

したが、左ACA/MCA境界領域のT2高輝度、T1低輝度域は2.5ヶ月の時点でも残存した。2.5ヶ月の時点で脳萎縮を認めたが、#9と比較すると軽度であった。T2\*低輝度の微小病変は、初回手術後10日から1ヶ月まで左ACA/MCA境界領域に認めたが、1.5ヶ月の時点では消失した。

#12-15ではE-selectinワクチンの投与を行ったが、2頭が1回目のビーズ投与後脳梗塞で、1頭が腎機能障害で死亡した。生存した#14では明らかな梗塞巣の縮小を認めなかった。

## 考察

本研究では一側2250（計4500）のマイクロビーズ投与群（n=3）において、恒常的に広汎かつ高度な微小梗塞、微小出血が境界領域を中心に脳皮質、穿通枝領域などに観察され、慢性期に脳萎縮を認めた。病理・行動評価の結果と併せて判断する必要があるものの、頭部MRIの結果は血管性認知症のモデルとしての可能性を示すものであった。

一般的に、境界領域梗塞は、1) ACA、MCA、PCAの境界領域に生じるcortical watershed (CWS) infarcts; 2) MCAの深部穿通枝と浅在性穿通枝（髄質動脈）の間またはMCAとACAの浅在性穿通枝の間に生じるinternal watershed (IWS) infarctsの二つに分類される。その発症機序として血行動態性のみならず、主に病理組織の検討から塞栓性機序が関与することが指摘されている。

本研究では、50 $\mu$ mのマイクロビーズ投与により、ACA/MCA境界領域、半卵円中心、放

線冠などCWS領域、IWS領域ともに梗塞を認めた。霊長類において塞栓性機序による境界領域梗塞を直接証明した報告はなく、この点においても意義深いと考える。

## 研究発表

### 論文発表

1. Fujita Y, Lin Jin-Xi, Takahashi R, Tomimoto H. Cilostazol alleviates cerebral small vessel changes and white matter lesions in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Brain Research*, Brain Res 1203: 170-176, 2008
2. Okamoto Y, Ihara M, Fujita Y, Ito H, Takahashi R, Tomimoto H. Cortical microinfarcts in Alzheimer's disease and subcortical vascular dementia. *Neuroreport*. 20: 990-996, 2009
3. Kubo K, Nakao S, Jomura S, Sakamoto S, Miyamoto E, Xu Y, Tomimoto H, Inada T, Shingu K. Edaravone, a free radical scavenger, mitigates both gray and white matter damages after global cerebral ischemia in rats. *Brain Res*. 1279: 139-46, 2009
4. Kitaguchi H, Tomimoto H, Ihara M, S hibata M, Uemura K, Kaloria RN, Kihara T, Asada-Utsugi M, Kinoshita A, Takahashi R. Chronic cerebral hypoperfusion accelerates amyloid deposition in APPSwInd transgenic mice. *Brain Res*, 1294: 202-210, 2009
5. Okamoto Y, Ihara M, Tomimoto H. Silent ischemic infarcts are associated with hemorrhage burden in cerebral amyloid angiopathy. *Neurology*, 74: 93, 2010
6. Nishio K, Ihara M, Yamasaki N, Kala

ria RN, Makia T, Fujita Y, Ito H, Oishi N, Fukuyama H, Miyakawa T, Takahashi R, Tomimoto H. A mouse model characterizing features of vascular dementia with hippocampal atrophy. Stroke, in press

学会発表

なし

知的所有権の取得状況

特許取得：なし

実用新案登録：なし

その他：なし

**研究協力者**

眞木崇州（京都大学脳統御医学系脳病態生理学講座 大学院生）

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
田平 武	脳神経障害の基礎的背景	浦上克哉編集、大内尉義監修	老年医学の基礎と臨床II	ワールドブランニング	東京	2009	75-78
田平 武	アルツハイマー病に克つ			朝日新書	東京	2009	

誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Tabira T.	Decorated plaques in Alzheimer's disease.	<b>Ann Neurology</b>	65(1)	4-6	2009
Ma L, Ohyagi Y, Miyoshi K, Sakae N, Motomura K, Taniwaki T, Furuya H, Takeda K, Tabira T, Kira J.	Increase in p53 Protein Levels by Presenilin 1 Gene Mutations and its Inhibition by Secretase Inhibitors.	<b>J Alzheimers Dis</b>	16(3)	565-75	2009
Miyoshi K, Ohyagi Y, Sakae N, Motomura K, Ma L, Taniwaki T, Furuya H, Tabira T, Kira J.	Enhancement of activation of caspases by presenilin 1 gene mutations and its inhibition by secretase inhibitors.	<b>J Alzheimers Dis</b>	16(3)	551-64	2009
Okamoto Y, Ihara M, Fujita Y, Ito H, Takahashi R, Tomimoto H.	Cortical microinfarcts in Alzheimer's disease and subcortical vascular dementia.	<b>Neuroreport</b>	20	990-996	2009
Kubo K, Nakao S, Jomura S, Sakamoto S, Miyamoto E, Xu Y, Tomimoto H, Inada T, Shingu K.	Edaravone, a free radical scavenger, mitigates both gray and white matter damages after global cerebral ischemia in rats.	<b>Brain Res.</b>	1279	139-146	2009
Kitaguchi H, Tomimoto H, Ihara M, Shibata M, Uemura K, Kalaria RN, Kihara T.	Chronic cerebral hypoperfusion accelerates amyloid deposition in APPSwInd transgenic mice.	<b>Brain Res</b>	1294	202-210	2009

Sakurai F, <u>Nakamura S</u> , Akitomo K, Shibata H, Terao K, Kawabata K, <u>Hayakawa T</u> , <u>Mizuguchi H</u> , <u>Tomimoto H</u> .	Adenovirus serotype 35 vector-mediated transduction following direct administration into organs of nonhuman primates.	<b>Gene Ther</b>	16 (2)	297-302	2009
<u>Tabira T.</u>	Immunization therapy for Alzheimer disease: A comprehensive review of active immunization strategies.	<b>Tohoku J Exp Med</b>	220(2)	95-106	2010
Hara H, Kataoka S, Anan M, Ueda A, Mutoh T, <u>Tabira T.</u>	The therapeutic effects of herbal medicine, Juzen-taiho-to on the reduction of A $\beta$ burden in a mouse model of Alzheimer's disease.	<b>J Alzheim Dis</b>			2010 (in press)
Okamoto Y, Ihara M, <u>Tomimoto H.</u>	Silent ischemic infarcts are associated with hemorrhage burden in cerebral amyloid angiopathy.	<b>Neurology</b>	74	93	2010
Nishio K, Ihara M, Yamasaki N, Kalaria RN, Makia T, Fujita Y, Ito H, Oishi N,	A mouse model characterizing features of vascular dementia with hippocampal atrophy.	<b>Stroke</b>			2010 (in press)
Ushitora M, Sakurai F, Yamaguchi T, <u>Nakamura S</u> , Kondoh M, Yagi K, Kawabata K, Mizuguchi H.	Prevention of hepatic ischemia-reperfusion injury by pre-administration of catalase-expressing adenovirus vectors.	<b>J Control Release</b>	142(3)	431-437	2010

