

古くて新しいバイオリソース — 新たな展開 —

実験動物としてみたスunksの 諸特性と疾患モデルとしての可能性

元岡山理科大学 織田 鉄一

唯一の食虫類(モグラ目)の実験動物

実験動物は、人為的に育種され遺伝子改変されてヒト疾患の解明さらには生命科学のために利用されてきている。スunks (Asian house musk shrew、学名 *Suncus murinus*) は食虫目(真無盲腸目とも記す)トガリネズミ科ジネズミ亜科ジャコウネズミ属ジャコウネズミの実験動物名(図1)である。文部科学省的にはモグラ目となっているが、この名称を哺乳類学者はまず用いることはない。食虫目動物としては実験動物学関連の教科書に登場する唯一の種といってい

だろう。昭和50～52年度に採択された文部省特定研究「実験動物の純化と開発」では「小型哺乳類の実験動物化に関する研究(代表・吉田俊秀)」に20数種がとり上げられたが、スunksを除くと全て齧歯類であった。また「スunks」といった実験動物名がつけられ、諸外国でも「実験動物」として飼育繁殖される種も唯一と言ってよい。



図1 分類学的位置とキャラバン

進化・系統樹上の位置

マウス・ラットからみればマイナーな実験動物であるが、注目されたのは進化・系統図の視点から実験動物化が試みられたこと

であった。食虫目哺乳類は化石種から描かれた系統図では歯種、指形態、頭蓋形態などからみて最初の真獣類として現れ、有胎盤哺乳類の祖先系に近かった、あるいは霊長類は原始的食虫類から由来した、といったことが指摘されていた^(3,5)。



図2 コルバートの系統樹⁽¹⁾

近年では現生動物種の分子生物学的解析を基盤にした説がいろいろ唱えられてきているが、例えば Bininda-Emonds et al⁽⁶⁾では食虫目はローラシア獣類に分類され、食肉目や鯨偶蹄目の仲間という説になっている。この説では霊長目は真主獣山鼠類となり、食虫目とは系統図の上ではかなり初期に分化したことになる。この説をもとに描いた図3(織田により改変)ではとくに真無盲腸目(食虫類)と霊長類を強調して太線で示してみた。K/T線は現在ではK/Pg(古第三紀)に変更されている。化石資料と分子系統樹は必ずしも一致しているわけではなく、仮説提唱として捉えるべきであろう。分岐年代を含めて今後も論争が続くであろう。また個々の遺伝子を取りあげてみればこのような図にはならないが、ここでは触れないで

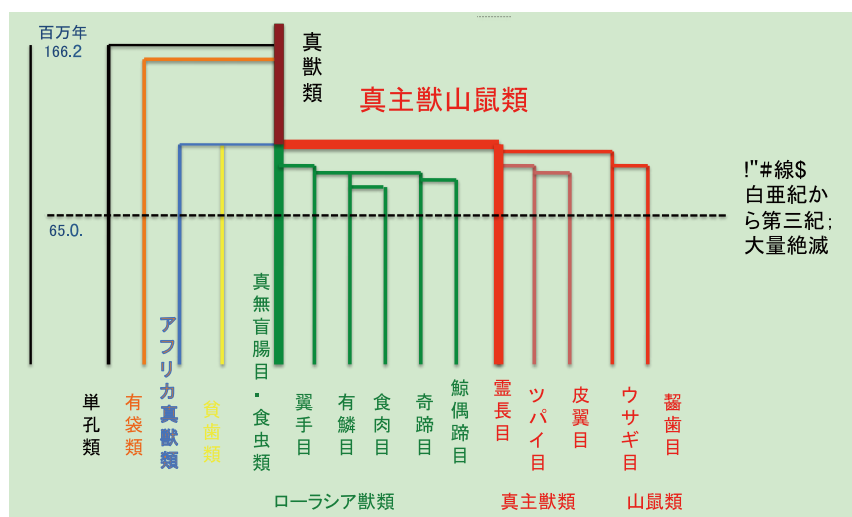


図3 DNA解析からみた系統図

分布と生態

ジャコウネズミ(野生スンクス)は、アフリカ東岸からアラビア半島沿岸、ネパール、インド、スリランカ、インドシナ半島、インドネシア、グアム島、などに分布し、長崎を北限として琉球諸島、中国大陸南部沿岸域、アジアの熱帯亜熱帯地域が主な生息域である。虫食性というものの高淡白質食(の雑食性)・残飯食であり、ヒトの生活圏あるいは家畜飼育の場で生活するため、人家棲の哺乳類といえる(図4)。

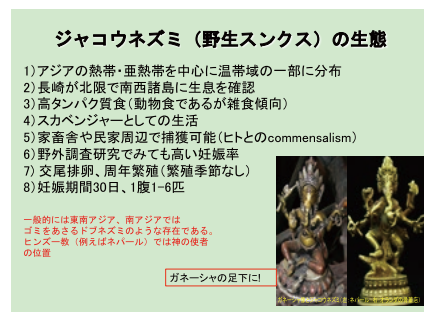


図4 生態的位置と一般的特徴

実験動物化し易い哺乳類

種としてのジャコウネズミは1960年代から1970年代に動物学的視点からフィールド調査や生理学・解剖学あるいは生殖学的研究が行われていた。実験動物学的視点にたった研究は1973年以降に増大することになる。その背景には、名古屋大学や実験動物中央研究所といった機関が飼育繁殖や系統育成だけでなく分与供給という役割を自覚し、そのベースの上に日本において独自に実験動物化がすすめられたことである。研究の一端は参考文献に挙げた2冊の書籍^(1,2)に紹介されているが、そこに掲載できなかったトピックも多数にのぼる。現在までに数百の論文(2010年までの論文タイトルは上記2冊の巻末に掲載)が検索でき、本稿に示した以外の特性・特徴を知ることができる。

養鱒用ペレットだけで飼育でき、約25℃の飼育室が必要になるが、交尾排卵で周年繁殖し、系統にもよるがリッターサイズは1-6匹で大型系統程多い傾向にある。妊娠期間は約30日で初産は約70日、連続交配が可能である^(1,2)。コソを掴めば簡単に飼育繁殖が可能で主要な点を図5にまとめてみた。繁殖がうまくいかないという相談をうけてみると多くがマウス・ラットの常識にとらわれていたようである。

飼育繁殖の成功! 実験動物化!
マウス・ラット飼育の常識から離れる!

スンクスの野生下での生活	スンクスの飼育繁殖方法
昆虫食・動物食・高タンパク質食	飼育ペレット・専用ペレット(齧歯類専用飼育では無理)
熱帯亜熱帯・高気温地域	飼育室の室温25-26℃(21-23℃では繁殖悪い)
交尾排卵	一夜同居・2時間交配(終日同居での妊娠は少ない)
空腔生活	飼育ケージ内にビールの空缶をセット sleeping nest, breeding nest

飼育繁殖の成功によって、捕獲個体からの系統育成が可能になった。現在は感染症法や名古屋議定書遵守のため海外から生きた野生個体の持ち込みは事実上不可
岡山理科大学での系統育成・系統の保存維持及び分与と普及は重要
実験動物としての評価
*)ライフサイクルの把握 ①生殖的多産性 ②生産と供給 ③生物学的基礎データの蓄積!
実験動物中央研究所の貢献

図5 飼育繁殖の成功条件と普及

毛色や体サイズの変異

地域集団ごとにサイズや毛色の特徴(図6)がみられ、一般の野生動物種内にはみられない特徴である。バングラデシュ・マイメンシン産野生個体由来の系統はやや灰色を呈し、100グラムを越える個体も少なくない。ネパール・カトマンズ産由来の系統は濃いグレイで背部に赤茶けた毛をもつものが多い。スリランカ・コララウエラ産由来の系統は薄い灰色であった。長崎産由来の系統は全体に黒色が強く、吻部や尾部もメラニンが沈着している。沖縄産由来の系統は長崎産よりやや黒色が薄く、サイズ



図6 野生集団由来の系統

も50グラム以下も珍しくない。東アジア及び東南アジア産は小型で黒っぽいという点で共通している。♀は♂より小型である。

染色体数は $2n = 40$ が一般的であるがスリランカ産は $2n = 30$ 又は32でロバートソン型転座があった^(1, 2, 7)。図7に載せたパキスタン・カラチ産野生個体(2013年5月に調査)は、サイズは長崎産に似ており灰色の体毛が印象的であった。スリランカ・キャンデー産個体(2014年8月調査)はサイズと黒っぽい毛色が東アジア・長崎産に近似するが染色体数は $2n = 36$ (平中、未発表)であった。



図7 南アジア産野生個体

扁桃の存在

扁桃はマウス・ラットにはないが、スンクスには口蓋扁桃、耳管扁桃、肛門扁桃、陰扁桃、尿道扁桃が粘膜部に存在し機能している(木村ら)⁽²⁾。

嘔吐易発性

アルコールや化学物質あるいは動揺により嘔吐が引き起こされる。筆者はコバルト60やX線照射による嘔吐、すなわち放射線酔も観察している。実験動物中央研究所では図8にみるようにベラトリン投与による嘔吐を指標にして選抜育成を行い、感受性系統と低感受性系統を育成した。また各種の薬剤による嘔吐に関し発症率の比較も行っている(江袋ら)⁽²⁾。

岡山理科大学で維持している系統の嘔吐感受性をみたところ系統差が存在した(小泉、未発表)。これ

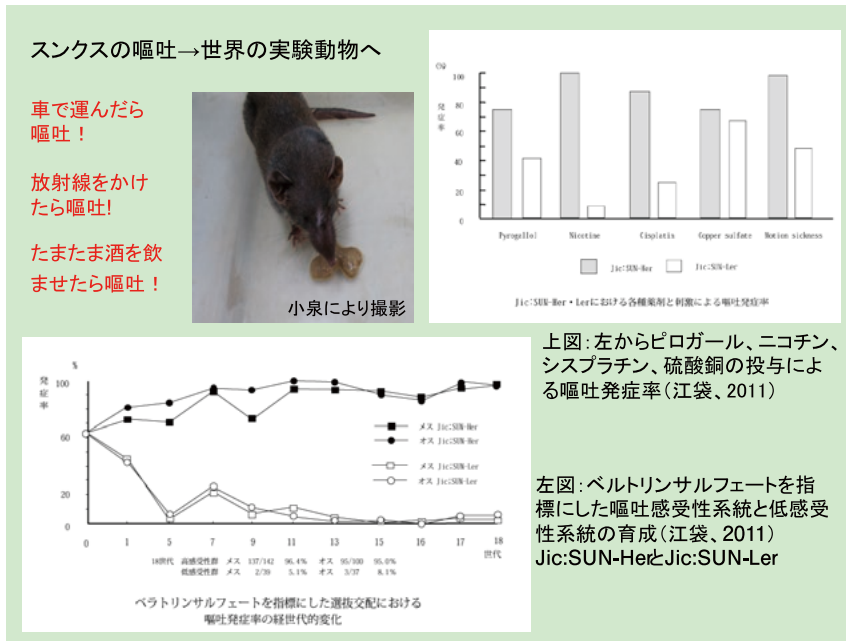


図8 嘔吐発症率と選抜育成

ら事実は嘔吐が遺伝的背景に影響されることを示している。マウス・ラット等では明瞭な嘔吐を示さないことから、嘔吐メカニズムの研究や制吐剤・催吐剤の開発、あるいは嘔吐を指標とする薬剤の副作用の研究などで利用されるようになった。嘔吐研究が知られるようになり、日本の実験動物から世界の実験動物へと飛躍することになった。

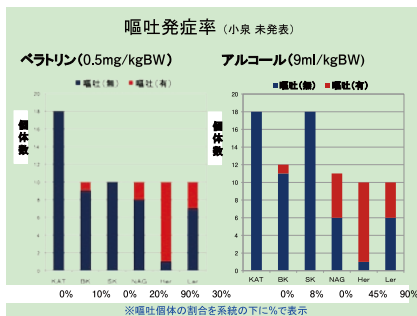


図9 維持系統の嘔吐発症率

モチリンの発現

スunksの小腸には脳腸ホルモンであるモチリンが発現しており、小型哺乳類で初めてモチリンとグレリンの協同現象の研究が可能になった(筒井ら)⁽²⁾。マウス・

ラットではモチリンは偽遺伝子化しておりヒトのモデルにならない。スunksは消化管のサイズが極端に短い、その収縮間隔や協同作用はヒトとほぼ同じと考えられ、実験モデルとして有用であることが分かってきた。消化管の運動疾患を解明し治療薬開発のモデル動物として有用と考えられる。図10は埼玉大学・坂井貴文教授よりお借りしたスライドである。

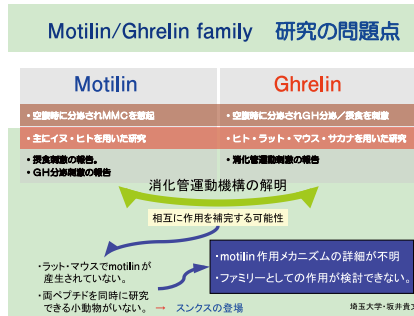
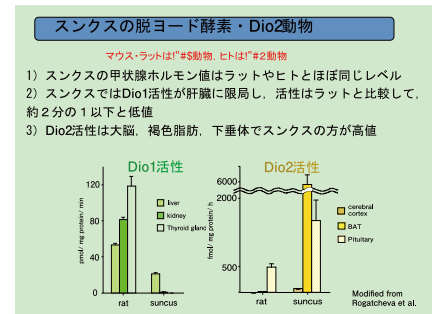


図10 モチリンの発現

Dio2動物

甲状腺ホルモンの脱ヨード酵素はdio2が脳だけでなく他臓器でも強く発現し⁽⁸⁾、ラットは脳に発現するものの他臓器はdio1が発現している(図11)。このことからスunks

クスはヒトと同じdio2動物で、マウス・ラットはDio1動物といえるかもしれない。



低温不耐性

寒冷暴露に弱く、馴化せずに8℃に曝すとマウスは元気だが半数が死亡する。日内休眠やそこから回復する時のエネルギーの不足が1つの要因として指摘されている(鈴木ら)⁽²⁾。特徴をまとめてみると下記ようになる。1) 日内休眠による体温の強制的低下 2) 褐色脂肪組織(白色脂肪組織も)内脂肪の枯渇 3) 日内休眠覚醒に必要なUCP1の熱産生機能低下 4) *Dio2, Slc2a4* 遺伝子発現量増加反応の鈍化→BAT全体での総熱生産量が不足していること(褐色脂肪組織が肥大化しておれば短期的には低温耐性を示す)

肝臓機能障害と脂肪肝

絶食による脂肪肝、アポBタンパクの合成不全がある⁽⁹⁾。また肝臓グルコキナーゼの欠損が考えられ、肝臓で糖質を利用できないネコ(肉食動物)や反芻動物(草食動物)に似ているという(佐々木典康私信)。

免疫学的特異性と腸内細菌

免疫組織・担当細胞は詳しく記載されている⁽²⁾。免疫機構の特異性も指摘されており⁽¹⁰⁾、とくに初期感染に強力な防護機構が備わっており血液中に抗菌作用物質があ

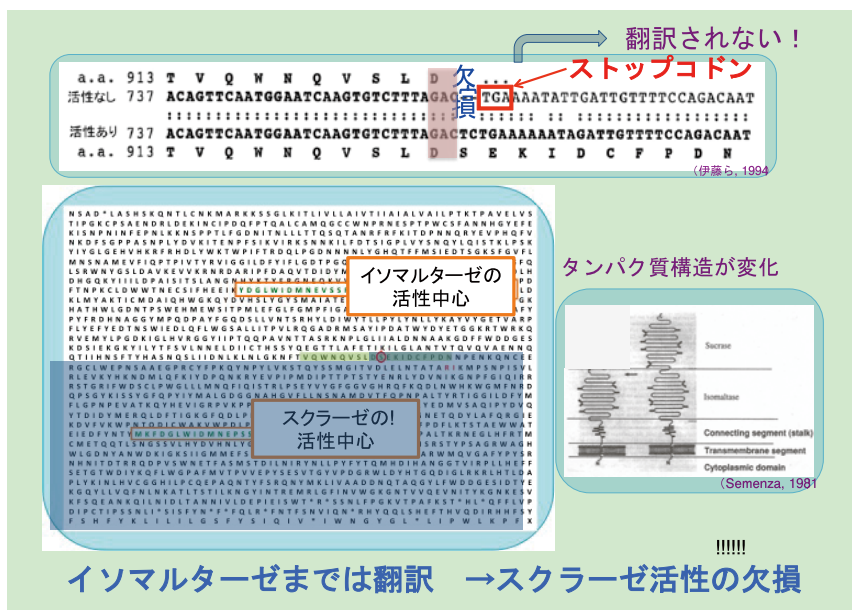


図12 スクラーゼの突然変異

る⁽¹¹⁾。また消化管に固有の菌相(フローラ)がなく⁽¹²⁾、放射線照射では無菌動物のような反応がある(坪井ら)⁽¹⁾。

スクラーゼ活性欠損

単純劣性遺伝子 *suc* は長崎産由来系統 NAG で発見された。イソマルターゼは正常でヒトの先天性イソマルターゼ・スクラーゼ不全症の V 型 (CISD-V) といえる。この疾患は図12にみるようにフレームシフトによる突然変異であった⁽¹³⁾。この変異系統はモデル動物としてアメリカに送っている。

シンクスでみられたスクラーゼ活性欠損は長崎産及びその関連系統でみられ、調べた他5系統は正常であった。またジネズミ亜科も調べた3種すべてで正常であった。一方、トガリネズミ亜科では10種全て活性欠損であった。植物食の反芻動物と肉食の鰭足類は調べた限り全ての種が活性欠損であった。

アルビノ様遺伝子

アルビノ系統がないのは実験動物ではない? ということを聞いてから、いつかは育成したいと

熱望していた。沖縄本島で捕獲された白い体毛や皮膚、網膜色素がない♂の1個体を琉球大学の故小倉 剛先生から送ってもらった。他系統との交配によってアルビノ様系統を育成し、この形質が単純劣性遺伝子によって発現することが判明し *oculo cutaneous albinism Okinawa (ocao)* と命名された(坪井ら)⁽²⁾。

この遺伝子を解析したところ、



図13 アルビノ様遺伝子の特徴

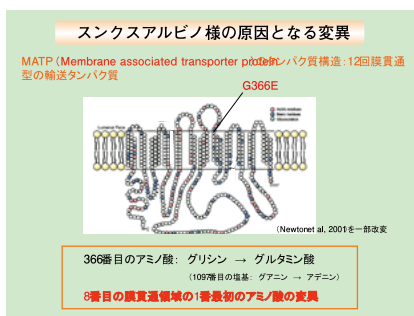


図14 アルビノ様遺伝子の変異

メラニン素材の輸送タンパク質 *MATP* の変異と判断した(図13と図14)。これはヒトの第4アルビノといわれている *oculo cutaneous albinism-4 (OCA4)* に相当した。ヒトでは疾患として扱うが、シンクスでは目視できるような機能的な異常や疾患がみられるわけではない。

若年性高尿酸・高血糖

バングラデシュ産野生集団由来の BAN 系統から若年性の高血糖・高尿酸を示す EDS (*early diabetic suncus*) 系統が育成されている(大野)⁽²⁾。

シンクス Oda:KAT 系統で幼弱期に蔗糖(スクロース0.3モル溶液)の負荷を継続すると図15のように高血糖高尿酸を発症することが観察されている(鈴木、未発表)。成熟期以降に負荷しても発症せず(前、未発表)、また ICR マウスでは幼弱期に負荷しても発症しなかった(沖田、未発表)。清涼飲料水を多量に摂取するアメリカの若年層には、それが1つの要因とみられる肥満・糖尿病(ペットボトル症候群とよばれる)患者が増加し、訴訟になっている例もある。

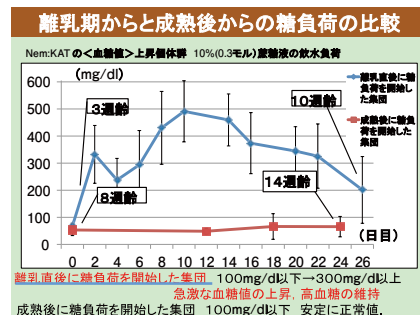


図15 糖負荷による血糖値

岡山理科大学で維持している系統に関して幼弱期の離乳時から数週間にわたって糖負荷を行ってみると、図16にみるように2系統のほとんどの個体が高血糖を示した(品川、未発表)。

Jic:EDS 系統では Nga:EDS と

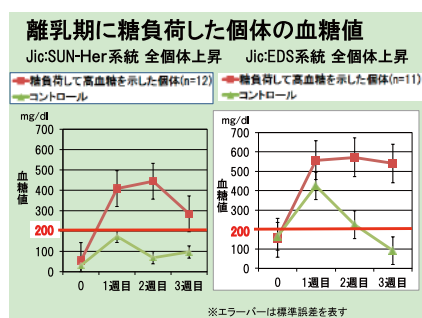


図16 血糖値上昇を示す系統

は異なり糖負荷前には高血糖を示す個体は少なく糖負荷後に極めて高い血糖値を維持した。個別にみると尿糖値は低いが高血糖の個体、尿糖値は高いが血糖値はそれ程でもない個体、というように個体差を示し、このことはそのような特性をもった系統が育成できる可能性を示している。各系統の特徴を図17に示したが、Ous:NAGやOus:TESS系統はスクラーゼ活性がない系統で、糖負荷試験には不適なことがわかる。Ous:KATはOda:KATとは異なり、糖負荷で高血糖値を示す個体は少なかった。またOus:BKやJic:SUN-Lerも個体差が大きく、Ous:KATとともに選抜育成を必要とした。

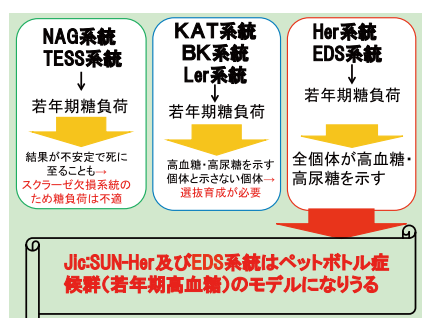


図17 各系統のモデルの可能性

薬物感受性の種差と特異性

サリドマイド事件以来、催奇形試験には齧歯類とそれ以外の1種を用いることになっている。特殊な発生様式を示すマウス・ラット

と異なり、比較的ヒトと類似した発生様式を示すスunksに関し、実験奇形学的な調査をおこなった(井上ら)⁽¹⁾。

1) 水溶性ビタミンA (チョコラA) を腹腔内投与したところ、奇形症候群は似ていたが、スunksでは5-10 IU/g、C3Hマウス(ICRマウス)では200-800 IU/gで奇形が生じ、催奇形高感受性であった。

2) 腹腔内投与レチノイン酸ではマウスと同程度の催奇形感受性とともに40-60mg/kgで奇形が生じた。

3) 腹腔内投与抗がん剤(AraC)に対する極端な催奇形抵抗性がみられ、マウスでは5-10mg/kgで奇形がみられるのにスunksでは800-3200mg/kgでも奇形がみられない場合があった。

野生動物の実験動物化の意義

スunksの研究を眺めて改めて感じることは、疾患モデルといった病的視点だけでなく、生き物が持つ新たな機能(進化の産物)の発見或いはそれに着目する視点の重要性を教えている。

実験動物の世界ではマウス・ラットが主流を占めているが、そこで得られた常識を覆すデータや研究分野が今後うまれてくることを期待したい。

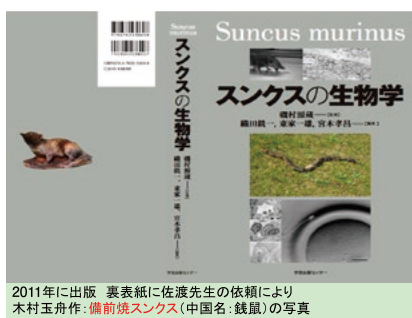


図18 スunksに関する書籍

未発表とあるデータの出所は名古屋大学又は岡山理科大学の修士論文・卒業論文によるもので、修論生及び卒論生に深謝します。本稿ではスunksに関する2冊の書籍⁽¹⁻²⁾から引用する場合、個々の著者を参考文献に記載しなかった。書籍とともに原著論文を参考にしたい。入手し難い場合は筆者まで連絡されたい。

参考文献

1. 近藤恭司(監修)、織田銃一・鬼頭純三・太田克明・磯村源蔵(編) スunks・実験動物としての食虫目トガリネズミ科動物の生物学 学会出版センター 東京 1985.
2. 磯村源蔵(監修)、織田銃一・東家一雄・宮本孝昌(編) スunksの生物学 学会出版センター 東京 2011.
3. コルバート EH (田隅訳) 脊椎動物の進化 築地書館 東京 2004. (原著は1955、1969)
4. オオノ S (山岸・梁、訳) 遺伝子重複による進化 岩波書店 東京 1977.
5. 大野 乾 大いなる仮説 羊土社 東京 1991.
6. Bininda-Emonds ORP et al Nature 446 (29):507-512, 2007.
7. Rogacheva et al. Genome 40:18-24 1997.
8. Rogacheva et al. General and Comp Endoc 127:48-58 2002.
9. 安原三紀子ら 昭和63年度トガリネズミ科動物の実験動物化に関する研究報告書 実験動物中央研究所 41-43 1988.
10. 野本亀久雄ら 感染・炎症・免疫 18:198-205 1988.
11. 合田 朗ら 昭和63年度トガリネズミ科動物の実験動物化に関する研究報告書 実験動物中央研究所 17-29 1989.
12. 光岡知足 昭和57年度トガリネズミ科動物の実験動物化に関する研究報告書 実験動物中央研究所53-54 1983.
13. Ito et al. J Bio Chem 273:16464-16469 1998.

(日動協ホームページ、LABIO21 カラーの資料の欄を参照)

織田 銃一 〒465-0091 名古屋市名東区よもぎ台3-518 e-mail:oda@zool.ous.ac.jp