

雌マウスの生体内微量元素の加齢による変化

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)

Effect of Aging on Trace Elements in Female Mice

Akemi Morita, Mieko Kimura and Yoshinori Itokawa

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

To clarify the effect of aging on mineral status in female mice, mineral concentrations in tissues were determined.

Five female mice (2, 6, 10 months old) were fed on commercial diet. Iron, zinc, copper, calcium and magnesium concentrations in blood, liver, kidney, heart, brain, lung and spleen of these mice were determined by a flame atomic absorption spectrophotometer. Iron concentrations in liver, kidney, heart, brain and spleen were increased with age. Zinc concentrations in heart and lung were decreased with age. It is noteworthy that the copper concentration in brain of 10 month old mice was markedly higher as compared with younger mice. Calcium concentration in kidney of 10 month old mice was higher than 2 and 6 months old.

加齢による生体内微量元素の変化とその影響については、種々の報告があり、特に骨粗鬆症など女子のミネラルと老化の問題が注目されている。加齢が生体内ミネラルに及ぼす影響については、骨及び血清中のカルシウムやリン・マグネシウムなどについて測定した報告¹⁾や、肝・腎・脳などの鉄・亜鉛・銅などを個別に測定した報告^{2~4)}はあるが、生体内各臓器の各種ミネラルの加齢変化に関する詳細な報告は少ない。今回は、雌マウスの各臓器中ミネラルの変化について比較検討したのでこれを報告する。

実 験 方 法

市販固形飼料 CE-2 (日本クレア製) および蒸留水を自由摂取させて飼育した、B10BR 雌マウス、未経産 2 ヶ月齢及び経産 6 ヶ月齢・10 ヶ月齢各 5 匹を、一晩絶食後ネブタール麻酔下にて腹部大静脈より採血し失血死させた。肝臓・腎臓・心臓・脳・肺・脾臓を摘出し、全血及び各臓器を硝酸及び過塩素酸にて湿式灰化後、原子吸光度計 (島津製作所製 AA-670) を用いて、鉄・亜鉛・銅・カルシウム・マグネシウムを測定した。統計処理としては、Bonferroni の方法による多重比較を用いた。

実験結果

各群の体重は、2ヵ月齢 16.6 ± 2.3 g、6ヵ月齢 19.3 ± 4.1 g、10ヵ月齢 26.7 ± 3.5 g (平均 $\pm$ 標準偏差)であり、加齢により体重の増加が見られた。10ヵ月齢では閉経後のものと妊娠可能なものが見られ、一部では頭・背部に脱毛が見られるものもあった。

鉄濃度は全血を除く全ての組織で、2ヵ月齢に比べ6ヵ月齢・10ヵ月齢の方が高値を示し、肝臓・腎臓・心臓・脳・脾臓では有意差が見られた。全血は6ヵ月齢で非常に鉄濃度が低い個体があったため、6ヵ月齢が2ヵ月齢・10ヵ月齢に比べ低い平均値となった。全血、脾臓などでは、個体間によるばらつきが非常に大きく見られた (図1)。

亜鉛は心臓及び肺で加齢に伴う低下が見られ、2ヵ月齢と10ヵ月齢の間には有意差が見られた (図2)。

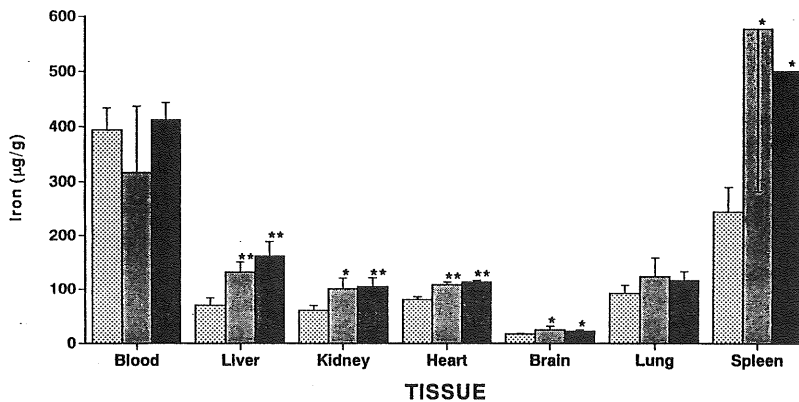


Fig. 1 The effect of age on iron concentrations in tissues of female mice. Values are mean $\pm$ SD for 5 mice. *Significantly different from 2 month old mice. (* : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$)

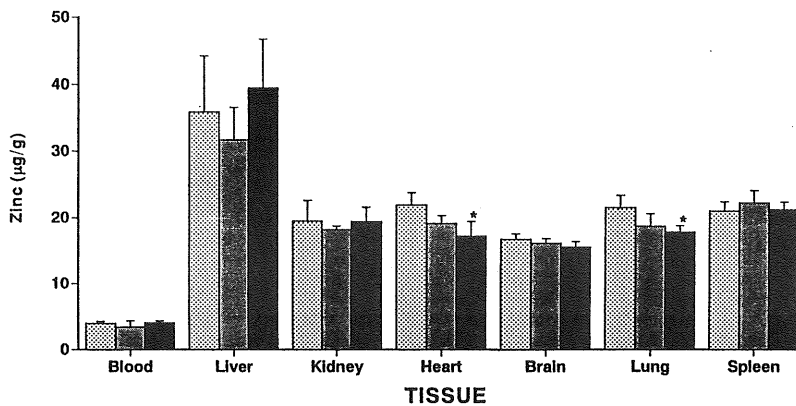


Fig. 2 The effect of age on zinc concentrations in tissues of female mice. Values are mean $\pm$ SD for 5 mice. *Significantly different from 2 month old mice. (* : $p < 0.05$)

銅濃度は、脳で加齢による顕著な上昇が見られた。6ヵ月齢では2ヵ月齢の約30%、10ヵ月齢では2ヵ月齢の約75%の増加となり有意な差となった。銅濃度は他の組織では有意な変化は見られなかった(図3)。

カルシウムは腎臓で2ヵ月齢・6ヵ月齢と比べ10ヵ月齢が有意に高値を示した。他の組織では有意な変化は見られなかったが、全体的に個体によるばらつきが大きく見られた(図4)。

マグネシウムは、加齢による変化は殆ど見られなかったが、肺で6ヵ月齢に比べ10ヵ月齢が有意に低下するという結果となった(図5)。

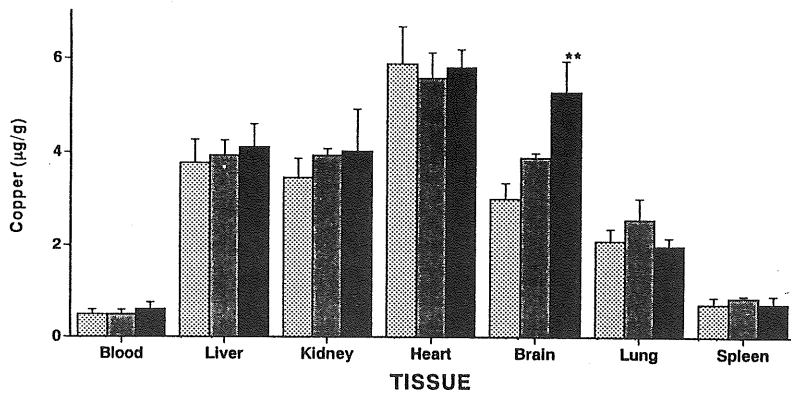


Fig. 3 The effect of age on copper concentrations in tissues of female mice. Values are mean $\pm$ SD for 5 mice. *Significantly different from 2 months old mice. (** : $p < 0.01$)

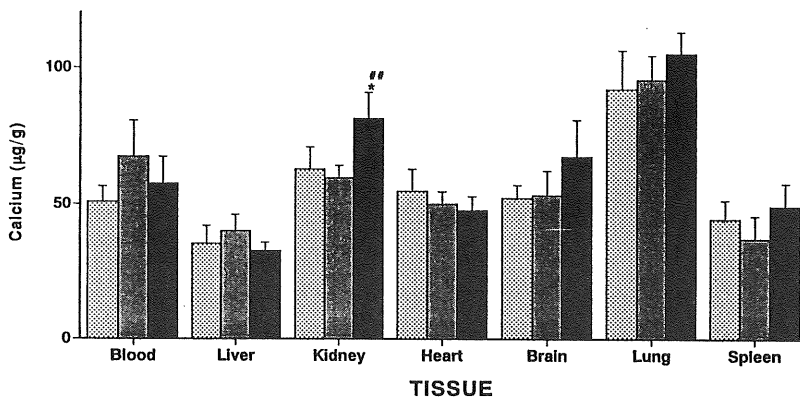


Fig. 4 The effect of age on calcium concentrations in tissues of female mice. Values are mean $\pm$ SD for 5 mice. *Significantly different from 2 month old mice. (* : $p < 0.05$) # Significantly different from 6 month old mice. (## : $p < 0.01$)

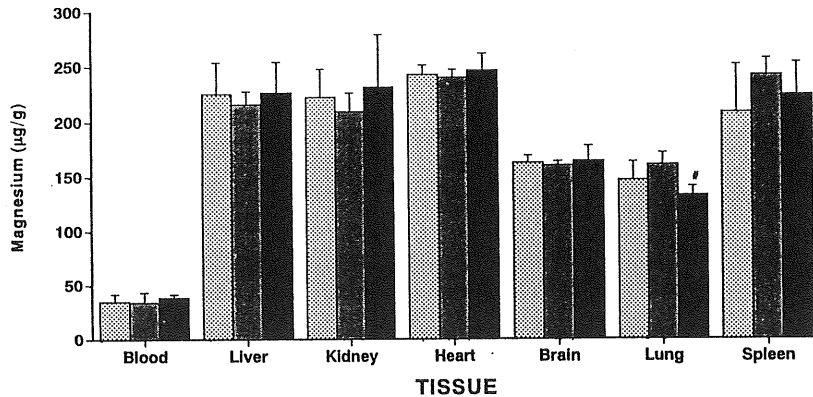


Fig. 5 The effect of age on magnesium concentrations in tissues of female mice. Values are mean $\pm$ SD for 5 mice. # Significantly different from 6 months old mice. (# : $p < 0.05$)

考 察

B10BR は平均寿命が18カ月程度であり、これまでによく用いられてきた同じ黒色系マウスの C57BL などの約2.5～3年に比べて短く、妊娠可能期間は8週から8カ月齢、長いものでは1年程度まで妊娠し、10ヵ月齢は閉経前後の時期にあたると思われる。

本実験では各組織への加齢による鉄の蓄積が見られたが、鉄の蓄積は加齢により一般的に見られる現象で老化に伴うフリーラジカルの産生に関連しているといわれている⁵⁾。今回個体間のばらつきが大きく見られたのは、雌はもともと貯蔵鉄の比率が少なく月経等による影響を大きく受けるためだと思われ、筆者らは雄マウスでは肝臓・腎臓などの鉄濃度の個体間のばらつきが雌に比べ小さいという結果を得ている。また、ヒトでも女性においては閉経後に鉄の貯蔵量が増加するといわれており、今回マウスにおいて閉経前でも鉄の蓄積が見られたことは、飼料中の鉄含有量が非常に高値 (325mg/kg) であったことに関係している可能性も考慮された。

銅の脳への蓄積に関しては、C57BL 雄マウスのデータで50日齢から600日齢の間に銅濃度が45%増加したという報告⁴⁾があり、このマウスの寿命が3年程度という事から考えると、寿命の約60%の年齢で45%の増加をきたしたことになるが、今回 B10BR 雌マウスでは寿命の約55%の段階で既に75%の銅濃度の増加を認めており、非常に早期に銅の蓄積が起こっていると考えられる。すなわち、銅は過酸化の防止と密接なつながりをもつことから、非常に早い時期に老化の徴候が見られたことが示唆された。

これまでの報告では、銅と亜鉛は生体内利用に関して負の関係にあり、過剰な亜鉛が銅欠乏状態を助長するといわれている⁶⁾。今回亜鉛・銅比をとってみると、脳では加齢により有意な亜鉛・銅比の低下が見られた。

一方、銅を経口や経静脈的に負荷しても脳内濃度は上昇しなかったという報告^{4,7)}や、脳血液関門の破壊によって脳内銅濃度が上昇したという報告⁸⁾がある。

加齢により脳血液関門の機能は低下するともいわれており⁹⁾、亜鉛・銅比の変化に関連して銅の蓄積

が起こるのではなく、銅に対する脳血液関門のバリアー機能の低下が、銅の蓄積を引き起こしている可能性が考えられ、今後、脳血液関門の機能の加齢変化も含めた検討が必要である。

カルシウムは加齢とともに腸管からの吸収能は低下するといわれており¹⁰⁾、マウスにおいても加齢により骨中のカルシウムが減少するという報告¹¹⁾もある。また、カルシウムの過剰投与やマグネシウムの欠乏により腎へのカルシウム蓄積を認めた報告¹²⁾も見られる。今回、カルシウム・マグネシウム比をとると、腎臓では6ヵ月齢に比べ10ヵ月齢が高くなっていたが、本実験では、用いた飼料がカルシウムについてはやや過栄養であった可能性が最も考えられた。

本実験のマウスは、市販固形飼料により飼育しているため全体として非常に過栄養となっている可能性も考えられるので、今後投与栄養条件を変化させて検討していく必要がある。また、もっと早期に老化が進むマウス（老化促進モデルマウス）での微量元素の変化についても検討中である。

文 献

- 1) Reddy, B. S. and M. Pollard (1972) *J. Nutr.* 102 : 299
- 2) Massie, H. R., V. R. Aiello and V. Banziger (1983) *Exp. Gerontol.* 18 : 277
- 3) Borgman, B., R. Sjostrom and K. R. Wing (1974) *Acta Physiol. Scand.* 92 : 440
- 4) Massie, H. R., V. R. Aiello and A. A. Iodice (1979) *Mec. Ageing Dev.* 10 : 93
- 5) Aust, S. D. and B. A. Svingen (1982) : *Free Radicals in Biology*, vol. V. ed. by Pryor, W. A., Academic Press, New York
- 6) LAbbe, M. R. and P. W. F. Fischer (1984) *J. Nutr.* 114 : 823
- 7) 松田晃彦, 木村美恵子, 横井克彦, 加畑寿明, 片岡美紀子, 佐藤 誠, 糸川嘉則 (1989) *日本衛生学雑誌* 44 : 887
- 8) Wisniewski, H., M. Smialek, T. Zalewska, H. Szydlowska and Z. M. Rap. (1966) *Neuropatologia Polska* 4 : 33
- 9) Ueno, M., I. Akiguchi, H. Naiki, Y. Fujibayashi, H. Fukuyama, J. Kimura, M. Kasakuni and T. Takeda (1991) *Arch. Gerontol. Geriatr.* 13 : 201
- 10) Bullamore, J. R., J. C. Gallagher, R. Wilkinson, B. E. C. Nordin and D. H. Marshall (1970) *Lancet* 12 : 535
- 11) Massie, H. R., V. R. Aiello and M. E. Shumway and T. Armstrong (1990) *Exp. Gerontol.* 25 : 469
- 12) Bogden, J. D., S. B. Gertner, F. W. Kemp. R. Mcleod, K. S. Bruening and H. R. Chung (1991) *J. Nutr.* 121 : 718