

【一般講演】

1. 新たに発見された振戦と歩行異常を伴うマウスについて

芹 沢 治¹⁾ 西 村 正 彦¹⁾ 御 子 柴 克 彦²⁾
塩 田 千 代²⁾

浜松医科大学 動物実験施設¹⁾, 大阪大学 蛋白質研究所²⁾

1987年, 浜松医大動物施設で BALB/c 系と日本産野生マウス由来の近交系 MOA 系の交配後 F4 世代において, 振戦と歩行異常を示す個体が発見された。さらにその子孫の間にも同様の個体が生まれたので, その神経症状と遺伝様式の解析, 組織学的観察を行い原因を探索した。

方 法

発症個体の発見から今に至る経過と特徴を, 家系図を元に探索した。また, F4 世代の遺伝的背景を明らかにするため, 毛色テスターとの後代検定を行った。運動失調と野生遺伝子導入による行動への影響の指標として, open-field を用い行動量を測定し比較した。また, 体重と大腿筋の直径との関係を探索した。遺伝分析は BALB/c と発症子孫を持つ親との交配で F1 を得, さらに F1 とヘテロを交配して生まれた分離世代について探索した。組織学的観察は脳・脊髄・座骨神経・大腿部筋肉を摘出し, 重量と大きさを測定した。それぞれの部位はホルマリン固定後, 連続切片とし, HE・LFB 染色を施行して観察した。免疫組織化学的には, 軟パラフィン切片を用い, 御子柴らのミエリン塩基性蛋白 (MBP) とプロテオリピド蛋白 (PLP) 抗体による PAP 法に従って探索した¹⁾。

結果と考察

由来と背景: 最初, BALB/c と MOA の F4 世代の 1 腹 11 匹中の 2 匹に振戦個体が発見された。また, 同腹の他の 2 匹は短曲尾であったが神経症状はなかった。他の F4 世代の毛色テスターへの後代検定では B と b, A と A^w に分離し, 遺伝的にまだ均一ではなかった。行動量や体重においても, 発症による相違以外に, 俊敏な野生型と, 緩慢な動きで体型の大きなラボラトリー型とに分離した。すなわち行動量を open-field の 10 cm 区分の横断回数/15 分 (平均±SD) で表すと, 典型的なタイプ (n=6) では, ①発症型 150.8±21.3 に比べ, ②ラボラトリー型 305±103.4, ③野生型 932.4±439.8 と有意に (p<0.01) 分離した。体重においても 3 カ月齢の平均で, ①12.8±1.6, ②24.5±3.0, ③16.8±1.2 と差が (p<0.01) あった。症状: 大半の個体では, 生後10~12日目で振戦と歩

行異常が認められるが, 徴候は一樣ではなく, 個体差と時期的な変化がみられた。振戦は睡眠中は消失し, 移動を企てる姿勢時に始まり, 運動中ならびに運動終了後も連続して動揺がみられる。振戦のリズムは毎秒 4~6 の個体から, 6~8 の速い律動の場合がある。下肢の運動失調が認められ, 歩行は横への動揺が加わって円滑ではなく, 後軀にもジグザグの動きがみられる。下肢の筋肉は消瘦し, はなはだしい個体では麻痺した下肢を引きずって歩いた。軽度の個体は繁殖可能であり, life-span は大半は正常である。

遺伝分析: ヘテロの親と BALB/c 間の F1 では発症例はなく劣性様式であった。便宜上 flicker (fii) マウスと仮称し, この F1 と carrier を正逆交配した。発症例のある litter における発症の出現率は, 雌全体では 21.8%, 雄では 14.3% となった。単一劣性遺伝子と仮定した χ^2 検定にはこの例数では一致しなかった。また, 通常の兄妹交配で, 発症個体を持つ親は 17 組に達し, 離乳した 179 匹の仔のうち発症個体は雌 33 匹 (38.4%), 雄 20 匹 (21.5%) であった。未発症ホモの有無については検討中である。

組織学的観察: 発症マウスは正常に比べ, 小脳と全脳の重要で有意に (p<0.01) 減少していたが, 体重当りの相対重量では差はなかった。胸・腰髄は明らかに細くなっていた。HE 染色の光顕像では脳の細胞構築に異常は見いだせなかったが, 腰髄白質部の両側と後索がスポンジ様を呈していた。大腿の筋組織は, 細胞の矮小化がみられた。MBP と PLP の免疫組織化学的探索による脳切片の所見は, 振戦個体で明らかに MBP と PLP が減少を示したが, 軽い歩行異常では正常と差はなかった。以上のごとく, 脊髄後索・側索・MBP の病変に遺伝的背景も加わって, 運動失調はいまのところ単一な形ではない。このように, 徴候の相違に対応した病変部や背景を深るモデルとしても有用であり, ささまざまな交配により維持増殖をしたいと考えている。

文 献

- 1) Mikoshiba, K. et al.: Dev. Brain Res., 35, 111 (1987)