

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 24 日現在

機関番号：84404

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23390233

研究課題名(和文)血管再生療法による脳アミロイド血管症の能動的制御とアルツハイマー病治療法の開発

研究課題名(英文)Regenerative therapy for Alzheimer's disease and cerebral amyloid angiopathy

研究代表者

猪原 匡史 (IHARA, Masafumi)

独立行政法人国立循環器病研究センター・病院・医長

研究者番号：00372590

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,000,000円、(間接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：脳にはリンパ管が存在しないため、動脈拍動が駆動力となり、アミロイド(A β)などの老廃物の排泄を助けている。よって、動脈硬化により動脈拍動が低下すると、A β が蓄積する病気であるアルツハイマー病は悪化する。したがって、血管病の予防はアルツハイマー病を含む認知症の予防となる。

本研究では、ヒトのアルツハイマー病の脳ではA β が蓄積することにより小さな脳梗塞が多数生じ、アルツハイマー病のモデル動物で動脈の拍動を低下させるとA β が蓄積することを見出した。血管に作用する薬剤を投与するとそのような蓄積が減少し認知機能が改善し、認知症の初期の患者に薬剤を投与する臨床試験を開始する基礎データが得られた。

研究成果の概要(英文)：Dementia will become one of the most important health problems worldwide. The discouraging results of the immunotherapy clinical trials for Alzheimer's disease have shifted scientific attention from the mechanism underlying beta amyloid (A β) synthesis toward clearance. Arterial pulsations may be the motive force for the drainage of interstitial fluid and solutes. As arteries stiffen with age or with other co-morbid factors, the amplitude of pulsations is reduced, perivascular drainage of A β becomes less efficient, and insoluble A β is deposited in the drainage pathways. Therefore, therapeutic strategies that enhance the patency of this perivascular drainage pathway with vasoactive drugs may facilitate A β removal and help prevent cognitive decline in the elderly. Based on this emerging paradigm, we will start a clinical trial to determine whether such a hemodynamic strategy is effective to halt cognitive decline as a preemptive medicine.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学 神経内科学

キーワード：アルツハイマー病 アミロイド血管症 アミロイド シロスタゾール 臨床試験 医師主導治験 微小梗塞 モデルマウス

1. 研究開始当初の背景

超高齢化社会を目前として、高コレステロール血症、糖尿病、高血圧、肥満など、動脈硬化を促進する生活習慣病に関連して生じる脳梗塞や血管性認知症が社会問題化し、医療経済を圧迫している。アルツハイマー病の発症にも、生活習慣病が密接に関わることが判明し (de la Torre JC. Stroke 2002)、神経変性疾患における血管性危険因子の意義が注目されている。Hachinski らは「老年期の認知症にはアルツハイマー病だけではなく、糖尿病や高血圧、肥満、脳卒中といった血管リスクなど多因子を考慮して治療にあたるべき」とする dynamic polygon 仮説を提唱した (Fotuhi M, et al. Nat Rev Neurol 2009)。この仮説の裏付けともいえるべき報告もなされており、Matthews らは、456 例の連続剖検脳の解析から認知症への病理変化の寄与危険度を算出した結果、小血管病と多発性血管病理の寄与危険度は 12%と 9%であり、老人斑の 8%、神経原線維変化の 11%に匹敵すると報告した (Matthews FE, et al. PLoS Med 2009)。わずかに数個の脳梗塞がアルツハイマー病の顕性化率を 20 倍に高めたという Nun 研究の成果を考え合わせれば、血管性危険因子に対する治療介入が、認知症の発症を劇的に低下させる可能性を示唆する (Snowdon DA, et al. JAMA 1997)。

アルツハイマー病は、難溶性のアミロイド (アミロイド ; A) が大脳皮質に蓄積する「老人斑」と神経細胞内にリン酸化タウが蓄積する「神経原線維変化」によって病理学的に特徴づけられる。一方、A が血管壁に沈着する「脳アミロイド血管症」は、アルツハイマー病では必発で、かつ加齢に伴う動脈硬化と相まって認知機能障害を悪化させる病理変化であるが (Thal DR, et al. J Neuropathol Exp Neurol 2003)、未だ認知度が十分ではない。神経変性疾患では、神経細胞死の細胞内機構に注目が集まり、細胞の生存・活動の源を供給する脈管系に対する注目度が低いのもその一因であろう。しかし、人体最大の臓器である「血管」系を抜きに老化を語ることはできない。そこで本研究は、アルツハイマー病を、「血管の老化」という観点から捉え直すべく立案された。

2. 研究の目的

申請者らは、脳血管の老化によって起こる、脳循環障害・エネルギー不全を再現するモデルマウスを世界に先駆けて確立し、BCAS (bilateral carotid artery stenosis)モデルと命名した (Stroke 2004, 2006, 2007, 2010a/b/c)。本モデルは、両側総頸動脈に微小コイルを装着することで作成でき、英国 Edinburgh 大学 (McCulloch 教授)、英国 Newcastle 大学 (Kalaria 教授) との国際共同研究成果として結実し (Neurobiol Aging

2010, Stroke 2010)、慢性脳低灌流の病態解析に欠かせないモデル動物となった。アルツハイマー病モデルマウスへの慢性脳低灌流侵襲は、細胞外可溶性画分における A の重合と海馬の神経細胞死を促進し (Brain Res 2009)、認知・学習機能を相乗的に悪化させた (Plos One 2011)。

以上より、アルツハイマー病の分子機序は血管病変を抜きに考えることはできない。その治療を考える上でさらに重要な事実として、昨今欧米を中心に臨床試験が行われているアルツハイマー病のワクチン療法において、老人斑が消失した部位で、却ってアミロイド血管症が悪化したこと、動脈硬化の強い患者に脳炎が生じる可能性があること (Patton RL, et al. Am J Pathol 2006) が挙げられる。この原因の一つは、ワクチン療法にて可溶化された A が動脈硬化を背景に十分クリアランスを受けないことにある

(Neuroreport 2007)。A のクリアランスは血管拍動に依存し、動脈硬化や低灌流により血管拍動が低下すると A が蓄積するという事実が報告されている (Weller 経路) (Weller RO, et al. Acta Neuropathol 2009)。アルツハイマー病の脳アミロイド血管症近傍には必ずと言ってよいほど皮質微小梗塞があり (Neuroreport 2009)、皮質微小梗塞は灌流圧が低下しやすい血管分水嶺領域に偏在している (Suter OC, et al. Stroke 2002) ことから、「動脈硬化に伴う脳灌流圧低下がアミロイド血管症と相乗作用して、A 蓄積に拍車をかける」という悪循環機序が想定される。本研究では、ヒト剖検脳とモデル動物を用いて、上述した悪循環機序を分子病理学的に検証することを目的とする。

3. 研究の方法

(1) ヒト剖検脳を用いた脳アミロイド血管症の病態研究

脳アミロイド血管症を伴う種々の剖検脳に対して、詳細な臨床病理学的検討を行い、脳アミロイド血管症や皮質微小梗塞の存在が如何に認知機能障害に寄与しているかを評価する。

アミロイド (A) 染色：認知症を呈した患者脳の大脳皮質切片を用いてアミロイド染色 (抗 A 40 抗体) と Congo red 染色を行い、脳アミロイド血管症の程度を定量評価する。

皮質微小梗塞の定量：HE 染色、GFAP (星状膠細胞) 染色、MHC-II (ミクログリア) 染色により、皮質微小梗塞の局在、個数、総面積を評価する。神経病理所見の観察：認知症に寄与しうる脳アミロイド血管症以外の病理所見 (A 42 陽性老人斑、リン

酸化タウ (AT8) 陽性神経原線維変化,) を検討する。
相関関係の統計解析: 脳アミロイド血管症の重症度と皮質微小梗塞との相関関係を統計解析する。

(2) 脳アミロイド血管症による認知症発現機序の研究

脳アミロイド血管症や微小梗塞の出現機序, さらには認知症の発現機序を探索する。脳アミロイド血管症形成を特徴とするヒト変異型アミロイド前駆体タンパク質過剰発現マウス (Tg-SwDI マウス) に対して, 申請者らが独自に開発した脳低灌流負荷 (両側総頸動脈に微小コイルを装着する BCAS 手術) を加える。2ヶ月間の脳低灌流負荷を加えた Tg-SwDI マウスと偽手術を行った Tg-SwDI マウスの2群を用いて, 以下の指標が生体内でどのように変化するかを比較・検討する。

アミロイド血管リアルタイムイメージング: Tg-SwDI マウスに A に高い親和性を有するマーカー BSB(1-Bromo-2,5-bis(3-carboxy-4-hydroxystyryl)benzene) を静脈注射し, 血管壁に蓄積した A を生体内で可視化すると同時に, 蛍光物質 FITC-dextran を静脈注射し可視化した血管の拍動性を実体蛍光顕微鏡 (Leica M205FA) にてリアルタイムに評価する。さらには二酸化炭素吸入下と非吸入下, あるいはパパペリンやアセチルコリンを cranial window から局所投与した際の血管径の違いを群間比較することで血管拡張能を評価する。

生化学的評価: ELISA による RIPA 可溶性・不溶性 A の定量評価とフィルターアッセイ (細孔 200 nm) による径 200 nm 以上の A フィブリル (小線維) の定量評価

行動学的評価: Y 迷路, バーンズ迷路, 8 方向放射状迷路による認知機能評価

脳血流評価: リアルタイム2次元レーザー血流計 (Omegazone) による脳表血流の定量評価

組織学的評価(1): 免疫染色・Congo red 染色による脳アミロイド血管症の定量評価

組織学的評価(2): HE 染色, GFAP 染色, MHC-III 染色による大脳皮質・海馬の微小梗塞の検索

A クリアランス解析: 2010年9月にザルツブルクで開催された国際神経病理学会において, 申請者は Weller 教授 (英国サザンプトン大学) と意見交換を行い, 本プロジェクトへの参画承諾を得た。Weller

教授の研究室で確立されている以下の A クリアランス解析の手法を用いる。具体的には, 可溶性蛍光 HiLyteA 40 (100 μM) 0.5 μl を 32G ミクロピペットで2分間かけて定位脳手術的に大脳皮質あるいは線条体へ投与し, 5分後に脳を取出し固定, perivascular drainage が障害されている指標として, 血管周囲の蛍光 A の蓄積を観察する。半切脳は Weller 教授の研究室へ送り電子顕微鏡による解析を並行して行う。

以上の検討により, Weller 経路を検証し, アミロイド蓄積機序を明らかにする。

(3) 脳アミロイド血管症の治療法開発研究 (アルツハイマー病新規治療法の開発)

血管新生を誘導することで, A のクリアランスと脳虚血を改善させ, 認知症を治療できる可能性を検証する。血管作動性物質としてシロスタゾールに着目している。Tg-SwDI マウスにシロスタゾールを投与し, 上記(2)に加えて以下の項目を対照群の Tg-SwDI マウスと比較評価する。

動脈/血管新生の評価: ラテックス灌流法 (パパペリン投与により血管平滑筋を最大限弛緩させ, 脳血管をラテックス+墨汁にて黒色に描出) や上記 FITC-dextran を用いたリアルタイムイメージング, さらには PECAM 抗体を用いた免疫染色法にて動脈新生・血管新生を評価する。また, BrdU (0.5 mg/Kg 体重) 腹腔内注射1日後の血管壁への BrdU 取り込みを細胞増殖能の指標とする。骨髄単核球細胞の脳内生着率の評価: GFP 陽性細胞の生着率の評価を行う。分化した細胞種の特異性を各種マーカー (たとえば, 乏突起膠細胞であれば GSTpi) に対する抗体を用いて行う。

抗酸化作用・抗アポトーシス作用の評価: 骨髄単核球細胞から産生される液性因子や AM には多面的作用として抗酸化作用や抗アポトーシス作用が知られ, 8-OHdG (酸化ストレスマーカー) と TUNEL 染色法 (アポトーシス検出法) を用いて, 血管新生以外の作用点を検討する。

(4) 4. ヒヒ血管性認知症モデルの確立と応用

ヒヒを用いた研究は申請者が主導し, 原則としてその解析を我が国で行うが, アヌビス

ヒヒを含む霊長類が高価で日本で入手困難であることから、モデル作成の手術はケニア Institute of Primate Research (IPR) で行う。

平成 22 年 9 月にケニアで開催された Annual Neurosciences Conference (ヨーロッパ神経科学会と世界神経学会によるアフリカ科学振興のための共催学会) に、申請者は血管性認知症のモデル動物に関する講演のため招待された。その際、IPR の M.N. Ndung'u 獣医師とともに数年前から行っている研究を進展させ、3 動脈結紮手術 (両側内頸動脈 + 左椎骨動脈) によりアヌビスヒヒ血管性認知症モデルを確立しつつある。3 動脈結紮手術では 50% 程度までの脳血流低下と 90% 以上の生存率が得られ、長期的な慢性脳低灌流による大脳白質病変が再現されることが判明した。3 動脈結紮術後 28 日目には、海馬歯状回に AT8 陽性のリン酸化タウが蓄積した顆粒細胞が観察され、海馬 CA3 領域には、APP が陽性で主樹状突起がらせん状の異常な構造を示す変性錐体細胞が観察された。アヌビスヒヒは 3 動脈結紮後に興奮、注意力欠損など認知症に特徴的に見られる変動性の初期症状が観察され、症候学的にも血管性認知症を再現しえた。アヌビスヒヒの脳には加齢性にリン酸化タウ蛋白質の蓄積が見られ、脳血管構築がヒトに近似することから

(Schultz C et al. Neurobiol Aging 2000), 老齡ヒヒ (25 歳以降) の脳は、ヒトの加齢脳に近似しているとも言える。摘出した脳を固定後、我が国に持ち帰り、組織学的な解析により、本モデル脳の血管性認知症モデルとしての妥当性をさらに検証する。HE 染色や髄鞘染色などの通常染色により脳萎縮、皮質・白質障害を定量評価すると同時に、MRI を用いた画像解析 ex vivo analysis を行う。その後、本霊長類モデルを用いて、A クリアランス実験を行い、マウスとの異同について検証する。マウスでは有効であった A ワクチン療法がヒトではあまり有効ではなかった分子メカニズムが検証できよう。さらにアドレノメデュリン投与や骨髄移植療法を行い、A のクリアランスがどのように影響を受けるのか、3 動脈結紮ヒヒあるいは老齡ヒヒを用いた研究を行う。

以上、分子・組織・個体レベルの多角的アプローチを用いて脳アミロイド血管症と認知症の関連性について検証し、アルツハイマー病の新規治療法の創出を目指す。

4. 研究成果

(1) ヒト剖検脳を用いた研究

アルツハイマー病 (AD) 患者では脳表血管にアミロイド (A) が沈着するアミロイド血管症 (CAA) がほぼ必発する。さらに A 沈着血管の近傍に、皮質微小梗塞 (CMI) が散在し、分水嶺に多いことから、CMI の形成に CAA と脳低灌流が協働的に作用するとい

う仮説をたてて検証した。連続 275 ヒト剖検脳のうち CAA31 症例を抽出した。年齢、疾患 (AD か非 AD)、脳底部動脈硬化、CAA、老人斑、神経原線維変化、および白質病変の程度を評価し、CMI 密度 (数/cm²) との相関について解析した。

ヒト剖検脳の CMI 密度は CAA の重症度に相関して増加した。CMI 密度は AD 群と非 AD 群で有意差がなかった。多変量解析では 7 つの変数のうち、CAA 重症度のみが唯一、CMI 密度と有意な相関を示した。CMI の形成は、背景疾患として AD の有無ではなく CAA の有無に関連していた。A 沈着により血管壁が弾性を失い硬化して、CMI に至る機序が推定された。CAA は高齢者の認知症への寄与危険度が高いことがすでに報告されており、附随して起こる CMI が重要な背景病理である可能性がある (Acta Neuropathol 2012)。

(2) Tg-SwDI マウス (CAA モデルマウス) への慢性脳低灌流の影響

CAA モデルマウス (Tg-SwDI) の両側総頸動脈を微小コイルで狭窄させることで慢性脳低灌流を加えた。脳低灌流侵襲後の Tg-SwDI において、偽手術群ではみられない CMI が再現でき、血管壁への A 沈着がより早期に観察された。12 週間の脳低灌流後、Tg-SwDI では脳血流が術前と比較し 26% 低下していたが、野生型マウスでは 15% にとどまっていた (Acta Neuropathol 2012)。

(3) 脳アミロイド血管症の治療法開発研究

Tg-SwDI マウスに対して抗血栓薬としてアスピリンまたはホスホジエステラーゼ III (PDE3) 阻害薬シロスタゾールを投与したところ、アスピリンでは明らかな効果が観察されなかったものの、シロスタゾール投与では A の血管壁を中心とする脳内沈着が有意に軽減し認知機能が改善した。シロスタゾールは血管壁に沿った A の排泄を促進することが明らかとなり、シロスタゾールが「脳内リンパ系」とも言われる血管周囲ドレナージ経路の促進効果を有すると推測された (Maki T et al. Ann Clin Transl Neurol 2014)。

(4) ヒヒ血管性認知症モデルの確立と応用

3 動脈結紮で低灌流を再現できた。3 動脈結紮後にはまず血管の虚脱 (collapse) による内腔狭小化が見られ、血液脳関門の破綻 (1 日~7 日) が示唆された。その後ミクログリアの活性化 (3 日目がピークおそらくは細胞傷害性機転)、白質の粗鬆化 (7 日目以降) を経て、28 日後にはアストロサイトの活性化が見られた。アストロサイトは浮腫性変化を軽減する組織の修復機転の一つと想定される。

組織解析により、術後 1 ヶ月以内に大脳白質病変を誘導できることが判明し、皮質下血管性認知症の非人類霊長類モデルとして有用である

と考えられた。MRI や行動解析を追加して、モデル動物としての妥当性を今後検証していく。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 26 件)

(国際誌)

Maki T, Okamoto Y, Carare R, Hase Y, Hattori Y, Hawkes C, Saito S, Yamamoto Y, Terasaki Y, Ishibashi-Ueda, H, Taguchi A, Takahashi R, Miyakawa T, Kalaria R, Lo E, Arai K, Ihara M.: “Phosphodiesterase III inhibitor promotes drainage of cerebrovascular β -amyloid.” *Ann Clin Transl Neurol*;in press, 査読有

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*;in press, 査読有
DOI:10.1111/nan.12073.

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*;9(2):e89516(2014), 査読有
DOI:10.1371/journal.pone.0089516.

Kalaria RN, Ihara M.: “Vascular and neurodegenerative pathways—will they meet?” *Nat Rev Neurol*;9(9):487-488(2013), 査読有
DOI:10.1038/nrneurol.2013.164.

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*;1135:95-102(2014), 査読有
DOI:10.1007/978-1-4939-0320-7_8.

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*;13(3):164-169(2013), 査読有
DOI:10.1111/psyg.12021.

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*;22(7):e146-151(2013), 査読有
DOI:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2012.10.007.

Akinyemi R, Mukaetova-Ladinska E, Attens J, Ihara M, Kalaria RN.: “Vascular Risk Factors and Neurodegeneration in Ageing related Dementias:Alzheimer’s Disease and Vascular Dementia.” *Curr Alzheimer Res*;10(6):642-53(2013), 査読有
DOI:10.2174/15672050113109990037.

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*;22(6):737-41(2013), 査読有
DOI:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2012.01.001.

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*;33(5):1012.e25-35(2012), 査読有
DOI:10.1016/j.neurobiolaging.2011.10.033.

Okamoto Y, Yamamoto T, Kalaria RN, Senzaki H, Maki T, Hase Y, Kitamura A, Washida K, Yamada M, Ito H, Tomimoto H, Takahashi R, Ihara M.: “Cerebral hypoperfusion induces microinfarcts in cerebral amyloid angiopathy.” *Acta Neuropathol*;123(3):381-394(2012), 査読有
DOI:10.1007/s00401-011-0925-9

Ihara M, Tomimoto H.: “Lessons from a mouse model characterizing features of vascular cognitive impairment with white matter changes.” *J Aging Res*;2011: 978761(2011), 査読有
DOI:10.4061/2011/978761.

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), 査読有
DOI:10.1016/j.neulet.2011.05.036.

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), 査読有
DOI:10.1097/WNR.0b013e32834757e4.

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 metabolism in APP overexpressing mice." *PLoS ONE*;6(1):e16567(2011), 査読有
DOI:10.1371/journal.pone.0016567.

(国内誌)

猪原 匡史. "高血糖とアルツハイマー病. 医学のあゆみ" (印刷中), 査読有

猪原 匡史. "注目される脳小血管病による認知症." *Dementia Japan*;28(1); 57-67(2014), 査読有

猪原 匡史. "認知症における血管病の重要性." *脳循環代謝*; 24(2): 83-88(2013), 査読有

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*;65(7), 801-809(2013), 査読有

[学会発表](計9件)

Ihara M. "Bench to bedside: using mouse models to identify new treatment approaches for Alzheimer's disease." Invited lecture: 19th Southampton Neuroscience Group (SoNG) Meeting. (20130919). Southampton, UK

Ihara M. "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. (20130626). Toronto, Canada

Ihara M. "Lessons from rodent models characterizing features of vascular cognitive impairment." Minisymposium (Animal models of VCI). Vas-Cog2013. (20130626). Toronto, Canada

Ihara M. "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. (20130621). 京都

Ihara M. "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. (20130601). 東京

[図書](計2件)

猪原匡史, 富本秀和. 慢性脳低灌流モデル. 北徹, 堀内久徳, 柳田素子, 猪原匡史, 富本秀和, 並河徹編「モデル動物利用マニュアル. 疾患モデルの作製と利用-循環器疾患」(株)エル・アイ・シー. P415-421 (全486ページ).

[産業財産権]

出願状況(計4件)

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

6. 研究組織

(1) 研究代表者

猪原 匡史 (IHARA Masafumi)
独立行政法人国立循環器病研究センター・病院・医長
研究者番号: 00372590

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

富本 秀和 (TOMIMOTO Hidekazu)
三重大学大学院医学系研究科・神経感覚医学講座 神経病態内科学・教授
研究者番号: 80324648