

## 綜 説

# 老化促進モデルマウス(SAM)

樋口 京一

信州大学医学部附属加齢適応研究センター脈管病態分野

## Senescence Accelerated Mouse (SAM)

Keiichi HIGUCHI

*Department of Aging Angiology, Research Center on Aging and Adaptation,  
Shinshu University School of Medicine*

---

**Key words**: accelerated senescence, model mouse, age associated disease, genetics, amyloidosis  
促進老化, モデルマウス, 老化病態, 遺伝, アミロイドーシス

---

### I はじめに

老化学の最終目標は健康で活動的な人生の期間を可能な限り延長することであろう。そのためには適切なモデル動物を用いて、①「老化」とその結果と考えられる「寿命」の基本的なメカニズムの解明、②老化に伴い発症するさまざまな老化病態の発症機序の解明と治療、予防法の開発、を目指した研究が重要であることは明らかである。老化促進モデルマウス (SAM: Senescence Accelerated Mouse) は京都大学胸部疾患研究所 (現再生医科学研究所) の竹田らによって開発された純系マウス系統群で、各系統が促進老化、短寿命という共通した遺伝的形質を示すと同時に、それぞれの系統に特有な老化病態を示す<sup>1)2)</sup>。従って上記の①、②のどちらの研究においても広く用いられてきたモデルマウスであるが、残念ながらその原因と考えられる遺伝子 (群) は老化アミロイドーシスの apoA-II 遺伝子を除いて、いまだ明らかにされていない。老化促進モデルマウス (SAM) の開発の経緯、老化特性、病的表現形質について概観し、著者らを中心とした寿命と老化病態を制御する遺伝子探索の分子学的アプローチを紹介する。

### II 老化促進モデルマウス(SAM)

竹田らは京都大学胸部疾患研究所で継代維持していた AKR/J マウスコロニー中に活動性の低下、脱毛、皮毛光沢の減退消失、皮毛粗雑、眼周囲病変、脊椎前後彎増強、寿命短縮などの老化現象が比較的若齢より出現するが、AKR/J に必発する胸腺腫を発症しないコロニー (家系) を発見した。以後寿命、老化度評点、病理学的変化を基準として選抜交配を繰り返しながら兄妹交配による純系化をはかり、短寿命、「促進老化」を特徴的形質とする SAMP シリーズ; SAMP1, SAMP2, SAMP3, SAMP6, SAMP7, SAMP8, SAMP9, SAMP10, SAMP11 と対照として長寿命、「正常老化」を示す SAMR シリーズ; SAMR1, SAMR4, SAMR5 の計 12 の純系統マウスの開発に成功した。これらの系統群を総称して老化促進モデルマウス: Senescence Accelerated Mouse (SAM) と呼んでいる。この他に成長曲線、老化度評点の増加曲線、斃死マウスの病理所見などの解析から SAMP 群の老化は正常な発生・成長過程の後に急速に進展する促進老化であると考えられている<sup>3)4)</sup>。最近の SAMP1 と SAMR1 系統の生存率曲線とゴンペルツ関数 (月齢ごとの死亡率の対数のプロット) を図 1 に示す<sup>5)</sup>。回帰直線の傾きは老化の進行速度を表すとされているが SAMP1 の傾きは SAMR1 よりも大きく老化速度が早

---

別刷請求先: 樋口 京一 〒390-8621  
松本市旭3-1-1 信州大学医学部脈管病態分野

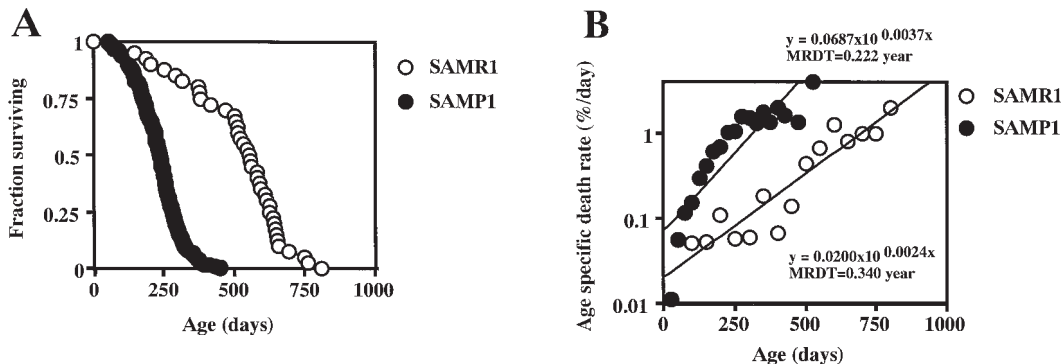


図1 SAMP1とSAMR1の A 生存曲線と B ギンベルツ関数

A SAMP1の生存曲線はSAMR1と比較すると短寿命側(左)へシフトしており、最長寿命、平均寿命短縮している。B ギンベルツ関数  $m(t)=A10^{\alpha t}$  :  $m(t)$ =月齢  $t$  での死亡率、傾き ( $\alpha$ ) は有意に大きく、死亡率倍加時間 (mortality rate doubling time : MRDT) も短縮している。MRDT は生物の老化の速度を表すのに最も適した指数とされており、各生物種では環境・疾患等に作用されず一定であるとされている。

いことを示している。京都大学再生医科学研究所動物実験施設での普通飼育 (conventional) 環境での SAMP 群と SAMR 群の最近の平均寿命 (中央値) はそれぞれ9.7と16.3カ月である。信州大学医学部動物実験施設にはクリーン化した後、平成10年度より SAMP1と SAMR1系統が導入されたが飼育環境の改善から両系統ともに寿命の延長が認められる。図2に示したように SAMP 各系統にはそれぞれに特徴的な老化病態が促進されて発症してくる。SAM はこれまで国内外の多くの研究者に使用されてきたが、現在、普通飼育の SAM 各系統の分与は行われていない。し

かしクリーン化された SAMP1//Ka, SAMP6//Ta, SAMP8//Ta, SAMP10//Ta, SAMR1TA 系統が配付可能である (配付依頼は老化促進モデルマウス (SAM) 研究協議会 ; 〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町53 京都大学再生医科学研究所西館272 Fax 075-751-4644へ申し込む)。

SAMP 系統に見られる老化病態の詳細は他の総説<sup>6)~8)</sup>を参考にさせていただき、本稿では SAMP 各系統に共通する促進老化や各老化病態を発症させる原因遺伝子の解明を目指した最近の研究を紹介する。

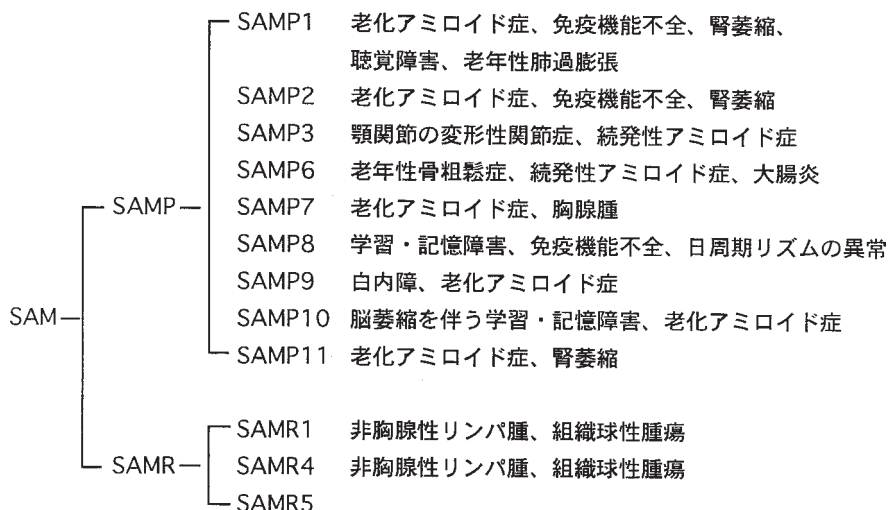


図2 SAM 各系統にみられる老化諸病態

### III 促進老化遺伝子の探索

開発の経緯から AKR/J と他の系統マウスとの交雑の結果として SAM が作成されたと推測されていたが、最近の内在性 provirus マーカーやマイクロサテライトマーカーを用いた遺伝的解析はこの推測を支持している (図 3)。すなわち SAM は AKR/J マウスと未知系統との交雑と、それに続く選抜交配で確立された系統群であることが明らかになったが、交雑相手の系統は同定されていない<sup>9)10)</sup>。SAMP と SAMR 系統間の交配実験からは促進老化・短寿命は複数の遺伝子に規定されているという結果<sup>11)</sup>、と単一遺伝子により規定されている<sup>12)</sup>という二つの異なった結果が発表されている。著者らは AKR/J と未知系統に由来する二つ以上の遺伝子の組み合わせにより、SAMP 各系統に共通した促進老化が引き起こされると仮定し、促進老化と連鎖する染色体上の領域を明らかにするために SAM 全系統のゲノムタイピングを行った<sup>10)</sup>。Y 染色体を除く全ての染色体上に散在する (CA)<sub>n</sub> の反復数の多形に基づいた 581 のマイクロサテライトマーカーを用いて解析した結果、581 の内、237 のマーカーについて SAM 各系統間に多形が確認された。各 SAM 系統の genotype はネットワークで取りだせるようになっており、今後の SAM を利用した遺伝的解析の基礎データが提供されている (<http://130.54.95.34>)。第14染色体の中央部の二つのマーカーでは全ての SAMP

系が同一のしかも SAMR 各系統とは異なる多形を示した。さらに第17番染色体上の二つのマーカーも同様な結果を示した。また、第16染色体上のテロメア近傍の二つのマーカーでは SAMP11 を除いて SAMP と SAMR 系統マウスで明らかに異なる多形を示した。これらの結果は促進老化との関与の可能性が示唆される染色体領域として第14, 16, 17 染色体上の 3 領域を示している。これらの領域の促進老化への関与の確認や、その機能を明らかにするために現在 SAMP1 と SAMR1 マウスを用いてコンジュニックマウス (6-12 回以上の戻し交配で目的の染色体領域のみを他の系統と交換したマウス系統) の作成や SAMP1 と B10BR 系統の交配実験を進めている。

ヒト線維芽細胞や内皮細胞は培養皿上で培養すると一定回数分裂した後 (60-80 回ぐらい)、段々と分裂速度が遅くなり最後には全く分裂できなくなる。このような現象を分裂加齢と呼び、分裂可能回数を分裂寿命と言う。マウスの培養細胞はヒトに比べて形質転換を起こし不死化しやすいという特徴を持つため、分裂加齢の解析は難しいが、SAMP11 マウスの新生仔皮膚から分離した繊維芽細胞様細胞の分裂寿命は SAMR1 マウスよりも短く、色々な細胞老化の指標が促進されていることが明らかになっている<sup>13)14)</sup>。よりシンプルなシステムである分裂加齢の解析は SAMP の促進老化遺伝子探索のために貴重なシステムを与えてくれると考えられる。

### Lineage of SAM development

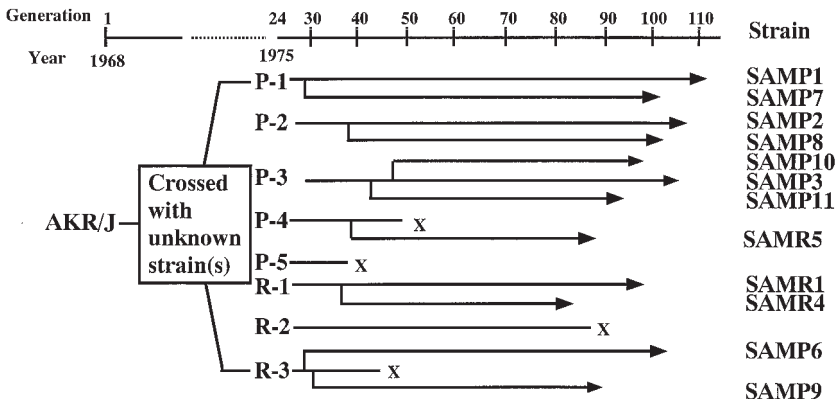


図 3 SAM 開発の経緯

1975年に AKR/J コロニーより老化促進を示す祖先家系 P-1, P-2, P-3, P-4, P-5 と正常家系 R-1, R-2, R-3 を選び、選抜交配を開始した。現在は兄妹交配20世代以上を経過した純系統が SAMP, 9系統、SAMR, 3系統が得られている。SAMP1, SAMP6, SAMP8, SAMP10については SPF 化がなされている。

#### Ⅳ SAM に発症する老化病態の遺伝子の探索

促進老化は SAMP 各系統に共通する形質であるが、老化アミロイドーシス、骨粗鬆症、学習記憶障害、免疫機能不全等の老化病態は各系統ごとに特徴的に現れる形質である (図 2)。高齢化社会において医学的、社会的に重要度が高いこれらの病態を規定する遺伝子を SAMP を用いて解明し、治療法、予防法を探索することが重要であると考えられる。

##### A 老化アミロイドーシス

マウスでは血清高密度リポ蛋白質 (HDL) のアポ蛋白質である apoA-II が加齢に伴い微細なアミロイド線維蛋白 (AApoAII) に重合し全身に沈着する。AApoAII は若齢より重篤なアミロイドーシスを発症する SAMP1 から我がが初めて単離・同定したアミロイド蛋白である<sup>15)</sup>。老化アミロイドーシスの早期発症は SAMP1, SAMP2, SAMP7, SAMP9, SAMP10, SAMP11 の特徴的の老化病態である (図 2)<sup>16)</sup>。老化アミロイドーシスの発症を規定する最も重要な遺伝的要因は apoA-II 蛋白の一次構造であり、重篤なアミロイド沈着は第一染色体上の C 型 apoA-II 遺伝子 (*Apoa2<sup>c</sup>*) と連鎖し、遺伝子量効果の大きい常染色体劣性遺伝をする<sup>11)17)18)</sup>。*Apoa2<sup>c</sup>* を SAMR1 マウスに導入したコンジュニックマウスを用いた研究

より、*Apoa2<sup>c</sup>* によって促進、重篤化された老化アミロイドーシスは SAMR1 の老化度評点の加齢に伴う増大を亢進し、寿命を約 20% 短縮するが老化の速度は加速しないことが示された<sup>19)</sup>。これらの結果は特定の老化病態の発症は寿命 (平均寿命) を短縮するが、生物種固有の老化速度は変化させないと言う仮説<sup>9)</sup> とよく一致する。逆に SAMP1 に B 型の apoA-II 遺伝子 (*Apoa2<sup>b</sup>*) を導入したコンジュニックマウスではアミロイドーシスはほぼ完全に抑制されたが、老化の進行の抑制や寿命の延長は観察されなかった。これらの研究はアミロイド沈着は SAMP の個体の老化度を上昇させ、寿命を短縮するが SAMP の特徴である老化速度の亢進 (死亡率倍化時間の短縮) には関与しないことが明らかになり、apoA-II の他に SAMP の促進老化の原因遺伝子 (群) が存在すると考えている。前述した SAMP1 と B10BR との交配実験の結果も *Apoa2<sup>c</sup>* とマウスの寿命との間に遺伝的相関が示されたが (LOD=2.8)、他の染色体領域 (第 5 染色体) のマーカーにより強い遺伝的相関が明らかになって来ている。

アミロイド線維形成は前駆蛋白の本来の生理的機能を担っている立体構造から  $\beta$ -シート構造を持つアミロイド線維への構造変換を伴う重合反応である。Jarrett と Lansbury<sup>20)</sup> は  $\beta$  アミロイドやクロイツフェ

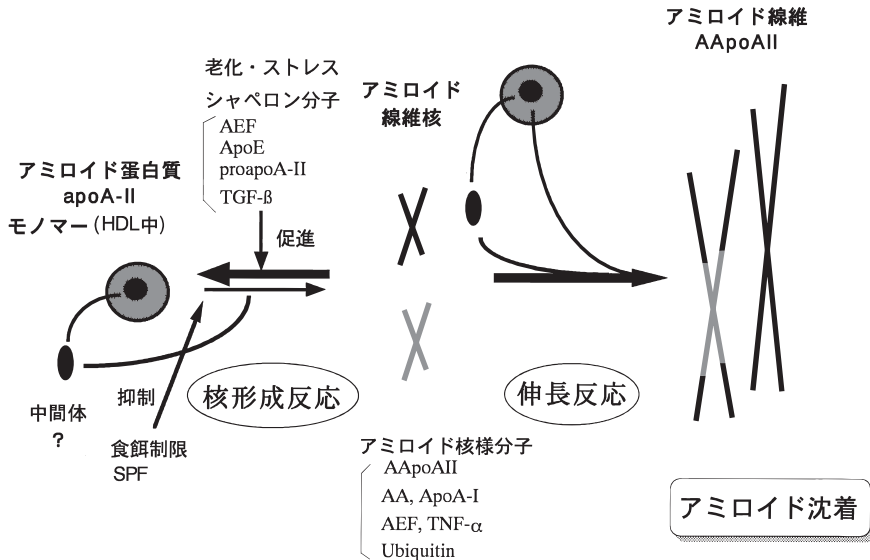


図 4 マウス老化アミロイドーシスの発症機構

マウス老化アミロイド線維形成は核形成反応 (nucleation) と伸長反応 (extension) からなる。線維核が形成されるか外部から核が導入されると線維形成は飛躍的にスピードアップする。

ルトヤコブ病などのプリオン病でのアミロイド線維形成を説明するモデルとして nucleation dependent polymerization (核依存性重合) モデルを提唱している。アミロイド線維形成は nucleation (核形成) と extension (線維伸張) の2段階で起こり、核形成は熱力学的に非常に起こり難い反応で、これが生体の中で高年齢でのアミロイドーシス発症を説明するとされる。一旦核が形成されるとアミロイド蛋白モノマーの結合による伸張反応は急速に進行する<sup>21)22)</sup>。従って外部から核(アミロイド線維)を反応系に投入すると、線維形成反応は急速に進行する<sup>23)</sup>。プリオン蛋白の伝播もこのモデルで説明できるとされている<sup>24)</sup>。核依存性重合モデルから考えたマウス老化アミロイドーシスの発症機構を模式的に図4にまとめた。

## B 免疫機能不全

SAMP1ではいくつかの免疫機能不全が発症する<sup>25)26)</sup>。特に SAMP1系統では2カ月齢より *in vitro* での羊赤血球 (SRBC) への抗体産生におけるヘルパーT細胞機能の障害が報告されている。SAMP1とB10BRマウスを用いた詳細な交配実験ではT-ヘルパー機能低下には、2~3の少数の遺伝子が関与し、その内の一つが第7番染色体のセントロメア側に存在する事が示唆されている<sup>27)</sup>。しかしSAMP1マウスで観察される10カ月齢以降に急激に低下する *in vivo* でのSRBCへの抗体産生能や遅延型過敏反応の遺伝的解析では第7番染色体には連鎖は認められず、SAMPに共通した領域である第14番、17番染色体等に連鎖が示唆された。これらの遺伝子の本体や機能、老化との関連についてはまだ判っていない。

## C SAMP6の低骨量を規定する遺伝子

マウスの大腿骨骨量の加齢変化は生後4~5カ月齢でピーク値に達しその後漸減する。SAMP6ではこのピーク値が他の系統と比較して低く、高月齢マウスでまれにはあるが自然骨折が観察される。SAMP6乾燥骨重量当りのミネラル、コラーゲン量は他系統と差がなく形態学的な検討からもSAMP6は骨粗鬆症のモデルマウスとされている<sup>28)</sup>。SAMP6マウスの低骨量の原因は解明されていない。SAMP6では骨芽細胞形成不全と骨髄中の脂肪細胞の増加やインターロイキン11の減少が報告されており、未分化間葉系細胞からの骨芽細胞への分化に障害があることが示唆されている<sup>29)30)31)</sup>、破骨細胞の機能亢進も報告されている<sup>32)</sup>。SAMの中で最も骨量が高いSAMP2とSAMP6系との交配実験からピーク値骨量は2-3の遺伝子に制御

された量的形質であることが示唆されている<sup>33)</sup>。SAMP2とSAMP6間の246匹のF2マウスを用いてさらに詳細なQTL (quantitative traits loci) 解析<sup>34)</sup>を行い、4カ月齢での大腿骨量と90のマイクロサテライトマーカーとの連鎖を調べた。第11、13及びXの各染色体領域で高いLOD値を示すことが出来た<sup>35)</sup>。現在候補領域を持つコンジュニックマウス作成や領域内候補遺伝子の塩基配列の決定などを進めているが、今後の解析が期待されている。

## V まとめ

老化促進モデルマウス (SAM) は祖先系であるAKR/Jと未知のマウスとの交雑と、その後の選抜交配の結果得られた一群の純系統マウスであり、それぞれの系統が独自の遺伝的構成と特徴的形質を持つ。現在のところ我々はSAMPの促進老化を規定している遺伝子的要因は、①AKR/Jマウスに生じた老化に関係する遺伝子における突然変異等の遺伝的変異がSAMP各系統に受け継がれた、②AKR/Jと交雑相手に存在していた比較的少数の遺伝子の変異(多形)の組み合わせが選抜の結果固定した、のいずれかであると考えている。SAMP各系統は促進老化という共通した遺伝的形質を持つと同時に老化アミロイドーシス、免疫機能不全や骨粗鬆症のような系統に特異的な病態を示す。この二面性が、SAMのモデルマウスとしての長所であると同時に、遺伝的解析をはじめとした様々な研究での解析を複雑にするという欠点でもある。さらにトランスジェニックマウスやノックアウトマウスとは異なりSAMPではアミロイドーシスの *Apoa2* を除いて原因遺伝子が明らかにされていない。ここでも示したようにSAMPで発症する老化アミロイドーシスや免疫不全、骨量を制御する遺伝子(群)はそれぞれ異なり、おそらく促進老化を制御する遺伝子(群)とも異なるはずであるが、SAMPの老化、寿命と複雑に関与していると考えられる。一刻も早い原因遺伝子の同定が必要なのは言うまでもないが、現在明らかにされている遺伝疾患や疾患モデル動物の原因遺伝子のほとんどは単一遺伝子が規定する遺伝疾患のものである。多遺伝子に制御された寿命のような量的形質の原因遺伝子を同定することはなほだ困難であるが、ヒトのゲノムの塩基配列が全て決定される日も間近に迫り、DNAマイクロチップも実用化されてきている。これらの画期的な情報を利用して近い将来に促進老化遺伝子や老化疾患遺伝子が同定されること

を期待している。

マウスのような高等動物において「老化」や「寿命」は様々な遺伝的、環境的要因の支配を受けていると考えられる。しかしヒトでのウエルナー症候群、毛細血管拡張性アタキシア、コケイン症候群等の遺伝性早老症の原因遺伝子、マウスでの *klotho* 遺伝子、線虫での *age-1* や *clk-1*, *tkr-1*, *mev-1* 遺伝子や *daf* 遺伝子群、酵母での *sgs1* 遺伝子等、老化、寿命に関係する遺伝子の同定が続いており、その機能はDNAヘリケース、転写因子、カイネース、分泌蛋白、シグナル伝達等である<sup>36)-45)</sup>。生命現象のほとんど全てに関与するような基本的な機能異常が老化や寿命に大きな影響を与えることは理解に難くはないが、ヒトやマウスにおける一般的な寿命や多様な老化病態にこれら

の遺伝子が関与するのにはまだ答えが出ていない。

現在のところ、老化や寿命を統一的に説明する有力な機構として、酸化ストレスによる傷害が目ざされている<sup>46)</sup>。上述のモデル動物でも寿命が延長するものは高いストレス耐性を示し、寿命が短縮するものはストレス耐性が低い傾向が見られる。SAMP各系統でも様々な酸化的傷害の亢進が数多く報告されている<sup>44)</sup>。しかし酸化的ストレスが老化の決定的要因であるという確たる証拠もないのが現状である。SAMPではどのような遺伝的要因が働き、環境要因と相互作用を繰り返しながら、酸化的傷害への感受性を高める等の機構を通して、老化を促進し、寿命を短縮するのであろうか。そのダイナミクスの解明が老化研究に多大な貢献をすると期待している。

## 文 献

- 1) Takeda T, Hosokawa M, Higuchi K: Senescence-Accelerated Mouse (SAM): a new murine model of accelerated senescence. *J Am Geriatr Soc* 39: 911-919, 1991
- 2) Takeda T, Hosokawa M, Higuchi K: Senescence-Accelerated Mouse (SAM). A novel murine model of aging. In: Takeda T (ed), *The SAM Model of Senescence*, pp 15-22 *Excepta Medica*, Amsterdam, 1994
- 3) Takeda T, Hosokawa M, Takeshita S, Irino M, Higuchi K, Matsushita T, Tomita Y, Yasuhira K, Hamamoto H, Shimizu K, Ishii M, Yamamuro T: A new murine model of accelerated senescence. *Mech Ageing Dev* 17: 183-194, 1981
- 4) Takeda T, Higuchi K, Hosokawa M: Senescence-accelerated Mouse (SAM): with special reference to development and pathological phenotypes. *ILAR Journal* 38: 109-117, 1998
- 5) Finch CE: *Longevity, Senescence, and the Genome*. Chicago: The University of Chicago Press, 1990
- 6) Okuma Y, Nomura Y: Senescence-accelerated mouse (SAM) as an model of senile dementia: pharmacological, neurochemical and molecular biochemical approach. *Jpn J Pharmacol* 78: 399-404, 1998
- 7) Hosokawa M, Umezawa M, Higuchi K, Takeda T: Intervention of senescence in SAM mice. *J Anti-Aging Med* 1: 1-11, 1998
- 8) 細川昌則, 坪山直生, 樋口京一: 老年性骨粗鬆症; 老化促進モデルマウス(SAMP6). *Mol Med* 35: 541-544, 1998
- 9) Kitado H, Higuchi K, Takeda T: Molecular genetic characterization of the senescence-accelerated mouse (SAM) strains. *J Gerontol* 49: B247-B254, 1994
- 10) Xia C, Higuchi K, Shimizu M, Matsushita T, Kogishi K, Wang J, Chiba T, Festing MFW, Hosokawa M: Genetic typing of the Senescence-Accelerated Mouse (SAM) strains with microsatellite markers. *Mamm Genome* 10: 235-238, 1999
- 11) Naiki H, Higuchi K, Shimada A, Takeda T, Nakakuki K: Genetic analysis of murine senile amyloidosis. *Lab Invest* 68: 332-337, 1993
- 12) 柳平坦徳, 米村 勇, 岡野 照, 酒井秋男, 長田 博, 櫻村修生, 志倉逸人: 老化促進モデルマウス R1 および P2 の寿命遺伝様式. *老化促進モデルマウス (SAM) 研究協議会会誌* 11 [Suppl]: 21-22, 1995
- 13) Hosokawa M, Ashida Y, Nishikawa T, Takeda T: Accelerated aging of normal fibroblast-like cells from senescence-accelerated mouse (SAM) 1. Acceleration of population aging in vitro. *Mech Ageing Dev* 74: 65-77 1994
- 14) Fujisawa H, Nishikawa T, Zhu B-H, Takeda N, Jujo H, Higuchi K, Hosokawa M: Accelerated aging

- of dermal fibroblast-like cells from Senescence Accelerated Mouse (SAM): acceleration of changes in DNA ploidy associated with in-vitro cellular aging. *J Gerontol* 53A : B11-B17, 1998
- 15) Higuchi K, Yonezu T, Kogishi K, Matsumura A, Takeshita S, Higuchi K, Kohno A, Matsushita M, Hosokawa M, Takeda T: Purification and characterization of a senile amyloid-related antigenic substance (apoSAS<sub>SAM</sub>) from mouse serum. *J Biol Chem* 261 : 12834-12840, 1986
  - 16) Higuchi K: Genetic characterization of Senescence-Accelerated Mouse (SAM). *Exp Gerontol* 32 : 129-138, 1997
  - 17) Higuchi K, Kitagawa K, Naiki H, Hanada K, Hosokawa M, Takeda T: 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
  - 18) Higuchi K, Naiki H, Kitagawa K, Kitado H, Kogishi K, Matsushita T, Takeda T: Apolipoprotein A-II gene and development of amyloidosis and senescence in a congenic strain of mice carrying amyloidogenic apoA-II. *Lab Invest* 72 : 75-82, 1995
  - 19) Higuchi K, Wang, J, Kitagawa K, Matsushita T, Kogishi K, Naiki H, Kitado H, Hosokawa M: Accelerated senile amyloidosis induced by amyloidogenic apoA-II gene shortens the life span of mice but does not accelerate the rate of senescence. *J Gerontol* 51A : B295-B302, 1996
  - 20) Jarrett JT, Lansbury PTJr: Seeding "one-dimensional crystallization" of amyloid: a pathogenic mechanism in Alzheimer's disease and scrapie? *Cell* 73 : 1055-1058, 1993
  - 21) Naiki H, Higuchi K, Nakakuki K, Takeda T: Kinetic analysis of amyloid fibril polymerization in vitro. *Lab Invest* 65 : 104-110, 1991
  - 22) Naiki H, Nakakuki K: First-order kinetic model of Alzheimer's  $\beta$ -amyloid fibril extension in vitro. *Lab Invest* 74 : 374-383, 1996
  - 23) Higuchi K, Kogishi K, Wang J, Xia C, Chiba T, Matsushita T, Hoshii Y, Kawano H, Ishihara T, Yokota T, Hosokawa M: Fibrilization in mouse senile amyloidosis is fibril conformation-dependent. *Lab Invest* 78 : 1535-1542, 1998
  - 24) Kocisko DA, Come JH, Priola SA, Chesebro B, Raymond GJ, Lansbury PT, Caughey B: Cell-free formation of protease-resistant prion protein. *Nature* 370 : 471-474, 1994
  - 25) Hosono M, Hanada K, Toichi E, Naiki H, Higuchi K, Hosokawa T: Immune abnormality in relation to nonenimmune diseases of in SAM strain. *Exp Gerontol* 32 : 197-203, 1997
  - 26) Toichi E, Hanada K, Hosokawa T, Higuchi K, Hosokawa M, Imamura S, Hosono M: Age-related decline in humoral immunity caused by the selective loss of TH cells and decline in cellular immunity caused by the impaired migration of inflammatory cells without a loss of TDTH cells in SAMP1 mice. *Mech Ageing Dev* 99 : 199-217, 1997
  - 27) Hanada K, Katoh H, Hosokawa T, Hosono M, Takeda T: Immune responses in newly developed short-lived SAM mice IV: chromosomal location of a gene controlling defective helper T-cell activity. *Immunology* 74 : 160-164, 1991
  - 28) Matsushita M, Tsuboyama T, Kasai R, Okumura, H, Yamamuro T, Higuchi K, Higuchi K, Kohno A, Yonezu T, Utani A, Umezawa M, Takeda T: Age-related changes in bone mass in the Senescence Accelerated Mouse (SAM). *Am J Pathol* 125 : 276-283, 1986
  - 29) Jiruka RL, Weinstein RS, Takahashi K, Parfitt AM, Manolagas SC: Linkage of decreased bone mass with impaired osteoblastogenesis in a murine model of accelerated senescence. *J Clin Invest* 97 : 1732-1740, 1996
  - 30) Kajkenova O, Lecka-Czernik B, Gubrij I, Hauser SP, Takahashi K, Parfitt AM, Jilka RL, Manolagas SC, Lipschitz DA: Increased adipogenesis and myelopoiesis in the bone marrow of SAMP6, a murine model of defective osteoblastogenesis and low turnover osteopenia. *J Bone Miner Res* 12 : 1772-1779,

1997

- 31) Kodama Y, Takeuchi Y, Suzawa M, Fukumoto S, Murayama H, Yamato H, Fujita T, Kurokawa T, Matsumoto T: Reduced expression of interleukin-11 in bone marrow stromal cells of senescence-accelerated mice (SAMP6): relationship to osteopenia with enhanced adipogenesis. *J Bone Miner Res* 13: 1370-1377, 1998
- 32) Okamoto Y, Takahashi K, Toriyama K, Takeda N, Kitagawa K, Hosokawa M, Takeda T: Femoral peak bone mass and osteoclast number in an animal model of age-related spontaneous osteopenia. *Anat Rec* 242: 21-28, 1995
- 33) Tsuboyama T, Takahashi K, Yamamuro T, Hosokawa M, Takeda T: Cross-mating study on bone mass in the spontaneously osteoporotic mouse (SAM-P/6). *Bone Miner* 23: 57-64, 1993
- 34) Lander E, Kruglyak L: Genetic dissection of complex traits: guidelines for interpreting and reporting linkage results. *Nat Genet* 11: 241-247, 1995
- 35) Shimizu M, Higuchi K, Bennett B, Xia C, Tsuboyama T, Kasai S, Chiba T, Fujisawa H, Kogishi K, Kitado H, Kimoto M, Takeda N, Matsushita M, Okumura H, Serikawa T, Nakamura T, Johnson TE, Hosokawa M: Identification of peak bone mass QTL in a spontaneously osteoporotic mouse strain. *Mamm Genome* 10: 81-87, 1999
- 36) Troelstra C, van Gool A, de Wit J, Vermeulen W, Bootsma D, Hoeijmakers JH: ERCC6, a member of a subfamily of putative helicases, is involved in Cockayne's syndrome and preferential repair of active genes. *Cell* 71: 939-953, 1992
- 37) Yu CE, Oshima J, Fu YH, Wijsman EM, Hisama F, Alisch R, Matthews S, Nakura J, Miki T, Ouais S, Martin GM, Mulligan J, Schellenberg GD: Positional cloning of the Werner's syndrome gene. *Science* 272: 258-262, 1996
- 38) Kuro-o M, Matsumura Y, Aizawa H, Kawabuchi H, Suga T, Utsugi T, Ohyama Y, Kurobayashi M, Kaname T, Kume E, Iwasaki H, Iida A-S, Iida K, Nishikawa S, Nagai R, Nabeshima Y: Mutation of the mouse Klotho gene leads to a syndrome resembling ageing. *Nature*: 390: 45-51, 1997
- 39) Savitsky K, Bar-Shira A, Gilad S, Rotman G, Ziv Y, Vanagaite L, Tagle DA, Smith S, Uziel T, Sfez S: A single ataxia telangiectasia gene with a product similar to PI-3 kinase. *Science* 268: 1749-1753, 1995
- 40) Morris JZ, Tissenbaum HA, Ruvkun G: A phosphatidylinositol-3-OH kinase family member regulating longevity and diapause in *Caenorhabditis elegans*. *Nature* 382: 536-539, 1996
- 41) Ewbank JJ, Barnes TM, Lakowski B, Lussier M, Bussey H, Hekimi S: Structural and functional conservation of the *Caenorhabditis elegans* timing gene *clk-1*. *Science* 275: 980-983, 1997
- 42) Murakami S, Johnson TE: Life extension and stress resistance in *Caenorhabditis elegans* modulated by the *tkr-1* gene. *Curr Biol* 8: 1091-1094, 1998
- 43) Ishii N, Fujii M, Hartman PS, Tsuda M, Yasuda K, Senoo-Matsuda N, Yanase S, Ayusawa D, Suzuki K, Sinclair DA, Mills K, Guarente L: A mutation in succinate dehydrogenase cytochrome b causes oxidative stress and ageing in nematodes. *Nature* 394: 694-697, 1998
- 44) Honda Y, Honda S: The *daf-2* gene network for longevity regulates oxidative stress resistance and Mn-superoxide dismutase gene expression in *Caenorhabditis elegans*. *FASEB J* 11: 1385-1393, 1999
- 45) Accelerated aging and nuclear fragmentation in Yeast *sgs-1* mutants. *Science* 277: 1313-1316, 1997
- 46) Martin GM, Austad SN, Johnson TE: Genetic analysis of aging: role of oxidative damage and environmental stresses. *Nat Genet* 13: 25-34, 1996
- 47) Mori A, Utsumi K, Liu J, Hosokawa M: Oxidative damage in the senescence-accelerated mouse. *Ann NY Acad Sci* 854: 239-250, 1998

(H 11. 10. 7 受稿)