Genetical Analysis and Characterization of a New Mutant, Black Tremor Appearing in the Syrian Hamster

Makoto MIZUTANI, Yasutomi KATSUIE, Hidehiko UMEZAWA
and Shigemi KURAMASU

*Nippon Institute for Biological Science, Laboratory Animal Research Station,
Kobuchizawa, Yamanashi 409-16, Japan*

(Received 22 October 1985/Accepted 4 December 1985)

A black coat-color mutant with tremor was discovered in babies of 61 generations of an inbred strain APG of Syrian hamster which had been maintained in the Nippon Institute for Biological Science, Laboratory Animal Research Station. The genetical analysis by matings between four inbred strains which had different genes in the E and B loci and four mutant strains which were introduced the mutant gene into the four inbred strains and characterization were carried out on the mutant. The results obtained are summarized as follows: 1) The mutation occurred in a different locus with E and B loci. 2) The mutant was controlled by an autosomal recessive gene designated as "*bt*", and it was thought that both tremor and black coat-color were the pleiotropic effect of *bt* gene. 3) At least one *E* gene in the E locus was necessary for the appearance of black coat color. Therefore, the coat-color remained cream in *ee* (cream) hamsters showing only trembling. 4) The degree of blackness of the coat-color of *EE* hamsters differed from *Ee* ones. The former was darker than the latter. 5) The mutant may be a useful animal model for studying abnormal myelogenesis and biosynthesis of melanin.

シリアンハムスターに出現した振戦を伴う黒毛色ハムスター (black tremor) の特性およびその遺伝子分析

水谷 誠・勝家康富・梅沢英彦・倉益茂実

財団法人日本生物科学研究所付属実験動物研究所

シリアンハムスターの毛色に関するミュータントには、常染色体上の優性あるいは劣性遺伝子により支配されているものがある。前者には lethal gray [6], umbrous [19], anophthalmic white [17], ashen [10], white band [14], dominant spotting [7] などがあり、後者には juvenile gray [10], brown [13], acromelanin albino [16], dark gray [4], cream [15], frost [9], jute [12], ruby eye [15], rust [20], pinto [5], pie-

bald [1] などがある。また、性染色体上の優性遺伝子により支配される tawny [11], tortoiseshell [18], mottled white [2] などもある。一方、振戦あるいは神経異常を示すミュータントには、常染色体上の劣性遺伝子により支配されている spontaneous seizures [21] および quaking [10] がある。

本報告には、日本生物科学研究所付属実験動物研究所において維持されている近交系 APG 系の全兄妹交配61

Table 1. Characters of 8 strains of Syrian hamster

Strain	Genotype of E and B loci	Characters			
		Coat-color	Eye-color	Ear-color	Tremor
APG	<i>EEBB</i>	golden	black	black	no
ACN	<i>EEbb</i>	cinnamon	red	white	no
CBN	<i>eeBB</i>	cream	black	black	no
CN	<i>eebb</i>	cream	red	white	no
B	<i>EEBB</i>	black	black	black	yes
ACB	<i>EEbb</i>	dark cinnamon	red	white	yes
CBB	<i>eeBB</i>	cream	black	black	yes
CNB	<i>eebb</i>	cream	red	white	yes

代において出現した振戦を伴う黒毛色の新しいミュータント (black tremor) に対して遺伝子分析および特性の検索を行なったので、その成績を記載する。

材料と方法

ハムスター：交配実験および特性の検索に用いたハムスターは、毛色に関する遺伝子座の E および B 座位の異なる APG, ACN, CBN および CN の 4 近交系ならびにこれら 4 近交系と同じ毛色の個体へミュータント遺伝子を導入し、3 代以上兄妹交配を行ない、正常個体あるいは異なる毛色の個体の出現しないことを確認した後の B, ACB, CBB, および CNB の 4 ミュータント系である。これら 8 系統の毛色、眼色、耳色および振戦の有無を Table 1 に示す。

種々の交配によって得られた子におけるミュータント個体と正常個体の判定法：生後 3 週齢時に毛色あるいは振戦の有無により判定した。分類は外見上 APG 系と同じ特徴をもつ個体は APG type, B 系と同じ特徴をもつ個体は B type などに行い、遺伝的解析に用いた。なお、クリーム色においては、Table 1 から明らかなように、毛色の黒色化がみられないため分類は振戦の有無により行った。また、Table 1 に示す 8 系統の毛色以外に、B type あるいは ACB type のなかで、黒色化の程度の軽い個体がそれぞれ出現したので、これらは BH および ACBH type として分類した (Fig. 1 および 2)。

成績および考察

1. black tremor の出現の経過とその特性およびミュータント系の育成：近交系 APG 系の 61 代において、

振戦を伴う黒毛色ハムスターの雄 1 匹が出現した。この雄と同腹の雌との交配によって得た black tremor 雌は子を哺育しなかったが、その原因は不明であった。このため、他の近交系 ACN 系の雌との間で交配を行い、哺育能力を有する black tremor 雌を得た。さらに、この雌から得られた子を起源として、4 種の異なる毛色を有する個体へミュータント遺伝子を導入し、4 ミュータント系 (B, ACB, CBB および CNB) を育成した。

振戦は聴覚あるいは視覚などの刺激によりおこり、2 週齢頃から観察可能で、3 週齢頃が最も激しかった。振戦は老齢時にはめだたなくなった。また、6～8 週齢頃から出現した 4 肢の伸展を伴う起立不能の脱力状態の時には認められなかった。

毛色は Fig. 1 に示すように B 系では喉頭部あるいは腹部正中線にそって白毛色が出現したほか、他はすべて黒毛となった。ACB 系では全体が黒色がかった茶色となった (Fig. 2)。これに対して、CBB 系および CNB 系では毛色の黒色化はみられなかった (Fig. 3)。なお、後述するように黒色化の程度は E 座位が EE ホモ個体 (B あるいは ACB type) と Ee ヘテロ個体 (BH あるいは ACBH type) とでは異なり、ホモ個体において黒色化の程度が激しかった (Fig. 1 および 2)。

毛色を黒色化するミュータントには umbrous [19] が報告されているが、振戦の有無および遺伝様式などの点で、ここに報告した black tremor とは異なる。他方、神経異常を示すミュータントには spontaneous seizures [21] および quaking [10] がある。black tremor の振戦は後者のそれに類似しているが、前者のそれとは全く異なる。さらに、black tremor の繁殖能力が正常である点および black tremor を仰臥させた場合、すぐに正常位に復し得る点では quaking と異なる。quaking の毛色に関する報告はみあたらないが、この点において

Fig. 1. Typing of hamsters by coat color.
From left to right: B type, BH type and APG type.

Fig. 2. Typing of hamsters by coat color.
From left to right: ACBH type, ACN type and ACB type.

Fig. 3. CBB on the right and CBN hamster on the left.
They are indistinguishable by their coat color.

Table 2. Types of progenies obtained by various matings

Mating male×female	No. of tested	No. of progenies obtained in types							
		APG	ACN	CBN	CN	B	ACB	CBB	CNB
B×APG	6	6	0	0	0	0	0	0	0
B×ACN	14	14	0	0	0	0	0	0	0
B×CBN	17	17	0	0	0	0	0	0	0
B×CN	33	33	0	0	0	0	0	0	0
APG×CNB	8	8	0	0	0	0	0	0	0
F ₁ (B×APG)×B	11	4	0	0	0	7	0	0	0
F ₁ (B×ACN)×B	10	5	0	0	0	5	0	0	0
F ₁ (B×CBN)×B	15	8	0	0	0	7	0	0	0

Table 3. Types of progenies obtained by the mating of F₁(B×CN)×F₁(B×CN)

Mating male×female	No. of tested	No. of progenies obtained in types									P
		APG	ACN	CBN	CN	B	BH	ACB	CBB	CNB	
F ₁ (B×CN)×F ₁	266	114	37	50	10	14	18	8	10	5	>0.05

も異なるように思われる。

black tremor のそれと類似の振 戦を呈するミュータントが、マウスではすでに報告されており, shiverer, quakingあるいは jimpy と称され, いずれも中枢神経系のミエリン形成不全症とされている [3]。black tremor においても中枢神経系のミエリン形成異常が観察されており [8], 疾患モデル動物として期待されている。しかも, 上述のマウスのミュータントと異なり, 振戦とともに毛色の黒色化がおこることは興味のある点である。

2. black tremor の遺伝子分析: B 系の雄と APG, ACN, CBN および CN の各近交系の雌との交配, ならびに APG 系の雄と CNB 系の雌との交配の結果を Table 2 に示す。B 系雄と 4 近交系の雌との交配からは APG type のみが, それぞれ 6, 14, 17 および 33 得られた。APG 系雄と CNB 系雌との交配からは雄 2 および雌 6 合計 8 匹の APG type のみが得られた。これらの結果は, black tremor が E あるいは B 座位における突然変異ではないことを示している。また, APG 系雄と CNB 系雌との交配によって APG type のみが得られたことは, black tremor が性染色体上ではなく, 常染色体上の劣性遺伝子により支配されていることを示している。

F₁ (B×APG)×B, F₁ (B×ACN)×B および F₁ (B×CBN)×B の各もどし交配の結果を Table 2 に示す。APG type と B type の出現比はそれぞれ 4:7, 5:5 および 8:7 (BH type を含む) であった。つぎに F₂ においてすべての type が得られると思われた B×CN

の F₁ 同士の交配を行った。その結果を Table 3 に示す。APG, ACN, CBN, CN, B, BH, ACB (ACBH type を含む), CBB および CNB の各 type がそれぞれ 114, 37, 50, 10, 14, 18, 8, 10 および 5 匹得られた。この交配結果は, black tremor が常染色体性の単一劣性遺伝子により支配されていると仮定した場合の, 各 type の出現期待比に適合した。この遺伝子の遺伝子記号を “bt” と定めた。なお, 上述のすべての交配実験から得られた子において, クリーム色以外の毛色の黒色化と振戦は共に常に遺伝し, 両形質は “bt” 遺伝子の多面発現によると思われた。

B×CN の F₁ 同士の交配によって B type あるいは ACB type より黒色化の程度の軽い, BH type および ACBH type が得られた。このことは E あるいは B 座位に関してホモ個体 (EE あるいは BB) とヘテロ個体 (Ee あるいは Bb) とで黒色化の程度が異なることを示唆する。そこで, 子の E 座位が必ずヘテロ (Ee) になる B×CBB および ACB×CNB の交配, ならびに子の B 座位が必ずヘテロ (Bb) になる ACB×B の交配を行った。その結果は Table 4 に示すように, B×CBB からは BH type のみが 10 匹, ACB×CNB からは ACBH type のみが 12 匹得られた。他方, ACB×B からは B type のみが 13 匹得られた。これらの交配結果は, B type と BH type あるいは ACB type と ACBH type の違いが B 座位のホモ, ヘテロのためではなく, E 座位のホモ, ヘテロによるためであることを示す。

EE 個体と Ee 個体とで黒色化の程度に差異があるこ

Table 4. Effect of E and B loci on the black coat-color

Mating male×female	No. of tested	No. of progenies obtained in types			
		B	BH	ACB	ACBH
B×CBB	10	0	10	0	0
ACB×CNB	12	0	0	0	12
ACB×B	13	13	0	0	0

とは、メラニンの生合成に関与するある種の酵素が量的に異なることを示唆する。従って black tremor ハムスターは、メラニン生合成過程を研究するための動物としても利用できるものと考えられる。

要 約

日本生物科学研究所付属実験動物研究所で維持している近交系 APG 系の全兄妹交配61代において、振戦を伴う黒毛色のハムスタ (black tremor と命名) が出現した。このミュータント形質の遺伝子分析のために毛色を支配している E, B 両座位が異なる 4 近交系およびそれらと同じ毛色を有する個体へ black tremor 遺伝子を導入して育成した 4 ミュタント系を用い、種々の交配を行うとともに black tremor の特性を検索した。得られた結果は次のように要約される。1. black tremor は E および B 両座位における突然変異ではない。2. black tremor は常染色体性の単一劣性遺伝子“bt”により支配され、毛色の黒色化と振戦両形質は“bt”遺伝子の多面発現と考えられる。3. 毛色の黒色化発現には E 座位に少なくとも 1 つの E 遺伝子が必要である。このため ee (クリーム色) 個体では毛色の黒色化は発現せずクリーム色のままで、振戦のみが発現する。4. 毛色の黒色化の程度は EE 個体と Ee 個体とで異なり、前者は後者より黒色化が激しい。5. 振戦の原因と思われる中枢神経系のミエリン形成遅延症およびメラニンの生合成過程の研究用モデル動物としての可能性が考察された。

本研究の一部は文部省科学研究費一般研究 B (604800 90) によって行われた。

文 献

- [1] Foote, C. L. (1949). A mutation in the golden hamster. *J. Hered.*, **40**, 100-101.
- [2] Magalhaes, H. (1954). Mottled white, A sex-linked lethal mutation in the golden hamster, *Mesocricetus auratus*. *Anat. Re.*, **120**, 752.
- [3] 御子柴克彦・塚田裕三 (1983). 脳发育障害 (行動異常) モデル動物. 実験動物ハンドブック. pp. 428-438, 長沢 弘, 藤原公策, 前島一淑, 松下 宏, 山田淳三, 横山 昭 共編, 養賢堂, 東京.
- [4] Nixon, C. W., and Connelley, M. E. (1967). Dark gray and lethal gray—Two new coat color mutations in Syrian hamster. *J. Hered.*, **58**, 295-296.
- [5] Nixon, C. W., and Connelly, M. E. (1977). Pinto—a new coat patterning factor in Syrian hamsters. *J. Hered.*, **68**, 399-402.
- [6] Nixon, C. W., Rae, W., John, H. B., and Maureen, E. C. (1969). Additional data on the dominant lethal gray in Syrian hamster. *J. Hered.*, **60**, 74.
- [7] Nixon, C. W., Rae, W., John, H. B., and Maureen, E. C. (1969). Dominant spotting: A new mutation in the Syrian hamster. *J. Hered.*, **60**, 299-300.
- [8] Nunoya, T., Tajima, M., Mizutani, M., and H. Umezawa (1985). A new mutant strain of Syrian hamster with myelin deficiency. *Acta Neuropathol. (Berl)*, **65**, 305-312.
- [9] Peterson, J. S. (1975). Frost: a coat color mutation in the Syrian golden hamster. *J. Hered.*, **66**, 102-103.
- [10] Peterson, J. S., deGroot, C. T., and Yoon, C. H. (1981). Five new mutations in the Syrian hamster: furless, furd deficiency, juvenile gray, ashen and quaking. *J. Hered.*, **72**, 445-446.
- [11] Peterson, J. S., Kirtland Coffey, A., and Yoon, C. H. (1977). Tawny: A sex-linked incompletely dominant trait in Syrian hamsters. *J. Hered.*, **68**, 131-132.
- [12] Peterson, J. S., and Yoon, C. H. (1975). Jute: A new coat color mutation in the Syrian hamster. *J. Hered.*, **66**, 246-247.
- [13] Robinson, R. (1960). Occurrences of a brown mutation in the Syrian hamster. *Nature*, **187**, 170-171.
- [14] Robinson, R. (1960). White Band, a new spotting mutation in the Syrian hamster. *Nature*, **188**, 764-765.
- [15] Robinson, R. (1955). Two mutations in the Syrian hamster. *Nature*, **176**, 353-354.
- [16] Robinson, R. (1957). Partial albinism in the Syrian hamster. *Nature*, **180**, 443-444.
- [17] Robinson, R. (1964). Genetic studies of the Syrian hamster. VI. Anophthalmic white. *Genetica*, **35**, 241-250.
- [18] Robinson, R. (1966). Sex-linked yellow in the Syrian hamster. *Nature*, **212**, 824-825.
- [19] Robinson, R. (1977). Umbrous: a dominant darkening gene in the Syrian hamster. *J. Hered.*, **68**, 328.
- [20] Whitney, R., Burns, G., and Nixon, C. W. (1964). Rust, A new mutation in Syrian hamster. *Am. Nat.*, **98**, 121-122.
- [21] Yoon, C. H., Peterson, J. S., and Corrow, D. (1976). Spontaneous Seizures: A new mutation in Syrian golden hamster. *J. Hered.*, **67**, 115-116.