

老化促進モデルマウス (SAM), P 2 と R 1 の生理学的諸特性

柳平坦徳¹⁾, 岡野 照²⁾, 米村 勇³⁾, 浅野功治¹⁾, 酒井秋男¹⁾,
藤原正之⁴⁾, 竹岡みち子¹⁾, 植村幸子¹⁾

信州大学医学部環境生理¹⁾, 信州大学医学部脂質生化²⁾,

東京医科歯科大学法医³⁾, 市立岡谷病院病理⁴⁾

Physiological characteristics of Senescence Accelerated Mouse, SAMR 1 and SAMP 2

Yasunori YANAGIDAIRA¹⁾, Akira OKANO²⁾, Isamu YONEMURA³⁾, Koji ASANO¹⁾, Akio SAKAI¹⁾,
Masayuki FUJIWRA⁴⁾, Michiko TAKEOKA¹⁾, Sachiko UEMURA¹⁾

¹⁾Dept. of Environ. Physiol., Shinshu Univ. Sch. of Med.,

²⁾Dept. of Lipid Biochem., Shinshu Univ. Sch. of Med.,

³⁾Dept. of Legal Med., Tokyo Ika shika Univ. Sch. of Med.,

⁴⁾Okaya City Hospital., Pathology.

Abstract : Metabolic differences were examined between two strains of the mice, the short-lived SAMP 2 (P strain) and the long-lived SAMR 1 (R strain). The P strain showed higher values for 280 days after birth than the R strain in food and water intake, oxygen consumption and thermal conductance, and, in growth rate, vice versa.

The results indicated that the metabolic efficiency of the P strain was worse than that of the R strain. Thus the short life span in the P strain may have been caused by a high metabolic rate and high heat loss during life.

Key words : SAMP 2, SAMR 1, oxygen consumption, body weight, thermal conductance

老化促進モデルマウス P 2, 老化促進モデルマウス R 1, 酸素消費量, 体重, 熱貫流率

はじめに

竹田らは1968年Jackson実験所から京都大学胸部疾患研究所に移入, 維持されていたAKR/Jマウスの中から正常発育の後, 急速に老化徴候を示しかつ次世代に確実に遺伝する個体群を見いだした¹⁾. これらのマウスを寿命, 老化度評点, 病理所見等に基づき交配実験を行った. これまでに老化進展の著しい, すなわち senescence - accelerated - prone の inbred strain (SAMP) として9系統, 正常老化を示すと考えられる senescence-accelerated-resistantのinbred strain (SAMR) として3系統を確立している²⁾. 我々は1990年2月10日, 同大学老化生物学分野, 竹田俊男氏より老化促進モデルマウス (SAM) の内, 最も寿命の短い

とされているSAMP 2 (以下P系統と略す) と正常老化を示すとされているSAMR 1 (以下R系統と略す) 各2番を供与していただいた. 我々は, これらのマウスを繁殖, 飼育しその生理学的諸性質, 老化および寿命について生理, 遺伝学的に研究している. P系統の寿命はR系統の約50%少ないとされているが先ず, SAMの生理学的基礎資料を得るために両系統の成長および代謝に関する項目について, 検討することとした.

材料および方法

P系統, R系統それぞれ2番を24±1℃の恒温室で, 照明は午前8時—午後8時までとして飼育した. 餌, 水は自由摂取とし, 出産胎仔は6週間雌親と同居させ,

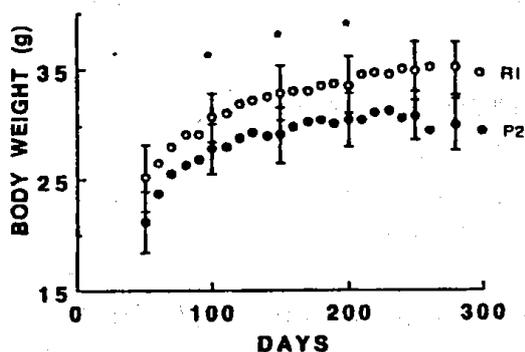


Fig. 1. Averages body weight of P2 and R1 strains between 42 and 280 days of age.

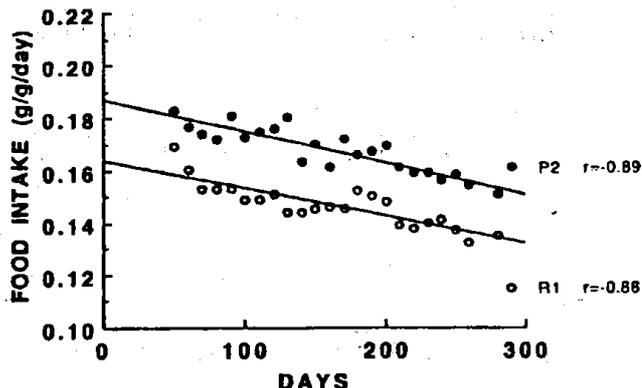


Fig. 2. Relationship between food intake and day age in P2 and R1 strains from 42 to 280 days.

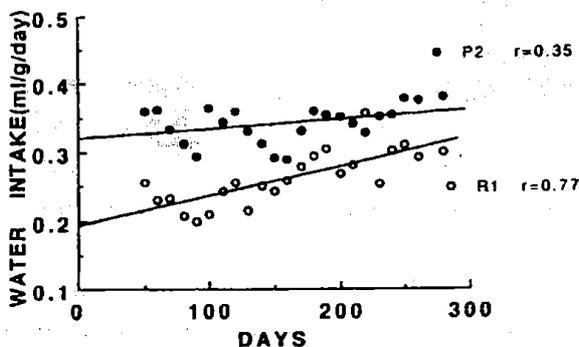


Fig. 3. Relationship between water intake and day age in P2 and R1 strains from 42 to 280 days.

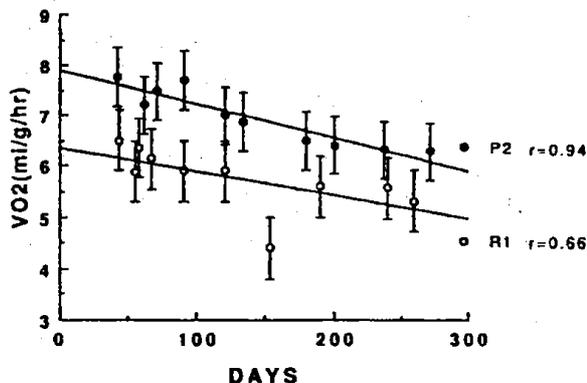


Fig. 4. Relationship between VO2 and day age in P2 and R1 strains from 42 to 280 days.

結 果

以後雌雄別々に飼育した。本実験には雄のみを使用し、1 ケージ (215×320×140mm) には一腹の子ども 4 - 5 匹とし生活させた。実験個体数は P 系統 18 匹、R 系統 15 匹について以下の項目を測定した：1) 体重、2) 食物および水分摂取量、3) 酸素消費量 (以下 VO₂ と略す)、4) 結腸温 (以下 T_{co} と略す)、5) 熱貫流率 (以下 T_c と略す)。3) の VO₂ 測定は開放式酸素消費量測定装置を用い、動物が最も安静になると考えられている午後 2 時から 6 時までの間に測定し、4) の結腸温は VO₂ 測定 10 分後サーミスター温度計を用いて測定した。測定期間は離乳直後の生後 42 日齢から始め P 系統に死亡個体が始まる 280 日齢までとした。測定は 1)、2) に関しては週 3 回、3)、4) に関しては 1 月間に 2 回行った。5) の T_c 値は VO₂ / (T_{co} - T_a) の式で求めた。

Fig. 1 は離乳直後の 42 日から 280 日までの P 系統と R 系統の体重の変化を示したものである。離乳直後より体重の値は R > P となり、100 日齢を過ぎ 280 日齢までその差は有意となった (P < 0.05)。

Fig. 2 は体重測定と同期間における 1 日に 1 匹が摂取する餌の量を体重で割った値の変化を両群で比較したものである。この食物摂取量を一次回帰式 $y = a + b \cdot x$ であらわすと P 系統では $y = 0.163 - 0.0001x$ 、R 系統では $y = 0.187 - 0.0001x$ となり b の値に全く差はなく、a の値に有意差が認められた。これは、P 系統が R 系統より餌を多く食べていることを意味する。また、両系統とも成長にともない摂食量は減少することがわかる。

Fig. 3 は水分摂取量を同様にあらわしたものである。この図も全期間を通して P > R の傾向を示す。しかし

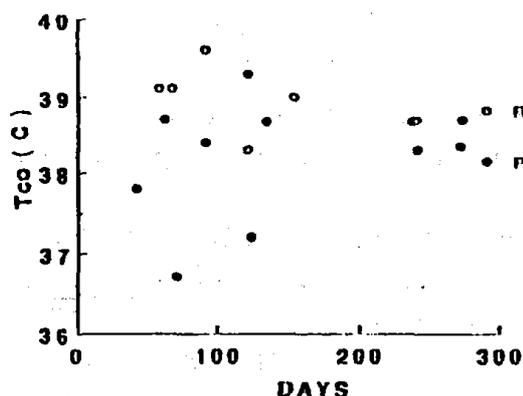


Fig. 5. Tco of P2 and R1 strains between 42 and 280 days of age.

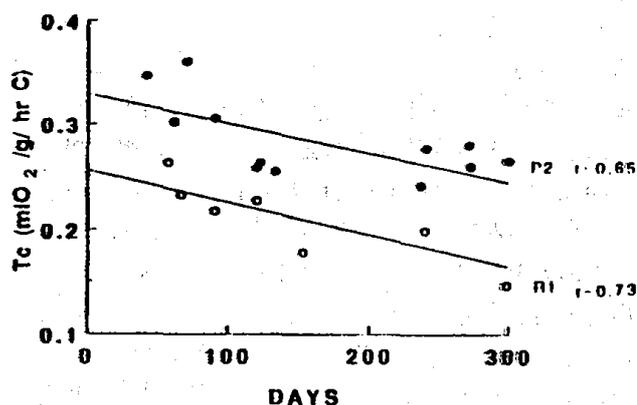


Fig. 6. Tc in P2 and R1 strains between 42 and 280 days of age.

食物摂取と比較して一次回帰式の $y = a + b x$ の b 値が正で、成長に伴い摂水量が増加することを示している。

VO₂値の変化は成長に伴い減少する傾向がみられ、その値は $P > R$ となり食物摂取量とよく似た変化を示した (Fig. 4)。

Tco値の変化は100日以前は $R > P$ を示したがそれ以後ははっきりした傾向は認められなかった (Fig. 5)。

Tc値は食物摂取量およびVO₂の変化とよく似た傾向を示した (Fig. 6)。

考 察

現在、動物の寿命を延長させる手段として食餌制限がよく知られている³⁾。即ち、食餌制限により代謝の亢進を抑えることが考えられる。例えば、寒冷飼育により cold-induced-thermogenesis (寒冷誘発性の熱産生) が起こり⁴⁾、その寒さにより diet-induced-thermogenesis (食餌性誘発熱産生) が起こる⁵⁾。確かに長期的な寒冷馴化により動物の代謝は増加し、寿命も短命化することも知られている^{6,7)}。各種の哺乳動物の代謝と寿命を比較すると、例えばマウスでは体重1gあたり1日190カロリーで寿命は約3年、牛は14カロリーで30年、象は7.6カロリーで70年⁸⁾とされている。すなわち、単位体重当りの酸素消費量が少ないほど寿命は増加することが知られている。しかし、一時的に運動⁹⁾および寒冷刺激¹⁰⁾で代謝を亢進させた動物の寿命は、対照群と差が認められていない。また、食餌制限による代謝速度の著しい減少は認められない¹¹⁾という。これらの事実は、同一種内では一時的に代謝率を増減させても直接寿命を変化させないことを示す。現在老化の一指標として活性酸素の毒性が考えられている¹²⁾。

すなわち、この活性酸素の生産は生体内の構成成分に障害を与え、免疫力を低下させると言うものである。この考えから動物の寿命を検討すると代謝の高い動物はやはり老化速度が早いので、短命になる。一時的な代謝変化だけで寿命を推定することはまだ危険と言わなければいけない。一時的に強い刺激 (例えば寒冷や運動) を与えたとしても元の状態に戻すことにより生体は容易に回復するからである。我々は、短命系のSAMを用いて、その生理的特徴を調べることにより今までわかった事実から老化および寿命について検討してみたい。本実験から短命系のP系統は長命系のR系統の個体より高い代謝 (VO₂) を持っていることが明らかになった (Fig. 5)。この代謝の増加は熱貫流率 (Tc) の増加を促し (Fig. 6)、P系統の熱放散がR系統より高いことを示唆する。また、このTcの値は体重と逆相関を、また体表面積の大きさと正の相関をもつことが知られている¹³⁾。SAMの場合でも体重は $R > P$ であり (Fig. 1)、Tc値が体の大きさと関係があることがうかがえる。動物の代謝は食物の摂取量と深い関係が認められている。本実験期間を通じて食物および水分摂取量は $P > R$ を示し、特に食物摂取量は有意差を示した (Fig. 2)。このSAMPとSAMRの食物および水分摂取量の値は日本の近交系マウス ddY 系より著しく高い¹⁴⁾。また、食物摂取量では日齢の増加とともに減少するが、水分摂取量は逆に増加傾向を示す。マウスでは日齢と水分摂取量との関係はあまり明かではないが¹⁵⁾、ラットでは15週齢までは体重あたりの値は減少傾向を示す¹⁶⁾。SAMでも100日までは減少傾向を示すが以後少しずつ増加している。VO₂が減少するにも拘らず水分摂取量が増加するのは、この水分摂取量が代謝に関与しない生理的現象であることを意味するのかもしれない。

い、更に日齢とともに増加する生理的特徴の一つとして、動物の老化の指標をあらわしていることが予想される。なぜならば、このマウスでは死亡数日前より異常な水分摂取量の増加（未発表）が認められているからである。いずれにせよ、短命系のP系統は離乳直後より280日まで長命系のR系統より体重が小さく、食物および水分摂取量が多く、代謝が高いことが認められ、これらの事実はたぶん遺伝的に親から受け継いだ生理的形質であることが予想される。すなわち、生まれながらにして代謝の高い動物において、寿命が短いのではないかという説が考えられる。これで小動物の短命および大動物の長命等は簡単に説明される。また、一時的な代謝亢進が寿命差を引き起こさないことの説明にもなる。食餌制限は確実に延命効果を示すが、これはdiet-induced-thermogenesisを減少させエネルギー消費を減らすためと考える。運動量における矛盾については次のように考えている。マウスの場合、昼間ほとんど運動をしないが、夜間の運動量は昼間の2倍を越す¹⁷⁾。動物に運動負荷を与える実験は昼間に行われているので⁹⁾、活動期の夜間に動物が疲れて運動をしなくなれば一日の代謝量は変わらないことになる。同様に一時的な寒冷刺激により動物の代謝を亢進させても、日常夜間に行っている運動を減少させれば一日の代謝量は増加しない。

以上、本実験から我々は動物の生理学的形質、特に代謝に関するエネルギー消費は、かなり動物の寿命に関与しており、それらの形質はほぼ遺伝的に決められているのではないかと考えている。

文 献

- 1) Takeda, T., Hosokawa, M., Takeshita, S., Irino, M., Higuchi, K., Matushita, T., Tomita, Y., Yasuhira, K., Hanamoto, H., Shimizu, K. and Yamamuro, T.: A new murine model of accelerated senescence. *Mech. Age. Develop.* 17, 183-194, 1981
- 2) 竹田俊男: 老化促進モデルマウス (SAM) の開発, 第25回成長談話会抄録集, pp. 9, 1993
- 3) Stuchlibova, E., Jurcova-Horakova and Deyl, Z.: New aspects of the dietary effect of life prolongation in rodents. What is the role of obesity in aging? *Exp. Geront.*, 10, 141-144, 1975
- 4) Richard, D., Arnold, J. and LeBlanc, J.: Energy balance in exercise-trained rats acclimated at two environmental temperatures. *J. Appl. Physiol.* 60, 1054-1059, 1986
- 5) Rothwell, N.J. and Stock, M.J.: Similarities between cold- and diet-induced thermogenesis in the rat. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 58, 842-848, 1980
- 6) Kibler, H.H. and Johnson, H.D.: Metabolic rate and aging in rats during exposure to cold. *J. Geront.*, 16, 13-16, 1961
- 7) Kibler, N.J., Silsby, H.D. and Johnson, H.D.: Metabolic trends and life span of rats living at 9°C. and 28°C. *J. Geront.* 18, 235-239, 1963
- 8) 伊東蘆一: 動物実験からみた老化と栄養. 遺伝, 39, 33-39, 1985
- 9) Holloszy, J.O., Smith, E.K., Vining, M. and Adams, S.: Effects of voluntary exercise on longevity of rats. *J. Appl. Physiol.*, 59, 826-831, 1985
- 10) Holloszy, J.O. and Smith, E.K.: Longevity of cold-exposed rats: a reevaluation of the rate of living theory. *J. Appl. Physiol.* 61, 1656-1660, 1986
- 11) McCarter, G., Masoro, E.J. and Yu, B.P.: Does food restriction retard aging by reducing the metabolic rate? *Am. J. Physiol.*, 248, E488-490, 1985
- 12) Nohl, H. and Hegner, D.: Do mitochondria produce oxygen radical in vivo? *Eur. J. Biochem.* 82, 563-567, 1978
- 13) Haim, A. and Borut, A.: Heat production and dissipation in golden sping mice *Acomys russatus* from two extreme habitats. *J. Comp. Physiol.*, 142, 445-450, 1981
- 14) 柳平坦徳, 上田五雨: 寒冷暴露マウスの寒冷耐性, 成長, 21, 42-48, 1982
- 15) 仲川憲一: オリエンタル飼料による飼育試験. 実験動物 3, 56-59, 1954
- 16) Cizek, L.J. and Nocenti, M.R.: Relationship between water and food ingestion in the rat. *Am. J. Physiol.*, 208, 615-620, 1965
- 17) 柳平坦徳, 岡野照, 米村勇, 支倉逸人: 老化モデルマウス (SAM) の運動量, 代謝および寿命. 基礎老化研究, 17, 52-53, 1993

(受理 1994年1月10日)