

老化促進モデルマウス SAM を用いた抗老化研究

高橋 良哉

Anti-aging Studies on the Senescence Accelerated Mouse (SAM) Strains

Ryoya TAKAHASHI

*Department of Biochemistry, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Toho University,
2-2-1 Miyama, Funabashi, Chiba 274-8510, Japan*

(Received August 5, 2009)

Senescence accelerated mouse (SAM), a murine model of accelerated senescence, was established by Toshio Take-da and colleagues. SAM consists of series of SAMP (prone) and SAMR (resistant) lines. All SAMP lines (from SAMP1 to SAMP11) are characterized by accelerated accumulation of senile features, earlier onset and faster progress of age-associated pathological phenotypes, such as amyloidosis, impaired immune response, senile osteoporosis and deficits in learning and memory. These SAMP lines are useful for evaluation of putative anti-aging therapies. For example, SAMP1 line is used to study the anti-aging effect of the antioxidant containing foods and various anti-oxidants, such as coenzyme Q10, vitamin C, lycopene. SAMP8 line exhibiting an early onset of impaired learning and memory is often used for test strategies for therapeutic intervention of dementia of early onset. SAMP6 is used as an animal model for developing new strategies for the treatment of osteoporosis in humans. Various lines of SAM (P1, P6, P8, P10 and R1) are now commercially available for research. In this review, I will briefly introduce various usages of SAM in anti-aging research.

Key words—senescence accelerated mouse; animal model; anti-aging

1. はじめに

老化促進モデルマウス (senescence accelerated mouse, SAM) は、1968 年アメリカ・ジャクソン研究所より導入された AKR/J マウスをもとにして京都大学結核胸部疾患研究所病理部門 (現京都大学再生医科学研究所) において竹田俊男 (現 SAM 研究協議会会長) らにより開発された早期に老化兆候を示す近交系マウスである。¹⁻³⁾ SAM は促進老化・短寿命を示す P 系 (prone) と正常老化を示す R 系 (resistant) からなる。P 系はさらにアミロイドーシス、老年性骨粗鬆症、学習・記憶障害などの老化関連病態からいくつかの系統に分類されている。¹⁻³⁾ 近年、SAM の主要系統 (P1, P6, P8, P10, R1) が日本 SLC 株式会社を通じて受託分与されるようになり、抗老化研究への導入も容易になった (Table

1)。本総説では、市販されている SAM 系統と同じ系統の抗老化研究について、第 16 回 (2000 年)～第 23 回 (2008 年) の老化促進モデルマウス (SAM) 研究協議会で報告された主な研究について紹介する。

2. SAMP1 系

SAMP1 系は、老化アミロイドーシス、免疫機能不全、腎萎縮、聴覚障害、老年性肺過膨張を特徴形質とする動物である。¹⁻³⁾ SAMP1 系の寿命は正常老化系の SAMR1 系と比べて約 40% 短く、外観的にも様々な老化徴候が早期に現れる。^{1,2)} 老化度をより客観的に評価するために考案された「老化度評点」は、

Table 1. Pathologic Phenotype in SAM Mice

Strains	Pathologic phenotypes
SAM P1	Senile amyloidosis, Impaired immune responsiveness, Hyperinflation of lung
SAM P6	Senile osteoporosis
SAM P8	Deficits in learning and memory
SAM P10	Brain atrophy, Deficits in learning and memory
SAM R1	Non-thymic lymphoma

東邦大学薬学部生化学教室 (〒274-8510 千葉県船橋市三山 2-2-1)

e-mail: takahasi@phar.toho-u.ac.jp

本総説は、日本薬学会第 129 年会シンポジウム S10 で発表したものを中心に記述したものである。

Table 2. Anti-aging Studies in SAMP1

Supplements/Treatments	Parameters*	Ref.
Bone marrow transplantation	Accelerated presbycusis (I)	4)
Spontaneous wheel running	Circadian rhythm disorder (I)	5)
Tooth absence/Soft food ingestion	Altered activity rhythm (I)	6)
Reduced Coenzyme Q10	Grading score of senescence (D)	7)
Reduced Coenzyme Q10	Urinary 8-OHdG (N), acrolein-lysine (D)	8)
Young green barley extract	NO producing response in peritoneal cells (D)	9)
Young green barley extract	Antibody-producing function of spleen cells (N)	10)
Fucoidan, sulfated polysaccharide	Peripheral blood adiponectin (D)	11)
Spirulina	Sperm quality (I)	12)
Dietary unsaturated fatty acids	Grading score of senescence, Senile amyloidosis, Autoantibody	13)
Vitamin C	Grading score of senescence (N)	14)
Lycopene	Grading score of senescence (D)	14)
Reduced Coenzyme Q10	Gene expression	15)

The selected studies presented at the 16th (2000)–23rd (2008) Annual Meeting of the Council for Senescence-Accelerated Mouse (SAM) Research are listed.
*: Improved (I), Down-regulated (D), Up-regulated (U), No effect (N).

探索行動, 毛の光沢, 毛のなめらかさ, 脱毛の程度, 皮膚の潰瘍, 目の周辺の糜爛, 角膜の混濁, 角膜の潰瘍, 白内障の有無, 脊椎の屈曲, 捕獲しようとした時の逃避行動の変化によって点数化されるものである。³⁾ 老化度評点は, 抗老化作用の判定基準の1つとして採用されている。

SAMP1系を用いた抗老化研究の多くは, 抗酸化物質(還元型コエンザイムQ10, ビタミンC, リコピンなど)や健康補助食品(青汁など)の抗老化作用に関するものである(Table 2)。抗老化作用の指標は, SAMP1系の特徴形質であるアミロイドタンパク質(AApoAII)の沈着, 免疫機能不全に対する効果と老化度評点が主である。多くの実験において抗酸化物質はSAMP1系の加齢に伴う老化症状を遅延あるいは改善する傾向にある。

一方, 高齢者の歯の喪失等による咀嚼障害に関する研究においてもSAMP1系が使用されている。SAMP1系に人為的な抜歯あるいは軟食を与えることにより活動周期が乱れるとのことである(Table 2)。高齢者の咀嚼障害に伴う身体機能低下との関連が興味深い。

3. SAMP6系

SAMP6系は, 若齢期の最大骨密度が低いために加齢に伴い早期に骨粗鬆症に至りやすい老人性骨粗鬆症モデル動物である。^{16,17)} 1983年頃SAM各系統の近交系化が進められる過程で老齢マウスに脛骨の自然骨折が認められた系統に由来する。大腿骨軟

X線像のMicrodensitometryによるミネラル密度($\Sigma\text{GS}/\text{D}^2$)や骨皮質幅比(CTI)などの相対骨量(骨密度)を指標としたSAMの各系統スクリーニングが行われ, 最大 $\Sigma\text{GS}/\text{D}^2$ や最大CTIがSAM系統の中で最も低い値を示したのが今のSAMP6系である。^{16,17)} SAMP6系の骨粗鬆症の原因は骨髄移植実験から骨髄の幹細胞の異常に起因することが明らかになっている。^{18,19)} 例えば, SAMP6系に対して正常マウスの全骨髄細胞(造血幹細胞と間葉系幹細胞を含む)を発症前に骨髄内骨髄移植(IBM-BMT)することで骨粗鬆症の発生を予防することができる。¹⁸⁾ また, 骨粗鬆症発症後のSAMP6系に正常マウスの骨髄細胞を移植することにより, 骨粗鬆症が治療でき, 移植を受けたSAMP6系の寿命も延長することが知られている。¹⁹⁾

SAMP6系を用いた抗老化研究のほとんどは, 骨粗鬆症の予防・治療に関するものである。例えば, 骨形成に必要な窒素源, リン酸源などの無機栄養塩類が豊富な海洋深層水の投与実験や回転車輪による自発運動活性化による骨密度への影響に関する実験



高橋良哉

東邦大学薬学部教授, 1987年東邦大学院薬学研究科博士後期課程修了, 1987年同大薬学部助手, 1991年テキサス大学医学部ポストドク, 1995年東邦大学薬学部講師, 2002年同大助教授, 2008年東京都老人総合研究所協力研究員, 2007年より現職, 老化及び老化関連疾患の発症とその制御に関する研究。

Table 3. Anti-aging Studies in SAMP6

Supplements/Treatments	Parameters*	Ref.
Melatonin	8-OHdG in brain DNA (D)	20)
Deep sea water	Bone mass (U)	21)
Allogeneic bone marrow transplantation	Bone mineral density (I)	22)
Running exercise	Total and cortical bone density (N)	23)
1,25-dihydroxyvitamin D3	Gene expression	24)
Intra-bone marrow-bone marrow transplantation	Senile osteoporosis (I)	25)
Intra-bone marrow-bone marrow transplantation	Senile osteoporosis (I)	26)
Acupuncture	Peak bone mass (U)	27)

The selected studies presented at the 16th (2000)–23rd (2008) Annual Meeting of the Council for Senescence-Accelerated Mouse (SAM) Research are listed.
*: Improved (I), Down-regulated (D), Up-regulated (U), No effect (N).

が行われている (Table 3). また、マウスに存在する経穴 (つぼ) を刺激した鍼治療による骨粗鬆症予防に関する研究も行われており、鍼治療が最大骨量の改善に有効であるとの報告がある (Table 3).

4. SAMP8 系

SAMP8 系は、早期学習・記憶障害モデル動物として確立された系統である.^{28,29)} 加齢に伴い step through 並びに step down 型の受動的回避反応, T 字迷路, シドマン型能動回避能等における学習・記憶能力の低下を示す。また、老齡期情動障害として低不安状態を示す。^{28,29)} SAMP8 系は、比較的研究が進んでいる SAMP 系の 1 つである。例えば、組織学的には SAMP8 系の特徴的な脳の加齢変化として脳幹部網様体の海綿状変性、海馬の PAS 陽性顆粒状構造の増加などが報告されている。^{28,29)} 脳幹部の海綿状変性は、学習・記憶障害との関連が指摘されている。²⁹⁾ 一方、神経化学的变化としては、海馬でのグルタミン酸含量、大脳皮質、海馬でのムスカリン性アセチルコリン受容体、 $\alpha 2$ -アドレナリン受容体、NMDA 受容体/チャンネル、L 型カルシウムチャンネルなどの減少が知られている。³⁰⁾

SAMP8 系の学習・記憶障害の原因については不明な点が残されているが、加齢に伴う学習・記憶能低下に対する様々な健康補助食品、食物に含まれる抗酸化物質や生薬・漢方などの影響についての研究が盛んである。例えば、ハマボウフウ (海浜や防風林に自生する海岸性の多年草。セリ科の一種) の抽出物、トマト色素 (リコペン)、ウーロン茶、イチヨウ葉エキス、タイム、ローズマリーなどのハーブ成分 (カンフェン、アネトール、オイゲノールなど) などの投与は、SAMP8 系の学習・記憶障害の改善

に有効であると報告されている (Table 4)。さらに、寿命延長効果を有する食餌制限やカロリー制限が SAMP8 系の学習・記憶障害改善に有効であるとの報告もなされている (Table 4)。

5. SAMP10 系

SAMP10 系は、加齢に伴い学習記憶障害を呈し、大脳皮質や辺縁系に萎縮がみられることから、脳の老化・変性の自然発症モデル動物と考えられる。⁵³⁻⁵⁵⁾ SAMP10 系の脳萎縮は、前頭部大脳皮質、嗅球、嗅内野が顕著であり、萎縮が顕著な前頭部大脳皮質では加齢に伴いニューロンが減少し、残存ニューロンの細胞体面積が減少していることが知られている。⁵³⁻⁵⁵⁾ しかし、人の老化脳やアルツハイマー病でみられる老人斑や神経原線維変化といった特徴的な像は SAMP10 系には観察されない。⁵³⁻⁵⁵⁾ 正常老化コントロールとして用いられる SAMR1 系では、高齢でも学習・記憶能は比較的保たれ頭頂皮質の比較的軽度な萎縮を除いて、ほとんどの脳領域で加齢に伴う萎縮はみられず、ニューロンの脱落や細胞体萎縮もみられない。⁵³⁻⁵⁵⁾

SAMP10 系を利用した抗老化研究は、主に緑茶カテキンと鍼治療に関するものである (Table 5)。例えば、緑茶カテキンには SAMP10 系の加齢に伴う学習記憶障害改善や脳萎縮抑制に効果があると報告されている。また、緑茶カテキンは SAMP10 系の脳の DNA 酸化修飾体 (8-OHdG) 含量増加と抗酸化酵素 (グルタチオンペルオキシダーゼ) 活性低下を抑制することが見い出されている。さらに、高脂肪食により惹起される肥満、脳機能低下についても緑茶カテキンが有効であることが報告されている (Table 5)。一方、SAMP10 系の鍼治療について

Table 4. Anti-aging Studies in SAMP8

Supplements/Treatments	Parameters*	Ref.
Glehnia littoralis F.	Step-through passive avoidance (I), Morris water maze (I)	31)
Tomato carotinods (lycopene)	Grading score of senescence (N), Step-through passive avoidance (I)	32)
Vitamin E + Vitamin C	Grading score of senescence (D), Water-finding test (I), Passive avoidance (I)	33)
Dietary polyunsaturated fatty acids (Safflower oil (SO) vs. Perilla oil (PO))	Mean life span (SO > PO), Serum lipids (SO > PO)	34)
Sodium hyaluronate	Degenerative temporomandibular joint disease (I)	35)
Lycopene	Grading score of senescence (D), Step-through passive avoidance (I)	36)
Herb	Grading score of senescence (D)	37)
Oolong tea	Grading score of senescence (D), Step-through passive avoidance (I)	38)
Ginkgo biloba extract	β -amyloid deposition (D), Two-way active avoidance (N)	39)
Ginkgo biloba extract	Brain ischemia (I)	40)
Toona sinensis Roemer extract	Anti-oxidation enzymes (SOD, catalase, GSH-Px) (U)	41)
Calorie restriction	Passive avoidance (I)	42)
Dietary restriction	Passive avoidance (I)	43)
Sodium hyaluronate	Degenerative temporomandibular joint disease (I)	44)
Liuwei dihuang decoction	Long-term potentiation in hippocampus (I)	45)
Spirulina	Passive avoidance (I), Active shuttle avoidance (I)	46)
Acupuncture	Stem cell proliferation in dentate gyrus and ependyma (U)	47)
Spirulina	Sperm quality (I)	48)
HuangDiSan	Life span (U), Morris water maze (N)	49)
Minus hydrogen ion food	Lipid peroxidation (D)	50)
Peanut seed testa water extract	Protein oxidation (protein carbonyls) (D)	51)
Acupuncture	Cell proliferation of hippocampus dentate gyrus (U)	52)

The selected studies presented at the 16th (2000)–23rd (2008) Annual Meeting of the Council for Senescence-Accelerated Mouse (SAM) Research are listed. *: Improved (I), Down-regulated (D), Up-regulated (U), No effect (N).

Table 5. Anti-aging Studies in SAMP10

Supplements/Treatments	Parameters*	Ref.
Green tea catechins	Passive avoidance (I), 8-OHdG in liver DNA (D)	56)
Green tea catechins	Production of oxygen free radical (D), 8-OHdG in brain DNA (D)	57)
Acupuncture	Morphology of cerebrum (I)	58)
Acupuncture	Gene expression in hippocampus	59)
High-fat diet containing green tea catechins and caffeine	Cognitive functions (I), Brain atrophy (I)	60)
Acupuncture	Life span (U), Morris water maze (I)	61)
Purified water (Ground Water Pro)	Protein oxidation (carbonyls) (D)	62)
High-fat diet containing green tea catechins and caffeine	Insulin secretion (I)	63)
Social stress and green tea catechins, theanine	Brain atrophy induced by social stress (I)	64)
Acupuncture	Brain cholesterol contents (D)	65)

The selected studies presented at the 16th (2000)–23rd (2008) Annual Meeting of the Council for Senescence-Accelerated Mouse (SAM) Research are listed. *: Improved (I), Down-regulated (D), Up-regulated (U), No effect (N).

は、寿命延長効果、学習記憶障害改善、脳海馬神経細胞形態異常の改善などが報告されている (Table 5).

6. おわりに

本総説では、日本 SLC 株式会社から入手可能な SAMP 系に焦点を絞り、それぞれの系統の老化特性と主な抗老化研究について紹介してきた。各

SAM 系統の老化特性の中には、ヒトの生活習慣と関連が深い疾患の解明や予防・治療に有用なものが数多い。例えば、老年性肺過膨張を特性形質の1つとして持つ SAMP1 系は、受動喫煙負荷により肺気腫を発症し易いため、⁶⁶⁾ 加齢と喫煙による慢性閉塞性肺疾患 (COPD) の発症・予防・治療に関する研究に有用な動物と考えられている。

SAM マウスの開発から約 40 年が経過し、各系統の老化特性、老化病態や遺伝的背景が明らかになりつつあるが、抗老化研究に SAM を導入している研究者はかならずしも多くはない。私達が抱える多くの疾患に加齢要因が関与している。SAMP 系が共通して持つ短寿命という性質と各系統が持つ老化特性を生かし、今後さらに SAM が多くの研究分野で利用されることを期待したい。

なお、SAM マウスの利用及び各系統の情報の詳細については「老化促進モデルマウス (SAM) 研究協議会」のホームページをご覧ください。⁶⁷⁾

REFERENCES

- 1) Takeda T., Hosokawa M., Takeshita S., Irino M., Higuchi K., Matsushita T., Tomita Y., Yasuhira K., Hamamoto H., Shimizu K., Ishii M., Yamamuro T., *Mech. Ageing Dev.*, **17**, 183-194 (1981).
- 2) Takeda T., Hosokawa M., Higuchi K., *J. Am. Geriatr. Soc.*, **39**, 911-919 (1991).
- 3) Hosokawa M., Kasai R., Higuchi K., Takeshita S., Shimizu K., Hamamoto H., Honma A., Irino M., Toda K., Matsumura A., Matsushita M., Takeda T., *Mech. Ageing Dev.*, **26**, 91-102 (1984).
- 4) Lee S., Iwai H., Inaba M., Tomoda K., Sugiura S., Yamashita T., Ikehara S., Abstracts of papers, the 16th Annual Meeting of the Council for Senescence-Accelerated Mouse (SAM) Research, Kyoto, July 2000, pp. 65-66.
- 5) Yanagidaira Y., Higuchi K., Nose H., Abstracts of papers, the 18th Annual Meeting of the Council for Senescence-Accelerated Mouse (SAM) Research, Kobe, July 2002, pp. 5-6.
- 6) Iinuma M., Yasui S., Takata M., Mineda Y., Abstracts of papers, the 18th Annual Meeting of the Council for Senescence-Accelerated Mouse (SAM) Research, Kobe, July 2002, pp. 7-8.
- 7) Yan J., Fujii K., Yao J., Guo Z., Fu X., Sawashita J., Mori M., Higuchi K., Abstracts of papers, the 19th Annual Meeting of the Council for Senescence-Accelerated Mouse (SAM) Research, Osaka, July 2004, pp. 75-76.
- 8) Yan J., Fujii K., Kishida H., Hosoe K., Yao J., Sawashita J., Mori M., Higuchi K., Abstracts of papers, the 20th Annual Meeting of the Council for Senescence-Accelerated Mouse (SAM) Research, Tokyo, July 2005, pp. 19-20.
- 9) Kobashi Y., Yoshioka A., Aotsuka Y., Hosokawa T., Abstracts of papers, the 21st Annual Meeting of the Council for Senescence-Accelerated Mouse (SAM) Research, Nagoya, July 2006, p. 54
- 10) Inoue S., Kobashi Y., Aotsuka Y., Hosokawa T., Abstracts of papers, the 22nd Annual Meeting of the Council for Senescence-Accelerated Mouse (SAM) Research, Yamagata, July 2007, p. 37.
- 11) Manabe N., Wongpanit K., Sugimoto T., Tanigawa K., Hara K., Abstracts of papers, the 22nd Annual Meeting of the Council for Senescence-Accelerated Mouse (SAM) Research, Yamagata, July 2007, p. 34.
- 12) Chan Y., Wang M., Wu S., Yamamoto S., Abstracts of papers, the 22nd Annual Meeting of the Council for Senescence-Accelerated Mouse (SAM) Research, Yamagata, July 2007, p. 35.
- 13) Umezawa M., Abe C., Higuchi K., Matsushita T., Hosokawa M., Abstracts of papers, the 22nd Annual Meeting of the Council for Senescence-Accelerated Mouse (SAM) Research, Yamagata, July 2007, p. 36.
- 14) Koike K., Seyama K., Yuan Y., Akiyoshi T., Iwama M., Amano A., Sato Y., Kondo Y., Ishigami A., Goto S., Maruyama N., Takahashi K., Abstracts of papers, the 23rd Annual Meeting of the Council for Senescence-Accelerated Mouse (SAM) Research, Kyoto, July 2008, p. 38.
- 15) Sawashita J., Fujii K., Hosoe K., Kubo H., Yan J., Zhang B., Yao J., Izawa N., Takeda T., Mori M., Higuchi K., Abstracts of papers, the 23rd Annual Meeting of the Council for

- Senescence-Accelerated Mouse (SAM) Research, Kyoto, July 2008, p. 39.
- 16) Matsushita M., Tsuboyama T., Kasai R., Okumura H., Yamamuro T., Higuchi K., Higuchi K., Kohno A., Yonezu T., Utani A., Umezawa M., Takeda T., *Am. J. Pathol.*, **125**, 276–283 (1986).
 - 17) Tsuboyama T., Takahashi K., Matsushita M., Okumura H., Yamamuro T., Umezawa M., Takeda T., *Bone Miner.* **7**, 1–12 (1989).
 - 18) Ichioka N., Inaba M., Kushida T., Esumi T., Takahara K., Inaba K., Ogawa R., Iida H., Ikehara S., *Stem Cells*, **20**, 542–551 (2002).
 - 19) Takada K., Inaba M., Ichioka N., Ueda Y., Taira M., Baba S., Mizokami T., Wang X., Hisha H., Iida H., Ikehara S., *Stem Cells*, **24**, 399–405 (2006).
 - 20) Okatani Y., Wakatsuki A., Marioka N., Fukaya T., Abstracts of papers, the 16th Annual Meeting of the Council for Senescence-Accelerated Mouse (SAM) Research, Kyoto, July 2000, pp. 83–84.
 - 21) Ohsiro H., Higa N., Miyagi I., Maehira F., Abstracts of papers, the 17th Annual Meeting of the Council for Senescence-Accelerated Mouse (SAM) Research, Kyoto, July 2001, pp. 87–88.
 - 22) Ichioka N., Inaba M., Kushida T., Esumi T., Iida H., Ikehara S., Abstracts of papers, the 17th Annual Meeting of the Council for Senescence-Accelerated Mouse (SAM) Research, Kyoto, July 2001, pp. 89–90.
 - 23) Akao Y., Hirofuji C., Yamamoto K., Nonaka K., Itoh K., Itoh M., Ishihara A., Abstracts of papers, the 18th Annual Meeting of the Council for Senescence-Accelerated Mouse (SAM) Research, Kobe, July 2002, pp. 25–26.
 - 24) Gustavo D., Michael M., Vasilios P., Richard K., Abstracts of papers, the 18th Annual Meeting of the Council for Senescence-Accelerated Mouse (SAM) Research, Kobe, July 2002, pp. 31–32.
 - 25) Takada K., Inaba M., Ueda Y., Fukui J., Tsuda M., Sakaguchi Y., Quan G. K., Ming L., Iida H., Ikehara S., Abstracts of papers, the 19th Annual Meeting of the Council for Senescence-Accelerated Mouse (SAM) Research, Osaka, July 2004, pp. 95–96.
 - 26) Takada K., Inaba M., Ueda Y., Fukui J., Tsuda M., Sakaguchi Y., Quan G. K., Ming L., Iida H., Ikehara S., Abstracts of papers, the 20th Annual Meeting of the Council for Senescence-Accelerated Mouse (SAM) Research, Tokyo, July 2005, pp. 69–70.
 - 27) Tano K., Kanehara M., Ogirima T., Ishida T., Abstracts of papers, the 20th Annual Meeting of the Council for Senescence-Accelerated Mouse (SAM) Research, Tokyo, July 2005, pp. 71–72.
 - 28) Miyamoto M., Kiyota Y., Yamazaki N., Nagaoka A., Matsuo T., Nagawa Y., Takeda T., *Physiol. Behav.*, **38**, 399–406 (1986).
 - 29) Yagi H., Irino M., Matsushita T., Katoh S., Umezawa M., Tsuboyama T., Hosokawa M., Akiguchi I., Tokunaga R., Takeda T., *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, **48**, 577–590 (1989).
 - 30) Nomura Y., Yamanaka Y., Kitamura Y., Arima T., Ohnuki T., Oomura Y., Sasaki K., Nagashima K., Ihara Y., *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **786**, 410–418 (1996).
 - 31) Abe M., Hayashi Y., Tomobe K., Okuma Y., Murayama T., Kurahata M., Nishimura H., Ono C., Oketani Y., Nomura Y., Abstracts of papers, the 16th Annual Meeting of the Council for Senescence-Accelerated Mouse (SAM) Research, Kyoto, July 2000, pp. 19–20.
 - 32) Suganuma H., Inakuma T., Abstracts of papers, the 16th Annual Meeting of the Council for Senescence-Accelerated Mouse (SAM) Research, Kyoto, July 2000, pp. 21–22.
 - 33) Yagi N., Hanatani S., Abstracts of papers, the 16th Annual Meeting of the Council for Senescence-Accelerated Mouse (SAM) Research, Kyoto, July 2000, pp. 23–24.
 - 34) Umezawa M., Takeda T., Kogishi K., Higuchi K., Matsushita T., Hosokawa M., Abstracts of papers, the 16th Annual Meeting of the Council for Senescence-Accelerated Mouse (SAM) Research, Kyoto, July 2000, pp. 25–26.
 - 35) Yokoyama T., Murakami H., Hozumi E., Kato D., Kimura K., Ito Y., Abstracts of papers, the 17th Annual Meeting of the Council for Senescence-Accelerated Mouse (SAM) Research, Kyoto, July 2001, pp. 27–28.
 - 36) Kodate Y., Okada A., Yagi N., Abstracts of papers, the 18th Annual Meeting of the Council for Senescence-Accelerated Mouse (SAM) Research, Kobe, July 2002, pp. 67–68.

- 37) Fujita R., Hashimoto A., Okada A., Yagi N., Abstracts of papers, the 18th Annual Meeting of the Council for Senescence-Accelerated Mouse (SAM) Research, Kobe, July 2002, pp. 69–70.
- 38) Wang M., Chang Y., Hosoda K., Kunii D., Ichinomiya A., Sakai T., Chen T., Yamamoto S., Abstracts of papers, the 18th Annual Meeting of the Council for Senescence-Accelerated Mouse (SAM) Research, Kobe, July 2002, pp. 89–90.
- 39) Chung S. Y., Wang M. Y., Liao J. W., Wu C. L., Hosoda K., Yamamoto S., Abstracts of papers, the 19th Annual Meeting of the Council for Senescence-Accelerated Mouse (SAM) Research, Osaka, July 2004, pp. 27–28.
- 40) Lu G., Liu J., Mak Y. T., James A. E., Wai S. M., Yew D. T., Abstracts of papers, the 19th Annual Meeting of the Council for Senescence-Accelerated Mouse (SAM) Research, Osaka, July 2004, pp. 29–31.
- 41) Chan Y. C., Wang M. F., Liao J. W., Hsu H. K., Hsu W. M., Hsu T. F., Yamamoto S., Abstracts of papers, the 19th Annual Meeting of the Council for Senescence-Accelerated Mouse (SAM) Research, Osaka, July 2004, pp. 79–80.
- 42) Komatsu T., Otani H., Shimada A., Yamashita K., Yamaza H., Higami Y., Shimokawa I., Abstracts of papers, the 20th Annual Meeting of the Council for Senescence-Accelerated Mouse (SAM) Research, Tokyo, July 2005, pp. 83–84.
- 43) Komiya Y., Takahashi R., Goto S., Abstracts of papers, the 20th Annual Meeting of the Council for Senescence-Accelerated Mouse (SAM) Research, Tokyo, July 2005, pp. 85–86.
- 44) Yokoyama T., Murakami H., Kato D., Tsuchiya T., Ito Y., Abstracts of papers, the 21st Annual Meeting of the Council for Senescence-Accelerated Mouse (SAM) Research, Nagoya, July 2006, p. 18.
- 45) Yang S., Zhang H., Zhou W., Zhang Y., Abstracts of papers, the 21st Annual Meeting of the Council for Senescence-Accelerated Mouse (SAM) Research, Nagoya, July 2006, p. 56.
- 46) Chan Y. C., Wang M. F., Wu S. M., Yamamoto S., Abstracts of papers, the 21st Annual Meeting of the Council for Senescence-Accelerated Mouse (SAM) Research, Nagoya, July 2006, p. 57.
- 47) Yu J., Cheng H., Zhang X., Han J., Abstracts of papers, the 21st Annual Meeting of the Council for Senescence-Accelerated Mouse (SAM) Research, Nagoya, July 2006, p. 58.
- 48) Chan Y. C., Wang M. F., Wu S. M., Yamamoto S., Abstracts of papers, the 22nd Annual Meeting of the Council for Senescence-Accelerated Mouse (SAM) Research, Yamagata, July 2007, p. 35.
- 49) Yu J., Zhang X., Liu C., Han J., Abstracts of papers, the 22nd Annual Meeting of the Council for Senescence-Accelerated Mouse (SAM) Research, Yamagata, July 2007, p. 56.
- 50) Oikawa T., Hiramatsu M., Takahashi T., Abstracts of papers, the 22nd Annual Meeting of the Council for Senescence-Accelerated Mouse (SAM) Research, Yamagata, July 2007, p. 59.
- 51) Hiramatsu M., Takahashi T., Yoshihara A., Abstracts of papers, the 22nd Annual Meeting of the Council for Senescence-Accelerated Mouse (SAM) Research, Yamagata, July 2007, p. 61.
- 52) Cheng H., Yu J., Han J., Abstracts of papers, the 23rd Annual Meeting of the Council for Senescence-Accelerated Mouse (SAM) Research, Kyoto, July 2008, p. 44.
- 53) Shimada A., Ohta A., Akiguchi I., Takeda T., *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, **51**, 440–450 (1992).
- 54) Shimada A., Hosokawa M., Ohta A., Akiguchi I., Takeda T., *Neuroscience*, **59**, 859–869 (1994).
- 55) Shimada A., *Neurobiol. Aging*, **20**, 125–136 (1999).
- 56) Unno K., Takabayashi F., Oku N., Abstracts of papers, the 18th Annual Meeting of the Council for Senescence-Accelerated Mouse (SAM) Research, Kobe, July 2002, p. 91.
- 57) Unno K., Sasaki T., Kishido T., Takabayashi F., Hoshimo M., Abstracts of papers, the 20th Annual Meeting of the Council for Senescence-Accelerated Mouse (SAM) Research, Tokyo, July 2005, pp. 17–18.
- 58) Yu J., Zhang Y., Han J., Abstracts of papers, the 20th Annual Meeting of the Council for Senescence-Accelerated Mouse (SAM) Re-

- search, Tokyo, July 2005, pp. 75–76.
- 59) Ding X., Yu J., Yufu T., Han J., Abstracts of papers, the 21st Annual Meeting of the Council for Senescence-Accelerated Mouse (SAM) Research, Nagoya, July 2006, p. 21b.
- 60) Unno K., Yoshida H., Yamamoto H., Kikunaga N., Asahina S., Sayama, Hoshino M., Abstracts of papers, the 22nd Annual Meeting of the Council for Senescence-Accelerated Mouse (SAM) Research, Yamagata, July 2007, p. 58.
- 61) Han J., Yu J., Liu C., Liang X., Wang L., Abstracts of papers, the 22nd Annual Meeting of the Council for Senescence-Accelerated Mouse (SAM) Research, Yamagata, July 2007, p. 55.
- 62) Sasahara S., Sato T., Motoki A., Yaguchi S., Hiramatsu M., Abstracts of papers, the 23rd Annual Meeting of the Council for Senescence-Accelerated Mouse (SAM) Research, Kyoto, July 2008, p. 60.
- 63) Maeda K., Unno K., Yamamoto H., Kikunaga N., Yoshida H., Iguchi K., Hoshino M., Abstracts of papers, the 23rd Annual Meeting of the Council for Senescence-Accelerated Mouse (SAM) Research, Kyoto, July 2008, p. 37.
- 64) Takamori N., Unno K., Takabayashi F., Fujitani K., Iguchi K., Hoshino M., Abstracts of papers, the 23rd Annual Meeting of the Council for Senescence-Accelerated Mouse (SAM) Research, Kyoto, July 2008, p. 42.
- 65) Yu J., Chen F., Nie K., Fu Y., Cheng H., Han J., Abstracts of papers, the 23rd Annual Meeting of the Council for Senescence-Accelerated Mouse (SAM) Research, Kyoto, July 2008, p. 43.
- 66) Kasagi S., *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.*, **290**, L396–L404 (2006).
- 67) The Council for SAM Research: (<http://samrc.md.shinshu-u.ac.jp/firste.html>), 5 August 2009.