

SHR のことなど

京 極 方 久

はじめに；

昨年一杯で14年間務めさせて戴いた SHR 等疾患モデル研究会 (DMCRA) の会長を辞し、後を家森幸男先生にお任せした。家森先生はその研究生活の全てを SHR 研究に捧げられた、岡本耕造先生の愛弟子で、謂わばこの研究会の正当な後継者であり、これでヤット私の第2の恩師である岡本先生への恩返しが終わったと考えている。この機会に何かの思い出を記すことが務めと考えてこの小文を認めることとした。



SHR 記念碑のこと

先日の、京大医学部の同窓会である芝蘭会の新年会において、家森先生の御紹介で現医学部長の光山正雄教授にお目にかかった際、SHR 発祥の場である京大病理学教室裏の旧動物小屋が先日取り壊しになり、また近い将来には 全く古くなって耐震建築の条件を満たさず危険建物に分類されている病理学教室本館を建て替えざるを得ない状態になっているので、京大医学部の基礎構内敷地の中の何処かに「SHR 発祥の地」の記念碑を建てることの内諾を得た。動物小屋があった場所が一番良いと思うが、新しい建物の邪魔になってもいけないので、SHR が分離されたところから病理学教室の前に立っていて、その経過をずっと見守ってきた山桜とソメイヨシノ、今も毎春見事な花をつけているこの桜の下が良いのではないかと考えている。費用は昨年刊行された京大病理 100 年史の刊行費用が若干余っているのでそれを充てたらどうかといった案が刊行委員会に出ている。上手く行けばありがたいと思っている。

京大病理百年史の中の SHR

昨年刊行された「京大病理百年史」は、杉山武敏先生、松田道行現教授の大変な御努力で、大変立派な読み応えのある内容のものが出来て 今内外で高く評価されている。御一読をお勧めしたい。その本文（通史）は、杉山先生によって、史実に基づき、包み隠すことなく、しっかりとした歴史認識の下、客観性に富んだ内容で書き連ねられ、京大病理の世界に冠たる業績が、現在の客観的な位置づけで記述されていて、まさに圧巻である。

この中に SHR に関しては岡本耕造先生の欄に詳しく語られ、また家森幸男先生を初め SHR に関わった多くの先生方が色々な角度から寄稿されていて興味は尽きない。こうしてみると SHR の発見は京大病理 100 年の歴史の中でもまさにエポックメイキングな研究、金字塔であることが明らかである。岡本先生は「人為的に誘導した疾病状態が代々重なるとその子孫に自然発症するようになる」と信じて、先ず糖尿病から研究を始められ、色々な子孫に伝わると言われている疾病を次々と試みられた。

○目次

巻 頭 言	・ ・ ・ ・ ・	P1
理 事 会 報 告	・ ・ ・ ・ ・	P4

高血圧症では高食塩性や腎性の高血圧でも試みておられた。しかし糖尿病以外ではどれも上手く行かなかった。先生は遺伝という言葉が余りお好きではなかったようである。確かにある遺伝子の欠損によって起こる病気が幾つか判っていたが、そのようなものはハッキリとメンデル率によって理解可能な発症を示す。しかし高血圧、糖尿病、動脈硬化などの《親がその病気になっていると、その子孫も同じ病気になりやすい》といったものには、メンデル率は当てはまらない。丁度そのころ、ソ連邦のルイセンコ博士の提唱した、「環境が遺伝子に変化を及ぼして病気を起こすとの説」に先生は大変興味を示しておられた。今では高血圧や糖尿病、さらにはリウマチ膠原病などまでもが、幾つかの疾病関連遺伝子相互の collaboration, interference により、さらには環境因子がその組み合わせに影響を与えるという“polygene theory”が信じられ、SHRもこの視点で多くの遺伝子の関わり合いが明らかになりつつある。



SHR の遺伝子解析；

京大病理百年史の中で杉山先生も書いておられるように、1987-1991 頃 Kurz, Morris, H'Doubler らが発表した SHR と Wistar Kyoto の背景遺伝子の違いは、我が国の研究者によって追試され、その結果 NIH に渡った Wistar Kyoto が何らかの原因で雑配合を起こして日本の Wistar Kyoto とはまるで違うものになってしまっていたこと、また何代にも互って兄妹交配を続けている間に起こる突然変異の継承、或いは未固定であった幾つかの floating gene が消えたり、固まったりしたことによる形質の変異などが当然考えられ、血圧が高いという一点だけは同じでも、その背景遺伝子が世界にある幾つかの SHR 系で変わりつつある現実に我々は危機感を持ち、世界の研究者、少なくとも我が国の研究者相互の研究成果の比較討論は、同じ遺伝子背景を持った SHR を用いた上でしてもらいたいという願いから、この研究会 (DMCRA) が発足したのである。幸いに米国 NIH の研究者もこの点には理解を示してくれ、現在の NIH の研究者は DMCRA の SHR/Izm, SHRSP/Izm, Wistar Kyoto/Izm を使ってくれている。

SHR/Izm をはじめ DMCRA で扱っているラットは、基本的には家森幸男教授の研究室で分離維持されてきた系統 (Izm) である。現時点で尤も正統派の系列と考えられる。同じ位正統の系列に岡本耕造先生が近畿大学に移られてからずっと維持されてきた系統があるので、これも DMCRA の系統の中に加えていただきかけたが、近畿大の方の御都合で見送られた。又何時の日か本研究会に委託して頂ければ有難いと思っている。

本研究会で維持し、会員に配布している系統はほぼすべて京大動物センター内にあるラットのナショナル・バイオリソース・センターを通じて国際登録を済まし、国際ネットワークによる遺伝子解析を進めている。何う所によると国際登録された SHR の仲間は 100 系統を超えるという。これからは同じ SHR と言っても、その遺伝子背景が同じ系統相互間の比較だけが意味あるものになるであろう。そしてその時こそが本研究会の存在意義が確認されるものと考えられる。



研究会の会員のみ配布するというシステム；

本研究会で取り扱っている SHR は会員になっていただいた方にのみ配布している。しかしこのシステムが中々理解されなくて困っている。その理由の主なものは本研究会が育成を委託している日本 SLC (株) が市井の実験動物販売業者であり、多くの市販動物と同じカタログに載っていること。また他の実験動物販売業者の中にも SHR (由来不明) を取

り扱うものが居ること、などが理由であろう。また日本 SLC (株) の傘下の動物業者にもこの辺の理解が弱く、時に会員でない研究者や企業に本研究会の SHR が「販売」されることがあった。特に SHR を取り扱っている別の動物飼育会社が感染事故を起こして販売できなかった時期には何時の間にか会員以外の人々に DMCRA の SHR が渡っていたことがある。

その研究の論文も印刷発表されている。DMCRA のネズミは「会員」になって「頒布」して貰うのだと言う認識を研究者の間に確立することの難しさは、私が会長をしている間何時も頭を悩ませていたことである。これからも当分続くであろうが、国際的に保証された SHR の特性を厳格に維持したものを研究者に使用してもらうには、この方法以外に無いことを理解して頂きたい。

ウイルス感染の怖さ

今世の中は鳥インフルエンザの心配で一杯であるが、野生の動物の持っているウイルスの感染力は凄まじいものがある。げっ歯類のラット、マウスには我が国にも野生のものが多く、これらの中には多くの猛烈な毒性のウイルスが感染している。これらのウイルスはネズミだけでなく、更にスナネズミ、カワウソ、イタチ等にも感染しているという。これらのウイルスが、万が一にも実験動物施設内に侵入すると、あっという間にコロニーのラット、マウスに致命的な肺炎、肝炎、腸炎を広める。実験動物の殆どは SPF で、一種の免疫不全状態にあると言ってもよいので、一旦飼育場の中にこれらのウイルスが入ると施設全体の動物が全滅することも稀ではない。私たちの研究室が西塚泰章先生から解析を委託された動脈炎自然発症マウス SL-Ni も神戸から仙台に移転した後、事もあろうにセンダイウイルスにやられてほぼ全滅の憂き目にあったし、施設長をしていたときの実験動物施設が他所から移転してきたマウスが感染していたウイルスによってほぼ one section 全滅、あわや全館全滅の一步前憂き目に会った苦い思い出がある。SHR を委託していた施設も山の中にあるが、その周辺の山野から侵入してきたウイルスに感染したらしく、その建物内にいた動物は全て焼却処置がとられたことがあった。幸いに幹株が別のところに維持してあったので絶えることが無くて済んだ。それ以後 DMCRA の SHR 系は必ず 2 箇所以上の場所で維持するようにしている。

終わりに

14 年間の DMCRA 会長を何とか無事に終わることが出来た時にあたり、実験動物 特に SHR 中心の思い出を順不同に記した。次々と襲い掛かる危機を何とかクリアしながら 14 年間も続けてこられたのは、動物たちを常に正しい状態に維持するよう尽力して頂いた、日本 SLC (株) (高木博義社長)、研究会飼育責任者の土倉覚氏、諸々の面倒な事務をして頂いた小川光枝さん、常に全体を俯瞰した適切な指導をして頂いた事務局長の佐野安宏さんたちの、絶大な御尽力がなければ、とても達成できなかったことは明らかである。此処に心からの敬意と感謝を捧げたい。本当にありがとうございました！ 花束贈呈！

