

文部省  
科学研究費補助金総合研究 A

(課題番号 00537030)

新たに発見された二つの神経・筋異常マウスの  
成因の解析と疾患モデルとしての評価

(代表者 江崎 孝三郎)

昭和55～57年度 研究成果報告書

(財)実験動物中央研究所

昭和58年3月

## 報告書作成にあたって

最近、ヒトの疾患のモデルとなる動物の開発が重要視されるようになるとともに、いくつかの研究班が組織され、積極的にモデル動物を開発する努力がなされています。一方、ヒト疾患については医学分野の研究者によって、モデルとなる可能性をもつ異常動物についての研究は実験動物学、獣医学分野の研究者によって別個に行われることも多く、両者の連携は必ずしも緊密であるとはいえないのが現状であります。しかし、動物に発見された異常形質がヒトの疾患のモデルとなり得るか否かの評価のためには、異常発現要因の解析、ヒト疾患との類似点と相違点の検討、動物の遺伝的改良などが医学、実験動物学分野の研究者の強力な連携のもとになされねばならないと考えられます。

このような観点から、本研究班は、新たに発見された二種の異常動物について、実験動物学、基礎医学、臨床医学の各分野の研究者がそれぞれの専門分野で解析するとともに、モデル動物としての総合的な評価をおこなうために組織されたものであります。

各班員の多大な努力のおかげで、初期の目標以上の成果をあげることができたものと感じております。昭和55年度からの3年間の研究期間を終了するに当り、得られた成果をまとめてここに刊行することに致しました。この報告書が神経・筋疾患分野での研究者に少しでもお役に立てば幸に存じます。

本研究班は一応終了致しますが、ここで紹介した異常動物にはまだ解明しなければならない点も多々残されています。班員の諸先生方はさらに研究を続けられる予定になっていますが、今後は班員以外の先生方にも動物をお渡しできるよう努力する所存であります。ここで報告します二種の異常動物に興味をお持ちになった方は御申し出いただきたいと存じます。

おわりに当り、終始御協力いただいた班員各位、ならびに公開合同班会議の際にご援助いただいた「医学総合研究の推進に関する研究」班代表者 森亘 教授、和歌山医科大学松下宏教授に深く感謝いたします。

昭和58年3月

代表者 江 崎 孝三郎

# 目 次

課題番号 .....	1
研究課題 .....	1
研究組織 .....	1
研究経費 .....	1
研究発表 .....	2
A. 学会誌等 .....	2
B. 口答発表 .....	2
C. 出版物 .....	3
研究成果	
I. 遺伝性前・外側下腿筋群萎縮 ( <i>pma</i> )マウスの成因の解析と疾患モデルとしての評価 .....	5
1. <i>pma</i> マウスの発見の経過と遺伝分析ならびに解剖所見 .....	7
2. <i>pma</i> マウスの解剖・組織学的検索 .....	13
3. <i>pma</i> マウスの病因に関する病理組織学的研究 .....	29
4. <i>pma</i> マウスの病因に関する発生学的検索 .....	41
5. <i>pma</i> マウスの生化学的解析 .....	45
II. 乳時期に運動失調を起して死亡する ( <i>mdy</i> )マウスの成因の解析と疾患モデルとしての評価 .....	53
1. <i>mdy</i> マウスの発見の経過と遺伝様式の分析 .....	55
2. <i>mdy</i> マウスの組織化学的解析 .....	59
3. <i>mdy</i> マウスの神経病理学的研究 .....	75
4. <i>mdy</i> マウスの電気生理学的解析 .....	85
5. <i>mdy</i> マウスの生化学的解析 .....	89

文部省科学研究費補助金  
(総合研究A) 研究成果報告書

課題番号：00537030

研究課題：新たに発見された二つの神経・筋異常マウスの成因の解析と疾患モデルとしての評価

研究組織：

研究代表者：江崎孝三郎（実中研）  
研究分担者：有嶋和義（麻布大・農） 55年度  
江崎孝三郎（実中研） 55-57〃  
石原傳幸（東埼玉病院） 57〃  
北浦孝（金沢大・教養） 57〃  
小浜一弘（東京大・医） 55-56〃  
宮田雄平（東医歯大・医） 55-57〃  
中村昌弘（大阪大・医） 55-57〃  
埜中征哉（神経センター） 57〃  
小川恵弘（都神経研） 55-57〃  
遠山正弥（大阪大・医） 55-57〃  
上山義人（東海大・医） 55-57〃  
研究協力者：早川純一郎（金沢大・医）  
今西美知子（都神経研）  
岡春美（都神経研）  
多田愛子（神経センター）  
豊福照子（神経センター）  
吉村幸夫（実中研）

研究経費：昭和55年度 3,000千円  
昭和56年度 3,000千円  
昭和57年度 3,000千円  
計 9,000千円

研究発表：

A. 学会誌等

1. 中村昌弘、林宏、倉田陽一、小野啓郎、遠山正弥、塩坂貞雄、江崎孝三郎、安田幸雄：運動ニューロン疾患モデル（遺伝性前・外側下腿筋群萎縮マウス）の神経解剖学的検討。中部整災誌、23：305，1980。
2. 中村昌弘、林宏、倉田陽一、小野啓郎、遠山正弥、塩坂貞雄、江崎孝三郎、安田幸雄：運動ニューロン疾患モデル（遺伝性前・外側下腿筋群萎縮マウス）の神経解剖学的検討——ヘテロマウスについて——中部整災誌、23：1363，1980。
3. 江崎孝三郎、安田幸雄、中村昌弘、林宏、小野啓郎：遺伝性前・外側下腿筋群萎縮マウス、実験動物、30：151，1981。
4. 中村昌弘、林宏、倉田陽一、大川敦子、小野啓郎、遠山正弥、塩坂貞雄、江崎孝三郎、安田幸雄：運動ニューロン疾患モデル——遺伝性歩容異常マウスの神経解剖学的研究——神経研究の進歩、25：229，1981。
5. 宮田雄平：運動ニューロンの発生と分化。神経研究の進歩。26：495，1982。
6. Miyata, Y. : A new mutant mouse with motor neurone disease. Develop. Biol. (inpress)

B. 口答発表

1. 江崎孝三郎：新たに発見された二種類の神経筋異常マウスの現在までの知見（文部省総合研究（A）神経筋異常マウス研究班報告）。公開シンポジウム話題の自然発症ヒト疾患モデル動物、1981年2月、大阪。
2. 江崎孝三郎、吉村幸夫、小川恵弘、宮田雄平：新たに発見された遺伝性・神経原性筋異常マウス。第16回日本実験動物学会、1981年、東京。
3. 北浦 孝：Developmental properties of muscular proteins in the normal and diseased mouse. 体力科学30；375(1981)
4. 江崎孝三郎：「新たに発見された二つの神経・筋異常マウスの成因の解析と疾患モデルとしての評価」班報告。公開合同班研究発表会、疾患モデル動物の開発と利用。1982年11月、大阪。
5. 中村昌弘：前外側下腿筋群萎縮マウスの成因の解析と疾患モデルとしての評価、その1。公開合同班研究発表会、疾患モデル動物の開発と利用、1982年11月、大阪。
6. 埜中征哉：前外側下腿筋群萎縮マウスの成因の解析と疾患モデルとしての評価、その2。公開合同班研究発表会、疾患モデル動物の開発と利用、1982年11月、大阪。
7. 小川恵弘：乳仔期に発生する神経筋異常マウスの成因の解析と疾患モデルとしての評価、その1。公開合同班研究発表会、疾患モデル動物の開発と利用、1982年11月、大阪。

8. 宮田雄平：乳仔期に発生する神経筋異常マウスの成因の解析と疾患モデルとしての評価、その2。公開合同研究班研究発表会、疾患モデル動物の開発と利用、1982年11月、大阪。

#### C. 出版物

1. 中村昌弘、小野啓郎：自然発症内反足症（CF1マウス）。疾患モデルハンドブックNo.2、pp.221-228, 医歯薬出版、東京、(1982)。
2. 江崎孝三郎、中村昌弘、遠山正弥：遺伝性前・外側下腿筋群萎縮マウスの疾患モデルとしての検討。自然発症疾患モデル動物の開発と利用。pp.230-240, 清至書院、東京、(1982)。

I. 遺伝性前・外側下腿筋群萎縮 (*pma*) マウスの  
成因の解析と疾患モデルとしての評価

# I-1. *pma* マウス発見の経過と遺伝分析ならびに解剖所見

江崎 孝三郎\*

## はじめに

マウスの遺伝性筋異常としては、*dystrophia muscularis* (遺伝子記号 *dy* および *dy<sup>2J</sup>*, *muscular dysgenesis (mdg)*, *myodystrophy (myd)*, *muscle deficient (mdf)* および *motor end-plate disease (med)* などが報告されている。

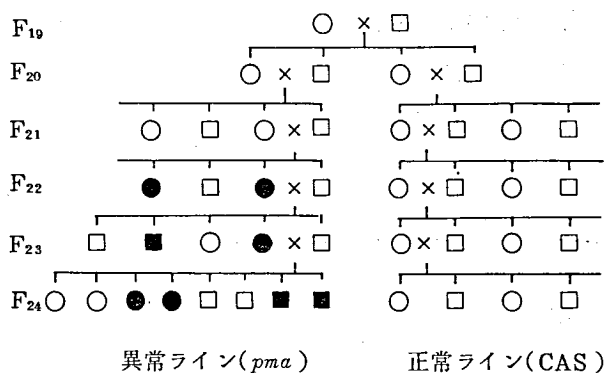
筆者らは、CF#1マウスを近親交配している過程で、筋疾患に起因すると推定される歩様異常を示す個体を発見し、この異常形質を保存するとともに、遺伝様式の分析と解剖学的検索をおこなったので報告する。

## I. 異常動物の発見までの経過

異常の発見された動物の起源は、実験動物中央研究所が1967年に Carworth Inc. U. S. A. より導入し、クローズドコロニーで維持していたCF#1マウスである。翌68年から、卵白アルブミン投与によるアナフィラキシーに対する高・低感受性の系統の育成が、江崎によって開始された。1976年に、協同研究者の安田が、高感受性系統(CAS)の兄妹交配21代の一腹の産仔(雌4頭、雄2頭)のうち、雌2頭に歩行異常のみられることを発見した。これらの雌2頭を同腹の正常雄と交配したところ、1組の交配から出生した雌2頭、雄3頭のうち、雌、雄各1頭が雌親と同様の異常を示した(図1)。そこで以後は、同腹の異常雌と正常雄の交配、または正常雌と異常雄の交配によってこの異常形質を保存し

ている。

なお、後述の遺伝様式の分析によって、この異常を支配する主遺伝子は常染色体上の劣性遺伝子であると推定されたので、この主遺伝子を *peroneal muscular atrophy*, 遺伝子記号を *pma* と命名した。



○ : 正常雌    □ : 正常雄  
● : 異常雌    ■ : 異常雄

図1. 異常を発現するラインと正常ラインの系統図

## II. 異常マウスの外見的症狀

異常マウス(以後 *pma* マウス)の外見的症狀をみると、出生時には後肢は両側ともに棒状で、

\* (財) 実験動物中央研究所



