

実験動物の遺伝制御

—マウス・ラットを中心として—

河本 泰生

岡山大学農学部家畜育種学教室

現在、マウス、ラットをはじめとした多くの小動物が生物学、医学、歯学、薬学、農学など広範囲の研究分野で使用されている。実験動物は「各研究分野での動物実験、生物検定に使用するために、合目的に生産・育成された動物である」と定義されている。

動物実験や生物検定を行う場合、実験の精度、再現性を高めるために、実験目的とする処理要因以外の実験結果に影響を与える要因はできるだけ制御し、実験結果の変動を小さくする必要がある。

実験動物に影響を与える要因の制御としては、主に遺伝制御、病気制御、環境制御がある。本稿では、これらの制御のうち遺伝制御について検討する。

1. 遺伝制御の重要性

実験動物は種や系統によって遺伝的素質は異なっているので、遺伝制御の行われていない動物を動物実験や生物検定用として用いると、種や系統などの差が実験や生物検定の結果に影響を与え、成績のバラツキが大きく発現する。

実験動物における遺伝制御の目的は、動物のもつ遺伝的な原因によって生ずる個体間のバラツキを小さくし、動物実験や生物検定の精度と再現性を高めることにある。

遺伝制御からみた実験動物は近交系、ミュータント系、クローズドコロニー及び交雑群に分けられている。

2. 近交系 (Inbred strain)

近交系は「極度の近親交配によって確立された系統である」と定義されている。

マウスでは、兄妹交配又は親子交配を20代以上継続したものを近交系と呼んでいる。遺伝子の均

一性を示す指標として近交係数と血縁係数がある。近交係数は近親交配により、相同染色体上のある遺伝子座の遺伝子がホモになる確率を%で示した値で、血縁係数は個体間の遺伝子組成の似通いの程度を%で示した値である。マウスで近親交配を20代以上継続することの理由は、兄妹交配20代での近交係数は98.6%、血縁係数は99.6%となって、遺伝子のホモ化も、集団内の個体間の遺伝的似通いも100%に近い値を示すことによる。

したがって、実験動物としての近交系が重要視されるのは、①いずれの個体も遺伝的類似性が極めて高いので、各種の実験処理に対して均一反応が期待できること、②それぞれの近交系は系統特有の遺伝的特徴をもち、系統特有の反応を示すので、特定の研究目的に適した実験動物を近交系の中から選択することが可能であることである。

現在、近交系として国際登録されているマウスは約260系統、ラットは約100系統である。近交系マウス、ラットの特徴あるものをいくつかを以下に示す。マウスでは、A, AKR, BALB/c, CBA, C3H, C57BL, C57BL/cd, C57L, C58, DBA, KK, NZW, RF, SJL, SWRなどがある。ラットでは、ACI, BN, Donryu, F344, LEW, M520, SHR, WAGなどがある。

3. ミュータント系 (Mutant strain)

ミュータント系は「遺伝子記号でもって示される遺伝子型を特徴としている系統と、遺伝子記号では示せないが選抜によって特定の形質を維持することのできる系統である」と定義されている。

ミュータント系は形質の特徴が遺伝的に裏づけられているので、遺伝学、ホルモン作用機序、人疾患モデルとして重要である。また、ミュータント系は実験動物として動物実験を効率的に、効果

的に使用されるための条件をそなえていると考えられる。

ミュータント系の中には、一般的なミュータント系の他に、コアイソジェニック系 (coisogenic strain) と、コンジェニック系 (congenic strain) がある。

coisogenic strain : この系統は、近交系の中に生じた突然変異遺伝子をもつ個体を、その近交系から分離して亜系として区別せずに、もとの近交系の中に突然変異遺伝子と対立の正常の遺伝子を共存させて維持している系統である。突然変異体を亜系としてもとの近交系から分離して別個に維持していくと、両者の遺伝子組成が変る場合がある。コアイソジェニック系ではこの危険性はなく、突然変異を起した特定の遺伝子の特性を正確に解析することができる。

congenic strain : 既存の近交系に、突然変異遺伝子を導入した系統である。遺伝的なバックグラウンドは変わらず、特定の遺伝子のみが導入されているので、その遺伝子だけの効果を解析することが可能になる。

たとえば、マウスの C57BL/6-Fv^s (FRIND ウイルスに対して抵抗系の C57BL/6系 (Fv^r/Fv^r) に感受性の DDD系 (Fv^s/Fv^s) の遺伝子を導入してできたコンジェニック系)、この逆の DDD-Fv^r、筋萎縮症 (dy) を導入した C57BL/6 J-dy、組織適合遺伝子の導入されたマウスなどが作出されている。

4. クローズドコロニー (Closed colony)

クローズドコロニーは「外からの移入を行わず、一定の集団内のみで繁殖を行っている群」と定義されている。

クローズドコロニーには、近交系に由来するクローズドコロニーと、非近交系に由来するクローズドコロニーとがある。

近交系に由来するクローズドコロニーとは兄妹交配の継続を中止した繁殖集団である。もともと近交系であるので、集団の遺伝的組成は近交系に近い。したがって、実験動物としての価値も近交系に準ずるものとみられる。

非近交系に由来するクローズドコロニーとは、

近交系ではないが、5年以上にわたって一定の集団内のみで繁殖を継続している群である。非近交系に由来するクローズドコロニーは、近交系や近交系に由来するクローズドコロニーに比べて遺伝子組成の均一性は劣る。しかし、閉鎖群で5年以上繁殖を継続することにより、世代間での遺伝子組成は安定し、遺伝子平衡の状態になるとみてよい。また、非近交系に由来するクローズドコロニーにおける遺伝変異の保有量は、近交系や近交系に由来するクローズドコロニーに比べて大きい。したがって、非近交系に由来するクローズドコロニーの実験動物としての価値は、広範の分野において実施される研究や検定に対応できる遺伝的特性を持っていると考えられる。

また、クローズドコロニーの維持にあたっては、無作為交配や近交をさけた循環交配方式が採用されるので、近交退化が発現しにくく、飼育管理も容易であり、繁殖能力も高い特徴をもっている。したがって、クローズドコロニーは多数の動物を一時に利用して行う生物検定用動物としての重要性も高い。

マウスのクローズドコロニーとしては、わが国で広く利用されているものに dd グループ、ICR、CFW、CF#1、スイスマウスなどがある。ラットでは、Wistar系、Long-Evans系、Sprague-Dawley系、Donryu、F344などがある。

5. 交雑群 (Hybrid)

交雑群は、品種間、系統間の雑種で、F₁、F₂、戻し交雑種、3元雑種、4元雑種などがあるが、実験動物として価値のあるのは近交系間1代雑種 (F₁) である。

近交系間1代雑種 (F₁) の重要性は次の点にある。①近交系間雑種 F₁ のどの個体も遺伝子型がヘテロであるから、遺伝的に均一であり近交系と同様に遺伝分散が小さいこと。②近交系間雑種 F₁ では両親の近交系の優性形質が表現されるので、近交系の代りに F₁ を利用できる。③雑種強勢が発現するので強健性が近交系よりも優れている。④環境の変化に対し自己調節能力が高いため、近交系に比べて表型変異が小さい。

近交系間雑種 F₁ は以上のような特性をもつので、

がん研究、制がん剤の検定動物として重要性が高い。この他、薬物、ホルモン剤など各種の検定動物、皮ふ移植などの研究に使用されている。

がん研究や制がん剤の検定動物として用いられている近交系間雑種F₁マウスには、CDF₁(BALB/C×DBA/2), BDF₁(C57BL/6×DBA/2), B6C3F₁(C57BL/6×C3H/He)などがある。

6. リコンビナント近交系 (Recombinant inbred strain)

近年、マウスにおいて特殊な近交系としてリコンビナント近交系 (RI系) が作出されている。RI系は、単一の近交系ではなく、異なる遺伝的特徴をもつ2つの近交系間雑種1代 (F₁) から無作為に多くの雌雄の組合せを作りF₂を作出し、各組合せそれぞれを1つの系として兄妹交配を20代以上継続して作出された近交系群である。

したがって、RI系の遺伝的特性は、①もとの2つの近交系のいずれか一方に由来する遺伝子をホモに持っていること、②RI系の各系は2つの近交系間雑種2代 (F₂) で分離した各遺伝子型の個体に対応した系であること、③RI系の各系は2つの近交系のもつさまざまな遺伝子についてそれぞれ特有の系統分布型を持っていることである。

RI系の実験動物としての有用性は、①もとの2つの近交系のもつ異なる特質の遺伝支配の解明、②異なる遺伝形質を支配する遺伝子作用の解明、③他の遺伝形質の遺伝子との連鎖の解明、④悉無形質の遺伝解析にある。また、RI系はポリジーンによって支配されている量的形質の遺伝解析や、関与する遺伝子の数などの推定にも有用であるとされている。

現在、RI系としてはCXB系 (BALB/cAnNBy×C57BL/6JNBy;7系), BXD系 (C57BL/6J×DBA/2J;24系), BXH系 (C57BL/6J×C3H/He;13系)などいくつかの作出された近交系や、作出途上にある系統がある。今後多くのRI系が作出されることによって、ますますその有用性は増加するものと考えられる。

7. 多元交雑種からのクローズドコロニー

新しい実験動物としてさらに加えるものとして多元交雑種からのクローズドコロニーがある。

これまで述べてきた実験動物はある特定の遺伝子組成をもつものであった。いま立場を変えてみると、ヒト集団は遺伝子組成においてヘテロであり、遺伝的に多様性である。したがって、ヒトに対応した実験動物を考えた場合、遺伝的に多様性をもった遺伝的変異の大きい実験動物を使用することも必要となる。理想的に言えば、その動物種のとり得るすべての遺伝子組成をもった動物を含む集団を対象とすることである。しかし、これは現実には不可能であるので、多元交雑種を素材とした実験動物の開発が必要となる。その方法は、多元交雑を数世代にわたって自由交配した後、非近交系由来のクローズドコロニーの作出の場合と同様の方法で作出される。この集団の遺伝的特性は非近交系由来のクローズドコロニーの特性を備えたと同時にそれよりも多くの遺伝的変異を保有し、更にさまざまな遺伝的特性を兼備えた特徴をもつと期待される。今日、近交系マウスにおいては、遺伝的特性の違いや多くの遺伝子座が明らかにされてきているので、これらの近交系間で多元交雑種を作り、そこからこのような遺伝的特性を備えたクローズドコロニーを作出することは可能と考えられる。

しかし、遺伝的変異の大きい多元交雑種からのクローズドコロニーを用いる場合、実験結果の再現性が問題となる。その有効な使用方法について今後詳細に検討する必要がある。

以上、マウス、ラットを中心として実験動物の遺伝制御について概説したが、国内外の関連文献を調べると、マウスについては多数の報告があるが、ラット、ハムスター、モルモット、ウサギなどについての報告は少い。今後、マウス以外の実験動物についての遺伝制御について、詳細にわたっての検討が重要になってくるとみられる。