+ マウス (雌) と MRL-lpr/lpr マウス (雄) を交配することによって得、MRL-+/lpr, Yaa マウスは MRL-+/+ マウス (雌) と MRL-lpr/lpr, Yaa マウス (雄) を交配することによって得た。

2. MRL-lpr/lpr マウスの自己免疫病発症に及ぼす Yaa 遺伝子の影響

1) 寿命

図 1 に MRL-lpr/lpr, Yaa 系マウスおよび MRL-lpr/lpr 系マウスの生存曲線を示した。MRL-lpr/lpr, Yaa 雄の寿命は MRL-lpr/lpr 雄に比べて著しく短縮した。MRL-lpr/lpr, Yaa 雄の 50% 死亡月齢は約 3.5 カ月であったが、この時点で MRL-lpr/lpr 雄には死亡例がまったくみられなかった。MRL-lpr/lpr 雄の 50% 死亡月齢は約 6.5 カ月であった。90% 死亡月齢は、MRL-lpr/lpr, Yaa 雄では約 4 カ月、MRL-lpr/lpr 雄では約 8.5 カ月であった。30 匹の MRL-lpr/lpr, Yaa 雄の平均寿命は 117.8 ± 7.8 (SE) 日であり、20 匹の

MRL-lpr/lpr 雄の平均寿命 211.3 ± 13.9 日より有意に短かった ($P < 0.001$)。新しく育成した MRL-lpr/lpr, Yaa 系より得た MRL-lpr/lpr 雌と、従来からの MRL-lpr/lpr 系より得た MRL-lpr/lpr 雌とは遺伝的にほとんど同一であると考えられ、期待どおりよく似た生存曲線を示し、それぞれの平均寿命は 196.0 ± 13.7 日 ($n=30$) と 193.3 ± 12.0 日 ($n=20$) であった。

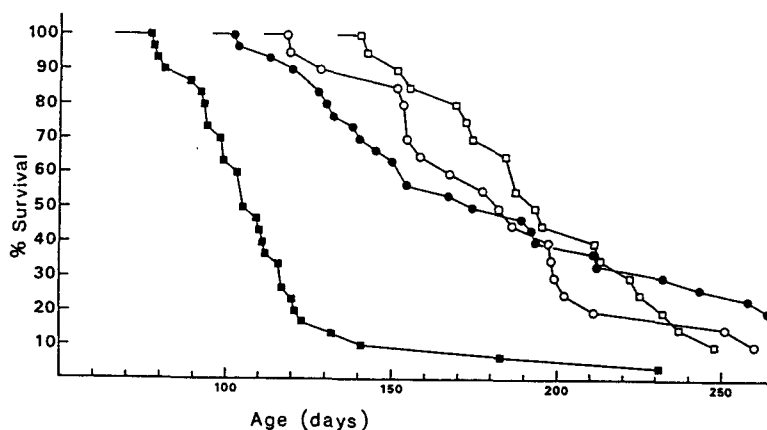


図1 生存率曲線

- : MRL-lpr/lpr, Yaa 雄, □ : MRL-lpr/lpr 雄,
● : MRL-lpr/lpr 雌 (MRL-lpr, Yaa 系), ○ : MRL-lpr/lpr 雌 (MRL-lpr 系)

2) 臨床症状 (タンパク尿とリンパ節腫大)

寿命を調べるのに用いた動物において、各グループの死亡率が 50%に達するまでの間、タンパク尿とリンパ節腫大の発現を経時的に観察した (図2)。

呈色試験紙を用いた測定による 300 mg/dl 以上のタンパク尿が、MRL-lpr/lpr, Yaa 雄では 70 日齢 (4/30 例) から、MRL-lpr/lpr 雄では 90 日齢 (1/20 例) から出現し始めた。MRL-lpr/lpr, Yaa 雄では 80 日齢、MRL-lpr/lpr 雄では 120 日齢で約 3 分の 1 の動物に 300 mg/dl 以上のタンパク尿がみられた。MRL-lpr/lpr 雌における 300 mg/dl 以上のタンパク尿の加齢に伴う出現率の上昇は、新しく育成した MRL-lpr/lpr, Yaa 系より得た雌であれ、従来からの MRL-lpr/lpr 系より得た雌であれ、MRL-lpr/lpr 雄における上昇とよく似たパターンを示した。

触診で認め得る程度の軽度のリンパ節腫大は、MRL-lpr/lpr, Yaa 雄と MRL-lpr/lpr の雌雄のいずれにおいても約 60 日齢からみられるようになった。いったんリンパ節腫大が

明らかとなつてからは、その進行は MRL-lpr/lpr 雄に比べ MRL-lpr/lpr,Yaa 雄で著しく速かつた。図2に示すように、MRL-lpr/lpr,Yaa 雄の約半数が 90 日齢で外見的に著しく認められる強度のリンパ節腫大を示したが、同様の腫大が MRL-lpr/lpr 雄の約半数に認められたのは 130 日齢であつた。MRL-lpr/lpr 雌におけるリンパ節腫大の進行は、MRL-lpr/lpr 雄に比べかなり速かつたが、MRL-lpr/lpr,Yaa 雄に比べればなお幾分遅かつた。しかし、最終的に到達するリンパ節腫大の極大値には、グループ間で程度の差が無いようであつた。

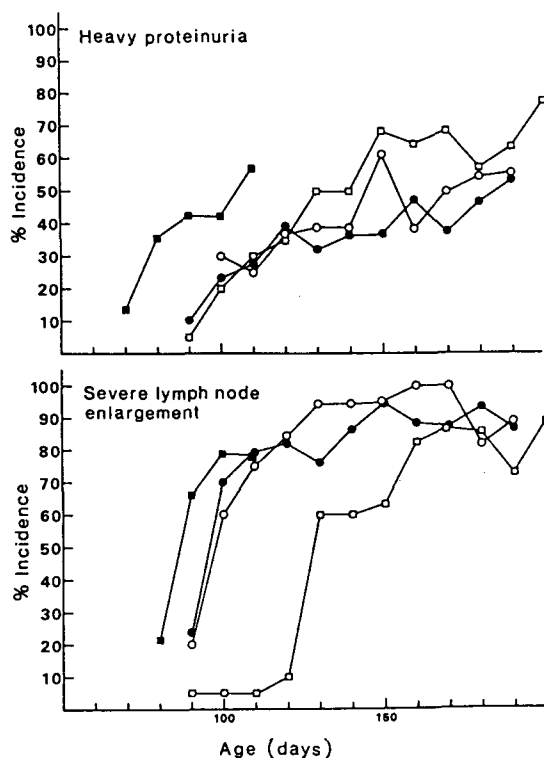


図2 生存率曲線を求めるのに用いた動物における強度のタンパク尿 (≥ 300 mg/dl) と重度のリンパ節腫大の出現率

■ : MRL-lpr/lpr,Yaa 雄, □ : MRL-lpr/lpr 雄,
● : MRL-lpr/lpr 雌 (MRL-lpr,Yaa 系), ○ : MRL-lpr/lpr 雌 (MRL-lpr 系)

3) 脾腫

血清学的検査および病理組織学的検査を行なうために種々の日齢で安楽死させた動物に

において、リンパ節と脾の重量を測定した（図3）。

リンパ節腫大同様、脾腫も MRL-lpr/lpr 雄に比べ MRL-lpr/lpr,Yaa 雄で著しく速く進行した。60 日齢と 90 日齢において、MRL-lpr/lpr,Yaa 雄のリンパ節と脾の重量は MRL-lpr/lpr 雄における重量より有意に重かった。90 日齢の MRL-lpr/lpr,Yaa 雄におけるリンパ節と脾の重量は、120 日齢の MRL-lpr/lpr 雄における両重量に匹敵した。

Yaa 遺伝子の作用から考えると、MRL-lpr/lpr マウスにおける T 細胞の増殖が Yaa 遺伝子によって促進されることは考えにくい。BXSb 雄マウスには、中等度のリンパ節腫大と脾腫が起こるが^{1,2)}、これらの腫大は B 細胞起源である¹²⁾。したがって、MRL-lpr/lpr,Yaa マウスのリンパ組織では、T 細胞と B 細胞の両方が増殖しているのかもしれない。

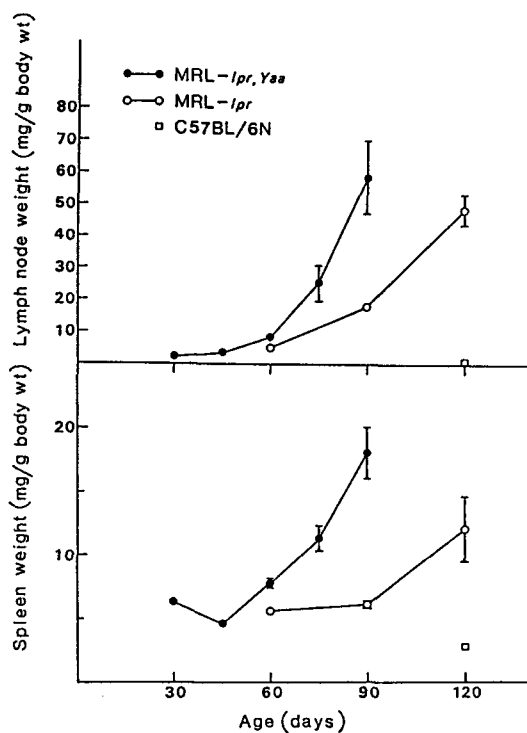


図3 リンパ節および脾の比重量

4) 血中尿素窒素 (BUN) 値

図4に、血清学的検査および病理組織学的検査に用いた動物のBUN値と尿タンパク値を示した。

75 日齢を過ぎると、MRL-lpr/lpr,Yaa 雄の一部には著しく上昇したBUN値が認めら

れたが、MRL-lpr/lpr 雄には 120 日齢まで BUN 値の著しい上昇が観察されなかった。
 このことと尿タンパクのデータとを合わせて考えると、MRL-lpr/lpr,Yaa 雄では糸球体腎
 炎の進行が、MRL-lpr/lpr 雄に比べて促進していると言える。

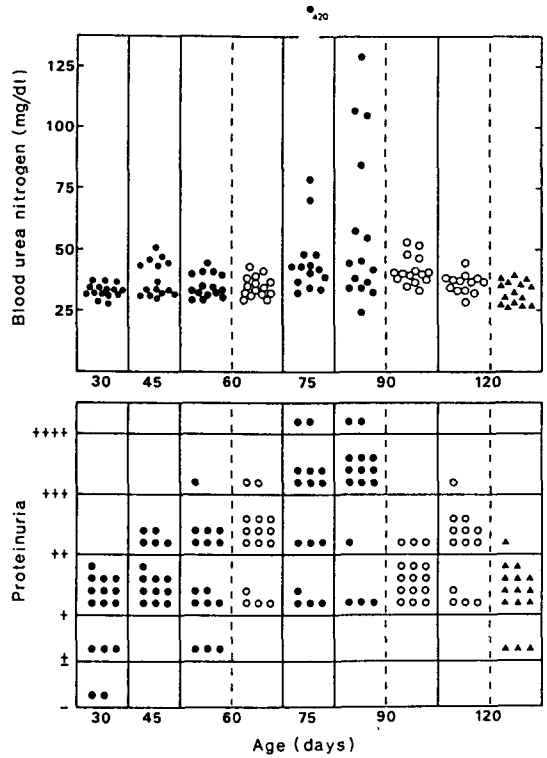


図4 血清学および病理組織学的検査に用いた動物における
 血中尿素窒素値と尿タンパク値

●： MRL-lpr/lpr,Yaa 雄， ○： MRL-lpr/lpr 雄， ▲： C57BL/6N 雄

5) 抗DNA抗体

MRL-lpr/lpr,Yaa 雄では MRL-lpr/lpr 雄に比べ、抗一本鎖DNA (ssDNA) 抗体および抗二本鎖DNA (dsDNA) 抗体がともにより早期に上昇した (図5)。両グループにおいて、抗 ssDNA 抗体は抗 dsDNA 抗体よりも早期に出現し、またずっと高い抗体価に達した。60 日齢の MRL-lpr/lpr,Yaa 雄における両抗体価は、90 日齢の MRL-lpr/lpr 雄における値に匹敵した。しかしながら、MRL-lpr/lpr,Yaa 雄の生涯において最終的に到達する両抗体価は、MRL-lpr/lpr 雄のそれを越えることはないようであった。

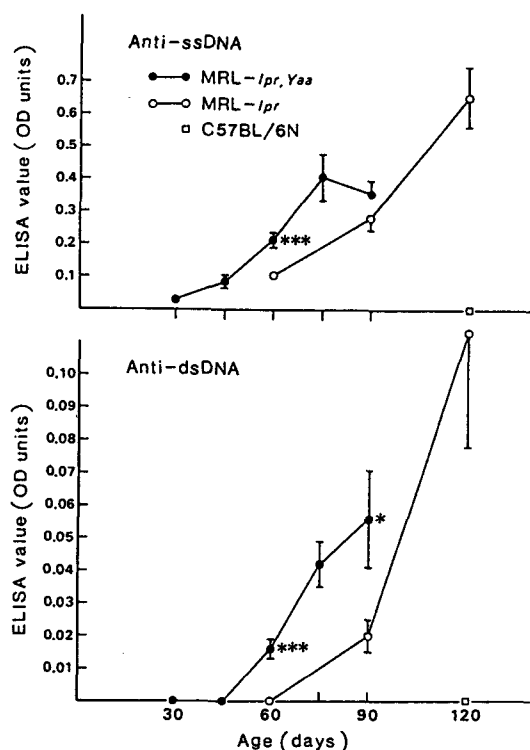


図5 IgG クラスの抗 ssDNA 抗体および抗 dsDNA 抗体
(平均 $\pm$ SE)

有意水準 (MRL-lpr との比較), * : $P<0.05$, *** : $P<0.001$

6) リウマチ因子 (図 6)

IgG リウマチ因子、IgM リウマチ因子ともに MRL-lpr/lpr 雄に比べ MRL-lpr/lpr,Yaa 雄でわずかに早く上昇したが、最終到達レベルには両グループで差が無いようであった。

7) 血中免疫複合体 (C I C)

図 7 に示すように、MRL-lpr/lpr,Yaa 雄では MRL-lpr/lpr 雄に比べ、C I C 値の上昇が速く進行した。60 日齢の MRL-lpr/lpr,Yaa 雄における C I C 値は、90 日齢の MRL-lpr/lpr 雄における値に匹敵した。90 日齢において、MRL-lpr/lpr,Yaa 雄の C I C 値は MRL-lpr/lpr 雄の値に比べて著しく高かった ($P<0.01$)。しかしながら、生涯における最終的な到達レベルには、両グループ間で差が無いようであった。

8) 腎の病理組織所見

組織学的に認めることのできる糸球体腎炎が、MRL-lpr/lpr,Yaa 雄では 45 日齢からみ

られ (3/15 例)、60 日齢で発症率 100% (15/15 例) に達したが、MRL-lpr/lpr 雄においては 60 日齢では発症がみられず (0/15 例)、90 日齢で発症率が約 100% (14/15 例) に達した。このように、MRL-lpr/lpr, Yaa 雄では MRL-lpr/lpr 雄に比べ、糸球体腎炎の発症が約 1 カ月早く認められた。また、MRL-lpr/lpr, Yaa 雄では 90 日齢ですでに糸球体の毛細血管壁の肥厚や硝子化などの著しい変化が認められた。

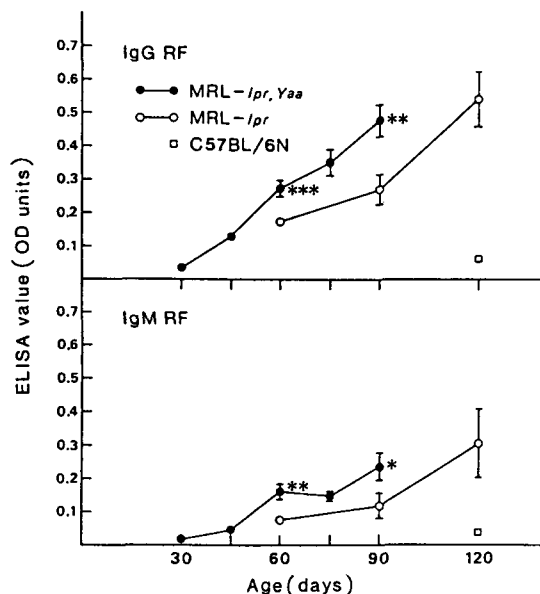


図6 IgG および IgM クラスのリウマチ因子

* : $P < 0.05$, ** : $P < 0.01$, *** : $P < 0.001$

9) 血管炎および関節炎

血管炎と関節炎の発症のみられることが MRL-lpr/lpr マウスの特徴であるが、全身臓器の血管周囲性細胞浸潤、中膜内外弾性板の破壊を伴う血管炎、および関節炎（滑膜被覆細胞の増殖と炎症性細胞浸潤、関節軟骨の破壊、およびパニヌス形成を認めるもの）の発症時期、経過、および組織学的特徴に、MRL-lpr/lpr, Yaa 雄と MRL-lpr/lpr 雄の間で差が認められなかった。

このように、血管炎および関節炎に関しては、MRL-lpr/lpr 雄に比した発症の促進が MRL-lpr/lpr, Yaa 雄において認められず、MRL-lpr/lpr マウスにおける腎炎の発症が Yaa 遺伝子の影響によって著しく促進することと対照的であった。

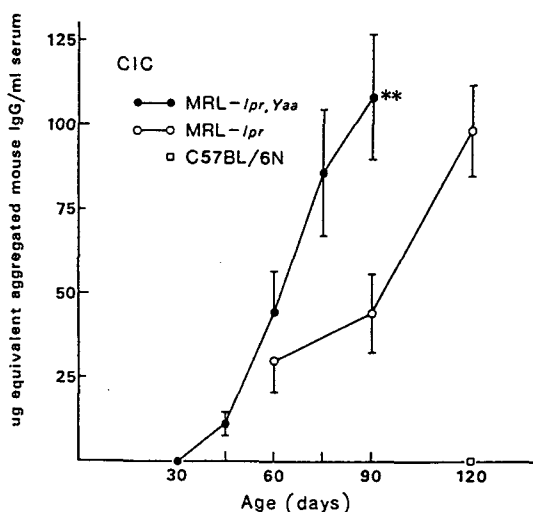


図7 Clq-ELISA 法で検出される血中免疫複合体のレベル

** : $P < 0.01$

MRL-lpr/lpr マウスにおける血管炎は細胞性免疫によることが報告されている¹³⁾。一方、腎炎は免疫複合体の糸球体への沈着によるものであり、その発症には液性免疫が関与する。このことに関連して、lpr/lpr マウスにおける腎炎の発症と血管炎の発症が、遺伝的背景を変えることによって分離できるとの報告もある¹⁴⁾。このようなことから、Yaa 遺伝子は液性の自己免疫応答を促進することはできるが、細胞性の自己免疫応答を促進することはできず、そのため液性免疫が病理発生機序の上で重要な役割を果たすと考えられる腎炎の発症は促進するが、細胞性免疫が主体をなすと考えられる血管炎の発症は促進しないのだと考えることができる。

3. MRL マウスの自己免疫病に対する Yaa 遺伝子およびヘテロ接合 lpr 遺伝子の作用

以上に述べたように、MRL-lpr/lpr マウスに Yaa 遺伝子を導入した MRL-lpr/lpr, Yaa マウスでは、MRL-lpr/lpr マウスに比べ、自己免疫性腎炎の発症が著しく促進し、寿命が半減した。そこで、lpr および Yaa 遺伝子の作用をより正確に把握するために、MRL-Yaa マウスにおける病態発現経過を MRL-lpr/lpr マウスのものと比較した。また併せて、ヘテロ接合 lpr 遺伝子の作用およびヘテロ接合 lpr 遺伝子と Yaa 遺伝子の相互作用についても検討を加えた。なお、これらの検討においては、雄マウスのみを使用した。

1) 寿命

50%死亡月齢が、MRL-lpr/lpr マウス (lpr/lpr) では約 6.5 カ月であったのに対し、MRL-Yaa マウス (+/+,Yaa) では 約 11.4 カ月であり、MRL-Yaa マウスは MRL-lpr/lpr マウスに 比べて明らかに長く生存した。MRL-+/+ マウス (+/+) および MRL-+/lpr マウス (+/lpr) の 50%死亡月齢は、それぞれ約 22.5 カ月と 18.8 カ月であり、+/lpr の寿命は +/+ よりやや短かった。MRL-+/lpr,Yaa マウス (+/lpr,Yaa)の寿命 (50%死亡月齢: 約 12.6 カ月) は +/lpr よりかなり短かったが、+/lpr,Yaa と +/+,Yaa の平均寿命の間には有意差が認められなかった。

2) 自己抗体

抗 ssDNA 抗体、リウマチ因子ともに +/+ に比べ、+/lpr ではやや早期に上昇する傾向がみられ、+/+,Yaa と +/lpr,Yaa では明らかに早期に上昇した。これらのマウスにみられる両抗体価は、lpr/lpr にみられるものに比べるとずっと低かった。+/+,Yaa と +/lpr,Yaa の間には、両自己抗体の出現時期と抗体価に明らかな差がみられなかった。

3) 血中免疫複合体 (C I C)

自己抗体同様、C I C も +/+ に比べ、+/lpr ではやや早期に上昇する傾向がみられ、+/+,Yaa と +/lpr,Yaa では明らかに早期に上昇した。これらのマウスにみられる C I C 値は、lpr/lpr にみられるものよりもずっと低かった。+/+,Yaa と +/lpr,Yaa の間には、C I C の上昇時期とレベルとに差がみられなかった。

4) タンパク尿

300 mg/dl 以上の強度のタンパク尿の出現が、+/lpr では +/+ に比べてやや早期に起こるようであった。+/+,Yaa と +/lpr,Yaa における 300 mg/dl 以上のタンパク尿の加齢に伴う出現率の上昇パターンはよく似ており、それは +/+ のものに比べ著しく促進されていた。lpr/lpr はさらに促進された上昇パターンを示した。

5) 結論

以上の結果を総合して考えると、次のような結論を導くことができる。①MRL マウスの自己免疫性腎炎に対する発症促進効果は、lpr 遺伝子 (ホモ) の方が Yaa 遺伝子より強い。②MRL マウスの自己免疫性腎炎発症促進に関して、lpr 遺伝子はヘテロ接合状態で弱いがある程度の発現を示す。③MRL マウスの自己免疫性腎炎発症促進に関して、ヘテロ接合 lpr 遺伝子と Yaa 遺伝子の間には相互作用が成立しない。

おわりに

MRL-lpr/lpr マウスに Yaa 遺伝子を導入した MRL-lpr/lpr,Yaa マウスでは、MRL-lpr/lpr マウスに比べ、自己免疫性腎炎の発症が著しく促進し、寿命が半減した。さらに、寿命が半減することに加えて、MRL-lpr/lpr,Yaa マウスでは、MRL-lpr/lpr マウスに比べ、死亡時期における個体間のバラツキが著しく小さくなった。このことは、腎病変の進行過程にも比較的個体間のバラツキが少ないことを表わしていると考えられ、自己免疫性腎炎のモデル動物として MRL-lpr/lpr,Yaa マウスを薬効評価系などの実験に用いることの利点は大きいと考えられる。

血管炎および関節炎に関しては、MRL-lpr/lpr,Yaa マウスに MRL-lpr/lpr に比べた発症の促進が認められず、MRL-lpr/lpr マウスにおける腎炎の発症が Yaa 遺伝子の影響によって著しく促進することと対照的であった。このことは、MRL-lpr/lpr マウスにおける血管炎と関節炎の病理発生機構が腎炎のそれと異なることを示唆していて興味深い。

MRL マウスの自己免疫性腎炎に対する発症促進効果は、lpr 遺伝子（ホモ）の方が Yaa 遺伝子より強く、50%死亡月齢が MRL-lpr/lpr マウスでは約 6.5 カ月であったのに対して、MRL-Yaa マウスでは約 11.4 カ月であった。BXSb 雄マウス（Yaa 遺伝子を持つ）の 50%死亡月齢は約 8.5 カ月であることと、BXSb 雌マウスの寿命が MRL+/+ マウスの寿命とほぼ同じであることから考えると、Yaa 遺伝子による自己免疫性腎炎の発症促進効果は MRL よりも BXSb の遺伝的背景においてより強く現れると考えられる。今後、BXSb マウスにおける lpr 遺伝子の効果を検討することにも興味を持たれる。

MRL マウスの自己免疫性腎炎発症促進に関して、ホモ接合 lpr 遺伝子と Yaa 遺伝子との間には強い相互作用が成立し、MRL-lpr/lpr,Yaa マウスは MRL-lpr/lpr マウスや MRL-Yaa マウスに比べて著しく促進された病態発現経過を示した。しかし、ヘテロ接合 lpr 遺伝子と Yaa 遺伝子の間には相互作用が成立せず、MRL-+/+,Yaa マウスと MRL-+/lpr,Yaa マウスとはほぼ同等の病態発現経過を示した。これはおそらく、+/lpr の効果が Yaa との間に相互作用が成立するためには弱すぎることによると考えられる。

文献

- 1) Murphy, E. D. and Roths, J. B. (1978) Autoimmunity and lymphoproliferation: induction by mutant gene *lpr*, and acceleration by a male-associated factor in strain BXSB mice. In: Genetic Control of Autoimmune Disease. Rose, N. R. et al. eds. Elsevier/North-Holland, Inc., New York, NY. p.207-221.
- 2) Andrews, B. S. et al. (1978) Spontaneous murine lupus-like syndromes. Clinical and immunopathological manifestations in several strains. *J. Exp. Med.*, 148: 1198-1215.
- 3) Theofilopoulos, A. N. et al. (1980) Splenic immunoglobulin-secreting cells and their regulation in autoimmune mice. *J. Exp. Med.*, 151:446-466.
- 4) Prud'homme, G. J. et al. (1983) Identification of a B cell differentiation factor(s) spontaneously produced by proliferating T cells in murine lupus strains of *lpr/lpr* genotype. *J. Exp. Med.*, 157:730-742.
- 5) Theofilopoulos, A. N. et al. (1983) B-cell hyperactivity in murine lupus. II. Defects in response to and production of accessory signals in lupus-prone mice. *Immunol. Today*, 4:317-319.
- 6) Prud'homme, G. J. et al. (1983) B cell dependence on and response to accessory signals in murine lupus strains. *J. Exp. Med.*, 157:1815-1827.
- 7) Pisetsky, D. S. et al. (1985) The influence of Yaa on anti-DNA responses of B6-*lpr* mice. *Clin. Immunol. Immunopathol.*, 37:369-376.
- 8) Izui, S. et al. (1984) Induction of various autoantibodies by mutant gene *lpr* in several strains of mice. *J. Immunol.*, 133:227-233.
- 9) Warren, R. W. et al. (1984) The influence of the *lpr* gene on B cell activation: differential antibody expression in *lpr* congenic mouse strains. *Clin. Immunol. Immunopathol.*, 31:65-77.
- 10) Hudgins, C. C. et al. (1985) Studies on consomic mice bearing the Y chromosome of the BXSB mouse. *J. Immunol.*, 134:3849-3854.
- 11) Miyawaki, S. et al. (1988) Marked acceleration of the autoimmune disease in MRL-*lpr/lpr* mice by the influence of the Yaa gene from BXSB mice. *Lab. Anim.*

Sci., 38:266-272.

- 12) Theofilopoulos, A.N. et al. (1979) Distribution of lymphocytes identified by surface markers in murine strains with systemic lupus erythematosus-like syndromes. J. Exp. Med., 149:516-534.
- 13) Moyer, C.F. and Reinisch, C.L. (1989) Vasculitis in MRL/lpr mice: model of cell-mediated autoimmunity. Toxicol. Pathol., 17:122-128.
- 14) Nose, M. et al. (1989) Analysis of granulomatous arteritis in MRL/Mp autoimmune disease mice bearing lymphoproliferative genes. The use of mouse genetics to dissociate the development of arteritis and glomerulonephritis. Am. J. Pathol., 135:271-280.

遺伝性の形態形成異常を示すウズラ

— 耳房（ET）および喉房（TT）系統について —

都築政起（大阪府立大学農学部実験動物学講座）

《はじめに》

「夕されば野辺の秋風身に沁みて鶉鳴くなり深草の里」の歌に代表される如く、ウズラは日本人に古くから親しまれてきた鳥である。我が国においてウズラの飼養が始まったのは今からおよそ600年程前だと考えられているが、日本で家禽化されたのか、中国あるいは朝鮮半島で家禽化されたものが輸入されたのかは明らかでない（また、一説には、江戸時代に我が国において家禽化されたとする説もある）。いずれにしろ、当初は勇壮な鳴き声を楽しむための「鳴きウズラ」として飼育され、江戸時代までは武士階級に、明治時代になってからは一般大衆に、その飼育が大流行したようである。また一方で、白色ウズラ等の「色変わりウズラ」も珍重されたようである〔9,18〕。

このような経緯の後、大正時代初頭には、篤志家の手により産卵率による選抜が開始され、現在の卵・肉を目的とする「産業ウズラ」の基礎が作られた〔3,4〕。第二次世界大戦前には日本全国での飼育数は200万羽に達したようである。戦争により、日本の家禽ウズラは絶滅の危機に瀕したが、戦後復興がなされ、現在では愛知県豊橋市を中心に全国でおよそ800万羽のウズラが飼われている。

ウズラの実験動物としての有用性が最初に提唱されたのはアメリカ合衆国においてである。1930年代から1950年代にかけて、獵鳥とする目的で我が国から家禽ウズラを導入したが、気候風土が適さなかったためか、ウズラは繁殖せず、この試みは失敗に終わった。しかし、1950年代後半にPadgettとIveyがその小型性・強健性に着目し、自己の論文中にウズラの実験動物としての有用性を提唱した〔5〕のを契機に、その有用性が広く知られるところとなり、ウズラを用いた実験数が増大した。日本でも1960年代に入りその有用性が認められ、実験動物化が開始された〔1〕。

ウズラの実験動物としての利点は以下のようにまとめられる。（1）強健であるため飼育が容易である。（2）小型であるため取り扱いが簡単である。また、狭い場所での多数羽飼育が可能である。さらに、飼料消費が少なく経済的である。（3）卵性であるので、母親を傷つけずに胚の入手が可能である。（4）産卵率が高いので、一定数の交配から多

数の子孫を得ることができる。(5) 性成熟が早く、年3-4世代更新できるので遺伝学的研究に有利である。(6) 光に対する感受性が高いので、光と生物の関係の研究分野で有用である。(7) 野生種が存在し、これと家禽ウズラの交雑も容易であるので、必要があれば野生集団から家禽集団への遺伝子の導入も可能である。

以上の利点を有する一方で、ウズラは家禽化・実験動物化の歴史が浅く、発見されている突然変異数が少ない。また、これまでの育種学的見地に立った研究者数の少なさを反映して、育成された系統も少ない。現代の科学研究は多岐にわたり、それらの場から希求される実験動物の種類也多岐にわたる。前述の利点を生かしたウズラの実験動物としての利用を考えた場合、野生型系統の育成はもちろんのこと、より多くの変異を発見し、特性を持った系統を多く確立しておくことが望ましい。本稿では、この考えのもとに育成された、あるいは育成されつつあるウズラ系統の中から、形態形成の異常を示す2種の突然変異系統-耳房(ET)および喉房(TT)系統-について紹介する。

ETおよびTT系統は互いによく似た突然変異形質を有する。すなわち、両系統ともに頭部に出現する房毛、耳口異常(外部奇形)、および頭部骨格異常(内部奇形)を特徴とする。これら3種の異常はいずれも、またいずれの系統においても発生初期の鰓弓・鰓裂領域に生じた異常に起因する。両系統の示す異常は同じ遺伝子座に位置する異なる突然変異遺伝子(対立遺伝子)によって支配されていることが明らかにされている[10-17]。

《系統の由来および維持方法》

ET系統： 1978年に名古屋大学農学部家畜育種学教室飼育のBrown系統(羽装突然変異、伴性劣性形質、遺伝子記号br)に出現した耳口部に房毛を有する雄個体に端を発している。この雄個体とbrown系統の雌4個体を基にして系統育成が開始された。毎世代5組程度の種動物を用意し、その子をローテーション方式で交配することにより維持している。

TT系統： 1982年に愛知県豊橋市の豊橋養鶏組合で生産された、日本および台湾の産業ウズラのF₁個体に起源をもつ。この起源ウズラ(雄4雌4)は名古屋大学農学部家畜育種学教室に導入され、JTM(Japan Taiwan mixture)系統の育成が開始された。

が、この第10世代目以降に喉房をもつ突然変異が出現したため、これを選抜しTT系統を育成した。毎世代5-10組程度の種動物を用意し、上述のET系統同様、その子をローテーション方式で交配することにより系統維持を行っている。ローテーション交配方式を用いれば、急激な繁殖力の低下を防ぎつつ、徐々にではあるが確実に近交化を推進できる。なお、以下に述べる研究には、ET、TT両系統とも、それぞれの突然変異遺伝子に固定していることが確認された後のものを用いている。

《外部奇形[10,11,14]》

ET系統： 外見上第一の特徴は耳房の出現である（図1）。耳房は上皮性の突起に羽毛が生じたものである。第二の特徴は異常な形の耳口が形成されることである。異常耳口は耳口下端部の裂溝の存在が特徴である。耳房は耳口の後縁部、裂溝上、または裂溝末端部に形成される。

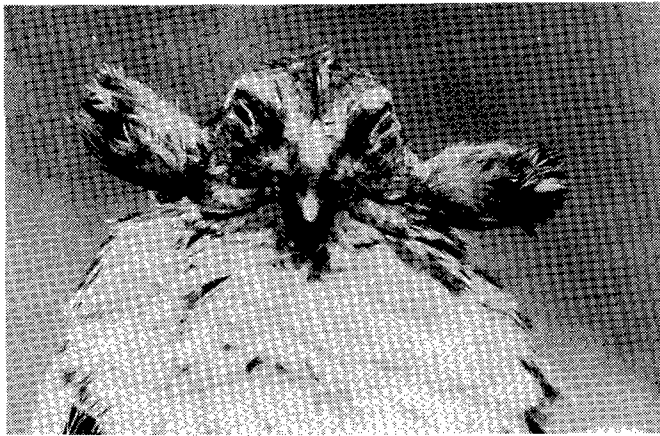


図 1. 耳房突然変異

TT系統： 喉房の出現を外見上第一の特徴とする（図2）。喉房は耳房と同様に上皮性の突起と羽毛とから成っているが、耳房とは異なり、咽喉部に形成される。ET系統にみられるような耳口後縁部に位置する房毛は全くみられない。また、この系統では、孵卵後期胚のなかに、喉房周辺に骨が突出した個体が存在することも大きな特徴である。前述のET系統には房毛周辺の骨突出は全くみられない。TT系統にも耳口異常が出現するが



図 2. 喉房突然変異

ET系統のそれとは異常形態が異なっている。すなわち、ET系統では、前述した如く、耳口下端部に裂溝が形成されるが、TT系統では耳口下端部が大きく開口している（図3）。また、耳口異常の出現頻度も両系統で異なっている。

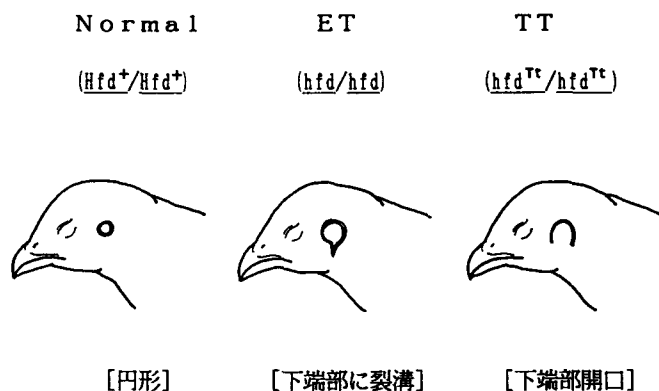


図 3. 正常対照系統、ET系統およびTT系統における耳口形態の比較

表1に両系統の孵卵15日胚における房毛、耳口異常、房毛付近の突出骨の出現頻度を示した。房毛の出現頻度はTT系統の方が高く、耳口異常の出現頻度はET系統の方が高い。尚、両系統とも、孵卵15日胚、初生雛、成体の間の房毛・耳口異常の出現頻度に有意な差はみられないことが確認されている[10,14]。すなわち、両突然変異とも致死性

は伴っていない。

E T 系統において耳房の出現頻度が 33% であり、耳口異常の出現頻度が 42% であるということは、耳口異常のみをもち房毛をもたない個体の存在を意味する。一方、T T 系統において喉房をもつもの 50%、耳口異常を示すもの 17% であるということは、房毛のみもっていて耳口異常を示さない個体がこの系統には多いことを意味する。これも両系統間にみられる大きな違いの一つである。

表 1. E T および T T 系統の孵卵 15 日胚における房毛、耳口異常、および突出骨の出現頻度

系統	耳房または喉房	耳口異常	突出骨
E T	83/248 (33%)	104/248 (42%)	0/248 (0%)
T T	58/117 (50%)	20/117 (17%)	21/117 (18%)

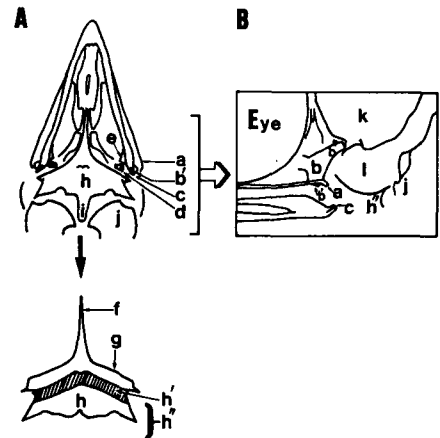
《内部奇形 [12,15]》

E T、T T 系統ともに、visceral skeleton（下顎骨、舌骨装置）およびその周辺骨（基底傍蝶形骨、方形頬骨、側頭骨鱗部）に形態あるいは位置の異常を示すが、両系統では異常の程度および出現頻度が顕著に異なっている。孵卵 15 日胚では以下に述べる異常が観察される。なお、骨の名称および位置については図 4 を参照されたい。

(1) 下顎骨： 下顎骨後端部は、角骨、上角骨、関節骨、前関節骨から成っている。腹側から観察した場合、正常胚においては、角骨および上角骨の後端部は方形骨の関節突起の位置よりも後方まで伸び、外側に緩やかに湾曲している。①角骨および上角骨： E T 系統においてはこの湾曲がない異常が多く観察される。重症のものでは角骨および上角骨の後端が欠損し、残った部分にこん棒状の変形がみられる。T T 系統も基本的に同じ異常形態を示すが、E T 系統とは異なり、角骨および上角骨後端部の外側への湾曲がみられない程度の軽度の異常は少なく、多くの個体で後端部の欠損および変形がみられる。この欠損および変形の程度も E T 系統のそれよりはるかに重篤で、角骨および上角骨の後端

図 4. 孵卵15日正常胚の頭部骨格模式図

A : 腹側面、B : 左横側面、a : 方形頬骨、b : 方形骨、b' : 方形骨の関節突起、b'' : 方形骨の耳突起、c : 角骨および上角骨の後端部、d : 関節骨、e : 前関節骨、f : 吻傍蝶形骨、g : 翼傍蝶形骨、h : 基底傍蝶形骨、h' : 基底傍蝶形骨の前方部、h'' : 基底傍蝶形骨の後方外側部、i : 後頭骨基底突起、j : 側後頭骨、k : 側頭骨鱗部、l : 鼓室腔



部が方形骨の関節突起の位置まで達していない例がしばしばみられる。また、低頻度ではあるが、T T系統には、正常個体には存在しない骨が下顎骨後端部から腹側方向へ突出している例が観察される。この骨が先に述べた喉房付近に観察される骨である。②関節骨：この骨は角骨の内側に位置しており、正常胚では円錐台形をしている。E T、T T系統ともに、異常胚ではこの骨が痕跡的あるいは平板状になっている。また、両系統とも、重症のものではこの骨が欠損している。正常関節骨の先端は頭の内部方向に向かっているが、T T系統においてはこれとは逆に頭部腹側方向（体表方向）へ向かっている例が観察される。また、この種の異常関節骨ではその体積が正常のものの2～3倍程ある。このような方向および体積の異常はE T系統においてはみられない。③前関節骨：この骨は関節骨の前方に位置する。E T、T T系統ともに、異常胚の前関節骨は針状を示すかもしくは正常なものよりも骨幅が広くなる。

(2) 基底傍蝶形骨：この骨は頭蓋骨の底面を形成している。E T、T T系統ともにこの骨に3種の異常が存在する。すなわち、①前方外側部の過剰発達、②前方部の欠損、③後方外側部の発達不足である。②の前方部の欠損において両系統で異常形態が大きく異なっている。E T系統では基底傍蝶形骨全体の1/2にもおよぶ重度の欠損がしばしばみられるが、T T系統では常に軽度の欠損である。

(3) 舌骨装置：舌およびこれに付随する筋肉を支える骨格である。E T、T T系統ともに、異常胚ではこの装置が正常のものよりも尾側に位置する。T T系統では舌骨装置の最吻側にあるentoglossalの変形が観察されることがあるが、E T系統にはそのような

異常は存在しない。

(4) 方形頬骨： 下顎骨の背横側に位置し、後端部は方形骨の関節突起に外側から関節している。正常胚の方形頬骨後末端は腹側方向へ曲がっている。E TおよびT T系統の異常胚では、この屈曲程度が弱い例が多い。また、E T系統では末端部が欠損している例がしばしばみられるが、T T系統ではそのような重度の異常は観察されない。

(5) 側頭骨鱗部： 頭蓋骨側面、耳道背側に位置し、その腹側に鋭い耳道上突起をもつ。E T、T T両系統ともに、異常胚ではこの耳道上突起が正常のものよりも幅広くかつ短くなるが、T T系統においてはその異常程度は常に軽度であるのに対し、E T系統では原型をとどめない程に変形している例がしばしばみられる。

上記の異常の出現頻度を表2にまとめた。上記異常のうち少なくとも1種類の異常をも

表2. E TおよびT T系統の孵卵15日胚における頭部骨格異常の出現頻度

骨名称	E T 系統	T T 系統	χ^2 値
下顎骨	78/111 (70%)	229/272 (84%)	9.60**
角骨	72/111 (65%)	217/272 (80%)	9.46**
上角骨	69/111 (62%)	200/272 (74%)	4.87*
関節骨	58/111 (52%)	191/272 (70%)	11.18***
前関節骨	35/111 (32%)	130/272 (48%)	8.50**
基底傍蝶形骨	98/111 (88%)	119/272 (44%)	63.67***
前方外側部過剰発達	11/111 (10%)	99/272 (36%)	27.01***
前方部欠損	82/111 (74%)	15/272 (6%)	194.78***
後方外側部発達不足	23/111 (21%)	29/272 (11%)	6.79*
舌骨装置	14/111 (13%)	109/272 (40%)	27.26***
方形頬骨	52/111 (47%)	50/272 (18%)	32.68***
側頭骨鱗部	58/111 (52%)	7/272 (3%)	138.06***
少なくとも1種の異常	100/111 (90%)	239/272 (88%)	0.38#

* $P < .05$, ** $P < .01$, *** $P < .001$, # 有意差なし.

つ個体の出現頻度には両系統間で差がみられないが、個々の骨の異常出現頻度には全て有意差が認められる。E T系統では基底傍蝶形骨、方形頬骨、側頭骨鱗部の異常出現頻度が高く、下顎骨および舌骨装置の異常出現頻度はT T系統において高い。下顎骨は発生初期に現れる第一鰓弓の腹側および腹内側部に由来する。舌骨装置は第二鰓弓の腹内側部および第三鰓弓に由来する〔7〕。側頭骨鱗部は下顎骨よりも背側に位置する骨であり、第一鰓弓の最背側もしくはその周辺組織に由来する。T T系統で下顎骨および舌骨装置の異常出現頻度がE T系統よりも高く、下顎骨の異常程度もE T系統よりも重篤であること、またその一方で、側頭骨鱗部の異常はE T系統において重篤であり、その出現頻度も高いことから、E TおよびT T形質を支配しているそれぞれの突然変異遺伝子は鰓弓・鰓裂領域の異なる部位に異なる強度で作用していると考えられる。すなわち、E T系統ではより背側部へ、T T系統ではより腹側部へ強く作用していると考えられる。基底傍蝶形骨および方形頬骨はvisceral skeleton ではないが、いずれもvisceral skeleton に近接する骨である。これらの骨の異常程度および異常出現頻度にも両系統間で大きな差がみられる事実からも、両突然変異遺伝子の鰓弓・鰓裂領域およびその周辺領域への作用の仕方が異なっていることは明らかである。

《初期胚異常[11,13,14]》

先にも触れたように、E TおよびT T系統にみられる外部および内部奇形の発生原因は鰓弓・鰓裂領域の異常にある。この異常は実体顕微鏡下では孵卵5日目に初めて観察される。孵卵5日胚では第一および第二鰓弓上にそれぞれ3個、合計6個の小丘が認められるが、今、第一鰓弓上の小丘を腹側から背側に向かってそれぞれa, b, cと、また、第二鰓弓上の小丘を背側から腹側に向かってd, e, fと呼ぶこととする(図5)。孵卵5日時点では、小丘b, c, d, eの中央に陥凹が形成されており、正常胚においては、小丘bとeの境界線は認められるものの両者はすでに癒合している(第一鰓裂の正常閉鎖)。この正常閉鎖により、上記の陥凹が後に円形の正常耳口となる。一方、E T系統の異常胚においては、小丘bとeの癒合が起こらず(第一鰓裂の閉鎖異常)、これが後の耳口下部の裂溝の原因となる。T T系統においてもこの部位に異常がみられるが、E T系統の場合とは異常形態が異なる(図6)。E T系統の場合、小丘b, e間の閉鎖せずに残った第一鰓裂の幅は背側から腹側までほぼ同じである。T T系統においてもこの型の異常がみら

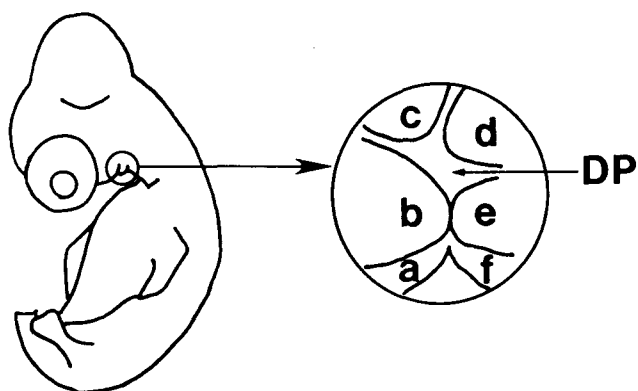


図 5. 孵卵5日正常胚およびその第一、第二鰓弓領域の模式図
a, b, cは第一鰓弓上の小丘を、d, e, fは第二鰓弓上の小丘を表す。DPは陥凹を示す。

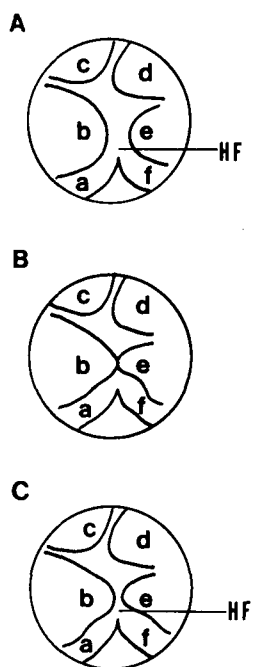


図 6. ETおよびTT系統の第一、第二鰓弓領域の異常形態の比較

A: ET型異常、B: TT型異常-1型、C: TT型異常-2型、a-f: 図5に同じ、HF: 第一鰓裂を示す。

れる場合があるが、多くの場合次のような異常が存在する。1型：小丘bとeの背側は癒合しているが腹側部分は癒合せず、なおかつ変形しているもの。2型：小丘bとeは癒合せず、両小丘の腹側部分が変形しているもの。

耳房および喉房の原型は孵卵5日で確認できる。すなわち、この時期、羽毛の生じていない上皮性の突起（以下peduncleと称す）がみられるが、その位置には両系統間に明らかな違いが認められる。ET系統においては、peduncleは陥凹内もしくは小丘b，e間の第一鰓裂上に存在する。陥凹内に存在するpeduncleの基部は小丘c，d，eのいずれかに連結している。一方、TT系統のpeduncleは小丘a，b，e，fに囲まれた領域もしくは小丘a，fの境界線上に突出する。

ET、TT両系統の孵卵5日胚における、第一鰓裂の異常およびpeduncleの出現頻度を表3に示した。peduncleの出現頻度は両系統間でほとんど同じであるが、第一鰓裂異常の出現頻度には両系統間に大きな差が認められる。

表3. ETおよびTT系統の孵卵5日胚における第一鰓裂異常およびpeduncleの出現頻度

系統	第一鰓裂異常	peduncle	第一鰓裂異常もしくはpeduncle
ET	166/182 (91%)	76/182 (42%)	—
TT	36/ 96 (38%)	41/ 96 (43%)	51/96 (53%)

第一鰓裂の異常は耳口異常の原因であり、peduncleは房毛の初期形態であることから、今両者の出現頻度をそれぞれ比較してみよう（表1参照）。両系統ともpeduncleと房毛の間にはその出現頻度に差はみられない。一方、第一鰓裂異常と耳口異常の出現頻度には両系統とも、特にET系統で大きな差が存在する。すなわち、ET系統では第一鰓裂異常の出現頻度91%であるのに対し、耳口異常の出現頻度は42%である。また、TT系統では第一鰓裂異常38%であるのに対し、耳口異常17%である。ET系統においては、孵卵5日に出現する第一鰓裂の閉鎖異常に対する修復作用が存在するために両者の出現頻度に差が生じることが確認されている[13]。一方、TT系統においては、前述の1型第一

鰓裂異常は小丘 b, e の上端部が癒合しているために耳口異常の原因とはならないと判断されており、このために第一鰓裂異常出現頻度と耳口異常出現頻度の間に差が生じると考えられている [14]。すなわち、第一鰓裂異常全体の出現頻度 38% から 1 型異常の出現頻度 20% を減ずれば、 $38 - 20 = 18$ となり、耳口異常の出現頻度 17% と良く一致する。

表 4. ET 系統と正常対照系統との交雑から得られた F_1 , F_2 , および戻し交配世代における、第一鰓裂閉鎖異常を示す鰓卵 5 日胚の出現頻度

交配 (雌 × 雄)	交配数	正常胚数	異常胚数	期待比*	χ^2 値
WE** × ET	6	184	0		—
ET × WE	1	54	0	1:0	—
合計	7	238	0		—
F_1 × F_1	9	640	192	3:1	1.64
F_1 × ET	9	123	103		1.77
ET × F_1	2	21	21	1:1	—
合計	11	144	124		1.49

* 第一鰓裂異常が常染色体性の単一劣性遺伝子によって支配されていると仮定した場合

** 正常対照系統 野生型羽装をもち白色卵を産む

《遺伝分析 [11,14]》

耳房形質の遺伝様式を知る目的で行った交配実験の結果を表 4 に示した。ET 系統では鰓卵 5 日胚のうち peduncle をもつ個体は必ず第一鰓裂の閉鎖異常を示したこと、また、第一鰓裂の閉鎖異常の出現頻度は 91% と高頻度であったことから、これを key character とした。表 4 の結果は、明らかに、第一鰓裂の閉鎖異常 (耳房形質) が常染色体性の単一

劣性遺伝子によって支配されていることを示している。この遺伝子に対し、遺伝子記号 hfd (hyomandibular furrow closure defect) が与えられている。尚、表4の χ^2 値は、突然変異遺伝子の浸透度が100%である場合のものであるが、E T系統内における第一鰓裂の異常出現頻度が91%であること、また、F₂ および戻し交配世代におけるそれは23% (192/832) および46% (124/268) であること、換言すれば、これらの頻度は浸透度が100%の場合にそれぞれの世代において期待される異常出現頻度の約90%であることを考慮に入れると、hfd 遺伝子の浸透度は約90%であると考えるのが妥当であろう。

表5. T T系統と正常対照系統との交雑から得られたF₁, F₂ および戻し交配世代における、peduncleもしくは第一鰓裂異常をもつ孵卵5日胚の出現頻度

交配 (雌 x 雄)			交配数	正常胚数	異常胚数
T T	x	W E	3	73	0
W E *	x	T T	9	107	0
W F M *	x	T T	2	26	0
合計			14	206	0
F ₁	x	F ₁	16	844 (91%)	80 (9%)
F ₁	x	T T	8	296 (85%)	54 (15%)

* 正常対照系統 W E : 野生型羽装をもち白色卵を産む W F M : 富士山麓で捕獲された野生ウズラに起源をもち、野生型羽装を示す。

表5に喉房形質の遺伝様式を分析した際の結果を示した。T T系統ではpeduncleと第一鰓裂異常を併有するものの他に、peduncleのみもって第一鰓裂異常は示さないもの、peduncleはもたず第一鰓裂異常のみをもつものの各タイプが存在したため、peduncleおよび第一鰓裂異常のうち少なくとも1つをもつものを異常とみなした。F₁世代の個体が全て

正常であることから、喉房形質が劣性形質であることは予想できる。しかし、 F_2 および
戻し交配世代の結果を考慮した場合、単純に結論を出すことはできない。そこで、この
 F_2 および戻し交配世代における異常出現頻度を説明するために多くの仮説をたて一つ一
つ検討したが、そのうちの主なもの（表6参照）を以下に述べる。（1）2対の常染色体
性劣性遺伝子によって支配されており、浸透度が100%の場合。この場合、 F_2 世代で
6%、戻し交配世代で25%の異常出現頻度が期待される。表5の結果はこれよりも F_2
世代では高く、戻し交配世代では低い。（2）常染色体性の単一劣性遺伝子によって支配
されているが、その浸透度が53%の場合。ここで、53%という浸透度はTT系統内に
おけるpeduncleもしくは第一鰓裂異常を有する胚の出現頻度（表3）に基づいている。こ
の場合、 F_2 世代で13%、戻し交配世代で27%の異常出現頻度が期待される。両世代
とも表5の結果とは一致しない。（3）2対の常染色体性の劣性遺伝子によって支配され
ており、その浸透度が53%である場合。この場合、 F_2 世代では3%、戻し交配世代で
は13%の異常出現頻度が期待される。戻し交配世代で理論値と観察値の間に一致がみら
れるが、 F_2 世代では両者の一致はみられない。（4）常染色体性の単一劣性遺伝子によ
って支配されており、その浸透度が正常対照系統由来の遺伝的背景の影響を受けて
30-35%に低下する場合。この場合、 F_2 世代では8-9%、戻し交配世代では
15-19%の異常出現頻度が予想されるが、両世代ともに表5の観察頻度と良く一致す
る。（5）53%の浸透度をもつ単一の常染色体性劣性遺伝子により支配されているが、
 F_1 を得る際に用いた正常対照系統が常染色体性優性の抑制遺伝子をもっており、そのた
めに F_2 および戻し交配世代で出現頻度が低下したとする場合。この場合、正常対照系統
が抑制遺伝子について固定しているか否かによって、 F_2 および戻し交配世代の期待値に
それぞれ最大値と最小値が考えられる。すなわち、最大値は、正常対照系統が抑制遺伝子
について固定しておらず、 F_1 を得る時に抑制遺伝子をもたぬ正常対照個体ばかりが偶然
選出された場合に得られる値であり、最小値は、正常対照系統が抑制遺伝子について固定
していた場合に得られる値である。この仮説に基づき最小・最大の範囲を算出すると、
 F_2 世代では3-13%、戻し交配世代では13-27%となり、観察値はいずれの世代
でもこの範囲に含まれる。

この時点で、仮説（1）-（3）は容易に却下し得るが、（4）、（5）いずれの仮説
が正しいかは結論できない。しかし、いずれにしろ、TT形質は直接的には単一の常染色
体性劣性遺伝子によって支配されているが、この遺伝子は遺伝的背景によって大きく影響

表6. TT形質の遺伝様式に関する仮説およびその統計学的検討

		期待される浸透度							
		100%		53%		35%		30%	
		期待値 ^a		期待値		期待値		期待値	
仮説 ^b	世代	正常：異常	χ^2 値	正常：異常	χ^2 値	正常：異常	χ^2 値	正常：異常	χ^2 値
A	F ₂	693:231 (25)	131.60	802:122 (13)	16.95	843:81 (9)	0.01 ^c	855:69 (8)	1.78 ^c
	戻し交配	175:175 (50)	167.32	257:93 (27)	22.02	289:61 (18)	1.04 ^c	298:53 (15)	0.05 ^c
B	F ₂	866:58 (6)	9.14	893:31 (3)	82.43				
	戻し交配	263:88 (25)	17.10	304:46 (13)	1.44 ^c				
C	F ₂ 最大値			802:122 (13)					
	F ₂ 最小値			893:31 (3)					
	戻し交配 最大値			257:93 (27)					
	戻し交配 最小値			304:46 (13)					

観察値： F₂ 世代では正常胚844 (91%)、異常胚80 (9%)、戻し交配世代では正常胚296 (85%)、異常胚54 (15%)

^a 期待値の小数点以下は四捨五入した。括弧内の数字は異常胚の期待出現頻度。

^b A：常染色体性の単一劣性遺伝子によって支配されている場合 B：常染色体性の2対の劣性遺伝子によって支配されている場合 C：仮説Aの遺伝子の発現を抑制する常染色体性の優性遺伝子を正常対照系統がもっている場合

^c 有意差なし

される性質を備えていると解釈できる。

TT形質が常染色体性の単一劣性遺伝子によって支配されているとする仮説の正しさは、次に述べるET形質との間の対立性検定によって確認された。対立性検定の結果を表7に示す。各交配世代において孵卵5日目にET型の異常をもつ胚とTT型の異常をもつ胚を識別したわけであるが、異常の型は前述したようにpeduncleの位置と第一鰓裂の異常形態の違いにより容易に区別できた。

F₁ 世代ではTT型182、ET型12であった。また、このET型異常はTT型異常に含め得ることが詳しい検索の結果明らかになっている（原著論文 [14] 参照）。すなわち、F₁ 世代におけるTT型異常胚とET型異常胚の分離比は1：0であるとみなし得た。同様に、F₁ 個体のTT系統への戻し交配世代におけるTT型異常胚とET型異常胚

表 7. TT 系統と ET 系統の交雑各世代における、TT 型および ET 型異常を示す孵卵
5 日胚の出現頻度

交配 (雌 × 雄)	交配数	TT 型異常胚数	ET 型異常胚数	期待比*	χ^2 値
ET × TT	8	64	5	1:0	
TT × ET	4	118	7		
合計	12	182	12		
F ₁ × F ₁	10	186	54	3:1	0.80
F ₁ × ET	8	78	70	1:1	0.43
ET × F ₁	5	6	8		0.29
合計	13	84	78		0.22
F ₁ × TT	10	429	9	1:0	
TT × F ₁	7	139	0		
合計	17	568	9		

* ET および TT 形質は対立形質であり TT 形質が ET 形質に対し優性である場合。

の分離比も 1 : 0 とみなし得た。F₂ 世代および ET 系統への戻し交配世代では、TT 型異常胚と ET 型異常胚がそれぞれ 3 : 1、1 : 1 に分離した。この結果は、TT 形質を支配している遺伝子は ET 形質を支配している hfd 遺伝子とは対立遺伝子であり、hfd に対し優性であることを示している。現在、この遺伝子に対し遺伝子記号 hfd^{T*} が与えられている。

頭部骨格異常に基づく遺伝分析 [12, 16, 17]

前述のように、ET 形質の遺伝様式はまず孵卵 5 日胚における第一鰓裂の異常を key character として調べられたが、表 8 の如く頭部骨格の異常を key character にした場合

表8. ET系統と正常対照系統の交雑から得られたF₁、F₂ および戻し交配世代における、頭部骨格異常を示す孵卵15日胚の出現頻度

交配 (雌 x 雄)	交配数	正常胚数	異常胚数	期待比*	χ^2 値
WP** x ET	2	94	0		—
WE** x ET	1	44	0		—
ET x WP	1	31	0	1:0	—
ET x WE	1	14	0		—
合計	5	183	0		—
F ₁ x F ₁	23	697	209	3:1	1.80
F ₁ x ET	2	95	72		3.16
ET x F ₁	1	40	42	1:1	0.04
合計	3	135	114		1.77

* 頭部骨格異常が常染色体性の単一劣性遺伝子によって支配されている場合。

**正常対照系統 WP:野生型羽装をもつ WE:野生型羽装をもち、白色卵を産む。

にも同じ結果が得られる。

TT系統内における第一鰓裂領域の異常出現頻度は53% (表3)、また、TT系統と正常対照系統との間の交配実験におけるF₂ および戻し交配世代の異常出現頻度はそれぞれ9%、15%であった (表5)。ところが、同じTT系統内における頭部骨格異常の出現頻度は90% (表2) であり、また、表9に示す如く、表5で調べられた胚 (正常対照系統との交配から得られたF₂ および戻し交配世代の胚) と同じ両親から得られた孵卵15日胚の頭部骨格異常の出現頻度を調査したところ、5日胚の第一鰓裂異常の出現頻度とは大きく異なる値が得られた。すなわち、第一鰓裂異常に関しては30-35%と低かったhfd^{1*} 遺伝子の浸透度が頭部骨格異常に関しては約90%と極めて高かった。これは、1つの遺伝子が多面発現する場合には綿密な調査を行わなければならないことを示す

表 9. TT 系統と正常対照系統との交雑から得られた F_1 、 F_2 および戻し交配世代における、頭部骨格異常を示す孵卵15日胚の出現頻度

交配 (雌 x 雄)			交配数	正常胚数	異常胚数
TT	x	WE*	2	44	0
WE	x	TT	5	79	0
WFM*	x	TT	2	12	0
合計			9	135	0
F_1	x	F_1	16	457	135 (23%)
F_1	x	TT	8	170	123 (42%)

* 表 5 に同じ

格好の事例である。

また最近、ET 系統と TT 系統を交配し、 F_1 、 F_2 および両系統への戻し交配世代における頭部骨格異常の出現頻度を調査したところ、どの世代においても、その出現頻度はいずれの両親系統よりも低い値であった [17]。頭部骨格異常を指標にした場合、両親系統それぞれと正常対照系統との交雑後代にこのような現象はみられていない (表 8 および 9)。対立形質の関係にある異常なもの同士の交配から正常なものが多く産出されたわけである。これはいったいどういう機構によるものであろうか。興味深い。

以上、ニホンウズラの ET および TT 系統について紹介させて戴いた。しかし、記述しきれなかった点も多々ある。不明の点はそれぞれの原著論文 [11-17] を参照願いたい。ところで、ヒトの先天性疾患に first and second branchial arch syndrome というものが知られている。その名の通り、第一および第二鰓弓領域の異常によって下顎骨の短縮、耳殻・外耳道の形成異常等が生じる奇形であり、新生児 4000 人に 1 人の割合で出現するといわれている [6]。この疾患の異常形態にはウズラのそれと高い共通性がみられる。

マウスにおいてもfirst archの上顎突起異常およびそれに起因する上顎の異常を示す自然発生突然変異の報告はあるが[2]、first archおよびsecond archの双方に異常があり、さらに外耳にも異常を示す突然変異の報告例はないようである。従って、本稿で紹介したE TおよびT Tウズラはヒトのfirst and second branchial arch syndromeの有用な疾患モデルになり得る可能性がある。

E TおよびT Tウズラは第一鰓裂の閉鎖異常および骨の形成異常を示す。これらの異常は遺伝形質であることから、その根本的な原因として、カドヘリン、ファイブロネクチン、コラーゲンといった接着性あるいは結合組織性の蛋白分子に異常が存在する可能性が、さらにはこれらの蛋白質をコードするDNAに異常が存在する可能性が考えられる。E TおよびT T形質は互いによく似ている。しかし明らかに異なっている。この現象はいったいどのような分子機構によって生じるのであろうか。興味深い。すなわち、これらのウズラは分子遺伝学の研究分野においても有用な実験動物になり得るのではなかろうか。

《おわりに》

ウズラにおいては、これまでに生化学的・免疫学的形質を支配する約50の遺伝子座において多型が発見されている。また、行動異常形質等も含め、形態学的突然変異も約50種発見されている。ミュータント系統を中心に全世界で約70の系統が育成、維持されている[8]。これらのミュータント系統では問題となる突然変異遺伝子については遺伝的統御が行われているが、その他の多くの遺伝子座の遺伝子型が明らかな系統はほとんどいない。ウズラの実験動物としての利用を考える場合、多くの遺伝子座についてその遺伝子型が明らかな系統を育成することが今後の大きな課題であろう。また、冒頭に述べたように、ウズラには実験動物として多くの利点があるが、その利用は意外に少ない。その最大の原因の1つは、マウスで行われているような全兄妹交配による近交系が存在しないことにあると思われる。ウズラにおいて全兄妹交配による近交系作出は不可能であるというのが現在の定説であり、これに替わる方策として、少数の種親によるローテーション交配方式による近交化が行われてきた。全兄妹交配による近交系作出が不可能であるのは鳥類の特性に基づくものなのかもしれないが、これを研究する研究者数の少なさにもその一因があると思われる。ローテーション交配方式による近交系の作出はもちろんであるが、

ウズラのもっている利点を最大限生かすためには、全兄妹交配による近交系作出の試みも続けられねばならない。

《文献》

- [1] 本間運隆 (1969). 生物学研究におけるウズラの利用. 家禽会誌, 7, 157-165.
- [2] McLeod, M.J., Harris, M.J., Chernoff, G.F., and Miller, J.R. (1980). First arch malformation: a new craniofacial mutant in the mouse. J. Hered., 71, 331-335.
- [3] 小田厚太郎 (1917). 実験十五年鶏飼育法. 小田鳥類実験所, 東京.
- [4] 大森清次郎 (1918). 鶏を飼ふて十年. 東京堂書店, 東京.
- [5] Padgett, C.A. and Ivey, W.D. (1959). Coturnix quail as a laboratory research animal. Science, 129, 267-268.
- [6] Poswillo, D. (1973). The pathogenesis of the first and second branchial arch syndrome. Oral Surg., 35, 302-328.
- [7] Romanoff, A.L. (1960). The avian embryo, structural and functional development. pp.976-987, Macmillan Co., New York.
- [8] Somes, R.G., Jr. (1988). International registry of poultry genetic stocks. pp.15-18, 36-39, 49, and 50, Storrs Agricultural Experiment Station Publications, University of Connecticut, Storrs, Connecticut.
- [9] Taka-tsukasa, N. (1967). The birds of Nippon. pp.177-208, Maruzen Co. Ltd., Tokyo.
- [10] Tsudzuki, M. (1988). Studies on morphogenetic and behavioral abnormalities and a plumage mutant in Japanese quail. pp.4-33, Ph.D. Thesis, Nagoya University, Nagoya.
- [11] Tsudzuki, M. and Wakasugi, N. (1988). A genetic defect in hyomandibular furrow closure in the Japanese quail: the causes for ear-opening abnormality and formation of an ear tuft. J. Hered., 79, 160-164.

- [12] Tsudzuki, M. and Wakasugi, N. (1988). Genetic head skeleton abnormalities in the ET (ear tuft) strain of Japanese quail: a defect associated with the incomplete closure of the hyomandibular furrow. Jpn. Poultry Sci., 25, 207-217.
- [13] Tsudzuki, M. and Wakasugi, N. (1988). Repair of the hyomandibular furrow closure defect in the ET strain of Japanese quail. Jpn. Poultry Sci., 25, 278-287.
- [14] Tsudzuki, M. and Wakasugi, N. (1989). Throat tuft: a newly discovered morphological mutation in Japanese quail. J. Hered., 80, 433-441.
- [15] Tsudzuki, M. and Wakasugi, N. (1990). Head skeletal abnormalities associated with the throat tuft mutation (hfd^{Tt}) in the Japanese quail. Poultry Sci., 69, 1236-1243.
- [16] Tsudzuki, M. and Wakasugi, N. (1990). A genetic analysis on the throat-tuft character of Japanese quail (Coturnix coturnix japonica) based on the head skeleton abnormality. Jpn. Poultry Sci., 27, 393-397.
- [17] Tsudzuki, M. and Wakasugi, N. (1991). External and internal abnormalities exhibited by the crossbreds between the ear-tuft (hfd) and throat-tuft (hfd^{Tt}) mutants of Japanese quail (Coturnix coturnix japonica). Jpn. Poultry Sci., 28, 131-141.
- [18] Yamashina, Y. (1961). Quail breeding in Japan. J. Bombay Natu. Histo. Soci., 58, 216-222.

＜その他＞

関西実験動物研究会だより

関西実験動物研究会会報 9 号に掲載した第29回研究会以後、以下の研究会が開催された。

1) 第30回研究会 (平成 3 年3月6日 大阪府立大学学術交流会館)

講演会

1. ヒマラヤ高地でのニホンザルの生理的諸事象

松林清明 (京都大学霊長類研究所)

2. ニホンザルの生殖生理学的特性と室内人工繁殖の試み

鳥居隆彦 (滋賀医科大学)

2) 第31回研究会 (平成 3 年9月27日 信用保証ビル、千里中央)

講演会

1. マスト細胞欠損動物

北村幸彦 (大阪大学医学部)

2. 私の研究と実験動物

野村大成 (大阪大学医学部)

3) 第32回研究会 (平成 3 年12月 6 日 京大会館)

会員の研究発表会 14 題

特別講演 ジャクソン研究所とジャクソン研究所での研究

小泉 勤 (福井医科大学)

4) 第33回研究会 (平成 4 年 3 月 6 日 大阪大学医学部)

講演会

1. 発生毒性試験における in vitro 試験法とその意義について

塩田浩平 (京都大学医学部)

2. イヌ・ネコ寄生虫卵による環境汚染について

及川 弘 (塩野義製薬油日ラボ)

総会・評議員会議事概要

1) 第9回 総会 概要

(平成4年3月6日 於 大阪大学医学部)

- (1) 平成3年度 事業報告(含 会誌発行)が行われた。
- (2) 平成3年度 決算が報告された。監事の監査の結果適正であった事が報告された。
- (3) 平成4年度 事業計画が報告され承認された。
- (4) 平成4年度 予算が報告され承認された。

2) 第10回 評議員会議事概要

(平成4年3月6日 於 大阪大学医学部)

出席：阿部、飯田、石川、内海、海野、及川、岡庭、黒沢、笹川、佐藤、芹川、高島、螺良、新谷、牧野、増岡、三日月、宮脇、森岡、山中、山本、高木、山田(23名)

1. 議 事

- (1) 平成3年度 事業報告 海野幹事(集会)及び宮脇幹事(編集)よりそれぞれ平成3年度事業報告が行われた。
- (2) 平成3年度 決算報告 芹川幹事より平成3年度決算報告が行われ、高木監事より監査の結果適正であった事が報告された。
- (3) 平成4年度 事業計画案について 海野幹事より第33回、第34回、第35回、及び第36回の研究会について計画案が提出され、承認された。宮脇幹事より本年度会誌の発行を2回予定していることが報告され、承認された。
- (4) 平成4年度 予算案について 芹川幹事より平成4年度予算案について説明が行なわれ、承認された。
- (5) 評議員の辞退について 山田会長より、佐々木弘、鈴木秀作、村上宏評議員より評議員を辞退したいとの申出があったことが報告され、承認された。
- (6) 新評議員の推薦について 山田会長より下記の会員を評議員に推薦したい、との申出があった事が報告され、承認された。竹之下洋司(ケアリー)、宮嶋正康(和歌山医大)、森本純司(大阪医大)、安田正彦(大阪薬大)、西宗義武(大阪大・微研)、相馬正志(新薬開発研・京都)
- (7) AALAS ツアーについて 山田会長より本年度第43回米国実験動物学会に向けて、本研究会によりツアーを企画する事が提案され、承認された。

会員の異動

1. 一般会員

退会者

安東 正則	塩野義製薬神崎川研究所
浅野 英俊	日本チャールスリバー
猪 貴義	岡山大学農学部
岩城 秀治	塩野義製薬油日ラボラトリーズ
江見 明雄	藤沢薬品工業中央研究所
奥田 敏明	科研製薬安全性研究所
川畑好之康	ミドリ十字安全性研究所
香山 一之	大鵬薬品工業安全性研究所
寺田 芳規	大日本製薬総合研究所
東條 英昭	富山医科薬科大学動物実験センター
丹羽 皓二	岡山大学農学部
増田 実	大鵬薬品工業
宮本 照男	ラボス
村上 宏	神戸大学医学部
山村 英樹	三重大学医学部
柳沢 宏樹	船橋農場京都営業所
山本三千夫	オリエンタルバイオサービス

入会者

五十島澄彦	日本チャールスリバー
小柳津竜樹	関西医科大学病理学
櫻原 昭裕	大鵬薬品工業
小泉 勤	福井医科大学動物実験施設
下西 功	鐘紡(株)薬品研究所
相馬 正志	新薬開発研究所京都事務所
高田 頼一	塩野義製薬摂津工場
竹村 公廷	マルホ彦根分室
夏目 克彦	夏目製作所
西宗 義武	大阪大学微生物病研究所
藤島 寛	摂南大学薬物安全科学研究所
堀江 良一	島根医科大学病理学
町尾 久夫	北山ラベス
宮崎 七緒	日本農産工業
宮嶋 正康	和歌山県立医科大学動物室
原本 末男	藤沢薬品工業実験サービスセンター
森 幸生	日本商事医薬研究所
盛 陽子	日本商事医薬研究所
山元 勝一	塩野義製薬油日ロボラトリーズ
吉田 誠	オリエンタルバイオサービス
寄本 智幸	清水実験材料

2. 維持会員

入会者

参天製薬株式会社
 日本新薬株式会社研究開発室
 株式会社美濃ラボ
 株式会社新薬開発研究所京都事業所
 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社川西医薬研究所

《 関西実験動物研究会 維持会員名簿 》

平成4年度

1. オリエンタル酵母(株) 大阪営業所
2. 鐘紡(株) 薬品研究所
3. (株)大塚製薬工場 研究開発部
4. (株)ケー・エー・シー
5. (株)ケアリー
6. (株)船橋農場 京都営業所
7. (株)ミドリ十字 安全性研究所
8. 北山ラベス(株)
9. 塩野義製薬(株) 油日ラボラトリーズ
10. 大日本製薬(株) 総合研究所
11. 武田薬品工業(株) 実験動物管理室
12. 日本クレア(株) 大阪営業所
13. 日本商事(株) 医薬研究所
14. 日本チャールス・リバー(株)
15. 藤沢薬品工業(株)
16. 扶桑薬品工業(株)
17. 丸石製薬(株) 中央研究所
18. 日本エスエルシー(株)
19. (株)ラビトン研究所
20. 田辺製薬(株) 研究統括センター
21. (株)夏目製作所
22. 加商(株)
23. 参天製薬(株)
24. 日本新薬(株) 研究開発室
25. (株)美濃ラボ
26. (株)新薬開発研究所 京都事業所
27. 日本ベーリンガーインガルハイム(株)川西医薬研究所

編集後記

アハル冬期初ピツクの輝かしい成果に時代の流れを感じた。責任というプレッシャーに押しつぶされ、観る人々にも悲壮感を感じさせた時代は終わり、期待されていることを励みの糧として、見事期待に応えた若者達の精神的なたくましさに感嘆すると共に、爽やかささえ感じた。

また、昨今の若貴ブーム、特に貴花田の出現は相撲にも”新代”の到来を告げたと言われている。彼の土俵上でのあの表情は、プレッシャーは勿論、喜怒哀楽の感情さえ凡人には窺うことは出来ないが、あの年で既に、己を律する術を会得しているのか、あるいは真に”無”の境地を悟っているのか、それとも．．．．．

”無心”の心境になりたいとつくづく想う”現代”である。

(H. I 記)

平成4年5月19日 印刷
平成4年5月21日 発行

編集兼発行者 山田 淳三
発行所 関西実験動物研究会
〒606 京都市左京区吉田近衛町
京都大学医学部附属動物実験施設
印刷所 関西ナショナル印刷株式会社
〒532 大阪市淀川区十三本町3-4-23