

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 先端医療振興財団 先端医療センター 再生医療研究部 副部長

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）

H23年10月までにももの忘れセンター、循環器、糖尿病外来に受診した高齢者で、244例の頭部MRIで皮質下病変の解析が終了した（131名の認知症、113例の非認知症高齢者）。具体的には、PVH、DWMHの程度をFazekas分類に基づき分類し、さらに皮質下病変を脳の部位別に計測した（前頭葉、頭頂葉、側頭葉、後頭葉、基底核、視床、脳幹）。皮質下病変が同程度に分布するものをマッチングさせて選択する。また、これまでリスクファクターの候補（高血圧、2型糖尿病、脂質異常、腎障害等）として報告されたものは、あらかじめ測定を行い、マッチングを行った（櫻井）。これらの患者の血液を用いて、白質病変の質を鑑別できるマーカー探索を、質量分析装置で解析する（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）

2型脳小血管病の画像診断効率を向上するため、その指標となる皮質微小梗塞の画像検出を試みた。また、脳葉型MBsは皮質型くも膜下出血や皮質微小梗塞と密接に相関し、2型脳小血管病の画像マーカーと考えられたことから、脳葉型MBsを指標として1型脳小血管病変との関連を調べた。

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KOマウス）を用いて、脳病理解析及びマイクロアレイ解析を試みた。また、本モデルに対してTGFβ阻害薬（ARB）の長期投与を行い、CARASIL、孤発性脳小血管病に対する候補治療薬としての有効性の検討を行った。

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)

Wistar ラットの両側総頸動脈を永久閉塞し、両側大脳半球に慢性的な低灌流状態を誘導することにより、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ラットモデルを用いて、虚血後の Rho kinase についての経時的変動を免疫組織化学により検討した。また、P-selectin 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) のバイオマーカーおよび治療標的分子となる可能性について検討した。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を作製し、対照群の偽手術群と合わせて、網羅的解析に必要な脳のサンプリングを完了した。

(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 ID と検体番号は別々に管理する。血液検体は当センターのバイオバンクにて管理する。(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。(冨本)

3) 動物の愛護及び管理に関する法律に基づいて行うとともに、新潟大学の動物実験規則および組換え DNA 実験安全管理規則に従い、学長許可を受けて実施した。(小野寺)

4) 動物実験は、課題名「ベータアミロイド発現調節の及ぼす慢性虚血の効果に関する研究」として先端医療センター承認済みであり、組換え DNA 実験指針に基づき実施された。また、動物の扱いに関しては、「動物実験の実施に関する規程」に則って実験が施行された。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ることとし、実験動物の生命倫理に最大限配慮した。(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なった。(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）

H23-24年度には対象のスクリーニングを行い、白質病変の程度が一致し、また年齢、性別、高血圧などの背景因子に差のない認知機能健常群（N=10）、血管性認知症群（N=14）の2群を選択した。これらの患者にて、血液サンプルからのバイオマーカーの探索のために、アフィニティー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を除去し、質量分析を行う前処理を行った。これらのサンプルを質量分析装置で解析し皮質下病変マーカーの網羅的探索を行っている。

2. 皮質下血管性認知症の診断基準の妥当性の検討（冨本）

70名の患者のうち、9名で皮質微小梗塞が疑われる皮質内高輝度病変を認めた。9名のうち5名はアルツハイマー病であり、その他混合型、皮質下出血、血管性認知症、レビー小体型認知症が各1名であった。9名の患者はすべて多発脳葉型MBsを有しており、そのうち3名が皮質型くも膜下出血を併発していた。空間的に皮質内高輝度病変の多くは脳葉型MBsの近傍に存在して認められた。

脳葉型MBsは臨床診断がアルツハイマー病の症例の21%、アミロイド血管症の63%に認められた、脳葉型MBsが多発（3個以上）した17例ではFazekas分類2以上の有意な白質病変を16例（94%）、ラクナ梗塞15例（88%）、深部型MBs13例（76%）に認め、2型脳小血管病を有する患者群は、1型脳小血管病変を高率に合併す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）

ペリサイト被覆率は大脳皮質、海馬、線条体の3部位で、HtrA1-KOマウスにおいて、野生型マウスに比して有意な低下を示した。また、毛細血管径は大脳皮質、海馬、線条体の3部位において、HtrA1-KOマウスのほうが野生型マウスに比べて有意に拡張しており、脳軟膜血管での平滑筋量低下と血管径の拡張と同様の結果が示された。

HtrA1-KO・野生型マウスの脳より調整した細小血管由来mRNAを用いたマイクロアレイ解析の結果、HtrA1-KOマウスの脳血管ではICAM-1をはじめとするいくつかの炎症性マーカー遺伝子の発現増加が認められた。

カンデサルタンの降圧作用は1.0 mg/kg/dayでおよそ13 mm Hg、3.0 mg/kg/dayで17 mm Hgであった。薬剤コントロールとして用いたアムロジピン10 mg/kg/dayでおよそ15 mm Hgであった。両薬剤とも、体重減少などの長期投与によるマウスへの毒性効果は認められなかった。

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）

オートファジーが関与する機序として、ミトコンドリアから虚血時に産生される reactive oxygen species (ROS) を mitophagy によって消去するという役割が知られている。5 分間の全脳虚血による虚血プレコンディショニング後 3 時間、6 時間で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、ニューロン頑強性の少なくとも一部には、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関与している可能性が見出された。

ROS の消去薬 Edaravone を慢性脳低灌流モデルマウスに前投与しておく、大脳皮質においてオートファジーは誘導されなくなることが見出され、Edaravone がオートファジー調整薬としての働きを持つことが明らかとなった。

Edaravone 投与により血管性認知症モデルマウスの Y 迷路における交替行動が有意に増加し、認知機能の改善が示唆された。

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）

虚血モデルラット脳のプロテオーム解析から、バイオマーカーおよび治療ターゲット候補として得られた Rho kinase について血管性認知症のモデル動物であるラット慢性低灌流モデル脳での発現を免疫組織化学的に検討したところ、虚血導入動物の白質病変内の血管で発現量の増加を認めた。本成果から慢性虚血下での微小循環障害の原因として Rho kinase の発現増加による血管の収縮機構が関与している可能性が示された。Rho kinase は既に、くも膜下出血後の血管攣縮への関与が示され、Rho kinase 阻害薬が臨床応用されている。今後、血管性認知症モデル動物における Rho kinase 阻害薬の有効性の検討を行う予定である。また、ラット慢性低灌流モデル脳白質病変内の血管内皮細胞で細胞接着分子 P-selectin の発現増加を認め、P-selectin を介した炎症反応の虚血性白質病変成立機序への関与を確認した。

D. 考察と結論

- 1) これまで皮質下病変の危険因子については多くの先行研究がみられる。いずれの報告も、一定の発症仮説にそって物質の変動を報告したものである。しかし高齢者の皮質下病変の病理は多様であり一筋縄ではいかない。つまり多くの危険因子がお互いに交差して病変の形成につながっていることが想定される。そこで本研究では、皮質下病変のリスクを網羅的に解析することが特徴である。ただし脳の細小血管の面積は、全身に比べると小さく、血液のなかで微小な変化を解き明かすことには限界があると思われる。そこで両群間の他の要因をできるだけ調整する必要があると考え、既知の要因について差がない患者を選択した。平成 25 年度には質量分析器を用いて、血液サンプルでの探索を行う。本研究で、皮質下病変のリスクが明らかになると、皮質下病変の進展を抑制する治療が可能となる。
- 2) 皮質微小梗塞の症例分布は多発脳葉型 MBs、皮質型くも膜下出血と強く相関した。従

って、これら 3 病変は 2 型脳小血管病に起因することが示された。一方、1 型脳小血管病は基底核、視床、橋などの穿通枝領域に好発するが、2 型脳小血管病は大脳皮質に好発し、穿通枝領域に進展するのは晩期である。しかし、病理学的には両脳小血管病が共進展することが報告されてきており、今回の検討から神経画像でも同様の知見が裏付けられた。

皮質下血管性認知症は純粋な 1 型脳小血管病であるが、2 型脳小血管病を合併する場合は混合型認知症として位置づけられる。進行期の 1 型脳小血管病では 2 型病変を合併する可能性があり、神経画像を含むバイオマーカーによってアルツハイマー病の合併を慎重に除外することが必要である。

3) HtrA1-KOマウスで見られたペリサイトの異常は脳小血管病の脳症の原因には、脳軟膜下血管の変性のみならず、細小血管、毛細血管レベルでの機能異常が関わっている可能性を示唆する。また、マイクロレイ解析によって明らかとなったHtrA1-KOマウス脳血管での炎症性マーカー遺伝子発現の亢進は、HtrA1の欠失は血管での炎症系の亢進を引き起こすことを示唆しており、血管変性の背景には炎症機転が一部関与していることが考えられる。さらにCARASILモデルであるHtrA1-KOマウスに対してTGFβ阻害薬であるアンギオテンシン受容体阻害薬の有効性が認められれば、新たな脳小血管病の治療薬候補としての可能性を示すことができると期待される。

4) 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。申請者らが開発した慢性脳低灌流モデルでは、白質選択的に強い酸化ストレスが誘導されることが判明している。Sham と比較して慢性脳低灌流 (BCAS) 後には脳梁白質を中心に hydroxyphenyl fluorescein で可視化される酸化ストレスが増強していた。このような白質選択的な酸化ストレス増強は、オートファジーが灰白質では誘導され、白質では誘導されにくいと考えると、理解しやすい。この新しい知見を発展させ、脳梗塞の画期的治療法の開発を目指したい。

5) Rho kinase は、血管収縮作用を持ち、くも膜下出血後の血管攣縮への関与が示されている。本年度の血管性認知症モデル動物脳の解析から、虚血性大脳白質病変の原因となる慢性虚血下では、Rho kinase による血管の収縮機構が微小循環障害の原因として関与している可能性が示された。Rho kinase 阻害薬は既に臨床応用されており、今後、血管性認知症モデル動物における有効性の検討を行う予定である。また、ラット慢性低灌流モデル脳白質病変内の血管内皮細胞で細胞接着分子 P-selectin の発現増加を認め、P-selectin を介した白血球の脳内侵入を起点とした炎症反応が虚血性白質病変成立機序へ関与していることが示された。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yamamoto Y, Craggs LJJ, Watanabe A, Booth T, Attems J, Low RWC, Oakley, AE, Kalaria RN. Brain Microvascular Accumulation and Distribution of the NOTCH3 ectodomain and GOM in CADASIL. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 2013, in press
- 2) Kawagishi H, Hashimoto M, Nakamura H, Tsugawa T, Watanabe A, Kontoyiannis D, Sugimoto M. HuR maintains replicative lifespan by repressing ARF tumor suppressor. *Mol. Cell. Biol.*, 2013, in press
- 3) Zou K, Liu J, Watanabe A, Liu S, Hiraga S, Matsumoto Y, Miura Y, Tanabe C, Maeda T, Terayama Y, Takahashi S, Michikawa M, Komano, H. A β 43 is the earliest depositing A β species in APP transgenic mouse brain and is converted to A β 41 by two active domains of ACE. *Am. J. Pathol.*, 2013, in press
- 4) Araki A, Iimuro 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(Suppl. 1): 7-16, 2012
- 5) Araki A, Iimuro 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(Suppl. 1): 18-28, 2012
- 6) Yoshimura Y, Kamada O, Takahashi K, Kaimoto T, Iimuro S, Ohashi Y, Araki A, Umegaki H, Sakurai T, Hideki Ito. 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(Suppl. 1): 29-40, 2012
- 7) 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(Suppl. 1): 41-49, 2012
- 8) Takahashi K, Kamada C, Yoshimura H, Okumura R, Iimuro S, Ohashi Y, Araki A, Umegaki H, Sakurai T, Yoshimura Y, Hideki Ito. 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
- 9) 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(Suupl. 1): 59-67, 2012
- 10) 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(Suupl. 1): 68-76, 2012
 - 11) 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(Suupl. 1): 77-87, 2012
 - 12) 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(Suupl. 1): 88-102, 2012
 - 13) 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(Suupl. 1): 103-109, 2012
 - 14) 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(Suupl. 1): 110-116, 2012
 - 15) 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(Suupl. 1): 117-126, 2012
 - 16) 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
 - 17) Wang X, Takata T, Bai X, Ou F, Yokono K, Sakurai T. Pyruvate Prevents the

- Inhibition of the Long-term Potentiation Induced by Amyloid- β through Protein Phosphatase 2A Inactivation *Journal of Alzheimer's Disease* 29 (2012) 1–9
- 18) Matsuzawa T, Takata T, Yokono K, Ueda H, Moriwaki K, Kamae I, Urakami K, Sakurai T A Warning Index Used in Prescreening for Alzheimer's Disease, Based on Self-reported Cognitive Deficits and Vascular Risk Factors for Dementia in Elderly Patients with Type 2 Diabetes. *International Journal of Alzheimer's Disease* in press
- 19) Kawai, Yoshinari; Miura, Rina; Tujimoto, Masashi; Sakurai, Takashi; Yamaoka, Akiko; Takeda, Akinori; Arahata, Yutaka; Washimi, Yukihiro; Kachi, Teruhiko; Toba, Kenji Neuropsychological differentiation of Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies in a memory clinic. *Psychogeriatrics* in press
- 20) 櫻井 孝 認知症の診断 *高崎医学* 62 : 61-67, 2012
- 21) 櫻井 孝 認知症のリスクを見据えた糖尿病診療 *日本臨床* 70 増刊号 (5) 503-506, 2012
- 22) 櫻井 孝 浦上克哉 糖尿病と認知症 *モダンフィジシャン* 32 (8) : 2012-8, 2012
- 23) 櫻井 孝、鳥羽研二 国立長寿医療研究センター もの忘れセンター *Cognition and Dementia* 11, 68-71, 2012
- 24) 櫻井 孝、鳥羽研二 国立長寿医療研究センター「もの忘れセンター」と認知症診療ネットワーク *Cognition and Dementia* 11:84-87, 2012
- 25) 櫻井 孝 糖尿病 *Cognition and Dementia* Vol.11 No.4 p86-87, 2012
- 26) 櫻井 孝 高齢者糖尿病の血糖コントロール目標 *内分泌・糖尿病・代謝内科* 35:13-22, 2012
- 27) 櫻井 孝 専門医と実地医家との連携 *医薬ジャーナル* 48(8) : 115-120, 2012
- 28) 櫻井 孝 糖尿病治療薬による認知症治療への期待 *月刊糖尿病* 4 (9) 88-97, 2012
- 29) 櫻井 孝、鳥羽研二 認知症の疫学と課題 *月刊薬事* 54 (10) : 26-29, 2012
- 30) 櫻井 孝 認知症を伴う高齢糖尿病の管理 *月刊Mebio* Vol.29.No.12,p104-111,2012
- 31) 櫻井 孝 ADL低下のリスクと対応策 *日本老年医学会雑誌* Vol.50 No.1,p60-64,2013
- 32) 櫻井 孝 認知症の生活機能に着目した治療薬の効果判定 *老年医学* Vol.51 No.1,p51-55,2013
- 33) 櫻井 孝 認知症とは? *Medical Technology* 41(3),p256-258,2013
- 34) 櫻井 孝 老年症候群の原因解明と治療戦略 *Medical View Point* 34(5)
- 35) 櫻井 孝 認知障害 シリーズ《ヴィジュアル 糖尿病臨床のすべて》
『糖尿病神経障害のすべて 糖尿病性神経障害 基礎から臨床のすべて』中山書店(編集主幹:荒木栄一 専門編集:中村二郎) p198-204,2013
- 36) 櫻井 孝 脳梗塞・白質病変 転倒予防ガイドライン pp 64-67、2012 鳥羽研二監修
MEDICAL VIEW 社

- 37) 櫻井 孝 認知症/認知障害 転倒予防ガイドライン pp 48-50, 2012 鳥羽研二監修
MEDICAL VIEW 社
- 38) 櫻井 孝 糖尿病と認知症の治療 糖尿病の療養指導 2012 pp 48-52, 2012 日本糖尿病
学会編 診断と治療社
- 39) 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
ジスチグミンによるコリン作動性クリーゼをきたした高齢者の症例 症例から学ぶ高
齢者の薬物療法 p75-79,2013 ライフサイエンス
- 40) Otsuka Y, Yamauchi H, Sawamoto N, Iseki K, Tomimoto H et al.
Diffuse tract damage in the hemispheric deep white matter may correlate with
global cognitive impairment and callosal atrophy in patients with extensive
leukoaraiosis. *Am J Neuroradiol.* 33: 726-732; 2012
- 41) Ii Y, Maeda M, Kida H, Matsu K, Shindo A, Taniguchi A, Tomimoto H.
In vivo Detection of Cortical Microinfarcts on Ultrahigh-Field MRI.
J Neuroimaging. 23: 28-32; 2013
- 42) Masashi Y, Ono M, Matsumura K, Watanabe H, Kimura H, Cui M, Nakamoto Y,
Togashi K, Okamoto Y, Ihara M, Takahashi R, Saji H. Structure-activity
Relationships and in vivo Evaluation of Quinoxaline Derivatives for PET Imaging of
 β -Amyloid Plaques. *ACS Med Chem Lett*, in press
- 43) Taguchi A, Takata Y, Ihara M, Kasahara Y, Tsuji M, Nishino M, Stern D, Okada M.
Cilostazol improves cognitive function in patients with mild cognitive impairment: A
retrospective analysis. *Psychogeriatrics*, in press
- 44) Kasahara Y, Ihara M, Taguchi A. Experimental and clinical challenge for
neuroregeneration following stroke. *Front Neurol Neurosci*, in press
- 45) Ihara M, Okamoto Y, Hase Y, Takahashi R. Association of Physical Activity with the
Visuospatial/Executive Functions of the Montreal Cognitive Assessment in Patients
with Vascular Cognitive Impairment. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2013, in press
- 46) Akinyemi R, Mukaetova-Ladinska E, Attems J, Ihara M, Kalaria RN. Vascular Risk
Factors and Neurodegeneration in Ageing related Dementias: Alzheimer's Disease
and Vascular Dementia. *Curr Alzheimer Res*, in press.
- 47) Matsumura K, Ono M, Yoshimura M, Kimura H, Watanabe H, Okamoto Y, Ihara M,
Takahashi R, Saji H. Synthesis and Biological Evaluation of Novel Styryl
Benzimidazole Derivatives as Probes for Imaging of Neurofibrillary Tangles in
Alzheimer's Disease. *Bioorg Med Chem*, in press
- 48) Okuchi S, Okada T, Ihara M, Gotoh K, Kido A, Fujimoto K, Yamamoto A, Kanagaki
M, Tanaka S, Takahashi R, Togashi K. Visualization of Lenticulostriate Arteries by
Flow-Sensitive Black-Blood MR Angiography on a 1.5T MRI System: A Comparative

- Study between Subjects with and without Stroke. *AJNR Am J Neuroradiol* 2013;34(4):780-784.
- 49) Fujita Y, Kuchimaru T, Kadonosono T, Tanaka S, Hase Y, Tomimoto H, Hiraoka M, Kizaka-Kondoh S, Ihara M, Takahashi R. In vivo imaging of brain ischemia using an oxygen-dependent degradative fusion protein probe. *PLoS One*. 2012;7(10):e48051.
- 50) Kalaria RN, Akinyemi R, Ihara M. Does vascular pathology contribute to Alzheimer changes? *J Neurol Sci*, 2012;322(1-2):141-147.
- 51) Shimazu Y, Minakawa EN, Nishikori M, Ihara M, Hashi Y, Matsuyama H, Hishizawa M, Yoshida S, Kitano T, Kondo T, Ishikawa T, Takahashi R, Takaori-Kondo A. A Case of Follicular Lymphoma Associated with Paraneoplastic Cerebellar Degeneration. *Intern Med* 2012;51(11):1387-1392.
- 52) 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
- 53) 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* 2012 ;33(5):1012.e25-35.
- 54) 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* 2012;233(1):523-533.
- 55) Watanabe H, Ono M, Kimura H, Matsumura K, Yoshimura M, Okamoto Y, Ihara M, Takahashi R, Saji H. Synthesis and biological evaluation of novel oxindole derivatives for imaging neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease. *Bioorg Med Chem Lett* 2012;22(17):5700-3.
- 56) Cui M, Ono M, Kimura H, Ueda M, Nakamoto Y, Togashi K, Okamoto Y, Ihara M, Takahashi R, Liu B, Saji H. Novel ¹⁸F-labeled benzoxazole derivatives as potential positron emission tomography probes for imaging of cerebral β -amyloid plaques in Alzheimer's disease. *J Med Chem* 2012 Nov 8;55(21):9136-45.
- 57) 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 β deposition and memory deficit in APP transgenic mice. *Neurobiol Aging* 2012; 33(5):1011.e11-23.
- 58) 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* 2012;123(3):381-394.
- 59) Matsumura K, Ono M, Kimura H, Ueda M, Nakamoto Y, Togashi K, Okamoto Y, Ihara M, Takahashi R, Saji H. 18F-labeled Phenyldiazenyl Benzothiazole for in vivo Imaging of Neurofibrillary Tangles in Alzheimer's Disease Brains. *ACS Med Chem Lett* 2012;3(1):58-62
- 60) 武山博文, 田口周馬, 麓 直浩, 岡本洋子, 猪原匡史, 川又 純, 東城加奈, 岡 伸幸, 高橋良輔. 水頭症を呈したトランスサイレチン Val30Met 変異型 familial amyloid polyneuropathy の兄弟例. *臨床神経学*. 2012;52(4):257-260.
- 61) 脇田英明. 血管性認知症 看護・介護上の問題と対策 認知症診療ハンドブック P158-161, 2012 医薬ジャーナル社
- 62) 脇田英明、伊井裕一郎、富本秀和. Microbleeds 分子脳血管病 11(2): 80-83, 2012
- 63) Inoue T, Sugiyama M, Hattori H, Wakita H, Wakabayashi T, Ueda M. Stem Cells from Human Exfoliated Deciduous Teeth-derived Conditioned Medium Enhances Recovery of Focal Cerebral Ischemia in Rats. *Tissue Engineering Part A* 19(1-2): 24-29, 2013
- 64) 脇田英明. 皮質下血管性認知症 *日本薬理学雑誌*, in press

2. 学会発表

- 1) 渡邊 淳, 國本正子, 高橋慶吉. 変異型 Notch3 ノックインマウスの生化学的解析. 第 31 回日本認知症学会, 2012 年 10 月, つくば
- 2) 鄒鵬, 劉俊俊, 渡邊 淳, 劉しゅ余, 田邊千晶, 前田智司, 寺山靖夫, 高橋智, 道川誠, 駒野宏人. Early deposition of Aβ43 in APP transgenic mouse brain. 第 31 回日本認知症学会, 2012 年 10 月, つくば
- 3) 櫻井 孝 高齢者総合的機能評価 日本老年医学会東海支部 高齢者医療研修会 (ワークショップ) 総合評価加算にかかわる研究 (2012 年 2 月 26 日)
- 4) Takashi Sakurai A new approach for comprehensive care and research of dementia The 14th IISong International Symposium (April 27, 2012 Seoul) Korea-Japan Joint Symposium for the 30th Anniversary of Hallym University
- 5) 櫻井 孝 飯室聡 荒木厚 梅垣宏行 大橋靖雄 井藤英喜 高齢者糖尿病における ADL 低下の予測因子 (J-EDIT) 第 55 回日本糖尿病学会年次学術集会 (2012 年 5 月 17~19 日 横浜)
- 6) 川合圭成, 三浦利奈, 辻本昌史, 山岡朗子, 武田章敬, 新畑豊, 鷺見幸彦, 加知輝彦, 洪英在, 佐竹昭介, 三浦久幸, 遠藤英俊, 文堂昌彦, 服部英幸, 櫻井孝, 鳥羽研二 神経心理学的検査によるアルツハイマー型認知症とレビー小体型認知症の鑑別 第 53 回神経学会 (2012 年 5 月 22 日~25 日)

- 7) 伊藤米美、松井左知子、高田寛子、菊原 徹、伊賀浩樹、藤原みゆき、櫻井 孝、石古 暁 地域のネットワークで取り組んだもの忘れ検診（3年目）のまとめー認知症を予防し、明るいまちづくりを推進する地域の会の取り組みー 第2回日本認知症予防学会（2012.9.7-9 北九州）
- 8) 櫻井 孝 シンポジウム4：生活自立を指標とした生活習慣病の検査基準値 メタボリックシンドローム 第54回日本老年医学会学術集会（平成24年6月28日～6月30日 東京）
- 9) 櫻井 孝 シンポジウム8：高齢者糖尿病の管理ーJ-EDITから得られたものー ADL低下のリスクと対応策 第54回日本老年医学会学術集会（平成24年6月28日～6月30日 東京）
- 10) 清水敦哉、新畑豊、宮城元博、野本憲一郎、櫻井 孝、服部英幸、鳥羽研二慢性的な心機能低下により全脳血流は低下する：心ー脳連関に関する検討第54回日本老年医学会学術集会（平成24年6月28日～6月30日 東京）
- 11) 松井康素、藤田玲美、原田敦、櫻井 孝、根本哲也、野田信雄、鳥羽研二高齢者の身体機能測定のための新しい握力測定器の開発第54回日本老年医学会学術集会（平成24年6月28日～6月30日 東京）
- 12) 藤田玲美、松井康素、原田敦、櫻井 孝、根本哲也、野田信雄、鳥羽研二握力と日常生活活動の関連ー新型握力計での測定ー第54回日本老年医学会学術集会（平成24年6月28日～6月30日 東京）
- 13) 清家理、武田章敬、遠藤英俊、櫻井 孝、鷺見幸彦、鳥羽研二認知症患者に対する権利擁護支援と成年後見制度の課題第54回日本老年医学会学術集会（平成24年6月28日～6月30日 東京）
- 14) Matsui Y Fujita R, Harada A, Sakurai T, Nemoto T, Noda N, Toba K. A new grip-strength measuring device for evaluating various conditions in sarcopenia like catching and holding ability The International Conference on Sarcopenia Research 2012 (Florida, USA)
- 15) 伊藤米美、松井佐知子、高田寛子、菊原徹、伊賀浩樹、藤原みゆき、櫻井 孝、山本泰司、千戸吉孝、石古暁地域のネットワークで取り組んだもの忘れ検診3年目のまとめ第2回認知症予防学会学術集会（平成24年9月7日-9日 北九州）
- 16) A. Seike, A. Takeda, H. Miura, T. Sakurai, H. Endo, Y. Washimi, K. Toba.
MEDICAL SOCIAL WORKER SUPPORT FOR DEMENTIA PATIENTS OF ECONOMIC PROBLEMS -THE NECESSITY FOR SOCIAL ADVOCACY AND SOCIAL WORK PRACTICE -11th congress:The World Association for Psychosocial Rehabilitation (Nov 10-13, 2012 Milan, Italy)
- 17) 大釜典子、櫻井 孝、鳥羽研二 皮質下病変の局在と転倒との関連 第23回日本老年医学会東海地方会（平成24年10月6日 名古屋）

- 18) 大釜典子、櫻井 孝、鳥羽研二 大脳皮質下病変の局在と老年症候群との関連 第31回日本認知症学会学術集会 (平成24年10月26日～28日 つくば)
- 19) 神谷正樹、日下通代、櫻井 孝、鳥羽研二 認知症における身体疾患の特性と介護負担～切れ目のない認知症診療を目指して～第31回日本認知症学会学術集会 (平成24年10月26日～28日 つくば)
- 20) 第31回日本認知症学会学術集会 (平成24年10月26日～28日 つくば) 新畑 豊、鷺見幸彦、武田章敬、山岡朗子、辻本昌史、川合圭成、櫻井 孝、文堂昌彦、加藤隆司、伊藤健吾 血管性認知症とアルツハイマー病との鑑別およびco-morbidityに関する検討 第31回日本認知症学会学術集会 (平成24年10月26日～28日 つくば)
- 21) 辻本昌史、梅村 想、川合圭成、山岡朗子、武田章敬、新畑 豊、鷺見幸彦、加知輝彦、櫻井 孝、鳥羽研二 アルツハイマー病における運動機能の日常生活に与える影響の検討 第31回日本認知症学会学術集会 (平成24年10月26日～28日 つくば)
- 22) 櫻井 孝 シンポジウム5 糖尿病患者のアルツハイマー型認知症：診断と治療第27回日本糖尿病合併症学会 (平成24年11月2日～3日 福岡)
- 23) 藤崎あかり、鈴木千世、佐々木千佳子、鈴木葉子、富田雄一郎、高道香織、服部英幸、遠藤英俊、櫻井 孝 シンポジウム15 認知症のケア もの忘れセンター 専門病棟の実際 身体合併症のある患者に焦点をあてて 第66回国立病院総合医学会 (平成24年11月16日～17日 神戸)
- 24) 櫻井 孝 シンポジウム9 高齢者に対するコンサルテーション 高齢者の総合機能評価 第25回日本総合病院精神医学会総会 (平成24年11月30日～12月1日 東京)
- 25) Yasumoto Matsui, Remi Fujita, Atsushi Harada, Takashi Sakurai, Tetsuya Nemoto, Nobuo Noda, Kenji Toba A new grip-strength measuring device for evaluating various conditions in sarcopenia like catching and holding ability International Conference on Sarcopenia Research 2012
- 26) Takashi Sakurai A Strategy for Comprehensive Management of Elderly Patients with Cognitive Decline The 8th International Symposium on Geriatrics and Gerontology (Feb 16,2013 Aichi,Japan)
- 27) 櫻井 孝 高齢者総合的機能評価 日本老年医学会東海支部 高齢者医療研修会 (ワークショップ) 総合評価加算にかかわる研究 (2013年3月2日 愛知県名古屋市)
- 28) 富本秀和：認知症予防と降圧治療の意義。第35回日本高血圧学会総会 2012年
- 29) 富本秀和：無症候性白質病変。第21回日本脳ドック学会、2012年
- 30) 富本秀和；虚血性細胞障害のメカニズム；酸化ストレスの関与。第38回日本脳卒中学会。2013年
- 31) Tomimoto H; Chronic cerebral hypoperfusion as a putative model for vascular dementia. Brain 2013
- 32) Taisuke Kato, Yumi Sekine, Atsushi Shiga, Megumi Nihonmatsu, Hiroaki Nozaki,

- Sachiko Hirokawa, Toshiya Sato, Yasuko Toyoshima, Minesuke Yokoyama, Shoji Tsuji, Masatoyo Nishizawa, Osamu Onodera. High-temperature requirement A serine peptidase 1, the causative gene for hereditary cerebral small vessel disease is expressed only in astrocyte. 2012, the 50th Society for Neuroscience Annual Meeting.
- 33) Masafumi Ihara. Animal models of brain hypoperfusion and cognitive impairment. Brain Ageing and Dementia Symposium (Nairobi) Dec 7, 2012
- 34) Masafumi Ihara. CAA and Cerebrovascular Disease: markers and mechanisms. Animal models II. 3rd CAA meeting (Plenary lecture). (Leiden) Oct 24, 2012
- 35) Masafumi Ihara. Cerebral hypoperfusion accelerates cerebral amyloid angiopathy and promotes cortical microinfarcts. World Stroke Congress (Brazilia). Oct 12, 2012
- 36) 猪原匡史. シンポジウム 1. 血管性認知症の最先端「血管性認知症と Alzheimer 病理」第 31 回日本認知症学会学術集会 (つくば). 2012 年 10 月 26 日
- 37) 猪原匡史. 血管病としての認知症～その制圧へ向けた試み～. 第 3 回 VAS-COG Japan 2012 (東京). 2012 年 9 月 8 日
- 38) 猪原匡史. 認知症における脳血管病変. 第 3 回 VAS-COG Japan 2012 (東京). 2012 年 9 月 8 日
- 39) 猪原匡史. 小血管病における虚血性線条体障害: ¹¹C-フルマゼニル PET による解析. 第 5 回 J-CAN (Japanese Consortium for Age-related Neurodegenerative disorders) 2012 (東京). 2012 年 8 月 25 日
- 40) 猪原匡史, 岡本洋子, 伊東秀文, 高橋良輔. 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 53 回日本神経学会総会 (東京). 2012 年 5 月 25 日
- 41) 猪原匡史. 認知症患者における抗血栓療法の有効性と安全性に関する分子病理学的検討. 第 37 回日本脳卒中学会 (福岡)「バイエル循環器病研究助成第 18 回研究発表会」. 2012 年 4 月 27 日

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

1) 出願番号: 特願 2012-135906

発明者: 猪原匡史、眞木崇州、田口明彦

発明の名称: 間質流改善薬

出願人(権利者): 公益財団法人・先端医療振興財団

出願日 H24 年 6 月 15 日

2) 出願番号: 整理番号 3952

発明者: 佐治英郎, 小野正博、猪原匡史

発明の名称: コンフォメーション病診断用化合物

出願人：京都大学

出願日：平成 24 年 9 月 7 日

3) 出願番号：整理番号 4119

発明者：佐治英郎，小野正博、猪原匡史

発明の名称：SPECT 診断用化合物

出願人：京都大学

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし