

日生研において維持されているニワトリの近交系 およびミュータント系（疾患モデル系）

水谷 誠

財団法人日本生物科学研究所

当研究所ではSPF環境下あるいはコンベンショナル環境下で種々の系統（クローズドコロニーあるいは近交系）のニワトリを維持している。SPF環境下で維持している系統は1クローズドコロニーであるが、コンベンショナル環境下で維持している系統は近交系およびミュータント系（疾患モデル系）に大別される。以下にこれらの系統に関してこれまでに判明している特性について概説する。

1. SPF環境下で維持しているクローズドコロニー

1) Line-M

白色レグホン種で、バリアーシステムの建物内で維持されている。本系は種々のニワトリの疾病の研究用及び種々のニワトリ用ワクチンの製造用あるいは検定用動物として用いられている。そのため、標識遺伝子として特別に固定されているものはない。しかし、ニワトリ白血病ウイルス関連の標識遺伝子に関しては、ニワトリ白血病ウイルスの種々のサブグループに感受性(C/O)で、chick helper factor(chf)活性陰性、group specific antigen(gs抗原) 陰性のクローズドコロニーWL-M/O系がLine-Mのなかに特別のコロニーとして維持されている。

2. コンベンショナル環境下で維持されている近交系およびミュータント系（疾患モデル系）

近交系としては、ブラックミノルカ種のBM-C系、白色レグホン種のWL-F系、およびWL-GM系、ファヨウミ種のPNP系、GSN/1系、GSN/2系、およびGSP系を維持している。また、近交系育成途中の系統としては、Line-M由来のWL-N系およびニューハンプシャー種のNH-412系がある。これらの近交系は免疫学研究用として開発されている。このため、同種免疫抗血清および種々の植物レクチンなどにより識別される血液型が固定されている（表1、表2）。特にニワトリの組織適合性遺伝子座でもある血液型のBシステムに関して以下のことが判明している。B-G領域ではTaq1を用いたRFLPに関してBM-C、WL-F、WL-GM、PNP、GSN/1、GSN/2およびGSPの各近交系はBシステムが同一であれば同一のパターンを示し、B-G領域に関してはすべて固定していることが確認されている。しかし、B-F領域に関しては、HindIIIおよびBg1IIを用いたRFLPに関してBM-C、WL-FおよびWL-GMの各近交系はB15のRFLPパターンを、PNP系はB1のパターンをそれぞれ示す。しかし、B21に関し

表1. 同種免疫抗血清により識別される血液型

系統名	システム											
	A	E	B	C	D	H	I	J	K※	L	P	R
BM-C	2	2	15	4	2	2	3	-	k	2	4	-
WL-F	1.2	1.2	15	2	1.3	2	34.35	-	l	2	2.3	-
WL-GM	4	5.7	15	1	4	2	34	-	l	1	3.4	-
WL-N	-	-	19	-	-	-	-	-	k	1	-	-
PNP	4	1	1	3	5	2	5	-	3	2	2	-
GSN/1	4	1	21	3	4	2	5	-	3	2	2	-
GSN/2	4	1	21	3	4	2	35	-	3	1	2.4	-
GSP	4	1	21	3	4	2	5	-	k	1	2	-
NH-412	3.4	1.2	16	3	4	2	24	-	k	2	2.4	-

※: ワクシニアウイルスによる凝集性から推定

表2. 各種レクチンにより識別される血液型

系統名	レ ク チ ン									
	エンドウ	ラッカセイ	イリゴマ	チューリップ	ジャガイモ	アメリカヤマゴボウ	アメリカハリグワ	ニラ	ヤドリギ	
BM-C	<i>HhHh* (PhPh)</i>	<i>PnPn</i>	<i>sis</i>	<i>lg₁lg₁</i>	<i>ShSh₁ stzstz</i>	<i>pw₁pw₁ pw₂pw₂</i>	<i>mp₁mp₁</i>	<i>atat</i>	<i>vava</i>	
WL-F	<i>hhihi(phph)</i>	<i>pnpn</i>	-	<i>lg₁lg₁</i>	<i>shsh₁ StzStz</i>	<i>pw₁pw₁ pw₂pw₂</i>	<i>mp₁mp₁</i>	<i>atat</i>	<i>VaVa</i>	
WL-GM	<i>hhihi(phph)</i>	<i>PnPn</i>	<i>SiSi</i>	<i>lg₁lg₁ lg₂lg₂</i>	<i>shsh₁ StzStz</i>	<i>pw₁pw₁ pw₂pw₂</i>	<i>mp₁mp₁ mp₂mp₂</i>	<i>atat</i>	<i>VaVa</i>	
WL-N	<i>hhihi(phph)</i>	<i>PnPn</i>	-	<i>Tg₁Tg₁ Tg₂Tg₂</i>	<i>shsh₁ stzstz</i>	<i>pw₁pw₁ Pw₂Pw₂</i>	<i>mp₁mp₁</i>	<i>atat</i>	-	
PNP	<i>hhihi(phph)</i>	<i>PnPn</i>	-	<i>lg₁lg₁</i>	<i>ShSh₁ stzstz</i>	<i>pw₁pw₁</i>	<i>Mp₁Mp₁ Mp₂Mp₂</i>	<i>atat</i>	<i>VaVa</i>	
GSN/1	-	<i>PnPn</i>	-	-	<i>ShSh₁</i>	-	-	<i>atat</i>	-	
GSN/2	-	<i>PnPn</i>	-	<i>Tg₁Tg₁</i>	<i>ShSh₁</i>	<i>pw₁pw₁</i>	<i>Mp₁Mp₁</i>	<i>atat</i>	<i>VaVa</i>	
GSP	<i>hhihi(phph)</i>	<i>pnpn</i>	-	<i>lg₁lg₁</i>	<i>ShSh₁</i>	<i>Pw₁Pw₁</i>	<i>mp₁mp₁</i>	<i>atat</i>	<i>VaVa</i>	
NH-412	<i>hhihi(phph)</i>	<i>PnPn</i>	<i>sis</i>	<i>lg₁lg₁</i>	<i>ShSh₁</i>	<i>Pw₁Pw₁</i>	<i>mp₁mp₁</i>	<i>AtAt</i>	<i>vava</i>	

*遺伝子型

表3. 白血病ウイルス関連の標識遺伝子

系統名	gs抗原	chf活性	感受性
BM-C	-	<i>HH*</i>	C/A E
WL-F	<i>gg*</i>	<i>hh</i>	C/O
WL-GM	<i>gg</i>	<i>hh</i>	C/O
PNP	-	<i>HH</i>	C/B E
GSN/1	<i>gg</i>	<i>HH</i>	C/A B E
GSN/2	<i>gg</i>	<i>HH</i>	C/A B E
GSP	<i>GG</i>	<i>HH</i>	C/A B E

*遺伝子型

では、GSN/1およびGSN/2両系は同一のパターンを示すが、GSP系ではGSN/1およびGSN/2両系以外のパターンの存在が確認されている。また、血清学的反応においてもGSN/1、GSN/2およびGSPの各近交系の赤血球は調査したすべてのB-F21抗血清と反応するが、B-G21抗血清に関してはある種の抗血清には反応しないことが判明している。このようにBシステムそのものに関していまだ不明確な点が存在している。今後のBシステムの詳細な研究にはこれらの近交系が有用であると思われる。なお、これらの近交系は白血病ウイルス関連の標識遺伝子についても固定されている(表3)。

ミュータント系(疾患モデル系)としては、筋ジストロフィー症発症系の413系、WL-G/am系およびOPN系、右輸卵管も総排出腔に開口しているPNP/DO系、白斑および自己免疫性の甲状腺炎を発症するYL系、中枢神経特に大脳における血管変性ならびに脊髄神経の変性・脱落を示すAN系および翼下静脈の走行異常を示すWL-15G系などを維持している。また、最近前述の近交系GSN/1系におい

て視覚路障害を呈する個体が数例見いだされている。

現在、遺伝性の検索を行っているところである。

以下に、上述の近交系およびミュータント系について表1-3に記載した以外の特性について概説する。

1)近交系

a. BM-C系

1970年、名古屋大学農学部より導入したブラックミノルカ種(BM-C系)の雌2羽、雄1羽が起源である。鶏痘に対しては感受性、マレック病に対しては抵抗性と思われる。しかし、本系統に発生したマレック病リンパ腫瘍に由来し、腫瘍細胞表面に発現する腫瘍関連抗原(MATSA)陽性および陰性の各培養腫瘍細胞株が作出され、マレック病の研究に使用されている。また、ニワトリ骨髄芽球症ウイルスによる発症率は71.4%である。免疫応答性としては、マイコプラズマ(*Mycoplasma gallisepticum*)に対しては低応答性、ウシ血清アルブミン(BSA)に対しては高応答性である。BSAに対してはショック死亡率も高

い。血清中のIgG値は雄 359.6 ± 208.5 mg/dl、雌 622.4 ± 178.8 mg/dlである。なお、音などの外的刺激に敏感に反応する神経質なニワトリである。

b. WL—F系

1971年、新潟県種鶏場より導入した白色レグホン種Forsgate系の雌2羽、雄2羽が起源である。鶏痘およびマレック病には抵抗性と思われる。ニワトリ骨髄芽球症ウイルスによる発症率は54.8%である。白血球数は $33,000 \pm 3,488/\text{mm}^3$ であり、リンパ球が63.3%、顆粒球が25.2%、単球が11.6%である。血清中のIgG値は雄 451.1 ± 111.9 mg/dl、雌 $6,570 \pm 163.1$ mg/dlである。成長に伴う血清IgG値の変化も検索されている。BSAに対する免疫応答性はGSP系より劣るがPNP系よりは高い。しかしショック死亡率は低い傾向にある。そして、BSAに対する抗体の受身皮膚アナフィラキシー活性は成長に伴い低下する。なお、ブタバルボウイルスに対する赤血球凝集性は陽性である。

c. WL—GM系

1971年、新潟県種鶏場より導入した白色レグホン種Garber系の雌2羽、雄1羽が起源である。鶏痘、マレック病には抵抗性と思われる。翼下静脈の走行の異なる個体が少数出現する。また、雄に遺伝性と思われるペローシスをおこす個体が多発する。BSAに対するショック死亡率は低い。血清IgG値は雌雄の平均が $1,263.7 \pm 236.6$ mg/dlである。

d. PNP系

1971年、岡崎種畜牧場より導入したエジプト原産のファヨウミ種の雌1羽、雄2羽が起源である。マレック病に対する感受性は発生状況から判断すれば抵抗性と思われるが、MDJ1株およびBC1株の初生雛への皮下接種実験の結果からは感受性と考えられた。マレック病腫瘍細胞の生着率は88%、5週間後の生着腫瘍の平均腫瘍体積は $4,090 \times 10^3 \text{mm}^3$ であった。ニワトリ骨髄芽球症ウイルスによる発症率は90.3%である。ニホンウズラ赤血球およびBSAの頻回免疫を行ってもショック死をおこす個体は少ない。BSAに対する抗体の受身皮膚アナフィラキシー活性は成長に伴い低下する。SRBCおよびブルセラ菌に対しては抗体応答がよい。血清中のIgG値は雄 $1,042.2 \pm 110.0$ mg/dl、雌 $1,560.3 \pm 297.3$ mg/dlである。また、成長に伴うIgG値の変化も検索されている。雄の白血球数は $55,803 \pm 10,093/\text{mm}^3$ である。PHA—P皮内反応による翼膜の肥厚はGSP系より薄い。ブタバルボウイルスに対する赤血球凝集性は陰性である。

e. GSN/1系

1971年、岡崎種畜牧場より導入したファヨウミ種の雌2羽、雄3羽が起源である。鶏痘、マレック病に対してはともに抵抗性と思われる。ニワトリ骨髄芽球症ウイルスによる発症率は79.2%である。ニホンウズラ赤血球およびBSAの頻回免疫によるショック死を発生しやすい。SRBCおよびブルセラ菌に対する免疫応答性もよい。

f. GSN/2系

1971年、岡崎種畜牧場より導入したファヨウミ種の雌2羽、雄3羽が起源であり、GSN/1系のそれと同じ個体である。ただし、本系統はシステム不明の抗血清(抗血清No.5517)と反応する抗原(赤血球および白血球ともに存在)の有形質で選抜された系統である。初生雛の頭部および背部に出現する着色羽毛の斑点はGSN/1系のそれよりGSN/2系のそれは多いのが特徴である。ニホンウズラ赤血球およびBSAの頻回免疫によりショック死をおこしやすい性質はGSN/1系と同様である。SRBCおよびブルセラ菌に対する免疫応答性はよい。ニワトリ骨髄芽球症ウイルスによる発症率は62.5%である。

g. GSP系

1971年、岡崎種畜牧場より導入したファヨウミ種の雌1羽、雄2羽が起源である。鶏痘、マレック病に対してはともに抵抗性と思われる。マレック病腫瘍細胞生着率は40.9%、平均腫瘍生着体積は $39.87 \times 10^3 \text{mm}^3$ である。ニホンウズラ赤血球およびBSAに対しては高応答性とともにショック死亡率が高い。BSAに対する抗体の受身皮膚アナフィラキシー活性は成長に伴い上昇する。PHA—P皮内反応による翼膜の肥厚が調べられ、PNP系より高いことが判明している。SRBC、伝染性喉頭気管炎ウイルス、ブルセラ菌およびマイコプラズマ(*Mycoplasma gallisepticum*)に対する免疫応答性もよい。血清IgGは雄 474.0 ± 112.6 mg/dl、雌 $1,532.8 \pm 154.9$ mg/dlである。成長に伴う血清IgG値の変化も検索されている。雄の白血球数は $54,500 \pm 4,009/\text{mm}^3$ 、雌のそれは $67,437 \pm 8,908/\text{mm}^3$ で、リンパ球は68.6%、顆粒球は18.6%、単球は12.6%となっている。

2) ミュータント系 (疾患モデル系)

a. 筋ジストロフィー発症系

筋ジストロフィー発症系としては米国より導入した413系及び413系の筋ジストロフィー遺伝子amを当研究所において近交系のWL—GM系へ導入したWL—G/am系、ファヨウミ種へ導入したOPN系など

を維持している。また、それらのコントロール系として412系、WL—GM系及びGSP系も維持している。OPN系に関しては、413系よりopaque fiberの多いことが観察されている。WL—G/am系に関しては組織学的に無検索であるが、胸筋の肥大の軽いことが肉眼的に観察されている。また、OPN、GSP及びWL—G/am、WL—GM各系統のMHC（主要組織適合性遺伝子座位）のBシステムの血液型はB21とB15にそれぞれミュータント系とコントロール系で同一になるよう固定してある。ただし、412系と413系においては未固定である。なお、ヒトのデュシェンヌ型筋ジストロフィーで欠損しているジストロフィンには本ミュータント系には存在する。

b. 白斑及び自己免疫性の甲状腺炎を示すYL系

中・大雛時より羽毛が白色化するミュータントである。白色個体の組織学的検索では左右甲状腺にプラズマ細胞を主とするリンパ系細胞の著しい浸潤とリンパ濾包の形成が随所に認められる。また、残存する甲状腺小胞には様々な程度にマクロファージやリンパ球細胞の浸潤があり、小胞の積極的な破壊を伴う。血清中のチロキシン濃度（T3値）の低いことが判明している。また、thyroid extractを抗原に用いたELISAにより血清中に自己抗体が検出される。白色化しつつある個体の尾羽で barb ridge 及び barbule cell におけるメラニン色素の分布異常と色素含有細胞の変性ならびにリンパ系細胞の反応を示し、メラニン色素含有細胞の機能障害とともにそれら細胞に対する異常な免疫反応が示唆される。外国において報告されている smith chicken (DAM line) と同じミュータントと思われる。同種免疫抗血清により識別される種々の血液型に関して固定しているが、未固定である。しかし、B21、L1に固定していることは判明している。

c. 大脳の血管変性、脊髄の脱髄を呈するAN系

異常ニワトリは、腹側をのぞくように頸部を内側にまげ、後ずさりあるいはうずくまる発作を繰り返す。常染色体性の劣性遺伝子により支配されている。本疾患の主な組織学的変化は、中枢神経とくに大脳における血管変性ならびに脊髄神経の変性・脱落である。臨床症状はニューハンプシャー種において報

告された Arched Neck と類似しているが、Arched Neck に関しては病理学的検索がなされておらず、その異同は不明である。同種免疫抗血清により識別される種々の血液型は固定しているが、未固定である。しかし、B21、L2であることは判明している。

d. 右輸卵管が遺存（発達）するPNP/DO系

鳥類は右側の卵巣及び輸卵管は発達しない。しかし、本系統では卵巣は左側のみであるが、輸卵管は成長に伴い、左右ともに発達する。発達の程度には個体差が存在する。輸卵管2本が総排出腔に開口する個体が80—90%出現する。また、右側輸卵管の成長が正常個体より発達する個体の出現率は98%位である。輸卵管では左右それぞれに特異的なタンパク質のスポットが見いだされ、それらのタンパク質を生産するもととなるmRNAの発現に差異があることが示唆されている。最近、本系統では腎臓の欠損個体が20%位出現することが明らかとなった。右側輸卵管の遺存形質との関連は不明である。

このミュータント系は進化の問題を研究するのに有用と思われる。

e. 翼下静脈の走行異常を示すWL—15G系

正常ニワトリの翼下静脈の走行は、翼下の羽毛をどけた場合直線的に見えるが、異常個体のそれは途中から曲り見ずらくなっている。本形質は常染色体性の劣性遺伝子により支配されていると思われる。全身の血管の走行を検索すれば他の部所においても走行異常があるかもしれない。今後の課題である。

f. 視覚障害を示すGSN/1系

近交系ニワトリのGSN/1系において出現した視覚障害と思われる10週齢の雄1、雌2個体について組織学的に検索した結果、これらの異常個体は瞳孔反射は正常であったが、中脳視葉の皮質、上線維性灰白層の層構築の乱れが全例に観察され、視覚路に先天的な異常があるものと推察された。今後、遺伝性の検索を行うとともに詳細な組織学的検索を行う予定である。

なお、これらの近交系およびミュータント系の文献を御希望の方は御連絡下されば、「日生研にはどんな実験動物、どんな系統がいるの」をお送り致します。