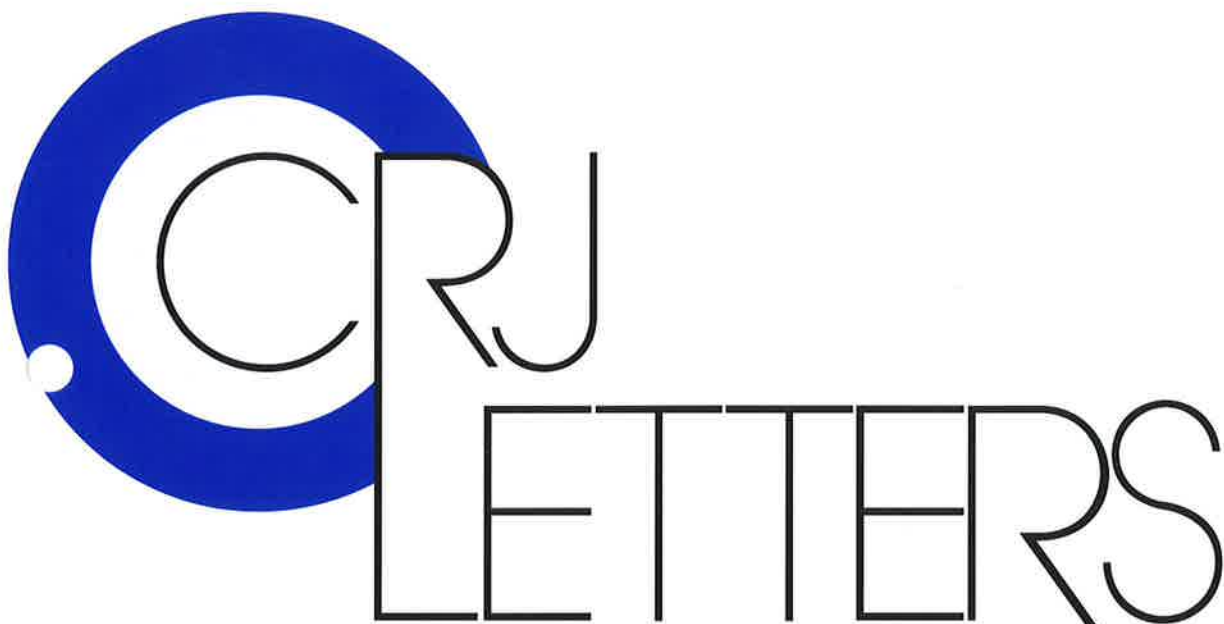


Vol.11 No.1

July 1998



CR LETTERS

— 卷頭論文 —

アトピー性皮膚炎モデルとしてのNC/Ngaマウスの有効性



CHARLES RIVER
JAPAN, INC.

アトピー性皮膚炎モデルとしてのNC/Ngaマウスの有効性

東京農工大学農学部 松田 浩珍 田中 あかね

はじめに

アトピー性皮膚炎 (AD) は、掻痒症、発赤、浮腫、潰瘍形成、皮膚の乾燥および肥厚などを特徴とする慢性難治性皮膚疾患であり、その発症には遺伝的要因の関与が指摘されてきた。しかし、近年における発症率の増加は、環境汚染因子や社会的因子が、この疾患の発症および増悪化に少なからぬ関わりを持つことを強く示唆するものである。幼児期をピークに発症し、寛解と増悪を繰り返すADは、その病態の複雑さに加え、患者自身の精神的負担が、大きな問題点のひとつとなっている。このような状況にもかかわらず、病態の詳細な解析とこれに連動する根治療法の開発は大幅に遅れ、いまだ十分な成功をおさめていない。その原因のひとつは、適切な動物モデルが創出されていないことであった。

一般に、病気の発症メカニズムの解明や治療薬・治療法の開発には、適切な疾患モデルの開発が不可欠である。特に、難病研究の場においては、モデル動物の有無が病態の解明や治療法開発の成果を左右すると言っても過言ではない。最近、我々研究グループは、すでにわが国で近交系として樹立されていたNC/Ngaマウスが、飼育環境によって、ADと酷似する掻痒性皮膚炎を自然発症することを発見した¹⁾。本稿では、それらの病態をヒトADと比較・検討し、詳細に解析することで、NC/NgaマウスのADモデルとしての有用性を論じた。

1. アトピー性皮膚炎の概念と診断基準

日本皮膚科学会の診断基準²⁾では、ADを「増悪・寛解を繰り返す、掻痒性湿疹を主病変とする疾患で、患者の多くはアトピー素因を持つ」と定義している。つまり、ADとは、アトピー素因を持ったヒトが、アレルゲンに遭遇した時に身体が起こす過剰な生体防御反応の結果、皮膚に現れる痒覚の強い慢性湿疹のことである。通常、皮膚科医は、1) 掻痒、2) 特徴的な皮疹、3) 比較的左右対称な病変分布、4) 慢性・反復性の経過、などの項目を満たすものをADと診断している³⁾が、その本体はいまだ不明であり、治療ももっぱら対症療法に頼るのみである。ADにおける一連の免疫反応は非常に複雑であり、発症には種々のアレルゲンが関与しているため、臨床症状は実に多様で、決定的な診断基準はまだ確立されていない。中でも、患者に共通する最も深刻な問題のひとつは、「痒覚」である。痒覚の強いADでは、患者自身の意識的及び無意識的な引っ掻き行為が、物理的刺激となって更なる痒覚を生じ、病状の増悪化を招くといわれている。このような痒覚の発現機構をはじめ病態発生機序の解明や、治療法・新薬の開発を進めるために、ADモデル動物の出現が強く求められていた。

著者プロフィール



松田 浩珍 農学博士

略歴

1981年：大阪府立大学大学院
博士課程修了
1986～7年：カナダ、Mc Master
大学・留学
1992～4年：米国、Yale 大学・
招聘客員教授
1994年～：東京農工大学農学部
・助教授

現在に至る

研究テーマ：

- 1) マスト細胞の分化機構・生理機能
- 2) 炎症・免疫反応における神経成長因子の役割と意義
- 3) アトピー性皮膚炎の病態発現機構

趣味：乗馬、スキー、読書



田中 あかね

略歴

1995年：東京農工大学農学部
獣医学科卒業
1995年～：同大学畜病院
研究生
1997年～：岐阜大学大学院
連合獣医学研究科
博士課程2年在学中

研究テーマ：

マスト細胞による細胞外マトリックスの修飾とその意義
趣味：海釣り、音楽鑑賞



2. NC/Ngaマウスの歴史

NC/Ngaマウスは、古くから日本で飼養されていた愛玩用のねずみを起源としている。これはニシキネズミという名称で呼ばれていたもので、その頭文字のNと毛色であるシナモンのCをとって、NC/Ngaマウスと命名された。1957年、名古屋大学の近藤らの研究グループによって純系化されたNC/Ngaマウスには、当初から、1) 生後2~3月齢より顔面を中心に紅斑・脱毛を主体とした皮膚病変が出現すること、2) 5~6月齢以降貧血を発症すること、3) 老齢のもので、高率に糸球体腎炎を起こすことなど、いくつかの自己免疫性疾患を思わせる病態が報告されていた⁴⁾。中でも一番注目されていたのが7週齢頃から現れる皮膚炎であったが、その発症機序や遺伝要因の詳細な解析はなされておらず、従ってヒトのいずれの疾患に対応するのかも不明であった。長い間NC/Ngaマウスは、免疫性疾患モデルとしての可能性を秘めながらも、その繁殖の難しさから、限られた機関でのみ飼育され、研究の第一線に登場することは殆どなかった。しかし、最近、我々の研究グループは、空气中微生物の制御を行っていない通常の環境下で飼育したNC/Ngaマウス（以下conventional NC/Ngaマウス）に自然発症する掻痒性皮膚炎が、臨床的・病理組織学的にADと酷似することを明らかにし、このマウスが世界で初めてのAD自然発症マウスとなる可能性が高まった。

3. NC/Ngaマウスの臨床症状と病理組織学的所見

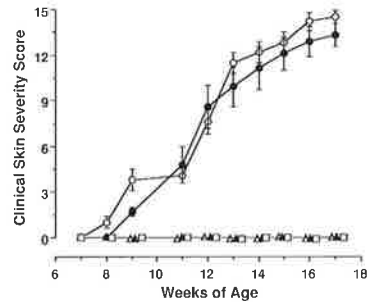
NC/Ngaマウスは、SPF環境下で飼育すると（以下、SPF NC/Ngaマウス）肉眼的に何ら異常を認めないが、conventional環境下では7~8週齢を境に痒覚の強い皮膚炎を自然発症する（図1）。それは引っかき行動から始まり、出血を伴うが、進行すると皮膚の糜爛、潰瘍形成へと到る。皮膚は、乾燥・肥厚し、ヒトADの典型的臨床所見と究めて類似する。それら臨床所見を、ADの臨床症状の評価基準⁵⁾に基づき、1) 掻痒感、2) 発赤・出血、3) 浮腫、4) 擦創・糜爛、5) 痂皮形成・乾燥の5項目について、無症状、軽度、中等度、高度の4段階に分類、それぞれを0~3とし、その合計を重篤度の指標とした。その結果、図2に示すように、皮膚炎症状は、conventional NC/Ngaマウスでのみ、7週齢から確

図1: 17週齢のSPF NCマウス(左)とconventional NCマウス(右)



Conventional NCマウスの頭背部にはADと酷似する激しい皮膚炎が認められるが、SPF NCマウスには全く異常は観察されない。

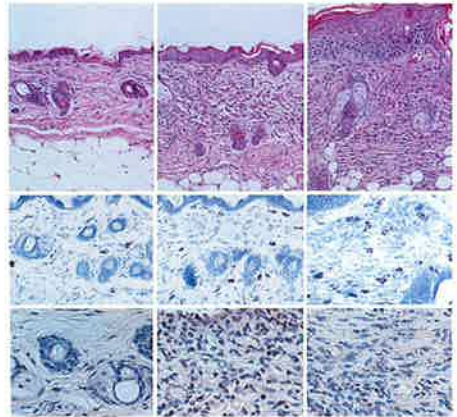
図2: 臨床症状



○; conventional NCマウス(雄)、●; conventional NCマウス(雌)、△; SPF NCマウス(雄)、▲; SPF NCマウス(雌)、□; conventional BALB/cマウス(雌)

Conventional NCマウスでは、雌雄差なく、7~8週齢より症状が確認され、以降、加齢に伴い増悪化した。尚、SPF NCマウス及び同居BALB/cマウスでは、皮膚炎症状は認められなかった。

図3: 病理組織所見



A, D, G; SPF NCマウス
B, E, H; Conventional NCマウス (7週齢)
C, F, I; Conventional NCマウス (17週齢)
A~C; ヘマトキシリン・エオジン染色 (130倍)
D~F; トルイジンブルー染色 (150倍)
G~I; コンゴール・レッド染色 (300倍)

7週齢のConventional NCマウスでは、表皮の肥厚、マスト細胞数の増加と軽度脱顆粒、高度の好酸球浸潤が認められる。17週齢のConventional NCマウスでは、皮膚全体の肥厚が激しく、マスト細胞の著しい活性化、好酸性顆粒の組織沈着が明らかである。



認められ、加齢とともに増悪化、17週齢でピークに達した。他方、SPF NC/Ngaマウスおよびconventional NC/Ngaマウスと同居させたBALB/cマウスには、皮膚炎を反映する臨床症状は認められなかった。このことは、皮膚炎がconventional NC/Ngaマウスに特異的なものであり、発症には何らかの環境因子が関与していることを示している。

Conventional NC/Ngaマウスの皮膚病変を病理組織学的に検索すると(図3)、肉眼的に発症が認められる7週齢では、扁平上皮の過形成およびマスト細胞の軽度脱顆粒、真皮への炎症性細胞浸潤(主として好酸球)が認められた。17週齢になると、角化亢進を伴った表皮の過形成が起こり、炎症性細胞浸潤が顕著で、皮膚全体の肥厚が著しかった。浸潤好酸球は強い脱顆粒像を呈し、これらのほとんどが活性化状態にあることが判明した。また、表皮下のマスト細胞の増加と活性化も顕著で、これらの所見はヒトADと酷似していた^{6,7)}。

4. NC/Ngaマウスの血中IgE値

アトピー性皮膚炎患者の80~85%で、病態の悪化に伴い血中IgE値の上昇が認められることから^{8,9)}、NC/Ngaマウスの血中Total IgE値を経時的に測定した。図4に示すように、conventional NC/Ngaマウスでは雄雌ともに4週齢で既に有意な血中Total IgE値の上昇が認められ、週齢を追うごとに急激に増加し、12週齢でほぼピークに達したが、これは平均80 $\mu\text{g/ml}$ という高値であった。一方、SPF NC/Ngaマウス、同居BALB/cマウスでは、血中IgE値の上昇は認められなかった。激しい皮膚炎を発症している17週齢のconventional NC/Ngaマウスにおいて、表皮下のマスト細胞が著しく増加しており、そのほとんど全てにIgEが結合していることが明らかとなった。これらのマスト細胞は、著しい脱顆粒像を呈していることから、IgE介在性のI型アレルギー病態であることが示唆された。以上のことから、conventional NC/Ngaマウスは、何らかの環境因子の影響で皮膚炎を発症するが、この時異常な高IgE血症を伴っており、多種のアレルゲンに対する特異IgE抗体の産生が確認されている多くのAD患者と非常に類似した病像を示すことが明らかとなった。

5. 高IgE血症の発生メカニズム

IgEの産生は、ヘルパーT(Th)細胞由来のIL-4とIFN- γ により主として制御されていることが知られており、多くのADではIL-4産生亢進・IFN- γ 産生低下を特徴とするTh-2主導型の反応が報告されている^{10,11)}。そこで、我々は、NC/NgaマウスにおけるIL-4、IL-5およびIFN- γ 産生細胞について、免疫組織化学的に検討を加えた(表1)。

17週齢のconventional NC/Ngaマウスの皮膚病変部では、CD4陽性細胞、マスト細胞の両者にIL-4陽性反応が認められたが、その比率および反応度はマスト細胞で高かった。また、好酸球の分化と活性化誘導能を持つと同時に、IL-4によるIgE産生を助長するIL-5についても^{10,12)}、同様の傾向が認められた。一方、IFN- γ 陽性細胞は認められるものの、陽性反応は微弱で、その数もそれほど多くなかった。このことから、conventional NC/Ngaマウスの皮膚では、IgE産生を促進するIL-4、IL-5がこれを抑制するIFN- γ より優位なTh-2主導型の状態にあり、結果としてIgEの過剰産生が起こるものと考えられた。また、この時、IL-4の産生細胞として、マスト細胞も重要であることが示唆された。

B細胞がIgEを産生するには、IL-4及びT細胞膜上に発現するCD40リガンドとB細胞上のCD40との結合が必須である¹³⁾。そこで、NC/Ngaマウスの脾臓から抗B220抗体によるpositive selectionでB細胞を採取し、これに様々な濃度のIL-4とCD40リガンド(100ng/ml)を加えて9日間培養した後、上清中のIgEをELISA法で測定した。図5に示すように、BALB/cマウスと比べNC/NgaマウスのB細胞は、IL-4に対する感受性が極めて高く、このことがIgE産生能の差として反映されている可能性が示唆された。尚、NC/NgaマウスのT細胞、B細胞上のCD40リガンド及びCD40の発現量は、BALB/cマウスと差のないことがわかっている。

B細胞上の特異レセプターにIL-4が結合すると、JAK3のリン酸化が起こり、その後一連のシグナル伝達が誘導される¹⁴⁾。そこで、我々は、NC/NgaマウスのB細胞のIL-4に対する感受性を、JAK3のリン酸化によって評価することを試みた(図6)。ウエスタンブロッティング法の結果、NC/NgaマウスのB細胞はBALB/cマウスに比べ、IL-4刺激に対し



てJAK3が強くリン酸化されていた。更に、皮膚炎を発症しているNC/Ngaマウスでは、IL-4を加えなくてもすでにJAK3のリン酸化が起こっており、感作されていることが示唆された。以上の結果から、NC/NgaマウスのB細胞は、JAK3のリン酸化レベルでもIL-4に対する感受性が高いことが明らかとなった。また、同様の現象を、我々はAD患者の末梢血B細胞においても観察している。従って、このIL-4高感受性が高IgE血症の原因の一つと考えることができる。

最近、IFN- γ やIL-12の、AD治療への応用が検討されている¹⁵⁾。次に、我々は、NC/NgaマウスB細胞のIgE産生に対するIFN- γ の抑制効果について検討を加えた(図7)。IL-4(200U/ml)とCD40リガンド(100ng/ml)で刺激したB細胞に様々な濃度のIFN- γ を加え、上清中のIgEをELISA法で測定したところ、BALB/cマウスでは、IFN- γ の濃度依存的にIgE産生が低下し、10 U/mlでほぼ完全に抑制された。しかし、NC/Ngaマウスでは、若干の抑制効果はあるものの、完全には抑制できな

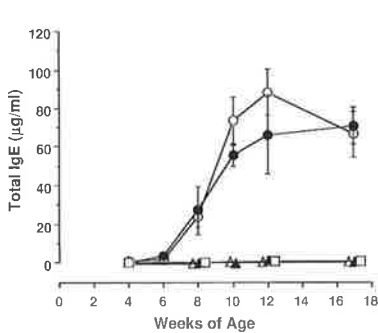
かった。このことから、NC/NgaマウスのB細胞では、IgE産生抑制メカニズムの点でも、異常をきたしている可能性が示唆された。なお、IL-12については、in vitro、in vivoのいずれにおいても無効であった。このことから、ヒトへのIFN- γ やIL-12の治療応用に対しては、十分な吟味が必要であると考えられる。

表1: 皮膚のサイトカイン陽性細胞数

マウス	IL-4		IL-5		IFN- γ	
	CD4陽性細胞	マスト細胞	CD4陽性細胞	マスト細胞	CD4陽性細胞	マスト細胞
SPF	ND	5.5 \pm 2.1	ND	0.3 \pm 0.3	ND	0.3 \pm 0.3
Conv.	8.3 \pm 3.0	48.5 \pm 2.7	4.5 \pm 2.9	19.5 \pm 7.4	7.5 \pm 0.9	5.5 \pm 1.2
CS	15.3 \pm 3.8	6.3 \pm 1.6	34.8 \pm 1.3	1.5 \pm 1.0	44.5 \pm 9.3	2.5 \pm 0.5

SPF; SPF NCマウス、Conv.; conventional NCマウス、CS; 接触性過敏症、ND; 未解析
数値は、強拡大顕微鏡下5視野の合計陽性細胞数を示す。

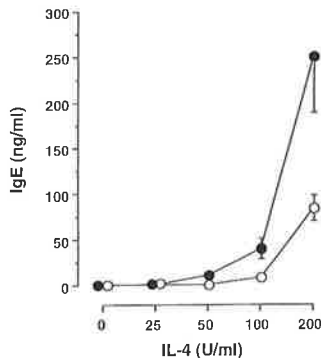
図4: 血中IgE値



○; conventional NCマウス(雄)、
●; conventional NCマウス(雌)、
△; SPF NCマウス(雄)、
▲; SPF NCマウス(雌)、
□; conventional BALB/cマウス(雌)、

Conventional NCマウスにおいては、すでに4週齢で血中IgE値の上昇が認められ、以降加齢にともない急激に上昇した。SPF NCマウスおよびBALB/cマウスでは、このような変化は認められなかった。

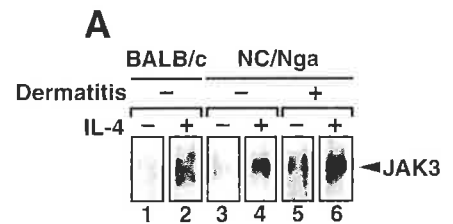
図5: IgE産生に及ぼすIL-4の効果



○; BALB/cマウス、●; NCマウス

NCマウスの脾臓から採取したB細胞は、CD40リガンド(100 ng/ml)の存在下で、BALB/cマウスと比べIL-4刺激に対して反応性が高く、過剰なIgE産生が認められた。

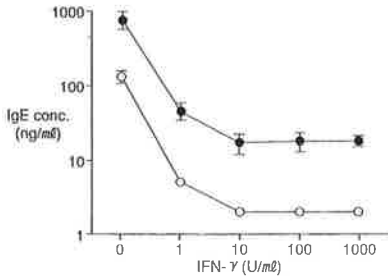
図6: IL-4刺激によるB細胞のJAK3リン酸化



NCマウスおよびBALB/cマウスの脾臓から採取したB細胞をIL-4で刺激した細胞を抗JAK3抗体で免疫沈降した後、抗リン酸化チロシン抗体でウェスタンブロットニングを行った。BALB/cマウスに比べ、NCマウスのJAK3はより強くリン酸化された。



図7: IFN- γ によるIgE産生抑制効果



○; BALB/cマウス、●; NCマウス

NCマウスB細胞のIgE産生は、IFN- γ の添加によって完全に抑制されない。

6. NC/Ngaマウスの皮膚バリア機能

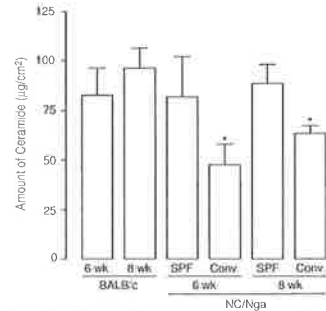
最近、ADの発症や病態の悪化に、皮膚バリアの機能不全およびそれに伴う皮膚保水性の喪失が大きく関与するとの考えが提唱された¹⁶⁾。故に、NC/Ngaマウスの皮膚バリア機能を、水分蒸発量、水分含量を指標として検討を加えた。

水分蒸発量は、肉眼的に皮膚炎が確認できる8週齢のconventional NC/Ngaマウスで有意に増加していたが、組織学的にのみ皮膚炎が確認できる6週齢での増加は僅かであった。しかし水分含量は、既に6週齢のconventional NC/Ngaマウスで有意に減少しており、これは皮膚炎を発症している8週齢のconventional NC/Ngaマウスとほぼ同程度であった。

角質層の構成成分であり、皮膚のバリア機能や保水性を司る重要な因子としてセラミドが注目を集めている。AD患者では、病変部のみならず非病変部においても著しいセラミド量の減少が報告されており、病態との関与が推測されている¹⁷⁾。次に、我々は、NC/Ngaマウスのセラミドについても同様に検索を行ったところ、6週齢および8週齢のconventional NC/Ngaマウスでセラミド量の有意な減少が認められた(図8)。

さらに、NC/Ngaマウスの皮膚病変について、透過型電子顕微鏡観察及び抗IV型コラーゲン抗体による免疫染色を行った結果、病変部周囲の基底膜が一部断裂しており、その部位におけるIV型コラーゲンの消失が観察された。更に、経時的な免疫染色の結果、皮膚基底膜IV型コラーゲンの断片の消失は、臨床症状の認められない生後4週齢から、既に

図8: 皮膚の総セラミド含有量



薄層クロマトグラムによって測定した皮膚総セラミド含有量は、6週齢および8週齢のconventional NCマウスで有意に減少していた。

始まっていることが明らかとなった。このことは、基底膜領域の構造不安定やその近傍での基底膜分解酵素の活性化を示唆するものである。従って、NC/Ngaマウスは少なくともセラミド代謝および基底膜構造の異常が原因もしくは要因となって、皮膚バリア機能の低下を招きやすい状態にあるものと我々は推論している。

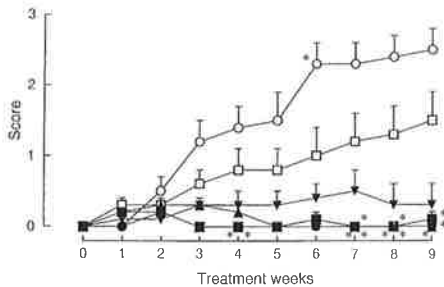
7. ADモデルとしての治療応用

ADモデル動物としてのNC/Ngaマウスは、治療法の確立や新薬開発にも大きく貢献する可能性を秘めている。肝及び腎移植時の免疫抑制剤として世界的に広く使用されているマクロライド系免疫抑制剤FK506は^{18,19)}、T細胞のサイトカイン産生のみならず、マスト細胞からのヒスタミン放出や遅延型アレルギー反応をも抑制する^{20,21,22)}。このような作用機序から、ADへの効果が期待され、ヒトで試験的投与が試みられたが²³⁾、動物モデルを用いた詳細な検討が急務であった。最近、我々の研究グループは、FK506のAD治療への応用について、NC/Ngaマウスを用いて検討した²⁴⁾。未発症のNC/Ngaマウス(6~8週齢)の頭部及び頸部に、週2回FK506軟膏(0.1~1%)及び軟膏基剤を塗布し、その後9週に亘り、週一回臨床症状のスコアリングを行った。図9に示すように、未処置群では、観察開始翌週から皮膚炎が発症し、4~6週で炎症のピークに達したが、FK506軟膏塗布群では、観察期間中の皮膚炎はきわめて軽度を抑えられた。この時、FK506軟膏塗布群で、濃度依存的な血中IgE値の上昇抑制が認められた。次に、既に確立している皮膚炎に対するFK506



軟膏の効果を調べた(図10)。中等度から重度の皮膚炎を発症している11~15週齢のNC/NgaマウスにFK506軟膏を塗布し、同様に臨床症状をスコアリングしたところ、特に0.5%FK506軟膏塗布群で顕著な症状の改善が認められた。病変部の組織学的解析から、FK506軟膏塗布群では、浸潤CD4陽性細胞、マスト細胞、好酸球数の減少が顕著であり、組織におけるIL-4、IL-5の発現も抑えられていた。以上の結果から、FK506軟膏は皮膚炎の発症を抑制するのみならず、既に発症している皮膚炎に対しても治療効果のあることが明らかとなった。しかし、その薬理作用機構の詳細は、不明のままである。

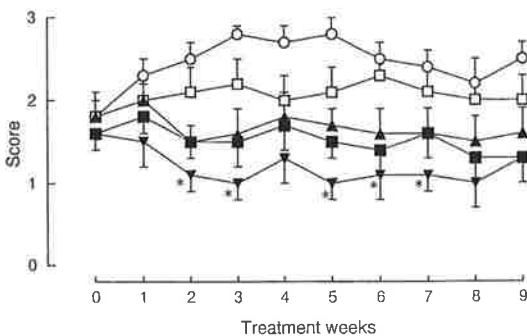
図9: 皮膚炎発症に及ぼすFK-506軟膏の抑制効果



○: 未処置群、□: 軟膏基剤、■: 0.1% FK-506軟膏、▲: 0.3% FK-506軟膏、▼: 0.5% FK-506軟膏、●: 1% FK-506軟膏

FK-506軟膏塗布群で、皮膚炎の発症が有為に抑制された。

図10: FK-506軟膏の皮膚炎治療効果



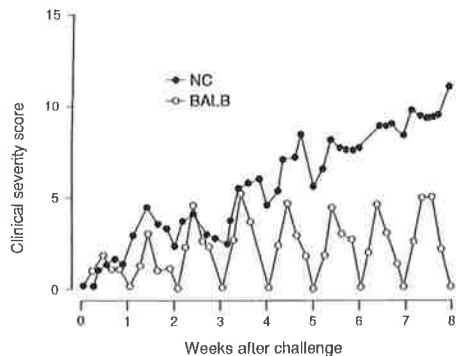
○: 未処置群、□: 軟膏基剤、■: 0.1% FK-506軟膏、▲: 0.3% FK-506軟膏、▼: 0.5% FK-506軟膏

FK-506は、特に0.5%軟膏で、すでに発症している皮膚炎症状を軽減した。

8. 遺伝子解析

我々は、NC/NgaマウスにおけるAD類似病態の遺伝子解析を目的として、NC/NgaマウスをBALB/cマウスと交配させF1世代を作出した²⁵⁾。更に、このF1をNC/Ngaマウスに戻し交配させた世代と、F1同士の交配によるF2世代を作成し、12週齢での皮膚炎と血中IgE値をスコアリングした。皮膚炎の重篤度は、conventional NC/Ngaマウスにおける判定基準に準じて評点化した。また、血中IgE値はsandwich ELISA法で測定し、1500ng/ml以下をlow level群、9000ng/ml以上をhigh level群とした。表2に示すように、F1世代では皮膚炎・高IgE血症共に認められないことから、これらの症状を引き起こす遺伝子は、常染色体上に存在する劣性遺伝子であることが明らかとなった。また、皮膚炎発症の比率が、F2世代で3:1、戻し交配させた世代で1:1となることから、皮膚炎の原因遺伝子は1つであると考えられた。同様に、高IgE血症の比率は、F2世代で15:1、戻し交配させた世代で3:1となることから、血中IgE値の上昇には2つの異なる遺伝子が関与していることが示唆された。しかし、F2及び戻し交配世代のいずれにおいても、高IgE血症を呈しながら皮膚炎を発症しない個体が存在することから、皮膚炎及び高IgE血症の原因遺伝子は異なるものと推察された。

図11: ハプテン塗布後の皮膚炎症状の推移



○: BALB/cマウス、●: NCマウス

BALB/cマウスでは、一週間毎に症状は寛解したが、NCマウスでは2週目以降増悪化し、IgE産生を伴うアトピー性皮膚炎類似病態へと進行した。



9. SPF NC/Ngaマウスへの皮膚炎誘導

ADの病態をより詳しく解析していく上で、SPF NC/Ngaマウスを用いた皮膚炎誘導系を確立することは非常に重要である。このような観点から、我々は、SPF NC/Ngaマウスに対し、ハプテンを連続塗布することで皮膚炎の誘導を試みた。感作として、SPF NCマウスの胸部、腹部、及び足掌に5%ピクリクロライド (PCI) を塗布した。その後、4日目にオリーブオイルに溶解した0.8%のPCIを耳と背中に塗布し、チャレンジを行った。これを一週間毎に繰り返し、先の評価法に基づいて臨床症状をスコアリングした (図11)。BALB/cマウスでは、いったんは引っかき行動をとるもののすぐ治まり、症状はほぼ一週間毎に寛解した。しかし、NC/Ngaマウスでは、全例において、2週目で以降症状が寛解せず増悪化し、8週目で10ポイント以上のスコアを記録した。この時の皮膚を採取して、組織学的検索を行ったところ、表皮の肥厚・過形成、真皮内への好酸球主体の激しい炎症性細胞浸潤、及びマスト細胞の増加と活性化が顕著で、conventional NC/Ngaマウスにおける所見と一致していた。また、高IgE血症も認められ、抗原特異抗体が検出された。以上の結果から、SPF NC/Ngaマウスにハプテンを連続塗布することにより、Th-1型の接触性皮膚炎からTh-1およびTh-2混在型のAD類似病態を人為的に誘導出来ることが明らかとなった。我々は、このハプテン連続塗布法によって、日本チャールス・リバー(株)保有のNC/Ngaマウスにおいても、雌雄とも皮膚炎を100%発症誘導できることを確認している。

おわりに

NC/Ngaマウスは、conventional環境下で飼育すると、ヒトADと極めて類似する皮膚病態を発症することから、ADモデルマウスとして、国際的にも認知されつつある。NC/Ngaマウスの登場により、肉眼的に皮膚炎が確認される以前の、組織学的、免疫学的解析が可能となり、ADの発症にまつわる一連の事象が解明される日も近い。現在、我々は、NC/Ngaマウスの遺伝子解析を行っており、これによって発症にかかわる遺伝子が特定されれば、将来的に遺伝子治療のモデルともなりうる。そして、NC/Ngaマウスは、ADの病態解析、新薬開発の一助となるばかりでなく、患者のQuality of Lifeの向上に役立つ極めて有意義な研究データを提供してくれるものと期待される。

表2: NC及びBALB/cマウスのF₁、F₂、戻し交配世代における皮膚炎及び高IgE血症発症率

交配	マウス数	皮膚炎		期待値*	マウス数	IgE値		期待値*
		+	-			Low	High	
NC x BALB	187	187	0	1:0	113	113	0	1:0
F ₁ x F ₁	321	232	89	3:1	182	170	12	15:1
NC x F ₁	197	105	92	1:1	69	49	20	3:1

いずれの交配ペアについても、雌雄差無し。
 *常染色体上の単一遺伝子と仮定した場合の期待値
 *常染色体上の互いに異なる2つの遺伝子と仮定した場合の期待値



文献

- 1) Matsuda, H., Watanabe, N., Geba, G.P., et al.: Development of atopic dermatitis-like skin lesion with IgE hyperproduction in NC/Nga mice. *Int. Immunol.*, 9:461, 1997.
- 2) 日本皮膚科学会学術委員会: 日本皮膚科学会「アトピー性皮膚炎の診断基準」、日皮会誌104:1210, 1994
- 3) アトピー性皮膚炎の定義・診断基準案. 日皮会誌104:68, 1994.
- 4) 近藤恭司、他: NCマウスの紅斑、脱毛病変の発生過程における病理学的変化. *アレルギー* 25:829, 1976.
- 5) Leung, D.Y.M., Hirsch, R.L., Schneider, L., et al.: Thymopentin therapy reduces the clinical severity of atopic dermatitis. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 85:927, 1990.
- 6) Mihn, M.C.Jr., Soter, N.A., Dvorak, H. R., et al.: The structure of normal skin and the morphology of atopic eczema. *J. Invest. Dermatol.*, 67:927, 1976.
- 7) Horan, R.F., Schneider, L.C. & Shetter, A.L.: Allergic skin disorders and mastocytosis. *J.A.M.A.*, 268:2858, 1992.
- 8) Wittig, H.J., Belloit, J., Fillipi, I.D., et al.: Age-related serum immunoglobulin E levels in healthy subjects and in patients with allergic disease. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 66:305, 1980.
- 9) Hoffman, D.R., Yamato, F.Y., Geller, B., et al.: Specific IgE antibodies in atopic eczema. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 55:256, 1975.
- 10) Rousset, F., Robert, J., Andary, M., et al.: Shifts in interleukin-4 and interferon-gamma production by T cells of patients with elevated serum IgE levels and the modulatory effects of these lymphokines on spontaneous IgE synthesis. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 87:58, 1991.
- 11) Jujo, K., Renz, H., Abe, J., et al.: Decreased interferon gamma and increased interleukin-4 production in atopic dermatitis promotes IgE synthesis. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 90:323, 1992.
- 12) Hamid, Q., Boguniewicz, M., & Leung, D. Y. M.: Differential in situ cytokine gene expression in acute versus chronic atopic dermatitis. *J. Clin. Invest.*, 94:870, 1994.
- 13) Jabara, H.H., Fu, S.M., Geha, R.S., et al.: CD40 and IgE: Synergism between anti-CD40 monoclonal antibody and interleukin 4 in the induction of IgE synthesis by highly purified human B cells. *J. Exp. Med.*, 172:1861, 1990.
- 14) Russell, S.M., Tayebi, N., Nakajima, H., et al.: Mutation of JAK3 in a patient with SCID: essential role of JAK3 in lymphoid development. *Science* 270:797, 1995.
- 15) Schneider, L.C., Baz, Z., Zarccone, C., et al.: Long-term therapy with recombinant interferon-gamma for atopic dermatitis. *Ann. Allergy Asthma Immunol.*, 80:263, 1998.
- 16) Werner, Y. & Lindberg, M.: Transepidermal water loss in dry and clinically normal skin in patients with atopic dermatitis. *Acta. Dermatol. Venereol. (Stockh)*, 65:102, 1985.
- 17) Imokawa, G., Abe, A., Jin, K., et al.: Decreased level of ceramides in stratum corneum of atopic dermatitis: An etiologic factor in atopic dry skin? *J. Invest. Dermatol.*, 96:523, 1991.
- 18) Kino, T., Hatanaka, H., Miyata, S., et al.: FK-506, a novel immunosuppressant isolated from a *Streptomyces*. I. Fermentation, isolation, and physico-chemical and biological characteristics. *J. Antibiot.* 40:1249, 1987.
- 19) Kino, T., Hatanaka, H., Miyata, S., et al.: FK-506, a novel immunosuppressant isolated from a *Streptomyces* II. Immunosuppressive effect of FK-506 in vitro. *J. Antibiot.* 40:1256, 1987.
- 20) Andersson, J., Nagy, S., Groth, C-G., et al.: Effects of FK-506 and cyclosporine A on cytokine production studied in vitro at a single-cell level. *Immunology* 75:136, 1992.
- 21) de Paulis, A., Cirillo, R., Ciccarelli, A., et al.: Characterization of the anti-inflammatory effect of FK-506 on human mast cells. *J. Immunol.* 147:4278, 1991.
- 22) Lauerma, A., Maibach, H.I., Granlund, H., et al.: Inhibition contact allergy reaction by topical FK-506. *Lancet* 340:556, 1992.
- 23) Nakagawa, H., Etoh, T., Ishibashi, Y., et al.: Tacrolimus ointment for atopic dermatitis. *Lancet* 344:883, 1994.
- 24) Hiroi, J., Sengoku, T., Morita, K., et al.: Effect of Tacrolimus hydrate (FK-506) ointment on spontaneous dermatitis in NC/Nga mice. *J. Pharmacol.* 76:175, 1998.
- 25) Tsudzuki, M., Watanabe, N., Wada, A., et al.: Genetic analysis for dermatitis and IgE hyperproduction in the NC/Nga mouse. *Immunogenetics* 47:88, 1997.



日本チャールス・リバーからのお知らせ

Bio Breeders社 は、米国Boston西方郊外約50マイルの山岳地帯Fitchburgにて心筋症ハムスター等の特殊ハムスターを生産しています。

特殊マウスの開発のために設立されたJackson Lab.を見習い、1957年に特殊ハムスターの開発を目的に設立されたBio Research Institute社のコロニーを1967年にDr. Case VanDongenが引き継ぎ、Bio Breeders社として以降生産販売してきました。日本では研究者の方々のご要望をお聞きし、CRJがお届けしています。

同社のハムスターは心筋症、動脈硬化、老化、更には移植、前立腺肥大等の研究分野での有用モデルとして長年に亘り研究されています。

また、最近では理化学研究所の阪本博士らの同社のBio 14.6, TO-2等を用いた研究により、遺伝性心筋症の原因遺伝子と発症機構が解明され、脚光を浴びています(A. Sakamoto, et al : Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 94, pp13873 - 13878, Dec.1997, Med.Sci.)。

● Bio Hamsters の概要 ●

- (1) 生産環境：コンベンショナル
- (2) 生育方式：グループ生育 (6~8匹/プラスチックケージ)
- (3) ヘルスモニタリング：米国チャールス・リバー社にて実施
- (4) 生產品目：
 - (i) Bio 14.6 (近交系シリアンハムスター)
 - ・肥大型心筋症モデル
 - ・2~3ヶ月令にて浮腫等の症状発現 (個体差あり)
 - ・50%生存期間：約13~14ヶ月 (推定)





(ii) Bio TO-2 (近交系シリアンハムスター／旧称 Bio 53.58)

- ・拡張型心筋症モデル
- ・心肥大期を経ずに20～30週齢にて心不全を呈する（個体差あり）
- ・50%生存期間：約11～12ヶ月（推定）

(iii) Bio F1B hybrid (Bio 87.20 x Bio 1.5)

- ・心筋症ハムスターのコントロール
- ・高脂血症モデル
- ・50%生存期間：2年以上（推定）



(5) 供給週令：若週令から高週齢のものまで対応可能ですので、お問い合わせ下さい。

ご注文・お問い合わせ先

Bio Breeders社のハムスターは、日本チャールス・リバー(株)が、直接輸入・販売致しております。ご注文・お問い合わせは下記までご連絡下さい。

TEL : 045(474) 9 3 3 3 FAX : 045(474) 9 3 4 1

《非売品》

CRJ LETTER Vol.11 No.1

この小冊子に関するご意見、ご要望を下記までお寄せください。

発行日：平成10年7月

発行所：日本チャールス・リバー株式会社

〒222-0033 横浜市港北区新横浜3-17-6

イノテックビル11階

電話045(474)9340

企画・編集：日本チャールス・リバー株式会社

制作：株式会社 オービックO.A



日本チャールス・リバー株式会社

・弊社の英文社名は Charles River Japan, Inc. です

動物についてのお問合せ、ご注文先

国内飼育動物	受注センター	☎045(474)9350	FAX045(474)9351
輸入動物	開発営業部	☎045(474)9340	FAX045(474)9341
受託サービス他	第二営業部	☎045(474)9336	FAX045(474)9341