

# Slc:WistarHannover/Rccの 3および6ヶ月飼育試験



日本エスエルシー株式会社

# 目 次

<b>Slc:WistarHannover/Rccとは</b>	.....	1
<b>はじめに</b>	.....	2
<b>試験方法</b>	.....	3
<b>体重曲線および摂餌量</b>	.....	4
<b>器官重量(雄)</b>	.....	5
<b>器官重量(雌)</b>	.....	6
<b>血液学的検査</b>	.....	7
<b>血液化学的検査</b>	.....	8
<b>尿検査</b>	.....	9
<b>病理組織学的検査</b>	.....	10

# Slc:WistarHannover/Rccとは

ドイツのZentral Institut für Versuchstierzucht (Hannover, Germany)で維持・繁殖されていたHan:WISTを、Institute for Biochemical Research (Füllinsdorf, Switzerland) (現RCC Ltd.)が1989年に導入、現在までHanRcc:WIST(SPF)として維持・繁殖されております。

日本エスエルシー(株)は、2004年にHanRcc:WIST(SPF)をRCC Ltd.から導入し、生産、供給を開始いたしました。

このWistarHannoverラットは、性質が温順で発育が良好であるというWistarラットの特徴を備えており、欧州では従来より安全性試験で用いられています。さらに、Slc:WistarHannover/RccのオリジンであるHanRcc:WIST(SPF)は、RCC Ltd.により豊富な背景データが蓄積されており、欧州での使用実績がある系統であります。

Zentral Institut für Versuchstierzucht  
(Hannover, Germany)



Han:WIST (1989)

RCC Ltd. (Füllinsdorf, Switzerland)



HanRcc:WIST(SPF) (2004)

Japan SLC Inc. (Hamamatsu, Japan)

**Slc:WistarHannover/Rcc**

# はじめに

毒性試験には、遺伝学的・微生物学的に統御された実験動物を利用する必要があり、一般に単回・亜急性・亜慢性・慢性試験にはクローズドコロニーのSDやWistarラットが、癌原性試験には近交系のF344ラットが用いられる。しかし、SDやWistarラットで開発された化合物質を癌原性試験に供する場合、F344ラットで再度用量設定試験を行う必要がある。そのため、反復投与毒性試験に用いる系統と同一のSDやWistarラットによる癌原性試験の実施を望む声が多い。しかし、SDラットは長期飼育における体重増加や、乳腺腫瘍等の自然発生病変による低生存率が指摘されている。一方、WistarHannoverラットは、SDラットと比較して体重増加が緩やかであり、長期試験でも高い生存率を示すことから、欧州では広く用いられている。

RCC Ltd.は、1996年に自社で繁殖していたWistarHannoverラットに甲状腺の形成異常を確認し、クリーニングを開始した。2000年にはクリーニングが終了し、新たなコロニーの確立に至った。2004年、日本エスエルシー株式会社は、RCC Ltd.より甲状腺形成異常をクリーニングしたHanRcc:WIST(SPF)を導入し、現在まで維持繁殖を行っている。

さらに、このSlc:WistarHannover/Rccの背景データ作製を目的として、バイオテクニカルセンターにて3、6、12および24ヶ月の飼育試験を行っている。

現在までに、3および6ヶ月の飼育試験が終了しており、そのデータを報告する。

# 試験方法

## 使用動物

4週齢Slc:WistarHannover/Rcc雌雄各50匹をバイオテクニカルセンターに導入した。試験は、雌雄各25匹の計4群に分け、3ヶ月齢および6ヶ月齢時に雌雄1群づつ安樂死させ、各検査に供した。

## 一般状態

一般状態の観察と生死の有無の確認を毎日行なった。

## 体重、摂餌量

体重および摂餌量は週一回測定した。

## 血液学的検査

採取した血液は自動血球計数装置(ベックマン・コールター株式会社、Coulter Counter T-660)を用いて、赤血球数(RBC)、ヘマトクリット値(Ht)、ヘモグロビン量(Hb)、白血球数(WBC)、血小板数(BP)、平均赤血球容積(MCV)の各項目を測定、これらの結果より平均赤血球色素量(MCH)および平均赤血球ヘモグロビン濃度(MCHC)を算出した。

## 血液化学的検査

血清は自動分析装置(日立製作所、7070型)を用い、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)、アルカリ性fosファターゼ(ALP)、トリグリセリド(TG)、アルブミン(ALB)、総蛋白(TP)、グルコース(GLU)、リン脂質(PL)、総ビリルビン(T-BIL)、尿素窒素(BUN)、総コレステロール(T-CHO)、カルシウム(Ca)、無機リン(IP)、クレアチニン(CRE)、ナトリウム(Na)、カリウム(K)およびクロール(Cl)の各項目について測定を行った。

## 器官重量測定

剖検時に脳、心臓、肺、腎臓、脾臓、肝臓、精巣、卵巣、子宮、副腎、胸腺、下垂体、甲状腺および下顎腺の重量を測定した。

## 尿検査

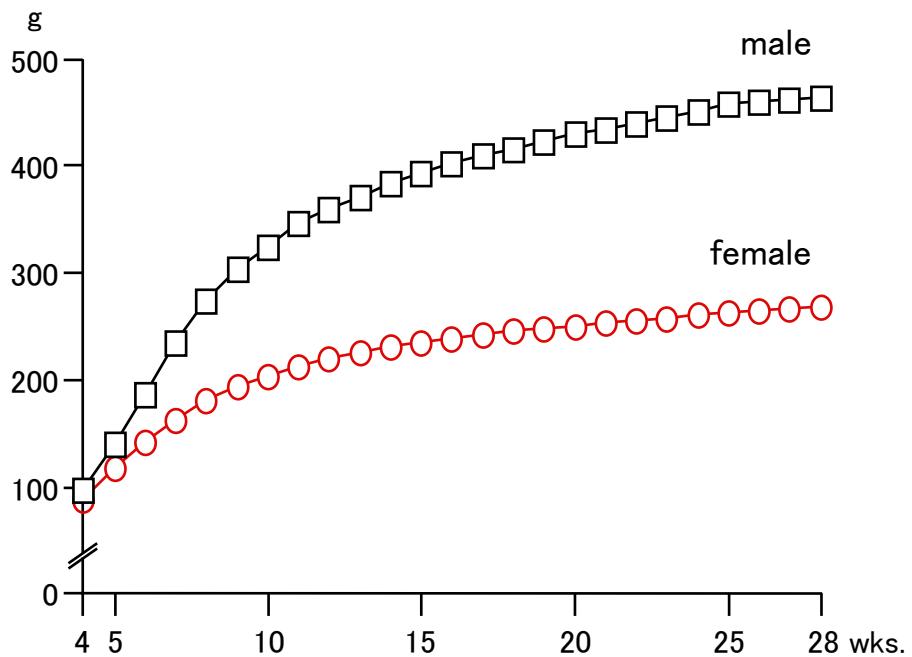
絶食下で約16時間蓄尿した後、尿量(Urinary volume)、潜血(Occult blood)、ケトン体(Ketone)、グルコース(Glucose)、蛋白(Protein)、ビリルビン(Bilirubin)、pHおよびウロビリノーゲン(Urobilinogen)はクリニテック200+(バイエルメディカル)を用いて、比重(Specific gravity)は比重計を用いて測定した。

## 病理組織学検査

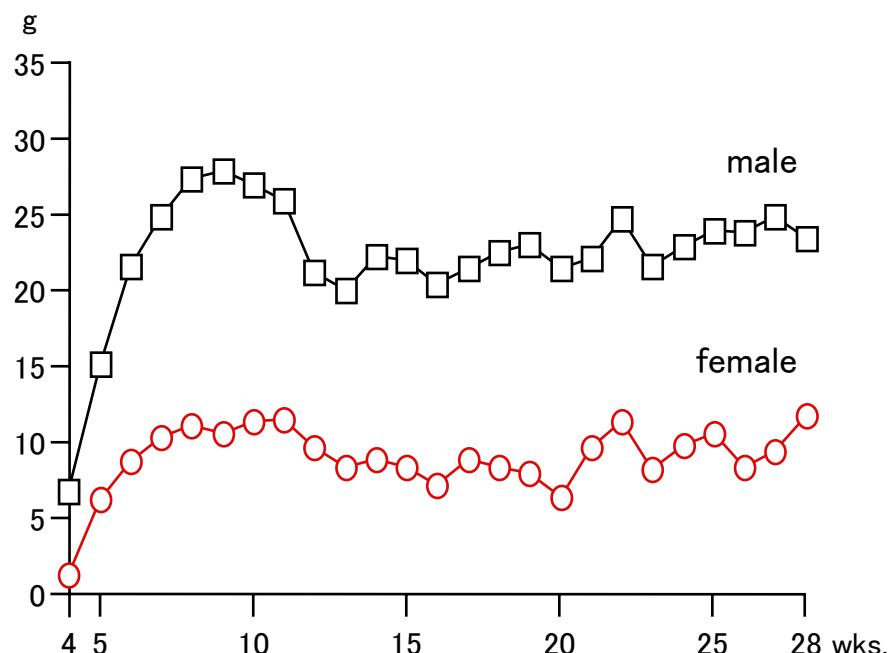
剖検時に重量測定を行った器官に加え、眼球、ハーダー腺、三叉神経、鼻腔、舌、胸骨、大動脈、脊髄、脾臓、胃、小腸、盲腸、大腸、精巣上体、前立腺、精嚢、睪丸、大腿骨、坐骨神経、筋肉、皮膚、乳腺を採取した。定法に従いこれら器官のパラフィン切片を作製し、Hematoxyline Eosin染色を施した後に検査を行った。

## 体重曲線および摂餌量

### 体重曲線



### 摂餌量



## 器官重量 (雄)

Item	Unit	Age	
		3M (N=25)	6M (N=25)
<b>Absolute organ weight</b>			
Body weight	g	381.0 ± 37.8	422.7 ± 21.8
Brain	g	2.070 ± 0.088	2.110 ± 0.061
Heart	g	0.940 ± 0.100	1.027 ± 0.086
Lung	g	1.242 ± 0.146	1.304 ± 0.074
Kidney (L)	g	1.166 ± 0.132	1.111 ± 0.088
(R)	g	1.149 ± 0.092	1.132 ± 0.092
Spleen	g	0.610 ± 0.101	0.596 ± 0.065
Liver	g	8.772 ± 1.132	9.085 ± 0.666
Testis (L)	g	1.853 ± 0.123	1.906 ± 0.134
(R)	g	1.852 ± 0.120	1.865 ± 0.140
Adrenal (L)	mg	29.79 ± 4.03	28.76 ± 2.95
(R)	mg	28.75 ± 4.25	27.00 ± 2.71
Thymus	g	0.348 ± 0.093	0.231 ± 0.054
Pituitary	mg	10.08 ± 2.10	9.76 ± 1.67
Thyroid gland	mg	25.92 ± 5.85	26.96 ± 8.81
Salivary gland (L)	g	0.319 ± 0.037	0.325 ± 0.032
(R)	g	0.322 ± 0.037	0.325 ± 0.032
<b>Relative organ weight</b>			
Brain	g%	0.547 ± 0.041	0.500 ± 0.027
Heart	g%	0.247 ± 0.017	0.243 ± 0.022
Lung	g%	0.326 ± 0.024	0.309 ± 0.022
Kidney (L)	g%	0.307 ± 0.028	0.263 ± 0.022
(R)	g%	0.303 ± 0.022	0.268 ± 0.022
Spleen	g%	0.159 ± 0.014	0.141 ± 0.014
Liver	g%	2.301 ± 0.144	2.150 ± 0.122
Testis (L)	g%	0.490 ± 0.046	0.452 ± 0.038
(R)	g%	0.490 ± 0.049	0.442 ± 0.041
Adrenal (L)	mg%	7.86 ± 1.00	6.82 ± 0.78
(R)	mg%	7.57 ± 1.06	6.40 ± 0.72
Thymus	g%	0.091 ± 0.020	0.055 ± 0.012
Pituitary	mg%	2.64 ± 0.45	2.31 ± 0.40
Thyroid gland	mg%	6.85 ± 1.64	6.40 ± 2.13
Salivary gland (L)	g%	0.084 ± 0.010	0.077 ± 0.007
(R)	g%	0.085 ± 0.009	0.077 ± 0.006

## 器官重量 (雌)

Item	Unit	Age	
		3M (N=25)	6M (N=25)
Absolute organ weight			
Body weight	g	214.9 ± 11.0	244.6 ± 20.2
Brain	g	1.864 ± 0.063	1.939 ± 0.094
Heart	g	0.631 ± 0.036	0.691 ± 0.056
Lung	g	0.913 ± 0.064	0.968 ± 0.079
Kidney (L)	g	0.654 ± 0.053	0.741 ± 0.058
(R)	g	0.670 ± 0.049	0.756 ± 0.066
Spleen	g	0.427 ± 0.051	0.453 ± 0.062
Liver	g	5.388 ± 0.427	5.522 ± 0.449
Ovary (L)	mg	45.56 ± 10.42	46.08 ± 13.79
(R)	mg	46.48 ± 9.27	46.16 ± 11.82
Uterus	g	0.523 ± 0.131	0.656 ± 0.204
Adrenal (L)	mg	38.60 ± 4.62	37.92 ± 6.56
(R)	mg	35.68 ± 5.12	35.40 ± 6.06
Thymus	g	0.287 ± 0.048	0.233 ± 0.057
Pituitary	mg	12.48 ± 1.81	14.52 ± 2.86
Thyroid gland	mg	17.76 ± 2.49	20.04 ± 5.13
Salivary gland (L)	g	0.210 ± 0.020	0.228 ± 0.028
(R)	g	0.211 ± 0.024	0.229 ± 0.024
Relative organ weight			
Brain	g%	0.869 ± 0.044	0.797 ± 0.065
Heart	g%	0.294 ± 0.014	0.283 ± 0.023
Lung	g%	0.425 ± 0.030	0.397 ± 0.035
Kidney (L)	g%	0.305 ± 0.023	0.304 ± 0.025
(R)	g%	0.312 ± 0.022	0.310 ± 0.027
Spleen	g%	0.198 ± 0.020	0.186 ± 0.026
Liver	g%	2.507 ± 0.158	2.264 ± 0.173
Ovary (L)	mg%	21.23 ± 4.97	18.94 ± 5.87
(R)	mg%	21.68 ± 4.45	19.03 ± 5.16
Uterus	g%	0.244 ± 0.065	0.271 ± 0.091
Adrenal (L)	mg%	18.01 ± 2.39	15.55 ± 2.64
(R)	mg%	16.66 ± 2.59	14.48 ± 2.24
Thymus	g%	0.134 ± 0.023	0.095 ± 0.023
Pituitary	mg%	5.81 ± 0.85	5.93 ± 1.05
Thyroid gland	mg%	8.30 ± 1.30	8.22 ± 2.21
Salivary gland (L)	g%	0.098 ± 0.008	0.094 ± 0.015
(R)	g%	0.098 ± 0.010	0.094 ± 0.013

## 血液学的検査

	Item	Unit	Age	
			3M (N=25)	6M (N=25)
Male	Red blood cells	$\times 10^4/\text{mm}^3$	862 $\pm$ 35.4	905 $\pm$ 51.0
	Hematocrit	%	45.6 $\pm$ 1.74	45.9 $\pm$ 1.73
	Hemoglobin	g/dL	15.8 $\pm$ 0.47	15.7 $\pm$ 0.50
	White blood cells	$\times 10^2/\text{mm}^3$	53 $\pm$ 14.8	44 $\pm$ 11.5
	Platlet	$\times 10^4/\text{mm}^3$	102.0 $\pm$ 9.92	92.8 $\pm$ 7.02
	MCV	fL	50.7 $\pm$ 1.53	50.8 $\pm$ 1.73
	MCH	pg	18.4 $\pm$ 0.54	17.4 $\pm$ 0.66
	MCHC	g/dL	34.8 $\pm$ 0.63	34.1 $\pm$ 0.42
Female	Red blood cells	$\times 10^4/\text{mm}^3$	759 $\pm$ 34.9	801 $\pm$ 26.2
	Hematocrit	%	40.4 $\pm$ 1.57	43.3 $\pm$ 1.13
	Hemoglobin	g/dL	15.2 $\pm$ 0.45	15.3 $\pm$ 0.35
	White blood cells	$\times 10^2/\text{mm}^3$	27 $\pm$ 6.2	27 $\pm$ 6.9
	Platlet	$\times 10^4/\text{mm}^3$	98.8 $\pm$ 8.57	96.4 $\pm$ 7.42
	MCV	fL	53.3 $\pm$ 1.22	54.0 $\pm$ 1.25
	MCH	pg	20.1 $\pm$ 0.60	19.1 $\pm$ 0.55
	MCHC	g/dL	37.7 $\pm$ 0.57	35.3 $\pm$ 0.38

## 血液化学的検査

	Item	Unit	Age	
			3M (N=25)	6M (N=25)
Male	AST (GOT)	I. U. /L	95 ± 16.3	86 ± 9.9
	ALT (GPT)	I. U. /L	39 ± 8.4	30 ± 5.3
	Alkaline phosphatase	I. U. /L	268 ± 35.8	202 ± 33.7
	Triglyceride	mg/dL	39 ± 14.9	48 ± 16.4
	Albumin	g/dL	4.70 ± 0.496	4.82 ± 0.233
	Total protein	g/dL	6.51 ± 0.290	6.83 ± 0.310
	Glucose	mg/dL	136 ± 15.4	143 ± 14.5
	Phospholipid	mg/dL	99 ± 12.8	102 ± 12.9
	Total bilirubin	mg/dL	0.12 ± 0.020	0.11 ± 0.021
	Blood urea nitrogen	mg/dL	24.6 ± 3.52	21.1 ± 2.63
	Total cholesterol	mg/dL	74 ± 10.8	67 ± 11.5
	Calcium	mg/dL	9.2 ± 0.31	9.1 ± 0.37
	Inorganic phosphorus	mg/dL	5.3 ± 0.80	3.7 ± 0.63
	Creatinine	mg/dL	0.36 ± 0.039	0.40 ± 0.046
	Sodium	mEq/L	137.9 ± 3.47	129.4 ± 4.01
Female	Potassium	mEq/L	5.57 ± 0.362	4.93 ± 0.353
	Chloride	mEq/L	92.8 ± 3.48	99.3 ± 3.36
	GOT (AST)	I. U. /L	91 ± 20.4	97 ± 27.8
	GPT (ALT)	I. U. /L	44 ± 12.8	43 ± 21.2
	Alkaline phosphatase	I. U. /L	107 ± 34.0	80 ± 18.6
	Triglyceride	mg/dL	27 ± 10.7	31 ± 15.4
	Albumin	g/dL	5.36 ± 0.466	5.56 ± 0.407
	Total protein	g/dL	6.85 ± 0.495	7.24 ± 0.446
	Glucose	mg/dL	130 ± 19.8	120 ± 20.2
	Phospholipid	mg/dL	106 ± 15.6	120 ± 31.0
	Total bilirubin	mg/dL	0.12 ± 0.030	0.11 ± 0.017
	Blood urea nitrogen	mg/dL	25.0 ± 3.41	21.0 ± 2.52
	Total cholesterol	mg/dL	59 ± 10.4	73 ± 15.0
	Calcium	mg/dL	9.7 ± 0.48	9.3 ± 0.50
	Inorganic phosphorus	mg/dL	4.1 ± 1.11	3.1 ± 0.52
	Creatinine	mg/dL	0.42 ± 0.049	0.38 ± 0.030
	Sodium	mEq/L	137.6 ± 3.96	131.2 ± 5.13
	Potassium	mEq/L	5.44 ± 0.710	4.76 ± 0.432
	Chloride	mEq/L	92.8 ± 3.42	100.8 ± 3.20

## 尿検査

Item		Male		Female	
		3M (N=25)	6M (N=25)	3M (N=25)	6M (N=25)
尿量	(mL)	23.3 ±14.00	14.4 ±7.75	24.0 ±16.91	19.0 ±11.27
潜血	一	22	25	25	25
	±	0	0	0	0
	+	1	0	0	0
	++	1	0	0	0
	+++	1	0	0	0
ケトン体	一	15	9	25	25
	±	10	8	0	0
	+	0	8	0	0
	++	0	0	0	0
	+++	0	0	0	0
ブドウ糖	一	25	25	25	25
	±	0	0	0	0
	+	0	0	0	0
	++	0	0	0	0
	+++	0	0	0	0
蛋白	一	4	1	23	23
	±	7	3	0	0
	+	11	16	2	2
	++	3	5	0	0
	+++	0	0	0	0
ビリルビン	一	24	22	25	25
	±	0	0	0	0
	+	1	3	0	0
	++	0	0	0	0
	+++	0	0	0	0
pH	5.0	2	0	7	12
	5.5	1	4	2	4
	6.0	4	3	12	6
	6.5	11	14	3	3
	7.0	6	4	0	0
	7.5	0	0	1	0
>=8.0		1	0	0	0
ウロビリノーゲン (Ehrlich単位/dL)		0.1 ±0.00	0.2 ±0.30	0.1 ±0.00	0.1 ±0.00
比重		1.018 ±0.014	1.036 ±0.021	1.016 ±0.014	1.020 ±0.013

# 病理組織学的検査

Months	Sex	3		6	
		Male	Female	Male	Female
<b>Alimentary System</b>					
Intestine large, cecum		(25)	(25)	(25)	(25)
Intestine large, colon		(25)	(25)	(25)	(25)
Intestine large, ectum		(25)	(25)	(25)	(25)
Intestine small, duodenum		(25)	(25)	(25)	(25)
Intestine small, jejunum		(25)	(25)	(25)	(25)
Liver		(25)	(25)	(25)	(25)
Cell infiltration		3/25	1/25	2/25	0/25
Granuloma		4/25	4/25	5/25	2/25
Bile duct proliferation		1/25	0/25	0/25	0/25
Pancreas		(25)	(25)	(25)	(25)
Basophilic acinar cell focus		1/25	0/25	0/25	0/25
Focal atrophy		0/25	0/25	1/25	1/25
Salivary glands		(25)	(25)	(25)	(25)
Stomach, forestomach		(25)	(25)	(25)	(25)
Stomach, granular		(25)	(25)	(25)	(25)
Tongue		(25)	(25)	(25)	(25)
<b>Cardiovascular System</b>					
Heart		(25)	(25)	(25)	(25)
Cell infiltration		0/25	0/25	0/25	0/25
Fibrosis		1/25	0/25	2/25	1/25
Arteria		(25)	(25)	(25)	(25)
<b>Endocrine System</b>					
Adrenal gland, cortex		(25)	(25)	(25)	(25)
Adrenal gland, medulla		(25)	(25)	(25)	(25)
Islets, pancreatic		(25)	(25)	(25)	(25)
Parathyroid gland		(25)	(25)	(25)	(25)
Thyroid gland		(25)	(25)	(25)	(25)
Pituitary gland		(25)	(25)	(25)	(25)
Pars distalis, Cyst		1/25	0/25	1/25	1/25
Pars intermedia, Cyst like structure		1/25	1/25	5/25	3/25
<b>Gential System</b>					
Epididymis		(25)		(25)	(25)
Cell infiltration		0/25		1/25	1/25
Prostate		(25)		(25)	(25)
Prostatitis		2/25		0/25	0/25
Testis		(25)		(25)	(25)
Ovary			(25)		
Uterus			(25)		
<b>Hematopoietic System</b>					
Bone marrow		(25)	(25)	(25)	(25)
Spleen		(25)	(25)	(25)	(25)
Thymus		(25)	(25)	(25)	(25)
Epithelial proliferation with cyst formation		0/25	0/25	1/25	1/25
<b>Integumentary System</b>					
Mammary gland		(25)	(25)	(25)	(25)
Skin		(25)	(25)	(25)	(25)
<b>Musculoskeletal System</b>					
Bone		(25)	(25)	(25)	(25)
Skeletal Muscle		(25)	(25)	(25)	(25)
<b>Nervous System</b>					
Bone		(25)	(25)	(25)	(25)
Peripheral nerve		(25)	(25)	(25)	(25)
<b>Respiratory System</b>					
Lung		(25)	(25)	(25)	(25)
Cell infiltration		6/25	2/25	2/25	2/25
Nose		(25)	(25)	(25)	(25)
<b>Special Sense System</b>					
Eye		(25)	(25)	(25)	(25)
harderian gland		(25)	(25)	(25)	(25)
Cell infiltration		0/25	2/25	0/25	0/25
<b>Urinary System</b>					
Kidney, Interstitial		(25)	(25)	(25)	(25)
inflammation		2/25	0/25	1/25	1/25
fibrosis		1/25	0/25	0/25	0/25
Kidney, outer medulla		(25)	(25)	(25)	(25)
Cyst		1/25	0/25	1/25	1/25
Kidney, renal tubules		(25)	(25)	(25)	(25)
Basophilic change		2/25	2/25	1/25	1/25
Dilated tubules		2/25	2/25	0/25	0/25
Urinary bladder		(25)	(25)	(25)	(25)

a) : No.of animals with lesion/No.of animal examined

## Slc:WistarHannover/Rccに関するご注文・お問い合わせは

TEL : 053-486-3155 関東エリア

TEL : 053-486-3157 関西エリア

TEL : 0942-41-1656 九州エリア

FAX : 053-486-3156

### 学術的なお問い合わせ

バイオテクニカルセンター 担当:高木 久宜 (ひさよし)  
〒433-8114 静岡県浜松市葵東三丁目5番1号  
TEL : 053-437-5348 FAX : 053-436-4320  
E-mail : hisayoshitakagi@jslc.co.jp

URL : <http://www.jslc.co.jp/>

本データは、第53回日本実験動物学会総会(神戸 2006)にて報告いたしました。



日本エスエルシー株式会社

〒431-1103 静岡県浜松市湖東町 3371 番地の8 TEL: 053-486-3178 (代表) FAX: 053-486-3156

**Japan SLC, Inc.**