

ICR マウスの遺伝子資源としての有用性 Usefulness of ICR mice as genetic resources

山本 美江¹⁾・内尾 - 山田こずえ²⁾・高野 薫²⁾・小倉 淳郎³⁾・浅野 敏彦¹⁾・中川 雅郎¹⁾

Yoshie Yamamoto¹⁾, Kozue Uchio-Yamada²⁾, Kaoru Takano²⁾, Atsuo Ogura³⁾,
Toshihiko Asano¹⁾ and Masarou Nakagawa¹⁾

¹⁾ 国立感染症研究所, ²⁾ 医薬基盤研究所, ³⁾ 理化学研究所

¹⁾ National Institute of Infectious Disease (NIID)

²⁾ National Institution of Biomedical Innovation

³⁾ RIKEN BioResource Center

Summary

ICR (Yok:ICR) mice were introduced into the National Institute of Infectious Diseases in 1965, and have been bred and produced there. Two inbred mutant mouse strains, MPS and ICGN, were created using (originated from) Yok:ICR mice in 1986. The MPS and ICGN mouse strains have served as the animal disease models of mycoplasma infectious disease and congenital nephritic syndrome, respectively. Genetic variations were detected by the genetic monitoring of Yok:ICR mice using biochemical markers. However, no difference was detected in gene expression profiles between the MPS and ICGN mouse strains. ICR mice may harbor genes that are spontaneously mutated, thereby allowing the creation of new pathological models through the segregation and/or selection (screening) of mutant genes.

はじめに

ICR 系マウスはスイス系アルビノマウスの代表で、アメリカの Institute of Cancer Research から各所に送られ、その由来から ICR と命名されている。Yok:ICR マウスは 1967 にチャールス・リバー社 (USA) から国立予防衛生研究所 (現国立感染症研究所) に輸入された 30 匹を基に増殖維持された非近交系のマウスである。ワクチン・抗生物質などの生物製剤において品質を管理する検定用に導入し、繁殖生産を行なった。繁殖生産にあたってはクローズドコロニーシステムで行なった。予防衛生研究所での Yok:ICR マウスの繁殖は上記のように輸入した 30 匹から始まっておりブリーダーの場合と違い小規模なサイズであった。

検定だけでなく他の実験にも使用され、良好な実験データが得られた。しかし、感染実験においては反応性にばらつきが見られたため、この系統マウスを遺伝的に整一な近交系マウスとして固定することを目的に兄妹交配を開始した。近交 10 世代を過ぎたところでマイコプラズマ (*M. pulmonis*) 感染実験を行ったところ、すべてのマウスにおいて高い感受性を示し、肺病変をほぼ 100% 形成することが分かった。1986 年にこのマウスを MPS (マイコプラズマ易感染性) マウスと命名した。(文献 1)

同年にこの Yok:ICR コロニーからリンパ節や脾臓の腫大した個体が発見された。このマウスを選

抜して行く中で浮腫を呈した個体が得られた。この個体を用いて近交化を行い腎臓について詳細に調べた結果、糸球体腎炎を伴うネフローゼ症状をすべての個体で発症し、ICGN (ICR-derived glomerulonephritis, 原発性ネフローゼ) マウスと命名した。(文献 2) MPS マウスと ICGN マウスは共に近交系で維持された。

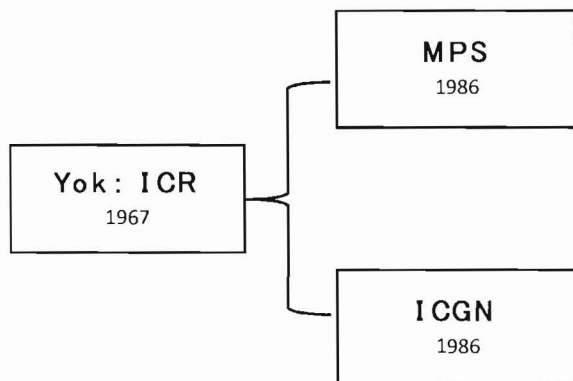


図 1 ICGN マウス・MPS マウスの由来

遺伝的モニタリング

実験動物は動物実験にあつては実験に対しての基本材料となるもので、その品質は実験を行う側にと

って極めて重要である事が認識されてきた。

近交系は近親交配によって作出されるが、系統内の個体を遺伝的方法で調べ、比較すると遺伝的にはほぼ同じであることが明らかにされている。一方、いくつかのラインを限定的に用いて閉ざされた状態で維持、生産されるクローズドコロニーの集団では個体毎に遺伝的な差異が有るにしても集団として毎世代、遺伝子の種類や頻度がほぼ一定に保たれている。

実験動物の遺伝的な品質の保証として生化学マーカー遺伝子を用いた遺伝的モニタリングが行われている。さらに、実験動物は病気に対してコントロールされ特定病原体が制御される SPF が標準になると、微生物学的品質の保証として微生物モニタリングも行われている。

材料と方法

動物

実験に使用したマウスは 1986 年から 1993 年までに国立予防衛生研究所・獣疫部実験動物第一室で生産された非近交系マウス Yok:ICR 及び ICGN と MPS の 3 ラインのマウスを用いた。比較のために、日本エスエルシー(株)より購入した Slc:ICR マウスを使用した。実験に用いたこれらのマウスはいずれも 6 週齢以上の雌雄であった。

生化学的マーカー遺伝子

本実験において検索した生化学的遺伝子マーカーは実験動物中央研究所で開発された遺伝的モニタリングプロファイルに従って選択し検査した。(表 1)

調査した各ラインについてはそれぞれ 3 匹から 4 匹を用いて、腎臓、尿、血液の採材を行った。常法により血液は赤血球、血漿、血清に分画処理し、腎臓、尿も処理した後、分注し、検査に使用するまで

-80℃の冷凍庫に保管した。

結果

表 1 は遺伝子モニタリング検出項目(遺伝子記号、染色体番号、遺伝子名、検査材料)を示した。

表 2 は検査した 16 項目の遺伝的モニタリングの結果を示した。非近交系の Yok:ICR マウスでは染色体 5 番に乗っている標識遺伝子 *Pgm-1* に多型がみられた。ICGN と MPS マウス共に調べた年限内ではいずれも変異が見られず、*Pgm-1* は a 型に固定されていた。一方、Slc:ICR では Yok:ICR マウスと同じ標識遺伝子 *Pgm-1* で多型が見られた。さらに染色体 3 番に乗っている *Car-2* と染色体 7 番に乗っている *Gpi-1* にも多型が見られた。しかし、Slc:ICR と同じ非近交系の Yok:ICR ではこれら標準遺伝子の多型は確認できなかった。

考察

ICR マウスは非近交系で一度に多くの個体が導入され、各生産施設で同じように繁殖・維持されていたはずであるが、環境・飼育管理・飼料などによって繁殖生産状況に差が出現し、さらに生産コロニーの目的に合わせた選抜を行なったためにいろいろな遺伝子のばらつきが見られた。日本クレア(株)で維持されている ICR マウスである Jcl:ICR マウスコロニーで突然変異が有ることが確認されている。(文献 3) これまでにも ICR マウスから免疫不全動物である NOD マウス(文献 4)と糖尿病モデル動物の NSY マウス(文献 5)が出現、選抜されており、もともとの ICR マウスが多種の疾病関連の原因遺伝子を内在していたものと考えられる。

Slc:ICR マウスでは 3 遺伝子座に多型が残ってい

表 1. 遺伝子モニタリング検出項目

遺伝的モニタリング検出項目(遺伝子座)			
遺伝子記号	染色体	遺伝子名	検査材料
<i>Ideh-1</i>	1	Isocitrate dehydrogenase-1	腎臓乳剤
<i>Pep-3</i>	1	Peptidase-3	腎臓乳剤
<i>Akp-1</i>	1	Alkaline phosphatase-1	腎臓乳剤
<i>Car-2</i>	3	Carbonic anhydrase-2	赤血球(溶血液)
<i>Mup</i>	4	Major urinary protein-1	尿
<i>Gpd-1</i>	4	Glucose phosphatedehydrogenase-1	腎臓乳剤
<i>Pgm-1</i>	5	Phosphoglucomutase-1	腎臓乳剤
<i>Ldr-1</i>	6	Lactate dehydrogenase regulator-1	腎臓乳剤
<i>Gpi-1</i>	6	Glucose phosphate isomerase-1	腎臓乳剤(20 倍希釈)
<i>Hbb</i>	7	Hemoglobin beta-chain	赤血球(溶血液)
<i>Es-1</i>	8	Serum esterase-1	血漿
<i>Es-2</i>	8	Serum esterase-2	腎臓乳剤
<i>Mod-1</i>	9	Malic enzyme, supernatant-1	腎臓乳剤
<i>Trf</i>	9	Transferrin	血清
<i>Es-3</i>	11	Kidney esterase-3	腎臓乳剤
<i>Ce-2</i>	11	Kidney catalase-2	腎臓乳剤

表 2. ICR 系マウスの遺伝子型の分布

		生化学マーカーを用いた遺伝的プロファイル																	
遺伝子座		1		3		4		5		6		7		8		9		11	
検査年	系統	<i>Idh-1</i>	<i>Pep-3</i>	<i>Akp-1</i>	<i>Car-2</i>	<i>Mup-1</i>	<i>Gpd-1</i>	<i>Pgm-1</i>	<i>Ldr-1</i>	<i>Gpi-1</i>	<i>Hbb</i>	<i>Es-1</i>	<i>Es-2</i>	<i>Mod-1</i>	<i>Trf</i>	<i>Es-3</i>	<i>Ce-2</i>		
1986	Yok:ICR	a	b	b	b	a	b	a/b	nt	b	d	b	b	b	b	c	a		
1987	Yok:ICR	a	b	b	b	a	b	a	nt	b	d	b	b	b	b	c	a		
1989	Yok:ICR	a	b	b	b	a	nt	a/b	nt	b	d	b	b	b	b	c	a		
1989	Slc:ICR	a	b	b	a	a	b	a/b	nt	b	d	b	b	nt	b	c	a		
1989	Slc:ICR	a	b	b	a/b	a	b	a	nt	a	d	b	b	nt	b	c	a		
1989	Slc:ICR	a	b	b	b	a	b	a/b	nt	a/b	d	b	b	nt	b	c	a		
1989	ICGN	a	b	b	b	a	b	a	b	b	d	b	b	b	b	c	a		
1990	ICGN	a	b	b	b	a	b	a	b	b	d	b	b	b	b	c	a		
1992	ICGN	a	b	b	b	a	b	a	b	b	d	b	b	b	b	c	a		
1993	ICGN	a	b	b	b	a	b	a	b	b	d	b	b	b	b	c	a		
1989	MPS	a	b	b	b	a	b	a	b	b	d	b	b	b	b	c	a		
1990	MPS	a	b	b	b	a	b	a	b	b	d	b	b	b	b	c	a		
1991	MPS	a	b	b	b	a	b	a	b	b	d	b	b	nt	b	c	a		
1993	MPS	a	b	b	b	a	b	a	b	b	d	b	b	b	b	c	a		

たことから繁殖生産コロニーサイズが大きければ遺伝形質が残っていたものと考えられ、Yok:ICR マウスのように繁殖生産コロニーが小さい場合には遺伝形質は無くなってしまったと考えられる。

MPS と ICGN マウスでは検査した遺伝子マーカーについては差が見られなかった。この 2 系統の基である閉鎖集団の Yok:ICR マウスでは近交係数が高くなっていて、2 系統に見られる病態特性の差はここで検査された遺伝子と関連が低く、遺伝的プロファイルから説明できないことが示唆された。

Yok:ICR マウスと ICGN マウスについて疾病の原因遺伝子を検索する目的で腎臓の DD/RT-PCR 法による遺伝子発現パターン解析を行ない、候補遺伝子を検索したが、疾患に関連した遺伝子を同定出来なかった。最近になって、ICGN マウスの原発性ネフローゼは *tensin2* 遺伝子が欠落したことが原因と分かってきた。(文献 6)

ICGN マウスは腎症の疾患モデルとして有用で、この動物の発症機序の解明が腎臓病の予防と治療に役立つと考えられる。MPS マウスではマイコプラズマ菌での感染に対して感受性が高いことは確認できているが、ICGN マウスでの感染に対する感受性は調べられていないので両系統間での感受性の差は今後の検討を待たなければならない。

このように ICR マウスが日本に導入されてから現在に至るまで、免疫不全、糖尿病、腎症疾患やマイコプラズマ易感染性など様々な特徴を持つマウス系統が選出されてきた現状を考慮すると、新たな変異がこれからも出現する可能性が考えられ、突然変異を起した個体が実験群に混入して、データを変えてしまう危険性も起こりえる。しかし、一方では新しい疾患モデルとして有用なマウスが生まれる可能性も考えられ、まだクローズドコロニーでの ICR マウスには自然に変異を起こす遺伝子が未だ顕在化せずに残っている可能性があり、分離・選別することによって新たな病態モデルが作成できる遺伝子資源と

して有用な可能性を包含しているマウスだと考えられる。

要約

ICR マウスは 1965 年から日本に導入され各ブリーダーで繁殖生産された。国立予防衛生研究所(現国立感染症研究所)に導入された ICR マウスは病気への感受性を指標にした選抜から MPS マウスを作成し、突然変異から糸球体腎症モデルの ICGN マウスを生み出した。Yok:ICR マウスは生化学的マーカーによる遺伝学的モニタリングで変異が見られたが ICGN と MPS マウスでは差が見られなかった。Yok:ICR マウスは ICR マウスの中でも導入時期の違いから系統として分かれていた可能性がある。ICR マウスには自然に変異を起こす遺伝子が未だ顕在化せずに残っている可能性があり、分離・選別することによって新たな病態モデルが作成出来る可能性を含有している。

文献

1. Sasaki Y, Ogura A, Nakayama K, Noguchi Y, Matsuno K, Saito M. 1991 Susceptibility of newly established mouse strain MPS to *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Microbiol. Immunol.* 35(3):247-52.
2. Ogura, A., Asano, T., Matsuda, J., Noguchi, Y., Yamamoto, Y., Takano, K. and Nakagawa, M. 1989 Development of nephrotic ICGN mice: the origin, reproductive ability, and incidence of glomerulonephritis. *Exp. Anim.* 38: 349-352.
3. Katoh H, Nishikawa T, Kimura J, Yamauchi Y, Takabayashi S. 2010 Phenotype-based search of natural mutations related to hereditary diseases existing in a closed colony of mice. *Exp Anim.* 59(2):183-90.
4. Ikegami H, et al. 2004 Mouse models of type 1 and type 2 diabetes derived from the same closed colony: genetic susceptibility shared

- between two types of diabetes? *ILAR Journal* 45: 267-276
- 5 . Ueda H, Ikegami H, Yamato E, Fu J, Fukuda M, Shen G-Q, Kawaguchi Y, Takekawa K, Fujioka Y, Fujisawa T, Nakagawa Y, Hamada Y, Shibata M, Ogiwara T. 1995 The NSY mouse: a new animal model of spontaneous NIDDM with moderate obesity. *Diabetologia* 38: 503-508
- 6 . Cho A-R, Uchio-Yamada K. 2006 Deficiency of the *tensin2* gene in the ICGN mouse, an animal model for congenital nephrotic syndrome. *Mammalian Genome* 7(5): 407-416.