

実験用ラットの歴史について考える

西 川 哲

日本エスエルシー㈱

よく「モルモットがわりに云々」と言われる様に実験動物というとモルモットを連想する人が多いが、実際に実験動物として使われているのはマウスとラットが主である。筆者は以前、新入社員から、「マウスが大きくなるとラットになるのですか」と云う質問を受けたが、両者は分類学的には同じネズミ科に属していても属と種は異なっている。又、実験動物化された歴史も同じではない。実験用マウスについてはこれまでに多くの研究者がその成立過程について種々の面から検討を加えているが、ラットについてはそれ程ではない様である。そこで今回は実験用ラットの歴史について一枚数に制限があるので多くを語れないが—考えてみたい。

実験動物としてのラットとマウス

実験動物として我が国で用いられるラット (*Rattus norvegicus*) の使用匹数はマウス (*Mus musculus*) に次いで2番目に多く、日本実験動物学会調査ワーキンググループと理化学研究所ライフサイエンス研究情報室が共同して行なった「1988年度実験動物使用数調査」によるとマウスの約409万匹に次いで約212万匹と報告されている (Exp. Anim. Vol.39 No.1 P129~135. 1990)。これは、その13年前の1975年度に文部省科学研究費特定研究「実験動物の純化と開発」実験動物数調査班が調査した約161万匹に比べ約1.3倍の増加となる。これは、何れの調査時点でも3番目のモルモットを大きく引き離している。因みに、後者の調査でのマウスの使用匹数は約967万匹と報告されているので約10年の間にマウスの使用匹数はほぼ半減し、一方、ラットの使用匹数は着実な伸びを示していると言えよう。この様に両者では使用匹数に増減はあるものの、実験動物としての価値は今後とも不動の地位を確保していくものと思われる。

そこで、マウスが実験動物として広範な分野で最も多数匹使用されて来た背景を考えてみると、1. 体型が小型で飼育する労力、スペースに無理がなく、取り扱い易い。又、人工環境下でも年間を通して良く繁殖し、世代交代が早い。2. 日本や中国、英国では数百年前から愛玩用 (ペット) として飼育されており、人との関わりが深く、種々の特性が古くから良く知られていた。又、1800年代頃からヨーロッパでは毛色等についての遺伝の実験に用いられていた様であり、その後、1900年代に入るとその他に発生学、腫瘍学等の分野でも用いられる様になった事から実験用動物としての背景データが良く整備されている。3. 遺伝学研究所の素材として早くから用いられてきた事から、近交系、交雑群、クローズドコロニー系、コンジェニック系、リコンビナント近交系、疾患モデル系等の遺伝的に統御された系統が早くから開発され、豊富にあるので目的に合った系統を選択出来る等の理由による。他方、ラットが実験用動物として使用された歴史は、マウスと同様に古い (1800年代の半ば頃から実験に用いられたとされている) にもかかわらず、1. マウスに比べて体型が大型であり、飼育する上で制約が有る。(著者自身マウスとラットの両方を飼っているが、同じ50ケージと云っても両者では労力、スペース等の面で雲泥の差が有る。) 2. 実験に用いられた分野が、生理学、心理学、栄養学等が主であり、遺伝学の分野ではマウス程には用いられなかった事から系統としての確立や統御がマウスに比べて進まなかった事があげられる。しかし、体型が大型である事は血液・尿等の試料を経時的にしかも、マウスよりは多量に採取し易く、又、肝臓、腎臓等の臓器の移植もマウスよりは容易に行なえる利点ともなる。更に、近年、農・医薬品の人体への安全性が重視されるに及び、毒性・催奇形性試験等の前臨床試

験での使用匹数が増加している事からも今後、更に、その重要性を増すものと思われる。ただ、その為には既にマウスで成されてきた様な遺伝学を始めとする種々の特性の解析や、系統の整備が更に進展する事が必要である。

実験動物としてのラットの歴史

実験用のマウスが野生のハツカネズミを飼いならして育成された様に（愛玩用に飼われていたものがその起源とされている）、実験用のラットも野生のドブネズミが人為的に飼いならされたものである。その野生のドブネズミは中央アジアが原産地で、18世紀の半ば頃ヨーロッパに侵入し、その約40年後に新大陸に渡ったとされている。人間によって飼われる様になったのは、マウスの様にペットとしてではなく、イギリスやフランスで1800年代の初期に流行した rat-baiting（犬を放って、囲いの中に入っているドブネズミを殺すまでの時間を賭けるゲーム）の為に多数のラットを捕獲し、飼育したのが始まりである。そして、それらの集団中に居たと思われる白色（アルビノ）のラットが繁殖されて現在の実験用ラットの元となったと思われる。実験に用いられたのは、1856年に Philipeaux が副腎の機能を調べる為に摘出実験を行なったのを皮切りに、Savory (1863) による栄養学、Cramp (1877) の繁殖生理に関する報告、Steward (1898), Kline (1899), Small (1900), らによる心理学に於ける使用と続いた。その後、1900年代に入ると他の分野でも使用される様になり、実験動物としての地位を確保した。その際、

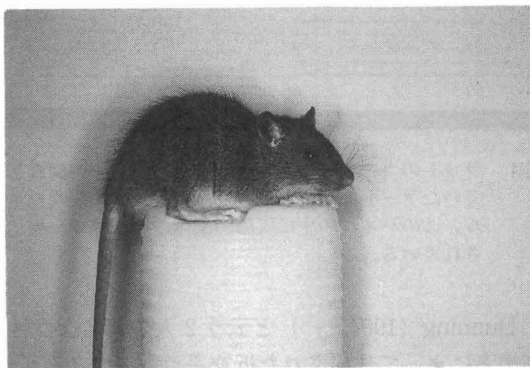


図1 DA系ラット

全生涯をラットの研究に捧げた Henry H. Donaldson (1857~1938) と、日本を含む全世界の研究者に自家繁殖したラットを供給した Wistar 研究所の果たした役割は極めて大きい。Wistar 研究所は米国東部の Pennsylvania 州の大西洋岸 Philadelphia 市にある Pennsylvania 大学の構内に、大学とは独立した研究所として1892年に「The Wistar Institute of Anatomy and Biology」と云う名で設立された。研究所の名前は Pennsylvania 大学の解剖学の教授であった Caspar Wistar (1716~1818) の名を記念して付けられ、解剖学を中心とする医学・生物学の研究所として活動した（米国の解剖学会誌 American Journal of Anatomy の表紙に Originally Founded by The Wistar Institute と記されている事からもその果たした役割が分かる）。Chicago 大学の神経学の教授であった Donaldson は1906年に Wistar 研究所の研究部長として招かれ、その時4ペアのアルビノラットを持ち込んだ。これがその後全世界に広がる、所謂「Wistar ラット」の起源となる訳である。Helen Dean King (1869~1955) は、1907年から42年間に渡って Wistar 研究所で研究活動が続けたが、最も大きな功績は、1909年から、このアルビノラットの兄妹交配を開始し、King Albino と呼ばれた近交系ラットを作出した事であろう。その後 King の飼育したラットは Aptekman, Bogden に引き継がれ、現在は PA と命名されている。又、この PA の垂系として WKA (Wistar King Albino) や、Margarett R. Lewis が King の後を継いで作出した Wistar Lewis（現在では単に Lewis とのみ呼ばれる）が有る。その他、研究所外、国外でも Wistar 研究所から供給されたラットを基にして多数の近交系ラット系統が作出されており、現存する約100~150系統の近交系ラットの半数近くがその作出の過程で、何らかの形で Wistar 研究所由来のラットと係わっていると言われている。この様に Donaldson を実験用ラットの父とすれば King は、その母と言えようか。筆者は1985年に Wistar 研究所を訪れる機会を得たが、現在は、その名も「The Wistar Institute」と改められ、1957年から所長を務める Hilary Kaprowski の指導の下、1960年にはラットの繁殖

肉腫誘発の研究を行なっている内に異なった販売業者が納入するラット間でその発症率に差が有る事に気付き、1919年に Fischer, Zimmerman, Marshall, August と云う 4 軒の業者からラットを購入して兄妹交配を行なった結果、作出された。これらの内では F344, ACI, Z61等の系統が良く知られている。この他にも、Yale 大学で作出された OM, Albany 医科大学で作出された ALB 等の系統が有る。この他、野性のドブネズミから作出された系統として BN, LE, NIG-III, IS 等があげられる（後 4 者は雌雄のどちらか一方だけが野性ドブネズミ）が、マウスでは野性のハツカネズミから多くの近交系が作出され優れた生物素材として活用されている事から、ラットに於いても最初の項で述べた種々の系統の整備を計らねばならないのはもちろんの事、その他、野性のドブネズミを既存の実験用ラットが持っていない、新しい遺伝子資源として注目していくべきであろう。

稿を終えるにあたり、代表的な近交系ラットについて簡単に紹介しておく。以下、系統名、毛色とその遺伝子型、系統の作出過程、報告された特性について記した。

ACI：野生色, A, B, C, h¹, Columbia 大学の Curtis と Dunning が August と Copenhagen と云う 2 軒の動物業者から導入したラットを交配して作出した。脳下垂体、副腎等の自然発生腫瘍に関する報告がある。強健で飼育易い。

BN：褐色, a, b, h¹, King と Aptekman が飼育していた野生ドブネズミの褐色変異系を Silvers と Billingham が系統として確立（1958）。膀胱、脾臓、脳下垂体等に自然発生腫瘍が発生する。おとなしく取り扱い易い。

DA：野生色, A, B, C, COP (Curtis が Copenhagen と云う業者から導入して作出した系統) が起源系統であるとされている (Palm and Black, 1971) が詳細は不明。国内ではあまり馴染みの無い系統だが、英国、米国では移植免疫分野での使用頻度が高い。強健で、繁殖良好。

Donryu：アルビノ, a, B, c, h, 1950年、佐藤隆一が動物商から購入した 1 対の雑系アルビノラットにその起源を持つ。1956年から兄妹交配開始。吉田肉腫、腹水肝癌 (Ascites Hepatoma) 等に高

感受性を示す。

F344：アルビノ, a, c, h, Columbia 大学の Curtis が1920年に飼育を開始。長期飼育試験に適する（平均寿命、雌で675日、雄で725日）。

IS：野生色, A, B, C, H, 1968年 WM/Ms の雌と野生ドブネズミの雄との F₁ から作出された。先天的に後側彎症を発症する。動作は俊敏。

LEW：アルビノ, a, B, c, h, Wistar stock から Lewis へ。F20で Aptekman と Bogden へ（1954）。F31 で Silvers (1958) へ。thyroxine, insulin, growth hormone 等の血清含有量が高い。生化学的遺伝子に垂直間で変異有。

LOU/M, LOU/C：アルビノ, c, Louvain 大学で Wistar 起源と思われるものから Bazin と Beckers が飼育を行い、plasmacytoma の高 (LOU/C), 低 (LOU/M) の 2 方向に選抜した系統。

SHR：アルビノ, a, B, c, h, 北大の Wistar / Mk が京大・医へ（1951）。Okamoto らにより高血圧症系として確立された。

WKA：アルビノ, A, c, h, Wistar 研究所のラットを1909年から King が兄妹交配を始め、F148で北大（1953）と遺伝研へ。生化学的遺伝子の違いから、前者を WKAH, 後者を WKAM と称している。最も近交係数の高いラットで現在 F200代を越えている。

WKY：アルビノ, a, B, c, h, Wistar 研究所から東大・農へ（1938）、北大・理へ（1944）、京大・医へ（1956）。SHR の対照系統として用いられる。なお、北大・理から遺伝研へ導入（1951）された系統は WM/Ms と呼ばれている。

本稿を書くにあたり以下の文献を参考にした（順不同）。

参考文献

- 1) Henry J. Baker, J. Russell Lindsey & Steven H. Weisbroth (eds.): The Laboratory Rat Volume 1. Biology and Diseases Academic Press., 1979
- 2) Edmond J. Farris, & John Q. Griffith, Jr. (eds.): The Rat in Laboratory Investigation. Hafner Publishing Company, 1971
- 3) Roy Robinson: Genetics of The Norway Rat. Per-

- gamon Press, 1965
- 4) Michael F. W. Festing: Inbred Strains in Biomedical Research. The Macmillan Press Ltd., 1979
 - 5) 石橋正彦, 菅原七郎, 高橋寿太郎, 安田泰久編: 実験動物. ラット, 講談社, 1984
 - 6) 石橋正彦, 菅原七郎, 高橋寿太郎, 安田泰久編: 実験動物. 総論, 講談社, 1985
 - 7) 猪 貴義: 実験動物. 養賢堂, 1982
 - 8) 黒田行昭編: 動物遺伝学実験法. 共立出版, 1989
 - 9) 川俣順一編: 実験動物学への招待. 蟹書房, 1984
 - 10) 田嶋嘉雄編: 実験動物学. 各論, 朝倉書店, 1972
 - 11) 森脇和郎, Donald W. Bailey編: マウス免疫遺伝学 — 技法と展開 — ソフトサイエンス社, 1988
 - 12) 山田淳三: コロンビア大学癌研究所と近交系ラット. ラボラトリーアニマル, Vol. 2, No. 4, 1985
 - 13) 松本耕三: 遺伝子マーカーによる近交系ラットの同定と比較. ラボラトリーアニマル, Vol. 4, No. 1, 1987
 - 14) 二階堂浩子, 山田淳三: デン粉ゲル電気泳動法による近交系ラットの標識遺伝子の検索. 免疫実験操作法X, 3061~3073, 1981