

# Long-Evans-*rnu/rnu* ラット

## はじめに

日本人の死因第一位は『癌（悪性新生物）』であり、癌治療に対するアンメット・メディカルニーズも高く、優れた抗腫瘍活性と高い安全性を有する新規抗腫瘍薬が依然として期待されている。

抗腫瘍薬研究に用いる疾患モデル動物として、ヒト腫瘍株を皮下移植した免疫不全マウス（主としてヌードマウス）が多くの場合用いられ、免疫不全ラットの使用頻度はそれほど高くはない。しかし、免疫不全ラットはマウスに比べ体が大きく、①がん発生が本来認められる臓器に外科手術等によりヒト腫瘍株を移植する同所移植など多種多様な腫瘍モデル作製が可能、②癌患者に対する薬物療法の形態に近い方法として、フリームービングを用いた持続点滴静注が可能など、ヒトがんにより近い病態モデルの構築が可能である。また、薬物動態研究では、①マウスでは困難な同一個体からの経時的採血、同一個体を用いた抗腫瘍活性と経時的な代謝物の血中濃度の比較が可能、②ラットは胆嚢が欠損しているため、肝臓で代謝され胆汁とともに排出される代謝物等を貯留されることなくリアルタイムに測定することも可能など、マウスとは異なる大きな利点を有している。

今回、Long-Evansヌードラットにおけるヒト結腸癌培養株HCT116を皮下移植した際の生着性について検討した。



※個体によって被毛が生えている場合があります。

名称：Long-Evans-*rnu/rnu*

由来：1997年に大阪大学微生物病研究所より導入

## 実験方法

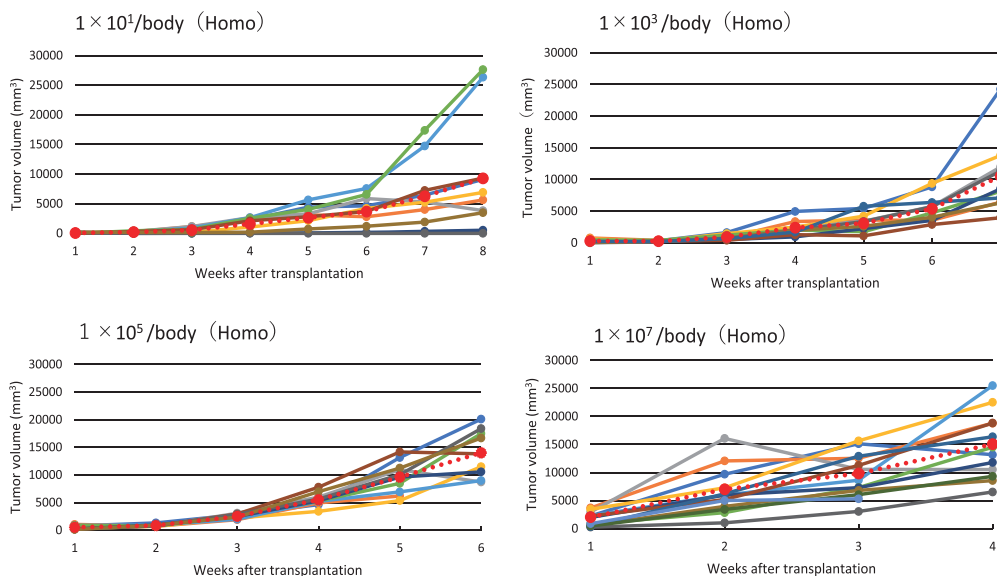
各細胞数のHCT116細胞浮遊液とマトリゲルをそれぞれ1：1で混合した後、雌性Long-Evansヌードラット（以下、HomoまたはHeteroヌードラット）側腹部皮下に0.2mLずつ移植した(Table 1)。移植13週目まで体重および腫瘍の長径・短径を測定し、腫瘍の長径・短径から腫瘍体積を算出した。また、腫瘍生着率と移植細胞数からTPD50(50%の動物に腫瘍が生着する細胞数)を求めた。なお、腫瘍体積が20,000mm<sup>3</sup>を越えた時点で、人道的エンドポイントを適用し安楽死処置した。

Table 1 ヒト結腸癌 HCT116 細胞のメス Long-Evans ヌードラットに対する生着試験

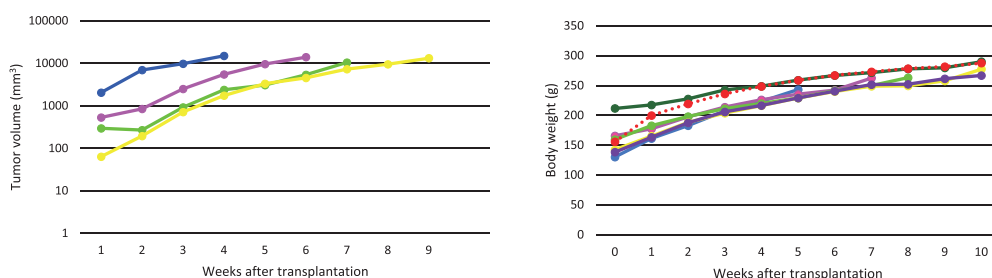
遺伝子型	移植		腫瘍生着			腫瘍体積
	移植細胞数	移植動物数	生着動物数	生着率	平均*) 生着週	>20,000 <sup>*,**</sup> )
ホモ	1×10 <sup>7</sup> /0.2 mL	13	13	100.0	0.31	4
	1×10 <sup>5</sup> /0.2 mL	10	10	100.0	1.10	6
	1×10 <sup>3</sup> /0.2 mL	11	11	100.0	2.45	7
	1×10 <sup>2</sup> /0.2 mL	10	10	100.0	2.90	9
	1×10 <sup>1</sup> /0.2 mL	10	9	90.0	-	-
	1×10 <sup>0</sup> /0.2 mL	9	0	0.0	-	-
ヘテロ	1×10 <sup>7</sup> /0.2 mL	10	0	0.0	-	-

\*: 全例が生着した移植細胞数のみを示す。

\*\* : 同一移植細胞数で最初に腫瘍体積が20,000mm<sup>3</sup>を越える動物が認められた週（移植後）



**Fig. 1** 各移植細胞数における腫瘍体積の変化  
(実線：それぞれの個体の体積，赤色破線：各移植細胞数の平均値)



**Fig. 2** 各移植細胞数における平均腫瘍体積の変化  
●： $1 \times 10^7$  ●： $1 \times 10^5$  ●： $1 \times 10^3$  ●： $1 \times 10^2$

**Fig. 3** 各移植細胞数における平均体重の変化  
(実線：Homo，破線：Hetero)  
●： $1 \times 10^7$  ●： $1 \times 10^5$  ●： $1 \times 10^3$  ●： $1 \times 10^2$   
●： $1 \times 10^1$  ●： $1 \times 10^0$  ●： $1 \times 10^7$  (Hetero)

## 結果

HCT116細胞 $1 \times 10^2$ 個以上移植したHomoヌードラットは100%腫瘍生着し、 $1 \times 10^1$ および $1 \times 10^0$ 個移植の生着率はそれぞれ90%および0% (Table 1およびFig. 1)、TPD50は5.4個であった。一方、Heteroヌードラットは $1 \times 10^7$ 個移植しても腫瘍生着は認められなかった。

HCT116細胞が100%生着した移植細胞数では増殖曲線が移植細胞数の減少に伴い右側に水平移動したことから、腫瘍倍化速度は移植細胞数に影響されないことが明らかとなった (Fig. 2)。

HCT116細胞を移植したHomoおよびHeteroラットの体重は、いずれの細胞数においても増加が認められた (Fig. 3)。

## まとめ

HCT116細胞を移植したLong-Evansヌードラットは、 $1 \times 10^2$ 個の移植細胞数でも100%の腫瘍生着が認められた。移植細胞数を現状より少なくすることができれば、移植のための細胞培養の時間・場所・経費等を大幅に削減することが可能となり有用性は高い。また、少ない移植細胞数でも腫瘍生着が可能ならば、腫瘍幹細胞の移植モデルとしての可能性が出てくることから有用性はさらに高まる。

日本国内で上市されているヌードラットはF344ヌードラットのみであり、薬剤の有用性を評価するためには、免疫不全マウス同様、複数系統の免疫不全ラットが必要と思われる。

Long-Evansヌードラットは、腫瘍を用いた研究に於いて上記の理由から有用性の高い免疫不全モデルと考えられる。



日本エスエルシー株式会社

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

学術的なお問い合わせ先 **バイオテクニカルセンター**

〒433-8114 静岡県浜松市中区葵東三丁目5番1号  
TEL:053(437)5348 FAX:053(436)4320  
E-mail: [info@jslc.co.jp](mailto:info@jslc.co.jp)