

実験動物の泌乳

高橋 寿太郎

岩手大学農学部応用生物学科動物機能開発学

1. はじめに

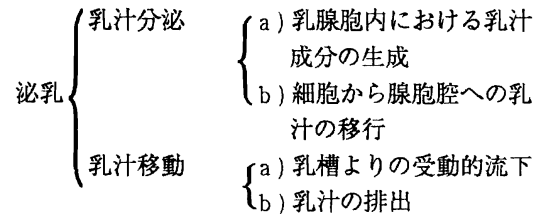
実験動物とは研究に使用されるために開発・改良され、育成・繁殖・生産された動物であり、研究用として使用されるための遺伝制御、病気制御および環境制御が行われている動物と定義されている。動物実験の結果をヒトや他種の動物に当てはめてみることを外挿というが、この外挿はヒトを対象とした医学・生物学分野では多く行われている。しかし、獣医学・畜産学においては、直接的に家畜を実験の対象動物として用いることができるために、実験動物を用いた実験結果を外挿することは少ないように思われる。これは、実験研究に直接に家畜を用いることができることと、ラットやマウスなどの実験動物の諸性状が対象とする家畜とは大きく異なっているからであろう。しかし、実験動物学の基本は、動物の諸性状についての比較生物学であり、動物実験が成り立つのは、基本的には共通の生物反応の存在にある。経済動物としての家畜の産肉性、産乳性および産卵性などの経済形質は遺伝と環境の影響を受けている。家畜は長い期間にわたって伝統的な交配・選抜によって経済形質の高いものへと育種・改良されてきた。しかし、家畜は実験動物とは異なり、研究用として使うために必要な遺伝、微生物および環境制御は行われていない。従って、経済形質に対する遺伝と環境の影響をより明確にするためには、家畜の飼育環境を一定に制御する必要がある。特に、育種目標を立てて、ある一定レベルまで経済形質を高める研究を行うとすると、家畜では、(1)環境制御に莫大な経費がかかること、(2)家畜の世代の交替が長いために数十年の研究期間がかかること、が問題点となる。家畜と実験動物は必ずしもその諸性状において共通点を持つとは限らないが、家畜のもつ経済形質に対する遺伝的な共通点を見い出せるならば、実験動物を用いた研究の獣医学・畜産学への外挿も可能となろう。実験動物を用いた家畜の経済形質の遺伝的改良の研究の利点としては、

(1) 遺伝および環境制御が可能であること、(2) 世代の交替がはやいので数年で結果を出せること、である。

ここでは、実験動物の泌乳を例にとって、家畜への外挿の可能性を述べてみたい。

2. 泌乳

哺乳動物では分娩後泌乳が開始される。泌乳という現象は一般に次のように区分し、整理されている。



すなわち、泌乳は乳腺細胞で作られた乳汁が乳腺濾胞腔にたまるまでの乳汁分泌の過程と、搾乳あるいは吸乳刺激によって乳汁が乳管へ出て流下する乳汁移動の過程よりなる。従って、泌乳とは乳汁が乳腺細胞で生成されてから、乳子に吸乳されるまでの全過程をいう。

3. 乳腺の发育と泌乳

乳腺は雌が性成熟に達する頃から发育し、妊娠によって乳腺は发育し、妊娠末期には完成し、本格的な泌乳は分娩後に起こる。エストロゲンが乳管や乳頭の发育に、プロゲステロンが腺胞分化に関与するとみられている。分娩がおこり、胎盤が排出されるとプロラクチンが下垂体から放出され、乳腺を刺激して乳腺細胞の活動を促し、乳汁生成が盛んとなり乳汁が出始める。乳腺細胞で生成された乳汁はしだいに乳管をみだし、乳頭活約筋の弛緩によって体外に排出される(受動的流下)。また、これに乳子の吸乳刺激あるいは搾乳刺激が加わると交感神経

を通じて間脳視床下部に伝えられ、そこから下垂体後葉を経てオキシトシンが分泌される。オキシトシンは乳腺胞あるいは乳管壁に存在する筋上皮細胞に作用してその収縮を促し、乳汁の移動と排出を行なう（乳汁排出反射）。マウス、ラット、ウサギ、ブタ、ヒトでは乳汁排出反射がないと乳汁はほとんど体外に出てこないが、ヤギやヒツジではこの反射がなくとも排出されるとされている。乳汁の移動・排出機構には神経伝達系が介在しているため、不快感、不安感、恐怖感を動物に与えると乳汁の移動・排出が抑制されるので管理上注意する必要がある。乳腺は雌では胸部、腹部皮膚の直下にある脂肪質の腺であるが、雄では痕跡である導管のみみられるにすぎない。乳頭数は、動物種によっては、その変異が大きく、左右対称でない場合が多い。モルモットの乳腺は鼠径部の1対である。

表1. 各種実験動物の乳頭数

(HAFEZ, 1970を改変)

動物種	乳頭数	動物種	乳頭数
マウス	10	モルモット	2
ラット	12	チンチラ	6
ハムスター	12~14	ネコ	8
ミンク	6~8	イヌ	10
ウサギ	8	サル	2
ブタ	8~18	ヒト	2
ヤギ	2		
ヒツジ	2		
ウマ	2		

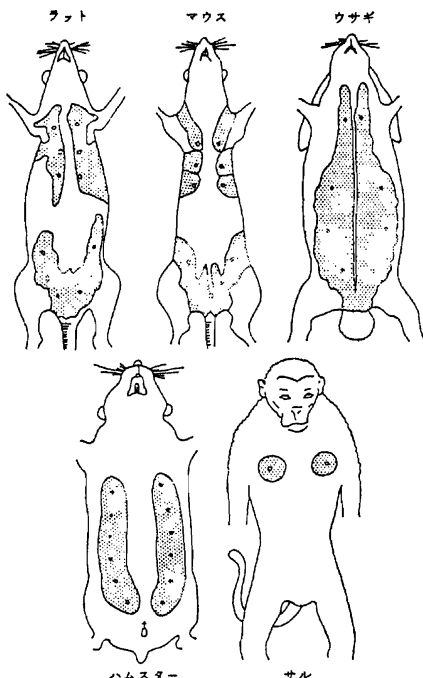


図1. 各種実験動物の乳腺の分布 (HAFEZ, 1970)

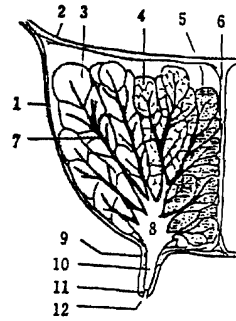


図2. 乳牛の乳房断面による乳腺実質の模式図 (畜産用語辞典, 日本畜産学会編, 養賢堂より)
 1: 分房(乳腺), 2: 腹壁, 3: 乳腺葉, 4: 乳腺小葉, 5: 乳腺胞, 6: 中央支持韧带, 7: 乳管, 8: 乳槽, 9: 乳頭, 10: 乳頭部乳槽, 11: 乳頭管, 12: 乳頭孔

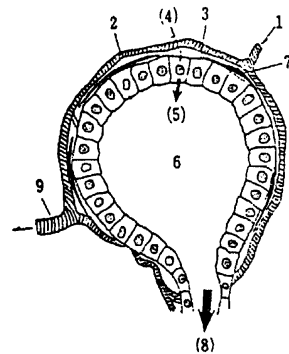


図3. 乳腺胞の断面模式図
 1: 細胞膜, 2: 毛細血管, 3: 乳腺細胞, 4: 前駆物質のとり込み, 5: 乳成分の細胞外への放出, 6: 腺胞腔, 7: 筋上皮細胞, 8: 乳汁の乳管への移行, 9: 細静脈

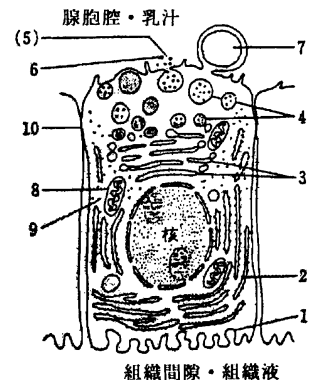


図4. 泌乳期の乳腺細胞の模式図
 1: 基底細胞膜: 乳成分の前駆物質を細胞内にとり込む
 2: 粗面小胞体: 前駆物質から乳成分を合成
 3: ゴルジ装置: 乳成分の合成過程の仕上げ
 4: 分泌小胞: ゴルジ装置から分離した小胞でカゼイン粒子、乳糖などが、小胞内に一緒に包み込まれている
 5: 分泌小胞が細胞膜に接した後、生じた開口部から分泌小胞の内容が腺胞腔へ放出される(exocytosis)
 6: カゼイン顆粒
 7: 細胞膜を被った脂肪滴: やがて細胞から腺胞腔へ遊離する
 8: ミトコンドリア
 9: 遊離リボソーム
 10: 接着斑

4. 母性行動

母性行動は生まれた子供の生死にかかわる重要な行動群である。これらの行動の発現開始時間は卵巣ホルモンによって多少影響を受けるようであるが、ホルモンがなくても行動の発現はみられる。むしろ、母性行動の発現には子供からの知覚的刺激、すなわち子供から発せられる匂い、声や超音波信号は親の脳に存在する母性行動の制御中枢に働き、行動を起こさせる。



図5. ラットにおける代表的な母性行動

5. 乳量の推定と泌乳曲線

実験用小動物の乳量は乳牛や乳用ヤギのように直接搾乳によって乳量を正確に測定することができないので、次のような方法を用いて乳量を推定してきた。

- 手または種々考察された搾乳機械によって搾乳し、直接乳量を測定する方法
- 一定時間親から離れた乳子を再哺乳させ、乳子の体重増加量あるいは乳子の胃の内容物の重量による方法

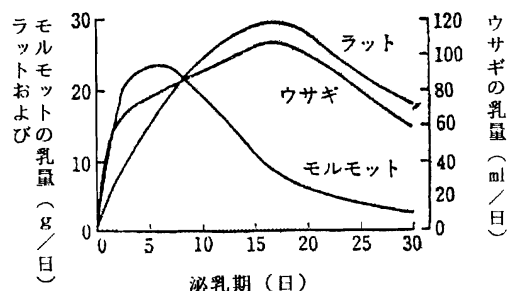


図6. ラット、モルモット、ウサギの泌乳曲線
(太田、長沢ら、GACHEV)

(c) 乳量の推定ではないが、乳子の性、数、日齢などを同一条件にし、毎日一定時刻に測定した乳子一腹体重の増加量、増加率から母の泌乳能力を推定することができる。とくに、マウス、ラットでは12日齢の乳子一腹体重と母の泌乳能力の相関が高い。

(d) 泌乳中の乳腺の機能を表わす指標として、乳腺中のRNA量、RNA/DNA、ラクトース量、酸素消費量、呼吸商、各種酵素の活性値などが用いられるが、これらの値の変化も泌乳曲線のパターンとほぼ同様の傾向を示すことから母の泌乳能力の推定に用いられる。

(e) 処女ヤギに合成発情物質を投与して泌乳を誘起させ、泌乳能力を推定する。また、未成熟マウスにエストロジェンを投与して、乳腺を発達させ、その大きさ感受性の指標とする。

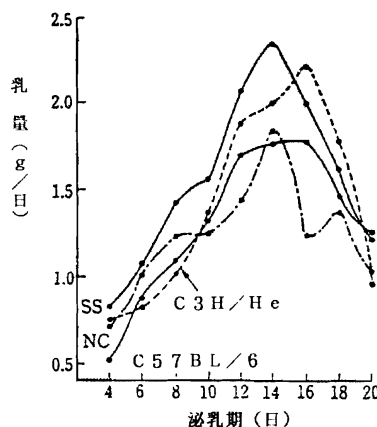


図7. マウス4系統の乳量曲線 (猪、1969)

表2. 各種実験用動物とヒトの乳汁組成(%)

	全固形分	脂 肪	たんぱく質		乳 糖	灰 分
			カゼイン	乳清たん		
				ぱく質		
マウス	29.3	13.1	7.0	2.0	3.0	1.3
ラット	21.0	10.3	6.4	2.0	2.6	1.3
ゴールデンハムスター	22.6	4.9	6.7	2.7	4.9	1.4
モルモット	16.4	3.9	6.6	1.5	3.0	0.8
ウサギ	32.8	18.3	13.9		2.1	1.8
イヌ	23.5	12.9	5.8	2.1	3.1	1.2
ネコ	—	4.8	3.7	3.3	4.8	1.0
フェレット	23.5	8.0	3.2	2.8	3.8	0.8
ミンク	21.2	3.4	7.5		2.0	1.0
ブタ	18.8	6.8	2.8	2.0	5.5	—
アカゲザル	15.4	4.0	1.1	0.5	7.0	—
オランウータン	11.5	3.5	1.1	0.4	6.0	0.2
ヒト	12.4	3.8	0.4	0.6	7.0	0.2
ウシ	12.7	3.7	2.8	0.6	4.8	0.7
ヤギ	13.2	4.5	2.5	0.4	4.1	0.8
ヒツジ	19.3	7.4	4.6	0.9	4.8	1.0

(JENNESS, 1970. 片岡, 1977)

6. 乳汁成分

実験動物乳は一般に人乳あるいは牛乳に比べてたんぱく質、脂肪量の多いのが特徴である。また、初乳中には移行抗体が含まれており、これによって乳子は生後数週間は病気から保護される。

7. 泌乳に影響する要因

乳量や乳質は動物種によって異なる。これらはある程度遺伝に支配されており、その程度を遺伝率でみると、通常、総乳量で0.3、乳脂率で0.6ぐらいの値が示されている。

母親の日(年)齢、産次、体重と乳量との間に相関がある。飼料の摂取量、飲水量と乳量との相関は強く、温度、騒音、臭い、管理人の交替などの生理的、精神的ストレスが泌乳に影響することが知られている。

多胎動物、産子数と泌乳能力(泌乳量)の関係については、吸乳乳子数(吸乳刺激)によって変化するので、泌乳能力の判定は難しい。実験的に妊娠中の胎子数を調整したラットで、分娩後に全く乳子を吸乳させない場合に乳腺の分泌機能を調べると、胎子数の少ない方が速やかに分泌活性が低下する。このことは、分娩時の乳腺の潜在的分泌機能は、胎子数に関係することを示している。このような乳腺も分娩後の吸乳乳子数を変えれば、それに応じて分泌機能が変わってしまう。従って、乳量について論ずるには、乳子の数や日齢、泌乳の時期など多くの要因の検討が必要である。

表3 泌乳に関係ある形質の遺伝率(マウス)
(長沢, 1974)

形 質	遺 伝 率
12日齢一腹子総体重	0.08~0.44
21日齢体重	0.16
離乳時子数	0.06
Estrogenに対する乳腺の反応性	0.28~0.59
泌乳14日乳腺総DNA量	0.23
“ RNA量	0.24
泌乳12日乳腺 RNA/DNA	0.10

8. 量的形質の遺伝と選抜

生物の遺伝形質のうちにはもっぱら遺伝によって支配され、表型の変異は遺伝子型と遺伝子の優劣性によって定まるものと、遺伝と環境の両者が関係し、程度に違いはあっても表型の変異が遺伝子型のみでなく、環境の影響、さらに遺伝子型と環境との相互

作用によって起こるものがある。毛色、奇形、致死などを質的形質といい、成長度、乳量、乳脂率などのように数量的に扱われるものを量的形質と呼んでいる。後者はポリジーンによる支配を受けている。質的形質は、ほぼ完全に遺伝のみによって支配されているので、その育種に当たっては個体選抜によって種畜を選ぶのが有効であるが、量的形質は、その発現における遺伝の関与強弱によって選抜方法をきめないと育種上の効果があがらない。遺伝の関与の強いものでは、表型の記録に基づいて個体選抜するのが有効であるが、遺伝の関与が弱く、むしろ環境の影響の方が表型に強く出るものは、親子、きょうだいなどの家系の記録をできる限り調べて、その平均値に基づいて行なう家系選抜を採ることになる。実験動物の育種における選抜とは規準に合うものを選んで繁殖用に供し、淘汰とは規準にあわないものを繁殖から除外することである。

9. 泌乳量の改良のための遺伝学的手法

分散: 個体群にみられる反応値は、特性値として、平均値とばらつき(分散)で表わされる。すなわち、反応値(P) = 遺伝子型(G) + 環境の効果(E)で表わされる。もし、GとEが相加的に働くとすれば、反応値の分散 V_P 、遺伝分散 V_G 、環境分散 V_E での間の関係は $V_P = V_G + V_E$ となる。

遺伝率の推定: 表型値における遺伝の関与度は遺伝率(h^2)といい、この値は、表型分散に対する遺伝分散の割合、すなわち、 $h^2 = V_G / V_P$ で表わされる。遺伝率はある特徴の遺伝支配の割合を示すだけでなく、選抜方法の基準を与え、選抜の効果を予測させる推定値である。

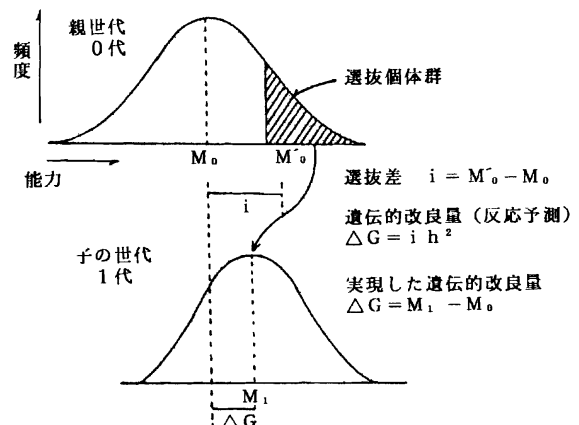


図8 泌乳量における選抜の効果

選抜効果とその予測：泌乳量について、あるばらつきをもつマウス集団を考えてみると、乳生産に対応する個体数を取り頻度分布を描くと図8に示ようになる。いま、この集団を親集団（繁殖基礎集団）として泌乳量の高いマウスを選抜する場合を考える。この集団から次代の子をとるための選抜親集団として、ある基準値以上の泌乳量を示す個体群（図中の斜線の部分）を選抜する。選抜前の親集団の泌乳量の平均を M_0 、選抜後の集団の泌乳量の平均を M'_0 とする。次に、選抜された親集団を交配して得られた次代の子の集団での泌乳量の平均を M_1 とする。ここで、選抜の効果は選抜前の親集団の平均から次代の子の集団平均への変化として表わされる。この変化を1代当たりの遺伝的改良量（ ΔG ）といい、 $\Delta G = M_1 - M_0$ で示される。一方、遺伝的改良量（反応予測）は遺伝率と選抜差が明らかであれば、予測することができる。選抜差（ i ）とは、選抜された親集団が選抜前の親集団に比べてどの程度すぐれているかを示す値のことで、 $i = M'_0 - M_0$ で示される。予測される遺伝的改良量は、 $\Delta G = ih^2$ という関係があるので、泌乳量の遺伝率が推定され、選抜差がわかれば、次代で予測される選抜反応の期待値としての遺伝的改良量を推定できる。この値と、実際に次代で実現した遺伝的改良量とを比較し、もし期待通りの値が得られなければ、その予測について修正を加え、1, 2代選抜をくり返すことにより泌乳量がどの程度まで増加するかを正確に予測することができる。

選抜方法：選抜方法は個体選抜と家系選抜に大別される。ここでは次の3つの方法について考えてみる。

- (a) 個体選抜：泌乳量を個体毎に測定し、すぐれた個体を選抜し、選抜の世代を重ねる。泌乳量を測定した個体が繁殖に使用でき、繁殖率が高く、遺伝率の高い場合に有効な方法である。
- (b) 家系選抜：選抜の基準としてきょうだい平均のすぐれた家系を残し、選抜する。遺伝率の低い場合に有効である。
- (c) きょうだい選抜：各家系のきょうだいの一部を残し、残りの同腹のきょうだいについて泌乳量を測定し、残したきょうだいについて、きょうだい平均のすぐれた家系の子を選抜する。個体毎に泌乳量を測定できない場合、測定できたとしても、その個体を繁殖に使用できない場合に有効な方法である。

選抜限界：選抜反応がみられなくなり、形質がプラトー状態（限界値）に達するとき、選抜限界に達したという。

10. 受精卵移植技術とその応用

前に述べた切断型選抜による遺伝的改良に加えて、受精卵移植技術を用いた遺伝的改良が考えられるようになってきている。

- (a) 受精卵の凍結保存
- (b) 双子生産
- (c) 体外受精による増産
- (d) 受精卵の性鑑別による生み分け
- (e) 核移植によるクローン動物の作出
- (f) 遺伝子注入による形質転換動物の作出

実験動物を用いた獣医学、畜産学への応用としては、(d)、(e)、(f)の基礎研究が考えられる。

参考文献

1. 内藤元男著（1980）：新編家畜育種学、養賢堂、東京
2. 猪 貴義著（1982）：実験動物学、養賢堂、東京
3. 田嶋喜雄、前島一淑、江崎孝三郎、藤原公策、沢崎坦共著（1979）：実験動物学概論、朝倉書店、東京
4. 石橋正彦、高橋寿太郎、菅原七郎、安田泰久編（1984）：実験動物学ラット、講談社サイエンティフィク、東京
5. 水間 豊、並河 澄、猪 貴義、宮崎 宏、大島正尚、萬田正治、豊田 豊、小野寺良次、五斗一郎、大久保忠旦、伊藤 巖共著（1985）：新畜産学、朝倉書店、東京
6. 永井次郎（1985）：実験動物の開発—特に遺伝学的手法について、岡山実験動物研究会報、（第3号）、9～12頁
7. Koranyi Lajos, 山内兄人（1985）：母性行動はどうしておこるのか？—雄も母性行動を示す—、ラボラトリーアニマル、第2巻（第3号）、26～31頁
8. 内海恭三（1985）：牛の受精卵移植技術とその応用動向—肉牛の繁殖率向上と育種目的—、畜産の研究、第39巻（第3号）、3～10頁