

●トピックス

「近交系ウサギ」～感染症研究に果たす役割



微生物学講座 教授
瀬戸 昭

動物実験は医学の研究に不可欠であり、従って実験動物は医学の進歩に極めて重要な役割を果たしているといえる。

滋賀医科大学の動物施設では、世界でもめずらしい実験用ウサギ「近交系ウサギ」が飼育されているが、アメリカの研究所から譲り受けたこのウサギを長年飼育して、感染症研究に取り組んできた微生物学講座の瀬戸昭教授にお話をうかがった。

兄妹交配を20代以上繰り返した希少な実験用ウサギ

先生はたいへんめずらしいウサギを飼育しておられるそうですね。

めずらしいと言うより貴重なと言ったほうがいいと思いますが、世界中を探しても滋賀医科大学の動物施設にしかないウサギを飼育しています。

23年前にアメリカから輸入した二つがいのウサギの子孫ですが、アメリカではその後この系統のウサギは途絶えてしまい、現在では私のところにしかいません。

なぜ、そのウサギが貴重なのですか。

このウサギが長い年月をかけて作り出された近交系ウサギだからです。同様のウサギを作り出すとすれば50年の歳月が必要ですし、まったく同じウサギは二度と作ることができません。絶滅危惧種のウサギを保護しているような気持ちで飼育しています。

ウサギとはどのようなウサギですか。

一言で言えば、兄妹交配を20代以上重ねたウサギのことです。同じ両親から生まれたウサギは、外観はいくら似ていても遺伝子組成では50%しか同じではありません。一卵生双生児の場合には遺伝子組成はまったく同じですから遺伝子の相似の度合は100%で、この相似度を血縁係数は50%とすると、兄妹の血縁係数は50%となります。

この兄妹をかけ合わせて生まれた仔ウサギは共通な50%の遺伝子に加えてさらに共通の遺伝子を持つことになり、血縁係数60%となります。兄妹交配を代々繰り返していくと血縁係数はどんどん上昇していき、100%に近づきます。つまり遺伝子組成が限りなく同一に近づくというわけです。この操作を近交化といって、近交化された系統のウサギを近交系ウサギと呼んでいます。

マウスやラットでは国際的に、血縁係数が99%を超えたものを、言い換えると兄妹交配を20代以上行ったものを近交系と呼ぶことになっていますが、ウサギではこのような国際的な規定はありません。なぜかと言うと、ウサギの近交化はマウスやラットに比べてひじょうに難しく、20代にわたって兄妹交配できた例がほと

んどないからです。

なぜウサギでは近交化が難しいのでしょうか。

理由はわかっていません。

ウサギの近交化を手がけた研究者によると、ウサギは兄妹交配を重ねていくと10代目を過ぎた頃から産仔数が減少し、死産が増えるとともにいろいろな感染症にかかりやすくなり、20代に達するのは容易ではないということ。動物一般に見られる近交退化と呼ばれる現象だそうですが、ウサギよりさらに大きな動物ではこれまで近交系動物はできていないということ。

先生のウサギはその希な成功例の一つというわけですね

その通りです。しかし成功させたのはアメリカの研究者達で、現在のその系統を維持しているのが私であるということ。

1952年にアメリカのジャクソン研究所で近交化が開始され、3人の研究者の手を経て1969年に近交系ウサギの系統として完成しました。私が系統維持を始めたのは1978年で、その後今までの23年間も兄妹交配を続けていますので、近交化はさらに進んでいることになりました。

たと同じウサギは二度と作ることができません。絶滅危惧種のウサギを保護しているような気持ちで飼育しています。

近交系

近交化によって作り出されたヒトの病気のモデル動物

近交系ウサギを作り出すことがたいへんことはよくわかりましたが、そのようなご苦労をされてまで、どうして近交系ウサギが必要なのですか。

動物を用いた医学研究では、正常な動物に何らかの処置をほどこして、それに対する生体の反応を観察します。たとえば新たに開発したワクチンをウサギに接種して効果を検討しようとする場合、遺伝的に整一でない一群のウサギを用いると、ウサギ個体間で反応のばらつきが大きくなり、効果を正しく判断することができなくなります。反応を解析しようとしても遺伝的バックグラウンドの違いが障害となつて十分な解析ができません。

また、近交化することによって特定の病気をコンスタントに発症する系統や、しにくい系統を作ることができ、このような系統の動物を使ってヒトの病気の研究を行うことができるようになります。

たかさんの系統があるマウスやラットでは、生まれつき糖尿病になりやすい系統、白血病になりやすい系統、てんかん発作を起こしやすい系統などいろいろあり、それぞれヒトの病気のモデル動物として研究に用いられています。

どうして近交系の系統がたくさんあるマウスやラットではなくて、ウサギでなければいけないのですか。

医学研究では動物種を選択がひじょうに重要です。選んだ動物種によって研究が大きく制約を受けるからです。研究テーマによっては特定の動物種でなければいけない場合もありますが、多くの場合それぞれの動物種を用いる利点と欠点を考慮したうえで決定します。ウイルスや細菌の感染症の研究では、感染しない動物種を使うことはできません。

利点と欠点はどの動物にもありますが、現在ではほとんどの場合マウスが決定的に利点が多いと思います。研究の途中で動物種を変えたほうが有利だと思われることもありますが、一度実験がスタートすると、途中で不都合が生じたとしても動物種を変更することは容易ではありません。それまでに蓄積した試薬やデータを捨てて、ゼロからの再出発になるからです。

先生はなぜウサギを選ばれたのですか。

私がウサギを用いて研究を始めたのはもう35年も前のことで、ウ



滋賀医科大学で飼育されている近交系ウサギ

サギの抗体産生で発見された重要な現象を解析するためでした。この研究テーマは留学先の先生に与えられたものでしたし、これはウサギでしか見られない現象でした。帰国後もこの研究テーマを続けましたが、近交系ウサギを用いなければ実験のできない問題にぶつかると、近交系ウサギをアメリカから

幸いウサギには古くからパピロマウイルスと呼ばれる癌ウイルスが知られていて、私の専門の免疫学的立場からもひじょうに興味のある問題が未解決で残されていました。近交系ウサギはこの問題へのアプローチに役立つことになったわけです。

期待される免疫不全症の研究への利用

先生が興味を持たれた問題とはどんな問題でしょうか。

パピロマウイルスというのは、「いぼ」ウイルスのことです。「いぼ」は治療しなくてもいつの間にか自然

輸入することになったわけです。

現在はウイルス感染症の研究をされているとうかがいましたが。

私が留学から帰国してまもなく、教室に新しい教授が着任され、この教授の専門が癌ウイルス学だったことから、私自身は二足のわらじで研究をすることになりました。

に治ってしまう場合がよくあります。同じことがウサギの「いぼ」ウイルス感染でもよくみられます。ふつうのウサギですと自然に治るウサギと治らないウサギがいて、なぜすべてのウサギで同じようにならないのかは不明だったのですが、私の興味をひいたのはこの問題でした。

近交系ウサギは遺伝的に整いなわけですから、パピロマウイルス感染に対する反応もみんな同じはずですね。

私のウサギでは自然治癒するものはまったくありませんでした。ですから、このウサギにいろいろなワクチンを試みて有効なワクチンを探しました。その結果、最近になってようやく有効なワクチンが見つかり、現在はこのワクチンがどうして有効に働くのかを調べているところです。自然治癒の可能性のあるふつうのウサギを使っていたのでは、このワクチンがほんとうに有効かどうかははっきりしなかったでしょう。

ウサギの「いぼ」ワクチンの研究を、今後どのように展開していくかおつもりですか。

ウサギの「いぼ」は自然治癒しない場合、これを放置すると半年から一年あまりで癌になります。ヒトの「いぼ」はほとんどすべて良性で

癌になることはまずありません。しかし、ヒトのパピロマウイルスの中には子宮腔部の粘膜に感染して前癌病変を誘発し、これが癌化して子宮頸癌になるものがあります。この型のパピロマウイルスに対してはワクチン開発が重要な課題だと思います。私のウサギがこのワクチン開発に役立てばと願っているところです。

それ以外に近交系ウサギがモデル動物として用いられている例はありますか。

20年ほど前のことですが、日本で成人T細胞白血病ウイルスが発見されたとき、この白血病のモデルとなる動物探しが行われました。マウスやラットと比べて、ウサギはこのウイルスにひじょうに感染しやすかったことから、近交系ウサギならばあるいは白血病の発症にまでいたるのではないかとということで、私のところに実験依頼がきました。ウサギの繁殖がようやく軌道に乗りはじめたところで、論文もまだ発表していなかったのですが、どうして探し当てられたのだらうと意外でした。さらに実験の結果、ウサギが白血病を発症したときにはほんとうに驚きました。

このウサギの有用性が思いがけないことから明らかになったことがもう一度ありました。このウサギに単純ヘルペスウイルスの弱毒株を注射して免疫反応をみていたときに、ウサギが瘻れん発作を起こして死亡することがあるのに気付きました。単純ヘルペスは私達のほとんどが潜伏感染しているウイルスで、疲労したときに口内炎を起したり、口唇に水泡を作ったりするウイルスで、通常は恐いウイルスではありません。死亡したウサギはヒトでも希に見られるヘルペス脳炎を起していたのです。ふつうのウサギではこんなことはありません。

近交系ウサギは今後どんな研究に役立っていくのでしょうか。

パピロマウイルス、成人T細胞白血病ウイルス、単純ヘルペスウイルスのいずれの場合にも、近交系ウサギの応答がふつうのウサギとは違うことがはっきりしたわけ

です。今後はどのようにしてやれば、ウイルス感染に対して抵抗力の弱いこのウサギに抵抗力をつけることができるのか、ふつうのウサギには有効なワクチンがこのウサギには無効だとすれば、どつすればよいかといったことを考えてみたいと思っています。



アメリカの野ウサギ（ワタノウサギ）のあいだで伝播する「いぼ」。表面が角質化して角のように見える。なお、この写真はウサギ用ネックレスをはめて撮影されたものです。

いまヒトの感染症の中で最も緊急を要する問題は何と言ってもエイズ（後天性免疫不全症候群）です。世界中で五千万人の感染者がいると言われ、未だに予防ワクチンの開発に成功していません。

生まれつき抵抗力の弱いこの近交系ウサギが、エイズ患者を含めた感染症にかかりやすい免疫不全の人々のために、役立ってくればと願っています。