

=原 著=

老化促進モデルマウス (SAMP6) における 骨格筋重量の加齢変化

藤田 慎一*² 稲垣 洋*² 小笠原 仁美*²
辻本 尚弥*¹ 鈴木 英樹*² 石原 昭彦*³
春日 規克*²

Age-Related Changes in Skeletal Muscle Weight of Senescence
Accelerated Mice(SAMP6)

Shin-ichi FUJITA, Hiroshi INAGAKI, Hitomi OGASAWARA,
Hisaya TSUZIMOTO, Hideki SUZUKI, Akihiko ISHIHARA,
Norikatsu KASUGA

Abstract

Age-related changes in skeletal muscle weight, body weight and internal organ weight were studied in 20, 40, 50 and 60-weeks-old senescence accelerated mice(SAMP6). The mices' body weight increased up to 10 weeks extremely. Thereafter, a continuous increase of body weight was noted with age. The relative heart weight and the relative kidney weight in 60-weeks old were significantly lower than those in 40-weeks-old. The relative muscle weight of the plantaris in 60-weeks-old was significantly lower than that of 20-weeks-old. These results indicate that the relative hindlimb muscle weights decrease with aging in SAMP6.

Key words: SAM, skeletal' muscle, aging

緒 言

老化に伴い身体の活動能力が低下することはよく知られている⁵⁾⁸⁾¹³⁾。身体活動は運動器系(神経・筋系)により発現され、活動能力の低下は中枢・末梢の神経及び骨格筋の機能低下が一因と考えられる。しかし、加齢に伴う生体の諸機能の低下についての詳細なメカニズムは未だ明らかではない。それは基礎的な老化研究のための適切な実験動物が存在しな

いことによると考えられる。

近年、京都大学胸部疾患研究所で開発された老化促進モデルマウス(Senescence Accelerated Mouse; SAM)は成熟後の老化速度が速く(促進老化)、ヒトの老齢期に高頻度に観察される老化病態と共通の病態を自然発症する実験動物である¹²⁾。SAMは病態が自然発症であること、寿命が約60~70週齢であり、比較的短期間での実験、研究が可能であることから、「老化」のように長期の時間的要因と深く

*¹久留米大学保健体育センター

The Institute of Health and Physical Education, Kurume University, Kurume(839)

*²愛知教育大学健康科学教室

Department of Health Science, Aichi University of Education, Aichi(448)

*³京都大学総合人間学部

Faculty of Integrated Human Studies, Kyoto university, Kyoto(606-01)

関わっている現象のモデルとしてその有用性は大きいと考えられている¹²⁾。実際、SAMは脳・免疫系においては老化を研究するための有効な動物モデルとなりつつある。しかし運動器系については、石原ら²⁾が老齢期にあたる生後60週齢で前脛骨筋の萎縮を示した報告がみられるだけである。SAMが老化の多面的な側面を研究する現在唯一の本格的なモデルであることから¹²⁾、SAMを用いた運動器系の老化について詳細な研究を進めていくことは重要と考えられる。

そこで本研究は若齢期から老齢後期にあたるSAMを用いて、運動器系の中でも効果器である骨格筋の重量の加齢変化について検討することを目的とした。

方 法

実験動物には、骨粗鬆症を誘発する系である雌性の老化促進マウスP6 (SAMP6)を用いた。実験週齢は生後20, 40, 50, 60の各週齢とした。各週齢において1群4~7匹、計21匹を実験に供した。飼育用ケージは、22×32×13.5cmで、餌(日本クレア; CE-2)及び飲水は自由摂取とし、室温24±1°Cで12時間の明暗サイクル下で飼育した。実験動物の体重は週1回測定した。

実験週齢時にマウスの体重を測定後、ペントバルビタールナトリウム溶液にて麻酔し断頭屠殺した。直ちに心臓、肝臓、腎臓と後肢筋からヒラメ筋、足底筋、腓腹筋、長指伸筋、前脛骨筋を室温にて摘出し湿重量を測定した。

各測定値は群ごとに平均値及び標準誤差を求め統計学的な検定を行った。全群間の差を一要因(加齢変化)の分散分析にて検定し、それぞれの分散分析では、主効果が有意となった場合の多重比較にScheffe法を用いた。全ての検定において有意水準は5%($P < 0.05$)とした。

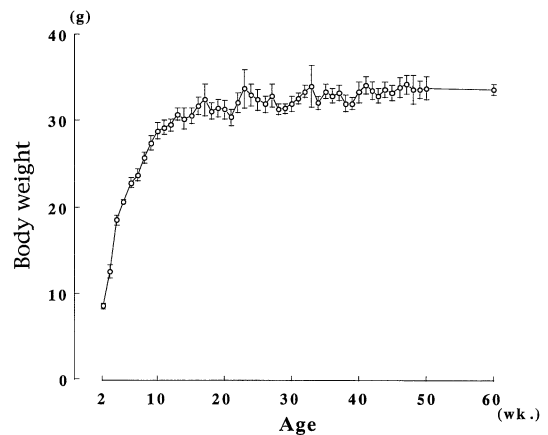


Fig. 1 Changes of body weight

結 果

加齢に伴う体重の変化を図1に示した。体重は、生後10週齢まで、体重ではほぼ30gまで急激に増加し、それ以降は増加が緩やかな変化を示した。各週齢の体重、心重量及び相対的心重量を表1に示した。各週齢間における体重及び心重量に差は認められなかった。相対的心重量では40週齢に比べて60週齢が低値を示した。

肝臓及び腎臓の重量及び相対的重量を各週齢ごとに表2に示した。肝臓の重量及び相対的重量では加齢に伴う変化は観察されなかった。腎臓の重量も肝臓と同様の傾向を示したが、相対的重量では40週齢に比べ60週齢で低値を示した。

次に各週齢の長指伸筋、前脛骨筋、腓腹筋、足底筋、ヒラメ筋の重量を表3に示した。各筋とも加齢に伴う筋重量の変化はみられなかった。表4には各週齢での後肢筋の相対的重量を示した。相対的筋重量は各筋とも加齢に伴い低値を示す傾向がみられた。特に、足底筋では60週齢が20週齢に比べて低値を示

Table 1. Body weight, heart weight and relative heart weight in each age

	20weeks (n=4)	40weeks (n=5)	50weeks (n=5)	60weeks (n=4)
Body weight(g)	29.8± 0.4	30.7±1.6	32.9± 1.2	33.2± 0.7
Heart weight(mg)	143.5± 4.2	159.6±7.7	147.2± 8.7	140.3± 4.2
Relative heart weight (mg/100g body weight)	482.6±19.9	520.8±9.9	449.9±29.1	423.0±15.2 *

Values are means±SE.

n : number of mice

* : Significantly different from the value at 40-weeks-old($p < 0.05$)

Table 2. Liver weight, relative liver weight, kidney weight and relative kidney weight in each age

	20weeks (n=4)	40weeks (n=5)	50weeks (n=5)	60weeks (n=4)
Liver weight (mg)	1524±126	1872±119	1851± 95	1639± 99
Relative liver weight (mg/100g body weight)	5107±359	6114±281	5676±387	4943±312
Kidney weight (mg)	229±7.1	266±11.1	246±11.7	221±7.7
Relative kidney weight (mg/100g body weight)	769±29	870±14	755±53	667±35 *

Values are means±SE.

n : number of mice

* : Significantly different from the value at 40-weeks-old (p<0.05)

Table 3. Skeletal muscle weights in each age

	20weeks (n=4)	40weeks (n=5)	50weeks (n=5)	60weeks (n=4)
Extensor digitorum longus	10.3±0.5	10.2±1.3	10.4±0.6	9.5±0.3
Tibialis anterior	51.0±1.9	45.8±3.1	45.6±1.4	47.8±3.5
Gastrocnemius	111.3±1.2	104.4±5.1	110.6±4.1	108.5±2.7
Plantaris	13.0±0.4	11.4±0.5	12.6±0.5	11.6±0.6
Soleus	7.8±0.9	8.2±0.4	6.8±0.5	6.5±0.6

Values are means±SE. (mg)

n : number of mice

Table 4. Relative skeletal muscle weights in each age

	20weeks (n=4)	40weeks (n=5)	50weeks (n=5)	60weeks (n=4)
Extensor digitorum longus	34.4±1.3	33.2± 4.0	31.8± 2.1	28.7± 1.2
Tibialis anterior	171.5±7.7	150.4±12.1	139.0± 1.5	143.4± 7.4
Gastrocnemius	373.9±6.9	341.5±14.3	337.6±12.3	327.3±11.5
Plantaris	43.7±1.8	37.4± 2.1	38.5± 1.6	33.2± 0.7 †
Soleus	26.0±2.9	26.9± 1.5	20.7± 1.1	19.7± 2.1

Values are means±SE. (mg/100g body weight)

n : number of mice

† : Significantly different from the value at 20-weeks-old (p<0.05)

した。

考 察

加齢に伴う SAM の体重は、ほぼ10週齢まで急激に増加し、その後は緩やかに増加した。これらは、SAM の体重の加齢変化を検討した先行研究⁴⁾¹¹⁾と同様の結果であり、本研究における SAM の飼育状況は適切であったと考えられる。老化の研究によく用いられているラットでは、老齢期の後期と考えられる27カ月齢においてすでに体重は低下していたと

報告されている¹⁴⁾。SAM では老齢期の後期と考えられる60週齢においても体重の顕著な低下がみられなかった。本研究の SAM では体重変化について60週齢までしか検討を行っていない。60週齢以降に SAM の体重が急激に変化するのか、あるいは変化を示さないのかは、今後さらに検討する必要がある。また加齢に伴う体重変化は、20週齢以降は増加傾向を示した。ラットでは加齢に伴い基礎代謝量と活動量は低下し体内への脂肪蓄積が増加することが報告されている⁶⁾。SAM の体重の増加傾向が、加齢に伴

う体内への脂肪蓄積量の増大によるものか否かの検討も必要であろう。

一般的に加齢に伴って体内臓器の生理機能は低下する¹⁾⁵⁾⁸⁾¹³⁾。臓器の機能低下の一因として構成細胞の減少による臓器重量の減少が報告されている¹⁾。本研究では、心臓、肝臓、腎臓の各臓器とも、40週齢を頂点として低下する傾向がみられた。特に60週齢の相対的腎重量及び60週齢の相対的心重量は40週齢に比べて低値を示した。一般的に心重量は老化に伴い増加することが報告されている¹⁾⁷⁾。ラットでは老化に伴う心重量の増加が報告されている⁷⁾¹⁴⁾。この心重量の増加は、老化に伴う動脈硬化や血圧上昇による負担の増加による肥大であるとされている。動脈硬化や高血圧は成熟期以降の長い時間経過の中で起こる疾患である。本研究で用いたSAMは成熟以後の老化速度が促進されるという特徴を持つ。そのため、他の動物とは異なり血管系の大きな変化が老齢期においても起っていないか、あるいは起こっているとしても心臓の肥大を引き起こす程度にまで至っていない可能性が考えられる。

骨格筋についてみると、加齢に伴う筋重量の変化はみられなかった。筋重量は体重の影響を強く受けると報告されている¹⁵⁾。内山ら¹⁵⁾は体重と筋重量に高い相関があることを報告しており、体重あたりで示した相対的筋重量が筋肥大あるいは萎縮の様相をよく表すとしている。相対的筋重量でみると、足底筋は20週齢に対して60週齢で低値を示した。速筋は遅筋に比べ老齢期では顕著な萎縮及び筋重量の低下を示すと報告されている³⁾。Rowe⁹⁾は若齢期と老齢期のマウス後肢筋(前脛骨筋、長指伸筋、ヒラメ筋)及び上腕二頭筋、胸鎖乳突筋の筋重量の変化について、最も減少率が大きかったのは前脛骨筋であったと報告している。また、辻本ら¹⁴⁾は老齢期ラット後肢筋において前脛骨筋と足底筋の相対的筋重量の低下を報告している。鈴木ら¹⁰⁾も老齢期ラット足底筋の相対的筋重量の低下を報告している。足底筋における相対的筋重量の減少が有意であったのは、一因としてこの筋が速筋線維(タイプII線維)の構成比が大きい典型的な速筋であるためと考えられる。また相対的筋重量において、速筋(長指伸筋、前脛骨筋、腓腹筋、足底筋)では20週齢から40週齢にかけて、一方、遅筋であるヒラメ筋では40週齢から50週齢にかけて減少する傾向がみられた。このことは筋重量の低下時期には筋による違いがみられる可能性が考えられた。

以上の結果より、SAMにおいて加齢に伴う後肢筋の筋重量の低下が認められた。さらに臓器重量も老齢後期に低下が示された。今回の実験で用いたSAMは促進老化を示すP系であったが、その対照群として正常老化を示すR系が望ましいとされている。今後は、骨格筋の諸特性についてP系とR系の特徴及びそれらの系における加齢変化の様相を生理・組織化学、生化学的な面から検討することが必要であろう。

要 約

本研究では、生後20, 40, 50, 60週齢の老化促進マウス(SAMP 6)を用いて、加齢に伴う後肢筋の筋重量及び体重、臓器重量の変化について検討した。体重は加齢に伴いほぼ10週齢まで急激に増加し、その後は緩やかな増加傾向を示した。臓器重量では40週齢に対し60週齢の相対的心重量、相対的腎重量で低値を示した。後肢筋重量では、足底筋において20週齢に対して60週齢の相対的筋重量が低値を示した。

参 考 文 献

- 1) 今堀和友(1993): 老化とは何か, 1版, 岩波書店, 東京.
- 2) 石原昭彦, 伊藤一生, 伊藤 稔, 沖花裕行, 春日規克, 七五三木聡, 広藤千代子, 鈴木英樹, 辻本尚弥(1996): SAMP 6による骨格筋線維の萎縮と運動の影響. 第12回老化促進マウス研究協議会抄録集, 23-24.
- 3) Kovanen, V.(1989): Effects of aging physical training on rat skeletal muscle. *Acta Physiol. Scand.*, 135 (suppl., 578).
- 4) 小西陽子, 木村國雄, 小森 彰, 花田敬吾, 中村公章(1996): SAM-P/6及びSAM-R/1の系統維持. 第12回老化促進マウス研究協議会抄録集, 7-8.
- 5) 美濃真(1986): 老化, 1版, 東京化学同人, 東京.
- 6) Masoro, E. J. (1978): Lean body mass and adipose tissue changes with age. Development of the rodent as a model system of aging. Gibson, D. D., Adelman, R. C., and Finch, C., (eds.), Book II, U. S. Department of Health Education and Welfare. Publ., 243-246.
- 7) McCafferty, W. B. and D. W. Edingtons

- (1974) : Skeletal muscle and organ weights of aged and trained male rats. *Gerontologia*, 20, 44-50.
- 8) 折茂肇(1992) : 新老年学, 1版, 東京大学出版会, 東京.
- 9) Rowe, D. W. R. (1969) : The effect of senility on skeletal muscles in the mouse. *Exp. Geront.*, 4, 119-126.
- 10) 鈴木英樹, 春日規克, 内藤久士, 山内秀樹, 辻本尚弥, 石河俊寛(1996) : 老齡期の骨格筋における走運動の有効性の検討. *デサントスポーツ科学*, 16, 124-130.
- 11) 鈴木秀作, 駿河智美, 上村亮三, 福山伸隆, 小原徹, 御船弘治(1996) : 老化促進マウス SAMP 6 の繁殖・体重・摂餌・摂水量及び下痢症. 第12回老化促進マウス研究協議会 抄録集, 5-6.
- 12) 竹田俊男 (1990) : 老化促進モデルマウス (SAM) の開発. *日病会誌*, 79(2), 39-48.
- 13) 積田亨 (1994) : 老化の科学 (現代科学 増刊 24). 1版 東京科学同人, 東京.
- 14) 辻本尚弥, 鈴木英樹, 春日規克(1994) : 老齡期ラット下肢筋における走及びジャンプトレーニングの効果. *名古屋経済大学・市邨学園短期大学 自然科学研究会会誌*, 30(1), 9-21.
- 15) 内山秀一, 玉木哲朗, 中野昭一(1994) : ラット骨格筋の絶対成長を基準とした相対成長に関する研究. *日本生理誌*, 56, 7-16.