

## 調査報告

## F344/DuCr1Cr1j ラットの自然発生腫瘍

高信 健司<sup>1</sup>, 相磯 成敏<sup>1</sup>, 梅田 ゆみ<sup>1</sup>, 妹尾 英樹<sup>1</sup>, 齋藤 美佐江<sup>1</sup>, 片桐 卓<sup>1</sup>,  
伊川 直樹<sup>1</sup>, 石川 寛明<sup>1</sup>, 峯 多加志<sup>1</sup>, 武 信<sup>1</sup>, 晴佐久 満<sup>1</sup>, 松本 道治<sup>1</sup>, 福島 昭治<sup>1</sup>

<sup>1</sup> 中央労働災害防止協会 日本バイオアッセイ研究センター

**抄録:** F344/DuCr1Cr1j ラットの自然発生腫瘍: 高信健司ほか. 中央労働災害防止協会日本バイオアッセイ研究センター—はじめに: 化学物質の発がん性試験で使用された F344/DuCr1Cr1j ラットの自然発生腫瘍の発生率と 2 年生存率について調査した. **方法:** 調査対象は日本バイオアッセイ研究センター (JBRC) のデータベースから, 直近 10 年に実施した発がん性試験の対照群の動物とし, 吸入試験で雄 14 試験 699 匹, 雌 11 試験 550 匹, 経口試験で雌雄各 10 試験 500 匹のデータを集計した. 各試験では, 4 週齢の SPF (specific pathogen free) 動物をブリーダーから購入, 2 週間の検疫・馴化の後, 発がん性試験の対照群として 2 年間 (104 週間) 飼育した. 全ての動物について詳細な肉眼観察と病理組織学的検索を行った. 各試験は, 優良試験所基準 (安衛法 GLP) に対応した試験として実施した. **結果:** 腫瘍は, 吸入試験, 経口試験ともに, 精巣の間細胞腫が最も高い発生率 (吸入試験 86.1%, 経口試験 68.6%) を示した. 6% を超える発生率を示した腫瘍は, 下垂体の腺腫, 甲状腺の C-細胞腺腫, 脾臓の単核球性白血病 (LGL 白血病) が雌雄に, 皮下組織の線維腫, 副腎の褐色細胞腫, 膵臓の島細胞腺腫が雄に, 子宮内膜間質性ポリープ, 乳腺の線維腺腫が雌に認められた. 上記以外の腫瘍は, いずれも稀な発生であった. 吸入試験と経口試験では自然発生腫瘍に大きな違いを認めず, これまで報告されている F344/DuCr1Cr1j ラットのデータとも大きく異なることはなかった. 2 年生存率は吸入試験, 経口試験ともに 77% 程度で性差はみられず, JBRC で用いた F344/DuCr1Cr1j ラットは, 米国国家毒性プログラム (NTP) で使用されている F344/N ラットでの報告と比べて 2 年生存率が高かった. その 1 つの要因として, F344/DuCr1Cr1j ラットでの LGL 白血病の低発生率が考えられた. **結論:** F344/DuCr1Cr1j ラットに自然発生し

た腫瘍の直近 10 年の調査では, 吸入試験と経口試験で大きな違いはみられず, 吸入試験, 経口試験ともに, これまで報告されているものと類似した結果であった. また, F344/N ラットの報告と比較して, 2 年生存率も良好であった. 吸入試験での F344/DuCr1Cr1j ラットの自然発生腫瘍の報告は初めてであり, 化学物質の毒性評価に貢献できる.

(産衛誌 2015; 57(3): 85-96)

doi: 10.1539/sangyoeisei.E14006

**キーワード:** F344/DuCr1Cr1j rat, Spontaneous tumor, 2-year survival rate, Toxicological evaluation

## 1. 緒言

化学物質の曝露は“がん”の原因のひとつであり, 労働作業現場においては塩化ビニルモノマーによる肝臓の血管肉腫<sup>1,2)</sup>をはじめ, 1,2-ジクロロプロパンとジクロロメタンによる胆管癌<sup>3)</sup>などの様々な職業がんが報告されている. 職業がんは, その原因となる化学物質へのリスク評価と管理を適切に行うことによって予防することが可能であり, リスク評価を行うためにラットやマウスなどの実験動物を用いた発がん性試験が行われている.

発がん性試験で被験物質の発がん性の有無を判断するには, 被験物質投与群と対照群との間で腫瘍発生を比較する統計検定 (フィッシャーの直接確率検定など) と被験物質投与による腫瘍発生の増加傾向を検出する傾向検定 (ペトー検定など) が使用される. この際, フィッシャーの直接確率検定とペトー検定の両方で有意な増加が示された場合は, 発がん性ありと判断することは容易である. しかしながら, 傾向検定のみには有意な増加傾向が示される場合や, 複数の臓器に自然発生が極めて稀な腫瘍の発生がみられる場合などでは, 発がん性の有無について判断に迷うこととなる. こうしたケースでは, 供試した動物と同じ系統での自然発生腫瘍の発生率 (自然発生腫瘍の背景データ) との比

2014 年 11 月 14 日受付; 2015 年 1 月 23 日受理

J-STAGE 早期公開日: 2015 年 3 月 9 日

連絡先: 高信健司 〒257-0015 神奈川県秦野市平沢 2445  
中央労働災害防止協会 日本バイオアッセイ研究センター  
(e-mail:k-takanobu@jisha.or.jp)

較が判断の助けとなる<sup>4,5)</sup>。

F344/DuCrIjラットの自然発生腫瘍の背景データは幾つか報告されており<sup>6,7)</sup>、最も新しいものでは2013年の報告がある<sup>8,9)</sup>。これらは主に経口試験のデータであり、吸入試験による自然発生腫瘍の背景データはこれまで報告されていない。近年、化学物質の安全性評価ではガス状物質だけでなく、インジウム化合物やカーボンナノチューブなど、新素材としての粒子状・ナノ物質に対する安全性試験の実施が求められている<sup>10,11)</sup>。粒子状・ナノ物質のヒトへの曝露経路は主として吸入経路であることから、発がん性試験においても、吸入試験での自然発生腫瘍に関する背景データが必要となる。

本報告では、日本バイオアッセイ研究センターで集積しているF344/DuCrIjラットの吸入試験と経口試験の自然発生腫瘍の背景データから、直近10年の自然発生腫瘍について、吸入試験と経口試験で違いがあるかを検討し、また、これまでに報告されている自然発生腫瘍データとの違いについても検討した。さらに、自然発生腫瘍の中には発がん性試験での動物の生存率に大きく影響するものもある<sup>12,13)</sup>ことから、2年生存率の背景データについても調査を行った。

## II. 方法

化学物質の発がん性試験で使用されるF344/DuCrIjラットの直近10年の自然発生腫瘍の発生率と2年生存率について、JBRCのデータベースから、発がん性試験の対照群の動物に発生した腫瘍の発生率と2年生存率を集計した。調査対象範囲となる直近10年に該当する試験数は、吸入試験が雄14試験、雌11試験、経口試験が雌雄各10試験で、このうち集計対象とした対照群の動物数(検索動物数)は各試験50匹で吸入試験が雄699匹、雌550匹、経口試験が雌雄各500匹であった。

各試験とも、4週齢のSPF (specific pathogen free) 動物を日本チャールス・リバー株式会社(厚木飼育センター)から購入し、2週間の検疫・馴化の後、6週齢から発がん性試験の対照群として2年間(104週間)飼育した。110週齢まで生存した動物は、被験物質投与群の動物に合わせて安楽死させた。全ての動物は、詳細な肉眼観察と全臓器の病理組織学的検索を実施した。

病理組織学的診断は、毒性病理学専門家(日本毒性病理学会認定)が実施し、診断結果は全てJBRCのデータベースに集積した。自然発生腫瘍の発生率については、雌雄の吸入試験と経口試験における平均発生率と試験毎の発生率の下限値と上限値を示した。2年生存率についても腫瘍の発生率と同様に集計し、その平均生

存率と試験毎の生存率の下限値と上限値を示した。数値はそれぞれ、小数点以下第2位を四捨五入し第1位までを表記した。各試験は、優良試験所基準(安衛法GLP<sup>14)</sup>)に対応した試験として実施し、日本バイオアッセイ研究センター動物実験委員会承認の下で動物愛護と福祉に十分に配慮して実施した。

各試験での飼育環境は温度 $23 \pm 2^\circ\text{C}$ 、湿度30-70%、明暗サイクル12時間/日、換気回数は吸入試験11-14回/時、経口試験15-17回/時を維持した。飼料はCRF-1(オリエンタル酵母株式会社、 $\gamma$ -照射滅菌)、飲水は市水をフィルター濾過後に紫外線照射殺菌したものをそれぞれ自由摂取させた。吸入試験では飼育室内に100匹収容の大型吸入曝露チャンバーを設置し、動物はチャンバー内の個別ケージに収容して飼育した。経口試験では飼育室内に設置したラックの個別ケージに動物を収容して飼育した。飼育期間中の生死確認は毎日行った。

病理組織検索は、OECDテストガイドライン451<sup>15)</sup>で定められた全臓器:心臓、骨髄、脾臓、リンパ節(腋窩、鼠径等)、胸腺、鼻腔、鼻咽頭、喉頭、気管、肺、唾液腺、舌、食道、胃、小腸(十二指腸を含む)、大腸、肝臓、膵臓、腎臓、膀胱、乳腺、精巣、精巣上体、精嚢、前立腺、子宮、卵巣、陰、下垂体、甲状腺、上皮小体、副腎、脳、脊髄、末梢神経(坐骨神経)、眼球、ハーダー腺、皮膚、筋肉、骨、その他肉眼的に変化のみられた臓器または組織)について実施した。

## III. 結果

全吸入試験で平均6%を超える発生率(50匹中3匹を超える発生)を示した腫瘍は、発生率の高い順に、雄は精巣の間細胞腫86.1%、下垂体の腺腫19.2%、甲状腺のC-細胞腺腫13.5%、脾臓の単核球形白血病(LGL白血病)11.6%、皮下組織の線維腫9.7%、副腎の褐色細胞腫9.4%、膵臓の島細胞腺腫7.6%で、雌は下垂体の腺腫27.7%、子宮内間質性ポリープ15.3%、脾臓のLGL白血病12.0%、乳腺の線維腺腫10.9%、甲状腺のC-細胞腺腫10.7%であった(Fig. 1)。全経口試験で平均6%を超える発生率を示した腫瘍は、発生率の高い順に、雄は精巣の間細胞腫68.6%、下垂体の腺腫35.1%、甲状腺のC-細胞腺腫19.4%、脾臓のLGL白血病9.4%、皮下組織の線維腫8.6%、副腎の褐色細胞腫8.2%、膵臓の島細胞腺腫6.4%で、雌は下垂体の腺腫24.6%、子宮内間質性ポリープ16.6%、乳腺の線維腺腫12.4%、甲状腺のC-細胞腺腫10.6%、脾臓のLGL白血病9.6%であった(Fig. 1)。

平均で2-6%の発生(50匹中1-3匹の発生)がみられた雄の腫瘍は、肺の細気管支-肺胞上皮腺腫、皮膚/皮

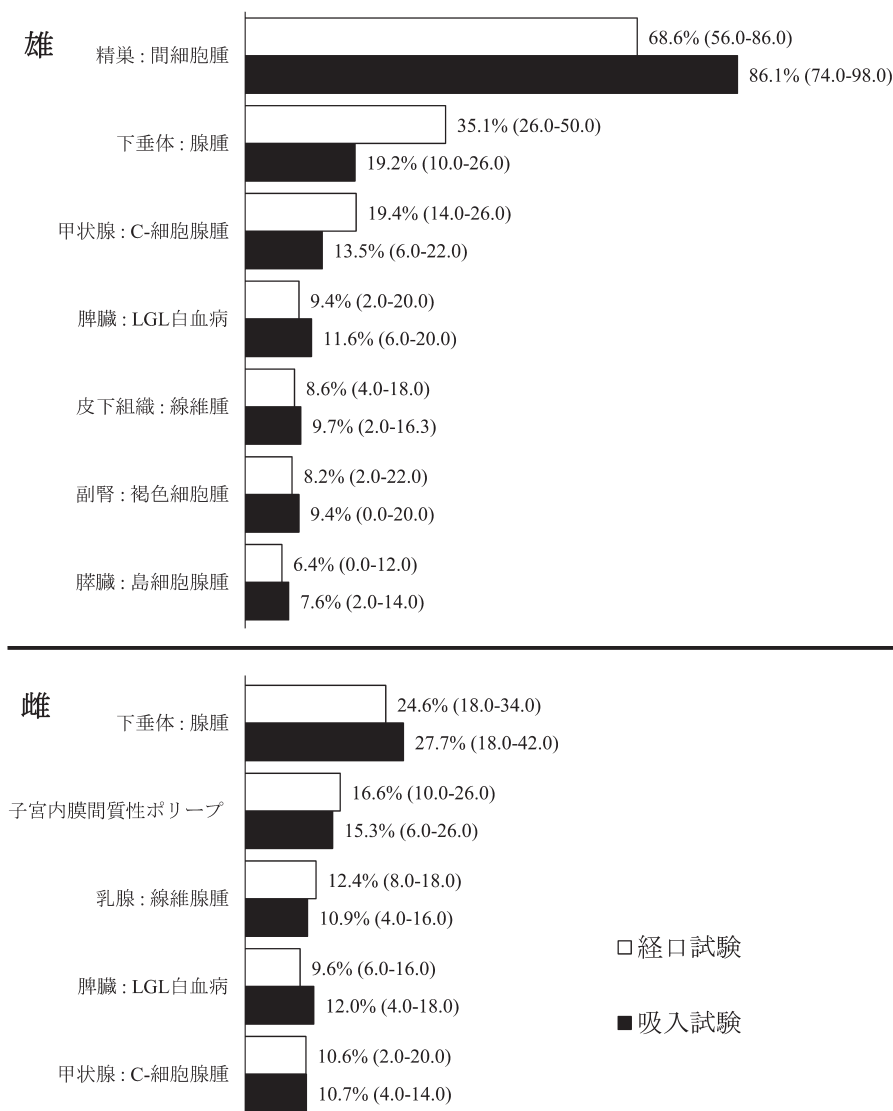


Fig. 1. F344/DuCrIjラットの主な自然発生腫瘍と発生率\*

\*吸入試験と経口試験いずれかにおいて発生率が6%以上のものを記載。

吸入試験：雄14試験 699匹，雌11試験 550匹。経口試験：雄10試験 500匹，雌10試験 500匹。  
括弧内の数値は試験毎の発生率の下限値と上限値。

膚付属器の角化棘細胞腫，肝臓の肝細胞腺腫が吸入と経口の両試験に，甲状腺のC-細胞癌，腹膜の中皮腫が吸入試験のみに，包皮腺の腺腫が経口試験のみにみられた (Table 1)。平均で2-6%の発生がみられた雌の腫瘍は，子宮内膜間質性肉腫，副腎の褐色細胞腫，陰核腺の腺腫が吸入と経口の両試験に，肺の細気管支-肺胞上皮腺腫が吸入試験のみに，下垂体の腺腫が経口試験のみにみられた (Table 1)。上記以外にも，平均発生率2%未満の稀な腫瘍発生 (50匹中1匹未満の発生) が雌雄の様々な臓器や組織に認められた (Table 1)。

2年生存率をみると，全吸入試験で雄平均79.4%，雌76.2%，全経口試験で雄76.2%，雌77.4%であり，吸入

の各試験で最も低い生存率と最も高い生存率の範囲は，雄が66.0-88.0%，雌が68.0-82.0%であった。経口の各試験で最も低い生存率と最も高い生存率の範囲は，雄が66.0-80.0%，雌が70.0-86.0%であった (Tables 1, 2)。

#### IV. 考察

吸入，経口試験ともに全身諸臓器/組織に様々な腫瘍が発生し，吸入試験，経口試験ともに，特に高い発生率を示した腫瘍は精巣の間細胞腫 (吸入試験86.1%，経口試験68.6%) で，平均6%を超える発生率を示した腫瘍として，雌雄に下垂体の腺腫，甲状腺のC-細胞腺腫，

Table 1. 発がん性試験におけるF344/DuCrjラットの自然発生腫瘍と2年生生存率

	雄				雌			
	吸入試験		経口試験		吸入試験		経口試験	
	腫瘍発生 動物数 <sup>b)</sup>	発生率 <sup>c)</sup> (%)	腫瘍発生 動物数	発生率 (%)	腫瘍発生 動物数	発生率 (70.0-86.0%)	腫瘍発生 動物数	発生率 (70.0-86.0%)
2年生生存率 <sup>a)</sup>	79.4% (66.0-88.0%)		76.2% (66.0-80.0%)		76.2% (68.0-82.0%)		77.4% (70.0-86.0%)	
骨髄	(699)		(500)		(550)		(500)	
組織球性肉腫 <sup>M</sup>	0	0.0	1	0.2	0	0.0	4	0.8
脾臓	(699)		(500)		(550)		(500)	
LGL白血病 <sup>M</sup> (単核球性白血病)	81	11.6	47	9.4	66	12.0	48	9.6
線維肉腫 <sup>M</sup>	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
血管腫 <sup>B</sup>	0	0.0	1	0.2	0	0.0	0	0.0
血管肉腫 <sup>M</sup>	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
組織球性肉腫 <sup>M</sup>	0	0.0	1	0.2	0	0.0	0	0.0
平滑筋肉腫 <sup>M</sup>	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
骨肉腫 <sup>M</sup>	0	0.0	1	0.2	0	0.0	0	0.0
リンパ節	(699)		(500)		(550)		(500)	
悪性リンパ腫 <sup>M</sup>	1	0.1	1	0.2	2	0.4	1	0.2
組織球性肉腫 <sup>M</sup>	0	0.0	0	0.0	1	0.2	0	0.0
胸腺	(699)		(500)		(550)		(500)	
良性胸腺腫 <sup>B</sup>	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
悪性胸腺腫 <sup>M</sup>	0	0.0	1	0.2	1	0.2	1	0.2
鼻腔	(699)		(500)		(550)		(500)	
腺腫 <sup>B</sup>	0	0.0	1	0.2	1	0.2	1	0.2
軟骨腫 <sup>B</sup>	1	0.1	1	0.2	0	0.0	0	0.0
骨肉腫 <sup>M</sup>	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
肺	(699)		(500)		(550)		(500)	
細気管支-肺胞上皮腺腫 <sup>B</sup>	40	5.7	13	2.6	13	2.4	8	1.6
細気管支-肺胞上皮癌 <sup>M</sup>	7	1.0	4	0.8	0	0.0	2	0.4
気管支癌 <sup>M</sup>	0	0.0	1	0.2	0	0.0	0	0.0
口腔	(699)		(500)		(550)		(500)	
扁平上皮乳頭腫 <sup>B</sup>	3	0.4	3	0.6	2	0.4	2	0.4
扁平上皮癌 <sup>M</sup>	1	0.1	2	0.4	2	0.4	1	0.2
歯	(699)		(500)		(550)		(500)	
組織球性肉腫 <sup>M</sup>	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0

雄

雌

Table 1. 発がん性試験におけるF344/DuCrIjラットの自然発生腫瘍と2年生存率 (continued)

	雄				雌				
	吸入試験		経口試験		吸入試験		経口試験		
	腫瘍発生 動物数 <sup>b)</sup>	発生率 <sup>c)</sup> (%)	レンジ <sup>d)</sup> 最小-最大 (%)	腫瘍発生 動物数	発生率 (%)	レンジ 最小-最大 (%)	腫瘍発生 動物数	発生率 (%)	レンジ 最小-最大 (%)
舌	(699)			(500)			(550)		(500)
扁平上皮乳頭腫 <sup>B</sup>	3	0.4	0.0-4.1	2	0.4	0.0-2.0	0	0.0	0.0-0.0
扁平上皮癌 <sup>M</sup>	2	0.3	0.0-2.0	0	0.0	0.0-0.0	0	0.0	0.0-0.0
胃	(699)			(500)			(550)		(500)
扁平上皮乳頭腫 <sup>B</sup>	1	0.1	0.0-2.0	0	0.0	0.0-0.0	2	0.4	0.0-4.0
扁平上皮癌 <sup>M</sup>	3	0.4	0.0-2.0	0	0.0	0.0-0.0	0	0.0	0.0-0.0
線維肉腫 <sup>M</sup>	0	0.0	0.0-0.0	0	0.0	0.0-0.0	1	0.2	0.0-2.0
平滑筋肉腫 <sup>M</sup>	0	0.0	0.0-0.0	0	0.0	0.0-0.0	1	0.2	0.0-2.0
小腸	(699)			(500)			(550)		(500)
平滑筋腫 <sup>B</sup>	0	0.0	0.0-0.0	0	0.0	0.0-0.0	0	0.0	0.0-0.0
線維腫 <sup>B</sup>	0	0.0	0.0-0.0	1	0.2	0.0-2.0	0	0.0	0.0-0.0
線維肉腫 <sup>M</sup>	0	0.0	0.0-0.0	0	0.0	0.0-0.0	1	0.2	0.0-2.0
大腸	(699)			(500)			(550)		(500)
腺腫 <sup>B</sup>	1	0.1	0.0-2.0	0	0.0	0.0-0.0	0	0.0	0.0-0.0
粘液性腺癌 <sup>M</sup>	0	0.0	0.0-0.0	1	0.2	0.0-2.0	0	0.0	0.0-0.0
平滑筋肉腫 <sup>M</sup>	0	0.0	0.0-0.0	0	0.0	0.0-0.0	1	0.2	0.0-2.0
血管肉腫 <sup>M</sup>	0	0.0	0.0-0.0	0	0.0	0.0-0.0	0	0.0	0.0-0.0
肝臓	(699)			(500)			(550)		(500)
肝細胞腺腫 <sup>B</sup>	16	2.3	0.0-12.0	16	3.2	2.0-4.0	6	1.1	0.0-4.0
肝細胞癌 <sup>M</sup>	2	0.3	0.0-2.0	5	1.0	0.0-4.0	1	0.2	0.0-2.0
組織球性肉腫 <sup>M</sup>	0	0.0	0.0-0.0	1	0.2	0.0-2.0	0	0.0	0.0-0.0
血管肉腫 <sup>M</sup>	1	0.1	0.0-2.0	0	0.0	0.0-0.0	0	0.0	0.0-0.0
脾臓(外分泌)	(699)			(500)			(550)		(500)
血管腫 <sup>B</sup>	0	0.0	0.0-0.0	1	0.2	0.0-2.0	0	0.0	0.0-0.0
腺房腺腫 <sup>B</sup>	0	0.0	0.0-0.0	1	0.2	0.0-2.0	0	0.0	0.0-0.0
腺房腺癌 <sup>M</sup>	1	0.1	0.0-2.0	0	0.0	0.0-0.0	0	0.0	0.0-0.0
腎臓	(699)			(500)			(550)		(500)
脂肪腫 <sup>B</sup>	1	0.1	0.0-2.0	0	0.0	0.0-0.0	0	0.0	0.0-0.0
移行上皮乳頭腫 <sup>B</sup>	1	0.1	0.0-2.0	0	0.0	0.0-0.0	0	0.0	0.0-0.0
腎芽腫 <sup>M</sup>	2	0.3	0.0-2.0	1	0.2	0.0-2.0	0	0.0	0.0-0.0
腎細胞腺腫 <sup>B</sup>	1	0.1	0.0-2.0	0	0.0	0.0-0.0	0	0.0	0.0-0.0
腎細胞癌 <sup>M</sup>	0	0.0	0.0-0.0	1	0.2	0.0-2.0	0	0.0	0.0-0.0

Table 1. 発がん性試験におけるF344/DuCrIjラットの自然発生腫瘍と2年生存率 (continued)

	雄				雌				
	吸入試験		経口試験		吸入試験		経口試験		
	腫瘍発生動物数 <sup>b)</sup>	発生率 <sup>c)</sup> (%)	レンジ <sup>d)</sup> 最小-最大 (%)	腫瘍発生動物数	発生率 (%)	レンジ 最小-最大 (%)	腫瘍発生動物数	発生率 (%)	レンジ 最小-最大 (%)
膀胱	(699)			(550)			(500)		
移行上皮乳頭腫 <sup>B</sup>	3	0.4	0.0-2.0	7	1.4	0.0-4.0	1	0.2	0.0-2.0
移行上皮癌 <sup>M</sup>	0	0.0	0.0-0.0	0	0.0	0.0-0.0	0	0.0	0.0-0.0
扁平上皮癌 <sup>M</sup>	0	0.0	0.0-0.0	0	0.0	0.0-0.0	0	0.0	0.0-0.0
乳腺	(699)			(500)			(500)		
線維腺腫 <sup>B</sup>	12	1.7	0.0-6.0	7	1.4	0.0-4.0	60	10.9	4.0-16.0
腺腫 <sup>B</sup>	3	0.4	0.0-4.0	0	0.0	0.0-0.0	1	0.2	0.0-2.0
腺癌 <sup>M</sup>	1	0.1	0.0-2.0	1	0.2	0.0-2.0	3	0.5	0.0-2.0
精巣	(699)			(500)			(500)		
間細胞腫 <sup>B</sup>	602	86.1	74.0-98.0	343	68.6	56.0-86.0	—	—	—
前立腺	(699)			(500)			—	—	—
腺腫 <sup>B</sup>	2	0.3	0.0-2.0	4	0.8	0.0-2.0	—	—	—
腺癌 <sup>M</sup>	1	0.1	0.0-2.0	0	0.0	0.0-0.0	—	—	—
子宮	(550)			(550)			(500)		
子宮内膜間質性ポリープ <sup>B</sup>	—	—	—	84	15.3	6.0-26.0	83	16.6	10.0-26.0
子宮内膜間質性肉腫 <sup>M</sup>	—	—	—	19	3.5	0.0-8.0	15	3.0	0.0-6.0
腺腫 <sup>B</sup>	—	—	—	1	0.2	0.0-2.0	4	0.8	0.0-2.0
腺癌 <sup>M</sup>	—	—	—	4	0.7	0.0-4.0	5	1.0	0.0-2.0
平滑筋肉腫 <sup>B</sup>	—	—	—	1	0.2	0.0-2.0	0	0.0	0.0-0.0
平滑筋肉腫 <sup>M</sup>	—	—	—	0	0.0	0.0-0.0	1	0.2	0.0-2.0
線維腫 <sup>B</sup>	—	—	—	0	0.0	0.0-0.0	1	0.2	0.0-2.0
良性肥満細胞腫 <sup>B</sup>	—	—	—	0	0.0	0.0-0.0	1	0.2	0.0-2.0
組織球性肉腫 <sup>M</sup>	—	—	—	0	0.0	0.0-0.0	1	0.2	0.0-2.0
悪性卵黄腫 <sup>M</sup>	—	—	—	1	0.2	0.0-2.0	0	0.0	0.0-0.0
卵巣	(550)			(500)			(500)		
良性顆粒膜細胞腫 <sup>B</sup>	—	—	—	0	0.0	0.0-0.0	1	0.2	0.0-2.0
悪性顆粒膜細胞腫 <sup>M</sup>	—	—	—	1	0.2	0.0-2.0	1	0.2	0.0-2.0
顆粒膜-莖膜細胞腫 <sup>B</sup>	—	—	—	4	0.7	0.0-4.0	2	0.4	0.0-2.0
腺癌 <sup>M</sup>	—	—	—	0	0.0	0.0-0.0	3	0.6	0.0-2.0
嚢胞腺癌 <sup>M</sup>	—	—	—	1	0.2	0.0-2.0	0	0.0	0.0-0.0
平滑筋肉腫 <sup>M</sup>	—	—	—	(550)			(500)		
平滑筋肉腫 <sup>M</sup>	—	—	—	0	0.0	0.0-0.0	1	0.2	0.0-2.0



Table 1. 発がん性試験におけるF344/DuChRijラットの自然発生腫瘍と2年生存率 (continued)

	雄				雌				
	吸入試験		経口試験		吸入試験		経口試験		
	腫瘍発生動物数 <sup>b)</sup>	発生率 <sup>c)</sup>	レンジ <sup>d)</sup> 最小-最大 (%)	腫瘍発生動物数	発生率	レンジ 最小-最大 (%)	腫瘍発生動物数	発生率	レンジ 最小-最大 (%)
耳道腺	(699)			(550)			(500)		
良性外耳道腺腫瘍 <sup>B</sup>	2	0.3	0.0-2.0	3	0.6	0.0-4.0	0	0.0	0.0-0.0
悪性外耳道腺腫瘍 <sup>M</sup>	2	0.3	0.0-2.0	3	0.6	0.0-4.0	2	0.4	0.0-2.0
皮膚/皮膚付属器	(699)			(500)			(500)		
角化棘細胞腫 <sup>B</sup>	25	3.6	0.0-14.0	19	3.8	0.0-12.0	1	0.2	0.0-2.0
基底細胞腫 <sup>B</sup>	1	0.1	0.0-2.0	0	0.0	0.0-0.0	0	0.0	0.0-0.0
扁平上皮乳頭腫 <sup>B</sup>	8	1.1	0.0-4.0	9	1.8	0.0-8.0	2	0.4	0.0-2.0
扁平上皮癌 <sup>M</sup>	1	0.1	0.0-2.0	2	0.4	0.0-2.0	3	0.5	0.0-2.0
毛嚢上皮腫 <sup>B</sup>	7	1.0	0.0-2.0	5	1.0	0.0-4.0	1	0.2	0.0-2.0
悪性毛嚢上皮腫 <sup>M</sup>	3	0.4	0.0-2.0	1	0.2	0.0-2.0	0	0.0	0.0-0.0
皮脂腺腺腫 <sup>B</sup>	1	0.1	0.0-2.0	4	0.8	0.0-4.0	0	0.0	0.0-0.0
神経鞘腫 <sup>B</sup>	0	0.0	0.0-0.0	0	0.0	0.0-0.0	0	0.0	0.0-0.0
皮下組織	(699)			(500)			(550)		
線維腫 <sup>B</sup>	68	9.7	2.0-16.3	43	8.6	4.0-18.0	6	1.1	0.0-2.0
線維肉腫 <sup>M</sup>	4	0.6	0.0-4.0	3	0.6	0.0-2.0	0	0.0	0.0-0.0
血管腫 <sup>B</sup>	1	0.1	0.0-2.0	0	0.0	0.0-0.0	0	0.0	0.0-0.0
血管肉腫 <sup>M</sup>	0	0.0	0.0-0.0	1	0.2	0.0-2.0	0	0.0	0.0-0.0
組織球形性肉腫 <sup>M</sup>	0	0.0	0.0-0.0	2	0.4	0.0-2.0	1	0.2	0.0-0.0
平滑筋腫 <sup>B</sup>	1	0.1	0.0-2.0	1	0.2	0.0-2.0	1	0.2	0.0-2.0
平滑筋肉腫 <sup>M</sup>	3	0.4	0.0-4.0	1	0.2	0.0-2.0	0	0.0	0.0-0.0
脂肪腫 <sup>B</sup>	2	0.3	0.0-2.0	7	1.4	0.0-4.0	0	0.0	0.0-0.0
脂肪肉腫 <sup>M</sup>	2	0.3	0.0-2.0	0	0.0	0.0-0.0	0	0.0	0.0-0.0
骨腫 <sup>B</sup>	1	0.1	0.0-2.0	0	0.0	0.0-0.0	0	0.0	0.0-0.0
神経鞘腫 <sup>B</sup>	0	0.0	0.0-0.0	1	0.2	0.0-2.0	0	0.0	0.0-0.0
悪性神経鞘腫 <sup>M</sup>	1	0.1	0.0-2.0	0	0.0	0.0-0.0	0	0.0	0.0-0.0
悪性肥満細胞腫 <sup>M</sup>	0	0.0	0.0-0.0	0	0.0	0.0-0.0	0	0.0	0.0-0.0
肉腫NOS <sup>M</sup>	0	0.0	0.0-0.0	1	0.2	0.0-2.0	0	0.0	0.0-0.0
包皮陰核腺	(699)			(500)			(550)		
腺腫 <sup>B</sup>	11	1.6	0.0-6.0	13	2.6	0.0-8.0	11	2.0	0.0-4.0
								3.0	2.0-6.0



Table 1. 発がん性試験におけるF344/DuCrIjラットの自然発生腫瘍と2年生存率 (continued)

	雄						雌					
	吸入試験			経口試験			吸入試験			経口試験		
	腫瘍発生動物数 <sup>b)</sup>	発生率 <sup>c)</sup>	レンジ <sup>d)</sup> 最小-最大 (%)	腫瘍発生動物数	発生率	レンジ 最小-最大 (%)	腫瘍発生動物数	発生率	レンジ 最小-最大 (%)	腫瘍発生動物数	発生率	レンジ 最小-最大 (%)
筋肉	(699)			(500)			(550)			(500)		
横紋筋肉腫 <sup>M</sup>	2	0.3	0.0-2.0	0	0.0	0.0-0.0	1	0.2	0.0-2.0	0	0.0	0.0-0.0
平滑筋肉腫 <sup>M</sup>	0	0.0	0.0-0.0	0	0.0	0.0-0.0	0	0.0	0.0-0.0	1	0.2	0.0-2.0
骨	(699)			(500)			(550)			(500)		
骨腫 <sup>B</sup>	4	0.6	0.0-4.0	0	0.0	0.0-0.0	1	0.2	0.0-2.0	0	0.0	0.0-0.0
骨肉腫 <sup>M</sup>	4	0.6	0.0-2.0	4	0.8	0.0-2.0	0	0.0	0.0-0.0	5	1.0	0.0-4.0
脊椎	(699)			(500)			(550)			(500)		
悪性脊索腫 <sup>M</sup>	1	0.1	0.0-2.0	1	0.2	0.0-2.0	1	0.2	0.0-2.0	0	0.0	0.0-0.0
縦隔	(699)			(500)			(550)			(500)		
肉腫NOS <sup>M</sup>	0	0.0	0.0-0.0	0	0.0	0.0-0.0	0	0.0	0.0-0.0	1	0.2	0.0-2.0
腹膜	(697)			(500)			(550)			(500)		
中皮腫 <sup>M</sup>	18	2.6	0.0-6.0	8	1.6	0.0-4.0	0	0.0	0.0-0.0	0	0.0	0.0-0.0
悪性神経鞘腫 <sup>M</sup>	0	0.0	0.0-0.0	1	0.2	0.0-2.0	0	0.0	0.0-0.0	0	0.0	0.0-0.0
組織球性肉腫 <sup>M</sup>	0	0.0	0.0-0.0	1	0.2	0.0-2.0	0	0.0	0.0-0.0	0	0.0	0.0-0.0
肉腫NOS <sup>M</sup>	0	0.0	0.0-0.0	0	0.0	0.0-0.0	1	0.2	0.0-2.0	0	0.0	0.0-0.0
後腹膜	(699)			(500)			(550)			(500)		
悪性傍神経節腫 <sup>M</sup>	2	0.3	0.0-2.0	0	0.0	0.0-0.0	0	0.0	0.0-0.0	0	0.0	0.0-0.0
平滑筋肉腫 <sup>M</sup>	0	0.0	0.0-0.0	1	0.2	0.0-2.0	0	0.0	0.0-0.0	0	0.0	0.0-0.0
血管腫 <sup>B</sup>	0	0.0	0.0-0.0	0	0.0	0.0-0.0	1	0.2	0.0-2.0	0	0.0	0.0-0.0
悪性神経鞘腫 <sup>M</sup>	0	0.0	0.0-0.0	0	0.0	0.0-0.0	0	0.0	0.0-0.0	1	0.2	0.0-2.0
脂肪	(699)			(500)			(550)			(500)		
脂肪腫 <sup>B</sup>	5	0.7	0.0-4.0	0	0.0	0.0-0.0	1	0.2	0.0-2.0	0	0.0	0.0-0.0

2000-2009年に購入した動物を用いた発がん性試験 (吸入試験: 雄: 14試験, 雌: 11試験, 経口試験: 雄: 10試験, 雌: 10試験) にみられた自然発生腫瘍, 各試験は対照群50匹で実施. <sup>a)</sup> 2年間の計画解剖時の生存率, 括弧内は各試験の最小と最大. <sup>b)</sup> 括弧内は当該臓器を探索した動物数. <sup>c)</sup> 腫瘍発生動物数÷臓器または組織探索した動物数×100 (%). <sup>d)</sup> 各試験の最小と最大. <sup>B</sup> 良性腫瘍. <sup>M</sup> 悪性腫瘍.

**Table 2.** F344系ラットの発がん性試験における2年生存率とLGL白血病の発生率 (NTP studyとの比較)

	雄				雌			
	JBRC (F344/DuCrjCrlj)		NTP (F344/N)		JBRC (F344/DuCrjCrlj)		NTP (F344/N)	
	吸入試験	経口試験	吸入試験	経口試験	吸入試験	経口試験	吸入試験	経口試験
2年生存率 <sup>a)</sup>	79%	76%	33%	49%	76%	77%	53%	61%
脾臓								
LGL白血病(単核球性白血病)	11.6%	9.4%	57.5%	50.5%	12.0%	9.6%	37.3%	28.1%

JBRC: 日本バイオアッセイ研究センター, NTP: 米国国家毒性プログラム. JBRCの調査結果は2000–2009年に購入した動物を用いた発がん性試験 (吸入試験: 雄: 14試験, 雌: 11試験 経口試験: 雄: 10試験, 雌: 10試験), NTP報告はHaseman JK, *et al.* (1998)の報告<sup>16)</sup> (吸入試験: 雄: 18試験, 雌: 18試験 経口 (餌) 試験: 雄: 27試験, 雌: 27試験) より抜粋. <sup>a)</sup> NTP報告の有効桁数にあわせて四捨五入し表記した.

脾臓のLGL白血病がみられ, これに加えて雄では皮下組織の線維腫, 副腎の褐色細胞腫, 脾臓の島細胞腺腫, 雌では子宮内膜間質性ポリープ, 乳腺の線維腺腫が認められ, これらは, 内分泌系と生殖系および造血器並びに皮下組織に発生する腫瘍であった. 経口投与を主体としたF344/DuCrjCrljラットの発がん性試験の背景データ報告<sup>7, 8)</sup>では, 好発する腫瘍として精巣の間細胞腫が最も高発生率を示し, その他に下垂体の腺腫, 甲状腺のC-細胞腺腫, LGL白血病等が雌雄に, 皮下組織の線維腫と脾臓の脾島腺腫および副腎の褐色細胞腫等が雄に, 子宮内膜間質性ポリープ, 乳腺の線維腺腫等が雌にそれぞれ多く認められていた. 今回のJBRCの調査結果はこれら既報と同じ傾向であることが示され, これらの腫瘍はF344/DuCrjCrljラットに好発する自然発生腫瘍であることが確認された. また, F344系ラットは従来から精巣の間細胞腫が高率に発生し<sup>4, 6, 7, 16)</sup>, 精巣を標的とした化学物質の発がん性の判断が難しく, 今回の調査でもこのことが確認された. 一方, 肝臓, 腎臓, 肺などの発がん性試験での評価に重要な臓器での自然発生腫瘍の発生率は低いことから, 精巣以外の臓器を標的とした化学物質の発がん性を判断するには有用な系統であると考えられる.

吸入試験と経口試験での自然発生腫瘍の違いをみると, 雄に精巣の間細胞腫, 下垂体の腺腫, 甲状腺のC-細胞腺腫の発生率が若干異なるところがみられたが (Fig. 1), これらの腫瘍の試験毎の発生率の下限値と上限値の幅が10%以上である (Fig. 1, Table 1) ことから, 明確な違いがあるとは考えられず, 吸入試験での自然発生腫瘍も, これまで報告されている吸入試験以外のF344/DuCrjCrljラットの調査結果<sup>6-8)</sup>と類似した結果であると推察される.

2年生存率は吸入試験, 経口試験ともに77%程度で性差もみられなかった. 日本チャールス・リバー株式会社の報告<sup>17)</sup>によると2年生存率は動物週齢100週齢で雄は92%, 雌は84%であった. この値を今回のJBRCの調査で動物週齢100週齢時点において比較すると, 吸入

試験と経口試験の雌雄とも約87%程度で, 日本チャールス・リバー株式会社の報告<sup>17)</sup>と同様に高い値であった. また, 本調査結果をF344系ラットの近交系の一つであるF344/Nラットを用いた米国国家毒性プログラム (NTP) による発がん性試験の結果<sup>16)</sup>と比較すると, JBRCで用いたF344/DuCrjCrljラットはLGL白血病の発生率が低く, 2年生存率が高い結果が示された (Table 2). F344/DuCrjCrljラットがF344/Nラットよりも2年生存率が高い要因の一つとして, 動物の死因として生存率に影響するLGL白血病<sup>12, 13)</sup>の発生率が低いことがあげられる. 近年におけるF344/DuCrjCrljラットの自然発生腫瘍の背景データの報告<sup>8, 9, 18)</sup>は少なく, 吸入試験データの報告は本報告が初めてとなる.

結論として, 直近10年におけるF344/DuCrjCrljラットに自然発生した腫瘍を調査した結果, 吸入試験と経口試験に大きな違いはみられなかった. また, 吸入試験, 経口試験ともに, これまでの吸入試験以外の報告と類似したものであり, F344/Nラットの報告と比較して2年生存率も良好であった. 吸入試験でのF344/DuCrjCrljラットの自然発生腫瘍の報告は初めてであり, 化学物質の毒性評価に貢献できる.

## 文 献

- 1) Creech JL Jr, Johnson MN. Angiosarcoma of liver in the manufacture of polyvinyl chloride. *J Occup Med* 1974; 16: 150–1. [Medline]
- 2) IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Vinyl chloride. Chemical agents and related occupations. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Lyon (France): IARC; 2012. Vol. 100 (Pt F). 451–78.
- 3) Kumagai S, Kurumatani N, Arimoto A, Ichihara G. Cholangiocarcinoma among offset colour proof-printing workers exposed to 1,2-dichloropropane and/or dichloromethane. *Occup Environ Med* 2013; 70: 508–10. [Medline] [CrossRef]
- 4) 田村一利. 1.8ラットおよびマウスの自然発生腫瘍. 高橋道人, 福島昭治編. 伊東毒性病理学. 東京: 丸善出版, 2013: 46–8.

- 5) Haseman JK, Huff J, Boorman GA. Use of historical control data in carcinogenicity studies in rodents. *Toxicol Pathol* 1984; 12: 126–35. [[Medline](#)] [[CrossRef](#)]
- 6) Fukushima S, Hagiwara A, Ogiso T, Shibata M, Kurata Y, Ito N. Spontaneous tumors in F344/DuCrj rats. *Nagoya Med J* 1984; 29: 163–72.
- 7) Iwata H, Hirouchi Y, Koike Y, et al. Historical control data of non-neoplastic and neoplastic lesions in F344/DuCrj rats. *J Toxicol Pathol* 1991; 4: 1–24. [[CrossRef](#)]
- 8) Kuroiwa Y, Ando R, Kasahara K, Nagatani M, Yamakawa S, Okazaki S. Transition of historical control data for high incidence tumors in F344 rats. *J Toxicol Pathol* 2013; 26: 227–30. [[Medline](#)] [[CrossRef](#)]
- 9) Nagatani M, Kudo K, Yamakawa S, et al. Occurrence of spontaneous tumors in the central nervous system (CNS) of F344 and SD rats. *J Toxicol Pathol* 2013; 26: 263–73. [[Medline](#)] [[CrossRef](#)]
- 10) OECD. Nanosafety at the OECD: The first five years 2006–2010. [Online]. 2011 [cited 2014 Dec 11]; Available from: URL: <http://www.oecd.org/science/nanosafety/47104296.pdf>
- 11) 厚生労働省. ヒトに対する有害性が明らかでない化学物質に対する労働者ばく露の予防的対策に関する検討会（ナノマテリアルについて）報告書. [Online]. 2008 [cited 2014 Dec 11]; Available from: <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2008/11/dl/s1126-6a.pdf>
- 12) Aiso S, Take M, Kasai T, et al. Inhalation carcinogenicity of dichloromethane in rats and mice. *Inhal Toxicol* 2014; 26: 435–51. [[Medline](#)] [[CrossRef](#)]
- 13) National Toxicology Program (NTP). Toxicology and carcinogenesis studies of dichloromethane (methylene chloride) (CAS No. 75-09-2) in F344/N rats and B6C3F<sub>1</sub> mice (inhalation studies), NTP TR 306. Research Triangle Park (NC): US. Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institute of Health; 1986.
- 14) 厚生労働省. 労働安全衛生規則第34条の3第2項の規定に基づく試験施設等が具備すべき基準, 昭和63年9月1日付け労働省告示第76号. [Online]. 2014 [cited 2014 Dec 11]; Available from: URL: <http://www.hourei.mhlw.go.jp/hourei/html/hourei/contents.html>
- 15) Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD). OECD guideline for testing of chemicals. Carcinogenicity studies. Original adopted 12 May, 1981. Last adopted 7 September, 2009 Paris (France) [Online]. 2009 [cited 2014 Nov 11]; Available from: URL: [http://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-451-carcinogenicity-studies\\_9789264071186-en](http://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-451-carcinogenicity-studies_9789264071186-en)
- 16) Haseman JK, Hailey JR, Morris RW. Spontaneous neoplasm incidences in Fischer 344 rats and B6C3F<sub>1</sub> mice in two-year carcinogenicity studies: a National Toxicology Program update. *Toxicol Pathol* 1998; 26: 428–41. [[Medline](#)] [[CrossRef](#)]
- 17) 日本チャールス・リバー株式会社. F344/DuCrI/CrIj Fisher ラット長期モニタリングデータ. [Online]. 2009 [cited 2014 Dec 11]; Available from: URL [http://202.32.114.138/cms/pdf/info\\_common/137/4004703/OP-F-16\\_F344\\_DATA\\_2009.pdf](http://202.32.114.138/cms/pdf/info_common/137/4004703/OP-F-16_F344_DATA_2009.pdf)
- 18) Ando R, Nakamura A, Nagatani M, et al. Comparison of past and recent historical control data in relation to spontaneous tumors during carcinogenicity testing in Fischer 344 rats. *J Toxicol Pathol* 2008; 21: 53–60. [[CrossRef](#)]

## Background data of spontaneous tumors in F344/DuCr1Cr1j rats

Kenji TAKANOBU<sup>1</sup>, Shigetoshi AISO<sup>1</sup>, Yumi UMEDA<sup>1</sup>, Hideki SENOH<sup>1</sup>, Misae SAITO<sup>1</sup>, Taku KATAGIRI<sup>1</sup>, Naoki IKAWA<sup>1</sup>, Hiroaki ISHIKAWA<sup>1</sup>, Takashi MINE<sup>1</sup>, Makoto TAKE<sup>1</sup>, Mitsuru HARESAKU<sup>1</sup>, Michiharu MATSUMOTO<sup>1</sup> and Shoji FUKUSHIMA<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Japan Bioassay Research Center, Japan Industrial Safety and Health Association, 2445, Hirasawa, Hadano, Kanagawa 257-0015, Japan

**Abstract: Introduction:** We investigated the 2-year survival rate and incidence of spontaneous tumors in F344/DuCr1Cr1j rats used in carcinogenicity studies of chemical substances. Records for animals used in the control groups of carcinogenicity studies which were conducted during the last 10 years were obtained from the database of the Japan Bioassay Research Center (JBRC). Six hundred ninety-nine males and 550 females were used in 14 and 11 inhalation studies, respectively, and 500 animals of each sex were used in 10 male and 10 female oral studies. **Methods:** In each study, SPF (specific pathogen free) animals were housed for 2 years (104 weeks) as control groups in the carcinogenicity studies. All animals underwent necropsy and histopathological examination. Each study was conducted in accordance with the Good Laboratory Practice. **Results:** The incidence of interstitial cell tumors was highest in both inhalation studies and oral studies (inhalation studies 86.1%, oral studies 68.6%). Tumors which had an incidence of 6% or higher were adenoma of the pituitary, C-cell adenoma of the thyroid, and mononuclear cell leukemia (LGL leukemia) of the spleen in male and female rats; fibroma of the subcutaneous tissue, adrenal pheochromocytoma, and islet cell adenoma of the pancreas in male rats; and endometrial stromal polyps and fibroadenoma of the mammary gland in female rats. Tumors other than the above had rare incidence rates. A clear difference in the incidence of spontaneous tumors was not observed between the inhalation and oral studies. The incidences of spontaneous tumors in control groups of previous oral studies are similar to our findings. There are no other reports of the spontaneous tumor incidence in the control groups of inhalation studies using F344/DuCr1Cr1j rats. The 2-year survival rate was about 77% in both the inhalation and oral studies, and a gender difference was not observed. The F344/DuCr1Cr1j rats used at JBRC had a higher 2-year survival rate than F344/N rats. This difference is possibly due to the low incidence of LGL leukemia in the F344/DuCr1Cr1j rat. **Conclusions:** The incidences of spontaneous tumors in F344/DuCr1Cr1j rats used in control groups of both inhalation and oral studies during the last 10 years at JBRC are similar to each other and similar to those reported in other studies. This is the first report on the incidence of spontaneous tumors in inhalation studies and contributes to the toxicological evaluation of studies using F344/DuCr1Cr1j rats.

(*San Ei Shi* 2015; 57: 85–96)