

79990149

平成11年度厚生科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）  
総括研究報告書

実験動物の加齢解析、加齢個体育成と  
新モデル開発に関する研究

2000年3月

主任研究者 田中 慎

国立療養所中部病院長寿医療研究センター共同利用室

平成11年度厚生科学研究費補助金

H11-長寿-011

(長寿科学総合研究事業)

総括研究報告書

研究課題名

実験動物の加齢解析、加齢個体育成と新モデル開発  
に関する研究

主任研究者

田中 慎

国立療養所中部病院長寿医療研究センター  
共同利用室

平成 11 年度厚生科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）  
総括研究報告書

実験動物の加齢解析、加齢個体育成と新モデル開発に関する研究

主任研究者 田中 愼

国立療養所中部病院長寿医療研究センター共同利用室

研究要旨 長寿科学研究に欠くことのできない加齢モデル動物の開発を目的に加齢個体育成し、生存率を指標として比較する系の確立を試みた。マウスでは生存率が系統差を明確に検出し、ラットとともに加齢過程で生じる系統に特異的 (specific) な変化が疾病によって大きく修飾されることが示唆された。哺乳動物の副腎皮質にのみ共通 (common) する形態学的特徴である層構成では明瞭な系統差をラットで認め、種・系統・性の違いを検出するには有効と考えられた。

加えて肺でラットに共通する可能性とヒトへの外挿 (common) に期待が持てる加齢変化を捕捉し、実験動物を加齢育成することが新たな加齢モデル系の開発に貢献できる途を拓いた。

A. 研究目的

長寿科学を研究し、加齢の機構を知り、解明するうえで動物モデル系は、

1) 個体を扱う

2) 実験的な証明を行なえる

という点から必須のアイテムである。しかし当該分野では、必ずしも適正な動物モデル系が育成され、利用されているとはいえない。

本研究では寿命の短さを利し、小型げっし目で育成された実験動物を対象に、生存率を指標として、

i) 実験動物の加齢過程の特定、

ii) 加齢個体の育成と

iii) 新しいモデル系の開発

に関する研究に取り組んだ。  
得られた結果を common (指標につい

てヒトとあるいは大きい集団と共通) のものと specific (指標について系に特異) のものに分け、長寿科学に適し、資する確率がより高い動物モデル系を推奨し、標準化と外挿に対応できる系の開発と特定を試みた。

小型げっし目を中心とした実験動物は、研究での利便性が高いとはいえ、種の障壁が大きい。マウスやラットで高度な遺伝学的ならびに微生物学的統御の下で育成された近交系は、個体間の遺伝的ばらつきが 99.6%なく、現時点の手段では検出出来る微生物叢全く有さない動物に作出にまで到達している。このため種々の変化は、遺伝制御の下にあればあるほど、飼育環境の微生物統御が高ければ高いだけ

(無菌動物はこの限りではない) 再現性良く、系統差がクリアカットに捕捉出来、系統特性として認識出来るようになってくる。

しかし実験動物に加えられた統御の中で時間に関わるものは、育成に要する期間以外全くなく、顧慮されることすらなかった。一方、加齢や老化を実験生物学的に研究する所謂実験老年学にあっては固有の動物モデル系を探索したり、開発することがなかった。

ために適切でない動物モデル系は、実験生物学の進歩を障害し、実験動物科学と実験老年学が乖離するきっかけになろうとさえしている。

実験動物は個体レベルの現象を扱うという点で貢献度が極めて高いにも拘わらず、戦略や認識の悪さから長寿科学では殆ど顧みられてこなかった。

端的な例として、最も基本的な実験動物の貢献である加齢動物育成が挙げられる。実験動物を順次加齢させ、飼育環境に特異な種や系統の寿命(最長あるいは平均)や生存率(75%、50%、25%)を取得した後、月齢縦断あるいは横断的に加齢変化を common あるいは specific に捉え、ヒトへの外挿を考察するという当然の過程や基準さえ全く確立されていない。

実験動物から得られる情報を common あるいは specific に捉え、加齢変化を特定し、確立するためには良好な指標が必須であるとともに情報源が広くなくてはならない。

このような見地から、実験動物を広範に長期飼育し、詳細な生存曲線を得ることで実験動物の時間に関わる特性を開発・解析することが重要である。国立療養所中部病院長寿医療研究センター(以下 NILS)は実験動物施設棟に加齢動物育成施設: Aging Farm(以下 A/F)を設け、2つの実験動物種、SAM 群 3 系統を含む 7 つの近交系でこれを実践している。4年目を迎えて得た中途結果は、種の少なさと系統による極端な偏りであった。

本研究は、当センターで実験動物の加齢育成において良好な再現性をもたらした NILS A/F Guide に則り、施設以外の飼育条件を可能な限り同一にして NILS A/F と同様なモニタリングシステムを適用することで偏りの是正を、より広範なデータの集積に挑んだ。また従来とは異なる指標から新たな動物モデル系の探索も行った。

## B. 研究方法

### B-1 生存率

当 A/F では、Table 1 に示した NILS A/F Guide に則って加齢動物の育成を行っている。

株式会社日本エスエルシーへは C57BL/6、AKR/J と AJ の 3 系統の加齢育成と生存曲線の取得を業務委託した。

これら 3 系統を選択したのは、対照として当 A/F でも加齢育成を行っている C57BL/6、当 A/F では加齢育成しておらず、自家繁殖による加齢育成を行っている SAMR1、SAMP6 と SAMP8

の3系統の近交系マウスの成立に AKR/J と A/J が関わっているとされているからである。当 A/F で自家繁殖し、加齢育成している、SAM の成立に関わったとされる DDD/Jah との比較も視野に入れて選択でした。

加えて申請した長寿科学振興財団による外国人研究者招へいで共同研究を行ったハンガリー・デブレセン医科大学・老年学教室教授・Imre Zs.-Nagy 博士が当 A/F で育成した SAM を用いた。これも上記の選択をした理由の一つで、結果の解釈をより有効にすることを目的にコントラクトする系統を決定した。

生存率は、ブリーダーから群で定期的に購入し、加齢育成している F344/N ラットと C57BL/6 マウスでは死亡ないしは飼育管理者が瀕死と判断し、共同利用室が解剖を行い、構成個体数が減少していく過程を、自家繁殖しているマウス系統では同様な死亡日齢を積算することで算出した。

平均生存日齢、75%-、50%-、25%-生存率となった日齢を取得した。

## B-2 副腎皮質層構成 (H10-長寿-118 の報告書を参照)

NIA のコントラクト A/F から購入した F344/N、BN ならびに (F344/N x BN) hybrid F1 ラットを両性で用いた。F344/N の加齢変化が顕著ではなかったので別の目的で NIA から購入した個体や当 A/F で加齢育成した個体をも用いて結果の再現性に留意した。

① 3-4、② 10-12、③ 20-24、④

28-32 か月齢の4群でそれぞれ6例以上となるよう回次を重ねて購入し、形態学的に副腎皮質を比較した。

①と②の間で差を検出出来れば成長/成熟時の変化が、②と③の間では加齢による変化が、③と④の間では老化に依る変化が特定出来ることを期待した。

過量のクロロホルムで動物を屠殺し、両側の副腎を摘出し、秤量して腺萎縮の有無を確認し、腺を長軸に垂直な面ではほぼ等割し、Bouin 液で24時間以上固定した。水洗後、ピクリン酸の色を70%エタノールを繰り返し交換して抜き、定法に従ってアルコール系列で脱水し、パラフィンに包埋した。

2 μの連続切片として HE (ヘマトキシリン、エオジン) 染色を施し、核の集積程度を確認し、異常な明調細胞の出現をモニターした。Azan (Mallory-Heidenhain) 染色で結合組織を染色し、結合組織の動態と層構成維持の程度を確認し、明調細胞の出現と出現部位並びに巣状化との関連を検索した。

## B-3 肺の加齢変化

加齢実験動物の新たなモデルとしての特性開発を目指して、組織学的に F344/N ラットの肺を検索した。

B-2 と同様 NIA のコントラクト A/F から購入ないし当 A/F で加齢育成した F344/Nhsd ないし F344/N を用いた。12 (雌雄各7例)、24 (雄7例、雌6例)、31 (雄1例)、35 (雄3例、雌6例)、36 (雌1例) か月齢の個体

を用いた。

肺は4%パラホルムアルデヒド液による血管ならびに気管かん流固定ないしは、気管に挿入したカニューレから Bouin 液をかん流し、肺が胸腔に密着するまで膨らむよう固定した。

組織標本の作成は、B-2 とほぼ同様な方法でパラフィンに包埋し、4  $\mu$  の連続切片とし、HE 染色、レゾルシンフクシン染色と免疫染色を施し、弾性線維の変化に注目した。

## C. 研究結果

### C-1 生存率

#### C-1-1 F344/N ラット (Table 2, Fig. 1)

当 A/F における F344/N ラットの生存率は、Table 2 に示すように明確な性差を示した。生存曲線で見ると雄の減衰が雌より早期に出現した (Fig. 1)。

6 群の雄の平均生存日齢は、742 日から 764.5 日であった。2 群の雌では 845.7 日と 873.6 日で雄より約 100 日大きい値であった。

75%生存率は、6 群の雄で 646-678 日の範囲であったのに対して、6 群の雌で 743-800 日であった。

50%生存率は、雄で 728-752 日、雌で 847-882 日だった。

25%生存率は、雄で 833-860 日、雌で 920-983 日だった。

死亡や異常の最も多い原因は、雌雄に関係なく白血病 (単核球型) であったが、雄でより早期に発症した。2 番目の原因は下垂体腫瘍であったが、雌の頻度が約 10 倍であった。

この解析の中で赤血球大小不同症

を特徴とし、左心房血栓を伴い前白血病もうかがえる新たな血液性疾患を見出した。

#### C-1-2 C57BL/6 マウス (Table 3, Fig. 2)

当 A/F における C57BL/6 マウスの生存率は、Table 3 に示すように F344/N ほど顕著ではないが 75%-と 25%-生存率の間で性による隔たりを示した。

平均生存日齢は、3 群の雄で 850.5 日から 860.5 日であった。4 群の雌では 779.2 日から 799.9 日で F344/N とは逆で雄より約 60 日小さい値であった。

75%生存率は、6 群の雄で 755-855 日の範囲であったのに対して、6 群の雌で 663-728 日であった。

50%生存率は、雄で 850-935 日、雌で 775-819 日だった。

25%生存率は、5 群の雄で 937-985 日、雌で 864-938 日だった。

死亡や異常の最も多い原因は、雌雄に関係なく特に腸間膜リンパ節の著しい腫脹を伴うリンパ腫であった。

#### C-1-3 SAM (Table 4, Fig. 2)

SAM3 系統における結果は、系統、性、個体数、生存範囲、平均生存日齢、75%-、50%-、25%-生存日齢、最長生存 10 個体の平均日齢主な疾病の順で、SAMR1、雄、96 例、202-968、581、452、612、681、853 日、リンパ腫と下痢であった。

SAMR1、雌、123 例、217-955、605、522、608、692、849 日、リンパ腫と下痢であった。

SAMP6、雄、172例、181-985、521、410、519、638、842日、大腸肥厚を伴う下痢であった。

SAMP6、雌、157例、285-921、505、393、464、577、837日、大腸肥厚を伴う下痢であった。

SAMP8、雄、156例、167-831、462、339、473、617、772日、リンパ腫であった。

SAMP8、雌、168例、200-777、464、378、448、534、711日、リンパ腫であった。

#### C-1-4 コントラクト系統 (Table 4, Fig. 2)

A/J と C57BL/6 では全く死亡を認めていないのに対して、AKR/J では相当数の死亡を認めた。原因はリンパ腫であった。

AKR/J の雄では、220日で最初に死亡を認め、283日で75%生存となった。雌でも220日で最初の死亡例を認め、254日で75%、271日で50%生存率となった。

#### C-2 副腎皮質層構成 (H10-長寿-118の報告書を参照)

##### C-2-1 F344/N

ラットの副腎皮質については、比較動物学的な立場から行ってきた Wistar 系の近交系 (WIET) やクローズドコロニー (W/M: Wistar /Mishima)、あるいは SD では1年未満の若齢時全く系統差や性差が検出できなかった (結果は未提示)。NIA から購入した加齢 F344/NHsd でも全く同様であった。

F344/NHsd での所見は、NILS ないし東京都老人総合研究所の A/F で加齢育成している F344/N ないしは F344/Du とほぼ同様であった (結果は未提示)。

加齢しても網状層の存続し、結合組織の増加もマウスほど顕著でなかった。F344/N でも8-12か月齢以降加齢とともに被膜直下、細胞索間と移行部 (球状層と束状層の間) や境界部 (束状層と網状層の間) ならびに皮髄間で結合組織の若干の増加がみられた。

##### C-2-2 BN ラット

雌雄の BN と雄の Donryu では8-12か月齢頃から細胞内に明るい大型の空胞を伴うものが出現し、加齢とともに巣状に増大した。これと相前後して染色性の異なる細胞集団が層構成を超えて出現した。形態的には網状層の細胞が球状層ないし束状層に迷入しているようにも見えたが、網状層の細胞とは染色性と索配列の形状が異なっていた。空胞を伴う細胞群との間に移行型と推定される細胞も見られたが、完全な連続性を捕捉出来なかった。染色性を異にする細胞とその巣状集団は、BN と (F344/N x BN) hybrid F1 両性の全層で、大型の空胞を伴う細胞とその巣状集団は、雌雄 BN の全層と (F344/N x BN) hybrid F1 雌の網状層に出現した。

これら二つの型の細胞集団のうち空胞型のもは、ごく低い頻度で小さい規模でしか F344/N と (F344/N x BN) hybrid F1 雄には出現しなかった。

F344/N では空胞を含む細胞が皮質

全層に亘って出現することがある。従前のものとは違って巣状に集積しないことと均等に出現することが特徴である。全例、貧血/黄疸、肝臓/脾臓腫大を伴っているので白血病による修飾とみて区別している。

### C-2-3 層構成の維持

C57BL/6 ないし C57BL/6J マウスでは、X 層や網状層が消失した後、加齢とともに結合組織が増加し、層構成が崩壊する。F344/N や Wistar 系のラットではこのような変化が全く生じなかった。しかし BN では、明調細胞の不規則な巣状増成が層構成を崩壊させた。この崩壊は、性差をもって、軽度ながら(F344/N x BN) hybrid F1 でもみられた。明調細胞の巣状増成の結果として生ずるものとみなせるので、C57BL/6 ならびに C57BL/6J マウスにおけると同様二次的な変化と考えられる。

### C-3 肺の加齢変化

HE 染色標本の所見では、加齢に伴った肺胞管と肺胞腔の拡張が見られた(図版、左列)。しかしレゾルシン-フクシン染色では肺胞壁と気管支の弾性繊維ならびに肺胞壁と血管基底膜のコラーゲンに顕著な変化を認めなかった。

12 と 24 か月齢の個体では、気管支平滑筋細胞が緻密に配列していたのに対して 30 か月以降では、平滑筋細胞の間に結合組織が入り込み、平滑筋細胞の配列はまばらであった。

気管支平滑筋の  $\alpha$ 平滑筋アクチンに対する染色性は加齢に伴って減少していた。一方肺胞中隔先端部平滑筋数は 30 か月以降増加していた(図版、右列)。

またこの月齢に達した個体では、肺胞腔の辺縁部に結節様小体が多数出現していた。この変化は雄に偏って顕著であった。

### D. 考察

#### D-1 生存率

当 A/F では、F344/N ラットと C57BL/6 マウスの生存率で良好な再現性を認めた(Table 2、Table 3、Fig. 1)。これは NILS A/F Guide (Table 1) による A/F の運用が適切であったことを証明したものと考えている。ほぼ 2 か月間隔で定期的に行っている微生物モニタリングでは一度も汚染が検出されていないことも根拠の一つである。

F344/N ラットの生存率の再現性は雄で特に良好で、6 群の平均生存日齢での最大の開きが 25.6 日と、1 か月以下であった(Table 2)。このように再現性の高い生存率は系統に specific な特性の一環として扱うことも可能ではないかと考えられる。

第 22 回日本基礎老化学会で発表された結果では F344 ラットの特性が極めてばらついていて注意して生存率を調査したところ、雄の 50%生存率が当 A/F の 24 か月齢辺りのものと 30 か月齢辺りのものに大別出来ることが判明した。更に亜系統にまで注意すると、短いものは F344/N で、長いも



のは F344/Du であることが判明し、亜系統に specific と考えた。長寿科学研究ではこれら 2 亜系統を厳密に区別して使用することの必要性を訴えるとともに次年度の本研究費で行う研究でいくつかの指標について両亜系統の違いの検出を試みることにした。

F344/N では 75%-生存率に達する少し前から重篤な白血病の発症が頻繁となり生存率の減衰に関わっているようにみえた。生存曲線の形状は加齢に伴って生ずる致命的な疾患ないし異常によって著しい修飾を受けるものと考えねばならない。これも specific と考える根拠である。健常に加齢した個体をこの系統で得ることは相当困難であることを認識して加齢育成し、使用する必要がある。この対応策として加齢育成途上で血液の塗抹標本を作成して診断し、群内での白血病の浸透率を捕捉するような試み考慮し、試行している。

C57BL/6 マウスは SAM を含むどのマウス系統より長期に生存した (Table 3, Fig. 1)。ために C57BL/6 はマウスに common な特徴を示したのではなく、系統に specific な結果と解釈すべきであろう。しかし必ずしも健常な状態が維持されている訳ではなく、腸間膜リンパ節が著しく肥大した個体が多数見られた。specific と考える根拠でもある。C57BL/6 は乳癌の発生率が低い方へ育種されたという背景を有している。従って癌に対する強い耐性を持っているものと見なさねばならない。加齢育成したり、使用する際に腸間膜

リンパ節腫脹を予見するには、体重と体型の変化が良い指標となろう。加えて C57BL/6 の生存率が、亜系統となる C57BL/6//Jah との間で興味深い差を示したことは (Table 3) F344 の亜系統差と同様注目される。

SAMR1、SAMP6、SAMP8 は明らかに 3 系統とも C57BL/6 より短期間しか生存出来なかった (Table 4, Fig. 2)。すなわち SAM 間では短い生存期間が common であったが、マウスとしては系統で specific であると考えねばならない。何故なら 30 か月齢を越えた C57BL/6 で、比較的リンパ腫の侵襲が少ない個体に共通する所見、すなわちマウスの健常加齢を早期に提示しているといった所見は全く得られなかった。瀕死で解剖した総ての個体で診断がつき、副腎皮質でも結合組織の増成や層構成の崩壊 (結果は未提示) が早期に起こることはなかった。

SAM で興味深いのは、50%-生存率では SAMR1>SAMP6>SAMP8 となるのに対して、招へいして共同研究を行った Imre Zs.-Nagy 博士の FRAP 法による測定結果では、SAMR1>SAMP8>SAMP6 となったことである (添付した研究実績報告書とリサーチリポートを参照)。コントラクトした AKR/J の 50%-生存率は SAMP8 より更に短かった。従って SAM は標榜している老化促進というより AKR が他の系統から遺伝的寄与を受けて表現型を多様化させたもの、すなわち死に直結する型のリンパ腫の発症時期が修飾されたと考える方が現時点で

は妥当であろう。マウスの老化がどのような表現型を示すのか特定される前に促進モデルがあると喧伝することには疑問が持たれる。

マウスが種に common な疾病としてリンパ腫を選択したか負荷されたと考えると、その発症時期が系統の遺伝背景で修飾を受け、系統に specific な生存率が演出されたと推定できる。

しかし SAM は興味深い特性を有し、系統群としている。わが国で開発された系統でもあり、用途によっては明らかに高い利用価値を秘めている。従って、再評価される機会が近からんことを願って止まない。

#### D-2 副腎皮質層構成 (H10-長寿-118 の報告書を参照)

加齢に伴いマウスでは消失し、ラットでは残存していた網状層は、マストミス (げっし目) でも残存し、ヒトやこれまでに検索した一部のサル類 (カニクイザルとアカゲザル) でも残存していた。この指標については、マウスよりラットの方が、特に F344/N がヒトに類似しているといえる。哺乳動物では、加齢で網状層が消失しないことが common で、マウスでは specific に消失と考えられる。

この指標ではマウスの特異さが目立った。しかし加齢にともなって緩やかに進行する構成細胞数の減少を補い、腺全体の大きさや構築を維持するように作用するのであれば加齢の特定な相のモデルとして用い得る形質であろう。

小型げっし目で育成された実験動物が加齢はするものの老化へ至らないか、老化という相そのものがない可能性をこの指標から考えている。加えてこの指標は、遺伝背景をも検出出来るので、実験動物種、系統や性による違いを時間に関わる軸でモニターする上では良い手段となろう。

副腎皮質層構成の加齢変化から得られた情報は、見かけの特性や慣習に左右されることなく、育成の思想をも認識して実験動物を用い、その主体であるげっし目の利点と欠点を十分に把握して提示し、実験動物の可能性と限界を見極めることの重要性を生存率とともに示していることである。

#### D-3 肺

肺の加齢変化を特定しようと試みたのは、実験動物の呼吸器系を研究しようとする試みが少なく、加齢変化に注目したものは殆どないからである。12から24か月齢への経過ではさしたる変化を特定できなかった。しかし30か月齢以降では、気管支平滑筋の構造変化や染色性の変化や肺胞中隔先端部の平滑筋の増加が注目された。

気管支ではその収縮力の低下を、肺胞では残気量の増加に伴って肺胞にかかる張力の増大に対する生体反応の可能性を示唆する。総じての肺胞の拡張はいわゆる老人肺と呼ばれる所見と相似性があり common な加齢変化の可能性が示唆される。

まだ途上ではあるが、A/F で育成した加齢個体を呼吸生理学的な解析に

供することの大きなきっかけとなり、加齢育成ラットで新たなモデルとしての可能性を見出したと言えよう。唯副腎と同様 BN のような別系統との比較は必須である。

雄に偏って認められた、肺胞腔辺縁の結節小体は腫瘍細胞の転移の可能性があり、純粋な加齢変化か病変かの吟味が必要である。肺の加齢変化を手がかりに喉頭や咽頭までの変化が特定でき、神経支配にまで解析を進めることが出来れば高齢者の呼吸器系の QOL 維持に直接貢献出来る動物モデル系が開発出来る可能性を秘めていると言える。

今回指標とした、生存率、副腎皮質層構成、肺の形態の何れもが加齢研究に供するモデル動物を育成し、評価し、開発していくうえで有用であることが明らかとなった。これは実験動物科学が系統を育成する際に時間の経過に殆ど留意することなく行ってきたことのつけを見るような印象さえ受けた。A/F は、正しく管理・運営されれば実験動物科学に新たな可能性をもたらすものと言えよう。またこれが長寿科学に適切なモデル動物をもたらす端緒ともなろう。

## E. 結論

E-1 生存率は特定された飼育環境下では系統と性特異的 (specific) に極めて良好な再現性を示した。これは新たな系統特性とみなして良いもので、加齢動物の育成にあっては有効な指標

となり得る。また系統に特異な生存曲線は、加齢や遺伝背景に依存して生じる疾病によって大きく修飾されることから特性の開発にも有用と考えられた。

E-2 今回検索した副腎皮質層構成の加齢変化は、種や系統には特異であったが (specific)、ヒトとの類似性は F344/N を除いて全くなかった。しかしげっし目の実験動物や哺乳動物の実験動物を比較するうえでは有用であると考えられる。

E-3 F344/N ラットの肺でヒトへの類似性が期待出来る加齢変化を捕捉出来 (common)、加齢個体に新たな用途を開発した。

## F. 研究発表

### F-1 論文発表

加齢動物育成に関わる A/F の創設については

Archives of Gerontology and Geriatrics に、加齢特性に関わる F344/N と F344/Du の違いについては

Experimental Animals に、

新たに F344/N で見いだされた系統特異な血液性疾患については

Archives of Gerontology and Geriatrics に各々投稿し、受理されて印刷中である。

### F-2 学会発表

第 129 回日本獣医学会

(筑波：2000 年)

第 130 回日本獣医学会

(堺：2000 年)

第 23 回日本基礎老化学会  
(大府 : 2000 年)

第 47 回日本実験動物学会  
(徳島 : 2000 年)

## 図版の説明

### F344/N 雄ラットの肺

左列：HE 染色、右列： $\alpha$  SMA による免疫染色

左右とも上から：12 か月齢、24 か月齢、31 か月齢

24 か月齢と 31 か月齢の個体の肺胞腔の大きさの違いに注目。  
この変化の予兆は、12 か月齢と 24 か月齢の個体の比較からもうかがえる。

## 図の説明

Fig. 1 当 Aging Farm で加齢育成している近交系ラット F344/N と近交系マウス C57BL/6、SAMR1、SAMP6、SAMP8 の生存曲線。

Fig. 2 コントラクトした Aging Farm で加齢育成している AKR/J と A/J の生存曲線。

**Table 1. NUS Aging Farm Guide**

<b><u>Animal Room</u></b>	11 in total	6 for Rats	4 for Mice	1 for Rats and Mice
<b><u>Temperature</u></b>	22 to 23°C		±0.5-1°C range	auto monitor
<b><u>Humidity</u></b>	not regulated		57 ± 5%	auto monitor seasonal difference
<b><u>Illumination</u></b>	12L12D	08:00-20:00		
<b><u>Air Supply</u></b>	HEPA filter	Positive pressure with 15mm H <sub>2</sub> O		
<b><u>Air flow</u></b>	One way (laminar flow)			
<b><u>Housing racks</u></b>	Rats: S-1395RC, S-1395RS	Mice: S-1395MC, S-1395MS		
<b><u>Animals</u></b>	Rats: 2/TPX cage	F344/N		
	Mice: 5/TPX cage	C57BL/6		SAMP6/Ta SAMP8/Ta
				DDD/Jah C57BL/6//Jah
<b><u>Sterilization</u></b>	Housing Materials	A/C		
	Diet	Irradiation		
	Water	A/C		
	UV lamp	Passage		
<b><u>Diet</u></b>	MR stock	mouse/rat	protein 18%	3.1kcal/g

**Table 2. Survival of F344/N Rats at NILS Aging Farm\***

(Date of Birth)	sex	Number of animals	range (days)	average (days)	75% survival		50% survival		25% survival	
					Months of Age	Days of Age	Months of Age	Days of Age	Months of Age	Days of Age
(1996/6/25)	♂	80	467-992	754.6+/-121.4 **	21.97	668	24.63	749	28.28	860
(1996/7/23)	♂	55	483-942	742.0+/-118.9	21.64	658	24.27	738	27.72	843
(1996/10/1)	♂	109	462-1024	764.5+/-128.4	22.30	678	24.73	752	27.95	850
(1996/11/26)	♂	55	583-968	759.7+/-127.2	21.54	655	25.49	775	28.28	860
(1996/12/31)	♂	52	532-1027	760.4+/-123.3	21.24	646	24.37	741	28.28	860
(1997/1/28)	♂	55	497-1010	738.9+/-115.1	21.60	657	23.94	728	27.39	833
(1996/6/25)	♀	80	585-1201	873.6+/-136.3	25.29	769	28.35	862	32.19	979
(1996/7/23)	♀	55	553-1112+	-	24.43	743	28.02	852	30.85	938
(1996/10/1)	♀	109	441-1133	845.7+/-146.3	24.43	743	28.64	871	31.24	950
(1996/11/26)	♀	55	574-1086+	-	26.31	800	28.58	869	32.32	983
(1996/12/31)	♀	50	637-1030+	-	25.32	770	29.00	882	31.93	971
(1997/1/28)	♀	55	525-1017+	-	23.28	708	27.85	847	30.25	920

\*As of December 1,1999, \*\*Mean+/-SD

**Table 3. Survival of C57BL/6 Mice at NLS Aging Farm\***

(Date of Birth)	sex	Number of animals	range (days)	average (days)	75% survival		50% survival		25% survival	
					Months of Age	Days of Age	Months of Age	Days of Age	Months of Age	Days of Age
(1996/6/25)	♂	55	541-1077	860.5+/-116.4 **	26.31	800	28.58	869	30.81	937
(1996/7/23)	♂	53	251-1101	855.4+/-159.6	24.83	755	29.37	893	32.00	973
(1996/10/1)	♂	109	468-1133+	-	24.96	759	27.95	850	31.67	963
(1996/10/29)	♂	110	380-1115	850.5+/-154.3	25.16	765	28.54	868	31.14	947
(1997/3/4)	♂	55	501-993+	-	25.25	768	29.27	890	32.39	985
(1997/4/8)	♂	55	601-965+	-	28.12	855	30.75	935	-	-
(1996/6/25)	♀	55	419-1099	791.3+/-149.3	23.12	703	25.62	779	29.73	904
(1996/7/23)	♀	53	272-1020	799.9+/-157.2	23.54	716	26.93	819	30.06	914
(1996/10/1)	♀	102	464-1133	779.2+/-149.2	21.80	663	25.75	783	28.87	878
(1996/10/29)	♀	109	436-1105	782.0+/-139.6	23.05	701	25.68	781	28.71	873
(1997/3/4)	♀	54	429-993+	-	22.92	697	25.49	775	30.85	938
(1997/4/8)	♀	55	405-965+	-	23.94	728	26.54	807	28.41	864
C57BL/6/Jah	♂	87	209-1136	758+/-174	22.03	670	25.35	771	29.00	882
C57BL/6/Jah	♀	96	225-1084	716+/-163	20.29	617	23.51	715	27.69	842

\*As of December 1,1999, \*\*Mean+/-SD

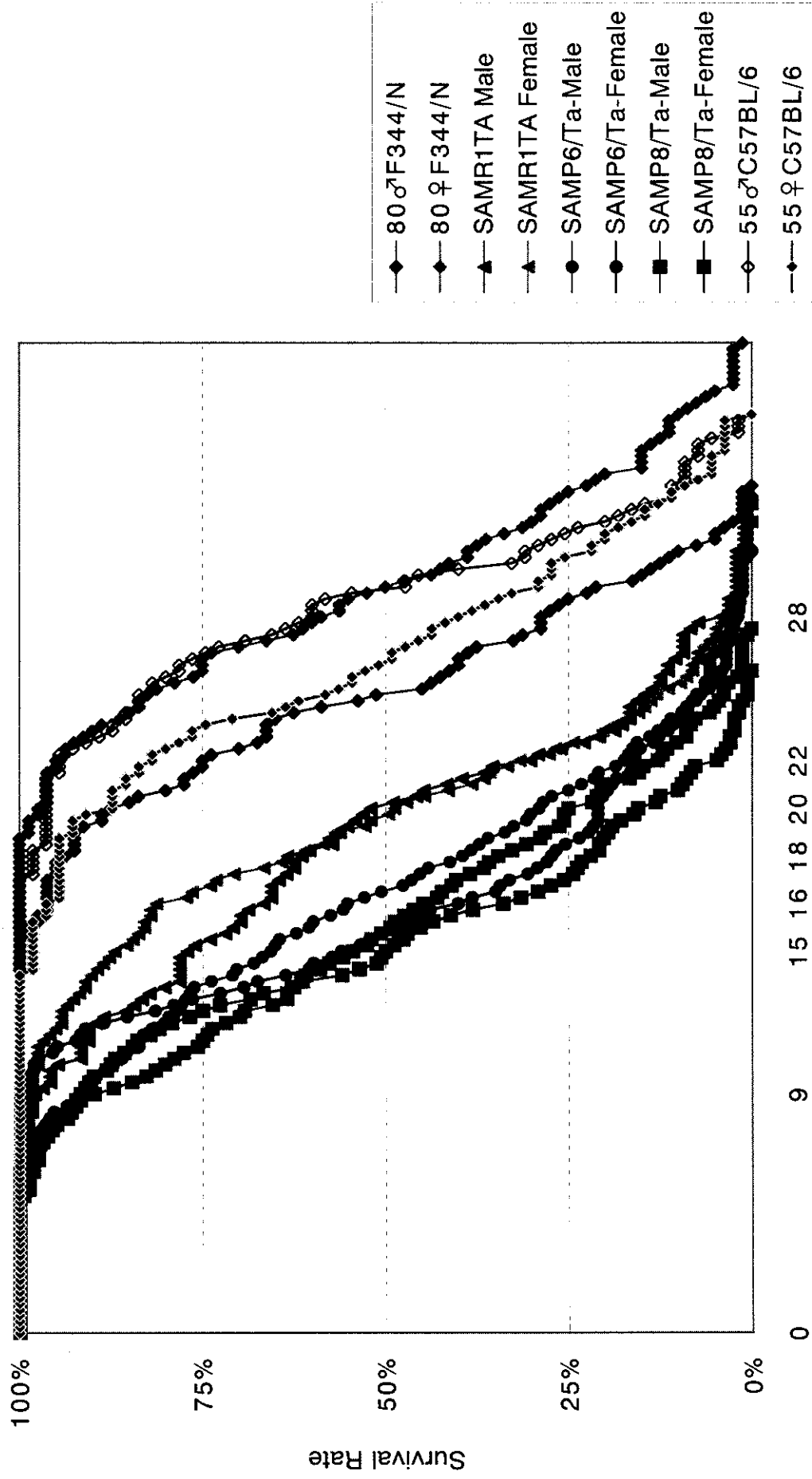


**Table 4. Survival of Inbred Mouse Strains at NILS\* and Contract Aging Farm**

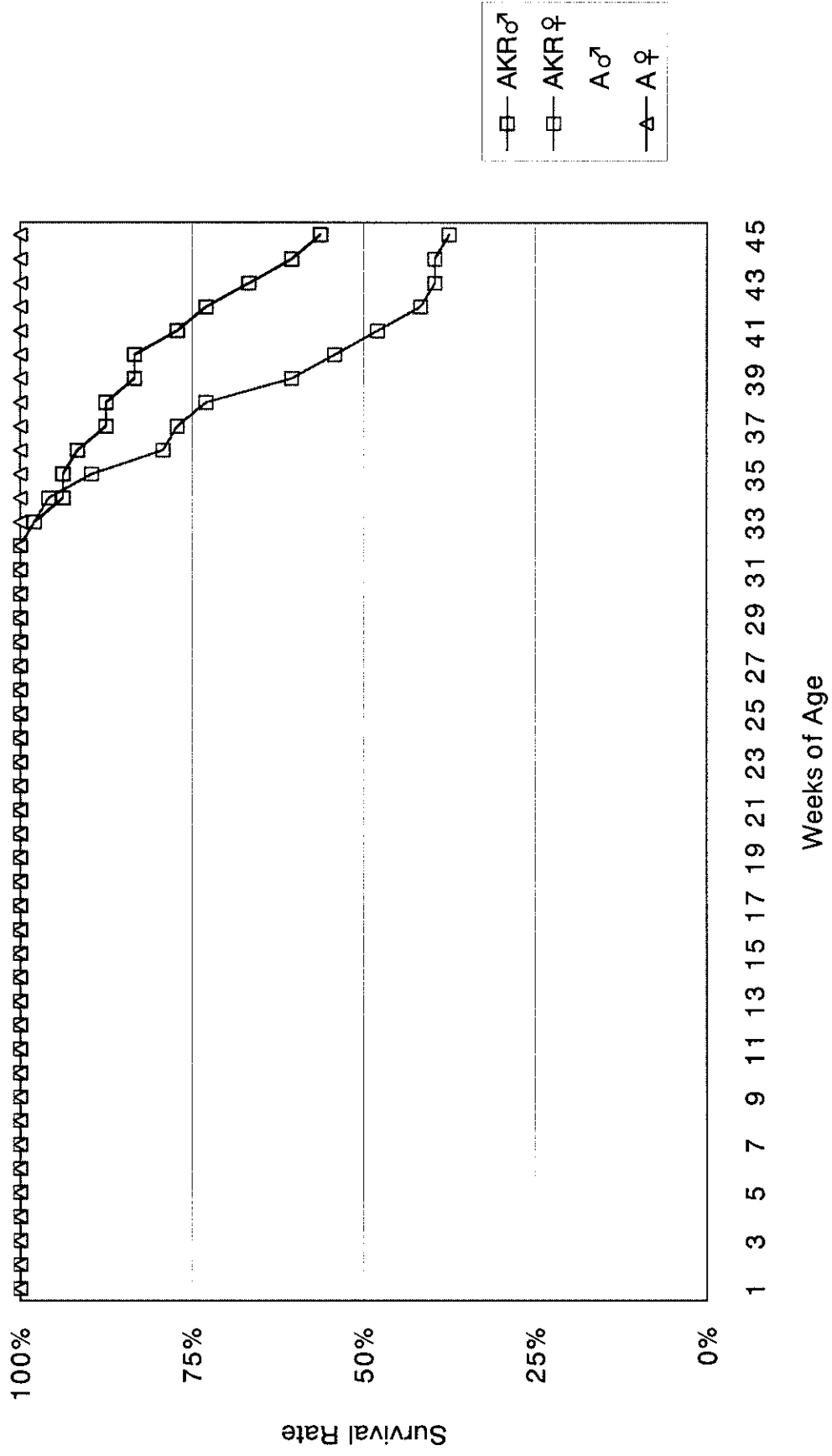
Strains	sex	Number of animals	range (days)	average (days)	75% survival		50% survival		25% survival		last decade (days)
					Months of Age	Days of Age	Months of Age	Days of Age	Months of Age	Days of Age	
SAMRITA	♂	96	202-968	581+/-165	14.86	452	20.12	612	22.39	681	853+/-52
	♀	123	217-955	605+/-135	17.17	522	19.99	608	22.76	692	849+/-52
SAMP6/Ta	♂	172	181-985	521+/-163	13.48	410	17.07	519	20.98	638	842+/-78
	♀	157	285-921	505+/-142	12.92	393	15.26	464	18.97	577	837+/-50
SAMP8/Ta	♂	156	167-831	462+/-160	11.15	339	15.55	473	20.29	617	772+/-35
	♀	168	200-777	464+/-128	12.43	378	14.73	448	17.56	534	711+/-37
AKR/J	♂	50	220-	-	9.31	283	-	-	-	-	-
	♀	50	220-	-	8.35	254	8.91	271	-	-	-

\*As of December 1, 1999, \*\*Mean+/-SD

NILS-LARF



**Fig. 1 Survival of Laboratory Rodents at NILS Aging Farm**



**Fig. 2 Survival of AKR and A**

