

で実験動物が貢献を果たす上で必須の common な加齢変化を系統の特性として有する可能性が示唆される。

高齢者の「寝たきり」で危惧される QOL の低下と事故死に直結する問題に誤嚥性肺炎がある。その防止のため、種々のケアプログラムや支援機器の開発が試みられている。しかしながら個体の方にある加齢に伴った変化が十分に捕捉くされていないことが有効なプログラムや機器の開発の障害となっている。嚥下の障害は、肉眼やモニターシステムの開発で相当捕捉が容易となった。しかし咽頭・喉頭以下の加齢に因る障害については極めて情報に乏しい。今回加齢 F344/N ラットで形態学的に得られた所見の殆どが外挿に値するものであって、加齢実験動物の新たな貢献であるばかりでなく、高齢者の QOL 維持に直接貢献できる情報の収集である。

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い出したと言えよう。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も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、肺の形態と生理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。Aging Farm 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

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-1-1 “F344” ラット群の亜系統差

加齢モデル動物として頻用されている “F344” ラット群では、亜系統に

よって生存率が異なる。F344/Du と F344/N の主な亜系統は正しい認識の基に用いないと外挿に値しない結果を得る可能性がある。日米間では同じ亜系統でも F344/DuCrj と F344/DuCrI といったブリーダーによる違いも考慮しなくてはならない。

E-1- “F344” 群の亜系統差の背景

“F344” 群の亜系統差は、この系統に specific な疾患である白血病の発症時期が生存率を修飾することから注目された。発症時期を制御する遺伝子座に突然変異が起き、これが発症時期が変化することで生存率が動き、亜系統差を演出したものと推定される。

E-2 副腎皮質

今回検索した副腎皮質層構成は、哺乳動物に common な形態学的特性として選択された。その加齢変化は、種や系統に特異であり (specific)、ヒトやサル類との類似性は 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 呼吸器系

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. 研究成果発表

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 30, 215-223 (2000) に、加齢特性に関わる F344/N と F344/Du の違いについては Experimental Animals, 49, 141-145 (2000) に、加齢指標の再現性から世界のいわゆる “F344” 群を平均生存月齢で比較して亜系統差やブリーダー間での差を日米で検討した内容は、Archives of Gerontology and Geriatrics に受理されて印刷中である。新たに F344/N で見い出された系統特異な血液性疾患については Archives of Gerontology and Geriatrics 30, 161-172 (2000) Archives of Gerontology and Geriatrics 31, 107-113 (2000) に発表した。SAM の加齢特性と生存率の指標としての利用は、Archives of Gerontology and Geriatrics に受理されて印刷中であり、マイクロサテライトマーカーの結果は同誌に投稿した。

F-2 学会発表

論文発表した内容は、順次以下の学会

でも口頭発表し、する予定である。

(大府：2000年)

第130回日本獣医学会

(堺：2000年)

第129回日本獣医学会

(筑波：2000年)

第131回日本獣医学会

(府中：2001年)

第47回日本実験動物学会

(徳島：2000年)

第48回日本実験動物学会

(名古屋：2001年)

第23回日本基礎老化学会

図の説明

Fig. 1 NILS Aging Farm で加齢育成している近交系ラット F344/N 雌雄 6 群の生存曲線。

Fig. 2 NILS での F344/N 雄の生存曲線と、米国国立加齢学研究所 (NIA)・東京都老人総合研究所 (TMIG) ならびに東邦大学 (Toho) での雄の平均生存月齢を重ねてうったもの。

NILS と NIA、TMIG と Toho の 2 群に大別できることに注目。

Fig. 3 マイクロサテライトマーカーで F344/Du、F344/N と BN を比較する上で設定したマーカーの分布。

Fig. 4 PCR で増幅できた 289 マーカーによる F344/Du、F344/N と BN、3 系統の比較。

Fig. 5 ヒト、サル類、実験動物の副腎皮質層構成で形態学的に捕捉された加齢変化。

Fig. 6 “F344” ラットの育成から今日に至る主な分岐。

Fig. 7 今回の解析結果から推定した、育成当時の F344 ラットの生物学的特性の生存率と白血病頻度に関するプロフィール。

Fig. 8 今回の結果と文献上の報告を生存率と白血病の頻度に注目して F344 ラット亜系統を配置したもの。

Fig. 9 本研究の結果より “F344” ラットの各亜系統に変化が生じた推定される系統樹上の位置。

*のラインが白血病高発型に表現型を変えていったと推定される。

Table 1. Laboratory Strains of Rats and Mice Used in the Current Study

Aging Farm	Species	Category	Strain
NILS Aging Farm	<i>Rattus</i>	Inbred	F344/NSlc
	<i>Mus</i>	Inbred	C57BL/6CrSlc
		Inbred	SAMR1TA
		Inbred	SAMP6/Ta
		Inbred	SAMP8/Ta
LARF Aging Farm (contracted to SLC)	<i>Rattus</i>	Hybrid	(F344/DuCrj, F344/NSlc) F1
	<i>Mus</i>	Inbred	A/J
			AKR/N
			BALB/c
			C57BL/6
			CBA/N
			DBA/2

Table 2. Survival of F344/N Rats in the NILES Aging Farm*

(Date of Birth)	sex	Number of animals	range (days)	average (days)	75% survival		50% survival		25% survival		10% survival		average of the longest live decade
					Months of Age	Days of Age	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	30.12	916	936.9+/-25.3
(1996/7/23)	♂	55	483-942	742.4+/-118.9	21.64	658	24.27	738	27.72	843	29.79	906	909.8+/-22.7
(1996/10/1)	♂	109	462-1024	764.5+/-128.4	22.30	678	24.73	752	27.95	850	30.91	940	985.5+/-19.6
(1996/11/26)	♂	55	583-968	759.7+/-127.2	21.54	655	25.49	775	28.28	860	29.89	909	920.0+/-28.6
(1996/12/31)	♂	52	532-1027	760.4+/-123.3	21.24	646	24.37	741	28.28	860	30.09	915	935.3+/-45.3
(1997/1/28)	♂	55	497-1010	738.9+/-115.1	21.60	657	23.94	728	27.39	833	29.14	886	907.6+/-43.7
(1996/6/25)	♀	80	585-1201	873.6+/-136.3	25.29	769	28.35	862	32.19	979	35.22	1071	1100.8+/-45.0
(1996/7/23)	♀	55	553-1112	835.6+/-144.9	24.43	743	28.02	852	30.85	938	33.34	1014	1036.0+/-69.3
(1996/10/1)	♀	109	441-1133	845.7+/-146.3	24.43	743	28.64	871	31.24	950	33.38	1015	1065.5+/-41.3
(1996/11/26)	♀	55	574-1185	880.0+/-139.4	26.31	800	28.58	869	32.32	983	34.53	1050	1078.6+/-45.3
(1996/12/31)	♀	50	637-1173	877.6+/-121.6	25.32	770	29.00	882	31.93	971	33.67	1024	1034.4+/-56.1
(1997/1/28)	♀	55	525-1144	840.5+/-161.3	23.28	708	27.85	847	30.25	920	35.35	1075	1084.9+/-49.6

*As of April 1, 2000. **Mean+/-SD

Table 3. Maximum Difference in Survival Months and Days of F344/N Rats among Six Groups at the NILES Aging Farm*

sex	average survival (days)	75% survival		50% survival		25% survival		10% survival		average of the longest live decade	
		Months of Age	Days of Age	Months of Age	Days of Age	Months of Age	Days of Age	Months of Age	Days of Age	Months	Days
Male	25.6	1.05	32	1.55	47	0.89	27	1.84	56	2.56	77.9
Female	44.4	3.03	92	1.15	35	2.07	63	2.01	61	2.16	65.6

*As of April 1,2000

Table 4. Comparison of Survivability of Rats Reported as "F344"

Institute	Male Average (months)	Female Average (months)	Citation of Strain	Breeder	Reference	Judged	Remarks
American Medical*	23.84	22.19	Fischer from Dunning		Jacobs & Huseby, 1967	F344/Du	Not barriered
Harvard**		23.9	Fischer from Dunning	CRL	Davey & Moloney, 1970	F344/Du	Blood sampling
Harvard**		25	Fischer	CRL	Moloney et al., 1970	F344/Du	Blood sampling
?	31	29	F344	?	Festing, 1979	not identified	citation error ?
San Antonio***	23.05		F344	CRL	Byung Pal Yu et al., 1982	F344/Du	ad lib
San Antonio***	32.42		F344	CRL	Byung Pal Yu et al., 1982	F344/Du	DR
TMIG****	28.18	29.46	F344/DuCtj	CRJ	TMIG Data, 1985	F344/Du	
San Antonio***	24.00		F344	CRL	Iwasaki et al., 1988	F344/Du	ad lib
San Antonio***	25.32		F344	CRL	Shimokawa et al., 1993	F344/Du	ad lib
NIA*****	23.70	26.70	Fischer 344	HSD	Sprott & Austad, 1995	F344/N	
Toho University	29		F344	CRJ	Tanaka et al., 2000a	F344/Du	
NILS	24.77*****	28.24*****	F344/N	SLC	Tanaka et al., 2000a,b	F344/N	

*American Medical Ctr.

**Children's Cancer Research Foundation and Harvard Medical School

***Uni. of Texas Health Science Ctr.

****Tokyo Metropolitan Institute for Gerontology

*****National Institute on Aging

*****Average of 6 groups in Table 1.

Table 5. Strain Difference among F344/Du, F344/N and BN/SsN on 289 Mit Markers*

Size Difference of PCR Product	F344/Du	↔↔	F344/N	0/289
	F344/Du	↔↔	BN/SsN	156/288

*Research Genetics, Huntsville AL

Table 6. Survival of C57BL/6 Mice at NILS Aging Farm*

Strain/Species (Date of Birth)	sex	Number of animals	range (days)	average (days)	75% survival		50% survival		25% survival		10% survival		average of the longest live decade
					Months of Age	Days of Age	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+/-116	26.24	798	28.58	869	30.88	939	32.56	990	1015+/-42
(1996/7/23)	♂	53	251-1101	855+/-159	24.93	758	29.37	893	31.86	969	34.03	1035	1046+/-36
(1996/10/1)	♂	109	468-1229	855+/-150	24.96	759	27.95	850	31.60	961	34.53	1050	1116+/-56
(1996/10/30)	♂	110	380-1115	850+/-154	25.16	765	28.54	868	31.11	946	34.40	1046	1101+/-13
(1997/3/4)	♂	55	576-1133	872+/-142	25.06	762	28.71	873	32.23	980	34.86	1060	1077+/-34
(1997/4/8)	♂	55	601-1137	901+/-142	25.35	771	30.12	916	33.44	1017	34.99	1064	1078+/-29
(1996/6/25)	♀	55	419-1099	791+/-149	23.05	701	25.62	779	29.73	904	32.13	977	1003+/-56
(1996/7/23)	♀	53	272-1020	800+/-157	23.45	713	26.93	819	30.02	913	32.06	975	982+/-23
(1996/10/1)	♀	102	464-1113	779+/-149	21.77	662	25.75	783	28.84	877	32.46	987	1045+/-47
(1996/10/30)	♀	109	436-1115	782+/-139	23.05	701	25.62	779	28.71	873	31.96	972	1019+/-43
(1997/3/4)	♀	54	429-1082	765+/-142	22.76	692	23.74	722	28.41	864	31.14	947	979+/-49
(1997/4/8)	♀	55	405-1074	793+/-138	23.18	705	25.91	788	29.40	894	31.73	965	986+/-44

*As of April 1,2000

Table 7. Maximum Difference in Survival Months and Days of C57BL/6 Mice among Six Groups at the NILS Aging Farm*

sex	average survival (days)	75% survival		50% survival		25% survival		10% survival		average of the longest live decade	
		Months of Age	Days of Age	Months of Age	Days of Age	Months of Age	Days of Age	Months of Age	Days of Age	Months	Days
Male	51	1.32	40	1.58	48	2.56	78	2.43	74	3.32	101
Female	35	1.68	51	3.19	97	1.61	49	1.32	40	1.32	40

*As of April 1,2000

Table 8. Survival of SAMs, DDD/Jah and C57BL/6/Jah at NILS Aging Farm*

Strains	sex	Number of animals	range (days)	average (days)	75% survival		50% survival		25% survival		10% survival	longest living decade (days)	
					Months of Age	Days of Age	Months of Age	Days of Age	Months of Age	Days of Age			
SAMRITA	♂	160	202-1062	635+/-178	16.54	503	20.12	612	22.39	681	27.52	837	981+/-51
	♀	197	217-955	621+/-129	17.79	541	20.72	630	23.28	708	26.18	796	866+/-40
SAMP6/Ta	♂	224	175-1107	544+/-187	13.61	414	17.95	546	21.87	665	25.52	776	957+/-76
	♀	200	255-1000	540+/-164	13.32	405	16.57	504	21.57	656	25.62	779	920+/-53
SAMP8/Ta	♂	244	162-831	474+/-148	11.84	360	15.03	457	19.11	581	22.26	677	778+/-29
	♀	265	200-760	461+/-125	11.97	364	14.73	448	17.76	540	20.85	634	717+/-25
DDD/Jah	♂	189	196-974	539+/-169	13.55	412	17.10	520	21.83	664	25.12	764	886+/-42
	♀	179	183-928	582+/-164	15.85	482	19.07	580	22.66	689	26.41	803	875+/-36
C57BL/6/Jah	♂	172	333-1301	854+/-216	23.15	704	28.38	863	33.48	1018	37.29	1134	1233+/-40
	♀	176	244-1172	766+/-176	21.44	652	25.29	769	29.14	886	32.39	985	1109+/-34

*As of February 1, 2001, **Mean+/-SD

Table 9. Survival of Inbred Strains of Mice at LARF Aging Farm*

Strains	sex	Number of animals	range (days)	average (days)	75% survival		50% survival		25% survival		10% survival Days of Age	longest living decade (days)
					Months of Age	Days of Age	Months of Age	Days of Age	Months of Age	Days of Age		
A/J	♂	50	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	♀	50	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
AKR/N	♂	50	224-530	336+/-73	9.34	284	10.59	322	12.20	371	14.47	440
	♀	50	210-409	283+/-44	8.06	245	8.91	271	10.29	313	11.05	336
BALB/c	♂	50	287-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	♀	50	539-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
C57BL/6	♂	50	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	♀	50	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
CBA/N	♂	50	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	♀	50	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
DBA/2	♂	50	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	♀	50	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

*As of February 1, 2001, **Mean+/-SD

Table 10. Relationship among "F344" Substrains Deduced from Survivability

Japan	F344/DuCrj #2)	#1)	F344/NSIc #3)
U. S. A.	F344/DuCrI	#4)	F344/NHsd5) F344/NCrl ?

1) Based on the comparison between TMIG and NILS

2) TMIG and San Antonio

3) NIA and NILS

4) San Antonio and NILS

5) Harlan Sprague Dewley

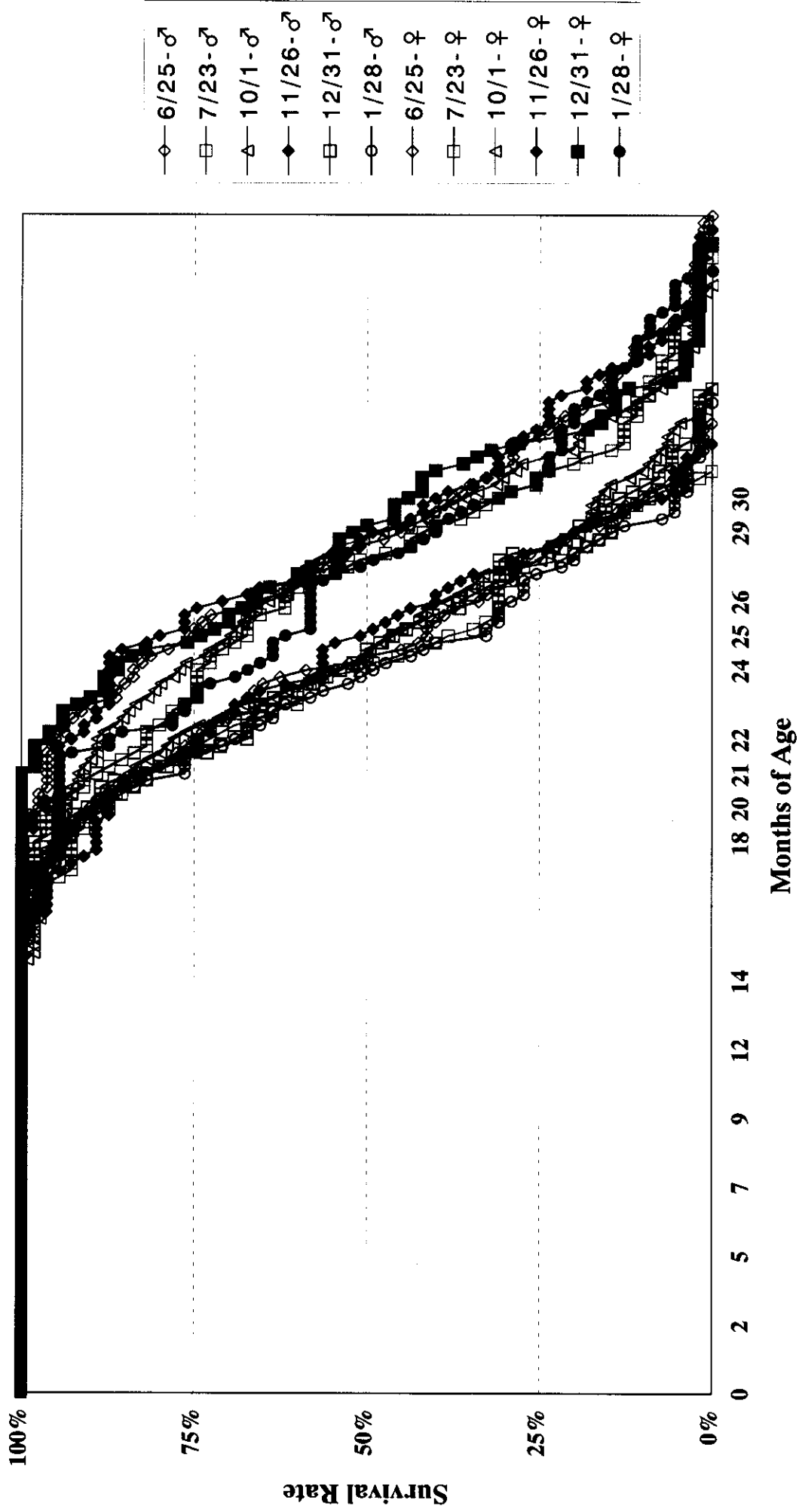


Fig. 1 Survival of F344/N Rats at NILS Aging Farm

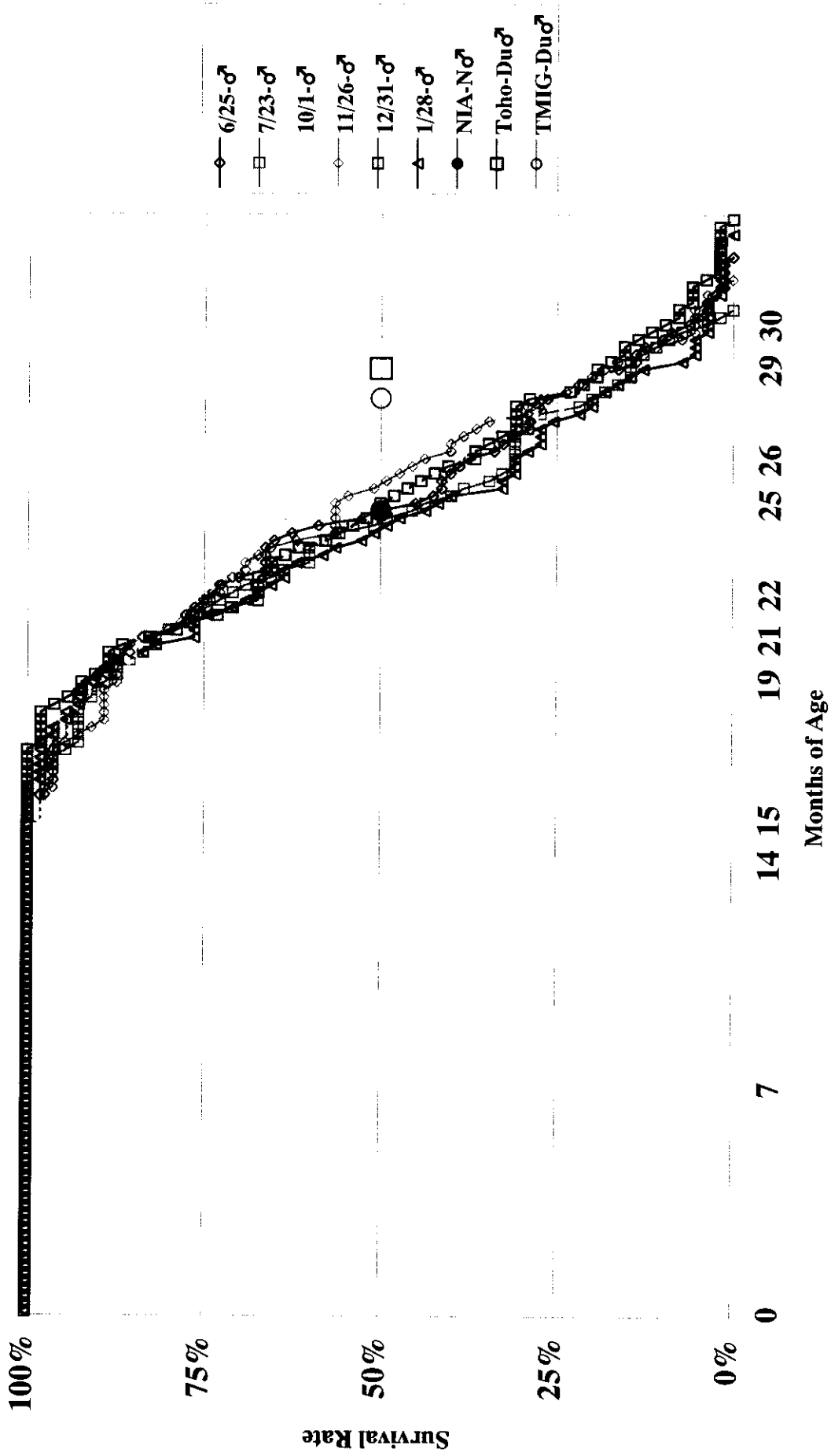


Fig. 2. Difference in survival of male "F344" rats at NILS and NIA on /N, and TMIG and Toho on /Du

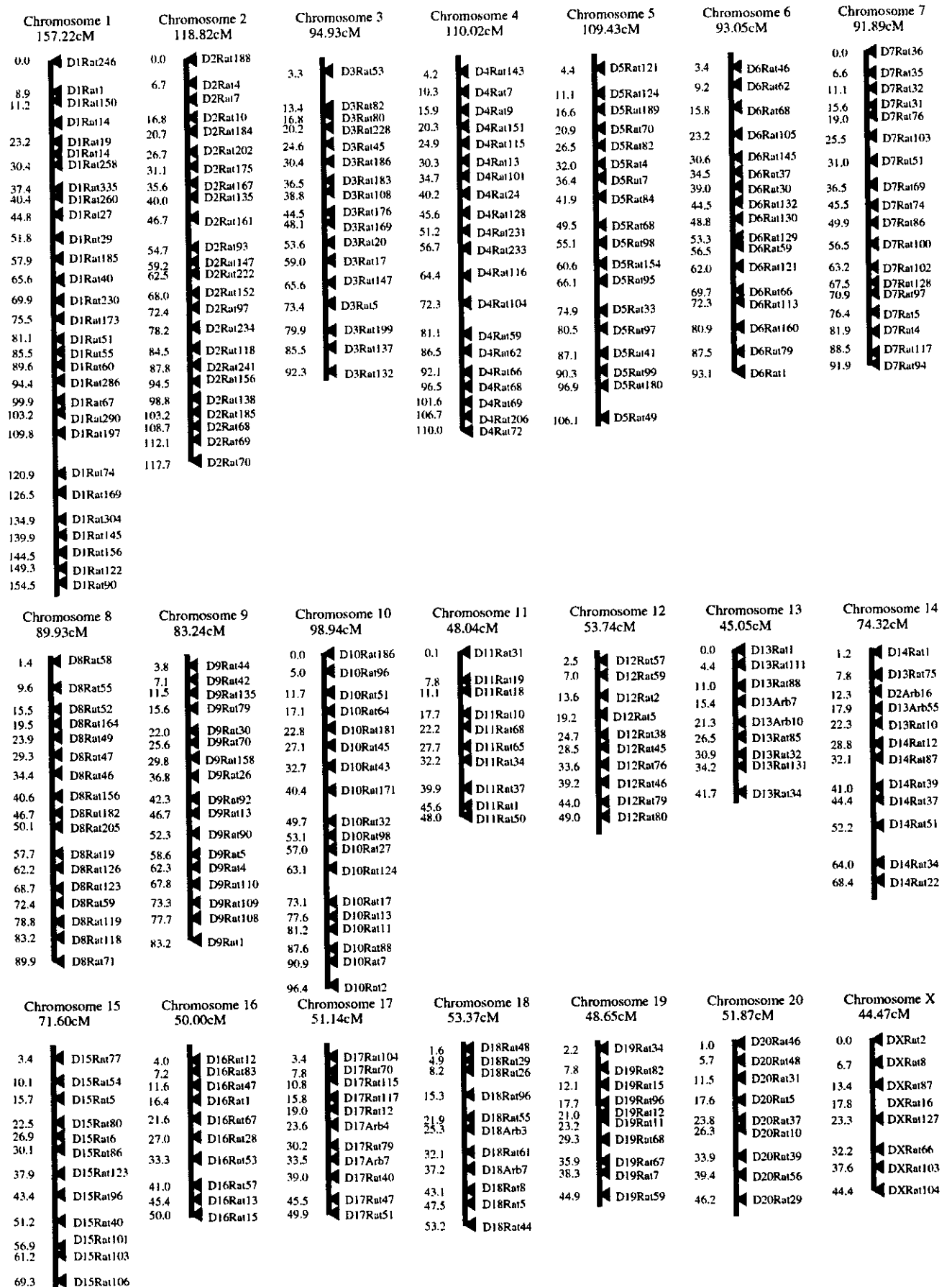


Fig. 3. Distribution of 309 microsatellite markers

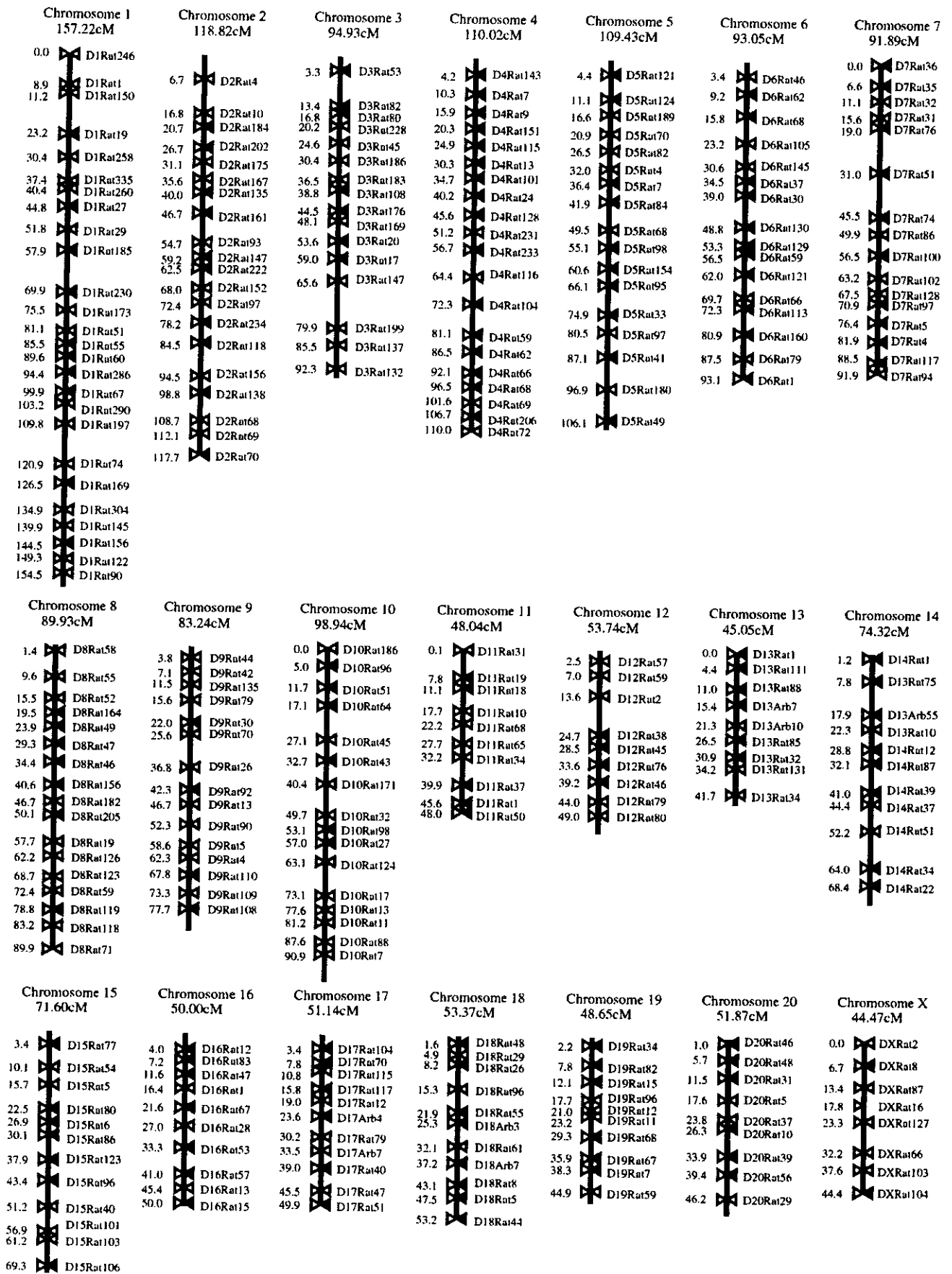
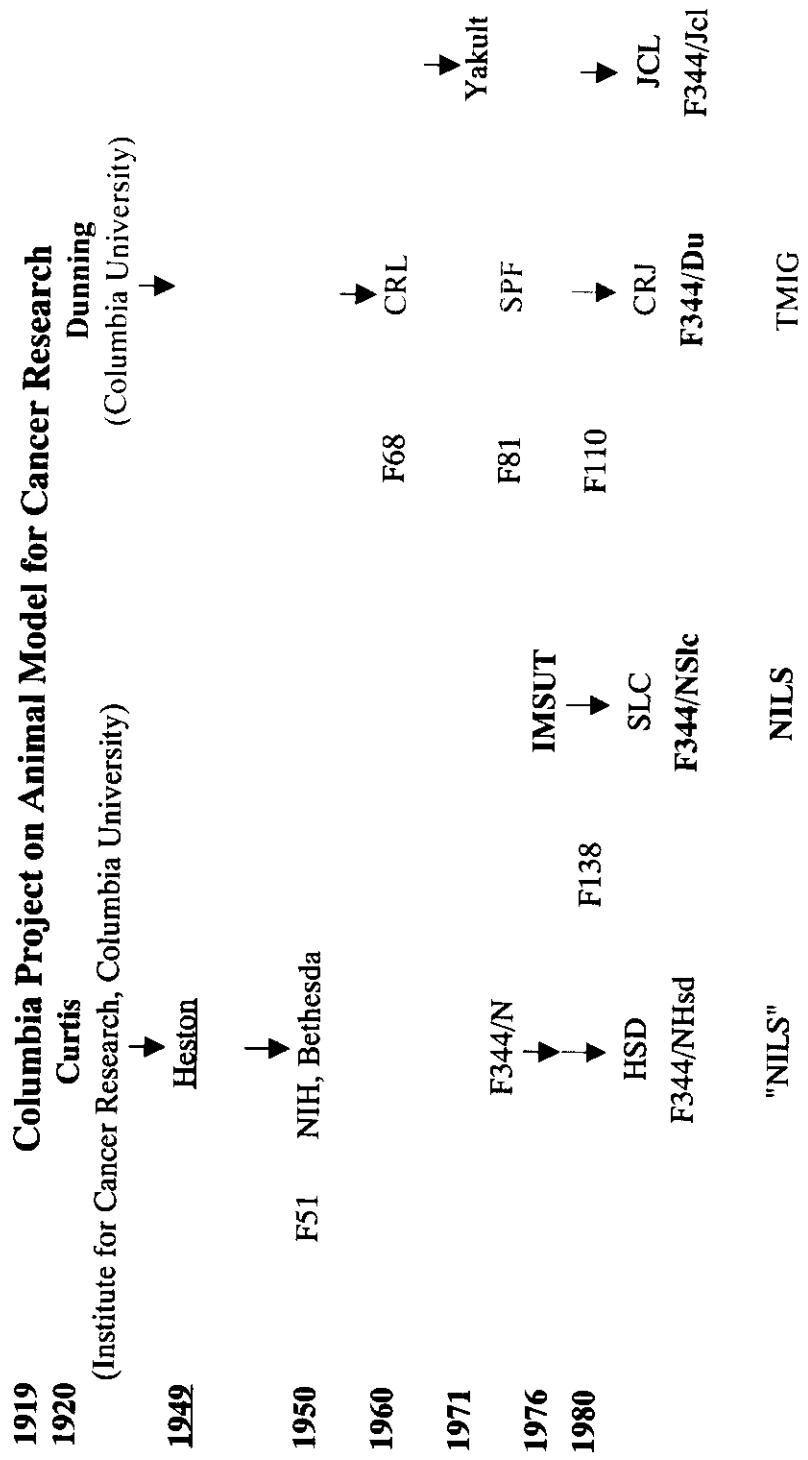


Fig. 4. The chromosomal distribution pattern of 289 markers

<i>Species</i>	<i>Strain</i>	<i>Zona Reticularis</i>	<i>Fibrosis</i>	<i>Zonation</i>	<i>Cell Nest</i>
<i>Human</i>		→	+	↑	-
<i>Non-human Primate</i>		→	+	↑	-
<i>Mus</i>	C57BL/6, C57BL/6J	↓	+++	↓	-
	SAMR1, SAMP6, SAMP8	↓	+++	↓	-
	BDF1 (♂)	↓	+++	↓	-
<i>Rattus</i>	F344/N, F344/Du	→	+	↑	-
	BN/Bi	→	+	↓	+
	Donryu	→	+	↓	+
	Wistar/Mishima	→	+	↓	+
<i>Praomys</i>	W	↑ (♂) → (♀)	+		-
	Y	↑ (♂) ↓ (♀)	+		-

Fig. 5. Summary of alteration on adrenocortical zonation with age

Starting from the 344th pair at Fischer



*1998 : CRL Catalogue F344 Rats : F344/CrIcIBR

Fischer Rats : CDF (F-344)/CrIBR

Fig. 6. Brief history of F344/N and F344/Du