

博士論文(要約)

加齢に伴う海馬シナプス機能の変化と
そのメカニズムの解明

谷口紗貴子

目次

第 1 章	序論	4
第 2 章	老化促進モデルマウスの海馬 CA1 シナプスの電気生理学的特徴の解析	
	背景	14
	材料と方法	16
	結果	18
	考察	19
	図表	25
第 3 章	海馬シナプス機能の加齢性変化と Ca^{2+} 動態の関連性	
	背景	39
	材料と方法	41
	結果	42
	考察	43
	図表	50
第 4 章	海馬シナプス可塑性の加齢性減弱に対する食品成分の効果	
第 1 節	Acetyl-L-carnitine が老化促進モデルマウスの海馬シナプス可塑性に与える影響	
	背景	59
	材料と方法	60
	結果	64
	考察	65
第 2 節	N-acetyl-D-mannosamine が老化促進モデルマウスの海馬シナプス可塑性に与える影響	
	背景	68
	材料と方法	68
	結果	69
	考察	70
	図表	73
第 5 章	高血圧自然発症モデルラットの海馬 CA1 シナプス機能の解析	
	背景	85
	材料と方法	88

	結果	90
	考察	92
	図表	95
第6章	総括	105
	謝辞	110
	参考文献一覧	111

第1章 序論

1-1 超高齢社会と加齢性脳機能低下

現在我が国は他に類例をみないほどの超高齢社会に突入している。平成28年時点での日本人の平均寿命は男性80.98年、女性87.14年であり(平成30年度版高齢社会白書)、今後さらに延びていくと推計されている。この長い人生をより良いものにしていくには最期まで元気に暮らせる社会、すなわち健康長寿社会の実現が望ましい。しかし健康上の問題で日常生活が制限されることなく生活できる期間を表す健康寿命と平均寿命の差は男性が8.84年、女性が12.35年となっており(平成30年度版高齢社会白書)、この差を少しでも縮めることが健康長寿社会の実現に向けた課題となっている。

加齢による脳機能の低下は健康寿命を短縮させる原因の一つである。平成24年度の統計では65歳以上の15%が認知症で、軽度認知障害の高齢者を含めると4人に1人に上るとされている(平成30年度版高齢社会白書)。さらに2025年には約5人に1人が認知症になるとの推計もあり、今後さらなる認知症患者の増加が予想される。また、高齢社会は本人だけの問題にはとどまらない、同居者をはじめとする国民全体の問題でもある。平均寿命の延長とともに平均要介護期間も伸びており、日常生活での悩みやストレスがある人(68.9%)のうち、その原因として「家族の病気や介護」を挙げた人が7割以上も存在する。要介護の原因の1位は認知症(18%)、2位は脳血管疾患(16.6%)、3位は身体の衰弱(13.3%)と、脳疾患が上位を占めている(平成28年度国民生活基礎調査)。このように認知症は患者本人の自立生活が不可能になるのに加え、介護者も制約を受けることから現代社会において多くの国民のQuality of Life (QoL)を低下させており、今後ますます進んでいくと考えられる高齢社会において、早急に認知症対策を取ることが求められている。

1-2 脳機能の加齢による変化

加齢性に前頭葉と内側側頭葉の顕著な萎縮や機能低下が起こることが機能的核磁気共鳴断層画像(functional magnetic resonance imaging; fMRI)やポジトロン断層法(Positron emission tomography; PET)による脳活動の計測によって明らかにされている。前頭葉の機能低下によって作業記憶(working memory)、処理速度(processing speed)、抑制制御(inhibitory control)が、内側側頭葉の機能低下によって長期記憶(long-term memory)が低下する(Raz et al., 1997, Jack et al., 2000, Kennedy and Raz, 2009)。また、試験と同時にfMRIによる計測を行うといった試みも行われており、若齢の被験者において内側側頭葉の働きを必要とするタスクを高齢の被験者が行った場合には、内側側頭葉の機能低下を前頭前皮質が過剰な活性化をすることで補っているという報告もなされている(Gutchess et al., 2005, Daselaar et al., 2006)。また、高齢者においても前頭前皮質と関与の深い機能は内側側頭葉の機能に比べて比較的保存されているとの報告もあるため(Lustig and Buckner, 2004)、内側側頭葉の機能は加齢性脳機能低下の初期に顕著に低下が見られる部位であると考えられる。

1-3 海馬と記憶

海馬は内側側頭葉の大部分を占めており、記憶の処理に必要な部位であることが明らかにされている(Press et al., 1989、Squire et al., 1990)。記憶は認知機能の中の最も重要な能力の一つであり、数分から数時間の短期記憶と、数日から数週の長期記憶に分けられる。長期記憶は内容によって言葉で表すことのできる「陳述記憶」と、言葉で表すことのできない「非陳述記憶」に分類され、さらに陳述記憶は「エピソード記憶」と「意味記憶」に分類される。エピソード記憶は「時間的に限定された出来事や出来事間の時間的・空間的な関係についての情報を受け取り保存するもの」(Tulving, 1972、2002、佐藤、2010)として定義される。例えば先週末どこで誰と何をしたかというような記憶に相当する。意味記憶は物の名前(例えば、「鉛筆」、「消しゴム」)などに相当する記憶である。非陳述記憶は自転車の乗り方、ピアノの弾き方など、訓練により習得される技能を指す「手続き記憶」や、経験の繰り返しによってある刺激に対する反応が形成される「古典的条件付け」、既に形成されている記憶が後の記憶に影響を与える「プライミング記憶」、慣れや鋭敏化といった「非連合学習」に分類され、それぞれ順に線条体、新皮質、扁桃体、反射経路が関与している(Squire and Zola, 1996)。

過去には霊長類実験動物やヒトを用いた研究により海馬が陳述記憶のために必要であることが示されてきた(Squire and Zola, 1991、1996)。重度のてんかん治療のため両側側頭葉切除術を受けた患者 HM において健忘症が起こったこと(Scoville and Milner, 1957)や心肺停止による脳虚血の影響で海馬を損傷した患者 RB (Zola-Morgan et al., 1986)においても健忘症が見られた発見はあまりにも有名である。当時は側頭葉が海馬体を含む非常に大きな領域であることや扁桃体など他の記憶を司る部位が近くにあることが理由となり、脳部位とその機能を一致させることが難しかったが、近年では海馬はエピソード記憶への関与が深い部位であることが明らかにされている。前向き健忘症を幼少期に発症した患者では両側海馬に病変が見られると同時に日々のエピソード記憶が著しく障害されていたが、会話および言語能力、読み書きの知識は正常であったという報告をはじめ (Vargha-Khadem et al., 1997)、事象関連電位(event-related potential; ERP)の測定やfMRIを用いた研究からも海馬はエピソード記憶に重要な役割を持つことが補強されている (Düzel et al., 2001、Maguire et al., 2001)。

高齢者においては長期記憶の中でも特にエピソード記憶の低下が顕著であり(Moffat et al., 2006、Kukolja et al., 2009、Plancher et al., 2010)、高齢被験者群では若齢被験者群と比べて手続き記憶は同程度であるのに対してエピソード記憶の低下が見られるという報告や(Mitchell et al., 1990)、陳述記憶の中でも意味記憶は健康高齢群、軽度認知障害群、認知症群と、症状の悪化に伴い成績が悪くなる一方で、エピソード記憶は群間に差が見られず健康高齢群の被験者でも成績が悪かったという報告などがある(Mungas et al., 2010)。高齢者のエピソード記憶の低下は内側側頭葉の機能低下によって物や出来事と文脈を結びつけるのが難しくなった結果であると考えられている(Naveh-Benjamin, 2000)。さらに空間記憶学習能は前頭前皮質が損傷していても海馬が正常であれば維持されていたことや動物実験によっ

て海馬特有の機能であると考えられており(Smith and Milner, 1981、1984、Jarrard, 1993)、空間記憶学習能に関しても高齢者では若齢に比べて衰えていることが報告されている(Sharps and Gollin, 1987)。

1-4 海馬の構造と機能

海馬は大きく歯状回(Dentate gyrus; DG)、CA3、CA1 の3つの領域に分かれており、嗅内皮質(entorhinal cortex; EC)から受けた入力を DG、CA3、CA1 の順に EC-DG シナプス(貫通線維-DG シナプス)、mossy fiber-CA3 シナプス、Schaffer 側枝-CA1 シナプスという3つのシナプスを介して再度 EC へと出力する tri-synaptic pathway (TSP)や EC、CA1、EC という1つのシナプスを介する shorter monosynaptic pathway (MSP)などの順行性回路と、CA3 の反回側枝(recurrent connection)や反対側海馬の CA3 に投射する commissural association fiber といった経路が知られている(Amaral and Witter, 1989)。このような構造は哺乳類に共通したものであり、それぞれの部位およびシナプスは記憶形成において異なる役割を持っていると考えられてきた(Marr, 1971)。例えば DG は pattern separation に、CA3 は迅速な学習と pattern completion に、CA1 は中長期の記憶固定化(memory consolidation)、すなわち不安定で変わりやすい記憶を安定化するプロセスに関与していると考えられている(Lechner et al., 1999、McHugh et al., 2007)。なお、pattern separation とはエピソード記憶形成の際に似たような状況を区別して記憶するプロセス、pattern completion とはある手掛かりから過去のエピソード記憶全体を思い出すプロセスのことであり、近年話題になっている DG における神経新生は pattern separation のプロセスに関与していると言われている(Nakashiba et al., 2012)。

1-5 加齢と海馬のシナプス機能

1980 年頃までは加齢による記憶・学習能力の低下は皮質や海馬における神経細胞脱落の結果であると考えられてきたが(Ball, 1977、Coleman and Flood, 1987)、近年、アルツハイマー病などの症状を伴わない老化による認知機能低下においては海馬のほとんどの部位で神経細胞の数が変化していないことが報告され、加齢による記憶・学習能力の低下は必ずしも神経細胞数の減少と相関しない可能性が出てきた(West et al., 1994、Gallagher et al., 1996)。また、アルツハイマー病患者においても脳に形態的な変化が現れる以前に記憶障害が起こることから(Dierckx et al., 2011)、加齢性に記憶・学習能力が低下する初期段階では形態的には判別できない変化、すなわちシナプス伝達の異常などといった機能的変化、いわゆる「機能的リモデリング」が起こっていることが予想される(Foster, 2012)。機能的リモデリングが起こっている時期に適切な処置がなされれば機能低下の進行を遅らせることができる可能性があり、海馬シナプス機能の加齢性変化の解析は加齢性記憶・学習障害の予防/治療法の開発につながることを期待される。

1-6 記憶・学習のプロセスと海馬長期増強

エピソード記憶には符号化(encoding)、保持(consolidation)、想起(retrieval)という大きく分けて3つの段階があると言われており、そのメカニズムは約70年前にHebb (1949)によって提唱された。「符号化とは多くの感覚情報(いつ、どこで何があったかという情報)を集合体として結びつけることである。学習のメカニズムとは経験により活性化された神経細胞と神経細胞の間のシナプスの長期的な変化により細胞間の伝達効率が変化することである(Hebb 則)。細胞間の伝達効率の変化、つまり新しいシナプス結合の形成や既存のシナプス結合の再構成によってセルアセンブリ(細胞集成体)が形成される。このようなセルアセンブリのシナプス結合から成る電気回路は将来的に記憶を想起するために保持され、ある手掛かりをきっかけに同様の細胞群が再度活性化したときに記憶の想起が起こる (Hebb, 1949)。」この仮説は1979年にBlissとLomoによってウサギの海馬において高頻度の電気刺激の前後でシナプス応答が増大し、それが数日にわたり持続することが実際に確認されたことにより(Bliss and Lomo, 1979)脚光を浴びるようになった。後にこの現象は長期増強(long-term potentiation; LTP)と名付けられ、今日では記憶・学習のメカニズムを考える上で最も重要な研究対象の一つとなっている。LTPが誘導されたシナプスにおいては興奮性シナプス後電流(excitatory post synaptic current; EPSC)の増加やAMPA(2-amino-3-(3-hydroxy-5-methyl-isoxazol-4-yl) propanoic acid)型グルタミン酸受容体受容体数の増加、自発性EPSCの頻度/振幅の増加、樹状突起スパイン密度の増加といった変化が見られる(Poo et al., 2016)。近年ではマウス遺伝学や光遺伝学(オプトジェネティクス)の開発によって、経験中に活性化すると同時にLTP誘導時に観察されるような生理的/化学的变化を伴う細胞(engram細胞)も発見され(Reijmers et al., 2007, Liu et al., 2012, Tonegawa et al., 2015)、Hebbによる仮説が概ね正しかったことが証明されつつある。

LTPと個体レベルでの記憶・学習の関連性については多くの検証がなされており、LTP発現を阻害する薬剤の投与により空間記憶学習ができなくなることや(Morris et al., 1986)、強い刺激によってLTPを飽和させた状態では新しい記憶ができなくなること(McNaughton et al., 1986)が初期の頃に発表されて以降、最新の研究成果ではオプトジェネティクス技術を用いた*in vivo*実験によって海馬LTPと記憶の関連性が裏付けられている(Nabav et al., 2014)。ただし、BlissとLomo(1979)が用いた高頻度刺激はあくまでも実験的なLTP誘導のための手法であり、実際の生体内では海馬において意識下での迅速な符号化の後に無意識下での鋭波(sharp wave-ripples; SPW-Rs)の発生が起こることにより記憶が固定化されていると考えられている。つまりengram細胞と思われる細胞群が符号化時と同じ順番もしくは逆の順番で発火を繰り返すことで記憶の固定化が行われている(Buzsáki, 2015、Poo et al., 2016)。このような海馬における記憶の固定化は数日間単位のものであり2-3週間後には前頭前皮質をはじめとする大脳皮質に記憶は徐々に転送されていく(Kitamura et al, 2017)。海馬を損傷した健忘症患者において昔の記憶が保持されているのはこのような理由によると考えられている(Scoville and Milner, 1957)。

1-7 加齢性認知機能障害と早期老化齧歯類モデル

これまで海馬とエピソード記憶の関連性について述べてきたが、本節ではまず、動物においてもエピソード記憶が存在するのか、という問題について述べる。Tulving (1972, 1983) によってエピソード記憶の概念が定義されて以降、エピソード記憶はヒト固有のものだと主張されていた。しかしながら、Clayton と Dickinson (1998) はアメリカカケスの貯食習性を利用した実験により動物にもエピソード様記憶が存在することを主張した。彼らはカケスに、好物だが経過時間によっては腐敗する可能性のあるハチミツガと、腐敗しないピーナッツを与えて貯食させた。その後一定時間を置いて探索させたところ、カケスは経過時間を判断してハチミツガが腐敗する前にはハチミツガを、ハチミツガの腐敗後はピーナッツを取り出した。彼らはこの実験結果からカケスが「いつ」、「どこに」、「何を」隠したのかを記憶していると判断した。その後、別のグループによっても動物のエピソード様記憶の存在を検証する様々な実験が行われ、実験動物であるマウスやラットにもエピソード様記憶があることが主張されている(Dere et al., 2005, 2006)。

続いて実験動物がヒトの老化と類似した症状を示し、外挿できるかどうか、という点について述べる。約 40 年も前から齧歯類を用いて加齢に伴う記憶・学習能力の変化に関する研究がなされており、ラットにおいても海馬は思い出し(recalling)、前頭前皮質は学習および non-specific skill related information に関与しており、前頭前皮質と海馬の機能が加齢性に低下すること(Winocur and Moscovitch, 1988)や自発交替行動、受動回避試験、shock-motivated spatial reversal 課題の結果、老齢ラットでは若齢ラットに比べて長期記憶・短期記憶共に忘れるまでの時間が短いことが報告されている(Zornetzer et al., 1982)。また、加齢に伴う認知機能低下と内側側頭葉の機能の関連性についても検討がなされている。例えば DG と嗅内野貫通線維に電極を埋め込み、細胞外記録と同時に行動試験を行ったところ老齢ラットでは若齢ラットに比べて行動試験の成績の低下とともにシナプス応答が落ちていたとされている(Barnes, 1979)。さらに、齧歯類においても海馬が関与しない記憶は老齢個体でも比較的維持されていることや(Churchill et al., 2003, Winocur et al., 2010)、細胞死の加齢性脳機能への関与は小さいという特徴があるため(Rasmussen et al., 1996)、ヒトの脳機能の加齢性変化と類似したプロセスを経て加齢とともに脳機能が低下していくことが示唆されている。このような点から齧歯類は加齢性記憶・学習能力低下の研究に有用なモデル動物であると考えられる。

現状、老化研究で最も使用されている実験動物はラットでは Fischer 344、マウスでは C57BL/6 で、これまで公表された 70% の論文において C57BL/6J が用いられている(Mitchell et al., 2015)。しかしながら齧歯類の平均寿命は 3 年弱と、ヒトと比べて短いものの研究に用いるには不便な場合がある。そこでこれまでにヒトの早老症で見られる遺伝子変異を参考にしてモデルマウスを作出する試みがなされてきた。しかし、脳の加齢性変化を調べる上では不都合な点があり、広く利用されるには至っていない。例えば通常の老化が加速した形に最も近いとされる早老症の Werner 症候群では RecQ-like-DNA helicase に変異が見られるが、

この遺伝子をノックアウトしたところヒトよりも症状が緩やかであること、寿命が短くなるには複数の遺伝子を操作する必要があることが報じられている(Lebel and Leder, 1998、Lombard et al., 2000、Chang et al., 2004)。また、核フィラメントタンパク質 lamin A と C の変異が原因とされる Hutchinson-Gilford Progeria 症候群と同様の変異を持つマウスも作出されているが、この病気はヒトにおいても神経の老化症状を示さないことから加齢性脳機能低下の研究には用いることができない(Varga et al., 2003、Fong et al., 2006、Yang et al., 2006)。その他にもマウスミトコンドリア DNA ポリメラーゼ γ のプルーフリーディングドメイン (proofreading domain of murine mitochondrial DNA polymerase gamma; *POLG*) に変異を持つマウスや、*Klotho* 遺伝子をノックアウトした *klotho* マウスは寿命の短縮の他、体重減少、脱毛、骨粗鬆症、性腺萎縮など人の老化と類似した表現型を示すことが知られているが、脳機能は必ずしも加齢性に低下していないという問題点があった(Kuro-o et al., 1997、Trifunovic et al., 2004、Ahlqvist et al., 2012、Li et al., 2017)。

上述のような問題点から遺伝子改変モデル動物ではなく、自然発症の老化モデルも近年では用いられるようになってきた。1981 年に発表された老化促進モデルマウス SAMP8 (Senescence-Accelerated Mouse Prone 8) は AKR/J 系統のうち老化症状を早くから示す個体を選別交配することにより作出された自然発症の老化モデルである。その原因遺伝子等はいまだに明らかにされてはいないのだが、加齢による記憶・学習能の低下を示すことが知られており、近年世界中で老化研究に用いられるようになってきている(Takeda et al., 1981、Akiguchi et al., 2017)。

また、SAMP8 と同様にして作られた老化促進モデルマウスは全部で 10 系統以上あり、各系統ごとに特徴的な老化症状を示すことが知られている(Takeda, 1999)。この系統の中でも顕著に記憶・学習障害を示すのは SAMP8 と SAMP10 の 2 系統だけであり(竹田, 1996)、ヒトと類似したすべての症状を呈するモデル動物は現状開発されておらず、目的に適したモデル動物の選定が必要であることを物語っている。SAMP8 は約半年齢で記憶・学習障害を呈する一方で、SAMP10 は約 1 年齢で細胞脱落や脳萎縮を伴う記憶学習障害を呈するとされている(Shimada et al., 2003、2006、Unno et al., 2004、高橋, 2010)。つまり、SAMP8 の方がシナプスの形態的变化や細胞脱落などの「構造的リモデリング」以前の「機能的リモデリング」の時期に着目した研究に適していると考えられる。よって今回、我々は SAMP8 を用いてシナプス機能の加齢性変化の解析を行うこととした。この実験の詳細は第 2 章にて述べる。

1-8 脳の老化と Ca^{2+} 動態の変化

老齢動物の神経細胞の細胞内 Ca^{2+} 動態は若齢動物のそれとは異なっていることが報告されている(Landfield and Pitler, 1984、Thibault and Landfield, 1996)。正常な細胞では Ca^{2+} の細胞内外比は 10,000 倍に維持されている。細胞内 Ca^{2+} 濃度は必要に応じて柔軟かつ正確に変化することで細胞内メッセンジャーとして機能し、遺伝子転写をはじめとした様々な細胞の

活動を調整している(Berridge et al., 1998)。一方で加齢による不必要な細胞内 Ca^{2+} 濃度の上昇は Ca^{2+} 感受性リパーゼやプロテアーゼを過剰に活性化するため、神経の変性等のいわゆる「構造的リモデリング」の原因となる上、最終的にはアポトーシスやネクローシスといった神経細胞死を引き起こす(Toescu and Vreugdenhil, 2010)。さらに Ca^{2+} は神経伝達物質の放出(Brose et al., 1992)に関与していること、LTP 発現の際に必要なこと(Lynch et al., 1983)から老齢個体における Ca^{2+} 動態の変化は海馬シナプス機能の加齢性変化に密接に関与していると思われる。よって第 3 章においては海馬シナプス機能の加齢性変化と Ca^{2+} 動態の変化の関連性について検討した。

1-9 食品成分による加齢性認知機能低下改善の可能性

現在、認知症の認知機能障害に対する治療薬として有名なものにはコリンエステラーゼ阻害剤と NMDA (N-methyl-D-aspartate)型グルタミン酸受容体の遮断薬がある。しかし、コリンエステラーゼ阻害剤であるドネペジルは 6 か月服用した患者のうち症状の改善が見られるのは 1/3 程度であること、吐き気、嘔吐、下痢、腹痛、食欲不振、筋痙攣、不眠、悪夢などの副作用によって 1/3 が服用を中断しているという現状がある。また、NMDA 受容体遮断薬メマンチンは改善効果が小さいこと、軽度の認知症には効果的でないことが報告されている(Waite, 2015)。高齢者においては認知症以外の疾患のために既に数種類の服薬をしている場合も多く、多剤投与(polypharmacy)は薬物有害作用が現れる原因となり得る(鳥羽ら、1999)。よって日常的に取り入れられる方法で加齢による脳機能低下の進行を遅らせること、つまり薬物を用いない認知機能障害の予防/改善法の探索が求められている。

薬物を用いない予防/改善法の例としては運動や食事制限によるアンチエイジング効果が知られている。疫学調査において適度な運動をしている人の方が認知症のリスクが低いことが報告されており(Heyn et al., 2004、Larson et al., 2006)、動物実験においても運動は加齢に伴う海馬 LTP の減弱を改善することが示されている(O'Callaghan et al., 2009)。また、摂取カロリーの制限(Caloric restriction; CR)によって寿命が延びること(McCay et al., 1989、Heilbronn and Ravussin, 2003)、海馬 LTP の加齢性減弱の進行が遅くなることが報告されている(Eckles-Smith et al., 2000)。このように日常的な運動や CR は加齢による認知機能低下を遅らせる可能性がある一方で運動嫌いな人にとっては運動の強要はストレスの要因となる可能性がある。また、CR のため食に気を使い続ける人生が豊かで充実したものであるのかは疑問である。そこで近年では日常的に摂取する食品の脳機能改善効果にも目が向けられており、2003 年に世界保健機関(World Health Organization; WHO)により魚、ナッツ類、カカオが人間の知的生産性を高める食材、ブレインフードとして指定された。魚肉摂取量が多いと認知症のリスクが下がることや(Kalmijn et al., 1997)、日常的にナッツ類が多い料理を摂取している高齢者では認知症テスト(Mini Mental State Examination; MMSE)の成績の低下が遅いこと(Féart et al., 2009)、日常的にチョコレートを摂取している高齢者では MMSE スコアが良いことが報告されている(Orozco Arbelaez et al., 2017)。これらの他にも日常的な摂取によ

って認知機能の低下を遅らせる効果が期待される食品成分は数多く報告されているが (McDaniel et al., 2003)、中には効能が不明なものも存在する。第 4 章では、脳機能を高める可能性が期待されており、その中でも加齢性脳機能低下に特に効果があることが示唆されている Acetyl-L-carnitine と N-acetyl-D-mannosamine の 2 つの物質に着目し、これらが加齢性に減弱した LTP に与える影響を検討した。

1-10 生活習慣病が記憶・学習能力に与える影響

1-5 において加齢に伴う記憶・学習能力の低下が海馬シナプス機能の低下を介している可能性を指摘したが、シナプス機能低下を加速する因子が存在する場合、その因子のコントロールにより加齢性脳機能低下の進行を遅らせることができる可能性がある。そのため加齢による身体の何らかの変化が海馬シナプス機能の低下に影響しているのかを明らかにすることには意義がある。もちろん、すべての加齢性記憶・学習障害が同じメカニズムで起こっているわけではないが、1-10 で述べたように食生活の改善や日常的な運動習慣は脳に良い影響を与えることから (Heyn et al., 2004、Larson et al., 2006、Féart et al., 2009)、身体の健康状態は海馬の機能に影響を与える要因の一つであると考えられる。

糖尿病・高血圧・脂質異常症といった生活習慣病は認知症のリスクを高めるとされている (小原ら、2012)。血糖値の持続的な上昇は血管や神経細胞を傷害する。高血圧は脳卒中のリスクを高める。脂質異常症は動脈硬化などにより脳梗塞・脳出血の原因となる。これらの単独または複数の要因によって脳血管性認知症をはじめとする認知症の発症率が上がると考えられている (Skoog, 1998、Posner et al., 2002、Messier et al., 2004、Gannon et al., 2018)。中でも、高血圧に関しては血圧の高低そのものが認知機能に影響しているという統計結果があり (Qiu et al., 2005)、特に中年期における高血圧が認知症のリスクを増大させると考えられている (Gottesman et al., 2014)。我が国における中年層での高血圧の有病率が高いことや、自覚症状がないために治療がなされていないケースが多いという状況は (平成 29 年国民健康・栄養調査報告)、認知症患者を増加させる要因である可能性がある。よって第 5 章では、高血圧に着目し、中年期における高血圧が海馬 LTP に与える影響を検討するための実験を行った。

1-11 本研究の目的

本研究においては各種認知症の前段階と考えられる老化の初期段階、つまり脳内への異常タンパク質の蓄積や神経細胞死が起こる前の段階に着目した。なぜなら、この時期における加齢性変化は可逆的で回復の可能性が高いと考えられるためである (Fig. 1-1)。この時期に着目して加齢に伴う記憶・学習能力の低下のメカニズムを理解し、どのように予防し、治療するか、という対策を見つけることを本研究のゴールとした。この最終目的には今後さらなる研究によって多くのステップを経る必要があるが、本論文ではその初期のステップとして 4 つの視点からのアプローチを行った。すなわち①老化促進モデルマウスの海馬

シナプス機能の電気生理学的パラメータの解析の取得を行い、加齢による認知機能の低下がどのようなプロセスを経て起こるのかを明らかにした(第2章)。また②加齢に伴う Ca^{2+} 動態の変化と海馬シナプス機能の変化の関連性について考察し、 Ca^{2+} 恒常性を標的とした治療の可能性について検討した(第3章)。次に③食品成分による海馬シナプス機能の改善効果を確認した(第4章)。さらに、最後に脳の局所的な考察にとどまらず、④生活習慣病と脳機能の関連性についての考察を行うことで身体健康状態の変化によって海馬シナプス機能の改善が見込まれるのか検討した(第5章)。

認知症の種類と本研究の着眼点

認知症の種類	割合(%)	原因
アルツハイマー型認知症	60	老人斑/神経原線維変化による 神経細胞の死滅
レビー小体型認知症	20	レビー小体による 神経細胞の死滅
脳血管性認知症	10	脳の血液循環の悪化による 壊死
その他	10	

参考資料: 認知症ナビ <https://ninchishou-navi.com/>

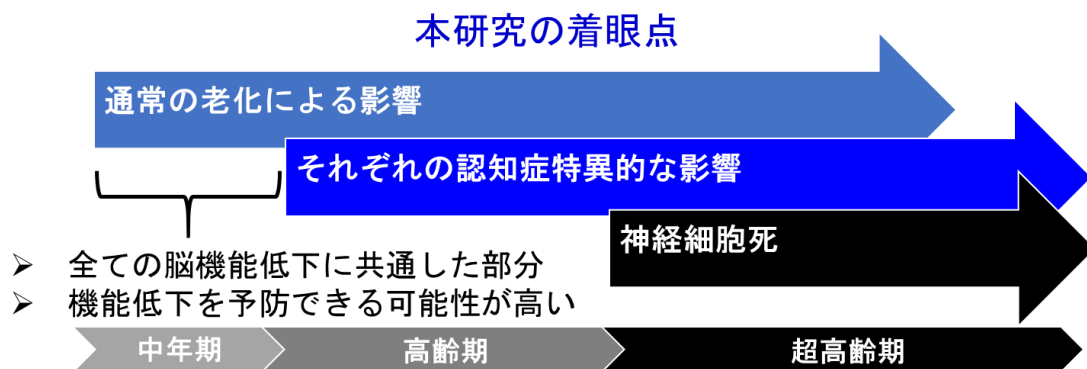


Figure 1-1 認知症の種類と本研究の着眼点のイメージ図

第2章 老化促進モデルマウスの海馬 CA1 シナプスの電気生理学的特徴の解析

本章の内容は、学術雑誌論文として出版する計画、および
Ca²⁺をターゲットとした治療薬に関する特許申請に関わるため公表できない。

5年以内に出版、および特許取得予定。

第3章 加齢に伴う LTP の減弱における細胞内 Ca^{2+} 動態の関与

本章の内容は、学術雑誌論文として出版する計画、および Ca^{2+} をターゲットとした治療薬に関する特許申請に関わるため公表できない。
5 年以内に出版、および特許取得予定。

第4章 海馬シナプス可塑性の加齢性減弱に対する食品成分の効果

第3章においては Ca^{2+} ホメオスタシス関連分子の機能的リモデリングに着目することで加齢性認知機能低下のメカニズムの一端を解明したが、本章では予防学的観点から食品成分の脳機能に対する効果に着目した。第1節では食肉をはじめとする蛋白源に含まれる Acetyl-L-carnitine、第2節ではグルコース(ブドウ糖)からシアル酸へ代謝される過程の中間体である N-acetyl-D-mannosamine を用いて、加齢により減弱した LTP の改善という点に注目して検討を行った。

第1節 Acetyl-L-carnitine が老化促進モデルマウスの海馬シナプス可塑性に与える影響

本節の内容は、学術雑誌論文として出版する計画、および Acetyl-L-carnitine に関する特許申請に関わるため公表できない。
5年以内に出版、および特許取得予定

第2節 N-acetyl-D-mannosamine が老化促進モデルマウスの海馬シナプス可塑性に与える影響

4(2)-1 背景

4(2)-1-1 N-acetyl-D-mannosamine とは

N-acetyl-D-mannosamine (ManNAc)は加齢性脳機能低下を改善する候補物質の一つと考えられている(Kikusui et al., 2012、Nagasawa et al., 2016)。ManNAc は生体内でグルコースからシアル酸(N-acetylneuraminic acid; Neu5Ac)が生成される過程の中間体である。グルコースは糖質として一般的な食品成分であり、シアル酸は燕の巣や牛乳、鶏卵などの食品に含まれている。また、ManNAc の異性体である N-acetyl-D-glucosamine (GlcNAc)はエビ、カニ、山芋などの食品に含まれている。ManNAc に関しては近年その効果に関する研究が行われ始めたばかりであるためどのような食品に含まれているかについては明らかにされていないが、グルコース、シアル酸、グルコサミンが自然に食品中に含まれる成分であることから摂取による副作用がない可能性が高い。よって脳機能改善効果の詳細が明らかにされることにより加齢性脳機能低下の予防や進行の抑制のために有効利用できる可能性は高い。

これまでに ManNAc の脳に対する作用としては老齢マウスに長期間 ManNAc の自由飲水投与を行うことにより加齢に伴い低下した場所認識能力が改善することや(Kikusui et al., 2012)。さらに、老齢犬に長期間経口投与を行った場合、場所学習能力の向上が見られることが報告されている(Nagasawa et al., 2014)。空間認知能力には海馬の機能の関与が大きいことがわかっており(Olton et al., 1978)、ManNAc が海馬の機能を改善することによって記憶・学習能力を改善した可能性は高い。さらに最近の研究により *in vitro* 系における神経突起の形成促進(Kontou et al., 2008)や、オレキシン神経細胞の発現調節にも関与している(Hayakawa et al., 2013)ことが明らかにされている。これらの報告から ManNAc が脳機能の向上・改善に効果があることが示唆されているのだが、海馬シナプス伝達や可塑性に対する効果に関する研究は全くない。ManNAc をより有効に活用するためには ManNAc の脳機能改善作用が海馬のシナプス機能に影響を与えた結果であるのか否か、という点を明確にする必要がある。

4(2)-1-2 本節の目的

ManNAc は老齢動物の空間認知機能を改善することが示唆されているが、そのメカニズムは不明である。本節では、ManNAc が空間認知機能との関連が深い海馬 CA1 シナプスの LTP に与える影響を検討することにより、ManNAc の認知機能改善メカニズムの一端を明らかにすることを目的とした。

4(2)-2 材料と方法

4(2)-2-1 動物

実験には 6 か月齢および 14 か月齢の SAMR1 と SAMP8 の雄を用いた。動物は日本 SLC 社 (Shizuoka, Japan) より購入または自家繁殖を行った。ManNAc 投与群は先行研究で最も効果のある 0.5% の濃度で 8 週間にわたり自由飲水により投与した後に実験に供した (Kikusui et al., 2012)。動物実験は東京大学動物実験実施規則に従って行った (P15-107, P15-86, P17-154)。

4(2)-2-2 電気生理学実験

マウス脳スライス標本の作製

マウスを断頭し素早く開頭して脳を取り出し、よく冷やした sucrose-rich slicing solution (SRSS) 中で DSK-LINEAR SLICER MODEL PRO 10 (DOSAKA, Kyoto, Japan) を用いて 350 μm の薄切脳切片を作製した。その後、1 時間以上かけてスライスインキュベーターにおいてかん流液を SRSS から維持用人工脳脊髄液 (artificial cerebrospinal fluid; ACSF) に置換した。かん流液の組成は第 2 章 Table 2-2 に示した。

電気生理学的測定

記録は室温 ($24 \pm 2^\circ\text{C}$) で記録用 ACSF を 1-3 mL/min の速さでかん流しながら行った。興奮性シナプス後場電位 (field EPSP; fEPSP) は海馬 CA1 領域の Schaffer 側枝に記録用 ACSF を満たしたボロシリケート刺激電極を設置し 0.05 Hz で刺激することにより誘発した (第 2 章 Fig. 2-2)。fEPSP の評価は線維斉射の後に現れる fEPSP の傾きを測定することにより行った。刺激装置とアイソレーターにはそれぞれ Electronic Stimulator SEN-3401 と、Isolator SS-203J (NIHON KOHDEN, Tokyo, Japan) を用いた。刺激強度は fEPSP が最大値の 1/3 から 1/2 になるように設定し、刺激時間は 20 μs の長さで行った。記録電極は 2 M NaCl を満たしたボロシリケート電極を用いて放射状層に設置した (第 2 章 Fig. 2-2)。LTP は fEPSP が 10 分以上安定したのを確認した後、100 Hz、1 秒間の高頻度刺激を 10 秒間隔で 3 回与えて誘導した。LTP の評価には高頻度刺激を与えた 50 分後から 60 分後の 10 分間の fEPSP の傾きの平均値を刺激前 10 分間の fEPSP の傾きの平均値で割った値を用いた (Ito et al., 2004)。2 発刺激後増強 (paired-pulse facilitation: PPF) は 40 ms 間隔で 2 発刺激を与えることで誘発し、その評価は 1 発目に対する 2 発目の傾き比 (paired-pulse ratio; PPR) を算出して行った。データの取得および解析は pClamp software 10.2 (Molecular Devices, San Jose, CA) を用いた。統計処理は One-way ANOVA、Tukey's post hoc test により危険率 5% 以下のものを有意とした。

試薬

ManNAc は本学農学生命科学研究科応用動物科学専攻細胞生化学研究室から譲渡された。その他の試薬はすべて和光純薬 (Osaka, Japan) から購入した。

4(2)-3 結果

4(2)-3-1 ManNAc 長期投与が海馬シナプス伝達に及ぼす影響

SAMR1、SAMP8 の両系統の 6 か月齢のマウスにおいて ManNAc の長期投与は fEPSP の傾きに影響を与えなかった(Fig. 4-2-1a)。しかしながら 14 か月齢のマウスにおいては、両系統で ManNAc 投与群の fEPSP の傾きは対照群のそれに比べて有意に増大した(Fig. 4-2-1b)。PPR は 6 か月齢の SAMP8 において対照群に比べて有意に大きくなったが(Fig. 4-2-2a)その他の群では ManNAc 投与による変化は見られなかった(Fig. 4-2-2)。

4(2)-3-2 ManNAc 長期投与が海馬 LTP に及ぼす影響

SAMR1、SAMP8 両系統間で LTP の大きさに有意な差が見られた 6 か月齢の SAM において比較したところ、第 2 章で得られた結果の通り、SAMP8 における LTP の大きさは SAMR1 のそれに比べ有意に減弱していた(Fig. 4-2-3a)が、この減弱は ManNAc 長期投与により抑制され、SAMR1 との有意な差は消失した(Fig. 4-2-3a,c)、これに対して SAMR1 においては ManNAc の長期投与による影響は見られなかった(Fig. 4-2-3a, b)。一方、14 か月齢の SAM において同様の実験を行ったところ、SAMP8 においては ManNAc 投与の影響は見られなかったが(Fig. 4-2-4a, c)、SAMR1 においては対照群に比べて ManNAc 投与群の LTP の大きさは有意に増大した(Fig. 4-2-4a, b)。このとき PPR は SAMR1、SAMP8 の両系統における 6 か月齢、14 か月齢の全ての群で、ManNAc 投与の有無に関わらず高頻度刺激後に有意に小さくなった(Fig. 4-2-5)。

4(2)-4 考察

4-2-4-1 脳における ManNAc の作用について

細胞内でグルコースはいくつかの中間体を経て ManNAc を経由してシアル酸(Neu5Ac)へ変換される。Neu5Ac は核内に移行して CMP-Neu5Ac となり、ゴルジ体でタンパク質や脂質のシアル化を行う。生体ではシアル化の主なターゲットは神経接着因子 NCAM であるとされている(Cremer et al., 1994)。ポリシアル化 NCAM は発達過程では脳全体に発現しているが、成熟脳では海馬や前脳側脳室下帯、神経細胞の産生が起こっている場所に限局して存在し、軸索の誘導やシナプスの形成に関与し、記憶・学習に深く関わっている (Burgess et al., 2008)。NCAM 上のポリシアル酸の生合成を担う酵素であるポリシアル酸転移酵素のノックアウトマウスでは、脳の広範囲な領域でポリシアル酸の発現量が減少し、海馬 CA1 領域では LTP や LTD の減弱が見られる(Eckhardt et al., 2000、Hildebrandt et al., 2007)。さらに NCAM ノックアウトマウスを用いた実験においても、LTP が増大するには NCAM にポリシアル酸の添加が必要なことも報告されている(Senkov et al., 2006)。以上の報告から NCAM が正常に機能するためにはポリシアル化が必須であることがうかがえる。本章では SAMP8 の LTP が SAMR1 よりも有意に減弱する 6 か月齢と、ManNAc が 1 年齢の C57BL/6J の認知能力を改善したという報告(Kikusui et al., 2012)をもとに 14 か月齢の SAM を用いて ManNAc の長期投与が海馬シナプス伝達/可塑性に与える影響を検討した。その結果、ManNAc 投与を行った個体についていくつかの海馬シナプス伝達/可塑性のパラメータに変化が観察された。これ

らの変化は脳内シアル酸の上昇の影響であるという可能性も念頭に置いて以下のような考察を行った。

4(2)-4-2 ManNAc 長期投与がシナプス伝達に及ぼす影響

SAMR1、SAMP8 両系統の 6 か月齢のマウスにおいては ManNAc 長期投与によって fEPSP の傾きに有意な変化は認められなかった(Fig. 4-2-1a)。一方で 14 か月齢では両系統において fEPSP の傾きが増大したことから(Fig. 4-2-1b)、老齢マウスにおいては ManNAc によってシナプス伝達が向上したことが示唆される。ManNAc は *in vitro* 実験系において神経突起の伸長を促す(Kontou et al., 2008)ことが知られており、シナプス形成が十分発達・成熟している 6 か月齢のマウスにおいては両系統とも ManNAc の効果は観察されないが、加齢によってシナプス伝達が減弱する 14 か月齢のマウスにおいては ManNAc の神経突起の伸長効果が見られた可能性が考えられた。6 か月齢 SAMP8 の海馬においては加齢性に樹状突起の変形が開始し、9 か月齢で顕著になるということが報告されているが(del Valle et al., 2012)本実験ではその差が明らかになる過渡期であったために 6 か月齢 SAMP8 では ManNAc 投与によって fEPSP の傾きには変化が見られなかったと推定される。

シアル酸の誘導体がグルタミン酸放出量を増大することが知られている (Tanaka et al., 2004)。また、SAMP8 では SAMR1 よりも海馬において興奮性アミノ酸であるグルタミン酸含量が高いと言われている(Kitamuara et al., 1992)。本研究において 6 か月齢の SAMP8 に ManNAc を長期投与したときに PPR が有意に増大した(Fig. 4-2-2a)ことについては、シナプス伝達に関与しているシナプス数は減少傾向にあるもののグルタミン酸を含むシナプス小胞のプール量は増加しているために 2 発目における fEPSP が大きく観察されたことに由来すると推測される。一方で 14 か月齢のマウスにおいては ManNAc 投与の効果は見られなかった(Fig. 4-2-2b)。高濃度のグルタミン酸は興奮毒性を引き起こすことも報告されており(Choi, 1992)、ある時期を過ぎるとグルタミン酸放出量と細胞毒性とのバランスが崩れるために 14 か月齢のマウスでは PPR の変化が観察されなかった可能性が考えられた。

4(2)-4-3 ManNAc 長期投与が LTP に及ぼす影響

ManNAc の長期投与によって 6 か月齢の SAMR1 における LTP の大きさは対照群との間に有意な差は観察されなかったものの(Fig. 4-2-3a, b)、SAMP8 における LTP の大きさは対照群に比べて有意に増大した(Fig. 4-2-3a, c)。これに対して 14 か月齢の SAMP8 においては ManNAc 投与によって LTP の有意な増大は観察されなかったが(Fig. 4-2-4a, c)、SAMR1 については ManNAc 投与群において有意に LTP の大きさが増大した(Fig. 4-2-4a, b)。ManNAc は 6 か月齢の SAMP8 及び 14 か月齢の SAMR1 に対して効果があったことから、加齢に伴う LTP の減弱を抑制する効果を持つと考えられる。しかしながら 14 か月齢の SAMP8 においては効果が見られなかったことから臨界期が存在することが示唆されると同時に、ManNAc は加齢に伴い低下したシナプスの機能を回復するというよりは、シナプスの機能の低下を

遅らせるなどの予防的な作用によって LTP を改善していると考えられた。以上のことから ManNAc には加齢に伴う LTP の低下を改善する効果を持つが、予防的に投与を行うことが望ましいと考えられる。

4(2)-4-4 ManNAc 長期投与によって LTP 増大が起こる機序について

ManNAc の作用としては、*in vitro* で神経突起の形成を促進すること(Kontou et al., 2008)や、経口投与により海馬における神経細胞の新生を促進すること(Kikusui et al., 2012)が知られている。神経突起の伸長はシアル酸を添加した場合でも起こり(Kontou et al., 2008)、神経新生部位における NCAM のポリシアル化によってシナプス形成が促進されることから(Dityatev et al., 2004)、加齢により減少したシアル酸(Fox et al., 1995)が外因性の ManNAc により補われた結果、シナプス伝達が向上し、LTP が改善した可能性が考えられる。一方で Kikusui らの報告(2012)では ManNAc の自由飲水投与により中齢マウスの場所認識能力が改善するが、ManNAc の代わりにその代謝物であるシアル酸(Neu5Ac)を投与した場合には改善しない。このことから ManNAc がシナプス形成以外の脳機能向上に作用し、結果的に記憶・学習能力が改善した可能性も考えられ、今後の検討課題である。

4(2)-4-5 高頻度刺激前後における PPR の評価

SAMR1、SAMP8 の両系統における全ての群で PPR が高頻度刺激後に同様に有意に低下したことから(Fig. 4-2-5)、高頻度刺激前後でのシナプス伝達効率及び LTP 誘導における機序には系統間や週齢間での違いはなく、ManNAc 投与による修飾の有無に関わらず同様であることが示唆された。同時に加齢による LTP の大きさの減弱は主にシナプス前細胞以外の機能の低下によって生じ、ManNAc はシナプス前細胞以外の部位に作用して LTP を改善している可能性が高いと考えられた。

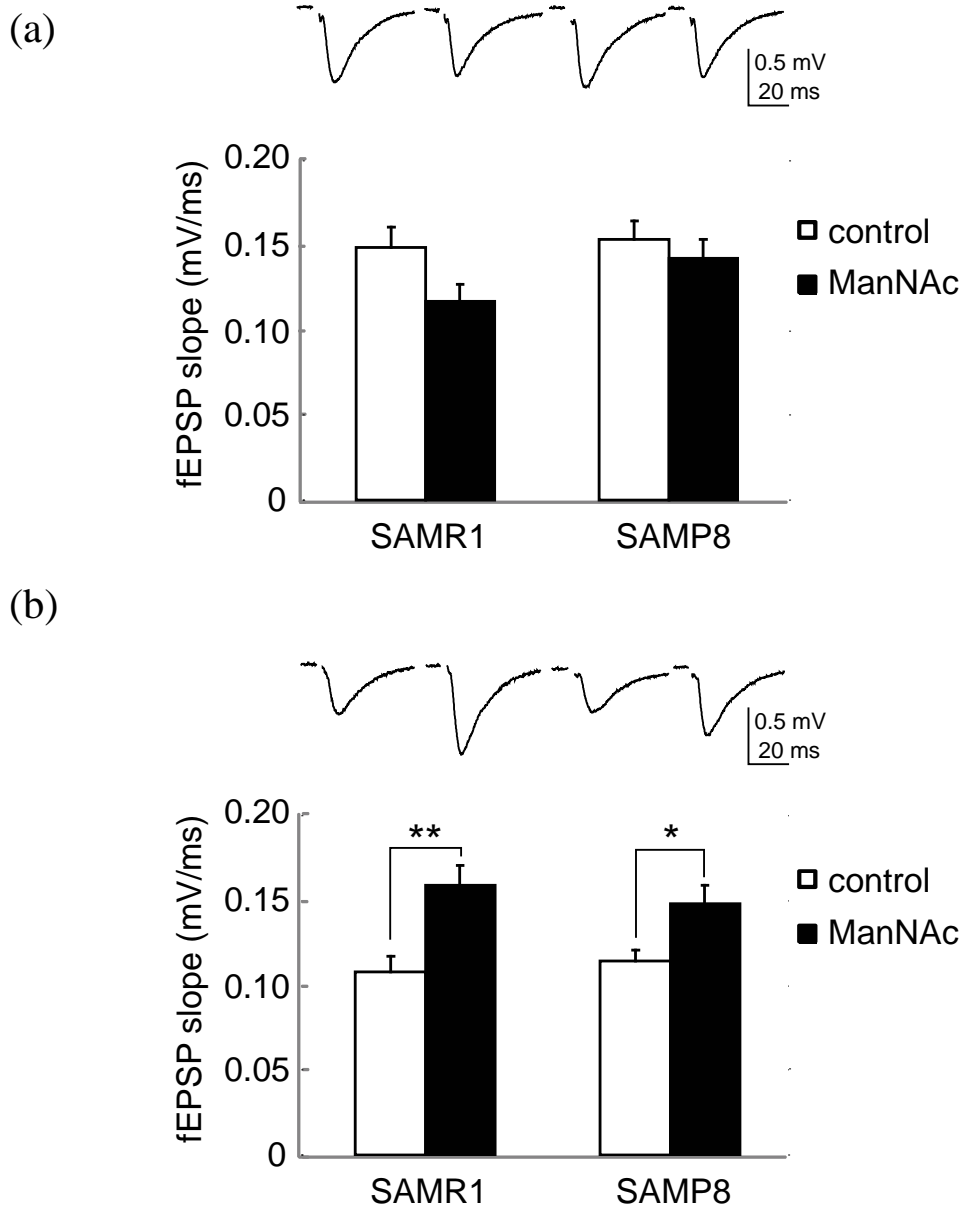


Figure 4-2-1 ManNAc 長期経口投与が海馬シナプス伝達に与える影響

(a) ManNAc 長期経口投与が 6 か月齢 SAMR1 および SAMP8 の fEPSP に与える影響(SAMR1 control n=11、ManNAc n=12、SAMP8 control n=17、ManNAc n=15)。

(b) ManNAc 長期経口投与が 14 か月齢 SAMR1 および SAMP8 の fEPSP に与える影響(SAMR1 control n=17、ManNAc n=15、SAMP8 control n=24、ManNAc n=20、**p<0.01、*p<0.05)。

グラフは平均値±標準誤差で示した。

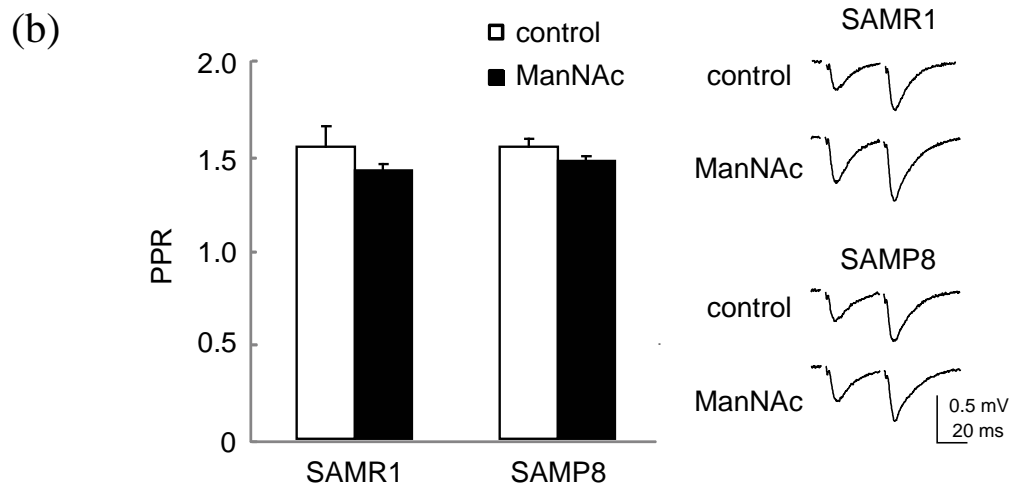
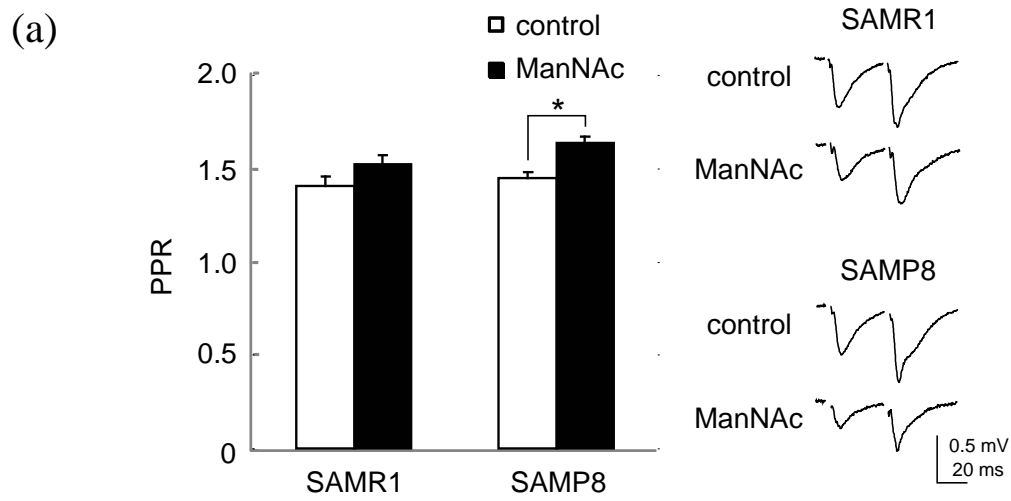


Figure 4-2-2 ManNAc 長期経口投与が短期可塑性に与える影響

(a) ManNAc 長期経口投与が 6 か月齢 SAMR1 および SAMP8 の PPR に与える影響(SAMR1 control n=10、ManNAc n=9、SAMP8 control n=7、ManNAc n=13、*p<0.05)。

(b) ManNAc 長期経口投与が 14 か月齢 SAMR1 および SAMP8 の PPR に与える影響(SAMR1 control n=9、ManNAc n=14、SAMP8 control n=11、ManNAc n=20)。

グラフは平均値±標準誤差で示した。

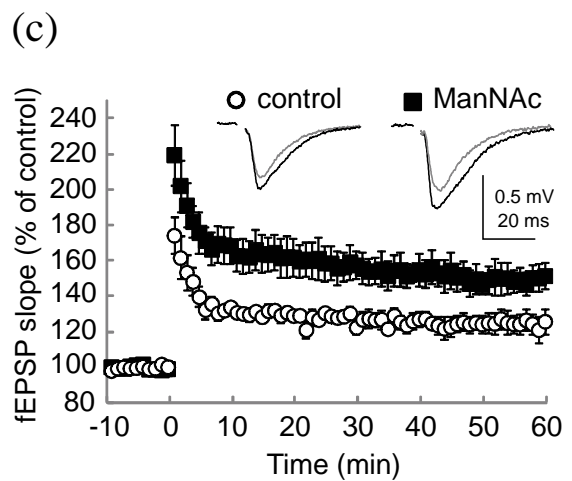
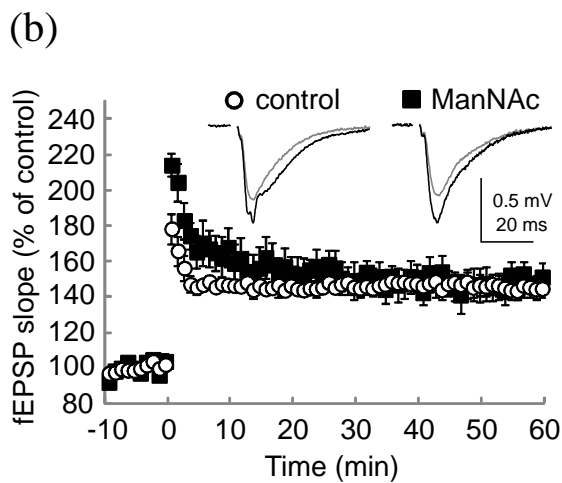
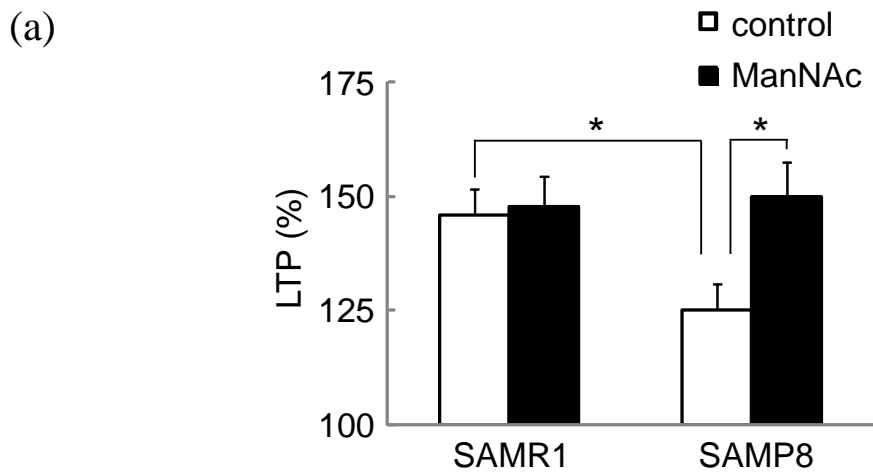


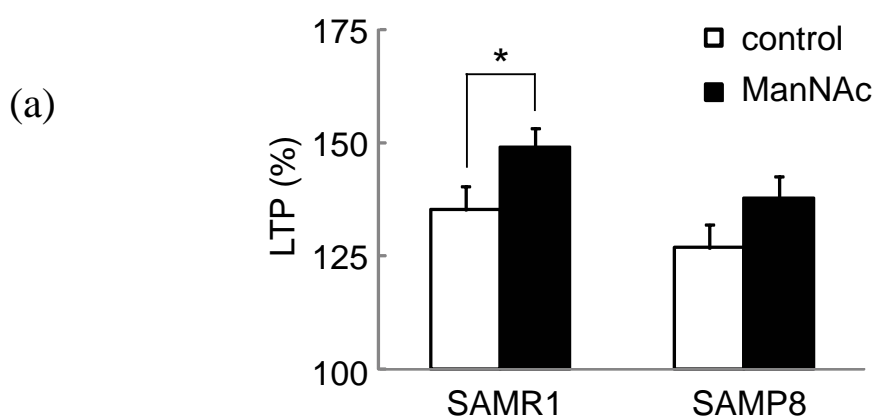
Figure 4-2-3 6か月齢における ManNAc 投与による LTP の変化

(a) LTP の増強割合(SAMR1 control n=7、ManNAc n=6、SAMP8 control n=5、ManNAc n=8、* $p < 0.05$)。

(b) (c) fEPSP の経時的变化を表したグラフ。高頻度刺激はグラフの 0 分の時点で与えた。灰色は高頻度刺激前 10 分間に得られた 30 個の波形の平均、黒色は高頻度刺激後 50 分から 60 分に得られた 30 個の波形の平均。

(b) SAMR1、(c) SAMP8

グラフは平均値 \pm 標準誤差で示した。



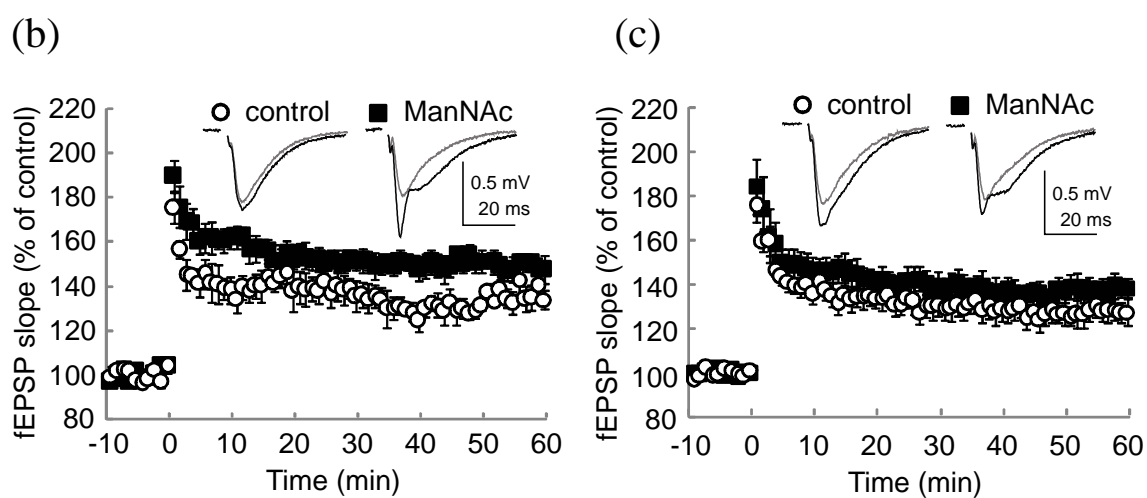


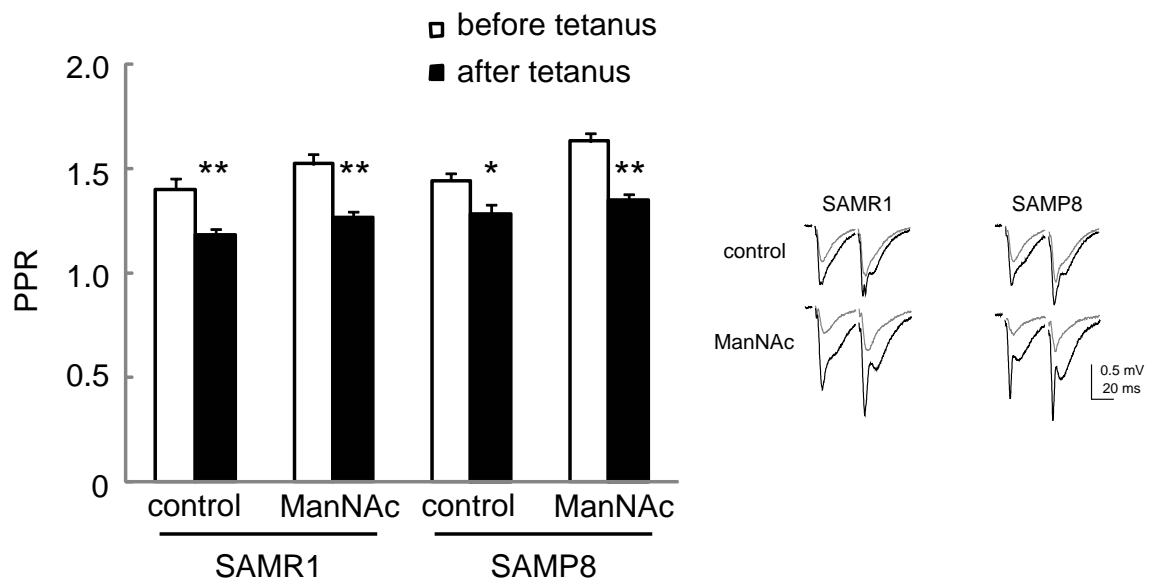
Figure 4-2-4 14 か月齢における ManNAc 投与による LTP の変化

(a) LTP の増強割合(SAMR1 control n=7、ManNAc n=8、SAMP8 control n=8、ManNAc n=10、* $p < 0.05$)。

(b) (c) fEPSP の経時的変化を表したグラフ。高頻度刺激はグラフの 0 分の時点で与えた。灰色は高頻度刺激前 10 分間に得られた 30 個の波形の平均、黒色は高頻度刺激後 50 分から 60 分に得られた 30 個の波形の平均。

(b) SAMR1、(c) SAMP8

グラフは平均値±標準誤差で示した。



(a)

(b)

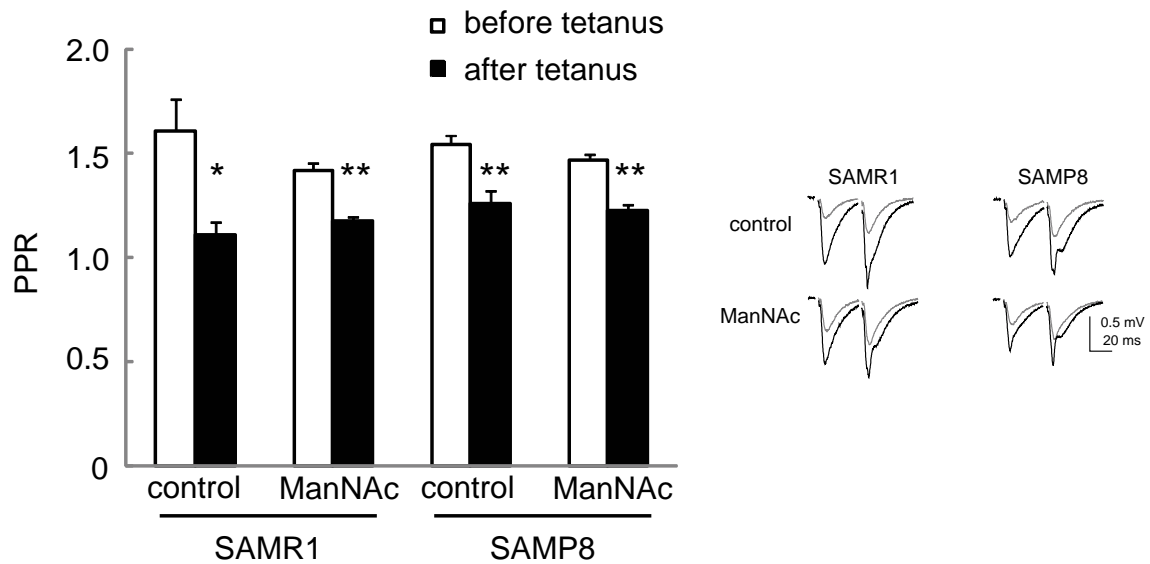


Figure 4-2-5 ManNAc 投与による高頻度刺激前後の PPR の変化

(a) 6 か月齢(SAMR1 control n=10、ManNAc n=9、SAMP8 control n=7、ManNAc n=13、**p<0.01、*p<0.05)。図はそれぞれの代表的な波形を表す。灰色：高頻度刺激前、黒色：高頻度刺激後
 (b) 14 か月齢(SAMR1 control n=6、ManNAc n=14、SAMP8 control n=11、ManNAc n=20、**p<0.01、*p<0.05)。図はそれぞれの代表的な波形を表す。灰色：高頻度刺激前、黒色：高

頻度刺激後。グラフは平均値±標準誤差で示した。

第5章 高血圧自然発症モデルラットの海馬 CA1 シナプス機能の解析

本章の内容は、学術雑誌論文として出版する計画、および
SHR の認知機能に関わる遺伝子に関する特許申請に関わるため公表できない。
5年以内に出版、および特許取得予定。

第6章 総括

本章の内容は第2、3、4、5章で学術雑誌論文として出版する計画、および特許申請の内容と重複する部分が含まれるため公表できない。

5年以内に公表予定。

謝辞

本研究を進めるにあたりご指導・ご鞭撻を賜りました東京大学大学院 農学生命科学研究科 食と生体機能モデル学研究室 特任准教授 伊藤 公一 博士に心より感謝申し上げます。また、アミノ酸・タンパク解析をはじめとした実験において多大なるご支援、ご助言を賜りました同特任助教 山中 大介 博士に感謝申し上げます。そして、公私ともに長い間大変お世話になりました食と生体機能モデル学 教室員の皆様に厚くお礼申し上げます。

酸化ストレス/抗酸化力測定の実験では前東京大学大学院 農学生命科学研究科 食の安全研究センター 特任教授 局 博一 博士、花房 真和氏にご支援を賜りました。この場を借りて感謝申し上げます。

ウエスタンブロットィングの実験で様々なご支援を賜りました東京大学大学院 農学生命科学研究科 獣医生理学研究室および獣医病理学研究室の皆様に感謝申し上げます。

N-acetyl-D-mannosamine を提供してくださいました東京大学大学院 農学生命科学研究科 細胞生化学研究室に感謝申し上げます。

私の大学院生活を豊かなものにし、高齢社会についての知見を広め、様々な問題について考える機会を与えてくださいました東京大学大学院・博士課程教育リーディングプログラム 活力ある超高齢社会を共創するグローバル・リーダー養成プログラム(GLAFS)の皆様に感謝申し上げます。

本研究を支援してくださいました日本学術振興会に感謝申し上げます(研究課題番号17J06198)。

最後に、本研究のため犠牲となったたくさんのマウス・ラットに感謝するとともにご冥福をお祈りいたします。

参考文献

(第2、3、4、5章で除外した部分の参考文献については記載していない。
5年以内に公表予定。)

- Ahlqvist KJ, Härmäläinen RH, Yatsuga S, Uutela M, Terzioglu M, Götz A, Forsström S, Salven P, Angers-Loustau A, Kopra OH, Tynismäa H, Larsson NG, Wartiovaara K, Prolla T, Trifunovic A, Suomalainen A. Somatic progenitor cell vulnerability to mitochondrial DNA mutagenesis underlies progeroid phenotypes in Polg mutator mice. *Cell Metab.* vol. 15, pp. 100-109, 2012.
- Akiguchi I, Pallàs M, Budka H, Akiyama H, Ueno M, Han J, Yagi H, Nishikawa T, Chiba Y, Sugiyama H, Takahashi R, Unno K, Higuchi K, Hosokawa M. SAMP8 mice as a neuropathological model of accelerated brain aging and dementia: Toshio Takeda's legacy and future directions. *Neuropathology.* vol. 37, pp. 293-305, 2017.
- Amaral DG, Witter MP. The three-dimensional organization of the hippocampal formation: a review of anatomical data. *Neuroscience.* vol. 31, pp. 571-591, 1989.
- Ball MJ. Neuronal loss, neurofibrillary tangles and granulovacuolar degeneration in the hippocampus with ageing and dementia. A quantitative study. *Acta Neuropathol.* vol. 37, pp. 111-118, 1977.
- Barnes CA. Memory deficits associated with senescence: a neurophysiological and behavioral study in the rat. *J Comp Physiol Psychol.* vol. 93, pp. 74-104, 1979.
- Berridge MJ, Bootman MD, Lipp P. Calcium--a life and death signal. *Nature.* vol. 395, pp. 645-648, 1998.
- Bliss TV, Lomo T. Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J Physiol.* vol. 232, pp. 331-356, 1979.
- Brose N, Petrenko AG, Südhof TC, Jahn R. Synaptotagmin: a calcium sensor on the synaptic vesicle surface. *Science.* vol. 256, pp. 1021-1025, 1992.
- Burgess A, Wainwright SR, Shihabuddin LS, Rutishauser U, Seki T, Aubert I. Polysialic acid regulates the clustering, migration, and neuronal differentiation of progenitor cells in the adult hippocampus. *Dev Neurobiol.* vol. 68, pp. 1580-1590, 2008.
- Buzsáki G. Hippocampal sharp wave-ripple: A cognitive biomarker for episodic memory and planning. *Hippocampus.* vol. 25, pp. 1073-1188, 2015.
- Chang S, Multani AS, Cabrera NG, Naylor ML, Laud P, Lombard D, Pathak S, Guarente L, DePinho RA. Essential role of limiting telomeres in the pathogenesis of Werner syndrome. *Nat Genet.* vol. 36, pp. 877-882, 2004.
- Choi DW. Excitotoxic cell death. *J Neurobiol.* vol. 23, pp. 1261-1276, 1992.

- Churchill JD, Stanis JJ, Press C, Kushelev M, Greenough WT. Is procedural memory relatively spared from age effects? *Neurobiol Aging*. vol. 24, pp. 883-892, 2003.
- Clayton NS, Dickinson A. Episodic-like memory during cache recovery by scrub jays. *Nature*. vol. 395, pp. 272-274, 1998.
- Coleman PD, Flood DG. Neuron numbers and dendritic extent in normal aging and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. vol. 8, pp. 521-545, 1987.
- Cremer H, Lange R, Christoph A, Plomann M, Vopper G, Roes J, Brown R, Baldwin S, Kraemer P, Scheff S, Barthels D, Rajewsky K, Wille W. Inactivation of the N-CAM gene in mice results in size reduction of the olfactory bulb and deficits in spatial learning. *Nature*. vol. 367, pp. 455-459, 1994.
- Daselaar SM, Fleck MS, Dobbins IG, Madden DJ, Cabeza R. Effects of healthy aging on hippocampal and rhinal memory functions: an event-related fMRI study. *Cereb Cortex*. vol. 16, pp. 1771-1782, 2006.
- del Valle J, Bayod S, Camins A, Beas-Zárate C, Velázquez-Zamora DA, González-Burgos I, Pallàs M. Dendritic spine abnormalities in hippocampal CA1 pyramidal neurons underlying memory deficits in the SAMP8 mouse model of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. vol. 32, pp. 233-240, 2012.
- Dere E, Huston JP, De Souza Silva MA. Episodic-like memory in mice: simultaneous assessment of object, place and temporal order memory. *Brain Res Brain Res Protoc*. vol. 16, pp. 10-19, 2005.
- Dere E, Kart-Teke E, Huston JP, De Souza Silva MA. The case for episodic memory in animals. *Neurosci Biobehav Rev*. vol. 30, pp. 1206-1224, 2006.
- Dierckx E, Engelborghs S, De Raedt R, De Deyn PP, D'Haenens E, Verte D, Ponjaert-Kristoffersen I. The 10-word learning task in the differential diagnosis of early Alzheimer's disease and elderly depression: A cross-sectional pilot study. *Aging Ment Health*. vol. 15, pp. 113-121, 2011.
- Dityatev A, Dityateva G, Sytnyk V, Delling M, Toni N, Nikonenko I, Muller D, Schachner M. Polysialylated neural cell adhesion molecule promotes remodeling and formation of
- Düzel E, Vargha-Khadem F, Heinze HJ, Mishkin M. Brain activity evidence for recognition without recollection after early hippocampal damage. *Proc Natl Acad Sci U S A*. vol. 98, pp. 8101-8106, 2001.
- Eckhardt M, Bukalo O, Chazal G, Wang L, Goridis C, Schachner M, Gerardy-Schahn R, Cremer H, Dityatev A. Mice deficient in the polysialyltransferase ST8SiaIV/PST-1 allow discrimination of the roles of neural cell adhesion molecule protein and polysialic acid in neural development and synaptic plasticity. *J Neurosci*. vol. 20, pp. 5234-5244, 2000.

- Eckles-Smith K, Clayton D, Bickford P, Browning MD. Caloric restriction prevents age-related deficits in LTP and in NMDA receptor expression. *Brain Res Mol Brain Res*. vol. 78, pp. 154-162, 2000.
- Féart C, Samieri C, Rondeau V, Amieva H, Portet F, Dartigues JF, Scarmeas N, Barberger-Gateau P. Adherence to a Mediterranean diet, cognitive decline, and risk of dementia. *JAMA*. vol. 302, pp. 638-648, 2009.
- Fong LG, Frost D, Meta M, Qiao X, Yang SH, Coffinier C, Young SG. A protein farnesyltransferase inhibitor ameliorates disease in a mouse model of progeria. *Science*. vol. 11, pp. 1621-1623, 2006.
- Foster TC. Dissecting the age-related decline on spatial learning and memory tasks in rodent models: N-methyl-D-aspartate receptors and voltage-dependent Ca²⁺ channels in senescent synaptic plasticity. *Prog Neurobiol*. vol. 96, pp. 283-303, 2012.
- Gallagher M, Landfield PW, McEwen B, Meaney MJ, Rapp PR, Sapolsky R, West MJ. Hippocampal neurodegeneration in aging. *Science*. vol. 274, pp. 484-485, 1996.
- Gannon OJ, Robison LS, Custozzo AJ, Zuloaga KL. Sex differences in risk factors for vascular contributions to cognitive impairment & dementia. *Neurochem Int*. S0197-0186(18)30511-4., 2018.
- Gottesman RF, Schneider AL, Albert M, Alonso A, Bandeen-Roche K, Coker L, Coresh J, Knopman D, Power MC, Rawlings A, Sharrett AR, Wruck LM, Mosley TH. Midlife hypertension and 20-year cognitive change: the atherosclerosis risk in communities neurocognitive study. *JAMA Neurol*. vol. 71, pp. 1218-1227, 2014.
- Gutchess AH, Welsh RC, Hedden T, Bangert A, Minear M, Liu LL, Park DC. Aging and the neural correlates of successful picture encoding: frontal activations compensate for decreased medial-temporal activity. *J Cogn Neurosci*. vol. 17, pp. 84-96, 2005.
- Hebb, DO. The Organization of Behavior: A Neuropsychological Theory. *J Comp Physiol Psychol*. vol. 42, pp. 192-206, 1949.
- Heilbronn LK, Ravussin E. Calorie restriction and aging: review of the literature and implications for studies in humans. *Am J Clin Nutr*. vol. 78, pp. 361-369, 2003.
- Heyn P, Abreu BC, Ottenbacher KJ. The effects of exercise training on elderly persons with cognitive impairment and dementia: a meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil*. vol. 85, pp. 1694-1704, 2004.
- Hildebrandt H, Mühlenhoff M, Weinhold B, Gerardy-Schahn R. Dissecting polysialic acid and NCAM functions in brain development. *J Neurochem*. vol. 103 (Suppl 1), pp. 56-64, 2007.
- Ito K, Contractor A, Swanson GT. Attenuated plasticity of postsynaptic kainate receptors in hippocampal CA3 pyramidal neurons. *J Neurosci*. vol. 24, pp. 6228-6236, 2004.

- Jack CR Jr, Petersen RC, Xu Y, O'Brien PC, Smith GE, Ivnik RJ, Boeve BF, Tangalos EG, Kokmen E. Rates of hippocampal atrophy correlate with change in clinical status in aging and AD. *Neurology*. vol. 55, pp. 484-489, 2000.
- Jarrard LE. On the role of the hippocampus in learning and memory in the rat. *Behav Neural Biol*. vol. 60, pp. 9-26, 1993.
- Kalmijn S, Launer LJ, Ott A, Witteman JC, Hofman A, Breteler MM. Dietary fat intake and the risk of incident dementia in the Rotterdam Study. *Ann Neurol*. vol. 42, pp. 776-782, 1997.
- Kennedy KM, Raz N. Aging white matter and cognition: differential effects of regional variations in diffusion properties on memory, executive functions, and speed. *Neuropsychologia*. vol. 47, pp. 916-927, 2009.
- Kikusui T, Shimosawa A, Kitagawa A, Nagasawa M, Mogi K, Yagi S, Shiota K. N-acetylmannosamine improves object recognition and hippocampal cell proliferation in middle-aged mice. *Biosci Biotechnol Biochem*. vol. 76, pp. 2249-2254, 2012.
- Kitamura T, Ogawa SK, Roy DS, Okuyama T, Morrissey MD, Smith LM, Redondo RL, Tonegawa S. Engrams and circuits crucial for systems consolidation of a memory. *Science*. vol. 356, pp. 73-78, 2017.
- Kontou M, Bauer C, Reutter W, Horstkorte R. Sialic acid metabolism is involved in the regulation of gene expression during neuronal differentiation of PC12 cells. *Glycoconj J*. vol. 25, pp. 237-244, 2008.
- Kukulja J, Thiel CM, Wilms M, Mirzazade S, Fink GR. Ageing-related changes of neural activity associated with spatial contextual memory. *Neurobiol Aging*. vol. 30, pp. 630-345, 2009.
- Kuro-o M, Matsumura Y, Aizawa H, Kawaguchi H, Suga T, Utsugi T, Ohshima Y, Kurabayashi M, Kaname T, Kume E, Iwasaki H, Iida A, Shiraki-Iida T, Nishikawa S, Nagai R, Nabeshima YI. Mutation of the mouse *klotho* gene leads to a syndrome resembling ageing. *Nature*. vol. 390, pp. 45-51, 1997.
- Landfield PW, Pitler TA. Prolonged Ca^{2+} -dependent afterhyperpolarizations in hippocampal neurons of aged rats. *Science*. vol. 226, pp. 1089-1092, 1984.
- Larson EB, Wang L, Bowen JD, McCormick WC, Teri L, Crane P, Kukull W. Exercise is associated with reduced risk for incident dementia among persons 65 years of age and older. *Ann Intern Med*. vol. 144, pp. 73-81, 2006.
- Lechner HA, Squire LR, Byrne JH. 100 years of consolidation--remembering Müller and Pilzecker. *Learn Mem*. vol. 6, pp. 77-87, 1999.
- Li Q, Vo HT, Wang J, Fox-Quick S, Dobrunz LE, King GD. *Klotho* regulates CA1 hippocampal synaptic plasticity. *Neuroscience*. vol. 347, pp. 123-133, 2017.

- Liu X, Ramirez S, Pang PT, Puryear CB, Govindarajan A, Deisseroth K, Tonegawa S. Optogenetic stimulation of a hippocampal engram activates fear memory recall. *Nature*. vol. 484, pp. 381-385, 2012.
- Lombard DB, Beard C, Johnson B, Marciniak RA, Dausman J, Bronson R, Buhlmann JE, Lipman R, Curry R, Sharpe A, Jaenisch R, Guarente L. Mutations in the WRN gene in mice accelerate mortality in a p53-null background. *Mol Cell Biol*. vol. 20, pp. 3286-3291, 2000.
- Lustig C, Buckner RL. Preserved neural correlates of priming in old age and dementia. *Neuron*. vol. 42, pp. 865-875, 2004.
- Lynch G, Larson J, Kelso S, Barrionuevo G, Schottler F. Intracellular injections of EGTA block induction of hippocampal long-term potentiation. *Nature*. vol. 305, pp. 719-721, 1983.
- Maguire EA, Vargha-Khadem F, Mishkin M. The effects of bilateral hippocampal damage on fMRI regional activations and interactions during memory retrieval. *Brain*. vol. 124, pp. 1156-1170, 2001.
- McCay CM, Crowell MF, Maynard LA. The effect of retarded growth upon the length of life span and upon the ultimate body size. 1935. *Nutrition*. vol. 5, pp. 155-171, discussion 172, 1989.
- McDaniel MA, Maier SF, Einstein GO. "Brain-specific" nutrients: a memory cure? *Nutrition*. vol. 19, pp. 957-975, 2003.
- McHugh TJ, Jones MW, Quinn JJ, Balthasar N, Coppari R, Elmquist JK, Lowell BB, Fanselow MS, Wilson MA, Tonegawa S. Dentate gyrus NMDA receptors mediate rapid pattern separation in the hippocampal network. *Science*. vol. 317, pp. 94-99, 2007.
- McNaughton BL, Barnes CA, Rao G, Baldwin J, Rasmussen M. Long-term enhancement of hippocampal synaptic transmission and the acquisition of spatial information. *J Neurosci*. vol. 6, pp. 563-571, 1986.
- Messier C, Awad N, Gagnon M. The relationships between atherosclerosis, heart disease, type 2 diabetes and dementia. *Neurol Res*. vol. 26, pp. 567-572, 2004.
- Mitchell DB, Brown AS, Murphy DR. Dissociations between procedural and episodic memory: effects of time and aging. *Psychol Aging*. vol. 5, pp. 264-276, 1990.
- Mitchell SJ, Scheibye-Knudsen M, Longo DL, de Cabo R. Animal models of aging research: implications for human aging and age-related diseases. *Annu Rev Anim Biosci*. vol. 3, pp. 283-303, 2015.
- Moffat SD, Elkins W, Resnick SM. Age differences in the neural systems supporting human allocentric spatial navigation. *Neurobiol Aging*. vol. 27, pp. 965-972, 2006.
- Morris RG, Anderson E, Lynch GS, Baudry M. Selective impairment of learning and blockade of long-term potentiation by an N-methyl-D-aspartate receptor antagonist, AP5. *Nature*. vol. 319, pp. 774-776, 1986.

- Mungas D, Beckett L, Harvey D, Farias ST, Reed B, Carmichael O, Olichney J, Miller J, DeCarli C. Heterogeneity of cognitive trajectories in diverse older persons. *Psychol Aging*. vol. 25, pp. 606-619, 2010.
- Nabavi S, Fox R, Proulx CD, Lin JY, Tsien RY, Malinow R. Engineering a memory with LTD and LTP. *Nature*. vol. 511, pp. 348-352, 2014.
- Nagasawa M, Shimozawa A, Mogi K, Kikusui T. N-acetyl-D-mannosamine treatment alleviates age-related decline in place-learning ability in dogs. *J Vet Med Sci*. vol. 76, pp. 757-761, 2014.
- Nakashiba T, Cushman JD, Pelkey KA, Renaudineau S, Buhl DL, McHugh TJ, Rodriguez Barrera V, Chittajallu R, Iwamoto KS, McBain CJ, Fanselow MS, Tonegawa S. Young dentate granule cells mediate pattern separation, whereas old granule cells facilitate pattern completion. *Cell*. vol. 149, pp. 188-201, 2012.
- Naveh-Benjamin M. Adult age differences in memory performance: tests of an associative deficit hypothesis. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn*. vol. 26, pp. 1170-1187, 2000.
- O'Callaghan RM, Griffin EW, Kelly AM. Long-term treadmill exposure protects against age-related neurodegenerative change in the rat hippocampus. *Hippocampus*. vol. 19, pp. 1019-1029, 2009.
- Olton DS, Walker JA, Gage FH. Hippocampal connections and spatial discrimination. *Brain Res*. vol. 139, pp. 295-308, 1978.
- Orozco Arbelaez E, Banegas JR, Rodríguez Artalejo F, López García E. Influence of habitual chocolate consumption over the Mini-Mental State Examination in Spanish older adults. *Nutr Hosp*. vol. 34, pp. 841-846, 2017.
- Plancher G, Gyselinck V, Nicolas S, Piolino P. Age effect on components of episodic memory and feature binding: A virtual reality study. *Neuropsychology*. vol. 24, pp. 379-390, 2010.
- Poo MM, Pignatelli M, Ryan TJ, Tonegawa S, Bonhoeffer T, Martin KC, Rudenko A, Tsai LH, Tsien RW, Fishell G, Mullins C, Gonçalves JT, Shtrahman M, Johnston ST, Gage FH, Dan Y, Long J, Buzsáki G, Stevens C. What is memory? The present state of the engram. *BMC Biol*. vol. 14, 40, 2016
- Posner HB, Tang MX, Luchsinger J, Lantigua R, Stern Y, Mayeux R. The relationship of hypertension in the elderly to AD, vascular dementia, and cognitive function. *Neurology*. vol. 58, pp. 1175-1181, 2002.
- Press GA, Amaral DG, Squire LR. Hippocampal abnormalities in amnesic patients revealed by high-resolution magnetic resonance imaging. *Nature*. vol. 341, pp. 54-57, 1989.
- Qiu C, Winblad B, Fratiglioni L. The age-dependent relation of blood pressure to cognitive function and dementia. *Lancet Neurol*. vol. 4, pp. 487-499, 2005.

- Rasmussen T, Schliemann T, Sørensen JC, Zimmer J, West MJ. Memory impaired aged rats: no loss of principal hippocampal and subicular neurons. *Neurobiol Aging*. vol. 17, pp. 143-147, 1996.
- Raz N, Gunning FM, Head D, Dupuis JH, McQuain J, Briggs SD, Loken WJ, Thornton AE, Acker JD. Selective aging of the human cerebral cortex observed in vivo: differential vulnerability of the prefrontal gray matter. *Cereb Cortex*. vol. 7, pp. 268-282, 1997.
- Reijmers LG, Perkins BL, Matsuo N, Mayford M. Localization of a stable neural correlate of associative memory. *Science*. vol. 317, pp. 1230-1233, 2007.
- Scoville WB, Milner B. Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. vol. 20, pp. 11-21, 1957.
- Senkov O, Sun M, Weinhold B, Gerardy-Schahn R, Schachner M, Dityatev A. Polysialylated neural cell adhesion molecule is involved in induction of long-term potentiation and memory acquisition and consolidation in a fear-conditioning paradigm. *J Neurosci*. vol. 26, pp. 10888-10898, 2006.
- Sharps MJ, Gollin ES. Memory for object locations in young and elderly adults. *J Gerontol*. vol. 42, pp. 336-341, 1987.
- 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. *Synapse*. vol. 48, pp. 198-204, 2003.
- Shimada A, Tsuzuki M, Keino H, Satoh M, Chiba Y, Saitoh Y, Hosokawa M. Apical vulnerability to dendritic retraction in prefrontal neurones of ageing SAMP10 mouse: a model of cerebral degeneration. *Neuropathol Appl Neurobiol*. vol. 32, pp. 1-14, 2006.
- Skoog I. Status of risk factors for vascular dementia. *Neuroepidemiology*. vol. 17, pp. 2-9, 1998.
- Smith ML, Milner B. The role of the right hippocampus in the recall of spatial location. *Neuropsychologia*. vol. 19, pp. 781-793, 1981.
- Smith ML, Milner B. Differential effects of frontal-lobe lesions on cognitive estimation and spatial memory. *Neuropsychologia*. vol. 22, pp. 697-705, 1984.
- Squire LR, Amaral DG, Press GA. Magnetic resonance imaging of the hippocampal formation and mammillary nuclei distinguish medial temporal lobe and diencephalic amnesia. *J Neurosci*. vol. 10, pp. 3106-3117, 1990.
- Squire LR, Zola SM. Structure and function of declarative and nondeclarative memory systems. *Proc Natl Acad Sci U S A*. vol. 93, pp. 13515-13522, 1996.
- Squire LR, Zola SM. The medial temporal lobe memory system. *Science*. vol. 253, pp. 1380-1386, 1991.
- Takeda T. Senescence-accelerated mouse (SAM): a biogerontological resource in aging research. *Neurobiol Aging*. vol. 20, pp. 105-110, 1999.

- Takeda T. Senescence-accelerated mouse (SAM) with special references to neurodegeneration models, SAMP8 and SAMP10 mice. *Neurochem Res.* vol. 34, pp. 639-659, 2009.
- Takeda T, Hosokawa M, Takeshita S, Irino M, Higuchi K, Matsushita T, Tomita Y, Yasuhira K, Hamamoto H, Shimizu K, Ishii M, Yamamuro T. A new murine model of accelerated senescence. *Mech Ageing Dev.* vol. 17, pp. 183-194, 1981.
- Tanaka Y, Han H, Hagishita T, Fukui F, Liu G, Ando S. alpha-Sialylcholesterol enhances the depolarization-induced release of acetylcholine and glutamate in rat hippocampus: in vivo microdialysis study. *Neurosci Lett.* vol. 357, pp. 9-12, 2004.
- Thibault O, Landfield PW. Increase in single L-type calcium channels in hippocampal neurons during aging. *Science.* vol. 272, pp. 1017-1020, 1996.
- Toescu EC, Vreugdenhil M. Calcium and normal brain ageing. *Cell Calcium.* vol. 47, pp. 158-164, 2010.
- Tonegawa S, Liu X, Ramirez S, Redondo R. Memory Engram Cells Have Come of Age. *Neuron.* vol. 87, pp. 918-931, 2015.
- Trifunovic A, Wredenberg A, Falkenberg M, Spelbrink JN, Rovio AT, Bruder CE, Bohlooly-Y M, Gidlöf S, Oldfors A, Wibom R, Törnell J, Jacobs HT, Larsson NG. Premature ageing in mice expressing defective mitochondrial DNA polymerase. *Nature.* vol. 429, pp. 417-423, 2004.
- Tulving E. Episodic and semantic memory. In E. Tulving & W. Donaldson (Eds.), *Organization of memory.* pp.382-403, 1972.
- Tulving E. *Elements of episodic memory.* New York: Oxford University Press., 1983
- Tulving E. Episodic memory: from mind to brain. *Annu Rev Psychol.* vol. 53pp. 1-25, 2002.
- Unno K, Takabayashi F, Kishido T, Oku N. Suppressive effect of green tea catechins on morphologic and functional regression of the brain in aged mice with accelerated senescence (SAMP10). *Exp Gerontol.* vol. 39, pp. 1027-1034, 2004.
- Varga R, Eriksson M, Erdos MR, Olive M, Harten I, Kolodgie F, Capell BC, Cheng J, Faddah D, Perkins S, Avallone H, San H, Qu X, Ganesh S, Gordon LB, Virmani R, Wight TN, Nabel EG, Collins FS. Progressive vascular smooth muscle cell defects in a mouse model of Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A.* vol. 103, pp. 3250-3255, 2003.
- Vargha-Khadem F, Gadian DG, Watkins KE, Connelly A, Van Paesschen W, Mishkin M. Differential effects of early hippocampal pathology on episodic and semantic memory. *Science.* vol. 277, pp. 376-380, 1997.
- Waite LM. Treatment for Alzheimer's disease: has anything changed? *Aust Prescr.* vol. 38, pp. 60-63, 2015.

- West MJ, Coleman PD, Flood DG, Troncoso JC. Differences in the pattern of hippocampal neuronal loss in normal ageing and Alzheimer's disease. *Lancet*. vol. 344, pp. 769-772, 1994.
- Winocur G, Moscovitch M, Rosenbaum RS, Sekeres M. A study of remote spatial memory in aged rats. *Neurobiol Aging*. vol. 31, pp. 143-150, 2010.
- Winocur G. A neuropsychological analysis of memory loss with age. *Neurobiol Aging*. vol. 9, pp. 487-494, 1988.
- Yang SH, Meta M, Qiao X, Frost D, Bauch J, Coffinier C, Majumdar S, Bergo MO, Young SG, Fong LG. A farnesyltransferase inhibitor improves disease phenotypes in mice with a Hutchinson-Gilford progeria syndrome mutation. *J Clin Invest*. vol. 116, pp. 2115-2121, 2006.
- Zola-Morgan S, Squire LR, Amaral DG. Human amnesia and the medial temporal region: enduring memory impairment following a bilateral lesion limited to field CA1 of the hippocampus. *J Neurosci*. vol. 6, pp. 2950-2967, 1986.
- Zornetzer SF, Thompson R, Rogers J. Rapid forgetting in aged rats. *Behav Neural Biol*. vol. 36, pp. 49-60, 1982.
- 小原知之、二宮利治、神庭重信、清原裕 生活習慣病と認知症：久山町研究 老年期認知症研究会誌 vol. 19, pp. 54-57, 2012.
- 厚生労働省。平成 28 年度国民生活基礎調査 2017.
- 厚生労働省。平成 29 年国民健康・栄養調査報告 2018.
- 厚生労働省。平成 30 年度版高齢社会白書 2018.
- 佐藤暢哉。ヒト以外の動物のエピソード的 (episodic-like) 記憶-WWW 記憶と心的時間旅行-動物心理学研究 vol. 60, pp. 105-117, 2010.
- 高橋良哉。老化促進モデルマウス SAM を用いた抗老化研究 薬学雑誌 vol. 130, pp. 11-18, 2010.
- 竹田俊男。老化促進モデルマウス(SAM) -老化病態とその制御を中心に 日本衛生学雑誌 vol. 51, pp. 569-578, 1996.
- 鳥羽研二、秋下雅弘、水野有三、江頭正人、金承範、阿古潤哉、寺本信嗣、長瀬隆英、長野宏一朗、須藤紀子、吉栖正雄、難波吉雄、松瀬健、大内尉義。薬剤起因性疾患 日本老年医学会雑誌 vol. 36, pp. 181-185, 1999.