

## 実験動物スunksの紹介

財団法人実験動物中央研究所  
動物資源開発部・動物開発2G  
江袋 進



マウス、ラットなどの齧歯類は実験動物として広く使われているが、これらを用いて見いだされた事象をヒトへと外挿するにはいくつかのステップが必要である。このため、齧歯目と霊長目をつなぐ動物種の実験動物化が望まれ、様々な野生動物が研究されてきた。中でも、食虫目の動物は系統発生的には齧歯目よりも霊長目に近いとされ、一般に小型であり、飼育管理が比較的容易であったことから実験動物化が試みられた。(財) 実験動物中央研究所(実中研)では現在、食虫目トガリネズミ科、ジネズミ亜科、ジャコウネズミ属に位置するスunks (*Suncus murinus*) を生産供給している。実中研で生産しているスunks Jic:SUN系の起源となった動物は、沖縄、長崎、ジャカルタで捕獲された動物由来及びそれらの交雑動物である。1980年1月から8月にかけて名古屋大学農学部家畜育種学教室からメス17匹、オス15匹が導入され、実験動物化がなされた。スunksはマウス・ラットには見られない様々な特徴を持つが、その中でも刺激に対して嘔吐することに着目して嘔吐に関わる研究に広く利用されている。(写真1)

### 1. スunksの特徴

スunksの外貌は体毛が黒色で吻が突出し、目はきわめて小さい(眼球の直径が約2mm)。両側の脇

腹にはメス、オスともに1cm角の臭気腺を有し、種特有の臭いを発する。類似の臭気を発する動物にはジャコウネコ類やムスクラットが知られている。オスの精巣が腹



写真1



写真2



写真3



腔内にあるため精巣での雌雄の判別は難しい。

スunksは盲腸を欠如しており、腸管は短い。また常在する細菌叢は乏しく、病原菌の持続感染も起こり難いことが知られている。ほとんどのスunksがヘリコバクター様菌をもち、慢性胃炎が確認されている。

スunksは絶食・絶水に弱く、12時間くらい絶食すると肝臓は見る影もなくシワシワに小さくなり、脂肪肝になるが、摂食後の回復も早い。

骨髄や脾臓の両器官はともに旺盛な造血機能を有していることも知られている。近年、糖尿病のスunksも見付きり系統化されている(後述)。

トガリネズミ科の多くの種は、親子が1列に連なって歩くキャラバン行動を行う。

スunksの場合、キャラバン行動(写真2)が生後5日から観察され、通常22日齢まで出現する。

## 2. スunksの飼育

ケージは24×40×22cmの金網床のアルミニウム製で、釣り下げ式の飼育ラックを用いている。すべてのケージにウッドチップを入れたポリプロピレンケージ(17×24×12cm)を入れている。妊娠を確認した動物には巣材として脱脂綿を加える。これにより安定した哺育が期待される。

餌は専用の固形飼料(3×5mm)を自由給餌給水させている。

飼育室内の環境は、室温が22±2℃、湿度が55±5%、全新鮮空気による換気回数は10~15回/時、照明時間は12時間サイクルで、8:00~20:00を明とし、他の時間帯を暗の条件に設定している。

微生物学的グレードはコンベンショナルであるが、おとりマウスについて3ヶ月に一度、血清学的、微生物学的、寄生虫学的検査を実施して今日現在まで感染事故等の事例は起きていない。

## 3. スunksの繁殖

性成熟はほぼ2ヶ月齢で成熟体重が雄50~70g、雌30~50g。妊娠期間は30日。平均産仔数3.2匹、哺育期間は、18~21日で年に4~5回の妊娠出産が可能な交尾排卵型動物である。各世代ごとに、メスをオスのケージに入れる1対1のランダム交配で、同居日を0日とした場合2日目までにほぼ交尾が行われる。その後出産・離乳まで母親のみの単独飼育を行っている。

現在、実中研で維持生産しているスunksは、嘔吐高感受性系統群のJIC:SUN-Her(High emetic response)と低感受性系統群のJIC:SUN-Ler(Low emetic response)および糖尿病モデル動物EDS(early-onset diabetes Suncus)系統の3系統である。ちなみに去年の繁殖成績は、JIC:SUN-Herでは交配数994回で出産率65.1%、平均産仔数3.6匹、離乳率89.5%、生産指数2.1匹であり、JIC:SUN-Lerは交配数87回で出産率68.9%、平均産

仔数2.9匹、離乳率79.8%、生産指数1.6匹であった。経験からすると高湿度に弱く、湿度80%を超えると離乳率の低下が著しい。

## 4. 実中研で維持・生産しているスunksについて

小型食虫目の実験動物としてのスunksは形態学や免疫学および各種特性も幅広く調査されてきた。その特性のひとつに、抗ガン剤を含めた種々の薬物や動揺刺激によって嘔吐するということがあげられる。

嘔吐には、薬物によるもの(抗癌剤など)、反射性嘔吐(Motion Sickness、宇宙酔い)、精神性嘔吐(ヒステリー、神経症)、食中毒や手術後及び病気によるものが知られ、様々な誘発刺激が嘔吐を引き起こしている。嘔吐は有毒物質を摂取してしまったときの防衛反応であると考えられているが、悪心・嘔吐の原因は数多く、緊急の防衛反応とは考えられない場合もある。これらの場合は、危険回避のための警告症状とみなすこともでき、「嘔吐する」という嫌悪学習により二度と原因物質を摂取したり、嘔吐を引き起こす状況に陥らないようにするためであると考えられている。

現在までに、嘔吐に関わる実験に用いられてきた動物はイヌ、ネコ、フェレットなどである。スunksはこれらの動物と異なり、単一方向の往復運動による動揺刺激のみで嘔吐すること、動揺刺激に

よって嘔吐するまでの時間が哺乳類全般の中でも最も短いことが報告されている。また、これらの動物に比べ、小型なことからスクリーニングに使用する薬物が少量で済むこと、ヒトと共通する感染症の事例がないなどの利点がある。さらに、unksの嘔吐はヒトと同様にほぼ全身を使った協調的な反射運動であり、あくびや流涎とは明確に区別できる点も有利である。(写真3)

各種動物において嘔吐発症は個体差が大きく、ほとんど遺伝的統御もされていなかったため、嘔吐機構の解明、あるいは嘔吐に関する種々の実験の障害となっていた。我々はunksを選抜交配することにより同一種内で嘔吐刺激感受性に差のある集団を育成し、有用性の高い嘔吐モデル動物として生産している。

嘔吐感受性系統群について以下

に紹介する。

(1) 嘔吐感受性系統 (JIC:SUN-HerおよびJIC:SUN-Ler)

1995年からJIC:SUN系統を基に、嘔吐誘発物質に対する反応性を指標にして嘔吐刺激感受性の異なる2系統のunksを作成することを目的に選抜交配を重ねている。嘔吐誘発物質には実験後の生育や繁殖に対する影響も少ないとされるVeratrine sulfate (副作用として嘔吐を引き起こしやすいとされる降圧剤の一つで迷走神経叢の嗅結節に作用すると考えられている薬剤)を選択した。頸背部皮下へ0.5mg/kg投与し、投与後30分間観察し、嘔吐物の中に未消化飼料が含まれた時を嘔吐と判定した。選抜交配にあたって各世代20ペア前後で維持し、仔を4匹以上離乳(平均産仔数3.5匹)できた親を選び出し、その産仔につ

いて1腹単位で嘔吐実験を行った。高感受性群JIC:SUN-Herの育成に際しては、1腹単位で75.0%以上嘔吐発症を示した産仔の中から、嘔吐したもののみを次世代の種親として使用した。低感受性群JIC:SUN-Lerの育成では最初1腹単位で50.0%以下の嘔吐発症率の産仔の中から嘔吐しなかった動物のみを次世代の種親として使用した。交配2回目以降、発症率が低下したのちは嘔吐発症率25.0%以下の産仔を用いて同様に選抜交配を繰り返し行い、現在は15世代に達した(図1)。これまでのフェレットなどの嘔吐モデル動物において個体差についての検討は全くなされていなかったが嘔吐刺激感受性の異なる2系統のunksが作出されたことは、嘔吐発現における遺伝的要素の重要性や嘔吐において特異的に発現する遺伝子の存在が示唆されるものと考えられ

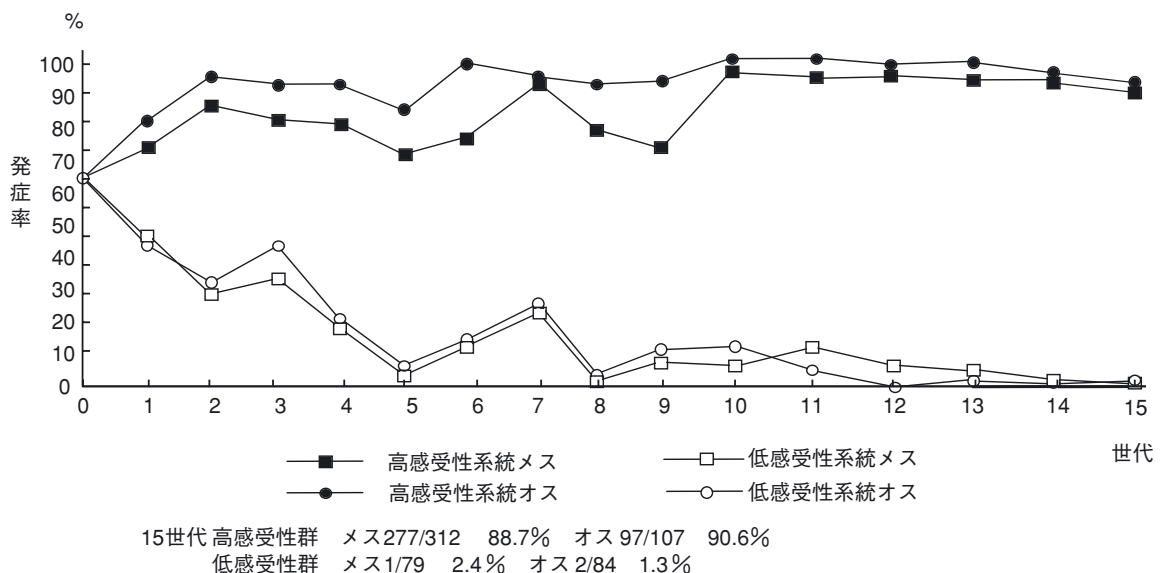


図1 ベラトリンサルフェートを指標にした選抜交配における嘔吐発症率の経世代的変化

る。

JIC:SUN-HerおよびJIC:SUN-Lerの嘔吐反応性の違いは作用機序が異なるMotion SicknessおよびCopper sulfateならびにNicotinc、Cisplatin、Pyrogallolに対しても認められ、Veratrineに対して特有(特異的)なものではない(図2)。

## (2) 糖尿病モデル動物(EDS系統)

名古屋大学においてBangladesh系統から糖尿病モデル動物EDS系統が作出された。EDS系統は食虫目では唯一の自然発症糖尿病系統で、生後2か月以前より尿糖・空腹時高血糖・インスリン抵抗性・インスリン分泌不全を主徴とするインスリン非依存型糖尿病(NIDDM)個体が高頻度に出現することや肥満傾向を示さないことなど、既存の齧歯目のNIDDMモデルには見られないユニークな特徴を有する新たなモデルである。また、発症個体では血中脂質濃度の

上昇に加え、白内障も観察される。

このEDS系統を2004年9月に維持生産を行う目的で名古屋大学からオス22匹、メス26匹導入をした。

## 【おわりに】

以上、実験動物としての小型食虫目スunksについて大まかに紹介させていただいた。スunksはマウス・ラットに比べて歴史もまだ浅く、まだまだ知られざる有用性を秘めていると思われる。現在、嘔吐モデル、糖尿病モデルとして利用されているが、嘔吐のメカニズムに関しても、糖尿病に関しても解明されていない部分が数多く残されている。新たな特性検索および嘔吐、糖尿病モデル動物として更なる研究が期待される動物である。

## 参考文献)

- 1) Matsuzaki, T., et al. 1992. Establishment of an outbred strain (Jic:SUN) in the house musk shrew, *Suncus murinus*. *Exp. Anim.* 41:167-172(in Japanese)
- 2) Ueno, S., Matsuki, N., and Saito, H., et al. 1987. *Suncus murinus* : A

new experimental model in emesis research. *Life Sci.* 41: 513-518.

- 3) Ebukuro S., et al. 2000. Selective Breeding of House Musk Shrew (*Suncus murinus*) Lines in Relation to Emesis Induced by Veratrine Sulfate. *Exp. Anim.* 50: 281-283
- 4) Uchino, M., et al. 2001. Role of Autonomic nervous system for development and suppression of motion sickness in *Suncus murinus*. *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical* 94:46-51.
- 5) Ito, H., et al. 2002. Immunohistochemical Demonstration of c-fos protein in neurons of the medulla oblongata of the Musk Shrews (*Suncus murinus*) after Veratrine Administration. *Exp. Anim.* 51: 19-25.
- 6) Ito, H., et al. 2003. Induction of Fos protein in neurons in the medulla oblongata after motion- and X-irradiation-induced emesis in musk shrews (*Suncus murinus*). *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical* 107: 1-8.
- 7) Ohno, T., et al. 1998. A new spontaneous animal model of NIDDM without obesity in the musk shrew. *Life Sci.* 62: 995-1006.
- 8) 大野民雄、吉田太、並河鷹夫. 1998. 糖尿病スunks : EDS (early-onset diabetes in suncus)系統. *日本臨床.* 56 : 704 - 707

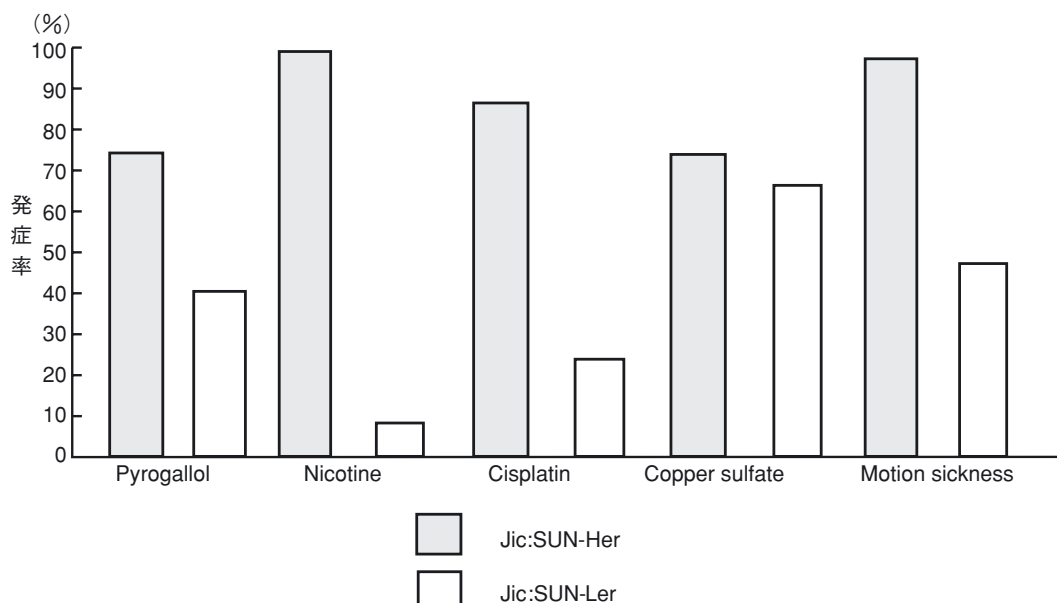


図2 Jic: SUN-Her・Lerにおける各種薬物と刺激による嘔吐発症率