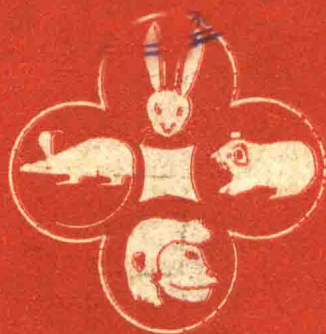


实验动物科学丛书之三

实验动物科学 开发研究的成果和意义

I. 关于癌症研究

邓 翀 王楠田 漆晓生



1983

105
85
31

实验动物科学丛书之三

实验动物科学开发研究 的成果和意义

I. 关于癌症研究

邓 翀 王楠田 漆晚生

上海市科学技术委员会条件处
上海市畜牧兽医学会实验动物科学学组
上海实验动物研究中心

1983

实验动物科学开发研究的成果和意义

I. 关于癌症的研究

邓 翀 王楠田 漆皖生

编辑出版

上海市畜牧兽医学会实验动物科学学组

印刷

南京邮电学院教材科

发行

上海市科学技术协会资料组

1984年1月 第1版 第1次印刷 1—4,000

编写实验动物科学丛书缘起

近年来，随着生物学、医学以及农牧学科科研工作的发展，我国实验动物科学工作已受到有关各方重视。决定筹设国家级实验动物科学研究中心、在高等院校内兴办实验动物科学专业、组织人员出国参观考察、邀请国外知名学者来华讲学，凡此种种，对推动本学科事业的发展，提高专业工作者的水平，都起了良好的作用。但是，由于我国从事这一专业的人员本来不多，十年内乱，更造成“青黄不接”的局面。“后继乏人”的问题显得十分突出。如何使从事这一专业的各级技术人员，特别是直接从事实验动物饲养繁育管理技术工作的初级和中级技术人员获得系统的、现代水准的专业知识，实为当务之急。而在这一培训教育工作中，合乎标准的教材对保证教学质量又起着关键性的作用。此外，国内有关实验动物科学的书籍也极为缺乏。学组同仁有鉴于此，便在市科委的领导和支持下，通过酝酿讨论，拟订了系统性的选题，决定分批编写实验动物科学丛书出版，试图弥补目前没有中文教材与缺乏中文参考书的状况。这套丛书分请有专长的同志执笔，陆续印行。读者对象为从事本专业工作或涉及实验动物工作的各级科技人员，推荐为办学的教材，并供广大有关工作者作为参考之用。

编写丛书是一项尝试性的工作。限于水平，我们不可能做得尽善尽美。抛砖引玉，实所至希。尚祈海内同道给予支持。

上海市畜牧兽医学学会实验动物科学学组

1982年11月

癌研究和实验动物

川俣顺一著 王楠田译

目 次

一、前言	(1)
二、癌研究用实验动物的有关问题	(4)
1. 日本的现状	(4)
2. 日本实验动物调查	(8)
3. 世界现状	(12)
4. 肿瘤病毒研究中使用的鸟类	(16)
5. 癌化学疗法研究用的实验动物	(17)
6. 癌研究和裸体小鼠	(20)
7. 从免疫学角度看癌研究用的实验动物	(22)
8. 癌研究中的水生动物——特别是鱼类	(23)
三、癌研究用实验动物的开发、改良计划	(39)
1. 小鼠的开发和改良	(39)
2. 实验用鸡	(41)
3. 化学致癌研究用的实验动物	(42)
4. 抗癌(检定)研究用的实验动物	(42)
5. 其它动物	(42)
6. 实验动物设施	(43)
四、结语	(45)
参考文献	(47)

实验动物科学开发研究 的成果和意义

I . 关于癌症研究

癌研究和实验动物.....王楠田 (1)

实验动物科学开发研究的成果在

实验肿瘤学研究工作中的应用.....漆晓生 (52)

癌症研究中近交系小鼠

之开发与应用.....邓 翀 (102)

一、前 言

首先，回顾一下日本有关癌研究和实验动物关系的一些历史情况。

本世纪初，保罗·欧利希氏(Paul Ehrlich)积极地推动了实验性化学疗法的研究。当时，欧利希氏已对实验动物，特别是对鼠类的自发性癌进行了化学疗法的研究。现在所用的欧利希癌，就是这一历史的产物。由于当时还没有确立人工诱发实验动物癌症的技术，因而实验进展亦非常缓慢。1916年，日本的山极胜三郎和市川厚一两氏首创性地在兔耳涂上焦油后，成功地诱发了焦油癌。这是一个划时代的发明。它向人们揭示了在动物身上人工致癌的可能性。继而，在1918年，筒井秀二郎又提出了以小鼠取代家兔进行化学致癌的实验报告。这些发现成为以后化学致癌实验的基础而受到了科学家的高度评价。

此外，于1910年，日本的藤浪鑑、稻本龟五郎和美国的罗斯(R. Rous)移植鸡的肉瘤获得成功。接着，于翌年(1911年)，美国的罗斯又用无细胞滤液成功地移植了鸡肉瘤，这一发现引起了全世界的注目，从而发展成为今日的肿瘤病毒学。

1932年，日本的佐佐木隆兴、吉田富三等给大鼠口服偶氮色素诱发肝癌获得成功。致癌物质能对远离摄入部位的脏器发生致癌作用，这又被评价为划时代的发现。此后，1936年，日本的木下良顺，在给大鼠经口摄入相同的偶氮色素的同时，再添加上黄油，其结果，可使肝癌发生，且比佐佐木和吉田二氏的实验期缩短一半。这种早期人工致癌的成功，为致癌研究做

出了很大的贡献。

目前，以抗癌物质的筛选为主，很多动物移植性肿瘤用于各种癌的研究，而小鼠的欧利希氏腹水肿瘤是在第二次世界大战以后引进日本的。在此以前，上述吉田富三氏(1943年)从大鼠中获得的肿瘤(吉田肉瘤)，是战时和战争后的混乱时期中日本的唯一的移植腹水肿瘤，对日本的肿瘤研究，并对战后迅速发展起来的抗癌物质的研究作出了很大贡献。到1952年，建立了较多的大鼠腹水肝癌株后，终于用到癌的化学疗法研究上了。

综上所述，自明治到战后以来，日本在癌研究领域里取得了世界性的成果。必须指出的是，所有成果都是通过动物实验而取得的。

战后，日本在开展癌的研究方面，由于深刻地认识到采用纯种动物的重要性，故先后从先进的美国引进纯系动物。但事实上，早在1938年，日本的木下良顺氏已从国外引进了C₃H等几个品系的纯种小鼠，而森上修造氏使用这些小鼠进行了自发性乳腺癌的研究。另外，战后以吉田肉瘤为起点的癌的研究，由于腹水肝癌的建立和小鼠欧利希氏腹水型肿瘤的引进，使癌的研究进一步得到发展。

50年代以后，以C₃H品系为主进行研究。同时，日本各个领域的癌研究室亦开始从国外分别引进了其它品系。但引进后涉及到许多问题。最大的阻碍是引进单位的设备不完善和饲养管理上技术落后，特别是适当饲料的配比研究不够。因此，不少动物，未经几代就绝种了。针对这种情况，只得依赖日美科学协会进口近交系小鼠F₁动物。1950年下半年，在饲料方面，由东方酵母公司和财团法人实验动物中央研究所(现在划归日本CLEA公司)等供给商品化固体饲料，才在60年代后能用

日本自产的几种饲料喂养纯系动物。

当时认为，纯系动物仅在右品系特异性的移植癌、化学癌、自发癌等领域中是必要的，但随着肿瘤免疫学的迅速发展，其必需应用的领域正在不断扩大。进入60年代后，广泛进行了癌病毒的研究和有关自发癌的癌病毒的探讨，为此，就要对各品系进行重新探讨。

上面概述了日本癌研究领域中所用实验动物的历史。具有光辉历史的日本癌研究的成就，都是依靠优良的动物实验获得的。但战后，同世界先进技术之间的差别还是很大的。下面就实验动物的现状分析和对策加以论述。

二、癌研究用实验动物的有关问题

1. 日本的现状

就癌研究中所用的实验动物来说，所涉及的研究领域很多。按研究目的大致可分为：（1）致癌研究，（2）抗癌研究两大类。当然，根据研究的需要亦有超越这两大类的，如癌免疫学研究就是其中之一。

（1）致癌研究中使用的实验动物

在本领域中更可细分为由放射线、化学物质和病毒引起的致癌研究。其中特别成问题的大概是病毒致癌的研究。如前所述，病毒和癌的关系，早在1911年美国的罗斯已建立鸡的可移植性肉瘤，翌年又证实本病是由病毒引起的。其后，日本的藤浪氏发现有关藤浪肉瘤的病毒，并确认此病毒能致癌。由此，奠定了当今肿瘤病毒研究的基础。接着又从淋巴性白血病、骨髓性白血病和红细胞性白血病中分离到了病毒。此外，还分离到了几个肉瘤病毒。可以毫不夸张地说，本世纪的上半世纪，肿瘤病毒的研究几乎都是以鸡为实验动物。而后，虽以小鼠为主迅速地开展了其它动物的白血病和肉瘤病毒的研究，但几乎都是以鸡的白血病、肉瘤病毒作为模型研究的，并探讨了同鸡的相同和不同点。尽管有着这些历史性的记载，但人们却还是经常忽视把鸡和鸟类作为实验动物。在后面的论述中，随着自然致癌中有关肿瘤病毒的重新探讨，肿瘤病毒分DNA和RNA型。两者在各方面有着本质的区别。

从多瘤(Polyoma)等的Papova类病毒为出发点的肿瘤病

毒研究，逐步转向白血病、乳癌等的RNA型致癌病毒的研究。笔者认为，特别是进入70年代后，随着逆转录酶（reverse transcriptase）的发现，从寻求和发现病毒染色体组的存在的研究出发，终于引向人癌病毒的研究。特别是对细胞的感染性的研究或遗传基因支配病毒产生的研究，因已有受遗传控制的各种品系而成为可能。在这方面，小高健氏研究培育成的同源品系（congenic strain）所获得的成果理应给予高度的评价。

如上所述，实验动物RNA型肿瘤病毒很可能是内源性的，因此，研究这种病毒是极其重要的。与此相关，对不与实验动物相接触的野生啮齿类，必须检查其是否是亦存在着这样的内源性RNA型肿瘤病毒。在这方面，今后应尽快拿出新方案。

在化学致癌领域方面，如前所述，所用动物依旧是用家兔、小鼠直到大鼠，至今尚无多大改变。但在化学致癌研究中，除对小鼠、大鼠的品系认识已非昔比外，在微生物学控制等方面亦有较高的要求，这可以说是显著的进步。虽然，就悉生动物和无菌动物在致癌研究上的意义以及所占地位来说，即使有时还有争论余地，但因考虑到化学致癌的实验时间一般较长，当被检动物有潜在性感染，再加上致癌物质的影响，往往使实验动物在实验过程中死亡，必然对实验结果带来很大的影响。因此，近年来，研究者均希望使用SPF动物，并能在SPF的环境下进行实验。另一方面，近年来，在化学致癌研究上，以食品为主的各种化学物质致癌性的检查，越来越受重视。使用的动物种类也不断多样化。除大、小鼠外，猴子也成为主要对象，还有猫、兔、地鼠等。此外，鲫鱼、大眼贼鱼、蛙等鱼类和两栖动物等实际上也在使用。

(2) 抗癌研究中使用的实验动物

本文所说的抗癌研究，以研究化学物质（包括抗菌素）为主，还包括癌的治疗实验和对治癌剂的检定。

A. 移植性肿瘤

这方面的研究，已如前述，主要使用吉田肉瘤、欧立希氏腹水型肿瘤等数种移植癌，这些肿瘤都没有品系的特异性，所以不论小鼠或大鼠品系为何都能移植，这是有利的。战后，日本的抗癌物质的筛选以此为主，一直延续至今。美国的抗癌物质的研究，是依靠大规模的筛选试验进行的。其中一部分被纳入国家计划，许多移植癌可作为被检肿瘤使用。其时，大多以带有品系特异性肿瘤的实验动物为对象，专用近交系和 F_1 动物。这种趋势也逐渐影响到日本。

抗癌物质的研究中，除受检动物的问题外，还有一个所使用的移植肿瘤如何维持的重大问题。

B. 自发性肿瘤

如上所述，从最初开始，除移植性肿瘤用于筛选试验外，还用自发性肿瘤或人工诱发性肿瘤（病毒或化学物质）进行抗癌研究。在简井氏简便地以化学物质致癌成功以前，抗癌的研究都只依赖于自发性肿瘤。然而，近年来由于各种癌已能在实验动物身上诱发，因此，再度出现了使用实验动物进行抗癌物质的筛选并检定其效果的趋势。例如，用亚硝基胍（Nitrosoguanidine）诱发大鼠胃癌的方法建立后，就能用这一方法筛选抗胃癌物质并进行效果检定。

C. 无胸腺小鼠

在抗癌研究领域特别引人注目的似乎应该说是裸体小鼠的发现。裸体小鼠是先天性胸腺缺失小鼠。由于在细胞性免疫方面有缺陷，故可移植异种动物的组织和细胞。如能有效地利用这个特点，把人癌移植于无胸腺裸体小鼠，对各种抗癌物质的效果进行比较鉴定，就可对癌症病人使用最有效的抗癌物质，从而就可迅速地推进这方面的研究。在抗癌研究中还存在着癌症转移问题。虽然，有关转移的研究亦已进行了很多的动物实验，但究竟采用哪种实验动物为好，目前还没有进行较多研究。然而在无胸腺小鼠和摘除胸腺动物的研究中，亦有可能出现新的见解。

D. 肿瘤免疫研究和实验动物

肿瘤免疫，不仅关系到抗癌研究，也密切关系到致癌研究。从理想的抗癌研究的观点出发，应该说，将来会把免疫疗法放在第一位。因此，这里概要地叙述一下肿瘤免疫和实验动物。

致癌过程中，从宿主与达到担癌状态时的免疫监视(Immune Surveillance) 结构的情况，或在致癌过程中所看到的实验动物的品系差异、个体差异等来看，可视为是受某种遗传因素支配的问题。归根到底，大多数人已集中注目于它同免疫遗传学之间的关系上。其中，有些近交系小鼠的主要组织相容性抗原系等的遗传背景是明确的或是仅有一个遗传特性不同、其他的遗传特性完全是同一的同源 (Congenic) 小鼠系。

如上所述，有关组织相容抗原品系的种种重要见解，在小鼠方面已经确立。人们特别喜欢以小鼠为实验动物，其理由就

是因为小鼠在很多方面具有与人体相同的免疫功能。一般说来,小鼠的遗传特性非常明确。这就意味着以具有鲜明遗传特性的小鼠来进行癌免疫学的研究,不仅是现在,而且,将来会更进一步成为重要的研究手段。从国际状况来看,美国、加拿大、英国、法国、德国、苏联、瑞士、澳大利亚等国,都充分认识到小鼠的实验价值,故正在尽力扩大包括同源系小鼠在内的各种品系小鼠的维持和繁殖生产。与此相比,日本的现状是:只有一部分能从市场得到。在整个生命科学研究中,不仅仅限于癌的研究,免疫学也是一个重大的中心课题。所以,它受到科学家的极大关注。在这种遗传特性明确的近交系小鼠的维持繁殖供应系统方面,日本已落后于欧美各国。将来,这无疑会对推进生命科学研究带来很大的影响。

2. 日本实验动物调查

日本对实验动物进行了全国大规模调查,第一次是在1956年,由日本实验动物研究会安东洪次主持。第二次是在1960年,由日本医学会动物实验现状调查会负责,进行了划时代的详细调查,写成了名叫《日本动物实验现状》的长达100页的调查报告。书中罗列了一些有关癌研究的数据(表1)。

将使用最普遍的(即在哺乳类中使用数多的)小鼠、大鼠、家兔、豚鼠等汇集起来看,1960年所用小鼠总数是2,459,683,其中用于肿瘤研究的达8.6%,用于抗癌剂研究的达3.7%,两者共计12.3%。仅次于用于菌(疫)苗制造的小鼠(27.6%)。若剔除制造疫苗用鼠,则用于肿瘤的占第一位,远远超过用于急性毒性鉴定(占6.8%),或病毒研究(5.8%)之数。此期所用大鼠总数是353,050,其中用于肿瘤研究的达17.7%,用于抗癌剂鉴定的占3.3%。即肿瘤研究用数占第一位,两者合并起来共计21.0%。

表 1

实验动物调查所得使用数

种 类	1956	1960*	1970	1974**
小 鼠	1,275,442	2,459,683 (298,250)	11,150,143	612,040
大 鼠	160,047	353,050 (72,476)	1,600,643	202,250
砂 鼠	3,625		374	200
地鼠类	3,625	4,838 (527)	21,917	10,090
豚 鼠	67,561	121,716 (652)	144,936	4,102
家 兔	71,762	164,714 (3,012)	152,917	3,726
鸡	22,459	63,280 (1,036)	407,637	6,870
其它鸟类	5,068	5,497	74,562	160
鸡 胚		2,834,175 (3,850)	43,569,965	1,400
家 犬	27,486	48,570 (191)	68,052	687
猫	10,154	16,465	13,757	53
绵羊、山羊	4,375	12,518	18,579	7
猪、马、牛	2,055	4,421	14,339	11
猴 类	99	5,361 (35)	3,526	78
蛙 类	96,200	152,126 (0)	150,639	100
总 计 (鸡胚除外)	1,746,333	3,412,239 (380,029)	13,824,419	842,434

1960* ()内数字系癌研究用。

1974** 系根据佐藤博士调查所得的用于癌研究的动物数。

居于第二位的是内分泌研究，达到12.7%，比前者少得多。家兔、豚鼠的总数分别为164,714；121,716。按使用差别统计，用于肿瘤研究的不在第10位以内。从使用数较多的单位中其各种用途的统计结果来看，在小鼠方面，大学医学部的基础部门，用于肿瘤研究（包括抗癌剂检定）的最多，占总数（231,669只）的17.5%。在大学研究所，使用小鼠总数为160,457只。用于肿瘤研究的占32.6%（第二位），用于病毒研究的占35.2%（第一位），用于细菌、真菌研究的占7.7%（第三位）。就大鼠来看，制药公司的总使用数是97,953只，其中用于肿瘤研究的为13.6%，占第三位。大学医学部临床研究室用于肿瘤研究的占19.8%，占第一位。大学医学部基础部门中用于肿瘤研究的占21.0%，也占第一位。另外，整个大学全部汇总后用于肿瘤研究的占14.4%，占第二位。

再从使用的绝对数字来看，在医学基础部门，小鼠总数是231,669只，其中用于肿瘤研究的为25,692只，用于抗癌剂检定的为14,820只。所用大鼠的总数是60,849只，其中用于肿瘤研究的为12,788只，用于抗癌检定的为200只。所用豚鼠的总数是17,743只、其中用于肿瘤研究的为36只。所用家兔总数是24,619只，其中用于肿瘤研究的为305只。所用地鼠、水貂的总数是749只，其中用于肿瘤研究的有53只。所用家犬的总数是4,328只，用于肿瘤研究的仅1只。猫、猴、绵羊、山羊、猪、马、牛都不用于肿瘤的研究。但引人注目的是所用鸡的总数是3,343只，而用于肿瘤研究的却有525只。同样，所用17,247只鸡胚中，有650只用于肿瘤研究。在医学临床部门所用的152,669只小鼠中，有36,483只用于肿瘤研究，有1,715只用于抗癌剂检定；所用的13,746只豚鼠中，有75只用于肿瘤研究。共用家兔49,266只，有1,850只用于肿瘤研究，160只用于抗癌剂

的检定。共用地鼠和水貂322只，其中有270只用于肿瘤研究。所用的28,979只家犬中，有120只用于肿瘤研究。共用鸡胚9,005只，其中有2,000只用于肿瘤研究。

从各医药研究所的状况来看，共用小鼠160,457只，有48,723只用于肿瘤研究，3,500只用于抗癌剂检定；大鼠12,163只中，有5,476只用于肿瘤研究（抗癌剂检定为0）；鸡819只中有429只，鸡胚27,900只中有1,200只用于肿瘤研究。总的来看，具有中心设施特征的是：在它们所用的48,785只小鼠中，近半数（20,795只）用于肿瘤研究；在17,764只大鼠中，有2,562只用于肿瘤研究。即使是牙科部分的肿瘤研究，亦主要使用小鼠和大鼠。在药学部门、理学部门，趋势亦相同。与此相反，在农·兽医·畜产学有关部门的肿瘤研究中，几乎都不采用实验动物，只使用少数的地鼠、水貂、家犬和鸡等。在卫生福利部研究所的肿瘤研究中，使用最多的实验动物还是小鼠和大鼠。在农林部研究所用于肿瘤研究的只有18只鸡。其它省厅研究所和地方卫生研究所的肿瘤研究，也都是专用小鼠和大鼠。制药公司的肿瘤研究也专用小鼠和大鼠。在他们所用的180,000只小鼠中，有48,527只用于肿瘤研究，44,740只用于抗癌剂的检定；在97,953只大鼠中，有13,332只用于肿瘤研究，3,500只用于抗癌剂的检定。

综合以上可知，60年代在肿瘤研究上应用最多的实验动物是小鼠和大鼠，此外，还较多地使用鸡和鸡胚。

1974年，佐藤博士受日本学术会议癌研究联系委员会的委托，同时也得到学术会议实验动物研究联络委员会、日本实验动物研究会、日本癌学会的赞助，写了一份“日本癌研究上使用实验动物”的调查报告，这个调查是以日本癌学会会员为对象，根据323个答复的情况写成。也可以说它掌握了1973年4月