未成熟期マウス乳腺の estrogen に対する感受性の系統的差異について

吉　田　元　一

（信州大学農学部家畜育種繁殖学教室）

緒　　言

家畜の泌乳能力の遺伝的研究と実験動物の育種という２つの観点から，未成熟期マウス乳腺の１定量の estrogen に対する感受性をとりあげ（永井ら '58），これがかなり遺伝的要因によつて支配されるものであることから，選抜および兄妹交配により，実際に感受性が異なり，又，その分散も小さいマウス２系統，ＫＡ系およびＫＢ系を分離育成した（Nagai ら '58, Yoshida '61 a, b）。

先きに Nagai ら '57 および山田 '58 は Swiss 系，Ｃ系，ｂｃ系およびＫＡ系，ＫＢ系の兄妹交配６代のマウスを用いて，この形質についての系統的差異を報告している。しかし，これらの報告以降，わが国ではＤＤ系およびＣＦＷ系マウスが実験動物として広く用いられるようになり，これら系統マウスの種々の特性についても現在研究されつつある状態である。

本実験では，ＤＤ系，ＣＦＷ系，ＫＡ系およびＫＢ系マウスを用いて，未成熟期マウス乳腺の種々の用量の estrogen に対する感受性およびその分散についての系統的差異を調べた。

材料および方法

用いたマウスはＫＡ系，ＫＢ系，ＤＤ系およびＣＦＷ系の未成熟期雌および雄マウスである。ＫＡ系およびＫＢ系は既述のごとく，未成熟期マウス乳腺の１定量の estrogen に対する感受性について，カスカベマウス群から，選抜，兄妹交配を行つて分離育成した系統で，ＫＡ系は感受性の高い系統であり，ＫＢ系は感受性の低い系統である。なお，両系統とも兄妹交配17代に相当するマウスを用いた。ＤＤ系およびＣＦＷ系は東京大学伝染病研究所より入手したもので，その後，両系統とも兄妹交配を３～４代行つたものを用いた。

各系統とも，マウスは生後20日に離乳し，同日に去勢を行つた後，同日より３日毎に種々の用量の estrogen をそれぞれ５回，ソケイ部皮下に注射した。35日令にマウスを供試し，左右の胸部第３乳腺の乳腺管の発育を面積で表示し，その平均値を個体の

estrogen に対する乳腺の感受性とした。

Estrogen（武田製 Euvestin）は，日量10×2^{-1}，10×2^{-2}，10×2^{-4}および10×2^{-6} I.U. の4段階に区分し，各系統，雌雄マウスとも，日量10×2^{-1} I.U. には5匹，他の用量には10匹のマウスを用いた。その他，正常および去勢対照区を設け，それぞれの乳腺発育も調べた。

なお，各系統とも，同じような体重のマウスを用い，系統間のマウス体重の差異を出来るだけ少なくするようにし，又，同腹の仔は無作為に各区に配分し，母親による違いを少なくするようにした。その他の方法はすべて Nagai ら '58 および Yoshida '61 a の方法と同じである。

結果および論議

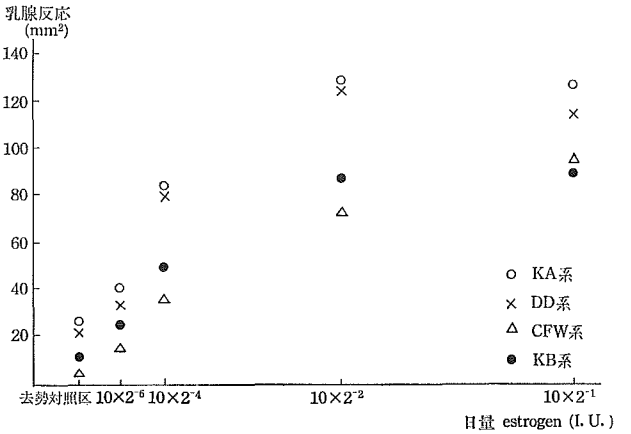
4系統雌マウスにおける種々の用量の estrogen に対する乳腺の感受性および去勢，正常対照区の乳腺発育は第1表および第1図に示す通りである。投与 estrogen 用量が増加すると各系統とも乳腺の反応は増加するが，日量10×2^{-1} I.U. では，CFW系を除き，乳腺の反応は横山および田中 '55 のカスカベマウス群における報告と同様，萎縮効果または plateau 状を呈した。そこで各系統とも，10×2^{-1} I.U. 以下の3用量の estrogen に対する結果について比較した。各系統雌マウスの3用量の estrogen に対する乳腺の反応を用量を対数変換した用量反応直線で示すと，第2図の通りであり，その分散分析の結果および分散は第2表および第3表に示した。

第1表　4系統雌マウス乳腺の estrogen に対する感受性，および去勢，正常対照区の乳腺発育およびマウス体重

estrogen 日量（I.U.） ＼ マウス系統	KA	KB	DD	CFW
	(mm²)	(mm²)	(mm²)	(mm²)
10×2^{-6}(10)	40.4±11.53 ※	23.1±10.13 ※	32.2±19.80 ※	12.4±11.73 ※
10×2^{-4}(10)	82.8±27.29	48.3±19.51	80.6±14.73	34.5±25.39
10×2^{-2}(10)	124.6±20.21	88.3±22.16	119.9±22.25	70.8±38.56
10×2^{-1}(10)	124.5±6.69	95.5±11.36	113.7±18.79	98.4±27.72
去勢対照区(5)	23.8±15.74	10.7±3.33	22.2±9.16	3.9±2.30
正常対照区(10)	93.9±32.84	68.8±36.20	135.0±13.98	65.9±26.68
	(g)	(g)	(g)	(g)
体　重(50)	19.3±1.28	19.2±1.71	19.0±1.42	18.7±1.03

（　）内の数字は使用マウス数を示す。　※は標準偏差を示す。

第２表の結果から，雌マウス乳腺の estrogen に対する感受性には系統的差異があることがわかり，又，ＫＡ系とＫＢ系の間には有意の差があり，ＫＡ系とＤＤ系，ならびに，ＫＢ系とＣＦＷ系との間には有意の差は認められなかつた。この傾向は第２図の用量反応直線からも推察される。ＫＡ系およびＫＢ系は，本実験と同じ日令マウスにおける１定量（日量10×2^{-2} Ｉ．Ｕ．）の estrogen に対する乳腺の感受性に対して異なる系統として分離育成し，兄妹交配12代の雌マウスの乳腺反応の平均値はＫＡ系で 107.8mm^2，ＫＢ系で71.1mm^2 で両系統の間には有意差があつたので（Yoshida '61a），本実験で，第１表に示したように，日量10×2^{-2} Ｉ．Ｕ．ではＫＡ系で乳腺反応値124.6mm^2，ＫＢ系で 88.3mm^2 で，両系統間の乳腺反応値に差がみられたのは当然と思われる。又，日量10×2^{-2}Ｉ．Ｕ．の$^1/_4$倍および$^1/_{16}$倍の低い estrogen 用量においても，ＫＡ系マウス乳腺がＫＢ系より常に約３倍感受性が高かつたことは，Yoshida '61b の両系統マウスの成熟時における乳腺の種々の用量の estrogen に対する感受性の結果と同様であつた。このことから，未成熟期において一定量の estrogen に対して乳腺の感受性を異にする系統として，分離育成されたＫＡ系およびＫＢ系マウスは，萎縮効果がみられるような用量でなければ，どの用量に対しても，又，未成熟期でも成熟期でも，常にＫＡ系マウス乳腺の estrogen に対する感受性はＫＢ系に比べ高いということが出来ると思う。

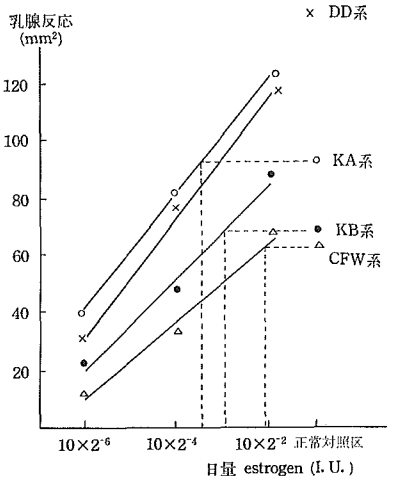


第１図　４系統雌マウス乳腺の estrogen に対する反応

第２表　４系統雌マウス乳腺の estrogen に対する感受性の分散分析

要　因	平方和	自由度	平均平方	F　値
全　体	211421.42	119		
用　量	109266.50	2	54633.25	※※ 96.60
系　統	37683.29	3	12561.10	※※ 22.21
誤　差	64471.63	114	565.54	

※※：危険率１％で有意



第2図　4系統雌マウス乳腺の estrogen に対する用量反応直線

ＤＤ系マウスでは乳腺の estrogen に対する感受性が感受性の高いＫＡ系と同じ程度に高く，ＣＦＷ系では感受性の低いＫＢ系と同じ程度に低かつたが，Nagai ら '57 および山田 '58 の Swiss 系，Ｃ系，bc 系マウスの乳腺の estrogen に対する感受性の結果と本実験の 10×2^{-2} Ｉ.Ｕ. の結果と比較すると，体重の違いを考慮しても，ＤＤ系マウスは前記3系統マウスよりも高い感受性を示し，ＣＦＷ系マウスはこれら系統マウスと同じく，低い感受性の群に属していると思われた。

ＤＤ系マウスの特性については種々の形質について研究されつつあるが，特に本実験に関係があるのは螺良 '61 のＤＤ系マウスにはかなりの乳癌が発生することと，ＤＤ系成熟処女マウスではある程度自発性乳腺濾胞形成がみられること (Nagai '62) であると思われる。これらはＣ3Ｈ系マウスでの Ranadive '45 およびＣ3Ｈ Crgl 系マウスでの Nandi '59 の報告と同様，高癌系成熟処女マウス乳腺の特異的形態で，乳癌形成の初期段階 (DeOme ら '59, Bern および Nandi '61)，とも思われ，著者のＤＤ系マウス飼育結果からも，本系統マウスは経産で約20％が乳癌にかかる事実と一致しているように考えられる。従来，乳癌発生と乳腺の estrogen に対する感受性については種々の報告がされており，Silberberg ら '51 は低癌系に比べ，高癌系マウスでは乳腺の estrogen に対する感受性が高いと報告し，Mühlbock '48, '49 および Blair ら '57 らは高，低癌系間には乳腺の estrogen に対する感受性には差が認められないと報告している。本実験からはやや高癌系と思われるＤＤ系が他の癌発生のない系統に比較し，乳腺の estrogen に対する感受性が高かつたが，ＤＤ系と同じ程度に感受性の高いＫＡ系では腺発生はみられないことから，必ずしも乳腺の estrogen に対する感受性が高い系統マウスが高癌系とはいえないと考えられる。さらに，Nandi '61 は somatotropin に対する乳腺の感受性の差異が高癌系と低癌系マウスとの間に認められると報告しており，乳癌と乳腺のホルモンに対する感受性との関係について，今後，研究を進めたいと思つている。

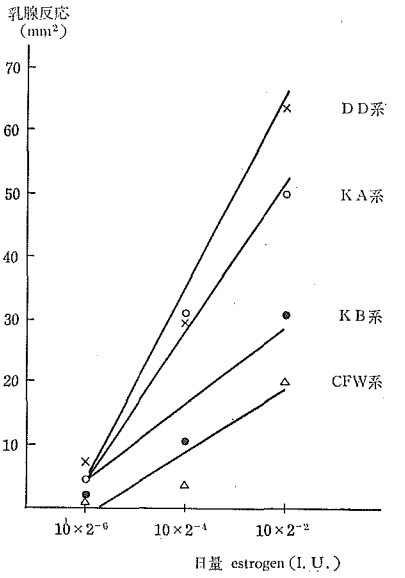
ＣＦＷ系マウス乳腺の estrogen に対する感受性の低いことは，藤原ら '62 の馬流産菌に対するＣＦＷ系の感受性が低いという報告と一致している。又，藤原ら '62 はＣＦＷ系マウスは感受性が低いにもかかわらず，肝臓，脾臓の特徴的変化がかなり強くみられたと述べているが，本実験においてもＣＦＷ系マウスが estrogen に対する乳腺の感受性が低いにもかかわらず，後述のごとく，その分散は他の系統マウスにくらべて大きいことから，ＣＦＷ系マウスはかなり不安定な反応を呈するように思われる。

次に，これら4系統マウスの35日令における正常乳腺発育の結果について考えてみた

い。第1表および第2図でもあきらかなように，これら4系統雌マウスの35日令における正常乳腺発育はDD系，KA系，KB系の順で良く，CFW系はKB系とほとんど変らなかつた。又，DD系は著しくその発育が大で，KB系およびCFW系との間には有意の差があつた。但し，同日令におけるこれら4系統マウスの体重については，系統間には有意の差は認められなかつた。exogeneous なホルモンと endogeneous なホルモンとが同じ作用を示すと仮定すると，第2図に示すごとく，これら正常乳腺発育と用量反応直線から，正常時におけるホルモン分泌量を推定することが出来る。即ち，DD系およびCFW系はKA系およびKB系に比較し，estrogen の分泌量が多く，さらに，DD系では正常乳腺発育は estrogen を投与した時にみられる最大の乳腺反応以上であつたので，上記の仮定に基づけば，DD系には卵巣以外から分泌されている estrogen 様物質がある程度存在すると思われる。Fekete '53 は高癌系マウスは卵巣機能が活発でestrogen の分泌量が大であると報告し，又，Fekete ら '41, Richardson '55 は高癌系マウスの卵巣を除去すると，その後，副腎から estrogen 様物質が分泌されると報告している。これらの報告および本実験の結果から，DD系マウスは乳腺の estrogen に対する感受性も高く，卵巣およびそれ以外の器官から，かなり多量の estrogen が分泌されていて，これら内分泌学的特異性が協同して作用し，本系統マウスに自発性乳腺濾胞形成を起させたり，さらには，乳癌を発生させる原因の1つになつていると考えることが出来る。

なお，本実験で去勢対照区においてもKA系およびDD系がKB系およびCFW系より高い乳腺発育を示している傾向がみられるが，これはKA系およびDD系マウスでは，他の系統マウスより卵巣の活動が去勢日である20日令より以前に開始されるのか，又は，卵巣以外の器官から estrogen 様物質が分泌されるためかと思われるが，各系統とも例数が少ないため，この点に関しては今後の研究に待ちたい。

各系統雄マウス乳腺の estrogen に対する感受性は estrogen 日量10×2^{-1} I.U. で雌マウスでみられたような萎縮効果，又は，plateau 状を呈さなかつたが，便宜上，雌マウスの場合と同じ3用量の estrogen に対する乳腺の反応について比較した。その用量反応直線は第3図の通りであり，各系統とも雌マウスにおける反応よりは低かつたが，本実験で調べた4系統内では，雌マウスにおける感受性の結果と同様に，DD系雄マウス乳腺の estrogen に対する感受性は感受性の高いKA系と同じ程度に高く，CFW系雄マウスの感受性はKB系と同じ程度に低かつた。



第3図　4系統雄マウス乳腺の estrogen に対する用量反応直線

各系統マウスの estrogen に対する乳腺の感受性の分散については第3表から明らかなように，反応精度，又は，個体内分散で比較しても，ＣＦＷ系が他の系統より大きく，ＤＤ系，ＫＡ系，ＫＢ系の分散はほとんど等しかつた。ＫＡ系およびＫＢ系はそれら系統の分離育成にあたり，乳腺の感受性の高低のほか，両系統ともその分散の小さいこ

第3表　4系統雌マウス乳腺の estrogen に対する感受性の分散

系　　統	勾　配（b）	用量内分散(S)	反応精度（λ）	個体内分散
KA	42.11	428.63	10.18	15.3
KB	32.58	324.76	9.97	17.9
DD	43.87	368.28	8.39	13.9
CFW	29.17	756.77	25.94	62.8

$$\lambda=\frac{S}{b} \qquad \text{個体内分散}=\frac{|R-L|}{1/2(R+L)}\times 100$$

とを1つの選抜形質としてきたので (Nagai ら '58, Yoshida '61a)，本実験においても他の系統に比べれば，分散が小さいことが予想された。McLaren および Michie '54 らにより，近交系マウスは分散が大きいことから実験動物として不適当であるといわれ，マウス乳腺の estrogen に対する感受性についても Nagai ら '57, 山田 '58 および Yoshida '61 a は近親交配のみを続けた近交系マウスはその分散が大きいことを報告している。本実験に用いたＤＤ系は乳腺の estrogen に対する感受性，又は，その分散について全く選抜を行つていない近交系にもかかわらず，分散の小さいことを1つの選抜形質として，選抜したＫＡ系およびＫＢ系と同じ位，その分散が小さかつたことは注目すべきことで，今後，ＤＤ系の他の形質についても分散の小さいことが判れば，反応の均一性という点から，かなり実験動物用マウスとして，利用性が高まるものと思われる。これに反して，ＣＦＷ系は非常に分散が大きく，この点から余り実験動物として優れているとはいえないように考えられる。

又，例数が少ないが正常の乳腺発育の分散に関しては，乳腺の estrogen に対する感受性の分散が小さかつたＫＡ系およびＫＢ系が，第1表に示したように標準偏差で比較して，ＤＤ系より分散が大きく，ＣＦＷ系と同じ位であつたことは興味あることと思われる。

要　　約

未成熟期マウス乳腺の種々の用量の estrogen に対する感受性およびその分散等について，ＤＤ系，ＣＦＷ系および一定量の estrogen に対する同様の感受性について異なるＫＡ系，ＫＢ系を用いて系統的差異を調べた。得られた主な結果は次の通りである。

1）雌および雄マウスについて，ＤＤ系は１定量の estrogen に対して高い乳腺の感受性を示すＫＡ系と同じ程度に乳腺の estrogen に対する感受性が高く，ＣＦＷ系は感受性の低いＫＢ系と同じ程度に低くかつた。

1）未成熟期の正常雌マウスの乳腺発育はＤＤ系が最も良く，ＫＡ系がこれに次ぎ，ＫＢ系とＣＦＷ系は同じ位であつた。又，ＤＤ系マウスでは多量の estrogen が卵巣およびそれ以外の器官から分泌されているように思われ，これらの結果と乳癌形成との関係について論じた。

1）乳腺の estrogen に対する感受性の分散はＤＤ系はかなり小さく，ＣＦＷ系は非常に大きかつた。

参　考　文　献

Bern, H. A. & S. Nandi 1961 Recent studies of the hormonal influence in mouse mammary tumorigenesis. Progr. exp. Tumor Res. 2. 90—144. (Karger, Basel/New York)

Blair, S.M., P. B. Blair & T.A. Daane 1957. Differences in the mammary response to estrone and progesterone in castrate male mice of several strains and hybrids. Endocrinol. 61. 643—651.

DeOme, K. B., L. J. Faulkin, A. B. Bern & P.B. Blair 1959. Development of mammary tumors from hyperplastic alveolar nodules transplanted into gland-free mammary fat pads of female C3H mice. Cancer Res. 19. 515—520.

Fekete, E. 1953. A morphological study of the ovaries of virgin mice of eight inbred strains showing quantitative differences in their hormone producing components. Anat. Rec. 117. 93—113.

Fekete, E. G. Woolley & C. C. Little 1941. Histological changes following ovariectomy in mice. I. J. exp. Med. 74. 1—13.

藤原公策　鈴木潔　奥木実　田嶋嘉雄　1962　マウスの実験的馬流産菌感染に関する研究　I　日獣医誌　24.　1～11.

McLaren, A. & D. Michie 1954. Are inbred strains suitable for bio-assay? Nature 173. 686.

Mühlbock, O. 1948. The oestrone-sensitivitity of the mammary gland in female mice of various strains. Acta Brev. Neerland. 16 22-27.

Mühlbock, O. 1949. The sensitivity of the mammary gland to oestrone in different strains of mice with and without mammary tumor agent. Acta endocrinol. 3. 105—110.

Nagai, J. 1962. Breeding of mice with spontaneous alveolar formation in mammary gland I. Jap. J. Zootech. Sci. 33. 256—264.

Nagai, J., J. Yamada, M. Yoshida, T. Chikamune. & M. Naito 1957. Variation of the mammary glands response of inbred female mice treated with estrogen. Endocrinol. Japon. 4. 12—16.

Nagai, J., M. Yoshida & M. Naito 1958. Establishment of mice strains with special reference to mammary growth response. III Jap. J. Breeding. 7. 260—263.

永井次郎 吉田元一 内藤元男 1958. マウスの乳腺発育並びに泌乳性からみた実験動物の育種について 家畜繁殖誌 4. 30—32.

Nandi, S. 1959. Hormonal control of mammogenesis and lactogenesis in the C3H/He Crgl mouse. Univ. Calif. Publ. Zool. 65. 1—128.

Nandi, S. 1961. Differential responsiveness of A and C3H mouse mammary tissues to somatotropic-containing hormone combinations. P. S. E. B. M. 108. 1—3.

Ranadive, K. J. 1945. Comparative morphology of the normal mammary glands of four strains of mice. Proc. Ind. Acad. Sci. 18—29.

Richardson, F. L. 1955. The relative growth of the mammary glands in normal, ovariectomized and adrenalectomized female mice. Anat. Rec. 123. 279—287.

Silberberg, R., M. Silberberg & J. J. Bittner 1951. Relative role of milk agent and tissue sensitivity in estrogen-induced mammary growth. P. S. E. B. M. 77. 473—477.

螺良義彦 1961. 乳癌好発系マウスの分離と維持 日本臨床 19. 145—153.

山田淳三 1958. 近交系間交配雌マウスの乳腺発育反応における変異と雑種強勢ならびに母体効果 日畜会報 29. 283—286.

横山昭 田中克英 1955. 未成熟マウス乳腺発育に於ける性的差異 II 日畜会報 26. 155—163.

Yoshida, M. 1961 a. Effectiveness of selection with inbreeding on mammary growth response. I. Jap. J. Zootech. Sci. 32. 125—133.

Yoshida, M. 1961 b. Effectiveness of selection with inbreeding on mammary growth response. II. Jap. J. Zootech. Sci. 32. 173—179.

STRAIN DIFFERENCES IN THE SENSITIVITY OF MAMMARY GLAND OF IMMATURE MICE TO ESTROGEN

MOTOKAZU YOSHIDA

Laboratory of Animal Breeding and Reproduction

Faculty of Agriculture, Shinshu University

Strain differences in the sensitivity of mammary gland of immature mice to various doses of estrogen and in the variability in this character were studied in DD and CFW strains of mice and KA and KB strains of mice with different mammary gland sensitivities to constant dose of estrogen. The results obtained were as follows.

1) The sensitivity of mammary gland to various doses of estrogen in DD strain of mice, in both sexes, was as high as that in KA strain of mice with high mammary sensitivity, and that in CFW strain of mice was as low as that in KB strain of mice with low mammary sensitivity.

1) The mammary gland growth of normal intact female in DD strain of mice was the greatest, that in KA strain was next, and that in CFW strain was almost equal to that in KB strain. It was estimated from the dose-response lines and values of mammary gland that the amount of estrogen daily secreted from the ovaries and the other organs in DD strain was larger than the others at the normal intact stage. The relation between these endocrinic characteristics of mammary gland and the formation of the mammary cancer in DD strain of mice was discussed.

1) The variability in the sensitivity of mammary gland to various doses of estrogen in DD strain was as small as those in KA and KB strains and that in CFW strain was larger than the others.