



ALSモデルラット

Slc:SD-Tg(SOD1H46R-4)

背景系統（毛色）：Sprague-Dawley (SD) ラット（アルビノ）

導入遺伝子：家族性ALS関連p.His47Arg (H46R) 変異ヒトCu/Zn SOD遺伝子 (*SOD1*) のプロモーター領域を含む全長。ラット内因性*Sod1*にくわえてヒト*SOD1*を全身に過剰発現。脊髄でヒト*SOD1*蛋白をラット内因性*SOD1*蛋白の6倍発現¹⁾。

表現型：ヘテロ接合体は遅発性かつ進行性の系統的運動ニューロン変性を呈し、ALSの臨床症候および神経病理学的変化を再現。生下時から約20週齢まで野生型と明らかな差異はないが、約24週齢までに体重増加が減少に転じた後、一側後肢から始まる筋萎縮・筋力低下が全身に進展。発症後、約4週間で正向反射消失、摂餌困難となる。

由来：東北大学で樹立¹⁾、2005年に日本エスエルシー株式会社に導入後、系統維持。

飼料：日本農産工業株式会社製 ラボMR-A1

本ALSモデルラットの特長：

1. *SOD1*変異は日本人家族性ALSの原因として最も多い²⁻⁴⁾ (33.7%, 図1*)
2. その中でもH46R変異は日本人家族性ALSでもっとも高頻度 (16%, 図1*)
3. ヒトの臨床表現型・神経病理学的異常を本モデルはよく再現¹⁾ (図2)
4. G93A変異*SOD1*トランスジェニックラットと比較して再現性が高く、介入研究しやすい^{1,5)} (表1)
5. 非臨床試験を含めた研究活用実績が多数あり、運動機能評価法も確立⁶⁾
6. マウスモデルと比較し、体重が10倍ほど大きく
 - 脳室・脊髄腔内への薬剤や細胞投与、神経系・脳脊髄液・骨格筋試料の採取が容易^{1,7,8)}
 - ヒトとの遺伝学的・生理学的類似性が高く、認知・学習能力が高い
 - ハンドリング（馴化）が容易

表1

ヒト <i>SOD1</i> 変異	p.His47Arg (H46R)	p.Gly94Ala (G93A)
<i>SOD1</i>変異による日本人家族性ALS		
変異頻度	16% (国内最多)	— ⁺
罹病期間	平均12年	— ⁺
遺伝子導入ラット^{1,9)}	Slc:SD-Tg(SOD1H46R-4)	SD-Tg(SOD1-G93A)39Thk
発症部位	一側後肢 ⁺	一側後肢または前肢 ⁵⁾
進行速度	緩徐 (約4週)	急速 (約1週)
上記表現型	安定	不安定 ⁵⁾
神経病理の再現性	良好	ヒトと異なり 脊髄ニューロピルに空胞変性が目立つ

図1

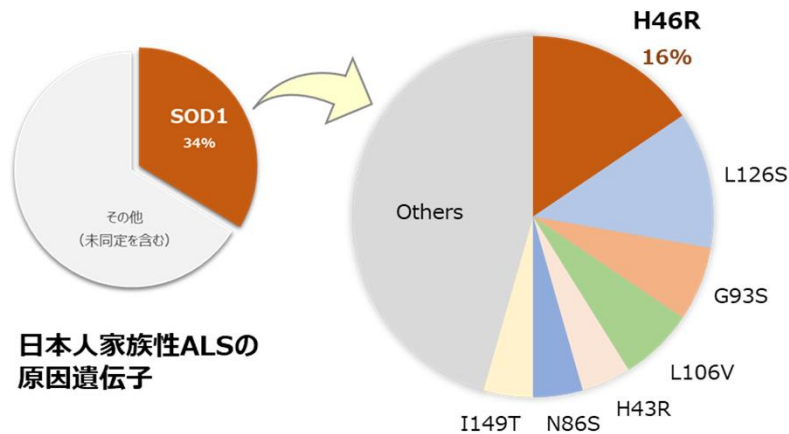
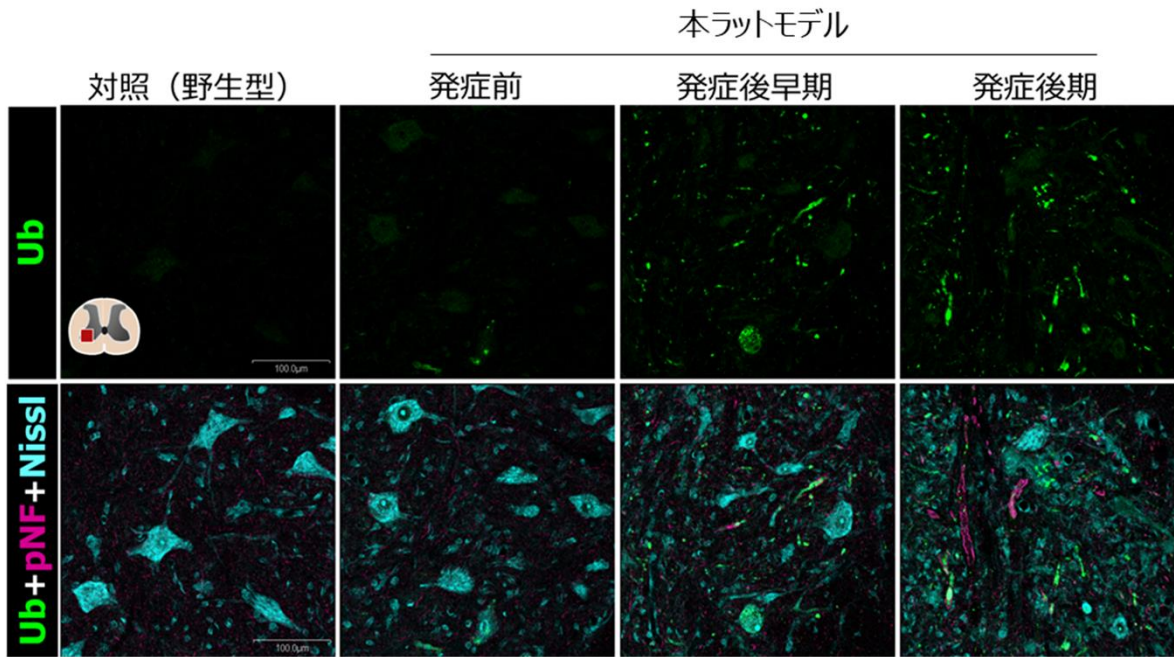


図2



脊髄前角の免疫組織化学 (pNF: リン酸化ニューロフィラメント, Ub: ユビキチン, bar=100 μm)

脚注: *東北大学神経内科で収集した日本人家族性ALS (160家系) の遺伝学的解析の最新結果 (投稿中) と国内既報^{3,4)}を総合したデータ (全267家系) に基づく。†日本人家族性ALSコホートの既報*にp.Gly94Ala (G93A) 変異は報告がない。しかし、この変異は国外から複数の報告がある (Cudkowicz ME, et al. Ann Neurol 1997; <https://alsod.ac.uk/>)。‡きわめて稀に本ラットモデルでも前肢発症が観察される。

参考文献:

1. Nagai M, Aoki M, Miyoshi I, et al. J Neurosci. 2001; 21(23): 9246-9254. doi: [10.1523/JNEUROSCI.21-23-09246.2001](https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.21-23-09246.2001).
2. Nishiyama A, Niihori T, Warita H, et al. Neurobiol Aging. 2017; 53: 194.e1-194.e8. doi: [10.1016/j.neurobiolaging.2017.01.004](https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2017.01.004).
3. Nakamura R, Sone J, Atsuta N, et al. Neurobiol Aging. 2016; 39: 219.e1-8. doi: [10.1016/j.neurobiolaging.2015.11.030](https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2015.11.030).
4. Naruse H, Ishiura H, Mitsui J, et al. Neurobiol Aging. 2018; 61: 255.e9-255.e16. doi: [10.1016/j.neurobiolaging.2017.08.030](https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2017.08.030).
5. Matsumoto A, Okada Y, Nakamichi M, et al. J Neurosci Res. 2006; 83(1): 119-133. doi: [10.1002/jnr.20708](https://doi.org/10.1002/jnr.20708).
6. Aoki M, Warita H, Mizuno H, et al. Brain Res. 2011; 1382: 321-325. doi: [10.1016/j.brainres.2011.01.058](https://doi.org/10.1016/j.brainres.2011.01.058).
7. Shijo T, Warita H, Suzuki N, et al. Exp Neurol. 2018 Sep;307:164-179. doi: [10.1016/j.expneurol.2018.06.009](https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2018.06.009).
8. Minamiyama S, Sakai M, Yamaguchi Y, et al. Mol Ther Methods Clin Dev. 2023; 28: 312-329. doi: [10.1016/j.omtm.2023.01.008](https://doi.org/10.1016/j.omtm.2023.01.008).
9. 秋山徹, 奥山隆平, 河府和義. 完全版マウス・ラット疾患モデル活用ハンドブック. 羊土社 (2011).

ALSモデルラットに関するご注文・ご相談など



日本エスエルシー株式会社営業部

関東エリア: ☎ 053-486-3155 関西エリア: ☎ 053-486-3157
 九州エリア: ☎ 0942-41-1656 FAX: 053-486-3156
 URL: <http://www.jsic.co.jp>