Fundamental Study on Ataxic Mice (Wriggle mouse Sagami).

Kyoko MATSUI, Masakuni MUKOYAMA,
Koshin ADACHI, and Kazuya ANDO.

*National Institute of Neuroscience 4-1-1 Ogawa-Higashi-
Machi, Kodaira, Tokyo, 187, Japan*

(Received 23 July 1986/Accepted 6 December 1986)

Wriggle mouse Sagami (WMS), a newly discovered BALB/C mouse strain, is characterized by its locomotor instability, abnormal gait pattern and neck wriggling. Although the growth of WMS mice is delayed, compared with normal BALB/C mice, the brain size corresponds to the relatively smaller body weight. In gross or histological examinations no local atrophy appears in the cerebrum, cerebellum, brain stem or spinal cord. The c-GMP level in the WMS cerebellum is decreased, but the c-AMP level is normal. The ataxic gait is not improved significantly by the administration of thyrotropin releasing hormone (TRH). These results indicate that the mechanism inducing ataxia and abnormal gait pattern in WMS may be different from those in other genetically-determined ataxic mice, e. g., Rolling mouse Nagaya (RMN), PCD, Staggerer and Reeler.

運動失調マウス (Wriggle mouse Sagami) の病態に関する研究

松井京子・向山昌邦・足立皓岑・安藤一也

国立精神・神経センター，神経研究所

Wriggle mouse Sagami (WMS) は1984年大村実験動物研究所に於て近交系として維持された BALB/c 繁殖コロニーから発見された，歩行障害と不随意運動を呈する新しいミュータントマウスで，常染色体劣性遺伝の形式をとる。我々はこの WMS の病因を解明するために形態学的，行動学的，生化学的に検討した。また遺伝性運動失調マウスに甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン (TRH: thyrotropin releasing hormone) を投与すると運動失調改善効果がみられる [2] ので，WMS に対して

も TRH を投与し，運動失調に関する影響についても検討した。

供試動物および飼育環境：4～12週齢 WMS，および対照マウスとして BALB/c 系マウスを用いた。これらのマウスは温度 $24 \pm 1^\circ\text{C}$ ，湿度55～60%の環境下で飼育し，固型飼料F-1 (三協ラボサービス) に水道水を含ませた練り餌として自由摂取させた。

測定：12週齢 WMS (n=8) の体重を測定すると，WMS は対照マウスの約 70% であった (Fig. 1)。成長

Fig. 1. Body and brain weights of WMS mice. Percentages compared with normal BALB/c mice 12 weeks old.

Fig. 2. Comparison of the body weights of control and WMS mice 4, 8 and 12 weeks old (mean $\pm$ S. E.).

Fig. 3. Comparison of movements of control and WMS mice 4, 8 and 12 weeks old (mean $\pm$ S. E.).

による体重の変化を検討すると、WMS (n=7) は対照マウス (n=4) と同様に 4～8 週齢にかけて増加し、8～12 週齢にかけては明らかな変化はみられなかった (Fig. 2)。12 週齢 WMS (n=8) の脳を観察すると、特定の部位の萎縮は認められず、小脳重量、全脳 (小脳を除く) 重量は対照マウス (n=8) に比べ、それぞれ約 80, 90%であった (Fig. 1)。

病理組織学的所見：脳および脊髄をホルマリン固定、パラフィン包埋後、HE (hematoxylin-eosin), KB (Klüver-Barrera), Bodian 染色標本を作成し、病理組織学的に検索した。大脳、小脳、脳幹、脊髄のどの部位にも異常を認めなかった。

行動観察：4～12 週齢 WMS (n=7) をオープンフィールド (1 区画 10cm $\times$ 10cm, 70cm²) 上において行動を観察し、さらに 5 分毎に 30 分間にわたる移動量と転倒回数を計測し、運動失調の程度を表わす指標として転倒指数 (転倒回数/移動量) を算出した。WMS の行動は

Fig. 4. Changes in fall index of WMS mice at 4, 8 and 12 weeks old (mean $\pm$ S. E.).

緩慢で、歩行時にたびたび転倒と自力での起き上がりをくり返し、左右いずれにも転倒した。後肢を使つての立上がりは不可能で、たびたび特有な首振り運動を行ない、就寝時には体を横にし、正常な姿勢の保持が困難であった。4, 8 週齢 WMS (n=7) の移動量は対照マウス (n=4) の約 30% で、12 週齢時には約 50% であった (Fig. 3)。WMS (n=7) の転倒指数は発達とともに低下傾向を示した (Fig. 4)。

小脳 cyclic nucleotide 濃度：12 週齢 WMS (n=8～10) および対照マウス (n=10～12) にマイクロウェーブ照射 (東芝, TMW-6402A, 3.5kW 0.8～1.3秒) 後、直ちに小脳を取り出し、6% TCA (トリクロロ酢酸) でホモジナイズし、上清の TCA を水飽和エーテルで抽出除去後、ヤマサ c-GMP (cyclic 3', 5' guanosine monophosphate), c-AMP (cyclic 3', 5' adenosine monophosphate) キットで radioimmunoassay 法 [3] により測定した。WMS の小脳 c-GMP 濃度は対照マウスに比べ有意 ($p < 0.001$) な低下を示したが、小脳 c-AMP 濃度は明らかな差はみられなかった (Fig. 5)。

TRH 投与による行動薬理的検索：12 週齢 WMS (n=7) に TRH 25mg/kg あるいは対照の生理食塩水を腹腔内投与後オープンフィールド上における WMS の移動量と転倒回数を 5 分毎に 30 分間にわたり計測した。WMS に TRH を投与すると、生理食塩水投与に比べ転倒指数には明らかな差はなく、移動量は有意 ($p < 0.05$) に低下した (Fig. 6)。

我々は Rolling mouse Nagoya (RMN), Purkinje cell degeneration (PCD), Staggerer, Reeler などの遺

Fig. 5. Comparison of cerebellar concentrations of c-GMP and c-AMP in control and WMS mice 12 weeks old (mean $\pm$ S. E.).

Fig. 6. Comparison of the fall index and movements in saline- and TRH-treated WMS mice 12 weeks old (mean $\pm$ S. E.).

伝性運動失調マウスを形態学的, 生化学的, 行動薬理的に検索してきた [1, 2, 4, 5, 6]。これらの既存の遺伝性運動失調マウスと WMS の類似点は (1) 歩行時に転倒しやすいこと, (2) 小脳 c-GMP 濃度の著しい低下がみられるが, 小脳 c-AMP 濃度は正常であること, (3) RMN と同様に病理組織学的に中枢神経に異常を認

めないことなどである。相異点としては (1) WMS は他の運動失調マウスにはみられない特有な首ふり運動がみられること, (2) WMS は他の運動失調マウスにみられるような TRH による明らかな運動失調改善がみられないことである。こうした点から WMS の病態は従来の遺伝性運動失調マウスのものとは異なっていると思われ

る。

TRH は一般的にはドーパミン系を介して行動量を亢進させる作用を有するが [7], WMS はその逆に行動量が低下し, さらに Second messenger とされている [8] c-GMP 濃度の低下などから, 神経伝達物質の変動について十分考えられ, その運動障害の発現機構について今後さらに詳細な検討が必要である。

要 約

新しく発見された BALB/c 系 Wrinkle mouse Sagami (WMS) は著しい運動失調と不随意運動および行動量の低下を示す特異なマウスである。対照マウスに比べ, 大脳・小脳・脳幹・脊髄に病理組織学的異常を認めない。小脳 c-GMP (cyclic 3', 5' guanosine monophosphate) 濃度は低下したが, 小脳 c-AMP (cyclic 3', 5' adenosine monophosphate) 濃度は変化を示さない。thyrotropin releasing hormone (TRH) 投与による明らかな運動失調改善は認められず, 行動量の増加もみられない。WMS は従来から報告されている遺伝性運

動失調マウスとはかなり異なった病態を示すことから, その運動障害の発症機構が異なる可能性が推定される。

謝 辞

動物供給にご協力下さいました北里大医学部大沢伸考先生, 大村実験動物研究所大村道夫氏に深謝いたします。

文 献

- [1] 安藤一也・松井京子 (1985). 厚生省育髄小脳変性症治療剤開発研究班. 昭和59年度研究業績. 138-141.
- [2] Ando, K., and Matsui, K. (1986). TRH and spinocerebellar degeneration. Sobue, I. (Ed.) Elsevier Science Publishers BY (Biomedical Division).
- [3] Honma, M., Satoh, T., Takezawa, J., and Ui, M. (1977). *Biochem. Med.*, **18**, 257-273 (1977).
- [4] 松井京子・真野行正・向山昌邦・村本 治・豊島英徳・安藤一也 (1983). 実験動物, **32**, 13-19.
- [5] 松井京子・安藤一也 (1984). 実験動物, **33**, 465-469.
- [6] 松井京子 (1985). 実験動物, **35**, 29-33.
- [7] Miyamoto, M., and Nagawa, Y. (1977). *Eur. J. Pharmacol.*, **44**, 143-152.
- [8] 中根正樹・出口武夫 (1984). 蛋白質・核酸・酵素, **29**, 1267-1285.