疾患モデル動物のあり方——私の経験から——

京極 方久

東北大学医学部

目 次

I 疾患モデルとは	IV 誘発モデルからも結構いろんなことがわかる
II 疾患モデルの利点はヒトとの共通性である	V ヒトとモデルとの相違点——外挿時の注意——
III 厚生省難病の疾患モデル班の研究から	VI <i>in vivo</i> と <i>in vitro</i>
——自然発症モデルの解析を中心に——	VII おわりに

I 疾患モデルとは

疾患モデルという言葉が最近よく使われるようになって来た。文字通りとればヒトの疾患に似た動物の病気で、普通は個体レベルのものをいう。その使用目的は病因の解明、病態の解析、さらに最近では治療法の開発、特に新薬のスクリーニングに用いられることが多い。ヒトの病気のモデルであるから、自然発症であることが望ましいが、その際、ヒトの病気と同様に、遺伝因子+環境因子+誘因という3つの因子の解析が容易でなければならない、当然遺伝的ならびに環境的に均一な動物が大量に必要になって来る。自然発症のモデルが見つからない時は、ヒトの病気から想定される原因に基づいて病気を誘発するしかないが、この際、多くの場合、動物の強いホメオスターシス（多くの場合ヒトより遙かに強い）によって病気は殆ど治ってしまう。慢性化させることは極めて難しい。ところが最近では「遺伝子導入」技術の発展に伴い、限りなく自然発症に近い、さらには人間の遺伝子を導入することによって、ヒトの病気により近い疾患モデル動物が次々と作られるようになった。トランスジェニック動物といわれるが、これからはこれらの遺伝子工学の助けを借りて疾患モデル研究に新しい展望が開かれるであろう。

う。実験動物学の新世紀といえよう。

しかしながら最近では、特にヒトの病気に似ていなくても、ヒトの病気の解析に役に立つ情報を提供してくれる動物なり、その構成細胞なども「疾患モデル」と呼ぶことがある。例えば、遺伝子の動きの根本原理の解析にはショージョーバエは極めて有力な武器だし、最近注目を浴びている細胞の計画された死 (programmed cell death) = Apoptosis (アポプトosis) の解析には、昆虫の変態やオタマジャクシからカエルへの変態からの情報は決定的でさえある。また遺伝子発現あるいは分化の謎を探るにはテラトーマ細胞はよく用いられるし、時には植物さえも役に立つことがある。小沢氏らにより発見された[1] ネズミの白血球のリノール酸から生成される抗菌物質兼ショック誘発物質のロイコトキシンは、実はイネの抗イモチ病物質[2]と全く同じ構造を持つものであったという事実は大変興味深い(図1)。

II 疾患モデルの利点はヒトとの共通性である

1. 免疫系は殆ど同じである

さて疾患モデル動物が、人間の病気の解析に役に立つ最大の理由は、ヒトとの間に共通性があるからである。特に生体防衛機序、免疫機構などは、ヒトとマウ

Review: Animal model of the human disease — it should be... — Masahisa KYOGOKU, Professor Emeritus of Tohoku University, Scientific Advisor of Otsuka Pharmaceutical Co. Ltd. c/o Fujii Memorial Research Institute 1-11-1, Karasaki, Otsu-shi, Shiga 520-01, Japan

本論文は第40回日本実験動物学会総会(1993年6月2日～4日、於仙台国際センター)における特別講演の内容を要約したものである。

スの間に根本的な差はないので、ネズミから得られた情報は殆どそのままヒトの場合に適用出来ている。

例えば、組織適合抗原 class I, class II などにおいても、染色体の数が違うのでその場所や位置的關係は違っているが、主な遺伝子やその産生物は、基本的な部分では殆ど違っていない。

2. WHHL ウサギと家族性高コレステロール血症

また、哺乳類の共通の脂質代謝をつかさどる LDL レセプターも WHHL ウサギで発見された。遺伝子配列とその産物であるレセプター物質の異常から推測された事件はすべて、ヒトの家族性高コレステロール血症の解明につながり、これを元に Goldstein はノーベル賞を手に出た。山本徳男教授（東北大）の赫たる業績である [3,4] (図2)。

3. ホルモンレセプター異常動物から

レセプターの欠損動物、即ち仮性半陰陽ラットやマウスの解析からこれらが男性ホルモンレセプターの欠損に由来することの発見は、あらゆるホルモン、特にステロイド系ホルモンのレセプターの存在とその機能の解明にまで及び、このレセプターが細胞の内部にあり、核内への情報伝達系の発見解明から、現在の細胞内→核→遺伝子への情報伝達系の詳細な解明に連なったことは有名な事実である [5]。

III 厚生省難病の疾患モデル班の研究から

——自然発症モデルの解明を中心に——

以下、私が15年間関わって来た厚生省特定疾患プロジェクトの“難病の疾患モデルに関する研究班”の業績の中から、主だったものについて紹介したい。

1. マスト細胞の分化

まず、大阪大の北村幸彦教授はマスト細胞欠損マウス W/W^v, Sl/Sl^d, mi/mi, と同じくラット Ws/Ws の詳細な解析からマスト細胞の発生分化の解明を行い、マスト細胞側の c-kit 由来のレセプター KIT と線維芽細胞側のそのリガンド Stem Cell Factor (SCF) の存在を発見し、これがマスト細胞の分化に不可欠のユニットであることを決定し、その分子構造まで明らかにした。世界に冠たる業績である [6-8] (図3)。

2. ライソゾーム酵素異常など

北村教授 [9] と西村正彦助教授（浜松医大）はベージュマウスおよびラットの研究からこれらがライソゾーム酵素の異常に基づくもので Chediak-東氏病のモデルとなり得ることを報告した。西村助教授には銅代謝異常のメンケス症マウスの優れた仕事もある [10]。

ロイコトキシン（上段）の化学構造式と異性体の構造式
東北大の Kato らは、イネのイモチ病に対する抗真菌物質として、ロイコトキシンと同一構造のリノール酸エポキシドおよびリノレン酸エポキシドを報告

図1. リノール酸カスケード反応の模式図

(小澤高将 1987)

3. Ataxia mouse の研究から

現東大医科研の御子柴克彦教授のグループは、weaver, nervous, pcd, staggerer, reeler さらには shiverer, mld といった失調 (ataxy) マウスの ganglion cell あるいは oligodendroglia 細胞の異常を詳細に分類し [11] (図4), さらに進んで shiverer の病因はミエリンの形成不全にあり、それは myelin basic protein (MBP) の5つの exon の欠損に由来するこ

図2. LDL レセプターの分子遺伝学 (山本徳男 1991)

A scheme for differentiation of basophils, mucosal mast cells and connective-tissue mast cells.

- W/W^vマウス : Mast cellの C-kit異常 → KIT欠
- Sl/Sl^dマウス : Fibroblastの Sl因子異常 = SCF欠
- mi/mi マウス : c-kit異常 (Tyrosine Kinase異常)
- Ws/Ws ラット : c-kit機能異常 (Autophosphorylation siteの異常)
- (北村幸彦 1992)

Ws/Ws	Rat	KIT	NDSNYV	---	ARLPV
+/+	Rat	KIT	NDSNYV	VKGN	ARLPV
Mouse		KIT	NDSNYV	VKGN	ARLPV
Human		KIT	NDSNYV	VKGN	ARLPV
Mouse		CSF1R	NDSNYV	VKGN	A-LPV
Human		CSF1R	NDSNYI	VKGN	ARLPV

図3. ラット c-kit 蛋白質 (KIT) と Ws/Ws ラットにおける異常 (北村幸彦 1992)

weaver マウス	小脳		形態学的変化 顆粒細胞の変性 (顆粒層の形成なし) 〔苔状線とプルキンエ細胞との異形シナプスなど〕 も観察される 遺伝的変異細胞 顆粒細胞または Bergmann グリア
nervous マウス	小脳		形態学的変化 プルキンエ細胞の変性 (ミトコンドリアに変化) 遺伝的変異細胞 プルキンエ細胞
	網膜		形態学的変化 光受容細胞の変性
pcd(Purkinje cell degeneration)マウス	小脳		形態学的変化 プルキンエ細胞の変性(小胞体に変化) 遺伝的変異部位 プルキンエ細胞
	網膜		形態学的変化 光受容細胞の変性
staggerer マウス	小脳		形態学的変化 プルキンエ細胞の樹状突起上の棘突起欠損(プルキンエ細胞——顆粒細胞間のシナプス欠損), 顆粒細胞の減少(ごく一部のプルキンエ細胞は正常部位にある) 遺伝的変異部位 プルキンエ細胞
reeler マウス	小脳		形態学的変化 プルキンエ細胞層と顆粒細胞層の層構造の逆転, 顆粒細胞の減少 遺伝的変異細胞 プルキンエ細胞以外の因子
	大脳		形態学的変化 層構造の逆転(I-VI層), 分子層(P)の欠除
	海馬, 歯状回		形態学的変化 細胞配列の不規則性
Gunn ラット	小脳		形態学的変化(小脳内での部位差あり) プルキンエ細胞の欠損, 顆粒細胞の減少, アストロサイトの hypertrophy 遺伝的変異部位 肝臓の UDP-glucuronyl-transferase の欠損
shiverer マウス	中枢神経系		形態学的変化 ミエリン形成不全, Major dense line の欠除(ミエリン塩基性蛋白(MBP)の欠損) 遺伝的変異部位 オリゴデンドロサイト
	末梢神経系		形態学的変化 ナシ(ミエリン塩基性蛋白(MBP)の欠損) 遺伝的変異 シュワン細胞
rolling mouse Nagoya			形態学的変化 光照射異常なし (小脳重量2-3割減少) 遺伝的変異部位 不明

図4. 遺伝性運動失調運動の形態変化と変異部位(御子柴克彦 1985)

Gene organization of the *MBP* gene in normal, shiverer, and myelin deficient (*mld*) mutant mice. The number on the black box shows one of the exons. The dotted line with an arrowhead at each end indicates where the gene is deleted in the shiverer. Arrowheads in myelin deficient *MBP* gene indicate the recombination points of the *MBP* gene. Inverted portion of the gene is illustrated with inverted numbers on the top of exons

Schematic diagram of information processing. Role of inositol 1,4,5-trisphosphate receptor for calcium movement from the calcium storage site (smooth endoplasmic reticulum).

図5. Shiverer と *mld* の遺伝子異常(上)と nervous, staggerer らの IP_3 レセプター異常(下) (御子柴克彦 1993)

と、さらに類似の症状を呈する *mld* マウスでは同じ部分が逆向きになって、2つタンデムになっていることを発見した。また *nervous*, *pcd*, *staggerer* といった Purkinje 細胞に異常のある動物群はいずれも P400 というタンパクの欠損があり、それが実は IP3レセプターそのものであり、それが細胞内 ER 膜上にあり Ca^{++} の動きを左右し、細胞の機能の中枢に関わるものであることがわかって来た [12]。

この様に *ataxia mouse* の病因を追いつめて行くと、生命の本質に迫るものが見つかり、あるいは *mutation* を起こし易い場所の決定からいろいろな疾患同志、例えば神経系と免疫系の接点も見つかる可能性が見えてきた。またこの発見を逆手にとってこれらの動物の病気を遺伝子治療する試みもされている。*myelin basic protein* の sense cDNA を *shiverer* に入れて病気を治したり、正常のマウスにこの antisense を入れて病気を起こしたりする試みが勝木教授らによって試みられている [13]。今注目の遺伝子治療法開発の最近のモデルとしてこれらの *ataxy mouse* は位置づけられよう (図5)。

全く新しい *ataxy mouse* IVCS, *hus*, *kan* らが信永利馬教授により発見されたが、その本態の解明が待たれる [14]。

4. *murine lupus* 群の研究

次の大プロジェクトはいわゆる *murine lupus mouse* の病因解明からヒトの免疫病、膠原病、自己免疫病の解明への貢献である。

順天堂の白井俊一教授らは NZB と NZW をかけると何故自己免疫病が多発し、しかも NZB に元々あった溶血性貧血が何故軽くなるのかを、交配実験と分子遺伝学を巧みに組み合わせて解析し、B側の遺伝子とW側の遺伝子の干渉が疾病の発症、重篤化あるいは軽減化に非常に重要であることを発見した [15] (図6)。

MRL/Mp-*lpr/lpr* マウスは R. Jackson 研の Murphy 博士によって開発された自己免疫病を多発自然発症するマウスであるが、今や世界の自己免疫研究に無くてはならない動物モデルとなっている。実はこの動物の *lpr* 遺伝子の位置を決めたのは、わが研究班の渡辺智正博士 (愛知県コロニー) であり、第19番染色体23番地にマップされた [16]。その後松沢・片桐博士によって発見された CBA/*lpr^{cs}/lpr^{cs}* マウスの異常遺伝子の場所も全く同じ所にあることを発見 [17]、この発見はその後直ちに千里ライフサイエンスセンターの長野博士らによって Fas 抗原そのものであり (図7)、胸

図6. 抗 DNA 抗体および抗赤血球自己抗体産生に関わる素因遺伝子地図 (白井俊一 1992)

図7. リンケージテストによる *lpr*, *lpr^{cs}* 遺伝子の第19染色体上のマッピング (渡辺智正 1992)

腺における Apoptosis の receptor そのものであり、これは TNF や NGF のレセプターや CD40 と family を形成する細胞の情報伝達あるいはプログラム死に直接関係する重要なレセプターであることがわかって、この方面の歴史を作る発見であることが明らかとなった [18,19]。また、同じように自己免疫病を多発する別の *Lupus mouse* C3H/He-*gld/gld* の *gld* はこの

図8. MRL/1マウスの肉芽腫性炎の発症機序

lpr=Fas の ligand ではないかといわれてきている [17]。

この様に一つの発見からあつという間に次々と自己免疫病の本態に迫る新しい発見が展開して行き、しかもそれが大部分日本人の手によってなされたことは正に痛快なことである。

5. *MRL/lpr* マウスについての能勢らの研究 [20-27]

東北大の能勢真人博士らは *MRL/Mp-lpr/lpr* と *MRL/Mp-+/+* さらには *C3H/He-gld/gld* の三種のマウスの解析からいくつかの新しい事実を発見した。列挙すると次の様になる。

- 1) *MRL/lpr* の腎炎、動脈炎、関節炎の発症には、免疫複合体と活性化マクロファージが重要な役割を担っている (図8)。
- 2) 上記の免疫複合体の抗体側としては IgG3 が重要で、それは cryoglobulin である。
- 3) マクロファージは、食食能亢進、消化能減退、lysosome 酵素の胞体外放出亢進、活性酸素放出促進などの性格を有し、APC としてや sweeper としての機能よりも、Killer としての特徴を強く示している。TNF を強く出している可能性がある

(図9)。

- 4) *MRL/lpr* マウスの脾の B 細胞からは IgG3 cryoglobulin の clone がいくつか分離され、これらの clone は SCID マウスに腎炎を起こすことが出来る。またその clone によって、wireloop 型、MPGN 型など、発生する腎炎の型はきまっている。そしてこれらの差は異なった germ line を使用しているためであるが、同じ germ line のものでも腎炎非発症型と腎炎発症型の間には今の somatic mutation が起こっている気配は見当たらない (図10)。

- 5) *MRL/lpr* マウスの腎炎・動脈炎・関節炎を惹起するためには *lpr* gene の他に MRL マウス内にある host background gene が必要である。他の動物に *lpr* gene を入れても自己抗体は出来るが自己免疫病にはならない。

- 6) MRL マウスの background gene は腎炎、血管炎、関節炎それぞれ異なった背景遺伝子により左右されているらしい。交配を上手にすると *MRL/Mp-lpr/lpr* に常に出る三つの疾病を別々に発症する動物系を確立出来る可能性が高い (図11)。

こんなところが能勢博士の赫たる業績の一部であ

図9. MRL/lprマウスの免疫異常 (能勢真人 1989)

図10. ループス腎炎の糸球体病変多様性の起源（仮説）（能勢真人 1993）

Segregating background genes inducing collagen disease in MRL/Mp mice

- : autoimmune traits
- ▽ □ : background genes inducing GN, arteritis or arthritis
- ▼ ■ : development of GN, arteritis or arthritis

図11. MRL マウス免疫発生に関する背景遺伝子と *lpr*, *gld* 遺伝子の関係（能勢真人 1989）

図12. SL/Ni マウス動脈炎の発症機序

る。

金城幸健博士がMRL/lprとBXSbの交配によって作ったSCD、EODマウスは、半月体形成性腎炎や壊死性細動脈炎を好発する珍しいマウスである[28]。

また免疫複合体の沈着は一時的で、その中にmesangium cellならびにmatrixの増殖を来して腎硬化に至るFGSマウス（富田 武）[29]も新しいマウスであるが、最近このメサンギウム細胞からC型レトロウイルスの発芽など、次に示すSL/Niマウスと同じような所見の見つかったことは興味深いことである。

6. SL/Ni マウスについての宮沢らの研究[30-33]

さてそのSL/Niマウスは、日本に戦前からあったS系マウスの中にlymphoma好発系のマウスがありSLと名付けられていたが、その一系が北大牧野研から愛知県がんセンター西塚泰章博士の下に分与され、飼育中に腎炎と血管炎を多発して死亡するものが相次いだ。

これを京極らが調べたところ、このマウスは動脈平滑筋からエコトロピックレトロウイルスが発芽し、それに向かってそのウイルスのenvelop GP70に対する

抗体が補体依存性に攻撃して、平滑筋もろとも破壊し、そこへ血漿成分が、GP70免疫複合体を伴って侵入して来ることによってこの動脈炎が出来上がることが明らかになった(図12)。このウイルスは感染性であり、容易に間葉系細胞の膜に表出される[30] (図13)。この研究はその後宮沢正顕博士のレトロウイルスとその構成成分のhostの免疫反応惹起の特異性の解明へと続き、AIDSやATLのワクチン作製へのヒントを与えたり、病因不明の難病の原因物質として未知のレトロウイルスの存在を探る方法論としても用いられる可能性を含んである[31-33]。

7. 糖尿病マウスの研究

糖尿病のモデル動物も広く用いられているものの一つであるが、この中でヤセ型の糖尿病、即ちラ氏島破壊性の糖尿病のモデルとして開発されたNODマウスは世界的に用いられている。

1) NOD マウス

当班においても吉田孝人、小出幸夫、佐藤 譲、山村研一らにより多方面から解析が進み、病因の一つにclass II抗原の異常があること、特にE^aの異常がある

図13. SL/Ni マウスの免疫異常 (宮沢正顕 1987)

こと、しかし全てではないことが報告されている。骨髄移植によって治療可能であるとの池原 進教授らの仕事はこの病気も根元的には stem cell の異常によることを示唆している (表 1)。

2) OLET-F (河野ら)

大塚製薬で開発した OLET と OLET-F は同じ Long Evans 由来で、一方は insulinitis を起こして早期に発症死亡するが、一方 F の方は肥満型でゆっくりと糖尿病は進行し、腎硬化などの合併症を好発することで注目を浴びている。問題はその硬化がヒトのそれと同質のものであるか否かであろう。

3) WBN/Kob (穴戸ら) と MRL/l の膵炎 (菅野ら)

WBN/Kob ラットの糖尿病は穴戸輝彦ら [34] によりインシュリンの分泌不足に端を発して、二次的にラ氏島が肉芽腫で置き換えられる型のものであることが明らかにされ、MRL/+/+マウスの高齢の雌に発生する膵炎は専ら外分泌部を攻撃し、ラ氏島はむしろ免れる珍しいもので、自己免疫 (T細胞で transfer 可能) に由来する慢性膵炎モデルとして注目される [35]。

8. 免疫病は骨髄移植により治る - stem cell disease の提言 (池原)

池原 進班長になってから、糖尿病以外に重視されているのが骨髄移植による免疫病の治療法の開発であって、これまでに治療可能な疾患モデルは表 1 の通りであり、移植には stem cell, natural suppressor cell, stromal cell の 3 要素が必要ことが確認された。ヒトへの外挿が期待されるところである [36,37] (表 1)。

9. 遺伝子治療への手掛かり

最近のモデルを使つての画期的な研究は、これらの動物の病気を遺伝子導入で治そうという、ヒト遺伝子治療への手掛かりを得るためのいくつかの試みであろう。先に述べた NOD への E α gene の導入実験の他に、山村研一教授は家族性アミロイド症のヒトの gene をネズミに導入して見事に発症せしめた [38]、岩倉洋一郎教授もヒト ATL の gene をマウスに導入して関節炎を自然発症せしめ、HAAP といわれる ATL 関連の関節炎の発症がその増殖遺伝子によるものであることを実証した [39]。勝木教授らによる shiverer の治療の試みも紹介済みである [13]。このような遺伝子導入による疾患モデル動物の作製と治療の試みは、ヒトの治療に先立って必ず行わなければならない試みであり、これから益々重要になるであろう。またこの様にして、遺伝子導入によって発症した動物のモデル疾患がヒトと同じように経過して行くか否か。導入した遺

表 1

骨髄移植により治療可能な疾患モデル

NZB/W-F₁, MRL/MP-lpr/lpr
BXSB, (NZW×BXSB) F₁
Rhino, NZB/KN (♂)
NOD, KK-A^y
FGS

※移植に必要な 3 要素

1. G₀期 Stem cell
2. G₁期 Natural suppressor cell
3. Stromal cell

※これらの疾患は stem cell の transfer
によって正常動物に導入できる。

=Stem cell diseases

(池原 進 1993)

伝子のその後の動きについては未知のことが多いだけに、これから慎重に解明すべきであろう。

IV 誘発モデルからも結構いろんなことがわかる

さて以上本研究班の仕事を中心に主として自然発症モデル動物について、あるいは遺伝子導入モデル動物について紹介して来たが、実は誘発モデルからでも結構いろんなことがわかるのである。

1. 川崎病のモデルを目指して

例えば藤山純一博士 (東北大) [40] は川崎病の動脈内膜の異常な肥厚のメカニズムを解明する目的で LPS を動脈外膜に apply した動物モデルを作つて、幼兔の動脈内膜肥厚が外膜からの催炎性刺激によって見事に発生し、しかもこれは中膜の内側寄りの平滑筋が内膜に遊走して、そこで形質転換をして大量の matrix を作るようになり、さらに内皮細胞で覆われることによりそれが一層促進されるが、matrix が増すにつれて細胞は次第に消え失せて、内膜は細胞性から線維性になりつつ厚さを減らしていく (図14-A, -B, -C)。

このように動脈の平滑筋は周囲の状況によって、形質転換を繰り返す能力を持っていることが明らかとなったので、加藤光保君は [41] その遊走、増殖促進因子と形質転換因子を *in vitro* の assay 系に移して、血小板由来の PDGF と内皮由来の因子が増殖と形質転換を促進し、matrix の中でも特にヘパラン硫酸に増殖抑制と形質転換の抑制力の強いことを発見した。かく

(A) 幼弱ウサギと成熟ウサギにおける LPS 動脈炎の内膜肥厚の比較
幼弱ウサギのほうが強く永く続く。

(藤山純一 1989)

(B) Time Course of Intimal Thickening in LPS Arteritis

(加藤光保 1990)

(C)

POSSIBLE MECHANISM OF INTIMAL THICKENING IN LPS-INDUCED EXPERIMENTAL ARTERITIS

図 14. 内膜肥厚における平滑筋の働き

図15. 培養動脈平滑筋細胞の増殖と形転換 (加藤光保 1990)

表 2

疾病は極めて heterogenous である。よって、その「モデル」も発生機序や特性の異なる複数のモデルのラインアップが必要である。

例 1 — 動脈炎	{ ヒ ト : PN, MRA, SLE, PSS, 悪性高血圧 { モデル : <div> <div> 自然発症 (MRL/lpr, C₃H/gld SL/Ni, SHR) </div> <div> 誘 発 (LPS, Candida 多糖体, PG serum sickness monoclotarine) </div> </div>
例 2 — 癌	{ ヒ ト : <div> <div> 発症 (multiple cause multiple step heterogenous clones) </div> <div> 転移 (heterogenous, from a colony to the other) </div> </div> { モデル : must be heterogenous & variable clones
例 3 — 関節炎	{ ヒ ト : (RA は単一疾患でない! OA もいろいろある。) { モデル : <div> II Collagen vs Adjuvant Dumonde-Glynn Spontan (MRL/lpr) twy (OA モデル?) </div>
例 4 — 腎 炎	{ ヒ ト : (Focal GN, Mes GN, Acute postinf.GN, IgA-N, MPGN, Memb.GN, Cres.GN, anti.GBM・GN, Chr.GN) { モデル : <div> lupus mice (NZB/W, MRL/lpr) C₃H/gld etc. FGS/Nga マウス 馬杉腎炎, 抗 Thy-1 腎炎 Heymann 腎炎 </div>
例 5 — 糖尿病	{ ヒ ト : (IDDM, NIDDM その他) { モデル : <div> マウス : (NOD, KK-A^y MRL/Mp-+/+) <div> ラット : BB, Goto OLET, OLET-F WBN/Kob STZ </div> </div>

して動脈平滑筋は分裂のサイクルと形質転換（収縮→分泌）が同調していることを見つけたのである（図15-A, -B, -C, -D）。この発見はその後、臓器硬化症、線維症の発生が、諸種増殖因子による間葉系細胞、特に平滑筋類似の α -アクチンを保有する筋線維芽細胞、肝伊東細胞、腎メサンギウム細胞、肺間質細胞の形質転

換によるもではないかという発想につながって行った [42]。

2. RA のモデルには何があるのか？

慢性関節リウマチの疾患モデルとして、アジュバンド関節炎と II 型コラーゲン関節炎が、そして時に MRL/Mp-*lpr/lpr* マウスの関節炎が、新薬開発のス

表 3

動物のデータをヒトに外挿する場合の自戒事項

- 1) ヒトと動物の間には「生物としての共通点」がある。しかし
- 2) ヒトと動物の間には超えられない「種の差」のあることも事実である。
- 3) また、生物現象には「似て非なる現象」が結構多いので、一点の類似で全体を類推してはならない。
- 4) 動物の体制は一般的にヒトより単純であるから解析は比較的楽である。動物のは算元低次の方程式、ヒトのはより多元高次の方程式といってよい。故に動物で得られた答えをヒトの方程式に代入しても答えは違うことがあり得る。両方を満足する答えを探さなければならない。
- 5) ヒトの病気は多彩なので（病因が単一でないことが多い）複数のモデルが必要である。また逆に、ある目的で動物モデルを使って研究を行なう場合には、その目的に最も適した動物モデルを探すこともまた重要である。
- 6) ヒトの病気に対応させるためには、動物も「個体」として、実験も“*in vivo*”のものであることが望ましい。*in vitro* のデータがそのまま *in vivo* でも通用する保証は無い。但し、(病的)細胞の特性や、一定の条件下での反応を解析するには *in vitro* の方が容易であることも事実である。
- 7) 疾病は (i) 遺伝素因と (ii) 環境因子に、(iii) 誘因が働いて初めて完成する。従って動物実験に際しては、変数はこの 3 つの中の 1 つのみであるように設定しないと大きな誤りを招く。

以上のことを念頭に置きつつ、動物モデルから得た情報を注意深くヒトに外挿するならば、医学における動物モデルの持つ意味は絶大なものになる。

表 4

OUR PRINCIPLE

How to approach the disease?

- ① 病気の謎を解く鍵は必ずその病変の場の中に隠されている。
↓
『人体病変の徹底的解析』
- ② 先づ正確且つ客観的な病変の記載
↓
“What?”
- ③ あらゆる手法（マクロ→gene）を使っての現場の解析。
↓
“Why and How?”
↓
『経験と勘のみに頼らない、客観的実証』
- ④ 一部を *in vitro* に移し、単純化しての解析。
↓
『細胞自身の本来の性格と微小環境による表現型の変貌を探るためであり、決して *in vitro* の状態を反映していない』
- ⑤ 疾患モデル動物を探し、それについてより徹底した解析をする。
↓
『生物共通基本ルールの発見がより容易（分子遺伝学）』
- ⑥ ヒトと動物の間の超えられない部分を充分認識した上で、ヒトの病気に外挿。

クリーニングなどに用いられているが、これらの関節炎はその発生機序がそれぞれ異なっている上に、ヒトの RA とはいろんなところで違う故、薬が効いたといっても一体どの部分を抑えたのかきちんと確かめる必要があり、そのためにはこの三つの関節炎の発生機序をしっかりと知っていなければならない、世の中には「似て而して非なる疾病」が沢山あることを銘記すべきである。

V ヒトとモデルとの相違点——外挿時の注意——

以上、主として疾患モデルの利点について述べてきたが、今の関節炎モデルにおける様に、ヒトとモデルの間には越えられない大きな壁が存在すること。そのために動物モデルで得られた情報をそのまますぐにヒトの病気の解明に外挿するのは甚だ危険だということを述べてみたい。

1. 代謝系の違い

先ず第一は動物とヒトの間の代謝系の差である。それは肝臓の酵素の量と質に一番端的に現われるが、多くは食物の差(草食、肉食、雑食)によるのであろう。アニリンやサルファ剤の代謝が動物によって違うのは有名な事実だし、進化論的に近い動物が似た代謝系を持っているとは限らないのも困る。薬物による催奇形成の動物による差もこの結果の一つである。

2. 疾患モデルのラインアップの必要性

この他にもいくつかの barrier があるが、ヒトとモデル動物は大きさも、寿命も、進化度も大いに異なり、細かい所までヒトと全く同じ動物のいる筈がない。下等動物程、体制が単純で、解析し易いという利点はあるが、ヒトの体制の方程式は複雑で答えは一つではないことが多い。よってヒトの病気を解明しようとするためのモデルは一種類では駄目で、発生機序の異なったモデルが絶対に沢山必要になる。動脈炎、癌、関節炎、腎炎、糖尿病などヒトに多い病気はいずれも極めて多彩で決して単一の原因によって起こるものではなく、癌などに至っては一人一人皆原因が違うといっても過言ではない。しかも発生に至る過程も multiple で、逆にいうとある目的を持った制癌剤を作る時には、その目的に合った癌細胞をスクリーニングに用いなければ全くナンセンスだともいえる(表2)。

VI *in vitro* と *in vivo*

ヒトの疾患モデルは基本的には *in vivo* 即ち、個体全体が疾病になっている状態のものであることが望ましいのは当然である。しかし、ある病的状態の細胞の機能を詳細に解析する時、あるいは特定の二種以上の細胞相互の関係、種々の環境変化に対応する細胞の動きなどを解析するには、組織培養法を中心とした *in vitro* の研究が有利である。しかしこの様にして得られた *in vitro* での細胞の特性が、*in vivo* でそのまま発揮されている保証は全くない。

多細胞動物の体内では細胞が独りで存在することは無く、複数の細胞種が規則正しく構築を作って一つの社会を形作っている。そこには複雑な細胞対細胞、細胞対マトリックスといった関係があり、細胞の個性は周囲の細胞のコントロール下に置かれているのである。故に疾患モデルは *in vitro* の細胞の特性の決定から、細胞の集団である組織→臓器→そして最終的には個体単位で、ヒトの病気と対比することが必要なので

ある。そしてヒトと動物はやはり違う。「モデル」はやはり「モデル」に過ぎないのだということを常に心の片隅では忘れないことが、ヒトに外挿する時に最も重要なことである。

VII おわりに

最後に今まで述べてきたような40年に近い私の動物実験、実験病理学、疾患モデル研究の集大成として、次のような自戒事項をまとめたので御紹介申し上げたい(表3)。

さて初めにも申し上げたように、40年に及ぶ私共の研究における最終目的は「人間の病気の原因を探ること」であった。その手段として動物モデルを有効に使用して来たのである。故に私の研究のステップとしては大体次の表のようになるであろう[43](表4)。

私はこれこそが病理学者の王道であると信じてきた、そして今も、これからも信じていきたい。それは大変な仕事であり、とても一人の力では出来るもので

表5

協同研究者

東北大学医学部第一病理

能勢真人,	澤井高志,	宮澤正顕,	村上一宏,
加藤光保,	菅野祐幸,	高橋 智,	金城幸健,
小野栄夫,	一迫 玲,	草刈千賀志,	田枝督教,
藤澤隆一,	佐藤葉子,	呉 敏,	森 士朗,
立脇 紀,	山本恭助,	柳沼信久,	小熊司郎,
伊藤潤平,	江面正幸,	遠藤尚文,	大内憲明,
大平千秋,	大山 明,	川島正次,	小久保 武,
今野秀彦,	斎藤 謙,	佐藤紀子,	穴戸輝彦,
高野 亮,	谷口吉弘,	手塚文明,	橋丸博幸,
藤山純一,	朴澤孝治,	深沢 泉,	山口正人,
山田孝彦,	高橋 徹,		
近藤恵美子,	塩飽浩美,	中條美雪,	寺崎静子,
角浜千賀子,	館田明子,	丹内恵美子,	佐々木淳子,
下山裕美,	小林芳純,	佐藤エイ子,	熊谷潤子,
佐藤三枝子,	芳賀昌子,	和田昌子,	佐藤久美子,
田中千歌,	戸澤慶子,	船田佳代,	石垣裕子,
浦江千枝里,	柳沢公子,	渡邊真弓,	

大塚製薬

梶原大義,	広橋 満,	宇都宮忠実,
井上佳宏,	坂本 貴,	石川伸太郎,
柳原康夫,	本山晶章,	辰己邦彦,
宮内 俊,	津志本元,	樋口久美,
高井正明,	谷口吉弘,	小野幸久,
河野一弥,	中野善正,	

はない、私が東北大学に赴任して来てからの14年間、今の仕事に入ってから2年の間にも、次に示すような沢山の人の力添え、協力によって私達の仕事が成されたのであることを御報告して私の講演を終わりたい(表5)。

文 献

- [1] 小沢高将, 杉山 理: リノール酸カスケード反応 医学のあゆみ, **143**(5): 264-268, 1987.
- [2] Kato T. et al. Tetrahedron Letter, **24**: 4715, 1983.
- [3] 山本徳男: LDL レセプター 第90回日本医学学会シンポジウム記録集“動脈硬化'90”その発生要因・機構・進展, 日本医学学会, 東京, pp14-19, 1990.
- [4] Yamamoto, T., Bishop, R. W., Brown, M. S., Goldstein, J. L. and Russell, D. W.: Deletion in cysteine-rich region of LDL receptor impedes transport to cell surface in WHHL rabbit. Science, **232**: 1230-1237, 1986.
- [5] 辻 求, 松本圭史: ホルモンレセプター異常動物“難治疾患モデルと動物実験”(京極方久編) ソフトサイエンス社, 東京, pp169-178, 1984.
- [6] Kitamura, Y.: Heterogeneity of mast cells and phenotypic change between subpopulations. Ann. Rev. Immunol., **7**: 59-83, 1989.
- [7] Kitamura, Y. et al.: Development of mast cells and basophils (ed. Foreman J. C.) Academic Press, London, pp5-27, 1993.
- [8] Kitamura, Y. et al.: Development of mast cells and basophils: Process and regulation mechanism. Am. J. Med. Sci., **306**: 185-191, 1993.
- [9] 北村幸彦, 園田 隆: ペーチュ (Chediak-Higashi 病) マウス“難治疾患のモデルと動物実験”-ヒト疾患との共通理解のために-(京極方久編) ソフトサイエンス社, 東京, pp264-271, 1984.
- [10] 西村正彦: メンケス症 (銅代謝異常) マウス“難治疾患のモデルと動物実験”-ヒト疾患との共通理解のために-(京極方久編) ソフトサイエンス社, 東京, pp158-169, 1984.
- [11] 御子柴克彦: 運動失調症のモデル動物“神経・筋疾患モデル動物”(京極方久, 安倍千之編) 医歯薬出版, 東京, pp35-48, 1982.
- [12] Mikoshiba, K.: Molecular genetic studies on ataxia “Molecular approaches to the study and treatment of human diseases” (Ed. Yoshida, T. O. & Wilson, J. M.) Excerpta Medica, Amsterdam, pp275-286, 1992.
- [13] Kimura, M. Sato, M. and Katsuki, M.: Studies on myelin formation in transgenic mice “Molecular approaches to the study and treatment of human diseases” (Ed. Yoshida, T. O. & Wilson, J. M.) Excerpta Medica, Amsterdam, pp411-417, 1992.
- [14] Nobunaga, T., Guo, X. L. and Watanabe, Y.: The maintenance and some characteristics of hura sendai (hus) mouse with an inhibited factor causing trembling in the rear part of the body. “Molecular approaches to the study and treatment of human diseases” (Ed. Yoshida, T. O. & Wilson, J. M.) Excerpta Medica, Amsterdam, pp295-300, 1992.
- [15] 白井俊一: 全身性エリテマトーデスの病理 日病会誌, **81**(2): 51-75, 1992.
- [16] Watanabe, T., Sakai, Y., Miyawaki, S. et al.: A molecular genetic linkage map of mouse chromosome-19, including the lpr, Ly-44 and TdT genes. Biochem. Genetic., **29**: 325-336, 1991.
- [17] Matsuzawa, A., Moriyama, T., Kaneko, T. et al.: A new allele of the lpr locus, lpr^{ca}, that complements the gld gene in induction of lymph adenopathy in the mouse. J. Exp. Med., **171**: 519-531, 1990.
- [18] Watanabe-Fukunaga R., et al.: Lymphoproliferation disorder in mice explained by defects in Fas antigen that mediates apoptosis. Nature, **356**: 314-317, 1992.
- [19] 長田重一: Fas 抗原と自己免疫疾患 第94回日本医学学会シンポジウム記録集“免疫学の進歩”-自己免疫を中心に-日本医学学会, pp13-18, 1992.
- [20] 京極方久: “免疫病の病理”-analytical immunopathology の試み-日病会誌 **74**: 13-60, 1985.
- [21] Nose, M. et al.: Analysis of granulomatous arteritis in MRL/Mp autoimmune disease mice bearing lymphoproliferative genes: The use of mouse genetics to dissociate the development of arteritis and glomerulonephritis. Am. J. Pathol., **135**: 271-280, 1989.
- [22] Takahashi, S., Nose, et al.: IgG3 production in MRL/lpr mice is responsible for development of lupus nephritis. J. Immunol., **147**: 515-519, 1991.
- [23] Itoh, J., Nose, M. et al.: Pathogenic significance of serum components in the development of autoimmune polyarteritis in MRL/Mp mice bearing the lymphoproliferation gene. Am. J. Pathol., **139**: 511-522, 1991.
- [24] Takahashi, S., Nose, M. et al.: Cloning and cDNA sequence analysis of nephritogenic monoclonal antibodies derived from an MRL/lpr lupus mouse. Mol. Immunol., **30**: 177-182, 1993.
- [25] Itoh, J., Nose, M. et al.: Induction of different types of glomerulonephritis by monoclonal antibodies derived from an MRL-lpr lupus mouse. Am. J. Pathol., **143**: 1-8, 1993.
- [26] Kanno, H., Nose, M. et al.: Immune complex degradation ability of macrophages MRL/Mp-lpr/lpr lupus mice and its regulation by cytokines. Clin. Exp. Immunol.
- [27] Kanno, H., Nose, M., et al.: A macrophage differentiating factor derived from human T cell line HUT102 acting on a mouse myeloid cell line M1. Tohoku J. Exp. Med., in press.
- [28] Kinjoh, K., Kyogoku, M., et al.: Genetic selection for crescent formation yields mouse strain with rapidly progressive glomerulonephritis and small vessel vasculitis. Pro. Natl. Acad. Sci. USA, **90**: 3413-3417, 1993.
- [29] Hyun, B. H., Wakasugi, N., Nose, M., Saito, T. and Tomita, T.: A new mouse strain manifesting high proteinuria and kidney glomerular defect. Lab Anim. Sci., **41**: 422-446, 1991.
- [30] Miyazawa, M., Nose, M. et al.: Pathogenesis of arteritis of SL/Ni mouse. J. Exp. Med., **166**: 890-908, 1987.
- [31] Miyazawa, M., et al.: Genetic control of T cell responsiveness to the Friend murine leukemia virus envelop antigen. J. Exp. Med., **168**: 1587-1605, 1988.
- [32] Miyazawa, M. et al.: Influence of MHC genes on spontaneous recovery from Friend retrovirus-induced leukemia. J. Immunol., **148**: 644-647, 1992.
- [33] Miyazawa, M. et al.: Protection against Friend retrovirus-induced leukemia by recombinant vaccinia

- viruses expressing the gag gene. J. Virol., **66** : 4497-4507, 1992.
- [34] 穴戸輝彦, 沢井高志, 京極方久 : WBN/Kob ラットの膵内外分泌障害の関連性 厚生省難病の疾患モデル調査研究班昭和63年度報告書 pp. 118-128, 1988.
- [35] Kanno, H., Nose, M. et al. : Spontaneous development of pancreatitis in the MRL/Mp strain of mice in autoimmune mechanism. Clin. Exp. Immunol., **89** : 68-73, 1992.
- [36] Ikehara, S. et al. : Long-term observations of autoimmune-prone mice treated for autoimmune disease by allogeneic bone marrow transplantation. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, **86** : 3306-3310, 1989.
- [37] Ishida, T., Inaba, M. et al. : Requirement of donor-derived stromal cells in the bone marrow for successful allogeneic bone marrow transplantation. J. Immunol. in press.
- [38] Yamamura, K. et al. : Analysis of the pathological process of dominant disease : familial amyloidotic polyneuropathy in "Molecular Approaches to the Study and Treatment of Human Disease." (Ed. Yoshida & Wilson) pp377-384, 1992.
- [39] Iwakura, Y., et al. : Induction of inflammatory arthropathy resembling rheumatoid arthritis in mice transgenic for HTLV-I. Science, **253** : 1026-1028, 1991.
- [40] 藤山純一, 尾形 寛, 沢井高志, 京極方久 : 動脈炎の予後を左右する因子に関する実験病理学的研究—LPS 動脈炎から川崎病動脈炎への外挿の試み—日小循会誌, **2** : 230-237, 1986.
- [41] Kato, M. & Kyogoku, M. : Competence growth factors evoke the phenotypic transition of arterial smooth muscle cells. Annals. N. Y. Acad. Sci. **598** : 232-237, 1990.
- [42] 京極方久 : 免疫・炎症そして硬化 日腎会誌, **35** : 423-424, 1993.
- [43] 京極方久 : 免疫の謎を追って 東北医誌, **105** : 225-232, 1992.