STRAINS OF MICE FOR EXPERIMENTAL MURINE LEPROSY

PART 5. THE VALUE OF THE FIRST GENERATION HYBRIDS
OBTAINED BY CROSSING TWO INBRED STRAINS IN
EXPERIMENTAL MURINE LEPROSY—SELECTION
OF PARENTAL STRAINS FOR BREEDING

Yoichiro KAWAGUCHI

(The Institute for Infectious Diseases, The University of Tokyo)

The selection of the mouse strain adequate for murine leprosy experiments has been investigated in the series of previous papers. Through these experiments, it was found that C 57 BL and C 3 H strains were suited for the purpose. Since these two strains can not be easily maintained in a satisfactory condition, the author conducted the following experiments to find the mice which have similar properties to C 57 BL and C 3 H and more manageable than these inbred strains in breeding and feeding.

To meet these requirements, the author intended to establish a first generation hybrid (F 1) by crossing a male of a susceptible strain with a female of a manageable strain. Therefore, the selection of the parental strains for mating was carried out at first.

The susceptibility to subcutaneous inoculation with murine leprosy bacilli of mouse strains (C 57 BL/6, A 1, NC, dba, BALB/C, SM, C 3 H/He and C 3 H) was examined to select the male parental strain. As a result of this experiment, C 57 BL/6 and C 3 H strains were adequate for the purpose.

As the possible female parental strains, which are easier to breed, ddY and ddD were selected. In susceptibility to murine leprosy bacilli, ddY strain was found to be superior to ddD strain.

鼠癩の実験に用いるマウスの系統について

第5報 実験鼠癩への初代雑種マウスの利用
——親マウスの選択について

川 口 陽 一 郎

伝染病研究所 第六細菌研究部 (部長 工藤正四郎教授)

(1959年3月12日 受稿)

緒 言

近交系マウスに関する研究が進むにつれて、鼠癩の実

験にもこれを利用することが多くなってきた。それにと
もない、たんに近交系を使用するというにとどまらず、
各種の実験に夫々適した系統を選び、これをを用いよう

とする傾向も生じてきた。

西村等¹⁾は薬剤のスクリーニングに適当な系統として B 系を推奨し、著者²⁻³⁾も各種のモデル実験に近交系マウスを使用した結果から、薬剤による発症阻止実験には C₅₇B L 系が、治療実験及び免疫実験には C₃H 系が夫々最適であると報告した。

しかし、これ等の近交系マウスは繁殖飼育がかなり困難である上に、容易には手に入りたく、実際にこれらを用いて実験を行うことはなかなかむづかしい。そこで、これらの系統と同様な特徴をもち、しかも繁殖飼育が容易なマウスが望まれるわけであり、これを見出すことが出来れば、鼠癩の実験は今よりも一層容易に、かつ確実にを行うことが出来ると考える。

また McLaren 等⁴⁾は初代雑種は親の近交系よりもかえつて Bio-assay には使いよいといい、蝶良⁵⁾も C₃H 系と dd 系間の初代雑種は親の系統より移植癌の増殖に均一な結果を示したと報告している。

このような点からみて、まず、鼠癩菌に対して特徴ある感受性をもつ系統と、繁殖飼育が容易な系統を選び、その間の初代雑種について、これらが求める性質をもつマウスであるか、否かを検討することにした。

ここに述べる成績は親マウスの選択についてであるが、これは今迄の成績のみにもとづいて決定するのではなく、手に入れうる近交系マウスの鼠癩菌に対する感受性について検討し、その結果から親マウスを選択したものである。

I. 親雄マウスの選出について

求める性質をもつ初代雑種を得るための親雄マウスには、鼠癩菌に対し極めて著しい特徴をもつ系統のマウスを選ぶべきであると考え、つぎの実験を行った。

実験 I

各種近交系マウスの鼠癩菌に対する感受性

実験材料および方法

1. 使用マウス

C₃H (♂ 6), C₃H/He (♂ 7), BALB/C (♂ 3 ♀ 4), SM (♂ 3 ♀ 4), A₁ (♂ 3 ♀ 3), dba (♂ 3 ♀ 3), NC (♂ 2 ♀ 2), C₅₇BL/6 (♂ 2 ♀ 4),

以上 8 系統、すべて生後 5 週のもので、伝研獣疫研究部繁殖室より入手した。

2. 鼠癩菌接種

使用菌株はハワイ株、マウスに接種後 20 週目の皮下結節を無菌的に摘出し、乳鉢でよく磨砕する。これに 100 倍量の生理食塩水を加えて後、1000 r. p. m. で 10 分遠心し、その上液を接種材料とした。

この接種用菌液 (100 倍乳剤とよぶ) の 0.25 cc をマウスの右腋窩部皮下に注射した。

なお、この菌液の 1 白金耳を 1 cm² に塗抹、染色、鏡検すれば、1 視野に平均 3000 前後の菌を認める。

3. 飼育方法

マウスは各系統別に、かつ雌雄別にして飼育し、飼料としては繁殖用固型飼料と水を与えた。

4. 成績判定法

鼠癩菌接種後、2 週目ごとに 16 週目まで、接種部位における結節の拡がりを観察した。

判定は既報⁶⁾の規準により、結節指数の平均をとり図示した。

実験成績

成績は図 1 に示した通りである。

図 1 各種近交系マウスの鼠癩菌に対する感受性

系統別にその特徴を略記すれば、

C₃H 系：結節を触れる時期は遅く、明瞭に触れるのは 10 週以後であるが、徐々にその大きさを増し、16 週には拇指頭大に達する。また、この間に潰瘍は認められない。

C₃H/He 系：結節触診所見は 12 週迄は殆んど C₃H 系と差がない。しかし、以後あまり大きさは増さず、14 週で小指頭大であり、16 週でも示指頭大のものが最大であった。潰瘍を生じた例も少数ながら認められた。

BALB/C 系：8 週で結節を触れる例もあるが、はじめは極めて小さい。結節の大きさは極めて徐々に増し、16 週には示指頭大に達した。また 16 週には潰瘍を生じた例

があつた。

S M系：結節増大の経過は C₃H系とよく似ているが、その大きさは16週でも示指頭大程度で、潰瘍を生じた例もあつた。

A₁系：結節に触れる時期は C₃H系とほぼ同じであるが、大きさは小指頭大より示指頭大でつて、14週より潰瘍を生じた例があつた。

dba系：結節に触れる時期は極めて遅く、10週から触れだす。大きさもあまり増加せずほぼ小指頭大である。観察期間中に潰瘍をみた例はない。

N C系：結節に触れる時期はやや早く、8週から明瞭に触れるが、大きさはあまり増さず小指頭大に達しない。潰瘍を生じた例はなかつた。

C₅₇B L/6系：結節に触れる時期は極めて早く、4週から触れ出し、6週で全例に触れるが、10週以後でも小指頭大をこえることはない。潰瘍を生ずることも早く、8週からみられ、10週には殆んど全例に潰瘍がみられる。

表1 各系統の特徴の比較

系 統 名	C ₃ H	C ₃ H/ He	BALB /c	SM	A ₁	dba	NC	C ₅₇ BL /6
結節発生の早さ	+	+	++	+	+	+	++	++
結 節 の 大 き さ	++	++	++	++	++	+	+	+
潰瘍発生の遅さ	++	++	++	++	++	++	++	+

結 節 発 生：早く触れるもの ++……遅く触れるもの +
結節の大きさ：大 結 節 ++……小 結 節 +
潰 瘍 発 生：極めて遅いもの ++……極めて早いもの +

以上の関係を一括して示せば表1の通りである。この成績からみると C₅₇B L/6系は結節に触れる時期は最も早いが、潰瘍を生じやすく、結節も大きくなる。C₃H系は結節に触れる時期は遅いが、その大きさは最大であり潰瘍を生じ難い。このように上記の系統は対蹠的ではあるが著しい特徴を示し、他の系統はみなこの中間の性質をもつことが分つた。

II. 親雌マウスの選出について

親雄には特徴のある感受性をもつ系統が望まれるが、親雌はこれと異り、繁殖飼育が容易であり、しかも比較的容易に入手出来る系統のマウスでなければならない。この条件に適するものとしてはdd系があげられる。

しかしdd系には亜系があり、夫々幾分異つた性質をもつように思われるので、つぎの実験を行つた。

実験 II

dd系亜系間の鼠癩菌に対する感受性の相違

実験材料および方法

1. 使用マウス

dd-D系 ♀ 生後4週

伝研獣疫研究部dd繁殖室より入手した。

dd-Y系 ♀ 生後4週

予研獣疫部より入手した。

2. 鼠癩菌接種

使用菌株はハワイ株、マウスに接種後16週目の皮下結節より、実験Iと同じ方法で生理食塩水を用いて、100倍及び1000倍乳剤を作り、その0.25ccずつを夫々マウスの右腋窩部皮下に注射した。マウスは1群各8匹である。

また、この100倍乳剤中の菌数は実験Iに用いた菌液の菌数とほぼ同じである。

3. 飼育方法

実験Iとほぼ同様で、この場合は普通固型飼料と水で飼育した。

4. 成績判定法

成績の判定方法は実験Iとほぼ同じで、今回はマウス個々の結節所見をも記載した。

実験成績

成績は図2及び図3に示した。

100倍乳剤接種例についての成績は図2に示す通りであつて、dd-Y系の方に結節を早く触れる例が多く、8週目にはdd-Y系の全例に、10週目にはdd-D系の全例に

2図 dd系亜系の鼠癩菌に対する感受性（I）
100倍乳剤接種例

W	dd - D 系 ♀						
6	+	-	-	-	-	-	-
8	+	+	+	+	+	-	-
10	++	++	++	++	++	+	+
12	⊕	++	++	++	++	+	+
14	⊕	⊕	⊕	++	++	++	
16	⊕	⊕	++	++	++	++	
W	dd - Y 系 ♀						
6	+	+	+	+	+	+	-
8	++	++	++	++	+	+	+
10	++	++	++	++	++	++	++
12	++	++	++	++	++	++	++
14	++	++	++	++	++	++	++
16	++	++	++	++	++	++	++

○：潰瘍

図3 dd系亜系の鼠癩菌に対する感受性 (II)
100 倍乳剤接種例

W	dd - D 系						♀
6	—	—	—	—	—	—	—
8	+	+	—	—	—	—	—
10	++	++	+	+	+	+	+
12	+++	+++	++	++	+	+	+
14	⊕	⊕	⊕	⊕	+	+	+
16	⊕	⊕	⊕	⊕	+	+	+

W	dd - Y 系						♀
6	—	—	—	—	—	—	—
8	+	+	+	—	—	—	—
10	++	+	+	+	+	+	+
12	+++	+++	+++	+++	++	++	++
14	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕
16	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕

○: 潰瘍

結節を触れるようになるが、この時期では結節の大きさは dd-Y 系の方がわずかに大きい。その後も徐々に大きさを増すが、dd-Y 系は 12 週が限度で以後あまり変化がない。一方 dd-D 系は僅かながら増加するように思われる。しかし大きさはほぼ小指頭大で示指頭大に達するものではなく、両系の間にとくに差はない。ただ個体差は dd-Y 系の方が少なかった。

また dd-D 系の 2 例に潰瘍がみられたが、dd-Y 系では脱毛は著しいが観察期間中に潰瘍をみた例はなかった。

つぎに、1000 倍乳剤について述べる。成績は図 3 に示した通りで、両系間には大差がない。

結節を触れる時期、その大きさ、潰瘍出現の時期等、とくに差のある点はなく、dd-Y 系の方が、この場合も dd-D 系より個体差が僅かに少いように思われた。

以上の点からみて、感受性のみの比較では親雌としてどちらを選んでも大差はないが、個体差の少い点から、dd-Y 系を選ぶ方が良いように思われる。

総括ならびに考按

C₅₇B L 系及び C₃H 系が鼠癩の実験に適する系統であることは既に報告したが、これらはともに繁殖飼育が容易でなく、また入手することも困難である。それ故これに代るものとして、これらと同程度の性質をもち、しかも繁殖飼育が容易なマウスを得ようと考えた。

この目的に適するマウスとしては、前にも述べたように、初代雑種が適当と思い、まずその親マウスを選びだすことにした。

求める性質の一つとして繁殖飼育が容易である必要がある。この条件を充すためには、親雌がこの条件に適しなければならない。したがって鼠癩菌に対して特徴ある感受性をもつ系統が親雄として用いられることもまた当然のことになって来る。

まず、親雄に適した系統を選ぶ目的で行ったのが実験 I である。

鼠癩の実験に適する特徴ある感受性をもつ系統として C₅₇B L 系と C₃H 系をあげておいたが、この場合に検討した近交系は総計 6 系統に過ぎなかった。そこで今回は未だ検討されていない 6 系統に、対照として C₅₇B L/6 系及び C₃H 系を加えて、これらの鼠癩菌に対する感受性について検討した。

この実験においても C₅₇B L/6 系と C₃H 系は夫々対照的ではあるが、きわめて著しい特徴を示し、他の 6 系統はこの両系の中間の性質をもつことが分つた。

結核菌に対する感受性は、有色系マウスの方が白色系よりも強いといわれており、著者も既報⁶⁾の実験成績が

ら鼠癩菌に対する感受性の点で、有色系マウスに著しい特徴を認めた。それ故にこの実験では C₃H/He, N C, A₁, dbaの有色系4系統を加えてみた。しかし、これらは他の白色系 BALB/C, SM 両系に比較してとくに著しい差があるとはいえなかつた。毛色と感受性の間にとくに関係があるとはいえないようである。

いずれにせよ、この実験で親雄としては C₅₇B L/6 系及び C₃H系が最適であると考ええる。

つぎに親雌についてであるが、比較的容易に入手出来て、しかも繁殖飼育が容易な系統としてまず考えられるものは dd系において他にない。

しかし dd系には亜系があり、亜系間の鼠癩菌に対する感受性の相違については未だ検討されていない。そこで容易に入手しうる dd-D 系と dd-Y 系について、この点を検討したのが実験Ⅱである。

実験Ⅱの成績からみると、亜系間には僅かながら感受性に差のあることが分る。dd-Y 系は dd-D 系より結節を早く触れ、個体差も少いようである。この成績のみではとくにどちらが良いとはいえないが、dd-Y 系がやや勝れているものと思われる。しかし dd 系は近交系ではなく均一系として知られているものであるから、親雌としての優劣の決定は更に交配を行った結果を参考として、今一度検討する必要があるだろう。

結 語

鼠癩の実験に適する系統としてあげた近交系マウス

は、いずれも繁殖飼育が困難であり、また入手し難い点もあつて、これらを用いて実験を行うことは比較的に困難である。それ故にこれら近交系マウスと同様な性質をもち、しかも容易に入手出来て、手数もかからないマウスが望まれるわけである。

この目的に適するものとして鼠癩菌に対して著しい特徴をもつ系統と、繁殖飼育が容易な系統との交配によりえられる初代雑種について検討することとし、まず親マウスの選択を行った。

この結果から、親雄としては C₅₇B L/6 系及び C₃H系が適当であり、親雌としては dd-Y 系が適当であろうと思われる。

(終りに御指導御校閲を頂いた工藤教授、御協力下さった獣疫研究部奥木氏、予研笠松技官に深く感謝する)

文 献

- 1) 西村, 岩佐: レブラ, **24** 405 (1955)
- 2) 川口: レブラ, **27** 44 (1958)
- 3) 川口: レブラ, **27** 49 (1958)
- 4) McLaren, A. & D. Michie: Nature, **173**, 686 (1954)
- 5) 螺良: 実験動物, **6** 65 (1957)
- 6) 川口: レブラ, **26** 318 (1957)

27巻1号(第2報及び第3報)の正誤表

訂 正 箇 所	誤	正
27巻44頁 本文左4行目	鼠癩り実験	鼠癩の実験
〳 45頁 左37行目以下に挿入	(右項脱落)	攻撃法: 各系マウスを更に2群に分け、前記の乳剤を0.3 cc ずつ夫々の右腋窩部皮下に接種した。
〳 46頁 右下より2行目	免癩群	免疫群
〳 49頁 英文抄録著者所属	lstitute	Institute
〳 英文抄録2行目	administion	administration
〳 4行目	determinarion	determination