

## 免疫系と神経系の接点から老化促進モデルマウスをとらえる

島田 厚良 石井さなえ

**要約** 老化促進モデルマウス (Senescence-Accelerated Mouse, SAM) はヒトの老化および老化関連病態を研究するモデル動物として開発された一群の近交系マウスで、促進老化を特徴とする SAMP 系統群と、通常老化を示す SAMR 系統群とに 2 大別される。SAMP 系のマウスは胸腺萎縮やヘルパー T 細胞の低下を始めとする免疫系の老化徴候を早期より示す。SAMP10 マウスは加齢とともに脳萎縮を自然発症し、ニューロンの樹状突起の退縮とスパインの減少、ユビキチン化封入体の蓄積などを伴って学習能が低下する。SAMP10 マウスの脳では炎症性サイトカインの mRNA レベルが亢進しており、ミクログリアは退行変性している。損傷を受けた SAMP10 マウスの脳組織では、ミクログリア、アストロサイト、ニューロンの間にサイトカインを介した細胞間コミュニケーションが構築されず、ミクログリアが主導する神経保護機能に欠陥がある。今後は、SAMP10 マウスに見られるミクログリアの異常に関与する脳内微小環境の変化を明らかにするために、末梢免疫系に生じた炎症性刺激がどのようにして脳に伝達されるのかを解明することが重要である。免疫系と脳のインターフェイスの解明は、脳の老化に関する基礎研究が進むべきひとつの方向であると考えられる。

**Key words** : 老化促進モデルマウス, 免疫系, サイトカイン, 神経変性, ミクログリア

(日老医誌 2011; 48: 439-446)

## はじめに

老化促進モデルマウス (Senescence-Accelerated Mouse, SAM) は京都大学の竹田 (現 SAM 研究協議会会長) らによって開発された一群の近交系マウスであり、促進老化・短寿命を特徴とする SAMP 系統群 (P は老化に対して prone の意) と、通常老化・長寿命を示す SAMR 系統群 (R は老化に対して resistant の意) とに 2 大別される。現在市販にて入手可能な系統に限れば、SAMP として 4 つの近交系 (SAMP1, SAMP6, SAMP8, SAMP10) および SAMR として 1 つの近交系 (SAMR1) が存在し、SAM 研究協議会 (<http://samrc.md.shinshu-u.ac.jp/firste.html>) を通じて研究者へ供与されている。著者らは、脳の老化を研究するためのモデルとして SAMP10 系を開発した。SAMP10 マウスは他の SAMP 系統と共通した促進老化・短寿命の形質を示すと同時に、この系統に特有な脳の老化関連病態を自然発症し、その多くはヒトの脳で生じる加齢変化に類似する。SAMP10 マウスを用いた最近の研究は、免疫系の

加齢変化と神経系の加齢変化を結び付けて捉える新しい視点が、脳の老化の原理を探究するデザインとして有効であることを示唆する。ここでは、SAM マウスに見られる免疫系の異常と脳の老化について概説した後、サイトカインを介した神経保護的な脳細胞間ネットワークについて述べる。次いで、髄膜空間に常在する免疫系細胞が、末梢免疫系と脳のインターフェイスを構築する可能性を紹介する。最後に、このインターフェイスについて今後解明すべき研究課題を示しながら、脳の老化に関する基礎研究が進むべきひとつの方向を提唱したい。

## SAM マウスにおける免疫系の老化

促進老化系の SAMP1 マウスでは、正常老化を示す SAMR1 マウスに比べて、胸腺萎縮が早期から生じ、末梢血中の CD4<sup>+</sup> T 細胞数および CD4/CD8 比が早期より減少する<sup>1)</sup>。また、自己抗体が 5 カ月齢頃より検出される<sup>2)</sup>。細野らは、SAMP1 マウスでは *in vivo* における抗羊赤血球抗体産生能が低下していることを示し<sup>3)</sup>、細川らは、SAMP1 マウスの脾臓細胞を用いた *in vitro* の系で、T 細胞依存性および非依存性抗原に対する抗体産生能、およびナチュラルキラー細胞活性が、同月齢の SAMR1 マウスに比べて低いことを報告した<sup>4)5)</sup>。西村らは、SAMP1 マウスの脾臓由来の CD4<sup>+</sup> T 細胞では IL-2

Senescence-accelerated mouse (SAM) revisited from the immune-neural interface

Atsuyoshi Shimada, Sanae Hasegawa-Ishii : 愛知県心身障害者コロニー発達障害研究所病理学部

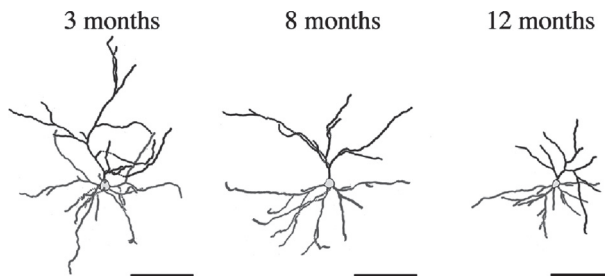


図1 SAMP10 マウスに見られるニューロン樹状突起の加齢に伴う退縮

3, 8, 12 ヶ月齢 SAMP10 マウスの前頭前野ニューロンがもつ樹状突起の全体像を描画装置にて記録した図. とりわけ, apical 側の樹状突起が細胞体中心へ向けて加齢とともに退縮するようすがわかる. スケール・バー: 100  $\mu\text{m}$  (reproduction of copyrighted material permitted by John Wiley and Sons [文献 36], License Number 2707961435802)

産生の持続時間が著明に短縮していたことから, 免疫応答の際に抗原特異的な T 細胞の増殖を促す作用が SAMP1 マウスでは低いと考えている<sup>6)</sup>. 細川らは,  $T_H1$  サイトカインであるインターフェロン (IFN)- $\gamma$ ,  $T_H2$  サイトカインである IL-4 の産生能を SAMP1 マウスと C3H/He マウスとで比較した結果から, SAMP1 マウスでは  $T_H2$  細胞の活性に障害があると考えている<sup>7)</sup>. 抗原提示細胞 (APC) の機能については, 老齢 SAMP1 マウスから調整した樹状細胞および B 細胞は, 同月齢の BALB/c マウスや若齢 SAMP1 マウスに比して活性が低い<sup>8)</sup>. SAMP1 マウスにインフルエンザ A ウィルス<sup>9)</sup>および呼吸器合胞体 (RS) ウィルス<sup>10)</sup>を感染させた場合の死亡率は高く, 肺におけるウィルス感染が遷延する. SAMP1 系マウスを用いて報告されてきたこのような免疫系の異常は, SAMP8 系 SAMP10 系にも同様にみられるものと推測されている<sup>7)</sup>.

### 脳の老化と炎症性サイトカイン

老化は, 生体組織に損傷が蓄積された結果, 恒常性が破綻した状態と考えられ, その背景として免疫系の異常は重要である<sup>11)12)</sup>. 健全な老化の過程では脳におけるニューロンの脱落は軽度である. しかし, 個々のニューロンでは複雑に発達した樹状突起が退縮し, スパインが脱落することによってシナプスが減少する結果, 認知機能が低下する<sup>13)~18)</sup>.

脳はかつて免疫系から隔離された特権器官と見做されていたが, 炎症反応が末梢組織に惹起されると, 脳組織内にインターロイキン (IL)-1, IL-6, tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$ , プロスタグランジンなどの炎症性メディ

エーター産生が亢進することが分かってきた. この状態では, 脳と免疫系のバランスが崩れ, ニューロンの過興奮, ホルモン異常, 神経栄養因子の低下, 神経新生の阻害などが生じ, 高次機能低下が引き起こされる<sup>19)</sup>. 脳実質内では, 骨髄単球系を起源とするミクログリアのみならず, アストロサイトやニューロンといった神経外胚葉由来の細胞が, 種々のサイトカインを介した細胞間相互作用を行うことが分かってきた. サイトカイン環境の加齢変化として, IL-6 に代表される炎症性サイトカインが海馬・大脳皮質で上昇する<sup>20)</sup>一方, IL-10 に代表される抗炎症性サイトカインは減少する<sup>21)</sup>. 従って, 老化脳組織は一種の炎症性微小環境を形成した, いわゆる“neuro-inflammation”の状態にあると考えられる<sup>22)~27)</sup>. この場合, “prime”されたミクログリアが炎症性刺激に過剰に反応することから, ミクログリアが神経傷害性に作用すると考えられてきた. 一方, ミクログリアは健常脳において, 脳組織を保護する機能を有すること<sup>28)</sup>を重視し, ヒト老人脳に存在するミクログリアが, 突起が退行変性した形態 (microglial dystrophy) を示すことから, ミクログリアは加齢によって神経保護機能を失うことによって, 老化に伴う神経変性が進行すると考える説がある<sup>25)29)~33)</sup>.

### SAMP10 マウスの老化に伴う脳の変化

SAMP10 マウスは加齢とともに脳萎縮を自然発症し<sup>34)35)</sup>, 大脳皮質ではニューロンの樹状突起の退縮とスパインの減少が進行する (図 1)<sup>36)</sup>. シナプスの加齢による減少は顕著で<sup>37)</sup>, 学習課題の成績は低下する<sup>38)~41)</sup>. 変性の病理組織像として, ニューロンの核内に DNA 損傷<sup>42)</sup>, 細胞質内にユビキチン化封入体 (図 2)<sup>43)</sup>が蓄積する. これらはヒトの加齢変化で見られる脳の変化に類似している<sup>18)</sup>.

SAMP10 マウスは国内外の多くの研究者に利用されてきた. 情動の異常として, 動機付けの欠如および鬱的傾向<sup>39)</sup>, 社会的ストレスによる視床下部・下垂体・副腎皮質系を介した扁桃体の抑制<sup>44)</sup>などが報告されている. また, 神経伝達物質<sup>40)41)45)</sup>および神経栄養因子<sup>46)47)</sup>の異常, 扁桃体ニューロンの電気生理学的な異常<sup>48)</sup>が知られている. 遺伝子・分子レベルでの検討としては, fibroblast growth factor 1 の遺伝子異常<sup>49)</sup>, 海馬苔状線維のシナプス終末部における亜鉛含量および亜鉛トランスポーター発現の減少<sup>50)</sup>, 大脳皮質の膜画分におけるスフィンゴミエリナーゼ活性の上昇<sup>51)</sup>, perineuronal net を構成するコンドロイチン硫酸プロテオグリカンの発現低下<sup>52)</sup>, 細胞骨格系タンパク質のリン酸化の亢進<sup>53)</sup>などが示されて

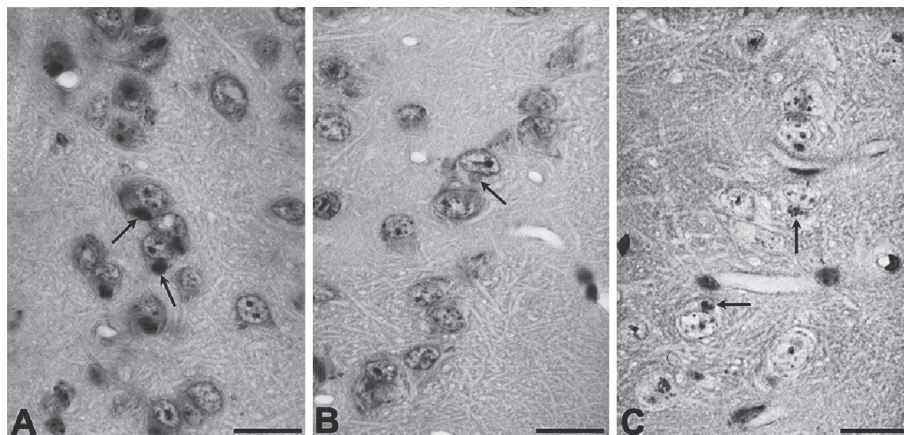


図2 老齢 SAMP10 マウスに見られるニューロン細胞質内ユビキチン化封入体  
17 カ月齢 SAMP10 マウスの嗅内野におけるニューロン細胞質内封入体をユビキチンに対する免疫組織学的染色にて検出した図 (A)。この封入体は HE 染色では目立たないが (B)、PAS 染色にて染めだされる (C)。スケール・バー：20  $\mu$ m。(reproduction of copyrighted material permitted by John Wiley and Sons [文献 43], License Number 2707961433473)

いる。老化との関連性がよく知られている酸化ストレスおよび窒素化ストレスについては、SAMP1, SAMP8, SAMP10 系の種々の組織で酸化・窒素化ストレスの亢進を示すデータが蓄積されている<sup>54)~58)</sup>。これらの詳細については、紙面の都合から他の総説に委ねたい<sup>59)~61)</sup>。

#### SAMP10 マウスの脳における炎症性サイトカインとミクログリア形態の加齢変化

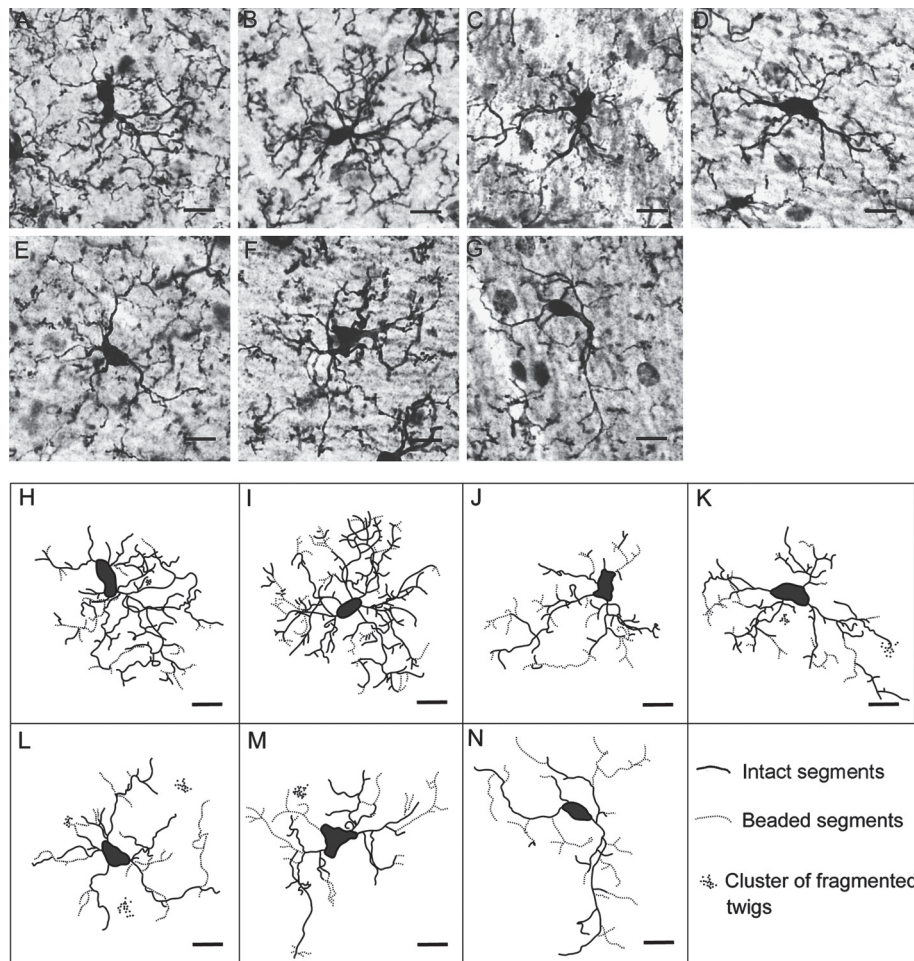
酸化・窒素化ストレスの亢進は脳組織に炎症性微環境を誘導する可能性がある。10 カ月齢の SAMP8 マウスの海馬では IL-1 の mRNA が、海馬および大脳皮質では TNF- $\alpha$  および IL-6 が、それぞれ同月齢の SAMR1 マウスに比して発現亢進していることが報告された<sup>62)</sup>。我々は各月齢の SAMP10 マウスの前頭皮質を用いて、各種サイトカインの mRNA レベルを同月齢の SAMR1 マウスと比較検討した結果、IL-1 $\beta$ , IFN- $\gamma$ , IL-6 に代表される炎症性サイトカインは、SAMP10 マウスで亢進していることを報告した<sup>63)</sup>。従って、SAMP10 マウスにおいても、“neuro-inflammation” が神経変性の背景に存在する可能性が考えられる。

海馬におけるミクログリアの加齢に伴う形態変化を SAMP10 と SAMR1 マウスで比較検討した結果、3 カ月および 8 カ月齢の SAMP10 マウスのミクログリアでは、突起の総延長が短い、枝分かれの数が少ないといった、SAMR1 マウスのミクログリアでは 14 カ月齢以降の高齢で現れる特徴を、既に 3 カ月齢から示した (図 3)<sup>64)</sup>。さらに、突起のビーズ状変化などの異常構造の割合も SAMP10 マウスでは 3 カ月齢から多く見られ、14 カ月

齢の SAMR1 よりも高頻度であった。SAMP10 マウスにおけるミクログリアの退行性変化は、ニューロン樹状突起の退縮が明らかとなるより早期の 3 カ月齢には既に生じていることから、このマウスに生じる神経変性の原因のひとつとしてミクログリアの機能異常が考えられる。

#### 海馬の損傷に対する応答としての各種サイトカイン発現の亢進とその意義

グルタミン酸受容体作動薬で興奮毒性を有するカイニン酸 (KA) をマウスに投与すると、主として海馬 CA3 領域の錐体細胞が細胞死を起こし、投射先である CA1 領域の錐体細胞は二次的に樹状突起の変性を来す<sup>65)</sup>。この実験系で、KA 投与 3 日後に、細胞死を免れる CA1 領域に多数出現するミクログリアは、ニューロンとの細胞間接触を増やした特徴的な形態を有し、非貪食性の活性化状態にある<sup>66)</sup>。我々は DNA マイクロアレイおよび定量的リアルタイム RT-PCR を用いた網羅的遺伝子発現解析を行い、KA 投与 3 日後の SAMR1 マウスの海馬で発現が上昇する遺伝子を検索した結果、*Ifng*, *Spp1*, *Ccl3*, *Cxcl10*, *Cd44*, *Socs3*, *Csf2*, *Ccl4*, および *Osmr* 遺伝子 [順に、IFN- $\gamma$ , osteopontin (OPN), macrophage inflammatory protein (MIP)-1 $\alpha$ , chemokine (C-X-C motif) ligand 10 (CXCL10), CD44, suppressor of cytokine signaling 3, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF), MIP-1 $\beta$ , および oncostatin M-specific receptor をコードしている] の発現が亢進することを示した<sup>67)</sup>。IFN- $\gamma$  および GM-CSF は非貪食性活性化ミク



**図3** SAMR1 および SAMP10 マウスに見られるミクログリア形態の加齢変化 (A-G) Iba-1 に対する免疫組織化学的染色にて海馬におけるミクログリアを特異的に染めている。3, 8, 14, 24 ヶ月齢の SAMR1 マウス (それぞれ, A, B, C, D) と 3, 8, 14 ヶ月齢の SAMP10 マウス (それぞれ, E, F, G) の比較。 (H-N) ミクログリアの全体像を描画装置を用いて記録した図。 H から K の描画および L から N の描画は, それぞれ A から D の細胞および E から G の細胞に対応。 実線は健全なセグメント, 点線はビーズ状を呈する病的なセグメント, 小点の集合は断片化した突起のクラスターを表す。 スケール・バー: 10  $\mu$ m. (reproduction of copyrighted material permitted by John Wiley and Sons [文献 64], License Number 2707961437708)

ログリアが発現し, IFN- $\gamma$  受容体, CXCL10, MIP-1 $\alpha$  はアストロサイトが発現する。 OPN の発現はニューロピル全域で著明に発現亢進し, とりわけ, 非貪食性活性化ミクログリアは OPN を強発現する。 OPN 受容体の一種である CD44 は海馬全域で劇的に増加し, ニューロン樹状突起が発現する<sup>67)</sup>。

上記の結果に, サイトカイン機能に関する過去の知見を統合すると, SAMR1 マウスの損傷を受けた海馬では, ミクログリアが分泌する IFN- $\gamma$  が IFN- $\gamma$  受容体を介してアストロサイトを活性化し, アストロサイトに CXCL10 産生を促す。 CXCL10 はアストロサイトからの MIP-1 $\alpha$  分泌を促し, 自身が分泌する GM-CSF によってプライ

ムされたミクログリアをリクルートすると考えられる (図 4)<sup>67)</sup>。 さらに, OPN・CD44 系が神経組織の保護・修復に関わることを考慮すると, KA 投与 3 日後の SAMR1 マウスの海馬は, 急性期に受けた損傷からニューロンおよび神経回路を保護する仕組みの構築を指向していると考えられる (図 4)<sup>67)</sup>。

#### SAMP10 マウスにおけるサイトカインを介したグリア・ニューロン間相互作用の欠如

KA を SAMP10 マウスに投与すると, 海馬ニューロンには SAMR1 マウスで見られたのと同様の細胞死と細胞変性が生じる。 それにも関わらず, KA 投与 3 日後の

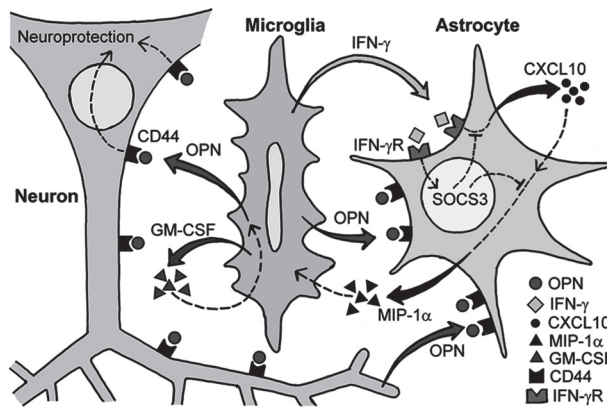


図4 損傷後のSAMR1マウス海馬に見られるサイトカインを介したグリア・ニューロン間相互ネットワークの構築

興奮毒性損傷の後に、SAMR1マウスの海馬には、ミクログリア、アストロサイト、ニューロンの間にサイトカインを介した細胞間コミュニケーションが構築される。実線矢印は実験的に証明された経路、破線矢印は文献に基づく仮説的な経路。(reproduction of copyrighted material permitted by Elsevier [67], License Number 2707961439598)

SAMP10マウスの海馬において、ミクログリア、アストロサイト、ニューロンが示すサイトカインおよびその受容体を介した応答は極めて微弱である<sup>67)</sup>。KA投与3日後のSAMP10マウスの海馬では、*Ifng*、*Spp1*、*Ccl3*、*Cxcl10*、*Cd44*、*Socs3*、*Csf2*、*Ccl4*、*Osmr*の遺伝子発現が上昇しない。従って、ミクログリアに発現すべきIFN- $\gamma$ と、アストロサイトに発現すべきIFN- $\gamma$ 受容体によって惹起される一連のサイトカイン応答が成立しない。OPN・CD44の発現上昇も海馬全体で微弱なものであり、SAMP10マウスの海馬では、神経保護を指向したサイトカインを介するグリア・ニューロン間ネットワークが構築されない。その結果、KA投与30日を経たSAMP10マウスの海馬では錐体細胞層および放線状層が萎縮する。これはSAMR1マウスの海馬が萎縮を免れるのとは対照的である。SAMP10マウスでは、ミクログリアが主導する神経組織の保護機能に欠陥があることを示唆する極めて興味深い実験結果である<sup>67)</sup>。

#### 免疫系と脳のインターフェイス

SAMP10マウスに見られるミクログリアの異常に関与する脳内微小環境の変化を解明するために、脳実質が炎症性サイトカインを産生する経路を明らかにすることは重要である。これまで、末梢の炎症性サイトカインがどのように免疫系と脳の相互作用を開始させるかに関しては、感染の過程を中心に研究されて来た<sup>68)</sup>。Lipopoly-

saccharide (LPS) もしくは炎症性サイトカインを末梢に投与すると、脳内の特定の部位でIL-1 $\beta$ 、IL-6、およびTNF- $\alpha$ の発現が亢進する<sup>69)70)</sup>。この実験系において、LPS投与8時間後にはIL-1 $\beta$ を発現するマクロファージ/ミクログリアが髄膜、脈絡叢、血管周囲腔、脳室周囲器官に増加する<sup>71)72)</sup>。髄膜・脈絡叢・血管周囲腔は、発生学的にひとつながりの空間を形成し、これが脳と免疫系のインターフェイスのひとつを形成していると考えられる。血管周囲細胞は、末梢の炎症性刺激にตอบสนองしてサイトカインを発現し<sup>71)72)</sup>、脳の炎症性病態においては神経組織の損傷や細胞死を感知してAPCとして機能する。また、末梢における組織損傷、サイトカイン、エンドトキシンを感知する<sup>73)</sup>。さらに、血管周囲細胞は末梢のIL-1刺激にตอบสนองし、プロスタグランジンを通じて、視床下部・下垂体・副腎系の反応を開始させる一方、抗炎症作用を発揮して血管内皮の応答を抑制する機能を併せ持つ<sup>74)</sup>。

マウスの髄膜および脈絡叢にはマクロファージおよび樹状細胞(dendritic cell)が常在し、脈絡叢間質はミエロイド系前駆細胞のニッチとしてマクロファージの供給源となる<sup>75)</sup>。髄膜・脈絡叢のマクロファージ/樹状細胞は免疫サーベイランス機能を有する。Chinneryらは骨髄キメラを用いた実験を行い、骨髄由来マクロファージ/樹状細胞は、成体マウスの髄膜においては4週間程度で新規細胞に置換され、脈絡叢においては8週間程度で置換されることを報告した<sup>76)</sup>。Prodingerらは、樹状細胞は脳室周囲およびその近傍の白質線維束に好んで分布し、血管周囲腔に隣接する脳実質側へと進入することを示した<sup>77)</sup>。この樹状細胞は突起の一部を血管周囲のグリア境界へと伸ばしていることから、脳内抗原を血管周囲のT細胞へ提示できるとされている<sup>77)</sup>。

さらに、髄膜における免疫系の極めて興味深い機能として、Kipnisらのグループは、マウスが認知課題を遂行する際に、髄膜・脈絡叢へとT細胞が集積することを示した<sup>78)79)</sup>。これに対し、T細胞を欠損するマウスでは学習・記憶能が低下していること、そのマウスにT細胞を補充すると学習・記憶能が向上することを示した<sup>80)</sup>。

このように、髄膜・脈絡叢においてミエロイド系細胞を主体として構築される免疫系が、末梢免疫系と脳とのインターフェイスの重要な構成要素である可能性が予想できる。しかし、末梢の免疫系に生じた刺激や変化が、このインターフェイスを介して、どのように脳実質へ伝達されるのかについては、今後解明すべき研究課題である。SAMPマウスでは末梢免疫系の機能が低下してい

ることから、髄膜に形成される免疫系にも何らかの異常を来していると予想する。今後、SAMP10マウスを用いた研究により、どのような細胞間相互作用、媒介分子、反応経路などが関与して、末梢の免疫系に生じた異常が脳実質内の細胞へと伝えられ、脳内微小環境を変化させるのかというメカニズムが解明されることを期待する。そうした研究成果から、我々は、末梢免疫系の加齢に伴う機能低下が、脳組織恒常性の破綻を誘発し、神経変性へと至る過程を知ることになるであろう。

### 文 献

- 1) Toichi E, Hanada K, Hosono M, Hosokawa T, Hosokawa M, Baba M, et al: Early decline of T cell function in humoral immunity and long-lasting inflammatory T cell activity in aging SAM mice. In: The SAM model of senescence, Takeda T (ed), Excerpta Medica, Amsterdam, 1994, p175-178.
- 2) Yoshioka H, Yoshida H, Doi T, Muso E, Ohshio G, Higuchi K, et al: Autoimmune abnormalities in a murine model of accelerated senescence. *Clin Exp Immunol* 1989; 75: 129-135.
- 3) Hosono M, Hanada K, Toichi E, Naiki H, Higuchi K, Hosokawa T: Immune abnormality in relation to nonimmune diseases in SAM mice. *Exp Gerontol* 1997; 32: 181-195.
- 4) Hosokawa T, Hosono M, Higuchi K, Aoike A, Kawai K, Takeda T: Immune responses in newly developed short-lived SAM mice. I. Age-associated early decline in immune activities of cultured spleen cells. *Immunology* 1987; 62: 419-423.
- 5) Hosokawa T, Hosono M, Hanada K, Aoike A, Kawai K, Takeda T: Immune responses in newly developed short-lived SAM mice. Selectively impaired T-helper cell activity in in vitro antibody response. *Immunology* 1987; 62: 425-429.
- 6) Nishimura Y, Hosokawa T, Hosono M, Baba M, Hosokawa M: Insufficient interleukin-2 production from splenic CD4+ T cells causes impaired cell proliferation and early apoptosis in SAMP1, a strain of senescence-accelerated mouse. *Immunology* 2002; 107: 190-198.
- 7) Hosokawa T: Immune system deficiencies in SAM, In: The Senescence-Accelerated Mouse (SAM): An Animal Model of Senescence, Nomura Y, Takeda T, Okuma Y (eds), Elsevier, Amsterdam, 2004, p41-46.
- 8) Haruna H, Inaba M, Inaba K, Taketani S, Sugiura K, Fukuba Y, et al: Abnormalities of B cells and dendritic cells in SAMP1 mice. *Eur J Immunol* 1995; 25: 1319-1325.
- 9) Dong L, Mori I, Hossain MJ, Kimura Y: The senescence-accelerated mouse shows aging-related defects in cellular but not humoral immunity against influenza virus infection. *J Infect Dis* 2000; 182: 391-396.
- 10) Liu B, Kimura Y: Local immune response to respiratory syncytial virus infection is diminished in senescence-accelerated mice. *J Gen Virol* 2007; 88: 2552-2558.
- 11) Kirkwood TB: Understanding the odd science of aging. *Cell* 2005; 120: 437-447.
- 12) Ron-Harel N, Schwartz M: Immune senescence and brain aging: can rejuvenation of immunity reverse memory loss? *Trends Neurosci* 2009; 32: 367-375.
- 13) Barnes CA: Normal aging: regionally specific changes in hippocampal synaptic transmission. *Trends Neurosci* 1994; 17: 13-18.
- 14) Jacobs B, Driscoll L, Schall M: Life-span dendritic and spine changes in areas 10 and 18 of human cortex: a quantitative Golgi study. *J Comp Neurol* 1997; 386: 661-680.
- 15) Hof PR, Duan H, Page TL, Einstein M, Wicinski B, He Y, et al: Age-related changes in GluR2 and NMDAR1 glutamate receptor subunit protein immunoreactivity in corticocortically projecting neurons in macaque and patas monkeys. *Brain Res* 2002; 928: 175-186.
- 16) Duan H, Wearne SL, Rocher AB, Macedo A, Morrison JH, Hof PR: Age-related dendritic and spine changes in corticocortically projecting neurons in macaque monkeys. *Cereb Cortex* 2003; 13: 950-961.
- 17) Chang YM, Rosene DL, Killiany RJ, Mangiamele LA, Luebke JI: Increased action potential firing rates of layer 2/3 pyramidal cells in the prefrontal cortex are significantly related to cognitive performance in aged monkeys. *Cereb Cortex* 2005; 15: 409-418.
- 18) Dickstein DL, Kabaso D, Rocher AB, Luebke JI, Wearne SL, Hof PR: Changes in the structural complexity of the aged brain. *Aging Cell* 2007; 6: 275-284.
- 19) Yirmiya R, Goshen I: Immune modulation of learning, memory, neural plasticity and neurogenesis. *Brain Behav Immun* 2011; 25: 181-213.
- 20) Ye SM, Johnson RW: Increased interleukin-6 expression by microglia from brain of aged mice. *J Neuroimmunol* 1999; 93: 139-148.
- 21) Ye SM, Johnson RW: An age-related decline in interleukin-10 may contribute to the increased expression of interleukin-6 in brain of aged mice. *Neuroimmunomodulation* 2001; 9: 183-192.
- 22) Johnson RW, Godbout JP: Aging, Neuroinflammation, and Behavior, In: Psychoneuroimmunology, Ader R (ed), 4th edn, Elsevier Academic Press, Amsterdam, 2007, p 379-391.
- 23) Sparkman NL, Johnson RW: Neuroinflammation associated with aging sensitizes the brain to the effects of infection or stress. *Neuroimmunomodulation* 2008; 15: 323-330.
- 24) Lucin KM, Wyss-Coray T: Immune activation in brain aging and neurodegeneration: too much or too little? *Neuron* 2009; 64: 110-122.
- 25) von Bernhardi R, Tichauer JE, Eugenin J: Aging-dependent changes of microglial cells and their relevance for neurodegenerative disorders. *J Neurochem* 2010; 112: 1099-1114.
- 26) Gemma C: Neuroimmunomodulation and Aging. *Aging Dis* 2010; 1: 169-172.
- 27) Perry VH: Contribution of systemic inflammation to chronic neurodegeneration. *Acta Neuropathol* 2010; 120: 277-286.

- 28) Nimmerjahn A, Kirchhoff F, Helmchen F: Resting microglial cells are highly dynamic surveillants of brain parenchyma in vivo. *Science* 2005; 308: 1314-1318.
- 29) Streit WJ, Sammons NW, Kuhns AJ, Sparks DL: Dys-trophic microglia in the aging human brain. *Glia* 2004; 45: 208-212.
- 30) Streit WJ: Microglial senescence: does the brain's im-mune system have an expiration date? *Trends Neurosci* 2006; 29: 506-510.
- 31) Conde JR, Streit WJ: Microglia in the aging brain. *J Neu-ropathol Exp Neurol* 2006; 65: 199-203.
- 32) Streit WJ, Xue QS: Life and death of microglia. *J Neuro-immune Pharmacol* 2009; 4: 371-379.
- 33) Streit WJ, Xue Q-S: The brain's aging immune system. *Aging Dis* 2010; 1: 254-261.
- 34) Shimada A, Ohta A, Akiguchi I, Takeda T: Inbred SAM-P/10 as a mouse model of spontaneous, inherited brain atrophy. *J Neuropathol Exp Neurol* 1992; 51: 440-450.
- 35) Shimada A, Hosokawa M, Ohta A, Akiguchi I, Takeda T: Localization of atrophy-prone areas in the aging mouse brain: Comparison between the brain atrophy model SAM-P/10 and the normal control SAM-R/1. *Neurosci-ence* 1994; 59: 859-869.
- 36) Shimada A, Tsuzuki M, Keino H, Satoh M, Chiba Y, Saitoh Y, et al.: Apical vulnerability to dendritic retrac-tion in prefrontal neurones of ageing SAMP10 mouse: a model of cerebral degeneration. *Neuropathol and Appl Neurobiol* 2006; 32: 1-14.
- 37) Shimada A, Keino H, Satoh M, Kishikawa M, Hosokawa M: Age-related loss of synapses in the frontal cortex of SAMP10 mouse: A model of cerebral degeneration. *Syn-apse* 2003; 48: 198-204.
- 38) Shimada A, Ohta A, Akiguchi I, Takeda T: Age-related deterioration in conditional avoidance task in the SAM-P/10 mouse, an animal model of spontaneous brain atro-phy. *Brain Res* 1993; 608: 266-272.
- 39) Miyamoto M: Characteristics of age-related behavioral changes in senescence-accelerated mouse SAMP8 and SAMP10. *Exp Gerontol* 1997; 32: 139-148.
- 40) Okuma Y, Murayama T, Tha KK, Yamada C, Hosokawa M, Ishikawa A, et al.: Learning deficiency and alterations in acetylcholine receptors and protein kinase C in the brain of senescence-accelerated mouse (SAM)-P10. *Mech Ageing Dev* 2000; 114: 191-199.
- 41) Onodera T, Watanabe R, Tha KK, Hayashi Y, Murayama T, Okuma Y, et al.: Depressive behavior and alterations in receptors for dopamine and 5-hydroxytryptamine in the brain of the senescence accelerated mouse (SAM)-P10. *Jpn J Pharmacol* 2000; 83: 312-318.
- 42) Shimada A, Keino H, Satoh M, Kishikawa M, Seriu N, Hosokawa M: Age-related progressive neuronal DNA damage associated with cerebral degeneration in a mouse model of accelerated senescence. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2002; 57: B415-421.
- 43) Shimada A, Keino H, Kawamura N, Chiba Y, Hosokawa M: Limbic structures are prone to age-related impair-ments in proteasome activity and neuronal ubiquitinated inclusions in SAMP10 mouse: a model of cerebral degen-eration. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2008; 34: 33-51.
- 44) Chida Y, Sudo N, Mori J, Kubo C: Social isolation stress impairs passive avoidance learning in senescence-accelerated mouse (SAM). *Brain Res* 2006; 1067: 201-208.
- 45) Nie K, Yu JC, Fu Y, Cheng HY, Chen FY, Qu Y, et al.: Age-related decrease in constructive activation of Akt/PKB in SAMP10 hippocampus. *Biochem Biophys Res Commun* 2009; 378: 103-107.
- 46) Ohnishi K, Tomimoto H, Akiguchi I, Seriu N, Kawamata T, Nakamura S, et al.: Age-related decrease of nerve growth factor-like immunoreactivity in the basal fore-brain of senescence-accelerated mice. *Acta Neuropathol* 1995; 90: 11-16.
- 47) Miyazaki H, Okuma Y, Nomura J, Nagashima K, Nomura Y: Age-related alterations in the expression of glial cell line-derived neurotrophic factor in the senescence-accelerated mouse brain. *J Pharmacol Sci* 2003; 92: 28-34.
- 48) Nakanishi H, Miyazaki M, Takai N, Wang HD, Yamamoto T, Watanabe S, et al.: Hyperexcitability of amygdala neurons of senescence-accelerated mouse re-vealed by electrical and optical recordings in an in vitro slice preparation. *Brain Res* 1998; 812: 142-149.
- 49) Carter TA, Greenhall JA, Yoshida S, Fuchs S, Helton R, Swaroop A, et al.: Mechanisms of aging in senescence-accelerated mice. *Genome Biol* 2005; 6: R48.
- 50) Saito T, Takahashi K, Nakagawa N, Hosokawa T, Kurasaki M, Yamanoshita O, et al.: Deficiencies of hip-pocampal Zn and ZnT3 accelerate brain aging of Rat. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 279: 505-511.
- 51) Kim SS, Kang MS, Choi YM, Suh YH, Kim DK: Sphingo-myelinase activity is enhanced in cerebral cortex of senescence-accelerated mouse-P/10 with advancing age. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; 237: 583-587.
- 52) Saitoh Y, Matsui F, Chiba Y, Kawamura N, Keino H, Satoh M, et al.: Reduced expression of MAb6B4 epitopes on chondroitin sulfate proteoglycan aggregan in perineu-ronal nets from cerebral cortices of SAMP10 mice: a model for age-dependent neurodegeneration. *J Neurosci Res* 2008; 86: 1316-1323.
- 53) Furukawa A, Oikawa S, Hasegawa-Ishii S, Chiba Y, Kawamura N, Takei S, et al.: Proteomic analysis of aging brain in SAMP10 mouse: a model of age-related cerebral degeneration. *Mech Ageing Dev* 2010; 131: 379-388.
- 54) Numata T, Saito T, Maekawa K, Takahashi Y, Saitoh H, Hosokawa T, et al.: Bcl-2-linked apoptosis due to increase in NO synthase in brain of SAMP10. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 297: 517-522.
- 55) Unno K, Takabayashi F, Kishido T, Oku N: Suppressiv-e effect of green tea catechins on morphologic and func-tional regression of the brain in aged mice with acceler-ated senescence (SAMP10). *Exp Gerontol* 2004; 39: 1027-1034.
- 56) Kishido T, Unno K, Yoshida H, Choba D, Fukutomi R, Asahina S, et al.: Decline in glutathione peroxidase activ-ity is a reason for brain senescence: consumption of green tea catechin prevents the decline in its activity and protein oxidative damage in ageing mouse brain. *Bio-gerontology* 2007; 8: 423-430.

- 57) Sasaki T, Unno K, Tahara S, Shimada A, Chiba Y, Hoshino M, et al: Age-related increase of superoxide generation in the brains of mammals and birds. *Aging Cell* 2008; 7: 459-469.
- 58) Chiba Y, Shimada A, Kumagai N, Yoshikawa K, Ishii S, Furukawa A, et al: The senescence-accelerated mouse (SAM): a higher oxidative stress and age-dependent degenerative diseases model. *Neurochem Res* 2009; 34: 679-687.
- 59) Shimada A: Age-dependent cerebral atrophy and cognitive dysfunction in SAMP10 mice. *Neurobiol Aging* 1999; 20: 125-136.
- 60) Takeda T: Senescence-accelerated mouse (SAM) with special references to neurodegeneration models, SAMP8 and SAMP10 mice. *Neurochem Res* 2009; 34: 639-659.
- 61) Shimada A, Hasegawa-Ishii S: Senescence-accelerated Mice (SAMs) as a Model for Brain Aging and Immunosenescence. *Aging Dis* (in press).
- 62) Tha KK, Okuma Y, Miyazaki H, Murayama T, Uehara T, Hatakeyama R, et al: Changes in expressions of proinflammatory cytokines IL-1beta, TNF-alpha and IL-6 in the brain of senescence accelerated mouse (SAM) P8. *Brain Res* 2000; 885: 25-31.
- 63) Kumagai N, Chiba Y, Hosono M, Fujii M, Kawamura N, Keino H, et al: Involvement of pro-inflammatory cytokines and microglia in an age-associated neurodegeneration model, the SAMP10 mouse. *Brain Res* 2007; 1185: 75-85.
- 64) Hasegawa-Ishii S, Takei S, Chiba Y, Furukawa A, Umegaki H, Iguchi A, et al: Morphological impairments in microglia precede age-related neuronal degeneration in senescence-accelerated mice. *Neuropathology* 2011; 31: 20-28.
- 65) Jorgensen MB, Finsen BR, Jensen MB, Castellano B, Diemer NH, Zimmer J: Microglial and astroglial reactions to ischemic and kainic acid-induced lesions of the adult rat hippocampus. *Exp Neurol* 1993; 120: 70-88.
- 66) Hasegawa S, Yamaguchi M, Nagao H, Mishina M, Mori K: Enhanced cell-to-cell contacts between activated microglia and pyramidal cell dendrites following kainic acid-induced neurotoxicity in the hippocampus. *J Neuroimmunol* 2007; 186: 75-85.
- 67) Hasegawa-Ishii S, Takei S, Inaba M, Umegaki H, Chiba Y, Furukawa A, et al: Defects in cytokine-mediated neuroprotective glial responses to excitotoxic hippocampal injury in senescence-accelerated mouse. *Brain Behav Immun* 2011; 25: 83-100.
- 68) Wilson EH, Weninger W, Hunter CA: Trafficking of immune cells in the central nervous system. *J Clin Invest* 2010; 120: 1368-1379.
- 69) Ban E, Haour F, Lenstra R: Brain interleukin 1 gene expression induced by peripheral lipopolysaccharide administration. *Cytokine* 1992; 4: 48-54.
- 70) Laye S, Parnet P, Goujon E, Dantzer R: Peripheral administration of lipopolysaccharide induces the expression of cytokine transcripts in the brain and pituitary of mice. *Brain Res Mol Brain Res* 1994; 27: 157-162.
- 71) van Dam AM, Brouns M, Louisse S, Berkenbosch F: Appearance of interleukin-1 in macrophages and in ramified microglia in the brain of endotoxin-treated rats: a pathway for the induction of non-specific symptoms of sickness? *Brain Res* 1992; 588: 291-296.
- 72) Van Dam AM, Bauer J, Tilders FJ, Berkenbosch F: Endotoxin-induced appearance of immunoreactive interleukin-1 beta in ramified microglia in rat brain: a light and electron microscopic study. *Neuroscience* 1995; 65: 815-826.
- 73) Williams K, Alvarez X, Lackner AA: Central nervous system perivascular cells are immunoregulatory cells that connect the CNS with the peripheral immune system. *Glia* 2001; 36: 156-164.
- 74) Serrats J, Schiltz JC, Garcia-Bueno B, van Rooijen N, Reyes TM, Sawchenko PE: Dual roles for perivascular macrophages in immune-to-brain signaling. *Neuron* 2010; 65: 94-106.
- 75) Nataf S, Strazielle N, Hatterer E, Mouchiroud G, Belin MF, Ghersi-Egea JF: Rat choroid plexuses contain myeloid progenitors capable of differentiation toward macrophage or dendritic cell phenotypes. *Glia* 2006; 54: 160-171.
- 76) Chinnery HR, Ruitenbergh MJ, McMenamin PG: Novel characterization of monocyte-derived cell populations in the meninges and choroid plexus and their rates of replenishment in bone marrow chimeric mice. *J Neuropathol Exp Neurol* 2010; 69: 896-909.
- 77) Proding C, Bunse J, Kruger M, Schiefenovel F, Brandt C, Laman JD, et al: CD11c-expressing cells reside in the juxtavascular parenchyma and extend processes into the glia limitans of the mouse nervous system. *Acta Neuropathol* 2011; 121: 445-458.
- 78) Kipnis J, Derecki NC, Yang C, Scrabble H: Immunity and cognition: what do age-related dementia, HIV-dementia and 'chemo-brain' have in common? *Trends Immunol* 2008; 29: 455-463.
- 79) Brynskikh A, Warren T, Zhu J, Kipnis J: Adaptive immunity affects learning behavior in mice. *Brain Behav Immun* 2008; 22: 861-869.
- 80) Derecki NC, Cardani AN, Yang CH, Quinlan KM, Carihfield A, Lynch KR, et al: Regulation of learning and memory by meningeal immunity: a key role for IL-4. *J Exp Med* 2010; 207: 1067-1080.