

血管性認知症の病態解明と診断法、予防・治療法の開発（課題番号 23-35）

主任研究者 渡邊 淳 国立長寿医療研究センター 共同利用推進室 室長

研究要旨

血管性認知症は認知症の約20%を占め、アルツハイマー病に次ぐ患者数があるとされている。血管性認知症の中において、脳小血管病変、慢性脳虚血による大脳白質病変を特徴とする皮質下血管性認知症（SVD）は、血管性認知症の約半数を占めている重要な疾患である。診断面においては、海外のSVD診断基準があるが、MRIや脳ドックが高率に普及し、SVDを特徴づける白質病変が早期に診断可能なわが国では、その実情にあった診断基準はまだ存在せず、特異的バイオマーカーも確立されていない。治療面においても、血管性危険因子の管理や抗血小板療法などの脳血管障害の従来の治療を行っても進行の抑制が困難であり、疾患メカニズムに基づいた予防・治療法の開発が必要とされている。SVDは高齢化に伴い増加傾向にあり、今後高齢化が進む我が国において、適切な診断法、予防・治療法が開発されなければ、患者数の急激な増加を招くことが予想され、その病態解明、診断法、予防・治療法の開発は急務となっている。本研究は、血管性認知症の中核病型のSVDに焦点を絞り、臨床面と基礎研究の両面からのアプローチによる診断法、予防・治療法の開発を目標とする。

主任研究者

渡邊 淳 国立長寿医療研究センター 共同利用推進室 室長

分担研究者

櫻井 孝 国立長寿医療研究センター もの忘れセンター 部長

富本 秀和 三重大学大学院医学系研究科・神経病態内科学 教授

小野寺 理 国立大学法人新潟大学 脳研究所 教授

猪原 匡史 京都大学大学院医学研究科臨床神経学 助教

脇田 英明 藤田保健衛生大学 医学部 内科（七栗サナトリウム）教授

A. 研究目的

血管性認知症は認知症の約20%を占め、アルツハイマー病に次ぐ患者数があるとされている。血管性認知症の中において、脳小血管病変、慢性脳虚血による大脳白質病変を特徴

とする皮質下血管性認知症（SVD）は、血管性認知症の約半数を占めている重要な疾患である。診断面では、Erkinjunttiが提唱した海外のSVD診断基準があるが、MRIや脳ドックが高率に普及し、SVDを特徴づける白質病変が早期に診断可能なわが国では、その実情にあった診断基準はまだ存在していない。SVDは特異的バイオマーカーも確立されていない。治療面では、高血圧や糖尿病等の血管性危険因子の管理や抗血小板療法などの脳血管障害の従来の治療を行っても進行の抑制が困難であり、疾患メカニズムに基づいた予防・治療法の開発が必要とされている。SVDは人口の高齢化に伴い増加傾向にあるため、今後高齢化が急速に進む我が国においては、適切な診断法、予防・治療法が開発されなければ、患者数の急激な増加を招くことが想定され、その病態解明、診断法、予防・治療法の開発は急務となっている。

## B. 研究方法

研究は、各所属施設の専門委員会の審査、承認を得て、動物愛護や遺伝子組み換え、ヒトサンプル使用等に関係する法律を遵守して実施する。本年度は以下の研究を行った。

### 1) 皮質下血管性認知症のバイオマーカーの探索（櫻井、渡邊）

国立長寿医療センター（もの忘れセンター・内科外来）に通院する高齢者の臨床プロフィール（年齢、性別、教育年数、BMI、アルブミン、外来血圧、脈拍数、生活習慣病の既往、血糖、HbA1c、総コレステロール、HDL-C、LDL-C、中性脂肪、eGFR、シスタチンC、ホモシステイン、アポ蛋白Eフェノタイプ、MMSE、RCM、FAB、数唱、短期記憶、ADL、転倒既往）を調査し、データベースを作成する。また、脳機能、ADL、うつ、危険因子の評価にもとづき、危険因子を調整した2群（認知障害がある群、ない群）を選択して登録する（櫻井）。また、貴重な患者の血液を用いて解析する前に、健常人の血清を用いて質量分析の前処理の条件検討を行った（渡邊）。

### 2) 皮質下血管性認知症の診断基準の妥当性の検討（富本）

平成23年4月から平成24年2月までに三重大学病院神経内科外来を受診した患者で本基準を満たした10名について、3T MRIによるアミロイド血管症（CAA）関連微小血管病変の検索を行った。

### 3) CARASILモデルマウスを用いた遺伝性血管性認知症の病態の解明（小野寺）

CARASILモデルマウス（HtrA1遺伝子欠損マウス）を用いて、血液脳関門の機能、構成細胞の変化を免疫組織科学的、生化学的に検討することで、HtrA1の機能喪失がどのようにCARASIL病態を発症させるのか解析を試みた。

4) モデル動物を用いた血管性認知症の発症分子メカニズムを中心とした病態解明（猪原）慢性低灌流脳の大脳皮質ニューロンでは、慢性虚血という一種の飢餓状態への耐性機構としてオートファジーが作動し、その機構が破綻することで神経細胞死が誘導されるのかどうかを、慢性脳低灌流モデルマウスで検証した。

#### 5) モデル動物を用いた皮質下血管性認知症のバイオマーカーの探索 (脇田、渡邊)

C57BL/6 マウスの右総頸動脈を永久閉塞し、大脳白質線維の脱落と認知機能障害を慢性期に発症する血管性認知症マウスモデルを用いて、虚血後の脳内の炎症マーカー (IL-1 $\beta$ 、TNF、IL-6、E-selectin) の RNA の経時的変動を RT-PCR により検討した。また、E-selectin を抗体で中和することによる炎症マーカーの変動についても合わせて検討し、皮質下血管性認知症 (SVD) の炎症機序を制御するための標的分子を探索した。また、24 時間中大脳動脈を閉塞した局所脳虚血モデルラットを作製し、血管性認知症のバイオマーカー探索の網羅的解析を行った。

(倫理面への配慮)

1) 厚生労働省の臨床研究に関する倫理指針に従い、以下の方法により実施する。

- ①対象者の不利益：本研究は縦断観察研究であり、研究参加による危険性はない。
- ②説明と理解 (インフォームド・コンセント)：被検者には倫理委員会で承認されたプロトコルに従い説明を行い、被検者の自由意志に基づいた同意を文章で得る。認知症を対象とする場合は代諾者にも説明し同意を得る。
- ③個人情報の保護：患者データは連結可能匿名化して副院長室の金庫に保存する。
- ④試験、およびデータの品質管理：本試験の実施、および完全性、正確性、信頼性を保証するために、以下の措置を実施する。被験者からの文書による同意、被験者の的確性を確認するため、回収された症例のデータの記載内容を確認し、必要に応じて症例報告書の変更または修正を担当医師に文書で依頼する。また必要に応じてモニタリングを実施する。

(櫻井、渡邊)

2) 研究計画の実施にあたっては事前に三重大学倫理委員会の承認を得て行う。個人情報については、法令順守のうえ厳重に管理し、漏洩等のないように十分に注意して研究を遂行する。(富本)

3) 本研究は遺伝子解析を必要とするため、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針 (平成 13 年 3 月 29 日 文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第 1 号、平成 16 年 12 月 28 日 全部改正、平成 17 年 6 月 29 日 一部改正) に沿って、倫理的配慮のもとに実施する。さらに疫学研究に関する倫理指針 (平成 16 年 文部科学省・厚生労働省告示第 2 号)、ならびに臨床研究に関する倫理指針 (平成 16 年 厚生労働省告示第 459 号) の各指針に則り、本研究を進める。本研究で対象とするヒト由来資料については、資料、DNA の保存・管理、その後の解析について患者および患者の親族に説明し、研究目的に使用することへの同意を得ている。また個人のプライバシーに関しては十分に保護する。組み換え DNA 実験、動物実験は、法令を遵守し、本学の承認を得て行う。規定の P1 もしくは P2 実験室はすでに承認済みの施設を保有している。研究を通じて協力者の人権は守られ、現時点で予想される不利益はない。(小野寺)

4) 動物実験は、課題名「虚血性大脳白質病変の病態と治療 (承認番号 MedKyo10201)」

として京大総長の承認済みであり、遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律並びに関連省令に基づき実施される。さらに「京都大学における動物実験の実施に関する規程」に則って実験が施行される。マウスの使用は、データ採取に必要な最低限の頭数を用い、実験動物の生命倫理に最大限配慮する。(猪原)

5) 遺伝子操作や疾患モデル動物については、所属研究機関の各専門委員会の審査、承認を得て実施する。動物実験では、「動物の愛護及び管理に関する法律」、「実験動物の飼養及び保管等に関する基準」、「動物の処分方法に関する指針」、「厚生労働省大臣官房厚生科学課長通知における基本指針」等の遵守、遺伝子組換え実験では、「遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律」等の法令を遵守して研究を行う。(脇田、渡邊)

## C. 研究結果

### 1. 皮質下血管性認知症のバイオマーカーの探索 (櫻井、渡邊)

初年度は断面調査により、バイオマーカーの探索のための患者サンプルの絞り込みを行った。高齢者199名でデータベースが作成され、MRIで皮質下病変の解析が終了した。199名では高血圧既往が41%、脂質異常46%、糖尿病19%、心臓病14%が含まれていた。このデータベースの中から、皮質下病変群(高度)20名、病変なし~軽度群20名と、皮質下性の血管性認知症と診断された10名、これと同程度の皮質下病変を有する健常高齢者を選択した。また、血液サンプルからのバイオマーカーの探索のために、アフィニティカラムによる分離によって、アルブミン等の血液中の主要な蛋白質はカラムに吸着し、除去することが可能となり、質量分析を行う前処理方法を確立した。

### 2. 皮質下血管性認知症の診断基準の妥当性の検討 (冨本)

三重大学病院神経内科外来を受診した患者で皮質下血管性認知症の診断基準(Erkinjuntti)を満たした10名について、3T MRIによるアミロイド血管症(CAA)関連微小血管病変の検索を行った。アミロイド血管症を示唆する脳葉型MBsが認められたのは10名中4名、高度のアミロイド血管症を示唆する脳葉型microbleeds(MBs)、皮質微小梗塞(CMI)、皮質型くも膜下出血は1名で観察された。これら3病変を認めた1例では脳SPECTで頭頂葉の血流低下があり、アミロイドPET検査を追加したところ陽性であった。以上、本例は混合型認知症(AD+SIVD)として扱われるべき症例と考えられ、本診断基準の特異性に問題が残ることが明らかになった。

### 3. CARASILモデルマウスを用いた遺伝性血管性認知症の病態の解明 (小野寺)

HtrA1-KOマウスの脳血管病理解析から、HtrA1-KOマウスが加齢依存的に血管平滑筋細胞の変性を示すことを見いだした。また脳実質内の微小血管においてペリサイトの

coverage (被覆率)の低下を見いだした。さらに、CARASIL 患者剖検脳の病理解析では血漿成分を含有した活性化アストロサイトを高頻度に認め、血液脳関門の破綻が示唆された。また、in situ hybridization により HtrA1 がアストロサイトで発現していることを見いだした。

#### 4. モデル動物を用いた血管性認知症の発症分子メカニズムを中心とした病態解明 (猪原)

慢性低灌流モデルマウスの大脳皮質ニューロン細胞体ではオートファジーのマーカである LC3 の発現が顕著に増加していた。LC3 やオートファジー小胞に発現する LC3-II は虚血プレコンディショニング (IPC) 後 3-12 時間の中間時間帯で増加し、後期虚血耐性が誘導される 24 時間以降ではむしろ発現が低下していた。この時間的連関から、虚血耐性機構にオートファジーが関連しない可能性が示唆された。次に、IPC 直後にオートファジー阻害薬 3-MA を脳室内投与し、梗塞巣の拡大の有無を観察したところ、オートファジーは虚血耐性に関わっておらず、虚血早期に起こる別の保護機構に働いていることが判明した。さらに、5 分間の全脳虚血による IPC 後の酸化ストレスレベルを調べたところ、オートファジー阻害薬 3-MA を投与しておく、非投与の時と比べて酸化ストレスレベルが 1.5 倍に有意に上昇した。このことから、オートファジーによる虚血後早期の酸化ストレス除去が、本モデルマウスにおけるニューロン頑強性の少なくとも一部に関与している可能性が見出された。

#### 5. モデル動物を用いた皮質下血管性認知症のバイオマーカーの探索 (脇田、渡邊)

血管性認知症モデルマウス脳内での炎症マーカーの RNA 発現については、虚血導入 24 時間後の E-selectin の発現が偽手術群に対し有意に上昇していた。さらに、IL-1 $\beta$  の発現は、偽虚血群と比較して、虚血群では虚血導入 2 時間から 24 時間で上昇が認められた。抗 E-selectin 抗体を投与し、接着分子を中和すると、IL-1 $\beta$  の発現上昇は抑えられた。

動物モデルサンプルの網羅的解析においては、中大脳動脈を 24 時間閉塞した局所脳虚血モデルラットを作製し、脳内蛋白質のプロテオーム解析を行い、血管性認知症の発症に関連するバイオマーカーの探索を試み、バイオマーカー候補となる幾つかの蛋白質をリストアップした。さらに、SVD の代表的モデル動物であるラット慢性低灌流モデル脳のサンプリングも終了した。

#### D. 考察と結論

1) 皮質下病変の危険因子として年齢、高血圧のインパクトが強く、他の要因が明確にとらえられない可能性も想定される。よって、高血圧のない高齢者における皮質下病変のリスクを解析することが課題である。また皮質下病変が高度な高齢者でも血管性認知

障害（認知症）として症状を伴う者もあれば、全く症状のみられない高齢者も存在する。そこで「症候性（悪い）皮質下病変」と「無症候性（良い）皮質下病変」を区別できるマーカーを探索することも課題である。こららの目的に合致した対象を選別するために、まず199名の高齢者のデータベースを作成し、またMRの皮質下病変を半定量的に測定（皮質下病変をPVH、DWMHにわけて一人の評価者が肉眼的に測定）した。このデータベースの中から、皮質下病変群（高度）20名、病変なし～軽度群20名、さらには、皮質下性の血管性認知症と診断された10名、これと同程度の皮質下病変を有する健常高齢者を選択した。今後、抽出された対象において、血液サンプルをアフィニティーカラムによって前処理し、質量分析装置を用いて皮質下病変マーカー網羅的探索を行う。

2) 診断基準を満たす10例中1例で高度のアミロイド血管症を伴い、アルツハイマー病の合併が示された。このような症例は、本来は混合型認知症（AD+SIVD）として扱われるべき症例であり、本診断基準が現状では特異性に問題が残ることを意味している。引き続き症例を蓄積することで、本診断基準の特異性に関する問題点を明らかにし、特異性の高い新たな診断基準案を作成する。

3) CARASIL モデルマウスでの免疫組織科学的、生化学的解析及び CARASIL 剖検脳病理解析から、CARASIL ではアストロサイトにおける HtrA1 の機能喪失による neurovascular-unit の異常により血管平滑筋／ペリサイトの脱落を首座とする血管変性を招く可能性が示唆された。

4) 慢性虚血脳の大脳皮質ニューロンでは、慢性虚血という一種の飢餓状態への耐性機構としてオートファジーが作動し、その機構が破綻することで神経細胞死が誘導されるのではないかという作業仮説を立て、独自に開発した血管性認知症のモデルマウスを用いて検討を進めたところ、脳梗塞におけるオートファジーの誘導は、虚血耐性に直接関わるのではなく、虚血後早期に産生される ROS の消去に関与する可能性が明らかとなった。

5) 血管性認知症モデルマウス脳の解析から、虚血により誘導される炎症反応では、IL-1 $\beta$  の発現と E-selectin の発現の上昇が大脳白質病変と認知機能障害に関与すると考えられた。また、E-selectin の中和によりこれらの上昇が抑えられ、IL-1 $\beta$  についても予防・治療標的となる可能性が考えられた。また、動物モデルサンプルの網羅的解析は、バイオマーカー探索にとって有用な方法であることが示された。

## E. 健康危険情報

なし

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Sakurai T. Targets of the Peroxisome Proliferator-Activated Receptor  $\{\gamma\}$  Agonist Trials for the Prevention of Alzheimer Disease. *Arch Neurol.* 68(4): 542-543, 2011
- 2) Yoshino H, Sakurai T, Hasegawa K, Yokono K. Causes of decreased activity of daily life in elderly patients who need care of daily living. *Geriatr Gerontol Int.* 11: 297-303, 2011
- 3) Miichi Y, Sakurai T, Akisaki T, Yokono K. Effects of insulin and amyloid  $\beta_{1-42}$  oligomers on glucose incorporation and mitochondrial function in cultured rat hippocampal neurons. *Geriatr Gerontol Int.* 11(4): 517-24, 2011
- 4) Matsuzawa T, Sakurai T, Kuranaga M, Endo H, Yokono K. Predictive Factors for Hospitalized and Institutionalized Care-giving of the Aged Patients with Diabetes Mellitus in Japan. *Kobe J Med Sci.* Jan 21; 56(4):E173-83, 2011
- 5) Wang X, Takata T, Yokono K, Sakurai T. Pyruvate Prevents the Inhibition of the Long-term Potentiation Induced by Amyloid- $\beta$  through Protein Phosphatase 2A Inactivation. *Journal of Alzheimer's Disease* 29 :1-9, 2012
- 6) Araki A, Iimiro S, Sakurai T, Umegaki H, Iijima K, Nakano H, Oba K, Yokono K, Sone H, Yamada N, Ako J, Kozaki K, Miura H, Kashiwagi A, Kikkawa R, Yoshimura Y, Nakano T, Ohashi Y, Ito H. Long-term multiple risk factor interventions in Japanese elderly diabetic patients: The Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial (J-EDIT)—study. *Geriatr Gerontol Int.* 12(Suupl. 1): 7-16, 2012
- 7) Araki A, Iimiro S, Sakurai T, Umegaki H, Iijima K, Nakano H, Oba K, Yokono K, Sone H, Yamada N, Ako J, Kozaki K, Miura H, Kashiwagi A, Kikkawa R, Yoshimura Y, Nakano T, Ohashi Y, Ito H. Non-high-density lipoprotein cholesterol: an important predictor of stroke and diabetes-related mortality in Japanese elderly diabetic patients. *Geriatr Gerontol Int.* 12(Suupl. 1): 18-28, 2012
- 8) Yoshimura Y, Kamada O, Takahashi K, Kaimoto T, Iimuro S, Ohashi Y, Araki A, Umegaki H, Sakurai T, Ito H. Relations of nutritional intake to age, gender and BMI in Japanese elderly patients with type 2 diabetes - Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial (J-EDIT). *Geriatr Gerontol Int.* 12(Suupl. 1): 29-40, 2012
- 9) Kamada C, Yoshimura H, Okumura R, Takahashi K, Iimuro S, Ohashi Y, Araki A, Umegaki H, Sakurai T, Yoshimura Y, Ito H. Optimal energy distribution of carbohydrate intake for Japanese elderly patients with type 2 diabetes – Japanese Elderly Intervention Trial (J-EDIT) *Geriatr Gerontol Int.* 12(Suupl. 1): 41-49, 2012
- 10) Takahashi K, Kamada C, Yoshimura H, Okumura R, Iimuro S, Ohashi Y, Araki A, Umegaki H, Sakurai T, Yoshimura Y, Ito H. Effects of total and green vegetable intakes on HbA1c and triglycerides in elderly patients with type 2 diabetes mellitus

- Japanese Elderly Intervention Trial (J-EDIT). *Geriatr Gerontol Int.* 12(Suppl. 1): 50-58, 2012
- 11) Iimuro S, Yoshimura Y, Umegaki H, Sakurai T, Araki A, Ohashi Y, Ito H. Dietary pattern and mortality in Japanese elderly patients with type 2 diabetes mellitus - Does vegetable- and fish-rich diet improve mortality?: An explanatory study *Geriatr Gerontol Int.* 12(Suppl. 1): 59-67, 2012
  - 12) Iijima K, Iimuro S, Ohashi Y, Sakurai T, Umegaki H, Araki A, Yoshimura Y, Ouchi Y, Ito H. Lower Physical Activity, but not Excessive Calorie Intake, is Associated with Metabolic Syndrome in Elderly with Type 2 Diabetes Mellitus: Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial (J-EDIT). *Geriatr Gerontol Int.* 12(Suppl. 1): 68-76, 2012
  - 13) Iijima K, Iimuro S, Shinozaki T, Ohashi Y, Sakurai T, Umegaki H, Araki A, Ouchi Y, Ito H. Lower Physical Activity is a Strong Predictor of Cardiovascular Events in Elderly Patients with Type 2 Diabetes Mellitus beyond Traditional Risk Factors: Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial (J-EDIT). *Geriatr Gerontol Int.* 12(Suppl. 1): 77-87, 2012
  - 14) Shinozaki T, Matsuyama Y, Iimuro S, Umegaki H, Sakurai T, Araki A, Ohashi Y, Ito H. Effective prevention of cardiovascular disease and diabetes-related events with atorvastatin in Japanese elderly patients with type 2 diabetes mellitus: adjusting for treatment changes using a marginal structural proportional hazards model and a rank-preserving structural failure time model. *Geriatr Gerontol Int.* 12(Suppl. 1): 88-102, 2012
  - 15) Umegaki H, Iimuro S, Shinozaki T, Araki A, Sakurai T, Iijima K, Ohashi Y, Ito H. Risk factors associated with cognitive decline in the elderly with type 2 diabetes: Baseline data analysis of Japanese elderly diabetes intervention trial (J-EDIT). *Geriatr Gerontol Int.* 12(Suppl. 1): 103-109, 2012
  - 16) Umegaki H, Iimuro S, Shinozaki T, Araki A, Sakurai T, Iijima K, Ohashi Y, Ito H. Risk factors associated with cognitive decline in the elderly with type 2 diabetes: Pooled logistic analysis of a 6-year observation in the Japanese elderly diabetes intervention trial (J-EDIT). *Geriatr Gerontol Int.* 12(Suppl. 1): 110-116, 2012
  - 17) Sakurai T, Iimuro S, Umegaki H, Araki A, Ohashi Y, Ito H. Risk factors for a 6-year decline in physical disability and functional limitations among elderly people with type 2 diabetes (J-EDIT). *Geriatr Gerontol Int.* 12(Suppl. 1): 117-126, 2012
  - 18) Araki S, Nishio Y, Araki A, Umegaki H, Sakurai T, Iimuro S, Ohashi Y, Uzu T, Maegawa H, Kashiwagi A, Ito H. Prevalence and Risk Factors for Diabetic Maculopathy and its Relationship to Diabetic Retinopathy in Elderly Japanese



- Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Geriatr Gerontol Int. 12(Suupl. 1): 127-133, 2012
- 19) 櫻井 孝. インクレチンのβアミロイド蛋白蓄積抑制作用—アルツハイマー病治療薬創薬への期待— 日本臨床 69 : 848-852, 2011
  - 20) 鳥羽研二, 櫻井 孝, 渡辺 浩. 国立長寿医療研究センター:高齢者総合機能評価を iPad で入力. 日経メディカルオンライン  
<http://medical.nikkeibp.co.jp/inc/all/special/it/casestudy/201103/518775.html>
  - 21) 櫻井 孝. 耐糖能異常と認知症. 日本老年医学会雑誌 48 : 107-110, 2011
  - 22) 櫻井 孝, 鳥羽研二. CKD における認知症: 認知症の予防と治療. 臨床透析 27: 1041-1046, 2011
  - 23) 櫻井 孝, 中田由香子, 安田尚史, 岸上景子, 矢谷宏文, 原賢太, 永田正男, 横野浩一. 臭化ジスチグミン (ウブレチド®) によるコリン作動性クレーゼをきたした高齢者の 1 例. 老年医学 49 : 585-588, 2011
  - 24) 櫻井 孝. 高齢者栄養ケア—糖尿病. 臨床栄養 118 : 588-594, 2011
  - 25) 櫻井 孝. 糖尿病と認知症は関連あるか —認知症の予防を考えた糖尿病の治療— ベンチノート 22 : 16-17, 2011
  - 26) 中川正法, 高橋 智, 櫻井 孝, 田中三津子, 堀 匠. 座談会「認知症の診断, 治療, ケア: 専門医と開業医との連携ネットワーク」 日本内科学会雑誌 100 : 2214-2239, 2011
  - 27) 櫻井 孝. 認知症の診断と非薬物治療について. 老健 22 : 26-32, 2011
  - 28) 櫻井 孝. 糖尿病と認知症-血管性認知症. 特集: 糖尿病患者のトータルケア 診断と治療 99 : 1924-1929, 2011
  - 29) 櫻井 孝, 荒木 厚, 小沼富雄. 比較的マイルドな糖尿病管理を行う. 老年医学 50 : 88-94, 2012
  - 30) 櫻井 孝. 認知症を伴う高齢者糖尿病の管理. 月刊糖尿病 3: 103-114, 2011
  - 31) 櫻井 孝. 認知症のリスクを見据えた糖尿病治療. 鹿児島市医報 50 : 25-29, 2011
  - 32) 櫻井 孝. CGA 活用の具体例: 認知症高齢者への活用. Aging & Health 59: 22-24, 2011
  - 33) 櫻井 孝. 生活習慣病の治療薬と認知症. 老年医学 49 : 1172-1178, 2011
  - 34) 櫻井 孝, 鳥羽研二. 認知症疾患センターのモデルとは 医学のあゆみ 239: 418-424, 2011
  - 35) Ihara M, Tomimoto H. Lessons from a mouse model characterizing features of vascular cognitive impairment with white matter changes. J Aging Res. 978761, 2011
  - 36) Tomimoto H. Subcortical vascular dementia. Neurosci Res. 71: 193-199, 2011
  - 37) Ii Y, Maeda M, Kida H, Matsuo K, Shindo A, Taniguchi A, Tomimoto H. In vivo

- detection of cortical microinfarcts on ultrahigh-field MRI. *J Neuroimaging*, in press.
- 38) Nishimoto Y, Shibata M, Nihonmatsu M, Nozaki H, Shiga A, Shirata A, Yamane K, Kosakai A, Takahashi K, Nishizawa M, Onodera O, Suzuki N. A novel mutation in the HTRA1 gene causes CARASIL without alopecia. *Neurology*. Apr 12;76(15):1353-1355, 2011.
  - 39) Nishimoto Y, Shibata M, Onodera O, Suzuki N. Neurological picture. Neuroaxonal integrity evaluated by MR spectroscopy in a case of CARASIL. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. Aug;82(8):860-861, 2011
  - 40) Shiga A, Nozaki H, Yokoseki A, Nihonmatsu M, Kawata H, Kato T, Koyama A, Arima K, Ikeda M, Katada S, Toyoshima Y, Takahashi H, Tanaka A, Nakano I, Ikeuchi T, Nishizawa M, Onodera O. Cerebral small-vessel disease protein HTRA1 controls the amount of TGF- $\beta$ 1 via cleavage of proTGF- $\beta$ 1. *Hum Mol Genet*. May 1;20(9):1800-1810, 2011
  - 41) Onodera O, Nozaki H, Fukutake T. CARASIL . 2010 Apr 27. In: Pagon RA, Bird TC, Dolan CR, Stephens K, editors. GeneReviews [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-. Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=gene&part=carasil>
  - 42) Ihara M, Okamoto Y, Takahashi R. Greater suitability of the Montreal Cognitive Assessment against the Mini-Mental State Examination in the detection of vascular cognitive impairment. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, in press
  - 43) Kitamura A, Fujita Y, Oishi N, Kalaria RN, Washida K, Maki T, Okamoto Y, Hase Y, Yamada M, Takahashi J, Ito H, Tomimoto H, Fukuyama H, Takahashi R, Ihara M. Selective white matter abnormalities in a novel rat model of vascular dementia. *Neurobiol Aging*, in press
  - 44) Hase Y, Okamoto Y, Fujita Y, Kitamura A, Ito H, Maki T, Washida K, Takahashi R, Ihara M. Cilostazol, a phosphodiesterase inhibitor, prevents no-reflow and hemorrhage in mice with focal cerebral ischemia. *Exp Neurol*. 233(1):523-533, 2012
  - 45) Maesako M, Uemura K, Kubota M, Kuzuya A, Sasaki K, Asada M, Watanabe K, Hayashida N, Ihara M, Ito H, Kihara T, Kinoshita A. Environmental enrichment ameliorated high fat diet-induced A $\beta$  deposition and memory deficit in APP transgenic mice. *Neurobiol Aging*, in press
  - 46) Okamoto Y, Yamamoto T, Kalaria RN, Senzaki H, Maki T, Hase Y, Kitamura A, Washida K, Yamada M, Ito H, Tomimoto H, Takahashi R, Ihara M. Cerebral hypoperfusion induces microinfarcts in cerebral amyloid angiopathy. *Acta Neuropathol*. 123(3):381-394, 2012
  - 47) Matsumura K, Ono M, Kimura H, Ueda M, Nakamoto Y, Togashi K, Okamoto Y,

- Ihara M, Takahashi R, Saji H. 18F-labeled Phenyl diazenyl Benzothiazole for in vivo Imaging of Neurofibrillary Tangles in Alzheimer's Disease Brains. ACS Med Chem Lett, in press
- 48) Okamoto Y, Ihara M, Urushitani M, Yamashita H, Kondo T, Tanigaki A, Oono M, Kawamata J, Ikemoto A, Kawamoto Y, Takahashi R, Ito H. An autopsy case of SOD1-related ALS with TDP-43 positive inclusions. Neurology. 77(22):1993-1995, 2011
- 49) Ito H, Nakamura M, Komure O, Ayaki T, Wate R, Maruyama H, Nakamura Y, Fujita K, Kaneko S, Okamoto Y, Ihara M, Konishi T, Ogasawara K, Hirano A, Kusaka H, Kaji R, Takahashi R, Kawakami H. Clinicopathologic study on an ALS family with a heterozygous E478G optineurin mutation. Acta Neuropathol. 122(2):223-229, 2011
- 50) Maki T, Wakita H, Mase M, Itagaki I, Saito N, Ono F, Adachi K, Ito H, Takahashi R, Ihara M, Tomimoto H. Watershed Infarcts in a multiple microembolic model of monkey. Neurosci Lett. 499(2):80-83, 2011
- 51) Okamoto Y, Shirakashi Y, Ihara M, Urushitani M, Oono M, Kawamoto Y, Yamashita H, Shimohama S, Kato S, Hirano A, Tomimoto H, Ito H, Takahashi R. Colocalization of 14-3-3 Proteins with SOD1 in Lewy Body-Like Hyaline Inclusions in Familial Amyotrophic Lateral Sclerosis Cases and the Animal Model. PLoS ONE. 6(5):e20427, 2011
- 52) Maki T, Ihara M, Fujita Y, Nambu T, Harada H, Ito H, Nakao K, Tomimoto H, Takahashi R. Angiogenic roles of adrenomedullin through VEGF induction. Neuroreport. 22(9):442-447, 2011 (featured in the cover article)
- 53) Matsumura K, Ono M, Hayashi S, Kimura H, Okamoto Y, Ihara M, Takahashi R, Mori H, Saji H. Phenyl diazenyl benzothiazole derivatives as probes for in vivo imaging of neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease brains. Med Chem Comm, in press
- 54) Ono M, Hayashi S, Matsumura K, Kimura H, Okamoto Y, Ihara M, Takahashi R, Mori H, Saji H. Rhodanine and thiohydantoin derivatives for detecting tau pathology in Alzheimer's brains. ACS Chem Neurosci. 2(5): 269-275, 2011
- 55) Coltman R, Spain A, Tsenkina Y, Fowler JH, Smith J, Scullion G, Allerhand M, Scott F, Kalaria RN, Ihara M, Daumas S, Deary IJ, Wood E, McCulloch J, Horsburgh K. Selective white matter pathology induces a specific impairment in spatial working memory. Neurobiol Aging. 32(12):2324.e7-12, 2011
- 56) Maki T, Ihara M, Fujita Y, Nambu T, Miyashita K, Yamada M, Washida K, Nishio K, Ito H, Harada H, Yokoi, H, Arai H, Itoh H, Nakao K, Takahashi R, Tomimoto H. Angiogenic and vasoprotective effects of adrenomedullin on prevention of cognitive

- decline after chronic cerebral hypoperfusion in mice. *Stroke*. 42(4):1125-1131, 2011
- 57) Yamada M, Ihara M, Okamoto Y, Maki T, Washida K, Kitamura A, Hase Y, Ito H, Takao K, Miyakawa T, Kalaria RN, Tomimoto H, Takahashi R. The influence of chronic cerebral hypoperfusion on cognitive function and amyloid  $\beta$  metabolism in APP overexpressing mice. *PLoS ONE* 6(1):e16567, 2011
- 58) Sugiyama M, Iohara K, Wakita H, Hattori H, Ueda M, Matsushita K, Nakashima M. Dental pulp derived CD31-/CD146- side population stem/progenitor cells enhance recovery of focal cerebral ischemia in rats. *Tissue Engineering Part A*. 17(9-10): 1303-1311, 2011

## 2. 学会発表

- 1) Adachi K, Kunimoto S, Takeda K, Ohtani T, Watanabe A, Takikawa O, Maruyama W, Wakita H. Development of prophylaxis and therapy for vascular dementia by anti-E-selectin antibody using the mouse model, Asia-Pacific Interdisciplinary Research Conference 2011, University of Technology, Nov.17-18, 2011, Toyohashi
- 2) 國本正子, 高橋慶吉, 足立香代, 松崎三記子, 武田和也, 脇田英明, Rajesh N Kalaria, 丸山和佳子, 渡邊 淳. 変異型 Notch3 ノックインマウスを用いた慢性ストレス暴露による CADASIL モデルマウスの構築, 第 35 回日本神経科学大会, 2011 年 9 月, 横浜
- 3) 渡邊 淳, 足立香代, 新飯田俊平, 丸山和佳子, 脇田英明. 血管性認知症モデル動物のプロテオーム解析. 第 30 回日本認知症学会, 2011 年 11 月, 東京
- 4) 櫻井 孝, 飯室 聡, 梅垣宏行, 荒木 厚, 大橋靖雄, 井藤英喜. 高齢者糖尿病の脳血管障害に対する瘦せたメタボリックシンドロームのリスク. 第 54 回日本糖尿病学会学術集会, 2011 年 5 月 19-21 日, 札幌
- 5) 篠崎智大, 飯室 聡, 梅垣宏行, 荒木 厚, 櫻井 孝, 大橋靖雄, 井藤英喜. 高齢者糖尿病 (J-EDIT) でのアトロバスタチンによるイベント抑制効果の検討 時間依存的交絡の影響を除いた因果効果の推定. 第 54 回日本糖尿病学会学術集会, 2011 年 5 月 19-21 日, 札幌
- 6) 飯島勝矢, 飯室 聡, 大橋靖雄, 櫻井 孝, 梅垣宏行, 荒木 厚, 吉村幸雄, 大内尉義, 井藤英喜. 高齢糖尿病患者におけるメタボリック症候群の存在にはカロリー過剰摂取よりも低い身体活動度の関与が大きい: J-EDIT 試験. 第 53 回日本老年医学会学術集会, 2011 年 6 月 15-17 日, 東京
- 7) 渡辺 浩, 櫻井 孝, 細井孝之, 鳥羽研二, 大島伸一. 長寿医療研究センターにおける高齢者総合的機能評価 CGA データベースシステムについて. 第 53 回日本老年医学会学術集会, 2011 年 6 月 15-17 日, 東京
- 8) 梅垣宏行, 飯室 聡, 荒木 厚, 櫻井 孝, 飯島勝矢, 井藤英喜. 高齢糖尿病患者の認知機能低下に関連する因子の検討 (J-EDITstudy). 第 53 回日本老年医学会学術集会,

2011年6月15-17日, 東京

- 9) 櫻井 孝, 服部秀幸, 鷺見幸彦, 遠藤英俊, 伊藤健吾, 武田章敬, 文堂昌彦, 加知輝彦, 鳥羽研二. 認知症の予防から終末期までケアする「もの忘れセンター」の設立. 第53回日本老年医学会学術集会, 2011年6月15-17日, 東京
- 10) 櫻井 孝, 荒木 厚, 小沼富男. 高齢者診療のディベートセッション. 第53回日本老年医学会学術集会, 2011年6月15-17日, 東京
- 11) 櫻井 孝, 伊藤米美, 伊賀浩樹. 地域高齢者を対象とした認知症早期発見のための啓発活動について. 第1回日本認知症予防学会, 2011年9月9-11日, 米子
- 12) 櫻井 孝. 教育企画「高齢者認知症医療の新たな展開—認知症の包括的アプローチの具体的方法」第22回日本老年医学会東海地方会, 2011年9月17日, 名古屋
- 13) 金子康彦, 若松俊孝, 鈴木笑美子, 今泉良典, 中村麻衣子, 細井孝之, 櫻井 孝, 鳥羽研二, 村崎明広, 佐野満昭. 認知症患者におけるMNA-SF (簡易栄養状態評価表) を用いた栄養管理に関する研究—第1報. 第18回日本未病システム学会学術総会, 2011年11月19-20日, 名古屋
- 14) 村崎明広, 佐野満昭, 若松俊孝, 鈴木笑美子, 今泉良典, 中村麻衣子, 金子康彦, 細井孝之, 櫻井 孝, 鳥羽研二. MNA-SF (簡易栄養状態評価表) を用いた認知症患者における栄養管理に関する研究—第2報. 第18回日本未病システム学会学術総会, 2011年11月19-20日, 名古屋
- 15) 櫻井 孝. 認知症予防を見据えた生活習慣病の管理. シンポジウム7 認知症の進行予防 (生活習慣病、画像診断、音楽療法). 第18回日本未病システム学会学術総会, 2011年11月19-20日, 名古屋
- 16) Takashi Sakurai. A new approach for comprehensive care and research of dementia. 3rd International Quebec-Japan Symposium. Le Centre Sheraton Montreal Hotel Montréal, Sep 22-24, 2011, Québec
- 17) 櫻井 孝. 認知症患者の身体疾患合併症への包括的対応. シンポジウム8 認知症診療・ケア体制. 第30回日本認知症学会学術集会, 2011年11月11-13日, 東京
- 18) 大釜典子, 櫻井 孝, 鳥羽研二. アルツハイマー型認知症における皮質下病変と転倒. 第30回日本認知症学会学術集会, 2011年11月11-13日, 東京
- 19) Masafumi Ihara. Animal models for vascular cognitive impairment due to large vessel disease. Stroke Symposium in National University of Singapore (Invited lecture). Oct 31, 2011, Singapore
- 20) Masafumi Ihara. Angiogenic and vasoprotective effects of adrenomedullin on prevention of cognitive decline after chronic cerebral hypoperfusion in mice. Vas-Cog 2011, Sep 14, 2011, Lille, France
- 21) Masafumi Ihara. Poster review session. Vas-Cog 2011, Sep 13, 2011, Lille, France
- 22) 猪原匡史.  $\beta$ アミロイドの血管依存性クリアランス. 第30回日本認知症学会学術集会,

2011年11月12日, 東京

- 23) 岡本洋子, 猪原匡史, 高橋良輔. 猪原匡史皮質下血管性認知症患者におけるモントリオール認知評価スコアと身体活動度との相関. 第30回日本認知症学会学術集会, 2011年11月12日, 東京
- 24) 猪原匡史, 岡本洋子, 眞木崇州, 鷺田和夫, 伊東秀文, 冨本秀和, 高橋良輔. 脳低灌流により $\beta$ アミロイドの血管依存性クリアランスが障害される. 第30回日本認知症学会学術集会, 2011年11月11日, 東京
- 25) 猪原匡史, 岡本洋子, 伊東秀文, 高橋良輔. モントリオール認知評価法 MoCA は MMSE よりも皮質下血管性認知障害の検出感度が高い. 第52回日本神経学会総会, 2011年5月18日, 名古屋
- 26) 脇田英明, 足立香代, 丸山和佳子. E-selectin を標的としたリポソームによる細胞接着分子阻止とグリア細胞活性化の抑制. 第52回日本神経学会学術大会, 2011年5月19日, 名古屋

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし