

## 実験動物科学の目覚しい進歩発展を願みて、 見逃されている大切な問題を考える（その2）

今道友則

（財）動物繁殖研究所名誉理事長  
日本獣医畜産大学名誉教授  
日本動物看護学会会長

### Ⅱ. 自発運動させて飼育したラットに認められた 肥満抑制・繁殖寿命延長・加齢病変と腫瘍の 軽減及び寿命延命等の効果（（財）動物繁殖 研究所で行った）

（1）および（2）は既報<sup>16)</sup>

（3）自発運動可能な条件下での2年余に互る飼育試験（自発運動生涯試験）<sup>17) 18) 19) 20)</sup>

担当 田内清憲 豊原俊治 五十嵐功 原内直美  
病理担当 吉田緑 金子富士美 川西広明

この研究は1986年から1989年の間に行われたものであり、当時、自発運動可能な条件下でラットの長期飼育を行うと、体重増加が抑制され、加齢性病変の発現（特に悪性腫瘍）が遅延され、寿命が延長されるというような研究が既に発表されていた。<sup>21) 22) 23) 24)</sup> また、給餌制限によって、体重抑制のみならず、運動の効果と同様に加齢性疾患の発症を遅らせ寿命を延長させる等の研究も行われていた。<sup>25) 26) 27) 28) 29) 30)</sup>

本研究はWistar-Imamichi Ratを用いてこれらの研究を追試したかのように見えるが、本研究の眞の目的は、人間の健康を守り向上させるためのBiomedical Science研究のための実験動物飼育法を根本的に改善するために生理学・生態学的立場に基づいて検討を考える研究の初歩である。そして本研究の特色は、離乳直後から自発運動量を調べ始めていることであり、若い成体で自発運動研究を開始している多くの研究と加齢性病変の発症時期や頻度で従来の報告と異なる等の知見が得られている。<sup>34) 37)</sup>

なお、本研究Ⅱ-（1）（2）（3）は著者の意を体して田内清憲が実施計画を立案し、機器の改良整備を行い、関係所員を指揮して行ったものであり、（3）の自発運動生涯試験の病理学的研究は吉田緑が主として担当した。

### 実験材料及び方法

#### 使用動物

（財）動物繁殖研究所で自家繁殖したWistar-Imamichi Rat (SPF) 雄35匹雌37匹を3週齢（21日齢）で離乳後直ちに実験に使用した。そのうち自発運動群には雄20匹、雌9匹をあて、各々を前報図4の自発運動群用の個別回転ケージに飼育し、対照の非運動群雄15匹、雌18匹は夫々非運動群用の個別ケージ (Stainless Steel) に飼育された。

飼育条件は前報<sup>16)</sup>と同様で、BS動物室で2年

余飼育された。その間感染性疾患は認められなかった。船橋農場（株）製ラット・マウス用長期飼育用固形飼料MM-3を飽食させ、水も自由に摂取させた。

#### 観察および測定

3週（21日）齢から雄では111週（2年1ヶ月半）齢、雌では115週（2年2ヶ月半）齢まで毎日健康状態を観察した。また、週1回触診して、皮下および腹腔内に腫瘍の有無を調べた。実験終了日に生存動物をエーテル麻酔で屠殺し剖検した。なお、1年半前後（雌71週齢、雄82週齢以降）から衰弱した動物が観察され始め、瀕死に陥った動物については切迫屠殺して病理学的検索を行った。

自発運動量：毎日の各個体の車回り回数はパソコン (NEC) に記録され、各個体の走行距離は m/day で記録されたが、本実験では毎週の7日間の平均日量で表示されている（図13）。

体重：21日齢（3週齢）から13週齢までは7日間隔で測定、それ以降は4週（28日）間隔で測定した。

餌摂取量：測定は体重と同様に行われたが、毎週一週間分の摂取量測定値を7分し、その週の平均餌摂取日量とした。

臓器重量：剖検後、下垂体、肝、腎、腎上腺、精巣、卵巣、精嚢、子宮、腓腹筋、腎周囲脂肪及び精巣周囲或は子宮周囲脂肪の重量が測定された。

#### 病理学的検索

各動物の臓器重量測定後各種組織を切出し10%中性ホルマリン液に固定し、パラフィン包埋・4μmの厚さの切片を作成、普通染色し、病理組織学的検索を行った。検出された病変を加齢性の非腫瘍性病変と腫瘍性病変に分別した。また加齢性各種病変の度合を以下の如く分類するに際しては、Cohenら<sup>31)</sup> Firthら<sup>32)</sup> Gray<sup>33)</sup> およびMaedaら<sup>26)</sup>を参考にした。

#### 慢性腎症 Chronic Nephropathy

Mild：限局的な硝子様円柱 (hyaline cast) 出現及び尿細管変性

Severe：基底膜の著明な肥厚、広範囲の尿細管変性、広汎な間質性繊維増殖或は細胞浸潤、及び多数の硝子様円柱による正常組織構造の破壊

#### 心筋症 Cardiomyopathy

Mild: 軽度の限局的心筋変性

Severe: 一切片中の心筋変性病巣の5視野中の4に線維症を伴っているもの。

骨格筋変性 Skeletal muscle degeneration

Mild: 最低度の線維症を伴う巣状断裂

Severe: 塊状の線維症を伴う高頻度の断裂

下垂体前葉腺種

Mild: 正常組織を圧迫する腫瘍細胞の限局的増殖

Severe: 正常組織構造が完全に崩壊、腫瘍は顕著な出血とSinusの拡張、脳底は腫瘍で圧迫されている場合がある。

## 実験成績

### i) 2年余に互る飼育中の自発運動量の推移

ラットの自発運動量の生涯に互る推移を各週齢での平均走行日量 (m/day/rat) によって概観すると図13のごとくである。なお、この図では各週の運動日量の集計を1日1匹当りの運動量に換算して毎週齢の平均運動日量として示してある。従って、雌の運動曲線に4~6週間隔で見られる周期的な凹凸は、発情(4日間隔)周期の影響によるものではあるが、各個体の4日周期の変動を無視して7日間毎に一頭当りの平均運動量を算出しているので、この変動を精密に意義づけすることはできない。生涯に互る運動日量の変遷を大局的に現わした曲線である。ただし、雌の62週齢以降の変動は後述するような特殊の意味が含まれている。

さて、離乳21日齢(3週齢)直後より、急激な発育に伴って、自発運動量は、日量雌2,000m/dayから雌雄共に急激に上昇10週齢で雌雄共にピーク(雌16,000m/day・雄13,000m/day)となる。その後、17~19週齢までに運動量は雌雄共に急激に減少する。そして、雄では、17~18週齢(約6000m/day)から62週(約1年3ヶ月)齢までは500~1,000mの凹凸を示し乍ら徐々に減少し、自発運動日量は2,000m位にまで低下して平坦化するが、1年半を過ぎる頃(77~86週齢)に緩やかではあるが2ヶ月に及ぶ小丘状の自発運動の増加(約1,000m/day)がみられる。自発運動は86週から87週の間急に1/3にまで減少(約1,000m/day)した後、更に直線的に下降半減して1日500m前後になっている。なお、雄の自発運動群20匹は107週(1年0.5ヶ月)齢までは前例生存し、その後毎週1例づつ老衰死して、110週には17例が生存していたが対象の非運動群では83週に1例老衰死が開始、110週中に生存率が40%になったので両群共111週(777日、2年1ヶ月半)齢で雄全例を屠殺した。

一方、雌ラットの週間平均自発運動日量は、10週齢以降急激に減少した後、雄よりも大きな波の2,000~4,000mの凹凸を示し乍ら雄と併行して減少するが、基線的には雄よりも凡そ1000m高い値を示している。そして60週齢で高いピーク(6,500m/day)を示した後、急激に半量にまで下降して約3,000m/dayとなり1ヶ月余平坦な曲線を示している。これはほぼ全例が発情休止期を連続したことを伺わせており、次いで69週齢から2ヶ月に互

る自発運動の昂揚期は連続発情に陥ったことの現われである。つまり発情の閉止と連続発情の継続はmenopauseに相当する。連続発情後も一部の個体の発情に伴う自発運動週間平均曲線の小さな変動を経て90週齢(1年10ヶ月)位からはほぼ直線的に自発運動量が下降している。このことから卵巣機能が停止したことを読み取ることができる。なお、非運動群の雌の性周期は前報<sup>16)</sup>図11に示したように、42週齢で既に10匹中9匹が不斉(内7例は連続発情)となり、50週で全例不斉となっていることからみて、自発運動群ではmenopauseの到来が非運動群よりも20週以上長びくといえる。

### ii) 自発運動群と非運動群ラットの2年余に互る体重の推移

自発運動群及び非運動群の雌雄ラットの2年余に互る平均体重の推移を図14に示した。横軸の刻印は体重測定日の週齢(たとえば13週齢は91日齢)を表わしている。

点線が非運動群、実線が自発運動群の雌雄の各平均体重曲線である。全般的に見て、非運動群に比べて自発運動群の体重は幼若発育期にも多少軽いが週齢の増加と共に顕著な差が現れる。成体と見做されている13週齢(3ヶ月齢)から60週齢(1年2ヶ月齢、雌ラットの繁殖可能限界)まで、自発運動群の体重は非運動群に比べて雄では約2/3、雌では約2/3~5/6である。例えば25週齢(約半年齢)の体重は雄では非運動群559±49gに対し自発運動群では388±33gであり、雌では非運動群311±28gに対し自発運動群259±19gである。同様に53週齢(約1年齢)の体重は雄の非運動群の672±58gに対し自発運動群は452±44gであり、雌の非運動群では420gに達して雄の自発運動群とほぼ同等であるのに対して雌の自発運動群では体重が最高値に達したけれども311±28gに過ぎない。

60週齢(約1年2ヶ月齢)以降では、雌の自発運動群は運動量の激しい変動に関係なく体重はほぼ一定値を維持している。雄の運動群の体重は1年半まで微増した後平坦化して2年を過ぎて少し下降している。雌の非運動群は1年半(77週)で雄の運動群の体重とほぼ同等になりその後も同様な傾向を辿っている。一方、雄の非運動群の体重は1年齢で最高に達した後、5ヶ月位平行を保ってから下降し始め、2年齢頃から急減し、109週齢では最高時よりも140gも減少している。

### iii) 自発運動群および非運動群ラットの2年余に互る餌摂取量の推移

自発運動群と非運動群の雌雄ラットの餌摂取量を1匹当りの週間平均日量で図15に示した。13週までは毎週の1匹当たり平均日量、それ以降は4週間隔で夫々1週間の平均日量で示してある。3週齢1匹当たり平均日量(g/rat/day)とは、21日齢に投与した餌の重量から28日齢での、残存餌重量と糞受皿上の1週間のこぼれ餌の重量を差引いた数値を7日で割った値の各群の平均値である。

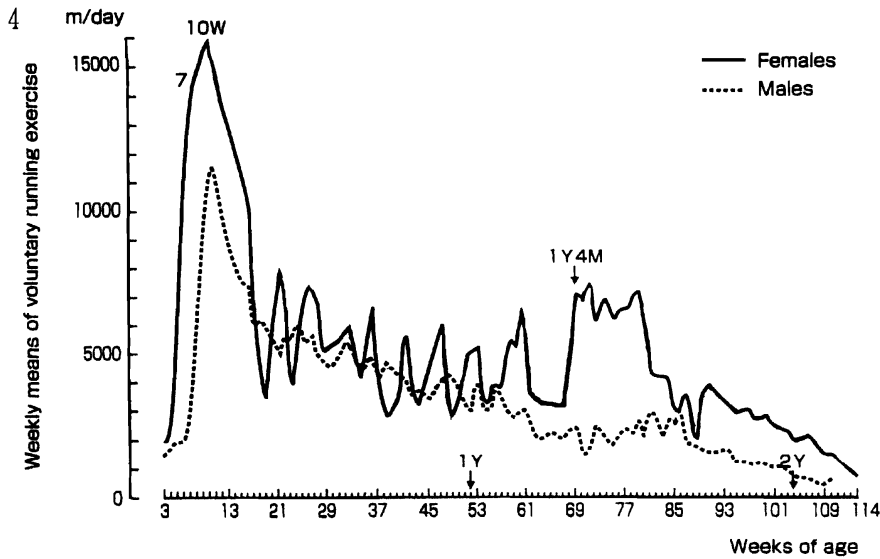


図 13 雌雄ラットの生涯に亘る自発運動（車回し運動活性）の経過  
（各週毎の平均一日走行量 m/day で示す）

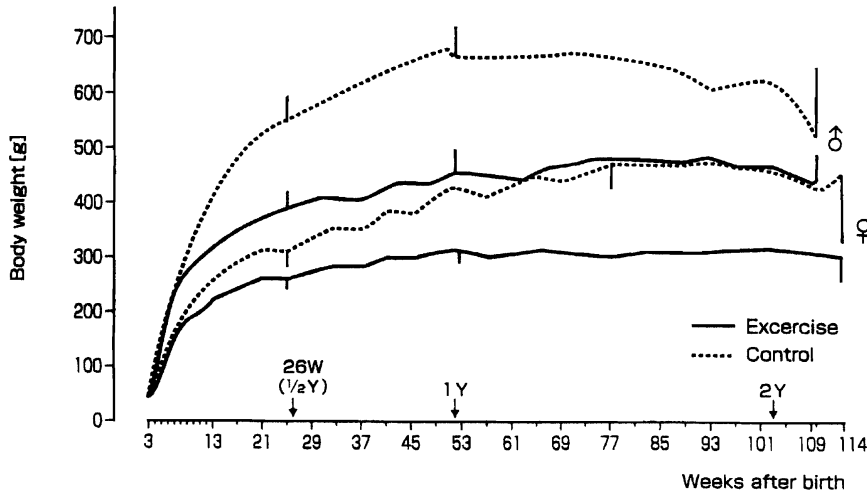


図 14 自発運動群および非運動群ラットの2年間に亘る体重の推移

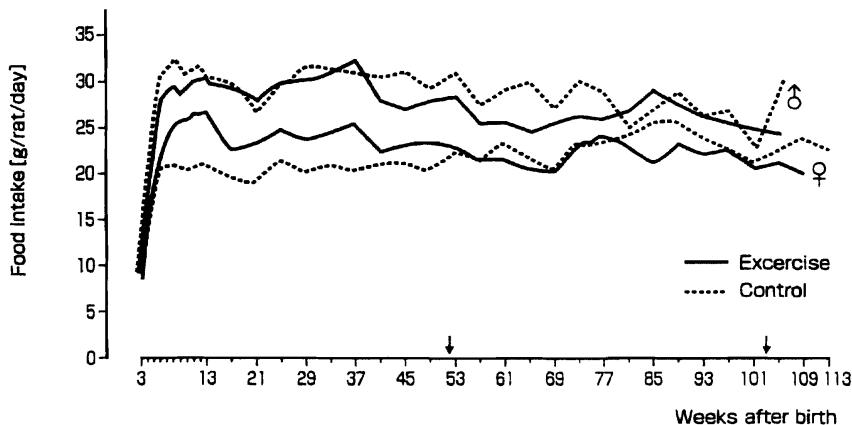


図 15 自発運動群および非運動群ラットの2年間に亘る餌摂取量の経過

餌入れ中の残存餌重量を測定した後、新たに餌を満たして測定し4週齢の投与量とする。以下同様に取扱って各週齢毎の餌摂取量 Food intake [g/rat/day] の値を図示してある。

餌摂取量の推移では、6週齢位までは雌雄夫々自発運動群と非運動群の摂取量はほぼ同量で経過するが、その後、雄では全般的に非運動群より僅かに上廻るのに返して、雌では自発運動群の摂取量が著しく多く、約1年齢頃より後半には非運動群の餌摂取量が自発運動群のそれをやゝ上廻るようになる。

雌の自発運動量の最初の鋭いピークは19週齢までで終わるが（図13）、この時期は、体重の上昇期に含まれているので（図14）摂食で得られたエネルギーは発育と激しい運動に使用されることになる。餌摂取量曲線（図15）の上でも6週から17週の間には明らかな山として現われている。また、自発運動群雌の成熟後、摂取量が次第に減少した後に、69週齢から85週齢に見られる餌摂取量増加の山はmenopause期の運動量増加（図13）とほぼ一致している。

また雄ラットの餌摂取量曲線で自発運動群と非運動群のいずれでも、6週齢で曲線の傾斜が変わり8週齢をピークとする小さな山がみられる。この時期は性成熟期に相当し、体重は半年齢の動物に比べて50~60%（8週齢）にしか過ぎないが、生殖機能が急激に成熟する。精巢の塗抹標本で

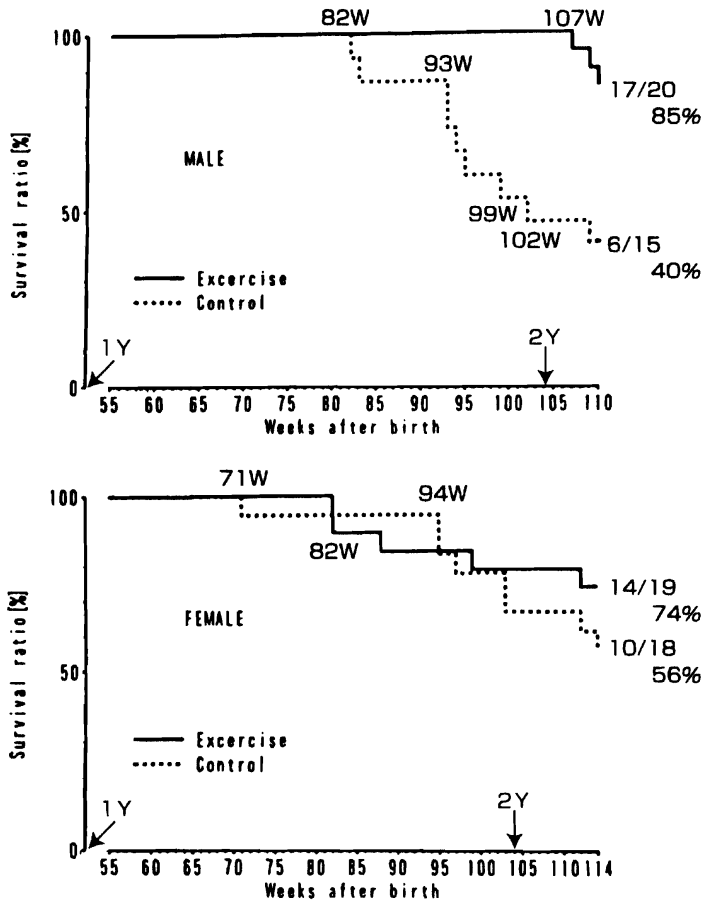


図 1 6 自発運動群および非運動群ラットの生存率

6 週齢 (42 日齢) で辛うじて精子が観察されるものが少数見られ始め、8 週齢 (56 日齢) では、精巣重量はほぼ plateau に達して精巣内では成熟精子に満たされ、精巣上体尾部は活発に運動する成熟精子に満たされている<sup>35)</sup>。身体は小さいが繁殖は可能である<sup>36)</sup>。

なお、雄の非運動群の餌摂取量曲線の最後に見られる 101 週齢の谷と 105 週齢の急上昇曲線は奇異に感ぜられるが、これは老衰と老衰死が関係している。即ち 4 週毎の測定時に 97 週齢時には 15 匹中生存 9 匹全頭が健康良好であったが、その後 1 匹老衰死し、101 週齢での測定日には生存 8 匹中 7 匹健康 1 匹衰弱のため摂取量平均が下降し、105 週齢での測定日の 3 週間前に衰弱動物は死亡し、生存 7 匹全例健康であったために餌摂取量平均が上昇している。従って、健康状態が良好であれば、非運動群雄の餌摂取量は加齢と共に緩やかに下降するが 2 年齢においても壮年期 (6 ヶ月齢頃) の 80~90% であろうと予測される。

iv) 自発運動群は非運動群より長命である。

自発運動群と非運動群の生存率を図 16 に示した。

雄の非運動群で最初の衰弱死が 82 週齢で 1 匹

発生し、109 週齢までに 9 匹衰弱死したので 111 週で雄の実験を終了した。雄の自発運動群では、107 週齢 (2 年半) で初めて 1 匹衰弱死し、110 週齢 (2 年 1 ヶ月) では 3 匹死亡して生存率は 17/20、85% であった。これに対して非運動群では最初の衰弱死が 82 週齢 (1 年 7 ヶ月) で発現し、93 週 (1 年 9 ヶ月半) から 102 週 (1 年 11 ヶ月半) の約 2 ヶ月間に 6 匹死亡し、110 週齢 (2 年 1 ヶ月) で生存率は 6/15、40% であり、自発運動群の方が明らかに長寿であった。

雌では、非運動群で最初の衰弱死 1 匹が雄の場合より早く 71 週齢 (1 年 4 ヶ月半) で発生したが、その後 5 ヶ月死亡はなく 94 週 (1 年 9 ヶ月半) から 102 週の 2 ヶ月間に 5 匹衰弱死し、110 週齢 (2 年 1 ヶ月) では生存率 12/18、67% で雄の非運動群より明らかに長命であった。その後の 1 ヶ月間で 2 匹死亡し 114 週齢では生存率 10/18、56% となった。雌の運動群では雄の運動群より早く 82 週齢 (1 年 7 ヶ月) で 2 匹の衰弱死が現れ、その後も 1 ヶ月半、2 ヶ月半毎に 1 匹ずつ死亡し 110 週齢 (2 年 1 ヶ月) では生存率は 15/19、78% となり、雄の自発運動群と類似しているが、114 週齢 (2 年 2 ヶ月) では生存率 14/19、79% となった。

以上の成績から、2 年 1~2 ヶ月の飼育実験では、雄の自発運動群は 2 年を越えるまで全例生存し、2 年 1 ヶ月 (110 週) で 85% の生存率であり、雌の自発運動群 (全例生存は 81 週齢 1 年 7 ヶ月、110 週齢生存率 79%・114 週齢生存 74%) よりも長命の傾向があった。

一方、非運動群では雌雄共に自発運動群に比べて短命とは言えるが雌では両群の間の差は雄ほどに著明ではなかった。雄の非運動群では、1 年 7 ヶ月 (82 週齢) までは全例生存したが、その後 3 ヶ月経てから後の 2 ヶ月間に 4 割の死亡を生じ、2 年 2 ヶ月 (110 週) 齢の生存率は 40% に過ぎなかった。雌の非運動群では雄のそれよりも 2 ヶ月半早く死亡が起き始めたが、その後の死亡例は雄の非運動群よりも緩慢に生じ、2 年 1 ヶ月 (110 週) 齢で生存率 67%、2 年 2 ヶ月で生存率 56% で雄より長命であった。

なお、自発運動群で予想に反して雄の方が雌よりも長命の傾向が見られたが、本実験終了時に生存中の動物が雄で 85%、雌で 74% と高率であるので、これらを更に数ヶ月飼育して雌雄の寿命を確かめるべきであったと反省している。

## v) 飼育過程で衰弱死した動物の死因

衰弱死乃至切迫屠殺した自発運動群雄3 (E♂)、雌5 (E♀) 非運動群雄9 (C♂)、雌8 (C♀) の死因は次の如くである。

Fatal Pituitary anterior adenoma

致死性下垂体前葉腺腫

E♂ : 0/3、E♀ : 0/5、C♂ : 3/9、C♀ 4/8、

Fatal severe chronic nephropathy

致死性重症慢性腎症

E♂ : 1/3、E♀ : 0/5、C♂ : 7/9、C♀ 4/8、

Malignant subcutaneous neoplasm

悪性皮下新生物

E♂ : 0/3、E♀ : 1/5、C♂ : 0/9、C♀ 0/8、

Uterine neoplasm

子宮新生物

————、E♀ : 1/5、————、C♀ 0/8、

Respiratory disease

呼吸器疾患

E♂ : 0/3、E♀ : 1/5、C♂ : 0/9、C♀ 0/8、

Cardiac thrombosis

心臓血栓症

E♂ : 0/3、E♀ : 1/5、C♂ : 0/9、C♀ 0/8、

Suppurative prostatitis

化膿性前立腺炎

E♂ : 2/3、————、C♂ : 0/9、————、

Retention of feces in rectum

直腸内糞便停滞

E♂ : 0/3、E♀ : 1/5、C♂ : 0/9、C♀ 0/8、

以上のように衰弱死の主な原因は下垂体腺腫と慢性腎症であり、非運動群の衰弱死の全てがこのいずれかであったが、運動群の雌雄の衰弱死には下垂体腺腫は見られず、慢性腎症が1例見られたのみであった。これらの試験途中で衰弱死した動物中の死因が腫瘍によるものは、非運動群では雄9例中3、雌8例中4、運動群では雄3例中0、雌5例中2 (皮下腫瘍、子宮腫瘍) であり、運動群では加齢性病変の発現が遅れ、悪性腫瘍や重症慢性腎症による衰弱死も少なかった。

なお、WI rat を用いた発癌試験 (2年) で Wistar-Imamichi rat の死亡率は 39.4~59.4% であり<sup>17)</sup>、本実験の成績 60% は上限にあたる。

## vi) 自発運動群および非運動群ラットの2年余の飼育中触診で認められた腫瘍

雄では、自発運動群 20 匹中、86 週齢 (1年8ヶ月) で1匹、98 週齢 (1年10ヶ月半) でさらに1匹計2匹に、非運動群 15 匹中 90 週齢 (1年9ヶ月) で2匹に触診で腫瘍が発見され両群の間に殆ど差はなかった。111 週齢で屠殺後の組織学的検査で線維腫 fibroma (うち平滑筋肉腫 (leiomyosarcoma) と悪性軟骨種 malignant chondroma 各1) であった。

雌では乳腺の腺腫或は線維腺腫 mammary adenoma/fibroma が非運動群 (18 匹) で多発し、80 週齢 (1年6ヶ月半) で1匹出現した後、82 週齢で2匹となり、2週間後の84 週齢では計5匹 (うち1匹では複数箇所) となり、2ヶ月後の92 週齢 (1年9ヶ月) で計6匹 (内複数腫瘍2匹)、94 週齢で9匹となりその後も3~4ヶ月毎に1匹ずつ増加し、114 週齢 (2年2ヶ月) では計11匹 (うち複数腫瘍も3~4ヶ月毎に増加して計6匹) となった。これに対して自発運動群雌では、乳腺腫の発生は極めて遅く96 週齢 (1年10ヶ月) に初めて1匹発見され114 週齢 (2年2ヵ月) でも3匹に過ぎず、雌では運動が明らかに乳腺腫瘍の発生を遅らせ、抑制した。

## vii) 2年余飼育した自発運動群と非運動群ラットの臓器重量

雄111 週齢、雌115 週齢で屠殺したラットの臓器重量を表3に示した。

加齢により自発運動量は雌雄ともに極端に減少して半年齢頃の1/10を下廻り、体重も減少して来ることによって、自発運動群と非運動群間の体重の差が縮まること他に、生存率は自発運動群に対して非運動群では半分以下となること及び非運

表3 2年に互る自発運動試験ラットの主要臓器重量

	解剖時 体重 (g)	下垂体 (mg)	腎上体 (mg)	精巣/ 卵巣 (mg)	精囊/ 子宮 (mg)	肝 (g)	腎 (mg)	腓腹筋 (mg)	脂肪 (腎周囲) (g)	脂肪 副精巣/ 子宮 (g)	
雄 (111週齢)	非運動群 (6匹)	538 ±127	18.2 ±4.0	92 ±23	2427 ±556	1363 ±528	20.9 ±2.0	4429 ±601	1139** ±178	12.2 ±9.0	4.3 ±2.8
	自発運動群 (17匹)	441 ±43	15.1 ±4.5	76 ±25	2871 ±339	1095 ±570	19.6 ±4.1	4173 ±834	1542 ±459	8.2 ±4.8	3.8 ±1.0
雌 (115週齢)	非運動群 (10匹)	447** ±127	20.8 ±7.9	93 ±47	94 ±32	842 ±249	18.8 ±6.7	3334 ±785	894* ±249	8.0 ±8.0	12.4 ±12.3
	自発運動群 (14匹)	308 ±43	16.1 ±3.2	81 ±16	96 ±22	919 ±225	13.4 ±2.5	2802 ±379	1071 ±217	5.5 ±3.1	6.6 ±3.7

\*非運動群と運動群の間に有意差あり P<0.05

\*\*非運動群と運動群の間に有意差あり P<0.01

動群の方が衰弱度合の個体差も大きく例数の差も大きい等の条件下であるので統計的処理上では同一条件として扱い難いことを念頭に置いて表を見て戴きたい。

体重は雌の非運動群で加齢により重量が甚しく増大して明らかに運動群より重くなっているが、雄の体重では、非運動群は2年齢を過ぎて急激に減少し変異も増大したので、自発運動群との間で統計上有意な差となっていないが、平均値では運動群より100g(約20%)重くなっている。

運動によって鍛えられた腓腹筋 calf muscle の重量は、自発運動群では運動量が減じても非運動群に比べて有意に重く、平均値で雄で35%、雌で20%の開きがある。組織学的にも運動群の腓腹筋の変性や線維形成は軽度であった。

腎周囲脂肪(雌、雄)と子宮周囲脂肪の重量が自発運動群で非運動群より低かったが、非運動群内の変異が大きく、有意差はみられなかった。今回は皮下脂肪重量を測っていないが、非運動群雄の体重減少の主要因は皮下脂肪減少であろうと推測される。

その他の臓器重量では雌雄とも両群の間で有意差はなかった。

#### viii) 2年余飼育した自発運動群及び非運動群ラットの血中脂肪濃度

2年余(雄111週齢、雌115週齢)生存した自発運動群の雄17匹、雌14匹および非運動群の雄6匹、雌10匹をエーテル麻酔で屠殺時に採血し、血清中の中性脂肪(TG)、総コレステロール(T-CHO)、燐脂肪(PL)および遊離脂肪酸(NEFA)濃度を自動分析装置(ENCORE)で測定した。得られた測定値について student の検定により自発運動群と非運動群の間で比較するとともに、ほぼ同一条件下で実施された前報(16)の26週齢(6ヶ月齢)時のデータ(図8)とも比較した。

26週齢時の非運動群と自発運動群の比較では、雌雄共にTG、T-CHO及びPL濃度は雌雄の非運動群で夫々ほぼ同様な値で、自発運動群は非運動群より明らかに低値でその差は雌の方で大きい傾向があった。NEFA濃度は雄の両群では有意差なかったが、雌の非運動群では雄よりも高値であり、一方、雌の自発運動群は雄の値よりも低かった(前報<sup>16)</sup>図8)。

これに対して2年余飼育したラットでは、雌のNEFA濃度で自発運動群が非運動群よりも有意に低値を示した以外、他の3検査値で非運動群と自発運動群の間に差は認められなかった。

また、26週(6ヶ月)齢と2年余齢の成績を比較すると、自発運動群では雌雄共にTG、T-CHO、PL及びNEFA濃度が加齢に伴って有意な増加または増加傾向を示した。これに対して非運動群では、T-CHO、NEFAでは自発運動群と同様に加齢に伴う増加を示したが、TG及びPL濃度では26週齢と2年余齢の間に差が見られなかった。

以上のように、血清脂質濃度は、激しい自発運動(雄ラットで4~5,000m/day、雌で4~7,000m/day)を行っている6ヶ月齢では、非運動群との差

が明らかで自発運動群で低値を示した。このように、血清脂質濃度は非運動群では若い時から高値を示して加齢に伴う変化は殆どみられないのに対して、自発運動群では加齢に伴う運動量の減少に随伴して濃度の増加を来し2年齢では非運動群と同等の水準に上昇してくる。

#### ix) 病理学的検索

飼育観察実験終了後、生存ラットを屠殺し、観察期間中の衰弱死および切迫屠殺動物を含めて全例を病理組織学的に検索した。本稿では、離乳直後から自発運動を継続させて長期飼育を行った(自発運動群)場合に、一般に実験で行われているような極端に運動を制限されている飼育(非運動群)に比べて、加齢性病変の発現或いは進行がどの程度抑制されるかについて概説する。病理学的検索の詳細については吉田らの報告<sup>17)</sup>を参照されたい。

長期飼育(1年以上)ラットの加齢性病変で、一般に知られている主なものには、非腫瘍性の慢性腎症Chronic nephropathyと腫瘍性の下垂体前葉腺腫 Pituitary anterior adenoma 及び雌の乳腺の腺腫と線維腫 Mammary adenoma/fibromaがある。

表4に、病理組織学的に確認された下垂体前葉腺腫と慢性腎症について自発運動群と非運動群の成績を比較して示した。いずれの症例でも発症率は非運動群で高く、自発運動群では非運動群の60%或いはそれ以下である。下垂体前葉腺腫では雄の方が雌より発症率が高いけれども、その重症度合は雌の方が高く(雌8例中7例、雄10例中3例が重症)、そのうち死亡は雌4、雄3であった。慢性腎症では、非運動群で発症率は雌雄共に90%に近く、その中、大部分が重症であり、その中で死亡は雄で12例中7例、雌で13例中4例であった。一方自発運動群では、慢性腎症の発症率は50%以下であり、その中、約半数は重症であったが、死亡は雌には見られず雄で5例中1例見られた。慢性腎症は雄の方が雌よりも発症率が幾分高いといえる。

表4 主な加齢性病変の発生頻度

主な加齢性病変	自発運動群		非運動群	
	雄	雌	雄	雌
下垂体前葉腺腫	8/20	5/19	10/15	8/18
高度	1	2	3(3)	7(4)
軽度	7	3	7	1
慢性腎症	10/20	7/19	13/15	15/18
高度	5(1)	3	12(7)	13(4)
軽度	5	4	1	2

( )内は死亡例数

雌では乳腺の腺腫や線維腺腫が非運動群で多く見られた(12/18)が、自発運動群では19例中3例しか発症しなかった。そのうち、線維腺腫は非運動群で9例(うち5例は多発性)であったが、自発運動群では19例中2例に各1個ずつ腫瘍が認

められたに過ぎなかった。

その他、非腫瘍性の病変で非運動群の70~80%の動物に認められた病変は次の如くであった。

雌雄の坐骨神経の変異と線維症：自発運動群で明らかに少なく40%程度の発現であった。

雄の心筋線維症：自発運動群では45%に発現。

雌の脊髄の変性/線維症：自発運動群では発症が低下する傾向があった。

また、子宮の各種の腫瘍と精巣のLeydig細胞腫は発症頻度は低い(約30%)が、自発運動群の発症の方が高い傾向が見られた。

その他の各種の加齢病変の発現頻度は少なく、自発運動群と非運動群間で殆ど差は見られなかった。運動に直接関係の深い腓腹筋の重量は、運動量がまだ多い26週齢(半年)屠殺では、雌雄共に運動群よりも非運動群の方が重かった。しかし、自発運動量が極端に低下した2年を超えた老齢の場合には、腓腹筋重量は運動群では26週齢時の90%位あるのに対して、非運動群では26週齢時の半量以下にまで低下し、同年齢(2年余)の自発運動群の重量の70~80%まで萎縮し、筋組織の変性・線維症化も重度であった。

#### 小括

離乳直後より自発運動可能な条件下でラットを飼育して2年余に亘って経過を観察した。

自発運動量は全経過を通じて雄よりも雌の方が30~40%多く、雌雄共に10週齢までに運動量の急激なピーク(週間平均運動日量雌約16000m、雄約11500m)を示し、以後急激に下降して19週齢位で、最高時の雌で40%、雄で半量となり以後は凹凸を示し乍ら緩やかに下降し雌雄共に平均日量は500m前後にまで低下する。この間、雌では性周期と運動して運動量が変動し、全般的に雄よりも雌の運動量の方が多い。また、menopause期の連続発情に伴う運動量の上昇期が見られる。

自発運動量曲線の初期の急上昇期の途中で雌雄共に性成熟(雌6週・雄8週齢)に達するが、体重では、自発運動群と非運動群の間で体重差が現れ始める頃(詳細は前報<sup>16)</sup>の図6参照)がこれに相当する。餌摂取量でみると、雌の非運動群の曲線がplateauに達して平坦化する時が6週齢であり、雄では両群共に餌摂取量曲線の最初の小さなピーク(8週齢)がこれに相当する。

体重曲線では、非運動群の曲線は通常の実験での無処置対照群(飽食条件)に相当する。自発運動群の体重は雌雄共に8週齢前後で非運動群の体重よりも明らかに軽くなり始め、半年齢(26週)前後でplateauに達し、その後は僅かしか上昇しない。ただし、雄で自発運動量が明らかに減少して安定する60週齢を過ぎる頃から少し体重が増加する傾向が見られる。雌の非運動群の体重は徐々に増加しmenopause期の終りには雄の自発運動群の体重に追付き以後同等に経過した。

(4) 眞に健康な実験動物を得るために、運動を飼育管理に取入れるための工夫について提言。

以上の3種類の実験で、ラットの自発運動量(回

転車回し法による)を生理学的生態学的視野に基づき、離乳(21日齢)から2年2ヶ月齢までのほぼ生涯に亘る推移を調べた。また自発運動と随伴して餌摂取量の変化、体重の推移、体脂肪量・血清脂肪濃度及び加齢性病変等をしらべた。そして、従来の通常の実験で使用されている無処置対照動物に相当する非運動群と比べて、自発運動群で種々な相違が確認された。

今後は、学問的立場では、運動量曲線の変換点と運動して繁殖生理学的な機能が変化していることが発見された経験に照して、運動曲線上の要点(例えば離乳時、初期の運動曲線の急上昇期・頂点・下降期、その後の運動曲線の大局的視野での変換期)について、より広い生化学的・組織学的検索を行うことが必要である。また、実践的立場では、運動可能で、できるだけ場所をとらず、かつ安価で多用途性のあるケージの開発研究が重要である。これらについて意欲的な若手研究者に期待するとともに、著者が蓄積した多くの経験を喜んでお伝えして斯界の発展に役立てたいと思っている。

#### 文献・資料

- 16) 今道友則：実験動物研究科学の目覚ましい進歩発展を顧み、見逃されている大切な問題を考える(その1)：岡山実験動物研究会報・第20号 pp.2-11. 2003.
- 17) Yoshida, M., S. Toyohara., K. Tauchi and T. Imamichi : Effect of long-term exercise on age-related changes in rats. *J. Toxicol. pathol.* 5:11-19, 1992.
- 18) 豊原俊治, 五十嵐功, 簾内直美, 田内清憲：自発運動可能な条件下で長期間飼育されているラットの運動量と血清脂質濃度の関係。動繁研年報。昭63：26~27. 1988.
- 19) 五十嵐功, 簾内直美, 佐藤順子, 豊原俊治, 田内清憲：加齢に伴う免疫機能変化の研究。動繁研年報。昭63：27. 1988.
- 20) 吉田緑, 金子富士美, 川西廣明, 豊原俊治, 田内清憲：運動を考慮した飼育条件下で長期間飼育したラットの病理学的検索。動繁研年報。平1：27~28, 1989.
- 21) Retzlaff, E., J. Fontaine and W. Furata : Effect daily exercise on life-span of albino rats. *Geriatrics* 21 : 171-177, 1966.
- 22) Edington, D.W., A.C. Cosmos and W. B. McCafferty. : Exercise and longevity : Evidence for threshold age. *J. Gerontol.* 27 : 341-343, 1972.
- 23) Goodrick C.L. : Effects of long-term Voluntary exercise on male and female Wistar rats. *Gerontology* 26 : 22-23, 1980.
- 24) Holloszy, J.O., E.K. Smith, M. Vining and S. Adams : Effect of Voluntary exercise on longevity of rats. *J. Appl. physiol.* 59 : 826-831, 1985.

- 25) Ross, M.H : Body weight, dietary practice and tumor susceptibility in the rat. *J. Natl. Cancer Inst.* 71 : 1041-1046, 1983.
- 26) Maeda, H., C.A. Gleiser, E.J. Masoro, I. Murata, C.A. McMahan and B.P. Yu : Nutritional influences on aging Fisher 344 : II. Pathology. *J. Gerontol.* 40 : 671-688, 1985.
- 27) Berry, P.H. : Effect of diet or reproductive status on the histology of spontaneous pituitary tumors in female Wistar rats. *Vet. Pathol.* 23 : 606-618, 1986.
- 28) Masoro, E. Jand B. P. Yu : Diet and nephropathy. *Lab. Invest.* 60 : 165-167, 1989.
- 29) Imai, K., S. Yoshimura, K. Yamaguchi, E. Matsui, H. Isaka, K. Hashimoto and G.A. Boorman : Effects of dietary restriction on age-associated Pathologic change in F-344 rats. *J. Toxicol. Pathol.* 3: 209-221, 1990.
- 30) Kritchevsky, D. : Influence of caloric restriction and exercise on tumorigenesis in rats. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med* 193 : 35-38, 1990.
- 31) B.N. Cohen., M.R. Anver., D.H. Riingler & R.C. Adelman : Age-associated pathological changes in male rats. *Fed. Proc.* 37 : 2848-2850, 1978.
- 32) J. Furth, P.K. Nakane & J.L. Pasteels : Tumors of the pituitary glands : Pathology of Tumors in laboratory animals . Vol. I. VS Turusov Ed. Springer-Verlag, Lyon, 1987.
- 33) Gray J.E. : Chronic progressive nephrosis, rat. Monographs on pathology of laboratory animals. TC. Janes, U. Mohr and R.D. Hant Eds, Springer Verlag, Berlin, 1985.
- 34) Li, Y.X., T. Lincoln, D. Mendelwitz, W. Grossman and J.Y. Wei : Age-related differences in effect of exercise training on cardiac muscle function in rats : *Am. J. physiol.* 251 : H12-H18, 1986.
- 35) 今道友則, 上松嘉男 : HCG の造精機能促進作用に関する研究ならびに精子形成作用の検定法についての基礎的検討, 日獣大紀要 11号 : 31-46, 1962.
- 36) 上松嘉男・藤田博文・今道友則 : Intact immature rat の正常な妊娠と哺育について. 実験動物研 10 抄録 44. 1975.
- 37) 田所作太郎 : 行動薬理学の実践—薬物による行動変化 [監修・編集] 田所作太郎 [著] 田所作太郎・栗原久・小原喜代三, 星和書店. p40. 1991.