

1. 資料センター病理部における老化研究の現状報告

① 老化促進モデルマウス (SAM) を中心として

資料センター病理部 西村 美香

老化促進モデルマウス (SAM) は、AKR 系マウスを継代維持するうちに樹立された、通常のマウスに比べ寿命が短く、種々の老化徴候を示す実験動物である。私たちは、1987年6月に京都大学胸部疾患研究所より3系統の分与を受け、兄妹交配によって継代維持している。3系統とは、促進老化を示し学習障害が顕著といわれる SAM-P/8, アミロイドの沈着が特徴的といわれる SAM-P/1, 対照としての SAM-R/1 である。老化促進モデルマウスが老化研究に適しているのかどうかも含め、現在までに得られたデータを示してご意見やご批判を仰ぎ、この実験の今後の方向性を模索したい。

1. 当施設における SAM の生態

① 体重の推移

雌雄とも SAM-R/1 の体重の伸びが著しく、SAM-R/1 と SAM-P/1, -P/8 との間には統計学的に有意な差が認められた。

② 平均寿命

統計処理プログラム SAS を用いて、中央生存時間 (50% Quantiles) を求めた。雄では SAM-P/1 と SAM-P/8 が 55w, SAM-R/1 が 122w であった。雌では傾向として SAM-R/1 > -P/8 > -P/1 の順に寿命が長いことが示された。

③ 学習能力

雄性マウスについて一試行性 step-down 型受動的回避学習実験の手法を用いて、学習能力の検定を行った。4カ月齢では各系統間に差はなかったが、10カ月齢では SAM-R/1 と SAM-P/1, -P/8 の間に統計学的に有意な差を生じ、SAM-P/8 のみならず SAM-P/1 でも学習障害が認められた。

2. 薬物の効果は観察できるか

① 脳内神経伝達物質 (?) に関連した薬剤実験

当帰芍薬散 (TJ-23) は、従来婦人科領域で貧血、更年期障害、不妊症などの治療薬として幅広く用いられてきた漢方薬である。近年、脳内神経伝達物質へも有用な薬理効果を持つことが報告され、痴呆に対する治療薬の可能性が注目されている。この TJ-23 を飼料中に混入して投与したところ、学習能力を測定する方法の一種である Water-Maze 法では影響は見られなかったが、受動的回避学習法では TJ-23 投与群の方が有意に潜時が長くなり、学習能力が高くなったことを示した。同時に自発運動活性や形態学的変化も観察したが顕著な差は認められなかった。

② SOD 活性化に関連した実験

ルイボスティは生体内の SOD を活性化し、老化防止に役立つのではないかと考えられている。薬というよりもお茶として長期に投与し、寿命や病死率におよぼす効果をみる。現在投与中でまとまったデータはまだない。

② 人体材料および放射線障害の観点から

資料センター病理部 井 関 充 及

放射線により加齢が促進するか否かについては、人および動物実験より種々の報告がされてきた。しかし、放射線と加齢促進に関する相関については定説はない。当教室では放射線が加齢促進に働くか否かについて、神経病理学的視点から研究を行なっている。加齢性変化についてを末梢側から形態学的に検討を加え、ついで中枢側へとさらに進めている。

1. リポフスチンの動態

後根神経節細胞では、リポフスチン含有神経細胞の出現頻度は加齢に相関し高くなり、50~60才代でほぼピークとなる。50才代女性の原爆被爆者では対照例に比べ、その頻度はやや高い傾向にあった。また70才代の男性における出現頻度は統計学的に被爆者が有意に高かった。

Wistar系ラットへの照射実験において、3Gy照射群の小脳プルキンエ細胞の胞体内リポフスチンが、対照群に比べ有意に増加していた。これは過酸化脂質が遊離基の作用で増加したものと考えられ、放射線が老化促進に働くものと推察される。

2. 被爆者の神経病理学的加齢研究

老人性痴呆の組織学的特徴は、広義の嗅脳系に著明にあらわれることが知られている。当教室では嗅粘膜およびその嗅覚一次中枢に相当する嗅球、および海馬について検討している。嗅球および海馬、海馬傍回における神経病理学的にみた老人性変化は被爆・非被爆にかかわらず年齢相関を示した。海馬および海馬傍回における老人斑の数は被爆者にやや多いように思われた。

3. SAMを用いた放射線と加齢

老化促進群であるSAM-P/8の脳毛細血管での超微形態学的検討では42週齢マウスでは8週齢マウスに比べ内皮細胞内ミトコンドリアの数および総面積の有意な減少や毛細血管面積に対する内皮細胞面積の比の有意な減少などがみられた。これらの結果はラットなどで報告されている脳毛細血管での加齢性変化と矛盾しない。SAM-P/8を8週齢で全身単一照射をおこない42週齢で脳毛細血管について検討した。その結果では脳毛細血管壁の肥厚および、毛細血管面積に対する内皮細胞面積の比が有意に高くなっていた。これらの結果は生理的な加齢性変化に逆行するものであり、血管透過性に異変を生じることにより加齢を促進する可能性が推測される。

正常老化群SAM-R/1の42週齢マウスの脳毛細血管でも検討したが、SAM-P/8で得られた結果とほぼ同様であった。