



C57BL/6J at 58 weeks.

# 老齡マウスを用いる 研究を計画するために 必要な8つの検討事項

## 要旨

JAXは、25～78週齢の雌雄 C57BL/6J (B6J) マウスをいつでも供給することができる。(日本チャールス・リバーでは、104週齢までの雌雄 C57BL/6J マウスを供給することができる)。老齡 B6J マウス (ストック番号 000664) は、さまざまな治療研究分野において、よく使われているモデルである。たとえば、代謝異常、神経生物学、腫瘍学などであるが、これらの分野に限られるわけではない。老齡のヒトと老齡マウスとのあいだには、多くの遺伝学的および生理学的類似性がある。老齡 B6J マウスは、加齢に伴って起こる生物学的変化を研究するための、きわめてすぐれたモデルである。老齡マウスを用いる研究を計画することを考えたとき、どこから始めたらよいのだろうか？ 老齡マウスを用いて研究をするときは、どのような検討事項が重要なのだろうか？ 老齡マウスと若齡マウスの違いを説明するために、どのように実験計画を調整すればよいのだろうか？ 本稿においては、老齡マウスを用いる研究を始める前に知っておくべき8つの主要な検討事項について記載する。

翻訳：  
順天堂大学国際教養学部  
久原 孝俊 (くはら たかとし)

## 1. 何匹のマウスが必要か？

群間における差を検出するためには、何匹のマウスが必要なのだろうか？ 加齢に伴って、マウスが死亡することが知られている。したがって、長期にわたる研究を実施するときは、実験の開始時点において何匹のマウスが必要であるかを検討するのではなく、実験の終了時点において、統計学的に有意なデータを得るためには何匹のマウスが必要であるかを検討しなければならない。ある研究によると、B6J マウスの平均寿命は、雌では 866 日、雄では 901 日であった（図 1 Yuan et al. 2012 より引用、<https://phenome.jax.org/measures/23201>）。

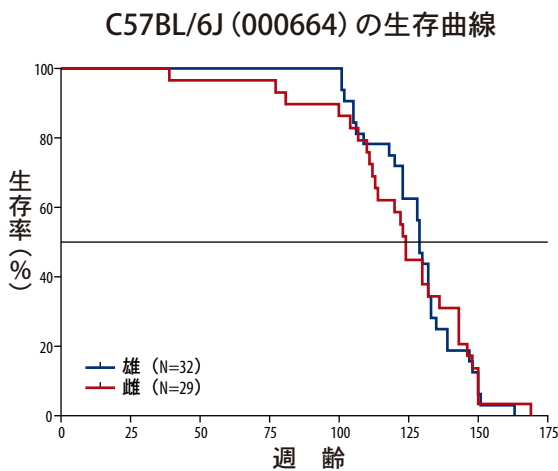


図 1 C57BL/6J マウスの生存曲線。データは Yuan et al. 2012 より引用。「マウス・フェノーム・データベース (The Mouse Phenome Database)」<https://phenome.jax.org/measures/23201> 参照。

## 2. いつ開始すべきか？

検討すべきもうひとつの要因として、いつ実験を開始すべきかということがある。マウスにおいては、10 か月齢頃に、ヒトの「中年」に相当する段階が始まり、18 か月齢頃に、ヒトの「老年」に相当する段階が始まると考えられている。ある特定の加齢バイオマーカー（生物指標化合物）について研究をしたいときは、加齢の過程において、当該バイオマーカーがいつ変化し始めるかを検討し、それが変化し始める前に実験を開始するよう計画しなければならない。そうすれば、当該バイオマーカーの変動範囲を充分にとらえることができる。

**例**  
バイオマーカーが 10 か月齢で変化し始める場合は、それより早い段階（8～9 か月齢）で実験を開始することを検討するとよ

い。他の研究において、性差以外の要因によっても、寿命に差がみられることが示されている。たとえば、出産経験の有無やケージ内の飼育密度などである（『実験用マウスの生物学 (Biology of the Laboratory Mouse)』第 26 章）。寿命を変化させる可能性のあるその他の要因として、環境、飼料、およびマウスの健康状態が挙げられる (Xie et al. 2017)。それぞれの施設における要因は、かならずしも他の施設と同じであるとはかぎらない。

加齢とは関係のない死亡についての根拠を説明するためには、実験の終了時点におけるマウスの齢を決定し、他の研究において、その齢まで生残した野生型マウスの平均匹数について検討しなければならない。実験を始めるにあたって、何匹の余剰マウスが必要か決定するためには、まず、その割合（他の研究において、その齢まで生残した野生型マウスの平均匹数の割合）を計算するとよい。

**例**  
雌の B6J マウスを使って、100 週齢まで実験をおこなうとしよう。文献によると、B6J マウスの減少率（死亡率）は約 15% である（85% のマウスは、100 週齢まで生残する）。また、実験の終了時点においては、2 群間における統計学的有意差を得るための検出力を確保するためには、20 匹のマウスを用いて測定することが必要である。この場合は、24 匹のマウスを用いて実験を開始することが必要である。

$$\text{実験開始時のマウス匹数} \times 0.85 = 20 \rightarrow 20/0.85 = 23.5$$

かならず、四捨五入すること！

対照マウス群における減少率（死亡率）は、実験群とは異なることがあることに注意されたい。必要な「n」は、いつも余分に見積もるほうがよい。減少率（死亡率）を 15% と見積もって、実験終了時において、実験群の減少率（死亡率）が 20% になってしまうのは望ましくない。そうすると、必要な統計学的検出力が得られないのだ！

い。そうすれば、当該バイオマーカーが変化する時点ならびにその変化の影響をとらえることができる。しかし、バイオマーカーが 18 か月齢頃に変化することが知られている場合は、9 か月齢で実験を開始するのは早すぎる！ 9 か月齢で実験を開始すると、求める表現型を検出し始める前に、およそ 9 か月間もデータを収集しつづけることになってしまうであろう。それは、長期にわたる unnecessary な努力であり、ケージを維持する費用のために、予算が大幅に増大することになる。

求める表現型がいつ発現し始めるのか、どのようにして調べたらよいのだろうか？ 近交系に関する情報を探すとともよい資料のひとつとして、「マウス・フェノーム・データベース (The Mouse Phenome Database)」がある。このデータベースには、研究者が

提供したフェノームに関するデータ・セットが含まれており、系統間、施設間、および研究室間の比較をすることができる。このようなデータは、環境の変化によって影響される可能性のあるバイオマーカーについて検討するには有用であり、われわれは、

ある範囲の「正常」について知ることができる。さらに、異なる近交系を調べて、ある近交系が求める表現型やバイオマーカーに対して感受性か抵抗性かを知ることができる。

### 3. マウスの健康状態を知ること

正常なマウスの加齢において、起こることが予測される生理学的変化について知っていなければならない。マウスにおいては、加齢に伴って、体脂肪を失い、脆弱になり、そして免疫系が変化する傾向がある。

血液学的データが変化することがある。

#### 例

78 週齢の B6J マウスにおいては、8 週齢の B6J マウスにくらべて、血小板数が減少している。すなわち、78 週齢の雌 B6J マウスにおいては、 $800 \times 103$  個 /  $\mu$  L、8 週齢の雌 B6J マウスにおいては、 $1019 \times 103$  個 /  $\mu$  L である。

生化学的データが変化することもある。

コレステロール値は、加齢に伴って増加するが、性差がみられる(8 週齢雌 B6J マウス :  $79 \pm 9$  mg/dL; 78 週齢雌 B6J マウス :  $89 \pm 22$  mg/dL、8 週齢雄 B6J マウス :  $100 \pm 12$  mg/dL; 78 週齢雄 B6J マウス :  $136 \pm 29$  mg/dL)。



加齢に伴って、体組成が変化することがある。たとえば、体重や体脂肪率である。重要な留意事項のひとつは、一般的に、体重は加齢に伴って増加するが、変動も大きくなるということである。8 週齢においては、正常な体重の範囲はきわめて狭いが、78 週齢までには、その範囲はきわめて大きくなる(図 2)。ジャクソン研究所のウェブサイトでは、若齢(8 週齢および 16 週齢)ならびに高齢(24 ~ 78 週齢)の B6J マウスの基礎的な生理学的データを閲覧することができる。

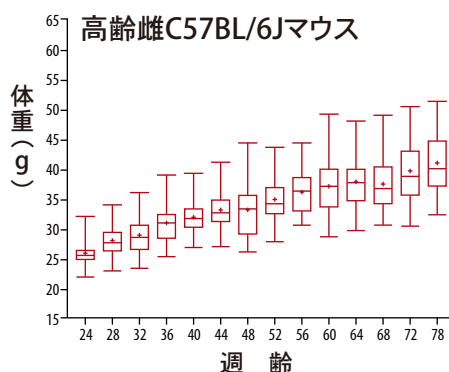
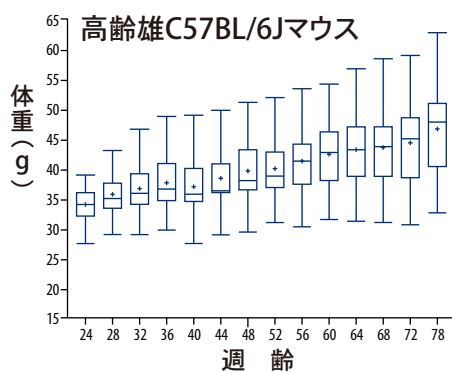


図 2

体重は加齢に伴って増加するが、変動も大きくなる。1 群それぞれ 30 匹の雄および雌 C57BL/6J マウスを使って、1 か月に 1 回体重測定をおこなった。マウスには、6% の脂肪を含む飼料 (LabDiet? 5K52) を給与した。

ジャクソン研究所からの最近のデータによると、老齢マウスにおいては、免疫系の組成に変化がみられることが示されている。たとえば、若齢マウスにくらべて、制御性T細胞数（Treg）が有意に多く、また雄においては、B細胞数の増加がみられる（図3）。2か月齢のマウスにくらべて、18か月齢までには、雌雄のマウスにおいて、ナイーブCD4T細胞およびCD8T細胞ともに有意に減少し、そしてエフェクターおよびエフェクター・メモリーCD4T細胞およびCD8T細胞ともに有意に増加していた（図4）。これらの変化によって、老齢マウスの免疫系が新たな病原体や微生物に対して効果的に反応することができるようになるのかもしれない。

その他、検討すべき事項を次にいくつか挙げる。

- ・マウスをどこで飼育するか？
- ・マウスの福祉をどのようにモニタリングするか？
- ・若齢のマウスにくらべて、老齢マウスにおいては、より多くのモニタリングが必要か？

実験を開始する前におこなうことができる最善のことのひとつとして、動物施設のスタッフや臨床獣医師と相談することが挙げられる。収集したいデータ、ならびに実験のために必要なエンドポイントに関する考え方について相談し、マウスの健康と福祉をモニタリングする最善の方法を決定するとよいだろう。さらに、実験を開始する前に、機関内動物実験委員会の承認を得る必要がある。したがって、余裕をもって相談することによって、関係者全員が合意のうえ、共通の目標をもつことができるようになるのである。

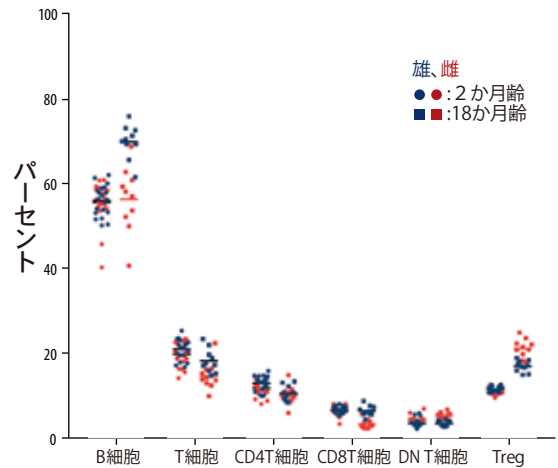


図3

B6Jマウスの脾臓細胞を用いたフローサイトメトリーにおいては、加齢に伴って、Tregの増加、ならびにその他の変化もみられる。2か月齢および18か月齢のB6Jマウスの脾臓の生細胞中のパーセントを示す。横線は平均値を示す。老齢の雌マウスにおいては、2か月齢の雌マウスにくらべて、T細胞数は減少しており（ $p = 0.0383$ 、平均値の差は5.1%）、Treg数は増加していた（ $p < 0.0001$ 、平均値の差は10.3%）。老齢の雄マウスにおいては、2か月齢の雄マウスにくらべて、B細胞数（ $p < 0.0001$ 、平均値の差は13.9%）およびTreg数（ $p = 0.0129$ 、平均値の差は5.4%）ともに増加していた。データは、性別ごとに、2元配置分散分析（シダック多重比較補正）により解析した。

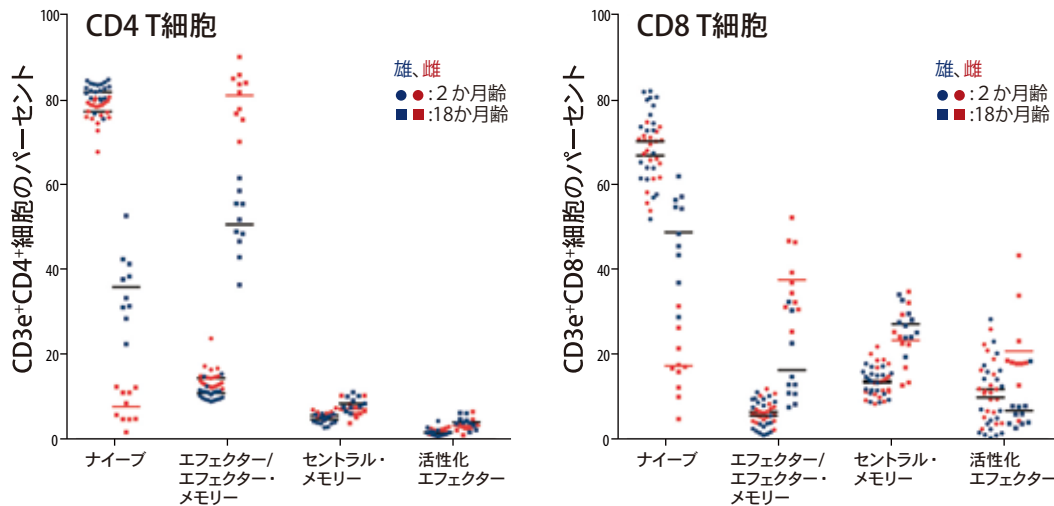


図4

脾臓細胞を用いたフローサイトメトリーにおいては、加齢に伴って、老齢B6JマウスのナイーブT細胞は減少し、エフェクターT細胞およびエフェクター・メモリーT細胞は増加していることが示された。脾臓の生細胞中において、それぞれのマーカーを発現する細胞のパーセントを示す。ナイーブ（CD44 Low, CD62 High）、エフェクター/エフェクター・メモリー（CD44 High, CD62 Low）、セントラル・メモリー（CD44 High, CD62 High）、活性化エフェクター（CD44 Low, CD62 Low）。横線は平均値を示す。ナイーブCD4T細胞およびCD8T細胞の減少は、雌雄の老齢マウスにおいて有意であった（4種類すべての細胞の比較において  $p < 0.0001$ ）。エフェクターおよびエフェクター・メモリーCD4T細胞ならびにエフェクターおよびエフェクター・メモリーCD8T細胞の増加は、雌雄の老齢マウスにおいて有意であった（それぞれの細胞の比較において  $p < 0.0001$ ）。セントラル・メモリーCD8T細胞の増加は、雌雄の老齢マウスにおいて有意であった（それぞれの細胞の比較において  $p < 0.0001$ ）。活性化エフェクターCD8T細胞は、老齢雌マウスにおいて増加していた（ $p < 0.0001$ ）。データは、性別ごとに、2元配置分散分析（シダック多重比較補正）により解析した。

## 4. マウスの個体識別はどのようにしたらよいか？

長期にわたる実験を始めるときはいつでも、実験が終わるまで、マウスの個体識別をどのようにすべきか注意深く検討しなければならない。個体識別の方法によっては、長期にわたって使用することがむずかしいものがあるので、実験を開始する前に、最善の方法を決めることが重要である。耳パンチや耳の切り込みは費用がかからないので、よく使われる方法であるが、マウスの加齢に

伴って、マウス同士（とくに雄マウス）がけんかをして、耳が裂けたり、引っ掻かれたりして、その結果、マウスの個体識別が困難になることがある。より洗練された方法は、マイクロチップの埋め込みであるが、この方法は費用がかかり、また外れることもある。よく使われている、被験動物の個体識別法をいくつか表1に示す。老齢マウスにおける使用に関する留意事項も示した。

表1 よく使われている、被験動物の個体識別法

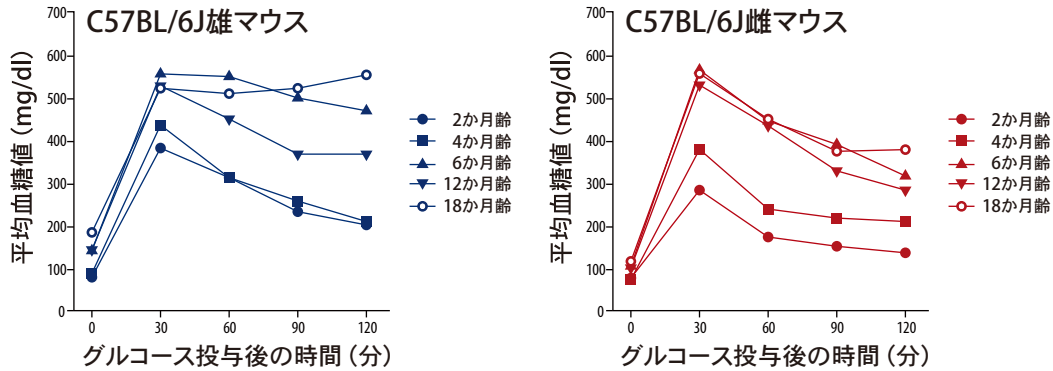
方法	説明	長所	短所
耳パンチ	耳に穴を開けたり、切り込みを入れたりする	<ul style="list-style-type: none"><li>・3週齢以下では、麻酔が不要である</li><li>・費用がかからない</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>・けんかによって、耳が裂けることがある</li><li>・老齢マウスにおいては、見づらいことがある</li></ul>
耳標	番号を記した金属のタグ	<ul style="list-style-type: none"><li>・それぞれのマウスに明確な番号を与えることができる</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>・落下することがある、けんかやグルーミングによって、外れることがある</li></ul>
マイクロチップ	皮下への埋め込み	<ul style="list-style-type: none"><li>・それぞれのマイクロチップには固有の識別子があり、読み込むことができる</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>・鎮静が必要である</li><li>・新生仔には推奨できない</li><li>・マイクロチップは外れることがある</li></ul>
入墨	尾、趾、または耳への入墨	<ul style="list-style-type: none"><li>・新生仔では麻酔が不要である</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>・成体マウスにおこなう場合は、鎮静が必要である</li><li>・長い時間が経過すると、薄くなることもある</li></ul>

## 5. 雌雄差

若齢マウスと同様に、老齢マウスの形質においても、二形成の性差がみられる。「インターナショナル・マウス・フェノタイプ・コンソーシアム（The International Mouse Phenotyping Consortium: IMPC）」のデータによると、2,000 系統以上のノックアウトマウス、14,000 系統以上の野生型マウス、ならびに40,000 系統以上の変異マウスにおいて、大部分の表現型が性差の影響を受けることが示されている。このような二形成の性差は、分類形質よりも連続形質において、より多くみられる（9.9% 対

56.6%、Karp et al. 2017）。重要なことは、この二形成の性差に関しては、複数の機関において再現性がみられたことであり、機関によって異なる結果がみられた形質は10% 以下であった。

調べようとしている形質に関する性差を理解することが肝要である。老齢雄 B6J マウスにおいては、進行性の耐糖能障害がみられ、これは老齢雌 B6J マウスよりも顕著である（図5）。



**図 5**  
B6J マウスにおける耐糖能障害。B6J マウスにおいては、6 か月齢の若さで耐糖能障害がみられ、加齢に伴って増悪する。雌マウスにくらべて、雄マウスの耐糖能障害のほうが重度である。マウスを16時間絶食させ、腹腔内に2g/kgのグルコースを投与した。使用したマウスの匹数は、2か月齢および4か月齢においては10匹、6か月齢、12か月齢、および18か月齢においては20匹であった。

雄マウスにおいては、加齢に伴う進行性の代謝性変化が雌マウスよりも顕著にみられるので、老齢マウスにおいて代謝性変化を調べるときには、雄マウスのみを使って研究することを選択したくなるであろう。NIH（米国国立保健研究所）のガイドラインによると、「実験においては、雌雄差について適切に考察し、雌雄によってデータを分割することによって、性差による比較が可能になり、臨床介入に関する情報が得られる。したがって、性差にもとづく

適切なデータ解析、および透明性のあるデータ報告によって、前臨床医学生物学的研究の厳密性および応用可能性を増大させることができる」と勧告されている（NOT-OD-15-102「NIHが資金を提供する研究における、生物学的変動としての性差に関する検討事項」）。可能なかぎり、雌雄を用いて解析をおこない、生物学的変動としての性差について説明するために、適切な統計学的方法を使わなければならない。

## 6. 目的とする研究に最も適した試験方法は？

老齢マウスを使用するときは、有意な実験結果を得るために、利用しようとする試験方法について注意深く検討することが必要である。たとえば、調べようとしている表現型に関して、最も正確な情報を得ることができるような試験方法などである。老齢マウスは、ある特定の試験のためには、信頼性をもって使用することができない場合もある。

### 例 A

老齢 B6J マウスにおいては、視力が低下していることがある。したがって、視覚刺激を必要とする試験方法のなかには、老齢 B6J マウスには適していないものがある。視覚刺激を必要とする試験方法を利用する前には、まず視線運動機能試験によって、マウスの視覚能力を調べなければならない（Rizzo et al. 2018）。マウスにおいて、視力を必要とする試験と視力を必要としない試験のそれぞれにおいて実施可能な方法について検討するとよい。空間ワーキングメモリーを評価するために、自発的变化試験が利用されている。この方法は、視力が低下したマウスにおいても実施可能である（Rizzo et al. 2018）。

### 例 B

知覚能力および繊細な運動能力の試験方法のひとつとして、ステッカー除去試験がある。この試験においては、マウスの頭頂

に小さな粘着ステッカーを貼り付け、マウスがそのステッカーを取り外すまでの時間を測定する。しかし、B6 バックグラウンドの老齢マウス集団においては、禿頭がよくみられるので、この試験方法を実施することが困難になることがある（Rizzo et al. 2018）。

老齢マウスに外科的処置を施す実験について検討すべき重要な要因は、麻酔の利用である。老齢マウスにおいてみられる、腎臓、心臓、または肝臓の機能障害のために、老齢マウスは、麻酔に対する感受性が高くなることがある。麻酔薬によっては、老齢マウスにおいて、より効果的に作用するものもある（Gargiulo et al. 2012 ILAR）。麻酔を必要としない他の試験方法について検討するとよいだろう（表 2 参照）。

試験を実施する順番が重要であり、前もって、その順番を決めておくべきである。試験によっては、実施される順番がきわめて重要なものがある。一般的に、侵襲性が最も低い試験から始めて、最も侵襲性の高い試験を最後に実施することを推奨する（McIlwain et al. 2001）。研究によると、試験の間にマウスが回復する時間を与えられた場合においてさえ、先に実施した試験が後の試験に影響を及ぼすことが示されている（McIlwain et al. 2001）。

表 2 老齢マウスにおいて表現型を評価するために使うことのできるさまざまな試験方法

表現型	試験方法
不安	オープンフィールド <sup>1</sup>
神経と筋肉	握力 <sup>1</sup>
運動の協調	ロータロッド <sup>1</sup> ステッカー除去 — 被毛の脱落 (老齢B6においてよくみられる禿頭またはバーバリング) によって困難になる <sup>1</sup>
視力	視線運動機能試験 <sup>1</sup>
加齢に伴う嗅覚の変化	嗅覚弁別 <sup>1</sup>
体組成、飼料、運動	フレイル試験 <sup>1</sup> ホイール走行 <sup>1</sup>
心血管疾患	心電図—麻酔が必要 <sup>2</sup> 心エコー図—麻酔が必要 <sup>2</sup>
免疫機能	FACSソーティング <sup>3</sup>
聴覚	聴性脳幹反応—侵襲的、麻酔が必要 <sup>1</sup> 聴性驚愕—非侵襲的 <sup>1</sup>
記憶	自発的变化試験—視力を必要としない <sup>1</sup> 新奇空間認識試験—視覚刺激を必要とする <sup>1</sup>

<sup>1</sup>Rizzo et al. 2018; <sup>2</sup>Doevendans et al. 1998; <sup>3</sup>The Jackson Laboratory

## 7. 試験方法の正当化および統計解析

どのような試験においても、試験方法を正当化することが肝要である。新たな処置の有効性を調べる前に、技術者がよく訓練されていること、および設備・備品が機能することを確認しなければならない。実験群に投資する前に、対照群を使って試験方法を正当化することが重要である。老齢マウスを使用する研究においても、このような正当化は同様に重要である。しかし、若齢マウスにおいて、以前に試験方法を正当化したことがある場合においても、老齢対照群を用いて、再度正当化するとよいだろう。老齢マウスを使って、試験方法を正当化するのが困難な場合もある。試験方法を正当化するために、マウスを老化させるのには時間がかかる。しかも、それらはすべて、実験を開始する前におこなわなければならない。

試験方法—たとえば、認知機能を評価する試験—によっては、評価のためにスコポラミンを使うことができる。スコポラミンは、老齢マウスにおいて、認知障害と同じような症状を起こすことができる。しかし、すべての試験（視力や嗅覚の試験）において、

スコポラミンの使用は、評価方法としては不適切である。それに代わる方法は、すでに老齢になったマウスを購入することである（JAX では 78 週齢までの雌雄 C57BL/6J マウスをいつでも購入することができる。日本チャールス・リバーでは 104 週齢までの雌雄 C57BL/6J マウスを購入することができる）。そうすれば、時間をかけずに、使用したいと思っているマウス集団にもっと類似しているモデルにおいて、試験方法を正当化することができる。

実験を開始する前に試験方法を正当化することに加えて、データ解析の計画を整えておくことも肝要である。生物学的変数のための適切な対照を準備することが重要である（雌雄の動物）。しかし、他の変数（たとえば、体重）のための対照も必要になるかもしれない。なぜなら、マウスは加齢に伴って、体重の変動が大きくなるからである。握力を調べる試験に関しては、実験結果は、体重に対して標準化すべきである（Rizzo et al. 2018）。実験を計画する前に、生物統計学者と相談して、統計学的有意差を決定するために必要な検出力を得るのに必要なマウスの匹数を定めるこ

とは、いかなる場合においてもよいことである。このことは、どのような研究にも当てはまることであるが、とくに長期にわたる研究の場合には、よく当てはまる。1年間にわたる実験を終えて、

十分なデータ・ポイントがないなどということにはなりたくないであろう！

## 8. 実験のエンドポイントについて検討すること

最後に、老齢マウスコロニーの健康モニタリングおよび実験のエンドポイントについて検討することがきわめて重要である。マウスの福祉に配慮した、老齢マウスコロニーの健康モニタリングの方法については、獣医スタッフに相談するとよいだろう。健康状態の変化を継続してモニターすることが肝要である。このことは、実験のためだけではなく、実験に使われるマウスの福祉にとっても重要である。

適切に実験を計画するためには、明確に定義されたエンドポイントを定めることがきわめて重要である。エンドポイントとは、実験が終了して、マウスの使用が終了する時点のことである。エンドポイントには、研究に必要なデータが収集された場合におけるエンドポイント、または加齢に伴う健康上の問題が大きくなったためにマウスを安楽死処置する必要がある場合のエンドポイントが含まれる。たとえば、腫瘍の増殖速度を調べる場合は、腫瘍のサイズがある一定の大きさになった時点がエンドポイントになる。同様に、寿命を調べる場合は、マウスが自然死した時点がエンドポイントになる。科学的な目的の達成のみならず、常に動物の福祉について配慮することが肝要である。動物のための人道的エンドポイントが適切に設定されていることを確認するためには、機関の動物実験委員会に相談するのが最善である。

どのようにエンドポイントを定めたにせよ、マウスの健康を評価する方法を確保しておかなければならない。一般的な健康評価として、フレイル評価法および身体状態評価法が広く使われている方法である。フレイルとは、「脆弱、緩慢、活動低下、耐久力低下」と定義されている (Toth 2018)。フレイルを評価するための方法はたくさんあるが、マウスにおいて最もよく研究されているのは、臨床フレイル指標 (CFI, Toth 2018, Rizzo 2018) である。たとえば、マウスおよびヒトともに、加齢に伴って、フレイル・スコアは大きくなるが、ヒト集団中においては、(マウスにくらべて) フレイル・スコアの変動は大きい (Toth 2018)。

マウスの福祉を評価するための他の方法として、体重測定および体温測定がある。研究によると、異なる系統において、瀕死状態の兆候がない場合においても、体温低下および体重減少が死の予兆となることが示されている (Toth 2018)。実験において、マウスの体重と体温を測定することによって、マウスが自然のエンドポイントに近づいていることを予測することができるであろう。

老齢 B6J マウスは、さまざまな加齢性疾患の研究において、ヒトの加齢モデルとなる可能性がある。本稿において記載したデータの多くは、老齢 B6J マウスから得られたものであるが、本稿に記載した助言の多くは、一般的に、老齢マウス全般の研究に適用することができる。老齢マウスにおける固有の要件について注意深く計画、検討することによって、有意かつ再現性のあるデータを収集することができるようになるであろう。老齢マウスを用いる研究は長期にわたる可能性があることに留意すれば、事前の注意深い計画によって、研究の成功がもたらされることであろう。

JAX の老齢 B6J マウスについてさらに知るためには、次の URL を参照されたい。

[www.jax.org/aged-b6](http://www.jax.org/aged-b6)



## 文献

- Doevendans PA, Daemen MJ, de Muinck ED, Smits JF. Cardiovascular phenotyping in mice. *Cardiovasc Res.* 1998 Jul;39(1):34-49. Review. PubMed PMID: 9764188.
- Karp NA, Mason J, Beaudet AL, Benjamini Y, Bower L, Braun RE, Brown SDM, Chesler EJ, Dickinson ME, Flenniken AM, Fuchs H, Angelis MH, Gao X, Guo S, Greenaway S, Heller R, Herault Y, Justice MJ, Kurbatova N, Lelliott CJ, Lloyd KCK, Mallon AM, Mank JE, Masuya H, McKerlie C, Meehan TF, Mott RF, Murray SA, Parkinson H, Ramirez-Solis R, Santos L, Seavitt JR, Smedley D, Sorg T, Speak AO, Steel KP, Svenson KL; International Mouse Phenotyping Consortium, Wakana S, West D, Wells S, Westerberg H, Yaacoby S, White JK. 2017 Prevalence of sexual dimorphism in mammalian phenotypic traits. *Nat Commun.* Jun 26;8:15475. doi: 10.1038/ncomms15475. PubMed PMID: 28650954; PubMed Central PMCID: PMC5490203.
- McIlwain KL, Merriweather MY, Yuva-Paylor LA, Paylor R. The use of behavioral test batteries: effects of training history. *Physiol Behav.* 2001 Aug;73(5):705-17. PubMed PMID: 11566205.
- NOT-OD-15-102 "Consideration of Sex as a Biological Variable in NIH-funded Research." National Institutes of Health, April 11, 2019, [https://orwh.od.nih.gov/sites/orwh/files/docs/NOT-OD-15-102\\_Guidance.pdf](https://orwh.od.nih.gov/sites/orwh/files/docs/NOT-OD-15-102_Guidance.pdf).
- Russell ES. "Chapter 26: Lifespan and Aging Patterns." *Biology of the Laboratory Mouse*, edited by Earl Green, Dover Publications, 1968, pp. 511-519.
- Sukoff Rizzo SJ, Anderson LC, Green TL, McGarr T, Wells G, Winter SS. 2018 Assessing Healthspan and Lifespan Measures in Aging Mice: Optimization of Testing Protocols, Replicability, and Rater Reliability. *Curr Protoc Mouse Biol.* Jun;8(2):e45. doi: 10.1002/cpmo.45. PubMed PMID: 29924918.
- Toth, L. 2018 Identifying and Implementing Endpoints for Geriatric Mice. *Comparative Medicine* Dec; 68(6):439-451. doi: 10.30802/AALAS-CM-18-000022. PubMed PMID: 30486919
- Xie K, Neff F, Markert A, Rozman J, Aguilar-Pimentel JA, Amarie OV, Becker L, Brommage R, Garrett L, Henzel KS, Hölter SM, Janik D, Lehmann I, Moreth K, Pearson BL, Racz I, Rathkolb B, Ryan DP, Schröder S, Treise I, Bekeredjian R, Busch DH, Graw J, Ehniger G, Klingenspor M, Klopstock T, Ollert M, Sandholzer M, Schmidt-Weber C, Weiergräber M, Wolf E, Wurst W, Zimmer A, Gailus-Durner V, Fuchs H, Hrab de Angelis M, Ehniger D. Every-other-day feeding extends lifespan but fails to delay many symptoms of aging in mice. *Nat Commun.* 2017 Jul 24;8(1):155. doi: 10.1038/s41467-017-00178-3. PubMed PMID: 28761067; PubMed Central PMCID: PMC5537224.
- Yuan R, Meng Q, Nautiyal J, Flurkey K, Tsaih SW, Krier R, Parker MG, Harrison DE, Paigen B. Genetic coregulation of age of female sexual maturation and lifespan through circulating IGF1 among inbred mouse strains. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012 May 22;109(21):8224-9. Epub 2012 May 7. PubMed 22566614

## **JAX<sup>®</sup> Mice, Clinical & Research Services**

The Jackson Laboratory  
Maine | Connecticut | California | China

*[jax.org/aged-b6](http://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: [AskCRJ@crl.com](mailto:AskCRJ@crl.com)**

**WP009 2019 US. 01**

