

第 71 回関西実験動物研究会
マウス・ラットの行動解析と痴呆症の動物モデル

2. 老化促進モデルマウスの加齢依存性の行動変化とその特性
宮本政臣 (武田薬品工業 (株) 創薬第一研究所)

老化促進モデルマウス (Senescence-Accelerated Mouse, SAM) は、京都大学胸部疾患研究所 (現在の再生医科学研究所) において竹田らによって開発された促進老化を示すモデル動物である。SAM は老化促進を主徴とする P (prone) 系と正常老化を示すと考えられる R (resistant) 系からなる。本講演では学習記憶障害、情動障害、生体リズム障害などが著しい SAMP8 系と脳萎縮を特徴とする SAMP10 系マウスの加齢に伴う行動生理学的変化の特性と老化動物モデルとしての有用性について述べる。

1. 学習記憶障害 : SAMP8 系マウスは step-through 型の受動的回避反応およびシャトル箱を用いた能動的回避反応において SAMR1 系対照群に比較し、加齢依存性の顕著な学習障害を示した。しかしながら、陽性強化学習である放射状迷路課題での障害は軽度であった。以上の学習障害は SAMP10 系マウスでも見られたが、その障害は軽度であった。

2. 情動障害 : SAMP8 系マウスは高架式プラス迷路における開放アームへの進入数の増加や滞在時間の増加など低不安様の行動を示した。また、punished drinking test においても、対照群の SAMR1 と比較し電気ショックを伴った飲水の増加を示した。これらの行動変化は正常の動物に抗不安薬を投与したときの行動と類似した。SAMP10 系マウスはこれらの評価系では有意な行動変化を示さなかった。一方、尾懸垂テストでは、SAMP8 系マウスは SAMR1 系マウスと同様な行動変化を示したが、SAMP10 系マウスは容易に despair 状態に陥り、著明な行動抑制を示した。

3. 日内リズム障害 : SAMR1 系における自発運動および摂水行動は暗期に高く明期に低い、げっ歯動物特有の日内リズムを示す。R1 系が正常な自発運動の日内リズムの加齢変化を示すのに対し、SAMP8 系マウスでは暗期における自発運動量の低下と明期移行後における自発運動の亢進を示した。SAMP8 系は摂水行動の日内リズムにおいても明らかな異常を示すことが明らかとなった。これらのリズム異常は明期の照明強度を強くすることにより改善された。

以上、SAMP8 系マウスは学習障害、情動障害および日内リズム異常を示すことが示唆された。これら変化はアルツハイマー病 (AD) を含む老年期痴呆に見られる症状との類似点が多く酸化ストレスの亢進との関連が示唆され、AD の病態モデルとしての有用性が示唆された。一方、SAMP10 系マウスは加齢依存性の自発性低下のモデルとしての有用性が示唆された。これらの SAMP8 および SAMP10 系マウスの行動変化の発現の機序についても考察を加えたい。