

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

年間全体について

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。

平成25年度について

皮質下血管性認知症患者の血清を用いて、質量分析装置で白質病変の質を鑑別できるマーカー探索を行った。また、通常診断技術の範囲内で純粋型の皮質下血管性認知症を診断可能とする基準の策定を試みた。遺伝性脳小血管症（CARASIL）では、原因遺伝子High temperature requirement A1 (HtrA1)プロテアーゼ機能喪失によるTGFβファミリーシグナルの亢進が関与することを明らかにした。治療法の開発では、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り、Edaravone投与により血管性認知症モデルマウスの認知機能が改善した。また、Rho kinase阻害薬が白質病変生成に与える影響について皮質下血管性認知症のモデル動物を用いて病理学的に解析を行い、治療薬としての可能性が示された。

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 国立循環器病研究センター 脳神経内科 医長

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

研究期間 平成23年4月1日～平成26年3月31日

## 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

年間全体について

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した。これまで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した（渡邊）。

## 2) 皮質下血管性認知症の診断基準の妥当性の検討（冨本）

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 TGF $\beta$  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。

平成25年度について

- 1) 皮質下病変を有する患者を抽出し、血清サンプルを用いて質量分析装置によって、皮質下病変のバイオマーカーの網羅的な探索を行った（櫻井、渡邊）。
- 2) 微小出血（microbleeds ; MBs）や皮質微小梗塞がアミロイド血管症（CAA）の診断マーカーとなる可能性が考えられ、その感度、特異性について検討を行った。（冨本）。
- 3) CARASILの原因遺伝子Htra1機能喪失下において想定される過剰なTGF $\beta$ シグナルが孤発性脳小血管病類似の脳小血管病態を惹起するかを、アストロサイト特異的にTGF $\beta$ 1を過剰発現するマウスの脳血管形態変化を解析することによって検討した。（小野寺）。
- 4) 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（猪原）。

5) Rho kinase阻害薬が白質病変生成に与える影響についてSVDの代表的モデル動物である両側総頸動脈永久閉塞によるラット慢性低灌流モデルを用いて病理学的に解析を行い、Rho kinase抑制のSVDに対する治療法としての可能性について検討を行った（脇田）。

（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「神経変性疾患と血管疾患における病態と治療法に関する研究」として国立循環器病研究センター承認済みであり、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。非人類霊長類を用いた動物実験は、Institute of Primate Research (Nairobi, Kenya)の規定に則り、獣医師Michael Ndung'uの監督のもと行われた。マウスやヒヒの使用は、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

年間全体について

### 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）

高齢者の皮質下病変は多様である。同じ程度の皮質下病変でも、認知障害や運動障害等の臨床症状を伴うもの、あるいは臨床症候には関連しないものがある。そこで臨床症状を伴う白質病変（悪い白質病変）、伴わない白質病変（良い白質病変）を識別できる血液マーカーを探索することが本研究の目的である。244例の高齢者データベースを作成して、白質病変のリスク背景が一致した2群、脳機能健常10名、血管性認知症14名を抽出した。先行研究では皮質下病変のリスクとして、加齢と高血圧のほか、糖尿病、腎障害、炎症、インスリン抵抗性、凝固因子、遺伝子多型などが危険因子として指摘されている。244例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した。白質病変のリスク要因をできるだけ一致させた2群（脳機能健常10名、血管性認知症14名）を抽出した。これらの患者にて、白質病変の質を鑑別できる血液マーカー探索を、質量分析装置で解析を行った。

### 2. 皮質下血管性認知症の診断基準の妥当性の検討（冨本）

皮質下血管性認知症の病態解明のため、血管性認知症とアルツハイマー病のいずれにもほぼ必発する脳小血管病に着目した。脳小血管病は、1型とされる高血圧性脳小血管病と2型のアミロイド血管症に分類されている。1型・2型共進展の病態を解明し、皮質下血管性認知症の診断基準を明らかにすることを目的とした。

1型&2型脳小血管病が共進展することを、2型脳小血管病を示唆する多発脳葉型MBsと1型脳小血管病（深部型MBs、ラクナ梗塞、白質病変）の相関で示した。また、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3T MRI-DIR法を用いて成功した。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、これら3病変が2型脳小血管病に起因することが示された。1型および2型脳小血管病の神経心理学的特徴を解明するため、上記の画像診断基準に基づいて群わけした患者群を対象に網羅的神経心理検査を実施した。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。皮質下血管性認知症と異なり、混合型では記憶、語想起、構成能力などの広汎な低下で特徴づけられ、臨床的に鑑別できる可能性が示された。さらに、1型脳小血管病の白質病変を定量化して、2型脳小血管病との相関を定量化するため白質病変定量ソフトを作成し解析を行っている。

高齢者の高血圧性皮質微小梗塞(CMI)、脳葉型微小出血(MBs)はアミロイド血管症が原因となる。我々は3T-MRIでのdouble inversion-recovery (DIR)画像でCMIの一部は検出可能であることを報告している。高血圧性脳小血管病(1型)の指標として白質病変、ラクナ梗塞を、アミロイド血管症(2型)の指標として脳葉型微小出血(Microbleeds)、皮質微

小梗塞(CMI)を取り挙げ、両脳小血管病と認知機能の関連を解析した。CMI と MBs の密度は弱い正の相関を示すこと、CMI は高齢者に生じやすく認知機能を低下させることが明らかになった。現在 3T-MRI 検査に T1、T2 強調画像を加えて脳小血管病 1、2 型の相関、神経心理検査との関連を調査している。

### 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)

劣性遺伝性形式を示す遺伝性脳小血管症 (CARASIL) は High temperature requirement A1 (HtrA1) 遺伝子の異常により起こる。CARASIL の病変は、脳の細小血管を主体とした動脈硬化を示し、一般の高齢者における脳血管の変化に極めて近い。これは CARASIL の病態機序を解明することが、びまん性虚血性病変を示す孤発性脳血管病の治療に有用であることを示唆している。CARASIL 患者の脳血管では血管平滑筋細胞の消失をはじめ、弾性板解裂、内膜肥厚化、血管腔拡大などの病理学的所見が存在する。このような背景から、我々は HtrA1 遺伝子欠損マウス(HtrA1-KO マウス)を作成し、疾患モデルへの応用を検討することを計画した。本研究にて、HtrA1-KO マウスは高齢期において軟膜血管平滑筋細胞の変性と、脳実質毛細血管におけるペリサイト被覆率の低下、さらに軟膜血管、毛細血管の拡張性変化を示すことが明らかとなった。本症の原因遺伝子である HtrA1 は TGF  $\beta$  ファミリーシグナルを抑制することから、病態機序の背景には TGF  $\beta$  シグナルの亢進が推定されている。そこで我々は、HtrA1-KO マウスに対して、TGF  $\beta$  シグナル阻害剤の長期投与を行い、本モデルマウスの脳血管変性所見の抑制効果の検討を行った。16-24 ヶ月齢において、本薬剤は HtrA1-KO マウスの血管平滑筋細胞の委縮を有意に抑制した。また、毛細血管におけるペリサイト被覆率の低下、さらに、軟膜血管、毛細血管の拡張所見も有意に抑制した。さらに、アストロサイトと内皮細胞が HtrA1 を発現する細胞であることを突き止めた。このことから HtrA1 喪失による分解抑制効果の解除による TGF  $\beta$  ファミリー分子の増加は、アストロサイトにおいて起こっていると考えた。そこで、我々はこの仮説を検証する目的で、アストロサイト特異的に TGF  $\beta$  1 を過剰発現するトランスジェニックマウス (TGF  $\beta$  1 Tg マウス)が HtrA1-KO マウスと同様の脳小血管病病態を呈するかどうかの解析を実施した。その結果、本マウスの脳軟膜血管における血管平滑筋細胞は HtrA1-KO マウスに類似した萎縮所見を示すことが明らかとなった。また、TGF  $\beta$  1 Tg マウスの軟膜血管では、HtrA1-KO マウスでは軽微であった、血管中膜からの平滑筋細胞の消失が、HtrA1-KO マウスよりも高度に起こっていることが明らかとなった。

### 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)

血管性認知症の中核病型の SVD に焦点を絞り、そのモデル動物を用いて酸化ストレスとオートファジー誘導の連関について解析し、将来の治療法開発を試みた。慢性脳低灌流モデルマウスを用い、乏突起膠細胞・白質の選択的脆弱性と神経細胞の虚血耐性機構を解析

した。特にオートファジーに着目し、そのマーカーである LC3 (Microtubule-associated protein light chain 3) の発現をモデルマウスにおいて観察した。慢性低灌流を背景とする血管性認知症であるビンズワンガー病の剖検脳では、大脳皮質第 5 層のニューロン細胞体の LC3 の発現が一貫して上昇しており、対照脳や AD 脳ではほとんど発現が見られなかった。ビンズワンガー病では白質障害が主体で、皮質のニューロンの障害はむしろ軽微であることが知られていることから、血管性認知症では、オートファジーが何らかの保護機構に関わっている可能性を推測させる。モデル動物におけるオートファジーのマーカー (LC3) の発現の検討において、皮質ニューロンの障害がほとんど見られない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も LC3 の発現が顕著に増加していた。そこで、オートファジーの阻害実験による神経細胞の頑強性の検証を行った。5 分間の全脳虚血による虚血プレコンディショニング 3 時間、6 時間後の酸化ストレスレベルを調べた。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。また、ラジカルスカベンジャーedaravone を前投与するとオートファジーは抑制され、行動実験により認知機能障害が抑制された。

#### 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)

血管性認知症の主要な原因である脳梗塞、脳虚血に関して、モデル動物を用いた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た。虚血モデルラット脳のプロテオーム解析から、バイオマーカー候補となる幾つかの蛋白質をリストアップした。さらに、血管性認知症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わり解析の準備中である。また、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で検討したところ、虚血導入動物の白質病変内の血管で Rho kinase の一つである ROCK-1 の発現量の増加を認めた。さらに ROCK-1 を活性化する RhoA の発現上昇も認めた。Rho/Rho kinase の発現増加による血管収縮機構が慢性虚血下での微小循環障害の原因として関与していることが示された。Rho kinase 阻害薬(Fasudil)がくも膜下出血後の血管攣縮に対する治療薬として臨床応用されており、現在、血管性認知症モデル動物への Rho kinase 阻害薬(Fasudil)の投与し、有効性の病理学的検討を行った。

平成 25 年度について

1) 認知機能健常群及び血管性認知症群の各血清を用いて、質量分析によるプロテオーム解析によって、各症例におけるタンパク質のリストが得られた。これらをもとに、認知機能健常群、血管性認知症群において違いがないか検討を行い、皮質下病変マーカーの網羅的探索を行っている。

2) アミロイド血管症 (CAA) では脳葉型微小出血 (MBs)、皮質微小梗塞が随伴し、これ

らの所見が CAA やの画像診断マーカーとなりうることが明らかとなった。また、ラクナ梗塞や白質病変などの高血圧性脳症血管病変を認める例であっても、脳葉型 MBs、皮質微小出血から CAA が疑われる場合は、全般的認知機能、前頭葉機能が有意に低下していた。以上から、高血圧性脳症血管病変の程度に相応しない認知機能低下を認める症例では、CAA の合併に注意し、脳血流 SPECT、海馬萎縮など他のバイオマーカーを検討することが必要である。

3) 脳内 Htra1 発現細胞の解析によって、アストロサイトが HTRA1 を発現することが明らかとなった。血管平滑筋細胞の解析から、TGF $\beta$ 1 Tg マウスは Htra1-KO マウスと同様に加齢依存的に血管平滑筋細胞の血管壁占有率の低下、血管平滑筋細胞の縮小化などの血管平滑筋細胞の変性を示すことが明らかとなった。また、脳毛細血管周皮細胞の解析から、毛細血管を取り巻く周皮細胞の被覆率が TGF $\beta$ 1 Tg マウスでは同齢の野生型マウスと比して有意な低下を示していた。

4) 両側総頸動脈狭窄による慢性低灌流侵襲後 3 日目に LC3 の発現が亢進することが明らかとなった。そこで、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こと、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) Rho kinase 阻害薬を投与した血管性認知症モデル動物においては、vehicle 投与群と比較して、脳梁の神経線維脱落が抑制され、Rho kinase 阻害が慢性脳虚血による大脳白質病変に対して保護効果を持つ事が明らかとなったが、Rho kinase 阻害薬投与群では、死亡率が高く、投与量や安全性について更なる検討が必要と考えられた。

#### D. 考察と結論

1) 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。皮質下病変の質的バイオマーカーが明らかになれば、早期診断や予防的介入を行うことで、高齢者の認知能や ADL 低下の抑制が期待できる。新たな危険因子が発見できれば、これをタンパクレベルで確認し、さらに新たな患者サンプルでその臨床的意義を確認したい。

2) 皮質下血管性認知症では緩徐進行性の経過が多く、アミロイド PET による検討では 3 分の 1 に AD が合併することが知られている。従って、本研究では通常の診断技術の範囲



内で、純粋型の皮質下血管性認知症を診断可能とする診断基準の策定を目指した。AD では CAA が必発するため、その画像・神経心理所見を明らかにすることで、混合型症例をある程度抽出することが可能である。脳葉型 MBs、皮質微小梗塞はいずれも CAA に随伴することが多く、その画像診断マーカーとなりうる。また、ラクナ梗塞や白質病変など高血圧性脳症血管病変の多発する症例であっても、これら画像診断マーカーの有所見例では、全般的認知機能、前頭葉機能の低下が特に顕著であった。従って、高血圧性脳症血管病変の程度に相応しない認知機能の低下例では、神経画像で CAA の合併に留意し、脳血流 SPECT などを追加検討する必要がある。残念ながら、今回の検討では皮質下血管性認知症と混合型認知症を峻別するバイオマーカーは見いだせていないが、CAA の画像所見のみならず AD を支持する海馬萎縮や脳血流パターンを追加することで特異性の向上が期待される。また、白質病変の定量解析を加えることで、純粋型の皮質下血管性認知症の診断特異性を向上させ、今後の診療基準の策定につなげる予定である。

3) Htra1-KO マウスは、血管平滑筋細胞、毛細血管の周皮細胞いずれの細胞においても変性を示した。Htra1 は、脳内アストロサイトで発現が観察されることから、Htra1 プロテアーゼの喪失が原因で、アストロサイト由来因子のシグナル制御に異常が生じていると考えられる。TGF $\beta$  ファミリーは Htra1 プロテアーゼの基質であり、TGF $\beta$  ファミリーの分解は細胞内で起こるという知見から、Htra1 プロテアーゼ活性を遺伝子変異によって喪失する CARASIL では、アストロサイトが分泌する TGF $\beta$  ファミリーの制御異常が強く疑われる。実際に今回の解析によって、TGF $\beta$ 1-Tg も高齢期において Htra1-KO と同様の血管変性所見を示すことが明らかとなり、CARASIL 病態には TGF $\beta$  ファミリーのシグナル亢進が強く関与しているものと思われる。今後、実際に Htra1-KO マウスの脳脊髄液中の TGF $\beta$  ファミリー分子を定量することにより、生理条件下での Htra1 機能喪失による TGF $\beta$  ファミリー分子への影響を検討する計画である。

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。猪原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。ヒトへの応用の前に、ヒヒのモデルを用いて、Edaravone の適切な投与量や投与間隔を探索することで、ヒトでの安全性や有効性を予想する基盤データを得ることができると期待される。これらのモデル動物を用いて、オートファジーのような細胞内に生理的に備わった機構の制御法を見出し、脳梗塞リスクの高い患者に応用することが可能となれば、脳梗塞患者・介護する家族にとって福音となるばかりでなく、医療経済にも大きく貢献することになる。この新しい知見を発展させ、脳梗塞・血管性認知症の画期的治療法の開発を目指したい。

5) 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、Rho kinase 阻害薬の SVD に対する治療法としての可能性が示された。

#### E. 健康危険情報

なし

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

平成23年度

- 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) 櫻井 孝. インクレチンの $\beta$ 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
- 7) 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>
- 8) 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
- 9) 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
- 10) 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リーゼをきたした高齢者の 1 例. 老年医学 49 : 585-588, 2011

- 11) 櫻井 孝. 高齢者栄養ケアー糖尿病. 臨床栄養 118 : 588-594, 2011
- 12) 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
- 13) 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
- 14) 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
- 15) 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
- 16) 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
- 17) 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
- 18) 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
- 19) 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
- 20) 櫻井 孝. 生活習慣病の治療薬と認知症. 老年医学 49 : 1172-1178, 2011
- 21) 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
- 22) Ihara M, Tomimoto H. Lessons from a mouse model characterizing features of vascular cognitive impairment with white matter changes. J Aging Res. 978761, 2011
- 23) Tomimoto H. Subcortical vascular dementia. Neurosci Res. 71: 193-199, 2011
- 24) 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.
- 25) 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
- 26) 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
- 27) 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>
- 28) 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

- 29) 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
- 30) 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
- 31) 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
- 32) 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)
- 33) Matsumura K, Ono M, Hayashi S, Kimura H, Okamoto Y, Ihara M, Takahashi R, Mori H, Saji H. Phenylidiazanyl benzothiazole derivatives as probes for in vivo imaging of neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease brains. *Med Chem Comm.* 2: 596–600, 2011
- 34) 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
- 35) 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
- 36) 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
- 37) 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
- 38) 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

平成24年度

- 1) 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
- 2) 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
- 3) 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
- 4) 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
- 5) 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
- 6) 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
- 7) 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
- 8) 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
- 9) 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
- 10) Umegaki H, Iimiro 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
  - 11) Umegaki H, Iimiro 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
  - 12) 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
  - 13) 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(Suppl. 1): 127-133, 2012
  - 14) Wang X, Takata T, Bai X, Ou F, 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 (2012) 1-9
  - 15) Matsuzawa T, Takata T, Yokono K, Ueda H, Moriwaki K, Kamae I, Urakami K. 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*: 2012,124215, 2012
  - 16) 櫻井 孝 認知症の診断 *高崎医学* 62 : 61-67, 2012
  - 17) 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
  - 18) 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
  - 19) 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
  - 20) 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
  - 21) 櫻井 孝 糖尿病 *Cognition and Dementia* Vol.11 No.4 p86-87, 2012
  - 22) 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

- 23) 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
- 24) 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
- 25) 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
- 26) 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
- 27) 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
- 28) 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
- 29) 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
- 30) Otsuka Y, Yamauchi H, Sawamoto N, Iseki K, Tomimoto H, Fukuyama H.  
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
- 31) 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
- 32) 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.
- 33) Kalaria RN, Akinyemi R, Ihara M. Does vascular pathology contribute to Alzheimer changes? *J Neurol Sci*, 2012;322(1-2):141-147.
- 34) 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.
- 35) Ihara M, Okamoto Y, Takahashi R. Suitability of the Montreal cognitive assessment versus the mini-mental state examination in detecting vascular cognitive impairment. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 22(6):737-741, 2013.
- 36) 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.
- 37) 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.
- 38) 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.
- 39) Cui M, Ono M, Kimura H, Ueda M, Nakamoto Y, Togashi K, Okamoto Y, Ihara M, Takahashi R, Liu B, Saji H. Novel <sup>18</sup>F-labeled benzoxazole derivatives as potential positron emission tomography probes for imaging of cerebral  $\beta$ -amyloid plaques in Alzheimer's disease. *J Med Chem* 2012 Nov 8;55(21):9136-45.
- 40) 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* 2012; 33(5):1011.e11-23.
- 41) 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.
- 42) Matsumura K, Ono M, Kimura H, Ueda M, Nakamoto Y, Togashi K, Okamoto Y, Ihara M, Takahashi R, Saji H. 18F-labeled Phenylidiazanyl Benzothiazole for in vivo Imaging of Neurofibrillary Tangles in Alzheimer's Disease Brains. *ACS Med Chem Lett* 2012;3(1):58-62
- 43) 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.
- 44) 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
- 45) 脇田英明, 伊井裕一郎, 冨本秀和. Microbleeds 分子脳血管病 11(2): 80-83, 2012
- 46) 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

平成 25 年度

- 1) Yamamoto Y, Craggs LJL, 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.*, 72, 416-431, 2013
- 2) 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 $\beta$ 43 is the earliest depositing A $\beta$  species in APP transgenic mouse brain and is converted to A $\beta$ 41 by two active domains of ACE. *Am. J. Pathol.*, 182, 2322-2331, 2013
- 3) 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.*, 33,



- 1886-1900, 2013
- 4) Kawai Y, Miura R, Tujimoto M, Sakurai T, Yamaoka A, Takeda A, Arahata Y, Washimi Y, Kachi T, Toba K: Neuropsychological differentiation of Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies in a memory clinic. *Psychogeriatrics*, 13(3), 157-163, 2013
  - 5) Matsui Y, Fujita R, Harada A, Sakurai T, Nemoto T, Noda N, Toba K: A New grip-strength measuring device for detailed evaluation of muscle contraction Among the elderly. *Journal of Frailty & Aging*, In press
  - 6) Ogama N, Sakurai T, Shimizu A, Toba K: Regional white matter lesions predict falls in patients with amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Journal of the American Medical Directors Association*, 15(1):36-41, 2014
  - 7) 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
  - 8) 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
  - 9) 櫻井 孝: 認知症とは? *Medical Technology* 41(3),p256-258,2013
  - 10) 櫻井 孝: 老年症候群の原因解明と治療戦略 *Medical View Point* 34(5),p2-3,2013
  - 11) 清家 理、櫻井 孝、鳥羽研二: 診療と一体化した認知症患者および家族への早期支援介入の意義ー国立長寿医療研究センターもの忘れセンター 「もの忘れ教室」の取り組みー日本精神科病院協会雑誌 印刷中
  - 12) 櫻井 孝: 認知機能障害 日本臨床「高齢者の糖尿病 -病態・管理法の再新知見-」 71(11),2013
  - 13) 櫻井 孝:メタボリックシンドローム 日本老年医学会雑誌 Vol.50,No.2,p182-186,2013
  - 14) 町田綾子、鳥羽研二、櫻井 孝、鷺見幸彦: 手段的日常生活動作を用いた軽度認知症スクリーニング項目の検討 日本老年医学会雑誌 Vol.50,No.2,p266-267,2013
  - 15) 櫻井 孝: 認知症に合併する身体疾患の包括的対応 日本認知症学会誌 Vol.27,No.2,p225-236
  - 16) 櫻井 孝: どうする?!糖尿病患者の CommonDisease 対応 認知症 糖尿病診療マイスター 印刷中
  - 17) 櫻井 孝: 高齢者糖尿病の予後増悪因子とその予防・管理 認知機能障害 日本臨床 71(11),p1960-1964
  - 18) 鳥羽研二、櫻井 孝: 認知症患者への疾患教育 日本精神科病院協会 印刷中
  - 19) 櫻井 孝: 生活習慣病としての認知症 *Medical View Point* 34(9),p4-5,2013
  - 20) 櫻井 孝: 認知症周辺症状の客観的評価 日本医事新報 印刷中
  - 21) 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
  - 22) 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
- 23) 櫻井 孝: 認知機能と脳萎縮 高血圧診療のすべて 診断と治療社 印刷中
- 24) 櫻井 孝: 高齢期における生活習慣病と老年症候群の考え方 長寿科学研究業績集 「高齢期における生活習慣病」 編集責任者：柳澤信夫 p.177-190,
- 25) 櫻井 孝: 「治療」別冊 「認知症でお困りですか？—かかりつけ医のギモンにお答えします—」 編集：川畑信也 南山堂 p 221-225, 2013
- 26) 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*. 2013; 23(1): 28-32.
- 27) Tomimoto H, Wakita H. Animal models of vascular dementia: translational potential at the present time and in 2050. *Future Neurology* 2014; 9: 163-172
- 28) Niwa A, Matsuo K, Shindo A, Yata K, Shiraishi T, Tomimoto H. Clinical and neuropathological findings in a patient with familial Alzheimer disease showing a mutation in the PSEN1 gene. *Neuropathology*. 2013; 33(2): 199-203
- 29) 冨本秀和：血管性認知症とグリア細胞。 *Medical Science Digest*39 (5) : 219-222, 2013
- 30) Ihara M, Nishino M, Taguchi A, Yamamoto Y, Hattori Y, Saito S, Takahashi Y, Tsuji M, Kasahara Y, Takata Y, Okada M. Cilostazol add-on therapy in patients with mild dementia receiving donepezil: a retrospective study. *PloS ONE* 2014;9(2):e89516.
- 31) Tsuji M, Taguchi A, Ohshima M, Kasahara Y, Sato Y, Tsuda H, Otani K, Yamahara K, Ihara M, Harada-Shiba M, Ikeda T, Matsuyama T. Effects of intravenous administration of umbilical cord blood CD34+ cells in a mouse model of neonatal stroke. *Neuroscience* 2014;263:148-158.
- 32) Kalaria RN, Ihara M. Vascular and neurodegenerative pathways—will they meet? *Nat Rev Neurol* 2013;9(9):487-488.
- 33) Ono M, Cheng Y, Kimura H, Watanabe H, Matsumura K, Yoshimura M, Iikuni S, Okamoto Y, Ihara M, Takahashi R, Saji H. Development of Novel 123I-Labeled Pyridyl Benzofuran Derivatives for SPECT Imaging of  $\beta$ -Amyloid Plaques in Alzheimer's Disease. *PLoS ONE* 2013;8(9):e74104.
- 34) Craggs LJ, Yamamoto Y, Ihara M, Fenwick R, Slade JY, Oakley A, Roeber S, Duering M, Kretschmar H, Kalaria RN. White matter pathology and disconnection in the frontal lobe in CADASIL. *Neuropath Appl Neurobiol*, 40(5):591-602, 2014
- 35) Ihara M, Taguchi A, Maki T, Washida K, Tomimoto H. A mouse model of chronic cerebral hypoperfusion characterizing features of cognitive impairment. *Methods Mol Biol* 2014;1135:95-102.
- 36) 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  $\beta$ -Amyloid Plaques. *ACS Med Chem*

- Lett, 4(7):596-600, 2013
- 37) 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* 2013;13(3):164-169.
  - 38) Kasahara Y, Ihara M, Taguchi A. Experimental and clinical challenge for neuroregeneration following stroke. *Front Neurol Neurosci* 2013;32:69-75.
  - 39) Kasahara Y, Ihara M, Nakagomi T, Momota Y, Stern DM, Matsuyama T, Taguchi A. A highly reproducible model of cerebral ischemia/reperfusion with extended survival in CB-17 mice. *Neurosci Res* 2013;76(3):163-168.
  - 40) 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; 22(7):e146-151.
  - 41) 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* 2013;10(6):642-53.
  - 42) 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* 2013;21(11):3356-3362
  - 43) 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.
  - 44) 猪原匡史. 注目される脳小血管病による認知症. *Dementia Japan* 2014;28(1); 57-67.
  - 45) 猪原匡史. 認知症における血管病の重要性. *脳循環代謝* 2013 ; 24(2) : 83-88.
  - 46) 猪原匡史. 認知症の診断と治療を目指した小血管病の管理. *Brain and Nerve* 2013;65(7), 801-809
  - 47) Mizutani K, Sonoda S, Wakita H, Katoh Y, Shimpo K. Functional recovery and alterations in the expression and localization of protein kinase C following voluntary exercise in rat with cerebral infarction. *Neurological Sciences* 2014; 35: 53-59
  - 48) Kataoka S, Wakita H. Susceptibility-weighted imaging effectively reveals small cavernomas. *Internal Medicine* 2013; 52: 2687-2688
  - 49) 脇田英明 皮質下血管性認知症 日本薬理学雑誌 2013; 141: 352-353

## 2. 学会発表

平成23年度

- 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-EDIT study). 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. 3<sup>rd</sup> 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

平成 24 年度

- 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 A $\beta$ 43 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 Ilsong 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 -J-EDIT から得られたもの- 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 : 心一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—新型握力計での測定—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) 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) 冨本秀和: 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) 冨本秀和: 無症候性白質病変. 第21回日本脳ドック学会、2012年
- 30) 冨本秀和; 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 50<sup>th</sup>  
 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. 3<sup>rd</sup> 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： $^{11}\text{C}$ -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

平成 25 年度

- 1) Watanabe, A. Vascular cognitive impairment (VCI) and gene. 第 54 回日本神経学会学術大会, 2013 年 6 月, 東京
- 2) Hiramoto M, Udagawa H, Watanabe A, Kawaguchi M, Nishimura W, Nammo T, Yasuda K. : Type 2 Diabetes-Associated SNPs within *KCNQ1* Gene Modulate the Affinity of the Locus for DNA-Binding Factors. , 73rd Scientific Sessions American Diabetes Association, Chicago, IL, June 21-25, 2013
- 3) 渡邊 淳, 國本正子, 高橋慶吉.  
変異型 Notch3 ノックインマウスを用いた CADASIL の病態解析  
第 32 回日本認知症学会学術集会, 2013 年 11 月, 松本
- 4) 櫻井 孝: 第 110 回日本内科学会総会・講演会 (平成 25 年 4 月 12 日～14 日 東京) 内科医への認知症診療アドバイス企画 1 (一般コース)「目からウロコ 明日からできる認知症診療」企画 2 (アドバンスコース)「認知症診療の真髄を極める」
- 5) 櫻井 孝: 認知症を合併した糖尿病診療の問題点 第 56 回日本糖尿病学会年次学術集会総会 (平成 25 年 5 月 16 日～18 日 熊本) シンポジウム 11「超高齢社会における糖尿病診療の問題点」
- 6) 櫻井 孝, 清家 理, 住垣千恵子, 武田章敬, 遠藤英俊, 鳥羽研二: 認知症を有する人と家族に対する早期教育的介入の必要性 —認知症疾患医療センターにおける「もの忘れ教室」アクションリサーチからの考察— 第14回日本認知症ケア学会 (平成25年6月1日～2日 福岡)
- 7) 清家 理, 住垣千恵子, 武田章敬, 櫻井 孝, 遠藤英俊, 鳥羽研二: 認知症介護当事者に対する「介護者支援人材育成プログラム」の効果測定研究 —内発的動機づけに主眼を置いた「家族教室アドバンスコース」からの考察— 第14回日本認知症ケア学会 (平成25年6月1日～2日 福岡)
- 8) 住垣千恵子, 清家 理, 遠藤英俊, 櫻井 孝, 鳥羽研二: 診療と一体化した患者・家族

- 支援プログラムの検討 第14回日本認知症ケア学会 (平成25年6月1日～2日 福岡)
- 9) 杉浦彩子、櫻井 孝、住垣千恵子、内田育恵、中島 務、鳥羽研二: 認知症高齢者に対する耳垢除去介入の効果 第55回日本老年医学会 (平成25年6月4日～6日 大阪)
  - 10) 櫻井 孝、鳥羽研二: アルツハイマー型認知症における大脳白質病変・脳萎縮の局在と身体疾患との関連 第55回日本老年医学会 (平成25年6月4日～6日 大阪)
  - 11) 町田綾子、鳥羽研二、櫻井 孝、鷺見幸彦: IADL を用いた軽度認知症スクリーニング項目の検討 第55回日本老年医学会 (平成25年6月4日～6日 大阪)
  - 12) 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: 高齢者身体機能測定用に開発中の新型握力計を用いた瞬発力に関する詳細な指標—女性患者における年齢群間の初期比較解析 第55回日本老年医学会 (平成25年6月4日～6日 大阪)
  - 13) 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: 高齢者の握力における瞬発力指標の低下についての検討 第55回日本老年医学会 (平成25年6月4日～6日 大阪)
  - 14) 櫻井 孝、鳥羽研二: アルツハイマー型認知症における大脳白質病変・脳萎縮の局在と身体疾患との関連 第55回日本老年医学会 (平成25年6月4日～6日 大阪)
  - 15) 住垣千恵子、森山千晴、富田雄一郎、杉浦彩子、清家理、櫻井 孝、鳥羽研二: もの忘れ外来における高齢患者の耳垢蓄積の実態調査 日本老年看護学会第18回学術集会 (平成25年6月4日～6日 大阪)
  - 16) Matsui Y, Fujita R, Harada A, Sakurai T, Nemoto T, Noda N, Toba K: A new grip-strength measuring device for detailed evaluation of muscle contraction. International conference: Muscle from human to cell (May 3-4,2013, Montreal)
  - 17) Sakurai T: Perspective of Center for Comprehensive Care and Research on Memory Disorders NCGG Seminar (June 21,2013)
  - 18) Sakurai T: Regional white matter lesions predict falls in patients with aMCI and Alzheimer disease. The 20<sup>th</sup> IAGG World Congress of Gerontology and Geriatrics (June 23-27, Seoul, Korea)
  - 19) 櫻井 孝: 認知症の包括的管理と糖尿病治療 第3回日本認知症予防学会 (平成25年9月27日～29日 新潟)
  - 20) 伊藤米美、松井佐知子、稲波悦子、櫻井 孝、千古吉孝、高田寛子、藤原みゆき: 認知症早期ケアに繋がる地域での啓発の在り方とは?-出前検診におけるアンケートまとめからの検討- 第3回日本認知症予防学会 (平成25年9月27日～29日 新潟)
  - 21) 櫻井 孝: 老年症候群からみた脳小血管病 シンポジウム 7「脳小血管病と血管性認知症; その予防と治療戦略」第32回日本認知症学会 (平成25年11月8日～10日 松本)
  - 22) 新畑 豊、鷺見幸彦、武田章敬、山岡朗子、堀部賢太郎、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—2 第32回日本認知症学会（平成25年11月8日～10日 松本）
- 23) 文堂昌彦、加藤隆司、中村昭範、澤戸稚保美、岩田香織、中坪大輔、新畑 豊、櫻井 孝、伊藤健吾:  $\beta$ アミロイドが蓄積した特発性正常圧水頭症とアルツハイマー病の比較 第32回日本認知症学会（平成25年11月8日～10日 松本）
- 24) 中村昭範、加藤隆司、山岸未沙子、岩田香織、文堂昌彦、服部英幸、櫻井 孝、新畑 豊、伊藤健吾、MULNIAD study group: Alzheimer 病に伴う大脳皮質興奮性の変化：脳磁図による検討 第32回日本認知症学会（平成25年11月8日～10日 松本）
- 25) 大釜典子、櫻井 孝、鳥羽研二: アルツハイマー病認知症における BPSD と大脳皮質下病変・脳萎縮との関連 第32回日本認知症学会（平成25年11月8日～10日 松本）
- 26) 清家 理、住垣千恵子、武田章敬、遠藤英俊、櫻井 孝、Becker Carl、鳥羽研二: 認知症患者および家族への多職種による早期教育的支援の効果 第32回日本認知症学会（平成25年11月8日～10日 松本）
- 27) 添田美季、溝神文博、木ノ下智康、市野貴信、伊藤一弘、櫻井 孝、鳥羽研二: もの忘れセンターにおける薬剤師外来の取り組み 第32回日本認知症学会（平成25年11月8日～10日 松本）
- 28) 冨本秀和; 血管性認知症とアルツハイマー病の共通病態と鑑別診断. 平成25年5月、第54回日本神経学会学術大会総会、東京（教育講演）
- 29) 冨本秀和; 白質病変の病態と臨床症候. 平成25年8月、第4回日本血管性認知症研究会、東京（シンポジウム）
- 30) 冨本秀和; 脳小血管病. 平成25年11月、第32回日本認知症学会学術集会 松本（シンポジウム）
- 31) Masafumi Ihara. Lessons from rodent models characterizing features of vascular cognitive impairment. Minisymposium (Animal models of VCI). Vas-Cog2013 (Toronto, Canada) Jun 26, 2013
- 32) Masafumi Ihara. Generating rodent models of chronic cerebral hypoperfusion and investigating the pathogenesis of vascular cognitive impairment. Plenary session (Special session on animal models of VCI). Vas-Cog2013 (Toronto, Canada) Jun 26, 2013
- 33) Masafumi Ihara. Bench to bedside: using mouse models to identify new treatment approaches for Alzheimer's disease. Invited lecture: 19th Southampton Neuroscience Group (SoNG) Meeting (Southampton, UK), Sep 19, 2013
- 34) Masafumi Ihara. Symposium S (4) -1. Vascular Dementia and Its Associated Conditions-Vascular Cognitive Impairment (VCI). Cerebral amyloid angiopathy and cognitive impairment. 第54回日本神経学会学術大会（東京）. 2013年6月1日
- 35) Masafumi Ihara. S2-5-2 中枢神経疾患治療に対するトランスレーショナルリサーチの現状とその課題. Novel mechanism and therapy to treat patient with dementia. Neuro2013（京都）. 2013年6月21日

- 36) 猪原匡史. 「血管病としての認知症」 Vas-Cog Japan (東京). 2013年8月10日
- 37) 猪原匡史. シロスタゾールによる血管依存性 $\beta$ アミロイドクリアランスの促進. 脳循環代謝学会 (札幌). 2013年11月2日
- 38) 猪原匡史. 「認知症の発症にかかわる脳血管の機能」. 脳心血管抗加齢研究会2013 (大阪). 2013年12月15日
- 39) 猪原匡史. シンポジウム5「血管性認知障害」血管性認知障害の病態—モデル動物を用いて明らかとなった知見—. 第39回日本脳卒中学会総会 (大阪). 2014年3月15日

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許取得

平成23年度

なし

平成24年度

##### 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

平成25年度

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし