

厚生省
神経疾患研究委託費

筋ジストロフィー症動物の生産・
開発に関する研究

野村班

昭和54年度研究報告書

昭和55年3月

研究報告書の作成にあたり

去る昭和43年、厚生省心身障害研究助成金「筋ジストロフィー症の成因と治療に関する研究」・冲中班が結成されて以来、その班員として「筋ジストロフィーマウスの飼育管理および生産」を分担させて頂きました。さらに昭和53年度からは、厚生省神経疾患研究委託費筋ジストロフィー症研究班の第一班、「筋ジストロフィー症の基礎的研究」班（江橋班長）のうち、「筋ジストロフィー症動物の生産・供給およびモデル動物の開発」を分担課題として担当してきました。また昭和54年度より、筋ジストロフィー症研究班の第五班として、「筋ジストロフィー症動物の生産・開発に関する研究」班として独立し、私がお班長としてお世話をさせて頂いております。

この班の目的は、1) 各班の諸先生方がこの研究に用いられる筋ジストロフィー症モデル動物の大量生産・供給、2) 新しい筋ジストロフィー症モデル動物の開発・改良、3) 筋ジストロフィー症動物の飼育管理方法の検討、であります。これらの目的を達成するために、私ども第五班の努力は当然のことながら、同時に、動物を使う側からの情報（例えば供給動物の評価、問題提起、新しいモデル動物の要望等）のフィードバックが是非とも必要であります。この点に関し、この筋ジストロフィー症研究班員の諸先生方には、常々御協力頂き感謝しておりますが、なお今後一層の御協力をお願い申し上げる次第であります。

ここに昭和54年度研究報告書の作成にあたり、厚生省当局者、国立神経センター、日本筋ジストロフィー協会ならびに班員、協力者各位の御努力、御協力に対し深く感謝いたします。

昭和55年3月

班長 野 村 達 次

目 次

I. 筋ジストロフィー症に関する文献調査

1. 筋ジストロフィー症に関する文献 1
野村達次
2. 筋ジストロフィー症の疾患モデル動物 8
—ヒトの神経・筋疾患のモデルとなる可能性をもつマウスの突然変異形質—
江崎孝三郎

II. 筋ジストロフィー症動物の生産と飼育管理方法の研究

1. 筋ジストロフィーニワトリの生産と飼育管理に関する研究 15
水谷誠
2. 筋ジストロフィーニワトリ飼育用アイソレータの開発 24
斉藤宗雄

III. 筋ジストロフィー症モデル動物の開発

1. 鳥類における筋ジストロフィー症研究用疾患モデル系統の開発 31
近藤恭司
2. ニワトリ筋ジストロフィー症の遺伝分析 41
—特にキャリア鶏浅胸筋の組織学的、酵素組織化学的研究—
菊池建機
3. 鳥類における神経・筋疾患モデル動物の開発 52
水谷誠
4. 遺伝性前外側下腿筋萎縮マウス 62
江崎孝三郎

I. 筋ジストロフィー症に関する文献調査

1. 筋ジストロフィー症に関する文献調査(1978)

野村達次*

筋ジストロフィー症モデル動物の開発研究の一環として「疾患モデル動物」「哺乳類・トリ類における筋ジストロフィーとその近縁筋疾患」ならびに「筋ジストロフィーとその近縁筋疾患に関する動物実験」についての、文献調査をおこなっている。それらの中、筋ジストロフィーに関する文献(1978)を以下に紹介する。

Mice

Montgomery, A. & Swenarchuk, L.: Further observations on myelinated axon numbers in normal and dystrophic mice. *J. Neurol. Sci.*, 38, 77-82, 1978.

Rasminsky, M., Kearney, R.E., et al.: Conduction of nervous impulses in spinal roots and peripheral nerves of dystrophic mice. *Brain Res.*, 143, 71-85, 1978.

Burch, T.G. & Law, P.K.: Normal development of muscle fibers and motor end plates in dystrophic mice. *Exp. Neurol.*, 58, 570-4, 1978.

Harris, J.B. & Ribchester, R.R.: Neuromuscular transmission is adequate in identified abnormal dystrophic muscle fibers. *Nature*, 271(5643), 362-4, 1978.

Mrak, R.E. & Baskin, R.J.: Calcium transport and phosphoenzyme formation in dystrophic mouse sarcoplasmic reticulum. *Biochem. Med.*, 19, 47-70, 1978.

Okada, E., Mizuhira, V., Kubota, T. & Nakamura, H.: Abnormalities of the sciatic nerves of dystrophic mice with reference to the large U-axons. *J. Neurol. Sci.*, 35, 1-14, 1978.

Monckton, G. & Marusyk, H.: The incorporation of isotopes into proteins of normal and dystrophic mouse heart and skeletal muscle. *J. Neurol. Sci.*, 35, 135-46, 1978.

* (財)実験動物中央研究所

- Souweine, G., Rolland, M.O., et al.: Erythrocyte ghost (NA+ K+) ATPase activity in mice with hereditary muscular dystrophy (Strain C57BL/64J/dy). *J. Neurol.* 217, 183-9, 1978.
- Daniel, P.M., Pratt, O.E. & Spargo, E.: Storage and homoeostatic functions of the skeletal muscles in muscular dystrophy. *J. Physiol. (Lond)*, 275, 41-42, 1978.
- Slater, C.R. & Wolf, A.F.: Abnormal reinnervation of muscles in dystrophic mice. *J. Physiol. (Lond)*, 275, 73-74, 1978.
- Stephens, H.R., Nadeau, D. & Sandborn, E.B.: Absorption and distribution of sodium (2-14C) barbital in tissues of normal and dystrophic mice. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 56, 76-82, 1978.
- Dju, M.Y. & Yeu, T.F.: Uric acid metabolism in homozygous and heterozygous muscular dystrophic mice. *Am. J. Physiol.*, 234, E241-5, 1978.
- Rayburn, H.B. & Peterson, A.C.: Naked axon in myodystrophic mice. *Brain Res.*, 146, 380-4, 1978.
- Grouse, L.D., Nelson, P.G., et al.: Measurements of gene expression in tissues of normal and dystrophic mice. *Exp. Neurol.*, 59, 470-8, 1978.
- McHanwell, S.: Abnormal transport of horseradish peroxidase from the medial gastrocnemium muscle in dystrophic mice. *J. Physiol. (Lond)*, 277, 81-82, 1978.
- Mrak, R.E. & Baskin, R.J.: Ultrastructure of dystrophic mouse sarcoplasmic reticulum. *Biochem. Med.*, 19, 277-93, 1978.
- Law, P.K.: Reduced regenerative capability of minced dystrophic mouse muscles. *Exp. Neurol.*, 60, 231-43, 1978.
- Atwood, H.L. & Kwan, I.: Dystrophic and normal mice show age-dependent divergence of muscle sodium concentrations. *Exp. Neurol.*, 60, 386-92, 1978.
- Enomoto, A. & Bradley, W.G.: Therapeutic trials in muscular dystrophy. 1. Gold in murine dystrophy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 41, 404-7, 1978.
- Katyare, S.S., Challberg, M.D., et al.: Energy coupling in liver mitochondria from dystrophic mice: Differential sensitivity of

oxidative phosphorylation and Ca^{2+} uptake to K^+ . *Metabolism*, 27, 761-9, 1978.

Raminsky, M.: Ectopic generation of impulses and cross-talk in spinal nerve roots of "dystrophic" mice. *Ann. Neurol.*, 3, 351-7, 1978.

Waxman, S.G., Bradley, W.G. & Hartwig, E.A.: Organization of the axolemma in amyelinated axons: A cytochemical study in dy/dy dystrophic mice. *Proc. R. Soc. Lond. (Berl.)*, 201(1144), 301-8, 1978.

Kagawa, T., Chikata, E., Tani, J. & Tsutamune, T.: In vitro myogenesis of the mononucleate cells derived from regenerating muscles of adult dystrophic mice. *Dev. Biol.*, 65, 526-30, 1978.

Jaros, E. & Bradley, W.G.: Development of the amyelinated lesion in the Ventral root of the dystrophic mouse. Ultrastructural, quantitative and autoradiographic study. *J. Neurol. Sci.*, 36, 317-39, 1978.

Libelius, R., Jirmanova, I., Lundquist, I. & Thesleff, S.: Increased endocytosis with lysosomal activation in skeletal muscle of dystrophic mouse. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 37, 387-400, 1978.

Sung, S.C.: Soluble cholinesterase of muscle from dystrophic and normal mice. *Life Sci.*, 23, 69-73, 1978.

Beitner, R., Haberman, S., et al.: The Levels of cyclic GMP and glucose 1,6-diphosphate, and the activity of phosphofructokinase, in muscle from normal and dystrophic mice. *Biochim. Biophys. Acta*, 542, 537-41, 1978.

Wiggins, R.C. & Morell, P.: Myelin of the peripheral nerve of the dystrophic mouse. *J. Neurochem.*, 31, 1101-5, 1978.

Stirling, C.A.: A simple method for maintaining relative positions of separate tissue elements during processing for electron microscopy. *J. Microsc.*, 114, 107-9, 1978.

Schorr, E.E., Arnason, B.G., et al.: Treatment of mouse muscular dystrophy with the protease inhibitor pepstatin. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 37, 263-8, 1978.

Chickens

Clark, S.W., Peckham, R.W. & Rudolph, F.B.: Enzymes of the purine nucleotide cycle in muscles from normal and dystrophic chickens. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 158, 406-9, 1978.

Thakar, J.H.: Studies on isolated mitochondria from muscles of normal and dystrophic chickens. *Biochem. Med.*, 19, 108-17, 1978.

Stracher, A., McGowan, E.B. & Shafiq, S.A.: Muscular dystrophy: Inhibition of degeneration in vivo with protease inhibitors. *Science*, 200 (4337), 50-1, 1978.

Hanna, S.D. & Baskin, R.J.: Comparison of the (CA²⁺ +MG²⁺)-ATPase proteins from normal and dystrophic chicken sarcoplasmic reticulum. *Biochem. Biophys. Acta*, 540, 144-50, 1978.

Crowe, L.M. & Baskin, R.J.: Freeze-fracture of intact sarcotubular membranes. *J. Ultrastruct. Res.*, 62, 147-54, 1978.

Missirlis, Y.F., Kohn, I.L., et al.: Alterations in erythrocyte membrane material properties: A marker of the membrane abnormality in human and chicken muscular dystrophy. *Prog. Clin. Biol. Res.*, 20, 189-203, 1978.

Ashmore, C.R., Vigneron, P., et al.: Simultaneous cytochemical demonstration of muscle fiber types and acetylcholinesterase in muscle fibers of dystrophic chickens. *Exp. Neurol.*, 60, 68-82, 1978.

Wilson, F.J., Camiscoli, D., et al.: Immunohistochemical and ultrastructural distribution of antibodies to troponin-C and troponin-I in normal and dystrophic chicken skeletal muscle. *J. Histochem. Cytochem.*, 36, 258-66, 1978.

Butterfield, D.A. & Leung, P.K.: Erythrocyte membrane fluidity in chicken muscular dystrophy. *Life Sci.*, 22, 1783-8, 1978.

Bains, B.S. & Watson, A.R.: Nutritional myopathy -- A cause of ataxia in broiler chickens. *Nz. Vet. J.*, 26, 31-2, 1978.

Jensen, L.S., Page, R.K., Wilson, S.P. & Huston, T.M.: Muscular dystrophy in broiler breeder hens: Effect of temperature. *Poult. Sci.*, 75, 729-34, 1978.

Sketelj, J., McNameee, M.G. & Wilson, B.W.: Effect of denervation on the molecular forms acetylcholinesterase in normal and dystrophic chicken muscles. *Exp. Neurol.*, 60, 624-9, 1978.

Hudecki, M.S., Pollina, C., et al.: Effect of exercise on chickens with hereditary muscular dystrophy. *Exp. Neurol.*, 61, 65-73, 1978.

Havia, P., Shaffer, R.H., Peterson, D.W. & Clifford, A.J.: Hepatic purine enzyme profiles and uric acid overproduction in muscular dystrophy and in inherited tophaceous gout. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 158, 332-6, 1978.

Beringer, T.: Stereologic analysis of normal and dystrophic avian alpha myofibers. *Exp. Neurol.*, 61, 380-94, 1978.

Entrikin, R.K., Patterson, G.T., et al.: Righting, ability and skeletal muscle properties of phenytoin-treated dystrophic chickens. *Exp. Neurol.*, 61, 650-63, 1978.

Rabbits

Dahlin, K.J., Chan, A.C., et al.: Rehabilitating effect of vitamin E therapy on the ultrastructural changes in skeletal muscles of Vitamin E deficient rabbits. *Am. J. Clin. Nutr.*, 31, 94-9, 1978.

Takamori, M., Hazama, R., et al.: Active state properties of denervated and immobilized muscle: Comparison with dystrophic muscle. *Neurology (Minneapolis)*, 28, 603-8, 1978.

Chou, A.C., Broun, G.O. Jr., et al.: Abnormalities of iron metabolism and erythropoiesis in Vitamin E deficient rabbits. *Blood*, 52, 187-95, 1978.

Parry, D.J. & Montpetit, V.J.: Histochemical changes in fast and slow muscles of nutritionally dystrophic rabbits. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 37, 231-43, 1978.

Heffron, J.J., Chan, A.C., et al.: Decreased phosphorylative capacity and respiratory rate of rabbit skeletal muscle mitochondria in Vitamin E dystrophy. *Int. J. Biochem.*, 9, 539-43, 1978.

Hamsters

Booth, F.W.: Inability of myoglobin to increase in dystrophic skeletal muscle during daily exercise. *Pfluegers. Arch.*, 373, 175-8, 1978.

Nakatsu, K., Morison, J. & Edmonds, J.: Proteolysis in dystrophic hamster diaphragm and abdominal muscle. *Experientia*, 34, 318-9, 1978.

Guinea pigs

Schorr, E.E., Arnason, B.G., et al.: Treatment of mouse muscular dystrophy with the protease inhibitor pepstatin. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 37, 263-8, 1978.

Rats

Libby, P. & Goldberg, A.L.: Leupeptin, a protease inhibitor, decreases protein degradation in normal and diseased muscles. *Science*, 199(4328), 534-6, 1978.

Monkeys

Adornato, B.T., Engél, W.K. & Foidart-Desalle, M.: Elevations of hemopexin levels in neuromuscular disease. *Arch. Neurol.*, 35, 577-80, 1978.

Sheep

Cheema, A.H. & Gilani, S.H.: Cardiac myopathies in neonatal Lambs: Histological and histochemical studies. *Biol. Neonate*, 34, 84-91, 1978.

Geary, M.R., Done, S.H. & Drew, R.A.: White muscle disease in the differential diagnosis of clinical pneumonia (Letter). *Vet. Rec.*, 102, 535, 1978.

Horses

Caple, I.W., Edwards, S.J., et al.: Blood glutathione peroxidase activity in horses in relation to muscular dystrophy and selenium nutrition. *Aust. Vet. J.*, 54- 57-60, 1978.

二種以上の動物

Blosser, J.C. & Appel, S.H.: Properties and distribution of mammalian skeletal muscle guanylate cyclase. Alterations in denervated and dystrophic muscle. *J. Biol. Chem.*, 253, 3088-93, 1978.

Barnard, E.A. & Barnard, P.J.: Therapeutic effect of 5-Hydroxytryptamine antagonists on inherited muscular dystrophy in the chicken and hamster. *J. Physiol. (Lond)*, 278, 29-30, 1978.

Bradley, W.G. & Fulthorpe, J.J.: Studies of sarcolemmal integrity in myopathic muscle. *Neurology (Minneap.)*, 28, 670-7, 1978.

Silman, I., Lyles, J.M. & Barnard, E.A.: Intrinsic forms of acetylcholinesterase in skeletal muscle. *Febs. Lett.*, 94, 166-70, 1978.

Borum, P.R., Park, J.H., Law, P.K. & Roelops, R.I.: Altered tissue carnitine levels in animals with hereditary muscular dystrophy. *J. Neurol. Sci.*, 38, 113-21, 1978.

Steinschneider, A.: Glucose in vertebrate skeletal muscle proteins. *Biochem. Biophys. Acta*, 536, 64-9, 1978.

2. 筋ジストロフィー症の疾患モデル動物

— ヒトの神経・筋疾患のモデルとなる可能性
をもつマウスの突然変異形質 —

江 崎 孝三郎*

研究協力者 水岡吾郎*, 庄司陽子*

ヒト疾患の病因の解明と治療方法の研究には、それらの疾患のモデルとなる実験動物が必須である。しかし、このようなモデル動物はきわめて限られた疾患について見出され、利用されているにすぎない。たとえば、モデル動物の開発が比較的進んでいる筋ジストロフィー症についてみても、マウス、ゴールデンハムスター、ニワトリに発見されたある種の神経、筋異常動物が注目され、利用されているにすぎない。

一方、マウスにおいては、350をこえる突然変異形質が発見されているにもかかわらず、これらの異常動物の多くは遺伝学的あるいは生物学的興味のもとに報告されているにすぎず、医学研究のためのモデル動物としての検討はほとんどされていない。

ここでは、マウスに見出されている突然変異形質のうち、神経・筋異常に関するものについての要約を紹介し、筋ジストロフィー症のモデルとしての評価がなされることを期待する。

なお、見出しの英語はそれぞれの異常の遺伝子名を、()内は遺伝子記号を示している。遺伝子名は異常の発見された時にその外見的症状などから命名されたものが多いため、かならずしも異常の種類、内容を適確に表現していない場合があるので注意する必要がある。

Active avoidance learning (*Aal*) : Olivero, A., *et al.* (1973) *Physiol. & Behav.*, 11: 497

Absence of corpus callosum (*ac*) : 常染色体上の劣性遺伝子支配、脳梁が部分的あるいは全く欠損している。しかし、通常のマウスではみられない線維路——縦脳梁索が存在する。遺伝的に同一と考えられる類似の異常がBALB/c および 129/J 系統にみられる。King, L.S. (1936) *J. Comp. Neurol.*, 64: 337

Audiogenic seizure prone (*asp*) : Collins, R.L., *et al.* (1968) *Science*, 162: 1137

Ataxia (*ax*) : 常染色体上の劣性遺伝子支配。ホモでは生存力は低く、両性とも生殖不能である。生後2週までは運動過剰で、3週齢頃から3ヶ月齢頃にかけて麻痺が進む。特徴としては、振せん、運動失調、四肢の衰弱がある。中枢神経系では、脊髄後角の白質に変性、神経膠症、巣状壊死が認められる。脳梁、海馬、前交連および脳幹は小さい。Lyon, M.F. (1955) *J. Hered.*

* (財) 実験動物中央研究所

46 : 77

Bouncy (bc) : 常染色体上の劣性遺伝子支配。致死性はなく、ホモの少数は生殖可能である。ホモでは体型が小さく、10日令頃から運動開始時にはげしい振せんを起す。歩行、走行は可能であるが、後肢の運動失調が前肢よりひどい。Lane, P. W. (1969) *Mouse News Letter*, 40 : 30

Chlorpromazin avoidance (Cpz) : Castellano, C., *et al.* *Psychopharm.*, 34 : 309

Cribriform degeneration (Cri) : Green, E. L., *et al.* (1972) *Science*, 176 : 800

Dancer (Dc) : 常染色体上の半優性遺伝子支配。ホモは口蓋裂、口唇裂のために出生時に死亡する。ヘテロは生存力、生殖能力ともに正常である。回転運動、頭つき行動などの異状を呈するが、表現度は不完全である。つんぼではない。前庭部の骨・膜迷路の障害にともなう、卵形のう斑の欠損が認められる。Deol, M. S., *et al.* (1966) *J. Embryol. exp. Morphol.*, 16 : 543

Disoriented (Do) : 常染色体上の半優性遺伝子支配。ホモでは行動および平衡性が非定向的で、離乳時までに死亡する。ヘテロは軽症のものでは歩行時の迷い行動から重症のものでは苦しそうな動作、hand-standingをおこなうものまで種々の症状を示す。Dickie, M. M. (1968) *Mouse News Letter*, 39 : 27

Distonia musculorum (dt) : 常染色体上の劣性遺伝子支配。ホモは生後7~10日に尾をもって持ち上げた時に後肢をにぎる動作をする。肢の過度の伸長、屈曲を交互にくり返す運動失調がみられる。麻痺は明らかでない。ホモの多くのものは離乳時までに死亡するが、数ヶ月生存するものもある。組織学的には神経系の広範囲な退行性変性が認められる。Duchen, L. W., *et al.* (1964) *Brain*, 87 : 367

Ducky (du) : 常染色体上の劣性遺伝子支配。ホモは正常のものより体型がやゝ小さく、生存力も劣る。性成熟まで生存したオスは生殖可能であるが、能力は低い。メスはほとんど生殖不能。よたよた、よろめき歩きをし、側方へたおれる傾向がある。時折発作を起す。Snell, G. D. (1955) *J. Hered.*, 46 : 27

Tropid (du^{td}) : Duckyと同じ遺伝子座の異なる突然変異。ホモはきわめて緩慢な動きをする。あおむけになって、口や肢をふるわせる。立位の時には片足をあげたり、ふるわせることがある。生存可能で、生殖能力もある。Dickie, M. M. (1965) *Mouse News Letter*, 32 : 45

Dystrophia muscularis (dy) : 常染色体上の劣性遺伝子支配。ホモは生後3週頃より後肢の筋の進行性の弱化和麻痺を発症する。ヒトの進行性筋ジストロフィーのモデルとして広く使用されている。Michelson, A. M., *et al.* (1955) *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 41 : 1079

Exploratory activity (*Exa*): Oliverio, A., *et al.* (1973) *Physiol. & Behav.*, 10 : 893

Falter (*fa*): 常染色体上の劣性遺伝子支配。ホモは生後10日頃より発症し、左右にゆれるように歩く。症状はしだいに重くなり、20日齢までに全例死亡する。Yoshida, T.H. (1960) *Ann. Rept. Nat. Inst. Genetics, Japan*, 10 : 27

Hotfoot (*ho*): 常染色体上の劣性遺伝子支配。ホモのオスは生殖能力をもつが、メスは生殖不能。肢を急激にはたきような行動を示す。水中を泳がせると、胸を拡げ、体軀をまるめて肢を急速に動かす。Dickie, M.M. (1966) *Mouse News Letter*, 34 : 30

Hydrocephalic polydactyl (*hpy*): Hollander, W.F. (1966) *Amer. Zool.*, 6 : 588

Hydrocephalus-1 (*hy-1*): 絶滅したと思われる。

Hydrocephalus-2 (*hy-2*): 絶滅したと思われる。

Hydrocephalus-3 (*hy-3*): 常染色体上の劣性遺伝子支配。ホモになっても表現度は不完全。重度の水頭症を示す個体は生後4~5週で死亡する。ほとんど症状を現わさず、生存し、生殖能力をもつ個体もある。発症した個体の側脳室、第3脳室は拡張し、中脳水道、第4脳室にもわずかに障害が認められる。水頭症はクモ膜下と軟膜の分化の異常によって、クモ膜下領域に障害が起ることによるものと考えられる。Berry, R.J. (1961) *J. Pathol. Bacteriol.*, 81 : 157

Jittery (*ji*): 常染色体上の劣性遺伝子支配。ホモは生後10~16日に筋の運動失調を、続いて数日以内にてんかん様の発作を起す。運動失調と発作がひどくなると、採食不能となり、通常4週齢までに死亡する。脳白質の多くの胞性変性が報告されている。Harman, P.J. (1950) *Anat. Rec.*, 106 : 304 (Abster.)

Jimpy (*ji*): 性染色体上の劣性遺伝子支配。ヘミのオスは生後20~40日で死亡する。従って、ホモのメスを作成することはできない。異常オスは静止している時には症状を現わさないが、動こうとする時にふるえを起す。この症状は生後2週頃よりみられる。中枢神経ではミエリンが著しく欠乏し、白質の細胞は無極性の脂質を、スダン親和性の強い原形質顆粒のかたちで含んでいる。Sidman, R.L., *et al.* (1964) *Science*, 144 : 309

Myelin synthesis deficiency (*jp^{msd}*): Jimpyと同じ遺伝子座の異なる突然変異。Meier, H. (1970) *Exp. Brain Res.*, 10 : 512

Lucher (*Lo*): 常染色体上の半優性遺伝子支配。ヘテロでは後軀を左右にたおれるようにする独特なゆれがみられる。ふるえはみられないが、体軀を上下に動かす。症状は生後12~14日からみられ、加齢とともに顕著になる。ホモは生後間もなく死亡するが、著明な異常は認めえない。Phillips, R.J.S. (1960) *J. Genetics*, 57 : 35

Lrthargic (*lh*): 常染色体上の劣性遺伝子支配。ホモは動きの間に休息をとり、背をまるめて、最初は前肢を、次いで後肢を上げる動作をする。前肢をちぢめてじっとしていることもある。

両性とも生殖能力はあるが、寿命は短い。Dickie, M.M. (1964) *Mouse News Letter*, 30 : 30

Lizard (lz) : 常染色体上の劣性遺伝子支配。ホモでは生後14日頃より症状が現れ、後肢の部分的麻痺と全身の筋組織の振せんがみられる。これらの異常は神経原性ではなく、筋原性であろうと考えられている。ホモのメスの少数は妊娠し、分娩もすることもあるが、哺乳はしない。ホモのオスは生殖不能であるが、精子形成は正常である。Mossis, T. (1966) *Mouse News Letter*, 34 : 27

Muscle deficient (mdf) : 常染色体上の劣性遺伝子支配。ホモは縫工筋、外側広筋、大腿直筋の筋線維の著しい退行性変性および前肢筋群の軽度の萎縮がみられる。組織学的、組織化学的観察および血清C PKの測定値からみて、この筋萎縮は、慢性的な末梢神経病の2次的影響によるものと考えられる。Womsck, A., *et al.* (1977) *Mouse News Letter*, 56 : 40

Muscular dysgenesis (mdg) : 常染色体上の劣性遺伝子支配。ホモでは骨格筋の正常な発達はみられず、生存して生れてくることはない。最初の障害は胎生13日に認められる。この時期に浮腫が起り、横紋筋の筋原細胞の異常分化が起る。続いて、すべての骨格筋細胞の退行性変性が起る。出生時に胸郭、四肢には筋がほとんど認められない。心筋、平滑筋、神経組織は正常である。Gluechshon-Waelsch, S. (1963) *Science*, 142 : 1269. Pai, A.C. (1965) *Develop. Biol.*, 11 : 82

Moterend-plate disease (med) : 常染色体上の劣性遺伝子支配。ホモは生後10日頃より発症し、歩行の不安定、左右へのゆれ、頭を上下へ動かすなどの症状を呈する。その後2~3日で筋の弱화는顕著になり、後肢を体軀の後にひきずるようにして動く。症状はしだいに進行し、重症のものでは生後19~23日に、通常は26~29日に死亡する。この異常は神経・筋伝達の進行性の退行によって起るものと考えられる。Duchem, L.W. (1970) *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 33 : 238

Myodystrophy (myd) : Lane, P.W., *et al.* (1976) *J. Hered.* 67 : 135

Nervous (nr) : 常染色体上の劣性遺伝子支配。ホモは正常の同腹子と比較して体型が小さい。生後3.5週頃より活動がやゝ活発になり、よろめき歩きをし、飼育ケージの壁面に立った時に倒れやすくなる。症状は数週間やゝ進行し、その後変化がみられなくなる。生存力はほぼ正常であり、両性とも生殖力があるけれども、その能力は低い。Green, M.C. (1967) *Mouse News Letter*, 37 : 33

Obstructive hydrocephalus (oh) : Borit (1972) *Acta Neuropath.*, 21 : 316

Opisthotonus (opt) : 常染色体上の劣性遺伝子支配。ホモは生後10日頃に、立時および歩行時に平衡を失なうようになる。15~10日齢には側方への転倒、著しい反弓緊張などの症状がみられ、離乳時までにはすべてのものが死亡する。Lane, P.W. (1972) *Mouse News Letter*, 47 : 36

Purkinje cell degeneration (pcd) : Mullen, R.J., *et al.* (1976) *Proc.*

Nat. Acad. Sci., 73 : 208

Quaking (*qk*) : 常染色体上の劣性遺伝子支配。ホモは生後 10 ~ 12 日頃より、歩行時に振せんを起す。この振せんは後半身において顕著にみられる。成体では発作を起すこともある。オス、メスともに生殖可能であるが、オスの能力は低い。中枢神経系にはミエリンの著しい障害が認められる。軸索や灰白質の細胞は正常である。Sidman, R. L., *et al.* (1964) *Science*, 144 : 309

Quivering (*qv*) : 常染色体上の劣性遺伝子支配。ホモの離乳までの生存率は正常であるが、寿命は短かく、多くのものは 5 ヶ月齢以前に死亡する。オスは生殖不能であるが、メスは分娩・哺育する。ホモは運動失調、後肢の麻痺を呈する。尾を持ってもち上げた時に、後肢を握る症状がみられ、オスでは陰茎の強直が起る。脳、脊髄、神経根には組織学的な異常は認められず、尿中アミノ酸も正常である。血清タン白、血清コリンエステラーゼについても症状と関連した変化は明らかでない。Yoon, G. H. (1962) *Neurology*, 12 : 423

Reeler (*rl*) : 常染色体上の劣性遺伝子支配。ホモは後半身を真直に保つことができず、歩行時や走行時にはしばしば横転する。生存率は低く、オスは生殖不能で、メスもほとんど生殖不能である。知的にも異常があると思われる。大脳皮質、小脳皮質および海馬の組織、成層が破壊されている。小脳は正常のものより小さいが、単位重量当りのコリンエステラーゼ活性は正常の約 2 倍である。Hamburgh, M. (1963) *Develop. Biol.*, 8 : 165

Staggerer (*sg*) : 常染色体上の劣性遺伝子支配。ホモは通常生後 4 週までに死亡するが、成熟時まで生存するものもある。ホモはよろめき歩き、中程度の振せん、低血圧を呈し、体型は小さい。小脳皮質は未発達で、顆粒細胞は著しく少ない。Purkinje 細胞は不整一になっている。Sidman, R. L., *et al.* (1962) *Science*, 137 : 610

Shambling (*shm*) : Green, E. L. (1967) *J. Hered.* 58 : 64

Swaying (*sw*) : 常染色体上の劣性遺伝子支配。ホモは起立不能で、まっすぐに前方へ歩くことができない。動こうとする時には、左右にゆれながら、後肢を中心に右まわり、左まわりと回転する。小箱に入れた時には、壁にもたれるようにして、壁にそって前進する。Lane, P. W. (1967) *Mouse News Letter*, 36 : 38

Sprawling (*swl*) : Duchon, L. W. (1975) *Neuropath. Appl. Neurobiol.* 1 : 89

Tumbler (*tb*) : 常染色体上の劣性遺伝子支配。ホモはカニのような歩行をする。前方に進もうとするときには、とんぼ返り、ひっくり返り、飛びあがりをする。泳ぐことはできるが、ロープにつかまることができない。ホモでも多くのものは生存し、生殖可能である。Dichie, M. M. (1965) *Mouse News Letter*, 32 : 43

Tottering (*tg*) : 常染色体上の劣性遺伝子支配。ホモの生存力は正常で、オス、メスともに生殖可能であるが、能力は低い。生後 2 週頃より間歇的な急発作を起す。後半身に障害があり、よろよろした歩行をする。Green, M. C., *et al.* (1962) *J. Hered.*, 53 : 233

Leaner (*tg^{la}*) : *tg* と同じ遺伝子座の異なる突然変異。ホモの多くのものは生存し、生殖

能力をもつ。症状は生後10日頃より現われ、成体では体軀の不安定と、体軀、四肢の筋の異常な緊張がみられる。小脳虫部皮質ではニューロンの退行性変性がみられる。Sidman, R.L. (1965) *Mouse News Letter*, 32: 37

Rolling-Nagoya (tg^{roll}): tg と同じ遺伝子座の異なる突然変異。ホモは後肢の安定性にとぼしく、前進する時に体軀の動揺をくり返す。症状は生後10~14日に発現し、その後数週間進行する。小脳の低形成がみられる。Oda, S., *et al.* (1976) *Ann. Rept. Envir. Med, Nagoya Univ.*, 27: 193

Tipsy (ti): 常染色体上の劣性遺伝子支配。ホモは生存し、生殖能力もある。生後1週頃よりウサギ様の歩行をする。その後、前軀を左右に動かす動作をみせ、よろめいたり、つまずいたりする。老齢になると症状の程度に差がみられるようになり、多少回復するものもみられる。Searle, A. G. (1961) *Genet. Res.* 2: 122

Tremulous (tm): 常染色体上の劣性遺伝子支配。ホモの最も顕著な症状は振せんである。けいれんを起すことはない。オス、メスとも生殖不能である。脳抽出の上澄液中のリン酸クレアチンおよびリボースの濃度が正常のものより高い。血清コリンエステラーゼ、血清 β グロブリン濃度は正常より低く、血清アルブミン濃度は高い。Yoon, C.H., *et al.* (1963) *J. Hered.*, 54: 202

Teetering (tn): 常染色体上の劣性遺伝子支配。ホモは生後25~30日頃より、ぎこちない、かん慢で不安定な動作をする。死亡直前にはやせおとろえ、四肢を広げて横たわる。生後5~6週で死亡する。Lane, P.W. (1962) *Mouse News Letter*, 27: 38

Trembler (Tr): 常染色体上の優性遺伝子支配。ホモとヘテロは区別できない。3~4週齢時に死亡率が高くなるが、水分の多い飼料を与えると死亡率が低くなる。生後3週頃より、けいれん性の麻痺が発現し、刺激を与えるとけいれんを起す。1~2週後になるとけいれんは無くなり、頭部の振せんが現われる。成体になると麻痺がみられるが顕著ではない。脳、脊髄の組織学的異常は認められない。Falconer, D.S. (1951) *J. Genetics*, 50: 192

Twirler (Tw): 常染色体上の半優性遺伝子支配。ヘテロは頭を振り、回転運動をするが、聴覚には異常が認められない。生存率、生殖能力は正常である。半規管の外形異常および耳石の減少や欠損をとまう内耳の形態異常がみられる。ホモでは、口唇裂、口蓋裂をとまない、出生時に死亡する。Lyon, M.F. (1958) *J. Embryol. exp. Morphol.*, 6: 105

Vibrator (vb): 常染色体上の劣性遺伝子支配。ホモでは生後10日頃より全身の連続的なふるえが発現し、離乳時まで全例死亡する。Lane, P.W. (1965) *Mouse News Letter*, 32: 47

Vacillance (vc): 常染色体上の劣性遺伝子支配。ホモは生後14日頃より歩行時または後軀を動かす時にはげしい振せんを起す。加齢とともに、振せんおよび不安定性は消失し、カモの様な歩行をする。正常なものより体軀は小さく、おとなしい。筋力は正常のものよりかなり弱い。中枢神経系に組織学的異常は認められない。Sirlin, J.L. (1956) *J. Genet.* 54: 42

Waddler (*wd*) : 常染色体の劣性遺伝子支配。ホモは生後 1 4 日頃より後軀を左右に動かし、臀部を床におろすことが多い。症状の進行はみられず、振せんや麻痺もみられない。Yoon, C.H., *et al.* (1963) *J. Hered.*, 54 : 202

Writher (*wh*) : 常染色体上の劣性遺伝子支配。ホモは生後 1 2 日頃から四肢で起立することが不能となり、その後体軀にけいれんが現われる。発症したものは離乳前に死亡する。Kelly, E.M. (1953) *Mouse News Letter*, 8 (*suppl.*) : 15

Wabblers-lethal (*wl*) : 常染色体上の劣性遺伝子支配。ホモは生後 1 2 日頃から不安定な歩行をし、歩行時には振せんを起す。通常 4 週齢までに死亡する。組織学的には、中枢神経系にミエリンの変性がみられる。ミエリンの異常な神経管では維管束間のグリアに萎縮がみられる。Dickie, M.M., *et al.* (1952) *J. Hered.*, 43 : 283. Anderson, F.D., *et al.* (1961) *Neurology*, 11 : 676

Wobblers (*wr*) : 常染色体上の劣性遺伝子支配。ホモは生後 3 ~ 4 週より発症し、振せんおよび前肢の握力低下がみられる。障害は前肢および頸部の筋で顕著である。組織学的には、頭部、頸部、前肢の筋萎縮が後肢より著明で、進行性の運動神経支配除去がみられる。大脳皮質の細胞には異常はみられない。Duchen, L.W. (1966) *J. Physiol.*, 183 : 53p

Weaver (*wv*) : 常染色体上の劣性遺伝子支配。ホモの症状は *sg* や *rl* マウスに類似しているが、対立形質ではない。性成熟まで生存することはなく、脳の形態では小脳の低形成がみられる。Lane, P.W. (1964) *Mouse News Letter*, 30 : 32

参 考 資 料

- 1) *Biology of the Laboratory Mouse*, E.L. Green (edt.) 1966, Mc Graw-Hill Book Company, New York
- 2) *Mouse News Letter*, No. 60, 1979

II. 筋ジストロフィー症動物の生産と飼育管理方法の研究

1. 筋ジストロフィーニワトリの 生産と飼育管理に関する研究

水谷 誠*, 江橋節郎**
研究協力者 布谷鉄夫*

前年度に引き続き筋ジストロフィーニワトリ (NH-413) および対照正常ニワトリ (NH-412) の種卵の生産をおこなうとともに、ふ卵および雛の飼育についての標準および実験手技について検討した。

1. NH-412 およびNH-413 の維持と種卵の生産

種卵の生産コロニーとしてはNH-412系雄10、雌20合計30羽、NH-413系雄10、雌40合計50羽をそれぞれ維持している。本年度は約10,000個の種卵を生産し、生産コロニーの更新を1回行った。

当所における現在および導入時の受精率・ふ化率を表1に示した。導入時と現在の受精率・ふ化

表1. 現在および導入時の受精率・ふ化率の比較

ライン名	現 在		導 入 時	
	受精率	ふ化率	受精率	ふ化率
NH-412	84	83	78	59
NH-413	65	58	90	61

率を比較すると、NH-412系においては受精率・ふ化率ともに向上しているが、NH-413系においては受精率・ふ化率ともに低下がみられ、特に受精率における低下が著しい。これらは調査した時点のニワトリの月齢が導入時のものは若く(7~8カ月齢)、現在のものは老齢(12~13カ月齢)のためかもしれない。また、NH-413系はNH-412系よりも老齢による受精率の低下が著しいのかもしれない。今後調査する必要があると思われる。

NH-412・NH-413 両系には老齢に伴ない痛風を発症する個体がある(図1)。痛風の発症には性差がみられ、雌にくらべて雄に多発する。NH-412系の雄には痛風を発症する個体がかなり出現する。このため、種雄は少し多めに維持せねばならない。なぜならば、痛風を発症した雄は射精能力が悪くなるからである。NH-413系の雄においても痛風はみられるが、NH-412系より発症

* (財)日本生物科学研究所

** 東京大学医学部薬理学教室

