富山大学　脳・神経科学シンポジウム

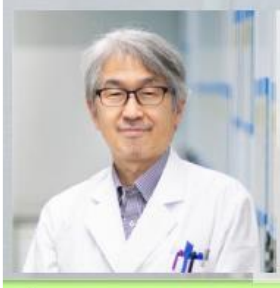
～脳疾患に関する研究最前線～

第１部　招待（基調講演）講演

・長谷川　成人
（東京都医学総合研究所　脳・神経科学研究分野長）
＊2022 年　時実利彦記念賞・クラリベイト引用栄誉賞受賞

第２部　研究の最前線報告

・酒井　秀紀（富山大学副学長　薬学部）
・関根　道和（富山大学医学部長）
・宮本　憲優（筑波大医学医療系教授・エーザイ㈱主幹研究員）
・中町　智哉（富山大学術研究部理学系講師）



長谷川　成人氏　略歴　；長谷川成人氏は 1961 年妙高市生まれ、1979 年県立高田北城高卒。1984 年に富山大学理学部を卒業後、筑波大学大学院修士課程修了。大手生活用品メーカーのライオンに勤務後、東京大学医学部、イギリスの MRC 分子生物学研究所などを経て、2001 年に東京都精神医学総合研究所（現都医学研）分子神経生物部門長に就任。2020 年より現職。専門分野は神経病理生化学で医学博士。長谷川成人氏は、全身の筋肉が徐々に動かなくなる筋萎縮性側索硬化症（ALS）の発症に関わるタンパク質を発見し、2006 年に論文を発表。2022 年時実利彦記念賞、クラリベイト引用栄誉賞を受賞。

富山大学　脳・神経科学シンポジウム
主催：富山大学理学部（松田恒平理学部長）
共催：富山大学理学部同窓会

2023 年 8 月 25 日（金）
14:00-17:00【13:00 開場】
会場：富山大学黒田講堂大ホール

〒930-8555 富山市五福 3190 番地

連絡先：富山大学大学院理工学研究部
（学術研究部理学系）生体制御学研究室
松田恒平　教授

〒930-8555 富山市五福 3190
TEL：076-445-6638,
FAX：076-445-6549

富山大学　脳・神経科学シンポジウム

－脳疾患に関する研究最前線－

要旨集

富山大学　黒田講堂

2023 年 8 月 25 日（金）14：00～17：15

富山大学理学部　主催

富山大学理学部同窓会　共催

富山大学　脳・神経科学シンポジウムの開催にあたって

松田恒平
富山大学理学部長・研究部理学系長

国内外において、認知症など脳・神経疾患の病態解明や治療および予防は喫緊の課題となっています。本シンポジウムは、脳・神経疾患の研究や治療で活躍されている学内外の方々にお集まりいただき、私たちの生活に多大な影響を及ぼしてしまう脳や神経の疾患に関してお話を伺うために企画いたしました。シンポジストの方々はそれぞれの専門分野で世界的な著名な業績をあげられておられますが、本シンポジウムでは、ご参加いただいた学生、教職員そして一般の皆様にもわかりやすく、係る疾患の原因から治療に至るまでの基礎及び応用研究の最前線をご披露していただきます。なお、本シンポジウムでご講演される長谷川成人先生（本学理学部生物学科 1984 年卒業）は、昨年、クラリベイトアナリティクス社のクラリベイト引用栄誉賞を受賞されています。同賞を受賞された山中伸弥氏、中村修二氏、大隅良典氏そして本庶佑氏は、その後のノーベル賞の受賞に至っておりますことを申し添えます。

富山大学　脳・神経科学シンポジウム
－脳疾患に関する研究最前線－

プログラム

開催挨拶　14：00
松田　恒平　富山大学理学部長

座長：松田恒平

1. 認知症疾患の病理と進行メカニズム　14：05－15：05
長谷川成人
東京都医学総合研究所 脳・神経科学研究分野 認知症プロジェクト
プロジェクトリーダー

2. パーキンソン病に関連するイオン輸送タンパク質　15：05－15：35
藤井拓人、酒井秀紀
富山大学 学術研究部 薬学・和漢系 薬物生理学研究室

3. 複眼的アプローチによる認知症予防　15：35－16：05
－富山県認知症高齢者実態調査と富山県国民健康保険特定健康診査の結果から－
関根道和
富山大学学術研究部医学系疫学健康政策学講座教授
富山大学医学部長

休憩

4. *human health care* 理念に基づく創薬研究　16：15－16：45
宮本憲優
エーザイ株式会社 筑波研究所
高度バイオシグナル安全性評価部

5. 魚の脳梗塞研究は何の役に立つのか　16：45－17：15
中町智哉
富山大学学術研究部理学系

閉会挨拶
松田恒平

認知症疾患の病理と進行メカニズム

長谷川成人
東京都医学総合研究所 脳・神経科学研究分野 認知症プロジェクト
プロジェクトリーダー

わが国の認知症患者の数は 2012 年の時点で 462 万人、人口の高齢化に伴って患者数はさらに増加し 2025 年には 700 万人に達すると予想されている。認知症といってもその中身は様々で、脳出血や脳梗塞によっておこる血管性認知症と、原因が不明で有効な治療薬がない変性性認知症に大別される。変性性認知症は、最も多いのがアルツハイマー病、次いでレビー小体型認知症、そして前頭側頭葉変性症と続く。近年、これらの主要な変性性認知症や ALS などの神経変性疾患の病態形成と進行が、プリオン病と同じ現象で説明できるという実験的証拠が多く蓄積し、この考えが浸透しつつある。「プリオン」とは、タンパク質性感染因子を意味し、タンパク質のみで自己増殖し、病気をひきおこす原因となる。本来は脳で生理的に役割を果たすために作られたタンパク質が、老化や様々な原因により、タンパク質の折り畳み構造に変化が生じ、正常型タンパク質を異常型に変換して増殖する。細胞内のタンパク質であるにも関わらず、一つの細胞に留まらず細胞間を超えて別の細胞に伝播し、広がった脳領域の細胞が変性する。この連鎖反応で病気が進行する。この考えは神経変性疾患の発症、進行機序を説明するだけでなく、病気の診断や治療薬開発にとっても重要である。講演では、アルツハイマー病や様々な認知症の原因となる微小管結合タンパク質タウ、パーキンソン病やレビー小体型認知症の原因となるシナプスタンパク質の α シヌクレイン、筋萎縮性側索硬化症や前頭側頭葉変性症の原因となる核タンパク質の TDP-43 について、患者脳に蓄積する異常タンパク質の解析から、疾患モデルの構築と検証について概説し、治療薬開発の現状や今後について議論したい。

（略歴）

1984 年　富山大学 理学部 生物学科 卒業

1986 年　筑波大学 大学院 修士課程 修了

1992 年　博士（医学）取得（東京大学医学部 論文博士）

1993 年　東京大学 医学部、脳研究施設 助手

1995 年　英国 ケンブリッジ、MRC 分子生物学研究所 研究員

1999 年　東京大学 大学院 薬学系研究科 講師

2001 年　東京都精神医学総合研究所 部門長

2016 年　東京都医学総合研究所 認知症・高次脳機能研究分野 分野長

2020 年　東京都医学総合研究所 脳・神経科学研究分野 分野長

パーキンソン病に関連するイオン輸送タンパク質

藤井拓人、酒井秀紀
富山大学 学術研究部 薬学・和漢系 薬物生理学研究室

パーキンソン病は、振戦（手足・首が震える）や筋固縮（手足がこわばる）など深刻な運動症状を示す神経変性疾患です。パーキンソン病患者の脳内では、病原（変性）タンパク質である α-シヌクレインが異常に蓄積され、運動機能を司るドパミン神経細胞が死に至ると考えられています。これまでに、α-シヌクレインが脳内に蓄積するメカニズムの全容は明らかにされていません。

私たちは、若年発症の遺伝性パーキンソン病「Kufor-Rakeb 症候群」の病因分子である PARK9（ATP13A2）に着目した研究を行っています。PARK9 は、ドパミン神経細胞内のリソソームに局在する ATP 加水分解酵素（ATPase）であることが報告されていますが、イオン輸送機能や病態生理機能については明らかにされていませんでした。

私たちは、PARK9 が水素イオン（H^+）をリソソーム内に、カリウムイオン（K^+）をリソソーム外に対向輸送する「H^+,K^+-ATPase」として機能することを新たに見出しました。PARK9 由来の K^+依存性 ATPase 活性およびリソソームの K^+輸送活性は、筋小胞体Ca^{2+}-ATPase 阻害薬（thapsigargin）ならびに胃プロトンポンプ（胃H^+,K^+-ATPase）に特異的であると考えられている K^+競合型酸分泌抑制剤（P-CAB; vonoprazan, SCH28080）で濃度依存的に抑制されました。興味深いことに、P-CAB は、リソソームのアルカリ化、およびパーキンソン病の病理的特徴である α-シヌクレインの蓄積を引き起こしました。さらに、PARK9 の発現や機能は、パーキンソン病患者で報告されている PARK9 変異によって著しく低下することがわかりました。

これらの結果から、PARK9 による H^+と K^+の輸送機能は、α-シヌクレインが脳内に蓄積することを防ぐ重要な役割を担っており、パーキンソン病患者ではその発現や機能が低下することで α-シヌクレインの異常な蓄積が引き起こされることが示唆されます。

本研究は、本学生命科学先端研究ユニットおよび医学部消化器・腫瘍・総合外科（第二外科）、東京慈恵会医科大学、京都大学と共同で行ったもので、Nature Communications（2023 年 4 月）に成果を発表しました。

（略歴）

1992 年　富山医科薬科大学大学院薬学研究科博士後期課程　修了

1992 年　日本学術振興会特別研究員

1996 年　文部省長期在外研究員

（フランス共和国 CNRS 分子細胞薬理学研究所に留学）

2005 年　富山医科薬科大学薬学部教授

2005 年　富山大学薬学部教授

2015 年　NPO 法人とやま医薬・健康情報ライブラリーネットワーク 理事長（～現在：兼業）

2018 年　富山大学薬学部長・大学院医学薬学研究部長（～2023 年 3 月）

2023 年　富山大学副学長（地域産業創生・附属図書館長）（～現在）

複眼的アプローチによる認知症予防
－富山県認知症高齢者実態調査と富山県国民健康保険特定健康診査の結果から－

関根道和
富山大学学術研究部医学系疫学健康政策学講座教授
富山大学医学部長

１．富山県認知症高齢者実態調査
精神科医診断による認知症調査（1985 年から計 5 回）直近は 2014 年に実施
有病率　4.7%(1985)→5.7%(1990)→7.2%(1996)→8.8%(2001)→15.7%(2014)
年齢調整有病率　それぞれ 4.9%→5.4%→5.7%→7.0%→9.6%
有病率の増加　①人口の高齢化　②各年齢階級で有病率が上昇
タイプ別　アルツハイマー型（67.8%）、脳血管性（12.3%）、その他（19.9%）

２．都道府県別の認知症高齢者将来予測
2025 年：5 人に 1 人（富山、長野、島根、山口、高知では有病率は 20%以上に）
2035 年：4 人に 1 人（東京、神奈川、埼玉、愛知を除いて有病率は 25%以上に）

３．地域には未診断・未治療の認知症の方が多数
認知症疑い（HDS-R で 20 点以下）のうち受診歴がない人：71.8%
認知症に関する啓発活動や認知症健診などの施策が必要

４．教育歴と認知症や歯の完全喪失との関係
教育歴が短いと認知症や歯の喪失リスクは約 3 倍
十分な教育機会の保証が、認知症や歯の喪失予防につながる

５．生活習慣病と認知症
糖尿病、狭心症・心筋梗塞、脳卒中の認知症リスクは約 2 倍
生活習慣病予防は認知症予防につながる

６．富山県国民健康保険特定健康診査
望ましくない生活習慣（運動不足、睡眠不足、喫煙）、生活習慣病（肥満、糖病、メタボリック症候群）は西に多く東に少ない（西高東低）
地域特性に応じた認知症予防対策が重要

７．人の一生涯からみた認知症予防
都市政策、地域づくり、労働政策、家庭政策、教育政策：Health in All Policies
時間軸、空間軸からの複眼的アプローチが認知症予防に重要

（略歴）

1995 年　富山医科薬科大学医学部医学科卒業

2004 年　London School of Hygiene and Tropical Medicine（MSc in Epidemiology）

2008 年　Imperial College London Business School（MBA）

1995 年～横浜市立大学附属病院等で内科医として臨床に従事

2013 年　富山大学大学院医学薬学研究部疫学健康政策学講座教授

2021 年　富山大学医学部長（～現在）

2023 年　富山大学大学院医学薬学教育部長・総合医薬学研究科長（～現在）

寄稿

富山県認知症高齢者実態調査から考える健康長寿へのアプローチ

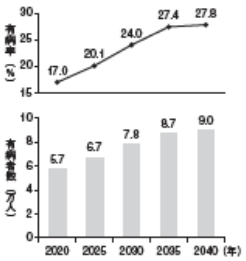
関根 道和　富山大学地域連携推進機構地域医療保健支援部門長

富山県認知症高齢者実態調査は，富山県が実施する，65歳以上高齢者の無作為抽出による実態調査である。1980年代当時，富山県の高齢化は「全国より10年早い」といわれ，すでに認知症高齢者の増加が保健医療，家族，地域に影響を及ぼす社会問題となっていた。そこで，在宅・入院・入所を含めた富山県の高齢者の生活実態と認知症有病率の把握を目的として，1985年に開始された。筆者は，富山大学の地域連携事業の一環として同調査に協力している。現在までの結果の概要を紹介したい。

実態調査から見えてきた富山県の将来像

実態調査は現在までに計5回（1985年，1990年，1996年，2001年，2014年）実施されている[1]。2014年調査における総対象者は1537人（抽出率0.5％），分析対象者は1303人（同意率84.8％）であった。調査は2段階に分けて行われる。第1次調査では改訂長谷川式簡易知能評価スケール（HDS-R）によって認知機能を評価し，第2次調査では第1次調査で認知症が疑われた高齢者を対象に訪問調査を行い，精神科医が認知症の有無を判定した。

これまでに行われた調査結果の推移を分析すると，認知症有病率は1985年調査では4.7％であったが，2014年調査では15.7％と約3倍に増加した[1]。また，年齢調整有病率も同期間に4.9％から9.6％と，約2倍に増加したことから，有病率の増加は人口の高齢化という理由だけでは説明できない。欧米諸国における認知症の発生率は増加していないとの報告もあることから[2]，有病期間の延伸が主な理由と考えられる。



●図1　富山県の認知症有病者数と有病率予測（文献1より）

少子超高齢社会が進み高齢者を支える人口が減少している日本の将来において保健医療体制のあるべき姿や規模を考える上では，認知症高齢者の将来推計有病率や有病者数を把握することは有用である。そこで筆者らは，1985年調査から2014年調査までの年齢階級別の有病率を用いて，年齢階級別の将来推計有病率を算出した。また，年齢階級別の将来推計有病率と富山県の将来推計人口から富山県全体の将来推計有病率と有病者数を算出した。その結果，2025年には有病率20.1％，2035年には有病率27.4％に増加することが導かれた（図1）[1]。将来予測に基づく地域の保健医療体制の構築が急務である。

認知症疑いの約7割に認知症での受診歴なし

早期発見・早期対応の潜在的な有効性を評価するために，HDS-R得点と認知症受診歴の有無との関係を評価した[1]。すると，認知症が疑われるHDS-R 20点以下の71.8％に認知症での受診歴がなかった。この結果は，地域には未診断・未治療の認知症高齢者が多数存在することを意味しており，早期発見・早期対応のためのさらなる施策の必要性が示唆される。

●表　本人と家族の「物忘れ」の認識の組み合わせとHDS-R得点（文献3より）

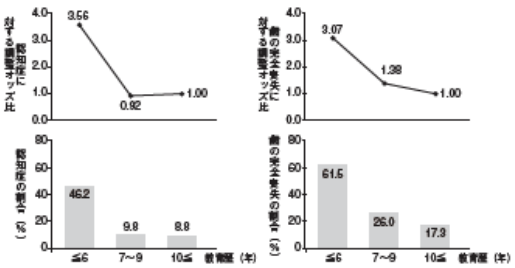
	HDS-R得点（平均値±標準偏差）
本人：認識ない 家族：認識ない	27.0±3.98
本人：認識ある 家族：認識ない	24.9±6.53
本人：認識ある 家族：認識ある	15.5±8.05
本人：認識ない 家族：認識ある	13.0±8.94

また，早期発見・早期対応における家族の役割を明らかにするため，対象者本人の「物忘れ」の認識および同居家族による対象者の「物忘れ」の認識の組み合わせと，HDS-R得点との関係を評価した[3]。その結果，本人も家族も認識がない場合は27.0点，本人の認識はあるが家族の認識はない場合は24.9点，本人も家族も認識がある場合は15.5点，本人の認識はないが家族の認識がある場合は13.0点であった（表）。横断調査であるが，本人の物忘れの認識は家族より早く，家族が本人の物忘れを認識する頃には認知機能が低下している可能性を示唆した。地域の高齢者やその家族への認知症啓発活動などにより，家族にその認識がなくても，本人が物忘れを認識した段階で早期に対応ができるような意識付けが重要と考えられる。

幼少期から高齢期までの一生涯を通じた認知症予防

実態調査の結果から認知症のリスク要因を評価したところ，社会経済的要因として10年以上の教育歴の人と比較して教育歴が短い人は，リスクが高かった[4]。さらに糖尿病や脳血管障害，冠動脈疾患もリスク要因として同定された。

他方，歯の完全喪失のリスク要因を評価したところ，教育歴の短さに加え，肉体労働の職歴を持つ人はリスクが高く[5]，喫煙や糖尿病，骨粗鬆症がリスク要因として同定された。教育歴の短い人の認知症に対する調整オッズ比は3.56，歯の完全喪失に対する調整オッズ比は3.07であり，短い教育歴は生活習慣病と比較して強いリスク要因であった（図2）。



●図2　教育歴と認知症および歯の完全喪失の関係（文献4，5より）

これらの結果から，認知症と歯の完全喪失という病態が異なる疾患の背景に，共通のリスク要因が多数あることがわかる。幼少期からの十分な教育機会の確保や成人期における職場等を介した生活習慣病予防は，認知症だけではなく健康長寿にとっても重要といえる。

健康長寿の実現に向けた複眼的なアプローチの必要性

幼少期から高齢期までの一生涯にわたるリスク要因の制御を「時間軸」の視点からの対策と呼ぶならば，「空間軸」とも呼ぶべき医療圏ごとの視点からの対策も課題である。すなわち，疾病予防や早期発見・早期対応，治療に影響を与えるさまざまな要因には地域間格差が存在しており，地域によって求められる対策が異なる。

実際，筆者らが富山県国民健康保険特定健康診査の結果を分析したところ，喫煙率，運動不足，睡眠不足などの望ましくない生活習慣や，肥満，糖尿病，メタボリック症候群などの生活習慣病は，富山県の西部に多く東部に少ない「西高東低」の分布を示すことが判明した[6]。翻って実態調査の結果から認知症の有病率を確認してみると，富山県西部の医療圏が最も高いことがわかった。また一方で，独居や社会参加の乏しい高齢者が多い医療圏も存在することから，医療圏ごとの特性に合わせた対策が求められることが理解できる。

今後は，「時間軸」と「空間軸」の視点からの対策という複眼的なアプローチが健康長寿に向けた包括的な対策として求められている。

●せきね・みちかず氏　1995年富山医薬大卒（当時）。2004年英ロンドン大衛生学熱帯医学大学院修士課程，08年同大インペリアル・カレッジ経営大学院経営学専攻修士課程修了。12年より現職。13年から富山大大学院医学薬学研究部疫学・健康政策学講座教授。専門は社会医学と経営学。

●参考文献

1）関根道和（監）．平成26年度富山県認知症高齢者実態調査追加分析報告書．富山大学地域連携推進機構地域医療保健支援部門．2016.
2）Clin Epidemiol. 2018［PMID：30271219］
3）BMC Neurol. 2019［PMID：31878973］
4）BMC Geriatr. 2018［PMID：29703157］
5）BMC Public Health. 2019［PMID：31164111］
6）関根道和（監）．平成30年度富山県国民健康保険特定健康診査の結果と生活習慣病の関連分析報告書．富山大学地域連携推進機構地域医療保健支援部門．2019.

やめる根拠と続ける根拠，薬を入り口に語り合います。専門医による上手な処方指南も！

《ジェネラリストBOOKS》
薬の上手な出し方＆やめ方
編集：矢吹 拓
A5　頁312　2020年　定価：本体4,000円＋税　［ISBN 978-4-260-03959-8］

なんとなく出し続けていたこの薬、他科でもらっているあの薬、必要？やめる？続ける？薬を入り口に、総合医と薬剤師であれこれ話し合ってみました。「やめる根拠」と「続ける根拠」、「上手な処方」や「減薬」のヒント、そして薬の話にとどまらず「診療のコツ」がそこここに。専門医による「上手な処方指南」もあります。

目次
1章 処方上手になるために
2章 カンファレンスde ベスト処方・ベター処方
3章 専門医が教える薬の始め時・やめ時
1）循環器疾患の薬
2）消化器疾患の薬
3）呼吸器疾患の薬
4）内分泌疾患の薬
5）膠原病の薬
6）感染症の薬
7）泌尿器疾患の薬
8）神経疾患の薬
9）精神疾患の薬
10）皮膚疾患の薬
11）耳鼻科疾患の薬
12）眼科疾患の薬
13）整形外科疾患の薬

医学書院

human health care 理念に基づく創薬研究

宮本憲優
エーザイ株式会社 筑波研究所
高度バイオシグナル安全性評価部

1941 年に設立されたエーザイ株式会社は、本社を日本に置く研究開発型グローバル製薬企業で、世界中に 40 以上の子会社、15 の創薬・研究開発・臨床研究拠点を有して、今なお十分な治療法が確立していない疾病が多くある「神経領域」と「がん領域」を重点領域として創薬研究を推し進めている。

エーザイでは、世界中の 10,000 人を超える従業員全員に対して、*human health care* (*hhc*) 理念に基づき、就業時間の 1 %を患者様とともに過ごすことに使うことを推奨しており、従業員が各々のアイデアで実際に実行している。*hhc* 理念とは、「患者様と生活者の皆様の喜怒哀楽を第一義に考え、そのベネフィット向上に貢献し、世界のヘルスケアの多様なニーズを充足する」ことであり、患者様やご家族の方々と共に過ごすことにより、真の気持ちを理解し、共感関係を築くことにより、創薬に対する想いが強固なものとなる。

創薬研究では、安全な医薬品を世の中に送り出すことが世界中すべての製薬会社にとって重要であり、安全性の部門では競合他社の垣根を越えて、ノウハウの情報交換を積極的に行っている。特に医薬品及び候補の致死的催不整脈作用リスク予測に関する iPS 細胞由来心筋細胞を利用した試験法に関しては、エーザイで開発した試験法を、日本安全性薬理研究会、AMED プロジェクト、国際的コンソーシアム、そして私自身がリーダーを務める「ヒト iPS 細胞応用安全性コンソーシアム（CSAHi)」などを通じて技術の一般化に努めた。中枢領域においては、薬物誘発痙攣リスク予測評価系を構築中であり、この技術も AMED プロジェクトや CSAHi を通して良い試験法を構築できるように議論を進めている。

創薬研究は、薬効薬理の観点でも、安全性の観点でも、患者様の手元にお届けできるよう到達するまでにはとてつもなく長くて大変な研究の道のりがあるが、*human health care* 理念に基づき、社外との連携も活用しながら日々努力が重ねられている。

（略歴）

1985 年　富山大学 理学部 生物学科 卒業

1987 年　筑波大学 大学院 修士課程 医科学研究科 修了

1987 年　理化学研究所 筑波ライフサイエンス研究センター 研修生
（～1991 年 3 月）

1991 年　筑波大学 大学院 博士課程 医学研究科 修了

1991 年　エーザイ株式会社 筑波研究所 研究員（～現在：1996 年 主任研究員、
2000 年 主幹研究員、2009 年 統括課長、2011 年 主幹研究員）

1994 年　熊本大学 医学部付属遺伝発生医学研究施設 博士研究員
（～1997 年 3 月：出向）

2000 年　テキサス大学 サウスウェスタン・メディカル・センター 博士研究員
（～2003 年 1 月：出向）

2010 年　筑波大学 大学院 医学医療系 連携大学院 准教授（～2015 年 3 月：兼業）

2015 年　株式会社 iPS ポータル 科学諮問委員（～2016 年 6 月：兼業）

2015 年　一般社団法人 日本薬理評価機構(PEIJ) 理事（～現在：兼業）

2015 年　筑波大学 大学院 医学医療系 連携大学院 教授（～現在：兼業）

2017 年　理化学研究所　バイオリソース研究センター iPS 創薬細胞基盤開発チーム
客員研究員（～現在：兼業）

魚の脳梗塞研究は何の役に立つのか

中町智哉
富山大学学術研究部理学系講師

脳梗塞とは脳の血管が閉塞することにより、脳組織が壊死する疾患である。ヒトを含めた哺乳類の脳は再生能力が乏しいため、脳梗塞などで脳組織が傷害を受けると運動機能や感覚機能が低下してほとんど回復しない状態となり、重度の後遺症を生じることが多い。血栓溶解作用を持つ組織プラスミノーゲンアクチベーター（t-PA）は、これまで多くの国で使用されている脳梗塞治療薬である。脳梗塞発症初期に投薬することができた場合は有効性が高い一方で、脳梗塞発症 6 時間以降では脳内出血のリスクが増加するために適用できないことから、新たな治療薬の開発が求められている。また従来、脳梗塞治療薬の開発にはマウスやラットなどのげっ歯類の脳梗塞モデルを用いて薬効の評価などが行われてきた。しかし、げっ歯類の脳梗塞モデルは高度な手術技術の習得が必要であり、実験動物の維持や実験器具に要するコストの高さなどが課題となっている。加えて、重篤な後遺症や高い死亡率などから動物倫理面などでも問題がある。そのため、これらの問題点を解決できる、非哺乳類を用いた簡便で再現性の高い脳梗塞モデルの確立が求められている。

私達のグループは、げっ歯類の脳梗塞誘導方法の 1 つである光化学誘導血栓法をゼブラフィッシュ（*Danio rerio*）に応用し、非哺乳類で初めて脳梗塞モデルの確立に成功した。この脳梗塞モデルは低侵襲で死亡率が低いことから再現性が高く、脳梗塞誘導の手術の簡便さなどから、低コストで動物倫理面にも優れた脳梗塞モデルである。しかし、魚類の脳梗塞モデルを用いてヒトの脳梗塞治療薬の薬効評価に用いられるかについては明らかになっていない。また、ゼブラフィッシュの脳梗塞発症後の病態進行過程が、哺乳類の脳梗塞発症課程と類似性があるのかについても不明である。そこで、私達はゼブラフィッシュの脳梗塞モデルを用いて、ヒトの脳梗塞治療薬である t-PA の薬効評価試験を行ったところ、t-PA の腹腔内投与により脳梗塞後の血栓が溶解し、脳梗塞体積および神経症状が有意に改善することを明らかにした。加えて、現在は網羅的 RNA シーケンス解析などにより、ゼブラフィッシュの脳梗塞発症後の病態進行過程の解析を進めており、脳梗塞急性期の病態進行過程はゼブラフィッシュと哺乳類の間で類似性がとても高いことが明らかになってきている。これらの結果から、ゼブラフィッシュはげっ歯類を代替する有効な脳梗塞モデルとなりうることが示唆さ

れた。本シンポジウムではこれらの最新の知見をわかりやすく紹介しつつ、今後の研究の方向性についてお話しする。さらに、ゼブラフィッシュの脳梗塞後の神経再生過程について、より長期的に評価する実験も進めており、その結果の一部についても本シンポジウムにて紹介したい。

（略歴）

2000 年　富山大学 理学部 生物学科　卒業
2002 年　富山大学大学院 理工学研究科 修士課程 生物学専攻 修了
2004 年　米国 Tulane 大学 医学部 神経内分泌学 医学研究技術員(～2005 年)
2006 年　昭和大学大学院 医学研究科 博士課程 生理系 第一解剖学 修了
2006 年　昭和大学 医学部 第一解剖学教室 ポストドクター
2009 年　昭和大学 遺伝子組換え実験室 助教
2009 年　昭和大学　医学部　顕微解剖学教室　兼任講師（～現在：兼業）
2013 年　富山大学理工学研究部（理学）テニュアトラック助教
2017 年　富山大学理工学研究部（理学）講師（～現在）