***rdw* Rats, a New Hereditary Dwarf Model in the Rat**

Masao KOTO, Tsuyoshi SATO, Michio OKAMOTO,
and Jiro ADACHI

*Drug development laboratories, CHUGAI pharmaceutical Co., Ltd.
Takada 3-41-8, Toshima-ku, Tokyo 171, Japan.*

(Received 1 May 1987/Accepted 2 September 1987)

A new hereditary dwarf mutation was found in Csk: Wistar-Imamichi rat breeding colony. The mutant rats and control normal rats were studied with clinical, genetical and histological examination. The result showed that the present mutation was inherited in autosomal recessive trait (gene symbol; *rdw*) and was provoked with the hypoplasia of pars distalis (anterior pituitary), in particular the secretory cells of GH, PRL and TSH. The characteristics of the present mutant (*rdw*) was very similar to *dw* mouse, and was useful for endocrinological research as an animal model of human pituitary dwarfism.

新しい遺伝性侏儒症モデルラット (*rdw*)

古藤正男・佐藤毅司・岡本道生・安達二郎

中外製薬開発研究所

先天性侏儒症のモデル動物として、マウスでは Snell's dwarf(*dw*)[17], Ames dwarf(*df*)[16], Pigmy(*pg*)[9], Little(*lit*)[5] 等があり、内分泌研究の好材料として活用されている。とくに Snell's dwarf(*dw*) は 1929 年に発見されて以来、その病態はもちろんのこと病態と関連する内分泌領域についても多くの研究がなされている。また、Snell's dwarf(*dw*) や Ames dwarf(*df*) は胸腺退縮や免疫不全がみられることから胸腺免疫系に関する研究材料としても注目されている [19]。

一方、ラットでは 1935 年に *dw-1* [11], 1939 年に *dw-2* [22] が発見されているがこれらの系統に関してのその後の報告はない。最近、大熊らにより Sprague-Dawley 系から GH 単独欠損侏儒症のラット (*dr*) が見いだされている [13-15]。

当研究所で 1960 年より維持している Csk: Wistar-

Imamichi 系ラットクローズドコロニーの一腹から同腹子 7 匹の中に極端に体型の小さい個体 4 匹を発見した。両親および正常同腹子同士の交配により同様のラットが出現し遺伝性の侏儒症と思われた。そこでその発症を遺伝的に固定して、新しい侏儒症モデルラットを作出し、*rdw* 系と命名した。

本報告はこれまでに得られた成績をまとめ、本ラットにおける発育成長と遺伝様式および組織所見について報告するものである。

材料と方法

動物: *rdw* 系の発症個体および正常同腹個体を用いた。また交配実験には F344/DuCrjCsk 系を用いた。
飼育条件: 動物はカンナ屑を敷いたポリカーボネイト製

ケージ (265×425×160mm) に 1~5 匹を収容して、市販固形飼料 (日本クレア: CE-2) および水道水と井戸水の混合水を不断に与え、温度 $24 \pm 2^\circ\text{C}$ 、湿度 50~60%、5 時点灯 19 時消灯に設定された動物室で飼育した。正常個体は生後 3 週齢、侏儒症個体は生後 5 週齢にて離乳した。

体重測定及び観察: 入墨またはピクリン酸で個体識別し、21 日齢までは毎日、その後 15 週齢までは週 1 回体重を測定した。また、次週までの増加体重を前週の体重で除して 100 を乗じて週当りの体重増加率 (%) を算出した。また、上下両切歯の萌出、左右両側の開眼、膈開口について毎日観察した。これらの項目が確認された日齢についての有意性の検定には t 検定を用いた。

化骨成熟度: 5~11 の各週齢で左後肢を X 線撮影して比較した。X 線撮影には軟 X 線撮影装置 (SOFRON: SRO M50C) および軟 X 線撮影用フィルム (Fuji FG) を用い、電圧 40kVp、電流 4mA、距離 40cm、露出 1 分の均一条件下で撮影した。

臓器重量: 10 週齢において放血と殺後解剖し、主要臓器を秤量した。比体重値を算定し、正常例の比体重値を 1.00 としたときの侏儒症例のそれを比体重係数として算出した。

組織学的観察: 5 週齢、15 週齢、25 週齢の発症個体および正常同腹個体の雌雄各 1 例から内分泌系臓器、主要臓器、後肢関節を採取し、10% ホルマリンまたはホルマリン固定液で固定した。後肢関節については脱灰を行っ

た。常法に従ってパラフィン包埋した後、 $5\mu\text{m}$ の薄切片を作成し、H-E 染色の他必要に応じてアザン染色、PAS 染色等の特殊染色を行った。また、15 週齢については下垂体の内分泌細胞同定の為、ヒト用酵素抗体法染色キット (PAPKIT K514, 517) を用いて PAP 法 [19] による酵素組織化学的染色を行うとともに、下垂体を 2.5% グルタルアルデヒド、オスミウム酸による 2 重固定後、エポン樹脂に包埋したのち超薄切片を作製し、酢酸ウラニウム、クエン酸鉛の 2 重電子染色を行い、電子顕微鏡 (日本電子: JEM: 100S) による観察を行った。

生殖能力: 雌の侏儒症個体 5 匹について膈開口後、膈スメアを採取して発情前期像を示した日に正常な雄と同居させた。雄の侏儒症個体 6 匹については膈インピーダンス法 [10] により交配適期と判定された正常な雌と同居させた。また侏儒症同士においても同様に同居させ、侏儒症個体の生殖能を検討した。これらの検査は 15 週齢以後において実施した。

交配実験: 雄の侏儒症と F344/DuCrjCsk 系およびその F1 を用いて交配実験を行った。それぞれの交配による発症個体の出現率についてはカイ二乗検定により検定した。

成 績

3 腹から得られた侏儒症例 10 匹と正常例 76 匹の生後 21 日齢までの体重を Fig. 1 に示した。侏儒症個体を各

Body weight of 10 dwarf and 16 normal rats (3 litters) were measured. Body weights of the dwarfs (●) tend to be light at birth and fall below the range of body weight of normal rats (hatched) after one week of age.

Fig. 1. Body weight of dwarf rats during the first 21 days of life.

プロットで示し、侏儒症が発症した腹の正常腹子の体重域を階段状に示した。なお21日齢までは体重に性差がみられなかったことから雌雄別にはしなかった。侏儒症個体は1日齢では同腹子の中で低い体重傾向を示し、正常同腹子体重域の下限付近にあった。2日齢より正常同腹子体重域を下回る個体が見られ始め、14日齢以後では全ての侏儒症個体が正常同腹子体重域の下限以下になり、その後正常個体との体重差は広がった (Fig. 1)。1~15週齢までの侏儒症と正常例の平均体重推移を Fig. 2 に示した。侏儒症の正常例に対する体重の割合は、3週齢で雄59%, 雌57%, 4週齢で雄30%, 雌33%, 6週齢で雄23%, 雌26%, 10週齢で雄35%, 雌38%, 15週齢で雄41%, 雌46%であった。雄では2週齢から、雌では3週齢からそれぞれ正常例との間に有意な差が認められた。また体重に性差が認められるのは正常例では4週齢からであったが、侏儒症では8週齢からであった (Fig. 2)。

1週齢から11週齢までの侏儒症と正常の週当りの体重増加率を Fig. 3 に示した。1~2週齢における侏儒症の体重増加率は正常例とほとんど差がなかったが、その後正常例では3~4週齢における雄115%, 雌82%を最高に2週齢から5週齢にかけて増加率が大きいのに対し、侏儒症ではほとんど増加しなかった。しかし、正常例の体重増加率が下降している6~7週齢あるいは7~8週齢において比較的大きい増加率を示しており、その増加率は雄の6~7週齢で56%, 雌の7~8週齢で30%であった (Fig. 3)。

Average body weights are shown at each age in weeks. Dwarfs are significantly lighter than normal rats after 2 weeks of age in males and after 3 weeks in females. A significant sexual difference in body weight appears after 4 weeks of age in normal rats, and after 8 weeks in dwarfs.

Fig. 2. Growth curves in normal and dwarf rats.

The growth rate is high at 3 to 5 weeks of age in normal rats. But in dwarf rats, it is moderate at 6 to 7 weeks of age compared with the low rate at 3 to 5 weeks of age.

Weekly growth rate (WGR): (Body weight-body weight 7 days before)/Body weight 7 days before. The marks show the average of individual WGR of 10 rats in each group.

Fig. 3. Weekly growth rate.

切歯の萌出、開眼、膈の開口が認められた日齢を Table 1 に示した。正常例と侏儒症のそれぞれの項目について、認められた日齢の範囲と平均を示した。切歯の萌出が認められたのは正常例が11~14日齢、平均11.7日齢であるのに対し、侏儒症は13~18日齢、平均15.2日齢であり、3.5日の遅延が認められた。同様に開眼にも3.5日の遅延がみられ、膈の開口は侏儒症で33~41日齢と範囲が大きく平均日齢で6.2日の遅延が認められた (Table 1)。

15週齢の雄の侏儒症個体 (右) と正常同腹雄 (左) を Fig. 4 に示した。侏儒症個体は一見して体形が小さく、

Table 1. Incisor eruption, Eyelid opening and Vagina opening.

Item	Normal			Dwarf		
	n	range ^a	mean ^a	n	range	mean
Incisor eruption	6	11-14	11.7	6	13-18	15.2
Eyelid opening	19	14-17	16.6	14	19-21	20.1
Vagina opening	8	29-34	30.8	5	33-41	37.0

a: age in days.

Fig. 4. Male dwarf (right) and normal litter mate (left) at 15 weeks of age. The dwarf shows small body size and has soft hair and a short thin tail.

被毛は剛毛とはならず、細く柔らかであった。また、尾は細く短かった (Fig. 4)。

5 週齢と10 週齢における正常例と侏儒症の左後肢の X 線像を Fig. 5 に示した。侏儒症では化骨成熟が著しく遅延しており、5 週齢では足根骨、膝関節は未発達であった。10 週齢の侏儒症の骨端核化骨成熟度合は、正常例の 5 週齢と同程度の状態にまではなっていたが、骨体部の

The ossification of the osteoepiphysis in dwarfs is immature and decreased absorption of X-ray appears in the diaphysis (long born). The maturation of dwarf bone at 10 weeks of age is nearly equal to that of the normal rat at 5 weeks of age.

Fig. 5. X-ray photographs of the left hind-limb of dwarf and normal rats at 5 and 10 weeks of age.

X 線吸収は低かった (Fig. 5)。

10 週齢における主要臓器の重量を Table 2 に示した。侏儒症の主要臓器の重量はほとんどが正常例の 40~60% 程度であり、比体重係数は 1.00 前後であった。しかし、大脳と精巣の重量は正常例と同程度であり、比体重係数もそれぞれ 2.20, 2.41 と大きかった (Table 2)。

Table 2. Body weight and organ weight of Dwarf/Normal rats at 10 weeks of age.

	Dwarf						Normal						coefficient of ROW ^{c)}
	female(13) ^{a)}			male(14)			female(12)			male(10)			
Body Weight(g)	101	±	10 ^{b)}	126	±	10	256	±	19	364	±	14	
Organ Weight(mg)													
Brain	1472	±	64	1526	±	96	1804	±	66	1921	±	55	2.20
Pituitary	5.6±	1.5		6.1±	1.1		12.9±	1.6		10.4±	0.9		1.48
Thyroid	17.1±	3.5		18.3±	3.5		27.5±	4.1		41.6±	3.5		1.36
Thymus	168	±	24	224	±	31	357	±	50	547	±	115	1.26
Heart	313	±	22	409	±	54	826	±	52	1190	±	67	0.99
Liver	5141	±	776	6156	±	1097	15444	±	1312	22618	±	1514	0.82
Spleen	223	±	30	291	±	40	629	±	52	893	±	312	0.92
Kidneys	953	±	113	1269	±	180	2353	±	253	3776	±	257	1.00
Adrenals	33.5±	4.4		30.2±	3.6		83.0±	18.6		75.3±	12.8		1.09
Ovaries	57	±	18				122	±	17				1.17
Testes				2550	±	982				3109	±	144	2.41
Epididymides				285	±	43				772	±	67	0.67
Vent. Prostate				200	±	89				517	±	59	0.77
M. Gastrocnemius	496	±	90	594	±	101	1411	±	161	1718	±	545	0.89

a: Number of rats.
b: mean ± S. D.
c: dwarf ROW/normal ROW (ROW: relative organ weight).

In norml tissue, many large follicles containing colloid substance appear (left). In dwarf, there are numerous small follicles, but no colloid substance in these follicles (right).

Fig. 6. Thyroid glands at 5 weeks of age (HE stain).

組織学的検査の結果、5週齢において侏儒症例の骨成長部、下垂体前葉、甲状腺、精巣で正常例とは明らかな差異が認められた。副腎をはじめ卵巣、副生殖腺、肝、腎ほか主要臓器は正常例と差がなかったため、15および25週齢における観察は前述の差異の認められた箇所についてのみ行った。

長骨骨端の骨成長部は、5週齢では正常例に比べ軟骨増生帯の幅が狭く、骨化核の化骨は遅延し、骨稜は未発達で骨芽細胞も少なかった。15週齢でも同様の所見であったが、25週齢になると正常例では軟骨増生帯の幅が狭くなり骨成長の終了を示していたのに対し、侏儒症例では幅が広がっており未だ骨成長途上であることを示していた。

下垂体前葉は、5週齢では正常例が多数の酸好性細胞および塩基好性細胞から構成されているのに対し、侏儒症例のそれはほとんど色素嫌性細胞からなり、一部散在性に少数の酸好性細胞、塩基好性細胞を認めるにとどまった。侏儒症では15週齢になると5週齢に比べ塩基好性細胞は明らかに増加していたが、酸好性細胞の増加はほとんどなかった。25週齢でも15週齢時と同じであった。

甲状腺は、5週齢では正常例が胞内にエオジン好性コロイドを豊富に認め、既にサイロキシン(T₄)分泌を行っている像を示していたのに対し、侏儒症では胞構造は見られるものの、全体に小型のものからなり内腔に分泌物はほとんど認められなかった(Fig. 6)。

精巣は、正常例では5週齢で既に精子形成が成されていた。これに対し、侏儒症では精細管の直径が小さく、精細胞は第2精母細胞の段階にとどまり、精子形成は認められなかった(Fig. 7)。15週齢になると、精子形成がかなりの精細管で認められるようになった。しかし、内腔がやや拡張し精子形成が認められない精細管も見られた。25週齢でも同様の所見であった。

15週齢での下垂体前葉の酵素組織化学的検討の結果、成長ホルモン(GH)、プロラクチン(PRL)、甲状腺刺激ホルモン(TSH)の陽性細胞は、侏儒症例では正常例に比べ明らかに少なかった(Fig. 8)。下垂体前葉細胞100個当りの各種ホルモン陽性細胞数をTable 3に示した。GH、PRL、TSHの陽性細胞数は、侏儒症例では正常例に比べ明らかに少なく、GH、PRLは雄の方がより少なかった。副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)陽性細胞数は、

Pictures show normal tissue on the left and dwarf on the right. In dwarf, the diameters of the seminiferous tubules are decreased and the spermatogenesis is halted at the secondary spermatocyte stage. Spermatids and spermatozoa are not found at 5 weeks of age, but appear after 15 weeks of age.

Fig. 7. Seminiferous tubules of testes at 5 weeks of age (HE stain).

Table 3. Approximate distribution of anterior pituitary cell type.

Cell type	Sex	Normal(%)	Dwarf(%)
GH	Male	65.5	6.7
	Female	45.6	20.3
PRL	Male	20.0	1.0
	Female	36.1	7.1
TSH	Male	7.0	3.2
	Female	3.9	1.2
ACTH	Male	10.0	8.9
	Female	9.9	7.0
LH. FSH	Male	8.0	11.0
	Female	6.5	11.4

The distribution rates are based on observations of an area of the middle part of the anterior pituitary and was calculated as follows. <Distribution rate=Number of immunohistochemically positive cells/Total parenchymal cells>

正常例とあまり差はなく、性腺刺激ホルモン (LH-FSH) 陽性細胞数は侏儒症例の方が多傾向にあった (Table 3)。

15週齢の下垂体前葉の電子顕微鏡像を Fig. 9 に示した。侏儒症例では正常例に比べ、分泌顆粒含有細胞が少なかった。また含有している顆粒の大きさについても差異を認めた。正常例の GH や PRL 分泌細胞に見られるような直径 300～350nm 以上の顆粒を含む細胞は極めて少なく、多くは直径 200nm 位の顆粒を含有していた (Fig. 9)。

侏儒症雌の膣スミア像の検査の結果、性周期の律動が観察された。発情前期像を示した日に正常な雄と同居させたところ、全例 (5/5) において翌朝、落下した膣栓と膣内に精子を認め、交尾が成立したことを示していたが、妊娠は成立せず不妊であった。一方、雄については全例 (6/6) が生殖能を有しており、正常雌を妊娠させた。また侏儒症同士の交配では交尾したが妊娠は成立しなかった。

The pictures show normal tissue on left and dwarf on right. Note the marked decrease in the number of positive cells in dwarf.

Fig. 8. GH positive cells in anterior pituitary stained by the immunohistochemical method (PAP).

Table 4. Segregation of dwarfism in crossbreedings.

Female×Male		Number of litters	Number of pups		
			Total	Normal(%)	Dwarf(%)
Normal F344	Dwarf	2	10	10(100.0)	0(0)
F1	F1	5	71	54(76.1)	17(23.9)
F1	Dwarf	2	25	12(48.0)	13(52.0)
F1	Normal F344	2	19	19(100.0)	0(0)

F1=Normal F344 female×Dwarf male.

交配実験成績を Table 4 に示した。侏儒症の発症率は正常 F344 系と侏儒症個体の交配で 0% (0/10), F1 同士の交配で 23.9% (17/71), 侏儒症への戻し交配で 52.0% (13/25), F344 系への戻し交配で 0% (0/19) であり, 発症率に性差はなかった。

考 察

侏儒症個体は生下時より低体重傾向にあり, その後の体重増加, 特に 2～6 週齢における体重増加は正常に比べ著しく劣っていた。体重増加率からみた急成長時期の

遅延が明らかとなり, 切歯萌出, 開眼, 膈開口などの発育成長の指標についても遅延していた。また骨の成長についても遅延が認められた。後肢骨の X 線写真像において侏儒症では著しい骨端核化骨成熟遅延が認められ, 骨成長部の組織像からも同様の所見が得られたことから, 造骨期間が延長していることが判明した。すなわち, この侏儒症は単に体形が小さいというだけでなく, 発育の遅延, 延長そして不完全な形での成熟といった正常とは異なる発育成長パターンを示していると考えられた。

下垂体前葉のアザン染色光顕像で酸好性細胞の減少が認められ, 同部位の酵素組織化学的な検討において GH,

There are very few cells containing granules in the dwarf. The miniaturization of granules (under 200 nm diameter) makes it difficult to classify cell types.

Fig. 9. Anterior pituitary of normal (left) and dwarf (right) at 15 weeks of age ($\times 2000$).

PRL, TSH の陽性細胞の著しい減少が認められた。また電顕像では分泌顆粒含有細胞が減少しており、正常例の GH, PRL 産生細胞にみられるような直径 300~350 nm 以上の大型顆粒を含む細胞は少なかった。

侏儒症モデルにおける下垂体前葉の電顕的観察は *dr* ラットや *lit*, *dw* 等のマウスでの報告がある。*dr* ラットでは、GH 分泌細胞に特徴的な電子密度の高い直径 250~350nm の顆粒を持つ細胞は全く認められず、TSH 分泌細胞や Gonadotroph は正常ラットと同様に認められたとしている [15]。

lit マウスでは少数ながら GH 分泌細胞は認められ、これは正常例に比べ顆粒の直径および数が減少していたと報告されている [2]。一方、*dw* マウスでは不規則な形の細胞や星形の細胞を認めるものの、典型的な GH 分泌細胞や PRL 分泌細胞は認められず、両者の特徴を有した Somatotroph-mammotroph-like cell が見られたと報告されている [21]。本報の *rdw* ラットで得られた所見は、この *dw* マウスの報告に比較的近いものであると考えられた。*rdw* ラットでは GH 分泌細胞と思われるものがごく少数認められたのみで PRL 分泌細胞と思

われる多形大型顆粒を持つ細胞は認められず、顆粒直径からみると Gonadotroph と思われる細胞が多数を占めており、酵素組織化学的な検討結果との間に違いがみられた。これは、酵素組織化学的に GH 陽性、PRL 陽性あるいは TSH 陽性であった細胞は、これらのホルモンを産生していることは間違いないが、細胞形態としては成熟分化しきっておらず、形態からでは判別できないためと考えられた [23-28]。

近年、ラットで GH 分泌細胞の一部は PRL を同時に分泌していることが報告されており [6]、ヒトの下垂体腺腫では GH と PRL を同時に産生する mammo-somatotroph cell の存在が認められている [7]。*rdw* ラットの下垂体前葉においても、形態的に分化しきっておらず判別できない内分泌細胞がわずかながらもホルモンを産生している可能性がある。これらのことから、先に述べた一連の発育成長遅延および不全は、下垂体前葉の GH, TSH 分泌細胞の減少、分化不全に起因したものと考えられる。

甲状腺でろ胞形成不全が認められた。この変化は下垂体前葉の TSH 分泌細胞の減少に起因する二次的な変化で

Table 5. Characteristics of animal models of dwarfism.

Mutant	GH	TSH	PRL	Fertility		Reference	
				male	female		
Mouse							
<i>dw</i>	↓	↓	↓	—	—	Snell	(1929)
<i>df</i>	↓	↓	↓	—	—	Schaible & Gower	(1961)
<i>lit</i>	↓		↓	—	+	Eicher & Beamer	(1980)
<i>pg</i>	(deficiency of GH receptor activity)			variable		King	(1955)
Rat							
<i>dw-1</i>	(	unknown	)	—	—	Lambert <i>et al.</i>	(1935)
<i>dw-2</i>	(	unknown	)	—	±	Woolley <i>et al.</i>	(1939)
<i>dr</i>	↓	→	→	+	+	Okuma	(1980)
<i>rdw</i>	↓	↓	↓	+	—	present paper	

Arrows show histological or endocrinological deficiency, reduction and unchange of GH, TSH and PRL. The *rdw* rat (present study) is similar to the two mutant *dw* and *df* mice.

あり、クレチン症とは異なると考えられる。このことは、実験的な甲状腺摘出時に下垂体に出現してくる甲状腺摘出細胞 [4] が光顕、電顕ともに認められないことから明らかである。

dr ラット [13-15] では、下垂体 GH 分泌細胞の完全な欠損により成長が阻害されていると考えられているが、*rdw* ラットでは GH 分泌細胞の減少と甲状腺の発育不全すなわち T4 の産生分泌不全とが相乗的に成長に対して大きな障害を与えていると考えられる。成長におよぼす GH, T4 の影響については *dw* マウスを中心に研究が進められており、GH あるいは T4 投与の実験で T4 単独投与でも *dw* マウスはかなりの成長がみられるなどの報告がなされている [4, 19, 20]。しかしまだ不明な点も多く、GH, T4 の関連についてはさらに検討を要すると思われる。

卵巣には組織学的な異常を認めなかった。しかし、交尾しても妊娠しなかった。この雌の不妊は、血中 PRL 濃度や子宮の状態などについての詳細な検討は行っていないため、断定は出来ないが、下垂体前葉 PRL 分泌細胞の減少に起因する低 PRL 血症による着床、妊娠維持機能の不全 [8] によるものと考えられる。一方、雄は若齢期の精子形成不全や精細管内腔の拡張などの異常をみたが、10週齢における精巣重量は正常例と変わらず成熟後の生殖機能は保たれていた。この機序については不明である。

脳重量は精巣と同様に正常例のそれに近く、他の主要臓器が体重とはほぼ一致して正常例のおおよそ 40%~60% の範囲にあった中で傾向を異にしていた。最近、脳の発

達における GH, T4 の影響が注目されつつあり [13]、中枢神経発達分野でも *rdw* ラットは興味ある材料になると思われる。

dw や *df* マウスでは胸腺退縮や免疫不全が認められている。しかし、*rdw* ラットの胸腺重量は正常例の 40% 程度であったが、比体重係数は 1.26 であり、組織学的にも退縮あるいは発育不全像を認めなかった。今回の成績からだけでは胸腺免疫系について言及することはできず今後の検討が待たれる。

交配実験の結果、F344 系雌と侏儒症雄の交配による F1 では発症せず、F1 同士の交配の F2 で 23.9%、F1 の侏儒症への戻し交配で 52.0% が発症し、F1 の F344 への戻し交配では発症しなかった。この結果は、劣性単一遺伝子による遺伝であると仮定したときの理論値に矛盾しない。また発症に性差がなかったことから、この侏儒症は常染色体上の劣性単一遺伝子（遺伝子名: *rdw*）によると推察された。

過去に報告されているマウス、ラットにおける遺伝性の侏儒症モデルとの比較を Table 5 に示し、表中の矢印で GH, TSH, PRL の形態学的な証明あるいは血中濃度からの証明による欠損あるいは減少もしくは不変を示した。表からも明らかのように、本報告の *rdw* ラットは *dw*, *df* の両マウスに良く似ていると考えられ [1, 19]、ヒトの下垂体性侏儒症や汎下垂体機能低下症のモデルとして、あるいは内分泌領域の研究材料として有用性が高いと思われる。

要 約

Csk: Wistar-Imamichi 系ラットより見つかった遺伝性侏儒症 (*rdw* 系) ラットについて、臨床的、組織学的、遺伝学的検討を行った。その結果、この侏儒症は常染色体性劣性単一遺伝子 (*rdw*) によって遺伝し、下垂体前葉の内分泌細胞とくに GH, PRL, TSH 分泌細胞の減少および分化不全に起因する下垂体性のものであることが判明した。総合的に判断すると Snell's dwarf (*dw*) マウスの病態に類似していると考えられ、内分泌異常疾患モデルとして有用性が高いと思われる。

文 献

- [1] Bartke, A. (1964). Histology of the anterior hypophysis, thyroid and gonads of two types of dwarf mice. *Anat. Rec.*, **149**, 225-236.
- [2] Christensen, E., and Wilson, D. B. (1981). Fine structure of somatotrophs and mammotrophs in the pituitary pars distalis of the little (*lit*) mutant mouse. *Virchows Arch. [Cell Pathol]*, **37**, 89-96.
- [3] Dingmans, K. P. (1969). On the origin of thyroidectomy cells. *J. Ultrastruct. Res.*, **26**, 480-500.
- [4] Doherty, P. C., Bartke, A., Dalterio, S., Shuster, L., and Roberson, C. (1980). Effects of growth hormone and thyroxine on pituitary and testicular function in two types of hereditary dwarf mice. *J. Exp. Zool.*, **214**, 53-59.
- [5] Eicher, E. M., and Beamer, W. G. (1980). New mouse *dw* allele: genetic location and effects on lifespan and growth hormone levels. *J. Hered.*, **71**, 187-190.
- [6] Hoeffler, J. P., Boockfor, F. R., and Frawley, L. S. (1985). Ontogeny of prolactin cells in neonatal rats: Initial prolactin secretors also release growth hormone. *Endocrinol.*, **117**, 187-195.
- [7] Horvath, E., Kovacs, K., Killinger, D. W., Smythe, H. S., Platts, M. E., Weiss, M. S., and Ezrin, C. (1980). Mammosomatotroph cell adenoma of the human pituitary. *Proc. Elect. Micro. Soc. Am.*, **38**, 726-727.
- [8] Howe, E., Lintern-Moore, S., Moore, G. P. M., and Hawkins, J. (1978). Ovarian development in hypopituitary Snell dwarf mice. The size and composition of the follicle population. *Biol. Reprod.*, **19**, 959-964.
- [9] King, J. W. B. (1955). Observations on the mutant "pigmy" in the house mouse. *J. Genet.*, **53**, 487-497.
- [10] 古藤正男・三輪政夫・富樫 守・辻 紘一郎・岡本道生・安達二期 (1987). 腔電気インピーダンスによる4日性周期ラットの交配適期判定法, 実験動物, **36**, 201-204.
- [11] Lambert, W. V., and Sciuchetti, A. M. (1935). A dwarf mutation in the rat. A mendelian recessive character possibly due to a defect of one of the endocrine glands. *J. Hered.*, **26**, 91-94.
- [12] Lees, A., Sarlieve, L. L., Neskovic, N. M., Wintzerith, M., and Mandel, P. (1977). Changes in brain components during the development of mice homozygous for the locus "Dwarf" (*dw*). *Neurochem. Res.*, **2**, 11-25.
- [13] 大熊新一・川島正次 (1980). Spontaneous dwarf rat. (自然発症矮症ラット), 実験動物, **29**, 301-304.
- [14] 大熊新一 (1982). 遺伝性侏儒症 (ラット) p.92-95, 疾患モデル動物ハンドブック No.2., 松下 宏, 川俣順一編, 医歯薬出版, 東京.
- [15] 大熊新一 (1984). 自然発症矮症ラットにおける成長ホルモン, 日内分秘会誌, **60**, 1005-1014.
- [16] Schaible, R., and Gowen, J. W. (1961). A new dwarf mouse. *Genet.*, **46**, 896-897.
- [17] Snell, G. D. (1929). "Dwarf", a new mendelian recessive character of the house mouse. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **15**, 733-734.
- [18] Sternberger, L. A., Hardy, Jr. P. H., Cuculis, J. J., and Meyer, H. G. (1970). The unlabeled antibody enzyme method of immunohistochemistry. *J. Histochem. Cytochem.*, **18**, 315-333.
- [19] Van Buul-Offers, S. (1983). Hormonal and other inherited growth disturbances in mice with special reference to the Snell dwarf mouse. *Acta Endocrinol.*, **258**, 7-47.
- [20] Wallis, M., and Dew, J. A. (1973). The bioassay of growth hormone in Snell's dwarf mice: effects of thyroxine and prolactin on the dose-response curve. *J. Endocrinol.*, **56**, 235-243.
- [21] Wilson, D. B., and Christensen, E. (1981). Fine structure of somatotrophs and mammotrophs during development of the dwarf (*dw*) mutant mouse. *J. Anat.*, **133**, 407-417.
- [22] Woolley, G. W., Roscoe, B., and Cole, L. J. (1939). A new dwarf mutation (*dw 2*) in *Rattus norvegicus*. *Genet.*, **24**, 111.
- [23] 吉川不二夫・石川 博・野上春雄・白沢信行・屋代 隆 (1980). 下垂体前葉細胞の新しい同定 1) Gonadotrophs その1. 総合臨床, **29**, 2051-2053.
- [24] 吉川不二夫・石川 博・野上春雄・白沢信行・屋代 隆 (1980). 下垂体前葉細胞の新しい同定 2) Gonadotrophs その2. 総合臨床, **29**, 2250-2252.
- [25] 吉川不二夫・石川 博・野上春雄・白沢信行・屋代 隆 (1980). 下垂体前葉細胞の新しい同定 3) Thyrotrophs. 総合臨床, **29**, 2448-2450.
- [26] 吉川不二夫・石川 博・野上春雄・屋代 隆・白沢信行 (1980). 下垂体前葉細胞の新しい同定 4) Corticotrophs. 総合臨床, **29**, 2598-2600.
- [27] 吉川不二夫・石川 博・野上春雄・白沢信行・屋代 隆 (1980). 下垂体前葉細胞の新しい同定 5) Prolactin 細胞. 総合臨床, **29**, 2823-2825.
- [28] 吉川不二夫・石川 博・野上春雄・屋代 隆・白沢信行 (1980). 下垂体前葉細胞の新しい同定 6) Somatotrophs. 総合臨床, **29**, 2989-2991.