

## 2. 老化促進モデルマウス (SAM) について

医学部附属動物実験施設 佐藤 浩

老化に関する研究は衆知の如く、昨今のわが国および全世界的な高齢化現象に伴う最も差し迫った研究分野の一つとなっている。本医学部では原爆資料センター病理部も、この老化研究を取り上げて精力的に研究を行ってきた。この分野における動物モデルとしては、通常 BN (Brown Norway) ラットを使用することが割合多い。しかしながら、この BN ラットが比較的若年から老化兆候を呈する、すなわち老化促進動物という理由ではなく、過去に放射線の影響を研究する際に作成された高週齢を含めての全週齢的で豊富なバックグラウンドデータがあるからにほかならないようである<sup>1, 2)</sup>。

それではこの BN ラット以外に老化研究のための適当な動物モデルがあるかといえば、残念ながら、ウサギ (Belgian hare) とマウス (C57BL, B10.F) の一部にそれらしいものがあるという程度であって、これから紹介する SAM (Senescence-Accelerated Mouse: 老化促進モデルマウス) の他に有用なモデルマウスは世界的に見ても非常に少ない。

SAM を使用した原爆資料センター病理部や眼科学教室の研究において、私が在籍している医学部附属動物実験施設も若干なりとも支援し、共同研究を行っているので、この SAM について実験動物学的な背景につき紹介を兼ね簡単にふれてみたい。

**SAM の開発**：1975年京都大学結核胸部疾患研究所病理学部門（現・京都大学胸部疾患研究所老化生物学分野）の竹田教授により、遺伝

的に急速に老化兆候（活動性の低下、脱毛、被毛光沢の減退消失、被毛粗雑、眼周囲病変、白内障、脊椎前後弯増強、寿命短縮等）を示すマウスとして発見されたものである。そもそもの正常マウスの導入と継代維持は1968年に遡る。すなわち、竹田等により米国ジャクソン研究所から AKR/J マウス（アルビノ色）を導入したのに始まり、1975年に老化兆候を示したマウスとして P (senescence-prone) 系の1～5が、および対照として R (senescence-resistant) 系の1～3が報告された<sup>3, 4)</sup>。その後、さらに P6～11, R4～5 系の SAM が報告されたが、P4, R2, R3 の各系はその後の維持が不可能になった。

なお、興味があるのは SAM がすでに実験動物としては純系の位置を確立しているにもかかわらず、老化関連病態の異なる系統が近年でも見いだされているという経緯があり、今後も新たな老化関連病態が発見される系統があるかもしれない。

**老化度の評価（老化度評点）**：老化の程度を客観的に評価する方法が考案されており、その検査項目は合計11項目である。詳細な評価方法については文献を参照されたい<sup>3)</sup>。

表1に現在、京都大学胸部研老化生物学部門で維持が行われている各系統のそれぞれの老化度評点 (grading score of senescence) と寿命に関するデータを示した。寿命について要約すれば、P 系の半数生存時間が9.7ヶ月、R 系のそれは16.3ヶ月であり、P 系では R 系に比し約40%の短縮が認められる。

**老化特性**：表2に各系統の老化関連病態 (Pathologic phenotype) を示した。これらのうち、本施設で原爆資料センター病理部の研究用として系統維持、ならびに実験に供してきたのは P1 (SAMP1TA/Ngs), P8 (SAMP8/TaNgs) および R1 (SAMR1TA/Ngs, SAMR1TA/Ngs) の3系統である。表2の脚注にも付したように、当動物実験施設で維持している SAMP1TA/Ngs は、老化関連病態においては京都大学のものとは若干異なっており、老化アミロイドの沈着を示さない。さらに、SAMP8, SAMP10系の特性である学習・記憶障害をこの系でも起こす。

#### **微生物汚染度と老化関連病態発現の相互関係**

SAMの飼育環境は長年コンベンショナルで、“コンベ動物”として維持されてきたが、しかし他の実験動物がそうであるように、SAMもSPF動物としての使用要望が高まり、武田薬品工業においてSPF化され、現在両レベルのSAMを「SAM研究協議会」を通じて手に入れることができる。しかしながら、SPF化されたSAMは前述のコンベ動物に比し、寿命の延長、あるいは老化アミロイド症好発系統に共通のアミロイド蛋白遺伝子 Apo a2c を所有しているにもかかわらずアミロイド沈着の減少が報告されており、環境因子と遺伝因子との関係が注目されている。

**遺伝的モニタリング**：開発されたSAMの特性 (polygenic な性質) を失わず系統維持飼育していくには絶えず遺伝的に管理する必要があるが、それ以前に各系統の遺伝的特性と均一性を調べる必要がある。その方法としてゲノムマッピングや遺伝的モニタリングが行われている。具体的な方法としては、①生化学的方法、②マイクロサテライト法、③マウス

内在性プロウイルスのプロファイルを利用する、等が行われている。これらにより各系統の特徴的形質が維持・管理されている。

**SAMの系統保存**：このような貴重な系統マウスを保存 (系統保存) する方法には、そのまま生きた動物を飼育続けるやり方の他に、受精卵や精子を凍結により保存する方法がある。組換えDNA実験に伴うトランスジェニックマウスやノックアウトマウスなどでは精子の凍結保存法が、受精卵の保存よりも、より安全であるといわれている<sup>5)</sup>。これらの背景には、凍結や解凍技術の問題や、卵と精子の数の絶対的数値の違い、さらに卵に比し精子凍結上の安定さや容易さなどがある。しかし、SAMのような疾患モデル動物の場合は、より複雑であり、精子保存では元に戻す際の困難さがある。より安全で安定的な受精卵の保存方法の開発が望まれる。

**SAM研究協議会について**：研究協議会が毎年開催され、1995年3月までにすでに11回を越えており、活発な研究活動が行われてきている。また1994年3月には“The First International Conference on Senescence: The SAM Model”として京都で国際会議が行われ、益々SAMの使用による老化研究が盛んに行われつつある。

**おわりに**：SAMの実験動物学的側面について、それらの概要を簡単に記した。老化研究のマウスとしては、C52BLなども用いられているが、促進老化兆候、老年性骨粗鬆症、加齢に伴う学習・記憶障害および脳の萎縮などの老化関連病態のモデルマウスとしてはSAM以外にはほとんど良いモデルマウスがない。当面このマウスを使用した研究が続くであろう。

前記したようにSAMの系統の中で、最近でも新たにこれまでの報告とは異なった老化関連病態が観察されている。したがって、日常的な飼育管理作業の重要性が強調される所以であり、動物の管理においては細心の注意と医学的観察力が必要とされる。

**参考文献**

- 1) Phelan J. P. Exp Gerontol 27(2) : 147-159, 1992
- 2) Spangler E. L., Waggle K. S., Hengemihle J. *et al.* Neurobiol Aging 15(3) : 319-328, 1994
- 3) Takeda T., Hosokawa M., Takesita

S. *et al.*

Mech Ageing Dev 17 : 183-194, 1981

- 4) Takeda T., Hosokawa M., Higuchi K. J Amer Geriatr Soc 39 : 911-919, 1991
- 5) Nakagata N. Exp. Anim., 1995 ; 44 : 1-8.

[原爆資料センター病理部では、共同研究を行っている長崎大学医学部の他の教室の研究員の参加の下に、1994年8月27、28日に非公開のセミナーを開いた。この文章はその際に講演して戴いた原稿の一部に加筆して寄稿して戴いた。(編集部：注)]

**表 1. SAM 各系統の寿命と老化度**

系 統	半数生存時間		老化度評点 (8ヶ月齢)
	日数	(月)	
SAMP1	297	( 9.9)	8.72
SAMP2	277	( 9.2)	8.57
SAMP3	415	(13.8)	5.17
SAMP6	243	( 8.1)	6.68
SAMP7	269	( 9.0)	9.47
SAMP8	299	(10.0)	5.60
SAMP9	273	( 9.1)	11.72
SAMP10	333	(11.1)	7.59
SAMP11	211	( 7.0)	8.25
SAMP combined	291	( 9.7)	7.97
SAMP1	568	(18.9)	3.36
SAMP4	438	(14.6)	5.29
SAMP5	462	(15.4)	3.18
SAMR combined	489	(16.3)	3.94

(Takeda T. *et al.*: The SAM Model of Senescence. Takeda T. (ed.), Elsevier Science B.V., p.16, 1994 より改変)

**表 2. SAM にみられる老化関連病態**

系 統	老化関連病態
SAMP	
SAMP1*	老化アミロイド症, 免疫能低下, 肺過膨張性変化, 聴覚低下
SAMP2	老化および続発性アミロイド症, 免疫能低下
SAMP3	顎関節の変形性関節症
SAMP6	老年性骨粗鬆症
SAMP7	老化アミロイド症, 胸腺腫
SAMP8	学習・記憶障害
SAMP9	白内障
SAMP10	脳萎縮を伴う学習・記憶障害
SAMP11	老化アミロイド症, 腎萎縮
SAMR	
SAMR1	高齢における非胸腺性リンパ腫
SAMR4	高齢における非胸腺性リンパ腫
SAMR5	

(Takeda T. *et al.*: The SAM Model of Senescence. Takeda T. (ed.), Elsevier Science B.V., p.17, 1994 より改変)

\*長崎大学医学部動物実験施設にて継代されている SAMP1TA/Ngs には老化アミロイドの沈着はみられず、学習・記憶障害を示すことが分かってきた。