Age-related Changes and Sex Differences on the Serum Chemistry Values in Sprague-Dawley Rats

— I. 6-30 Weeks of Age —

Naoko TSUCHIYA, Yumi HARADA, Masayuki TAKI, Sumio MINEMATSU,
Shunichi MAEMURA, and Sakae AMAGAYA

*Tsumura Central Laboratories, TSUMURA & CO., 3586 Yoshiwara, Ami-machi,
Inashiki-gun, Ibaraki 300-11, Japan*

(Received 22 July 1994/Accepted 22 November 1994)

Age-related changes of 27 items in serum chemistry were investigated in Sprague-Dawley rats of both sexes from 6 to 30 weeks of age. The following 12 items were shown as an increase in those values during growth and maturity, i.e., total protein, albumin (female only), glucose, total cholesterol, triglyceride, phospholipid (female only), β -lipoprotein, cholinesterase (female only), aspartate aminotransferase (female only), creatinine, direct-bilirubin and total-bilirubin. However, the following 4 items decreased with aging, i.e., aspartate aminotransferase, alkaline phosphatase, creatine phosphokinase and inorganic phosphorus. No age-related changes were found in the values for calcium, sodium and chloride in both sexes and for alanine aminotransferase, cholinesterase and albumin in males. The sex differences were shown in the following 12 items: higher values in males were alkaline phosphatase, creatinephosphokinase, glucose and inorganic phosphorus, and higher values in females were cholinesterase, albumin, phospholipid, non-esterified fatty acid, urea nitrogen, direct-bilirubin, total-bilirubin and serum iron. No sex-related differences were found in the values for calcium, sodium, chloride and total cholesterol. —KEY WORDS: age-related changes, rat, serum chemistry, sex difference, Sprague-Dawley

SD系ラットにおける血液化学的検査値の性差と加齢変化

— I. 6～30週齢 —

土屋直子・原田由美・滝 昌之・峰松澄穂・前村俊一・雨谷 栄

株式会社ツムラ ツムラ中央研究所

血液化学的検査は、毒性試験や薬効薬理試験において頻繁に実施される重要な検査項目の一つである。そのため供試動物の正常値を把握することは、実験結果の解釈にあたって極めて重要である。実験動物のなかでも成熟ラットの血液化学的検査値の報告は従来より数多くなされており、一部の血清成分については統一した見解が得られている。しかしながら、成長にともなう変動や性差に関する報告は十分でなく、また各報告で差異がみられ、一定の見解が得られていない項目

も少なくない。

そこで我々は、雌雄のCrj:CD (SD) ラットを用いて、血液化学的検査値の成長にともなう変化および各週齢における性差について詳細に検索した。

材料および方法

日本チャールス・リバー株式会社より購入した雌雄のCrj:CD (SD) ラットを、湿度55±10%、明暗各12

時間周期（照明時間 AM 6:00～PM 6:00）に設定されたバリエーションシステム飼育室内で、ステンレス製ラットケージ（RBC-1, W 260 × D 380 × H 200 mm, 株式会社イシハラ）に収容、飼育した。飼料（MF, オリエンタル酵母工業株式会社）は不断給餌し、飲水はフィルターを介した一般上水道を自動給水した。予定の週齢（6, 7, 8, 10, 13, 15, 17, 21, 25, 30週齢）に達した動物は、約 18 時間絶食を行った後、エーテル麻酔下にて開腹し、後大静脈より血液を採取した。使用した動物数は各週齢 6～24 匹であった。血液は 30 分から 45 分間冷暗所放置後、速やかに遠心分離（3000 rpm, 15 分）により血清を分取した。なお血清は、測定まで - 80℃ で凍結保存した。ただし、HDL- コレステロール, LDL- コレステロール, β - リポ蛋白および遊離脂肪酸については凍結することなく、採血当日に測定した。HDL- コレステロールおよび LDL- コレステロールはそれぞれリントングステン酸マグネシウム塩沈殿法および超遠心分離法 [3] により各画分を分取後、その他の項目は血清をそのまま測定に用いた。測定は、コリンエステラーゼ、リン脂質、 β - リポ蛋白、

遊離脂肪酸、無機リンおよびカルシウムは自動分析用試薬「生研」（デンカ生研株式会社）、そのほかの項目については TBA-60R 用テストワコー（和光純薬株式会社）の試薬を用いて、自動化学分析装置 TBA-60R（東芝メディカル株式会社）により実施した。なお、コリンエステラーゼ活性の測定にはアセチルチオコリンを基質として用いた。測定項目、略称、測定法、および単位を Table 1 に示す。各測定項目について、それぞれの週齢ごとに雌雄別の平均値および標準偏差を求めた（Table 2, 3）。なお雌雄の測定値における有意差検定は、*F* 検定で分散分析を行い、分散が一樣な場合は Student の *t* 検定、分散が一樣でない場合は Cochran-Cox の検定を行った。

成 績

1. 酵素 (Fig. 1)

AST 活性は雌雄ともに成長にともなって徐々に低下した。ALT 活性は、雄はほとんど変動を示さなかったが、雌は 15 週齢以降わずかに上昇する傾向が認めら

Table 1. Item, abbreviation, method and unit of blood chemistry examined

Item	Abbreviation	Method	Unit
Asparate aminotransferase	AST	UV(JCSS)method	IU//
Alanine aminotransferase	ALT	UV(JCSS)method	IU//
Lactate dehydrogenase	LD	Wroblewski-La Due's method	IU//
Alkaline phosphatase	ALP	PNPP method	IU//
Cholinesterase	ChE	DTNB method	IU//
Creatine phosphokinase	CPK	UV(GSCC)method	IU//
Total protein	TP	Biuret method	g/dl
Albumin	ALB	BCG method	g/dl
Glucose	Glu	Glucokinase/G-6-PDH method	mg/dl
Total cholesterol	T-Cho	COD/DAOS method	mg/dl
Triglyceride	TG	GPO/DAOS method	mg/dl
HDL-cholesterol	H-Cho	COD/DAOS method	mg/dl
LDL-cholesterol	L-Cho	COD/DAOS method	mg/dl
Phospholipid	PL	PL-D method	mg/dl
β -lipoprotein	β -Lp	Heparin-Ca method	mg/dl
Non-esterified fatty acid	NEFA	ACS/POD method	mg/dl
Urea nitrogen	UN	Urease/GIDH method	mg/dl
Creatinine	CRE	Jaffés method	mg/dl
Direct bilirubin	D-Bil	Alkariazobilirubin method	mg/dl
Total bilirubin	T-Bil	Alkariazobilirubin method	mg/dl
Uric acid	UA	Uricase/POD method	mg/dl
Inorganic phosphorus	IP	Molybdenum blue method	mg/dl
Calcium	Ca	OCPC method	mg/dl
Serum iron	Fe	Basophenanthroline method	μ g/dl
Sodium	Na	Ion selective electrode method	mEq//
Potassium	K	Ion selective electrode method	mEq//
Chloride	Cl	Ion selective electrode method	mEq//

れた。AST, ALT活性ともに週齢が進むにつれてデータのばらつきが大きくなった。LDH活性は雌雄ともに各週齢でばらつきが大きく、明確な変動傾向は認められなかった。ALP活性は成長にともなって急速に低下し、17週齢ないし21週齢で一定の値となった。また各週齢で雄のほうが雌より高値であった。ChE活性は雄では加齢にともなう変化は認められなかったが、雌では13週齢まで急増、そののちも漸増する結果が得られた。そのため若齢期を除き、雌のほうが雄に比べ著しく高値を示した。また雄ではばらつきがほとんど認められなかったのに対し、雌では加齢にともなって個体差が大きくなった。CPK活性は雌雄とも15週齢まで急速に低下し、その後も緩やかに低下し続けた。

2. 蛋白および糖 (Fig. 2)

TPは雌雄ともに緩やかな増加傾向を示した。ALBは雄がほぼ一定、雌は軽微な増加傾向を示した。Gluは雄で21週齢まで増加傾向が認められたが、そののち減少した。雌は緩やかな増加傾向を示した。

3. 脂質 (Fig. 3-1~3-2)

血清脂質のうちT-Cho, TGおよびL-Choは雌雄とも10週齢まで減少傾向を示したのち増加に転じた。いずれも週齢が進むにつれて個体差が大きくなった。H-Choは雌雄ともに不規則な増減を繰り返し、一定の傾向は得られなかった。PLは雄ではほぼ一定の値で

あったが、雌では成長にともなう増加が見られた。そのため15週齢以降、雌のほうが高値を示した。 β -Lpの測定値は雌雄ともに6週齢から10週齢にかけて減少傾向を示したのち、それ以降は増加した。NEFAは雄で6週齢から7週齢にかけて減少した後、多少の増減を繰り返しながら緩やかな減少傾向を示した。雌では6週齢から7週齢にかけて減少したが、以後は緩やかな増加傾向を示した。

4. 生体成分代謝物 (Fig. 4)

UNは雌雄ともに多少の増減がみられたが、各週齢で大きな差は認められなかった。CREは雄が10週齢まで急激に増加し、21週齢までわずかな増加傾向を示したのち減少した。雌も10週齢まで急激に増加したのち、25週齢まではわずかな増加傾向であったが、30週齢で減少した。D-BilおよびT-Bilは雌雄とも成長にともなって増加し、個体差も大きくなった。UAは雌雄ともに各週齢で個体差が大きく増減を繰り返し、一定の傾向は認められなかった。UN, CRE, D-BilおよびT-Bilは、いずれの週齢でも雄よりも雌のほうが高値を示した。

5. 電解質 (Fig. 5)

IPは雌雄ともに17週齢まで減少し、それ以降はほぼ一定の値を示した。雌より雄のほうがやや高値であった。Feは雌雄ともに増減および個体差が大きく、一定の傾向は認められなかったが、その値は雌のほうが高値であった。CaおよびNaは雌雄ともほぼ同値で変動もほとんどなかった。Kは雌雄ともに増減を繰り返し、一定の傾向はみられなかった。またClは雌のほうがやや高い値を示したが、雌雄ともに変動がなく、ほぼ一定の値を維持していた。

Fig. 1. Age-related changes of enzyme activities. Open square (□); males, solid circle (●); female. Each vertical bar shows mean $\pm$ S.D. Abscissa indicates the weeks of age.

Fig. 2. Age-related changes of concentration of total protein, albumin and glucose. Open square (□); males, solid circle (●); female. Each vertical bar shows mean $\pm$ S.D. Abscissa indicates the weeks of age.

Fig. 3-1. Age-related changes of lipid concentrations. Open square (□); males, solid circle (●); female. Each vertical bar shows mean ± S.D. Abscissa indicates the weeks of age.

Fig. 3-2. Age-related changes of lipid concentrations. Open square (□); males, solid circle (●); female. Each vertical bar shows mean ± S.D. Abscissa indicates the weeks of age.

Fig. 4. Age-related changes of non-protein nitrogen concentrations. Open square (□); males, solid circle (●); female. Each vertical bar shows mean ± S.D. Abscissa indicates the weeks of age.

Fig. 5. Age-related changes of electrolyte concentrations. Open square (□); males, solid circle (●); female. Each vertical bar shows mean ± S.D. Abscissa indicates the weeks of age.

Table 2. Blood chemical values in male rats

Weeks of age No. of animals(Unit)	6		7		8		10		13		15		17		21		25		30	
	6		12		12		12		12		12		24		18		12		6	
AST (IU/l)	83.8 ± 4.2*		79.3 ± 7.4		76.9 ± 7.2		74.4 ± 9.1*		70.5 ± 9.7*		69.1 ± 7.3*		67.1 ± 6.2		63.0 ± 5.5		65.8 ± 8.3		63.5 ± 10.4	
ALT (IU/l)	31.2 ± 1.7		26.9 ± 3.8*		28.3 ± 3.7*		31.9 ± 5.3		31.1 ± 4.4**		31.2 ± 5.0*		31.8 ± 5.5		31.9 ± 5.1		33.0 ± 5.3		35.7 ± 7.2	
LD (IU/l)	87 ± 8		125 ± 14		82 ± 18		90 ± 32		81 ± 17		81 ± 15		122 ± 53*		84 ± 25*		129 ± 58		100 ± 14*	
ALP (IU/l)	675 ± 82*		798 ± 130**		635 ± 142*		557 ± 97**		307 ± 54**		286 ± 50**		232 ± 48**		225 ± 37**		237 ± 33**		216 ± 42*	
ChE (IU/l)	522 ± 70**		489 ± 79**		399 ± 91**		371 ± 11**		377 ± 75**		360 ± 60**		408 ± 99**		450 ± 109**		464 ± 100**		417 ± 61*	
CPK (IU/l)	207 ± 18*		198 ± 21*		165 ± 18**		131 ± 16*		101 ± 12**		89 ± 15*		93 ± 21		77 ± 13		82 ± 15		72 ± 11**	
TP (g/dl)	5.0 ± 0.1*		5.6 ± 0.2		5.8 ± 0.2		5.9 ± 0.3		6.1 ± 0.3*		6.2 ± 0.3*		6.3 ± 0.3		6.7 ± 0.5		6.6 ± 0.3**		6.3 ± 0.2	
ALB (g/dl)	3.6 ± 0.1		4.0 ± 0.1*		3.9 ± 0.2		3.7 ± 0.3*		3.9 ± 0.2*		3.9 ± 0.1**		3.8 ± 0.1**		4.0 ± 0.2**		4.0 ± 0.2**		3.8 ± 0.2*	
Glu (mg/dl)	102 ± 6		122 ± 31		133 ± 20*		142 ± 16		160 ± 28*		170 ± 25*		157 ± 23*		200 ± 25**		182 ± 16**		160 ± 9	
T-Chol (mg/dl)	73 ± 12		69 ± 6*		54 ± 6		51 ± 11		61 ± 10		61 ± 16		59 ± 15		70 ± 13		76 ± 13		80 ± 13	
TG (mg/dl)	107 ± 21*		89 ± 25		82 ± 24*		73 ± 33		112 ± 50		100 ± 49		104 ± 41		141 ± 47		166 ± 49		153 ± 82	
H-Chol (mg/dl)	26.7 ± 2.2		34.7 ± 4.1		28.1 ± 2.2*		32.7 ± 12.1		32.2 ± 5.6		34.3 ± 5.8*		30.0 ± 9.1		35.9 ± 8.0		37.4 ± 5.7*		37.8 ± 6.5	
L-Chol (mg/dl)	36.9 ± 10.3		26.4 ± 3.4		20.1 ± 5.1		18.6 ± 5.1		20.7 ± 6.1		18.0 ± 3.6*		21.4 ± 12.8		24.6 ± 8.8		26.3 ± 12.3		32.3 ± 8.2	
PL (mg/dl)	110 ± 15		110 ± 8		95 ± 7**		87 ± 19*		107 ± 13**		100 ± 19**		98 ± 19**		113 ± 17**		126 ± 16*		126 ± 16*	
β-Lp (mg/dl)	192 ± 59		145 ± 52		153 ± 41**		127 ± 69*		175 ± 72*		174 ± 112		133 ± 71		256 ± 100		273 ± 129		245 ± 173	
NEFA (mg/dl)	1254 ± 119*		762 ± 313		747 ± 160*		799 ± 253		682 ± 135**		715 ± 192*		755 ± 185**		501 ± 108**		639 ± 96**		649 ± 136**	
UN (mg/dl)	13.5 ± 1.2*		11.8 ± 1.9*		16.6 ± 4.4		15.3 ± 1.6**		14.9 ± 1.8**		16.4 ± 1.8*		16.1 ± 2.6**		15.4 ± 1.8*		15.2 ± 1.5**		14.8 ± 1.9*	
CRE (mg/dl)	0.29 ± 0.03		0.35 ± 0.02*		0.43 ± 0.08		0.46 ± 0.04*		0.43 ± 0.07**		0.49 ± 0.07*		0.48 ± 0.07		0.54 ± 0.04*		0.50 ± 0.05**		0.42 ± 0.03	
D-Bil (mg/dl)	0.05 ± 0.00		0.05 ± 0.01		0.04 ± 0.01*		0.04 ± 0.01*		0.05 ± 0.01**		0.04 ± 0.01**		0.05 ± 0.01*		0.06 ± 0.01*		0.06 ± 0.02*		0.06 ± 0.01*	
T-Bil (mg/dl)	0.06 ± 0.00		0.06 ± 0.01		0.05 ± 0.01*		0.05 ± 0.02*		0.07 ± 0.02**		0.07 ± 0.02**		0.07 ± 0.02**		0.08 ± 0.02**		0.09 ± 0.02*		0.09 ± 0.01*	
UA (mg/dl)	0.82 ± 0.08		1.72 ± 0.41		1.53 ± 0.48		1.13 ± 0.63		1.08 ± 0.49		1.45 ± 0.94		1.36 ± 1.06		2.41 ± 0.70*		1.83 ± 0.69		1.08 ± 0.31	
IP (mg/dl)	9.0 ± 0.4**		10.1 ± 0.9**		9.8 ± 0.8*		8.5 ± 0.9**		7.1 ± 0.9**		6.8 ± 0.9*		6.3 ± 0.7**		6.6 ± 0.5**		6.4 ± 0.8**		5.5 ± 0.4*	
Ca (mg/dl)	8.3 ± 0.2		9.0 ± 0.3		9.0 ± 0.3		8.7 ± 0.4		8.7 ± 0.4		8.6 ± 0.3		8.5 ± 0.4		9.1 ± 0.3		8.8 ± 0.2*		8.6 ± 0.1	
Fe (É g/dl)	125 ± 75*		115 ± 52*		136 ± 97*		168 ± 57*		184 ± 56*		159 ± 29**		133 ± 36**		133 ± 29**		158 ± 22**		134 ± 37**	
Na (mEq/l)	138.7 ± 1.0		140.5 ± 1.4		141.2 ± 1.2		139.9 ± 1.4		139.3 ± 0.5*		139.6 ± 0.9		140.4 ± 1.3		139.7 ± 1.4		139.2 ± 1.4		140.5 ± 0.8*	
K (mEq/l)	4.7 ± 0.3		5.7 ± 0.7		5.8 ± 0.6		5.0 ± 0.8		5.1 ± 1.1		5.4 ± 1.3		5.3 ± 1.4		7.3 ± 0.7**		6.0 ± 1.9		4.3 ± 0.3	
Cl (mEq/l)	102.8 ± 1.2**		103.8 ± 1.8**		105.1 ± 1.5*		105.3 ± 1.5**		104.6 ± 1.6*		103.8 ± 1.3**		105.3 ± 1.9**		104.3 ± 1.6**		103.6 ± 1.8**		105.8 ± 1.2	

Each value represents mean ± S.D. Significant difference between males and females on the same age; *: p<0.05, **: p<0.01

Table 3. Blood chemical values in female rats

Weeks of age	No. of animals (Unit)	6		7		8		10		13		15		17		21		25		30	
		6		12		12		12		12		12		18		18		12		6	
AST (IU/l)	72.8 ± 4.4*	75.6 ± 8.0		73.5 ± 8.5		65.4 ± 8.7*		62.9 ± 5.9*		60.1 ± 6.3*		64.6 ± 10.4		65.3 ± 15.1		68.7 ± 25.5		63.5 ± 15.4		63.5 ± 15.4	
ALT (IU/l)	26.0 ± 4.9	21.6 ± 3.3*		23.8 ± 5.2*		24.9 ± 3.3		23.8 ± 3.8**		24.0 ± 5.1*		28.4 ± 7.3		31.1 ± 9.9		31.4 ± 17.7		35.8 ± 13.9		35.8 ± 13.9	
LD (IU/l)	110 ± 22	110 ± 25		102 ± 29		118 ± 61		86 ± 20		82 ± 17		86 ± 48*		116 ± 40*		137 ± 58		67 ± 14*		67 ± 14*	
ALP (IU/l)	473 ± 97*	445 ± 95**		447 ± 97*		288 ± 60**		177 ± 29**		163 ± 43**		132 ± 32**		106 ± 34**		85 ± 28**		108 ± 48*		108 ± 48*	
ChE (IU/l)	867 ± 137**	1200 ± 352**		1509 ± 507**		1720 ± 690**		2417 ± 584**		2360 ± 8.2**		2651 ± 783**		2627 ± 783**		2765 ± 859**		2906 ± 950*		2906 ± 950*	
CPK (IU/l)	178 ± 23*	168 ± 18*		117 ± 18**		109 ± 22*		80 ± 8**		71 ± 9*		77 ± 23		68 ± 18		70 ± 18		52 ± 8**		52 ± 8**	
TP (g/dl)	5.3 ± 0.1*	5.8 ± 0.3		5.9 ± 0.2		6.2 ± 0.4		6.6 ± 0.3*		6.7 ± 0.4*		6.5 ± 0.6		7.1 ± 0.5		7.3 ± 0.6**		6.7 ± 0.6		6.7 ± 0.6	
ALB (g/dl)	3.7 ± 0.3	4.2 ± 0.2*		4.1 ± 0.2*		4.2 ± 0.3*		4.6 ± 0.4*		4.5 ± 0.4**		4.5 ± 0.4**		4.7 ± 0.5**		5.0 ± 0.5**		4.7 ± 0.4*		4.7 ± 0.4*	
Glu (mg/dl)	108 ± 8	117 ± 19		117 ± 13*		131 ± 10		130 ± 12*		145 ± 21*		133 ± 18*		144 ± 14**		152 ± 16**		148 ± 13		148 ± 13	
T-Chol (mg/dl)	63 ± 8	61 ± 14*		64 ± 12		54 ± 9		64 ± 9		69 ± 12		66 ± 11		76 ± 18		88 ± 33		81 ± 17		81 ± 17	
TG (mg/dl)	82 ± 18*	78 ± 35		60 ± 33*		54 ± 21		83 ± 25		111 ± 52		128 ± 108		167 ± 75		249 ± 178		265 ± 110		265 ± 110	
H-Chol (mg/dl)	26.7 ± 4.2	34.7 ± 4.8		35.9 ± 8.8*		37.7 ± 7.1		37.1 ± 6.3		43.1 ± 9.4*		30.9 ± 8.7		41.1 ± 7.8		46.8 ± 13.9*		37.3 ± 11.9		37.3 ± 11.9	
L-Chol (mg/dl)	31.9 ± 5.4	23.4 ± 8.6		27.3 ± 10.8		18.6 ± 4.9		23.8 ± 7.4		25.0 ± 9.2*		24.6 ± 9.1		24.6 ± 8.8		39.2 ± 18.8		37.8 ± 8.1		37.8 ± 8.1	
PL (mg/dl)	111 ± 11	121 ± 21		127 ± 19**		111 ± 21*		136 ± 17**		149 ± 17**		142 ± 26**		166 ± 36**		191 ± 60*		187 ± 32*		187 ± 32*	
β-Lp (mg/dl)	137 ± 35	104 ± 55		62 ± 57**		54 ± 38*		98 ± 45*		163 ± 120		104 ± 54		189 ± 135		442 ± 395		424 ± 210		424 ± 210	
NEFA (mg/dl)	1026 ± 220*	802 ± 242		905 ± 148*		969 ± 266		932 ± 139**		1028 ± 197*		1107 ± 192**		1016 ± 198**		1117 ± 170**		1137 ± 105**		1137 ± 105**	
UN (mg/dl)	18.5 ± 2.4*	16.4 ± 4.0*		18.9 ± 3.6		21.3 ± 3.6**		22.2 ± 2.9**		21.8 ± 5.1*		19.7 ± 2.1**		18.7 ± 4.2*		21.0 ± 3.5**		19.0 ± 2.5*		19.0 ± 2.5*	
CRE (mg/dl)	0.31 ± 0.01	0.41 ± 0.04*		0.45 ± 0.06		0.54 ± 0.10*		0.57 ± 0.03**		0.56 ± 0.05*		0.53 ± 0.07		0.59 ± 0.09*		0.61 ± 0.06**		0.45 ± 0.05		0.45 ± 0.05	
D-Bil (mg/dl)	0.05 ± 0.01	0.05 ± 0.01		0.05 ± 0.01*		0.05 ± 0.02*		0.07 ± 0.01**		0.07 ± 0.01**		0.08 ± 0.04*		0.09 ± 0.03*		0.12 ± 0.08*		0.10 ± 0.03*		0.10 ± 0.03*	
T-Bil (mg/dl)	0.06 ± 0.01	0.07 ± 0.01		0.07 ± 0.01		0.07 ± 0.02*		0.11 ± 0.02**		0.10 ± 0.02**		0.12 ± 0.03**		0.12 ± 0.03**		0.16 ± 0.08*		0.16 ± 0.08*		0.16 ± 0.08*	
UA (mg/dl)	0.78 ± 0.08	1.41 ± 0.35		1.43 ± 0.39		0.90 ± 0.64		1.27 ± 0.65		1.52 ± 1.06		1.00 ± 0.87		1.53 ± 0.93*		1.83 ± 0.57		0.87 ± 0.40		0.87 ± 0.40	
IP (mg/dl)	7.8 ± 0.2**	8.5 ± 0.8**		8.5 ± 1.0*		6.9 ± 0.8**		5.7 ± 0.7**		5.3 ± 1.0*		4.7 ± 0.7**		4.5 ± 0.9**		4.6 ± 0.9**		4.5 ± 0.6*		4.5 ± 0.6*	
Ca (mg/dl)	8.4 ± 0.2	8.8 ± 0.2		8.9 ± 0.3		8.8 ± 0.3		8.8 ± 0.6		8.7 ± 0.3		8.6 ± 0.4		8.9 ± 0.4		9.1 ± 0.4*		8.7 ± 0.3		8.7 ± 0.3	
Fe (μg/dl)	287 ± 76*	215 ± 101*		244 ± 83*		238 ± 60*		280 ± 88*		235 ± 90*		313 ± 65**		265 ± 77**		267 ± 74**		306 ± 49**		306 ± 49**	
Na (mEq/l)	138.3 ± 1.2	140.0 ± 1.0		140.3 ± 1.6		139.5 ± 0.8		138.7 ± 0.7*		139.2 ± 1.2		139.6 ± 1.4		140.1 ± 1.6		139.3 ± 1.5		136.8 ± 3.7*		136.8 ± 3.7*	
K (mEq/l)	4.6 ± 0.1	5.4 ± 0.5		5.5 ± 0.9		4.4 ± 0.5		5.1 ± 0.9		4.8 ± 1.0		4.4 ± 0.9		4.8 ± 1.4**		5.2 ± 1.3		4.6 ± 1.8		4.6 ± 1.8	
Cl (mEq/l)	106.2 ± 1.6**	107.0 ± 1.3**		107.3 ± 2.3*		108.6 ± 1.1**		107.5 ± 2.0*		107.4 ± 1.6**		109.1 ± 2.3**		108.3 ± 2.3**		107.6 ± 2.4**		107.0 ± 4.1		107.0 ± 4.1	

Each value represents mean ± S.D. Significant difference between males and females on the same age; *: p<0.05, **: p<0.01

考 察

SD系ラットの雌雄における血液化学的検査値の加齢変化について検討した結果、成長にともなう変動傾向が多く項目に認められた。加齢にともない増加傾向を示したのものとして、TP、ALB（雌）、Glu、T-Chol、TG、PL（雌）、 β -Lp、ChE（雌）、ALT（雌）、CRE、D-BilおよびT-Bilがあった。TPの増加は、6週齢から15週齢までは明瞭であったが、以後は漸増傾向を示した。血清中の蛋白成分はおもに肝臓で産生されており、肝機能が成熟するにつれて蛋白の産生量が増加しTPが増加したものと思われる。ただし、KozmaのLONG-EVANSラットの報告[5]では週齢による差は認められないとされており、系統による違いがあるものと考えられた。ALB（雌）の増加傾向についても同様な理由が考えられる。Gluは10週齢まで急激な増加を示し、その後も漸増傾向にあり、石橋の報告[1]と同様な結果となった。T-CholについてFrölke[2]は成長にともなう顕著な低下傾向を示すとしているが、我々の実験成績では雌雄とも10週齢までは減少傾向を示し、そののち増加した。T-Chol以外の血清脂質でも同様な傾向が認められTG、L-Cholおよび β -Lpなどでも若齢で減少したのち増加するといった変動が観察された。血清酵素であるChEは以前より加齢による変動の研究がなされており、いくつかの報告がある。そのうち長瀬[11]や松本[6]および平田[4]の報告によると、性差が著しく、雄の活性値の変動はほとんどないが、雌の活性は加齢にともない急激に上昇している。今回の実験でも雌のみの急増が確認され、同様の結果となった。このChE活性の雌雄差は性成熟が始まる6週齢より顕著になるため、性ホルモンにより支配されていると思われる[6, 8, 11]。松本[8]の報告によれば、成熟雌ラットの卵巣を摘出すると経日的にChE活性は低下し、成熟雄ラットの精巣を摘出するとChE活性は上昇することから、estrogenはChEの合成を促進し、androgenはChE合成系に拮抗的に作用していると考えられている。また我々の実験では基質にラットで高い活性を示すAcetylthiocholine[8]を用いたが、測定に用いる基質の違いにより活性が異なる[6, 7, 8, 13]ともいわれており、今後も検討が必要である。細胞逸脱酵素の一つであるALTは、雌で加齢にともなうごく軽度な上昇傾向が認められた。ほかの報告ではSD系ラットに変動なし[5]、加齢により著明に低下[15]などと報告しており、今回の結果とは異なった。そのほかCREについて、Kozma[5]は週齢による差はないとしているが、今回の実験では雌雄どちらもほぼ13週齢までは急増し、その後25週齢

くらいから減少傾向が観察された。対象とする週齢によっても結果は異なるものと考えられる。また、T-BilおよびD-Bilは雌雄とも加齢にともない漸増したが、その増加の幅は雌のほうが大きかった。T-Bil、D-Bilの加齢変化についての報告はない。

加齢にともない減少傾向を示したものは、AST、ALP、IPおよびCPKであった。ASTは雌雄ともに漸減し、雄は21週齢、雌は13週齢でほぼ一定の値に達すると推察された。Mitruka[9]およびKozma[5]は加齢によりやや上昇する傾向があるとし、またFrölke[2]はやや減少すると述べているように、ASTについては一致した報告がない。ALPはすでに多くの報告[1, 10, 12]があり、成長にともなうその活性が急激に低下することが知られている。我々の実験でも同様な結果が得られ、血清中の活性は20週齢くらいまで顕著に低下した。またIPも雌雄ともに6週齢から7週齢にかけて増加したのち、17週齢くらいまで顕著な減少を示し、これまでの報告[1, 2, 14, 18]と一致した。ラットのALPは小腸、骨、肝、腎など多くの臓器に分布しており、幼若期に高値を示す理由は、成長期に骨由来のALPが増加するためとされている。また成長期におけるIPの高値に関しても同様に骨成長にともなうものであると考えられている。CPKは友田[16]によると、一般に幼若動物ほど活性が高く、成熟動物ではほぼ一定の値を示すとされているが、Matsuzawa[17]の報告にはラット、イヌおよびサルいずれの動物においても、性差および週齢差は認められないとしている。今回我々は、SD系ラットのCPKの週齢変化を詳細に調べ、ALPやIPと同様に、若齢期に活性が高く、成長にともない活性が著明に低下することを確認した。CPKは骨格筋に多い酵素であるので、若齢期の高活性は成長期における骨格筋の発達に関係しているものと思われる。

加齢による影響を示さなかった項目は、LDH、UN、UA、Fe、Ca、Na、K、Clおよび雄におけるChEであった。これらのうち、各週齢の値が一定で変化のなかった項目はCa、Na、Cl、ChE（雄）、ALT（雄）およびALB（雄）であり、個体差が大きく変動に一定の傾向が認められなかった項目は、LDH、UN、UA、FeおよびKであった。

血液化学的検査値の性差に関して検討したところ、いくつかの項目で有意な雌雄差が認められた。雄が雌よりほとんどの週齢で有意に高値を示したものは、ALP、CPK、Glu、IPであり、反対に雌が雄よりほとんどの週齢で有意に高値を示したものは、ChE、ALB、D-Bil、T-Bil、UN、Fe、PLおよびNEFAであった。また、軽度な性差がAST、ALT、TP、CREに観察された。このうちASTとALTは雄が高く、TPとCREは雌

が高い傾向を示した。CaとNaでは性差が全くみられず、T-ChoとClでも性差がほとんどみられなかった。そのほかの項目では性差の有無を確認できなかった。血液化学的検査値の雌雄差に関して、ラットやそれ以外の動物においても報告されているが、不明瞭な項目あるいは検討が不十分な項目が多い。一般的な知見ではALP、Glu、TGなどは雄が高く、ChE、PLは雌のほうが高いとされている [3]。今回の検討では、TGにおける雌雄差については不明瞭であり、異なった所見を示したが、ALP、Glu、ChE、PLの4項目では他と一致した結果が得られた。上記以外の項目についてはラットの系統や週齢により性差発現の様子が異なるものと思われた。さらに、SD系ラットのみでの検討結果を論じた報告 [18] と今回の実験結果とを比較しても、数種類の項目で違いがみられたことから、動物の血液化学的検査値の性差は、動物種あるいは系統の違いのほか、検査方法の違いによっても、その傾向が異なってくるもの [13] と考えられた。

今回の実験結果は、これまで報告されてきたラットにおける血液化学的検査値の成長にともなう変動や性差についての内容と、項目によっては異なるものとなった。また報告がなされていなかったH-Cho、L-Cho、 β -Lp、NEFA、T-BilおよびD-Bilなどの項目については新しい知見を得ることができた。これにより当施設における各週齢での背景値範囲が得られ、性差、個体差の有無や成長にともなう各血清成分の変遷を把握することができた。今後も多施設において同様の検索がなされることにより、ラットの血液化学的検査値における系統差、週齢差、および性差に関する情報がより確実なものになっていくことが期待される。

要 約

正常ラットの血液化学的検査値の性差および加齢変化を調べるため、SD系ラットの雌雄を用いて測定頻度の高い27項目について6週齢から30週齢まで検討した。その結果、加齢にともない増加傾向が認められたものはTP、ALB (雌)、Glu、T-Cho、TG、PL (雌)、 β -Lp、ChE (雌)、ALT (雌)、CRE、D-BilおよびT-Bilの12項目、減少傾向が認められたものはAST、ALP、CPKおよびIPの4項目であった。また測定した週齢においてほぼ一定の値を示し、加齢変化が全くみられなかったものとしてCa、Na、Clの3項目および雄のALT、ChE、ALBの3項目であった。雌が雄より高値を示したものはChE、ALB、PL、NEFA、UN、D-Bil、T-BilおよびFeの8項目であった。Ca、Na、ClおよびT-Choには性差がなかった。

文 献

- [1] 石橋正彦・高橋寿太郎・菅原七郎・安田泰久 (1984). 血液. 実験動物学ラット. pp.90-103, 講談社サイエンティフィック, 東京.
- [2] Frölke, Von W., Guénard, J., Knappen, F., Weisse, I., Köllmer, H., und Stötzer, H. (1974). Blutwerte der ratte in abhängigkeit von alter und geschlecht. *Arzneim. Forsch. Drug. Res.*, **24**, 1262-1266.
- [3] 秦 茂哉・上野都代子 (1981). 超遠心による血清リポ蛋白LDLとHDLの分離定量法. 臨床検査, **23**, 729-733.
- [4] 平田真理子・一戸一晃・中西悦子・鈴木幸子・海上智・谷本義文 (1986). ヒトおよび動物血清コリンエステラーゼ活性の比較. 臨床化学, **15**, 353-359.
- [5] Kozma, C.K., Weisbroth, S.H., Stratman, S.L., and Conejeros, M. (1969). Normal biological values for Long-Evans rat. *Lab. Anim. Care*, **19**, 746-755.
- [6] 松本一彦・渡辺秀之・星野和夫 (1979). 実験動物における血清cholinesteraseの基質特異性. 医学のあゆみ, **109**, 672-674.
- [7] 松本一彦 (1983). 臨床化学所見の評価. トキシコロジーフォーラム, **6**, 690-699.
- [8] 松本一彦 (1986). 基質特異性から見た血清コリンエステラーゼの動物種差, 性差, 年齢差について. 生態化学, **8**, 25-30.
- [9] Mitruka, B.M., Rawnsley, H.M., and Vadehara, B.V. (1977). Clinical biochemical and hematological reference values in normal experimental animals. pp.121-125, Masson Publishing USA Inc., New York.
- [10] 長瀬すみ (1976). 実験動物の臨床生化学データ. 病理組織像との関連, pp. 8-40, ソフトサイエンス社, 東京.
- [11] 長瀬すみ (1982). 実験動物(主としてラット)の臨床生化学をめぐる問題. 癌と化学療法, **9**, 1293-1311.
- [12] Nakaue, H.S., Dost, F.N., and Buhler, D.R. (1973). Studies on the toxicity of hexachlorophene in the rat. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **24**, 239-249.
- [13] Sakaguti, K., Akahori, F., Kohzaki, R., and Masaoka, T. (1987). Serum cholinesterase isoenzyme pattern and cholinesterase activity in Wistar rats of different sex and age. 生物物理化学, **31**, 1-5.
- [14] 田嶋嘉雄 [監修] (1989). 実験動物の生物学的特性データ. pp.159-166, ソフトサイエンス社, 東京.
- [15] 谷本義文 (1989). 実験動物の血液・尿生化学. pp.4-5, ソフトサイエンス社, 東京.
- [16] 友田 勇 (1990). クレアチンキナーゼ. 臨床血液生化学検査I, pp.241-256, 学窓社, 東京.
- [17] Matsuzawa, T., Nomura, M., and Unno, T. (1993). Clinical pathology reference ranges of laboratory animals. *J. Vet. Med. Sci.*, **55**, 351-362.
- [18] Wolford, S.T. (1987). Age related changes in serum chemistry and hematology values in normal Sprague-Dawley rats. *Fund. Appl. Toxicol.*, **8**, 80-88.