

## Introduction

安全性薬理コアバッテリー試験の呼吸系に対する影響について、広く用いられている呼吸機能検査法はWhole Body Plethysmography (WBP) 法である。WBP法では、専用チャンバー内に動物を入れて検査を行うため、動物に対して環境の違いによるストレスなどを与えてしまうなどの問題があるため短時間の評価しか行うことが出来なかった。さらに、大動物においては、チャンバー内で安静に保つなど、動物の取り扱いが困難であったため、WBP法を用いた検査には使用出来なかった。我々の開発した呼吸機能検査法は、専用チャンバー内に通常の飼育環境を作り上げたことにより大動物を用いた長期間の検査を可能にした。今回は、我々が開発した検査法環境下で14日間飼育した時のビーグル犬への影響について検討を行った。

## Results

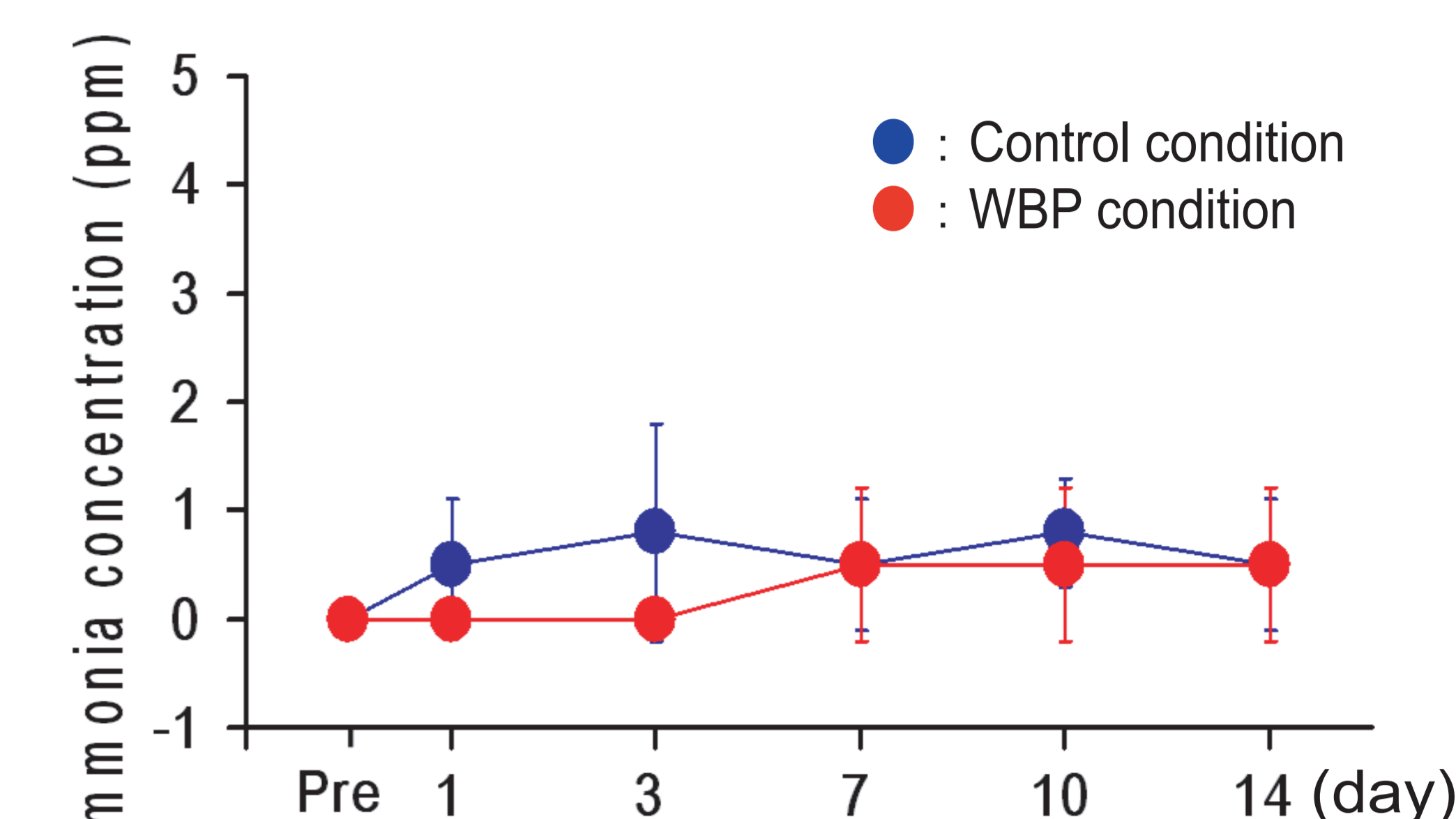
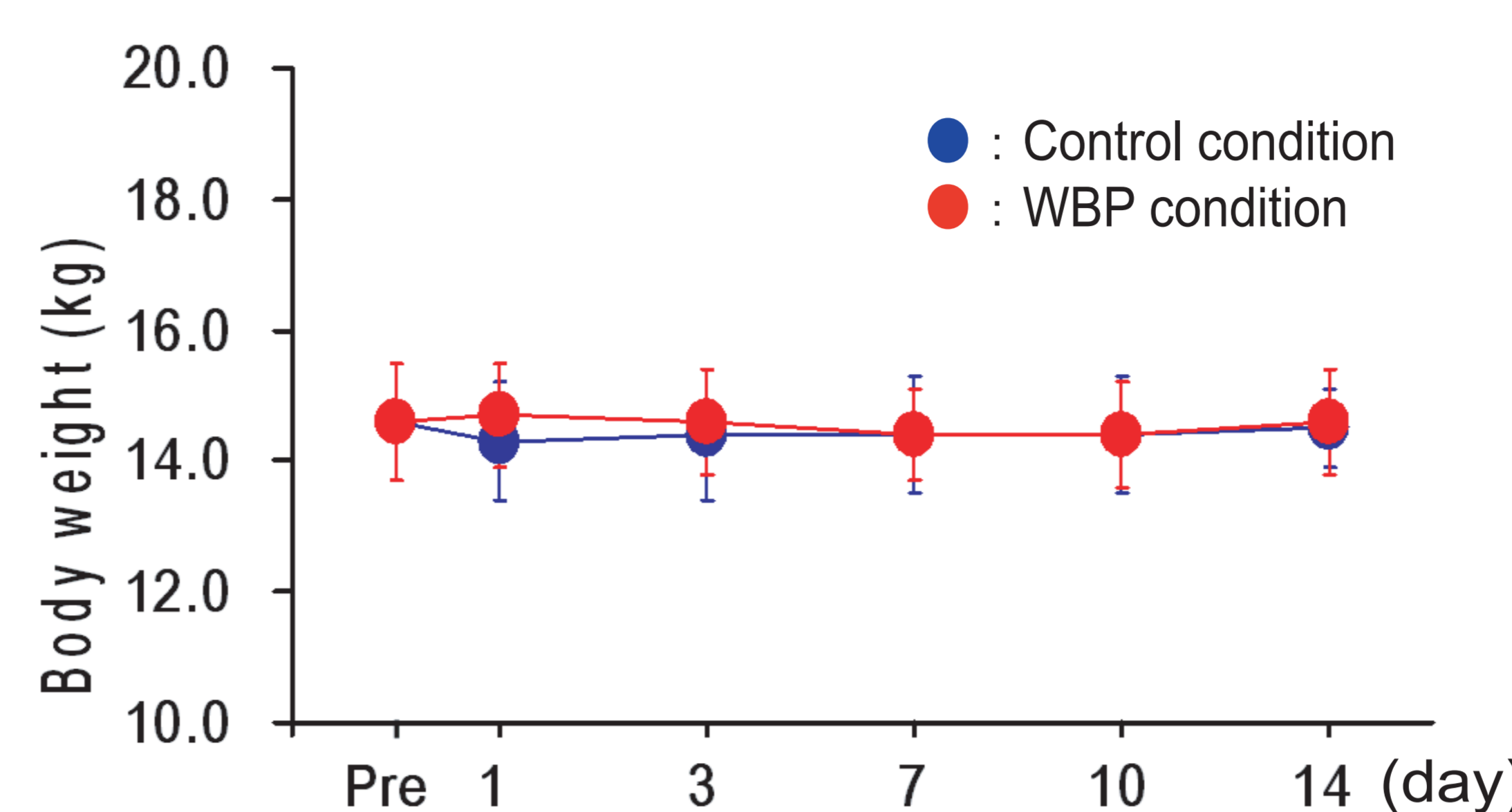
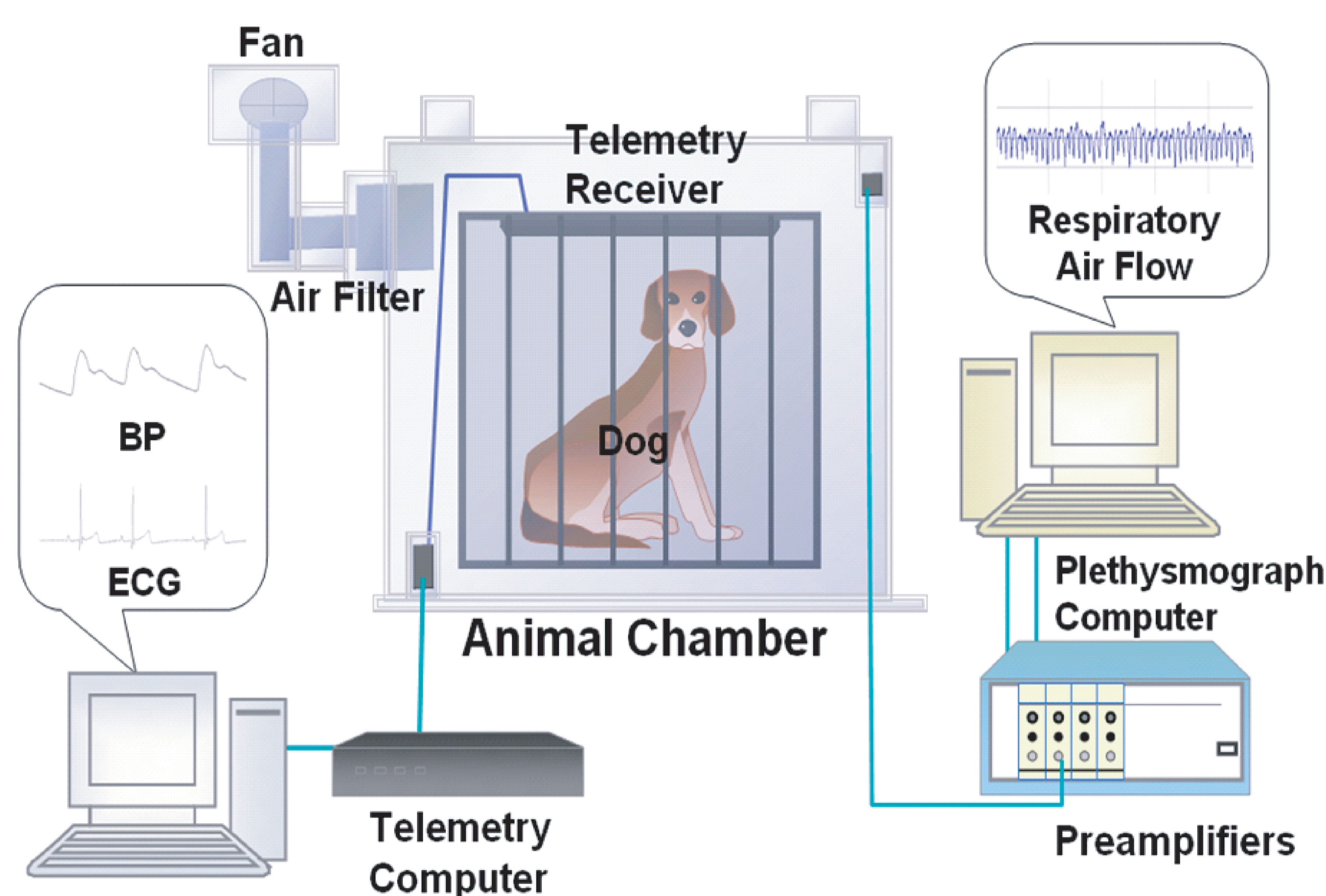


Figure 1. Body weight change in 2 housing conditions.

Figure 2. Ammonia concentration in the WBP chamber.

## Methods

### 装置概要



動物は33ヶ月齢の雄性ビーグル犬4頭（体重範囲：13～15kg）を2頭ずつクロスオーバーで使用した。飼育ケージのみの環境を通常環境とし、呼吸機能測定密閉チャンバー内の飼育ケージの環境をWBP法測定環境とした。WBP法測定チャンバーの換気は、チャンバー外気（温度：23～24℃，湿度：45～65%）を取り込むことで行った。照明時間は6：00～18：00（明時間）で行った。チャンバー内に設置したケージ内洗浄は1日1回、給水は自動給水装置による自由飲水とし、給餌はDS-A（オリエンタル酵母工業株式会社）を1日300g与えた。各検査は、環境のアンモニア濃度測定、一般状態観察、体重測定、血液化学検査（使用測定機器：SF3000）および血液生化学検査（使用測定機器：AU-400）とし、一般状態観察は毎日、その他の検査項目は飼育開始前、飼育開始後1, 3, 7, 10および14日後について実施した。

Table 1. Change of biochemical parameters in 2 housing conditions.

Item	Condition	Pre	Day 1	Day 3	Day 7	Day 10	Day 14
Glucose (mg/dL)	C	106 ± 5	102 ± 12	91 ± 17	94 ± 8	89 ± 13	91 ± 7
	W	106 ± 5	98 ± 12	86 ± 25	95 ± 3	91 ± 13	92 ± 5
BUN (mg/dL)	C	9.8 ± 1.8	17.7 ± 3.3	14.4 ± 1.2	14.0 ± 1.4	14.8 ± 2.5	13.7 ± 1.2
	W	9.8 ± 1.8	17.3 ± 5.9	16.3 ± 4.8	14.4 ± 2.0	15.9 ± 1.2	15.9 ± 3.5
GOT (IU/L)	C	34 ± 3	24 ± 5	30 ± 7	29 ± 5	29 ± 3	29 ± 3
	W	34 ± 3	30 ± 4	29 ± 4	27 ± 3	29 ± 5	28 ± 5
GPT (IU/L)	C	50 ± 22	45 ± 20	48 ± 17	50 ± 26	44 ± 16	41 ± 10
	W	50 ± 22	48 ± 5	49 ± 3	49 ± 22	44 ± 13	42 ± 12
ALP (IU/L)	C	57 ± 19	57 ± 20	58 ± 18	57 ± 16	60 ± 17	61 ± 12
	W	57 ± 19	57 ± 14	60 ± 13	55 ± 12	57 ± 15	58 ± 16
Creatinine (mg/dL)	C	0.97 ± 0.10	0.95 ± 0.12	0.94 ± 0.12	0.92 ± 0.14	0.91 ± 0.09	0.88 ± 0.14
	W	0.97 ± 0.10	0.95 ± 0.16	0.93 ± 0.13	0.94 ± 0.16	0.95 ± 0.13	0.86 ± 0.11
Total cholesterol (mg/dL)	C	128 ± 36	128 ± 45	125 ± 46	119 ± 44	127 ± 41	125 ± 37
	W	128 ± 36	125 ± 28	128 ± 29	120 ± 33	122 ± 39	125 ± 43
Total protein (g/dL)	C	6.6 ± 0.1	6.7 ± 0.4	6.7 ± 0.3	6.4 ± 0.3	6.6 ± 0.4	6.5 ± 0.2
	W	6.6 ± 0.1	6.7 ± 0.4	6.8 ± 0.4	6.5 ± 0.2	6.7 ± 0.3	6.6 ± 0.4
Total bilirubin (mg/dL)	C	0.09 ± 0.01	0.07 ± 0.03	0.09 ± 0.02	0.07 ± 0.01	0.08 ± 0.02	0.07 ± 0.02
	W	0.09 ± 0.01	0.06 ± 0.03	0.08 ± 0.03	0.08 ± 0.02	0.08 ± 0.02	0.06 ± 0.02
Calcium (mg/dL)	C	11.0 ± 0.2	11.0 ± 0.7	11.0 ± 0.5	10.6 ± 0.5	11.0 ± 0.3	10.7 ± 0.1
	W	11.0 ± 0.2	11.0 ± 0.5	11.0 ± 0.2	10.6 ± 0.1	11.0 ± 0.2	10.8 ± 0.7
Albumin (g/dL)	C	3.5 ± 0.1	3.5 ± 0.2	3.5 ± 0.2	3.4 ± 0.2	3.5 ± 0.1	3.5 ± 0.1
	W	3.5 ± 0.1	3.5 ± 0.1	3.6 ± 0.1	3.4 ± 0.2	3.5 ± 0.2	3.5 ± 0.1
I.phosphorus (mg/dL)	C	3.6 ± 0.4	4.4 ± 0.5	3.9 ± 0.5	3.8 ± 0.5	3.6 ± 0.3	3.8 ± 0.3
	W	3.6 ± 0.4	4.4 ± 0.7	3.9 ± 0.5	3.8 ± 0.5	3.9 ± 0.3	4.0 ± 0.5
Triglyceride (mg/dL)	C	17 ± 5	22 ± 16	23 ± 10	25 ± 14	33 ± 12	32 ± 17
	W	17 ± 5	27 ± 8	29 ± 4	26 ± 17	33 ± 13	34 ± 6
Cholinesterase (IU/L)	C	2621 ± 457	2820 ± 486	2817 ± 452	2722 ± 453	2711 ± 381	2718 ± 415
	W	2621 ± 457	2721 ± 411	2878 ± 471	2762 ± 510	2786 ± 487	2774 ± 405
Gamma-GTP (IU/L)	C	3 ± 0	3 ± 1	3 ± 0	3 ± 0	3 ± 0	3 ± 1
	W	3 ± 0	3 ± 1	3 ± 1	3 ± 0	3 ± 1	3 ± 0
Globulin (g/dL)	C	3.1 ± 0.2	3.3 ± 0.3	3.1 ± 0.3	3.0 ± 0.2	3.1 ± 0.3	3.1 ± 0.2
	W	3.1 ± 0.2	3.2 ± 0.3	3.2 ± 0.4	3.0 ± 0.2	3.2 ± 0.2	3.1 ± 0.3
Sodium (mmol/L)	C	150 ± 1	148 ± 3	148 ± 1	144 ± 1	147 ± 2	145 ± 1
	W	150 ± 1	147 ± 5	148 ± 4	144 ± 1	147 ± 2	147 ± 2
Potassium (mmol/L)	C	4.3 ± 0.2	4.6 ± 0.3	4.7 ± 0.3	4.6 ± 0.2	4.6 ± 0.1	4.7 ± 0.1
	W	4.3 ± 0.2	4.8 ± 0.1	4.9 ± 0.1	4.7 ± 0.1	4.9 ± 0.4	5.0 ± 0.1
Chlorine (mmol/L)	C	115 ± 1	114 ± 3	113 ± 2	110 ± 1	111 ± 1	111 ± 1
	W	115 ± 1	112 ± 4	112 ± 3	110 ± 1	112 ± 2	112 ± 2
A/G	C	1.12 ± 0.09	1.08 ± 0.10	1.14 ± 0.12	1.15 ± 0.11	1.15 ± 0.11	1.13 ± 0.10
	W	1.12 ± 0.09	1.10 ± 0.10	1.12 ± 0.10	1.13 ± 0.08	1.09 ± 0.13	1.12 ± 0.11
WBC (×10 <sup>9</sup> /μL)	C	120.6 ± 18.9	112.5 ± 12.5	118.6 ± 17.8	112.4 ± 14.9	109.1 ± 12.3	115.9 ± 9.3
	W	120.6 ± 18.9	108.8 ± 7.2	111.2 ± 13.3	112.3 ± 11.2	115.9 ± 9.2	118.6 ± 11.8
LYMPH (×10 <sup>9</sup> /μL)	C	25.9 ± 1.5	31.0 ± 6.5	34.5 ± 7.1	37.4 ± 8.7	25.8 ± 7.7	28.8 ± 2.1
	W	25.9 ± 1.5	33.2 ± 5.8	32.1 ± 4.1	31.7 ± 2.4	30.5 ± 2.6	31.6 ± 3.6
RBC (×10 <sup>6</sup> /μL)	C	761 ± 45	735 ± 89	786 ± 57	782 ± 51	764 ± 29	794 ± 48
	W	761 ± 45	789 ± 43	796 ± 35	785 ± 51	760 ± 58	767 ± 32
HGB (g/dL)	C	17.1 ± 1.2	16.5 ± 2.2	17.7 ± 1.6	17.8 ± 1.3	17.5 ± 0.4	18.0 ± 1.2
	W	17.1 ± 1.2	17.9 ± 0.6	18.2 ± 0.4	17.8 ± 1.2	17.3 ± 1.5	17.2 ± 0.8
HCT (%)	C	52.1 ± 3.6	50.8 ± 6.6	53.9 ± 4.1	53.6 ± 3.1	52.4 ± 1.9	54.6 ± 3.2
	W	52.1 ± 3.6	54.4 ± 2.3	54.6 ± 1.6	53.9 ± 3.4	52.4 ± 4.1	52.9 ± 2.3
MCV (fL)	C	68.5 ± 1.5	69.1 ± 1.2	68.6 ± 1.3	68.7 ± 1.2	68.6 ± 0.8	68.7 ± 0.8
	W	68.5 ± 1.5	69.1 ± 1.0	68.7 ± 1.0	68.7 ± 1.2	68.8 ± 1.1	69.0 ± 1.2
MCH (pg)	C	22.5 ± 0.8	22.4 ± 0.5	22.5 ± 0.8	22.7 ± 0.5	22.9 ± 0.6	22.7 ± 0.7
	W	22.5 ± 0.8	22.7 ± 0.5	23.0 ± 0.5	22.7 ± 0.7	22.8 ± 0.8	22.4 ± 0.7
MCHC (g/dL)	C	32.8 ± 0.5	32.5 ± 0.4	32.8 ± 0.6	33.1 ± 0.5	33.3 ± 0.8	33.0 ± 0.6
	W	32.8 ± 0.5	32.9 ± 0.2	33.4 ± 0.4	33.1 ± 0.5	33.1 ± 0.7	32.6 ± 0.5
PLT (×10 <sup>9</sup> /μL)	C	14.3 ± 3.6	18.0 ± 2.6	18.7 ± 2.0	14.0 ± 3.7	14.2 ± 3.3	14.7 ± 1.4
	W	14.3 ± 3.6	17.4 ± 1.4	17.4 ± 2.7	16.4 ± 2.5	17.5 ± 1.5	17.7 ± 2.2

Values represent the mean ± SD of 4 dogs.  
C : Control condition, W : WBP condition.

## Conclusion

ビーグル犬を14日間連続でWBP法測定環境内で飼育し、一般状態観察、体重、アンモニア濃度、血液化学および血液生化学検査項目を通常環境と比較したが、WBP法測定環境と通常環境では各測定パラメーターの推移について差異がないことから、動物に与える影響がないことが示唆された。以上のことから、我々の開発したWBP法測定環境は、安全性薬理コアバッテリー試験の大動物を用いた呼吸機能検査法として有用であることが明らかとなった。