

総 説

老化促進モデルマウス (SAM) の歯と歯周組織の加齢変化

佐島三重子, 佐藤 方信

岩手医科大学歯学部口腔病理学講座

(受付: 2000年2月14日)

(受理: 2000年2月21日)

Key words : SAM, accelerated senescence, age-associated disorders, teeth, periodontal tissues

1. はじめに

老化 (senescence) とは加齢 (aging) とともに各臓器の機能あるいはそれらの統合性が低下し、身体の恒常性を維持しえなくなり、最終的には死に至る過程である¹⁾。特に成熟期以後の生体の変化をさしている。また、老化にはすべてのヒトに共通してみられる生理的老化と一部のヒトのみに生じる病的老化が知られているが、必ずしもそれらは明確に区別されていない。

ヒト老年者の歯や歯周組織に関して古くから検索がなされているが、十分に解明されたとは言い難い^{2,3)}。歯には咬耗や2次象牙質の形成による歯髓の狭小化、歯根の透明象牙質の出現などの加齢変化が現れる⁴⁾。また、歯質のアスパラギン酸は加齢と共にL体からD体へラセミ化するが、このラセミ化測定は最近では法医学における信頼性の高い年齢鑑定法として用いられている⁵⁾。

一方、歯周組織には加齢と共に歯肉縁の退縮、歯根膜における細胞の減少と線維の硝子

化、セメント質の肥厚、歯槽縁の退縮などの退行性変化が現れる^{2,3)}。しかし、歯周組織は全身状態やプラーク中の細菌の影響を受けやすく、このことが真の生理的な加齢変化を明らかにすることを極めて困難にしている^{6~8)}。

実験動物はその種類によって歯と歯周組織のサイズが異なり、また、細菌やその内毒素に対する防御反応も異なることが知られている^{9,10)}。従って実験動物で得られた研究結果をそのままヒトに当てはめることはできないと思われる¹¹⁾。しかし、実験動物は遺伝的条件や栄養条件をある程度そろえることが可能であり、現在までにマウス、ラット、犬を用いた歯周組織の加齢変化が多く報告されている^{12~16)}。

著者らはこれまで老化のモデル動物である老化促進モデルマウス (SAM) を用いて、口腔領域の加齢変化を検索してきた^{17,18)}。特に歯や歯周組織の加齢変化については次章以下に述べるような興味ある知見が得られている^{19~28)}。SAMは実験動物の中で最も遺伝的背景が研究されているマウスであること、栄養条件の変更あるいは細菌学的操作が可能なこと、多数を統計的に

Age-related changes of the teeth and the periodontal tissues in senescence-accelerated mouse (SAM).

Mieko SASHIMA, and Masanobu SATOH

Department of Oral Pathology, School of Dentistry, Iwate Medical University.

19-1 Uchimaru, Morioka 020-8505, Japan

岩手県盛岡市内丸19-1 (〒020-8505)

Dent. J. Iwate Med. Univ. 25 : 8-15, 2000

扱えるなどの利点を持っている。また、SAMにはSAMP(促進老化系)とSAMR(正常老化系)の2系統群があり、国内外の施設で多方面から学際的な研究が進められている優れた老化モデル動物である。SAMの歯や歯周組織の加齢変化を検索することにより、これまで報告されていなかったヒトの歯や歯周組織の加齢変化を予想することも可能であると考えられる。

2. 老化促進モデルマウス(SAM)について

Senescence-accelerated mouse (SAM)は京都大学胸部疾患研究所、病理学部門(現、再生医科学研究所、再生誘導分野)の竹田俊男元教授らが開発したマウスである。SAMは胸腺腫好発系のAKR/Jに由来し、その後、老化徴候や寿命を基準として選択交配により樹立された近交系マウスである。1981年に遺伝性の老化促進とアミロイドーシスのモデル動物として第1報が発表された²⁹⁾。SAMにはSAMP(促進老化系)とSAMR(正常老化系)の2系統群があり、それぞれ数種の系統からなっている。SAMPは正常な成長過程の後、4ないし6ヵ月齢頃から活動性低下、皮毛粗造化、眼周囲病変、脊柱弯曲、寿命短縮などの老化特性をあらわし、平均寿命が短い³⁰⁾。一方、SAMRは緩徐な老化特性を示し、平均寿命も長い(Fig. 1)。

SAMPは上記の促進老化の徴候に加えて、系統ごとに種々の老化関連病態が発症すると報告されている^{31,32)}。これらにはSAMP8とSAMP10の加齢に伴う学習・記憶能および情動障害³³⁾、SAMP6の老年性骨粗鬆症³⁴⁾、SAMP9の白内障³⁵⁾、SAMP3の変形性骨関節症³⁶⁾、SAMP1の老人肺³⁷⁾や老年性難聴³⁸⁾があげられる。また、SAMP1、SAMP2、SAMP8には老年期免疫機能障害^{38,40)}がみられ、SAMP1とSAMP2には老年性アミロイド症^{41,42)}が発症する。上記の病変はいずれもヒトでみられるいわゆる老年性退行性疾患に該当するといわれる^{31,32)}。

現在、著者らの教室ではSAMPとしてSAMP2、SAMRとしてSAMR1を継代維持

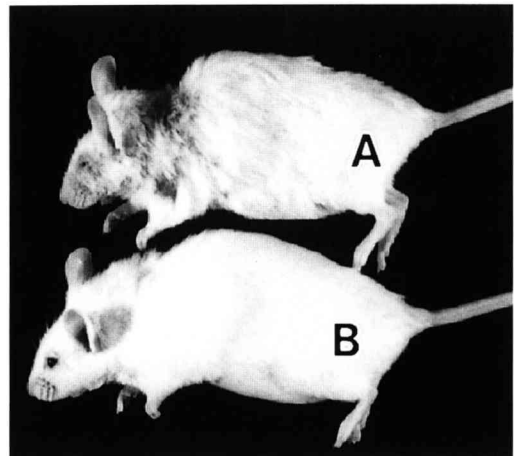


Fig. 1. Gross appearance of SAM.

A. Coarseness, hair loss, periophthalmic lesion, and lordokyphosis are seen in 8-month-old female of SAMP2.

B. 8-month-old female of SAMR1.

している。近交系マウスの命名法によれば、SAMP2/IwおよびSAMR1/Iwが正しい表記であるが(IwはIwateの略)、本稿ではSAMP2およびSAMR1と略記する。SAMP2は老年性アミロイドーシス、続発性アミロイドーシス、萎縮腎、免疫機能異常などの病理所見を有している³²⁾。また、SAMR1はリンパ芽球性リンパ腫、組織球性肉腫、卵巣嚢腫などの病変を呈する。しかし、死因と考えられる上位3病変はSAMP2が肺炎、膿瘍、不明であるのに対し、SAMR1は肺炎、不明、膿瘍の順となっており、SAMP2とSAMR1の間には主たる死因に大差はみられない。

SAMP2とSAMR1は岩手医科大学動物実験センターで、コンベンショナル条件、温度 $23 \pm 1.5^\circ\text{C}$ 、湿度 $55 \pm 5\%$ 、明期14時間(6:30-20:30)暗期10時間で飼育されている。また、固形飼料(日本クレア、CE-2)と水道水は自由摂取とし、兄妹交配により維持されている。SAMは生後、数ヵ月を経てから種々の老化徴候が出現するため、系統を維持する方法として家系図を用いて多くの支脈を作り、その中から老化度評点が高い支脈を選ぶという適及的な選択交配が行われている。

最近の当施設でのSAMの平均寿命(中央

値)はSAMP 2が6.7ヵ月(個体数は163), SAMR 1が10.1ヵ月(個体数は52)である。また, 8ヵ月齢での活動性, 白内障, 脊柱弯曲などを基とした老化度評点³⁰⁾はSAMP 2が10.1(個体数は23), SAMR 1が5.2(個体数は20)である。SAMP 2はSAMR 1より平均寿命で約35%短く, 老化度評点は約2倍の値を示している。なお, SAMP, SAMRとも微生物環境を厳密にコントロールしたSPF(specific pathogen free)環境下で飼育すると老化の進行が遅延し, 寿命が延長すると報告されている^{43,44)}。さらに, SPF下でもSAMRと比較してSAMPの老化はやはり促進され, 寿命も短いという。

3. SAMの歯の加齢変化

マウスは齧歯類に特有の歯式を持ち, これらは $I \frac{1}{1}, C \frac{0}{0}, Pm \frac{0}{0}, M \frac{3}{3}$ で表される⁹⁾。切歯は無根歯であり, 生涯に渡って萌出を続ける。3本の臼歯(第1臼歯; M1, 第2臼歯; M2, 第3臼歯; M3)は咬頭にエナメル質がなく(Fig. 2 A), 加齢と共に咬耗が顕著に進むため, これを代償する細胞性セメント質が根尖部に大量に形成される。

SAMの切歯を肉眼的に観察したところ, エナメル質黄橙色の消失, エナメル質の低形成, 破折などの形態学的異常が見られた¹⁹⁾。これらの頻度はSAMP 2がSAMR 1より有意に高度であり, また, その発症時期はSAMP 2がSAMR 1より早期であった。これらのことはSAMP 2が促進老化を示す1つの傍証と考えられた。

Ohtaniら²⁷⁾はSAMの歯を用いて, アスパラギン酸のラセミ化率を測定したところ, 臼歯では加齢と共にL体からD体へラセミ化した。一方, 切歯ではラセミ化率は変化しなかった。歯のアスパラギン酸のラセミ化は体温に影響されることが知られている。また, マウスの体温(直腸温)は加齢と共に低下し, ゆっくり低下する系統は長寿命で, 早く低下する系統は短寿命であると報告されている⁴⁵⁾。SAMの直腸温も加齢に伴い低下したが, SAMP 2の直腸温は

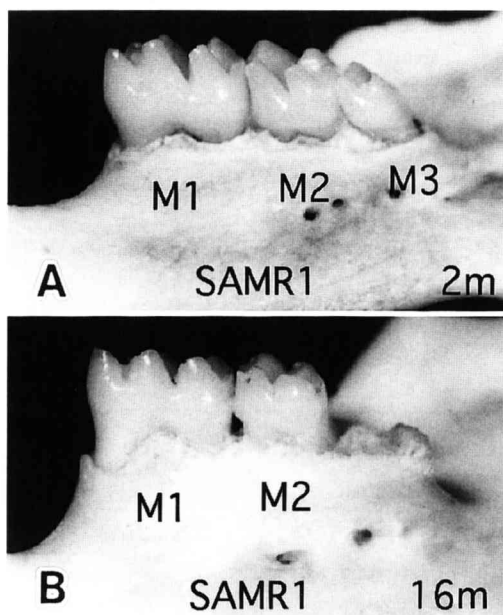


Fig. 2. Macroscopic appearance of the molars in SAM.

A. The first molar (M1), the second molar (M2), and the third molar (M3) of the lower jaw in 2-month-old SAMR1.

B. M1 and M2 of the lower jaw in 16-month-old SAMR1. The lower jaw has grown and the molars are distally drifting with age. M3 loss and alveolar bone loss are seen.

2ヵ月齢でピークを示し, その後, 急激に低下するのに対し, SAMR 1のそれは6ヵ月齢でピークとなり, その後緩やかに低下した²⁷⁾。SAMP 2の2ヵ月齢以後の急激な体温低下は促進老化の1つの徴候と考えられた。

臼歯のアスパラギン酸のD/L比は6ヵ月齢までSAMP 2が高く, その後は逆転現象がみられ, SAMR 1が高くなった。すなわち, SAMR 1においてSAMP 2よりアスパラギン酸のラセミ化は有意に早く進行した。SAMR 1の体温は高温の期間が長いことから, ラセミ化率も高いと考えられ, SAM臼歯におけるアスパラギン酸のラセミ化は月齢よりも体温に依存することが示された。

さらし骨を用いてSAMの歯周組織を実体顕微鏡下で検索するとしばしば上下顎のM3が脱落し, 稀にM2が脱落している例がみられ

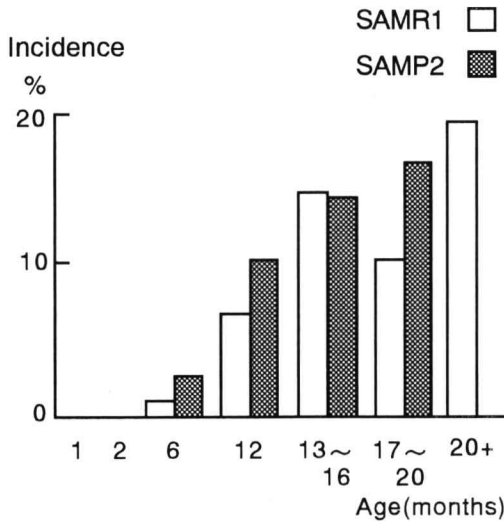


Fig. 3. Incidence of M3 loss per total M3 in SAM. It significantly increases with age (chi square test), though strain difference is not seen.

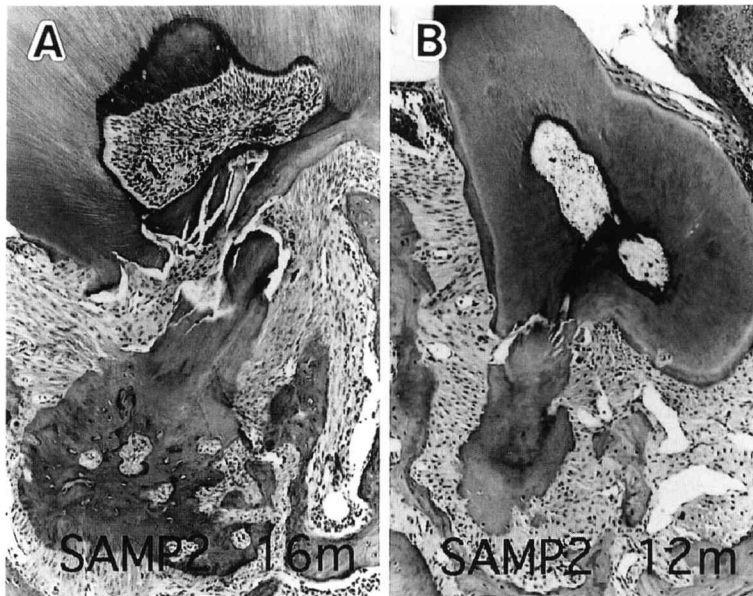


Fig. 4. Root fracture of the molars in SAM.
 A. Root fracture in the mesial root of the upper M2 in 16-month-old SAMP2. The mesial root is entirely fractured and classified as Grade 4.
 B. Root fracture of the upper M3 in 12-month-old SAMP2. A root shows moderate change of Grade 3 and pulp necrosis is seen.

た^{20,21)} (Fig. 2 B)。M3の脱落頻度は加齢と共に有意に増加したが、SAMP2とSAMR1の間に系統差はみられなかった (Fig. 3)。SAM

の臼歯部歯周組織を組織学的に検索すると、歯肉に少しの好中球浸潤がみられるのみで歯垢の沈着はなく、ヒトでみられるような辺縁性歯周炎はみられなかった。

一方、種々の程度の歯根破折がSAM両系統の上顎のM2と上下顎のM3にみられた²⁸⁾ (Fig. 4 A, B)。組織学的に歯根破折の程度をみられない(0)から高度である(4)の5段階に分け、臼歯における歯根破折の程度とその出現頻度を検索したところ、これらは加齢と共に有意に増加した (Spearmanの順位相関による)。SAMP2における歯根破折の程度と月齢との間の相関係数は上顎M2, 上顎M3, 下顎M3がそれぞれ0.828 ($P < 0.01$), 0.775 ($P < 0.01$), 0.388 ($P < 0.05$)であった。同様にSAMR1におけるそれらは上顎M2, 上顎M3, 下顎M3がそれぞれ0.615 ($P < 0.01$), 0.584

($P < 0.01$), 0.628 ($P < 0.01$)であった。特に上顎M2において6ヵ月齢以降、SAMP2がSAMR1より有意に高度な歯根破折を示した。以上のことからSAMP2が特に加齢に伴う自然発生の歯根破折モデルとして提唱された²⁸⁾。上顎のM2は3根を有し、近心根1カ所で歯根破折が進行しても、歯は顎骨内に残存していることが多い。これに対し、上下顎のM3はいずれも鋭角に位置する2根からなるため、高度な歯根破折が歯冠脱落の原因になりやすいと考えられた。

SAMにみられた歯根破折の原因は不明であるが、同じ動物実験室で飼育され

ている12ヵ月齢のBalb/cマウスにも軽度の歯根破折がみられたことから歯根破折は老齢マウスの臼歯に普遍的に発現する可能性も考えられ

た。歯根破折の病態や原因の究明など今後の研究に興味を持たれる。

4. SAMの歯周組織の加齢変化

臼歯のセメント質の厚さは加齢と共に増加する¹⁰⁾が、SAMにおいても上顎M1のセメント質は加齢と共に厚さが増加した²⁵⁾。特にM1近心側と遠心側における加齢に伴う原生セメント質形成は、SAMP2とSAMP8がSAMR1より高度であった。しかし、M1分岐部における原生セメント質形成には系統差はみられなかった。また、M1根尖部の細胞性セメント質形成はSAMP2がSAMR1より6ヵ月齢以降有意に高度であった。SAMの臼歯においてセメント質形成は加齢と共に増加し、その程度には系統差があることが示された。セメント質形成にはこの他に局所的因子としてセメント質の部位、また、咬合や臼歯の萌出の程度などが影響することが示された。

さらに骨を用いて加齢に伴うSAM臼歯部周囲の歯槽骨の変化を検索した^{20, 24)}。セメント・エナメル境(CEJ)から歯槽骨頂までの長さはSAM両系統とも加齢と共に増加した。すなわち、加齢によって歯槽骨は消失し、歯根は露出した。この歯槽骨の消失の程度は上下顎の3本の臼歯部それぞれにおいてSAMP2がSAMR1より高度であり、特に6ヵ月齢以降上下顎のM1ではSAMP2がSAMR1より有意に高度な歯槽骨消失を示した。しかし、組織学的にはSAMの臼歯に歯垢の沈着はなく、辺縁性歯周炎もみられなかった。SAMの臼歯部における加齢に伴う歯槽骨消失は臼歯の萌出が主たる原因であると考えられた。

SAMP2, SAMP8, SAMR1を用いて上顎M1における歯根膜の加齢変化を4部位(近心根の近心側, 遠心根の遠心側, 分岐部, 近心根の根尖部)で検索した²⁶⁾。歯根膜幅と細胞数の加齢変化は部位により異なっていた。歯根膜幅は近心側と根尖部で加齢によっても変化せず、また、SAMの系統による差はみられなかった。一方、遠心側では歯根膜幅は加齢と共に減少し

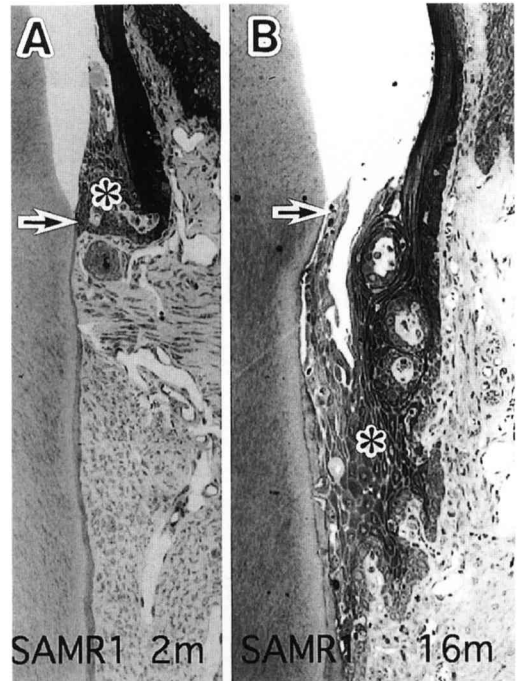


Fig. 5. Junctional epithelium (*) of the upper M1 in SAM. Cemento-enamel junction (arrow).

A. Bottom of the junctional epithelium connected to the cemento-enamel junction in 2-month-old SAMR1.

B. The junctional epithelium connecting to the cementum is long and wide in 16-month-old SAMR1.

たが、系統差はみられなかった。さらに遠心側では細胞数は加齢と共に増加する傾向がみられた。このことはマウスの臼歯が加齢と共に遠心移動することが影響していると考えられた。また、歯根膜におけるマラッセ上皮遺残の数²⁾は2ヵ月齢では多く、加齢と共に顕著に減少し、セメント粒は2ヵ月齢でみられず、加齢と共に増加していた。しかし、これらにはSAMの系統差はみられなかった。

ヒトでは加齢と共に歯根膜幅が狭くなる⁴⁶⁾と報告されているが、SAMではこのような結果は得られなかった。同様にヒト高齢者の歯根膜における動脈硬化の所見⁴⁷⁾や細胞数の減少⁴⁸⁾などもSAMではみられなかった。

SAMP2の歯肉上皮下にはアミロイドが沈着した¹⁷⁾。アミロイド沈着は6ヵ月齢まではみ

られなかったが、歯肉上皮以外に舌、口蓋、頬部粘膜にも沈着し、それらの頻度と程度は加齢と共に増加した。一方、アミロイド沈着はSAMR1にはみられなかった。アミロイドはコンゴ赤染色で緑色偏光を示し、抗ASSAM血清を用いた免疫染色でも陽性であった。ASSAMはHiguchiら⁴²⁾により分離されたマウスに特有のアミロイド蛋白で、老年性アミロイドーシスの原因蛋白として分離されたものである。

SAMの歯肉上皮の加齢変化を検索したところ上顎M1の近心側における付着上皮は加齢と共に長くなった²³⁾(Fig. 5 A, B)。長い付着上皮の形成はSAMP2がSAMR1より高度な傾向を示した。また、加齢によっても歯肉溝の深さは変化せず、ポケットは形成されなかったが、歯肉頂の高さは低下した。

若齢と老齢のSAMを用い、上顎M1近心側の歯-歯肉結合部を透過電顕と走査電顕により検索した²³⁾。老齢のSAMでは長い付着上皮が形成され、これらはセメント質に結合していた。長い付着上皮の内側基底版と半接着斑は不規則に配列し、これらが結合する歯根セメント質表面も凹凸不整で、深くて大きい吸収窩が散見された。しかし、老齢SAMの歯-歯肉結合部の構造にはSAMP2とSAMR1の間に大きな差はみられなかった。

5. ま と め

SAMの歯質そのものや歯周組織の加齢変化には未解明の点が多い。また、SAMの臼歯における歯根破折の病因と病態の解明、さらに、SAMの全身状態^{49, 50)}が歯や歯周組織におよぼす影響など興味ある問題が山積しており、さらなる検索が望まれる。

謝 辞

稿を終えるに当たり、終始適切なご助言を頂いた口腔病理学教室員諸兄ならびに技術的な協力を受けた寺田敏子技術員補に感謝致します。

文 献

- 1) 丸山直記：老化と疾患，吉木 敬，菊地浩吉編集：新病理学総論，第16版，南山堂，東京，501-507ページ，1998。
- 2) 石川悟朗，秋吉正豊：歯周組織の老人性変化，口腔病理 I，改訂版，永末書店，京都，332-341ページ，1978。
- 3) 秋吉正豊：歯周組織の老化，歯医学誌，8：97-103，1989。
- 4) 枝重夫：年齢増加による象牙質の超微構造の変化，小澤英浩編：歯と歯周組織，細胞，15：369-374，1983。
- 5) 大谷進：歯の鑑定-歯から年齢が推定できる，歯界展望，88：477-487，1996。
- 6) 下野正基：加齢と歯周組織，老年歯学，4：108-112，1990。
- 7) 浦郷篤史，大家清，李載仁，徳富敏信，末森多賀生，Aurora Matsuzaki：成人歯根膜の加齢的变化に関する病理組織学的研究，歯基礎誌，22：227-237，1980。
- 8) 内海順夫：歯と歯周組織の病的変化，歯科ジャーナル，34：567-574，1991。
- 9) Page, R. C., and Schroeder, H. E.: Periodontitis in man and other animals. Karger, Basel, 1982.
- 10) Schroeder, H. E., ed.: 下野正基ほか訳，歯周組織，医歯薬出版，東京，1989: The periodontium; Springer-Verlag, Berlin, 1986.
- 11) 木谷健一，金井節子，宮坂京子：老化研究モデルとしての加齢齧歯類の可能性と限界について，基礎老化研，20：60，1997。
- 12) Cho, M-L., and Garant, P.R.: Formation of multinucleated fibroblasts in the periodontal ligaments of old mice. *Anat. Rec.* 208: 185-196, 1984.
- 13) 佐々木崇寿：老齢ラットの歯根膜に出現する多核線維芽細胞ならびに多核骨芽細胞の微細形態学的解析，昭和歯誌，11：177-187，1991。
- 14) Berglundh, T., Lindhe, J., and Sterrett, J.D.: Clinical and structural characteristics of periodontal tissues in young and old dogs. *J Clin. Periodontol.* 18: 616-623, 1991.
- 15) 小高博，沼部真理子，沼部幸博，鴨井久一：ラット歯周組織の老化に関する時間病理学的研究，日歯周誌，34：717-737，1992。
- 16) 武居道則，藤田雄敏，糸尾尚浩，小西聖一，斎藤貴司，加藤正久，高木信雄，鳥居治人，前田初彦，亀山洋一郎：ラット歯周組織の加齢的变化，愛院大歯誌，31：539-560，1993。
- 17) Sashima, M., Satoh, M., and Suzuki, A.: Oral senile amyloidosis in senescence accelerated mouse (SAM). *J. Oral Pathol. Med.* 19: 381-384, 1990.
- 18) 守田裕啓，佐島三重子：老化促進モデルマウス(SAM)の舌粘膜上皮の加齢的变化に関する病理

- 学的検討, 歯基礎誌, 38 : 587-597, 1996.
- 19) Sashima, M., Satoh, M., and Suzuki, A. : Incisor abnormality of senescence accelerated mouse (SAM). *Gerodontol.* 6 : 145-148, 1987.
 - 20) Sashima, M., Satoh, M., and Suzuki, A. : Alveolar bone loss of senescence-accelerated mouse (SAM). *J. Dent. Res.* 69 : 82-86, 1990.
 - 21) 佐島三重子, 佐藤方信, 鈴木鍾美 : 老化促進モデルマウスの第3大臼歯は加齢と共に自然脱落する, 岩医大歯誌, 15 : 62-64, 1990.
 - 22) Sashima, M., Satoh, M. and Suzuki, A. : Age-related development of the long-junctional epithelium in senescence-accelerated mouse. *J. Dent. Res.* 70 : 1462-1466, 1991.
 - 23) Sashima, M., Abe, Y. and Satoh, M. : Ultrastructure of the dento-gingival junction in the senescence accelerated mouse (SAM). *Jap. J. Oral Biol.* 35 : 147-156, 1993.
 - 24) Sashima, M., and Satoh, M. : Age-related changes of the periodontal tissues in senescence accelerated mouse (SAM). In : The SAM Model of Senescence, Takeda T. (Ed), Excerpta Med., Amsterdam, pp223-226, 1994.
 - 25) Sashima, M. and Satoh, M. : Age-related changes of the cementogenesis in the senescence-accelerated mouse (SAM). *J. Periodont. Res.* 31 : 470-476, 1996.
 - 26) 佐島三重子, 佐藤方信 : 老化促進モデルマウス臼歯歯根膜の加齢に伴う変化, 老年歯学, 12 : 177-184, 1998.
 - 27) Ohtani, S., Yamamoto, T., Sugimoto, H., Sashima, M., and Satoh, M. : Age-related changes in the D-aspartic acid content of the teeth of the senescence-accelerated mouse. *Archs. Oral Biol.* 45 : 13-18, 2000.
 - 28) Sashima, M., and Satoh, M. : Age-related development of root fracture in senescence-accelerated mouse (SAM), SAMP 2/Iw as a new murine model of spontaneous root fracture with age. (in preparation)
 - 29) Takeda, T., Hosokawa, M., Takeshita, S., Irino, M., Higuchi, K., Matsushita, T., Tomita, Y., Yasuhira, K., Hamamoto, H., Shimizu, K., Ishii, M., and Yamamuro, T. : A new murine model of accelerated senescence. *Mech. Ageing Dev.* 17 : 183-194, 1981.
 - 30) Hosokawa, M., Kasai, R., Higuchi, K., Takeshita, S., Shimizu, K., Hamamoto, H., Honma, A., Irino, M., Toda, K., Matsumura, A., Matsushita, M., and Takeda, T. : Grading score system: a method for evaluation of the degree of senescence in senescence accelerated mouse (SAM). *Mech. Ageing Dev.* 26 : 91-102, 1984.
 - 31) 竹田俊男 : 老化のメカニズムを探る, 老化モデル, SAM モデル, 医学のあゆみ, 188 : 68-74, 1999.
 - 32) Takeda, T., Matsushita, T., Kurozumi, M., Takemura, K., Higuchi, K., and Hosokawa, M. : Pathobiology of the senescence-accelerated mouse (SAM). *Exp. Gerontol.* 32 : 117-127, 1997.
 - 33) Miyamoto, M. : Characteristics of age-related behavioral changes in senescence-accelerated mouse SAMP 8 and SAMP10. *Exp. Gerontol.* 32 : 139-148, 1997.
 - 34) Matsushita, M., Tsuboyama, T., Kasai, R., Okumura, H., Yamamuro, T., Higuchi, K., Higuchi, K., Kohno, A., Yonezu, T., Utani, A., Umezawa, M., and Takeda, T. : Age-related changes in bone mass in the senescence accelerated mouse (SAM): SAM-R/3 and SAM-P/6 as new murine models for senile osteoporosis. *Am. J. Pathol.* 125 : 276-283, 1986.
 - 35) Hosokawa, M., Ashida, Y., Tsuboyama, T., Chen, W-H., and Takeda, T. : Cataract in senescence accelerated mouse (SAM) 2. Development of a new strain of mouse with late-appearing cataract. *Exp. Eye Res.* 47 : 629-640, 1988.
 - 36) Chen, W-H., Hosokawa, M., Tsuboyama, T., Ono, T., Iizuka, T., and Takeda, T. : Age-related changes in the temporomandibular joint of the senescence accelerated mouse, SAM-P/3 as a new murine model of degenerative joint disease. *Am. J. Pathol.* 135 : 379-385, 1989.
 - 37) Kurozumi, M., Matsushita, T., Hosokawa, M., and Takeda, T. : Age-related changes in lung structure and function in the senescence-accelerated mouse (SAM) : SAM-P/1 as a new murine model of senile hyperinflation of lung. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 149 : 776-782, 1994.
 - 38) Saitoh, Y., Hosokawa, M., Shimada, A., Watanabe, Y., Yasuda, N., Takeda, T., and Murakami, Y. : Age-related hearing impairment in senescence-accelerated mouse (SAM). *Hear. Res.* 76 : 27-37, 1994.
 - 39) Hosono, M., Hanada, K., Toich, E., Naiki, H., Higuchi, K., and Hosokawa, T. : Immune abnormality in relation to nonimmune diseases in SAM mice. *Exp. Gerontol.* 32 : 181-195, 1997.
 - 40) Kimura, S., Fukai, T., Morisaki, I., Daikoku, H., and Hamada, S. : Senescence-related change in autologous mixed-lymphocyte reaction in senescence-accelerated mouse. *Mech. Ageing Dev.* 99 : 19-32, 1997.
 - 41) Takeshita, S., Hosokawa, M., Irino, M., Higuchi, K., Shimizu, K., Yasuhira, K., and Takeda, T. : Spontaneous age-associated amyloidosis in senescence-accelerated mouse (SAM). *Mech. Ageing Dev.* 20 : 13-23, 1982.
 - 42) Higuchi, K., Yonezu, T., Kogishi, K., Matsumura, A., Takeshita, S., Higuchi, K., Kohno, A., Matsushita, M., Hosokawa, M., and Takeda, T. : Purification and characterization of a senile amyloid-related antigenic substance (apoSA-

- SSAM) from mouse serum: apoSASSAM is an apo-A-II apolipoprotein of mouse high density lipoproteins. *J. Biol. Chem.* 261 : 12834-12840, 1986.
- 43) Takeda, T., Hosokawa, M., and Higuchi, K. : Senescence-accelerated mouse (SAM): A novel murine model of accelerated senescence. *J. Amer. Geriatr. Soc.* 39 : 911-919, 1991.
- 44) Takeda, T., ed. The SAM model of senescence. Amsterdam, Excerpta Medica 1994.
- 45) Talan, M. I., and Ingram, D. K. : Age comparisons of body temperature and cold tolerance among different strains of *Mus musculus*. *Mech. Ageing Dev.* 33 : 247-256, 1986.
- 46) Coolidge, E.D. : The thickness of the human periodontal membrane. *J. Am. Dent. Ass.* 24 : 1260-1270, 1937.
- 47) Grant, D., and Bernick, S.: The periodontium of ageing humans. *J. Periodontol.* 43 : 660-667, 1972.
- 48) Severson, J. A., Moffett, B. C., Kokich, V., Selipsky, H.: A histologic study of age changes in the adult human periodontal joint (ligament). *J. Periodontol.* 49 : 189-200, 1978.
- 49) 細川昌則, 樋口京一: 老化モデル, 老化モデルとしての senescence-accelerated mouse (SAM), 現代医療, 30 : 483-488, 1998.
- 50) 樋口京一, 細川昌則: 遺伝子から探る老化のメカニズム, 2 老化と寿命の分子遺伝学, 老化促進モデルマウス (SAM) を用いた 老化科学への分子学的アプローチ, *Mol. Med.* 35 : 608-615, 1998.