

## 平成 22 年度 長寿医療研究開発費 総括研究報告書

### 加齢・認知症における脳皮質下病変の危険因子とその臨床的意義に関する縦断研究

(22-5)

主任研究者 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

#### 研究要旨

高齢者の大脳皮質下病変は認知障害・抑うつなどの精神疾患、転倒・誤嚥などの多くの身体疾患に深く関連し、虚弱の原因となることが指摘されている。皮質下病変の多くは虚血性循環障害(small vessel disease)に基づき、アジア人に多く、日本人高齢者の 70%以上にみられる。これまで日本人における皮質下病変の意義、危険因子を、前向き観察試験で検討した報告はみられない。認知症においては、皮質下病変は認知機能をさらに低下させる要因となり、特にアルツハイマー型認知症(AD)では、通常の動脈硬化性変化に加え、アミロイドの血管への沈着が原因となることが報告されている。しかし認知症における皮質下病変のリスクについては全く不詳である。

そこで本研究では、期間内に臨床研究、基礎研究により以下の課題を明らかにすることが目的である。

- ① 認知症における皮質下病変と老年症候(認知障害・転倒)との関連との関連を示す。
- ② 高齢者における皮質下病変の危険因子(とくに酸化ストレス、炎症マーカー、血液凝固、血圧)の解析を行う。
- ③ 皮質下病変の評価方法として VSRAD-DARTEL 法の有効性を検証する。また皮質下病変の自動解析プログラムの共同開発を目指す。
- ④ 皮質下病変を来たす症候群の MRI 画像所見と病理との対比を行う。特にエオジン好性核内封入体病、アミロイドアンギオパチー、虚血性循環障害による皮質下病変の MRI 画像と病理連関について提示する。

- ⑤ ラットモデルで脳白質病変を作成し、加齢・認知症における脳皮質下病変の危険因子とその臨床的意義に関する研究の基礎的アプローチの手段として供する。
- ⑥ 動物モデルで脳穿通枝を空間解像度  $5\mu\text{m}$  で可視化する放射光微小血管造影装置を用いて上記動物モデルなどの脳白質病変の病態生理を検討する。また、臨床応用可能な微小血管造影装置を開発する。

## 研究結果の概要

研究班全体としてのH22年度の進捗は以下の通りである。

- ① 班全体としての研究プロトコールの調整と倫理委員会での研究認可（MRI シークエンス、危険因子の評価など）
- ② 皮質下病変の自動解析システム開発計画と準備
- ③ 同意取得と症例登録の開始
- ④ アウトカム（頭部 MRI、老年症候群、危険因子）の測定
- ⑤ 進行性の皮質下病変を示す白質脳症の提示（エオジン好性核内封入体病）
- ⑥ SPring8 の放射光微小血管造影装置（空間解像度  $5\mu\text{m}$ ）を用いた脳微小循環の病態解析。
- ⑦ 回転セリウム陽極微小血管造影装置プロトタイプを組み立て

個別の研究の初年度解析から以下の知見が得られた。

### I 認知症での脳皮質下病変と炎症マーカーとの関連に関する研究（神崎）

杏林大学病院もの忘れセンターに通院中の 137 人の女性で、 $\log\text{IL-6}$  は PVH スコア ( $\rho=0.340$ ,  $p<0.05$ )、DWMH スコア ( $\rho=0.299$ ,  $p<0.05$ ) のいずれとも相関した。 $\log\text{hsCRP}$  は PVH スコア、DWMH スコアとは相関しなかった。また PVH スコア、DWMH スコアは年齢および収縮期血圧と相関した。

本研究により、PVH、DWMH の程度と IL-6 との間に有意な関連が示され、これは無症候性脳梗塞の場合と同様、脳の虚血性変化が炎症と関係があることを示した。IL-6 は認知症、身体機能障害、虚弱といった老年症候群と関連すること、一方、皮質下虚血病変もまた認知症、転倒、歩行障害などと関連することが報告されている。つまり IL-6 は、皮質下虚血病変と老年症候群とをリンクする重要なバイオマーカーと考えられた。

### II 高齢者を対象とした皮質下病変の危険因子の解析

- 皮質下病変とホモシステイン、酸化ストレス(d-ROMs、BAP)との関連 (岩本)

対象は高齢男性 24 名。皮質下病変は Fazekas 分類に基づいて、I 群: grade2 以下で梗塞巣を合併していない群 (n=13) とそれ以外の II 群: grade3 あるいは梗塞巣の合併群 (n=11) に分類した。ホモシステイン、酸化ストレスマーカー(d-ROMs、BAP)が II 群でいずれも有意に高く、一方、AD+MCI の頻度、アポ蛋白 E4 保有者はそれぞれ I 群で多かった。高分子アディポネクチン、TNF $\alpha$ 、IL-6 については両群間に差はなかった。

高ホモシステイン血症は血栓症・動脈硬化症の危険因子で酸化ストレスに關与している点で白質虚血に促進的に働いている可能性が示された。また、d-ROMs、BAP は酸化ストレスマーカーとして前者は酸化ストレス度を、後者は抗酸化ポテンシャル能を反映している。両者が II 群で上昇していた成績は広範な皮質下病変を有する生体内では酸化と抗酸化の両反応が亢進している病態が示唆された。

- 炎症、血液凝固系、交感神経系の視点からみた大脳白質病変の規定因子に関する研究 (苅尾)

高齢高血圧患者 514 人に対し、頭部 MRI、採血(高感度 CRP、F1+2、vWF、PAI-1、adrenaline、Noradrenaline、およびレニン活性)、および自由行動下血圧測定を施行した。DWMH は年齢、腎機能低下、高感度 CRP、F1+2、vWF、PAI-1、Noradrenaline、レニン活性、および 24 時間収縮期血圧と有意な相関関係にあった。PVH は年齢、男性、腎機能低下、vWF、および 24 時間収縮期血圧と有意な相関関係にあった。重度 PVH は年齢、腎機能低下、高感度 CRP、Noradrenaline、および 24 時間収縮期血圧と有意な相関関係にあった。多変量解析で交絡因子を補正した結果、F1+2、vWF、Noradrenaline、および 24 時間収縮期血圧の高値、およびレニン活性の低値は DWMH に対する有意な関連因子であった。vWF、および 24 時間収縮期血圧の高値は PVH に対する有意な関連因子であり、高感度 CRP、F1+2、および 24 時間収縮期血圧の高値は重度 PVH に対する有意な関連因子であった。

以上の点において、24 時間収縮期血圧に加え、特に血液凝固系の亢進が独立した大脳白質病変の関連因子であることが示された。

### III 認知症での皮質下因子と転倒との関連 (櫻井)

アルツハイマー型認知症(AD)における転倒と、皮質下病変の局在との関連を明らかにすることを目的に、過去 1 年間に転倒歴ない AD 群(30 名)、転倒歴ある AD 群(23 名)を解析した。頭部 MRI での皮質下病変を PVH、DWMH(前頭葉、頭頂葉、側頭葉、後頭葉、基底核、視床、脳幹)に分けて計測した。両群で、転倒、非転倒群で年齢、性別、教育歴、BMI、栄養状態、認知機能の成績に差がなかった。Barthel index は転倒群で有意に低下。歩行機能には差がなかったが、握力は転倒群で有意に低下していた。転倒群では PVH には差がなかったが、後頭葉の DWMH が有意に高値であった。一方、前頭葉、頭頂葉、

基底核などでは差がなかった。

以上より、軽症ADの転倒のリスクとして、筋力低下、後頭葉 DWMH の関与が示された。後頭葉は視覚中枢であり、白質病変は視覚情報を頭頂葉、側頭葉に連絡することを妨げることで、視空間認知と関連する可能性が考えられた。

#### IV 頭部MRI画像と病理連関（徳丸）

臨床的に緩徐進行性、あるいは段階的進行を示す症例群において、拡散強調画像で皮質直下に高信号が遷延し、進行とともに広範囲に白質病変を随伴する白質脳症 13 例を示した。とくに稀な神経変性疾患であるエオジン好性核内封入体病について提示した。

#### V 皮質下モデル動物での解析（盛）

認知症にかかわる脳白質病変の実験モデルの作成と、その発生に関わる脳穿通枝の可視化を実現することは血管性認知症の病態評価、治療法の開発に有意義と考えられる。また、臨床現場で脳穿通枝を可視化する装置の開発は認知症医療そのものに大きな変革をもたらす可能性がある。平成 22 年度は糖尿病ラットモデルと血圧調節機構の破壊を加えた脳白質病変の実験モデルの作成と放射光微小血管造影装置による脳穿通枝の観察、臨床用脳穿通枝観察手段である回転セリウム陽極 X 線発生装置の開発に取り組み一定の成果を挙げた。

主任研究者

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

分担研究者

岩本俊彦 東京医科大学・老年病科 主任教授

苅尾七臣 自治医科大学・内科学講座循環器内科学部門 教授

神崎恒一 杏林大学医学部・高齢医学 教授

徳丸阿耶 東京都健康長寿医療センター・放射線診断科 部長

盛 英三 東海大学医学部・基礎医学系 教授

## A. 研究の背景と目的

### 必要性と目的

高齢者の大脳皮質下病変は認知障害・抑うつなどの精神疾患、転倒・誤嚥などの多くの身体疾患に深く関連し、虚弱の原因となる。皮質下病変の多くは虚血性循環障害(small vessel disease)に基づき、アジア人に多く、日本人高齢者の70%以上にみられる。これまで日本人における皮質下病変の意義、危険因子を、前向き観察試験で検討した報告はみられない。認知症においては、皮質下病変は認知機能をさらに低下させる要因となり、特にアルツハイマー型認知症(AD)では、通常の動脈硬化性変化に加え、アミロイドの血管への沈着が原因となることが報告されている。しかし認知症における皮質下病変のリスクについては全く不詳である。

そこで本研究では、臨床研究、基礎研究により以下の問題点を明らかにする。

- ① \*日本人高齢者における皮質下病変の臨床的な意義と危険因子を明らかにする
- ② \*頭部MRIでの皮質下病変と病理との比較を行う。
- ③ \*皮質下病変のモデル動物を作成し、病態解析を行う。

これまで大脳皮質下病変の研究が進まなかった原因として、MRIの皮質下病変を解析する従来の方法は、時間と労力を要したため、大規模研究が困難であったことが考えられる。そこで本研究では皮質下病変を自動解析するシステムの開発を目指し、この新たな解析法が日本人の皮質下病変の臨床的解析において妥当であるかを検証する。

本研究は国立長寿医療研究センター中期計画の、1.研究・開発に関する事項 (1)臨床を志向した研究・開発の推進に該当する。具体的には、加齢に伴う疾患の本態解明、治療法の開発、産官学との連携強化に関連する。

本研究により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。また皮質下病変の高リスク群をスクリーニングすることが可能となれば介入を行い、「高齢者が元気で長く暮らせるための具体的な提言を行う」ことが可能となり、超高齢社会を迎えたわが国、またアジアの国々の健康福祉に強く寄与し、厚生労働行政に直接貢献できると確信する。

### 期間内に明らかにする点

- 1) 認知症における皮質下病変と認知障害・転倒との関連との関連を示す。
- 2) 認知症における皮質下病変の危険因子(酸化ストレス、炎症マーカー)の解析を行う。
- 3) 高齢者における皮質下病変の危険因子(24時間血圧変動、睡眠)を解析する。
- 4) 皮質下病変の評価方法として VSRAD-DARTEL 法の有効性を検証する。また皮質下病変の自動解析プログラムの開発を目指す。
- 5) 皮質下病変を来たすアミロイドアンギオパチー、エオジン好性核内封入体病の MRI 画像所見と臨床的意義について検討する。また虚血性循環障害による皮質下病変の MRI 画像と病理連関について調べる。
- 6) 脳白質病変のラットモデルを作成し、加齢・認知症における脳皮質下病変の危険因子とその臨床的意義に関する研究の基礎的アプローチの手段として供する。
- 7) 動物モデルで脳穿通枝を空間解像度  $5\mu\text{m}$  で可視化する放射光微小血管造影装置を用いて上記動物モデルなどの脳白質病変の病態生理を検討する。また、臨床応用可能な微小血管造影装置を開発する。

## B. 対象と方法

### <臨床研究>

#### A. 認知症のない高齢者・認知症患者を対象とした前向き観察試験（3年間）。

以下の主要観察項目を検討する。

1. ADL低下、認知障害、歩行障害をエンドポイントとして皮質下病変との関連。
2. 皮質下病変の進行をアウトカムとして危険因子の解明。

測定する危険因子として、炎症マーカーは共通している。ほかにもホモシステイン、アポタンパクEフェノタイプ、酸化ストレス、24時間血圧変動などの関与を班員が個別に検討する。

#### B. MRI 皮質下病変を自動解析するシステムの開発・評価を行う。

#### C. MRI 画像での白質病変と病理の対応を示す。

#### 方法:

#### A. 認知症のない高齢者・認知症患者を対象とした前向き観察試験（3年間）。

- ① 対象:本研究への参加に同意する健常高齢者または認知症患者
- ② MRI撮影:1.5T MRIにて、TI(3D),T2, Flair, T2\*(SWI)のシークエンスで単軸撮影を行う(班員で共通)。皮質下病変を Fazekas の分類に従い、PVHとDWMHに分けて解析する(肉眼法も併記する)。
- ③ ADL、認知機能、歩行機能の評価:Barthel index、Lawton index、認知機能(MMSE, ADAS, WMS-Rの論理記憶IとII、FAB)GDS、3m up and go test, Functional reach, 転倒リスク
- ④ 危険因子の評価:年齢、性、教育年数、喫煙歴、アルコール歴、既往症(脳卒中、心疾患、Af)、使用薬剤、BMI、腹囲、血圧異常(24時間血圧、家庭血圧)、血液一般検査、炎症マーカー(高感度CRP、TNF $\alpha$ 、IL-6)、酸化ストレス(dROMs, BAP)、脂質、筋肉量/脂肪量(インピーダンス法)、特殊検査(ホモシステイン、アポ蛋白Eサブタイプ、高分子アディポネクチン、BNPF1+2、vWF、PAI-1、Adrenaline、Noradrenaline、およびレニン活性)。

#### B. MRI 皮質下病変を自動解析するシステムの開発・評価。

- ① \*VSRAD-DARTEL法を用いて、白質の体積を測定する。皮質下病変の進展とともに、同体積も萎縮することが想定され、間質的に白質病変の程度を評価できる可能性がある
- ② \*脳画像関連企業との共同開発で、皮質下病変の体積を測定できる、新たな解析ソフトの開発を目指す。

#### C. MRI 画像での白質病変と病理の対応。

- ① 進行性の皮質下病変を示す症候群の多様性と病理連関

## <基礎研究>

- A. ストレプトゾチン注射によるI型糖尿病 Fisher ラット、II型糖尿病の OLETF ラットに頸動脈洞 phenolization を付加して、脳白質病変作成を目指す。これだけで有意な白質病変が作成できない場合には、直径 15 $\mu$  m のマイクロスフェアによる段階的脳微小血管閉塞を加えつつ適度の白質病変モデル作成を目指す。
- B. 放射光微小血管造影装置を用いて糖尿病ラットにおいて腎、心の微小血管障害の検出に引き続き、脳穿通枝の可視化実験を開始する。また、大動物、人間の脳穿通枝を空間解像度 25 $\mu$  m で可視化する回転セリウム陽極微小血管造影装置を完成させ、大動物を用いた前臨床研究を実施、臨床試験への道筋を示す。

## (倫理面への配慮)

すべての臨床研究は厚生労働省 臨床研究に関する倫理指針に従い、対象者の不利益、インフォームド・コンセント、情報の保護、データの品質管理に留意する。

- 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): 被験者には倫理・利益相反委員会で承認されたプロトコルに従い説明を行い、被験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 同意撤回の自由、プライバシーの保護を説明し、試験中に得られた新たな知見や試験結果の情報提供を行う。
- ④ 本臨床研究に対する社会の価値観を尊重する。

個人情報の保護のため、患者データは連結可能匿名化して保存する。また本試験の実施、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。

基礎研究では関連法令を遵守し、東海大学実験動物委員会の承認を経て動物愛護上の十分な配慮をもって実験計画を推進する。

## C. 本年度の研究成果と考察

### 平成 22 年度の到達

- ⑧ 班全体としての研究プロトコルの調整と倫理委員会での研究認可  
(MRI シークエンス、危険因子の評価など)
- ⑨ 皮質下病変の自動解析システム開発計画と準備
- ⑩ 同意取得と症例登録の開始
- ⑪ アウトカム(頭部 MRI、老年症候群、危険因子)の測定
- ⑫ 進行性の皮質下病変を示す白質脳症(エオジン好性核内封入体病)の画像病理関連
- ⑬ SPring8 の放射光微小血管造影装置(空間解像度 $5\mu\text{m}$ )を用いた脳微小循環の病態解析。
- ⑭ 回転セリウム陽極微小血管造影装置プロトタイプを組み立て

## I 認知症患者を対象とした皮質下病変の危険因子の解析 (神崎)

杏林大学病院もの忘れセンターに通院中の 137 人の女性を対象とした。

脳皮質下虚血病変は側脳室周囲の虚血病変(PVH)と、側脳室から離れた深部白質の虚血病変(DWMH)を区別して評価した。PVHは Junque らの分類に準じて評価した。前角周囲、側脳室体部周囲、後角周囲、半卵円中心前半、半卵円中心後半の 5 カ所について、PVH の広がりスコア化した(最大 40 点)。DWMH については de Groot らの分類に準じ、前頭葉、側頭葉、頭頂葉、後頭葉、基底核の 5 部位において、DWMH の大きさが 1~3mm までのものを 1 点、3~10mm までのものを 2 点、10mm を超えるものを 3 点とし、左右大脳半球別に計 10 箇所について評価を行い、合計得点を DWMH スコアとした。早朝空腹状態で採血を行い、血清 hsCRP と IL-6 の濃度を測定した。

表 1 に対象者の背景を示す。PVH スコアおよび DWMH スコアの分布は、それぞれ 1-24 点と 0-209 点であった。Spearman の検定を行った結果、log IL-6 は PVH スコア( $\rho=0.340$ ,  $p<0.05$ )、DWMH スコア( $\rho=0.299$ ,  $p<0.05$ )のいずれとも相関していたが(図 1)、log hsCRP は PVH スコア、DWMH スコアとは相関が見られなかった(表 2)。また PVH スコア、DWMH スコアは年齢および収縮期血圧と相関した。

次に、Log IL-6 および log hsCRP の 3 分位をとって解析したところ、IL-6 上位群は下位群に比べて PVH スコアおよび DWMH スコアの平均値が有意に高かつ

Table 1 Clinical characteristics of study subjects (women,  $n=137$ )

Age (years)	$76 \pm 7$
BMI ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	$20.8 \pm 3.3$
SBP (mmHg)	$142 \pm 26$
DBP (mmHg)	$80 \pm 14$
PVH score (points)	$8.2 \pm 4.0$
DWMH score (points)	$61.4 \pm 51.0$
Total cholesterol (mmol/L)	$5.38 \pm 0.91$
HDL cholesterol (mmol/L)	$1.50 \pm 0.36$
LDL cholesterol (mmol/L)	$3.23 \pm 0.65$
Triglyceride (mmol/L)	$1.08 \pm 0.46$
Log IL-6 (ng/L)	$0.35 \pm 0.46$
Log hsCRP ( $\mu\text{g}/\text{L}$ )	$2.58 \pm 0.58$

All parameters are expressed as mean  $\pm$  standard deviation. IL-6 and CRP are shown as log transformed. BMI, body

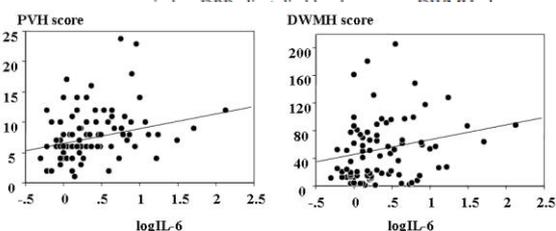


図 1. Periventricular Hyperintensity(PVH)スコアと log IL-6(左パネル;  $\rho=0.340$ ,  $p<0.05$ ,  $n=137$ )と、Deep White Matter Hyperintensity(DWMH)スコアと log IL-6(右パネル;  $\rho=0.299$ ,  $p<0.05$ ,  $n=137$ )との関係

たが(図 2A, B)、hsCRP を 3 分位とした解析ではこのような関係は見られなかった(図 2C, D)。

脳皮質下病変は健常高齢者でも見られる所見であり、高血圧は脳皮質下病変の危険因子として知られていることから、年齢、収縮期血圧および各炎症マーカー濃度を独立変数として、PVHスコア、DWMHスコアの3分位を従属変数とした多項ロジスティック解析を行った。その結果、表 3 のように Log IL-6 は PVH の程度(下位群→中位群、中位群→上位群)と、また DWMH の程度(中位群→上位群)と有意に関連していた。しかしながら、hsCRP にはこのような関連は認められなかった。

Table 2. Spearman's correlation coefficient between leukoaraiosis and parameters

	PVH score		DWMH score	
	rho	p	rho	p
Age	0.411	<0.001	0.271	0.002
BMI	-0.156	0.085	-0.124	0.179
SBP	0.215	0.014	0.232	0.009
Total cholesterol	-0.128	0.192	-0.149	0.134
HDL cholesterol	-0.053	0.595	-0.205	0.041
LDL cholesterol	-0.093	0.349	-0.025	0.802
Triglyceride	-0.014	0.885	0.080	0.421
Smoke	0.337	0.005	0.443	0.000
Log IL-6	0.340	0.002	0.299	0.006
Log hsCRP	-0.018	0.867	0.019	0.855

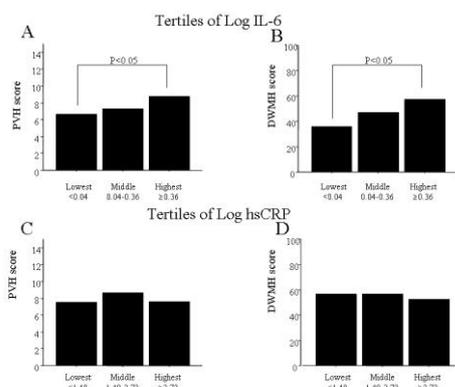


図2. IL-6(A, B)のtertileとhsCRP(C, D)の3分位毎のPVHスコアとDWMHスコアの平均値

PVH severity	Log hsCRP, $\mu\text{g/L}$		Log IL-6, $\text{ng/L}$	
	Odds ratio	(95% CI)	Odds ratio	(95% CI)
Mild to moderate	1.835	(0.781-4.311)	5.801	(1.426-23.600)
Moderate to severe	0.391	(0.116-1.315)	4.392	(1.023-18.849)

DWMH severity	Log hsCRP, $\mu\text{g/L}$		Log IL-6, $\text{ng/L}$	
	Odds ratio	(95% CI)	Odds ratio	(95% CI)
Mild to moderate	0.814	(0.333-1.993)	3.179	(0.780-12.951)
Moderate to severe	1.250	(0.475-3.288)	7.849	(1.693-36.383)

Severity of leukoaraiosis according to tertiles of PVH score or DWMH score, mild, tertile 1; moderate, tertile 2; severe, tertile 3.  
PVH, periventricular hyperintensity; DWMH, deep white matter hyperintensity; IL-6, interleukin-6; hsCRP, high-sensitivity C-reactive protein.

本研究で PVH、DWMH の程度と IL-6 との間に有意な関連があるとの結果を得た。これは無症候性脳梗塞の場合と同様、脳の虚血性変化が炎症と関係があることを示すものである。今回、PVH、DWMH と IL-6 との関連が確認できたが、hsCRP とは関連は認められなかった。これと関連して Schmidt は、CRP はアテローム性頸動脈硬化症の活動性マーカーであっても、安定した脳の小動脈病変のマーカーではないことを報告している。この点で脳皮質下虚血病変は小血管病変に起因すると考えられるので、本研究結果はこのような考え方に合致するものである。

IL-6 は認知症、身体機能障害、虚弱といった老年症候群と関連すること、一方、皮質下虚血病変もまた認知症、転倒、歩行障害などと関連することが報告されている。すなわち IL-6 は、皮質下虚血病変と老年症候群とをリンクする重要なバイオマーカーと考えられた。

## II 高齢者を対象とした皮質下病変の危険因子の解析

- 皮質下病変とホモシステイン、アポ蛋白 E サブタイプ、高分子アディポネクチン、TNF $\alpha$ 、

## IL-6、酸化ストレス(d-ROMs、BAP)との関連 (岩本)

対象は高齢男性 24 名。皮質下病変は Fazekas 分類に基づいて、I 群: grade2 以下で梗塞巣を合併していない群 (n=13) とそれ以外の II 群: grade3 あるいは梗塞巣の合併群 (n=11) に分類した。各種マーカーを比較した。ホモシステイン、d-ROMs、BAP が II 群でいずれも有意に高く、一方、AD+MCI の頻度、アポ蛋白 E4 保有者はそれぞれ I 群で多かった。なお、高分子アディポネクチン、TNF $\alpha$ 、IL-6 については両群間に差はみられなかった。

Fazekas 分類によれば grade2 の PVH は smooth halo 所見、DWMH は小病変の癒合の始まり所見と定義され、この中には AD 病変に伴うグリオーシスが含まれているとされる。そこで本研究では循環障害による白質病変の特徴を明確にする目的で、grade2 の症例は梗塞巣の有無に基づいて振り分けた。その結果、grade2 を示した 12 例のうち 4 例のみが II 群となり、これに grade1 で梗塞巣のある者 2 例と grade3 の 5 例とを併せ、II 群は 11 例となった。このようにして 2 群で各種マーカーを比較したところ、ホモシステイン、d-ROMs、BAP がいずれも II 群で上昇していた。高ホモシステイン血症は血栓症・動脈硬化症の危険因子で酸化ストレスに関与している点で白質虚血に促進的に働いている可能性が示された。また、d-ROMs、BAP は酸化ストレスマーカーとして前者は酸化ストレス度を、後者は抗酸化ポテンシャル能を反映しているとされる。両者が II 群で上昇していた成績は広範な皮質下病変を有する生体内では酸化と抗酸化の両反応が亢進している病態が示唆されたが、両者の相関は弱かった ( $r=0.196$ )。血漿ホモシステイン濃度と酸化ストレスマーカーとの間にも直接の相関がみられなかった。広範な皮質下病変を有する例ではホモシステイン、酸化ストレスマーカーの上昇がみられた。

## ● 炎症、血液凝固系、交感神経系の視点からみた大脳白質病変の規定因子に関する研究 (苅尾)

これまでの検討では高血圧やメタボリックシンドロームが大脳白質病変の危険因子であることが示されているが、腎機能障害、炎症、血液凝固系、および交感神経系の亢進の観点から大脳白質病変を検討した研究報告は少ない。こうした視点から、本研究では大脳白質病変の関連因子を検討した。高齢高血圧患者 514 人 (平均年齢 72.3 歳、男性 37.1%) に対し、頭部 MRI、採血、および自由行動下血圧測定を施行した。腎機能は Cockcroft-Gault 式を用いて算出した。また採血により高感度 CRP、F1+2、vWF、PAI-1、Adrenaline、Noradrenaline、およびレニン活性を測定した。

DWMH は年齢 ( $r=0.17$ )、腎機能低下 ( $r=0.13$ )、高感度 CRP ( $r=0.18$ )、F1+2 ( $r=0.16$ )、vWF ( $r=0.11$ )、PAI-1 ( $r=0.14$ )、Noradrenaline ( $r=0.15$ )、レニン活性 ( $r=-0.16$ )、および 24 時間収縮期血圧 ( $r=0.15$ ) と有意な相関関係にあった。PVH は年齢 ( $r=0.30$ )、男性 ( $r=0.14$ )、腎機能低下 ( $r=0.21$ )、vWF ( $r=0.14$ )、および 24 時間収縮期血圧 ( $r=0.21$ ) と有意な相関関係にあった。重度 PVH は年齢 ( $r=0.19$ )、腎機能低下 ( $r=0.11$ )、高感度 CRP ( $r=0.12$ )、

Noradrenaline ( $r=0.095$ )、および 24 時間収縮期血圧 ( $r=0.21$ )と有意な相関関係にあった。ロジスティック重回帰分析において、交絡因子で補正した結果、F1+2 ( $p<0.05$ )、vWF ( $p<0.05$ )、Noradrenaline ( $p<0.01$ )、および 24 時間収縮期血圧 ( $p<0.05$ )の高値、およびレニン活性 ( $p<0.001$ )の低値は DWMH に対する有意な関連因子であった。vWF ( $p<0.01$ )、および 24 時間収縮期血圧 ( $r=0.15$ )の高値は PVH に対する有意な関連因子であり、高感度 CRP ( $p<0.05$ )、F1+2 ( $p<0.05$ )、および 24 時間収縮期血圧 ( $p<0.001$ )の高値は重度 PVH に対する有意な関連因子であった。

以上の点において、24 時間収縮期血圧に加え、特に血液凝固系の亢進が独立した大脳白質病変の関連因子であることが示唆された。

### Ⅲ 認知症での皮質下因子と転倒との関連 (櫻井)

アルツハイマー型認知症 (AD) における転倒と、皮質下病変の局在との関連を明らかにすることを目的に、73 名の高齢者 (軽症 AD 群、認知機能健常群) を解析した。AD 群は、過去 1 年間に転倒歴ない群 (30 名)、転倒歴ある (23 名) 群にわけた。頭部 MRI での皮質下病変を PVH、DWMH (前頭葉、頭頂葉、側頭葉、後頭葉、基底核、視床、脳幹) に分けて計測した。脳萎縮については線分法で、Evans' Ratio (ER)、Caudate Head Index (CHI)、inverse Cella、Media Index (iCMI)、Basal Cistern Index (BCI)、VSRAD による海馬萎縮を計測した。

AD では、転倒、非転倒群で年齢、性別、教育歴、BMI、栄養状態、認知機能 (MMSE, ADAS, digit span, FAB) の成績も両群で差がなかった。Barthel index は転倒群で有意に低下していた。歩行機能には差がなかったが、握力は転倒群で有意に低下していた。PVH には差がなかったが、後頭葉の DWMH が有意に高値であった。一方、前頭葉、頭頂葉、基底核、脳幹では差がなかった。以上より、AD の転倒のリスクとして、筋力低下、後頭葉 DWMH の関与が示された。後頭葉は視覚中枢であり、白質病変は視覚情報を頭頂葉、側頭葉に連絡することを妨げることで、視空間認知と関連する可能性が考えられた。

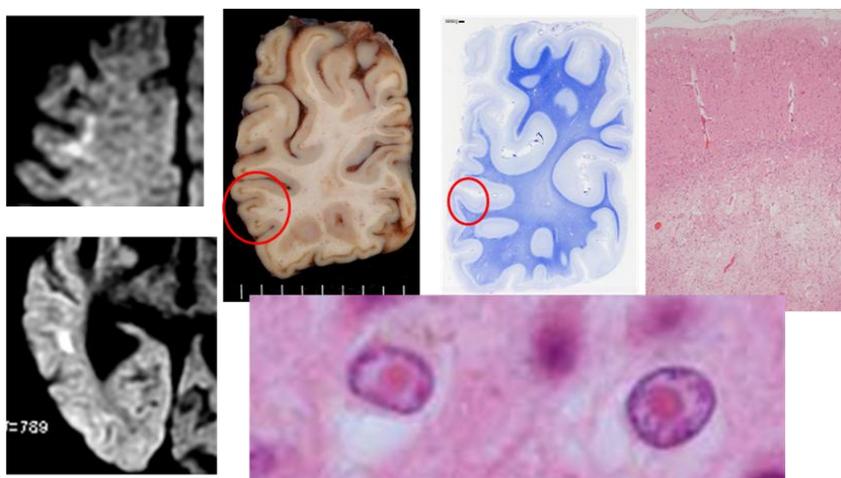
	転倒なし	転倒あり	p
人数 (男性)	30 (17)	23 (7)	
年齢	75.2 (7.2)	75.8 (5.4)	
転倒スコア (/13)	2.3 (2.0)	8.3 (2.6)	<0.0001
BMI	23.2 (3.9)	21.7 (2.0)	
Alb	4.4 (0.3)	4.4 (0.3)	
MMSE	22.1 (3.7)	23.3 (2.3)	
Barthel	99.1 (3.2)	95.7 (6.8)	0.029
3m Up & Go	11.2 (3.2)	11.1 (2.4)	
Functional reach	27.6 (7.1)	24.6 (7.4)	
握力	28.2 (10.9)	21.6 (8.5)	0.012

PVH ant	1.9 (0.7)	2.1 (0.6)	
PVH mid	1.6 (0.5)	1.7 (0.6)	
PVH post	1.9 (0.8)	1.9 (0.7)	
PVH total	10.8 (3.2)	11.2 (3.1)	
DWMH 前頭葉	1358.6 (1238.9)	1822.6 (2415.4)	
DWMH 頭頂葉	613.3 (691.3)	769.0 (938.1)	
DWMH 側頭葉	184.2 (190.0)	251.9 (330.7)	
DWMH 後頭葉	81.1 (103.3)	175.2 (142.5)	0.007
DWMH 基底核	221.3 (222.7)	198.1 (175.2)	
DWMH 視床	98.3 (141.7)	139.2 (150.0)	
DWMH 脳幹	123.6 (162.8)	131.5 (162.7)	
DWMH 全体	2680.4 (2233.7)	3487.4 (3635.5)	

#### IV 頭部MRI画像と病理連関 (徳丸)

臨床的に緩徐進行性、あるいは段階的進行を示す症例群において、拡散強調画像で皮質直下に高信号が遷延し、進行とともに広範囲に白質病変を随伴する白質脳症 13 例を示した。とくに稀な神経変性疾患であるエオジン好性核内封入体病について提示した。

6 年の経過を追跡した例での画像病理連関では、皮質直下の信号変化に対応して、広範囲にマクロで皮質直下に茶色の色つき、髄鞘染色で皮質直下の染色性低下が認められた(図)。前頭葉では病変は皮髄境界から皮質直下白質に限局していた。一方、経過中にMRI 拡散強調画像、T2 強調画像で皮質に信号変化が進展した後頭葉では、皮質の深層から皮髄境界、皮質直下白質にまで広がる組織の粗鬆化が認められ、画像所見と対応していた。広範囲に核が大きいグリアが出現、核内には円形のエオジン好性核内封入体が認められユビキチン染色陽性を示した。小脳の信号変化部位に相当して、髄鞘染色での染色性低下が認められ、同部には大脳でも認められた大きな核のグリアが増加、ユビキチン陽性の核内封入体が散見された。



## **V 皮質下モデル動物での解析（盛）**

- 1 平成 22 年度中にストレプトゾトシン注射による I 型糖尿病 Fisher ラット、II 型糖尿病の OLETF ラットの実験モデルを確立した。一部のラットでは頸動脈洞 phenolization 付加についても実験を開始した。
- 2 放射光微小血管造影装置を用いて II 型糖尿病の OLETF ラットおよび対照として LETO ラットを用いて中大脳動脈から分岐する脳穿通枝の可視化に成功した。現在 II 型糖尿病が脳穿通枝の血流に及ぼす影響を検討中である。
- 3 臨床用微小血管造影装置である回転セリウム陽極疑似単色 X 線発生装置にはついてはプロトタイプ of X 線発生装置が完成した。フラットパネル検出器（視野 12cm×12cm、空間解像度 50 $\mu$  m）を撮像装置として摘出臓器の微小血管の観察を開始した。

#### D. 結論

本研究班として、平成 22 年度は、班全体としての研究プロトコールの調整と倫理委員会での研究認可、皮質下病変の自動解析システム開発計画と準備、同意取得と症例登録の開始、アウトカム(頭部 MRI、老年症候群、危険因子)の測定が始まった。

動物実験では、SPring8 の放射光微小血管造影装置を用いた脳微小循環の病態解析、回転セリウム陽極微小血管造影装置プロトタイプを組み立てが進んだ。

また初年の解析により、以下の点が明らかになった。

- 1) 大脳皮質下病変(PVH、DWMH)と IL-6 との間に有意な関連があること
- 2) 広範な皮質下病変を有する例ではホモシステイン、酸化ストレスマーカーの上昇がみられること
- 3) 24 時間収縮期血圧に加え、特に血液凝固系の亢進が独立した大脳白質病変の関連因子であること
- 4) ADの転倒のリスクとして、筋力低下、後頭葉の DWMH が関与すること
- 5) 進行性の皮質下病変を示す白質脳症としてのエオジン好性核内封入体病

#### E. 健康危険情報

なし

## F. 研究発表

### 1.論文発表

- 1) Nagai K, Kozaki K, Sonohara K, Akishita M, Toba K: Relationship between interleukin-6 and cerebral deep white matter and periventricular hyperintensity in elderly women. *Geriatr Gerontol Int* 11:2011.
- 2) Yamada S, Akishita M, Fukai S, Ogawa S, Yamaguchi K, Matsuyama J, Kozaki K, Toba K, Ouchi Y: Effects of dehydroepiandrosterone supplementation on cognitive function and activities of daily living in older women with mild to moderate cognitive impairment. *Geriatr Gerontol Int* 10:280-287, 2010.
- 3) 町田綾子、山田如子、木村紗矢香、神崎恒一、鳥羽研二: 認知症の周辺症状と介護負担感に対する抑肝散長期投与の効果. *日老医誌* 47:262-263, 2010.
- 4) 神崎恒一. 高齢者の転倒予防. *日老医誌* 47:137-139, 2010.
- 5) 神崎恒一. 寝たきり. *日老医誌* 47:393-395, 2010.
- 6) Sakurai T, Iimuro S, Araki A., Umegaki H, Ohashi Y, Yokono K, Ito H: Age-associated increase in abdominal obesity and insulin resistance, and usefulness of AHA/NHLBI definition of metabolic syndrome for predicting cardiovascular disease in Japanese elderly with type 2 diabetes mellitus. *Gerontology* 56, 141-149, 2010
- 7) 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.* in press
- 8) Wang XN, Song X, Takata T, Yokono K, Sakurai T: Amyloid- $\beta$  neurotoxicity restricts glucose window for neuronal survival in rat hippocampal slice cultures. *Experimental Gerontology* 45 (2010) 904-908
- 9) Kushida S, Akisaki T, Yasuda H, Moriyama H, Hara K, Nagata M, Taniguchi M, Urakami K, Yokono K, Sakurai T: Usefulness of (18) F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for diagnosis of asymptomatic giant cell arteritis in a patient with Alzheimer's disease. *Geriatr Gerontol Int.* (2011) 11: 114-8.
- 10) Sakurai T: Next clinical trials of the peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonists for the prevention of Alzheimer's disease. *Arch Neurol*, in press
- 11) 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.* 2011 Jan 28. doi: 10.1111/j.1447-0594.2010.00683.x. [Epub ahead of print]
- 12) 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. *Geriatrics and Gerontology International*, in press
- 13) 櫻井 孝: 糖尿病と認知症 *老年精神医学雑誌* 21:308-315, 2010

- 14) 櫻井 孝、横野浩一: 高齢者糖尿病と認知症(各論) 糖尿病合併症学会誌 24:65-68、2010
- 15) 櫻井 孝: メタボリックシンドローム・糖尿病と認知症との関連 老年医学 48:601-606、2010
- 16) 繁田雅弘、鈴木正彦、見市義亮、櫻井孝、高屋雅彦、浦上克哉: アルツハイマー病診療のスキルアップを考える—この症例をどうみるか— 老年精神医学雑誌 22: 7-21, 2011
- 17) 櫻井 孝: 糖尿病における脳皮質化病変(ラクナ梗塞、白質病変)の意義 糖尿病大血管障害研究報告(MSDM報告) 23-27, 2010
- 18) 小林寛和、安田尚文、河野泰博、明寄太一、森山啓明、原賢太、櫻井 孝、永田正男、横野浩一: 1型糖尿病の経過中に食道アカラシアを合併した多腺性自己免疫症候群の一例 糖尿病 53:829-833, 2010
- 19) 櫻井 孝: 耐糖能異常と認知症 日本老年医学会雑誌 印刷中
- 20) 櫻井 孝: 糖尿病と認知障害 月刊糖尿病 (特集 糖尿病と神経障害) 3:114-123, 2011
- 21) 櫻井 孝: インクレチンの「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 印刷中
- 22) 櫻井 孝、横野浩一: 肥満とやせ、メタボリックシンドローム 新老年学(第3版) 東京大学出版(大内尉義、秋山弘子編)pp 1031-1043, 2010
- 23) 櫻井 孝: 糖尿病と中枢神経障害 —高齢者糖尿病と認知症— 糖尿病の進歩 第44集(2010) 診断と治療社(日本糖尿病学会編) pp 244-247, 2010
- 24) 大場洋、徳丸阿耶ら: パーキンソン病の画像診断—MRI Clinical Neuroscience 25:55-58:2006
- 25) 徳丸 阿耶 変性代謝疾患(アルツハイマー病、前頭側頭型痴呆、Binswanger 病、進行性核上性麻痺、多系統萎縮症、晩発性皮質小脳萎縮症)カンファレンス形式頭部画像診断演習(土屋一洋編) 秀潤社 184-197:2006
- 26) 徳丸 阿耶ら パーキンソン病及び関連疾患における MRI 厚生労働科学研究研究費補助金 こころの健康科学 研究事業 パーキンソン病ブレインリゾースの構築に関する研究 平成 17 年度総括、分担研究報告書 30-37:2006
- 27) 徳丸 阿耶ら パーキンソン病及び関連疾患における MRI 厚生労働科学研究研究費補助金 こころの健康科学 研究事業 パーキンソン病ブレインリゾースの構築に関する研究 平成 18 年度総括、分担研究報告書 13-21:2007
- 28) 徳丸 阿耶ら 軽度認知機能障害における画像診断の役割 VSRAD 初期経験を踏まえて、推定背景病理に基づく画像診断とは 厚生労働科学研究費補助金(長寿科学総合研究事業) 軽度認知障害の、背景病理に基づく認知症予防最適介入法の開発に関する研究平成 18 年度 総括、分担研究報告書 1-9:2007
- 29) Tokumaru AM. et al. Optic tract hyperintensity on T2 weighted images among patients

- with pituitary macroadenoma :correlation with visual impairment AJNR 27:250-254:2006
- 30) 徳丸 阿耶、齊藤佑子、村山繁雄、金丸和富 画像で診る感染症:中枢神経系③クロイツフェルト・ヤコブ病の画像所見 感染症 37(3) 29-32:2007
  - 31) 徳丸 阿耶、齊藤佑子、村山繁雄、金丸和富 画像で診る感染症:中枢神経系④ 高齢者の中枢神経感染症 感染症 37(3) 33-35:2007
  - 32) 徳丸 阿耶 認知症:動的神経病理としての MRI 臨床検査:50(10)1090-1098:2006
  - 33) 徳丸 阿耶 プトン密度強調画像の特徴はなんですか。どのような病変に有用ですか。小児内科 39 37-39:2007(39)増刊号
  - 34) 徳丸 阿耶 拡散強調画像の特徴はなんですか。どのような病変に有用ですか。小児内科 39 40-43:2007(39)増刊号
  - 35) 徳丸阿耶、齊藤祐子、村山繁雄 リハの基礎となる動的神経病理(画像・病理連関)(2)脳出血 J of Clinical Rehabilitation 18:96-100:2009
  - 36) A.M. Tokumaru, K. Kamakura, H. Terada et al. Asymptomatic Self-Limiting Diffuse White Matter Lesions in Subacute to Chronic Stage of Herpes Simplex Encephalitis. The Neuroradiology Journal 21:316-319:2008
  - 37) A.M. Tokumaru, T. Hasebe, H. Terada, Y. Saito, S. Murayama et al. Significance of Radio-Pathological Correlations: Differentiating Severe Central Nervous System Infection from Acute Embolic Infarction The Neuroradiology Journal 21 :824 - 827 : 2008
  - 38) 徳丸阿耶、齊藤祐子、村山繁雄 リハの基礎となる動的神経病理 脳出血 J of Clinical Rehabilitation 18:96-100:2009
  - 39) Yanagawa Y, Isoi N, Tokumaru AM et al. Diffusion-weighted MRI predicts prognosis in severe hypoglycemic encephalopathy. J Clin Neurosci. 2006 Jul;13(6):696-9. Epub 2006.
  - 40) Murayama S, Saito Y, Kanemaru K, Tokumaru A, Ishii K, Sawabe M Establishment of brain bank for aging research Nippon Ronen Igakkai Zasshi. 2005 Sep;42(5):483-9
  - 41) 徳丸阿耶、齊藤祐子、村山繁雄 高齢者における画像診断～高齢者にみられる画像変化を中心に～1. 脳神経、MRI、CT 日獨医報:52(4):444-459:2007 2007 年度日獨医報最優秀論文章受賞
  - 42) 村山繁雄、齊藤祐子、横山葉子、崎山快夫、石井賢二、徳丸 阿耶 自己免疫疾患の動的神経病理(臨床、画像、病理連関)日獨医報 53:89-106;2008
  - 43) 徳丸 阿耶 頭部画像診断の key, 症状と相関する脳解剖、失語、構音障害 臨床研修プラクティス 12:58-63:2008 文光堂
  - 44) 徳丸 阿耶 医学書院 新臨床内科学 第9版 1:単純 X 線、CT MRI、医学書院 新臨床内科学 第9版 2009
  - 45) 徳丸 阿耶 医学書院 新臨床内科学 第9版 2: 脳血管撮影 医学書院 新臨床内科学 第9版 2009
  - 46) 徳丸 阿耶、齊藤祐子、村山繁雄ら 厚生労働科学研究費補助金(長寿科学総合

研究事業)「軽度認知障害の推定背景病理に基づく最適認知症進展予防法の開発」調査研究班(分担)研究報告書軽度認知障害における画像診断の役割—推定背景病理に基づく画像診断とは 厚生労働科学研究費補助金(長寿科学総合研究事業)軽度認知障害の推定背景病理に基づく最適認知症進展予防法の開発」調査研究班(分担)研究報告書 2008

- 47) Tokumaru AM, Saito Y, Murayama S. et al. Imaging-Pathologic Correlation in Corticobasal Degeneration AJNR 30:1884-1892:2009
- 48) Adachi T, Saito Y, Hatsuta H, Funabe S, Tokumaru AM. Et al. Neuropathological Asymmetry in Argyrophilic Grain Disease J Neuropathol Exp Neurol Vol. 69, No. 7 2010pp. 737-744
- 49) 徳丸阿耶 認知症とニューロイメージング Medical Science Digest Vol.36(11),2010 pp1046-1049
- 50) 徳丸阿耶, 村山繁雄, 齋藤祐子 アルツハイマー病の臨床検査 CT, MRI Clinical Neuroscience 別冊 Vol.28(9),2010 pp1011-1013
- 51) 徳丸阿耶 認知症の画像診断—Alzheimer病から稀な疾患まで— 形態画像診断 3. 変性以外の疾患 画像診断 Vol.30(14),2010 pp1430-1443
- 52) 徳丸阿耶, 村山繁雄 認知症におけるMRI診断の可能性—背景病理を踏まえて 週刊医学のあゆみ Vol.235(6),2010 pp619-626
- 53) 徳丸阿耶 画像診断を学ぶ—明るい未来のために— こしかたゆくすえ JCR ニュース(日本放射線科専門医会・医会誌) No.177,2010 pp6-9
- 54) 徳丸阿耶 認知症診療における画像診断の実際:モダリティ別画像診断の役割—描出能と画像所見の特徴 2. MRI INNERVISION Vol.26(1),2010 pp13-20
- 55) Fujiwara Y, Suzuki H, Ysunaga M, Sugiyama M, Ijuin M, Sakuma N, Inagaki H, Iwase H, Ura C, Ishii K, Tokumaru AM, Yoshinori Fujiwara, Hiroyuki Suzuki, Masashi Yasunaga, Mika Sugiyama, Mutsuo Ijuin, Naoko Sakuma, Hiroki Inagaki, Hajime Iwasa, Chiaki Ura, Naomi Yatomi, Kenji Ishii, Aya M Tokumaru Brief screening tool for mild cognitive impairment in older Japanese: Validation of the Japanese version of the Montreal Cognitive Assessment Geriatr agerontol Int Vol.10,2010 pp225-232
- 56) 徳丸阿耶 小児神経の画像診断 各論1. 先天奇形 4. 頭蓋縫合早期癒合症 学研メディカル秀潤社 東京 2010 pp262-269
- 57) 徳丸阿耶, 村山繁雄, 齋藤祐子 見て診て学ぶ認知症の画像診断 II 各論 5 その他の認知症 2. 嗜銀顆粒性認知症 永井書店 大阪市,2010 pp284-293
- 58) 徳丸阿耶 小児神経の画像診断 各論15. 3 腫瘍と鑑別を要する種類の疾患 学研メディカル秀潤社 東京,2010 pp528-545
- 59) 徳丸阿耶 完結・頭部画像診断第5章 変性疾患と類縁疾患1)アルツハイマー病と関連疾患 1. アルツハイマー病 羊土社 東京 2011 in press

- 60) 徳丸阿耶 完結・頭部画像診断第5章 変性疾患と類縁疾患1)アルツハイマー病と関連疾患 2.mild cognitive impairment 羊土社 東京 2011 in press
- 61) 徳丸阿耶 完結・頭部画像診断第5章 変性疾患と類縁疾患1)アルツハイマー病と関連疾患 3.Lewy 小体型認知症 羊土社 東京 2011 in press
- 62) 徳丸阿耶 完結・頭部画像診断第5章 変性疾患と類縁疾患1)アルツハイマー病と関連疾患 4. FTL D 羊土社東京 2011 in press
- 63) 徳丸阿耶 完結・頭部画像診断第5章 変性疾患と類縁疾患1)アルツハイマー病と関連疾患 5. Parkinson 病 羊土社東京 2011 in press
- 64) 徳丸阿耶 完結・頭部画像診断第5章 変性疾患と類縁疾患1)アルツハイマー病と関連疾患 6. PSP 羊土社東京 2011 in press
- 65) 徳丸阿耶 完結・頭部画像診断第5章 変性疾患と類縁疾患1)アルツハイマー病と関連疾患 7. CBD 羊土社東京 2011 in press
- 66) 徳丸阿耶 完結・頭部画像診断第5章 変性疾患と類縁疾患3)脊髄小脳変性症 遺伝性 7. Huntington disease 羊土社東京 2011 in press
- 67) 徳丸阿耶 完結・頭部画像診断第5章 変性疾患と類縁疾患3)脊髄小脳変性症 遺伝性 8.chorea acanthocytosis 羊土社東京 2011 in press
- 68) Shizuma T, Nagano M, Fujii A, Mori H, Fukuyama N.: Therapeutic effects of four molecular-weight fractions of Kurozu against dextran sulfate sodium-induced experimental colitis: Turk. J. Gastroenterol, 2011 in press
- 69) Shizuma T, Ishiwata K, Nagano M, Mori H, Fukuyama N: Protective effects of fermented rice vinegar sediment (Kurozu moromimatsu) in a diethylnitrosamine-induced hepatocellular carcinoma animal model: J. Clin. Biochem. Nutr. 2011 in press
- 70) Toru Shizuma; Kazuo Ishiwata; Masanobu Nagano; Hidezo Mori; Naoto Fukuyama: Protective effects of Kurozu and Kurozu moromimatsu on dextran sulfate sodium - induced experimental colitis: Dig. Dis. Sci. 2011 in press
- 71) Akihiro Osawa, Manabu Watanabe, Eiichi Sato, Hiroshi Matsukiyo, Toshiyuki Enomoto, Jiro Nagao, Purkhet Abderyim, Katsuo Aizawa, Etsuro Tanaka, Hidezo Mori, Toshiaki Kawai, Akira Ogawa, Kiyomi Takahashi, Shigehiro Sato, and Jun Onagawa: Magnification Embossed Radiography Utilizing Image-Shifting Subtraction Program: Jpn J Appl Phys. 2010; 49: 037001-7
- 72) Hiroshi Matsukiyo, Manabu Watanabe, Eiichi Sato, Akihiro Osawa, Toshiyuki Enomoto, Jiro Nagao, Purkhet Abderyim, Katsuo Aizawa, Keitaro Hitomi, Etsuro Tanaka, Hidezo Mori, Toshiaki Kawai, Akira Ogawa, Kiyomi Takahashi, Shigehiro Sato, and Jun Onagawa: Energy-Discriminating Gadolinium K-Edge X-ray Computed Tomography System: Jpn J Appl Phys. 2010; 49: 027001-6
- 73) M.Amino, K.Yoshioka, D.Fujibayashi, T.Hashida, Y.Furusawa, W.Zareba, Y.Ikari, E.Tanaka,

H.Mori, S.Inokuchi, I.Kodama, and T.Tanabe: Year-long upregulation of connexin43 in rabbit hearts by heavy ion irradiation: Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2010; 298: H1014-H1021

## 2.学会発表

1. 望月諭、小川純人、秋下雅弘、大田秀隆、石井正紀、飯島勝矢、江頭正人、神崎恒一、鳥羽研二、大内尉義:臨床治療薬の生存寿命への影響 パラコート障害モデルを用いたARBによる生存寿命延長効果の検討. 第47回 [日本臨床分子医学会](#), 東京, 2010年4月.
2. 神崎恒一:高齢者の転倒 その成因の解明とその予防対策 高齢者の転倒リスクの評価. 第52回日本老年医学会学術集会, 神戸, 2010年6月.
3. 神崎恒一:認知症診療の実践セミナー 認知症を理解するために必要な老年医学の知識. 第52回日本老年医学会学術集会, 神戸, 2010年6月.
4. 山田如子、木村紗矢香、町田綾子、岩田安希子、守屋佑貴子、小林義雄、中居龍平、神崎恒一、鳥羽研二:デイスサービス利用は介護負担を軽減しうるか:認知症の高齢者総合機能評価を用いた縦断解析. 第52回日本老年医学会学術集会, 神戸, 2010年6月.
5. 町田綾子、山田如子、木村紗矢香、神崎恒一、鳥羽研二:前頭側頭葉変性症(FTLD)の言語理解および表出についての検討ー標準失語症検査(SLTA)を用いてー. 第52回日本老年医学会学術集会, 神戸, 2010年6月.
6. 町田綾子、山田如子、木村紗矢香、神崎恒一、鳥羽研二:重症認知症患者における残存コミュニケーション能力の検討, 2010年6月.
7. 永井久美子、神崎恒一、小林義雄、鳥羽研二:軽度認知機能障害における脳委縮・脳血流と動脈硬化との関連. 第52回日本老年医学会学術集会, 神戸, 2010年6月.
8. 小川純人、柴崎孝二、山口潔、山田思鶴、神崎恒一、鳥羽研二、秋下雅弘、大内尉義:高齢者食生活習慣と世帯構造および介護予防指標との関連性. 第52回日本老年医学会学術集会, 神戸, 2010年6月.
9. 長谷川浩、永井久美子、神崎恒一、鳥羽研二:中高年女性における脊柱矯正・柔軟体操の経年的効果(7年次報告). 第52回日本老年医学会学術集会, 神戸, 2010年6月.
10. 佐藤道子、長田正史、菊池令子、岩田安希子、木村紗矢香、山田如子、鳥羽研二、神崎恒一:転倒スコアと歩行機能検査との関連に関する検討. 第52回日本老年医学会学術集会, 神戸, 2010年6月.
11. 内田博子、須藤紀子、岩田安希子、佐藤道子、清水昌彦、木村紗矢香、山田如子、神崎恒一、鳥羽研二:認知症患者の塩酸ドネペジル服薬時の制酸剤併用に関する検討. 第52回日本老年医学会学術集会, 神戸, 2010年6月.
12. 木村紗矢香、山田如子、町田綾子、岩田安希子、守屋佑貴子、小林義雄、中居龍平、神崎恒一、鳥羽研二:日本における Frontal Assessment Battery の有用性の検討. 第52回日

本老年医学会学術集会, 神戸, 2010年6月.

13. 宅美貴子、木村紗矢香、山田如子、町田綾子、神崎恒一、鳥羽研二: 意味性認知症 (Semantic dementia) に対する言語リハビリテーションの治療効果. 第52回日本老年医学会学術集会, 神戸, 2010年6月.

14. 佐藤道子、須藤紀子、清水昌彦、輪千安希子、八反丸美喜子、宮城島慶、長谷川浩、神崎恒一: NIPPV 管理中に胃壁内気腫を合併した認知症高齢者の一例. 第52回日本老年医学会関東甲信越地方会, 東京, 2010年9月.

15. 八反丸美喜子、藤谷順子、長谷川浩、神崎恒一: 頸部突出法 (neck protrusion) を施行することで良好な摂食が可能となった高齢者嚥下障害の一例. 第52回日本老年医学会関東甲信越地方会, 東京, 2010年9月.

16. 山田如子、町田綾子、木村紗矢香、守屋祐貴子、輪千安希子、小林義雄、中居龍平、神崎恒一、鳥羽研二: 介護負担軽減における在宅介護サービスの効果の検討 認知症の高齢者総合機能評価を用いた縦断解析. 第29回認知症学会. 名古屋, 2010年11月.

17. 町田綾子、木村紗矢香、山田如子、神崎恒一、鳥羽研二: 認知症症例に対する標準失語症検査 (SLTA) の検討. 第29回認知症学会. 名古屋, 2010年11月.

18. 木村紗矢香、町田綾子、山田如子、守屋祐貴子、輪千安希子、小林義雄、中居龍平、神崎恒一、鳥羽研二: アルツハイマー型認知症 (AD)、前頭側頭型認知症 (FTD)、脳血管性認知症 (VD) の前頭葉機能の比較. 第29回認知症学会. 名古屋, 2010年11月.

19. 小林義雄、岩畔哲也、田中政道、八反丸美喜子、長田正史、守屋祐貴子、輪千安希子、長谷川浩、中居龍平、神崎恒一、鳥羽研二: 突発性正常圧水頭症診断のための定量的画像指標の検討. 第29回認知症学会. 名古屋, 2010年11月.

20. 輪千安希子、長谷川浩、守屋祐貴子、小林義雄、杉山陽一、中居龍平、竹下実希、塚原大輔、宮城島慶、井上慎一郎、佐藤道子、長田正史、清水昌彦、八反丸美喜子、岩畔哲也、須藤紀子、木村紗矢香、山田如子、神崎恒一、鳥羽研二: 釣藤散、抑肝散加陳皮半夏にて心不全を発症した脳血管性認知症の1例. 第29回認知症学会. 名古屋, 2010年11月.

21. 櫻井 孝 高齢者糖尿病と認知症 第44回糖尿病の進歩 (2010年3月5日、大阪) シンポジウム: 慢性合併症の臨床1 (神経障害)

22. 見市義亮、櫻井 孝 第11回アルツハイマー病研究会 (2010年4月17日、東京) 症例提示3

23. 櫻井 孝 糖尿病合併疾患 Comprehensive management of diabetes and dementia 第53回日本糖尿病学会学術集会 (2010.5.27-29 岡山) シンポジウム17

24. 千葉優子、荒木厚、飯室聡、篠崎智大、櫻井 孝、梅垣宏行、金原嘉之、森聖二郎、大橋靖雄、井藤英喜 高齢者糖尿病患者の低血糖とインスリン使用は認知機能低下の予測因子である 第53回日本糖尿病学会学術集会 (2010.5.27-29 岡山)

25. 櫻井 孝 耐糖能異常と認知症 第52回日本老年医学会学術集会 (2010.6.24-26 神戸) シンポジウム3: 認知症予防へのアプローチ ~生活習慣病の観点から~

26. 櫻井 孝 ワークショップ 高齢者薬物療法 第 52 回日本老年医学会学術集会 (2010.6.24-26 神戸) 老年病専門医研修会
27. 千葉優子、荒木 厚、飯室 聡、櫻井 孝、梅垣宏行、金原嘉之、森聖二郎、井藤英喜 高齢者糖尿病における低血糖と認知機能低下との関連(優秀演題賞)第 52 回日本老年医学会学術集会(2010.6.24-26 神戸)
28. 飯島勝矢、飯室聡、櫻井 孝、梅垣宏行、荒木厚、井藤英喜 高齢者糖尿病患者におけるPhysical Activity(生活活動強度)の低下は独立した総イベント予測因子となりえる: J-EDIT 試験 第 52 回日本老年医学会学術集会(2010.6.24-26 神戸)
29. 来住稔、奥町恭代、安田尚史、森山啓明、原賢太、櫻井 孝、永田正男、横野浩一 無~微量アルブミン尿を呈しつつも腎機能低下を認める高齢 2 型糖尿病患者の特徴 第 52 回日本老年医学会学術集会(2010.6.24-26 神戸)
30. 藤平和弘、来住稔、奥町恭代、安田尚史、森山啓明、原賢太、櫻井 孝、永田正男、馬場久光、横野浩一 高齢 2 型糖尿病患者における腎症進展・心機能低下に影響を与える因子解析と治療介入効果の検討 第 52 回日本老年医学会学術集会(2010.6.24-26 神戸)
31. 松沢俊興、櫻井 孝、明寄太一、横野浩一、上田容生、浦上克哉 高齢 2 型糖尿病患者におけるアルツハイマー病スクリーニングのための問診項目 第 52 回日本老年医学会学術集会(2010.6.24-26 神戸)
32. 見市義亮、明寄太一、櫻井 孝、横野浩一 ラット海馬神経細胞におけるアミロイドオリゴマーの糖代謝への影響 第 52 回日本老年医学会学術集会(2010.6.24-26 神戸)
33. 櫻井 孝、武田章敬、服部英幸、遠藤英俊、鷲見幸彦、文堂昌彦、伊藤健吾、三浦利奈、渡辺佳弘、藤崎あかり、梓川牧子、井上智子、北村忍、加知輝彦、鳥羽研二 国立長寿医療研究センターでの新たな「もの忘れセンター」—認知症の予防から終末期まで— 第 29 回日本認知症学会学術集会(2010.11.5-11.7 名古屋)
34. 洪 英在、佐竹昭介、三浦久幸、遠藤英俊、櫻井 孝、京兼和宏 アスピリンによる薬剤性肝障害により肝性脳症にまで至った1例 第 49 回日本内科学会東海地方会(2011.2.19 津市)
35. 徳丸阿耶、齊藤祐子、村山繁雄ら: 進行性核上性麻痺(PSP)の画像診断: MRI 正中矢状断 中脳被蓋、橋面積測定の有用性 神経病理学的に PSP を診断された 11 例での検証 第 35 回日本神経放射線学会 於東京(2006 年 2 月: 優秀論文賞)
36. 徳丸 阿耶ら 皮質基底核変性症: 画像病理連関によって得られた新たな知見 第 48 回日本神経学会総会 2007 於名古屋
37. 徳丸 阿耶 全身の炎症性疾患と中枢神経系の炎症 第 43 回日本医学放射線学会秋季臨床大会 教育講演 2007 於名古屋
38. 徳丸 阿耶 神経眼科領域の画像診断 第 36 回断層影像法研究会 教育講演 2007 於東京
39. 徳丸 阿耶ら 軽度認知機能障害における MRI の有用性—VSRAD 初期経験を踏まえて

- 第 36 回日本神経放射線学会 於香川
40. 徳丸阿耶ら クロイツフェルト・ヤコブ病は固有海馬を回避する 第 35 回日本神経放射線学会 於東京 2006 年 2 月 優秀論文賞(最優秀)
  41. 徳丸阿耶ら 塞栓性梗塞と鑑別を要した中枢神経系重症感染症二題 画像病理連関の意義 第 42 回日本医学放射線学会 秋季臨床大会 於福岡
  42. Tokumaru AM. Et al. Radio-Pathological Correlation of two cases:Acute embolic infarctions vs Severe CNS infectious disease  
The 2nd Asian Stroke Forum at Kyoto Japan
  43. 徳丸阿耶、齊藤祐子、村山繁雄、山川通隆、水野まゆみ、金丸和富、石井賢二 軽度認知機能障害(mild cognitive impairment MCI)と形態診断—はたして画像診断は背景病理推定に寄与しうるか 第 37 回日本神経放射線学会 於横浜 2008 年 2 月
  44. 徳丸阿耶、齊藤祐子、村山繁雄、山川通隆、水野まゆみ、金丸和富、石井賢二 Probable AD(アルツハイマー病)の形態診断 VSRAD が語らない AD 以外の認知症への視点 第 37 回日本神経放射線学会 於横浜 2008 年 2 月
  45. 徳丸阿耶、齊藤祐子、村山繁雄、山川通隆、水野まゆみ、金丸和富、石井賢二 VSRAD が示す海馬傍回萎縮の画像と病理第 37 回日本神経放射線学会 於横浜  
優秀論文賞受賞 2008 年 2 月
  46. 徳丸阿耶 神経眼科領域の画像診断 特別講演多摩川画像診断カンファレンス 2008 年 2 月 於いて帝京大学溝口病院
  47. 徳丸 阿耶 神経眼科領域の画像診断:放射線科医のために 第 16 回 DIC 研究会 於鳥取大学 2,008 年 3 月
  48. 徳丸 阿耶 認知症の画像と病理 高齢者専門病院での VSRAD 経験を踏まえて 平成 20 年度雲も都県放射線科医学会学術講演会 於 熊本大学 2008 年 6 月
  49. 徳丸 阿耶 認知症の画像診断、その光と闇 第 32 回三奈高次機能研究会 於 伊勢 2008 年 6 月
  50. 徳丸 阿耶、齊藤祐子、村山氏誤、石井賢二、金丸和富ら 軽度認知機能障害 MCI と形態診断 はたして画像診断は背景病理推定に寄与しうるか? 厚生労働省長寿科学総合研究事業 推定背景病理に基づく軽度認知障害の最適介入法の開発サマーセミナー、於東京 2008 年 8 月
  51. 徳丸 阿耶 認知症の形態診断:画像と病理連関の意義 第9回鹿児島 AD 研究会 於鹿児島 2008 年 11 月
  52. 徳丸阿耶 認知症の形態診断:画像病理連関の意義 第 59 回広島神経研究会 於 広島 2008 年 12 月
  53. 徳丸 阿耶、豊田昌子、山川通隆ら、海馬傍回萎縮を示し、認知症でフォローされた剖検 8 例の画像と病理第 35 回日本医学放射線学会秋季大会(於 和歌山) 最優秀論文賞(プラチナ賞)

54. 2009 年度日本医学放射線学会 専門医セミナー脳炎、脱髄を究める—脳炎 教育講演  
講師 徳丸 阿耶
55. 徳丸 阿耶、認知症の画像診断—推定背景病理の意義— 第 17 回沖縄神経画像フォーラム特別講演 200 年 7 月(於いて 那覇)
56. 徳丸 阿耶 第 47 回岡崎医師会勉強会 認知症の画像と病理 特別講演、2010 6 月(岡崎)
57. 徳丸 阿耶 第 117 回 東海神経放射線勉強会 認知症の画像と病理 特別講演 2010 年 7 月(名古屋)
58. 徳丸 阿耶 築地放射線研究会 脳の炎症 特別講演 2010 年 4 月(東京)
59. 中港秀一郎、徳丸阿耶、豊田昌子、山川通孝、望月英明、高橋英気、筑井恵美子、加藤貴行、新井富生、村山繁雄、沢辺元司 診断に苦慮した悪性黒色腫 —肺原発、脳転移疑い症例の一考察— 第 437 回日本医学放射線学会関東地方会 2010.6.5
60. 徳丸阿耶、大場洋、松島理士、村山繁雄、初田裕幸、椎名盟子、金丸和富、豊田昌子、山川通隆 皮質直下白質に拡散強調画像で高信号を示す白質脳症 エオジン好性核内封入体病の可能性 MRI findings of neuronal intranuclear hyaline inclusion body disease with histopathologic correlation 第 40 回神経放射線研究会 2011.2.24—26 東京
61. 徳丸阿耶 認知症の画像診断—背景病理推定の意義 第 24 回岡崎医師会学術研究会 2010.6.30 岡崎
62. 徳丸阿耶 認知症の画像と病理—新たな疾患概念の形態変化について 東海神経放射線研究会 2010.7.10 名古屋
63. 徳丸阿耶 加齢の画像とは—認知症とはなにか 第 16 回山口神経フォーラム 2010.10.20 山口大学
64. 徳丸阿耶 エオジン好性核内封入体病の神経病理、画像対比 第 30 回神経放射線ワークショップ 2010.7.1—3
65. 徳丸阿耶 アミロイドアンギオパチーの今日:複合的病態への理解を深める 第 458 回 NR 懇話会 ミニレクチャー 2011.1.8
66. Hidezo Mori, Naoto Fukuyama, Yoshimori Ikeya, Toshiharu Fujii, Yuko Tsukamoto, Shunya Takizawa, Keiji Umetani: Visualization of perforating branches of cerebral arteries toward clinical evaluation of vascular disease and Alzheimer's-overlap syndrome: 26th International Conference of Alzheimer's Disease International: 27 March 2011, Toronto, Canada
67. Naoto Fukuyama, Yoshimori Ikeya, Toshiharu Fujii, Teruhisa Tanabe, Kozo Hanayama, Koji Kimura, Tomoko Terakado, Nobuyuki Yoshinaka, Tomomi Takagi, Satsuki Sasai, Kazumi Takara, Kaoru Yamaguchi, Daisuke Kamon, Hidezo Mori: A Conventional care approach to the elderly with cognitive impairment in a Group Home in Japan: 26th International Conference of Alzheimer's Disease International: 27 March 2011, Toronto, Canada
68. 福山直人、盛英三:グループホームにおける介護法の効果に関する後ろ向き研究:第

52 回日本老年医学会学術集会、2010 年 6 月 26 日

69. 福山直人、盛英三：訪問診療の有効性に関する研究：第 52 回日本老年医学会学術集会、2010 年 6 月 25 日

70. 福山直人、盛英三：糖尿病早期微小血管障害の検出を目指した放射光指尖細動脈造影法：第 52 回日本老年医学会学術集会、2010 年 6 月 24 日

#### **G. 知的財産権の出願・登録状況**

該当なし