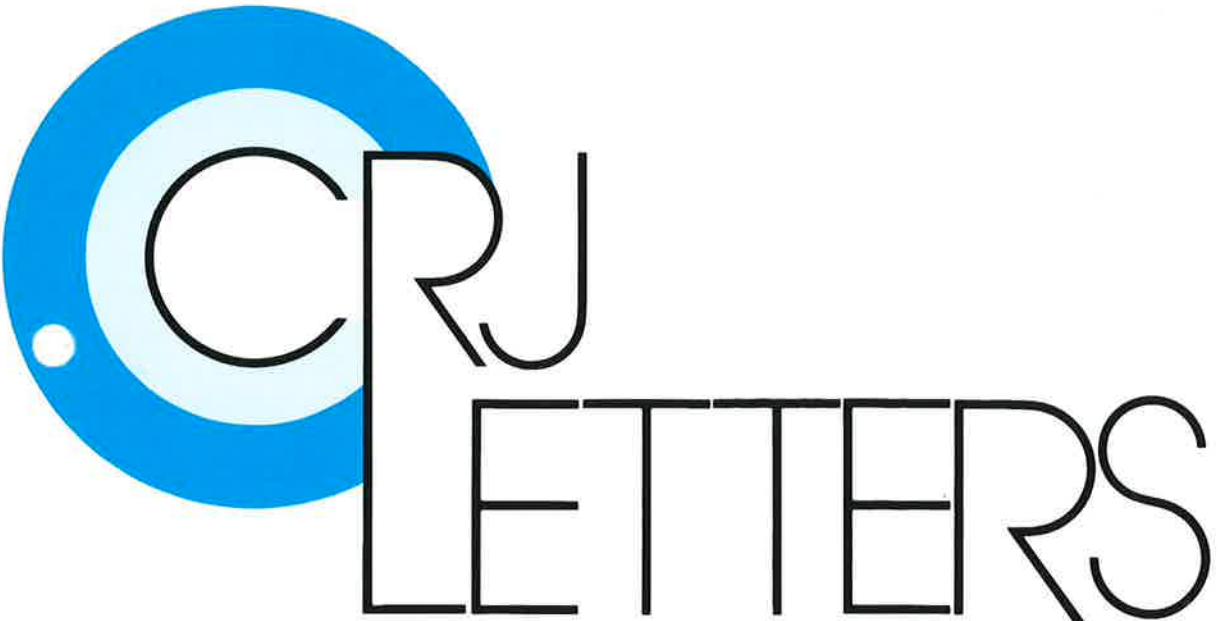


Vol.5 No.2

October 1992



CRJ LETTERS

Donryu ラット特集

移植腫瘍と Donryu ラット

東北大学名誉教授 佐藤 春郎 …… 1

発癌研究よりみた Donryu ラットの特性

(財) 佐々木研究所 前川 昭彦 …… 3

狭心症モデルとしての Donryu 系ラットの特性

大日本製薬株式会社 山本 拓 …… 5

ワールドワイド Donryu を目指して

株式会社実医研 佐藤 博己 …… 7

移植腫瘍と Donryu ラット

東北大学名誉教授 佐藤 春 郎

吉田肉腫と Donryu

腫瘍移植の際に一番気を使うのは、その腫瘍がついているかどうか (take or not take) ということであろう。吉田肉腫という移植腫瘍がある。昭和18年 (1943) に長崎医大 (当時) の病理学教室において発見されたもので、戦争末期の、動物も餌も実験器材も何もかも不足、不足といった時代に、腫瘍の種継ぎがいかに身魂をすり減らす労作であったか。昭和19年夏、東北大学へ転任する途中の吉田富三から頼まれて、この腹水肉腫の種継ぎを担当した阪井敏治 (佐々木研究所所員、後に横浜医大病理学教授、故人) の悪戦苦闘は筆舌に尽くせないほどであった。佐藤 博 (元佐々木研究所病理部長、故人) の記載によると、最初の10年間 (1943~1952) の吉田肉腫の移植性は85~95%前後であった¹⁾。当時使用されていたラットはいわゆる雑婚の日本産白鼠で、吉田肉腫を腹腔内に移植 (普通には 10^7 個以上) すると、腫瘍細胞が増殖浸潤し腹水が増加して、大半 (80%) は7~10日で腫瘍死する。これを正常経過という。これに対して、移植後一旦増殖した腫瘍細胞の増殖が弱まり腹水が増加しなかったり、あるいは腹水中から腫瘍細胞が消失したり、固形腫瘤になったりしてラットは長く生存する。そして結局死亡する (died with tumor) ものや自然治癒するものがある。前者は移植陽性ではあるが、このようなラットが数% (1~7%) 存在し、これを異常経過と称した。後者の自然治癒ラットは数%~十数%あり、累代移植の際の頭痛の種であった²⁾。このようなときに佐藤隆一 (故人) の樹立したドンリュウラットが、吉田肉腫の移植性が非常によいことが注目されたのであった^{3,4)}。



著者プロフィール

医学博士。1945年東北帝国大学医学部卒業。1952年から1955年まで米国NCIに留学。福島医科大学教授。1960年東北大学教授。1978年同大学抗酸菌病研究所長。1984年定年により退職、東北大学名誉教授。現在労働福祉事業団在籍。日本癌学会会長などを歴任。「癌細胞」(中外医学社) など著書、論文など多数。研究領域は病理学、腫瘍学。趣味は登山、スキーなど (東北大カラム遠征隊長/1976年)。

佐藤 博は1953~1957年の5年間に1,036頭のドンリュウラットを用いて吉田肉腫の腹腔内移植を行っているが、移植率は100%、生存日数も移植後10日までに95%腫瘍死という結果を得ている。その他の施設 (東北大抗研・佐藤春郎、佐々木研・井坂英彦、武田研・梶原彊、及び佐藤隆一) における成績も同様に、いずれも99~100%の移植率であった¹⁾。佐藤 博はまた腹腔内移植細胞数を減らした実験を試み、 10^7 ~ 10^3 個までは確実に100%、 10^2 ~ 10^1 個で90% (細胞数は倍数希釈法で決定) であること、この場合 10^5 個以上の移植細胞数を用いると11日以内に腫瘍死している (表1)。また、顕微鏡下で吉田肉腫細胞が1個であることを確認して移植した (1個釣り) 実験においても80%の移植率であることを認めている。

ラット腹水肝癌と Donryu

ラット腹水肝癌はアゾ色素飼与により発生した肝癌から、腹水型転換により樹立された腹水腫瘍⁵⁾ であるが、いくつかの系 (AH13, AH44, AH66, AH66F, AH130, AH272, AH414, AH7974等) で腹腔内と静脈内の移植性を、種々の細胞数で検討されている⁶⁾。その後 (1960~1961) ドンリュウラットにアゾ色素 (3'MeDABあるいはDAB) を飼与して作った肝癌から腹水型転換した腹水肝癌 (AH41A, AH41B, AH41C, AH131A, AH131B等27系) の移植性や生存日数が、同じくドンリュウラットを用いて詳細な検討がなされている⁶⁾。

癌の実験における材料の吟味

種々の実験で移植性が問題になるが、中でも転移や化学療法 In Vivoの実験や、腫瘍間質、特に腫瘍血管の研究では、癌細胞と宿主の両者が相関する移植性を常に吟味することが基本である。Tumor Bankに長期間凍結保存された癌細胞を解凍して移植や培養に用いるときに、形態や薬剤感受性その他の特性を check することは常道であるが、新しい宿主を実験に用いるときは、自分の使おうとする癌細胞を tester として移植性をみるのが第一歩である。ラット腹水肝癌と、吉田肉腫とその亜系及び変異系はそれぞれが特徴的個性を有し、癌の比較研究に有用な材料である。ドンリュウラットはこのたびCRJに



よって生産供給されることになったが、その移植性についての検討成績の一部をあげてみよう(表2)。すなわち東北大学抗酸菌病研究所肺癌部門において維持されている腫瘍系の中から、4系のラット腹水肝癌とDBLA-6(ドンリュウラットの白血病)及びLY-80(吉田肉腫の変異系)を選び、1991年1月から1992年9月までの間にCrj:Donryuの雄ラットを用いて皮下及び腹腔内移植を行った成績である⁷⁾。AH272以外の腫瘍系はいずれも皮下移植率100%であった。30日以上生存のAH136B移植ラットでは肺転移が、LY-80移植動物ではリンパ節に、AH60Cではリンパ節と肺に転移が認められた。これらの腫瘍系は腹腔内移植ではAH272、吉田肉腫も含めてい

ずれも100%takeであった(表3)。このような試験を経て化学療法や転移や腫瘍血管の研究実験に使用されている。

おわりに

ラットの腹水肝癌(吉田肉腫も含めて)は肝臓という同一の組織に起源を持ちながら、それぞれの系が個性的差異を有するもので、それぞれを比較検討すると共に、母細胞である肝臓細胞と比較することにより、癌と正常との差異という癌研究の最も本質的命題にアプローチすることができる材料である。ヒト癌のモデルとして利用できると考えている。

(8頁、「文献」へ続く)

表1 吉田肉腫細胞をドンリュウラット腹腔内移植時の生存日数

生存日数	移 植 細 胞 数						
	10 ⁷	10 ⁶	10 ⁵	10 ⁴	5×10 ³	10 ³	10 ²
6	4(60)*						
7	4(20)	2(80)					
8	2(0)	4(40)					
9		4(0)					
10			6(40)	1(90)			
11			4(0)	3(60)			
12				3(30)	2(80)		
13				2(10)	1(70)		1(90)
14				1(0)	3(40)	1(90)	...
15					2(20)	1(90)	2(70)
16					2(0)	3(50)	2(50)
17						3(20)	2(30)
18						1(10)	...
19						...	2(10)
20						...	
21						1(0)	
移植率	100	100	100	100	100	100	90

*腫瘍死動物数(生残動物の%)

表2 Crj:Donryuにおける腹水肝癌等の皮下移植成績

腫瘍系	移植細胞数 (×10 ⁶)	移植時 週令	腫瘍死数 /移植数	平均生存日数	移植率 %
AH60C	3	7	4/4	59(48~73)	100
AH109A	2.5	7	4/4	32(31~33)	100
AH136B	1.7	6	5/5	33(21~41)	100
◇	2	9	7/7	46(37~64)	100
AH272	4	9	8/20*	46(39~64)	40
DBLA-6	2	6	6/6	11(10~12)	100
LY-80	2	7.5	3/3	34(32~37)	100
◇	2	7.5	9/9	34(28~42)	100
◇	1	8	4/4	32(27~35)	100

*12/20においては腫瘍が小豆大~20×20mmぐらいまで増殖したが、その後退縮。81日目に屠殺して剖検、全例異常所見なし。

表3 Crj:Donryuラットにおける腹水肝癌各系及び吉田肉腫の腹腔内移植成績*と生存日数(1991.1.6~1992.9.11)

腫瘍系	動物数	平均生存日数 mean±SD
AH60C	42	15.6±8.23
AH109A	63	10.1±2.68
AH136B	152	13.0±3.13
AH272	93	6.5±0.76
DBLA-6	52	8.5±2.78
LY-80	151	9.6±1.34
YS	142	7.4±1.33

*ip移植率は7系とも100%である

発癌研究よりみた Donryu ラットの特性

(財) 佐々木研究所病理部 部長 前川 昭彦

はじめに

衆知のごとく、わが国における発癌研究は1915年の山極・市川による兎コルタール癌にはじまり、1935年佐々木・吉田のアミノアゾトルエンによるラット肝癌の報告以降急速に発展したが、初期の発癌実験では伝統的に肝発癌の研究が主流を占めていた。この肝発癌研究に Donryu ラットが繁用され、癌の「個性」という概念が確立されると共に、ジメチルアミノアゾベンゼン等の経口投与により発生した肝癌を移植することにより、多数の腹水肝癌株が樹立されたこと、また Donryu ラットは吉田肉腫やその他のラット腹水肝癌の移植に対しきわめて高感受性であること等は、佐藤博士の論文¹⁾に詳しい。このように肝発癌研究に繁用された Donryu ラットは、アゾ色素等の肝発癌物質に対しきわめて感受性が高いことが知られている²⁾。その後、数多くの発癌物質を用いての発癌実験が、Donryu ラットを含む多くの系統のラットを用いて行われ、Donryu ラットについて種々の新知見が得られてきた。

自然発生腫瘍

前述のごとく、Donryu ラットはわが国において長い間肝発癌を含むいろいろの発癌研究に数多く使用されてきたが、用いられた発癌物質の多くはきわめて強力で、そのため実験群の多くは発生した腫瘍で比較的早期に死亡し、対照群もそれにあわせて屠殺・剖検され、加えて当時の動物飼育施設の不備も手伝い、長期間飼育による同ラットの自然発生腫瘍についての詳細な検討は最近までなされていなかった。筆者らはある医薬品の発癌性及びプロモーション作用を検討する目的で、それまでの F344 に替えて Donryu ラットを用いて実験を行い³⁾、その対照群における自然発生腫瘍を検討し、報告した(表1)⁴⁾。その結果、同ラットにおける総腫瘍発生率(雄:74%、

雌:86%)は他の系統のラットと比べそれほど大きな差異はなかったが、臓器別にみると他の系統、例えば F344 ラット等と比べるといくつかの大きな違いが認められた。まず、雄では F344 ラットに高率に発生する精巣間細胞腫や単核球性白血病の発生はきわめてまれであったが、下垂体腫瘍の発生は高かった。また、雌では雄同様白血病の発生が低かったが、下垂体、乳腺腫瘍の発生は F344 ラットよりやや高い傾向がみられた。神経系腫瘍の発生は両系統共まれではあったが、F344 では最も好発する腫瘍は膠腫、なかでも星細胞腫であったのに対し、Donryu では髄膜腫(顆粒細胞腫)が主であった。また、他の系統では発生のみわめてまれな副腎皮質腫瘍が雌雄共にみられ、骨髄由来の組織球性肉腫の発生もみられた。それらに加え最も興味あることは、Donryu ラットでは子宮内膜病変、なかでも腺癌の発生がきわめて高く(腺癌発生率:Donryu rat, 35%; F344 rat, 1~4%)、かつその約半数例で周囲組織への浸潤あるいは肺等への遠隔転移がみられたことである。一般にラットにおいて子宮腫瘍の自然発生はまれではないが⁵⁾、他の系統、例えば F344 ラット等では最も好発する子宮腫瘍は内膜間質ポリープであるのに対し、Donryu のそれはヒト体部癌類似の内腺癌であり、かつ内膜過形成の発生頻度も高く、それらの発生に内分泌異常の関与が示唆された⁶⁾。その後の検索でこれら内膜過形成はヒトの場合と同様、子宮癌の前癌病変であることが示された⁷⁾。Donryu ラットに子宮

表1 Donryu ラットにみられた主な自然発生腫瘍

		発生率(%)	
		雄	雌
下垂体	腺腫/腺癌	38	34
甲状腺	C一細胞腺腫/癌	2	7
副腎	皮質腺腫/癌	6	7
	髄質細胞腫	18	4
脾臓	ラ氏島腺腫	12	1
精巣	間細胞腫	4	—
子宮	内膜間質ポリープ	—	1
	腺腫/腺癌	—	38
乳腺	線維腺腫	1	35
	腺腫/腺癌	1	6
造血器	白血病	4	4
	組織球性肉腫	5	4
肝臓	肝細胞腺腫/癌	5	2
脳	膠腫	0	0
	髄膜腫(顆粒細胞腫)	3	2



著者プロフィール

医学博士。1963年、名古屋市立大学医学部卒。名古屋市大医学部助手、講師、国立衛生試験所室長を経て、1990年10月から(財)佐々木研究所病理部長。研究テーマは化学物質の癌原性・標的臓器、実験腫瘍の病理など。趣味は魚釣り、料理など。



癌が好発する理由の一つとして、同ラットではF344ラット等と比べ、卵巣萎縮に起因すると思われる性周期の乱れ(持続的発情)が早期より、かつ高率に発現し、血中性ホルモンの測定でも加齢に伴いエストロゲン(E2)、プロゲステロン(P)値の低下、ことに後者の低下が著しく、その結果12カ月齢におけるE2:P比はF344に比べおよそ7倍の高値を示した⁷⁾。このような内分泌異常がDonryuラットにおける内膜病変好発の最も大きな原因と考えられるが、これまでラットにおいては化学物質やホルモンによる子宮内膜癌の高率な誘発は困難とされており、Donryuラットはヒト子宮癌の動物モデルとしてきわめて有用であると思われる。しかし一方で、同ラットには加齢に伴い神経根神経症(radiculoneuropathy)の高率な自然発生がみられることがわかっており、また肺等における炎症性病変の発生も高く、2年間以上の長期飼育を必要とする癌原性試験には同ラットは必ずしも適切な系統とはいえない⁴⁾。なお、自然発生腫瘍についてのラット系統間比較の詳細については、著者らの論文⁸⁾を参照されたい。

発癌物質への感受性及び発癌標的臓器

Donryuラットがアゾ色素等の肝発癌物質に感受性が高いことは前に述べた。著者らはこれまでDonryuやF344ラット等を用い、多くのニトロソ化合物について、その化学構造と発癌標的臓器について検討してきたが、特にN-アルキルニトロソ尿素による標的臓器と系統差の結果は大変興味深い⁹⁾。表2に示すように、種々ニトロソ尿素を飲料水に混じ、これら動物に一生涯与えたところ、メチルニトロソ尿

素(MNU)ではDonryu、F344両系統ラット共に神経系が主たる標的臓器であったが、F344では主として中枢神経系腫瘍(膠腫)が発生したのに対し、Donryuではそのほとんどが末梢神経系腫瘍(神経鞘腫)と、両系統間に明瞭な差がみられた。またエチル-ブチルニトロソ尿素(ENU-BNU)の場合、F344ではそれぞれ小腸、胸腺あるいは上部消化管と、アルキル基の違いにより主たる標的臓器が異なっていたのに対し、Donryuではいずれも骨髄が標的であり、それまで実験的に誘発が困難であった骨髄性白血病が高率に誘発された。この骨髄性白血病はヒト白血病の動物モデルとしてきわめて有用と考えられている¹⁰⁾。それらに加え、著者らの最近の実験で、Donryuはエストロゲン/発癌物質(ENU)による子宮癌誘発にF344よりも、より感受性が高いことが示唆された¹¹⁾。ことは、Donryuラットが自然発生子宮癌好発系であることとあわせ、大変興味深い。これらラットの発癌物質に対する感受性や発癌標的臓器の差は、一般にラット系統間における代謝の違い、DNA付加体生成、アルキル化能や修復の違い、発癌あるいは癌抑制遺伝子発現の違い等が考えられているが、詳細はまだ不明な点が多い。なお、発癌物質への感受性や発癌標的臓器は、ラットの系ばかりではなく、性や年齢、発癌物質の投与方法・経路、用量や期間等によっても異なることは、よく知られた事実である。その一つの例として、DonryuラットへのENUの短期間経口投与では卵巣セルトリ細胞腫の高率な発生がみられ、この腫瘍はヒト卵巣生殖索一葉腫瘍の動物モデルとしてきわめて有用と考えられている¹²⁾。

以上、紙面の都合で詳細は割愛するが、発癌研究の立場よりみてDonryuラットには種々の特性がある。それゆえ、ラットを用いての実験に際しては、まず各系統の特性を熟知した上で、これまでのデータを参考にして、その試験・研究の目的にあった最適の系統を選ぶことが必要である。

文 献

1. 佐藤博：癌の研究とドンリュウラット。医学と薬学，4(5)：589-598，1980。
2. Kitagawa, T. : Analytic and experimental epidemiology of cancer. In : Proc. 3rd Int. Symp. Princess Takamatsu Cancer Res. Fund., Nakahara, W. et al (eds), Japan Sci. Soc. Press, Tokyo, pp. 91-105, 1973. (8頁へ続く)

表2 ラットにおけるN-アルキルニトロソ尿素の発癌標的臓器

化学物質	R	NO		標的臓器
		系統	用量(ppm)	
MNU	CH ₃	Donryu	100~400	神経系(末梢)、前胃
		F344	100~200	神経系(中枢)、舌、腺胃
		ACI	200	神経系(中枢)、心、腎
ENU	C ₂ H ₅	Donryu	100~400	骨髄
		F344	400	小腸
		F344	0.3~10	神経系、小腸
PNU	n-C ₄ H ₉	Donryu	150~600	骨髄
		F344	400	胸腺、小腸
BNU	n-C ₄ H ₉	Donryu	100~400	骨髄
		F344	400	上部消化管

狭心症モデルとしてのDonryu系ラットの特性

大日本製薬株式会社探索研究所 薬理研究部 山本 拓

はじめに

Donryu系ラットは、1900年代前半から現在に至るまで、腫瘍モデル、潰瘍モデル、狭心症モデル等において、感受性の高いラットとして使用されている。Vasopressin誘発狭心症モデルもその一つで、著者らは系統、繁殖場の異なるラットを用い、Hiramatsuらの方法¹⁾を参考に、vasopressinを静脈内投与したときの虚血性心電図変化(ST降下)の程度や、そのモデルに対する各種薬物の抑制効果について検討してきた²⁾。その研究の一部を紹介する。

狭心症と狭心症モデル

狭心症は、心筋への酸素の供給と心筋における酸素の需要(消費)のアンバランスによって心筋が酸素不足状態(虚血)に陥ったときに発症する。例えば、冠動脈が強い収縮を起こすと、冠動脈を介する心筋への酸素の供給が減少するので、心外膜側が虚血に陥り、狭心発作が出現する(心電図STの上昇)。また、体を動かすと心筋の酸素需要が増加するが、冠動脈に動脈硬化等が存在すると、そこを流れる血液量は需要をまかなうだけ増加しえず、心内膜側が虚血に陥り狭心発作が出現する(心電図STの降下)。臨床では、心電図ST波の変化を狭心症の診断・治療の一つの指標にしている。

動物を用いた狭心症誘発試験法は、多数報告されている。その試験法は、薬物によって誘発する方法と、冠動脈を狭窄³⁾したり、心房に一定の電気刺激を加え⁴⁾たりして物理的に誘発する方法に大別される。薬物による誘発法は比較的簡便で、実験的狭心症モデルとしてだけでなく、狭心症患者の病態の進展度を知る上で、一つの指標としても使用されている。誘発剤としては、vasopressin^{1,3)}、methacholine^{3,5)}、ergonovine⁶⁾、thromboxane⁷⁾、endothelin⁸⁾等、生体内で狭心症発症に関わっている可能性のある物質

が使われている。

実験動物の系統や出生地による狭心症誘発剤の反応性の相違

狭心症誘発剤は実験動物の種類、系統や繁殖場により、反応性が異なる。例えばvasopressinは、Crj:Donryu系ラットにおいて、他の系統(Jcl:SD系、Std:Wistar系)のラットに比し、より大きな虚血性心電図変化(ST降下)を生じる(図1)。また、同じ系統のラットでも、繁殖場によりそのST降下の程度が著しく異なる²⁾。このようにvasopressin誘発ST降下度が、ラットの系統や繁殖場により著しく異なるという事実は、試験成績を左右するという意味で重要な問題であり、またその原因も含めて興味深いところでもある。

狭心症モデルにおける各種薬物の抑制効果

Crj:Donryu系ラットは、vasopressin誘発ST降下に対する感受性が高いことを述べてきた。Crj:Donryu系ラットがNrc:Donryu系ラットを起源とすることは紙面の都合上詳しくはふれないが、少なくともvasopressin(0.2IU/kg)誘発ST降下の程度において、Crj:Donryu系ラットとNrc:Donryu系ラットとの間に差はなかった。

次に、Nrc:Donryu系ラットを用い、各種薬物の抑制効果について検討した結果を紹介する。薬物は、vasopressin投与前に静脈内投与した。その結果、ニトログリセリン、ジルチアゼムやプロスタサイクリ

表1 Vasopressin誘発ST降下モデルにおける各種薬物の改善効果

薬物	薬物投与経路	最少有効用量(mg/kg)
ニトログリセリン	静脈内	0.13
ジピリダモール	経口	100
プロプラノロール	経口	30
ジルチアゼム	経口	10
プロスタサイクリン	静脈内	0.001

著者プロフィール

大阪薬科大学大学院卒。衛生化学専攻。1985年、大日本製薬株式会社に入社。探索研究所薬理研究部に所属。研究テーマは、新規の虚血性心疾患治療薬の薬効評価と実験的狭心症および不整脈モデルの開発。趣味は旅行、バドミントン、家庭菜園など。





ン等が効果的に虚血性心電図変化を改善した(表1)。これらの薬物は、冠血管を特異的に拡張し、心筋への酸素の供給を増加させることにより、抗狭心症効果を発揮したと考えられる²⁾。この3薬の中で、ニトログリセリンやジルチアゼムは、臨床の場において多用されている。また、プロスタサイクリンは、その安定類似体の開発が進んでおり、新しい抗狭心症薬としての可能性が期待される。

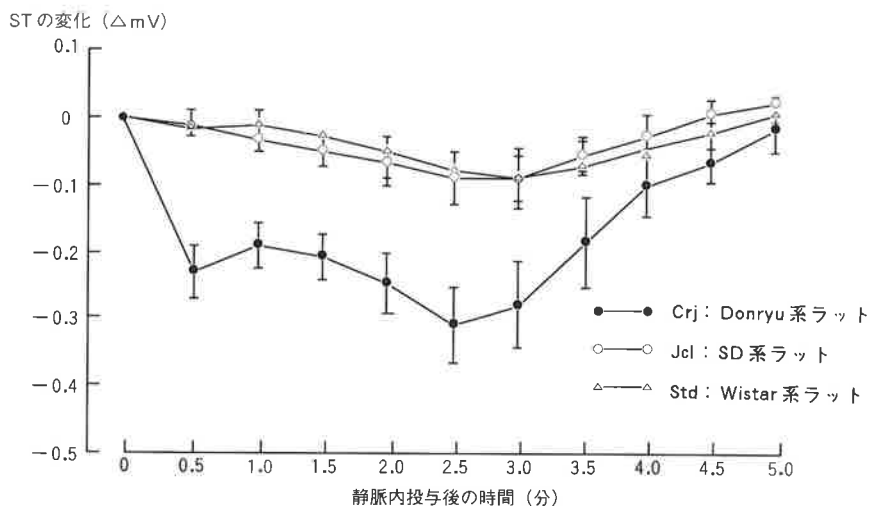
おわりに

新薬や既存の薬物の評価に用いる病態動物モデルを創造することは、より優れた新薬を開発する上で、また、病態生理を解明していく上で非常に重要な作業であるといっても過言ではなからう。本報では、vasopressin誘発狭心症モデルを例にあげ、抗狭心症薬の薬効評価に役立つこと、その指標とする虚血性心電図変化の程度が実験動物の系統や繁殖場で著しく異なることを紹介した。新しい実験的病態モデルを作成するに際し、さまざまな条件設定(例えば、誘発剤の種類、用量、投与経路、麻酔剤の種類、実験動物の種類、系統、繁殖場等)が必要となる。我々の経験から、ある系統や繁殖場の動物において目標となる病態を作成できなくても、他の系統や繁殖場の動物を用いることにより作成できる場合もあり、この選択が新しいモデル作成の一つのポイントであるとも言える。

文 献

1. Hiramatsu Y., Izumi A., Tezuka T. and Kurosawa Y.: Antagonizing substances obtained from whale heart extract to vasopressin induced myocardial hypoxia. *Jap. J. Pharmacol.* 20 : 313, 1970.
2. 山本 拓 : 狭心症治療薬の動物実験モデルを用いたスクリーニング法. *アニテックス* 2 : 268, 1990.
3. Yamamoto T., Nose I. et al.: Antianginal and antiarrhythmic effects of AJ-2615, a novel Ca²⁺ entry blocker, in anesthetized experimental animals. *Jpn. J. Pharmacol* 52 (suppl I) : 212P, 1990.
4. Ohtsuka M., Koibuchi Y. et al. : Cardiovascular activity of FK409, a new drug for ischemic heart diseases, on dog in vitro and in vivo preparations. *Eur. J. Pharmacol.* 183 : 1292, 1990.
5. Sakai K., Akima M. and Aono J. : Evaluation of effect in a new experimental model of angina pectoris in the intact anesthetized rat. *J. Pharmacol. Methods.* 5 : 325, 1981.
6. Yokoyama M., Sakamoto S. et al. : Myocardial ischemia induced by ergonovine during preexisting coronary stenosis. *Circulation.* 66 (suppl) : II-65, 1982.
7. Yamamoto T., Kikuta C. and Hosoki K. : A new experimental model of angina induced by TxA2 agonist, U-46619 in the rats. *Jpn. J. Pharmacol* 58 (suppl I) : 401P, 1992.
8. Yorikane R. and Koike H. : The arrhythmogenic action of endothelin in rats. *Jpn. J. Pharmacol.* 53 : 259, 1990.

図1 各種ラットの vasopressin 誘発 ST 降下



※ Vasopressin 投与量は、Crj : Donryu 系ラットで 0.2 IU/kg、その他の系のラットで 0.4~0.5 IU/kg。

ワールドワイド Donryu を目指して

株式会社実医研 取締役 佐藤 博己

日本ラット株式会社は、創立以来三十年にわたり Donryu ラットの供給をメインテーマに活動してきましたが、1990年1月より SPF-Donryu の生産・販売業務を日本チャールス・リバー株式会社に移すことになり、所期の目的を達成したため、日本ラット株式会社の全業務を停止する運びとなりました。

この間、研究者の方々の暖かいご支援により責務を果たすことができましたことを心からお礼申し上げます。今後とも、Donryu ラットに一層のご愛顧を賜りますよう、よろしくお願い申し上げます。

ここに故佐藤隆一博士による Donryu ラット開発の歴史を紹介し、このラットに託した故人の夢がさらに世界的に飛躍できるよう、心から祈念するものであります。

Donryu ラットについて

Donryu ラットは、がん研究を志した青年外科医佐藤 隆一（1920～84）が研究開発したもので、日本で開発された数少ない実験動物の一つとして「実験動物国際年鑑」にも登録されている。

吉田肉腫に対する高い感受性を特徴として、がんの研究に使用されるばかりでなく、胃酸分泌能が高いため、実験潰瘍モデルとしても好適とされ、薬物感受性の高いラットであると評価されている。Donryu の特質に着目して新たな実験系を構築した、違いのわかる研究者に広く利用されている。

Donryu 開発の経緯

ネズミと医学の進歩「医学と薬学」Vol. 4, No. 5, (1980) に佐藤隆一の記述がある。これによると、上毛カルタ「太田、金山、子育て呑龍（ドンリュウ）」にある金山で古老が育て太田市内の小鳥屋で売られていたラットを入手し、自分の手で繁殖にかかったとある。1949年の早春のことである。

著者プロフィール

1974年、東京大学教育学部卒。人事院事務官（上級法律職）として、一般定期健診に「肝機能検査」を採用、「職業がん条約」の国内法整備に従事。日本ラット（株）取締役を経て、（株）実医研取締役。日本薬学会、日本QA研究会に所属。メインテーマは創薬と研究開発管理。趣味は読書、働楽（傍楽）。



《なぜ自家繁殖したか》

がんの研究、とりわけ吉田肉腫の研究には、ラットという白ネズミを使うと書かれていたからだ（吉田富三著、「吉田肉腫」）。そして、当時の実験動物の供給は敗戦のため混乱し、いわゆる純系の入手は田舎の研究者には不可能だった。

《なぜがんをテーマにしたのか》

戦後になると、手術後の化膿の予防や骨髄炎の治療等もペニシリンの使用により、術式まで変わっていった。その結果、外科方面ではがんだけが難病として立ちはだかっているように思え、がんを一生の研究テーマにしようと思えるようになった。

がんの根治に成功するのは、完全に切除可能な場合だけであり、多くのがん患者は原発巣からの転移も多く、外科医のできることに限界がある。

《この限界を突破する方法はないものであろうか？》

ところが、がんをテーマにしたとしても、田舎にある戦前のアパートを改造した病院には研究施設も研究費も何もない。必要な文献すらない。手元にある本といえば、教科書と学生時代に手に入れたフランスの天才、クロード・ベルナルの著書「実験医学研究序説」（岩波書店）だけであった。

このような状態で「がんとは何か」、毎日が禅問答の連続のように繰り返された。しかし、具体的な研究の方向は全く決まらなかった。

ちょうどその頃、アゾ色素で肝がんをラットでつくった吉田富三先生の「吉田肉腫」が発刊された。この中に述べられている吉田流のがんの病因に関する考え方には、大いに感銘を受けた。未知の領域に対する先生の鋭い洞察は、医学の基礎的な問題に対する偉大な啓示として、彼には受け取られた。その結果、吉田肉腫をモデルとして、がんの研究をスタートしようと決心した。

「自家繁殖による純系化をくりかえし、私のラットは、吉田肉腫の移植率を高めるという育種の努力が実って、移植率は100%に近いことが明らかになっていった。」

エピソード

「ラット飼育のエンゲル係数」…自家繁殖の負担は大きかった。一家5人、1万2千円の月給のうち3千円は飼育費。



[実験医学研究序説]…Donryuラットを用いた実験研究報告は、母校慶応義塾大学医学部に学位論文として受理され、創立間もない国立がんセンターに奉職、退官後に受託試験施設である(株)日本実験医学研究所(現、実医研)を設立した(1971年)。

[才覚]…臨床医でありながら基礎研究を志し、自らラットを繁殖する等、実行力に富んでいた。ラットの繁殖等のために不動産が重要と認識すると、国立がんセンターに奉職中の昼休みに学習し、宅地建物取引主任者の資格を取得した。

[展望]…1982年、腎がん摘出手術を受けたが、転

移が進んでいた。手がけた事業の継続性を重視し、(株)実医研の経営をニチメンに託し、ラットについては「社会的な需要がある限りDonryuラットの供給が継続できるように」と希望して逝った。

[メインテーマ]…実医研、Donryu、そして創薬がメインテーマであった。創薬については、没後行き止まっていた開発計画を、多くの人々のご好意とご理解に支えられながら筆者が引き継ぎ、『尚志必成』の言葉に励まされつつ、ようやく承認申請の段階にこぎつけることができたことを深く感謝している。

(2頁より続く)

文 献

1. Satoh H.: Transplantability of Yoshida Sarcoma - Result of serial transplantation of 1,000 generations, 1943-1961. Ascites Tumors-Yoshida Sarcoma and Ascites Hepatoma (s), (edt. by T. Yoshida and H. Sato), NCI Monograph 16, 7-49, 1964.
2. 佐藤 博: 吉田肉腫の移植性に関する研究. 日病理会誌, 44, 392-406, 1955.
3. 佐藤 博: ドンリュウラット名称の由来と当時の思い出, 医学と薬学, 4 (5), 587-588, 1980.

4. 佐藤 博: 癌の研究とドンリュウラット, 医学と薬学, 4 (5), 589-598, 1980.
5. Yoshida, T., Sato, H. and Aruji, T.: Origin of the Yoshida sarcoma. I. Experimental production of "Ascites Hepatoma" in the rat. Proc. Japan Acad., 27, 485-492, 1951.
6. Odashima S.: Establishment of ascites hepatomas in the rat, 1951-1962. Ascites Tumors-Yoshida Sarcoma and Ascites Hepatoma (s) (edt. by T. Yoshida and H. Sato), NCI Monograph 16, 51-93, 1964.
7. 鈴木磨郎, 斉藤祥子: 未発表データ

(4頁より続く)

3. Maekawa, A., Onodera, H., Tanigawa, H., Furuta, K., Kanno, J., Matsuoka, C., Ogiu, T. and Hayashi, Y.: Long-term studies on carcinogenicity and promoting effect of phenylbutazone on Donryu rats. J. Natl. Cancer Inst., 79: 577-584, 1987.
4. Maekawa, A., Onodera, H., Tanigawa, H., Furuta, K., Matsuoka, C., Kanno, J., Ogiu, T. and Hayashi, Y.: Spontaneous neoplastic and nonneoplastic lesions in aging Donryu rats. Jpn. J. Cancer Res. (Gann), 77: 882-890, 1986.
5. Maekawa, A.: Neoplasms of the female reproductive organs. In: Atlas of Tumor Pathology of the Fischer rat. Stinson, S. F., Schuller, H. M. and Reznik, G. (eds), CRC Press, Florida, pp.431-472, 1990.
6. Nagaoka, T., Onodera, H., Matsushima, Y., Todate, A., Shibutani, M., Ogasawara, H. and Maekawa, A.: Spontaneous uterine adenocarcinomas in aged rats and their relation to endocrine imbalance. J. Cancer Res. Clin. Oncol., 116: 623-628, 1990.
7. Nagaoka, T., Onodera, H., Matsushima, Y.

- and Maekawa, A.: Sequential observation of spontaneous endometrial adenocarcinoma development in Donryu rats. Toxicol. Pathol., submitted.
8. 前川昭彦, 小野寺博志: ACI, F344, Wistar及びDonryu系各ラットにおける自然発生腫瘍性及び非腫瘍性病変. J. Toxicol. Pathol., 1: 13-17, 1988.
9. 前川昭彦, 荻生俊昭, 中館正弘: N-ニトロソ化合物の化学構造と臓器特異的発癌性. トキシコロジーフォーラム, 8: 221-243, 1985.
10. Odashima, S., Ogiu, T., Maekawa, A. and Nakadate, M.: Leukemias induced by 1-alkyl-1-nitrosoureas in Donryu rats. Gann Monogr., 17: 405-415, 1975.
11. Nagaoka, T., Onodera, H., Matsushima, Y. and Maekawa, A.: Experimental induction of uterine adenocarcinoma by estrogen and N-ethyl-N-nitrosourea in rats. J. Cancer Res. Clin. Oncol., submitted.
12. Maekawa, A., Onodera, H., Tanigawa, H., Kanno, J., Furuta, K. and Hayashi, Y.: Induction of Sertoli cell tumors in the rat ovary by N-alkyl-N-nitrosourea. J. Cancer Res. Clin. Oncol., 111: 173-176, 1986.



日本チャールス・リバーからのお知らせ

◆◆◆ FOX CHASE SCID 生産準備中 ◆◆◆

----- 当面、輸入販売をいたします -----

SCID マウスとは

SCID (Severe Combined Immune Deficiency) マウスは、1980年米国ペンシルベニア州フィラデルフィアにある Fox Chase Cancer Center の Dr. Melvin J. Bosma らにより、C. B-17/Icr マウスから発見されました。このマウスは、先天的に機能的な T 及び B 細胞が欠如しており、その血清中に免疫グロブリンをほとんど見出せません。B 細胞の異常として、抗原特異的な抗体産生が誘導されず、また SCID マウスの脾細胞が B 細胞の代表的な活性化因子 (マイトジェン) である LPS に反応しないこと等があげられます。T 細胞の異常としては、T 細胞の活性化因子である Con. A に反応できないこと、また、異系統マウスのリンパ球に対する混合培養反応が起こらないこと、同種異系統移植 (他系統マウス→SCID マウス) や、一部の異種移植 (マウス以外の動物→SCID マウス、ヌードマウスよりはるかに広範囲) が可能であることがあげられます。

これらの特徴を生かし、ヌードマウス同様、制癌剤のスクリーニングやガン転移の研究、ヒトの免疫細胞の研究等、幅広い分野での有効性が考えられています。

日本チャールス・リバー(株)が供給するSCIDマウス

SCID マウスの生産・販売については、Fox Chase Cancer Center と生産・販売ライセンスの契約を結ぶ必要があり、チャールス・リバー・グループでは、1991年ライセンス契約を結ぶことができました。これにより、同年、チャールス・リバー・グループの一員であるフランスの IFFA CREDO 社から基礎コロニーを米国チャールス・リバー社へ導入、帝王切開後、特定の腸内細菌を接種し、SPF/VAF SCID として生産・販売を開始しております。

日本チャールス・リバー(株)では国内での生産・販売を準備中ですが、これに先がけ、米国チャールス・リバー社で生産しております SCID マウス C. B-17/IcrCrl-scid の輸入販売を開始いたしました。

SCID マウス使用にあたっての注意事項

- FOX CHASE SCID/FOX CHASE C. B-17 マウスは、Fox Chase Cancer Center との契約上、購入後の繁殖やその子孫の分与ができなくなっております。
- “FOX CHASE SCID” は、Fox Chase Cancer Center のトレードマークです。

◆◆◆ BALB/cヌードマウスとモルモットの増産体制が整いました ◆◆◆

SPF/VAF Crj : Hartley モルモット、ならびに SPF/VAF BALB/c-nu/nu についてはこれまで、品質・特性面では申し分がないにもかかわらず「納期が遅いことがあり、継続使用に差し支えがある」「供給可能ロットサイズが小さい」等の点でお客様にご迷惑をおかけしてしました。

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努めてまいりましたが、現在、量・品質の両面から、ご要望に十分お応えできる体制が整いましたのでご案内申し上げます。

◎高品質、微生物学的に安心な SPF/VAF BALB/cAnNCrj-nu/nu

◎再現性良好な SPF/VAF Crj : Hartley モルモット

安全性のみならず、基礎、探索、薬理、薬効評価等、幅広い研究分野で使用され、

- コントロールとしてもバラツキが少ない
- 微妙な結果の判断ができる
- 再現性が非常に良い

等の評価をいただいております。

Donryu 特集について

日本チャールス・リバー株式会社は、日本で開発された代表的なラットの一つである Nrc:Donryu の生産販売を旧日本ラット株式会社より譲り受けることになり、1990年、親種を米国チャールス・リバー社にて帝王切開し、Crj:CD (SD) と同様の腸内フローラを接種した後、弊社の滋賀県日野飼育センターに導入、1991年1月より Crj:Donryu として順調に供給を継続しています。

Donryu ラットの開発に心血を注がれた故佐藤隆一博士、博士の遺志を継ぎ、このラットの将来を弊社に託して下さった日本ラット株式会社の故佐藤節子社長、並びに生産販売の移管に際しひとかならぬご尽力を賜った佐藤博己取締役（この Donryu 特集に寄稿）に厚く感謝いたします。

弊社は、40年の伝統を持つこのラットの将来を託された責任を痛感し、大切に育てていきたいと考えています。お客様におかれましても、従来明らかにされている有用性に加えて、新しい研究分野においても、このラットの特長を生かしていただきたくお願い申し上げます。

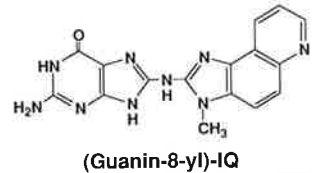
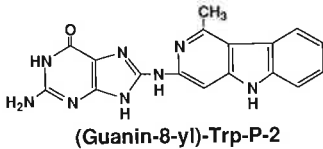
この機会をとらえ、Donryu ラットを愛用し立派な業績をあげられた、東北大学名誉教授・佐藤春郎先生（がん化学療法）、佐々木研究所・前川昭彦先生（発がん）、並びに大日本製薬株式会社・山本拓先生（狭心症モデル）に貴重な寄稿をお願いしました。Donryu ラットの従来用途としては、他に胃潰瘍モデルがあげられますが、紙面の都合により、別の機会に譲らせていただきました。

おわび

1992年5月発行の「CRJ LETTERS Vol.5 No.1」に、誤植及び印刷のかすれによる読みづらい箇所がありました。まことに申し訳なく深くおわび申し上げますとともに、以下に再掲載いたします。

（印刷のかすれ：3頁、図-2）

図-2 Trp-P-2、Glu-P-1 および IQ と DNA 付加体の主なものの構造



（誤植：6頁、表-7タイトル）

表-7 IQ 誘発ラットシンバル腺扁平上皮がんにおける p53 遺伝子変異

表-7 IQ 誘発ラットジンバル腺扁平上皮がんにおける p53 遺伝子変異

《非売品》

CRJ LETTERS Vol.5 No. 2 (通巻第9号)

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：平成4年10月30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 2-3-8

東伸24 新横浜ビルB-4階

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