

老化促進モデルマウスの骨中ミネラルの加齢変化

森田 明美・木村 美恵子・糸川 嘉則

(京都大学大学院医学研究科社会医学系*)

Mineral changes with age in bone of senescence accelerated mouse (SAM)

Akemi MORITA, Mieko KIMURA and Yoshinori ITOKAWA

Department of Social Medicine, Graduate School of Medicine, Kyoto University

The effect of aging on the mineral status in bone was studied using two strains (SAMP1 and SAMR1) of senescence accelerated mouse. Two month old, 6 month old and 10 month old female SAMP1 and SAMR1 mice were fed a commercial diet. Iron, zinc, copper, calcium, magnesium, phosphorus, sulfur, sodium and potassium concentrations in tibia of the mice were determined. In SAMP1, the iron concentration of 2 month old mice was higher than that of older mice and a significant difference was detected between 2 and 6 month. In addition, the iron levels in SAMP1 were lower than those in SAMR1 at the respective age. The zinc concentration of SAMP1 was significantly increased with age. The zinc concentration of 2 month old mice of SAMP1 was significantly lower than that of SAMR1. In SAMR1, calcium, magnesium and phosphorus concentrations of 10 month old mice were lower compared with those of younger mice. The magnesium concentration of 2 month old mice was significantly higher than that of 10 month old. With respect to aging, the results on iron may reflect a decrease of bone marrow hemopoiesis in SAMP1.

加齢による生体内ミネラルの変化と、様々な老化徴候との関連は、未だ明らかにされていない。特に骨粗鬆症などの疾患の問題から女性のミネラルと老化の関連が注目を集めている¹⁾。ヒトにおいては血清中の各種ミネラルや、骨量としての骨中ミネラルの測定はなされているが²⁾、生体内各組織の各種ミネラルの加齢変化を知ることは非常に困難である。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で AKR/J 系マウスを継代維持するうちに樹立された促進老化のモデル動物であり、寿命が短く、老化アミロイド症、老年性白内障、骨粗鬆症、学習記憶障害などを若齢より発症する P 系 (senescence-prone) 9 系統と、その様な症状を示さず正常老化群として維持された R 系 (senescence-resistant) 3 系統が現在報告されている^{3),4)}。今回は、この老化促進モデルマ

*所在地：京都市左京区吉田近衛町 (〒606-01)

ウスの雌を用い、骨中のミネラルの加齢変化を検討したので、これを報告する。

実験方法

実験には、市販固形資料 CE-2 (日本クレア製)、および脱イオン2回蒸留水を自由摂取させて飼育した、SAMP 1 (促進老化群) 及び SAMR 1 (正常老化群) 雌マウス、未経産 2 か月齢及び経産 6 か月齢・10 か月齢各群 5 匹を用いた。マウスを一晩絶食後、ネンブタール麻酔下にて腹部大静脈より採血し、脛骨を摘出した。脛骨は重量測定後、硝酸及び過塩素酸にて湿式灰化し、原子吸光分光光度計 (島津製作所 AA-670) 及び誘導結合プラズマ発光分光光度計 (島津製作所 ICPS-1000 II) を用いて、鉄・亜鉛・銅・カルシウム・マグネシウム・リン・硫黄・ナトリウム・カリウムを測定した。統計処理としては、Scheffé の多重比較を用いた。

結果

各群の体重を、Table 1 に示した。両系統とも 2 か月・6 か月・10 か月と順に平均体重は重くなっており、両系統の間には有意な差は見られなかった。

Table 1 Body weight of female SAMP 1 and SAMR 1

Age (month)	Weight (g)	
	SAMP 1	SAMR 1
2	14.9±1.2	17.8±1.3
6	26.2±1.7	23.1±0.9
10	28.0±3.4	25.9±2.0

Each value represents the mean ± SD.

脛骨の湿重量は、2 か月齢に比較して 6 か月齢では高値を示し、10 か月齢ではやや低下している (Fig. 1)。骨重量と体重との比をとると 10 か月齢で最も低くなったが、両系統の間には有意な差はなかった。

鉄濃度は SAMP 1 では 2 か月齢に比較し 6 か月齢・10 か月齢では低値を示し、2 か月齢と 6 か月齢の間に有意差が見られた。SAMR 1 では加齢に伴う上昇が見られたが月齢間には有意差はなかった。また、6 か月齢・10 か月齢で SAMP 1 に比較して SAMR 1 の方が有意に高値を示した (Fig. 2)。

亜鉛は SAMP 1 で加齢に伴う上昇が見られ、2 か月齢と 10 か月齢の間に有意差が見られた。SAMR 1 では加齢による有意な変化は見られなかった。また、2 か月齢では、SAMP 1 に比較して SAMR 1 の方が有意に高値を示した (Fig. 3)。

銅濃度は、両系ともに加齢による有意な変化は見られなかったが、SAMP 1 で 2 か月齢・10 か月齢に比べ 6 か月齢でやや低い値を示した (Fig. 4)。

カルシウムは SAMR 1 の 10 か月齢が 2 か月齢・6 か月齢に比べやや低値を示したが、いずれも加齢による有意な変化は見られなかった (Fig. 5)。

マグネシウムは、SAMR 1 に加齢に伴う低下が見られ、10 か月齢が 2 か月齢に比較して有意に低値となった (Fig. 6)。

リン濃度は加齢による有意な変化は見られなかったが、SAMR1の10か月齢が2か月齢・6か月齢に比べやや低値を示した (Fig. 7)。

硫黄はSAMR1では6か月齢及び10か月齢が2か月齢と比較して有意に低下していた。また、2か月齢では、SAMP1に比較しSAMR1の方が有意に高値を示した (Fig. 8)。

ナトリウムは、SAMR1で加齢に伴う上昇が見られ、2か月齢と10か月齢の間に有意差があった (Fig. 9)。

カリウムは、SAMP1で2か月齢に比べ6か月齢が有意に低値となった (Fig. 10)。

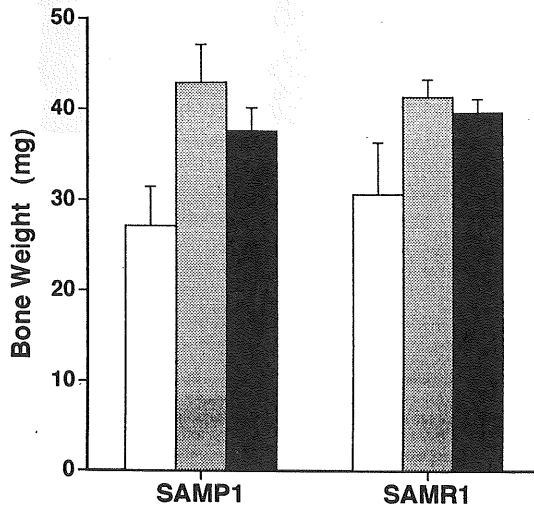


Fig. 1 Bone weight of SAMP1 and SAMR1. Values are mean \pm SD for 5 mice.
 □ 2 months old ▨ 6 months old ■ 10 months old

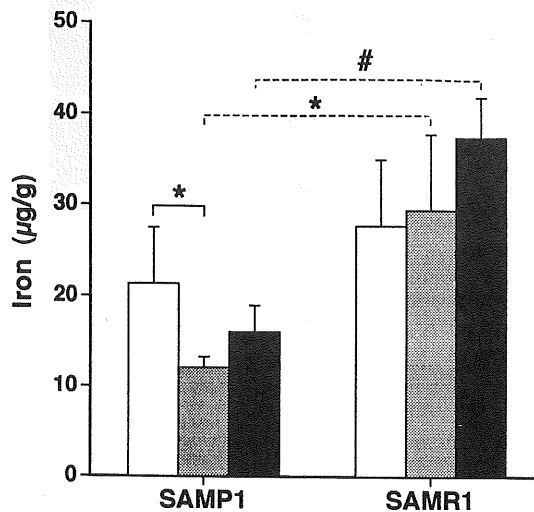


Fig. 2 Iron concentration in bone of SAMP1 and SAMR1. Values are mean \pm SD for 5 mice. *, # Significantly different (* : $p < 0.05$, # : $p < 0.01$).
 □ 2 months old ▨ 6 months old ■ 10 months old

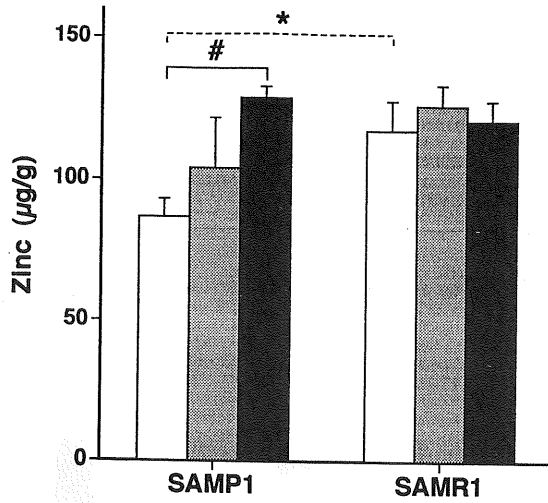


Fig. 3 Zinc concentration in bone of SAMP1 and SAMR1. Values are mean \pm SD for 5 mice. *, # Significantly different (* : $p < 0.05$, # : $p < 0.01$).
□ 2 months old ▨ 6 months old ■ 10 months old

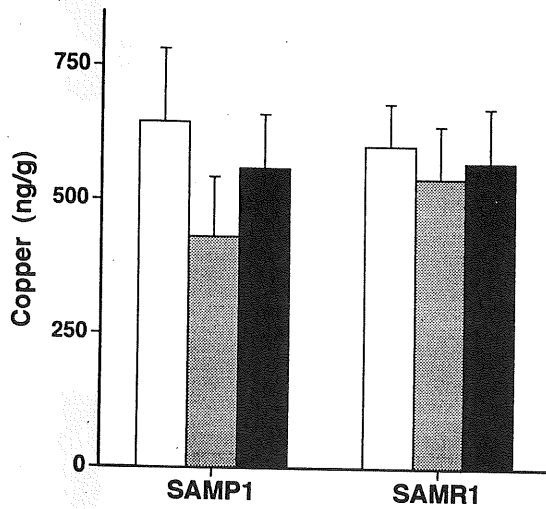


Fig. 4 Copper concentration in bone of SAMP1 and SAMR1. Values are mean \pm SD for 5 mice.
□ 2 months old ▨ 6 months old ■ 10 months old

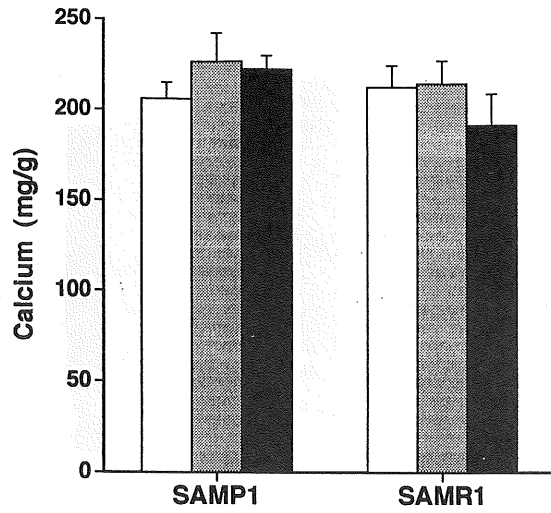


Fig. 5 Calcium concentration in bone of SAMP1 and SAMR1. Values are mean \pm SD for 5 mice.
□ 2 months old ▨ 6 months old ■ 10 months old

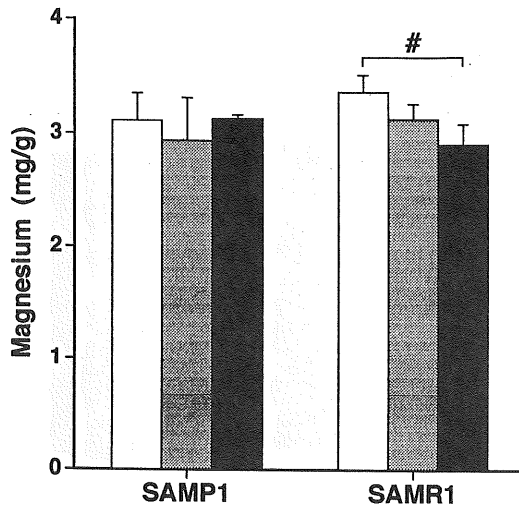


Fig. 6 Magnesium concentration in bone of SAMP1 and SAMR1. Values are mean \pm SD for 5 mice. # Significantly different (# : $p < 0.01$).
□ 2 months old ▨ 6 months old ■ 10 months old

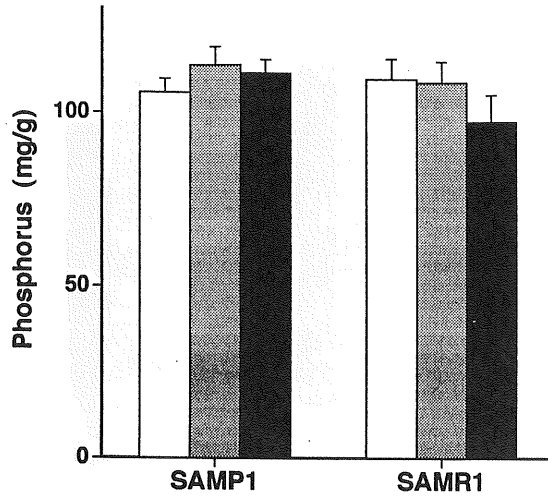


Fig. 7 Phosphorus concentration in bone of SAMP1 and SAMR1. Values are mean \pm SD for 5 mice.

□ 2 months old ▨ 6 months old ■ 10 months old

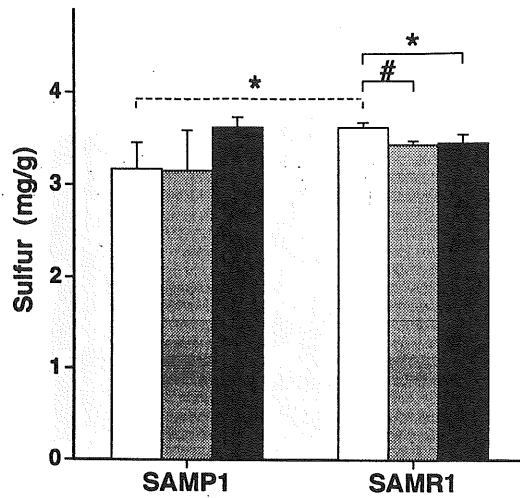


Fig. 8 Sulfur concentration in bone of SAMP1 and SAMR1. Values are mean \pm SD for 5 mice. *, # Significantly different (* : $p < 0.05$, # : $p < 0.01$).

□ 2 months old ▨ 6 months old ■ 10 months old

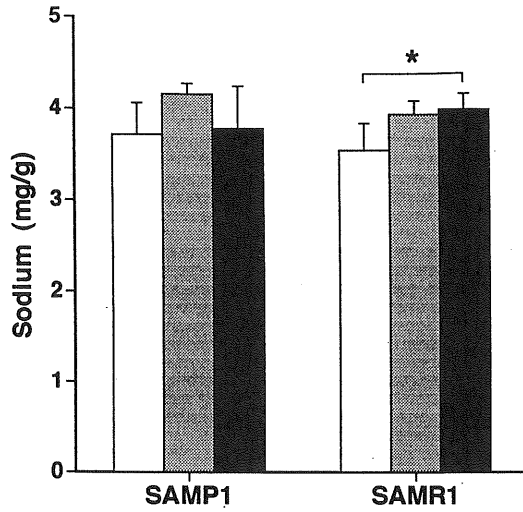


Fig. 9 Sodium concentration in bone of SAMP1 and SAMR1. Values are mean \pm SD for 5 mice. *, # Significantly different (* : $p < 0.05$).

□ 2 months old ▨ 6 months old ■ 10 months old

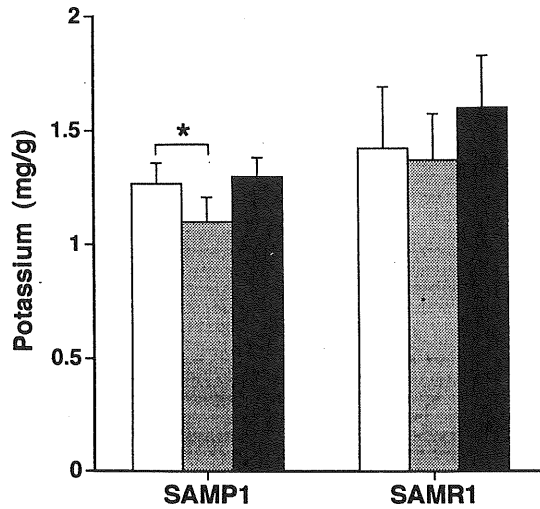


Fig. 10 Potassium concentration in bone of SAMP1 and SAMR1. Values are mean \pm SD for 5 mice. *, # Significantly different (* : $p < 0.05$).

□ 2 months old ▨ 6 months old ■ 10 months old

考 察

SAMP 1 は平均寿命が10~12か月程度であり、6か月齢程度から活動性の低下、脱毛、皮膚潰瘍、眼周囲のびらん、脊椎前後弯の増強などの老化徴候が急速に進行し、肝臓や脾臓に老化アミロイドを特徴的に見る。対照の SAMR 1 は寿命が約18~20か月であり、老化徴候は8か月程度から見られ、その進行も遅い。

SAMP 1・SAMR 1 別に、2か月齢を100%として各ミネラルの変化を表すと、Fig.11, 12のようになる。SAMP 1 では、加齢による鉄・銅の低下と亜鉛の上昇が見られ、SAMR 1 では鉄の上昇が特徴的である。

鉄の蓄積は加齢により一般的に見られる現象で、ヒトでは男性の成人期と閉経後の女性において貯蔵

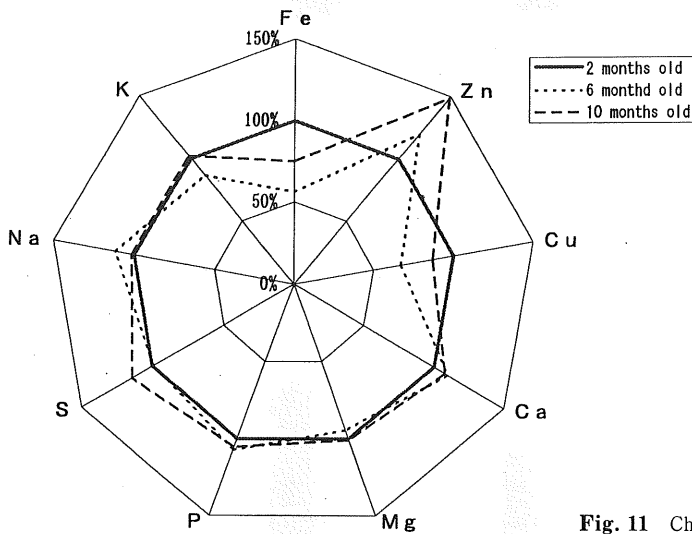


Fig. 11 Changes of Minerals in SAMP 1.

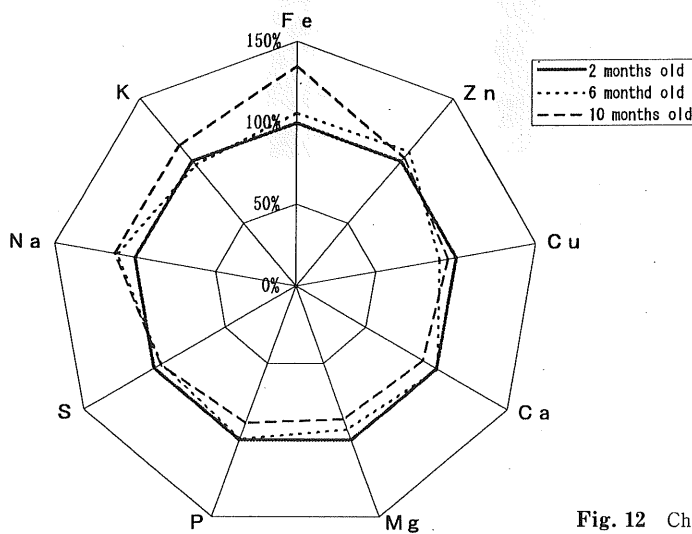


Fig. 12 Changes of Minerals in SAMR 1.

鉄の増加が報告されている⁵⁾。C57BL マウスなどでは加齢により大腿骨中の鉄濃度が上昇したという報告がある⁶⁾。しかしながら骨中の鉄は骨髓に寄るところも多いと考えられ、SAMP 1 では骨髓幹細胞数が2 か月齢から8 か月齢にかけ減少するが、SAMR 1 では逆に増加するという結果が報告されており⁷⁾、今回の SAMP 1 と SAMR 1 の鉄濃度の変化はこのこととの関連が考えられる。

亜鉛はラットの脛骨で湿重量あたりの亜鉛濃度は加齢とともに有意に増加するが、乾燥重量あたりはあまり変化がないという報告があり⁸⁾、今回の結果も骨の加齢による水分含量の系統差を反映している可能性がある。

カルシウム・マグネシウム・リンは骨が最も大きなプールである。雌の SAM の大腿骨中のカルシウム・マグネシウム・リンは、加齢によりあまり変化しないという報告もある⁹⁾。一般にマグネシウム欠乏状態で骨のマグネシウムが変化しても脳内マグネシウムは変化しにくく、骨のマグネシウムが60%減少しても脳のマグネシウムは7%の減少にとどまることが報告されているが¹⁰⁾、SAMR 1 では、脳のマグネシウムが2 か月齢と6 か月齢の間で約4%の低下を示すことを我々は報告している¹¹⁾。骨中マグネシウム濃度が低下を示した事と考え合わせると、体内各部位のマグネシウム栄養状態にも変化があったことが考察され、今後、他の各組織中マグネシウムの動向についても検討が必要である。

SAMP 1 及び SAMR 1 において様々なミネラルの加齢による変化が確認されたが、老化徴候の促進が認められる SAMP 1 においては、加齢による骨中ミネラルの変化も早期に現れている可能性が示唆された。SAMR 1 については更に長期にわたる変化について検討中であり、また、他の組織中のミネラルについての変化も検討中であるが、それとともに、今後 SAMP 系で見られる様々な老化徴候とミネラルとの関連及びそのメカニズムの解明が必要である。

文 献

- 1) Avioli, L. V., J. E. McDonald and S. W. Lee (1965) *J. Clin. Invest.* 44 : 1960
- 2) Meema, H. E. (1966) *J. Bone Joint Surg.* 48A : 1138
- 3) Takeda, T., M. Hosokawa, S. Takeshita, M. Irino, K. Higuchi, T. Matsushita, Y. Tomita, K. Yasuhira, H. Hamamoto, K. Shimizu, M. Ishii and T. Yamamoto (1981) *Mec. Ageing Dev.* 17 : 183
- 4) Takeshita, S., M. Hosokawa, M. Irino, K. Higuchi, K. Shimizu, K. Yasuhira and T. Takeda (1982) *Mec. Ageing Dev.* 20 : 13
- 5) Gautier, H., R. Puente, B. Vidal, E. Perez and H. Vidal (1980) *Am. J. Clin. Nutr.* 33 : 133
- 6) Massie, H. R., V. R. Aiello, M. E. Shumway and T. Armstrong (1990) *Exp. Gerontol.* 25 : 469
- 7) Izumihisha, H., Y. Ito, K. Sugimoto, H. Oshima and K. J. Mori (1990) *Mec. Ageing Dev.* 56 : 89
- 8) Bergman, B., R. Sjostrom and K. R. Wing (1974) *Acta Physiol. Scand.* 92 : 440
- 9) 松下陸, 一坂章, 笠井隆一, 奥村秀雄, 山室隆夫, 細川昌則, 樋口京一, 樋口佳代子, 本間篤子, 米津智徳, 竹田俊男 (1985) *整形外科基礎科学* 12 : 172
- 10) 木村美恵子, 松田晃彦, 氏原真弓, 近藤久雄, 野谷千里, 糸川嘉則 (1990) *マグネシウム* 9 : 93
- 11) 森田明美, 木村美恵子, 糸川嘉則 (1993) *マグネシウム* 12 : 137