

下濱 俊 教授 (医学部神経内科学講座)



略歴

[学歴・職歴]

- 昭和 49 年 3 月 東京教育大学附属駒場高等学校 卒業
- 昭和 50 年 4 月 京都大学医学部医学科 入学
- 昭和 56 年 3 月 京都大学医学部医学科 卒業
- 4 月 京都大学医学部神経内科学教室 (亀山正邦教授) 入局
- 6 月 京都大学医学部附属病院神経内科 医員 (研修医)
- 昭和 57 年 7 月 東京都養育院附属病院 医員 (研修医)
- 昭和 58 年 4 月 京都大学大学院医学研究科博士課程 入学
- 昭和 62 年 3 月 京都大学大学院医学研究科博士課程 修了
- 4 月 米国カリフォルニア大学サンディエゴ校医学部神経科学部門
ポストドクトラルフェロー (c/o Fred H. Gage 教授、現ソーク研究所所長)
- 平成 元年 4 月 京都大学医学部附属病院神経内科 医員
- 平成 3 年 7 月 京都大学医学部附属病院神経内科 助手
- 平成 8 年 8 月 文部科学省学術国際局学術調査官 併任 (平成 10 年 7 月まで)
- 平成 12 年 12 月 京都大学大学院医学研究科脳病態生理学講座臨床神経学領域 講師
- 平成 13 年 12 月 京都大学大学院医学研究科脳病態生理学講座臨床神経学領域 助教授
- 平成 18 年 10 月 札幌医科大学医学部神経内科 教授
札幌医科大学附属病院神経内科 診療科長
- 平成 20 年 4 月 札幌医科大学医学部神経内科学講座 教授
- 平成 28 年 4 月 札幌医科大学学生部 部長 (令和 2 年 3 月まで)
- 令和 元年 7 月 京都薬科大学客員教授
- 令和 元年 12 月 慶應義塾大学医学部客員教授 (内科学)
- 令和 3 年 3 月 札幌医科大学医学部神経内科学講座 定年退職 (予定)

[資格・免許]

医師免許証取得（昭和 56 年）
医学博士の学位を授与（昭和 62 年）
日本内科学会認定内科医・指導医、日本神経学会認定神経内科専門医・指導医、
日本老年医学会認定老年病専門医・指導医、
日本認知症学会認定認知症専門医・指導医

[主な研究分野]

神経内科学、認知症、神経変性疾患

[所属学会・主な学会活動等]

日本神経学会（理事：平成 26 年～令和 2 年、副代表理事：平成 30 年～令和 2 年、
財務委員会委員長：平成 30 年 7 月～現在、施設認定委員会委員：平成 23 年～現在、
同委員長：平成 28 年～令和 2 年、医療安全委員会委員長：平成 28 年～令和 2 年、
専門医認定委員会副委員長：平成 26 年～現在、あり方委員会委員：平成 28 年～現在、
専門医制度検討委員会委員：平成 29 年～現在、神経内科専門医基本領域化推進対
策委員会委員：平成 30 年～現在、認知症セクションコアメンバー：平成 25 年～現在、
日本神経学会地方会北海道支部世話人：平成 18 年～現在、同支部長：令和元年 4
月～現在）、日本老年医学会（理事、倫理委員会委員長、専門医資格・施設認定小委
員会委員長、あり方委員会委員、財務委員会委員、日本老年医学会地方会北海道支
部長：平成 25 年 6 月～現在）、日本認知症学会（理事、用語委員会委員長）、日本
自律神経学会（理事、医学用語委員会委員長、編集委員会委員、学会賞選考委員会
委員）、日本内科学会（評議員：平成 18 年 10 月～現在）、日本神経治療学会評議員、
日本神経免疫学会評議員、日本脳科学会評議員、日本薬理学会評議員、日本神経化
学会評議員、日本神経感染症学会評議員、日本頭痛学会評議員、日本神経精神医学
会評議員、日本生化学会、日本分子生物学会、日本神経科学会、日本遺伝子診療研
究会、日本遺伝カウンセリング学会、日本老年精神医学会、日本脳卒中学会、
Society for Neuroscience, USA: Regular Member、American Neurological
Association : Corresponding Member、American Academy of Neurology :
Corresponding Fellow

[主な公職歴]

- ・京都府難病医療連絡協議会委員、京都府難病対策研究会構成員
- ・北海道指定難病審査会委員長（脳神経分野）、札幌市指定難病審査会委員、
北海道難病医療ネットワーク推進事業協力医、
北海道臨床開発機構利益相反審査委員会委員、北海道医学会評議員
- ・文部科学省学術国際局学術調査官、科学研究費委員会専門委員、
日本学術振興会特別研究員等審査会専門委員、国際事業委員会書面審査委員、
独立行政法人医薬品医療機器総合機構専門委員

[受賞歴]

平成 6 年 日本医師会医学研究助成受賞
平成 24 年 北海道医師会賞・北海道知事賞受賞
令和 2 年 伊藤太郎学術賞受賞

抄録

脳神経内科疾患の克服を目指して歩んだ歳月

下濱 俊

医学部神経内科学講座

私は、高校まで東京、大学から京都、そして教授就任後は札幌で学究生活を送ってきました。学生諸君の今後の生き方に少しでも参考になればと思います、私の脳神経内科疾患の克服を目指して歩んだ歳月をお話することにしたいと思います。

学生時代から脳科学に興味を抱いていた私は、亀山正邦教授の講義の明快さ、その際の颯爽としたお姿、また、外来ポリクリ時のてきぱきとした診察に魅了されて迷うことなく神経内科に入局しました。珍しい症例を受持った時には、先生は必ず論文として報告するようにとおっしゃいました。論文を書かせることによって常に新しい重要なことはないかという学問的視点で症例を診るものの大切さを教えて下さったのだと思います。その後の私の指導指針となっています。亀山教授のご指導の下に学位を取得したいと思い、昭和58年4月に神経内科大学院に入学しました。先生から「今後は痴呆（認知症）が大きな問題だよ」とのお言葉もあり、大学院ではアルツハイマー病を研究することにしました。アルツハイマー病における神経伝達物質受容体の研究を思う存分させていただきました。昭和62年の熊本での第27回日本神経学会総会で亀山教授が御司会をなされたシンポジウム「痴呆をめぐる最近の諸問題」で大学院3年目の私をシンポジストの一人として「老年痴呆とreceptors」の題で発表する機会を与えていただきました。松下正明先生、井原康夫先生など当時の著名な認知症研究者と並んで発表させていただいたことがその後の私の歩みの始まりであったように感じています。

大学院修了後、希望する米国カリフォルニア大学サンディエゴ校神経科学部門のGage教授（現在、米国Salk研究所所長）の研究室に行くことができました。神経変性疾患に対する再生医学の先駆けの研究に携わることができました。また、齋藤綱雄教授とアルツハイマー病の分子生物学的研究にも参加することができました。大学にはアルツハイマー病センターがあり、アルツハイマー病の世界的権威である臨床のKatzman教授、Thal教授、神経病理のTerry教授もいて、大変勉強になりました。Gage教授のご理解を得て臨床教授の外来見学もさせていただき、米国の神経内科臨床を体験することができました。研究を通じ

て留学中にWhitehouse教授ら多くの研究者と知り合いになり、帰国後の研究の進展につなげることができました。

留学から帰国後は米国での生活が長かった木村 淳教授のご理解により教室内で独立して自由に研究できる環境基盤を創ることができました。診療医の身分で神経化学研究室の責任者となり、その時から研究成果をあげ、科学研究費補助金などグラントを獲得し、更に研究を発展させるということが始まりました。幸い、多くの大学院生と楽しく仕事をすることができました。皆、礼儀正しく、人柄も良く、研究熱心でした。

平成18年10月1日付けで札幌医科大学医学部神経内科教授に就任しました。私が担当することになった神経内科教室は、開設10年目という若い診療科でした。教員数は教授を含めて4名で、各教室員の臨床能力は高く、また、チームワークは良いけれども教室員は少なく、研究面でも臨床研究が主体で余り基礎研究を行っていない状況でした。そのため新たな教室創りからの出発でした。視野の広い、協調性と独自性に富む、実力のある神経内科医を数多く育てることを最大の目標としました。そして、診療・研究の対象を神経難病のみでなく、北海道の神経内科がほとんど関与していなかった認知症疾患や脳卒中へ拡げることにしました。研究を発展させるために教室を診療科から講座へすることが重要と考え、そのために尽力し、平成20年4月1日より「神経内科学講座」へ昇格することができました。神経内科医を目指す研修医も次第に増えてきました。教室の教員数も現在9名までに増えました。病床数も着任時の24床から31床へと増床となり、稼働率も90～100%と大学病院全体でも上位の診療科となりました。大学院入学者も着実に増え、留学経験者も生まれ、臨床とともに研究にも興味を抱く教室員が育つようになりました。学会活動にも力を注ぐことが可能になってきました。日本神経学会理事、日本老年医学会理事、日本認知症学会理事、日本自律神経学会理事および多くの学会の評議員になり、日本の学術研究の発展に尽力しました。平成30年10月12日から14日まで第37回日本認知症学会学術集会を会長として開催しました。テーマは「認知症学の展望～超高齢社会の現状と課題～」と決めまし

た。このテーマに沿い、また、参加される多職種の方に勉強になるようにプレナリーセッションおよび学術教育講演の演題・演者・座長のほとんどを自身で決め、また、皆で考えるシンポジウムの企画を考えました。このように準備も整いつつあった時の9月6日に胆振東部地震が発生しました。予期しない出来事がおきましたが、3,300名もの方に参加していただくことができました。記憶に残る学会を主催できて大変嬉しく思っております。大会運営に尽力してくれた教室員に感謝申し上げます。

札幌医科大学は、「進取の精神と自由闊達な気風」「医学・医療の考究と地域医療への貢献」を建学の精神として掲げ、最先端の医療と北海道の地域医療を担って

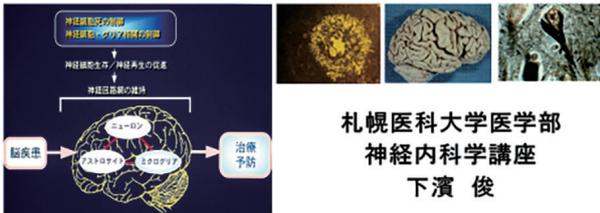
いる大学です。臨床医が基礎的な研究に多くの時間を割くことは非常に困難な状況ですが、科学者の眼で疾患を見、検討し、治療法を考えてゆくことが極めて重要です。建学の精神を忘れずに札幌医科大学および神経内科学講座が益々発展されることを心より祈願いたします。

これまで多くの方々に支えられ「脳神経内科疾患の克服」を目指して歩んで参りました。お世話になりました皆様に厚く御礼申し上げたいと存じます。最後に、私の志しを理解し、40年以上にわたる大学での活動を精神的にも経済的にも支援してくれた両親と家族に感謝の意を表して私の最終講義とさせていただきます。

講義内容

令和2年度最終講義

2021年3月12日(金) 臨牀教育研究棟1階 講堂

脳神経内科疾患の克服を
目指して歩んだ歳月

最終講義のタイトルは、「脳神経内科疾患の克服を目指して歩んだ歳月」としました。私は、1981年に京都大学医学部を卒業し、亀山正邦教授が主宰されていた神経内科教室に入局しました。大学病院で1年、東京都養育院附属病院（現在の東京都健康長寿医療センター）で1年の研修を行い、1983年に京都大学大学院医学研究科博士課程に入学しました。亀山教授がこれからは痴呆（認知症）の研究が極めて重要になってくるとの助言をいただき、また、東京都養育院附属病院で多くの剖検脳の脳切に立ち会っていたので、認知症疾患である「アルツハイマー病」をテーマに研究することにしました。

アルツハイマー病



Auguste D

Alzheimer 博士が、嫉妬妄想や記憶障害から認知症をきたして死亡した55歳の女性を1906年に症例報告し、剖検脳で脳萎縮、老人斑、神経原線維変化の病理像を発表した。



Dr. Alois Alzheimer

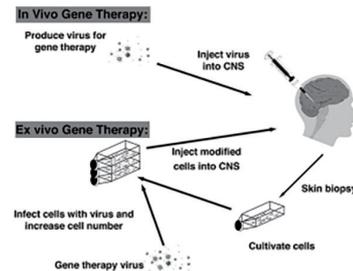


アルツハイマー病は、Alois Alzheimer 博士が、1906年に嫉妬妄想や記憶障害から認知症をきたして死亡した55歳の女性、Auguste Dの症例をドイツ精神医学会で報告したことに始まります。そのときに脳組織に脳萎縮、老人斑、神経原線維変化の病理像を認めることをすでに示しております。

1970年代後半から1980年代前半にかけて、アルツハイマー病の剖検脳を用いた生化学的研究から、アセチルコリン系の障害が認知機能低下と密接に関連しているとのコリン仮説が誕生していた時期でした。これまでの生化学的研究は神経伝達物質の変動を解析する研究が主体であったので、「アルツハイマー病における神経伝達物質受容体に関する研究」をテーマに研究を行いました。神経内科教室で収集した剖検脳を用いて、実質的には京都大学医学部薬理学教室で研究を施行し、その成果を論文として発表しました。特に、ニコチン性受容体のダウンレギュレーションが認知機能の低下と相関することは、世界の研究者において検証された先駆的な研究成果となりました。アルツハイマー病におけるニコチン性受容体の病態的意義と新たな予防・治療法開発に関する研究は、その後においても大きな研究テーマとなりました。

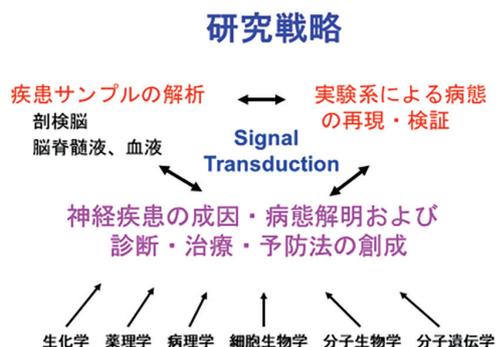
研究テーマ

神経疾患に対するGene Therapy



医学博士を取得後、異国の地での留学を希望しました。今と違いインターネットの無い時代であり、図書館の文献内容から留学先を検討し、手紙でポストドクトラルフェローとして受入可能であるかを問い合わせました。アルツハイマー病の研究を続けたいと思い、世界的に有名であったアルツハイマー病の臨床神経学者である Robert Katzman 教授と神経病理の大家である Robert Terry 教授がおられ、アルツハイマー病センターを持つ米国カリフォルニア大学サンディエゴ校医学部神経科学部門に留学することができました。直接のボスは Fred Gage 教授（現在、米国ソーク研究所所長）で、脳内に遺伝子導入細胞を移植して、脳局所内での遺伝子発現産物による機能回復を図る研究に従事しました。具体的には、TH 遺伝子を導入した細胞をパーキンソン病モデルラットに移植して、その運動異常が回復することを確認しました。現在は、世界的に神経幹細胞を利用した傷害神経の再生とネットワークの再構築を目指す研究が盛んですが、遺伝子導入による神経難病の治療法の開発も継続して進められ

ています。その先駆的研究を施行していたことになり
ます。また、神経科学部門の京都大学出身の齋藤綱雄
教授とアルツハイマー病の発症機構における Protein
kinase C の役割などに関する研究にも従事しました。
これらの基礎研究と共に米国における脳神経内科診療
の実態およびアルツハイマー病センターで認知症診療
における医師、心理士、看護師、ケースワーカー等
によるチーム医療の大切さについても学ぶことができ、
充実した2年間の留学でした。



留学から帰国後は米国のアイオワ大学医学部神経内
科教授から京都大学医学部神経内科教授に就任された
木村 淳先生のもとで神経内科医員となり、臨床と共に
研究を継続しました。木村 淳教授の専門分野は臨床
電気生理学を基盤とした末梢・筋疾患でしたが、自由
にこれまでの研究を続けることを許可してくれました。
1990年に神経化学研究室の責任者であった中村
重信先生が広島大学医学部神経内科教授で異動された
ために、34歳の医員の立場で神経化学研究室の責任
者となりました。スライドに示した研究戦略を構築し、
治療に向けた研究を進めました。その後、助教、講師、
助教授と昇任しましたが、多くの若者に声をかけて大
学院生として研究室に入ってもらい、最終的に25名
に医学博士の称号を取得させることができました。また、
8名が学位取得後海外留学を経験しました。研究
テーマは神経変性疾患を対象としましたが、大学院生
にそれまでの臨床研修で興味をもった疾患研究を自由
に決めさせました。アルツハイマー病、パーキンソン
病、および筋萎縮性側索硬化症 (ALS) が研究対象と
なりました。

アルツハイマー病に関しては、アルツハイマー病脳
で出現する老人斑や神経原線維変化の分子生物学的研
究、家族性アルツハイマー病の原因遺伝子の発見、弧
発性アルツハイマー病の危険因子としてのアポリポ蛋
白 E-ε4 の同定などからアミロイドカスケード仮説
が提唱されるようになっていました。アルツハイマー
病に関する研究は、第一に剖検脳を用いた病理・病態
生化学的研究を進めました。細胞の恒常性に重要な情

報伝達分子をターゲットに解析し、アルツハイマー病
の病理像・病態との関連を明らかにしました。その過
程でニューロン変性過程への酸化ストレス、ミトコン
ドリア機能障害の関与を明らかにし、また、ニューロ
ン死へのアポトーシス機構の関与を示しました。また、
世界に先駆けて網羅的プロテオーム研究を進めました。
第2に、家族性アルツハイマー病原因遺伝子蛋白質
の機能解析研究を進めました。第3に、in vitro およ
び in vivo のアルツハイマー病モデルを作製・利用し、
神経保護治療の創生に向けた研究を進めました。私た
ちが提唱したニコチン性受容体を介する神経保護治療
は世界的にも認められるようになりました。第4に、
ニューロン・グリア相関の研究を進め、グリア制御に
よるニューロン死の抑制・神経保護治療の創生を目指
しました。また、発症因子としての遺伝因子、環境因
子の関与についても研究を進めました。その中のいく
つかを具体的に紹介することになります。

β誘発アポトーシスに対するニコチン性 アセチルコリン受容体を介する神経保護作用



アルツハイマー病のアミロイドカスケード仮説では、
βアミロイドの蓄積がニューロンの変性・脱落の原因
と考えられています。私たちは、このβアミロイド誘
発アポトーシスに対するニコチン性アセチルコリン受
容体を介する神経保護作用とその作用機序を明らか
にし、ニコチン性受容体を介する新たな神経保護治療
法の創成を提唱しました。

パーキンソン病に関しては、1) パーキンソン病に
おける選択的中脳ドーパミンニューロン死および封入
体形成機序の解明、2) ドーパミン代謝に関する研究、
3) パーキンソン病モデル作製による神経保護治療候
補物質の探索及びその作用機序の解明、4) パーキン
ソン病に対する再生医療研究を進めました。一方、点
眼薬を用いた瞳孔散大筋機能評価におけるパーキン
ソン病と他類似疾患の鑑別に関する臨床試験を行い、
「パーキンソン病診断キットおよびパーキンソン病診
断方法」で特許出願しました。

筋萎縮性側索硬化症 (ALS) に関しては、1) ALS
における選択的脊髄運動ニューロン死の発症機序の解
明、2) ALS モデル作製による神経保護治療候補物質

の探索およびその作用機序の解明、3) ALS に対する臨床的ヒト遺伝子解析研究などを進めました。例えば、estradiol、ニコチン、アセチルコリンエステラーゼ阻害薬の1つであるガラントミン、phosphodiesterase 5 inhibitorなどがin vitroのALSモデルで有効であることを明らかにしました。

京都大学在籍中は、研究室員とともに京都大学薬学部や京都薬科大学の教室とも連携して共同研究を行い、その教室の若い大学院生やスタッフの方たちの力も借りて研究を進めました。京都大学在籍中に科学研究費補助金の研究代表者として、基盤研究A 1件、基盤研究B 3件、基盤研究C 1件、萌芽研究 5件、重点領域研究 3件、特定領域研究A 3件、特定領域研究C 5件を獲得しました。研究分担者として、基盤研究A 2件、基盤研究B 1件、重点領域研究2件、特定領域研究A 1件、基盤研究C 5件を獲得しました。

2006年10月に初代松本博之名誉教授の後任として京都大学より札幌医科大学医科大学神経内科教授に着任しました。神経内科は、中枢神経（脳・脊髄）、末梢神経、神経筋接合部、骨格筋の器質的疾患に対して診断治療を行う診療科です。脳血管障害や神経感染症などの迅速な対応が必要な急性疾患から、多くが難病である神経変性疾患、他疾患に伴う神経障害の診断と治療など全身にわたる広範囲な知識や診療技術が要求される分野です。私が着任以降、神経難病に加え、認知症及び脳血管障害の臨床・研究の充実に力を入れるようにしました。一方、現在、治療法の限られた難治性疾患も多く、患者さんおよび家族のQOL向上には地域の福祉・保健医療との連携とともに新医療の創成が重要な診療科です。

神経内科学講座教室員心得

1 実力ある神経内科医に

- ・一人で診療できる神経内科医
- ・Research Mindを持つ神経内科医
- ・症例報告論文、研究論文を書ける神経内科医
- ・日本の神経内科学のリーダーとなる神経内科医

2 視野を広く

- ・札幌での研究会・講演会へ積極的に参加
- ・全国規模の学会へ参加・発表

3 協調性と独自性

- ・教室は組織であり、組織の発展には豊富な人材が大切
- ・教室の発展のためには教室員の協調性と独自性が重要

令和2年 4月 1日
札幌医科大学医学部
神経内科学講座・主任教授
下濱 俊

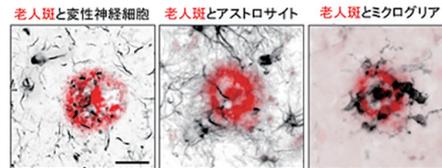
脳神経内科疾患の克服のためには、神経内科専門医の養成が重要です。北海道の人口は京都府の2倍以上ですが、神経内科専門医数は北海道のほうが少ないのが現状でした。専門医を増やし、広大な北海道の神経内科診療を充実させることが必須と考えました。日本神経学会認定専門医制度に準拠した専門医教育を行

い、最終的に神経内科専門医試験に合格することを目標としました。日本内科学会認定内科医試験に合格後、当科独自の研修目標を追加した専門医教育を実施しました。そのために、教室員には毎年4月1日にスライドに示した「神経内科学講座教室員心得」を配布して、自覚を促すようにしました。

研究は、臨床研究、臨床神経生理学的研究、分子神経科学的研究に大別されましたが、各人の自発性を重視し、多彩な専門領域の中から自分に合った研究テーマを選択するようにしました。脳卒中の臨床・研究に関しては、国内留学して勉強できる体制を整えました。すでに、脳卒中専門医や脳血管内治療専門医を輩出できています。

神経変性疾患の特徴と理想的治療

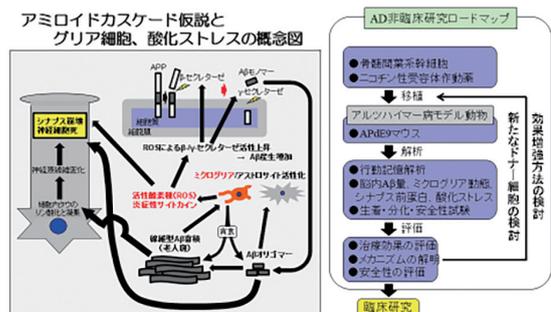
神経変性疾患の脳では、神経細胞の変性・脱落とともにアストロサイトやミクログリアの活性化や増殖といった多彩な応答が時間的にも空間的にも惹起されている。



神経変性疾患の理想的治療法は、障害を受け死に行く神経細胞を保護し、生き残った神経細胞を修復・再生すること、さらに細胞を補充・移植し、機能する神経回路網を再構築することである。

これから、札幌医科大学での具体的な研究成果をいくつか取り上げることにします。アルツハイマー病やパーキンソン病などの神経変性疾患の特徴は、神経細胞の変性・脱落とともに、アストロサイトやミクログリアの活性化や増殖といった多彩な応答が時間的にも空間的にも惹起されていることです。理想的治療法は、障害を受け死に行く神経細胞を保護し、生き残った神経細胞を修復・再生すること、さらに細胞を補充・移植し、機能する神経回路網を再構築することであると考え、研究を進めました。

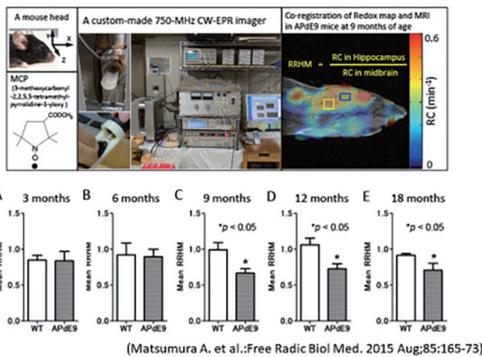
アルツハイマー病前臨床研究ロードマップ



これまでの研究成果から考えられるアルツハイマー病におけるアミロイドカスケード仮説とグリア細胞、

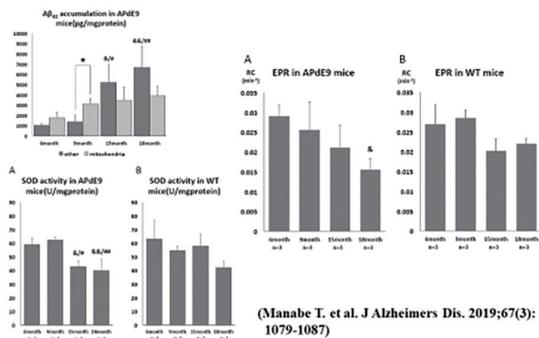
酸化ストレスの相関についての概念図を示します。これを踏まえ、アルツハイマー病の非臨床研究としてアルツハイマー病モデルマウスにニコチン性受容体作動薬を投与し、また、骨髄幹細胞を移植して、学習機能など治療効果の評価するとともに、グリア細胞や酸化ストレスの動態の変化について評価することで病態メカニズムの解明と新たな治療法の開発につなげられるような基礎的データを収集しました。以後、研究室員の具体的な研究成果を紹介することにします。

電子常磁性共鳴法を用いたアルツハイマー病モデル動物における脳内酸化ストレスの解析



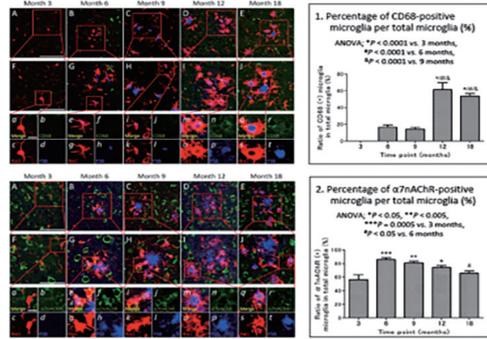
若年から高齢までのアルツハイマー病 (AD) モデルマウスに対しナイトロキシオキド化合物をイメージングプローブとして電子常磁性共鳴 (EPR: electron paramagnetic resonance) イメージング法を用いて脳内酸化ストレスを評価したところ、生後9ヶ月以降のADマウスにおいて脳内酸化ストレス亢進を示唆する結果が得られました。この結果はβアミロイド増加に伴うミクログリア活性化など、AD様病態進行に関連した反応と推察されました。

アルツハイマー病モデルマウスにおける電子常磁性共鳴法を用いたミトコンドリア酸化ストレスの評価



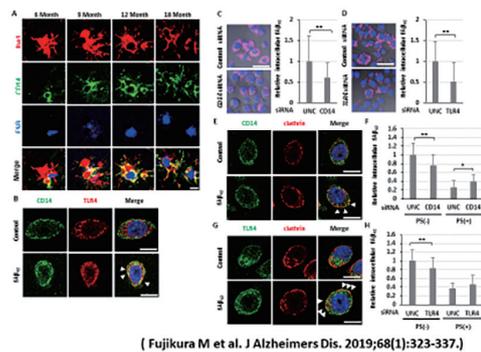
前述のようにADモデルマウス脳では脳内酸化ストレス状態が亢進していたのですが、その原因について探索しました。その結果、ADモデルマウス脳ではミトコンドリアにβアミロイドが集積し、酸化ストレス亢進の原因になっている可能性を明らかにしました。

アルツハイマー病モデルにおける神経免疫システムの解析と治療応用の検討



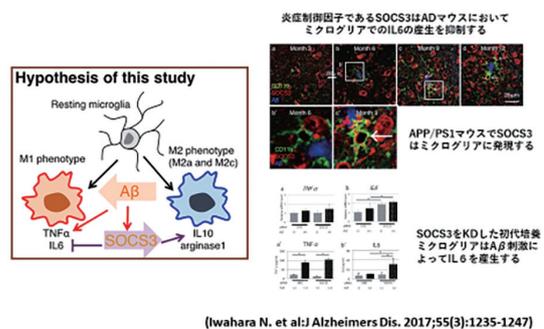
また、ADモデルマウス脳におけるミクログリアの病態を解析すると、6か月以降経時的にニコチン性受容体を発現しているミクログリアが減少し、12か月以降CD68陽性の細胞障害性のミクログリアの割合が増加していることが明らかになりました。

ミクログリアによる線維性Aβ42の取り込みはクラスリン介在性CD14とToll-like receptor 4により促進される



京都大学在籍中にすでにミクログリアのβアミロイド貪食作用について報告していましたが、CD14やTLR4がミクログリアによるβアミロイド貪食のみならず、クラスリン依存性のβアミロイド取り込みにも関与している可能性を報告しました。

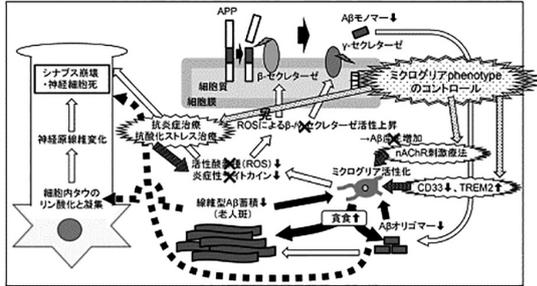
ミクログリアに対するSuppressor of Cytokine Signaling3の抗炎症効果と貪食能改善効果



また、ミクログリアはcytotoxicなサイトカインを産生するM1とcytoprotectiveなサイトカインを産生するM2に大別されますが、そのM1 ↔ M2の制御

機構にsuppressor of cytokine signaling 3 (SOCS3) が関与することを明らかにしました。

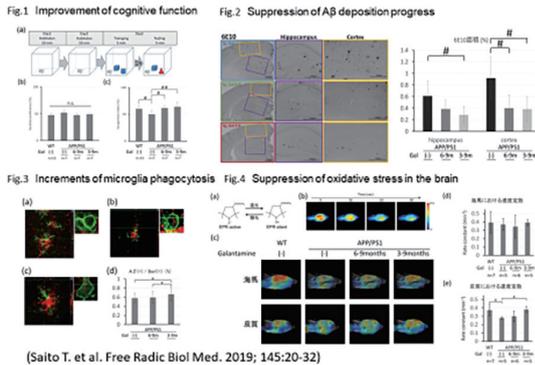
ミクログリアをターゲットとした治療法の開発



(松村寛寛, 下濱 俊: 神経治療 35:344-347, 2018)

これらの研究成果より、ミクログリアをターゲットとした治療法の開発について提唱しました。

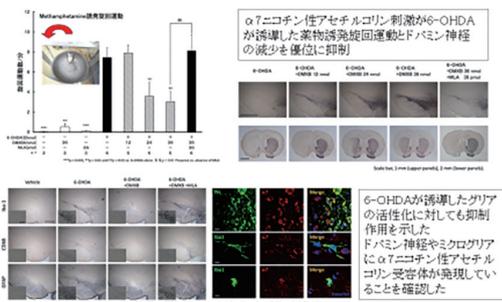
アルツハイマー病モデルマウスに対するガランタミンによる神経保護・抗炎症効果および早期治療介入の研究



(Saito T. et al. Free Radic Biol Med. 2019; 145:20-32)

AD 治療薬でニコチン性受容体に対する APL 作用を有するガランタミンの早期投与によって、認知機能改善やβアミロイド沈着の抑制だけでなく、ミクログリア活性の抑制や脳内酸化ストレスの抑制が認められることを示しました。

パーキンソン病におけるニコチン性アセチルコリン受容体刺激を介した神経保護作用



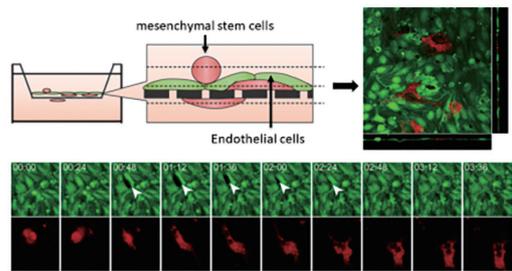
ドパミン神経毒である6-hydroxydopamine (6-OHDA) 誘導パーキンソン病モデルラットにおいてドパミン神経およびミクログリアに発現しているα7ニコチン性アセチルコリン受容体への刺激がMG活性化の抑制とともにドパミン神経保護作用を示した

一方、6-OHDA パーキンソン病モデルラットで選択的α7ニコチン性受容体作動薬 DMXBA が、運動異常の抑制、ドーパミン神経細胞保護作用及びグリアの活性化抑制作用を示しました。上記の効果は、α7

ニコチン性受容体選択的拮抗薬により抑制されたことより、α7ニコチン性受容体を介したものであることが示唆されました。パーキンソン病の新たな治療薬としてα7ニコチン性受容体作動薬の可能性が示唆されました。

このように、私たちはニコチン性受容体を介する神経伝達が、記憶・認知のシグナル伝達に関与するほかに、細胞生存シグナルに関与していることを世界に先駆けて明らかにし、ニコチン性受容体を介する神経保護治療の創生を提唱しています。

インビトロ血液脳関門モデルを用いた骨髄間葉系幹細胞の分子・細胞動態の解析

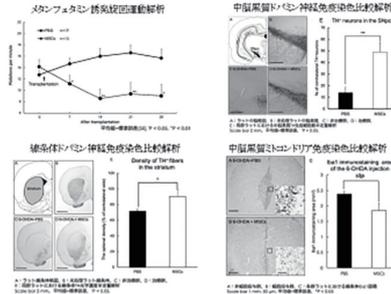


(Matsushita T. et al. Neurosci Lett. 2011 Sep 8;502(1):41-5)

一方、細胞治療を行う際に利用が期待されている細胞の一つとして骨髄幹細胞が挙げられます。しかし骨髄幹細胞の血液脳関門での挙動については未だ詳細は不明でした。このためインビトロ血液脳関門モデルを用いて血液脳関門における骨髄幹細胞の分子・細胞動態の解析を行うことにしました。その結果、骨髄間葉系幹細胞が一部血液脳関門を通過している可能性を報告しました。

パーキンソン病における骨髄間葉系幹細胞の静脈投与による神経保護作用

(Suzuki S et al. Neurosci Lett. 2015 Jan 1;584:276-81.)



6-hydroxydopamine (6-OHDA) 誘導パーキンソン病モデルラットを用いた検討において、ヒト骨髄由来間葉系幹細胞 (hBM-MSC) を静脈内投与したところ、ミクログリアの活性化の抑制とともにドパミン神経保護作用を示した

6-OHDA 線条体投与パーキンソン病モデルラットにおいて骨髄間葉系幹細胞の静脈内投与は運動解析および免疫組織学的解析上有意な改善効果を認めました。その機序として病変部位の神経系細胞への保護的作用や抗ミクログリア活性化作用が考えられました。

骨髄間葉系幹細胞移植はミクログリア機能を修飾し酸化ストレスを軽減することでβアミロイド病理を改善する

Figure 1. Intravenous transplantation of rBMSC improved spatial memory function in APdE9 mice.

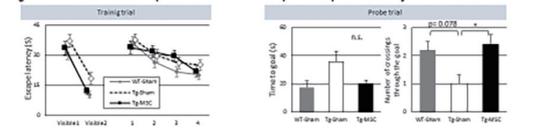


Figure 2. rBMSC-treatment reduced Aβ deposition in the APdE9 mice brain.

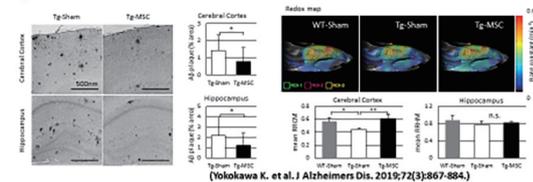
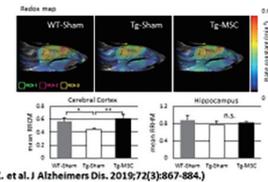


Figure 3. rBMSC-treatment ameliorated the redox status on APdE9 mice brain.



(Yokokawa K. et al. J Alzheimers Dis. 2019;72(3):867-884.)

また、骨髄間葉系幹細胞移植の AD モデルマウスにおける βアミロイド病理及び酸化ストレス状態の変化を検討しました。骨髄間葉系幹細胞移植は AD モデルマウス脳における可溶性 βアミロイド量を減少させ、その結果として脳内酸化ストレスを軽減させ行動学的にも改善が得られることが示唆されました。AD に対する新たな治療法開発の可能性を示唆する結果と考えています。

さらに、最近、神経再生医療科と「筋萎縮性側索硬化症患者に対する自家骨髄間葉系幹細胞の静脈内投与と二重盲検無作為化比較試験」を開始しております。神経難病である ALS に対する有効な治療法になることを期待しております。

教授在籍中に日本認知症学会学術集会の会長を務めることができました。テーマは「認知症学の展望～超高齢社会の現状と課題～」と決めました。このテーマに沿い、また、参加される多職種の方に勉強になるようにプレナリーセッションおよび学術教育講演の演題・演者・座長のほとんどを私自身で決めました。また、学術集会のテーマに沿い、皆で考えるシンポジウムの企画を考えました。私が剖検脳の研究で大変お世話になった Peter J. Whitehouse 教授と George Perry 教授を外国から招聘して特別講演してもらいました。また、教室の最近の研究テーマであるミクログリアの研究で面白い仕事をされているボストン大学の Tsuneya Ikezu 教授を招聘しました。会長講演ではアルツハイマー病に対する自分の取り組みの変遷を述べました。準備も整いつつあった時の 9 月 6 日に胆振東部地震が発生しましたが、3,300 名もの方に参加していただくことができました。大会運営での教員員の尽力もあり、大変充実した記憶に残る学会にできたことを大変嬉しく思っております。

今後の脳神経内科の役割

・高い社会的ニーズ

－未曾有の超高齢化社会を迎えた日本は、脳血管障害や認知症、様々な神経難病の患者さんの数は急速に増大しつつあり、脳神経内科の社会的ニーズは非常に大きくなっている

・21世紀は「脳の世紀」

－分子生物学の進歩により、多くの脳神経内科疾患の原因が解明されつつあり、今後の治療法の開発へと発展し、治療も大きく進展することが期待されている、サイエンスとして大変エキサイティングな領域である

札幌医科大学在籍中は、文部科学省科学研究費補助金を 14 件（研究代表者 4 件、研究分担者：10 件）獲得し、欧文原著論文を 84 報（そのうち Corresponding author：17 報）発表しました。研究指導による学位取得者は 13 名で、神経内科専門医を 27 名育成しました。学会活動として日本神経学会理事・副代表理事、日本認知症学会理事、日本老年医学会理事、日本自律神経学会理事などを務め、日本学術研究に尽力し、札幌医科大学医学部神経内科学講座の評価を高めることができました。なお、研究業績につきましては、札幌医学雑誌 2018；87（1-6）：9～23 の「脳神経内科疾患研究の歩み」に記しましたので、そちらを参照していただければと存じます。

未曾有の超高齢社会を迎えた日本は、脳血管障害や認知症、様々な神経難病の患者さんの数が急速に増大していますので、脳神経内科の社会的ニーズは非常に大きくなっています。一人でも多くの若者が脳神経内科の領域に入ってくれることを願っています。

札幌医科大学の建学の精神は、新しいことに挑戦する「進取の精神と自由闊達な気風」、そして「医学・医療の考究と地域医療への貢献の両立」であると認識しております。教育、診療、研究を通じて、質の高い人材を育成し、北海道の地域医療の向上に貢献することが重要でありますし、また、レベルの高い研究を推進し、医学・医療の発展と地域医療に寄与することも大切と考えます。この札幌医大の建学の精神に則ってさらに大きく発展されることを心より祈願して、本日の最終講義を終えたいと思います。

最後に多くの方々にお世話になりましたことに深謝申し上げます。