

Vol.4 No.1

Aug 1991



CRJ
LETTERS

— 卷頭論文 —

LEC ラット — 肝炎・肝癌自然発症動物 —

Charles River
Japan Inc.



FROM THE
HAND OF THE
VETERINARIAN
TO RESEARCH

LEC ラット

— 肝炎・肝癌自然発症動物 —

北海道大学医学部癌研究施設病理部門 助教授 武市紀年

はじめに

1975年、北大において樹立されたLong Evans Cinnamon (LEC)ラットは肝炎および肝癌を自然発症し、ヒト肝疾患の実験モデル動物としての有用性が注目されている¹⁻⁵⁾。

実験的に肝炎あるいは肝癌を人工的に惹起させることは従来より可能であったが、それはあくまでも“点”における研究であり、肝炎から肝癌に至る一連のつながりとして研究することは困難であった。

LECラットは、急性肝炎—慢性肝炎—胆管線維症(肝硬変)—肝癌という一連の“線”上に肝癌を発症させる点で画期的なモデル動物と考えられる。

本稿では、まずLECラットの樹立から急性肝炎を発症するまでの概略について述べ、次いで慢性肝炎から肝癌に進展する過程での臨床生化学的および病理組織学的所見について述べる。さらに、肝炎の発症原因について、最近明らかになった銅代謝異常について紹介し、肝癌発生との関連についても現時点での考察を論述する。

1. LECラットの樹立

北海道大学実験生物センターにおいてクローズドコロニーのLE系ラット(1975年神戸大学医学部・杉山武敏教授より供与)から毛色を異にした2系の近交系ラットLECラット(シナモン様クリーム色)およびLEAラット(野生色)が分離された。そのうち、24世代以降のLECラットのみ急性肝炎の自然発症が見られた(図1)。表1に示すように、弟妹交配24世代から31世代の間に観察されたLECおよびLEAラットのうち、26匹の妊娠母体から得られた186匹のLECラットのうち150匹(雄67匹、雌83匹)一約80%—に黄疸を主症状とする

急性肝炎の自然発症が見られ、残り20%にはsub-clinicalな肝炎が認められている(表1)。

2. 臨床経過

LECラットにおける病変の特徴は生後4ヵ月令で突然発症する重篤な黄疸であり、耳および四肢末梢に著明に認められる(写真1)。黄疸以外の症状としては、体重減少、貧血、血尿、乏尿および皮下出血が認められ、次第に動作が緩慢になって

図1 LECおよびLEAラットの系譜

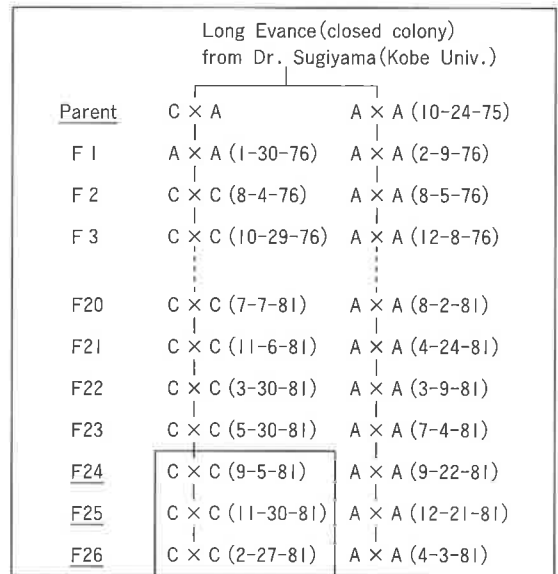


表1 計8世代のLECラットに見られた黄疸(急性肝炎)発症頻度

Generation	No of litter	No of Offspring		Jaundice in		Frequency of jaundiced rats (%)	Onset of jaundice (days after birth)
		total	jaundice	male	female		
F24	1	6	1	1	0	16.7	149
F25	1	8	4	1	3	50.0	89
F26	1	6	6	3	3	100.0	139
F27	3	21	14	4	10	66.7	88
F28	3	20	19	10	9	95.0	129
F29	5	35	31	12	19	88.6	110
F30	8	57	50	24	26	87.7	111
F31	4	33	25	12	13	75.8	103

Jaundiced rats were diagnosed by the following clinical signs of jaundice, anemia, oliguria, subcutaneous bleeding and loss of body weight.



著者プロフィール

医学博士。1966年、北海道大学医学部卒業。1974年から77年までアメリカNIH、NCIに留学、腫瘍免疫学の研究に従事。81年北海道大学講師、85年同医学部癌研究施設病理部門助教授、現在に至る。研究テーマは免疫不全と癌、癌転移のメカニズム、疾患モデル動物による発癌の研究。趣味はテニスなど。



いく。急性肝炎を自然発症したLECラットのうち約50%はより重篤な症状を呈し、腎不全を合併して、肝炎発症後約2週間以内に死亡する。死亡率は雌が70%で、雄は40%と性差が認められる。とくに重篤な例では皮下ビリルビンの著明な沈着と鼻部出血および皮下出血が見られ、開腹所見では壁側腹膜下のビリルビン沈着、内出血、赤褐色調の萎縮した肝臓、軽度腫大した脾臓および黄色腎が共通の所見として観察され、ヒト劇症型肝炎類似の臨床像および病理組織像を呈する。



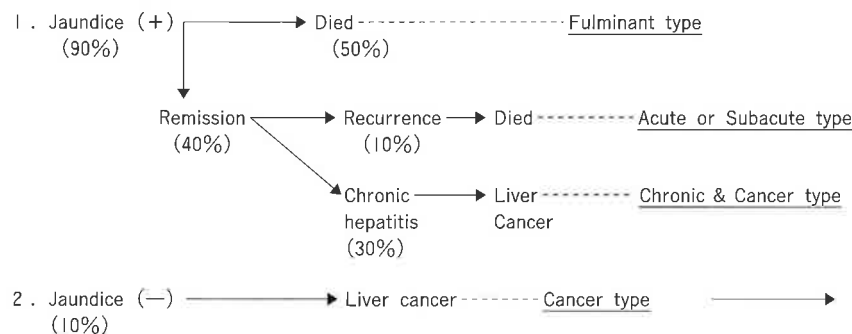
写真1 黄疸を発症した4ヵ月令雌LECラット(上)。ビリルビン尿を認める(下)。

急性肝炎より寛解する例は約40%であり、そのうち10%は経過中に肝炎の再発で死亡する。肝炎の発生率は飼育条件やlitter等により多少異なる。1年以上の長期生存ラットは全体の約40%で、最終的にはほぼ全例肝細胞癌を発生する(図2)。

3. 臨床検査成績

LECラットにおける肝炎の発症は、尿中bilirubinの検索により、黄疸の発症に先駆けて診断が可能である。尿中bilirubin陽性動物のうち約40%は尿中潜血及び尿中蛋白陽性であるが、urobilinogenは陰性である。尿中bilirubinの定性的変化と臨床症状はよく相関する。また、赤血球数、血色素及び血小板の減少は劇症型に最も著しく、黄疸を発症しないラットにおいてはほとんど見られない。劇症型肝炎発症ラットにおいては血小板数の著明な減少に伴ない、血液凝固時間の延長が見られた(表2)。また血清transaminase, GOT及びGPTは3ヵ月令までは全例正常値内にあるが、4ヵ月令以降急激に上昇し、黄疸発症ラットにおいては全例高値を示して、最高値は2,000unit以上に達する。GPTも同様に全例で高値を示すが、検索したラットの90%はGPTに対してGOTが有意であり、この点はウイルス性ヒト急性肝炎発症時のパターンと異なっている。しかし、GOT、GPTの値と臨床症状とは必ずしも一致せず、GOTが高値を示したラットでも緩解し、慢性肝炎に移行する例も見られる。血中bilirubinの検索では黄疸発症後早期より高値を示す例が多く、60mg/dl以上に達する例もかなりの頻度に見られる(図3、4)。その他、血清総蛋白量及びγ-globulin値が肝炎発症前の4週令のLECラットにおいて既に低下しており、特にγ-globulin分画中のIgGの低値が著明であった。とくに、劇症肝炎で死亡したラットにお

図2 LECラットの臨床経過と予後



いてはIgGの加齢に伴う上昇が見られず、一方慢性肝炎に移行したラットにおいてはIgGがわずかにあるが上昇していた。

4. 病理組織学的所見

生後3ヵ月令以前のLECラットの肝臓の肉眼的及び組織学的所見では、肝細胞の核分裂が稀に見られるが、明らかな肝細胞壊死像や炎症細胞浸潤像は見られない。4ヵ月以降の肝炎発症ラットにおいては、肝重量の減少が見られ、同時に肉眼的に肝臓は黄褐色を呈していた。組織学的には肝全体に多数の壊死巣 (spotty necrosis) が散在しており、肝細胞の核と細胞質が腫大し、しばしば核に偽封入体が見られた(写真2)。また、類洞内には変性した肝細胞に由来する好酸体が見られた。このために小葉は収縮し、周辺帯には偽胆管の増生も認められた。類洞周辺には胆汁や赤血球を貪食したKupffer細胞が多数認められたが(写真3)、炎症細胞浸潤はGlisson鞘にも類洞内にも軽度であった。劇症肝炎にて死亡したラットの一部においては、肝中心静脈の周辺の広汎な壊死 (central necrosis) 像を示す例もみられた。黄疸から回復し、6ヵ月以上過ぎたラットの肝所見はGlisson鞘および類洞内に多数の炎症細胞の浸潤が認められ、さらに多数の巨大肝細胞に隣接して、小葉周辺帯に胆管上皮様細胞や小型の再生肝細胞 (ovalcell) の増殖が認められ、ヒトの慢性肝炎と類似の病変を呈していた(写真4)。しかし、肉眼

的及び組織学的にヒトに見られる典型的な肝硬変の所見は認められなかった。肝炎を発症後回復したラットおよび臨床的に黄疸発症の全く見られなかったラットは長期間生存し、1年を過ぎた頃よりほぼ全例に肝腫大が触知可能となる。この時点において大部分のラットは黄疸、貧血、体重減少などの急性期の症状は見られず、生化学所見では血清transaminaseの軽度上昇が見られるにすぎない。剖見所見では肝臓の腫大と赤色又は白色の腫瘍が形成され、少数例ではあるが腹腔内リンパ節及び肺に転移巣を形成している例も認められた。肝腫瘍の種類は肝細胞癌 (hepatocellular carcinoma) と胆管線維症 (cholangio-fibrosis) に大きく分けることができる。大部分の肝細胞癌は

表2 劇症肝炎発症LECラットの検査成績

	LEC		LEA
	hepatitis(+)	hepatitis(-)	
Age of onset ♂ (days) ♀	147 ± 28 133 ± 25		
Survival days ♂ from onset ♀	18 ± 10 14 ± 8		
Symptoms at onset	Jaundice bilirubinuria		
S-GOT (KU)	1360 ± 980	158 ± 11	159 ± 6
S-GPT (KU)	680 ± 420	63 ± 3	66 ± 6
Total serum bilirubin (mg/dl)	36.8 ± 14.5	0.31 ± 0.02	0.22 ± 0.01
Prothrombin time (sec)	24.6 ± 2.3	14.2 ± 0.1	14.4 ± 0.3
Prothrombin activity (%)	19.8 ± 0.8	47.3 ± 0.2	46.7 ± 0.9

図3 急性肝炎発症時LECラットとLEAラットにおける血中Total bilirubin値

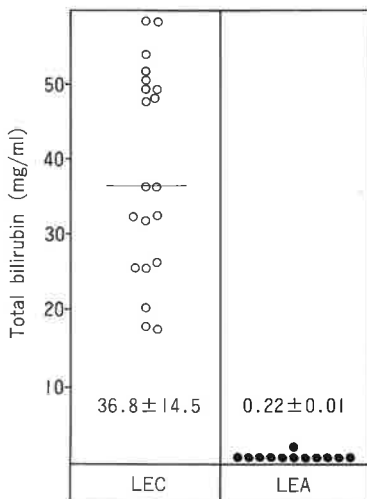
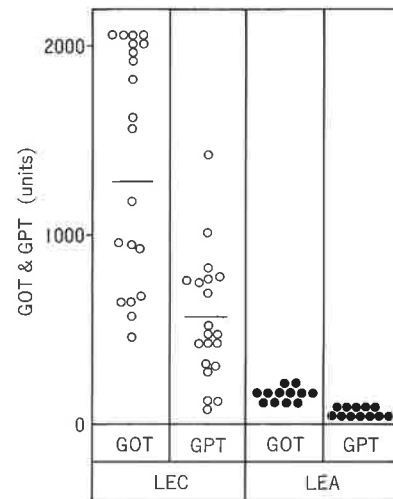


図4 急性肝炎発症時LECラットとLEAラットにおけるGOTおよびGPT値





索状に配列した高分化型の肝癌であり、Edmondson分類でI型ないしII型がほとんどであり、肝細胞の構造に乱れも少なく、核の異形成にも乏しい(写真5)。このような肝細胞癌では、小葉周辺帯に多数の偽胆管を增生し、結合織に囲まれた肝管線維症が高頻度に認められた。

胆管線維症例では肝組織全体に結合織の著明な増生も認められ、大小不動の腺管構造を形成して



写真2 黄疽発症ラットの解剖所見(上)。劇症肝炎にて死亡LECラット肝組織像(下)。肝中心静脈周辺に広汎な壊死像が見られる。

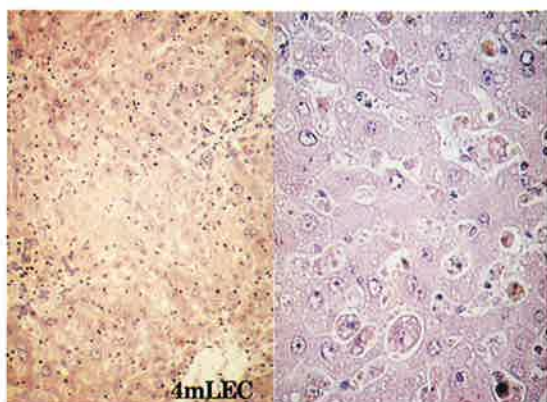


写真3 急性肝炎発症LECラットの肝組織像。肝全体に多数の壊死巣が散在している(左)。肝細胞は核と細胞質が腫大し、好酸体や胆汁を貪食したクッパー細胞が多数見られる(右)。

おり、異形成を伴った胆管上皮細胞が多数見られ、胆管癌との区別が困難な例が多い^{6,7)}。

5. 肝炎発症原因

1) ウイルスの検索

LECラットの肝炎発症にはウイルスの関与が第一に考えられた。そこで、電子顕微鏡及び蛍光抗体方法を用いてLECラット肝およびその他の組織でのウイルス粒子及びウイルス抗原の同定を行ったが、いずれの方法においてもウイルスの存在を証明することはできなかった⁸⁾。さらに、肝炎発症ラットの血清、血漿及び肝ホモジネートを非肝炎発症ラットであるLEA及びWKAラット新生仔に接種し、肝炎の誘発を試みたが、いずれの実験においても肝炎の発症は見られなかった(表3)。これらの実験結果より、LECラットにおける肝炎の発症がウイルスに由来する可能性は非常に少ないと考えられる。

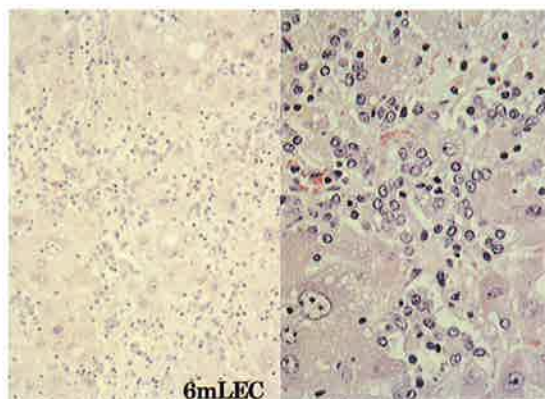


写真4 慢性肝炎LECラットの肝組織像。炎症細胞の滲潤と多数のovall cellの増殖が認められる(左右)。

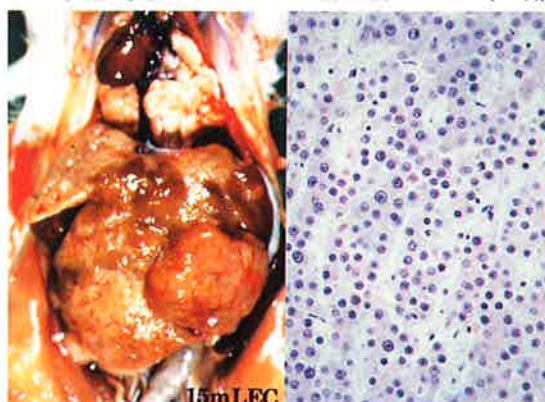


写真5 肝癌発生LECラットの剖検所見(左)。右は索状配列構造をもつ高分子型肝細胞癌。

2) 免疫学的検索

LECラットでは肝炎発症前より免疫複合不全の合併が見られる。即ち、IgM、IgA含量は正常にもかかわらず、IgG含量が正常の1/10以下である(図5)。またヘルパーT細胞を欠損しており、このヘルパーT細胞の欠損は胸腺におけるリンパ球の正常な分化に異常のあること、即ちCD4⁺8⁺からCD4⁺8⁻への分化に異常のあることが明らかにされている⁹⁻¹¹⁾。このためLECラットの低IgG含量は当初ヘルパーT細胞欠損のため生じたと考えられたが、遺伝解析の結果、このヘルパーT細胞欠損と低IgG含量とはまったく遺伝的にリンクしていなかった。さらに、これらT・Bの免疫不全と肝炎の発症とも遺伝的にリンクしていないことが明らかとなっている¹¹⁻¹²⁾。

3) 遺伝的検索

次にLECラットの肝炎発症における遺伝的関与の有無を検討した。LECラットとLEAラットとの間に交雑系ラットF₁、F₂、backcrossラットを作成し、肝炎の発症頻度を黄疸の有無によって判定した。その結果、F₁ラットでは肝炎の発症は1例も認められず、F₂群では約30%、backcrossでは40%に各々肝炎の発症が認められた(表4)。又さらに、肝炎の発症においては性差は認められず、この結果よりLECラットの肝炎発症は常染色体劣性遺伝様式により規定されていることが明らかとなった^{1,3,8)}。この遺伝子 (*hts*) は、毛色及び不妊とは無関係であるが、肝炎・肝癌の発症との関連については現時点では明らかではない。

4) 生化学的検索

前述したように、LECラットは常染色体劣性遺伝様式に規定された遺伝的背景を有している。このような遺伝的背景を有している動物では、例えばGunnラットのように代謝異常の存在が病態に関与していることが知られている¹³⁾。LECラットの生化学的特徴を把握するために、肝の薬物代謝酵素を調べた結果によると、LECラットのcytochrome P-450の含有量は対照のLEAラットに比較して著明に減少しており、一方、UDP-GT (UDP-glutamyl transferase)、 γ -GPT (γ -glutamyl transpeptidase) およびEH (epoxide hydrolase)の活性は著明に増大していた¹⁴⁾。LECおよびLEAラットの間には明らかな酵素異常が認められ、これらの酵素異常patternは癌原性物質投与による化学発癌過程における酵素異常pattern

とよく似ている^{15,16)}。また、多くの癌原性物質は生体内のcytochrome P-450系によって活性化され、生体内で高分子共有結合することによって細胞毒性や変異性を示すと考えられている。したがって、薬物の毒性は細胞内に存在するP-450の分子に依存する。LECラットの肝ミクロゾーム中のP-450含有量はLEAラットに比較してP-450_{PB}の減少が顕著である。すなわち、P-450全体に占めるP-448の量は相対的に増加していることになる^{14,17)}。もっともP-450_{PB}の特異的な低下、あるいはP-448の相対的増加が肝炎あるいは肝癌発生の原因となるかどうかは今後の検討課題として残されている。

5) 銅代謝異常の発見

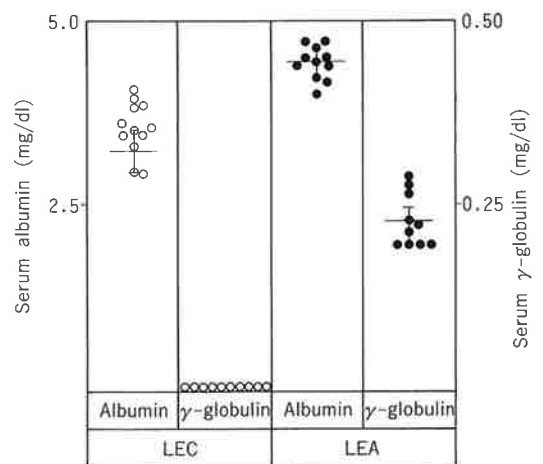
LECラットの急性肝炎は常染色体劣性遺伝様式で起こり、何らかの代謝異常による可能性が考え

表3 急性肝炎発症時LECラットの血清および肝ホモジネート投与による新生仔LEAおよびWKA/Hラットの肝炎誘発の試行

Strain	Injection with ^a	Age at injection	No. of rats with hepatitis/ no. of rats injected ^b
LEA	Serum	new born	0/8
	Liver homogenates	new born	0/13
WKA/H	Serum	new born	0/10
	Liver homogenates	new born	0/18

^a Recipient rats were ip injected with 0.15ml of serum or 0.15ml of 20% liver homogenates; ^b All rats were observed for 8months.

図5 LECおよびLEAラットの血清albuminおよび γ -globulin値





られていた。最近、著者らはLECラットの肝臓中に銅の異常蓄積が起っており、血清中ではceruloplasminおよび銅含有量の低下のあることを明らかにした¹⁸⁻²⁰。LECラットの肝組織に生後2日令より銅が蓄積し始め、肝炎発症前の3ヵ月令に肝細胞毒性を呈するレベルに達した(図6)。このことはLECラットに先天性銅代謝異常が存在し、それによって肝へ銅が蓄積し、肝細胞傷害および肝炎の原因になることを示唆している(写真6)。

8ヵ月令雄LECラット脳銅濃度はLEAラットのそれより高く、生後6ヵ月から12ヵ月のLECラットに稀にみられる痙攣発作と関連しているものと推測される。Wilson病にみられるKayser-Fleischer角膜輪は、LECラットでは現在確認されていない。

LECラットの血清ceruloplasminおよび銅の値

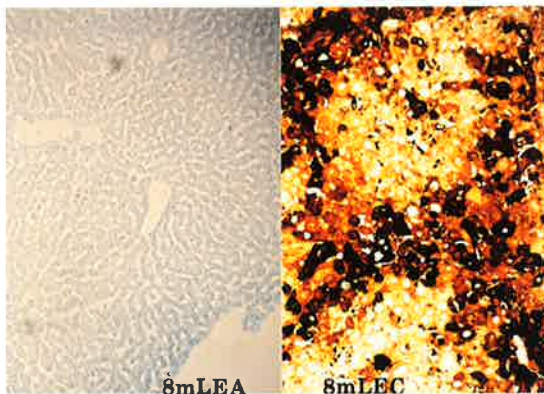


写真6 銅染色(Timm変法)。8ヵ月令LEAラット雄(左)。8ヵ月令LECラット雄(右)。LECラットでは、小葉中心性に銅が蓄積している肝細胞(褐色に染色している細胞)が多数認められる。

は、生後3ヵ月令と8ヵ月令とともに著明に低下していた(表5)。LECラットにおける常染色体劣性の遺伝形式、急性肝炎の発症、肝炎発症前からの肝への銅蓄積および血清ceruloplasmin、銅の低下はヒトWilson病の臨床病理学的所見ときわめて類似している。

先天性銅代謝異常疾患としてよく知られているWilson病は常染色体劣性遺伝様式で起り、大部分の患者は急性肝炎、肝硬変にて死亡し、長期生存者では肝癌の発生が報告されている²¹。日本におけるWilson病発生率の正確な数字は把握されていないが、5万~10万人に1人といわれている。Wilson病は早期に診断すればキレート剤(D-penicillamine)の投与により治療可能な数少ない先天性代謝疾患の一つであるが、西欧に比べ診断・治療体制が立ち遅れており、その銅代謝異常のメカニズムについても未だ不明のままである。

図6 LECおよびLEAラット肝組織中の銅蓄積の加齢による推移

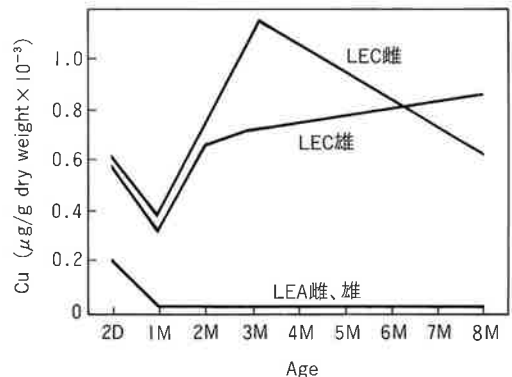


表4 LEC, LEA, F₁, F₂およびbackcross群の各ラットにおける肝炎自然発症の遺伝的背景

Generation ^b	No. of rats examined (♀:♂)			
	Total No.	Jaundice(+)	Jaundice(-)	% of hepatitis
LEC	57	50 (26:24)	7 (3:4)	88
LEA	34	0	34 (18:16)	0
(LEC×LEA)F ₁	38	0	38 (21:17)	0
(LEA×LEC)F ₁	13	0	13 (6:7)	0
(LEC×LEA)× (LEC×LEA)F ₂	45	14 (5:9)	31 (15:16)	31
(LEA×LEC)× (LEA×LEC)F ₂	38	11 (5:6)	27 (11:16)	29
(LEC×LEA)×LEC	30	12 (6:6)	18 (7:11)	40
(LEA×LEC)×LEC	40	16 (10:6)	24 (10:14)	40

^a Hepatitis was diagnosed by histopathological examination.

^b All rats were observed for more than 8 months.

今回の研究結果から、LECラット肝炎はWilson病と遺伝形式、臨床病理所見などがよく似ており、Wilson病（肝型）の発生機序の解析及び診断・治療の格好のモデル動物であることが明らかとなった。

6. 銅代謝異常と肝癌の発生

長期生存LECラットは、慢性肝炎から胆管線維症を経てほぼ100%肝細胞癌を発症する。この事実を銅代謝異常が何等かの形で肝癌に関与していることを示唆している。銅は亜鉛と共に生体にとり必須微量元素の一つであり、組織においては蛋白質、とくにメタロチオネインと結合して存在している。メタロチオネインと結合した銅は組織に対して毒性を示さず、freeの銅が肝細胞傷害に働くと考えられている。すでに、LECラットにおいては肝炎発症以前より肝薬物代謝酵素および肝細胞外マトリックスの異常が明らかにされている。さらに、LECラットは微量の化学発癌物質に対して対照のLEAラットの10倍以上の高い感受性を示すことが確認された。これらの事実から、生後早期より銅の異常蓄積が肝細胞の薬物代謝を障害し、そ

の後慢性肝炎を引き起こすことにより、持続的な肝細胞の脱落壊死と再生が繰り返され、その過程で環境中（飼料と飲水）の発癌因子および内因性の発癌因子が肝細胞の発癌のイニシエーションに働き、種々の増殖因子がプロモーションとして作用している可能性が考えられる（図7）。

おわりに

LECラットにみられる銅の異常蓄積は肝炎の発症の原因であることが明らかとなったが、銅代謝異常の発症メカニズムは現在も明らかではない。今後ヒトWilson病の発症原因を含め、生体内における微量金属の役割とその代謝のメカニズムの解明が重要な研究課題と考えられる。さらに、銅代謝異常と肝癌の発生との関連においては明らかではなく、むしろ、銅は肝癌の発生に対しては抑制的に働くとの報告もある。現在までLECラットの研究を通して得られた知見により、銅の異常蓄積による肝細胞の傷害と再生の過程で作用する種々の外因性及び内因性の発癌因子及びプロモーターの存在が重要と考えられる。ヒトにおける肝炎の原因としてウイルス、薬物、アルコールなどが知られているが、肝癌発生との関連についてはいまだ不明の点が多い。これら種々の肝細胞障害因子によって引き起こされた急性肝炎がやがて慢性肝炎、肝硬変に進展し、その後に発生する肝癌においても同様のメカニズムが推測される。

謝辞

以上紹介いたしました研究は、森道夫教授（札幌医大・病理）、吉田勉弘教授（北大理学部染色体研）、谷口直之教授（大阪大医学部・生化学）、長嶋和郎（北大医学部・病理）、小島豊教授（北大・大学院環境研）など多くの研究者との共同研究により得られた成果をまとめたものです。

ここにあらためて感謝申し上げます。

図7 銅による細胞傷害・発癌のメカニズム

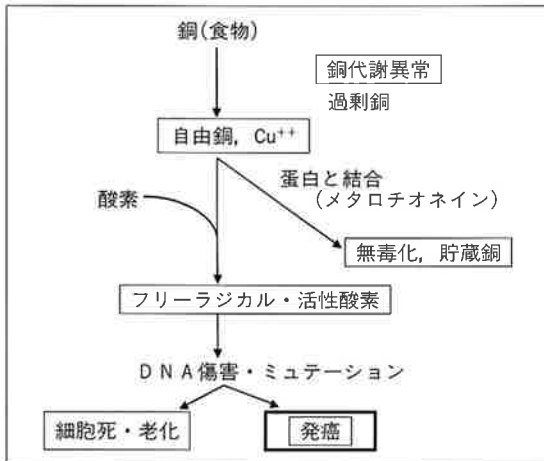


表5 LECおよびLEAラット血清中のセラロプラスミンと銅の含有量

Rat ^a	Age	Ceruloplasmin concent. (unit/liter)		Copper concent. (ug/dl)	
		Male	Female	Male	Female
LEC	2 days	N.D.	N.D.	52.3+11.0	50.0+12.0
	3 months	0.9+0.5 ^c	3.1+0.8 ^c	38.0+11.0 ^b	31.3+2.7 ^b
	8 months	15.0+9.5 ^c	7.1+0.2 ^c	52.7+2.4 ^b	47.3+3.8 ^b
LEA	2 days	N.D.	N.D.	57.0+1.5	68.7+8.1
	3 months	162.2+7.2	195.8+7.5	135.7+2.3	158.0+2.7
	8 months	175.0+4.1	214.3+19.9	137.3+7.2	161.3+9.7

^a Three to five rats were used. ^b P0.001, P0.005 vs. age- & sex-matched LEA rats, N.D. not done.



文 献

1. Sasaki, M., Yoshida, M.C., Kagami, K. et al.: Spontaneous hepatitis in an inbred strain of Long Evans rats. *Rat News Letter*, 14: 4, 1985.
2. 武市紀年、小林 博、加々美和子他：新しい疾患モデル動物—劇症型肝炎好発ラット (LEC). *医学のあゆみ*, 133: 264, 1985.
3. Yoshida, M.C., Masuda, R., Sasaki, M. et al.: New mutation causing hereditary hepatitis in the laboratory rat. *J. Hered.*, 78: 361-365, 1987.
4. 波江野力、武市紀年、伝法公麿他：肝炎自然発生LEC (Long Evans Cinnamon) ラットの樹立. *日本外科学会雑誌*, 90: 573-579, 1989.
5. Takeichi, N., Kobayashi, H., Yoshida, M.C., Sasaki, M., Dempo, K., Mori, M.: Spontaneous hepatitis in Long-Evans Rats: A potential animal model for fulminant hepatitis in man. *Acta Pathol. Jpn.*, 38(11): 1369-1375, 1988.
6. 波江野力、武市紀年、小林 博他：肝炎自然発生Long Evans Cinnamon (LEC) ラットの長期生存例における慢性肝炎から肝癌への進展. *肝臓*, 30: 622-631, 1989.
7. Masuda, R., Yoshida, M.C., Sasaki, M. et al.: High susceptibility to hepatocellular carcinoma development in LEC rats with hereditary hepatitis. *Jpn. J. Cancer Res. (Gann)*, 79: 828-835, 1988.
8. 波江野力、武市紀年、伝法公麿他：肝炎自然発生LEC (Long Evans Cinnamon) ラットにおける肝炎発生原因の検索. *日本外科学会雑誌*, 90: 705-711, 1989.
9. 武市紀年、松岡隆夫、小林 博：劇症型肝炎高発ラット (LEC) に合併した複合免疫不全症. *医学のあゆみ*, 136(5): 379-380, 1986.
10. 波江野力、武市紀年、伝法公麿他：肝炎自然発生LEC (Long Evans Cinnamon) ラットにおける複合免疫不全の合併. *日本外科学会雑誌*, 90: 886-893, 1989.
11. Agui, T., Oka, M., Yamada, T., Sasaki, Y., Ishida, Y., Himeno, K. and Matsumoto, K.: Maturational arrest from CD4⁺8⁺ to CD4⁺8⁻ thymocytes in a mutant strain (LEC) of rat. *J. Exp. Med.*, 172: 1615-1624, 1990.
12. Matsumoto, K., Takeichi, N., Izumi, K. et al.: Quantitative variation of immunoglobulin G (Igsr-1) in LEC rats causing spontaneous hepatitis and hepatoma. *Transplant. Proceed.* 21: 3259-3261, 1989.
13. Gunn, C.H.: Hereditary acholuric jaundice in new mutant strain of rats. *J. Hered.*, 29: 137-139, 1983.
14. Sugiyama, T., Takeichi, N., Kobayashi, H. et al.: Metabolic predisposition of a novel mutant (LEC rats) to hereditary hepatitis and hepatoma: alteration of the drug metabolizing enzymes. *Carcinogenesis*, 9: 1569-1572, 1988.
15. Takahashi, H., Enomoto, K., Nakajima, Y. and Mori, M.: High sensitivity of the LEC rat liver to the carcinogenic effect of diethylnitrosoamine. *Cancer Letter*, 51: 247-250, 1990.
16. Fujimoto, Y., Oyamada, M., Hattori, A., Takahashi, H., Sawaki, M., Dempo, K., Mori, M. and Nagao, M.: Accumulation of abnormally high ploid nuclei in the liver of LEC rats developing spontaneous hepatitis. *Jpn. J. Cancer Res.*, 80: 45-50, 1989.
17. Masuda, R., Abe, S., Yoshida, M.C., Sasaki, M., Sugiyama, T. and Taniguchi, N.: Cytochrome P-450 and chromosome damage by cyclophosphamide in LEC rats predisposed to hereditary hepatitis and liver cancer. *Mutation Res.*, 244: 309-316, 1990.
18. 李 宇、富樫裕二、佐藤 伸他：肝炎・肝癌自然発症 LEC ラットにおける肝への銅蓄積. *医学のあゆみ*, 157(4): 239-240, 1991.
19. Li, Y., Togashi, Y., Sato, S., Emoto, T., Kang, J., Takeichi, N., Kobayashi, H., Kojima, Y., Une, Y. and Uchino, J.: Spontaneous accumulation in LEC rats with hereditary hepatitis: A model of Wilson's disease. *J. Clin. Invest.*, 87: 1858-1861, 1991.
20. Li, Y., Togashi, Y., Emoto, T., Kang, J., Takeichi, N., Kobayashi, H., Kojima, Y., Une, Y. and Uchino, J.: Abnormal copper accumulation in non-cancerous and cancerous liver tissues of LEC rats developing hereditary hepatitis and spontaneous hepatoma. *Jpn. J. Cancer Res.*, 82: 490-492, 1991.
21. Polio, J., Enrique, R.E., Chow, A., Wood, W.M. and Atterbury, C.E.: Hepatocellular carcinoma in Wilson's disease. *J. Clin. Gastroenterol.*, 11: 220-224, 1989.



日本チャールス・リバーからのお知らせ

◆◆◆◆ Crj : LECラット発売準備中 ◆◆◆◆

《歴史》

LECラットは、「RAT NEWS LETTER」、
「医学のあゆみ」などのほか、多くの学術雑誌に1985
年頃から報告されはじめ、次第に注目されるよう
になった自然発症肝障害モデル動物です。

北海道大学を中心とするグループで開発が進め
られ、4年前から維持研究会を中心に遺伝的モニ
タリング、系統維持などを行いながら、限られた
数の動物を他施設に供給して研究が行われてきま
した。

その概要は、本誌の巻頭論文に述べられた通り
ですが、さらに詳細は、単行本としてSpringer
Verlag社から「The LEC Rat」が近く刊行され
る予定です。また、オープン第1回のLECラッ
ト研究会が、今年6月10・11日の両日に佐々木
本道先生を会長として北海道大学で開催され、研
究の幅が一層広がり始めていることがよく分かり
ました。

《CRJにおける商業生産》

維持研究会では、今後の研究の広がり備えて、
モニタリング要綱を定め、このラットの遺伝的形
質の厳密な維持を計りながら供給量の増大が計画
されました。系統維持施設が北海道大学実験生
物センター(LEC)、大塚製薬徳島研究所(LEC/
Otk, SPF)、及び北海道大学医学部動物実験施設
(LEC/Hkm)に置かれ、さらにSPF-LECの研
究用繁殖施設の一つとして弊社が商業生産を行う
ことになりました。

LECラットの遺伝的形質が劣性ホモであるこ
と、繁殖成績がきわめて低いこと(黄疸のため2
産目の妊娠が困難)などから、大塚製薬(株)で近交
系にて維持されていた動物を再度帝王切開し、Crj:
CD(SD)と同様の腸内フローラを接種したのちク
ローズドコロニーで繁殖することが許されました。

《CRJへの導入》

大塚製薬(株)において帝王切開により取り出され
Crj:CD(SD)ラットにより3週間哺育されたLEC
/Otk(F40北大→大塚、通算F51)の♂21匹と

♀41匹を、1990年の年末から1991年の年始にかけ
て弊社の滋賀県日野飼育センターに導入し、目下
このクローズドコロニーを順調に拡大しているこ
ろです。

現在のところ今年11月ごろからの発売を予定し
ています。

《用途》

LECラットは、本誌の巻頭論文にみられるよう
に、多様な病像を示しますが、病因がWilson氏病
に似た銅代謝異常にあるにせよ、興味中心は慢
性の肝障害から肝硬変を経て肝臓にいたる経過が
ヒト肝臓の発生過程にきわめて類似していること
だと考えられます。従ってヒト肝臓発生機構の研
究のみならず、その治療法や予防の研究にまで応
用できる可能性があります。(実験医学, Vol. 7,
p74(1989))

そのほか、本ラットの発症メカニズムの全貌が
明らかにされるにつれ、金属代謝、金属が関与す
る酵素、ヘルパーT細胞欠損等に関係する数多く
の研究の道具として活用されることを願っていま
す。

《市販に際してのお願い》

(1) LECラットは、本誌2ページ(図2)に示さ
れるように、9週令を過ぎると病状が不安定とな
り、輸送上のトラブルが予想されるため、出荷は
9週令までに限らせて頂きます。特に慢性期(5
ヶ月令以上)でのご使用を予定されている向きに
は、途中で半数近くが急性期に死亡することもあり
、ご不満とは存じますが、あらかじめご了承
いただきたくお願い申し上げます。

(2) 本誌2ページに黄疸による死亡率に性差のあ
ることが示されていますが、発症時期、死亡時期、
死亡率は性ホルモンの他、飼料中の銅含量、微生
物環境等の因子によって左右されることが知られ
ています。弊社では、試験用動物が得られ次第、
これらのデータの集積を開始する予定です。

筑波営業所開設について

CRJとして東京営業所、大阪営業所に続き1991年4月から筑波営業所を開設しました。

筑波大学創設、筑波万博の開催等の国家事業を核に、世界最先端の研究学園都市として大きく発展して来た茨城県つくば市。その中心に近い、民間研究団地である東光台研究団地の北側に、ささやかではありますが、日本チャールス・リバー株式会社筑波営業所を開設しましたのでお知らせします。

従来、東京営業所担当区域であった当地を中心とする関東以北は、東京営業所からの出張という形で営業担当が国公立及び民間研究機関及び企業

研究所を回訪し、研究のお手伝いをさせていただいて来ました。ところが、世界の、日本の科学技術、とりわけ実験動物が関与する研究の発展速度は、目覚ましいばかりであります。

特に当地においては、日本の中でも基礎研究に重点をおいた研究所が多く集結しており、研究者の御要望に応えるためには、現地即応体制が不可欠と判断し、開設することといたしました。

当初は所員も少なく、対応に御満足いただけるか懸念いたしますが、研究支援産業としての責務を全うすべく全力を尽くしますので、御高配、御指導賜りますよう、よろしくお願い申し上げます。

日本チャールス・リバー（株） 筑波営業所
〒305 茨城県つくば市竹園2-8-16 小竹園ビル2F2B
営業所 電話 0298-54-9925
FAX 0298-54-9935
自動車電話 030-1485621
所長 島谷五郎

《非売品》

CRJ LETTERS Vol. 4 No. 1 (通巻第6号)

この小冊子に関するご意見、ご要望を下記までお寄せ下さい。

発行日：平成3年8月5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)9330

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



●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)9340 ファックス045(474)9341