

日本臨牀 83 巻 増刊号 8 (2025 年 8 月 31 日発行) 別刷

老年医学 (第 2 版) 上

—基礎研究から実地診療まで—

II. 老化の基礎研究

老化促進モデルマウス (SAM) を用いた老化研究最前線

海野けい子

II. 老化の基礎研究

モデルを用いた老化研究最前線

老化促進モデルマウス (SAM) を用いた老化研究最前線

Frontiers in aging research using senescence-accelerated mouse (SAM)

海野けい子

Key words : SAMP8, SAMP10, アルツハイマー病モデル, 脳萎縮

はじめに

老化促進モデルマウス (senescence-accelerated mouse: SAM) は正常な成長過程の後、急速かつ不可逆的に老化が進展するマウスである。京都大学において AKR/J マウスと遺伝的にヘテロな他系統のマウスとの交雑により生じたコロニーから、活動性の低下、脱毛、眼周囲病変、脊椎前後彎の増強、短寿命などの老化現象を若齢より呈する個体が発見されたことを端緒として、寿命や老化度を指標として選抜・交配を重ねて一群の近交系マウス SAM が樹立された。老化促進を示すマウスについて、老化アミロイドーシス、老年性骨粗鬆症、加齢依存的な学習記憶障害などの老化関連病態の発症の有無を指標として、SAMP (prone: 易発性) の系統の分離が進められた。また、遺伝的背景が非常に近いにもかかわらず正常老化を示す系統を SAMR (resistant: 抵抗性) として、SAMP 系統の対照マウスが確立されている。

SAM に関する第1報¹⁾が1981年に竹田らにより報告されて以来、40年以上が経過した。その間、各 SAMP 系統および SAMR のマウスについて雌雄ペアでの配布による自家繁殖での使用の

時代を経て、現在は SPF (specific-pathogen-free) 化された SAM マウスが日本エスエルシー株式会社から委託分与されるようになり、その使用が簡便となっている。

1. SAMの系統

現在分与されている SAM マウスは SAMR 系が1系統、SAMP 系が5系統の計6系統となっている。系統名にある「Sku」、「Ta」、「Idr」はおおの、京都大学より分与された後、鹿児島大学医学部、武田薬品工業、愛知県心身障害者コロニーで維持されていた系統由来であり、その後日本エスエルシー(株)「Slc」で維持管理されていることを意味する。各系統について、これまでに明らかとなっている特徴をまとめると表1ようになる。

認知機能低下や病理変化などの老化促進の形質は飼育環境や栄養条件などによりばらつきが生じるため、研究設定には慎重さが求められる。現在、日本エスエルシー(株)で測定された SPF 条件下での生存曲線、成長曲線および老化度の変化について、SAMP1, SAMP8, SAMP10 および SAMR1 に関する情報が老化促進モデルマウス (SAM) 学会のホームページ

表1 SAMマウスの系統とその特徴

系 統		特 徴
SAMR	SAMR1/TaSlc (SAMR1)	SAMP系統対照動物
	SAMP1/SkuSlc (SAMP1)	促進老化, 免疫機能障害, 肺過膨張性変化, 老年性聴力障害, 老化アミロイドーシス
SAMP	SAMP6/TaSlc (SAMP6)	促進老化, 老年性骨粗鬆症
	SAMP8/TaSlc (SAMP8)	促進老化, 学習記憶障害, 情動障害, 概日リズム障害, 免疫機能障害
	SAMP10/TaIdrSlc (SAMP10)	促進老化, 脳萎縮, うつ様行動
	SAMP10/TaSlc-Slc5a2 ^{slc} (SAMP10-ΔSgt2)	促進老化, SGLT2変異による腎性糖尿, 脳萎縮, 学習記憶障害, うつ様行動

ジ (<https://www.samrc.jp/characteristics/>) の「SAM各系統の形質」のバナーに掲載されている。また、老化度を判定するための基準についても示されている。SAMの使用を考えている場合は、これらを参考にいただきたい。

各SAMマウスの形質維持については、日本エスエルシー（株）により定期的なモニタリングとともに、SAMP1に関しては免疫機能に関する確認、SAMP8に関しては学習記憶障害、SAMP10ではうつ様行動に関する確認が行われている。原則としてSAMマウスを使用する場合はSAM学会に入会していただくとともに、許可なく繁殖や遺伝子操作などを行うことは禁じている。必要な場合はSAM学会にご連絡いただきたい。

2. SAMマウスを用いた研究動向

SAMマウスを用いた研究は着実に論文数が増加し、2020年以降では年間100報以上の論文が報告されている。研究に用いられているSAMマウスは多くがSAMP8であり、アルツハイマー病（AD）のモデルマウスの一つとして研究に使用されている。そこで、ここでは神経老化研究で注目されてきたSAMP8およびSAMP10について概説する。

家族性ADモデルマウスとしては、マウス脳内でAβが過剰に生成・蓄積するように作製されたトランスジェニックマウスが研究ツールとして広く利用されている。しかし、ADの大部

分を占める孤発性ADは発症が遅く、複数の遺伝的要因、エピジェネティック要因、環境要因の複雑な相互作用によって引き起こされていると考えられている。SAMP8の場合は、このような孤発性ADのモデルになると考えられており^{2,3)}、トランスジェニックマウスを補完する視点でその利用価値が高まっている。

もう一つの脳の老化モデルとしてSAMP10がある。これはSAMP8に比べ老化の進行がやや遅いが、脳萎縮やうつ様行動を特徴とする「老化性脳萎縮モデル」として位置付けられている。近年SAMP10由来であるが、腎臓において糖の再吸収に重要なSgt2(sodium-glucose cotransporter 2)遺伝子に変異が生じ、腎性糖尿の症状を示す系統SAMP10-ΔSgt2が確立された。この系統はSAMP10と同様に脳萎縮やうつ様行動を示すことに加え、加齢に伴う学習記憶障害が認められる。

3. SAMP8

1) 行動変化⁴⁾

a. 学習記憶障害に関する研究

SAMP8は受動回避試験で、4カ月ごろからSAMR1に比べて明らかに記憶保持の低下が認められる。モリス水迷路試験による空間学習、空間記憶の試験では、SAMP8はSAMR1に比べプラットホームに到達するまでの時間の延長が認められている。しかし、SAMP8は水からの逃避動機が低下しており、遊泳距離には有意

な差がないことが報告されている。Y 字型迷路試験（空間作業記憶）や新奇物体認識（短期および長期記憶）では加齢に伴い記憶の低下が見られるが、比較的高齢になってからである。これらでは SAMR1 との差はほとんど見られない。そのほかの行動試験に関しては、Cheng らの総説³⁾を参考にいただきたい。

b. 情動行動

加齢に伴い低不安様行動を示す。通常とは異なる餌に対する不安・嫌悪感（food neophobia）が、SAMP8 では SAMR1 に比べ低い。高架式十字迷路の試験では加齢に伴いオープンアームへの侵入回数が増加し、低不安を示す。

c. 概日リズム

SAMR1 が典型的な概日リズムを示すのに対し、SAMP8 では明期での活動増加が認められている。認知症になると概日リズムの調節機能が低下することから、そのようなモデルとしても興味深い。

2) 神経病理変化

SAMP8 の脳に認められる特徴的な組織変化として、アミロイド β の沈着、ニューロンの脱落、海馬の PAS 陽性顆粒状構造の増加、脳幹部網様体の海綿状変性、脳幹と海馬でのアストログリオシスなどが認められている。

a. アミロイド β タンパク質 ($A\beta$)⁴⁻⁶⁾

SAMP8 では大脳皮質や海馬において、アミロイド前駆体タンパク質 (APP) の部分ペプチドに対する抗体で認識される β -LIGS と称される $A\beta$ ペプチド様の顆粒状構造物が認められ、加齢とともに増加することが見いだされた。コンゴーレッドやチオフラビン S を用いた検出では老人斑様構造は検出されていないが、ELISA 法により SAMP8 の海馬で $A\beta$ が加齢に伴い増加することや、APP の mRNA やタンパク質が加齢に伴い増加することが報告されている。また、 $A\beta$ に対するアンチセンスオリゴヌクレオチドや抗体の投与により、SAMP8 の学習記憶能が改善することが報告されている。その後、SAMP8 において 6 月齢ごろから海馬で $A\beta$ の沈着が認められ、凝集顆粒の沈着物には $A\beta_{42}$ や $A\beta_{40}$ などが含まれていることが報告さ

れている。これらのことから、SAMP8 が AD における $A\beta$ 沈着の機構を解明するモデルになると考えられている。

b. 神経新生の低下⁷⁾

認知機能維持にはシナプス可塑性や神経新生が重要であるが、SAMP8 では成体海馬における神経新生が加齢とともに低下する。

c. PAS 陽性顆粒状構造 (PGS)、脳幹における海綿状変性^{4,5)}

PGS は直径最大 5 μm の小型で円形から卵形の均質な構造で、通常はクラスター状に集積している。グリア線維性酸性タンパク質 (GFAP) 陽性のアストロサイト突起が PGS クラスターの中心部に位置し、PGS と接触しているように見える。PGS はマウスの脳における年齢変化と類似し特異性が高いが、加齢に伴うヒトの脳病理との関連は不明である。また、SAMP8 脳の脳幹網様体では、神経網内にさまざまな大きさの空胞が認められ、空胞の総面積と数は加齢とともに増加し、学習記憶障害の程度に影響を及ぼすことが示されている。

d. マウス白血病ウイルス (MLV) の発現^{4,5)}

SAM の親株である AKR マウスはレトロウイルスの MLV をもっており、SAMP8 の脳では SAMR1 の脳よりも MLV のレベルがはるかに高いことなどから、SAMP8 マウスにおける海綿状変性、ならびに学習記憶障害との関連の可能性が示唆されている。

e. 神経細胞の変性⁴⁾、血液-脳関門 (BBB) の変化^{8,9)}

SAMP8 では、加齢に伴い小脳皮質の厚さが減少することや、一部のプルキンエ細胞が消失する様子が明らかにされている。また SAMP8 マウスでは SAMR1 と比較して、加齢に伴い黒質におけるドーパミン神経細胞および青斑核におけるノルアドレナリン神経細胞の変性がより急速に進行することや、海馬においてオリゴデンドロサイト変性が進行することが示されている。加えて、老齢 SAMP8 では SAMR1 に比べアルブミンの BBB 透過性が高まっていること、 $A\beta_{40}$ や $A\beta_{42}$ の脳からの流出が低下していることが報告されており、BBB 機能の低下が

示されている。

3) 神経化学^{4, 6, 9)}

SAMP8では脳内のグルタミン酸 (Glu) やグルタミン (Gln) 量がSAMR1よりも高く、 α -ケトグルタル酸からGluへの代謝経路が優位であることが示唆されている。興奮性神経伝達物質のGluの増加は神経細胞に有害作用をもたらす。Gluが結合するN-メチル-D-アスパラギン酸 (NMDA) 受容体はSAMP8の脳内では機能が低下しており、NMDA誘導性のアセチルコリンやノルアドレナリンの放出も著しく減少していたことから、SAMP8脳におけるグルタミン酸作動性、コリン作動性、およびノルアドレナリン作動性神経伝達の機能低下が示唆されている。

NMDAは細胞内にカルシウムイオンの流れを生み出し、CREB(cyclic AMP response element binding protein)のリン酸化を引き起こすが、長期増強 (LTP) の鍵となるカルシウム依存性タンパク質のプロテインキナーゼC(PKC)の含量が、SAMP8マウスの海馬組織において加齢とともに減少していることから、SAMP8海馬におけるシナプス活動の低下が考えられている。

4) 酸化ストレスとミトコンドリア機能不全^{4, 6)}

酸化ストレスは老化研究で中心的分子仮説の一つであり、SAMP8の脳、肝臓および心臓では早期よりタンパク質や脂質の酸化がSAMR1に比べ高まっていることが報告されている。一因として抗酸化酵素であるSOD(superoxide dismutase)、カタラーゼ、GPx(glutathione peroxidase)がSAMP8の海馬や大脳皮質、肝臓で低下していることや、ミトコンドリアの機能不全が比較的早期にSAMP8で生じていることが示唆されている。一方で、フリーラジカル消去剤や抗酸化物質の投与により、脂質やタンパク質の酸化が抑制され、寿命の延長や学習記憶能の低下が抑制されること、カロリー制限によってもSAMP8の老化度の低下や寿命延長が生ずること、学習記憶能の低下抑制とともに脳内の神経伝達物質の代謝変化が起こることが報

告されている。

5) タウのリン酸化^{3, 4, 7)}

SAMP8マウスではタウのリン酸化が亢進しており、この変化にはCdk5/p25活性の増加とCdk5発現の上昇が伴っている。また、 $A\beta$ の凝集顆粒にタウが共存することが報告されている。

6) 遺伝子、タンパク質の発現変化^{7, 10)}

SAMP8の脳における遺伝子やタンパク質の発現変化については多くの研究が行われており、ここではその一部を紹介する。また近年、SAMP8を対象としたトランスクリプトーム解析・遺伝子発現比較研究が増えてきており、それらは老化関連遺伝子変動の全体像を与えている。

a. 神経保護に関連する遺伝子

SAMP8の海馬では若齢期にGDNF(glial cell line-derived neurotrophic factor)やNT-3(neurotrophin-3)、NGF(nerve growth factor)のmRNAの発現レベルがSAMR1に比べ低く、海馬機能の低下に関与している可能性がある。

b. AD関連遺伝子

ApoE(apolipoprotein E)、MR(mineralocorticoid receptor)のmRNAの発現は低下し、一方でAPPやタウ、Bcl-2(B-cell/CLL lymphoma2)、PS-2(presenilin-2)のmRNAレベルが顕著に高まっていることが示されている。

c. 免疫反応、シグナル伝達に関連した遺伝子

SAMP8の海馬では、免疫反応に関連するケモカインCCL19の遺伝子が異所性に高発現していることが見いだされている¹¹⁾。加えて、シャペロン機能、抗酸化システム、エネルギー代謝、免疫反応、細胞骨格などに関連する遺伝子、およびその翻訳産物の発現変化が見いだされている。

d. エピジェネティックな修飾¹²⁾

SAMP8では、SAMR1に比べてエピジェネティックな修飾を受けやすいことが報告されており、DNAのメチル化やヒストン修飾などの翻訳後修飾がSAMP8の老化過程に関与していることが示されている。また、miRNAも重要

な役割を担っていることが報告されている。

7) 介入試験, 治療応用研究

SAMP8 では, カテキンやケルセチン, レスベラトロールなどのポリフェノール類やビタミンEなどによる酸化ストレスの改善作用, 食餌制限や運動, インスリンシグナル改善薬などによる代謝調節の介入などの研究が行われてきた。また近年, 炎症制御による認知機能改善や, 腸内細菌叢と老化との関連からも注目されている。

4. SAMP10

1) SAMP10/TaIdrSlc

a. 行動変化

a) 学習記憶障害に関する研究

受動回避試験で SAMP10 が SAMR1 に比べて記憶保持の低下が認められることが報告されているが⁴⁾, SAMP10/TaIdrSlc に関しては, 受動回避試験による記憶保持において 12 月齢まで SAMR1 との違いは見られない¹³⁾。一方, 下記に示す SAMP10-ΔSgt2 では 12 月齢で有意な記憶保持の低下が認められる。

b) 情動行動, 概日リズム

尾懸垂試験や強制水泳試験では, SAMP10 マウスは SAMR1 マウスと比較して顕著な抑うつ行動を示すことから^{4, 14)}, 加齢に伴う抑うつ行動の有用なモデルになると考えられている。SAMP8 と同様に概日リズムの異常も示す⁴⁾。

b. 神経病理¹⁴⁾

a) 大脳皮質における萎縮

SAMP10 は加齢に伴う脳萎縮を特徴とする。大脳前頭葉において加齢依存的に退縮が認められ, 大脳新皮質ニューロンは加齢とともに消失する。大脳新皮質ニューロンの細胞体は加齢とともに縮小し, シナプス喪失は顕著である。前頭前皮質ニューロンの樹状突起は, 加齢とともに全体的な複雑性は比較的維持されたまま徐々に細胞体に向かって退縮し, 頂端樹状突起は基底樹状突起よりもはるかに深刻な影響を受けることが示されている。ニューロンの核内に DNA 損傷が加齢とともに増加し, 細胞質内にユビキチン化封入体が蓄積する。これらは

ヒトの加齢変化で見られる脳の変化に類似している。

b) サイトカイン発現亢進を伴うミクログリアの変化

SAMP10 マウスでは SAMR1 マウスと比較して IL-1 β および IFN- γ の mRNA の発現が常に高いこと, IL-6, TNF- α および単球走化性タンパク質-1 (MCP-1) mRNA の発現が加齢に伴い増加することが示されている。また, SAMP10 マウスは SAMR1 マウスよりも活性化ミクログリアが増加しており, 萎縮しやすい脳領域で神経炎症が高まっている。

c. 遺伝子・タンパク質の発現変化^{4, 11, 14)}

SAMP10 では *Fgf1* (fibroblast growth factor 1) の遺伝子に変異が生じ, 正常な *Fgf1* タンパク質が脳内で検出されないことから, これが老化促進の一因となっていると考えられている。また, セラミド産生に関与するスフィンゴミエリナーゼ (SMase) が大脳皮質では加齢に伴い特異的に増加すること, 海馬における亜鉛および亜鉛トランスポーター 3 の発現が加齢に伴い低下することが報告されている。また, ドーパミン機能が SAMP10 マウスの行動抑制に寄与している可能性が示唆されている。

SAMP10 マウスでは SAMR1 マウスと比較して, 大脳皮質における神経型一酸化窒素合成酵素 (nNOS) の発現が加齢とともに増加し, NO 増加が大脳皮質における Bcl-2 誘導性アポトーシスを促進し, 脳老化の加速を引き起こす可能性があるとして示唆されている。

2) SAMP10-ΔSgt2¹³⁾

腎尿細管においてグルコースの再吸収を担う SGLT2 に変異が生じたことにより, 尿中に糖が排出される腎性糖尿の症状を示す。血糖値の低下は摂餌量の増加などによりある程度補われているが, 加齢に伴い脳機能の低下を明瞭に示す点が SAMP10/TaIdrSlc と異なる点である。SGLT2 の変異による腎性糖尿の出現はその他の SAMP 系統では観察されていない。また SAMP10-ΔSgt2 では, APP ファミリーのメンバーの中で *Aplp1* (amyloid beta precursor like protein 1) の mRNA の発現が若齢時には

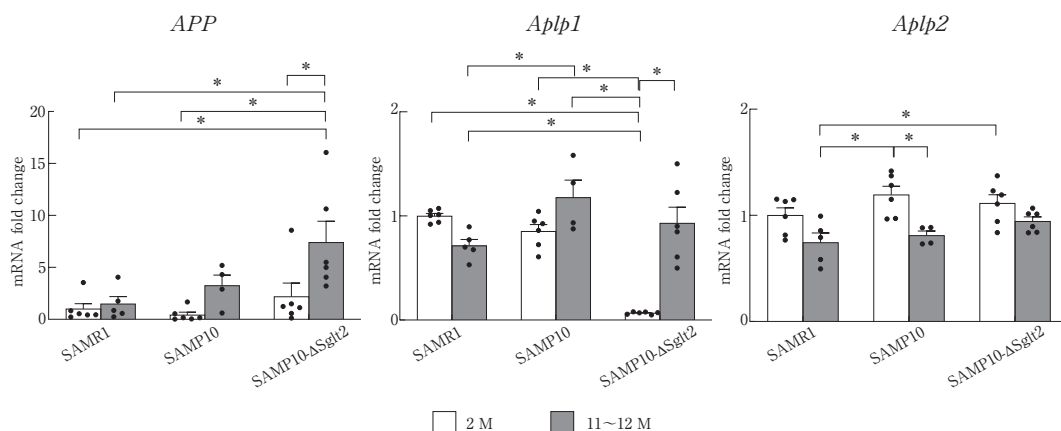


図1 SAMP10-ΔSgt2におけるAPPファミリーのmRNAの発現(文献15より引用)
SAMP10およびSAMR1と比較した。

顕著に低下しているが、高齢時にはAPPおよびApla1のmRNAの発現が顕著に増加していることが明らかとなっている(図1)¹⁵⁾。Apla1は特にシナプス維持に不可欠であり、神経新生を促進する可能性があることが報告されている点からも、加齢に伴い脳機能の低下を示すSAMP10-ΔSgt2は興味深いモデルである。

一方、新たな糖尿病治療薬としてSGLT2阻害薬が臨床で使われるようになってきている。SGLT2阻害薬は、心臓や腎臓の保護作用、体重減少効果が期待され、低血糖を起こしにくいという特徴があり、心不全などの治療にも用いられるようになってきているが、長期にわたるSGLT2の阻害が及ぼす影響についてはまだ十分な知見が得られていないことから、SGLT2の変異マウスを用いた検討は重要な情報を提供すると考えられる。SAMP10-ΔSgt2以外に3系統のSGLT2変異マウスが確立されており、SGLT2が糖再吸収のみならず骨代謝、寿命、認知機能などの他の機能にも関与していることが示唆されている。

おわりに

SAMP8およびSAMP10はともに酸化ストレス、ミトコンドリア機能不全、神経可塑性の低下を特徴とするが、その発現様式や進行速度には系統的特異性がある。今後これらを用いた統

合的展開により、SAMP8およびSAMP10は老化研究の最前線を切り開く強力なツールになると考えられる。

文献

- 1) Takeda T, Hosokawa M, Takeshita S, et al: A new murine model of accelerated senescence. *Mech Ageing Dev* **17**: 183-194, 1981.
- 2) Pallas M, Camins A, Smith MA, et al: From aging to Alzheimer's disease: unveiling "the switch" with the senescence-accelerated mouse model (SAMP8). *J Alzheimers Dis* **15**: 615-624, 2008.
- 3) Cheng XR, Zhou WX, Zhang YX: The behavioral, pathological and therapeutic features of the senescence-accelerated mouse prone 8 strain as an Alzheimer's disease animal model. *Ageing Res Rev* **13**: 13-37, 2014.
- 4) Takeda T: Senescence-accelerated mouse (SAM) with special references to neurodegeneration models, SAMP8 and SAMP10 mice. *Neurochem Res* **34**: 639-659, 2009.
- 5) Akiguchi I, Pallàs M, Budka H, et al: SAMP8 mice as a neuropathological model of accelerated brain aging and dementia: Toshio Takeda's legacy and future directions. *Neuropathology* **37**: 293-305, 2017.
- 6) Tomobe K, Nomura Y: Neurochemistry, neuropathology, and heredity in SAMP8: a mouse model of senescence. *Neurochem Res* **34**: 660-669, 2009.
- 7) Ong J, Sasaki K, Ferdousi F, et al: Senescence

- accelerated mouse-prone **8**: a model of neuroinflammation and aging with features of sporadic Alzheimer's disease. *Stem Cells* **43**: sxae091, 2025.
- 8) Ueno M, Chiba Y, Matsumoto K, et al: Blood-brain barrier damage in vascular dementia. *Neuropathology* **36**: 115–124, 2015.
- 9) Morley JE, Farr SA, Kumar VB, et al: The SAMP8 mouse: a model to develop therapeutic interventions for Alzheimer's disease. *Curr Pharm Des* **18**: 1123–1130, 2012.
- 10) Butterfield DA, Poon HF: The senescence-accelerated prone mouse (SAMP8): a model of age-related cognitive decline with relevance to alterations of the gene expression and protein abnormalities in Alzheimer's disease. *Exp Gerontol* **40**: 774–783, 2005.
- 11) Carter TA, Greenhall JA, Yoshida S, et al: Mechanisms of aging in senescence-accelerated mice. *Genome Biol* **6**: R48, 2005.
- 12) Griñán-Ferré C, Corpas R, Puigoriol-Illamola D, et al: Understanding Epigenetics in the Neurodegeneration of Alzheimer's Disease: SAMP8 Mouse Model. *J Alzheimers Dis* **62**: 943–963, 2018.
- 13) Unno K, Takagi Y, Konishi T, et al: Mutation in Sodium-Glucose Cotransporter 2 Results in Down-Regulation of Amyloid Beta (A4) Precursor-Like Protein 1 in Young Age, Which May Lead to Poor Memory Retention in Old Age. *Int J Mol Sci* **21**: 5579, 2020.
- 14) Shimada A, Hasegawa-Ishii S: Senescence-accelerated Mice (SAMs) as a Model for Brain Aging and Immunosenescence. *Aging Dis* **2**: 414–435, 2011.
- 15) Unno K, Taguchi K, Takagi Y, et al: Mouse Models with SGLT2 Mutations: Toward Understanding the Role of SGLT2 beyond Glucose Reabsorption. *Int J Mol Sci* **24**: 6278, 2023.