

### Ⅲ. ヒト疾患モデル動物の登場—実中研でのヒト疾患モデル動物の開発研究のはじまり

伊藤 豊志雄・日置 恭司・横山 峯介

ヒト疾患に類似するフェノタイプ（表現型）を現すモデル動物を探し出し、疾患の病因・病態の解明や治療法開発の研究に利用する考えが欧米を中心に出てきたのは 1960 年代に入ってからでした。そのような中で日本では、1968 年に厚生省特別研究費補助金「進行性筋ジストロフィー症の成因と治療に関する研究班」（総班長：沖中重雄・東京大学名誉教授）が発足しました。総班長である沖中重雄先生は、「ヒト疾患（遺伝子疾患）を研究するのに、患者だけを対象にしていたのでは病気の診断学は進歩しても病因の解明はできない。病因の解明に役立つモデル動物がいなければ筋ジストロフィーの治療や予防の研究は進まない。」という卓越した先見性のもとに、ヒト疾患研究におけるモデル動物の重要性を表明されました。そして江橋節郎先生（後の東京大学医学部教授。岡崎共同研究機構生理学研究所長）と杉田秀夫先生（後の国立精神・神経センター総長）を直接実中研に派遣され、研究班で使用する筋ジストロフィーモデル動物の開発を野村達次先生に強く要望してこられました。これがわが国と実中研におけるヒト疾患モデル動物の研究のはじまりです。

野村先生は、沖中先生のヒト疾患の解明と治療のためにモデル動物を用いるという「先見の明」には、大きな衝撃を受けられたようです。1998 年に発刊された筋ジストロフィー研究の 35 周年記念冊子の中で、そのときの率直な気持ちを述べておられますので、以下にその部分を引用します。そこには、「当時の実験動物界は、サリドマイド禍に端を発して、最大ユーザーである製薬企業の新薬申請に繁殖毒性試験が義務付けられたことから、この試験のための実験動物が求められていた。（当時の市販動物では感染症等のためこの試験は難しかった）、1950 年代からはじまった動物の均一性と実験の再現性を目指した実験動物の近代化運動が大きく展開し、実験動物の研究も科学として確立し得ると言う隆盛期にあり、我々も含めて、動物の均一性と実験の再現性を目指した研究が実験動物科学そのものであるとの認識を持っていた。このような時期に、江橋先生等から『筋ジストロフィー研究のためのモデル動物の研究』を要請されたことは、我々にヒトの病気を解明するための TOOL としての実験動物という大命題を気付かせ、青天の霹靂とも言えるものであった。この衝撃は、その後の我々のグループの流れとなる『あくまでもヒトの病気の研究に役立つモデル動物を開発する』という実験動物科学のコンセプトとなっている。」とあります。野村先生が、沖中先生からの依頼をきっかけに、ヒト疾患モデル動物の開発・改良の研究に本腰を入れて取り組む決断をされたことを窺い知ることができます。

班員として野村先生が、最初に手掛けた筋ジストロフィーモデル動物が“dy”マウスでした。このマウスは、1951 年に米国のジャクソン研究所でサマースクールに参加していた大学生によって、歩行異常を呈する個体として偶然に発見された突然変異です。常染色体潜性（劣性）遺伝のホモ型で発症し、臨床症状

ならびに病理組織学的所見がヒトの進行性筋ジストロフィー症に類似していることから正式名を *dystrophia muscularis*、遺伝子名を“*dy*”と命名されました。

実中研では 1969 年にジャクソン研究所から C57BL/6-*dy/+* マウスを導入し、生産を開始しましたが容易ではありませんでした。“*dy*”遺伝子のホモ型個体は生後 2 週齢ころから後肢の麻痺を発症し、オス・メスとも自然交配不能となるので、動物の生産はヘテロ型同士の交配で行わなければなりません。しかもこの交配法では、



C57BL/6-*dy/dy* マウス：  
日本における疾患モデル動物の第 1 号。麻痺は後肢からはじまり、徐々に上部部へと進行する。

ホモ型 (*dy/dy*)・ヘテロ型 (*dy/+*)・野生型 (*+/+*) の 3 種類の産子が混じって生まれてきますが、ホモ型個体の割合は生まれた産子の 1/4 の確率でしかないので、一腹で得られるのはせいぜい 1~2 匹でした。当時は遺伝子で判別する方法 (PCR 法) が開発されておらず、生後間もない時期にそれらを判別できないことが大きな問題でした。これを解決するために 1975 年から取り組んだのが体外受精技術の開発でした。発症前に明確にホモ型と保証される産子を得るという目的を達成するのに約 4 年の時間を要しましたが、この成果は多くの班員から高い評価を受けました。しかしその後の研究で、“*dy*”マウスはフェノタイプとしてはヒトの筋ジストロフィーによく似ているのですが、遺伝子レベルで比較するとヒトの病因とは異なっていて、真のモデルとはならないことが判明しました。

なお 1984 年に、英国の ARC (Agricultural Research Council) 家禽研究センターで維持されていた



C57BL/10-*mdx/mdx* マウス：  
ヒトと病因を同じくする筋ジストロフィーマウス。外見的に異常は現れず、繁殖も可能である。

C57BL/10ScSn マウスのコロニーから、血清中のクレアチンキナーゼ (CK) とピルビン酸キナーゼ (PK) の数値が著しく高い個体が発見され、筋ジストロフィーに特徴的な組織学的病変を示す突然変異であることが報告されました。そして原因遺伝子がヒトの進行性筋ジストロフィーと同じ X 染色体にのっていることから muscular dystrophy X-linked、遺伝子名を“*mdx*”と命名されました。この“*mdx*”マウスも常染色体潜性遺伝のホモ型で発症しますが、部分的に筋組織の再生が起こるために外見的に異常は認められず、自然交配による繁殖も可能です。実中研では直ちにこのマウスを導入し、計画的な生産法を確立して研究班に供給を

開始しました。その後、内外の研究者によって、C57BL/10-*mdx/mdx* マウスは遺伝子の変異によって筋細胞膜下に局在するジストロフィンタンパク質が形成されないために筋細胞の変異・壊死が起こり、筋組織の形成不全が生じることが明らかにされました。

これらの現象はヒトの進行性筋ジストロフィーと多くの共通所見があり、病因の解明、治療などの研究に極めて大きな貢献を果たすことになりました。現在、この C57BL/10-*mdx/mdx* マウスは、ヒト筋ジストロフィーの新規治療薬の効果や安全性を評価する創薬研究などにも用いられて、その使用数も増加しています。

野村先生は、研究班のサブ研究班長として 20 年以上「筋ジストロフィーモデル動物の開発・改良に関する研究」を担当されましたが、この間に筋ジストロフィー・マウスだけでなく、筋ジストロフィーのニワトリ、ハムスター、イヌ（凍結精子）を海外から導入し、研究班に提供して大きな貢献を果たしてこられました。この筋ジストロフィー研究班は、1968 年の発足から 50 年以上経過しますが、現在も国家プロジェクトとして国立精神・神経センター神経研究所が中心となって継続されています。そして実中研の所員も、代々班員として参加し続けて研究に貢献しています。

参考資料：

- ① 野村達次：筋ジストロフィー症動物の生産開発に関する研究．筋ジストロフィー'98  
筋ジストロフィー研究の源流「35 年を振り返って」．江橋節郎監修．日本筋ジストロフィー協会編，P20-23，1998．
- ② 辻繁勝：筋ジストロフィーマウス(dy, dy<sup>2j</sup>)．疾患モデル動物ハンドブック．  
川俣順一・松下宏編，医歯薬出版，P419-424，1979．
- ③ Bulfield G, et al.: X chromosome-linked muscular dystrophy (mdx) in the mouse.  
*Proc Natl Acad Sci USA*. 81:1189-1192. 1984.