

## KAD ラットを用いた大腸癌化学療法試験法の確立

○吉見一人<sup>1</sup>、橋本貴生<sup>2</sup>、田中卓二<sup>3</sup>、丹羽佑介<sup>2</sup>、芹川忠夫<sup>1</sup>、庫本高志<sup>1</sup>  
(<sup>1</sup>京大院・医・動物実験施設、<sup>2</sup>サンプルネット、<sup>3</sup>東海細胞研究所)

Kyoto Apc Delta (KAD) ラットは、家族性大腸腺腫症の原因遺伝子である *Apc* 遺伝子にナンセンス変異 (S2523X) を持つ。この KAD ラットにアゾキシメタン (AOM) とデキストラン硫酸ナトリウム (DSS) を投与すると、AOM 投与後 15 週で全ての個体が大腸腫瘍を誘発することができる。今回、大腸腫瘍誘発 KAD ラットを用いた化学療法試験法の確立を目的とし、代表的な抗がん剤である 5-fluorouracil (5-FU) を用いて化学療法試験を行った。

### 【材料と方法】

5 週齢の雄性 KAD ラットに AOM (20 mg/kg 体重、1 回、背部皮下投与) と DSS (2%濃度で 7 日間、飲水投与) を投与し大腸癌を誘発した。実験開始後 9 週目に大腸管腔内の内視鏡観察を行い、誘発腫瘍数に基づいて、溶媒投与群 (n=9)、5-FU 50 mg/kg 投与群 (n=9) 及び 75 mg/kg 投与群 (n=9) に群分けした。5-FU は週 1 回の尾静脈内投与を 3 週連続で行った後に 1 週間休薬させ、これを 1 クールとして全 2 クール実施した。なお、5-FU 投与プロトコールは、無処置の雄性 KAD ラットに 5-FU を投与し、その後の体重減少及び死亡率より設定した。AOM 投与 16 週間後に剖検および病理解析を実施し、腫瘍個数、腫瘍体積を測定した。

### 【結果と考察】

5-FU 75 mg/kg 投与群では死亡例が確認されたことから、当該用量は大腸腫瘍誘発 KAD ラットにおいて毒性用量と判断し、5-FU 50 mg/kg 投与群を評価の対象とした。剖検の結果、1 頭あたりの腫瘍数は 5-FU 投与群で  $6.3 \pm 1.0$  個、溶媒投与群で  $5.6 \pm 0.9$  個 ( $p=0.62$ )、1 頭あたりの総腫瘍体積は 5-FU 投与群で  $75.0 \pm 19.1$  mm<sup>3</sup>、溶媒投与群で  $105.3 \pm 22.9$  mm<sup>3</sup> ( $p=0.33$ ) であった。病理解析の結果、1 頭あたりの腺腫および腺癌の総腫瘍数は 5-FU 投与群で  $6.1 \pm 0.8$  個、溶媒投与群で  $6.3 \pm 1.6$  個 ( $p=0.90$ )、腺癌の平均体積は 5-FU 投与群で  $34.4 \pm 6.8$  mm<sup>3</sup>、溶媒投与群で  $65.9 \pm 9.5$  mm<sup>3</sup> ( $p < 0.02$ ) であった。以上より、KAD ラットに誘発された腺癌に対する 5-FU の抗腫瘍効果が確認できた。短期間で全ての個体が大腸腫瘍を誘発できる KAD ラットを用いることで、新規化合物の大腸がんに対する抗腫瘍効果や、新たな投与プロトコールの開発が効果的に推進できると期待される。