El マウスの行動発達とけいれん発作における 遺伝と母親環境の分析

滋 賀 大 学 児 玉 典 子
佐 藤 比 登 美
関 口 茂 久

El マウスは、クローズドコロニー系の ddN マウスを祖先系統とした脳水腫 II マウスから、今泉らが 1954 年にけいれん発作の生起を見だし、1959 年に近交化して“ep”マウスとして報告したミュータント系のマウスである(6)。その後、1964 年に El 系 F25 優性として国際登録され(7)、1976 年には、発作時の脳波記録により、この発作がてんかん性であることが確認された(15)。こうして確立された El マウスは、成体になると全個体で繰り返しけいれん発作を誘発できる点で有用な系統であり、行動的には、絶えず落ち着きなく動き、一方向に走り回るなどの「情動的特徴」を持っていることが報告されている(16)。

てんかんのモデル動物としての重要性から、El マウスは、これまでけいれん発作の経過と脳波(18)、それらの発達的变化(11,19)、発作発現の神経機構(19)、生化学的組織学的特性(12,17)などに関して検討されてきた。しかし、El マウスの行動に関しては未だ不明な点が多く、活動量を調べた研究(20,23)以外には、行動そのものの特徴、とくに情動的特徴、それらの発達的变化を検討した研究はほとんど行われていない。さらにまた、発作形質の遺伝子、それに起因する行動特性との関係も明らかではない。El マウスのけいれん発作が発達的に変化すると指摘されていることを考えれば(19)、El マウスの出生直後からの行動発達特性、けいれん発作の発達的变化、及び遺伝的關係を詳細に検討する必要がある。

さて、El マウスのこれらの特性と遺伝との関係を検討するには、El マウスと比較する系統の種類が重要である。これまでの多くの研究では、El マウスをクローズドコロニー系や近交系マウスと比較しているが、El マウスの祖先系統である ddN マウスやそれに由来する系統はほとんど用いられていない。しかし、El マウスの特徴を発作形質の遺伝とそれに起因する行動特性との関係から行動発達について検討するためには、El マウスの起源にさかのぼり、ddN マウスとの比較をすることが必要であろう。なぜならば、系統を確立するための近交化の過程で、本来発作形質に関与している遺伝子とは無関係に、特定の行動を支配する遺伝子が固定されてきた可能性もあるからである。

マウスの行動発達が遺伝要因に強く規定されていることは、ミュータント系と近交系とを用いた研究によって指摘されてきた。遺伝的に行動異常を生じるミュータント系の行動発達研究は、突然変異遺伝子の効果が一つの行動項目にのみ現われるのではなく、遺伝情

報の発現、神経系や筋肉系の発生、そしてそれらの関係するいくつかの行動の異常というプロセスで現われることを明らかにした(5,24)。また、遺伝的に均一な近交系とそれらの間の雑種を用いた研究は、出生後の反射、移動活動、情動的反応の出現と消失の早さには系統差があり、その差は近交系間の遺伝的差異によって生じること、行動の遺伝的優性度は各々の行動項目の種類によって異なることを示している(8,10)。これらのことは、行動発達に關与する遺伝子の種類の多さとその効果の複雑さを示すものである。

一方、遺伝のみでなく環境(母親環境)の重要性も指摘されている。2系統の近交系マウス間の正逆交雑や養母交換を行なった研究によれば、移動活動や学習成績には母親環境の効果(母親効果)が認められないのに対し(9)、反射や情動的反応の出現と消失の時期には複雑な母親効果が認められている(1,8)。これらのことから、情動的特徴をもつ E1 マウスの行動発達の研究においては、情動的反応に関して、母親効果も共に分析されねばならないことは明らかである。

本研究では、E1 マウスとその祖先系統である ddN マウス、それらの間の正逆交雑による雑種第一代(F_1)を用いることにより、E1 マウスの行動発達、主として情動的反応の発達の特徴、行動発達に關する E1 マウスの遺伝的優性度、行動発達に及ぼす母親効果とを検討することを目的とする。さらに、行動発達とけいれん発作の出現との關係についても検討する。

方 法

被験体 ミュータント系 E1 マウス 27 匹、クローズドコロニー系 ddN マウス 16 匹、さらに、それらの間の正逆交雑により得られた F_1 である dE と Ed 各 16 匹が用いられた。dE は ddN マウスの雌と E1 マウスの雄との交雑から、Ed は逆に E1 マウスの雌と ddN マウスの雄との交雑から得られた雑種である。被験体は全て、受精後 19 日で出生したもののみであった。

手続き 各被験体は、母親のいるホームケージから取り出され、観察台(30×30×20 cm)の中央に置かれ、walking と freezing の生起が 1 分間観察された。その後、righting reflex, crossed extensor reflex, front placing reaction, hyperreactivity, auditory startle response の生起がテストされ、これらの行動項目の出現した日齢と消失した日齢とが記録された。この観察とテストは、KODAMA(8)の手続きに従って、出生(0 日齢)から 34 日齢まで毎日行なわれた。身体の発育の指標として、20 日齢時の体重、開眼日齢、臍開口と精巢下降の日齢が調べられた。

けいれん発作を引き起こさせるための抛り上げテストは、10 週齢から 16 週齢まで週 1 回行なわれた。初めに、被験体は金網の上に 3 分間放置され、発作が起きない場合は 15 cm の高さで空中へ抛り上げられた。抛り上げの回数は最大 30 回であり、途中で発作を起こした時には抛り上げは中止され、その週齢と回数が記録された。

児玉・佐藤・関口：E1 マウスの行動発達とけいれん発作における遺伝と母親環境（3）

被験体は、20 日齢で母親から離され、雌雄同居のまま 34 日齢まで飼育された。34 日齢以後は、雌雄は分離されて飼育された。

結 果

調べたそれぞれの行動項目の出現日齢と消失日齢について、E1 マウス、ddN マウス、F₁ マウス (Ed, dE) を Kruskal-Wallis *H* test で検定し、そこに有意差の認められたものについて Mann-Whitney U test を行った。これらの日齢には性差は認められなかったので、両性を込みにして分析した。Table 1 は、全ての項目についての 4 群の中央値、範囲、U

Table 1 Median, range and the results of Mann-Whitney U test in E1, ddN, and F₁ mice.

	E1	ddN	F ₁		E1	E1	E1	ddN	ddN	Ed
					vs	vs	vs	vs	vs	vs
			Ed	dE	ddN	Ed	dE	Ed	dE	dE
appearance										
righting	4.1 (2-5)	4.5 (2-5)	4.3 (2-5)	4.1 (1-5)						
front placing	4.7 (4-5)	4.6 (4-6)	4.3 (4-6)	4.6 (4-6)						
walking	10.5 (7-12)	9.5 (7-11)	11.3 (9-12)	10.0 (8-11)	**	*	*	**	—	**
freezing	14.2 (10-16)	16.5 (14-18)	15.5 (14-17)	14.4 (13-16)	**	**	—	*	**	**
hyperreactivity	7.9 (7-9)	8.7 (7-10)	9.5 (7-11)	8.4 (7-10)	**	*	*	—	—	—
auditory startle	14.9 (13-16)	15.8 (14-18)	15.7 (15-18)	14.3 (13-16)	**	**	*	—	**	**
disappearance										
crossed extensor	5.0 (4-6)	4.9 (4-6)	5.1 (4-6)	4.8 (3-6)						
front placing	10.5 (7-12)	10.8 (11-12)	12.1 (10-14)	10.2 (9-11)	**	**	—	—	**	**
freezing	18.6 (17-21)	20.5 (19-22)	23.0 (20-25)	22.8 (21-25)	**	**	-**	**	**	—
hyperreactivity	22.4 (20-25)	24.3 (22-28)	23.4 (23-26)	23.4 (23-29)	**	**	**	—	—	—
auditory startle	20.9 (18-23)	20.2 (20-21)	21.5 (20-24)	19.9 (19-22)	*	—	*	**	—	**

*: $p < .05$ **: $p < .01$

test の結果を示したものである。さらに、Fig. 1 では H test で有意差の認められた行動項目を図示した。ただし、この図では、 F_1 の値を E_d と dE の代表値(中央値)の平均値として示している。

1. E_l マウスと ddN マウスの行動発達の差異

まず、行動発達に関して、 E_l マウスとその祖先系統である ddN マウスとがどのような特徴を持っているのかを検討するため、それぞれの行動項目について両群の中央値を比較した(Table 1)。 E_l マウスと ddN マウスは、righting reflex, front placing reaction の出現日齢と crossed extensor reflex の消失日齢では類似しており、有意差は認められなかった。一方、walking の出現日齢は E_l マウスの方が ddN マウスに比べて有意に遅い。また、情動的反応である freezing, hyperreactivity, auditory startle response の出現日齢は ddN マウスよりも有意に早く、front placing reaction, freezing, hyperreactivity の消失日齢も有意に早い。auditory startle response の消失日齢は ddN マウスよりも有意に遅い。このように、

Fig. 1 Appearance and disappearance of behavioral components in E_l , ddN , and F_1 mice.

児玉・佐藤・関口：EI マウスの行動発達とけいれん発作における遺伝と母親環境（5）
EI マウスと ddN マウスの差異は、出生後 8 日齢から顕著になり始める。特に、EI マウスが情動的反応の出現と消失に関して ddN マウスとは極めて異なる特徴を持つことは明らかである。

2. 行動発達における EI マウスの遺伝的優性度

次に、EI マウスが ddN マウスに対して持っている遺伝的優性度を、EI マウス、ddN マウス、これらの交雑による F_1 の 3 群の比較によって検討した。3 群の行動項目の出現日齢と消失日齢を Kruskal-Wallis H test を用いて比較すると、walking, freezing の出現日齢には 1 % レベルで、auditory startle response と hyperreactivity の出現日齢には 5 % レベルで 3 群間に有意差が認められた。また、front placing reaction, freezing, hyperreactivity の消失日齢には 1 % レベルで、auditory startle response の消失日齢には 5 % レベルで有意差が認められた。

そこで、これらの項目について、Mann-Whitney U test を用い、3 群の関係を検討した。EI マウスと ddN マウスの相違点に関しては、すべて有意差が見いだされたので (Table 1), F_1 がこれらの親系統に対してどのような値を取るのかを検定した。その結果、 F_1 の値は以下の 4 タイプに属することがわかった (Fig. 1 参照)。1) F_1 と EI マウスとの間に有意差はなく、 F_1 と ddN マウスとの間に有意差のあるもの、すなわち EI マウスに似る完全優性。(walking の出現日齢では ddN マウスとの間に 1 % レベルで、auditory startle response の出現日齢と消失日齢では 5 % レベルで有意差が認められた)。2) F_1 と ddN マウスとの間に有意差はなく、 F_1 と EI マウスとの間に有意差のあるもの、すなわち ddN マウスに似る完全優性 (hyperreactivity の出現日齢と front placing reaction の消失日齢では EI マウスとの間に 1 % レベルで有意差が認められた)。3) F_1 が EI マウスと ddN マウスのいずれの間にも有意差を持ち、その値が両者の間にくるもの、すなわち部分優性 (freezing の出現日齢では両者の間に共に 5 % レベルで、hyperreactivity の消失日齢では EI マウスとの間に 1 % レベルで ddN マウスとの間に 5 % レベルで有意差が認められた)。4) F_1 が EI マウスと ddN マウスのいずれとの間にも有意差を持ち、その値が親系統の値を ddN マウス方向に超える超優性 (freezing の消失日齢では両者の間に共に 1 % レベルで有意差が認められた)。即ち、EI マウスの持つ遺伝子の優性度は、それぞれの行動項目で、また、それらの出現と消失とで異なっており、全てにわたって F_1 が EI マウスに類似したり ddN マウスに類似したりすることはない。

3. 行動発達に及ぼす母親効果

両系統間の F_1 である Ed と dE は、同じ F_1 でありながら受精から出生後にかけての母親環境が異なっている。従って、Ed と dE との比較によりこの母親環境の効果 (母親効果) を検討することができる。Table 1 より、walking, freezing, auditory startle response の出現日齢と front placing reaction, auditory startle response の消失日齢とに有意差が認められ、母親効果のあることが分かった。また、これらの日齢は、Ed の方が dE よりも遅くなっていた。Ed と dE とをそれぞれ親系統と比較すると、EI マウスとの比較では、Ed は

auditory startle response の消失を除いて, dE は freezing の出現と front placing reaction の消失を除いて, E1 マウスと有意に異なっていた。一方, ddN マウスとの比較では, Ed は walking, freezing の出現日齢と freezing, auditory startle response の消失日齢で異なり, dE は freezing, auditory startle response の出現日齢と front placing reaction, freezing の消失日齢で異なっていた。これらの日齢の中央値は, 必ずしも Ed が E1 マウスに, そして dE が ddN マウスに類似するわけではないことを示している。

4. けいれん発作の発現

けいれん発作の発現は, Fig. 2 に示すように E1 マウスが最も早い。E1 マウスでは, 発作は 11 週齢から始まり, 13 週齢でピークに達し, 15 週齢で 100% の被験体に認められた。ddN マウスでは, 14~15 週齢で 3 匹の被験体のみが発作を生じ, その発現率は 18.8% で

Fig. 2 Number of subjects which displayed epileptiform seizures in E1, ddN, and F₁ mice.

児玉・佐藤・関口：E1 マウスの行動発達とけいれん発作における遺伝と母親環境（7）

あった。これらの系統間の F_1 である Ed では 15 週齢で 2 匹、dE では 14~15 週齢で 3 匹の被験体が発作を生じ、両群を合わせて 15.6% の発現率となった。つまり、 F_1 の発作の発現は ddN マウスに類似していたわけである。このことは、E1 マウスが持つ発作発現の遺伝子は、ddN マウスの持つ遺伝子に比較して劣性であることを示すものである。

5. 身体 の 発 育

身体 の 発 育 の 指 標 と し て は、Fig. 3 に 20 日 齢 時 の 平 均 体 重 と、開 眼 日 齢、精 巢 下 降 日 齢、陰 開 口 日 齢 の 中 央 値 を 示 し た。20 日 齢 で は 体 重 に 性 差 が 認 め ら れ な い の で、雌 雄 を あ わ せ て 図 示 し て あ る。E1 マウス は ddN マウス よ り も 体 重 が 軽 い。Ed は E1 マウス よ り も 軽 く、dE は ddN マウス よ り 重 く、そ れ ぞ れ 母 親 系 統 の 値 を 超 え、そ の 差 を さ ら に 大 き く し て い る。開 眼 日 齢 は、E1 マウス の 方 が ddN マウス よ り も 早 い。し か し、Ed と dE は む し ろ ddN マウス に 類 似 し た 値 を と っ て い る。精 巢 下 降 と 陰 開 口 の 日 齢 は と も に E1 マウス の 方 が ddN マウス よ り も 遅 れ、Ed と dE は そ れ ぞ れ 母 親 系 統 の 値 に 類 似 し て い る。

考 察

E1 マウス と そ の 祖 先 系 統 で あ る ddN マウス と の 行 動 発 達 上 の 差 異 は、本 研 究 で 検 討 し た 多 く の 行 動 項 目 に 現 れ た。そ れ ら は、walking の 出 現 と front placing reaction の 消 失、情 動 的 反 応 で あ る freezing, hyperactivity, auditory startle response の 出 現 と 消 失 と で あ

Fig. 3 Mean body weight and median age of eye opening, testis descending, and vaginal opening in E1, ddN, and F_1 mice.

る。とくに、情動的反応に関しては、auditory startle response の消失を除いたすべてにおいて EI マウスの方が早い出現と消失とを示していた。このことから、EI マウスは ddN マウスよりも情動的反応の発達ที่早い系統であるといえる。

マウスの行動発達に系統差が存在し、それが系統間の遺伝的差異によるものであることは、近交系マウスの反射、移動活動、情動的反応を調べた研究の中で明らかにされてきた(1,8,14,25)。5 系統の近交系 BALB/c, C3H/He, C57BL/6, DBA/2, 120/S を用いた KODAMA(8)の結果と本研究で用いた 2 系統とを情動的反応に関して比較すると、EI マウスは、hyperreactivity の出現がどの系統よりも早く、freezing の出現は C57BL/6 の出現に類似し、その他の行動項目の出現と消失に関しては、他の 4 系統と類似しているか、あるいはそれらの系統の間に位置しているかである。一方、ddN マウスは、hyperreactivity の出現については、5 系統中最も早い出現を示す C3H/He に、freezing の出現については 5 系統中最も遅い出現を示す 120/S に、auditory startle response の出現、freezing の消失と auditory startle response の消失は C57BL/6 にそれぞれ類似しており、他は 5 系統の間に位置している。つまり、EI マウスと ddN マウスは、近交系マウスのいずれかと全く同じ特徴を持っているわけではなく、EI マウスと ddN マウスの持つそれぞれの遺伝要因によって、おのおのの行動項目の出現と消失が規定されていると考えられる。この推定は、EI マウスと ddN マウスの行動発達を両系統間の F_1 の行動発達と比較することによっても支持される。すなわち、 F_1 は、行動項目の出現とその消失とに関して、完全優性、部分優性、超優性というそれぞれ異なる遺伝様式を示していた。これらのことは、行動発達が各系統のもつ遺伝要因つまり遺伝子型に規定されていること、各々の項目の出現と消失とによってそれぞれ異なる遺伝子型を考える必要があること、そして行動発達への遺伝要因の規定は強いが非常に複雑であることを示している。

行動発達に及ぼす母親効果は、正逆交雑によって得られた 2 種類の F_1 を比較することによって検討された。その結果、walking の出現、front placing reaction の消失、3 項目の情動的反応の出現と消失とに母親効果が見いだされた。とくに、情動的反応が母親効果を受けやすいということは、KODAMA(8)の結果とも一致する。この母親効果は、 F_1 を母親の系統と類似させるようには作用していない。EI マウスを母親として生まれた Ed の行動は、auditory startle response の消失を除いた全てについて EI マウスと異なり、ddN マウスを母親として生まれた dE は、freezing と auditory startle response の出現、front placing reaction と freezing の消失が ddN マウスと異なる値を示した。むしろ、Ed と dE の比較では、Edの方がdEよりも行動項目の出現と消失が遅いことに特徴がある。正逆交雑により得られた F_1 の行動発達においては、行動発達に及ぼす母親効果の方向性が必ずしも母親の系統に似るようには現れず、方向性が一定ではないことが指摘されている(4,8)。本研究の母親効果の結果は、これらの研究の結果とも一致するものである。母親効果の方向性は行動によって異なり、必ずしも母親の系統へと子を類似させるとは限らないのである。

児玉・佐藤・関口：EI マウスの行動発達とけいれん発作における遺伝と母親環境（9）

抛り上げによるけいれん発作の発現は、EI マウスで 100%，ddN マウスで 18.8%，F₁ で 15.6%であった。これまで、本研究と同様の抛り上げ操作によるけいれん発作の発現は、EI マウスの他には CBA で 100%の発現が報告されているのみであった(6)。しかし本研究は、祖先系統である ddN マウスも発作を発現することを初めて明らかにした。これにより、発作発現の遺伝子は、低頻度ながらも ddN マウス集団中に存在していたこと、この遺伝子は発作形質を残すための選択と近交化とにより遺伝的に固定され、その結果発作を 100%発現する EI マウス系が確立されたことが分かった。

本研究では、EI マウス、ddN マウス、F₁ のけいれん発作の発現率から、EI マウスの持つ発作発現の遺伝子は ddN マウスの持つ遺伝子に比較して劣性であることが示唆された。しかし、EI マウスは優性として登録されている系統であり(7)、これは本研究の結果と矛盾している。今泉ら(6)によれば、3 系統のマウス C57BL/6、Ab, dbr と“ep”との交雑によって得られた F₁ は 47 匹中 41 匹が発作を発現し、C57BL/6J と“ep”との F₂ は 39 匹中 33 匹が発作を発現していた。ただし、F₁ と F₂ の発作発現までの日数は著しく遅れ、F₁ では生後 4 ヶ月以内に 24.4%の個体が発作を発現した。本研究での F₁ の発現率は 16 週齢までで 15.6%であり、今泉らの結果よりもさらに低い発現率となっている。しかし、今泉らの動物が発作を全く発現しない C57BL/6J を用いているのに対し、本研究では、わずかではあるが発作を発現する ddN を用いているのであるから、発作を発現する遺伝子が優性であるならば、本研究での F₁ の発現率は、ddN を親としているにしては低すぎるように思われる。これらのことから、EI のけいれん発作を発現する遺伝子が単純に優性であるとすることは困難であろう。

マウスにおけるけいれん発作の遺伝的分析では、聴源発作についての分析が最も詳細に行われている(3,13)。asp 遺伝子は聴源発作の感受性を決定する遺伝子の一つであり、劣性で、第 4 染色体上に位置することも明らかにされた(2)。また、THIESSEN(22)は、この発作の頻度ごく少数の major genes によって決定され、潜時は数個の minor genes によって影響されているのだらうと述べている。聴源発作についての知見は、てんかん性のけいれん発作が複雑な遺伝的支配をうけていることを類推させるものである。EI マウスのけいれん発作が遺伝性であることは明らかであるが、現在までのところ、他系統との交雑により発作の発現が著しく遅れ、しかも祖先系統である ddN マウスとの交雑では ddN マウスに類似するという奇妙な事実を遺伝的に解明するまでには至っていない。EI マウスのけいれん発作を発現する遺伝要因については、さらにこれらを明らかにするための遺伝分析が必要であろう。

ところで、EI の発作の発現率の低さは、抛り上げ刺激を与える期間がその要因となっている可能性もある。本研究では 10 週齢から 16 週齢まで抛り上げを行ったが、EI マウスへの抛り上げ刺激は、通常 3 週齢から開始され、13 週齢までには全ての個体が発作を発現する(16)。EI マウスと他系統との雑種では、この手続きに従っても発作の発現が著しく遅れる(6,21)。従って、16 週齢以後も抛り上げ刺激を与えれば、発作の発現率は高

くなるかもしれない。

鈴木(16)によれば、EI マウスは絶えず落ち着きなく動き、一方向に走り回るなどの「情動的特徴」を持っている。本研究で検討した情動的反応においても、EI マウスは ddN マウスよりもその発達が早かった。これらの情動的特徴がけいれん発作の発現と対応しているか否かは、小児のてんかんでみられる情動の障害を検討する上でも重要なことである。本研究では、EI マウスの持つ遺伝子の優性度を情動的反応について検討したところ、その出現と消失は、1) F_1 が EI マウスに似る完全優性(auditory startle response の出現日齢と消失日齢)、2) ddN マウスに似る完全優性(hyperreactivity の出現日齢)、3) 部分優性、4) 超優性のそれぞれのタイプに属することが明らかとなった。即ち、EI マウスの持つ遺伝子の優性度は、情動的反応に関しては一貫していない。一方、けいれん発作の発現に関しては、 F_1 が ddN マウスに類似していることが明らかとなった。これらの結果から、発作の発現とすべての情動的反応の発達とに遺伝的な関連があるとは断定できない。

けいれん発作を発現させるための抛り上げ操作は、動物にとってはストレスの多い手続きであり、EI マウスはこの操作を選択と近交化の過程で繰り返し経験してきた系統である。このことは、EI マウスの情動的反応と発作とが互いに強く結びついたであろうことを示唆している。

要 約

遺伝的にてんかん性のけいれん発作を起こす EI マウスは情動的特徴を持っているとされているが、その行動的特徴はこれまでほとんど知られていない。本研究では、このけいれん発作が発達的に変化するとされているところから、EI マウスの行動発達特性(特に情動的反応の発達)、その遺伝的優性度、それらに及ぼす母親環境の効果、行動発達とけいれん発作との関係を、EI マウス、その祖先系統である ddN マウス、これらの間の正逆交雑によって得られた雑種第一代(F_1)を用いて検討した。その結果、EI マウスは ddN マウスに比較して情動的反応の発達が早いことが明らかになった。また、行動発達の遺伝的優性度は、完全優性、部分優性、超優性と、様々であった。これらのことは、行動発達への遺伝要因の規定は強いが複雑であることを示している。正逆交雑による母親効果は情動的反応に顕著に認められ、受精から出生後にかけての母親環境の影響が大であることが明らかとなった。けいれん発作の発現率は EI マウスでは 100%であったが、ddN マウスでは 18.8%、 F_1 では 15.6%であり、 F_1 は ddN マウスに類似した。この結果は、EI マウスの発作の発現が優性であるとされていることと矛盾している。情動的反応の発達とけいれん発作の発現との遺伝的対応を認めることは困難であった。

REFERENCES

1. CARLIER, M., ROUBERTOUX, P., and COHEN-SALMON, C. Early development in mice. I. Genotype and post-natal maternal effects. *Physiology and Behavior*, 1983, **30**, 837-844.
2. COLLINS, R. L. A new genetic locus mapped from behavioural variation in mice. Audiogenic seizure prone (*asp*). *Behavior Genetics*, 1970, **1**, 99-109.
3. COLLINS, R. L., and FULLER, J. L. Audiogenic seizure prone (*asp*) : A gene affecting behavior in linkage group VIII of the mouse. *Science*, 1968, **162**, 1137-1139.
4. DEFRIES, J. C., WEIR, M. W., and HEGMANN, J. P. Differential effects of prenatal maternal stress on offspring behavior in mice as a function of genotype and stress. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 1967, **63**, 332-334.
5. FOX, M. W. Neuro-ontogeny of neuromuscular mutant mice. *Journal of Heredity*, 1965, **56**, 55-60.
6. 今泉清・伊藤昭吾・杵掛源次郎・滝沢竜安・藤原公作・土川清 マウスのでんかん様異常について。実験動物, 1959, **8**, 6-10.
7. IMAIZUMI, K., and NAKANO, T. Mutant Stocks, Strain: El. *Mouse News Letter*, 1964, **31**, 57.
8. KODAMA, N. Analysis of genetic and maternal effects on behavioral development in inbred mice. *Japanese Psychological Research*, 1982, **24**, 78-89.
9. MAXON, S. C., and TRATTNER, A. Interaction of genotype and fostering in the development of behavior of DBA and C57 mice. *Behavior Genetics*, 1981, **11**, 153-165.
10. MCCLEARN, G. E., WILSON, J. R., and MEREDITH, W. The use of isogenic mouse stocks in behavioral research. In Lindzey, G., and Thiessen, D. D. (Eds.) *Contribution to behavior-genetic analysis: The mouse as a prototype*. Pp. 3-22, New York: Appelton-Century-Crofts, 1970.
11. SATO, H. The development of EEG background activities in El mouse. *Folia Psychiatrica et Neurologica Japonica*, 1985, **39**, 581-587.
12. SATO, H., and SATO, M. Ultrastructural morphology of thalamic cytoplasmic inclusion bodies in El mouse. *Experimental Neurology*, 1986, **93**, 160-167.
13. 関口茂久 マウスにおける痙攣感受性と系統差について。実験動物, 1954, **6**, 153-157.
14. 関口茂久・山田節子 近交系マウスの行動発生に関する方法論的検討。滋賀大学教育学部紀要, 1972, **22**, 55-67.
15. SUZUKI, J. Paroxysmal discharges in the electroencephalogram of the El mouse. *Experientia*, 1976, **32**, 336-337.
16. 鈴木二郎 El マウス。生体の科学, 1976, **27**, 359-365.

17. 鈴木二郎 てんかんまたはけいれんミュータント. 蛋白質 核酸 酵素, 1984, **29**, 1659-1678.
18. SUZUKI, J., and NAKAMOTO, Y. Seizure patterns and electroencephalograms of El mouse. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 1977, **43**, 299-311.
19. SUZUKI, J., and NAKAMOTO, Y. Abnormal plastic phenomena of sensoryprecipitated epilepsy in the mutant El mouse. *Experimental Neurology*, 1982, **75**, 440-452.
20. 鈴木二郎・中本百合江・小沢信幸・奥野明美 El マウスの行動異常と発作. 脳波と筋電図, 1975, **3**, 111.
21. 棚瀬久雄・鈴木義雄 El マウスの痙攣発作に関する諸因子. 実験動物, 1971, **20**, 214.
22. THIESSEN, D. D. *Gene organization and behavior*. New York: Random House, 1972.
23. 台 弘・平尾武久 行動系列の異常とその構成. 脳と神経, 1964, **16**, 31-39.
24. VAN ABELEN, J. H. F., and KALKHOVEN, J. Th. R. Behavioural ontogeny of the Nijmegen waltzer, a neurological mutant in the mouse. *Animal Behaviour*, 1970, **18**, 711-718.
25. WAHLSTEN, D. Genetic variation in the development of mouse brain and behavior: Evidence from the middle postnatal period. *Developmental Psychology*, 1975, **8**, 371-380.

(最終受付1987年4月6日)

Abstract

Genetic and maternal factors in behavioral development and epileptiform seizure of El mice

NORIKO KODAMA, HITOMI SATO, SHIGEHISA SEKIGUCHI

Shiga University

The El strain, which is an epileptic mutant originated from ddN mice and is characterized by the developmental increase of seizure sensitivity, has been taken to have emotional abnormalities, but with few detailed investigations on its behavioral and emotional responses. The recent study indicated that the genetic and maternal factors were the most important for the behavioral development in mice. In this study, therefore, we investigated the developmental characteristics of behaviors (especially the emotional responses) of the El strain, the genetic dominance of the behaviors, the effects of the maternal environment on them, and the relationship between the behavioral development and the occurrence of epileptiform seizure of the strain.

The El pups, the ddN pups, and their reciprocal hybrids were subjected to the observation and test of walking, three reflexes, and three emotional responses from birth till 34 days. They were also subjected to the seizure-provoking test at 10 to 16 weeks of age.

In result, many differences of emotional responses between the El and ddN pups were found: these responses of the El pups developed faster than those of the ddN pups (Table 1, Fig. 1). Three types of dominance (complete dominance, partial dominance, and overdominance) were evaluated by comparing the emotional responses of the parental strains with those of their hybrids. These indicate that the behavioral differences between the El and ddN pups are regulated by their genetic differences, and that different emotional response is produced on the different genetic basis. Many reciprocal maternal effects were found in the emotional responses (Table 1). The maternal environment plays an important role in the development of emotional responses. The occurrence of seizure in the hybrids was similar to that in the ddN pups (Fig. 2). This finding is inconsistent with the report which took the seizure of the El strain as a genetically dominant anomaly. The direct relationship between the development of emotional responses and the occurrence of seizure was not found. It suggests that they are the different characters of the El strain.