

## 大型ウサギの実験動物化に関する研究

松田幸久

秋田大学医学部附属動物実験施設

### 1. はじめに

このところ臓器移植あるいは循環器等の研究に著しい進展がみられるが、そのような研究にはこれまでイヌが用いられてきた。それらのイヌの大部分は遺伝的あるいは微生物学的に統御されていない動物管理センター由来の抑留犬であり、再現性が求められる科学実験にそのような動物を用いることは望ましいとはいえない。また、最近ではコンパニオンアニマルと見なされるイヌを動物実験に使用することは好ましくないとする意見もある。そのため、抑留犬の研究用譲渡を中止する地方自治体が相次ぎ、動物管理センター由来の抑留犬を動物実験に使用することは益々困難となっている。したがって、イヌで行われる実験の一部を他の動物で代替する必要性が生じている。これまでそれらの実験には臓器が小さいなどの理由からウサギが使用されることは少なかった。我々は秋田県仙北地方に古くから飼育されている大型のウサギ（日本白色秋田改良種、成熟体重7kg前後）に着目し、動物管理センター由来の抑留犬で行われてきた実験の一部をこの大型ウサギで代替し得るか否かを検討した。本稿ではこれまでに得られた結果を紹介する。

### 2. 仙北地方の大型ウサギの歴史的背景

古来わが国には今日の日本白色種の祖となるカイウサギは存在せず、わが国に初めてカイウサギが紹介されたのは16世紀頃とされている。明治の初期から末期にかけて中国やアメリカなど各国から様々な品種が輸入され、それらの外来種を交雑して、いわゆる白色在来種が作られた。

秋田県仙北地方に初めてウサギが導入されたのは1891年（明治25年）で、香川県からである。食料として近隣の農家で飼いはじめられたが、当時のウサギの体重は2kg前後しかなく、その後大正末期までにニュージーランドホワイトあるいはフレミッシュジャイアント等との交配を繰り返すことにより大型化への改良が試みられた。また、大正15年からは仙北地方を中心に各地でウサギの品評会が開催されるようになり、出品者は毎年競って大型化を図り、既に50年ほど前に7.5kgのウサギが作られたとの記録もある。

全国的に見ても大正末期から昭和にかけて毛質や肉質の改良を目的として各地で白色在来種にニュージーランドホワイトやフレミッシュジャイアント、アンゴラ等の交配が幾度となく繰り返され、日本白色種が作られていった。したがってこの当時は地域によって体重、体型および毛質にかなりの相違がみられた。

第2次大戦後に農林水産省が日本白色種は8カ月齢の体重が約4.8kgと規定していることから、その頃の日本白色種は現在より大型であったと思われる。しかし、毛皮用としてのウサギの生産が減少し、家畜から実験用動物へと転用されるにともない主に経済的理由から小型化の傾向をたどっている。現在実験動物化されている日本白色種由来の近交系JW-NibsあるいはJW-CSKは成熟時体重が雌雄とも3.0kg前後であり、もはや大型種とはいえない。仙北地方のウサギ生産者は戦前戦後を通し肉用種として大型種の改良を継続し、1946年（昭和21年）にはこの大型ウサギを「日本白色秋田改良種」と命名して農林省に届け出ている。この品種は普通種が6.5~7.0kg、特大種が8.0kg以上とされており、他の地域のウサギに比べかなり大型のようである。

### 3. 品評会に出品されたウサギのデータから

秋田県仙北地方（図1）では今日でもウサギの品評会を開催するなど、大型ウサギの飼育普及および改良を図ってはいるが、現在では一部の愛好家によって飼育されるにとどまり、その数は年々減少している。平成5年2月の仙北農林事務所農務課振興係の調べによると約341戸の農家で3,500匹程のウサギが飼育されており、そのうち6.5~8kgのウサギは60匹足らずであり、8kgを越えるものは20匹前後しか存在しないとの報告がある。

表1は1992年に仙北地方の品評会に出品されたウサギの雌雄の数と体重の関係を示したものである。1992年には全部で134匹のウサギが出品されたが、そのうち4~6kgのものが56匹（41.8%）、6~8kgのものが62匹（46.3%）、8kgを越えるものは雌雄あわせて16匹（11.9%）であった。

表には示さなかったが、1993年に出品されたウサギの雌雄の数と体重の関係を調べたが、全部で143

表1 1992年の品評会に出品されたウサギの匹数と体重の関係

体 重	4～6kg	6～8kg	8kg～	合 計
雄	31匹(23.4%)	30匹(22.4%)	5匹 (3.7%)	66匹(49.5%)
雌	25匹(18.4%)	32匹(23.9%)	11匹 (8.2%)	68匹(50.5%)
合 計	56匹(41.8%)	62匹(46.3%)	16匹(11.9%)	134匹(100%)

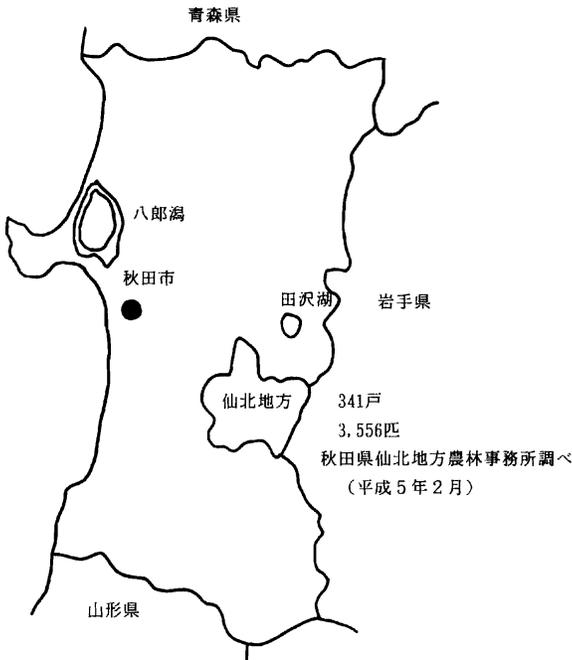


図1 秋田県仙北地方の地理的位置

匹のウサギが出品され、そのうち雌雄あわせて4～6kgのものは65匹(45.4%)、6～8kgのものが56匹(39.2%)、8kgを越えるものが22匹(15.4%)と前年とほぼ同様の傾向を示した。

表2は1992年および1993年に出品されたウサギの雌雄について月齢と体重の関係を示したものである。月齢と体重の関係は、6ヵ月齢の雌雄で5.6～5.7kg、7ヵ月齢の雌雄で5.8kg、8ヵ月齢の雌雄で6.2～6.4kgと8ヵ月齢までは雌雄に差がみられなかった。9ヵ月齢の雄で6.6kg、雌で7.0kg、10ヵ月齢以後で雄と雌でそれぞれ7.5kgおよび8.2kgと雌雄差が認められた。6.0kgを越えるのは雌雄とも8ヵ月齢以後であった。

一般の日本白色種では8ヵ月齢(約4.8kg)以後には体重の増加が殆どみられないのに対して、大型ウ

表2 1992年および1993年の品評会に出品されたウサギの体重と月齢の関係

月 齢	体 重 (kg)	
	雄	雌
6	5.6±0.4 (n=21)	5.7±0.6 (n=21)
7	5.8±0.6 (n=22)	5.8±0.7 (n=18)
8	6.2±0.6 (n=35)	6.4±0.7 (n=28)
9	6.6±0.8 (n=25)	7.0±0.6 (n=32)
10～	7.5±1.1 (n=22)	8.2±1.0 (n=31)

サギは約10ヵ月齢以後も増加が認められることから、他の日本白色種に比べ晩熟のようである。また、雄よりも雌の方が大きくなる傾向があり、8ヵ月齢で8kgを越える成長の早い雌もみられた。

1992年と1993年の2年間に出品された大型ウサギのうちで最も体重が重かったウサギは雄で9.1kg(18ヵ月齢)、雌で10.5kg(18ヵ月齢)であった。また、この2年間に出品されたもののうち8kgを越える特に大型のウサギの平均体重は雄(N=11)で8.4±0.3kgであり、その平均月齢は20.3±10.0ヵ月齢であった。また、雌(N=27)では平均体重が8.7±0.7kgであり、その平均月齢は18.5±4.6ヵ月齢であった。

1992年以前に開催された1989年から1991年の3回の品評会の記録を調べたが、過去3回とも飼育匹数と体重の関係および月齢と平均体重の関係は今回の2度の調査とほぼ同様の傾向を示した。

#### 4. 大型ウサギの生物学的・生化学的特性

1990年11月から1991年3月の間に12ヵ月齢の大型ウサギ雄11匹、雌18匹を入手し、それらの体重、臓器重量、血液性状および血清の生化学的性状を調べた(写真1)。

表3に体重および臓器重量を示したが体重は約12ヵ月齢で雄が $6.38 \pm 0.88\text{kg}$ 、雌が $6.69 \pm 0.52\text{kg}$ であった。この値は1992年および1993年の品評会に出品された8~9ヵ月齢のウサギの値とほぼ一致していた。調査した大型ウサギの体重および臓器重量の値は、一般に動物実験に使用されている12ヵ月令の日本白色種と比べ、体重で1.5~2倍、各種臓器重量でも2~3倍の大きさがあった。今回調べた12ヵ月齢の大型ウサギでは体重および臓器重量に雌雄の差は認められなかった。

大型ウサギの血液性状および血清の生化学的性状を表4に示したが、それらの値は以前に報告された日本白色種の値から著しく逸脱してはいなかった。

#### 5. イヌで行われている動物実験への使用の試み

動物管理センター由来の抑留犬を用いて行われてきた実験の一部をこの大型ウサギで代替できるか否かを検討するため、体重6Kg程度のウサギ20匹を入

手し、循環器系の実験あるいは整形外科の実験に用いた。

整形外科の実験では骨補填剤(ハイドロアパタイト顆粒)の研究に使用された。この研究では供試動物の大腿骨顆部および頸骨顆部に直径6.4mm、深さ約1cmの円筒状の穴をあけ、骨補填剤を補填することにより海綿骨欠損部の骨形成と力学的特性を検討する実験であった。一般の日本白色種では大腿骨骨頭の直径が15~20mmであり、本実験に用いることは困難である。したがって、これまではそのような実験には動物管理センター由来のイヌが使用されていたが、大型ウサギの大腿骨骨頭は一般の白色種に比べて大きく直径が20~30mmであることから、今回はその実験に大型ウサギ(体重5.1~7.3kg)が使用さ



写真1 左が7.5kgの大型ウサギ、右が3.0kgの日本白色種

表3 体重および臓器重量

測定項目	雄(n=11)	雌(n=18)
体重	$6.38 \pm 0.88\text{kg}$	$6.69 \pm 0.52\text{kg}$
心臓	$16.96 \pm 2.42\text{g}$	$17.03 \pm 3.56\text{g}$
肺	$22.11 \pm 3.37\text{g}$	$20.28 \pm 3.44\text{g}$
肝臓	$139.8 \pm 31.2\text{g}$	$139.8 \pm 30.1\text{g}$
脾臓	$3.12 \pm 1.38\text{g}$	$2.87 \pm 0.70\text{g}$
腎臓(左)	$15.00 \pm 2.11\text{g}$	$14.68 \pm 2.33\text{g}$

表4 血液性状および血清の生化学的性状

測定項目	雄(n=6)	雌(n=9)
Ht (%)	$36.6 \pm 4.77$	$35.2 \pm 3.56$
RBC ( $\times 10^6/\text{ml}$ )	$5.67 \pm 0.57$	$5.73 \pm 0.89$
WBC ( $\times 10^3/\text{ml}$ )	$6.50 \pm 5.91$	$8.58 \pm 2.62$
総タンパク(g/dl)	$5.72 \pm 0.97$	$6.00 \pm 0.56$
GOT (karmen U/ml)	$37.7 \pm 3.90$	$34.5 \pm 3.25$
GPT (karmen U/ml)	$37.8 \pm 5.89$	$35.9 \pm 5.86$
総コレステロール(mg/dl)	$31.2 \pm 26.56$	$43.1 \pm 17.61$
グルコース(mg/dl)	$110.0 \pm 17.24$	$136.4 \pm 79.97$
BUN(mg/dl)	$9.78 \pm 7.91$	$12.68 \pm 4.96$
クレアチニン(mg/dl)	$1.53 \pm 0.67$	$1.44 \pm 0.50$
トリグリセリド(mg/dl)	$86.3 \pm 93.0$	$54.7 \pm 31.97$
Ca(mg/dl)	$14.1 \pm 1.44$	$13.6 \pm 0.95$

れた。その結果、良好な研究成果が得られ、これまで骨が小さいとの理由でイヌが用いられていた整形外科領域の研究にも大型ウサギが使用可能であることが判明した(写真2)。

循環器系の研究では心肥大の基礎的研究のために心臓および総頸動脈が用いられた。一般に用いられている日本白色種の総頸動脈の直径は1.5mmであるのに対して、大型ウサギの直径は2.0mmであり、他の日本白色種より総頸動脈が太かった。また、超音波診断装置により最大拡張時の左心室の腔の横断面を比較すると、一般のウサギの直径が15mmであるのに対して大型ウサギの直径は20mmであった。大動脈の心臓からの出口の太さも一般の日本白色種の直径が5mmであるのに対して大型ウサギの直径は7mmであった。ちなみに、10Kg前後のビーグル犬では総頸動脈の太さが2.5mm、左心室腔の直径が30mm、大動脈の直径が11mm程であることから大型ウサギのそれらの大きさは一般の日本白色種とビーグル犬の中間に近い値となる。

これらのことから、これまで動物管理センター由来の小型のイヌを用いて行われてきた実験の一部を大型ウサギで代替できることが示唆された。



写真2 ウサギの大腿骨と下胛骨

## 6. 大型ウサギに見られる感染症

動物実験施設に搬入された大型ウサギにスナッフールおよび感染症が原因と思われる死亡も認められたことから *Bordetella bronchiseptica* (以下B.B.と略す) および *Pasteurella multocida* (以下P.M.と略す) に対する抗体の保有状況を調査した。B.B. およびP.M. に対する抗体検査に用いた血清は、1990年11月～1991年3月にわたり生物学的性状を調べるために施設に搬入した大型ウサギ雄13匹、雌14匹の血清および1993年10月の品評会に出品された雄7匹、雌11匹の血清である。検査方法はELISAにより行い、ELISAのキットは実験動物中央研究所の高倉彰氏より譲渡していただいた。施設に搬入したウサギは搬入直後に採取した血清を用い、その結果を表5に示したがB.B. に対して雄で84.6% (11/13)、雌で85.7% (12/14)、雌雄合わせて85.2% (23/27) と殆どの個体が抗体陽性であり、P.M. に対しても雄で46.2% (6/13)、雌で50.0% (7/14)、雌雄合わせて48.1% (13/27) とほぼ半数の個体が抗体陽性であった。表6には1993年10月の野外調査における成績を示したが、B.B. に対して雄で85.7% (6/7)、雌で81.8% (9/11)、雌雄合わせて83.3% (15/18) であり、P.M. に対しても雄で42.9% (3/7)、雌で36.4% (4/11)、雌雄合わせて38.9% (7/18) となり、施設に搬入したウサギの検査値とほぼ一致していた。なお、P.M. に対する抗体を保有しているウサギはすべてB.B. の抗体を保有していることが2度の調査で確認された。このことはB.B. の感染により上部気道がP.M. に対する感染性を増すものとも考えられる。

以上の抗体調査結果から仙北地方で飼養されている大型ウサギにはB.B. およびP.M. が蔓延していることが判明した。呼吸器感染症の他に腸内寄生虫であるコクシジウムあるいは外部寄生虫であるダニおよび耳疥癬の寄生も多く認められた。

表5 施設に搬入したウサギのB.B. およびP.M. の抗体保有率

	B.B.	P.M.	B.B.+P.M.
雄	11/13 (84.6%)	6/13 (46.2%)	6/13 (46.2%)
雌	12/14 (85.7%)	7/14 (50.0%)	7/14 (50.0%)
合計	23/27 (85.2%)	13/27 (48.1%)	13/27 (48.1%)

表6 野外調査におけるウサギのB.B. およびP.M. の抗体保有率

	B.B.	P.M.	B.B.+P.M.
雄	6/7 (85.7%)	3/7 (42.9%)	3/7 (46.2%)
雌	9/11 (81.8%)	4/11 (36.4%)	4/11 (36.4%)
合計	15/18 (83.3%)	7/18 (38.9%)	7/18 (38.9%)

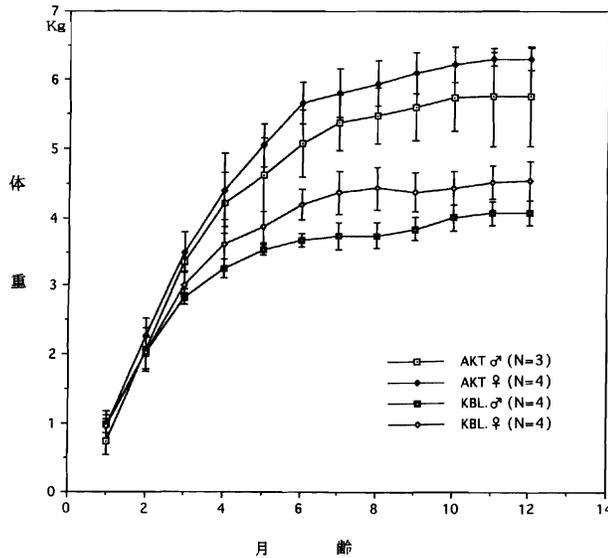


図2 SPF AKT-JWの成長曲線

## 7. 大型ウサギのSPF化の試み

仙北地方に飼育されている大型ウサギの殆どは呼吸器感染症の病原体を保有しているため、実験動物として使用するためには微生物学的統御をする必要があり、そのためにSPF化を試みた。SPF化するために帝王切開・里親方式を採用し、離乳後はウサギ飼育用固型飼料（船橋農場製RM-4）を飽食給餌した。図2にSPF化した大型ウサギ（JW-AKTと略す）の成長曲線を示す。対照として北山ラベスより入手したKbl:JWを用いた。生後1ヵ月齢のJW-AKTの体重は雄で $0.75 \pm 0.20$ kg、雌で $0.96 \pm 0.17$ kgであり対照群のKbl:JWの値と殆ど変わらなかったが、生後3ヵ月齢頃からJW-AKTの方がKbl:JWよりも体重の増加率が有意に上昇した。Kbl:JWでは生後12ヵ月齢で雄が $4.07 \pm 0.18$ kg、雌が約 $4.54 \pm 0.28$ kgであり、JW-AKTは生後12ヵ月齢で雄が $5.75 \pm 0.71$ kg、雌が約 $6.3 \pm 0.17$ kgであった。以上の結果からSPF化した12ヵ月齢のJW-AKTは一般の日本白色種の1.5倍程度の大きさとなることが確認された。生後12ヵ月目に血液を採取し血液性状ならびに血液生化学的値を測定したが、対照群のKbl:JWの値と大きく異なることはなかった。細菌学的、血清学的検査においてBordetella bronchiseptica、Pasteurella multocidaの感染から免れていることが確認された。

## 8. おわりに

品評会とは別に仙北地方を数度訪問し、大型ウサギの飼育状況について調査した。この地方に飼育されているウサギの殆どが大型ウサギの品種であるが、普通は1年以内(6kg前後)で食用として使用され、それ以上の月齢の大型ウサギを飼育している農家は20~30軒に過ぎない。また、各農家もわずかに数匹を飼養するにとどまっており、最近では飼養農家

の数がさらに減少している。そのため仙北地方の大型ウサギに近交退化の傾向も見えはじめている。このままでは約100年をかけて作られてきた大型ウサギが姿を消すのも時間の問題である。これらの大型ウサギは実験動物としても優れた資質を有しているが、国外から大型種の遺伝子を導入することにより、さらに有用な実験動物となることが示唆される。

## 参考文献

- 1) 田嶋嘉雄編集(1972) 実験動物学—各論—ソフトサイエンス社
- 2) 佐久間勇次監修(1988) ウサギ—生殖生理と実験手技—近代出版
- 3) 農林水産省畜産局家畜生産課監修(1986) 第3の家畜—実験動物—地球社
- 4) 藤本儀一ら(1996) 大ウサギ「秋田改良種」(1)—その由来と現状—畜産の研究 50 65-70
- 5) 田嶋嘉雄監修(1989) 実験動物の生物学的特性データ ソフトサイエンス社
- 6) 前島一淑ら(1993) 動物実験の科学的根拠と研究者の倫理的責任. 畜産の研究 47 1151-1158
- 7) 塩見雅志ら(1993) 医学研究における動物実験の必要について(2) —適正な動物実験の徹底と動物実験反対運動に対する反論—アニテクス 5 41-50
- 8) 黒田利樹(1995) ハイドロキシアパタイト顆粒を補填した海綿骨欠損部の骨形成と力学的特性 日本整形外科学雑誌 69 1037-1059
- 9) 藤原公策ら(1977) 実験小動物の感染症—細菌感染・ウイルス感染・寄生虫病—ソフトサイエンス社