老年医学の展望

# 老化と免疫

磯部　健一　　伊藤佐知子　　西尾　尚美

**要　約**　老化に伴って免疫系の機能が低下し，高齢者は感染抵抗性が低下する．免疫系は骨髄造血幹細胞から分化するが，老化に伴って，造血幹細胞からT，Bといったリンパ系への分化能が低下し，マクロファージ，好中球といったミエロ系への分化能が相対的に増加する．T前駆細胞は胸腺で分化し，ナイーブT細胞として血中に出るが，胸腺上皮細胞の老化による機能低下からナイーブT細胞の数が老化に従って低下する．相対的に記憶T細胞の割合が増加する．しかし，脾臓，リンパ節でのT細胞の成熟も老化に従って低下し，T細胞抗原受容体のレパトアが低下し，特定の抗原に対する反応性が低下する．一方生体内に持続感染するウイルスがいると，それに対するCD8キラーT細胞の割合が異常に多くなることも起きる．また，抗原提示細胞との結合（免疫シナップス）も老化に従って低下する．この結果老化個体ではT細胞の特異的応答能が低下することから，インフルエンザ，肺炎球菌，結核感染等により重篤になることがしばしばおこる．B細胞は骨髄ストローマ上で分化する．骨髄ストローマ細胞の老化によって未熟B細胞の数は減少する．B細胞は2次リンパ節で成熟する．老化により，高頻度突然変異が低下することにより，抗体の力価が低下する．老化により相対的に自然免疫系に属すミエロ系細胞への分化が増加する．しかし，マクロファージ，好中球の持つ貪食能は老化により低下する．最近の研究で高齢者は炎症性サイトカイン産生量が増加することがいわれるようになってきた（インフラマトリーエージング）．TNFα，IL-1β，IL-6は脂肪細胞や上皮細胞でも老化に従い上昇することが報告され，このことが動脈硬化，糖尿病に関係する報告が出ている．老化に伴う自己由来蛋白（Aβ，酸化LDL等）が免疫系に持続的にさらされるようになると，マクロファージが貪食しきれずに様々な疾患（アルツハイマー，動脈硬化）へと変化する可能性が出てきた．

**Key words**：T細胞老化，T細胞レパトア，インフラマトリーエージング

（日老医誌　2011；48：205–210）

## はじめに

老化に伴って免疫系の機能が低下し，高齢者は感染抵抗性が低下することが，高齢者の健康，疾患を考える時最も重要なことになってきている．昔から老人病院，老化施設でインフルエンザでなくなる高齢者が絶えないし，癌や脳梗塞の末期には高齢者は肺炎でなくなることが多い．このことから高齢者の免疫能が低下していることが古くから疑われてきた．免疫機能は組織適合抗原の違いで大きく異なることから，HLAがあまりにも多様なひとよりも，遺伝的に均一な様々なマウスの系統で免疫研究が進んだ．老化と免疫の研究も主としてマウスで行われてきたが，2〜3年の寿命を持つマウスを飼育することが限られた施設でのみ可能なことから依然として多くの謎が解明されていない．また，マウスの系統，性差，マウスへの微生物感染によって異なる結果が出ていることからこの先，今考えられていることが覆される可能性がある．ここでは現在までの研究からどのように考えられているかを紹介し，今後の方向や高齢者の健康への影響を議論したい．一般に免疫系は老化に従ってより原始的な細胞にシフトすることが明らかになってきた．すなわち，マクロファージ，好中球といった自然免疫系細胞の割合が増加し，T細胞，B細胞といった獲得免疫系の割合が低下する．ヒトの発生からみると，胎児期から新生児では自然免疫系が中心であり，獲得免疫系は出生後徐々に発達していく．老化の免疫系は自然免疫系が優位になることから赤ちゃん帰り，先祖帰りがおこると考えられる．

## T細胞の老化

老化マウスによる研究から老化による免疫系の変化で最も顕著なものはT細胞機能低下である．これはT細

Aging and immune system
Ken-ichi Isobe, Sachiko Ito, Naomi Nishio：名古屋大学医学部免疫学

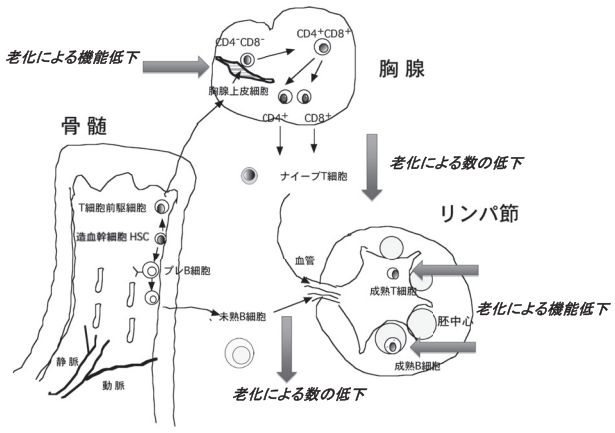


**図1**　T.B 細胞の老化

胞の発生の場である胸腺が早くから萎縮してくることによる．T 細胞は造血幹細胞から分化し，胸腺に入るとそこで CD4，CD8 両陽性細胞になり，その後，CD4 あるいは CD8 の片方を持つ T 細胞に分化し，強く自己に反応する自己反応性 T 細胞が除去されてナイーブ T 細胞（まだ抗原に会っていない）として胸腺から血液循環系に出て行く．多くは全身のリンパ節や脾臓に循環して行き，そこで T 細胞が成熟する．リンパ節や脾臓では抗原を運んできた樹状細胞と接触し，抗原情報が T 細胞に伝えられ，抗原特異的な T 細胞クローンが増殖する．抗原を伝えるときに樹状細胞の持つ組織適合抗原の上に抗原ペプチドを載せて伝えることから，T 細胞の応答は抗原のみならず，自己の組織適合抗原に大きく依存することになる．老化すると，胸腺が萎縮するため，血中にでてくるナイーブ T 細胞の数が減少することが，老化における T 細胞の機能を考える時最も重要である[1]．ナイーブ T 細胞の数が減少すると全体の数の恒常性を保つために相対的に記憶 T 細胞の割合が増加する．このことは新しい抗原に対応しクローナルに増加する T 細胞が減少することを意味し，高齢者がまだ感染したことのない新型インフルエンザに弱いことを意味する．一方，以前に感染したことがある株には記憶 T 細胞が反応するため，T 細胞応答が比較的強くおこる．この胸腺の老化による萎縮は 2 つの原因で発生する．1 つは骨髄から胸腺に流入する T 前駆細胞の産生が骨髄の老化による変化で減少することであり，もう 1 つは T 細胞分化の場でナーシング細胞として働く胸腺上皮細胞の老化による機能低下である（図 1）．胸腺上皮細胞の老化は活性酸素による傷害が原因と考えられている．我々はマウスに D-galactose を連続して投与することで，活性酸素が産生され，胸腺上皮細胞の老化様変化を誘導することに成功した．胸腺の皮質と髄質を抗体で染色すると，境界が曖昧になり，老化マウスの胸腺と類似していた．ナイーブ T 細胞の産生が低下し，早期 T 細胞老化を示した[2]．それでは記憶 T 細胞があるのだからいままでに感染したことのある微生物には高齢者ほど強いのであろうか？獲得免疫系が確率した成人は記憶 T 細胞のおかげで，今までに出会ったことのある抗原に対して強く応答する．ところが，リンパ節で T 細胞が成熟する時も老化に伴い機能低下をきたすため，高齢者は抗原特異的な T 細胞の抗原に対する親和性が低下している．高齢者では抗原の細かい変化に対応し，T 細胞受容体の反応する種類が低下する傾向にあり，全体として応答する T 細胞の多様性が低下する．マウスで T 細胞受容体のレパトアは CD8 について測定され，老化に伴ってある種の T 細胞受容体に偏ってくることが明らかになった[3]．さらにマウスでは内在感染ウイルスに対する T 細胞が増加し，他の抗原に対する T 細胞が減少することが判明した．CD8T 細胞はウイルス感染細胞や腫瘍細胞を殺すための，パーフォリン，グランザイムを持つ．老化マウスで CD8T 細胞のインフルエンザウイルスに反応する受容体のレパトアが調べられた．すると，インフルエンザ抗原に対する T 細胞受容体のレパトアが減少し，インフルエンザの持つ特定の抗原に対する T 細胞がクローナルに増殖するが[4]，レパトアに穴があくことから全体としてインフルエンザウイルスに対する殺作用が低下した[5]．ひとでは CD8T 細胞はインフルエンザ感染等には非常に重要である．A 型，B 型，C 型があるが A，B 型は毎冬流行する．赤血球凝集素（HA）とノイラミニダーゼ（NA）の型で名前がつけられているが世界的にも，また日本でも，A/H3N2 や 1918 年にスペインかぜとして世界的に大流行し，2009 年にメキシコから全世界に広がった A/H1N1 は毎年流行する．これらのインフルエンザに対して，高齢者や免疫が低下する疾患を持ったヒトは命を脅かされるリスクを持っている[6]．ひとでも老化に伴ってある特定の T 細胞受容体のレパトアが増加することがわかってきた．それはウイルスの持続感染であり，ウイルス抗原の持続的刺激である．結果として他の抗原に対する T 細胞受容体のレパトアが低下し，免疫力の低下につながる[7]．例えば，CMV に持続感染しているひとでは CMV に対する T 細胞受容体のレパトアがすごく増えることがある[8)9]．

一方 CD4T 細胞は現在 4 種類に分けられる．IL12 によって増殖し，結核菌等細菌を取り込んだマクロファージが結合し，IFNγ を出すことで細胞内細菌を殺す働きのある Th1 細胞，IL4 等によって増殖し，B 細胞と結合

し，特異的抗体を産生するのを助ける Th2T 細胞，IL23 によって増殖し，Il17 を出し，マクロファージの組織破壊作用に関与する Th17T 細胞，IL10，TGFβ で増殖し他の T 細胞の増殖を押さえる制御性 T 細胞である．老化によって，Th1，Th2 T 細胞の機能が低下することが報告されている．すなわち，Th1T 細胞の機能が低下すると，マクロファージ内に潜んでいた結核菌が増殖し，高齢者の結核の原因となる．Th2T 細胞の機能低下は特定の微生物に対する抗体価の低下をきたす．また，ワクチンによって十分な抗体価の上昇が得られるのは若い時であり，年を取るに従い十分な抗体価の上昇が得られなくなる．Th17T 細胞の数は老化で減少せずむしろ増加することが報告された[10]．老化マウスではナイーブ T 細胞はすみやかに Th17T 細胞に分化する．老化マウスのナイーブ CD4T 細胞は IL12（Th1）や IL4（Th2）には弱い反応しか示さないが　IL-1，IL-6，TGFβ や IL-23 には反応がよく Th17T 細胞が増殖する．Th17T 細胞は自然免疫系に作用することが知られているから発生学的により原始的な細胞が老化に従って増殖することと一致する．

特定の TCR を持ったトランスジェニックマウスを使った実験で T 細胞機能の低下をきたす分子機構が調べられた．その結果，老化によって，T 細胞が抗原提示細胞と結合し，情報を得るところすなわち，免疫シナップスの結合が老化で低下することが判明した[11]．

最近，老化に従って制御性 T 細胞が増加することが報告されてきた．制御性 T 細胞は反応性 T 細胞を抑制することから老化に従って微生物感染抵抗性が減弱することにつながる[12]．

## B 細胞の老化

B 細胞も T 細胞同様発生段階で老化が進行する（図 1）[13]．B 細胞は骨髄内で発生する．骨髄ストローマ細胞上で造血幹細胞，共通リンパ球細胞を経て，プロ B 細胞，プレ B 細胞となり，表面に免疫グロブリンを発現するナイーブ B 細胞として血中に出て行く．骨髄ストローマ細胞から放出される IL-7 によって B 細胞分化が進行するが，老化に従って，IL-7 産生が低下する．この結果プロ B 細胞が IL-7 に反応し，プレ B 細胞になる率が低下する[14]．プロ B 細胞がプレ B 細胞になるには V（D）J 遺伝子組み換えが必要であるが，これを引き起こす Rag 酵素活性が低下するのである[15]．私たちは老化マウスの骨髄に若いマウスの骨髄を導入する実験を行った．老化マウスに若いマウスの造血幹細胞のみを移植しても，B 細胞の発生が若返ることはないが，ストローマを同時に移植すると若いマウスと同様にナイーブ B 細胞数が回復した[16]．さて，骨髄を出た B 細胞は血流に出て，リンパ節，脾臓に入り成熟する．免疫応答は最初に IgM が産生され，次に IgG．IgA．IgE が産生される．1 つの B 細胞は 1 つの種類のクラスの免疫グロブリンしか産生しないから，免疫グロブリン定常部は変化していかなくてはならない．定常部のこのような変化をクラススイッチと呼ぶ．クラススイッチは activation-induced cytidine deaminase（AID）という酵素が必要であるが，老化でこの酵素活性が低下することが明らかになった．AID はまた高頻度突然変異も支配するため，老化による抗原アフィニテイの低下も招く．AID の老化による低下は転写因子 E47 の老化による低下の結果であることがわかった[17]．Frasca らはヒトの末梢血のサンプルを使い，老化によって，未熟 IgM，B 細胞は頻度も数も減少するが成熟 IgM，B 細胞は頻度はかわらず数のみ減少することを示した．一方 IgGB 細胞の割合は老化によって増加した．

ヒトでも老化による E47 転写因子の低下から AID 活性が低下して，クラススイッチ，高頻度突然変異が低下することが明らかになった．これらのことは，高齢者がインフルエンザ感染によって十分な抗体が産生されず，液性免疫が低下することを意味する[18]．

## 自然免疫系

老化にともなって骨髄の造血幹細胞はリンパ球系への分化が減少し，ミエロ系への分化が相対的に増加する（図 2）が，組織の自然免疫系である NK 細胞，マクロファージ，好中球の機能は低下しているとする報告が多い（図 3）[19)~21]．TLR の発現と機能も老化マウスで低下することが報告されている[22]．医学の領域には創傷治癒過程を伴う現象が非常に多い．外傷，火傷をはじめ，外科手術のあとの切除部位の治癒，組織傷害性薬物による組織傷害後の治癒過程に創傷治癒の生物学が関与する．創傷治癒にはその初期段階で，自然免疫系である好中球，マクロファージが破壊された自己細胞，組織を貪食して処理することが必要である．老化におけるマクロファージの機能低下によって老化マウスにおける創傷治癒が遅延することがわかっている[23]．ところが，創傷治癒において最も早く傷口に到着する自然免疫系細胞は好中球である．数時間ですでに傷口に現れ，壊れた自己細胞を貪食したり，細菌感染があればそれも貪食し，持っている酵素や活性酸素で破壊する．貪食した好中球はすぐに死にマクロファージに貪食処理される．このことから創傷治癒にはなくてはならない細胞と考えられる．ところが，

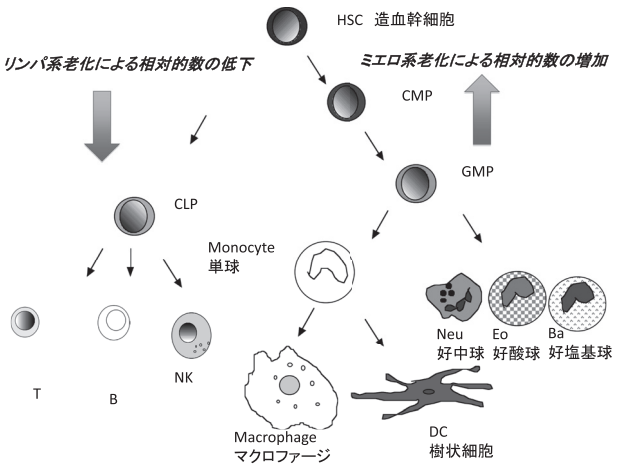


**図2**　自然免疫系の発生における老化変化

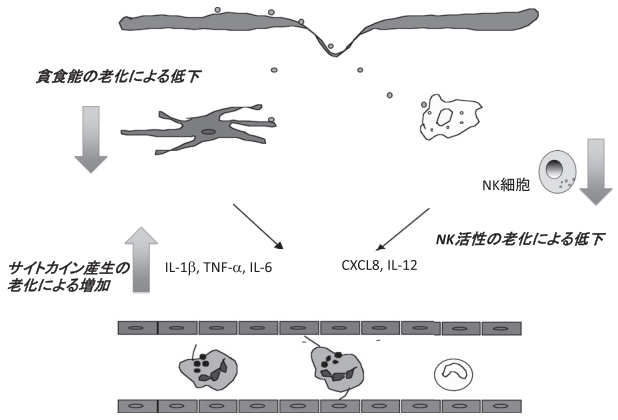


**図3**　自然免疫系の老化

この好中球は炎症性サイトカインや酵素を放出し，組織を破壊することから創傷治癒にはむしろ害であるとする報告もあった．私たちは，好中球は創傷治癒になくてはならず，老化して好中球の機能が落ちることで，創傷治癒が長引くことを示した[24]．好中球，マクロファージは炎症性サイトカインを放出する．Franceschi らはひとの老化が進むと炎症性サイトカインである IL-6，IL-1β，TNF-α，prostaglandin E2 が増加するとともに抗炎症物質である IL-1 receptor antagonist，soluble TNF receptor，acute phase proteins（C-reactive protein；CRP や serum amyloid A）が増加してくるを示した[25]．ところが，in vitro ではマクロファージを LPS で刺激すると，老化によってマクロファージの IL-6，IL-1β，TNF-α，IL-12 産生は低下し，IL-10 産生が上昇するという報告がありなぜ in vivo と異なるか今後さらなる研究が必要である[26]．

最近高齢者の研究から“inflammatory-aging”の概念が提唱されてきた．これらの研究では高齢者の血中サイトカインレベルが上昇し，次の項で述べる様々な代謝性疾患に関係するというものである[27)～29]．老化に伴う炎症性サイトカインが好中球，マクロファージといった自然免疫系細胞から放出されるのか，あるいは脂肪細胞，上皮細胞から放出されるのか，また in vitro の研究との整合性はあるのか興味深く重要な問題である．

## 老化関連疾患と免疫

私たちは自己の細胞成分には免疫トレランスが成立していてそれを攻撃する免疫細胞はわずかにしか存在しない．ところが，生体が老化するに従い，異物として認識される分子が多くつくられてくる[30]．

代表的な分子にアミロイド分子がある．脳内に存在するアミロイドは APP 蛋白が切断された Aβ とよばれるもので，非常に凝集しやすい性質をもち，神経細胞を傷害すると同時に，脳のマクロファージであるミクログリアを活性化させる．活性化されたミクログリアは M-CSF を産生し，増殖する[31]．ミクログリアは Aβ や壊された神経細胞を貪食することで，脳内にこれらが蓄積するのを防いでいるが，老化に伴い，一定以上の Aβ が産生されると，処理しきれなく，むしろミクログリアの産生する炎症性サイトカインや，マトリックスメタロプロテアーゼの作用で脳組織が破壊される[32]．老人班には脳の死細胞を取り囲むようにミクログリアの死骸がみられる．神経細胞の破壊が進行すると，アルツハイマー病へと進行する．また，血管内の LDL が活性酸素によって酸化 LDL に変化すると，血管壁に存在するマクロファージが貪食して，処理しきれないと，マクロファージが炎症性サイトカインやマトリックスメタロプロテアーゼを産生し，動脈壁を破壊する．これに続き繊維芽細胞や，血管平滑筋細胞が増殖して，アテロームをつくることが知られている．Aβ にしろ酸化 LDL にしろ，自己の成分を自然免疫系細胞が認識して炎症をおこす．樹状細胞が所属リンパ節にこれらの自己抗原を運び T 細胞を活性化させ，さらに，B 細胞を補助し，これらの分子に対する抗体が産生されること，T 細胞が組織破壊に関与することも考えられる．

このようにミエロ系細胞は貪食作用によって破壊された細胞や組織を処理することで，病気の進行を防いでいるが，炎症が長引くと病気が進行する．例えば annexin A1 はアポプトーシスに陥った細胞，例えば貪食して死んだ好中球に発現してマクロファージやミクログリアの貪食を促し，その後の炎症を抑えている[33]．

私たちの免疫系は細胞内蛋白や，血流から遮断されて

いる組織蛋白には通常接触しない．それでも，抗体を検索すると，細胞内蛋白に対する抗体は常に存在する．このことは，通常でも自己抗体を産生するＢ細胞はすでに存在することが示唆される．自己抗体産生は制御性Ｔ細胞によって押さえられているのであろう．一旦組織が傷害されて免疫系にさらされると，これらの自己分子が自己反応性Ｂ細胞クローンを増殖させると考えられる[34]．

## 免疫老化を克服する研究

免疫老化はＴ細胞の老化によることが大きい．Ｔ細胞の老化を食い止めるための研究が行われているがここでその一部を紹介する．カロリー制限はほ乳類の老化を防止し，寿命を延長させることがこれまでも知られてきたが，胸腺の萎縮がカロリー制限で防御可能なことがマウスの実験で報告された．カロリー制限は胸腺の脂肪変化を抑制した．このことは老化に伴うナイーブＴ細胞の低下を防御し，感染抵抗性を増強させる[35]．

また，グレリンを老化マウスに投与すると，萎縮した胸腺が回復することが報告された．これはグレリンが胸腺に入る前のＴ細胞前駆細胞（$Lin^{-}Sca1^{+}cKit^{+}$）に作用し，多くのＴ前駆細胞を胸腺に送るためである[36]．

胸腺は上皮細胞由来の胸腺上皮細胞がストローマを構成している．この老化がＴ細胞の発生に関与し，老化によるナイーブＴ細胞の低下につながる．私たちはiPSから胸腺上皮細胞の分化を試みた．現在の所，in vitroでほぼ胸腺上皮細胞という細胞の誘導に成功したが，in vivoではまだ成功してない[37]．

老化によるナイーブＴ細胞の減少とTCRのレパトアの減少は高齢者の感染症に対するリスクを上昇させていることを述べたが，高齢者にワクチンによる感染症予防が行われるようになってきた．肺炎球菌による高齢者の重症肺炎は世界的な問題になっている．高齢者や幼児への23価ワクチンによる予防はアメリカで広く行われて一定の成功をおさめている[38]．

## 文　献


1) Linton PJ, Dorshkind K: Age-related changes in lymphocyte development and function. Nat Immunol 2004; 5: 133–139.
2) Uddin MN, Nishio N, Ito S, Suzuki H, Isobe K: Toxic effects of D-galactose on thymus and spleen that resemble aging. J Immunotoxicol 2010; 7: 165–173.
3) Goronzy JJ, Weyand CM: T cell development and receptor diversity during aging. Curr Opin Immunol 2005; 17: 468–475.
4) Callahan JE, Kappler JW, Marrack P: Unexpected expansions of CD8-bearing cells in old mice. J Immunol 1993; 151: 6657–6669.
5) Ahmed M, Lanzer KG, Yager EJ, Adams PS, Johnson LL, Blackman MA: Clonal expansions and loss of receptor diversity in the naive CD8 T cell repertoire of aged mice. J Immunol 2009; 182: 784–792.
6) Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, Brammer L, Cox N, Anderson LJ, et al.: Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States. JAMA 2009; 289: 179–186.
7) Clambey ET, van Dyk LF, Kappler JW, Marrack P: Nonmalignant clonal expansions of CD8＋ memory T cells in aged individuals. Immunol Rev 2005; 205: 170–189.
8) Khan N, Shariff N, Cobbold M, Bruton R, Ainsworth JA, Sinclair AJ, et al.: Cytomegalovirus seropositivity drives the CD8 T cell repertoire toward greater clonality in healthy elderly individuals. J Immunol 2002; 169: 1984–1992.
9) Halenius A, Momburg F, Reinhard H, Bauer D, Lobigs M, Hengel H: Physical and functional interactions of the cytomegalovirus US6 glycoprotein with the transporter associated with antigen processing. J Biol Chem 2006; 281: 5383–5390.
10) Maue AC, Eaton SM, Lanthier PA, Sweet KB, Blumerman SL, Haynes L: Proinflammatory adjuvants enhance the cognate helper activity of aged CD4 T cells. J Immunol 2009; 182: 6129–6135.
11) Garcia GG, Miller RA: Age-dependent defects in TCR-triggered cytoskeletal rearrangement in CD4＋ T cells. J Immunol 2002; 169: 5021–5027.
12) Lages CS, Suffia I, Velilla PA, Huang B, Warshaw G, Hildeman DA, et al.: Functional regulatory T cells accumulate in aged hosts and promote chronic infectious disease reactivation. J Immunol 2008; 181: 1835–1848.
13) Miller JP, Allman D: The decline in B lymphopoiesis in aged mice reflects loss of very early B-lineage precursors. J Immunol 2003; 171: 2326–2330.
14) Stephan RP, Lill-Elghanian DA, Witte PL: Development of B cells in aged mice: decline in the ability of pro-B cells to respond to IL-7 but not to other growth factors. J Immunol 1997; 158: 1598–1609.
15) Labrie JE, Sah AP, Allman DM, Cancro MP, Gerstein RM: Bone marrow microenvironmental changes underlie reduced RAG-mediated recombination and B cell generation in aged mice. J Exp Med 2004; 200: 411–423.
16) Hida D, Ishiguro N, Haneda M, Ishida Y, Suzuki H, Isobe K: Intra-bone marrow bone marrow transplantation rejuvenates the B-cell lineage in aged mice. Immunol Cell Biol 2010; 88: 87–94.
17) Frasca D, Riley RL, Blomberg BB: Effect of age on the immunoglobulin class switch. Crit Rev Immunol 2004; 24: 297–320.
18) Frasca D, Blomberg BB: Aging Affects Human B Cell Responses. J Clin Immunol 2011.
19) Garg M, Luo W, Kaplan AM, Bondada S: Cellular basis of decreased immune responses to pneumococcal vaccines in aged mice. Infect Immun 1996; 64: 4456–4462.
20) Butcher SK, Chahal H, Nayak L, Sinclair A, Henriquez NV, Sapey E, et al.: Senescence in innate immune re-

sponses: reduced neutrophil phagocytic capacity and CD16 expression in elderly humans. J Leukoc Biol 2001; 70: 881–886.
21) Solana R, Mariani E: NK and NK/T cells in human senescence. Vaccine 2000; 18: 1613–1620.
22) Renshaw M, Rockwell J, Engleman C, Gewirtz A, Katz J, Sambhara S: Cutting edge: impaired Toll-like receptor expression and function in aging. J Immunol 2002; 169: 4697–4701.
23) Ashcroft GS, Mills SJ, Ashworth JJ: Ageing and wound healing. Biogerontology 2002; 3: 337–345.
24) Nishio N, Okawa Y, Sakurai H, Isobe K: Neutrophil depletion delays wound repair in aged mice. Age (Dordr) 2008; 30: 11–19.
25) Franceschi C, Bonafè M, Valensin S, Olivieri F, De Luca M, Ottaviani E, et al.: Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence. Ann N Y Acad Sci 2000; 908: 244–254.
26) Chelvarajan RL, Collins SM, Van Willigen JM, Bondada S: The unresponsiveness of aged mice to polysaccharide antigens is a result of a defect in macrophage function. J Leukoc Biol 2005; 77: 503–512.
27) Bruunsgaard H, Skinhøj P, Pedersen AN, Schroll M, Pedersen BK: Ageing, tumour necrosis factor-alpha (TNF-alpha) and atherosclerosis. Clin Exp Immunol 2000; 121: 255–260.
28) Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM: C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. JAMA 2001; 286: 327–334.
29) Arkan MC, Hevener AL, Greten FR, Maeda S, Li ZW, Long JM, et al.: IKK-beta links inflammation to obesity-induced insulin resistance. Nat Med 2005; 11: 191–198.
30) Chen GY, Nuñez G: Sterile inflammation: sensing and reacting to damage. Nat Rev Immunol 2010; 10: 826–837.
31) Ito S, Sawada M, Haneda M, Fujii S, Oh-Hashi K, Kiuchi K, et al.: Amyloid-beta peptides induce cell proliferation and macrophage colony-stimulating factor expression via the PI3-kinase/Akt pathway in cultured Ra2 microglial cells. FEBS Lett 2005; 579: 1995–2000.
32) Ito S, Kimura K, Haneda M, Ishida Y, Sawada M, Isobe K: Induction of matrix metalloproteinases (MMP3, MMP12 and MMP13) expression in the microglia by amyloid-beta stimulation via the PI3K/Akt pathway. Exp Gerontol 2007; 42: 532–537.
33) Perretti M, D'Acquisto F: Annexin A1 and glucocorticoids as effectors of the resolution of inflammation. Nat Rev Immunol 2009; 9: 62–70.
34) Nishio N, Ito S, Suzuki H, Isobe K: Antibodies to wounded tissue enhance cutaneous wound healing. Immunology 2009; 128: 369–380.
35) Goronzy JJ, Weyand CM: T cell development and receptor diversity during aging. Curr Opin Immunol 2005; 17: 468–475.
36) Dixit VD, Yang H, Sun Y, Weeraratna AT, Youm YH, Smith RG, et al.: Ghrelin promotes thymopoiesis during aging. J Clin Invest 2007; 117: 2778–2790.
37) Inami Y, Yoshikai T, Ito S, Nishio N, Suzuki H, Sakurai H, et al.: Differentiation of induced pluripotent stem cells to thymic epithelial cells by phenotype. Immunol Cell Biol 2011; 89: 314–321.
38) Fukuyama Y, King JD, Kataoka K, Kobayashi R, Gilbert RS, Hollingshead SK, et al.: A combination of Flt3 ligand cDNA and CpG oligodeoxynucleotide as nasal adjuvant elicits protective secretory-IgA immunity to Streptococcus pneumoniae in aged mice. J Immunol 2011; 186: 2454–2461.