

|             |                                                                                                                                                                                                             |
|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 氏 名         | 夏 辰                                                                                                                                                                                                         |
| 学位(専攻分野)    | 博 士 (医 学)                                                                                                                                                                                                   |
| 学 位 記 番 号   | 医 博 第 2082 号                                                                                                                                                                                                |
| 学位授与の日付     | 平成 11 年 3 月 23 日                                                                                                                                                                                            |
| 学位授与の要件     | 学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当                                                                                                                                                                                     |
| 研 究 科 ・ 専 攻 | 医 学 研 究 科 脳 統 御 医 科 学 専 攻                                                                                                                                                                                   |
| 学 位 論 文 題 目 | Genetic typing of the Senescence-Accelerated Mouse (SAM) strains with<br>Microsatellite markers<br>(マイクロサテライトマーカーによる老化促進モデルマウス (SAM)<br>の遺伝的タイピング)<br>(主査)<br>論 文 調 査 委 員 教 授 芹 川 忠 夫 教 授 日 合 弘 教 授 笹 井 芳 樹 |

### 論 文 内 容 の 要 旨

老化促進モデルマウスは促進老化を示すSAMP (Senescence accelerated Mouse-prone) の9系統と対照である正常老化を示すSAMR (Senescence Accelerated Mouse-Resistant) の4系統からなり、AKR/Jと未知の系統マウスが交雑した後、寿命、老化度評点等を指標として選抜交配された一種のリコンビナント系統であると考えられてきた。SAMは老化や老化関連病態研究のモデル動物として、広く利用されているが、促進老化現象等に関する遺伝学的解析は充分には行われていなかった。本研究では、マイクロサテライトマーカーを用いてSAM 4各系統の全ゲノムの詳細なタイピングを行い、(1) 将来のSAMを用いた遺伝学的解析のためのSAM各系統の基本情報、(2) SAM系統の由来、(3) 促進老化と連鎖する染色体上の領域、について新たな知見を得た。

染色体DNAはSAMP 1, SAMP 2, SAMP 3, SAMP 6, SAMP 7, SAMP 8, SAMP 9, SAMP10, SAMP11の促進老化を示すSAMPの9系統と正常老化を示すSAMR 1, SAMR 3 A, SAMR 3 B, SAMR 4 の4系統と祖先系統であるAKR/J系統の3ヶ月齢雄マウスの肝臓より抽出した。マイクロサテライトマーカーはY染色体を除いた全ての染色体上に10cM以内の距離で散在するように選択し (581個)、各マーカーのPCR用プライマーを米国Research Genetics社より購入した。96穴マイクロタイタープレート上でPCR反応を行った後、4%アガロースゲル電気泳動で多形を解析した。581マーカーの内215マーカーについてSAM各系統間に多形が確認された (37%)。ほとんどのマーカー (203/215) では2種の多形のみが観察されたが、12のマーカー (5.6%) では3種の多形が存在した。多形を示した215の遺伝子座の多形データは他の研究者が利用できるように我々のホームページに掲載している (<http://130.54.95.34>)。各系統間の遺伝的類似性を全マーカー中の共通の多形を持つマーカー数の比率で表し、作成した系統樹はSAMR 3系など一部を除いてSAM開発の経緯とよく一致した。しかしSAMP 7とSAMP 9, SAMPR 1とSAMR 3 A, SAMR 4は非常に類似性が高く、SAM各系統が各遺伝子が均等に分散した独立したリコンビナント系統とは言えないことも明らかになった。

SAMPとSAMR 4系統の全マーカーの多形を比較すると、4箇所染色体領域でSAMPとSAMR 4系統は顕著に異なる多形を示した。すなわち第14染色体のセントロメアより約52.5センチモルガン (cM) に位置するマーカーD14Mit92では全てのSAMP系が同一のしかもSAMR各系統とは異なる多形を示した。さらに第17番染色体上のD17Mit176 (12.0cM) も同様な結果を示した。また、第16染色体上のD16Mit30 (30.6cM), D16Mit64 (32.8cM) ではSAMP11を除いて、第4染色体上のD4Mi54 (68.9cM) ではSAMP 2を除いて、それぞれSAMPとSAMR系統マウス間で異なる多形を示した。

SAMP系統マウスは促進老化とともに骨粗鬆症、老化アミロイドーシス、学習記憶障害等の老化病態のモデル動物でもある。今回のゲノムタイピングはSAMを用いた促進老化や老化病態の遺伝的解析に必要な不可欠な基本的情報を提供するという点で大きな意義があると考ええる。

## 論文審査の結果の要旨

本研究では、マイクロサテライトマーカーを用いて、老化促進と老化関連病態の実験モデル動物であるSAMPマウス9系統と、対照のSAMRマウス4系統およびSAMが由来したAKR/J系統のゲノムタイピングが行われた。各系統の3ヵ月齢雄マウス肝臓よりDNAが抽出され、PCR法によりY染色体を除く全染色体上の581個のマイクロサテライトマーカーの多型が解析された。その結果、今後SAMP系統を用いて老化関連病態の遺伝学的解析を進めるために必要な各系統の遺伝的基本情報が得られた。各系統間の遺伝的類似性が検討され、SAM系統が関連近交系であることが示された。さらに第4, 14, 16, 17番染色体上の計4ヵ所の領域において、各SAMP系統間では同じでR系統とは異なる多型が明らかになり、この領域が老化の促進現象に連鎖する可能性が示唆された。

以上の研究は老化の促進機構、老化病態の発症機構に関わる遺伝子解析に関する基本的な情報を提供し、老化および老年病に関する研究に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成11年1月14日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。