

共通する所見、すなわちマウスの健康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 は短命であることも指標に加えて選抜されたという背景を有するが、その生存率は、全く加齢モデルととして挙げられたことのない DDD/Jah と近い値を示し、AKR/N よりはるかに長期に生存した。短命であることは確かに加齢のモデル動物としての資質であるが、死に至る間に例え specific であっても種ないし系統の全時間経過が凝縮されていなければならない。AKR/N が短命であっても加齢モデルに挙げられないのは、胸腺をはじめとする胸腔のリンパ組織に癌化がおり、肺や気管を圧迫することで個体の死を誘起するからである。リンパ腫をおこして腫大したリンパ節を外科的に除去するとより長期に生存する。SAM の 3 系統は何れもリンパ腫を高発し、SAMP6 に specific と思われた大腸肥厚と下痢の原因にもリンパ腫が下敷きにあるように推定している。このため SAM で specific な加齢特性を捕捉するためにはリンパ腫の修飾を除かねばならない。これは加齢モデルとしての資質の不足を意味する。

SAM で注目すべきは、50%-生存率が SAMR1>SAMP6>SAMP8 となるのに対して、本研究事業で、平成 11

年度にハンガリー Debrecen 大老年学講座から招へいして共同研究を行った同大教授 Imre Zs.-Nagy 博士の FRAP 法による測定結果では、SAMR1>SAMP8>SAMP6 となった (I. Zs.-Nagy, S. Tanaka and K. Kitani, Comparison the lateral diffusion coefficient of hepatocyte plasma membrane proteins in 3 strains of senescence accerated mouse (SAM). Arch. Geront. Geriat., 32, 119-137 (2001)) ことである。コントラクトした AKR/N 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 common な特徴が特定される前に系統の名として specific な老化促進動物が存在することは理解に難い。加えてこれが老化モデル動物があると喧伝されることには疑問が持たれる。

F344 の後代におけるように、マウスが種ないしは specific な系統グループに 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たと、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。Hybrid F1 の生存性や、Donryu での制限給餌による興味深く且つ特異な選抜も 1 つの遺伝子座の変異で一応の説明がつ

く。

SAM は興味深い特性を有し、関連近交系群という位置付けで、系統群として存在している。わが国で開発された系統群でもあり、加齢学と異なる分野では明らかに利用価値の高い特性を秘めている。従って、正しく、目的に沿って再評価されるような機会を得るべきであり、この日が近からんことを願って止まない。

D-1-8-3 コントラクト系統 (Fig. 3)

SLC へ加齢育成をコントラクトした 6 つの近交系マウスと 1 つの segregating 近交系のうち全個体が死亡した AKR/N を除くと、総ての指標が獲得できている訳ではない。従って、50%生存時の日齢ないし月齢で比較検討したい。

D-1-8-3-1 性差

50%生存率となった日齢が雄で大きかったのは、AKR/N、BALB/c と C57BL/6 の 3 系統であった。しかし差はそれぞれ、60、51、63 日と 2 か月程度であった。逆に雌で大きかったのは、A/J、CBA/N と DBA/2 の 3 系統で、差はそれぞれ 39、134、32 日であった。

F344/N や C57BL/6 の生存曲線の再現性からみると 90 日前後 (約 3 か月) までの開きはあり得るので、CBA/N 以外の系統について性差を論ずるの

は危険であろう。追試を行える日に譲りたい。注目すべきは、NIA から報告された DBA/2 の結果より今回は長かったことと CBA/N の性差であろう。

NILS Aging Farm における C57BL/6 の結果からマウスでは雄の方が概して長命かとも推定したが、単純な差だけでは雌雄の何れが長命かはにはわかには結論できない。この特性にも詳細な検討が必要である。

D-1-8-3-2 系統差

既に昨年度の報告書で指摘したが AKR/N は胸腺リンパ腫で早期に死亡する。従って加齢モデルに適した系統として推薦するには難がある。他 5 系統間では、雌の BALB/c と CBA/N が、雄の DBA/2 と C57BL/6 が最も隔たっていて、それぞれ 189 と 116 日違っていた。これらは系統差と挙げるのに足る数値であるが、NIA の追試確認とはならなかった事を考慮すれば、更に確認が必要であろう。しかし 5 系統とも、AKR/N より 1 年以上、SAM の 3 系統や DDD/Jah より 100 日以上長命である。

今回の結果だけをもとに長寿科学に相応しいモデルを推薦するのなら雌 CBA/N と雄 C57BL/6 である。現時点でのマウスの生存記録は 1742 日 (CBA/N, C57BL/6) hybrid F1 で記録されている事とよく一致する。

近交系マウスに育成経過を考慮すると、CBA/N の育成に貢献した DBA/2

と BALB/c が、C57BL/6 に近縁の DBA/2 が比較的短い生存性であった事は予測と違っていた。

今後は C57BL/6 と CBA/N に共通する長期生存に有利な形質の探索にも取り組みたい。

D-1-8-3-3 死亡原因

手元にある NILS Aging Farm とは異なり、コントラクトでは真の死亡原因を捕捉する事は容易でない。NILS Aging Farm で C57BL/6 や SAM マウスを加齢育成した経験から、リンパ腫につながる、脾臓の肥大、肝臓の腫大、抹消リンパ節の肥大、リンパ組織の浸潤等比較的死後解剖でも特定しやすい項目を挙げて、依頼した。予測に違わずリンパ腫を示唆する所見が多かったが、かえって恣意性を高めたことも危惧されるので、今後の検討課題としたい。また系統育成の背景からも米国で育成された系統に集中していたこともリンパ腫へ偏った原因かもしれない。BALB/c が起源のうえからは最も異なり、乳癌の発生率も中位であるので C57BL/6 より短命であろうとの予測は正しかったようである。

D-2 副腎皮質層構成

D-2-1 C57BL/6J マウス (Fig. 4)

癌細胞の生着率を始めとして薬物に対する反応性、生理的な特性につ

いて、日米で C57BL/6J マウスを用いた研究者達が異口同音指摘する事柄の中に特性の違いがある。これに依って種々の遺伝的指標や免疫学的な指標、マイクロサテライト等が比較された。結果として数個の指標について多型が明らかにされた。しかし生理学的な特性を修飾するような原因となるほどのものとは考えられと結論された。従ってより広範な亜系統比較が日米の C57BL/6J でなされるべきであることが指摘されているが果たされていない。

今回数年を経て別に購入された米国の C57BL/6J の 2 か月齢の弱齢個体において再現性を持って副腎皮質の内側に空胞を伴い、脂質滴の蓄積を示唆する細胞が観察された。このようなタイプの細胞は、以前に東京大学医科学研究所で維持・繁殖されていた C57BL/6J では再現性をもって 35 ないし 70 日齢の個体では出現しないことが確認されている。加えて以前にこの違いを認識した際に、国内の 2 つのブリーダーと 1 つの維持機関から C57BL/6J マウスを購入、ないし分与を受けて調査したが、医科学研究所での所見が確認された。

マウスの副腎皮質内層、特に X 層と網状層の形態学的な違いには明確な遺伝制御のあることが知られている。すなわち、この部位に形態学的な違いが検出されることは、構成細胞の機能的な違いを制御する遺伝子が異なることを意味する。異なる系統間であればその背景の遺伝制御解

析の指標となるが、同じ系統であれば、亜系統差の検出であり、最悪の場合は遺伝的汚染の検出である。従って些細なことであっても組織学的な時系列変化や系統に特異な変化を捕捉しておくことは大切である。今回の結果をもとに日米の C57BL/6J は少なくとも副腎皮質内層には形態学的な差違があることの周知に努めたい。また加齢の形態学的指標としても更に情報収集にも努めたい。

D-2-2 げっし目とサル類の比較

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（コモンマーモセット、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、実験動物の種、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 C57BL/6J マウスの間脳-下垂体 (Fig. 5)

今回の結果から、雄の SS ニューロンにおいては加齢に伴う変化は認められなかったが、雌においては顕著であった。このことから、卵巣の加齢による劇的な形態変化に伴うエストロジェンの減少が、SS ニューロンへ直接的あるいは間接的に何らかの影響を及ぼしている可能性が示唆された。

今後は、視床下部弓状核 GHRH ニューロンと、下垂体前葉 GH 細胞の変化を形態学的に観察すると同時に、mRNA レベルでの変化の検討も試み、これらの機構の解明を目指したいと考えている。

D-4 F344/N の繁殖周期 (Fig.6, Fig.7)

、 Fig. 8)

本研究では、発情周期を開始から加齢変化を経、停止するまで観察し、転換時期を特定した。

F344/N の場合、膣開口の膣垢像は、b) 発情期または c) 発情後期か d) 休止期であり、本結果からは膣開口と性周期の開始つまり排卵によるものかを推察することができなかった。しかし膣開口後、まもなく b) 発情期が観察され、F344/N では性周期は 43.6 ± 4.5 日齢（最初の発情期）で開始することが明らかになった。以後、周期は規則的に回帰した。F344/N の周期長は 4.9 ± 0.3 日であるのに対し、Wistar-Hannover は F344/N より発情後期が約 1 日短い 4.1 ± 0.2 日であり、この指標には系統差のあることが推定された。F344/N では、加齢に伴って周期長に変化がみられた。1-6 か月齢にかけては周期長が短くなる傾向にあった。 489.3 ± 49.4 日齢以降、発情後期か休止期が延長し、その周期性は消失した。以後、不規則に周期の一部 b) 発情期が突発的に認められた。さらに卵巣には 489.3 ± 49.4 日齢以降も胞状卵胞が多数存在しており、卵胞が発育し、卵巣ホルモンを分泌し、不規則に排卵していることが推察された。加齢による性周期の消失は、卵巣機能よりも、排卵を起こすための視床下部から下垂体へかけて周期的な刺激の欠如（減少）によることも要因として考えらる。 818.0 ± 14.4 日齢（27 か月齢）で全く

検出できなくなり、膣垢像の変動は停止した。しかし卵巣から卵胞が消失する事はなかったが、30 か月齢での卵胞数の減少が推察されたために、排卵のための視床下部-下垂体-卵巣機能の連動が消失したと考えられる。

F344/N 雌ラットの 50% 生存率は、約 28 か月齢であり (Tanaka et al., 2000)、これは今回性周期が停止した 27 か月齢とほぼ一致した。しかしヒト（本邦）の閉経は 50.5 歳で、機能的にこれに相当すると考えるならこの月齢に老化という語を充てるのは早計かもしれない。加えて、卵胞も尚存在し、閉経で卵胞が消失するヒトとは全く異なっていた。

今回指標とした、生存率、副腎皮質層構成、実験動物の繁殖特性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。しかしながら何れの指標も直接ヒトへの外挿が直ちに果たせるものというより、動物の種特異性を検出するのに有利と考えられるものが多かった。

Aging Farm は、これまで顧みられなかった実験動物の時間に対する対応を把握するという点で、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なろう。しかしながら、動物分類学的な位置が十分に考慮された慎重な外挿が試みられないと高額の予算を投入して育成される加齢実験動物の適切な貢献は期待できまい。それほどヒトという動物は、時間の経過の享受において特化されたものという認識が肝要である。

D-5 Donryu ラットにおける制限給餌効果 (Table 7, Fig. 9)

D-5-1 Donryu と F344/N の生存性の比較

Donryu の制限給餌実験は、当センターの Aging Farm Guide における飼育環境条件とほぼ同等の条件下で行われ、飼料の蛋白含量も当センターと同じ目的で 18% に調整されたものであった。違いは、Donryu が単独飼育であったのに対して F344/N が群飼育であった点である。

生存した範囲、平均生存日齢、それぞれ 75%、50%、25%、10% 生存率を記録した月齢の何れをとっても、F344/N 雄の生存性は、Donryu の自由摂取群、即ち対照群と制限給餌群の間となった。

Donryu ラットはクローズドコロニーで近交系の F344/N に比べて体躯の大きいことで様々な実験処置に対して使い易いとされることが特徴である。このラットで制限給餌は、近交

系ラットにおけると同様、有効に生存率を伸延させた。しかしほぼ同程度の蛋白濃度飼料を自由摂取させた F344/N よりも生存性は低く、制限給餌を加えないと F344/N を越えられなかった。この F344/N は生存性で F344/DuCrj に劣ることは既に明らかにしているので、実験老年学で積極的に加齢モデルとしてこの系統を使用するよう推奨する意味はなさそうである。唯、クローズドコロニーでも制限給餌が有効な生存性の改善をもたらしたことの良い証明となったことは評価に値する。しかし、本実験のように単独飼育し、摂取飼料量で制限を加えるという方法はいくら有効でも実験に使えるようなレベルで健康加齢個体を育成する方法としては採用が困難であろう。しかし加齢に伴う主な疾病が下垂体腫と F344/N とは大きく異なり、制限給餌がその発症を変えられないながら有意に遅らせたことは、健康加齢個体の育成法として考慮されるべき要因である。

D-5-2 生存曲線の修飾

制限給餌が、生存性を改良し、生存曲線を修飾することは良く知られており、長期飼育用の飼料の開発に大きく貢献してきた。

NIA で加齢個体を育成する上で大きな障害として経験された腎障害を克服する手段として給与エネルギー量の制限が図られ、広範な実験の後

、寿命伸延効果を有する唯一の手段として認められるに至った。

げっし目実験動物の制限給餌では Texas 大 San Antonio 校の研究が指導的であり、近交系ラット F344/Du を用いたものが主流である。この近交系ラットでは制限給餌が有効に平均生存月齢を伸延し、加齢に伴う疾病をも有意に抑制し、この系統の特徴である白血病を抑制すると報告されている。この過程の生存曲線は、対照群をほぼ右側へ平行移動させた形状をとりこの結果には十分な再現性が確認されている。従って Donryu で認められたように制限給餌群の一部が選択されるような事態は認識されていない。

D-5-3 一部個体の選択とその比率の意味 (Table 8)

近交系で再現性をもって認められているような生存曲線の平行移動といった修飾は Donryu で見られなかった。確かに全体の四分の三辺りまででは生存曲線が平行移動していたが、残り四分の一が右側へ大きく伸延していた。これを分離と捕らえて、伸延した約四分の一、21%を残りの79%と χ^2 乗検定にかけ、1:3 分離を検定したところ棄却されることはなかった。

選抜されて長期に生存した個体の比率が 25%と判断し、遺伝学的に表現型の分離を考察した。その形質が1つの遺伝子座に制御されている場合

表現型が 25% : 75% = 1 : 3 に分離することには大きな意味があり、これまでは分離比によって対立遺伝子が決められ、染色体地図上にマップされてきた。1 : 3 の分離比は、メンデルの法則のうち、優劣の法則と分離の法則に適ったものだからである。

近交系では総ての遺伝子座がホモ接合となるよう育成されている。しかしクローズドコロニーはヘテロ接合の遺伝子座が残るように育成されている。ここに着目すると Donryu デは制限給餌によって特定の遺伝子型が選抜され、これが長期生存に貢献したと推定できる。すなわち、制限給餌に感受性のある遺伝子座を仮定できる。仮にこの遺伝子座を、制限給餌に対する感受性に重点を置いて仮定すると、sensitive (感受性あり) to (へ) dietary restriction (制限給餌) という機能を遺伝子座に与えて提唱することができる。仮定される遺伝子座の簡略表記は、遺伝子座に仮定される内容の頭文字を採ることが多いので、sdr としておく。ヘテロ接合個体が存在することから、Donryu にあっては、この sdr 遺伝子座について優性ホモの SDR/SDR、ヘテロの SDR/sdr、劣性ホモの sdr/sdr の遺伝子型を有する個体が 1 : 2 : 1 の比率で存在し、表現型では優性の SDR に依存した形質と劣性の sdr に依存した形質が 3 : 1 で出現する説明できる。

今回の生存曲線における制限給餌を介した一部個体群の伸延修飾は、制限給餌が特定の遺伝子型を有する

個体を選抜した結果と解釈できることになる。この点でクローズドコロニーを長寿科学のモデル動物として用いたこと、Donryu に選抜に耐えるだけのヘテロ性が残されていたことと制限給餌が手段として有効であったことは評価されねばなるまい。

り組まれる対象ではあろう。

D-5-4 分離比の解釈と利用

次いで、Donryu ラットの一部分が保持されていた背景の遺伝学的特性に従って選抜されたことの解釈を試みたい。健康加齢個体の育成を目指すうえで、あたかも長期生存遺伝子が選抜されたように見える。しかし加齢に関わる疾病が消失した訳ではなく、単に発症が遅れたに過ぎないことは病理的な解析から捕捉されている。従って近交系で、腎障害や白血病の発症を遅らせるように作用した制限給餌は、クローズドコロニーでも同様に下垂体腫瘍の発症を遅らせたものと解釈すべきであろう。

Donryu を用いた制限給餌実験は、このクローズドコロニーに飼育方法によっては F344/N を上回る生存能力が含まれていることを示した。これは、新たな近交系加齢モデルをこの Donryu ラットから育成できる可能性を示唆するものである。系統育成に要する忍耐、経費、時間は莫大なものであるため、俄にはこのプロジェクトを起こす訳にはいかないが、現有の近交系ラットでモデル育成が隘路に陥った際、始めに検討され、取

E 総合考察

今年度は計画年度の3年目であり最後の年次となって加齢に伴う生存性以外にも機能的な加齢指標の探索にも対象を拡大した。これは昨年度行ったF344/Nラットでの呼吸器系の機能形態学的な解析が良好な時系列変化を検出し、ヒトへの外挿も望める内容だったからである。

今年度は、個体の維持に重要な呼吸機能とは別に、個体の継代的な維持に重要な繁殖機能に注目した加齢特性の把握にも着手した。同じ動物種で長周期フィードバック機構である間脳-下垂体-生殖腺-二次生殖腺軸の一括解析を目指したが、人員の関係で、ラットは遠位から、マウスは近位からの解析と実験動物種もまたがり、尚且つアプローチも逆という選択となった。

Aging Farmにおける加齢実験動物の育成、これらでの加齢特性の捕捉を実験動物の種や系統の違いに注目して実践してきたので、寧ろ実験動物種の違いも同時に捕捉でき特性の開発としては幅広く行えたものと判断している。

端的な例は、F344/Nラットの卵巢で形態学的にはほとんど正常にみえる胞状卵胞が30か月齢でも尚存在しているという事実であった。雄より長命な雌とはいえ、この月齢では生存率も50%を下回り、白血病や下垂体腫瘍を発症する個体も多い。癌化した単核球が特徴のF344/Nの白血病

が顕著で血管中におびただしい癌細胞が詰まっているような卵巢に胞状卵胞があり、且つ死因としての診断が下垂体腫瘍と白血病という記録をみるとラットの特異さがうかがわれる。

当然この月齢では繁殖能力の裏付けとなっている性周期は消失しており、今回移行期として区分された、単発性の周期相の出現もなくなっている。性周期が停止しても卵巢の重量は減少していない。

これに対してマウスでは2年辺りで卵巢重量が減少し、卵胞も消失していく。ヒトでも閉経とともに卵巢は重量減少と卵胞消失へ至る。個体の増殖を果たす生殖細胞を育む卵巢という機能と目的が同じはずの器官をとっても今回認めたように大きな種差がある。

このようなF344/NラットとC57BL/6マウスの卵巢所見における時系列変化に対する動物種の違いはそれぞれの時間に対する種としての対応をもちいませ、興味は尽きないが、モデル動物としてこれらを用いる上では、当然の事として認識しておくことに加え、かくも個性や特性の異なる実験動物を同じ次元で使っていないかということが必要であろう。

ものと生命体が同列に扱われるといった奇異な実験計画が動物実験計画申請に見られるようになってきている。アニマルライトといった表面的な隠れみのは捨て去って本態に迫

れるような動物実験を期待したい。

動物実験は、如何に考えのない、未熟な者が行っても必ず結果が得られる。目指すべきは結果を得ることではなく、意義を得ることであることが認識されるべきである。

そこにこそ真の実験があるはずである。

F 結論

F-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。

F-1-1 F344 後代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 後代ラット群では、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。

F-1-2 F344 後代の亜系統差の背景

F344 後代の亜系統差は、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。

F344/Du と F344/N の間で作成した正逆交雑第一代の生存性からは性染色体、X 上に違いの原因がある可能性を示唆した。

F-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明確でなかった。しかし亜系統のようなげっし目の実験動物やほ哺乳動物の実験動物を相互比較するうえでは有用であると考えられる。

F-2-1 C57BL/6J マウス

C57BL/6J マウスの副腎皮質内層の形態学的な比較は、日米間で明確な違いを検出した。長寿科学研究はもとより、今後この近交系マウスを用いて行われる研究結果の日米比較は慎重になされるべきであろう。

F-2-2 サル類

ツパイの副腎は、マーモセットやマカカ属のサル類よりげっし目に近い形態学的特徴を有していた。マーモセットとマカカ属のサル類の副腎は互いに類似していたが、揃ってヒトの副腎とは異なっていた。

F-3 C57BL/6J マウスの間脳-下垂体系

C57BL/6J マウス雄の SS ニューロンにおいては加齢に伴う変化は認められなかった。しかし、雌においては顕著であり、卵巣の加齢による劇的な形態変化に原因するエストロジェンの減少が、SS ニューロンへ直接的あるいは間接的に何らかの影響を及ぼしていると推定された。

コロニー中の特定遺伝子座のホモ接合とヘテロ接合を検出したためではないかと推定された。

F-4 F344/N ラットの繁殖特性

近交系ラット F344/N 雌を加齢研究で用いる際には、16 か月齢以降ならば繁殖周期による影響の軽減された状態で、28 か月齢以降ならばない状態で用いる事ができると考えられた。繁殖寿命として F344/N 雌は 16 過月齢で停止し、11 か月の移行期を経て 27 か月齢で廃絶した。従って 27 か月齢以降は繁殖寿命上、老化個体といえるのかもしれない。Wistar-Hannover とは繁殖周期で系統差のある可能性が示唆された。しかしヒトへの外挿には、卵巣の所見とともに尚論議が残った。

F-5 制限給餌による生存曲線修飾の解釈

クローズドコロニーラット、Donryu で実践された 60%への制限給餌は一部動物の生存性を選択的に伸延させた。これは、制限給餌がクローズド

G 研究成果発表

G-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

S. Tanaka, T. Segawa, N. Tamaya and T. Ohno

Establishment of an aging farm of F344/N rats and C57BL/6 mice at National Institute for Longevity Sciences (NILS).

Arch. Geront. Geriat., 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

S. Tanaka, N. Tamaya, K. Matsuzawa and O. Miyaishi

Differences in survivability among F344 rats.

Exp. Anim., 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、

S. Tanaka, T. Segawa, N. Tamaya, O. Miyaishi and T. Ohno

A group of five parameters as a new biological marker on F344/N rats.

Arch. Geront. Geriat., 32, 139-150 (2001)

に、

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

O. Miyaishi, S. Tanaka, R. Kanawa, K. Matsuzawa and K. Isobe

Anisocytosis precedes onset of the large granular lymphocyte leukemia in aged F344/N rats.

Arch. Geront. Geriat., 30, 161-172 (2000)

O. Miyaishi, K. Matsuzawa, R. Kanawa, K. Isobe and S. Tanaka

The diagnostic significance of left auricular thrombus in F344/N rats

Arch. Geront. Geriat., 31, 107-113 (2000)

に、それぞれ公表した。

SAM の加齢特性と生存率の指標としての利用は、

I. Zs.-Nagy, S. Tanaka and K. Kitani

Comparison the lateral diffusion coefficient of hepatocyte plasma membrane proteins in 3 strains of senescence accelerated mouse (SAM).

Arch. Geront. Geriat., 32, 119-137 (2001)

に、

マイクロサテライトマーカーの結果は、

S. Tanaka, A. Shito, N. Tamaya, O. Miyaishi, M. Nishimura and T. Ohno

Difference in average survival between F344/Du and F344/N rats is not due to genetic contamination.

Arch. Geront. Geriat., 34, 19-28 (2002)

に、それぞれ公表した。

新たな加齢モデル動物をたずねたものと、健康加齢個体の育成を検討したものは、

S. Tanaka, O. Miyaishi, N. Tamaya, T. Ohno and J. Yamada

Adrenal glands in small smooth-tailed tree shrew (*Dendrogale murina*).

Exp. Anim., 50, 451-454 (2001)

S. Tanaka, T. Ohno, O. Miyaishi and Y. Itoh

Survival curve modified through dietary restriction (DR) in male donryu rats.

Arch. Geront. Geriat., in press (2002)

に、
公表した。

G-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。

第 129 回日本獣医学会

(筑波：2000 年)

第 47 回日本実験動物学会

(徳島：2000 年)

第 23 回日本基礎老化学会

(大府：2000 年)

第 130 回日本獣医学会

(堺：2000 年)

第 131 回日本獣医学会

(府中：2001 年)

第 48 回日本実験動物学会

(横浜：2001 年)

第 24 回日本基礎老化学会

(大阪：2001 年)

第 133 回日本獣医学会

(川崎：2002 年)

第 25 回日本基礎老化学会

(つくば：2002 年)

第 49 回日本実験動物学会

(名古屋：2002 年)

図の説明

Fig. 1 NILS-LARF（国立療養所中部病院長寿医療研究センター共同利用室）から SLC へコントラクトされた Aging Farm における F344/DuCrj と F344/NSlc の正逆交雑第一代（reciprocal F1 hybrid）の生存曲線を NILS Aging Farm における F344/N の生存曲線と重ねて打ち出したもの

Fig. 2 NILS Aging Farm における C57BL/6 マウス、6 群雌雄の生存曲線。各コホート毎にみると雄の方が右側にあるやや長命であるが、加齢に伴って特徴的に発症する疾病であるリンパ腫の発症率において、F344/N の白血病のような性差が明確ではないので重なって見える。

Fig. 3 NILS-LARF（国立療養所中部病院長寿医療研究センター共同利用室）から SLC へコントラクトされた Aging Farm における 6 近交系マウスの生存曲線。AKR/N が極端に短命である事と他 5 近交系間ではこれほどの差がない事に注目

Fig. 4 日米の C57BL/6J マウスの副腎皮質の形態学的な比較。
Jms : Japan はわが国の東京大学医科学研究所実験動物研究施設（Jms）で維持されていた C57BL/6J マウスであることを、Hsd : U S は今回 NIA のコントラクト Aging Farm である HSD から購入された C57BL/6J であることを示す。矢印は、空胞を伴い、従前とは異なる形態学的特徴が見られた細胞を示す

Fig. 5 C57BL/6J マウスで行っている間脳-下垂体系の加齢変化特定のための実験の概念図

Fig. 6 NILS Aging Farm で計画的に加齢育成された実験動物の月齢縦断的ならびに縦断的な使用方法を提案したもの。
加えて今回の性周期特定のための実験で用いた雌 F344/N ラットの
一覧

Fig. 7 性周期を特定するための膣垢像
a : 発情前期、b : 発情期、c : 発情後期、d : 発情休止期 の分類基

準とした特徴的な膣垢像。

N：有核細胞、C：角化細胞、L：白血球

Fig. 8 F344/N 雌ラットの性周期の加齢変化。周期性の開始から停止まで

Fig. 9 クローズドコロニー Donryu ラットで制限給餌を行った際の生存曲線の修飾

Table 1. Laboratory Animals Used in the Current Study

Ageing Farm	Order	Genus	Category	Strain
NILS Ageing Farm	<i>Rodentia</i>	<i>Rattus</i>	Inbred	F344/NSlc
		<i>Mus</i>	Inbred	C57BL/6CrSlc
			Inbred	SAMR1TA
			Inbred	SAMP6/Ta
			Inbred	SAMP8/Ta
			Inbred	C57BL/6//Jah
			Inbred	DDD/Jah
			Inbred	BN/BiRij
			Outbred	Donryu
			Hybrid	(F344/N, BN/Bi)F1
NIA (contracted to HSD) Aichi Medical University NIA (contracted to HSD)		<i>Rattus</i>	Outbred	Wistar-Hannover
		<i>Mus</i>	Inbred	C57BL/6J
NIA (contracted to HSD) LARF Ageing Farm (contracted to SLC)		<i>Rattus</i>	Hybrid	(F344/DuCj, F344/NSlc) F1
		<i>Mus</i>	Inbred	A/J
			Inbred	AKR/N
			Inbred	BALB/c
			Inbred	C57BL/6
			Inbred	CBA/N
			Inbred	DBA/2
			Segregating Inbred	SM/J
		<i>Primates</i>	<i>Macaca</i>	<i>M. fascicularis</i>
				<i>M. mulatta</i>
			<i>Callithrix</i>	<i>C. jacchus</i>
			<i>Dendrogale</i>	<i>D. murina</i>

Table 2. Constitution of Diets

Contents	Unit	Free	DR
Water	%	7.7	7.7
Crude protein	%	17.4	17.3
Crude fat	%	5.9	5.7
Crude ash	%	7.4	10.5
Crude fiber	%	3.8	3.8
Soluble nitrogen	%	57.8	55.0
Calorie	K cal/100g	354.0	341.0
Vitamine A	IU/100g	3400.0	5300.0
Vitamine E	IU/100g	24.0	37.0
Vitamine B ₁	mg/100g	5.9	9.3
Vitamine B ₂	mg/100g	4.2	7.0
Vitamine B ₆	mg/100g	1.8	2.3
Calcium	g/100g	1.2	2.0
Phosphorus	g/100g	0.7	1.2
Magnesium	g/100g	0.3	0.4
Sodium	g/100g	0.2	0.4
Potassium	g/100g	0.7	1.2
Iron	mg/100g	31.0	41.0
Zinc	mg/100g	6.0	8.0

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

Strain/Species (Date of Birth)	sex	Number of animals	range (days)	average (months)	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	
C57BL/6														
(1996/6/25)	♂	55	541-1077		860+/-116	26.24	798	28.58	869	30.88	939	32.56	990	1015+/-42
	♀	55	419-1099		791+/-149	23.05	701	25.62	779	29.73	904	32.13	977	1003+/-56
(1996/7/23)	♂	53	251-1101		855+/-159	24.93	758	29.37	893	31.86	969	34.03	1035	1046+/-36
	♀	53	272-1020		800+/-157	23.45	713	26.93	819	30.02	913	32.06	975	982+/-23
(1996/10/1)	♂	109	468-1229		855+/-150	24.96	759	27.95	850	31.60	961	34.53	1050	1116+/-56
	♀	102	464-1113		779+/-149	21.77	662	25.75	783	28.84	877	32.46	987	1045+/-47
(1996/10/30)	♂	110	380-1115		850+/-154	25.16	765	28.54	868	31.11	946	34.40	1046	1101+/-13
	♀	109	436-1115		782+/-139	23.05	701	25.62	779	28.71	873	31.96	972	1019+/-43
(1997/3/4)	♂	55	576-1133		872+/-142	25.06	762	28.71	873	32.23	980	34.86	1060	1077+/-34
	♀	54	429-1082		765+/-142	22.76	692	23.74	722	28.41	864	31.14	947	979+/-49
(1997/4/8)	♂	55	601-1137		901+/-142	25.35	771	30.12	916	33.44	1017	34.99	1064	1078+/-29
	♀	55	405-1074		793+/-138	23.18	705	25.91	788	29.40	894	31.73	965	986+/-44
C57BL/6/Jah														
	♂	238	333-1301		856+/-211	23.02	700	28.81	876	33.38	1015	37.09	1128	1242+/-31
	♀	221	244-1172		758+/-171	21.14	643	24.93	758	28.97	881	31.57	960	1112+/-30
F344/N;Rats														
(Tanaka et al., 2001)	♂	406	Average	24.78	753.42	21.71	660.33	24.57	747.17	27.98	851.00	29.99	912.00	** 932.52
			SD	0.34	10.44	0.37	11.15	0.53	16.07	0.37	11.24	0.58	17.49	28.73
	♀	404	Average	28.24	858.83	24.84	755.50	28.41	863.83	31.46	956.83	34.05	1035.60	1066.70
			SD	0.67	20.33	1.03	31.44	0.42	12.92	0.82	25.04	0.87	26.39	26.92

*Average +/- SD

**The 10% survival was currently calculated.

Table 4. Maximum Difference in Survival Months and Days of C57BL/6 Mice among Six Groups at the NILS Aging Farm*

sex	average survival		75% survival		50% survival		25% survival		10% survival		average of the longest live decade	
	(months)	(days)	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	1.68	51	1.32	40	1.58	48	2.56	78	2.43	74	3.32	101
Female	1.15	35	1.68	51	3.19	97	1.61	49	1.32	40	1.32	40