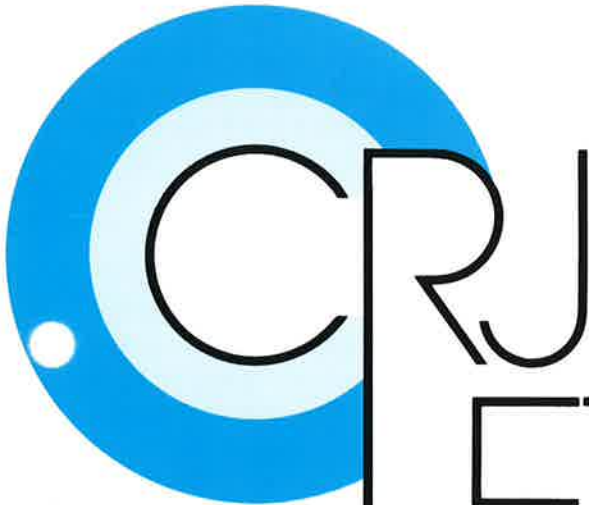


Vol.1 No.2

October 1988



LETTERS

— 卷頭論文 —

薬物反応の研究における薬理遺伝学の役割

Charles River
Japan Inc.  FROM THE
HAND OF THE
VETERINARIAN
TO RESEARCH

薬物反応の研究における 薬理遺伝学の役割

星薬科大学応用薬理学教室 鈴木 勉

はじめに

薬物反応に特異体質 Idiosyncrasy という異常な個体差があるということは長い間経験的に知られてきたが、薬物感受性における特異体質は、まれなもの、偶発的なものとして扱われることが多い。

個体差の研究例を挙げると、常用量の succinylcholine (筋弛緩薬) があるヒトに無呼吸を引き起こし、primaquine (抗マラリア薬) はあるヒトに対して、強度の溶血反応をきたすことなどが知られている。これらのヒトでは薬物に対する反応性が正常人のそれと量的にも、質的にも異なっていることが示され、さらに、これらの多くは、体内の酵素欠損等の異常に基づくもので、その形質が子孫に遺伝することも知られるようになった。

1960年代の初頭には、個人の薬物感受性は一つの表現型 Phenotype であることが示された。一方、1958年には、Vogel が薬理学へ遺伝学を導入した学問として、“薬理遺伝学 Pharmacogenetics” を提唱した。狭義の薬理遺伝学とは薬物代謝酵素の正常性または異常性と、このような欠陥から生ずる病的状態を研究する分野であり、これらの検出、防止、処置などを取り扱う学問である。また、広義における薬理遺伝学の主題は、1) 薬物反応の遺伝的決定と個体差、2) 薬物の変異原性、3) 催奇形学である。すなわち、薬理遺伝学は、薬物反応、すなわち、薬効、副作用などの遺伝的背景を研究する科学であるということが出来る。

依存形成薬物の薬理遺伝学的研究は alcohol を中心に1960年頃より行われ始め、alcohol 依存症の疫学的調査研究より遺伝因子が alcohol 依存に大きな影響を及ぼしていることが明らかになってきている。今日では morphine, barbiturates, benzo-

diazepines, amphetamine, cocaine などの依存形成薬物を用いた研究も活発に行われている。そこで、これまでに報告された依存形成薬物の薬理遺伝学に関する研究を以下に紹介する。

実験薬理遺伝学

実験薬理遺伝学は、本質的にいろいろの種における遺伝的特性と薬物反応の相互関係を比較検討し、薬理的、遺伝学的結論を導き出そうという目的を持っている。したがって、薬理遺伝学的な動物実験において、最適な種と系統の選択が決定的な重要性を持つ。基本的な必要条件としては、実験動物として遺伝的にコントロールされていて、単なる継代繁殖をするだけでは遺伝的に変化しない動物集団でなければならない。勿論、飼育が容易で繁殖性のよいものが望ましい。近交系、近交系間の一代雑種、ミュータント系、リコンビナントなどのように、遺伝的背景の明確な系統が、この種の研究に最も多く用いられる。

ところで、従来より行われている系統差に関する研究と、薬理遺伝学的研究は、どのように異なるのであろうか。系統とは、計画的な交配方法によって維持されている動物群であり、その系統は近交系であれ、クローズドコロニーであれ、一般的に何らかの特徴を備えている。系統差とは単にこれらの系統間の表現型の相違を意味している場合が多い。これに対して、薬理遺伝学的研究では、近交系のように遺伝的に均一な系などを用いて、系統間の遺伝的相違、すなわち遺伝子型を論じている。

依存形成薬物の薬理遺伝学

薬理遺伝学に関する研究は、主にマウス・ラットでは近交系と選択交配の動物を用いて行われている。近交系とは兄妹交配 Sister brother mating or sib mating を20世代以上継代維持している系をいう。兄妹交配を繰り返すことにより遺伝的に同型接合度が増加する。20代以上継代すると、約100%同型接合体 Homozygote となる。したがって、近交系動物は、遺伝的に均一である。代表的な近交系マウスとして、BALB/c, C57BL/6, C3H/He,



著者プロフィール

薬学博士。1974年、星薬科大学大学院修了後、2年間日本ロッシュ株式会社に在籍。1979年、星薬科大学助手。1984年からミネソタ大学医学部、米国国立薬物乱用研究所等に2年間留学。研究テーマはラット・マウスにおける精神薬理学。
趣味はスキー。



DBA/2などがあり、近交系ラットとしては、Fischer (F344)、Wistar Lewis (LEW)、SHR(高血圧自然発症ラット)、Wistar Kyoto (WKY) 等があげられる。

選択交配とは、ある一定の目標に近いものを残し、遠いものを捨てる方法で、たとえば、alcoholを好むライン (line) と嫌悪するラインなども選択によりつくることができる。選択には、安定化選択 Stabilizing selection、指向性選択 Directional selection および分断選択 Disruptive selection がある。安定化選択とは、集団の平均値を現在の段階に止めようとする事で、指向性選択とは、集団の平均値を選択値の方向へ変化させることであり、さらに分断選択とは、両極端に分けようとするものである。薬理遺伝学の研究には、分断選択が主に使用されている。

1. Alcohol に関する薬理遺伝学的研究

a. 近交系動物

McClearn and Rodgers (1959) は5種の近交系マウスを用いて、10% alcohol と水の選好性試験 Preference test を行った。その結果、C57BL/6は

有意な alcohol 嗜好を示し、A/Cal、BALB/c と DBA/2 は alcohol より水を好み、C3H/He の亜系では alcohol を好むものも、水を好むものもいることを初めて見いだした。そして、これらの成績が近交系マウスによる結果であることから、alcohol 嗜好が遺伝因子によって支配されていることを示唆した。その後、C57BL/6、DBA/2 および BALB/c などの近交系マウスを用いた研究が活発に行われている。すなわち、alcohol による睡眠時間、自発運動量の変化、脳内神経伝達物質への影響、alcohol の代謝、耐性、身体依存性、精神依存性などが検討されている。これらの結果をまとめると Table 1 のようになり、alcohol に対する感受性は BALB/c > C57BL/6 > DBA/2 のようである。

さて、このように近交系マウスでの研究は幅広く行われているが、近交系ラットでのこの種の研究は皆無といってよいであろう。しかし、最近、著者らが近交系の LEW および F344 ラットが alcohol の薬理遺伝学的研究の良いモデルになることを報告した (Suzuki et al. 1988a)。すなわち、alcohol による睡眠時間は LEW に比較して F344 の方が有

Table 1
Some pharmacological differences of alcohol action in inbred mouse and rat strains.

Associated phenotype	Strain order	References
Mice		
Drinking preference	C57BL/6 > DBA/2	McClearn & Rodgers (1959)
Reinforcing effect	C57BL/6 > BALB/c	Elmer et al (1987)
Sleep time	DBA/2 > C57BL/6	Spuhler et al (1982)
Motor activity	DBA/2 increase C57BL/6 decrease	Kiianmaa & Tabakoff (1983)
Physical dependence	DBA/2 > C57BL/6	Goldstein & Kakihana (1974) Komiya (1977)
Liver ADH activity	C57BL/6 > DBA/2	Sheppard et al (1968)
Acetaldehyde accumulation	DBA/2 > C57BL/6	Sheppard et al (1970)
Metabolic rate	C57BL/6 > DBA/2	
Brain ACh	C57BL/6 > DBA/2	Ho et al (1975)
Choline uptake	C57BL/6 > DBA/2	
Brain AChE activity	C57BL/6 > DBA/2	
Brain 5-HT	no difference	Perhach et al (1973)
Brain 5-HIAA	C57BL/6 > DBA/2	
Brain NE	no difference	
Brain DA	no difference	
Brain 5-HT	DBA/2 > C57BL/6	Yoshimoto & Komura (1987)
Brain NE	C57BL/6 > DBA/2	
Rats		
Drinking preference	MR/N > F344	Li & Lumeng (1984)
Reinforcing effect	LEW > F344	Suzuki et al (1988b)
Sleep time	F344 > LEW	
Ethanol levels at awakening	LEW > F344	
Physical dependence	F344 > LEW	Suzuki et al (1988a)

意に長かったが、その覚醒時の血中 alcohol 濃度は LEW に比較して F344 の方が有意に低かった。また、alcohol の消失は LEW と F344 ラットで差がみられなかった。これらの結果より、alcohol に対する感受性は遺伝的に F344 の方が LEW より高いことが示唆できる。次に、alcohol 身体依存を alcohol の液体飼料法に従って、LEW と F344 で検討した。Alcohol 退薬症候の程度は F344 が LEW に比較して有意に強かった (Suzuki et al. 1988b)。さらに、alcohol の精神依存の評価を Meisch (1984) の経口自己投与方法に従って LEW と F344 で行った。LEW は非常に多くのレバー押しをして alcohol を摂取するが、F344 はわずかなレバー押しによるわずかな alcohol の摂取しかみられない。

これらの近交系ラットでの成績から、alcohol は LEW に対しては強い強化因子として働くが、F344 に対しては弱い強化因子としてしか働かないことが示唆でき、さらに、これらが遺伝因子により支配されていることも示唆できる。(Suzuki et al. 1988a)。近交系ラットの結果も Table 1 に同様にまとめてみた。

b. 選択交配

Alcohol の種々薬理作用を指標にして、その作用に感受性の高い動物と低い動物への分離が数多く行われている。これまでに次のようなラインが知られている。

1) LS (Long-sleep) と SS (Short-sleep) マウス

Alcohol による睡眠時間の長いものを LS マウス、短いものを SS マウスとし、現在 LS マウスの alcohol による睡眠時間は SS マウスの約 8 倍となっている (McClearn and Kakahana, 1973)。

2) MA (Most-affected) と LA (Least-affected) ラット

Alcohol による運動活性の減少を指標にして、この作用に非常に感受性の高いラット (MA) と抵抗性のあるラット (LA) への分断選択が行われた (Riley et al. 1976)。

3) AA (Alko, alcohol strain) と ANA (Alko, non-alcohol strain) ラット

Alcohol を嗜好するラット (AA) と alcohol をほとんど受け付けないラット (ANA) への分断選択が行われた (Eriksson, 1968)。

4) AT (Alcohol tolerant) と ANT (Alcohol nontolerant) ラット

Alcohol による運動協調性障害を指標にして、alcohol に感受性の高い ANT ラットと感受性の低い AT ラットの分断選択が行われた。そして第 1 世代ですでにライン間で 2 倍以上の違いがみられている (Rusi et al. 1977)。

5) P (Alcohol-preferring) と NP (Alcohol-nonpreferring) ラット

Alcohol を嗜好するラット (P) と alcohol を嫌悪するラット (NP) への分断選択が行われた (Lumeng et al. 1977)。

6) UChA (Low ethanol consumer) と UChB (High ethanol consumer) ラット

Alcohol を好んで摂取するラット (UChB) と alcohol をほとんど摂取しないラット (UChA) への分断選択を行った (Segovia-Riquelme et al. 1956)。

7) WSP (Withdrawal seizure-prone) と WSR (Withdrawal seizure-resistant) マウス

Alcohol をマウスに 3 日間吸入させ、その後の休薬で観察されるハンドリング誘発痙攣が非常に出現しやすいマウス (WSP) と非常に出現しにくいマウス (WSR) への分断選択が行われた。第 11 世代で WSP マウスの alcohol 退薬痙攣は WSR マウスのそれより約 10 倍ほど重症になっている (Crabbe et al. 1985)。

このように分断選択された動物を用いて、alcohol の数種薬理作用、代謝、身体依存、精神依存などが検討されている。これらの結果を Table 2 にまとめてみた。

以上、alcohol に関する近交系動物あるいは選択ラインでの研究を紹介した。結論として、alcohol の急性効果、嗜好性、精神依存性、耐性および身体依存性が遺伝因子によって大きく影響されていることが示唆できる。

2. Opioids に関する薬理遺伝学的研究

a. 近交系動物

C57BL/6、DBA/2 および BALB/c などの近交系マウスを用い、morphine の自発運動亢進作用、鎮痛作用、体温下降作用、呼吸抑制作用、嗜好性、耐性、身体依存、cyclic AMP および cyclic GMP の上昇、opioids の受容体結合実験などが検討されている。これらの報告をまとめると Table 3 のようになる。

Opioids に対する感受性は C57BL/6 が BALB/c や



Table 2
Psychopharmacological selections related to alcohol

Measure	Strain order	Reference
Mice		
Sleep time	LS>SS	McClearn & Kakhana (1973)
Drinking preference	SS>LS	Fuller & Kakhana (1977)
Metabolic rate	no difference	Heston et al (1973)
Physical dependence	SS>LS	Goldstein & Kakhana (1975)
Rats		
Decrease in locomotion	MA>LA	Riley et al (1976)
Drinking preference	AA>ANA	Eriksson (1968)
Sleep time	ANA>AA	Rusi et al (1977)
Liver ADH activity	ANA>AA	Koivula & Koivusalo (1975)
Acetaldehyde dehydrogenase activity	AA>ANA	
Reinforcing effect	AA>ANA	Ritz et al (1986)
Motor incoordination	ANT>AT	Rusi et al (1977)
Drinking Preference	P>NP	Lumeng et al (1977)
Sleep time	NP>P	Li et al (1981)
Ethanol levels at awakening	P>NP	
Metabolic rate	no difference	
Reinforcing effect	P>NP	Waller et al (1984)
Drinking preference	UChA>UChB	Segovia-Riquelme et al (1956)
Sleep time	UChA>UChB	Tampier et al (1981)
Metabolic rate	no difference	
Tolerance	UChA>UChB	
Physical dependence	WSP>WSR	Crabbe et al (1983)
Metabolic rate	no difference	Kosobud & Crabbe (1986)
Drug-induced seizure	no difference	McSwigan et al (1984)

LS: Long-sleep—SS: Short-sleep

MA: Most-affected—LA: Least-affected

AA: Alko, alcohol strain—ANA: Alko, nonalcohol strain

AT: Alcohol tolerant—ANT: Alcohol nontolerant

P: Alcohol-preferring—NP: Alcohol-nonpreferring

UChA: Low ethanol consumer—UChB: High ethanol consumer

WSP: Withdrawal seizure-prone—WSR: Withdrawal seizure-resistant

Table 3
Some pharmacogenetical differences of morphine action in inbred mouse strains.

Associated phenotype	Strain order	References
Analgesia		
Hot plate	DBA/2, BALB/c>C57BL/6	Oliverio et al (1975)
Tail flick	C57BL/6>BALB/c	Shuster et al (1975)
Running response	C57BL/6>BALB/c>DBA/2	Oliverio & Castellano (1974)
Rectal temperature	DBA/2>BALB/c>C57BL/6	Muraki & Kato (1986)
Respiratory depression	DBA/2>C57BL/6>BALB/c	
Drinking preference	C57BL/6>DBA/2	Horowitz et al (1977)
Tolerance		
running	C57BL/6>BALB/c>DBA/2	Oliverio et al (1975)
analgesia	C57BL/6, DBA/2>BALB/c	
Physical dependence	C57BL/6>DBA/2	Brase et al (1977)
		Gwynn & Domino (1984)
Opiate receptor binding	C57BL/6>DBA/2	Reggiani et al (1980)
Cyclic AMP, cyclic GMP	C57BL/6>BALB/c>DBA/2	Muraki et al (1982)

DBA/2に比較して高いことがこれらの結果からわかる。

一方、C57BL/6とDBA/2、さらにこれらのF₁、このF₁から各親(C57BL/6とDBA/2)へ戻し交配(backcross)を行い、それぞれの動物を得る。これらのマウスにmorphineを投与し、数種薬理作用の遺伝解析を行ったところ、cyclic AMP と cyclic GMPの上昇および体温下降はDBA/2が優性で、自発運動の亢進は反対にC57BL/6が優性であること、体温下降と自発運動の亢進は1つ以上の対立遺伝子により支配されていることが報告されている(Muraki and Kato, 1985, 1987)。

最近、 μ_1 受容体が欠損しているといわれているCXBKマウスを用いた報告が、増えてきている(Vaught et al. 1988)。CXBKマウスはC57BL/6とBALB/cから得られたリコンビナントの一つであり、C57BL/6に比較し μ 受容体に変化は見られないが、特に鎮痛に関与する脳部位における μ_1 受容体が欠損していることが明らかにされている(Moskowitz and Goodman, 1985)。したがって、CXBKはC57BL/6に比較してmorphineの鎮痛効果が極端に弱く、自発運動の促進効果や致死量には大きな差はみられなかった。遺伝的に獲得されたこのような動物は今後のopioidsの研究のtoolとして非常に重要な役割を果たすものと考えられる。

このようにopioidsに関する薬理遺伝学的研究もまたマウスが主流になっている。しかし、最近著者らは近交系ラットを用いmorphine と codeine に対する嗜好性を検討し、LEWはこれらのopioids に対してF344より有意に高い嗜好性を示すことを報告した(Suzuki et al, 1988c)。さらに、morphineのED₅₀値がF344はLEWより約4倍高く、morphineの鎮痛効果はF344よりLEWの方が強いことも明らかにした。したがって、このような近交系ラットもこの種の研究に有用と考えられる。

b. 選択交配

Levorphanolの自発運動促進効果あるいは鎮痛効果、さらにストレス鎮痛などを指標にして、感受性の高い動物と低い動物への分離が試みられているので、以下に紹介する。

1) R(Running)とNR(Non-running)マウス

Judson and Goldstein(1978)は Swiss-Webster系のマウスにlevorphanol(麻薬性鎮痛薬) 20mg/kgを投与した後の自発運動量を測定し、非常に運

動量が亢進されるマウス(R)とそうでないマウス(NR)への分断選択を行った。第3世代ですでにライン間で約3.5倍の相違が認められている。

2) HA(High analgesia line)とLA(Low analgesia line)マウス

Panocka et al(1986)はSwiss系マウスを20℃で3分間強制水泳させ、その後熱板法で潜時が短いマウス(LA)と長いマウス(HA)への分断選択を行った。第5世代での潜時はLAマウスが約15秒、HAマウスが約50秒であり、ライン間に大きな相違が認められている。

3) HAR(High antinociceptive response)とLAR(Low antinociceptive response)マウス

Belknap et al(1987)は熱板法でlevorphanolの鎮痛作用が強力に出現するマウス(HAR)と非常に弱いマウス(LAR)への分断選択を行い、ライン間に大きな相違を見いだした。

3. 鎮静催眠薬および抗不安薬に関する薬理遺伝学的研究

a. 近交系動物

Alcoholやopioidsの遺伝薬理学的研究に比べ、鎮静催眠薬に関する研究は非常に少なく、pentobarbitalを用いた研究が僅かに行われているに過ぎない。さらに、抗不安薬に至っては皆無に近い。これらの研究のまとめをTable 4に示した。Pentobarbitalに対する感受性は近交系マウスでは、DBA/2が高く、近交系ラットではWKYが高いことは研究者間で一致している。最近、benzodiazepine系薬物を用いた遺伝薬理学的研究が次に述べる選択交配により特に活発に行われつつあるので、今後近交系動物での研究も期待できるものと思われる。

b. 選択交配

動物がオープンフィールドに置かれたときの、脱糞あるいは運動量などを指標にして情動の高い動物と低い動物に分離する研究とdiazepamに対する感受性の高い動物と低い動物に分離する研究などが行われている。選択交配に関しては抗不安薬に関するものがほとんどで、鎮静催眠薬でのこの種の研究は立ち後れている。

1) MR(Maudsley reactive)とMNR(Maudsley nonreactive)ラット

Broadhurst(1960)はラットをオープンフィールドにおいた時の脱糞を指標にして、脱糞を多くす



るラット (MR) と少ないラット (MNR) への分断選択を行った。すなわち、MRラットは情動ラットで、MNRラットは非情動ラットである。これらのラットを用いRobertson et al(1978) は benzodiazepine 受容体の結合実験を行った。そして、MNRラットの方がMRラットより benzodiazepine 受容体の密度が高いことを報告している。

2) H系(高情動反応性)とL系(低情動反応性)ラット

Fujita et al(1976)はランウェイ・テストにおける通過区画数を基準として分断選択を行った。現在では、暗くて狭い出発箱からほとんど出ないH系ラットと、明るい走路へ出て良く動き回るL系ラットの2ラインに完全に分離されている。

3) DS(Diazepam-sensitive)とDR(Diazepam-resistant)マウス

最近、diazepamによる運動協調性障害を指標として、感受性の高いマウス(DS)と低いマウス(DR)への分断選択が初めて行われた (Gallaher et al. 1987)。そして、これらのライン間で diazepam の吸収、分布には差が認められないが、第6と第7世代ですでに同一のdiazepamの効果を得るための用量比が9から14倍もライン間で異なっている。これらの結果から、2ライン間の相違は中枢神経系の

感受性の違いのためであろうと述べている。そして、最近になりGABA受容体作動性Cl⁻チャンネルの機能がこの2ライン間で異なることが報告された (Allan et al. 1988)。したがって、このGABA受容体作動性Cl⁻チャンネルの機能が遺伝的に影響をうけているものと考えられる。

4. 中枢興奮薬に関する薬理遺伝学的研究

a. 近交系動物

DBA/2およびC3H/Heはamphetamineやmethamphetamineなどの覚醒剤により著明な自発運動活性の増加を示し、それにC57BL/6が続くのに対し、BALB/cはわずかな増加か、あるいはほとんど変化を示さない (Anisman, 1976; Moisset, 1977; Kitahama and Valtax, 1979; 栗原・平林, 1985)。一方、覚醒剤、cocaine、morphineなどの薬物を反復投与すると自発運動活性が投与ごとに増強される。すなわち、逆耐性が形成されることが知られている。覚醒剤に対する逆耐性は単回投与の場合と同様にC3H/HeおよびDBA/2では強度に獲得され、C57BL/6およびBALB/cでは軽度にしに獲得されないことが報告されている (栗原・平林, 1985)。

一方、cocaineについても自発運動に対する効果をC57BL/6とBALB/cで検討し、C57BL/6の方が

Table 4
Some pharmacogenetical differences of barbiturates and benzodiazepines action in inbred mouse and rat strains

Associated phenotype	Strain order	References
Mice		
Pentobarbital		
Sleep time	DBA/2>C57BL/6	Tabakoff & Erwin (1977)
Pentobarbital levels at awakening	DBA/2>C57BL/6	Nabeshima & Ho (1981)
Metabolic rate	C57BL/6>DBA/2	
Tolerance	C57BL/6>DBA/2	Chan & Siemens (1979) Nabeshima & Ho (1981)
Physical dependence	DBA/2>C57BL/6	
Phenobarbital		
Physical dependence	DBA/2>C57BL/6	Belknap et al (1976)
Diazepam		
Emotionality	BALB/c>C57BL/10	Sudak & Maas (1964)
Receptor density	C57BL/10>BALB/c	Robertson (1979)
Rats		
Pentobarbital		
Sleep time	WKY>SHR	Khanna et al (1985)
Pentobarbital levels at awakening	SHR>WKY	
Elimination	WKY = SHR	
Physical dependence	WKY>LEW>SHR>F344	Suzuki et al (1987)

BALB/cよりcocaineに対する感受性が高いことを Shuster et al(1977)が報告している。Hayashi et al(1986)はC57BL/6, dd, ICR系マウスのmethamphetamine, cocaine, apomorphine および morphineによる自発運動活性の増加と³H-spiperoneおよび³H-WB4101の結合実験の比較検討を行った。Methamphetamineとcocaine投与後の自発運動活性と皮質、海馬、脳幹のNEの代謝回転は正相関し、 α_1 -NE受容体とは逆相関することを見いだした。一方、methamphetamineの反復投与による自発運動活性促進効果はdd>C57BL/6の順であった。このddではresting levelにおけるDAおよびNEの代謝回転が増加しており、 α_1 -NE受容体およびD₂-DA受容体の減少が見られた。これに対し、C57BL/6ではNEの代謝回転が増加し、 α_1 -NE受容体のみが減少した。これらのことより、methamphetamineの反復投与による自発運動活性促進効果の系統差はこのように各脳部位の薬物に対する感受性の相違が一因であることを示した (Hayashi et al. 1987)。

さらに、Collins et al(1987)はnicotineによる痙攣を指標にして、C3H/HeとDBA/2、そのF₁、F₂、戻し交配(Backcross: F₁×DBA/2, F₁×C3H/He)を用い、遺伝解析を行っている。その結果、nicotineによる痙攣はC3H/He>F₁×C3H/He>F₂>F₁>DBA/2>F₁×DBA/2の順に感受性が高く、nicotine誘発痙攣はDBA/2の方が優性であることを、さらに、単一遺伝子により支配されていることを示している。また、 α -bungarotoxinを用いて結合実験を行い、nicotine受容体の数を求め、前述のnicotine誘発痙攣のED₅₀との相関性を検討したところ、海馬のnicotine受容体数とnicotineのED₅₀との間の相関係数(r)が0.85となった。これらのことより、特に海馬のnicotine受容体数が遺伝因子により影響されているのであろうと述べている。

5. 近交系ラットLEWとF344による薬理遺伝学的研究

これまでにも触れたように、近交系ラットを用いた依存形成薬物の薬理遺伝学的研究は非常に少な

Table 5
Some pharmacogenetical differences of
abusable drugs action in LEW and F344 inbred rats

Abusable drug	Associated phenotype	Strain order
Ethanol	Sleep time	F344>LEW
	Ethanol level at awakening	LEW>F344
	Absorption	LEW>F344
	Elimination	LEW = F344
	Hypothermia	LEW>F344
	Reinforcing effect	LEW>F344
	Physical dependence	F344>LEW
	Discriminative stimuli	F344>LEW
Pentobarbital	Sleep time	LEW>F344
	Pentobarbital levels at awakening (blood)	LEW = F344
	(brain)	F344>LEW
	Reinforcing effect	LEW>F344
	Physical dependence	LEW>F344
Barbital	Sleep time	LEW = F344
	Barbital levels at awakening (blood)	F344>LEW
	(brain)	LEW = F344
	Tolerance (sleep time)	LEW>F344
	Physical dependence	F344>LEW
	Seizure (sensitivity)	LEW = F344
	Seizure (sensitivity)	LEW>F344
Pentyletetrazole	Seizure (sensitivity)	LEW = F344
	Seizure (sensitivity)	LEW>F344
Picrotoxin	Seizure (sensitivity)	LEW = F344
Bicuculline	Sleep time	LEW>F344
Musimol	Analgesia (hot plate)	LEW>F344
Morphine	Tolerance (analgesia)	LEW = F344
	Physical dependence	LEW = F344



い。著者らはLEWとF344を用いてalcoholの精神依存を初めて検討し、alcoholがLEWに対しては強力な強化因子として働くが、F344に対しては非常に弱い強化因子としてしか働かないことを報告した。近交系ラットでのこのような結果より、alcoholの精神依存が遺伝因子により大きく影響されていることを示唆した。それ以来、LEWとF344の依存形成薬物、ethanol, pentobarbital, barbital, morphineなどに対する感受性を検討してきた。これまでの結果をまとめるとTable 5のようになる。

このようにLEWとF344では依存形成薬物やその関連薬物に対する感受性が多くの点で異なる。したがって、今後LEWやF344などの近交系ラットはethanol, pentobarbital, barbital, morphineなどの依存形成機構解明のためのモデルとして非常に有用と考えられる。

おわりに

これまで依存形成薬物の薬理効果や依存性の系統差や性差に関する研究は数多く行われてきたが、

薬理遺伝学的観点から検討されたものは非常に少ない。概説したように、alcoholについては比較的古くから薬理遺伝学的検討がなされ、多くの知見がえられてきている。近年、遺伝学や実験動物学が進歩し、遺伝的に均一な実験動物(近交系動物)を容易に入手することができるようになり、alcohol以外の依存形成薬物の薬理遺伝学的研究も急激に増加している。これまで、近交系動物間で薬物反応の遺伝的相違を探索したり、薬物に対する感受性の高い動物と低い動物への分離(分断選択)を行い、このような動物を用いて依存形成薬物の薬理作用機構や依存形成機構を追求することが盛んに行われている。さらに、最近、近交系動物間からopioidsの鎮痛発現に関与している μ_1 受容体が欠損しているリコンビナントのCXBKマウスが得られ、注目されている。このように多くの遺伝的なモデルが獲得されることにより、薬物依存の研究のみならず、精神薬理学の分野も飛躍的に進歩するものと思われる。

ちょっと！ 頭の体操？

長い航海を終えた3匹のねずみ(a,b,c)が、停泊用のロープをつたって下船しようとしています。ところが、半分ばかり来たところで、同じロープを登ってくる3匹のねずみ(x,y,z)とカチ合ってしまった。

2つのグループの間は、ねずみ1匹分しか空いていません。ねずみは1匹の背中を飛び越すことはできますが、続けて2匹目を飛び越そうとすると失敗してしまいます。また、後退することもできません。さて、この2組のねずみトリオが1匹も海に落ちることなく入れ替わるには、どうすればよいでしょうか。



出題：新関治男
カット：黒川光広

答えをはがきを書いて、下記へお送りください。
正解者の中から抽選で10名様に粗品を差し上げます。

締切：1989年1月31日

宛先：〒103 東京都中央区日本橋本町4-6-3 日本橋東誠ビル
日本チャールス・リバー 東京営業所

*当選者のお名前は、次号の「CRJ LETTERS」に掲載いたします。



日本チャールス・リバーからのお知らせ

◆ MRL/lマウスの生産・販売を開始いたしました。◆

今日、ヒト疾患モデル動物の一つであるMRL/lマウスは、免疫性疾患研究が重要視されると共に需要が高まって来ています。日本チャールス・リバー(株)では、この様な需要に応えるよう本マウスの生産に着手、販売を開始する段階となりました。

1. MRL/MpjUmmCrj-1pr/1prマウスの由来

MRL/lマウスは、1978年 Marphy らによって育種・開発され、米国ジャクソン研究所で維持・供給されて来ました。弊社では、米国ミズリー大学でサブラインとして維持されてきたマウスを帝王切開し腸内細菌を接種したものを、1987年、米国チャールス・リバー社より導入しました。

2. 病態

MRL/lマウスは、MRL/n, BXSB, NZBWF1 マウスと共に自己免疫疾患の一つである全身性エリテマトーデス(SLE)類似の病変を自然発症するモデルとして知られています。また、四肢の関節炎自然発症モデルとしても有用視されています。MRL/lマウスについて以下のように報告されています。

- ①短命：50%死亡週令は、雄で22週令、雌で17週令前後。
- ②SLE：抗核抗体、抗DNA抗体、リウマチ因子、尿蛋白が陽性となる。高免疫グロブリン血症を示す。
- ③全身性リンパ節腫脹：組織学的にリンパ節の正常構造が不明瞭となり、リンパ球を主体とした形

質細胞、組織球の増殖を認める。

- ④血管炎：増殖性結節性の血管炎で、組織学的には、腎の小動脈で顕著。
- ⑤多発性関節炎：四肢小関節に観察され、組織学的には、関節滑膜被覆細胞の増殖、繊維芽細胞の増殖、フィブリン析出、パンヌス形成、炎症性細胞浸潤等を認める。
- ⑥Mixed Connective Tissue Disease：雌雄ともに抗DNP抗体を有している。
- ⑦糸球体腎炎：亜急性の増殖性糸球体腎炎を発症する。強度の蛋白尿を認め、全身性の浮腫を呈して死に至る。

参考文献

- Murphy, E. D., J. B. : Autoimmunity and lymphoproliferation induction by mutant gene lpr, and acceleration by male associated factor in strain BXSB mice. (Rose, Bigazzi, Warner, ed) Eisever North Holland, 1978
- 安倍千之：自然発症免疫異常(MRL/l, MRL/n, BXSB マウス)川俣順一、松下 宏 編集：疾患モデル動物ハンドブックNo.2
- Standardized Nomenclature for Inbred Strain of Mice : Eighth Listing, Cancer Research Vol.45, March 1985
- Holders of Inbred and Mutant Mice in the United States : Institute of Laboratory Animal Resources. Commission on life Science. National Research Council. Reprinted From ILAR News, Vol. 117, Nov.2, 1987

◆ BALB/c・ヌードマウス発売とICR・ヌードマウスの増産 ◆

弊社では従来よりICRヌードマウス (Crj:CD-1 (ICR)-nu)を生産販売し、お使い頂いておりますが、この度BALB/cヌードマウス(BALB/c AnN Crj-nu)も生産、販売出来るようになりました。ICRヌードマウス同様、宜しく申し上げます。

このBALB/cヌードマウスは米国チャールス・リバー社が、1981年にBALB/c ABomCr-nu/nuマウスを導入し、そのnu遺伝子をBALB/c AnN Crjマウスに移入したものに由来します。また、現在も遺伝的背景となるBALB/c AnN Crjマウスとのもどし交配は継続しております。

弊社ではこのBALB/cヌードマウスを使い、ヒ

ト腎細胞癌株及びヒト脳腫瘍株の移植テスト(15/15)、ヒト悪性黒色腫(20/20)と100%の移植率を得、また腫瘍増殖に関しても順調な成績が得られました。またICRヌードマウスについてもヒト腎細胞癌株の移植テスト(15/15)、ヒト悪性黒色腫株(20/20)と100%の移植率を得るとともに腫瘍増殖も同様に好成績を得ました。比較的大型で発育がよく、丈夫なヌードマウスとしてBALB/cヌードマウスとともに御愛顧の程申し上げます。

なお、両種共にヘテロ(Nu/+)の動物も提供いたしております。

実験動物としてのフェレット

フェレットは食肉目イタチ科に属し、専ら愛玩用と医学研究用に向けて生産されています。後者ではわが国では、古くはイヌジステンパーウイルスの研究に、近年はインフルエンザウイルスや麻疹ウイルスなどの研究に用いられており、ごく最近では制癌剤等の催吐作用の試験に有用な実験動物として注目されています。

Laboratory animal science誌によると、過去10年の学術誌の中からMEDLINE等を用いてフェレット使用研究例を調べたところ約5~600例、そのうち27%は生理学分野、24%はウイルス学と免疫学の分野、残りは薬理学、毒性学ならびに催奇形研究等の分野に用いられています。

フェレットの生産供給は国内では限られた自家生産者以外にはなく、現在、入手できるのは輸入がほとんどです。日本チャールス・リバー(株)では、米国最大のブリーダーであるマーシャルファームより輸入販売しており、供給は年中可能です。

マーシャルのフェレットは過去40年にわたる選抜淘汰によって極めて温順な性質の動物になっており、大抵の場合手袋なしでも扱えます。飼育もモルモットやウサギ等の設備で代用できます。エサは、3~10週令はイヌ、ネコ用の練り餌、11週令以上はこれらのドライフードを与えます。水は自動給水でも摂水します。オープンの水入れがあれば水遊びをします。妊娠41日で出産(交配日を0日)、同腹仔数は6~10匹が普通。産仔の成長は、3~4週令で開眼し摂食開始、6週令で離乳、4~5ヵ月令で成熟状態に達します。冬場のfatty adultでは、体重が雄は1,800g、雌は900gに達します。血液学的ならびに生化学的バックグラウンドデータは、下に一部を示しましたが、ラットや犬などに近似しています。免疫学的な処置は特に要請がない限りなされていません。しかし、親動物にはジステンパーに対する免疫処置がなされています。

TYPICAL HEMATOLOGICAL VALUES OF VARIOUS LABORATORY ANIMAL SPECIES

	UNITS	MICE	RATS	RABBITS	FERRETS	DOGS
Hematocrit	%	41.5	46.0	41.5	49	45.0
Hemoglobin	g/dl	14.8	14.8	13.6	16.5	16.0
Erythrocytes	10 ⁶ /mm ³	7.7-12.5	7.2-9.6	4.5-7.0	6.8-12.2	4.5-8.0
RBC diameter	microns	6.6	6.8	7.0	6.1	7.1
Leukocytes						
Lymphocytes	%	69	73	39	45	21
Neutrophils	%	25	22	46	49	68
Monocytes	%	3.8	2.1	8.1	1.15	5.4
Eosinophils	%	1.9	2.1	2.0	3.4	5.0
Basophils	%	0.6	0.7	5.0	0.4	0.8
Heart rate	beats/min	163	94	205	225	120
Blood volume	ml/kg	78	58	60	60-80	79

《非売品》

CRJ LETTERS Vol.1 No.2

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：昭和63年10月20日

発行所：日本チャールス・リバー株式会社

〒222 横浜市港北区新横浜2-3-8

東伸24 新横浜ビルB-4 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：株式会社ティ・ティ・アイ



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 ☎045(474)9350 ファックス045(474)9351
輸入動物 ☎045(474)9333 ファックス045(474)9341