

日米科学技術協力事業「脳研究」分野
平成24年度情報交換セミナー実施報告書

[研究分野：疾病の神経生物学]

1. セミナー名 (和文) 日米脳卒中ワークショップ 2012
(英文) Trans-Pacific Workshop on Stroke
2. 開催期間 平成24年10月17日～平成24年10月18日
3. 開催地及び開催場所
米国 ルイジアナ州 ニューオーリーズ、Wyndham Riverfront Hotel
4. 実施代表者 所属・職・氏名
 - ・日本側：福岡歯科大学 総合医学講座内科学分野・教授・大星 博明
 - ・米国側：カリフォルニア大学(UCSF) 神経内科・教授・Midori A. Yenari
5. 参加者数
 - ・日本側：招待者 9名, 一般参加 0名
(招待者所属・職・氏名)

岡山大学 脳神経内科学・教授・阿部康二
福岡歯科大学 総合医学講座内科学分野・教授・大星博明
東海大学 内科学系神経内科・教授・瀧澤俊也
大阪大学 神経内科学・准教授・北川一夫
九州大学 生命薬学講座病態生理学・准教授・野田百美
九州大学 病態機能内科学・助教・吾郷哲朗
広島大学 神経薬理学・助教・田中茂
広島大学 脳神経内科・医員・土肥栄介
九州大学 生命薬学講座病態生理学・大学院生・秋元望

- ・米国側：招待者 21名, 一般参加 0名
(招待者所属・職・氏名)

カリフォルニア大学(UCSF) 神経内科学・教授・Midori Yenari
カリフォルニア大学(UCSF) 脳神経外科学・教授・Jialing Liu
モアハウス大学 神経生物学・教授・Shobu Namura
ワシントン大学 神経内科・教授・Kyra Becker
NIH 米国環境健康科学研究所・研究員・David S. Miller
ルイジアナ州立大学 神経科学センター・教授・Nicholas Bazan
ルイジアナ州立大学 神経科学センター・教授・Ludmila Belayev
チューレン大学 薬理学・教授・David Busija
モアハウス大学 神経生物学・教授・Byron Ford
ワシントン大学 脳神経外科・准教授・Jeff Gidday
スタンフォード大学 脳神経外科・助教授・Raphael Guzman
コーネル大学 神経生物学・助教授・Chris Shaffer

チューレン大学 薬理学・フェロー・Prasad VG Katakam
カリフォルニア大学(UCSF) 神経内科学・フェロー・Masahito Kawabori
カリフォルニア大学(UCSF) 神経外科学・フェロー・Yosuke Akamatsu
カリフォルニア大学(UCSF) 神経外科学・フェロー・Chin Cheng Lee
ワシントン大学 神経内科・フェロー・Allison Kunze
モアハウス大学 神経生物学・フェロー・Donghui Li
モアハウス大学 神経生物学・フェロー・Zhenfeng Xu
ルイジアナ州立大学 神経科学センター・フェロー・Alberto E. Musto
コーネル大学 神経生物学・フェロー・Nozomi Nishimura

6. 本セミナーの概要及び意義 (1000字)

脳卒中は日米において死亡率の第3位であるとともに、要介護者の原因の第1位でもあるが、その治療法、特に救命と後遺症軽減に向けた薬物療法は十分に確立しているものではない。また、米国では急性期治療法として、血栓溶解療法しかFDAに認可されておらず、日米ともに、その治療適応となる対象は限られている。したがって、有効な治療法の開発は急務と考えられている。過去20年の間に日米の研究者は脳卒中の病態解明ならびに治療標的を発見することに努力し、その発表の場である脳卒中関連の国際学会にも参画してきたが、共同研究への発展を意図する目的での会合はほとんど開催されてこなかった。したがって、より親密に討議を重ねる機会を設定し、共通の研究課題を同定し、共同研究への発展へと導くことは、脳卒中学の発展ならびに新規治療法の開発促進において、日米双方に大きな意義があると考えられる。

臨床応用が期待される脳神経科学の研究領域として、脳虚血病態における脳血管および血液脳関門の保護作用がある。神経細胞死の機序についてはこれまでに多くの研究がなされているが、脳血管への脳虚血の影響と治療法開発の可能性については未だ解明が不十分であり、脳神経などから血管系や血流調節へのシグナル伝達についての研究は緒に就いたばかりである。また、近年の多くの研究結果は、脳卒中治療の難しさは血液脳関門の破綻に由来する部分が多いことを示している。特に近年の血栓溶解療法の発達により、その合併症としての血液脳関門破綻が注目されており、時に重篤な脳出血(出血性脳梗塞)をもたらすことが問題となっている。また、血管因子としての炎症細胞浸潤や高血糖による代謝障害も、組織増悪因子として注目を集めている。そこで本ワークショップでは、特に血管因子の役割に注目した発表・討議を行うこととした。

日米双方の研究者が参加する米国神経化学学会(SfN)のニューオーリーズでの開催に合わせ、SfN終了後の10月11日および10月12日の2日に渡って、Wyndham Riverfront Hotelでワークショップを開催した。11日には3つのセッションで9人の日米の演者が講演し、質疑応答を行った。また、第2セッションの後に12題のポスターセッションを行い、議論を深めた。翌12日に第4セッションを行い、4名の演者による講演と質疑応答の後、最終セッションとして、全体の内容に対する討議と本ワークショップの内容をまとめた成果を印刷物として投稿発表することを決議し、ワークショップを成功裡に終了した。

7. 本セミナーによって得られた成果及び今後期待できる成果 (1000字)

本ワークショップでは、脳卒中の新規治療を目標に、血液脳関門などの保護や新規組織保護因子の発見・開発などを目指し、関連分野の第一人者による発表・討議を行った。脳

保護作用を有する将来の治療薬の候補として、水素水、neuregulin-1、DHA、neuroprotectin D1、netrin-1などの有効性が紹介され、東海大学の瀧澤教授はG-CSFを用いた第一相臨床研究で安全性が確認され、第二相の計画が進行中であることを報告された。

脳梗塞における細胞障害とその保護機構の解明は、全ての研究者の共通の関心であるが、日本で発見された脳虚血耐性現象は、10年以上にわたって世界中で研究が進められ、多くは神経細胞を中心に病態解明が行われてきたが、本ワークショップではその発見者である北川准教授による分子機構の最新の報告に加え、ワシントン大学のGiddy准教授が近年注目されている血管系における耐性現象について講演し、チューレン大学のBusija教授も血管のミトコンドリアが新規の治療目標になる可能性について述べた。

また、脳梗塞後の免疫反応は近年のトピックのひとつであるが、米国側代表者であるUCSFのYenari教授はTREM-2が炎症抑制の新規標的となる可能性を紹介した。また、日本側の代表者である筆者は脳梗塞発症急性期に生じる自然免疫関連因子についての最新の成績について講演し、ワシントン大学のBecker教授からは獲得免疫の脳梗塞における意義について自験成績を中心に紹介された。近年の話題領域であることから、その後の共同研究について意見交換がなされた。また、中枢神経治療を困難とする点として、血液脳関門の存在、それによる治療薬の導入制限の問題などが存在するが、近年研究が進んでいるペリサイト（周皮細胞）の新たな役割や血液脳関門を介する薬物投与方法などについて、最新の知見が紹介された。また、脳微小循環の検討に重要な最新の非侵襲的イメージング法についても、複数の施設から発表がなされ、熱い討議が行われた。

近年の医学会のトピックとして、細胞療法、特に幹細胞を用いた治療があり、多くの疾患で幹細胞治療の有効性が期待されている。脳虚血の分野においても日米で先進的な仕事を行われており、一部では臨床試験も開始されている。ワークショップ直前にノーベル医学生理学賞を中山教授が受賞したが、岡山大学の阿部教授からは、iPSの脳虚血治療への応用についての経験と問題点が紹介され、他の研究者からも幹細胞の投与方法や、血管新生と関連した作用機序が報告され、盛んな討議が行われた。

上記のように、本ワークショップでは日米の脳虚血研究における基礎および臨床の研究者が集い、最新の情報交換を行い、日米共同研究の可能性についての討議も行われ、今後の脳虚血研究の更なる発展が期待される。本ワークショップの成果は、ミーティングレポートとして、Ann. N. Y. Acad. Sci. 1278:25-32, 2013に発表した。

8. その他(実施上の問題点等)

今回のワークショップの開催に際しては、New Orleansで開催されたNeuroscience meetingに合わせて行うこととした。このため、日本側からの参加者が米国より少なくなったことが残念であった。日米脳虚血研究者が一堂に会する国際学会として、毎年2月に開催されるAmerican Stroke Association主催の国際脳卒中会議 (International Stroke Meeting, Stroke 2013)も候補で、日本側から若い研究者を含めた多くの参加者が予想されたが、今回の開催地がHonoluluであったことから、NIH側から異論が出た為、実現には至らなかった。同場所は、まさに日米研究の橋渡しの場所として適任と思われたため、開催できなかったことは誠に残念で、米国側の今後の配慮に期待したい。