

# 中期皮膚発がん性試験におけるCrI:CD1(ICR)マウス(IGS)を用いた皮膚腫瘍発生に対する雌雄差の検討

○宇田一成、樋口仁美、土井悠子、今井則夫、原 智美、杉山大揮、米良幸典  
株式会社DIMS医科学研究所

## 1. 背景と目的

中期皮膚発がん性試験は投与局所(皮膚)における発がん性評価を目的とし、従来の長期発がん性試験と比べ、使用動物の削減(Reduction)、大幅な試験期間の短縮などのメリットがある。

昨年、中期皮膚発がん性試験で用いるICR系マウスのIGS生産システムへの移行に伴い、同試験において使用している非IGSマウスとの皮膚腫瘍発生に対する感受性の影響を発表した(第42回日本毒性学会学術年会)。今回は雌雄のIGSマウスを用いて皮膚腫瘍発生に対する雌雄差について検討した。

## 2. 材料と方法

- 動物
  - » CrI:CD1(ICR) マウス、7週齢、雌雄40匹 (日本チャールス・リバー株式会社)
- 被験物質
  - » Dimethylbenz[a]anthracene (DMBA) 製造元: Sigma-Aldrich Chemical Co., St. Louis, MO, USA
  - » 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate (TPA) 製造元: Sigma-Aldrich Chemical Co., St. Louis, MO, USA
- 処置
  - » 背部被毛を剪毛した後、イニシエーション処置としてDMBAを単回経皮投与し、その1週間後よりTPAを週2回経皮投与する。
- 検査項目
  - » 体重、摂餌量、週に1回の外表観察、剖検、皮膚背部腫瘍の病理組織学的解析
- 統計学的解析
  - » 第1群を対照として第2群間、第3群を対照として第4群間、第2群と第4群間の統計学的有意差検定を実施

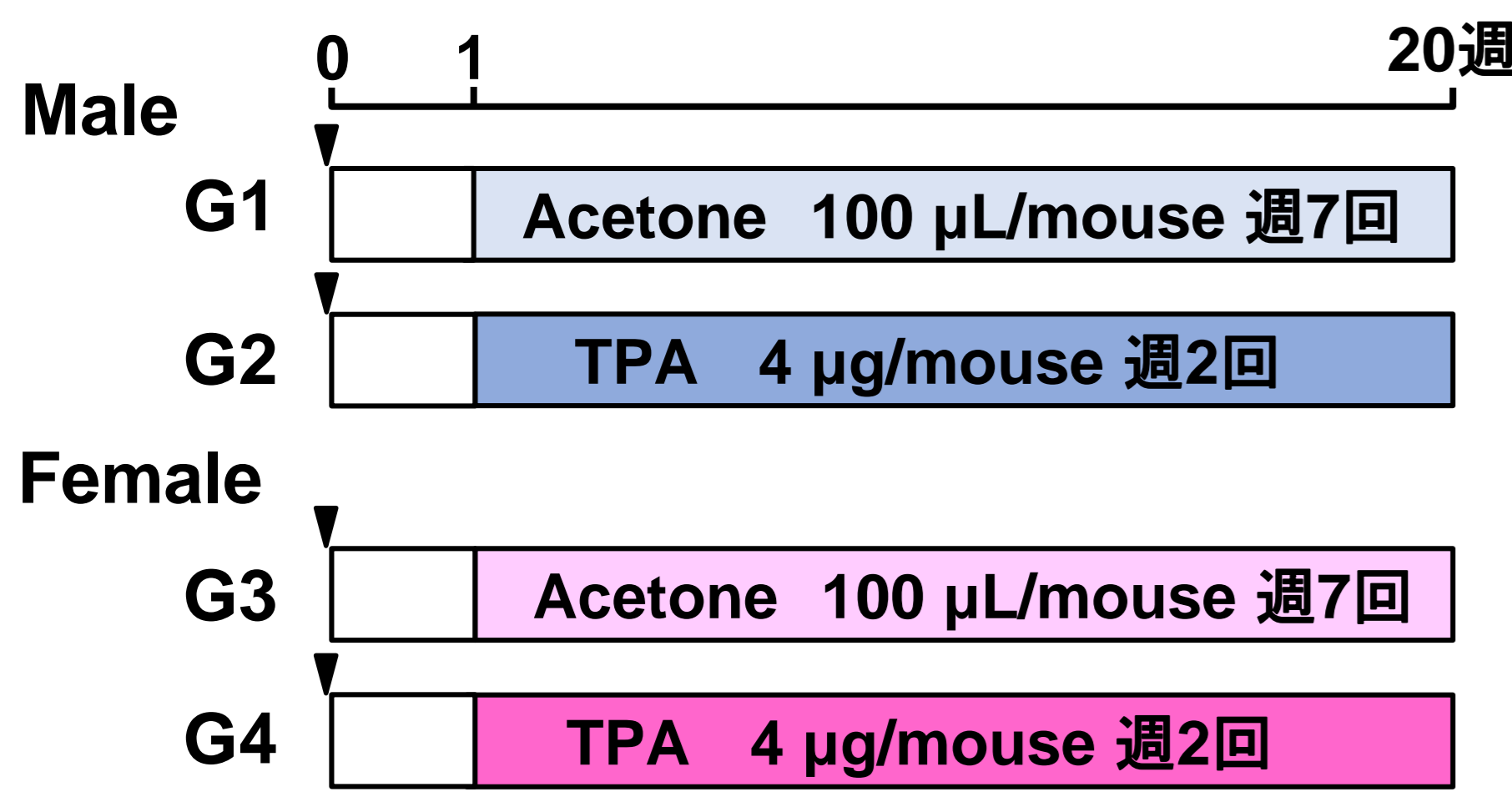


Fig. 1. Experimental design  
▼: DMBA (7,12-Dimethylbenz[a]anthracene), 100 µg/100 µL/mouse  
TPA (12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate), 4 µg/200 µL/mouse

## 3. 体重・摂餌量

- 体重に関して、対照群とTPA投与群に有意差はみられなかった。
- 摂餌量についてはTPA処置により、第2群及び第4群では、実験開始第3週目より有意な増加がみられた。

## 4. 皮膚背部腫瘍の発生率・平均腫瘍数

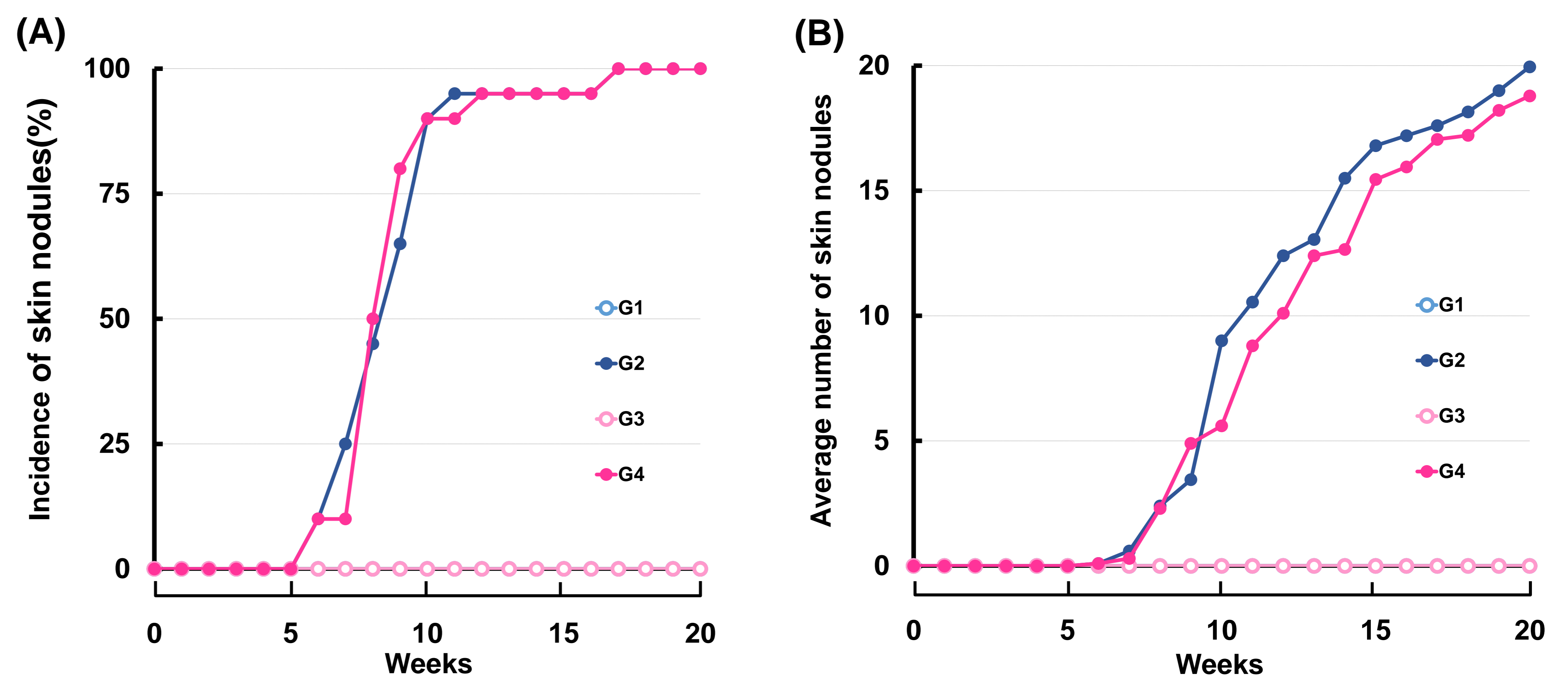


Fig. 2. Incidence of nodules (%) (A) and Average number of skin nodules (B)

- TPA処置により、第2群及び第4群では、実験開始第6週目より皮膚腫瘍の発生がみられ、実験第17週目に腫瘍の発生率は共に100%に達した。
- 第2, 4群の2群間で、腫瘍発生率・平均皮膚腫瘍数に統計学的有意差はみられなかった。

## 5. サイズ別腫瘍数

Table 1 Average number of skin nodules in each size at week 20

Sex	Group No.	Treatment		<2 mm	2≤, <4 mm	4≤, <10mm	Total
		DMBA	Test chemical				
Male	1	+	Acetone 100 µL	0.0	0.0	0.0	0.0
	2	+	TPA 4 µg/200 µL	14.4 **	5.4 **	0.3	20.0 **
Female	3	+	Acetone 100 µL	0.0	0.0	0.0	0.0
	4	+	TPA 4 µg/200 µL	12.8 **	5.1 **	0.8 *	18.8 **

\*, \*\*: Significantly different from group 1, 3 at P<0.05, 0.01, respectively.

- 外表観察時に腫瘍のサイズを計測した結果、半数が2mm以下の腫瘍であった。また、第2, 4群の2群間で、腫瘍の大きさに統計学的有意差はみられなかった。

## 6. 病理組織学的検査

Table 2 Histopathological finding in skin

Sex	Group No.	Treatment		No. of animals	Findings			
		DMBA	Test chemicals		Hyperplasia, squamous cell(%)	Papilloma, squamous cell(%)	Carcinoma, squamous cell(%)	Keratoacanthoma (%)
Male	1	+	Acetone 100 µL	20	0( 0)	0( 0)	0( 0)	0( 0)
	2	+	TPA 4 µg/200 µL	20	10( 50)**	20(100)**	1( 5)	4( 20)*
Female	3	+	Acetone 100 µL	19	1( 5)	0( 0)	0( 0)	0( 0)
	4	+	TPA 4 µg/200 µL	19	9( 47)**	19(100)**	1( 5)	2( 11)

\*, \*\*: Significantly different from group 1 or 3 at P<0.05, 0.01, respectively.

Table 3 Average number of preneoplastic or neoplastic lesions in skin

Sex	Group No.	Treatment		No. of animals	Hyperplasia, squamous cell		Papilloma, squamous cell		Carcinoma, squamous cell		Keratoacanthoma	
		DMBA	Test chemicals		Total No.	Multiplicity	Total No.	Multiplicity	Total No.	Multiplicity	Total No.	Multiplicity
Male	1	+	Acetone 100 µL	20	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	2	+	TPA 4 µg/200 µL	20	24	1.2 **	392	19.6 **	1	0.1	4	0.2 *
Female	3	+	Acetone 100 µL	19	1	0.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	4	+	TPA 4 µg/200 µL	19	12	0.6 **	372	19.6 **	1	0.1	4	0.2

\*, \*\*: Significantly different from group 1 or 3 at P<0.05, 0.01, respectively.

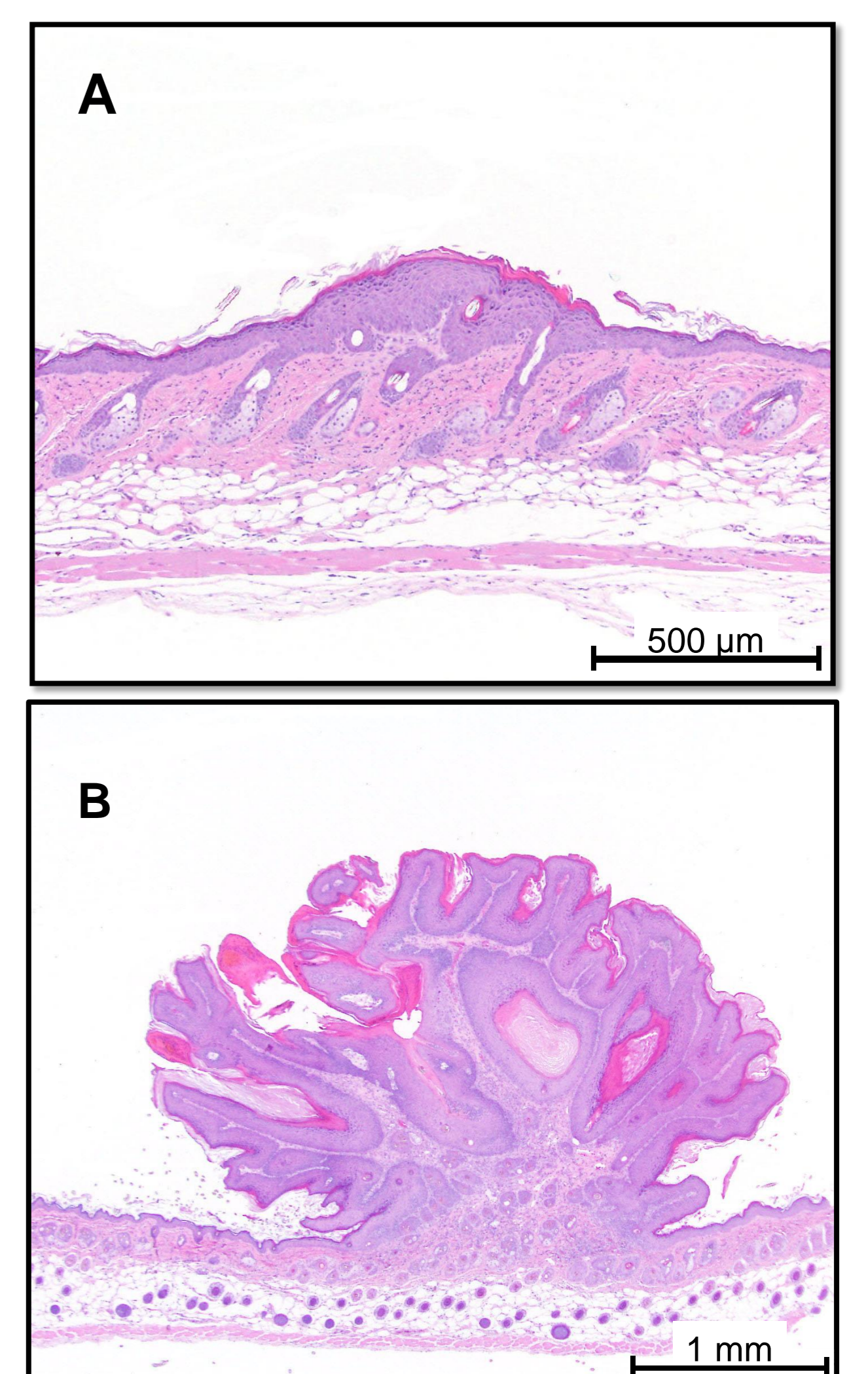


Fig. 3. Hyperplasia (A) and papillomas (B).

## 7. 結論・考察

今回、中期皮膚発がん性試験において雌雄IGSマウスの皮膚腫瘍発生時期、発生率及びサイズに有意な差はみられなかった。また、病理組織学的検査結果においても皮膚背部における腫瘍は主に乳頭腫であり、それらの発生率および個数は雌雄でほぼ同様の結果であった。

以上より、IGSマウスを用いた中期皮膚発がん性試験では、DMBA、TPA投与による皮膚腫瘍発生率、発生個数及び病理組織学的検査結果に雌雄差がないことが明らかになった。