

【病 理 部】

1. 老化促進モデルマウス（SAM）の生態と学習におよぼす放射線の影響

1. はじめに

竹田（京都大学胸部疾患研究所）により開発された老化促進モデルマウス（SAM：Senescence Accelerated Mouse）¹⁾は AKR マウスの兄妹交配により得られた種で、ヒトの正常老化の貴重なモデルとして注目されている。我々は竹田教授より分与を受けた3系統（武田薬品中央研究所 SPF；P/1：F53；P/8：F61；R/1：F55）を継代維持し、放射線の晩発効果の研究を続けている。放射線が加齢を促進するか否かについては、いまだ明解な答えはない。老化促進モデルマウスを用いて、放射線が加齢に与える影響について、その学習障害および病理組織学的な観点より検討を加えた。

2. 材料および方法

① SAMの3系統（P/1；P/8；R/1：male）を用いた。② 金戸ら²⁾の一試行性受動的回避学習法による学習・記憶の検定に従って step-down latency（SDL）を最高180秒まで求め、受動的回避学習機能の指標として検討した。③ X線発生装置を用い、生後8週齢で4Gyの全身単一照射を行った。④ 屠殺は10ヶ月齢で、ネブタール麻酔下2.5%グルタールにて灌流、電顕的・光顕的試料とし、形態計測的に検討した。

3. 結果および考察

① 飼育は当動物実験施設内で行われた。寿命は既報のものよりやや長かった。すなわち

P系の平均が9.7ヶ月とされているがP/1は83.3%、P/8は81.8%が10ヶ月以上生存した。仔の数は大半が4～7匹だが、まれには10匹を越えるものもいた。R/1のF3は、やや仔の数が少なかった。生存日数や出生仔数に関する統計学的検討をするにはまだ継代数が不十分と思われた。② 学習・記憶の検定を行うと、R系のSDLの平均は173.6秒であり、180秒以上は7匹中6匹であった。P/1ではSDLの平均が62.4秒であり、P/8では52.9秒であって、明らかにR系に比しP系が短く、両者間に有意の差が認められた（図1）。これらの学習に関してはP系でも個体によっては1ヶ月後にも憶えている事から、その学習障害は保持の障害よりは、獲得障害と考えられた。P/1とP/8のSDL間には有意の差は認めなかった。一般にP/8は受動的回避学習能の著明な障害がみられ、アミロイド沈着は軽度であることが知られている。一方P/1はアミロイドの沈着は良く知られているが、著明な学習障害については記載が少ない。③ 放射線照射群におけるSDLは、今のところP/1の7ヶ月群についてしか十分な検討が出来てない。その結果では照射群P/1の10匹全部が60秒以内でstep-downし、平均SDLは29.6秒であって、上記対照群のP/1（62.4秒）に比し統計学的に有意に短かった。しかし、今回のP/1、P/8の著明な学習障害のデータは、step-downによる一試行性受動的回避学習法のみでの結果であり、step-through法や、その他の方法による検討が今後必要である。

④ 放射線照射群の体重は R 系, P 系共に对照群より明らかに軽量であった (図 2)。寿命に関しては P / 1 の对照群で 7 ~ 8 ヶ月頃に, P / 8 の对照群で 5 ~ 6 ヶ月頃に死亡する例もあったが, ほとんどが 10 ヶ月以上生存した。⑤ 光顕的には P / 8 の脳幹部に 5 ミクロン程の PAS 陽性顆粒状構造が集簇してみられた。しかし R / 1, P / 1 には稀にしか見られなかった。また P / 8 の脳幹部や脊髄に空胞ないしは海绵状変化が見られた。光顕的には 3 系統とも照射群と对照群に明らかな差を見いだせなかった。電顕的には脳皮質毛細血管がほぼ横断された像を検討した。内皮細胞内のミトコンドリアの個数と面積, 内皮細胞の面積, 血管壁の厚さなどの計測を画像解析装置で行った。ミトコンドリアはエネルギー代謝に深く関与することが知られており, 加齢に伴う変化がみられることが予想された。しかし, 前頭葉の毛細血管内皮細胞では照射群と对照群との

間に差はみられなかった。P / 8 では照射群の血管壁の肥厚が对照群に比し有意に強く, 放射線が血管透過性なんらかの影響を与えるものと考えられた。

4. 参考文献

- 1) 竹田俊男: 老化促進モデルマウス (SAM) の開発
実験医学 1 : 201-207, 1983
- 2) 金戸 洋: マウスを用いる脳血管障害モデルとこれに対する morphine および naloxone の影響
長崎医学会雑誌 61 : 55-61, 1988

[本研究の一部は第 5 回老化促進モデルマウス (SAM) 研究会 (京都大学: 昭和 63 年 3 月 18 日), 第 6 回九州実験動物研究会 (久留米市: 昭和 63 年 10 月 16 日) にて発表した。]

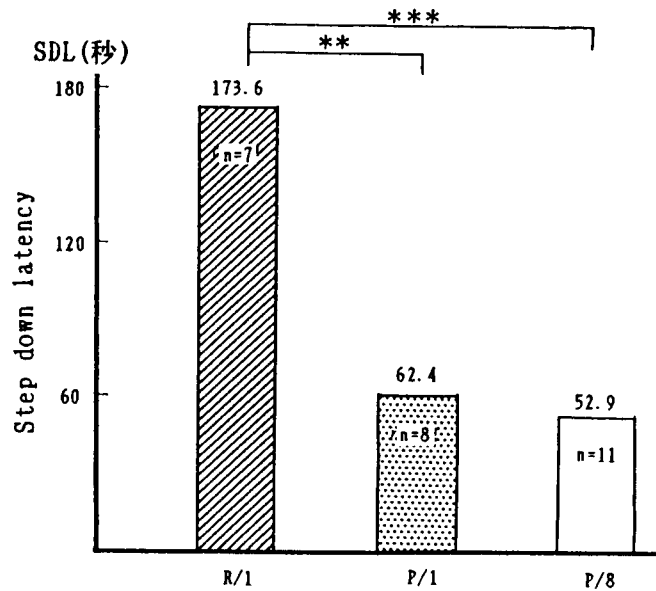


図 1. 一試行性受動的回避学習法による学習機能の検定

SAM R / 1 と SAM P / 1 および, SAM R / 1 と SAM P / 8 には明らかに床へ降りるまでの潜時 (SDL) に差が認められた。

* : $p < 0.01$, ** : $p < 0.001$

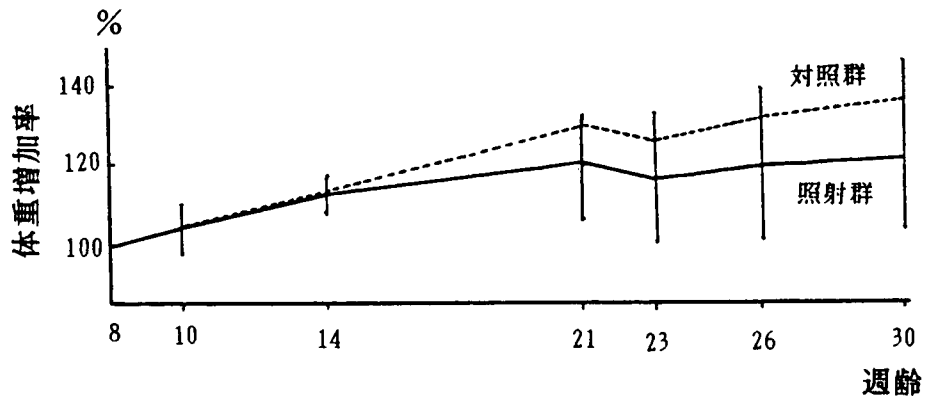


図2. 体重の変動 (SAMP/8)

放射線照射直前の体重を100として、その後の体重変動を見た。14週までは照射群および対照群の間に差を認めないが、その後は照射群の体重上昇率が小さかった。