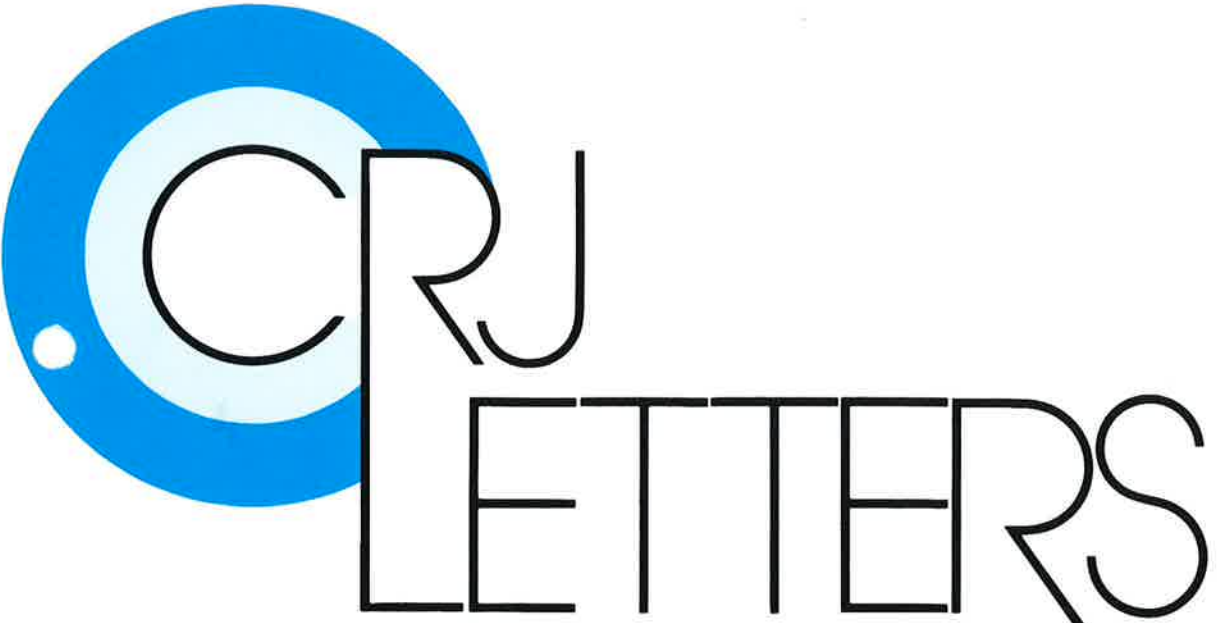


Vol.1 No.1
March 1988



CRJ LETTERS

— 卷頭論文 —

ラットの種々自己免疫性腎炎と系における特異的病変

Charles River
Japan Inc.  FROM THE
HAND OF THE
VETERINARIAN
TO RESEARCH ®

CRJ LETTERS 発刊にあたって

ライフサイエンスの研究は、近年めざましい発展を続けており、研究領域の多様化、技術水準の高度化は、とどまるところを知りません。それにともない、実験動物が活躍する研究領域も拡大し、その使用方法も複雑、精緻に変わりつつあります。

弊社ではこうした潮流をとらえ、この度「CRJ LETTERS」を発刊する運びとなりました。お客様の必要を満たす多品種・高品質の実験動物を提供するとともに、関連した国内外の新しい情報をお届けして皆様の研究活動のお役に立つことも、私どもの使命と考えます。ささやかな芽生えではございますが、永く、大きく育ててゆきたいと願っています。

今後ともご愛読、ご指導、ご鞭撻を賜りますよう心よりお願い申し上げます。

日本チャールス・リバー株式会社
取締役社長 中西厚夫

ラットの種々自己免疫性腎炎と系における特異的病変

昭和大学第一内科教授 医学博士 杉崎徹三

緒言

ヒトの腎炎、特に糸球体病変の発症機転は、免疫蛍光抗体法ならびに電子顕微鏡学的に詳細に観察されるようになり、非常に多くの糸球体腎炎の発症に免疫学的機序が関与していることが諸家により報告されている¹⁾²⁾。免疫学的機序には免疫複合体の糸球体基底膜またはメサンギウム領域への沈着によるものと、抗糸球体基底膜抗体による基底膜傷害により糸球体炎が惹起されるものがある。これらの免疫学的機序の解明には多くのモデル実験が多大の貢献をしており、中でも馬杉腎炎³⁾、血清病⁴⁾、Stebly腎炎⁵⁾、Heymann腎炎⁶⁾、NZB/W F1マウス腎炎などはしばしばヒト腎炎と比較検討されている。

本稿においてはラットに腎組織抗原を免疫することにより発症するHeymann腎炎、抗尿管基底膜抗体病、免疫複合体沈着尿管基底膜病、抗ヘンレ係蹄抗体病、細胞性免疫による間質性腎炎 (Fig.1) について、ラットを中心にそれぞれの疾患モデルの現在までの進歩の概略と、ラットの各系統間での発症病変の相違について論述する。

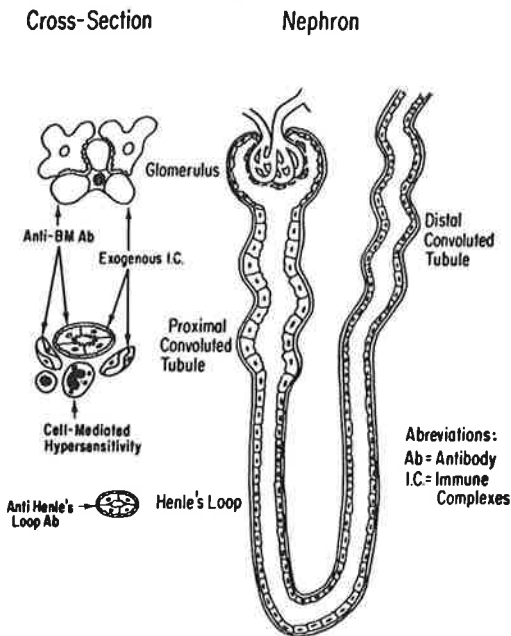
糸球体腎炎 (Heymann腎炎)

1959年Heymannら⁶⁾により、同種あるいは異種腎乳剤をラットに免疫することによりヒトのネフローゼ症候群と同様の臨床症状ならびに膜性腎症の発症が報告された。病因はGlassockら⁷⁾により免疫複合体が糸球体基底膜に沈着して発症するものであり、その抗原は近位尿管細管刷子縁中に局在するlipoproteinであると報告され、自己抗原とそれに対する抗体との免疫複合体であることから“autologous immune complex nephritis”または



著者プロフィール
医学博士。1964年、昭和大学医学部卒業。同大大学院終了後、1969年から2回、延べ4年半に渡り米国ニューヨーク州立大学にて免疫学中心の研究生活を送る。1983年、昭和大学医学部教授。主たるテーマは、腎臓病の免疫学的病因に関する研究。趣味は、テニス、ゴルフ、碁、謡、詩吟など幅広い。

Fig. 1



Abbreviations:
Ab = Antibody
I.C. = Immune Complexes

発見者の名前の“Heymann腎炎”と命名された。その後、その発症機転について細胞性免疫か、液性抗体によるものか議論があった。Sugisakiら⁸⁾は、Heymann腎炎を発症したラットの血清を正常ラットに注射し、蛍光抗体、電子顕微鏡学的検索をしたところ、免疫複合体が糸球体基底膜上皮直下に沈着していることを認め、液性免疫がその成因となっていることを証明した。その後Barabasら⁹⁾も家兎に作製した抗ラット尿管細管刷子縁抗体を正常ラットに注射し受身Heymann腎炎を発症させ、液性抗体の関与が確立した。Couserら¹⁰⁾は同じ抗体で摘出腎を灌流し、短時間で同様な病変を発症させることに成功し、抗体が糸球体の上皮細胞の膜に局在する刷子縁様抗原と結合し、病変を起こす (in situ immune complex形成) ことを証明した。Heymann腎炎の惹起抗原はその後さらに純化され、ラット腎の近位尿管細管刷子縁の糖蛋白 (Gp330) であることが解明された¹¹⁾。この抗原に対する抗体を家兎に作製し、それをラットに注射するとラット糸球体上皮細胞のcoated pitsに局在する抗原と結合し、免疫複合体を形成することが報告された¹¹⁾。

Heymann腎炎が発症すると蛋白尿が出現する。これは免疫複合体の沈着に続いて補体が活性化され¹²⁾、その中でも補体C9とmembrane attack complex (MAC) によって毛細血管透過性亢進をきたし蛋白尿を発現する¹³⁾とされている。

間質性腎臓炎

Tab.1はSugisaki, Andresによる免疫学的機序により惹起される尿細管-間質病変の分類である¹⁴⁾。

1) 抗尿細管基底膜(TBM)抗体病

ラット糸球体基底膜を家兎に免疫して作った抗基底膜抗体をラットに静注すると家兎抗ラット基底膜抗体がラット糸球体基底膜と結合し、強い糸球体腎炎が発症するが、それと同時に糸球体基底膜と共通抗原性をもつ尿細管基底膜(TBM)とも結合する。この所見はヒトのGoodpasture症候群でも認められる。しかしこの抗体がどの程度形態学的病変をきたすかは明らかでない。

一方、糸球体病変をおこさず、TBMとのみ結合する抗体が抗TBM抗体病を発症する実験モデルがある。モルモットに異種動物の腎基底膜を免疫すると抗TBM抗体が作られ、尿細管-間質病変を惹起する¹⁵⁾。またBrown NorwayラットにSprague-Dawleyラット腎を免疫すると、2~3週後に抗TBM

抗体の近位曲尿細管基底膜への沈着に続いて、同基底膜に沿って多核白血球、さらに単核球の浸潤をきたす尿細管-間質性腎炎(TIN)を発症する。この抗TBM抗体を含む血清をBrown Norwayラットに静注すると同様な病変を発症可能であることから、抗TBM抗体がこの病変の発現に主役を演じていると考えられる¹⁶⁾。

興味あることに、ラットの系統間にこのTBM抗原が陽性(TBM Ag+)のラット系と陰性(TBM Ag-)ラット系がある。このTBM Ag+の腎を主要組織適合抗原(ラットではRT1)が同じであるが、TBM Ag-のラットに移植するとTBM Ag-のラットが抗TBM抗体を作り、この抗体が移植腎のTBMに結合しTINを発症し、拒絶反応の一因となる¹⁷⁾。このTBM Agの子への伝播はメンデルの遺伝形式をとることや抗TBM抗体が胎盤通過性であることが分かっている¹⁸⁾。この抗TBM抗体の産生機構はTBM Ag-のラットリンパ節細胞をTBM Ag+のラットに移入するとリンパ球が腎に局在するTBM Agを認識し、抗TBM抗体を作ることが証明されている¹⁷⁾。ヒトの病変の場合、methicillin投与例に、抗TBM抗体が作られ尿細管病変を発症したとの報告¹⁹⁾や移植腎にも抗TBM抗体による病変を惹起した²⁰⁾との報告があり、今後このTBM抗原

Table 1
Comparative Classification of Immunologically-Mediated Tubulo-Interstitial Nephritis (TIN)
In Experimental Animal and In Man
(Classified by Sugisaki and Andres)

Classification of TIN	Animals	Man
Anti-TBM TIN nephrotoxic nephritis autoimmune anti-TBM TIN alloimmune anti-TBM TIN	various animals guinea pig, rat rat	Goodpasture's disease after APGN ^(a) , after Tx ^(b) , methicillin-induced TIN after Tx
IC TIN autologous IC TIN autologous IC TIN due to anti-Henle's loop antibody	rabbit, rat rat	SLE, Tx, MPGN ^(c) pyelonephritis? Sjogren's syndrome?
IgE-mediated TIN	unknown	drug allergy
Cell-mediated TIN autoimmune cell-mediated TIN cell-mediated TIN due to heterologous	rat guinea pig, rat	Tx? TIN of unknown origin? renal tuberculosis? bacterial or parasitic infection?
Autoimmune anti-brush border antibody disease Heterologous anti-brush border antibody disease	rat rat	unknown unknown

(a) acute post-streptococcal glomerulonephritis, (b) transplantation, (c) membranoproliferative glomerulonephritis



の純化、この抗原に対する免疫応答など、より詳細な検討が必要である。

2) 免疫複合体沈着尿細管基底膜病

免疫複合体のTBMへの沈着は、ヒト腎疾患でループ腎炎、亜急性腎炎にしばしば認め²¹⁾。動物モデルでは家兎腎抗原を家兎に長期にわたり感作すると腎TBMに沿って、家兎IgG、C3が顆粒状に沈着してくることが報告されている²²⁾。またラット腎抗原を感作したラット腎TBMに顆粒状にラットIgG、C3を認めることもある²³⁾。この発症機転として①尿細管細胞より遊離してくる抗原とそれに対する抗体がTBM上で結合し免疫複合体をin situで形成する²²⁾、②GBMに余剰の免疫複合体がTBMに沈着する²³⁾ことなどが推測されている。

その他尿細管細胞に対する抗体(抗ヘンレ係蹄細胞抗体、抗遠位尿細管抗体)による腎病変も動物実験(ラット)により証明されている²³⁾。

3) IgEによる間質性腎炎

近年薬剤アレルギーによるヒト間質性腎炎が注目されている。発症機転として腎より排泄される薬剤の代謝産物に対する腎局所でのアレルギー反応が関心をもたれているが、その詳細は不明である。実験的に薬剤過敏感症や薬剤アレルギーによる間質性腎炎を作製し研究することは非常に重要であるが、現在の所、その動物モデルの報告はない。

4) 細胞性免疫による尿細管-間質性腎炎

ヒト腎疾患において細胞性免疫が関与していると考えられている疾患には腎結核症や、Penicillin、Methicillin²⁴⁾、sulphonamide²⁵⁾、furosemide、thiazide²⁶⁾による間質性腎臓炎の報告がある。これらの病変に対する細胞性免疫の関与の根拠に、①病理学的所見に単核細胞や好酸球の間質への浸潤、②細菌感染を否定できる、③副腎皮質ホルモンが奏効する、などが挙げられる。また細菌感染による腎盂腎炎の成立にも単に細菌の毒性による組織の変化だけでなく、細菌抗原に対する宿主側の細胞性免疫反応が腎組織内で起り得ることも充分考えられる。

このような観点から動物モデルに細胞性免疫の関与した間質性腎炎を発症させることは、ヒトの間質性腎炎の発症機作を解明する上で重要である。われわれ²⁷⁾は動物としてラットを選び、系は実験的アレルギー性脊髄炎(EAE)の発症率の高い純系Lewisを用いた。さらに標的臓器に近いリンパ節を抗原により刺激した方が発症率が高まる(EAEは

項部に抗原を注射すると、その発症率が高まる)と考え、Lewisラット腎とComplete Freund's adjuvant乳剤を腹腔並びに足蹠に注射した。また同時に百日咳ワクチンを併用した。その結果、腎皮質ならびに皮質髄質移行部にいたる間質に顕著な単核細胞浸潤を約80%に認めた。経時的な変化をみると腎乳剤注射後10~14日目には、単核球の血管ならびに尿細管周囲への浸潤に続き、21日目にはその変化はさらに顕著になり、尿細管細胞の破壊、一部肉芽様変化にいたり、その後徐々に消退する。その間蛍光抗体法でラットIgG、C3ともに腎組織内には検出しない。一方、対照群すなわち肝乳剤の注射群では、腎血管周囲の軽度の細胞浸潤を認めるに留まった。さらに腎組織感作ラットリンパ節細胞と腎抽出液とのマクロファージ遊走阻止テスト(MIT)が陽性を示し、リンパ節、腹腔細胞の移入実験で正常Lewisラット腎に軽微であるが、上記病変とほぼ同様の病変を認めた。以上発症様式は、①抗原とadjuvant乳剤注射後1~2週で発症すること、②病理学的所見が単核細胞を主坐とし、血管周囲ならびに尿細管周囲の細胞浸潤であること、③類似病変がリンパ節、腹腔細胞により移入し得ること、④腎抽出液によるMIT陽性であることなどより本病変が細胞性免疫により惹起されたと考えられる。

以上のようにラット腎組織抗原の中にも種々の抗原性があり、それに対する抗体が種々の腎病変をおこすことが知られている。

ラット系統間による特異的病変

次にラットの系統間によりそれぞれの病変の発症の仕方に違いがあることを示す。

実験に使用したのはTab.2に示すごとく[()内はラット数]、Sprague Dawley(11)、Lewis(11)、Fisher(12)、Buffalo(12)、August(5)、Brown Norway(BN)(9)、Lewis/BN F₁ hybrid(6)、Wistar(6)ならびにACI(6)である。用いた抗原はSprague Dawleyラット腎組織とComplete Freund's adjuvantとの乳剤で、これを足蹠に感作し、7週目に背部に再感作し、8~11週目に屠殺し、腎を摘出した。腎は免疫組織学的に観察し、血清は腎に対する自己抗体の有無について腎凍結切片を用い間接蛍光抗体法により検索した。またそれぞれのラット血清を正常ラットに移入し、同系の腎疾患が発症するか否かについて検討した。

Table 2
Immunization Scheme*

Strains of rat	No. of rats	Antigen	Freund's Adjuvant containing
Sprague Dawley	11	Sprague Dawley Kidney	Mycobacterium butyricum
Lewis	11		
Fisher	12		
Buffalo	12		
August	5		
BN ^a	9		
L/BN ^b	6		
Wistar	6		
ACI	6		

* Rats received 2 injections 7 weeks apart.
a Brown Norway.
b Lewis/Brown Norway F₁ hybrid.

1) 腎組織感作ラット腎の免疫組織学的所見

Tab.3のごとく、糸球体係蹄に沿ってラットIgGを顆粒状に認める系、即ちHeymann腎炎を発症し易い系は、Lewis、Fisher、August、BN、L/BN、Wistar、ACIであった。光学顕微鏡所見ではこれらの腎は典型的な膜性腎症であった。またTBMにラットIgGの顆粒状沈着を認める系は、上記の系の中でもLewis、August、ACIであり、この所見を呈するラットは総じて糸球体へのラットIgGの沈着が強く、光学顕微鏡所見も間質の細胞浸潤、繊維化など、より重篤な病巣像を呈していた。

Table 3
Immunofluorescent Findings of Kidney in Rats immunized with Sprague Dawley Rat Kidney and sacrificed at 8-11 weeks after the first immunization

Stain for rat IgG	Granular Deposits along GCL*	Granular Deposits along TBM**	Linear Deposits along TBM	Staining for LH*** & DCT****
Sprague Dawley	5/11	1/11	0/11	7/11
Lewis	11/11	9/11	0/11	0/11
Fisher	10/12	3/12	0/12	7/12
Buffalo	2/12	0/12	0/12	1/12
August	5/5	3/5	0/5	4/5
BN ^a	9/9	0/9	9/9	1/7
L/BN ^b	6/6	0/6	6/6	1/6
Wistar	6/6	0/6	0/6	1/6
ACI	6/6	4/6	0/6	2/6

* Glomerular Capillary Loops
** Tubular Basement Membrane
*** Loops of Henle
**** Distal Convoluted Tubules
a Brown Norway
b Lewis/Brown Norway F₁ hybrid

尿管基底膜抗体病即ちラットIgGをTBMに

沿い線状に認めた系はBNとL/BNのみであり、特にBNの遺伝形質を認める系、例えばMAXX/BN¹⁷⁾にも同様な所見を認めることから、この型の病変発症実験にはBNが最適である。

ヘンレ係蹄に対する抗体による病変はSprague Dawley、Fisher、Augustに高率に認められる。

腎組織に対する自己抗体 (間接蛍光抗体法による)

Tab.4はSprague Dawleyの腎を感作した動物より血清を採取し、10倍希釈しSprague Dawleyラット凍結腎切片上に反応させ、腎組織に結合した抗体を蛍光標識抗ラットIgGにより証明した結果である。いずれの血清も糸球体とは結合していないことが分かる。またすべての血清が近位尿管の刷子縁と結合する抗体を含んでいることが証明されたが、この中でもHeymann腎炎を強く発症したLewisに強い抗刷子縁抗体活性を認めた。

Table 4
Indirect Immunofluorescence with Sera of Rats, using frozen Section of Sprague Dawley Rat Kidney

	glomerulus	BB*	BM of PCT**	LH***	DCT****	cytoplasmic
Sprague Dawley	-	++	-	++	++	+
Lewis	-	+++	-	-	-	+
Fisher	-	++	-	+	+	+
Buffalo	-	+	-	-	-	++
August	-	++	-	+	+	+
BN ^a	-	++	++	+	+	+
L/BN ^b	-	++	++	+	+	+
Wistar	-	+	-	-	-	±
ACI	-	+	-	-	-	±

* Brush Border
** Basement Membrane of Proximal Convoluted Tubules
*** Loops of Henle
**** Distal Convoluted Tubules
a Brown Norway
b Lewis/Brown Norway F₁ hybrid

また近位尿管の基底膜と結合する抗TBM抗体はBNとL/BN由来の血清中に認められている。この所見はBN系のみが抗TBM抗体を産生する一つの証拠といえる。

ヘンレ係蹄や遠位尿管に対する抗体もin vivoでラットIgGの沈着を認めた系に強く認められた。

細胞質に対する抗体も認められたが、抗体は通常細胞内には侵入しないので、抗体が存在しても直接病変とは結びつかない。



感受作ラット血清の正常ラットへの移入実験

Tab.5は感受動物から得られた血清を正常ラットに3mlを計3回、腹腔内注射し約7日後に腎を摘出、ラットIgGの腎組織内の局在を検索した結果である。Sprague Dawley、Lewis、Augustより得られた血清は自己の腎病変と同様の所見を正常ラットにも移入可能であった。特にLewisラットはTBMに沿ったラットIgGを顆粒状に認めた。BNとL/BNより得られた血清はTBM病変を惹起することが可能であり、Sprague Dawleyよりの血清はヘンレ係蹄とも結合する抗体の移入が可能であった。

病変腎抽出液と正常腎との反応性

Tab.6は病変発症ラット腎組織より血液成分を

洗浄によりよく除去した後、腎組織を酸処理することにより抗原と結合していた抗体を抽出して得た抽出液を腎組織と反応後、蛍光標識抗ラット抗体を反応させ検索した結果である。抽出液中には腎糸球体と反応する抗体は存在しない。刷子縁と反応する抗体がBuffaloラット(この系はラットIgGを糸球体にわずかに認めるのみ)以外はかなり良く反応していた。当所見は抗刷子縁抗体が糸球体上皮細胞のcoated pits(前述)と結合して免疫複合体を形成することを裏付けている。TBMとはBNとL/BNラットの抽出液が反応し、ヘンレ係蹄と遠位尿細管と反応する抗体はSprague Dawley、Fisher、Augustラット腎よりの抽出液中に含まれていた。

Table 5
Passive Transfer by Means of Serum

Donors of Rat Strains Immunized with Kidney	Recipients of Rat Strains	Immunofluorescent Findings for Rat IgG in the Recipients			
		Granular Deposits along G.C.L.*	Granular Deposits along B.M. of P.T.**	Linear Deposits along B.M. of P.T.	Staining for Henle's loop or Distal Tubules
S.D. ^a	S.D.	+	-	-	+
Lewis	S.D.	++	+	-	-
Fisher	S.D.	-	-	-	-
Buffalo	S.D.	-	-	-	-
August	S.D.	+	-	-	±
BN ^b	S.D.	-	-	++	-
BN	BN	-	-	++	-
L/BN ^c	S.D.	-	-	+	-
L/BN	L/BN	-	-	+	-
Wistar	S.D.	-	-	-	-
ACI	S.D.	-	-	-	-

* Glomerular Capillary Loops ** Proximal Tubules

a Sprague Dawley b Brown Norway c Lewis/Brown Norway F₁ hybrid

Table 6
Immunofluorescent Findings of Eluates obtained from Kidney Tissue of various Strains of Rats injected with homologous Kidney

Stained	Glomerular Basement Membrane	Brush Border	Tubular Basement Membrane	Loops of Henle and Distal Convoluted Tubules
S.D. ^a	-	+	-	++
Lewis	-	+++	-	-
Fisher	-	++	-	++
Buffalo	-	-	-	-
August	-	++	-	++
BN ^b	-	+++	++	±
L/BN ^c	-	+++	++	±
Wistar	-	++	-	-
ACI	-	++	-	-

a Sprague Dawley b Brown Norway c Lewis/Brown Norway F₁ hybrid

抗TBM抗体の上ラット系による反応性

Tab.7は抗体TBM抗体が全てのラット系のTBMと結合するのでなく、LewisとMAXX系腎TBMには抗TBM抗体と反応する抗原が存在しないことを示す所見である。このある系に存在し他の系には存在しない腎特異的のアロ抗原は腎移植時の拒絶反応に重大な影響を及ぼす。

Table 7
Presence of TBM specific Alloantigen in various Strains of Rats

Strain of rats	TBM
Sprague Dawley	+
BN ^a	+
Lewis	-
L/BN ^b	+
MAXX	-
August	+
Fisher	+
ACI	+
Wistar	+
Buffalo	+
Lewis 1N	+

* Basement Membrane of Proximal Convolved Tubules

a Brown Norway

b Lewis/Brown Norway F₁ hybrid

以上各ラットの自己免疫腎炎に関する現在までの知見について論述し、各ラット系統間の病変の発症様式に相違があることを示した。これらの所見がラット腎炎にたざさわる方々の参考になれば幸甚である。

文 献

- 1) McCluskey, R.T.: The value of immunofluorescence in the study of human renal disease. *J. Exp. Med.*, 134: 242s, 1971
- 2) Wilson, C.C. and Dixon, F.J.: Diagnosis of immunological renal disease. *Kidney Int.*, 5:389, 1974
- 3) Masugi, M.: Uber das Wesen der spezifischen Veranderungern der Niere und der Leber durch das Nephrotoxin bzw das Hepatotoxin. Zuleich ein Beitrag zur Pathogenese der Glomerulonephritis und der eklamptischen Leberkarankung. *Beitr. Path. Anat.*, 91:82, 1933
- 4) Germuth, F.G., Jr.: A comparative histologic and immunologic study in rabbits of induced hypersensitivity of the serum sickness type. *J. Exp. Med.*, 97:257, 1953
- 5) Steblay, R.W.: Glomerulonephritis induced in sheep by injections of heterologous glomerular basement membrane and Freund's complete adjuvant. *J. Exp. Med.*, 116:253, 1962
- 6) Heymann, W., Hackel, D.B., Harwood, S., Wilson, S.G. and Hunter, J.L.P.: Production of nephrotic syndrome in rats by Freund's adjuvants and rat kidney suspensions. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 100:660, 1959
- 7) Glasscock, R.J., Edgington, T.S., Watson, J.T., et al.: Autologous immune complex nephritis induced with renal tubular antigen. I. Identification and isolation of the pathogenic antigen. *J. Exp. Med.*, 127:555, 1968
- 8) Sugisaki, T., Klassen, J., Andres, G.A., Milgrom, F. and McCluskey, R.T.: Passive transfer of Heymann nephritis with serum. *Kid. International*, 3:66, 1973
- 9) Barabas, A.Z. and Lanningan, R.: Induction of an autologous immune-complex glomerulonephritis in the rat by intravenous injection of heterologous anti-rat kidney tubular anitbody. I. Production of chronic progressive immune-complex glomerulonephritis. *Brit. J. Exp. Pathol.*, 55:47, 1974
- 10) Couser, W.G., Steinmuller, D.R., Stilmant, M.M., Salant, D.J. and Lowenstein, L.M.: Experimental glomerulonephritis in the isolated perfused rat kidney. *J. Clin. Invest.*, 62:1275, 1978
- 11) Kerjaschki, D. and Farquhar, M.G.: Immunocytochemical localization of the Heymann nephritis antigen (gp330) in glomerular epithelial cells of normal Lewis rats. *J. Exp. Med.*, 157:667, 1983
- 12) Salant, D.J., Belok, S., Madaio, M.P. and Couser, W.G.: A new role for complement in experimental membranous nephropathy in rats. *J. Clin. Invest.*, 66:1339, 1980
- 13) Cybulsky, A.V., Quigg, R.J. and Salant, D.J.: The membrane attack complex in complement mediated glomerular epithelial cell injury: formation and stability of C5b-9 and C5b-7 in rat membranous nephropathy., *J. Immunol.*, 137:1511, 1986
- 14) Sugisaki, T. and Andres, G.A.: Immunopathology of Tubulo-Interstitial Nephritis in Man and in Experimental Animals. *Advances in Nephrology*, 9:91, 1981
- 15) Steblay, R.W. and Rudofsky, U.: Renal tubular disease and autoantibodies against tubular basement membrane induced in guinea pigs. *J. Immunol.*, 107:589, 1971



- 16) Sugisaki, T., Andres, G.A., Klassen, J., Milgrom, F. and McCluskey, R.T.: Immunopathological study of an autoimmune tubular and interstitial renal disease in Brown Norway rats. *Lab. Invest.*, 28:658, 1973
- 17) Sugisaki, T., Kano, K., Andres, G.A. and Milgrom, F.: Antibodies to tubular basement membrane elicited by stimulation with allogeneic kidney. *Kidney Intern.*, 21:557, 1982
- 18) Sugisaki, T., Kano, K., Andres, G.A. and Milgrom F.: Transplacental transfer of antibodies to tubular basement membrane. *J. Clin. Immunol.*, 7:161, 1982
- 19) Border W.A., Lehman, D.H., Egan, J.D., Sass, H.J., Glode, J.E. and Wilson, C.B.: Antitubular basement membrane antibodies in methicillin associated interstitial nephritis. *N. Eng. J. Med.*, 291:381, 1974
- 20) Klassen, J., Kano, K., Milgrom, F., Menno, A.B., Anthone, S., Anthone, R., Sepulvede, M., Elwood, C.M. and Andres, G.A.: A tubular lesions produced by autoantibodies to tubular basement membrane in human renal allograft. *Int. Arch. Allergy*, 45:675, 1973
- 21) Klassen, J., Andres, G.A. Bernnan, J.C. and McCluskey, R.T.: An immunologic renal tubular lesion in man. *Clin. Immunol. and Immunopathol.*, 1:69, 1972
- 22) Klassen, J., McCluskey, R.T. and Milgrom, F.: Non-glomerular renal disease produced in rabbits by immunization with homologous kidney. *Amer. J. Pathol.*, 63:333, 1971
- 23) Klassen, J., Sugisaki, T., Milgrom, F. and McCluskey, R.T.: Studies on multiple renal lesion in Heymann nephritis. *Lab. Inv.*, 25:577, 1971
- 24) Baldwin, D.S., Levine, B.B., McCluskey, R.T. and Gallo, G.R.: Renal failure and interstitial nephritis due to penicillin and methicillin. *N. Eng. J. Med.*, 279:1245, 1968
- 25) Bakken, K.: The allergic reaction of the kidney to sulphonamide medication. *J. Pathol. Bacteriol.*, 59:501, 1947
- 26) Lyons, H., Pinn, V.W., Cortell, S., Cohen, J.J. and Harrington, J.T.: Allergic interstitial nephritis causing reversible renal failure in four patients with idiopathic nephrotic syndrome. *N. Eng. J. Med.*, 288: 124, 1973
- 27) Sugisaki, T., Yoshida, T., McCluskey, R.T., Andres, G.A. and Klassen, J.: Autoimmune cell-mediated tubulointerstitial nephritis induced in Lewis rats by renal antigens. *Clin. Immunol. Pathol.*, 15:33-43, 1980



日本チャールス・リバーからのお知らせ

◆ 加令動物についてご相談ください。◆

最近、加令ラット・マウスに対するご要望がますます増加する傾向にあり、弊社では、これに多少ともお応えできるよう、準備を進めています。なにぶんにも、加令には長い時間と大きな飼育面積を必要としますので、お客様各位のご理解を賜わりたく、お願い申し上げます。

また、1年以上の加令飼育中に老化に伴う脱毛、担瘤、体重のバラツキ、白内障などが見られる場合がありますが、商品の瑕疵としてのお取り扱いはいたしませんのであらかじめご了承下さい。

1. 加令動物とは

14週令以上のラット・マウス、およびご要望により月令指定のリタイア動物を1ヶ月以上加令飼育したものをいいます。

2. 品 種

ラット：主としてF344/DuCrj。またCrj:CD(SD)、Crj:Wistar等についてもご相談下さい。
マウス：主としてCrj:BDF1。またCrj:CD-1(1CR)やその他の近交系マウスについてもご相談下さい。

ただし、月令の上限はF344は18ヶ月令、その他は15ヶ月令とします。また、マウスは雌に限ります。

3. ご注文

原則として、ご注文を確認してから加令飼育を始めますが、F344/DuCrj等、今後多くのご注文が見込めるものについては、順次加令飼育を始め

ています。お早目に弊社にご相談の上、書面にてご発注下さい。注文請書をお送りします。

4. ご注文の際のお打ち合せ内容

①リタイア動物からの加令

リタイア動物の数に限りがありますのであらかじめご了承下さい。リタイア時の月令にはバラツキがあり、品種によっても平均の月令が異なりますので受注センターと十分お打ち合わせ願います。通常、1ヶ月幅でロット作りしてから加令飼育を始めます。

②13週令からの加令

リタイア動物も含め、品種により、飼育室面積に限りがある場合には、ご注文に応じかねることがありますので、ご了承下さい。

5. 価 格

加令飼育開始時の価格(定価表の月令指定リタイア動物、または13週令動物の価格)に週当りの加令価格を加算します。加令飼育期間中の週当り加算額は、高週令では高くなります。詳しくは、弊社までお問合せください。

加令動物の供給については、まだ不行届きのこともあり、ご迷惑をおかけするとは存じますが、鋭意改善につとめますのでよろしくご指導、ご高配賜りますようお願い申し上げます。

なお万一、水事故等により供給不能になった場合には、出荷についての免責をお願いします。

◆ SPFモルモットの増産体制が整いました。◆

弊社ではSPFモルモットの生産販売を開始してから、5年目を迎えることができました。これも、お客様各位のご愛顧の賜物と厚くお礼申し上げます。SPFモルモットに対するご要望は、ここ1、2年急激に増加しており、結果としてお客様のご注文に十分お応えできず、大変ご迷惑をおかけいたしました。

弊社では、こうした状況を改善するため、増産体制の確立につとめてまいりましたが、このたび、遂次ご注文にお応えできる体制が整いましたので、ご案内いたします。ご迷惑をおかけしてきたことをお詫びするとともに、今後のご愛顧をお願い申し上げます。

実験動物としてのチャールス・リバーのミニブタ

米国チャールス・リバーはミニブタ3種①Hanford Minipig、②Yucatan Minipig、③Yucatan Micro-pigを新規開発し、既に数年前から自国で実験動物としての普及を図ってきました。日本でも、これら3種を今年1月にテスト輸入し、試用が始まりました。また、日本での普及活動並びにテクニカルサービスの一環として、同じく1月に大阪でミニブタ開発に携わったDr.L Panepintoを招いて技術セミナーを開催しましたが、参加者多数で関心の高いことが伺われました。

さて、3種のミニブタのうち、Yucatan-miniやmicroはMexicoのYucatan半島に生息する野生種を原種として1960年に米国に入り、1970年代にColorado大学に導入されて実験動物としての改良研究が行われ、その後米国チャールス・リバーで実用化に向けて開発されたものであります。野生種は自然の厳しい環境条件による幾世代もの淘汰選抜と適応の賜物と言え、おおかた粗食に耐え、体形を小型にして効率化し、高い繁殖能力を持つと言う利点を備えていると言われます。一方、警戒心にも富んでいます。これら3種のミニブタの改良や開発では、遺伝的選抜を行って性質の温順化や繁殖能力の向上、更なる小形化を図ると共に実験動物またはモデルとしての特性の確立、投与、採血、麻酔術など処置技法の確立等が図られてきました。

現在9世代目(F9)に至っています。各動物の一般的な特徴を下に示しました。

	①Hanford-mini	②Yucatan-mini	③Yucatan-micro
成長:出生時体重(g)	600~1,000	600~1,000	600~700
性成熟体重(kg)	20~40	15~30	12~20
成体体重(kg)	68~80	68~80	50~60
繁殖:妊娠期間(日)	111~114	111~114	111~114
離乳日令	28~35	28~35	28~35
平均同腹仔数	6	6	5~6
性成熟(月)	5~6	5~6	5~6
繁殖開始月令	6~8	6~8	6~8
寿命:(年)	10~15	10~15	10~15
外観:皮膚	白,有毛	薄黒, Hairless	薄黒, Hairless
耳大きさ	普通	大	大

実験動物またはモデルとしてHanford種やYucatan種を用いた研究で、これまでに報告された文献から、特性ならびにその応用分野を下に概略示しました。

なお、これら3種のミニブタに対し、今後お客様からのご要望が増えるものと予想されますが、弊社では皆様のご意見をうけたまわりながら今後の方向を検討していきたいと考えております。ご指導をお願い申し上げます。

特性	応用
Hairless:	Dermatological Study.
Large Ear:	Blood collection, Intravenous injection.
Cardiovascular system:	Coronary circulation study. Myocardial study. Renal function and Hypertension.
Blood:	Anemia, Platelet and Blood viscosity. Metabolic Alkalosis.
Exercise:	Pacemaker study. Cardiac hypertrophy. Treadmill exercise.

特性	応用
Pancreatic function:	Diabetogenic traits/Diabetes Glucose tolerance, Alloxan diabetes.
Cholesterol metabolism and Hypercholesteremia:	Diet-induced atherosclerosis study.
Gastrointestinal tract:	Digestion, Metabolism. Gastrointestinal function and Nutrition.
Endotoxemic character:	Shock studies.
Gene, Ova, Embryo:	Transfer studies. Teratological study.
Tissue:	Electromagnetic and Radiological studies. Skin, Tumor transplantation. Thermotherapy.

《非売品》

CRJ LETTERS Vol.1 No.1

この小冊子に関するご意見、ご要望を下記までお寄せください。

発行日：昭和63年3月20日

発行所：日本チャールス・リバー株式会社

〒222 横浜市港北区新横浜3-19-5

新横浜第二センタービル

電話045(474)9340

企画・編集：日本チャールス・リバー株式会社

制作：株式会社ティ・ティ・アイ



日本チャールス・リバー株式会社

●弊社の英文社名は **Charles River Japan, Inc.** です。

動物についてのお問合せ、ご注文先

国内飼育動物	☎045(474)9350	ファックス045(474)9351
輸入動物	☎045(474)9333	ファックス045(474)9341