C57BL/6J at 63 weeks.

研究に使用される老齢 C57BL/6J マウス

考察、応用、ならびに最善の実践

要旨

マウスは、遺伝学的および生理学的にヒトに似ているので、加齢の研究において広く使われている。加齢に関する研究を実施するときは、必然的に、長い期間、集約的な資源、ならびに用意周到な計画が必要になる。ジャクソン研究所は、現在、78 週齢までの雌雄の C57BL/6J のコホート（訳注：同じ属性または同じ外的条件におかれた集団）を提供している。これらの老齢マウスは、すぐに研究に使用することができる。本論文の目的は、このような老齢マウスを初めて使用する研究者を支援するために、あるいはすでにこのような老齢マウスを使用している研究者のために、すぐに理解することができる有用な資料を提供することである。本論文では、橋渡し研究において、老齢マウスに関して収集されたデータをいかにして最大限生かすことができるかということのための特別な配慮について概説し、そして最善の実践法を見つけ出して実行するための資料に焦点を合わせている。

翻訳：
順天堂大学国際教養学部
久原 孝俊（くはら たかとし）

緒言：加齢対老齢

加齢は、さまざまな健康上のアウトカム（訳注:疾病の予防や治療の結果として生じる健康状態）に対する悪影響と強く相関している。たとえば、がん、心臓病、関節炎、骨粗しょう症、あるいは認知機能低下などに悪影響をおよぼす。「加齢」と「老齢」という用語は、ときに同じ意味で使われることがあるものの、それらの意味は異なる。「加齢」とは、広い意味においては、生涯において、すなわち、乳児期、小児期、青年期の発達段階において起こるあらゆる生物学的変化、ならびに生涯のもっと後の段階において起こる変化を意味する。

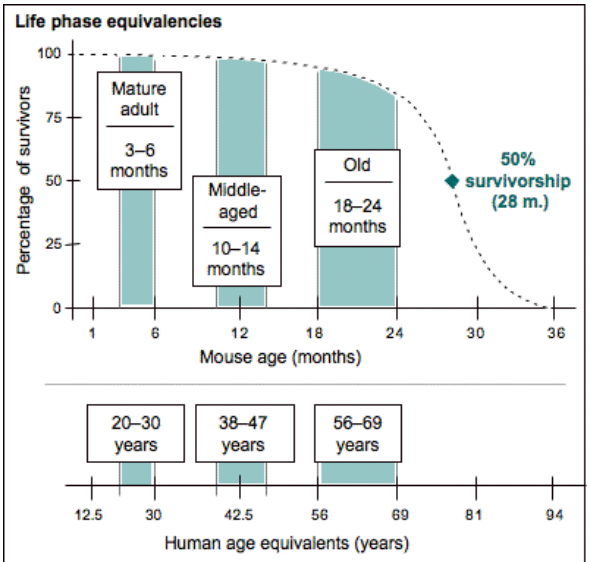
「老齢」とは、加齢にともなって特徴的に起こる、正常な機能低下を意味する。老齢は、徐々に進行し、時間に依存している。たとえば、筋肉の萎縮、閉経、聴力 / 視力の低下、白髪、あるいは皮膚の弾力の低下などである。加齢にともなう変化のなかには、病原因子（たとえば、感染、重度のストレス、遺伝的素因など）との相互作用によって、異常な機能低下または加齢性疾患をひき起こすものもある。寿命の基礎をつくっている生物学的メカニズムの解明のみならず、健康寿命を延伸させるメカニズムへの注目がますます高まっている。健康寿命とは、生涯において、ある人が健康であり、比較的、重篤な疾病や慢性疾患にかかっていない期間をいう。この「加齢」と「老齢」の意味の微妙なニュアンスは、仮説を立てたり、実験計画を立案したり、あるいは実験結果を解釈したりする場合には、きわめて重要になる場合がある（Flurkey, Currer, and Harrison 2007）。

マウスはいつ「老齢」になるのか？ マウスとヒトの生涯の比較

ジャクソン研究所（JAX®）の科学技術スタッフがよく受ける質問に次のようなものがある：

「マウスはいつ『老齢』になると考えられるのですか？」

図 1 は、マウスの生涯がどのようにヒトの生涯と対応しているかを示している。このデータは、ジャクソン研究所の研究メンバーである David Harrison 博士および彼の研究チームの研究にもとづいている（Flurkey, Currer, and Harrison 2007）。このデータは、C57BL/6J マウスの雄 150 匹および雌 150 匹のコホートを用いて得られた。生涯の段階を次の 3 つのグループに分けた。すなわち、成熟した個体、中年の個体、ならびに老年の個体である。



Maturational rate comparisons

Ages	Mouse vs. human
Birth–1 month	150 times faster
1–6 months	45 times faster
6+ months	25 times faster

図 1
C57BL/6J マウスにおける成獣の生涯の典型的な段階：ヒトとの比較。（Flurkey, Currer, and Harrison, 2007.「医学生物学研究におけるマウス」（James G. Fox 編;米国実験動物医学シリーズ、エルゼビア、アムステルダム、ボストン）図 20-3 より引用。）

成熟個体：3-6 か月齢

加齢にともなう変化を調べるために、成熟個体群を基準群（対照群）として使用した。なぜなら、成熟個体は、発達段階はすでに過ぎているものの、老齢の影響をまだ受けていないからである。成熟マウス個体は、少なくとも 3 か月齢でなければならない。その理由は、およそ 35 日齢ころに性成熟に達するが、その後、3 か月齢ころまでは、急速な成長がつづくからである。成熟個体の上限月齢は、およそ 6 か月齢である。マウスは、この月齢（6 か月齢）を過ぎると、加齢性変化を示すことが予測される。たとえば、一般的に、マウスは 6 か月齢から 8 か月齢ころに一腹の産子数が減少してくるので、繁殖コロニーから退役させられる。バイオマーカー（生物指標化合物）によっては、6 か月齢以降も長いあいだにわたって安定的に存在するものもある。そのようなことを考慮すると、6

か月齢以上のマウスを成熟個体群に含めることが可能なのかもしれない。そのようなバイオマーカーの生物学的変化やシステムなどを調べることによって、6 か月齢以上のマウスを成熟個体に含めるか否かを決定することができるであろう。

中年個体：10-14 か月齢

中年個体群においては、一部の加齢バイオマーカーにおいては老齢変化がみられる場合もあるが、すべての加齢バイオマーカーにおいて老齢変化がみられるわけではない。中年個体群を使用することによって、加齢性の変化が進行性であるか否か、あるいは加齢性の変化が老齢になって初めてみられるのか否かを決定することができるようになる。マウスを中年個体群に含めるためには、少なくとも 10 か月齢でなければならない。中年個体群の上限月齢は、およそ 14-15 か月齢である。この月齢（14-15 か月齢）になると、大部分のバイオマーカーが変化していく。

老年個体：18-24 か月齢（系統によってはそれ以上の月齢）

老年個体群においては、すべての動物において、そしてほとんどすべてのバイオマーカーにおいて、老齢変化が検出される。老年個体群のマウスは、少なくとも 18 か月齢でなければならない。C57BL/6J マウスならびに他の多くの近交系マウスに関して、老年個体群の上限は、およそ 24 か月齢である。しかし、この上限の月齢は、各系統に特異的な疾病の発現時期による。そのような系統特異的な疾病は、バイオマーカーに影響をおよぼし、その結果、誤解を招くような実験結果を生み出すことがある。データを正確に解釈するためには、齢が進むにつれて、剖検や病理学的評価が必須になる。

老齢マウスを用いた研究のタイプ

雌雄の老齢マウスコホートまたはそれらのマウスの器官や組織を入手してすぐに研究に使用することは、研究室の資源の節約につながることが期待される。すなわち、1 日当たりの飼育匹数を増大させ、実験結果を得るための時間を短縮させ、さらに、不測の日和見感染や不規則な飼育によって生じる健康上のアウトカムによってひき起こされるマウスの消失のリスクを軽減することができるのである。

雌雄両性のマウスを入手することができるということは、研究は雌雄両性を使用して実施すべきであるという、米国国立保健研究所（NIH）の方針を支持するものである。米国連邦規制当局および企業による「最善の実践」においては、人間における反応を予測するためには、雌雄両性のデータが必要であることを規定していることに注意されたい（Clayton and Collins 2014; Bolon et al. 2010）。

このように、新たな資源（老齢マウス）がさらに入手しやすくなったので、さまざまな背景の老齢マウスを使用した研究分野を大まかにリストアップすることは有用であろう。老齢 C57BL/6J マウス使用した研究分野を以下に示すが、かならずしもここに示す分野がすべてではない。

- マウスの寿命や健康寿命に関する基礎生物学
- 認知、行動、ならびに睡眠
- 骨密度、骨粗しょう症、骨減少症
- 筋肉の量、サルコペニア（筋肉減弱症）
- 代謝
- 身体組成、飼料、運動
- 心血管疾患
- 生殖に関する生物学
- 免疫機能および創傷治癒の加齢性変化
- 加齢性難聴

さらに広範囲に及ぶ研究分野を記載することは、本論文の目的とする範囲を越えている。加齢に関する生物学における研究費の申請については、研究者は以下の資料を参考にしていただきたい。

The National Institute on Aging
https://www.nia.nih.gov/
American Federation for Aging Research
https://www.afar.org/research/funding/

加齢にともなう「正常な」表現型を明確にするための資料

ある特定の系統の表現型に関して、ジャクソン研究所（JAX®）の科学技術スタッフがきわめてよく受ける質問には次のようなものもある：

「『正常』とは何でしょうか？」

実験結果が異常であるか否かを判断するためには、何が正常であるかを知らなければならない。何が正常であるかを知るための最善の方法は、適切な人に尋ねること、もしくは適切な資料を利用すること、または当該実験に適切な対照群を含めることである。適切な対照群とは、同時期に生まれた同腹子や同じ繁殖コロニーの対照動物である。そのような対照動物は、当該研究にかかわる突然変異を起こしていないし、またなにも処置を受けていないからである。あらゆる加齢研究において、必須の最善の実践は、資格と経験を有するスタッフが病理学的評価をおこなうことである。このことは、いくら強調しても強調しすぎることはない（Ward 2002; Schofield et al. 2009; Treuting et al. 2016; Ladiges et al. 2013）。老齢マウスを使用する実験を計画したり、実施したり、あるいは実験結果を評価したりする際に、病理学の専門家がいないと、誤った結論が導かれる。このことは、インパクトファクターの高い学術雑誌においてさえみられる誤りである（Ward, Schofield, and Sundberg 2017）。加齢研究においては、適切な病理学専門家の支援を受けることによって、人間への橋渡し効率、研究の正確性、ならびに研究の再現性を最大化させることができるのである（Brayton, Treuting, and Ward 2012; Bolon et al. 2008; Bronson and Lipman 1993）。

3-4 か月齢の雌雄 C57BL/6J マウスは、文献「比較解剖学・比較組織学：マウスとヒトのアトラス」（Treuting, Dintzis, et al. 2012）のなかで基準系統となっている。すべての器官系の正常な肉眼所見および組織学的所見、ならびに表現型解析や解剖図のような特別なトピックなども掲載されている。さらに、それぞれの章には、参考文献リストも掲載されている。マウス専門の獣医病理学者たちは、ときおり、総説や資料のリストを公表している（Sellers 2017, 2012; Bolon et al. 2012; Sundberg, Ward, and Schofield 2009; Barthold 2002; Sellers et al. 2012; Sellers and Ward 2012; Treuting, Clifford, et al. 2012）。このような資料は、初めてマウスを使った研究をおこなう人たち、あるいは継続教育を求めている経験のあるマウス研究者たちにとってきわめて有用な資料となるであろう。

その他の「正常な」表現型のデータに関する資料としてきわめて有用なものに、「マウス・フェノーム・データベース（The Mouse Phenome Database）」（http://phenome.jax.org/）がある。このデータベースは、共同作業で作成されたものであり、さまざまなマウス系統に関して、標準的な測定データが集成されている（Maddatu et al. 2012）。さまざまなマウス系統のなかで、C57BL/6J 系統のデータセットが最も多く使われている。ジャクソン研究所ネイサン・ショック（Nathan Shock）加齢基礎生物学中核的研究拠点もまた、加齢に特徴的な表現型に関するいくつかのデータセットを「マウス・フェノーム・データベース」に寄託している。その（ジャクソン研究所の）目的とするところは、加齢現象の遺伝学的解析を促進し、寿命を調節している遺伝子座を発見し、寿命と加齢性疾患感受性との重要な関係を解き明かし、そしてマウスとヒトのあいだにおいて、寿命と加齢に特徴的な表現型に影響をおよぼす共通の遺伝子座を同定することなのである（Bogue et al. 2016）。このデータベースには、**図 2** に C57BL/6J マウスの例が示されているように、さまざまな系統の寿命に関するデータセットが生存曲線とともに掲載されている。このデータベースには、「Yuan2」（Yuan et al. 2007; MPD: Yuan2）とよばれる関連データセットも掲載されている。

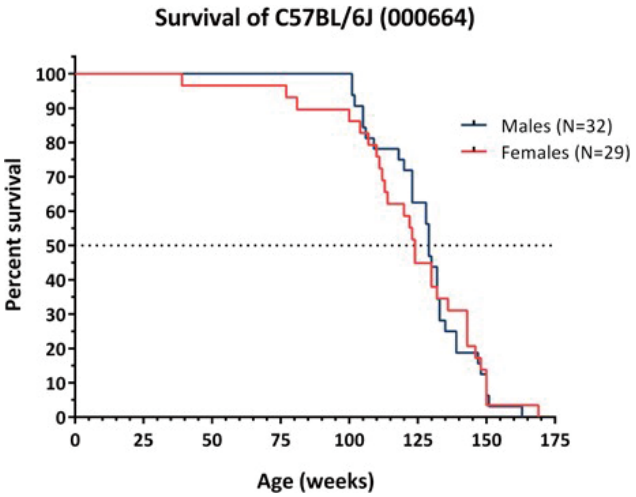


図 2
C57BL/6J マウスの生存曲線。データは、「マウス・フェノーム・データベース」（Yuan et al. 2007）にて閲覧することができる。ジャクソン研究所ネイサン・ショック（Nathan Shock）加齢研究センターのデータによる。

「マウス・ゲノム・インフォマティクス」（Mouse Genome Informatics: MGI）（www.informatics.jax.org）は、マウスの研究を促進するために、統合的な遺伝学的、ゲノム科学的、ならびに生物学的データを 25 年以上にわたって提供してきた（Eppig et al. 2017）。「マウス・ゲノム・インフォマティクス」は、中央集中型の資料であり、最新の遺伝子名ならびに正式なマウス系統名が記載されている。最新の遺伝子名や正式なマウス系統名は、きわめて重要である。なぜなら、「正式なマウス系統名を使用しないことによって、混乱や誤りがひき起こされることがあり、場合によっては、再現性のない科学の原因になるからである。」データを共有し、実験結果のメタ解析をおこなうことが科学研究においてきわめて重要なアプローチになっている現代の科学においては、最新の遺伝子名や正式なマウス系統名は、きわめて重要なのである（Sundberg and Schofield 2010）。

その他の「正常な」データは、症例報告（珍しい / 異常な臨床所見）や調査データのなかにおいて、しばしば見ることができる。多くの場合、症例報告においては、対照データとして、正常な基準値の範囲が示されている。たとえば、次章においては、老齢 C57BL/6J マウスにおいてよく見られる健康上の問題が記載されている。ただし、そのような「正常な基準値の範囲」は、単なる指標としてのみ利用すべきである。「正常」を決定するための理想的な対照動物は、同一の飼育室において飼育されている同性かつ同週齢 / 同月齢の同腹子である。そのような対照動物を使用することによって、研究者は、実験処置による効果と環境因子が表現型におよぼす影響によってひき起こされる障害とを区別することができるのである。

環境因子は、「正常」マウスにおいて、表現型を変化させる原因になることがよくあるが、そのことは、かならずしも正当に評価されていない。このことは、本論文の最終章において考察する。したがって、研究者は、それぞれの研究施設において、さまざまな実験パラダイムがどのように実行されているかを理解し、そして実験結果を「ARRIVE（Animal Research: Reporting *In Vivo* Experiments）ガイドライン（動物実験 : *In Vivo* 実験の報告ガイドライン）」に従って報告することが重要なのである。「ARRIVE ガイドライン」は、英国の 3Rs センター（National Centre for the Replacement，Refinement and Reduction of Animals in Research: NC3Rs）によって作成された。この「ARRIVE ガイドライン」は、たとえ学術雑誌の投稿規程に規定されていなくとも、学術分野においては、動物実験の結果の報告の完全性、正確性、ならびに透明性を確実なものにするための最善の実践として推奨することができる（Baker et al. 2014; Kilkenny et al. 2010）。

さらに、表現型データは、ジャクソン研究所の「老齢 B6」系統データシートに関するウェブサイト（www.jax.org/aged-b6）でも閲覧することができる。**図 3** に、老齢マウスの外観がいかに若齢マウスの外観と異なるかを示す。被毛は、加齢にともなって、薄くなり、そして灰色や茶褐色になることがある。さらに、部分的な脱毛が見られる場合がある。これは、自身または同種他個体による過剰な毛づくろいによるものであると考えられている。他個体による過剰な毛づくろいによる脱毛は、英語で「バーバリング（barbering）」とよばれている。バーバリングは、マウスにおける正常な社会的行動のひとつであるものの、ときには、それがきわめて広範囲に及び、著しく目立つ外観を呈することがある。バーバリングによって、鼻口部の触毛（洞毛）が抜けることもある。

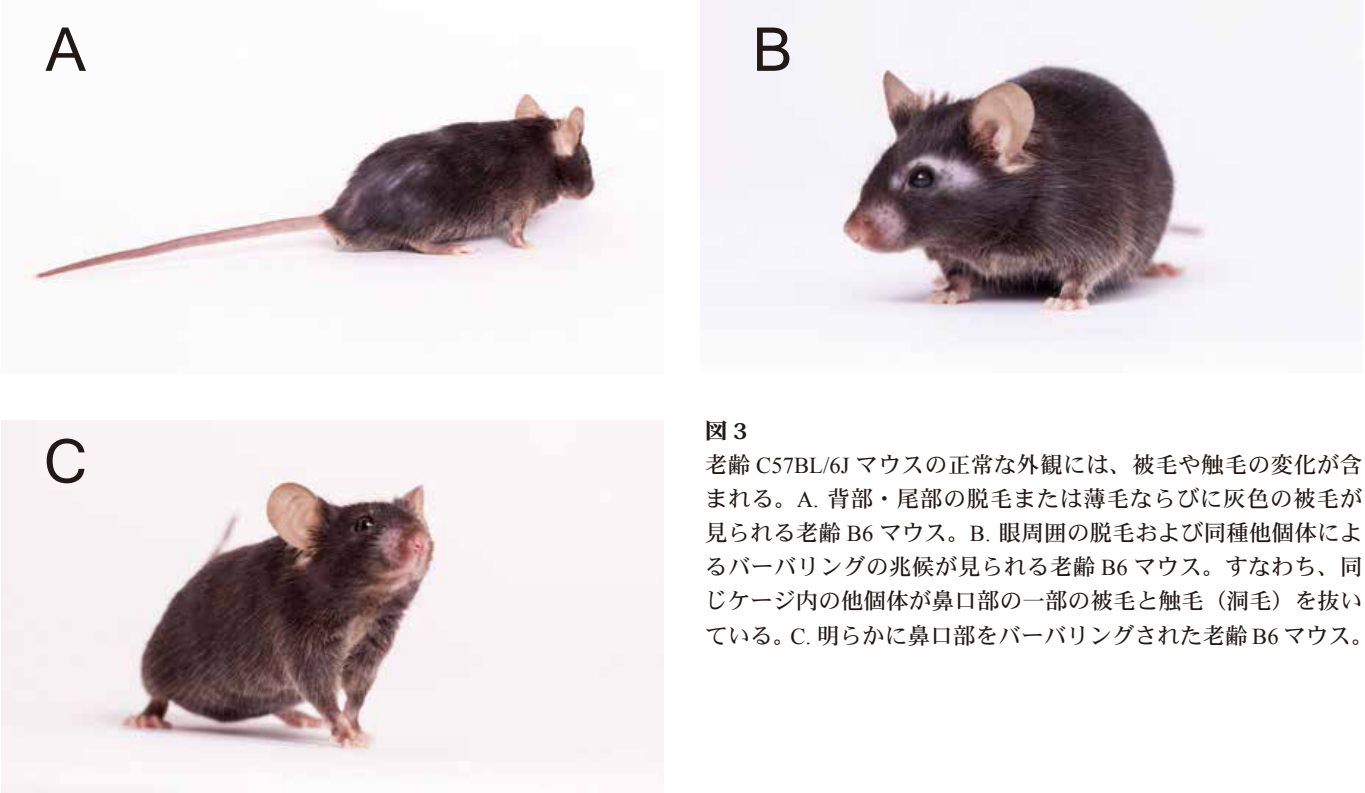


図 3
老齢 C57BL/6J マウスの正常な外観には、被毛や触毛の変化が含まれる。A. 背部・尾部の脱毛または薄毛ならびに灰色の被毛が見られる老齢 B6 マウス。B. 眼周囲の脱毛および同種他個体によるバーバリングの兆候が見られる老齢 B6 マウス。すなわち、同じケージ内の他個体が鼻口部の一部の被毛と触毛（洞毛）を抜いている。C. 明らかに鼻口部をバーバリングされた老齢 B6 マウス。

ジャクソン研究所において収集したさまざまなデータは、「表現型情報」（“Phenotype Information”）(www.jax.org/aged-b6) にて閲覧することができる。

現在おこなわれている品質管理調査のなかには、たとえば、次のパラメーターに関する測定値が含まれる。

- 臓器重量
- 血液学
- 骨ミネラル濃度：二重エネルギー X 線吸収測定法（DEXA；DXA）による
- 血清生化学プロファイル
- フローサイトメトリー解析

最新の JAX® のデータは、上記リンクからダウンロードすることができる。ここで再度注意しておきたい。異なる施設における異なる環境要因によって、表現型が変化することがあることを研究者は知っておかなければならない。このような表現型の変化については、本論文の最終章にさらに詳しく記載されている。

「正常な」表現型に関するデータが必要であるという理由のほかにも、マウスの表現型を解析するために使われるさまざまプロトコールや方法を知りたくなることもしばしばある。JAX® のウェブサイトやその他のいくつかのオンラインデータベースには、プロトコールも掲載されている。たとえば、「マウス・フェノーム・データベース（The Mouse Phenome Database）」（***http://phenome.jax.org/***）や「国際マウス表現型解析法標準スクリーン（The International Mouse Phenotyping Resource of Standardised Screens: IMPReSS）（***https://www.mousephenotype.org/impress***）などがある。

また文献にも、マウスの表現型解析法に関する資料が多数掲載されている。たとえば、加齢研究（Ackert-Bicknell et al. 2015）、剖検と病理組織学（Treuting and Snyder 2015; Schofield, Gruenberger, and Sundberg 2010; Schofield et al. 2012; Bolon et al. 2008）、あるいは加齢と病理学（Brayton, Treuting, and Ward 2012; Snyder, Ward, and Treuting 2016; Ward, Youssef, and Treuting 2016）などである。特定の研究のための系統的なアプローチに関する文献もときおり発表される。たとえば、皮膚（Silva, Kennedy, and Sundberg 2014）、もしくは乳腺、前立腺、または造血系器官の病理学に関する資料（Cardiff et al. 2000; Shappell et al. 2004; O’Connell et al. 2015）などである。行動解析のような特殊な研究に関する有用な総説（たとえば、Sukoff Rizzo and Silverman 2016 など）すべての文献解題を示すことは、本論文の範囲をはるかに越えている。本論文の読者におかれては、計画している研究に関する文献検索を徹底的におこない、そして最善の結果を確かなものにするために、当該研究に最も適した「マウス専門家」の助言を求めることを強く勧める。

C57BL/6J マウスにおいてよく見られる加齢にともなう健康状態

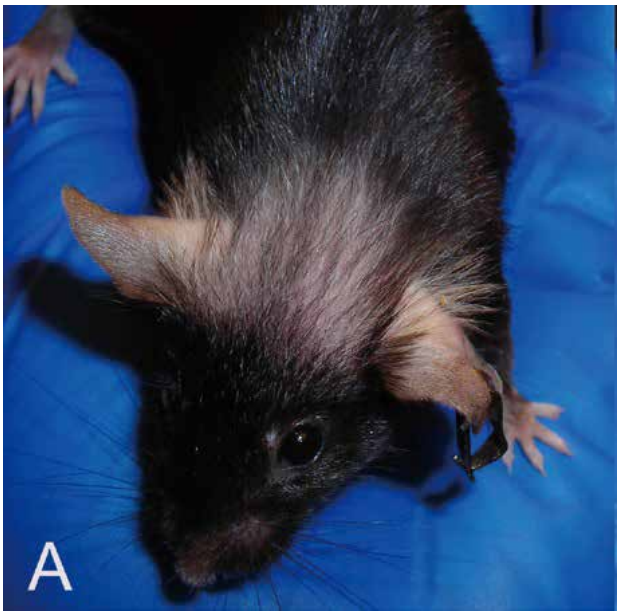
加齢研究を計画する際には、事前に、「終末期の決定」および人道的エンドポイントについて検討することが重要である。理想的には、エンドポイントは、苦痛を軽減し、寿命に関するデータにおよぼす影響を最小限にし、そして組織サンプルをタイムリーに採取することができるようにするものである（Brayton, Treuting, and Ward 2012）。動物の健康が危機的状態に陥る前に、動物実験委員会や獣医支援スタッフと協働することによって、実験者自身の苦悩をも軽減することができる。

安楽死処置を施す基準となる臨床兆候の例を以下に示す。以下の兆候は、24 時間以内に動物が死亡する目安であると考えられている。

1) 触れても反応しない
2) 触れると体が冷たい
3) 徐呼吸または呼吸困難
4) 背を丸める、被毛がけばだつ
5) 身体状態スコアの著しい低下（Brayton, Treuting, and Ward 2012; Ullman-Cullere and Foltz 1999）

ワシントン大学（UW）にて、老齢 C57BL/6J マウスを使用して、独立して実施された研究において、ワシントン大学動物実験施設で飼育されている老齢 B6J マウスコロニーでよく見られた臨床症状が示されている。この老齢マウスコロニーは、16-36 か月齢の雌雄 B6J マウスで構成されている。これらの老齢 B6J マウスにおいては、次の 4 つの臨床症状がよく見られた。1) 直腸脱、2) 脱毛および皮膚炎、3) 眼病変、4) 触知腫瘤（Pettan-Brewer and Treuting 2011）。よく見られる皮膚および眼の異常を**図 4** に示す。腫瘍性疾患に関する剖検および病理所見の調査データを**表 1** に示す（表に示すパーセントは、腫瘍性疾患をもつマウスのなかで占める割合である）。非腫瘍性疾患を**表 2** に示す（とくにことわりのないかぎり、表に示すパーセントは、非腫瘍性疾患をもつマウスのなかで占める割合である）。

老齢マウスを使った研究に慣れていない獣医スタッフは、老齢マウスにおいてどのような異常がよく見られるのかということに関する、何らかのオリエンテーションを受けるとよいであろう。なぜなら、老齢マウスにおいて異常が見られた場合に、ときおり、それらのマウスが「病気である」と報告されることがあるからだ。しかし、すべての異常がかならずしも、重篤な苦痛をひき起こしたり、命を脅かしたりするわけではない。事前に、獣医スタッフと協働して、予測される健康問題をどのように管理するかについて計画を立てておくことが肝要である。



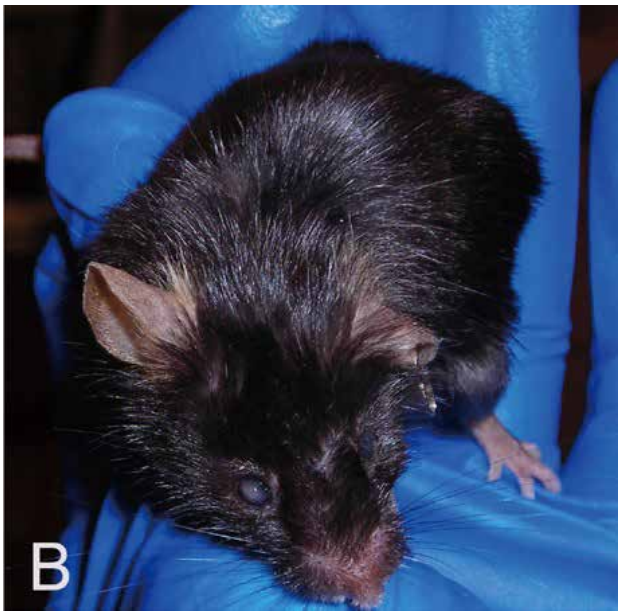


図 4
老齢 C57BL/6J マウスにおいてよく見られる皮膚および眼の異常。A. 臨床的に正常な 28 か月齢の雌 B6 マウス。比較的健康であり、軽度な禿頭（とくとう）が見られる。眼は正常であり、被毛はよく毛づくろいがされている。B. 28 か月齢の雌 B6 マウス。毛づくろいが適切になされていない。背を丸めており、角膜は混濁している。鼻口部が伸びているように見えることと写真 A のマウスにくらべて痩せていることに注意されたい。後に、このマウスは下垂体腺がんをもっていると診断された。C. 中等度の斑状脱毛。齢不詳の B6 マウス（Pettan-Brewer and Treuting 2011 より許可を得て転載）。

NEOPLASTIC DISEASES	LOCATION	% OF MICE WITH
Fibrosarcoma	Uterus, skin, perirenal, ear	4
Hemangioma	Spleen	1
Hemangiosarcoma	Spleen, uterus, ovary, liver, skin	4
Hematopoietic neoplasia (Malignant lymphoma or Histiocytic sarcoma)	Systemic	67
Hepatic adenoma	Liver	1
Leiomyosarcoma	Seminal vesicle, colon	3
Malignant Pheochromocytoma	Adrenal	1
Osteosarcoma	Vertebra	1
Ovarian granulosa cell tumor	Ovary	1
Pituitary adenocarcinoma	Pituitary	1
Pituitary adenoma	Pituitary	6
Pulmonary adenocarcinoma	Lung	3
Pulmonary adenoma	Lung	1
Squamous cell carcinoma	Skin	1
Squamous papilloma	Stomach	3
Testicular interstitial cell adenoma	Testicle	1

注：臨床データ、剖検、ならびに組織学的所見の遡及的検討結果を表にした。表に示すパーセントは、疾患をもつマウスのなかで占める割合である（n=72；雄 =26、雌 =46）。齢の範囲は、16-36 か月齢である。

表 1
ワシントン大学の老齢 C57BL/6J マウスで見られた腫瘍性疾患に関する調査データ（ジャクソン研究所のデータではない）。表に示すパーセントは、腫瘍性疾患をもつマウスのなかで占める割合であり、コロニー内のすべてのマウスのなかで占める割合ではない（Pettan-Brewer and Treuting 2011 より許可を得て転載）。

NON-NEOPLASTIC DISEASES	LOCATION	% OF MICE WITH
Acidophilic macrophage pneumonia	Lungs	13
Amyloid, glomerular	Kidney	41
Amyloid, intestinal	Small intestine	14
Biliary hyperplasia	Liver	3
Cataracts or cornea opacity	Eyes	30
Chronic infarct	Kidney	4
Cystic endometrial hyperplasia	Uterus	14
Heart lesions [a]	Heart	97
Hepatic cysts	Liver	3
Hydronephrosis [b]	Kidney	19
Nephropathy	Kidney	100
Ovarian atrophy	Ovary	6
Ovarian cysts	Ovary	3
Polyarteritis	Systemic arteries	10
Preputial cystic adenitis	Preputial glands	3
Rectal prolapse [b]	Rectum	19[c]
Seminal vesiculitis, cystic degeneration	Seminal vesicles	17
Skin lesions [b]	Skin	17
Systemic antigenic stimulation	Most major organs	60
Testicular degeneration	Testes	19
Ulcerative keratitis	Eyes	13

注：臨床データ、剖検、ならびに組織学的所見の遡及的検討結果を表にした。表に示すパーセントは、疾患をもつマウスのなかで占める割合である（n=72；雄 =26、雌 =46）。疾患の重篤度（軽度～重度）は考慮していない。齢の範囲は、16-36 か月齢である。

a 心肥大、心筋ミオパチー、動脈硬化症、弁障害、ならびにアミロイドーシスを含む
b ケージ内または剖検時において診断
c コロニーすべての動物のなかで占める割合、n=711
d 皮膚炎および脱毛を含む

表 2.
ワシントン大学の老齢 C57BL/6J マウスで見られた非腫瘍性疾患に関する調査データ（ジャクソン研究所のデータではない）。表に示すパーセントは、とくにことわりのないかぎり、非腫瘍性疾患をもつマウスのなかで占める割合である（Pettan-Brewer and Treuting 2011 より許可を得て転載）。

Pettan-Brewer と Treuting は、加齢にともなう低下、脆弱、ならびに慢性疾患による痛みに関する固有の福祉的課題を取り扱うためのアプローチについて記載している。

> **「加齢研究プログラムを効果的に遂行するためには、研究者、飼育管理者、獣医スタッフ、ならびに動物実験委員会メンバーの協力および教育が必要である。老齢マウスを人道的に維持し、非致死的疾患による過度の抑圧を防ぐためには、このような共同努力が必要なのである。このような教育のなかには、臨床的に、そして剖検や病理組織学的検査において、老齢マウスがどのような状態を示すのかについてよく理解することなども含まれる。このような基本知識は、人道的エンドポイントを定めたり、健康寿命を同定したり、あるいは死因や介入の効果などを解明したりする際にきわめて重要である。本論文（訳注：Pettan-Brewer と Treuting 2011 の論文を指す）の目的とするところは、臨床所見や病理学的評価を示すことにより、加齢にともなうマウスの疾患や障害のパターンを研究者に紹介することである（Pettan-Brewer and Treuting 2011）。」**

ワシントン大学の老齢 C57BL/6J マウスにおける慢性疾患に関連してよく見られる組織病変を**図 5** に示す。徹底的に組織学的検査をおこなうことによって、予想より多くの（ときには、はるかに多くの！）無症候性疾患や肉眼所見では見つからない疾患がしばしば見つかる。本論文の読者におかれては、ワシントン大学の老齢 C57BL/6J マウスコロニーにおいて報告された、これら 4 つの臨床所見（訳注：「1) 直腸脱、2) 脱毛および皮膚炎、3) 眼病変、4) 触知腫瘤」を指している）に関しては、Pettan-Brewer と Treuting の原著論文を読んで、さまざまな病因論についてさらに深く考察していただきたい。

ジャクソン研究所の老齢マウスにおいて観察された病変は、かならずしもワシントン大学の老齢マウスにおいて観察された病変と同じではないことに注意されたい。その理由はおそらく、JAX® の老齢マウスコロニーは、平均すると、ワシントン大学のコホートにくらべて、相対的に齢が若いこと、そしてそれぞれの健康状態が異なることによるのであろう。ジャクソン研究所の老齢マウスコロニーにおいては、潰瘍性皮膚炎および水腎症がときおり見られた。また頻度は低いものの、好酸性マクロファージ性肺炎（AMP）、多発性動脈炎、そして（きわめて頻度は低いものの）リンパ腫も見られた。これらの相違は、異なる表現型や病理所見は、齢の違い、コホート内の性の偏り、異なる環境要因、あるいは異なる実験履歴等に応じてひき起こされる可能性を強く示している。

C57BL/6 系統マウス（かならずしも「J」亜系統にかぎらない）を長期間にわたって使用する研究においてよく見られる病理所見には、次のような所見が含まれる：腎症、糸球体腎炎、好酸性マクロファージ性肺炎（AMP）、膿瘍、潰瘍性皮膚炎、心筋症、脂肪肝、リンパ結節、精巣萎縮、卵巣萎縮、卵巣嚢胞、下垂体嚢胞、副腎色素沈着、あるいはリンパ腫のような造血系腫瘍などである（Brayton, Treuting, and Ward 2012）。その他、一般的に老齢マウス（C57BL/6J 系統だけではなく、他の多くの近交系マウス）において偶発的に観察される病理学的異常所見を表 3 に示す。ほかにも、研究や診断病理学に役立つ資料が多数ある。それらの資料には、C57BL/6 マウスならびにその他の系統の生涯にわたってよく見られる自然発生病変が記載されている（Barthold 2002; Sundberg et al. 2016; Begley et al. 2012; Brayton 2007; Ward, Youssef, and Treuting 2016; Ward 2000; Barthold, Percy, and Griffey 2016）。

老齢マウスおよびその健康状態に関する要点をまとめると、実験処置の有無にかかわらず、背景となる病気が発生することが予測され、そして長い期間をとおして、病変によって死亡する個体もあるということである。老齢マウスを使った動物実験を計画する際には、次の項目について考慮し、対処することが必要である。

> **老齢マウスを使う研究者ならびにそのような研究者を支援する獣医スタッフ / 施設スタッフは、マウスの加齢にともなう正常な続発症として、複数の病理学的変化が起こることを予測していなければならない。**
>
> **事前に、「終末期の決定」および人道的エンドポイントについて検討し、明確なガイドラインを定めておくことが重要である。**
>
> **実験群および対照群の動物匹数は、ロバスト（頑強）であり、かつバッファー（緩衝）を有するものでなければならない。たとえ、数匹のマウスが実験群や対照群から取り除かれたとしても、統計的に有意な匹数でなければならない（すなわち、実験モデルや環境によって、検出力分析（パワーアナリシス）にもとづいて得られた必要最小限の有意な匹数よりも 10-20% もしくはそれ以上の匹数のマウスを含めることを考慮しなければならない）。**
>
> **加齢にともなう病理学的表現型は、環境要因によって変化することがある（次章参照）。**

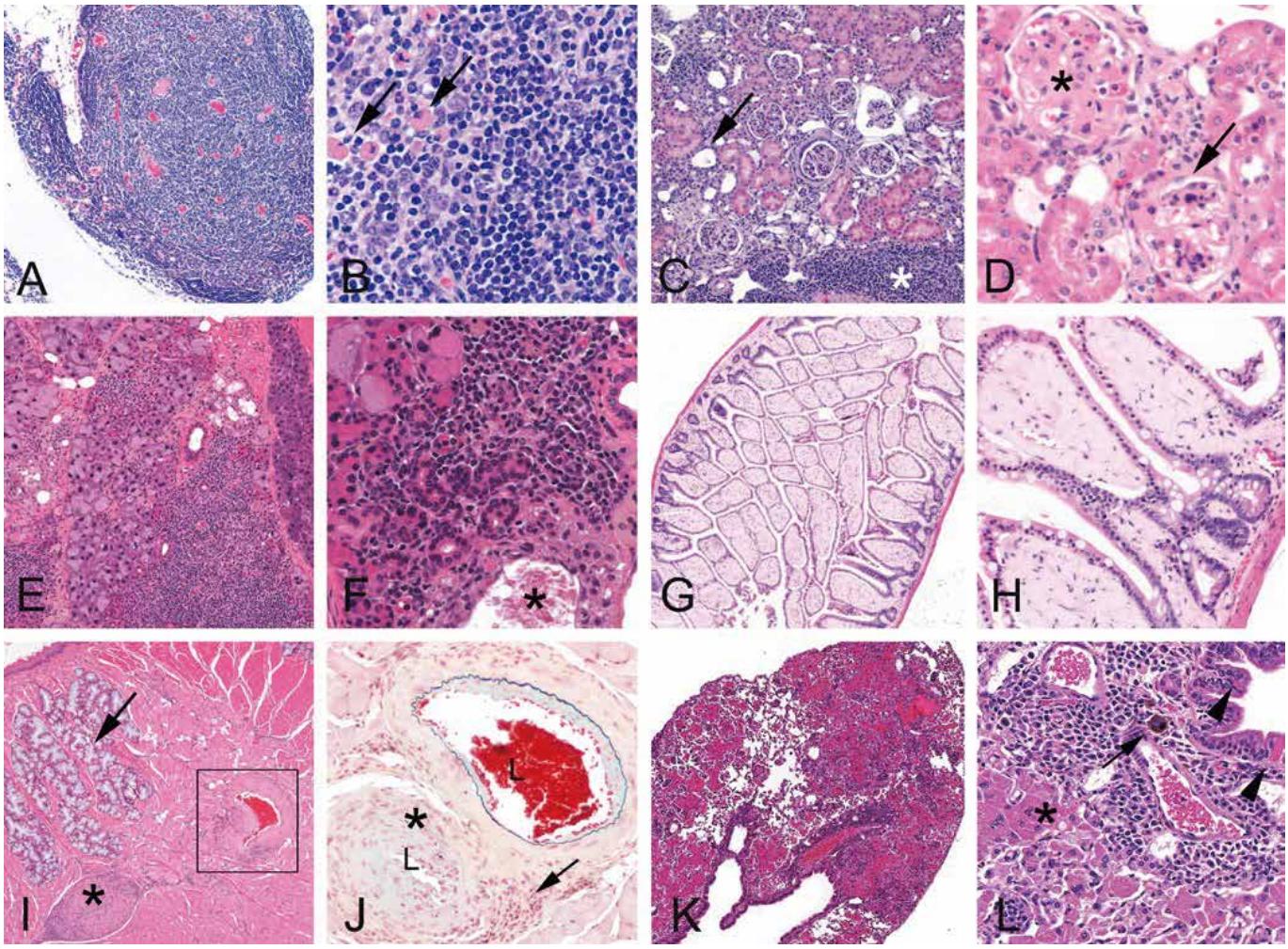


図 5

ワシントン大学の 16-36 か月齢の C57BL/6J マウスにおいて見られた無症候性の全身性慢性炎症に関連した障害の組織所見。A. 腸間膜の肥厚性乳斑（milky spot）。B. A の高倍率写真。乳斑には、大型リンパ球、小型リンパ球、形質細胞、ならびにモット（Mott）細胞（矢印）が見られる。C. 慢性腎障害の低倍率像。間質のリンパ球集簇（＊）、尿細管の拡張（矢印）、尿細管の変性、再生、壊死、ならびに膜性糸球体腎症が見られる。D. メサンギウムマトリックスの肥厚（＊）、糸球体周囲線維症（矢印）は、膜性糸球体腎症の特徴である。また、糸球体アミロイドーシスも見られるようである。E. 眼窩外涙腺を含むさまざまな腺において慢性炎症が見られる。F. E の高倍率写真。リンパ形質細胞性炎症によって、腺構造が破壊されている。腺管が拡張（＊）していることに注意。G. 小腸絨毛におけるアミロイド沈着。H. G の高倍率写真。粘膜固有層内の薄いピンク色の均質な細胞外物質（アミロイド）によって絨毛が広がっている。I. 舌根部の横断面。多発性結節性動脈炎が見られる（四角および＊）。舌下腺を示す（矢印）。J. 写真 I の舌動脈のモバットペンタクローム（Movat's pentachrome）染色像。障害を受けた部分（＊）では、弾性板（細い黒線）を欠いており、平滑筋細胞によって中膜は肥厚している。血管周囲の軽度ないし中等度の慢性炎症細胞（矢印）および管腔（L）を示す。内耳または中耳付近における同様な増殖性壊死性動脈炎によって、神経症状がひき起こされることがある（詳細については、原著を参照されたい）。K. 好酸性マクロファージ性肺炎（acidophilic macrophage pneumonia: AMP）によって重篤な症状を示す肺の低倍率像。L. AMP の高倍率像においては、組織球内結晶質（＊）ならびに血管周囲および細気管支周囲の密なリンパ形質細胞性炎症が見られる。リンパ形質細胞性炎症は、重篤な症例においてしばしば認められる。ヘモジデロファージ（矢印）およびヒアリン化気道上皮（矢印の頭）を示す（Pettan-Brewer and Treuting 2011 より許可を得て転載）。

BODY SYSTEM	CONDITION
Ocular	Cataracts Corneal ulceration Chronic keratitis Harderian gland adenoma
Central nervous system	Cerebral mineralization, lipofuscin accumulation
Skin and subcutis	Alopecia Mild dermatitis
Reproductive	Seminal vesicle, coagulating gland, and preputial gland dilation Testicular degeneration/atrophy Cystic endometrial hyperplasia Uterine polyps Ovarian atrophy Ovarian cysts
Endocrine	Thyroid cysts Adrenal gland subcapsular spindle cell hyperplasia
Hepatic	Hepatocyte karyomegaly and cytomegaly Biliary hyperplasia Hepatic cysts Mild hyalinosis gall bladder epithelium
Cardiac	Endo-/myo-/epicardial mineralization
Respiratory	Mild hyalinosis respiratory epithelium Mild alveolar macrophage accumulation
Gastrointestinal	Mild hyalinosis gastrointestinal epithelium Mild rectal acute prolapse

表 3
老齢齧歯類における良性の変性疾患および炎症性疾患の例。この疾患リストは、C57BL/6 マウスのみのデータではない（Snyder, Ward, and Treuting 2016）。

再現性に影響をおよぼす実験の要因

実験の再現性は、きわめて重要な懸念事項になってきた。なぜなら、再現性のない実験は、科学に対する一般市民の信用をそこなうものであり、また貴重な研究資源を無駄にし、さらに人間の健康を増進するのに必要な知識の獲得を遅らせるからである（Freedman, Cockburn, and Simcoe 2015; Baker 2016; 'Reality check on reproducibility' 2016）。現在、研究において起こっている「再現性の危機」は、動物実験の報告のための「ARRIVE ガイドライン」の必要性や価値をあらためて明確に示している（Kilkenny et al. 2010）。科学界にとっては、系統的かつ標準化された正式な命名法ならびに明確に定義されたプロトコールや評価システムを使用することに関する合意に達することが最も重要である。このことは、大きな資源や労働力を要する、寿命や健康寿命の研究においては、とくに重要である（Treuting et al. 2016; Brayton, Treuting, and Ward 2012; Scudamore et al. 2016）。

すでに述べたように、加齢研究（およびその他の研究）において、環境要因は、表現型を変化させる可能性のきわめて高い要因である。とくに飼料は、カロリー制限が疾病や加齢にともなう表現型を減少させることが示されていることから、大きな影響をおよぼす。また、動物の取り扱い、飼育密度、あるいは健康状態も再現性に影響をおよぼす（Treuting, Clifford, et al. 2012; Sellers 2012; Brayton, Treuting, and Ward 2012）。**表 4** には、それぞれの環境状態がどのように特定のパラメーターに影響をおよぼすかが示されている。それぞれの項目に関する参考文献については、原著を参照していただきたい（Brayton, Treuting, and Ward 2012）。

EXPERIMENTAL CONDITION OR VARIABLE	AFFECTED PARAMETERS
Diet-Additives: Fendbendabzole, vitamins	Tumors
Diet-Additives: Trimethoprim-sulfamethoxazole	Thyroid function
Diet-Fat/calories	Mammary tumors
Diet-Fat/calories	Atherosclerosis
Diet-Fat/calories	Leukemia
Diet-Fat/calories	Immune responses, bone loss
Diet-Fat + supplement	Alzheimer pathology
Diet restriction	Longevity, tumors, lesion burden
Diet type-Purified AIN-76A vs natural ingredient diet (NIH-07)	Tumors, body weight, etc
Diet type-NIH-07, NTP-2000	Tumors, body weight, survival
Diet type-Hardness, autoclaving	Tumors, body weight, survival
Enrichment	Body weights, organ weights, hematology
Enrichment	Amyloid
Housing-Cage type: suspended, shoebox	Survival
Housing-Bedding	Cancer, drug metabolism
Housing-Bedding or cage type	Urologic syndrome, survival
Housing-Density/grouping	Body composition
Housing-Density/grouping	Cancer and/or chemotherapy response
Housing-Density/grouping and pathogen status	Amyloidosis
Implant-Ear tag	Squamous cell carcinoma
Implant-Transponders	Tumors, proliferative lesions
Infectious agents	Longevity, phenotypes, pathology
Light cycle	Tumor growth
Temperature	Immune function, tumor growth, toxicity

表 4
長期実験において、表現型や実験結果に影響をおよぼした実験変数の例。それぞれの研究に関する参考文献については、原著を参照していただきたい（Brayton, Treuting, and Ward 2012; PMID: 22215684）。

どのような研究においても、いつ、どのようにしてデータを収集するかについて多くの決定をしなければならない。たとえば、いつ採血するか、事前に動物を絶食させるか、採血管の中にどのような抗凝固剤を入れるか、というような「小さな」決定が積もって、最終的に研究のあいだになんらかの変動をもたらすことがある（Treuting, Dintzis, et al. 2012）。再現性を向上させるためには、環境要因を含む実験方法を充分に記載することが肝要である。とくに環境要因は、表現型を変化させることがある。病理学的評価において、誤った（そして再現性のない！）結論を導く可能性のある、明らかに欠陥のある実践例が、最も権威のある学術雑誌においてさえ、報告されている（Ward, Schofield, and Sundberg 2017）。「ARRIVE ガイドライン」には、実験群に必要な基本情報、ならびに重要な飼育管理パラメーターおよび住居パラメーターの概略が示されている。しかしながら、病理学的研究に関しては、研究者は、「ARRIVE ガイドライン」の重要な敷衍情報を参照する必要がある。すなわち、「実験病理学データの公表のための最小限の情報に関する推奨（Recommendations for Minimum Information for Publications of Experimental Pathology Data: MINPEPA）」である。MINPEPA は、再現性のある病理学データセットを立案、報告するためのチェックリストを提供するガイドラインである。MINPEPA には、形態学的研究、免疫組織化学的研究、ならびに in situ ハイブリダイゼーションをおこなう研究などが含まれている（Scudamore et al. 2016）。Schofield, Ward, and Sundberg は、次のことを強調している：

> **「科学界の中においては、これらの要因の認知度を上げる必要性がある。しかし、それと同じくらい重要なことは、これらのパラメーターを出版界と共有し普及させることである。「ARRIVE ガイドライン」は、ここで詳しく述べたすべてのパラメーターをカバーしている。それにもかかわらず、著者にこれらの情報を書くように充分に説得できていないし、また学術雑誌も投稿規程に明記していない。しかし、肝心なことは、研究者、学術雑誌、ならびに研究費提供機関がデータの公開と共有に関して確固たる方針をもつことである。とくに、研究費提供機関は、再現性を確かなものにするためには、多くの場合、費用が必要であることを認識しなければならない。そうすれば、われわれは、モデル生物の開発に投資することによって、研究費を効率よく利用することができ、その結果、さらに頑強な橋渡しパイプラインを構築することができるのである（Schofield, Ward, and Sundberg 2016）。」**

文献

Ackert-Bicknell, C. L., L. C. Anderson, S. Sheehan, W. G. Hill, B. Chang, G. A. Churchill, E. J. Chesler, R. Korstanje, and L. L. Peters.2015. ‘Aging Research Using Mouse Models’, Curr Protoc Mouse Biol, 5: 95-133. PMID: 26069080

Baker, D., K. Lidster, A. Sottomayor, and S. Amor. 2014. ‘Two years later: journals are not yet enforcing the ARRIVE guidelines on reporting standards for pre-clinical animal studies’, PLoS Biol, 12: e1001756. PMID: 24409096

Baker, M. 2016. ‘1,500 scientists lift the lid on reproducibility’, Nature, 533: 452-4. PMID: 27225100

Barthold, S. W. 2002. ‘”Muromics”: genomics from the perspective of the laboratory mouse’, Comp Med, 52: 206-23.PMID: 12102565

Barthold, Stephen W., Dean H. Percy, and Stephen M. Griffey. 2016. Pathology of laboratory rodents and rabbits (John Wiley & Sons, Inc.: Ames, Iowa).

Begley, D. A., D. M. Krupke, S. B. Neuhauser, J. E. Richardson, C. J. Bult, J. T. Eppig, and J. P. Sundberg. 2012. ‘The Mouse Tumor Biology Database (MTB): a central electronic resource for locating and integrating mouse tumor pathology data’, Vet Pathol, 49: 218-23. PMID: 21282667

Bogue, M. A., L. L. Peters, B. Paigen, R. Korstanje, R. Yuan, C. Ackert-Bicknell, S. C. Grubb, G. A. Churchill, and E. J. Chesler. 2016. ‘Accessing Data Resources in the Mouse Phenome Database for Genetic Analysis of Murine Life Span and Health Span’, J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 71: 170-7. PMID: 25533306

Bolon, B., C. Brayton, G. H. Cantor, D. F. Kusewitt, J. K. Loy, E. A. Sartin, T. R. Schoeb, R. S. Sellers, J. C. Schuh, and J. M. Ward.2008. 'Editorial: best pathology practices in research using genetically engineered mice', Vet Pathol, 45: 939-40. PMID: 18984800

Bolon, B., S. Couto, L. Fiette, and K. L. Perle. 2012. 'Internet and print resources to facilitate pathology analysis when phenotyping genetically engineered rodents', Vet Pathol, 49: 224-35. PMID: 21825311

Brayton, C. 2007. 'The mouse in biomedical research.' in James G. Fox (ed.), American College of Laboratory Animal Medicine series (Elsevier, AP: Amsterdam ; Boston).

Brayton, C. F., P. M. Treuting, and J. M. Ward. 2012. 'Pathobiology of aging mice and GEM: background strains and experimental design', Vet Pathol, 49: 85-105. PMID: 22215684

Bronson, R. T., and R. D. Lipman. 1993. 'FRAR course on laboratory approaches to aging. The role of pathology in rodent experimental gerontology', Aging (Milano), 5: 253-7. PMID: 8297928

Cardiff, R. D., M. R. Anver, B. A. Gusterson, L. Hennighausen, R. A. Jensen, M. J. Merino, S. Rehm, J. Russo, F. A. Tavassoli, L. M. Wakefield, J. M. Ward, and J. E. Green. 2000. 'The mammary pathology of genetically engineered mice: the consensus report and recommendations from the Annapolis meeting', Oncogene, 19: 968-88. PMID: 10713680

Eppig, J. T., C. L. Smith, J. A. Blake, M. Ringwald, J. A. Kadin, J. E. Richardson, and C. J. Bult. 2017. 'Mouse Genome Informatics (MGI): Resources for Mining Mouse Genetic, Genomic, and Biological Data in Support of Primary and Translational Research', Methods Mol Biol, 1488: 47-73. PMID: 27933520

Flurkey, K., J. M. Currer, and D. E. Harrison. 2007. 'The mouse in biomedical research.' in James G. Fox (ed.), American College of Laboratory Animal Medicine series (Elsevier, AP: Amsterdam ; Boston).

Freedman, L. P., I. M. Cockburn, and T. S. Simcoe. 2015. 'The Economics of Reproducibility in Preclinical Research', PLoS Biol, 13: e1002165. PMID: 26057340

Kilkenny, C., W. Browne, I. C. Cuthill, M. Emerson, D. G. Altman, and N. C3Rs Reporting Guidelines Working Group. 2010. 'Animal research: reporting in vivo experiments: the ARRIVE guidelines', Br J Pharmacol, 160: 1577-9. PMID: 20649561

Ladiges, W., Y. Ikeno, D. Liggitt, and P. M. Treuting. 2013. 'Pathology is a critical aspect of preclinical aging studies', Pathobiol Aging Age Relat Dis, 3. PMID: 23970952

Maddatu, T. P., S. C. Grubb, C. J. Bult, and M. A. Bogue. 2012. 'Mouse Phenome Database (MPD)', Nucleic Acids Res, 40: D887-94.PMID: 22102583

O'Connell, K. E., A. M. Mikkola, A. M. Stepanek, A. Vernet, C. D. Hall, C. C. Sun, E. Yildirim, J. F. Staropoli, J. T. Lee, and D. E. Brown. 2015. 'Practical murine hematopathology: a comparative review and implications for research', Comp Med, 65: 96- 113. PMID: 25926395

Pettan-Brewer, C., and P. M. Treuting. 2011. 'Practical pathology of aging mice', Pathobiol Aging Age Relat Dis, 1. PMID: 22953032

'Reality check on reproducibility'. 2016. Nature, 533: 437. PMID: 27225078

Schofield, P. N., S. D. Brown, J. P. Sundberg, M. Arends, M. V. Warren, P. Dubus, M. Ellender, L. Fiette, B. Rozell, L. Quintanilla- Martinez, M. Raspa, J. Y. Song, M. van der Valk, and C. McKerlie. 2009. 'PRIME importance of pathology expertise', Nat Biotechnol, 27: 24-5. PMID: 19131991

Schofield, P. N., M. Gruenberger, and J. P. Sundberg. 2010. 'Pathbase and the MPATH ontology. Community resources for mouse histopathology', Vet Pathol, 47: 1016-20. PMID: 20587689

Schofield, P. N., P. Vogel, G. V. Gkoutos, and J. P. Sundberg. 2012. 'Exploring the elephant: histopathology in high-throughput phenotyping of mutant mice', Dis Model Mech, 5: 19-25. PMID: 22028326

Schofield, P. N., J. M. Ward, and J. P. Sundberg. 2016. 'Show and tell: disclosure and data sharing in experimental pathology', Dis Model Mech, 9: 601-5. PMID: 27483498

Scudamore, C. L., E. J. Soilleux, N. A. Karp, K. Smith, R. Poulsom, C. S. Herrington, M. J. Day, C. F. Brayton, B. Bolon, B. Whitelaw,E. S. White, J. I. Everitt, and M. J. Arends. 2016. 'Recommendations for minimum information for publication of experimental pathology data: MINPEPA guidelines', J Pathol, 238: 359-67. PMID: 26387837

Sellers, R. S. 2012. 'The gene or not the gene--that is the question: understanding the genetically engineered mouse phenotype', Vet Pathol, 49: 5-15. PMID: 21971987

Sellers, R. S. 2017. 'Translating Mouse Models', Toxicol Pathol, 45: 134-45. PMID: 27815489

Sellers, R. S., C. B. Clifford, P. M. Treuting, and C. Brayton. 2012. 'Immunological variation between inbred laboratory mouse strains: points to consider in phenotyping genetically immunomodified mice', Vet Pathol, 49: 32-43. PMID: 22135019

Sellers, R. S., and J. M. Ward. 2012. 'Toward a better understanding of mouse models of disease', Vet Pathol, 49: 4. PMID: 22215683

Shappell, S. B., G. V. Thomas, R. L. Roberts, R. Herbert, M. M. Ittmann, M. A. Rubin, P. A. Humphrey, J. P. Sundberg, N. Rozengurt,R. Barrios, J. M. Ward, and R. D. Cardiff. 2004. 'Prostate pathology of genetically engineered mice: definitions and classification. The consensus report from the Bar Harbor meeting of the Mouse Models of Human Cancer Consortium Prostate Pathology Committee', Cancer Res, 64: 2270-305. PMID: 15026373

Silva, K. A., V. E. Kennedy, and J. P. Sundberg. 2014. 'Systematic evaluation of skin and adnexa in mutant laboratory mice', Curr Protoc Mouse Biol, 4: 105-19. PMID: 25554736

Snyder, J. M., J. M. Ward, and P. M. Treuting. 2016. 'Cause-of-Death Analysis in Rodent Aging Studies', Vet Pathol, 53: 233-43.PMID: 26508696

Sukoff Rizzo, S. J., and J. L. Silverman. 2016. 'Methodological Considerations for Optimizing and Validating Behavioral Assays', Curr Protoc Mouse Biol, 6: 364-79. PMID: 27906464

Sundberg, J. P., A. Berndt, B. A. Sundberg, K. A. Silva, V. Kennedy, R. S. Smith, T. K. Cooper, and P. N. Schofield. 2016. 'Approaches to Investigating Complex Genetic Traits in a Large-Scale Inbred Mouse Aging Study', Vet Pathol, 53: 456-67. PMID: 26936752

Sundberg, J. P., and P. N. Schofield. 2010. 'Commentary: mouse genetic nomenclature. Standardization of strain, gene, and protein symbols', Vet Pathol, 47: 1100-4. PMID: 20685919

Sundberg, J. P., J. M. Ward, and P. Schofield. 2009. 'Where's the mouse info?', Vet Pathol, 46: 1241-4. PMID: 19605899

Treuting, P. M., C. B. Clifford, R. S. Sellers, and C. F. Brayton. 2012. 'Of mice and microflora: considerations for genetically□engineered mice', Vet Pathol, 49: 44-63. PMID: 22173977

Treuting, P. M., and J. M. Snyder. 2015. 'Mouse Necropsy', Curr Protoc Mouse Biol, 5: 223-33. PMID: 26331757

Treuting, P. M., J. M. Snyder, Y. Ikeno, P. N. Schofield, J. M. Ward, and J. P. Sundberg. 2016. 'The Vital Role of Pathology in Improving Reproducibility and Translational Relevance of Aging Studies in Rodents', Vet Pathol, 53: 244-9. PMID: 26792843

Treuting, Piper M., Suzanne M. Dintzis, Charles W. Frevert, H. Denny Liggitt, and Kathleen S. Montine. 2012. Comparative anatomy and histology : a mouse and human atlas (Elsevier/Academic Press: Amsterdam ; Boston).

Ullman-Cullere, M. H., and C. J. Foltz. 1999. 'Body condition scoring: a rapid and accurate method for assessing health status in mice', Lab Anim Sci, 49: 319-23. PMID: 10403450

Ward, J. M. 2002. 'Comment on the muromics "garden path"', Comp Med, 52: 302. PMID: 12211269

Ward, J. M., P. N. Schofield, and J. P. Sundberg. 2017. 'Reproducibility of histopathological findings in experimental pathology of the mouse: a sorry tail', Lab Anim (NY), 46: 146-51. PMID: 28328876

Ward, J. M., S. A. Youssef, and P. M. Treuting. 2016. 'Why Animals Die: An Introduction to the Pathology of Aging', Vet Pathol, 53: 229-32. PMID: 26936750

Ward, Jerrold Michael. 2000. Pathology of genetically engineered mice (Iowa State University Press: Ames).

Yuan R, Ackert-Bicknell C, Paigen B, Peters LL. 2007. Aging study: Lifespan and survival curves for 31 inbred strains of mice.MPD:Yuan2. Mouse Phenome Database web site, The Jackson Laboratory, Bar Harbor, Maine USA. http://phenome.jax.org [Cited 03 May, 2017]

JAX® Mice, Clinical & Research Services

The Jackson Laboratory
Bar Harbor, Maine | Farmington, Conn. | Sacramento, Calif.

jax.org/aged-b6
1-800-422-6423 (US, Canada & Puerto Rico)
1-207-288-5845 (from any location)

本件に関する連絡先：

日本チャールス・リバー（株）
マーケティング・ビジネスデベロップメント部 または
営業部までお願いします。

Tel: 045-474-9336, 045-474-9340
mail: *web_order@crl.com*

The Jackson Laboratory
Leading the search for tomorrow's cures

LT0131 2017 US. 01