

自然老化マウスの作出

研究分担者 柳井 修一 地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター 東京都健康長寿医療センター研究所

研究要旨

4週齢で購入したマウスを長期飼育し、老化マウスの安定した供給体制を構築した。飼育期間中は健康状態の観察および病原微生物検査を継続的に実施し、良好な SPF 環境を維持した。実験開始直前（23ヶ月齢）の生存率は約 80%であり、当センターが保有する既存の生存曲線と概ね一致していた。また、観察された軽度の病変は、加齢性のものであると考えられた。以上より、本研究で作出・維持した老化マウスは、標準的な老化モデルとして妥当であり、老化研究の基盤的生物資源として有用であると考えられる。

A. 研究目的

マウスが十分に老化するためには約 2 年を要し、この時間が老化動物を用いる研究におけるボトルネックとなっている。そのため、老化動物を計画的に育成し、必要とされる時期に安定して供給できる体制の構築が求められる。本研究では、老化マウスを体系的に維持し、研究代表者、分担者の要請に応じて適切な時期に提供することを目的とする。

B. 研究方法

ブリーダーから4週齢のマウスを購入し、適齢に達するまで長期飼育を行った。飼育環境は温度 $22\pm 1^{\circ}\text{C}$ 、湿度 $55\pm 5\%$ 、12時間の明暗サイクルとして、1 ケージあたり 4～5 匹で群飼育を行った。飼料と水は自由摂取とした。

品質管理のためケージ観察を毎日実施し、外観異常や行動異常などの健康状態を継続的に確認した。顕著な病理所見が見受けられた個体は解析対象から除外するとともに、エンドポイントに達した場合は速やかに安楽致死処置を施し、動物福祉へ配慮した。また、清浄度の維持・監視のため、囚動物を用いた病原微生物検査を3ヶ月に一度の頻度で実施した。検査対象はサルモネラ菌やLCMウィルスなどの人獣共通感染症に加え、日和見感染症関連病原体や飼育環境の指標となる15種の微生物とした。

長期飼育を実施するコホートについて、当センターが保有する老化マウスの生存曲線や病理所見発症率と比較検討を行い、飼育条件および個体特性の妥当性を評価した。

老齢マウスが23ヶ月齢、若齢マウスが2ヶ月齢に達した時、合計3コホートのマウスを国立医薬品食品衛生研究所と山梨大学へ輸送し、研究に供した。

（倫理面の配慮）

「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」、「厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針」を遵守して研究遂行した。また、動物福祉に十分配慮し、苦痛の軽減および適正な飼育管理に努めた。

C. 研究結果

研究期間中に実施した 4 回の病原微生物検査では、全検査項目で陰性を確認し、飼育環境が高い清浄度で維持されていることが示された。

また、3 コホートの老齢マウスについて、搬出時（23ヶ月齢）における生存率は 80%前後であった。さらに、いずれのコホートにおいても数個体に軽度の腹部膨満や被毛の脱落、痂皮形成などが認められた。いずれも加齢に伴う軽度の病変であり、重篤な異常は認められなかった。

D. 考察

マウスでは生存曲線が老化の指標の一つとされている。研究で使用した3コホートの生存曲線は、当センターが保有する基礎データと概ね合致しており、ロット差による大きな影響は認められなかった。

また、病原微生物検査が陰性であったことから、本研究で用いたマウスは良好なSPF環境下で維持されており、感染症による影響を受けていないことが確認された。これにより、観察された病変は主として加齢に起因するものであると考えられる。

以上の結果から、本研究で作出・維持した老化マウスは、安定した条件下で飼育された標準的な老化モデルとして妥当であり、本研究における基盤的生物資源として有用であると考えられる。

E. 結論

次年度の研究実施に向け、複数コホートのマウスの飼育を継続する。また、定期的な病原微生物検査や健康観察も引き続き実施し、清浄環境の維持、並びに個体の健康状態の適切な管理に務める。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1 Shuichi Yanai. Cooperation between behavioral science and gerontology to better understand and attack cognitive decline in an aging world. Behavioral Science Research, 63, 123-134. (2025). doi 無し
- 2 Shipan Fan, Carina Ramallo-Guevara, Monika Frenzel, Shuichi Yanai, Sataro Goto, Michiru D. Sugawa, Norbert A. Dencher, Ansgar Poetsch. Not aging but calorie restriction strongly affects protein oxidation in heart and brain mitochondria. Aging Cell, 25, e70339 (2025). <https://doi.org/10.1111/ace.70339>

2. 学会発表

- 1 柳井修一・石神昭人. 9ヶ月齢までのC57BL/6マウスにおける成長曲線と血液生化学の垂系統差と性差. 第72回日本実験動物学会総会, 名古屋国際展示場ポートメッセなごや, 2025/5/21-23
- 2 井上律子・柳井修一. 老化マウスの歩行とコエンザイムQ10補充による介入. 第48回日本基礎老化学会大会. 幕張メッセ, 2025/6/27-29
- 3 柳井修一・遠藤昌吾. 老齢マウスにおける認知機能と身体機能の性差. 第48回日本基礎老化学会大会. 幕張メッセ, 2025/6/27-29
- 4 Shuichi Yanai, Tetsuro Tago, Jun Toyohara, & Shogo Endo. Phosphodiesterase 3 inhibition by cilostazol reverses spatial memory impairment associated with reduced neuroinflammation and increased cerebral glucose uptake in aged mice. 第48回日本神経科学大会, 朱鷺メッセ, 2025/7/24-27
- 5 柳井修一・遠藤昌吾. C57BL/6Jマウスの行動学的表現型に基づく老化の様相. 第59回日本実験動物技術者協会総会. 米子市文化ホール・米子コンベンションセンター, 2025/10/23-25
- 6 柳井修一. 行動から探る老化のサイン—網羅的解析による表現型の定量—. 第98回日本生化学会大会, 京都国際会館, 2025/11/3-5
- 7 大友竣生・目時美和子・柳井修一・福井浩二. アデニンによる慢性腎臓病モデルでの全身性炎症と複合抗酸化物質によるその抑制効果の検討. 第36回腎とフリーラジカル研究会, 川崎医科大学総合医療センター, 2025/11/15
- 8 柳井修一. 年次大会とウィンターカンファレンスから振り返る日本行動科学学会 65 年の歩み. 日本行動科学学会第41回ウィンターカンファレンス. 軽井沢芸術倶楽部, 2026/2/9-11

9

Yukari Shigemoto-Mogami, Kanako Takahashi, Takayoshi Suzuki, Kazuki Izawa, Mishima Masayuki, Shuichi Yanai, Katsuyoshi Horibata, Shuichi Koizumi, Kei-ichi Sugiyama, Kaoru Sato. Analysis of genomic changes and phenotypic alterations associated with cellular senescence in neurons and microglia. 第99回日本薬理学会年会, 東北大学, 2026/3/16-18

G. 知的所有権の取得状況