

## IV. 長崎におけるSAM(老化促進モデルマウス)の研究

岸 川 正 大

被爆後45年がすでに経過し、直接被爆者の高齢化とそれに伴う疾病が大きくクローズアップされてきている。さらに国内的にも国際的にも高齢化社会の到来に伴う種々の社会的なニーズともあいまって、原爆資料センター病理部でも被爆者の剖検例による疾患特異性の検索に加えて、1986年より動物実験による老化研究をスタートさせた。その使用動物はマウスであるが比較的特殊で、老化促進モデルマウス (SAM) と呼ばれ、市販されている種類ではないものなのでその概略を紹介したい。

### 〈導入のいきさつ〉

アルツハイマー病は高齢化社会における代表的な疾患のひとつである。原爆資料センター病理部ではアルツハイマー病をはじめ、被爆者の脳神経系の老人性変化を過去10年ほど検索していた。しかし人間の場合は個々の症例に関する正確な被爆線量の推定が非常に困難なことから、各個人における食生活を含めた生活環境の相違が老化や疾病の発現に無関係ではないように思えた。そこで、比較的同一な環境下でのデータを分析出来るということから、1986年に動物を使用して放射線を照射した研究をスタートさせた。ところがウイスターラットの1匹の値段は思ったよりも高価で、しかも老化して死ぬまでは2～3年も待たなければならない。安価で決着が早くつく動物はいないかと思っていた頃に、1987年春の日本病理学会総会が開催された。

老化に関する演題で、京都大学結核胸部疾

患研究所病理部(現:胸部疾患研究所環境生態学部門老化生物学分野)からの老化促進モデルマウス (SAM) という珍しい動物を使った研究報告が目にとまった。半数死亡が約10ヶ月～1年であり、「ぼけ」や白内障が出るというのである。早速発表者の細川先生を捜し出し、どのようにしたら入手出来るかを尋ねた。幸いなことに竹田教授に直接お願いしたら可能であることと、自分の施設で交配させて維持繁殖することになるとの情報を得た。

学会から帰ってすぐに動物実験施設の佐藤先生に相談した。動物実験施設では原則として施設内での繁殖維持は禁止されていたことと、例え自家繁殖が許可されても素人の我々には事実上困難に思われたからである。共同実験としての私の申し出を佐藤先生は快く引き受けて戴き、動物を世話してもらう佐々野技官を紹介してもらった。すぐに京都大学の竹田教授にSAMを分けて戴くように依頼の手紙を書いた。

### 〈SAM という動物〉

老化促進モデルマウス (SAM) は京都大学胸部疾患研究所環境生態学部門老化生物学分野の竹田俊男教授により開発された動物であり、老化に関する研究にとって有用なモデル<sup>1)</sup>として注目されている。この動物はAKR/J系を母系統とし、「現在のところは不明である他の系統」との交雑により発生し、選択交配により近交系化された一連の系統で「近縁の近交系 (related inbred strains)」と考えられている。

歴史的には、1968年に米国の Jackson Laboratory より導入したマウス (AKR/J) を竹田教授の施設にて “intra-litter breeding” で継代維持していたところ、1973年頃より比較的若齢期より活動性の低下、脱毛、被毛光沢減退および消失、寿命の短縮を示す腹が見られた。しかもこれらの形質が世代間で確実に受け継がれていくことが分かった。1975年、このうち老化が最も進んでいると思われる5腹を選び、以後選択交配により継代しそれぞれの集団を P-1, P-2, P-3, P-4, P-5 とし、対照としては「正常な老化」を示すと考えられる3腹を選び R-1, R-2, R-3 とした。P系に見られる老化の変化は基本的には R系のそれと同じで、3~4ヶ月までは両者同じように正常な成長過程を示すものの、4~6ヶ月齢頃より P系では急速に、不可逆的に進展する accelerated senescence (促進老化) であることがわかった。これは若齢期の成長過程途中で急速に老化の変化を示す premature aging とは明らかに区別されるべき生態系であるということで、P系は Senescence Accelerated Mouse (老化促進モデルマウス) と命名され、その頭文字をとって SAM と略称されることとなった。この1981年の時点で、胸腺腫を含むリンパ腫の頻度は P系で8.3%、R系は16.3%と低値を示しており、リンパ腫の頻度が高い AKR/J としての遺伝

学的背景がすでにほぼ失われていたようである。

現在までに竹田教授の研究室では兄妹交配が20世代を越えて遺伝的モニタリングでも均一化し、その形質を安定して発現する近交系として12系 (表1) を確立されているようである。残念ながら当初の P-4, P-5, R-3系は継代不能となったとのことである。

### 〈長崎の SAM-P/1 は京都大学のそれと一部異なる?〉

1987年7月に SAM-P/1, SAM-P/8, SAM-R/1 の3系統を竹田薬品中央研究所を通じて分与してもらい、当大学の動物実験施設にて兄妹交配により継代維持している。5年が経過し、すでに3系統とも20世代を越えている。長崎の SAM の生態 (図1, 表2) は基本的には当然のことながら京都のそれと同じであり、SAM-P/1, -P/8とも4ヶ月齢過ぎから老化徴候が目立ち始めて約1年でその半数は死亡してしまう。また受動的回避学習法で見ると明らかに学習障害 (図2) も起こしてくる。そして SAM-R/1 の半数死亡日数は SAM-P/1, -P/8 の約1.9倍である。ところが SAM-P/1 では京都のそれと一部異なるところがあるようであり非常に興味深い。

京都大学の SAM-P/1 の最大の特徴は老化アミロイドの沈着 (表1) であり、脳と骨髄

表1. SAMの各近交系とその特徴的な老化諸病態

SAM	SAM-P	SAM-P/1	老化アミロイド症	
		SAM-P/2	老化アミロイド症および続発性アミロイド症	
		SAM-P/3	顎関節の変形性関節症	
		SAM-P/6	老年性骨粗鬆症	
		SAM-P/7	老化アミロイド症、胸腺腫	
		SAM-P/8	学習・記憶障害	
		SAM-P/9	白内障	
		SAM-P/10	脳萎縮を伴う学習・記憶障害	
		SAM-R	SAM-R/1	高齢における非胸腺腫性リンパ腫
			SAM-R/2	
SAM-R/4	高齢における学習・記憶障害			

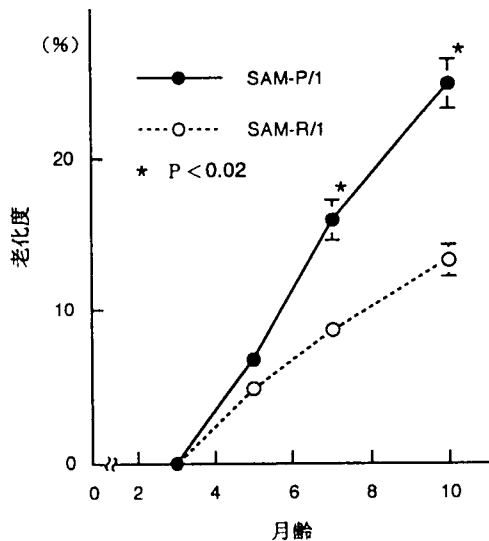


図1. 老化度判定

表2. 寿命の比較

	匹数	半数致死時間(♂)	
SAM-P/1	110	56W	** ] **
SAM-P/8	89	58W	
SAM-R/1	57	108W	

W: 週, \*\*: P < 0.01

	匹数	半数致死時間(♀)	
SAM-P/1	178	51W	** ] ** ] **
SAM-P/8	142	66W	
SAM-R/1	99	100W	

W: 週, \*\*: P < 0.01

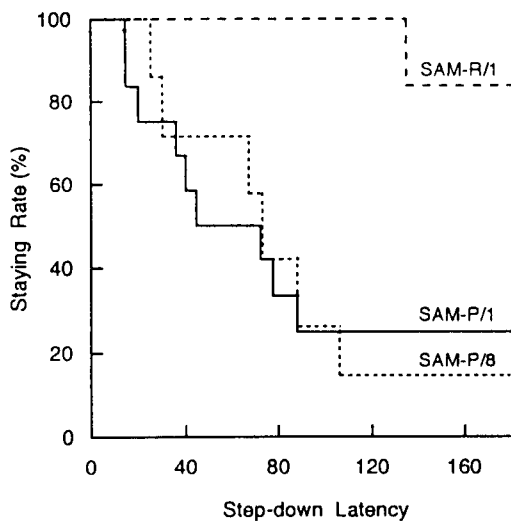


図2. 10ヶ月齢における Step-down Task

を除く全身に AS<sub>SAM</sub> と呼ばれる分子量8,700の新しいアミロイド蛋白が見いだされている。ところが我々の SAM-P/1 では導入当初より、沈着好発部位とされる胃粘膜にも全くアミロイドを認めず、その生態観察や全身臓器の組織所見では SAM-P/8 との区別をつけ難いようにさえ思われた。

アミロイド沈着の見られなかった理由を探るため、京都大学胸部研の樋口先生にお願いして、長崎の SAM-P/1 の apoA-II 蛋白を DNA レベルで解析してもらった。その結果、京都の SAM-P/1 は apoA-II の Genetic type が C 型<sup>2)</sup> であるのに対し、我々の apoA-II が A 型であった。この事が長崎の SAM-P/1 にアミロイドの沈着が起こらない原因と考えられる。

またステップダウン型一試行性受動的回避学習試験では、我々の SAM-P/1 は3ヶ月齢より「学習障害様」の値を示し(図3)、最初に発表した時には「technical failure ではないのか?」とでも言いたいような響きの質問を受けたことがある。しかし何回やっても、また世代が異なっても同じ結果であった。そこで、学習や記憶に重要な部位とされている海馬の CA1 領域のゴルジ法による Dendrite および Dendritic spine の数の定量をおこなってみた。Dendrite の数は3, 5, 7ヶ月齢間で統計学的に有意差はなかったが、spine の数は3ヶ月齢が10ヶ月齢より少なく、5ヶ月齢で最も多い事が分かった(図4, 5)。5ヶ月齢には全く学習障害は見られない事からすると、3ヶ月齢では Dendritic spine の発達が未熟の為に、見かけ上「学習障害様のパターン」を呈したものと考えられる。

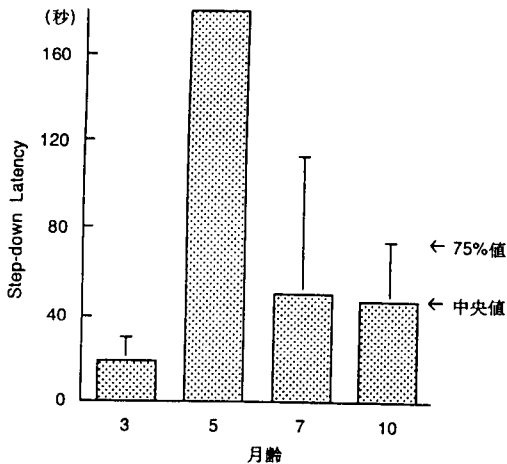


図3. SAM-P/1における Step-down Task

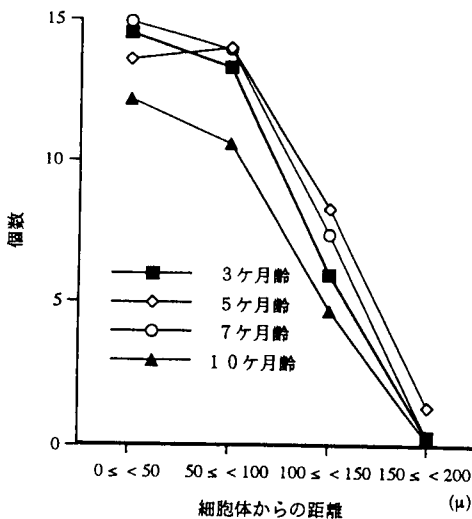


図4. Basal Dendrites の平均数

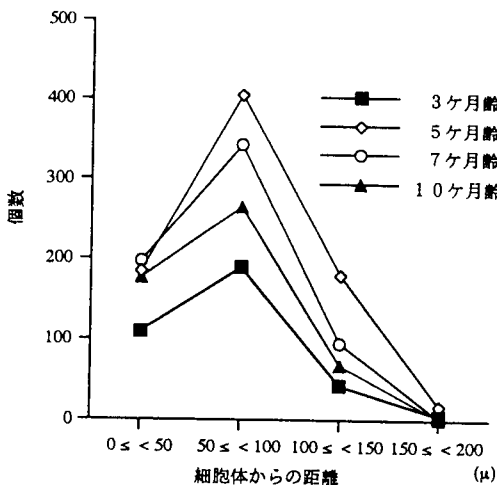


図5. Dendritic Spines の平均数

### 〈SAM と我々の老化研究の今後〉

放射線障害としての、老化促進あるいは重度老化の有無を検討することから始まった我々のSAM研究は、寿命を含めたSAMの生態や学習障害、そして脳の血管の変化を検討して発表してきた。

現在はアミロイドの沈着をきたさないSAM-P/1としての特徴を把握し、今後の老化研究に役立てるための基礎研究として、正常血清値の確立、老化度判定や学習障害などの生態の観察、寿命や死因の検討、臓器重量などの基礎データを集約している。また性成熟時期と学習能発達時期の差異や神経細胞の形態学的特徴は、脳機能改善薬を模索する上でも有用な指標として使える可能性を有しており、幅広い研究が期待される。我々の教室ではゴルジ法によるDendriteやDendritic spineの形態変化や学習障害と、各種脳機能改善薬の関連性を検討している。

SAMそれ自体に関しては、Genotypeのバラツキがあるとして遺伝的に確立したモデルとしては疑問を呈している人や、対照としてのSAM-R/1ともMHCの違いからクレームをつける人もあることは承知している。しかしそのSAMを使って、京都大学のグループをはじめ他の研究機関でも人類へ十分に貢献出来る重要な研究成果が生まれつつあることも事実である。また近年では海外でもSAMを使った研究が進められており、1994年春にはSAMの第1回国際会議が開催されることになっている。

SAM導入から5年を迎えた長崎のSAM-P/1も新たな展開を始めつつある。この間に京都大学胸部研の竹田教授や細川助教授、樋口講師の諸先生には多大な援助を頂戴した。また当大学動物実験施設の佐々野技官と佐藤助教授の細心の配慮により、この繁殖が難しい

とされる SAM-P/1 の継代維持も軌道に乗り、現在常時350匹ほどを実験に使用している。学習障害の検討には当大学薬学部の金戸教授に助言を戴きながら進めてきた。このように、周囲の非常に有難い援助を得ての長崎の SAM 研究であり、今後の展開が我ながら楽しみである。

#### 【参考文献】

- 1) 竹田俊男 老化促進モデルマウス (SAM) の開発  
日病会誌 79 : 39-47, 1990.
- 2) Higuchi K. et al.: Polymorphism of apolipoprotein A-II (apoA-II) among inbred strains of mice. —Relationship between the molecular type of apoA-II and mouse senile amyloidosis—  
Biochem J 279 : 427-433, 1991.