第12回リラックス・カンファレンス

@誠愛リハビリテーション病院

岐阜大学大学院 医学系研究科
神経内科・老年学分野
下畑　享良

井林先生からのメッセージ

テーマを1つに絞らず先生の医療や患者さんに対する平素からの哲学や真摯な生き方／考え方のコツなどを御教示下されば，きっと素敵な時間になると存じます。

2つのテーマ

脳梗塞の
トランスレーショナル・リサーチ

岐阜大学大学院 医学系研究科
神経内科・老年学分野
下畑　享良

睡眠の
基礎知識と病気

神経内科・老年学分野
下畑　享良

これらを題材に研究と臨床に対する
私の考え方をお伝えしたい

脳梗塞の
トランスレーショナル・リサーチ

岐阜大学大学院 医学系研究科
神経内科・老年学分野
下畑　享良

トランスレーショナル・リサーチ

「医学」を「実学」に翻訳

TRとの
出会い

これまでの
TR経験

TRで
大切なこと

ポリグルタミン病の病態研究（大学院生）

© 2000 Nature America Inc. • http://genetics.nature.com

article

Expanded polyglutamine stretches interact with $TAF_{II}130$, interfering with CREB-dependent transcription

Takayoshi Shimohata[1], Toshihiro Nakajima[3], Mitsunori Yamada[2], Chiharu Uchida[4], Osamu Onodera[1], Satoshi Naruse[1], Tetsuya Kimura[1], Reiji Koide[1], Kenkichi Nozaki[1], Yasuteru Sano[1], Hiroshi Ishiguro[5], Kumi Sakoe[6], Takayuki Ooshima[3], Aki Sato[1], Takeshi Ikeuchi[1], Mutsuo Oyake[1], Toshiya Sato[1], Yasuyuki Aoyagi[1], Isao Hozumi[1], Toshiharu Nagatsu[5], Yoshihisa Takiyama[6], Masatoyo Nishizawa[6], Jun Goto[7], Ichiro Kanazawa[7], Irwin Davidson[8], Naoko Tanese[9], Hitoshi Takahashi[2] & Shoji Tsuji[1]

Nat Genet 26:29-36, 2000

多くの患者さんから激励の手紙

断念・治療につながらなかった ⇒ 後悔・忸怩

若い頃，脳梗塞の診療は嫌いだった

脳梗塞が治るはずがない！

「一度詰まったものは，どうにもならない」

「詰まったのだから，薬が届くはずがない」

治療は無理！

治療的虚無主義

therapeutic nihilism

転機となった学生講義（12年目）

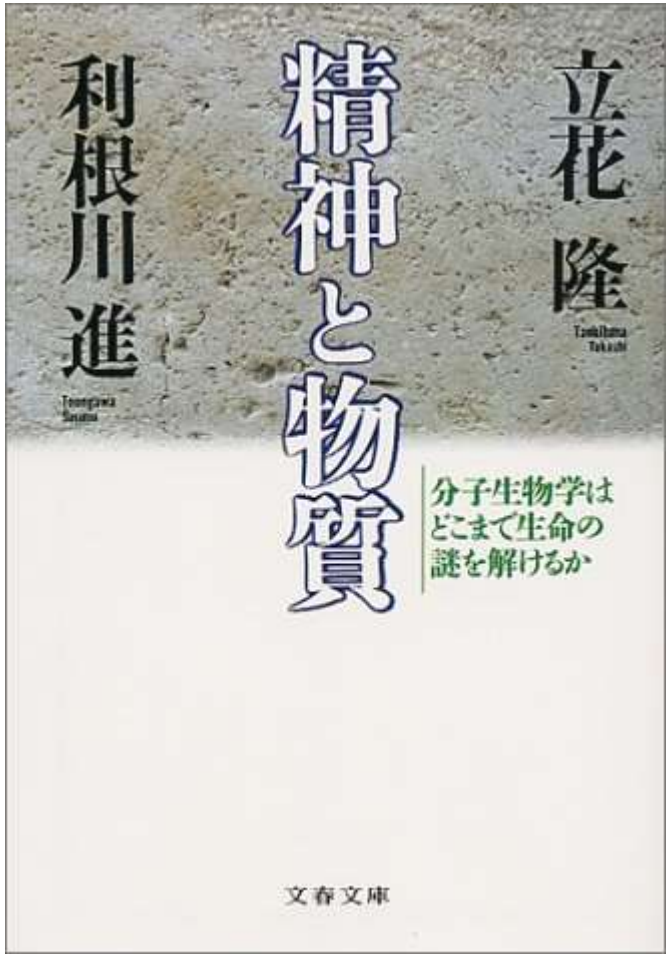
脳梗塞の講義をしたあと，ある学生から･･･

「でも脳梗塞って治らないんですよね」

でも本当にそうなのだろうか？

利根川 進 博士のことば

1987年度ノーベル生理学・医学賞



利根川 進 博士のことば

一人の科学者の，一生の研究時間なんてごく限られている.
研究テーマなんてごまんとある.

ちょっと面白いなという程度でテーマを選んでいたら，本当に大切なことをやるひまがないうちに一生が終わってしまうんですよ.

Stanford university へ（13年目）

幸運にも知的財産・産学連携のメッカであった

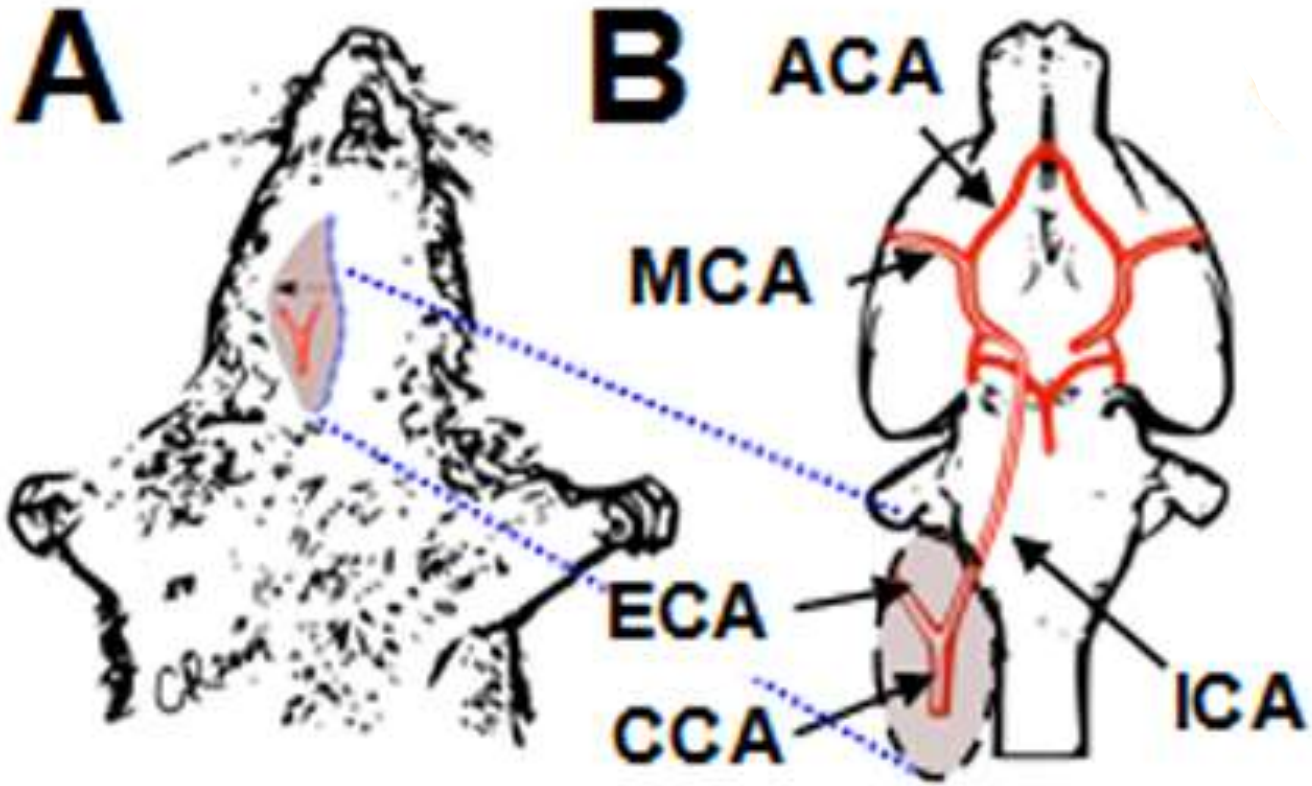
脳低温療法をテーマに選ぶ

最も強力な脳保護効果

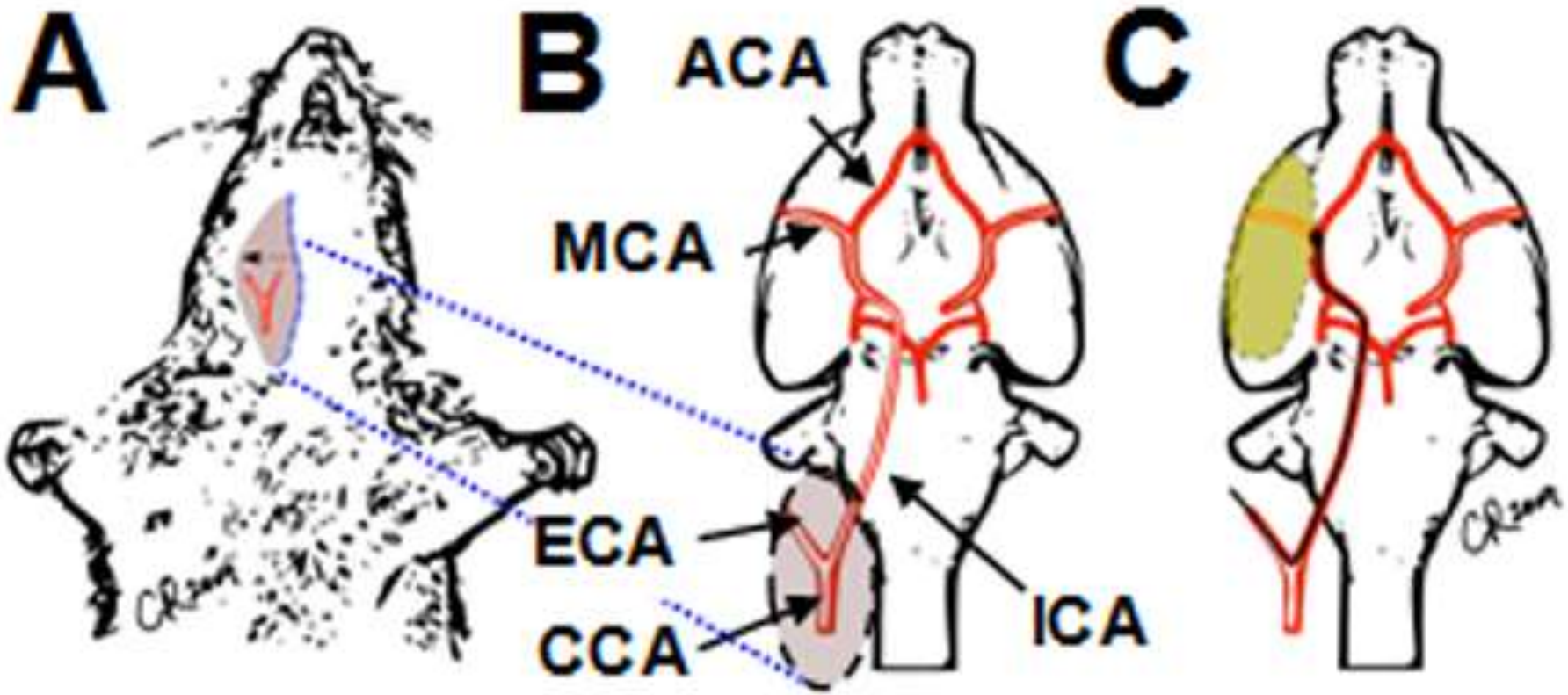
→神経細胞保護薬のヒント

ラット塞栓糸モデル

ラット塞栓糸モデル



ラット塞栓糸モデル



➔ 改良してヒトの臨床になるべく近いものを作成した

δPKC抑制が脳低温療法の機序の一つ

Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism (2007), 1–13
© 2007 ISCBFM All rights reserved 0271-678X/07 $30.00
www.jcbfm.com

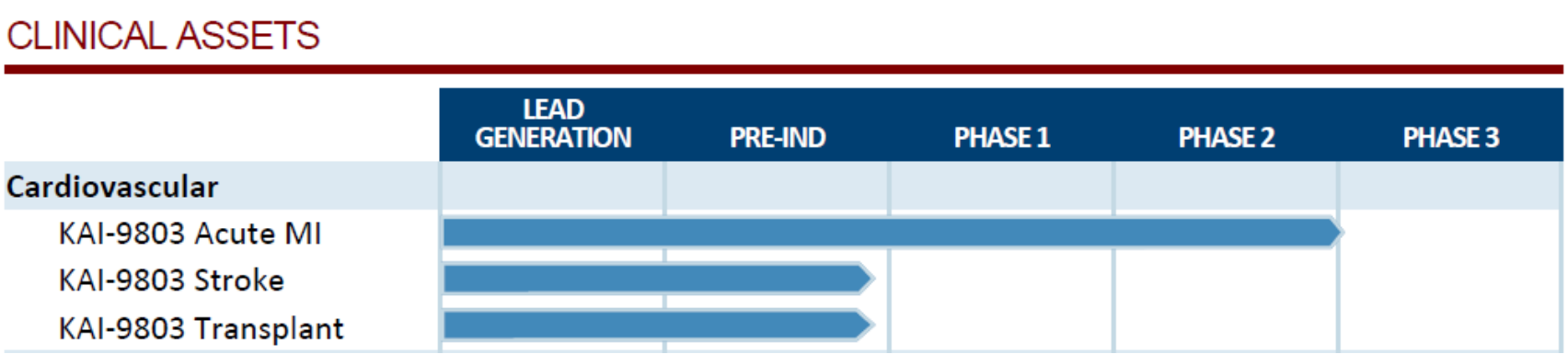
Suppression of δPKC activation after focal cerebral ischemia contributes to the protective effect of hypothermia

Takayoshi Shimohata[1], Heng Zhao[1,4], Jae Hoon Sung[1], Guohua Sun[1], Daria Mochly-Rosen[2,3] and Gary K Steinberg[1,3,4]

δPKC ＝ 治療標的分子

創薬ベンチャーによる δPKC 阻害薬の臨床試験

PRE-IND; pre-investigational new drug（FDA治験事前相談）



基礎研究（創薬シーズ）⇨ 臨床試験に発展

小括1:TRとの出会い

- 自分の場合，悔いのない研究とは，治療の実現を目指す研究になった.
- 動物モデルをヒトの疾患に近づけることが大切.
- 本気で治療を目指す場合，知的財産と産学連携が不可欠.

TRとの
出会い

これまでの
TR経験

TRで
大切なこと

血管保護療法の開発

急性期脳保護薬の現状

- 神経細胞保護薬の開発を目指した多くの基礎研究が行われたにも関わらず，臨床で使用できる薬剤は，t-PAとエダラボンのみ.
- 従来とは異なる戦略に基づく治療薬を開発する必要がある ➔ tPA + 血管保護薬

（脳浮腫・出血防止，治療可能時間の延長）

血管保護薬開発の戦略

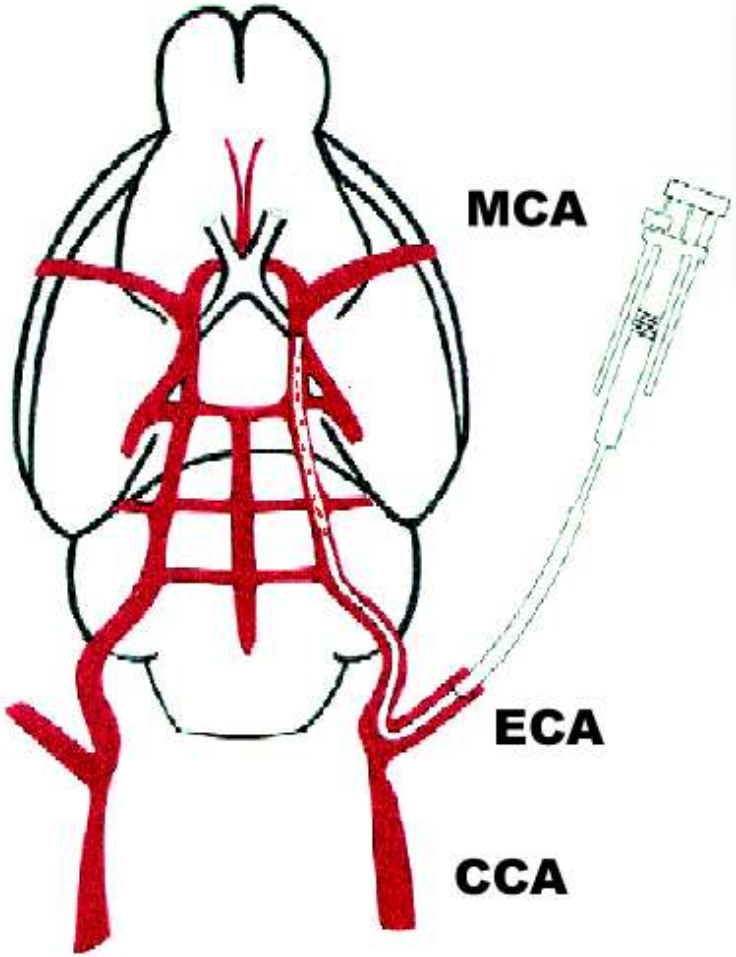
ヒト脳梗塞
類似モデル

治療
標的分子
の同定

治療
標的分子
の除去

ヒト脳梗塞類似モデル

ラット自家血血栓塞栓モデル（Okubo et al. 2007）



ラット血液＋トロンビン混入

中大脳動脈閉塞をエコーで確認後，tPA 静脈投与（10 mg/kg）

t-PA療法後の出血合併症を再現できた

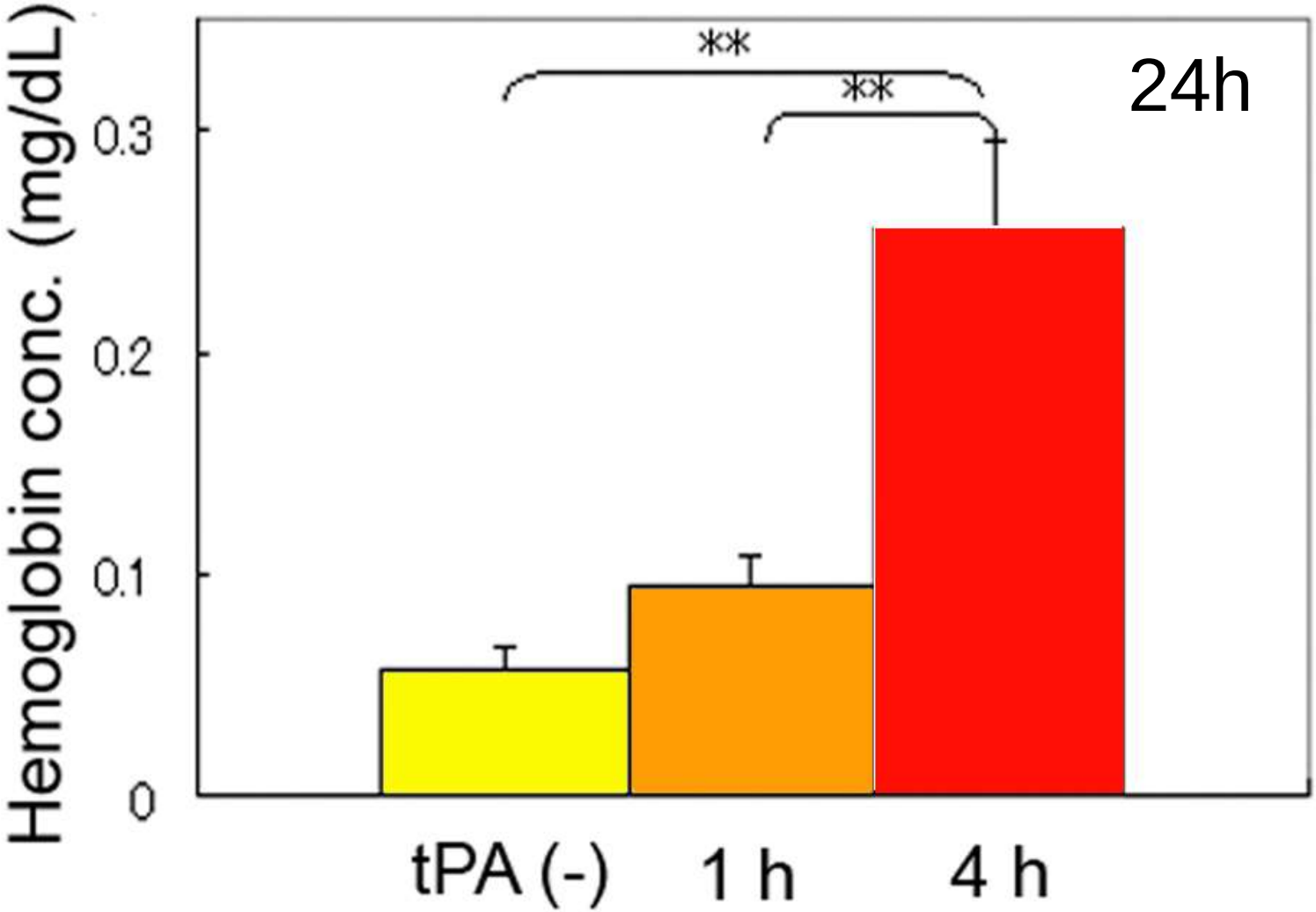
24時間後死亡率

17%	4%	59%
無治療	1時間後tPA治療	4時間後tPA治療

健常組織(赤)　梗塞(白)　**脳出血**

極めて難易度が高いが,
ヒト臨床に近いモデルを用いることにこだわった

遅延したt-PA療法は高度の出血を来す



虚血側大脳半球ヘモグロビン濃度

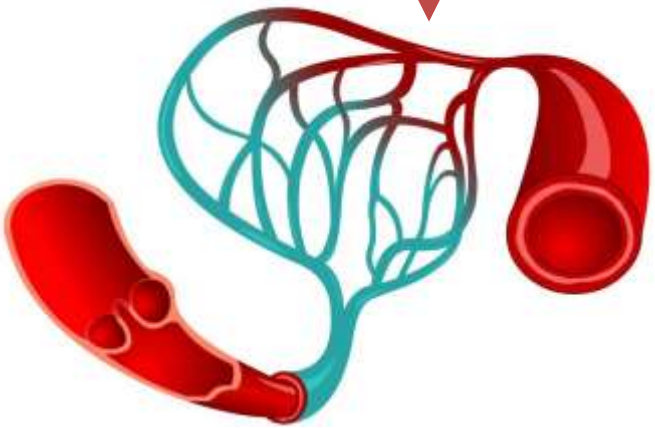
n = 6, **P < 0.01

tPA療法後の出血を起こす物質の発見

Kanazawa M et al. JCBFM 31; 1461-74, 2011

①血管内皮増殖因子（VEGF）（悪玉）

↓ 増えると脳出血



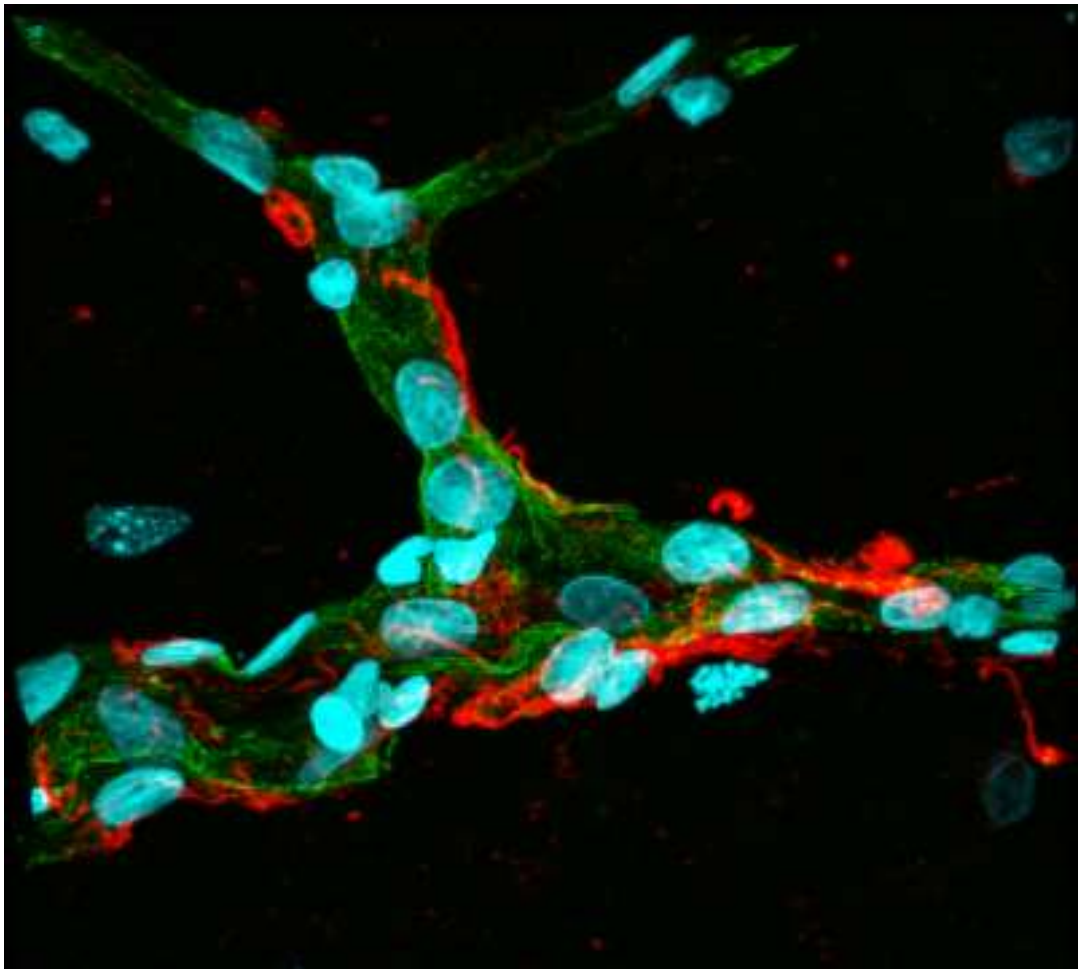
⊤ 減ると脳出血

②アンギオポイエチン1（善玉）

Kawamura K et al. PLoS One. 2014;9:e98639

血液脳関門（内皮，周皮，アストロサイト）に発現

VEGF;　血管内皮増殖因子

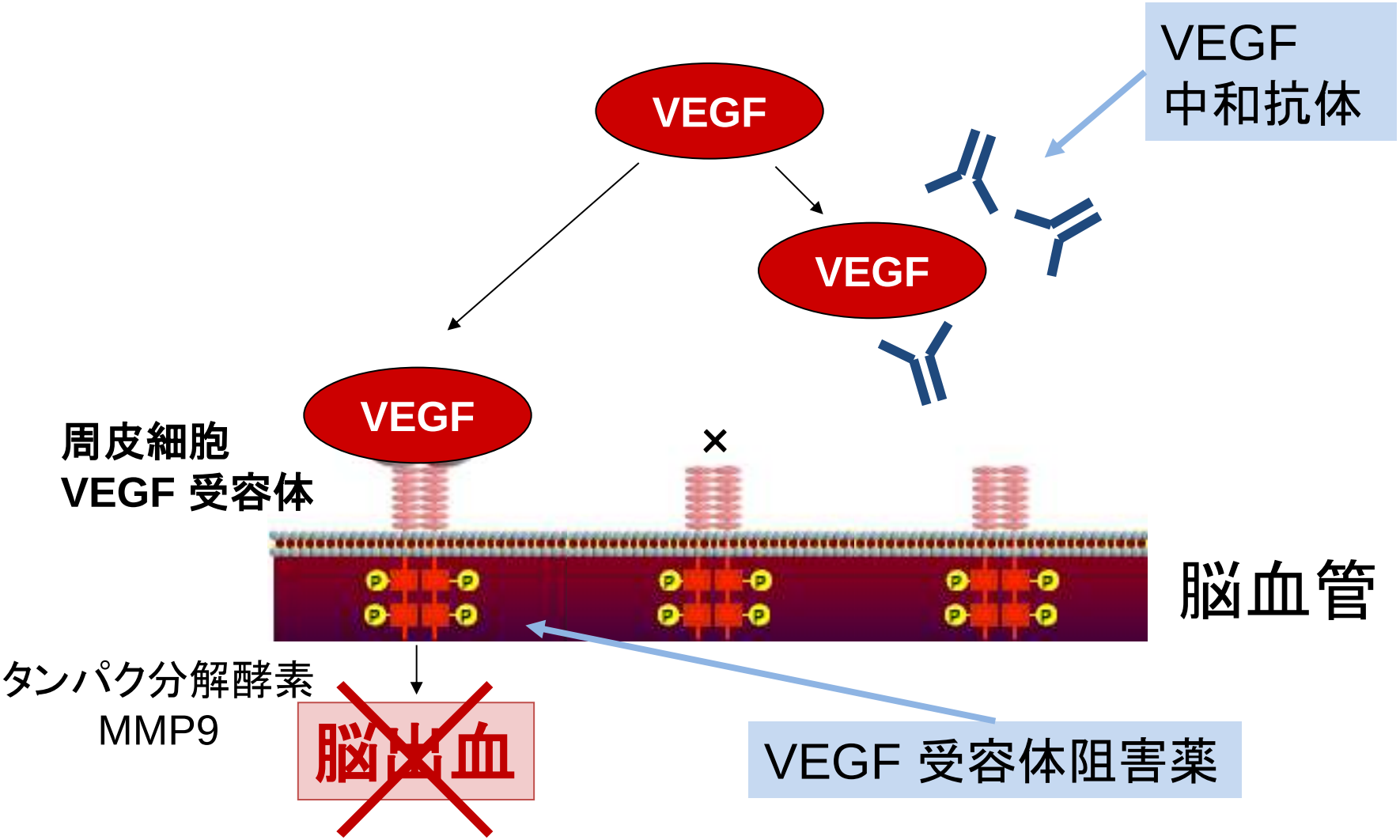


赤：VEGF

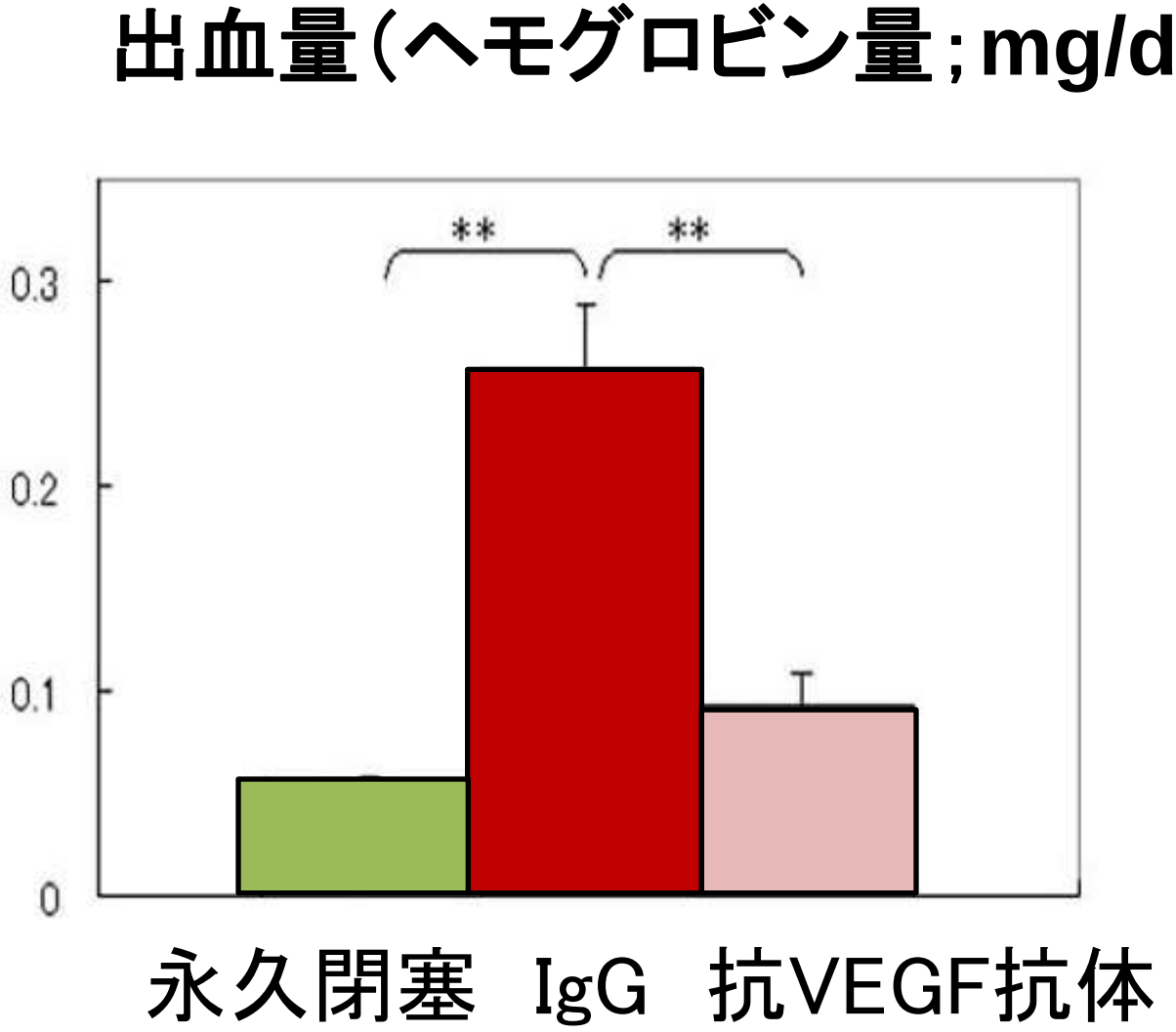
緑：RECA-1
（内皮細胞）

青：細胞核

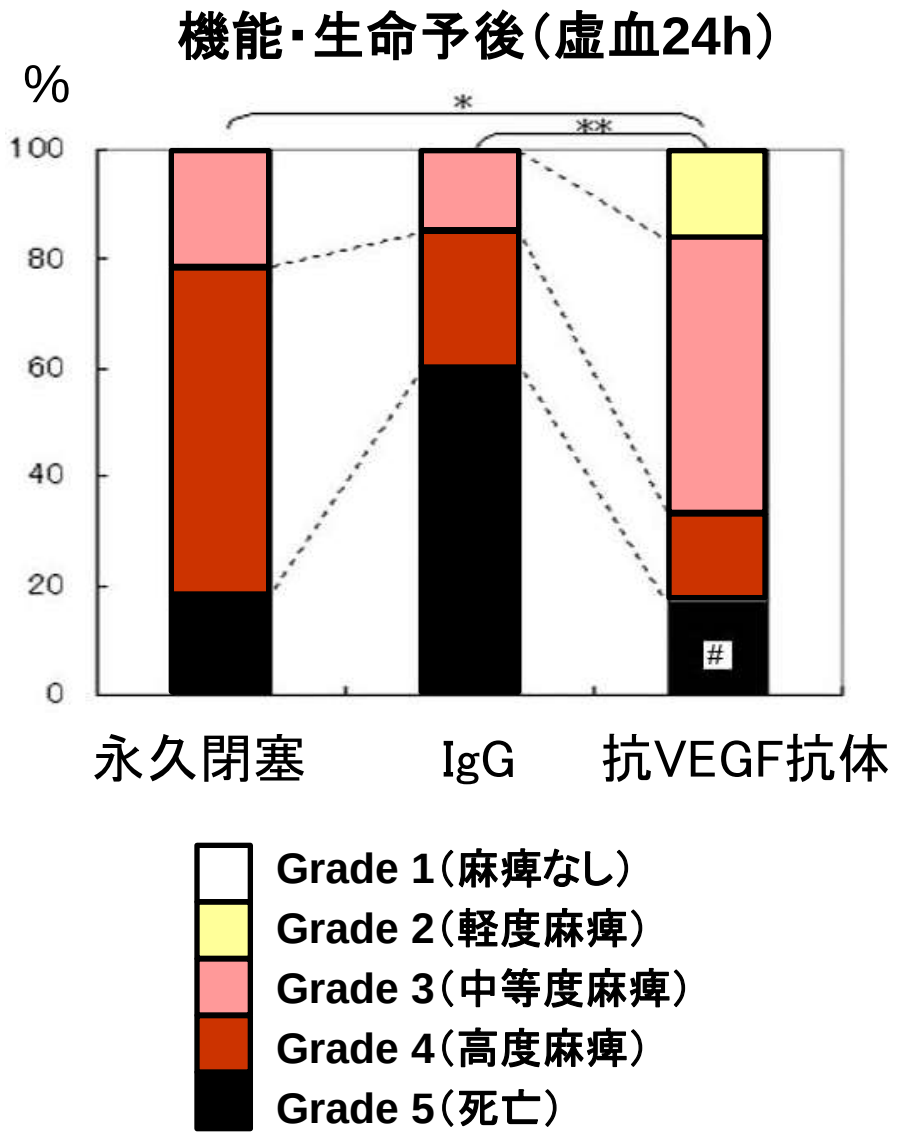
VEGFによる血管の破綻と治療



VEGF抗体はt-PA 4時間投与による脳出血を抑制



VEGF抗体は生存・機能予後を改善する



動物モデルにて血管保護療法が成功！

Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism (2011), 1–14
© 2011 ISCBFM All rights reserved 0271-678X/11 $32.00
www.jcbfm.com

Inhibition of VEGF signaling pathway attenuates hemorrhage after tPA treatment

Masato Kanazawa[1], Hironaka Igarashi[2], Kunio Kawamura[1], Tetsuya Takahashi[1], Akiyoshi Kakita[3,4], Hitoshi Takahashi[4], Tsutomu Nakada[2], Masatoyo Nishizawa[1] and Takayoshi Shimohata[1]

[1]*Department of Neurology, Brain Research Institute, Niigata University, Niigata, Japan;* [2]*Department of Center for Integrated Human Brain Science, Brain Research Institute, Niigata University, Niigata, Japan;* [3]*Department of Pathological Neuroscience Resource Branch for Brain Disease Research, Brain Research Institute, Niigata University, Niigata, Japan;* [4]*Department of Pathology, Brain Research Institute, Niigata University, Niigata, Japan*

米国神経学会動物実験アワード

日本医師会医学研究奨励賞

脳梗塞に新治療法

■発症後6～8時間までOK

新潟大学脳研究所神経内科の下畑享良・准教授(43)らの研究グループが、脳梗塞治療で合併症（脳出血）を引き起こすたんぱく質を動物実験で特定、その働きを抑える治療法を開発した。9日付の米学術誌「ジャーナル・オブ・セレブラル・ブラッド・フロー・アンド・メタボリズム」に掲載された。これまで発症後3時間以内でないと間に合わないとされてきた「血栓溶解療法」が、6時間から8時間まで可能になるという。

脳梗塞治療では、血管の詰まりを溶かす同療法が効果的とされる。しかし、発症から3時間を超えて同療法を施すと、血管が破れて脳出血を引き起こす副作用の危険が高まり、これが難点とされていた。

下畑准教授らは、同療法を施すと血管をもろくする働きを持つたんぱく質「血管内皮細胞増殖因子」が多く生成されることを突き止めた。そこで、このたんぱく質の働きを抑える薬剤とともに同療法の薬剤をラットに投与すると、死亡率が下がり、後遺症のまひも減ったという。

2011.2.11
読売新聞全国版

ここがゴールではない

これで終わったらラットのお医者さんだ

本気で創薬を目指した取り組みを行なう

2009　脳梗塞治療薬　国内特許2件出願

2010　脳梗塞治療薬　国際PCT出願

2011　論文報告

　　国内製薬企業・投資ファンドにアプローチ

2013　創薬ベンチャーShimoJani LLC設立

現在，臨床試験を目指している.

日本脳循環代謝学会による支援

日本脳循環代謝学会
Japanese Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism

岐阜大学大学院医学系研究科　神経内科・老年学分野
下畑　享良　先生

日本脳循環代謝学会
理事長　阿部　康二
エビデンス創出委員会委員長　瀧澤　俊也

2018 年度日本脳循環代謝学会
エビデンス創出委員会認定研究の審査結果（採択）のお知らせ

道程は険しいが，励みにして頑張りたい

そのほか進行中の研究

② 成長因子プログラニュリン（Brain 2015）

血管保護作用に加え，神経細胞保護作用，抗炎症作用を併せ持つ新しい治療薬.

③ ミクログリア細胞療法（Sci Rep 2017）

脳の免疫細胞であるミクログリアを軽度の虚血状態にさらし善玉に変えたものを動脈注射，脳梗塞後の再生を促進する.

小括2

1. ヒト脳梗塞を模した動物モデルと新しい治療戦略は，治療薬の可能性を拓いた.

2. 3つの創薬シーズの研究を進めている.

TRとの
出会い

これまでの
TR経験

TRで
大切なこと

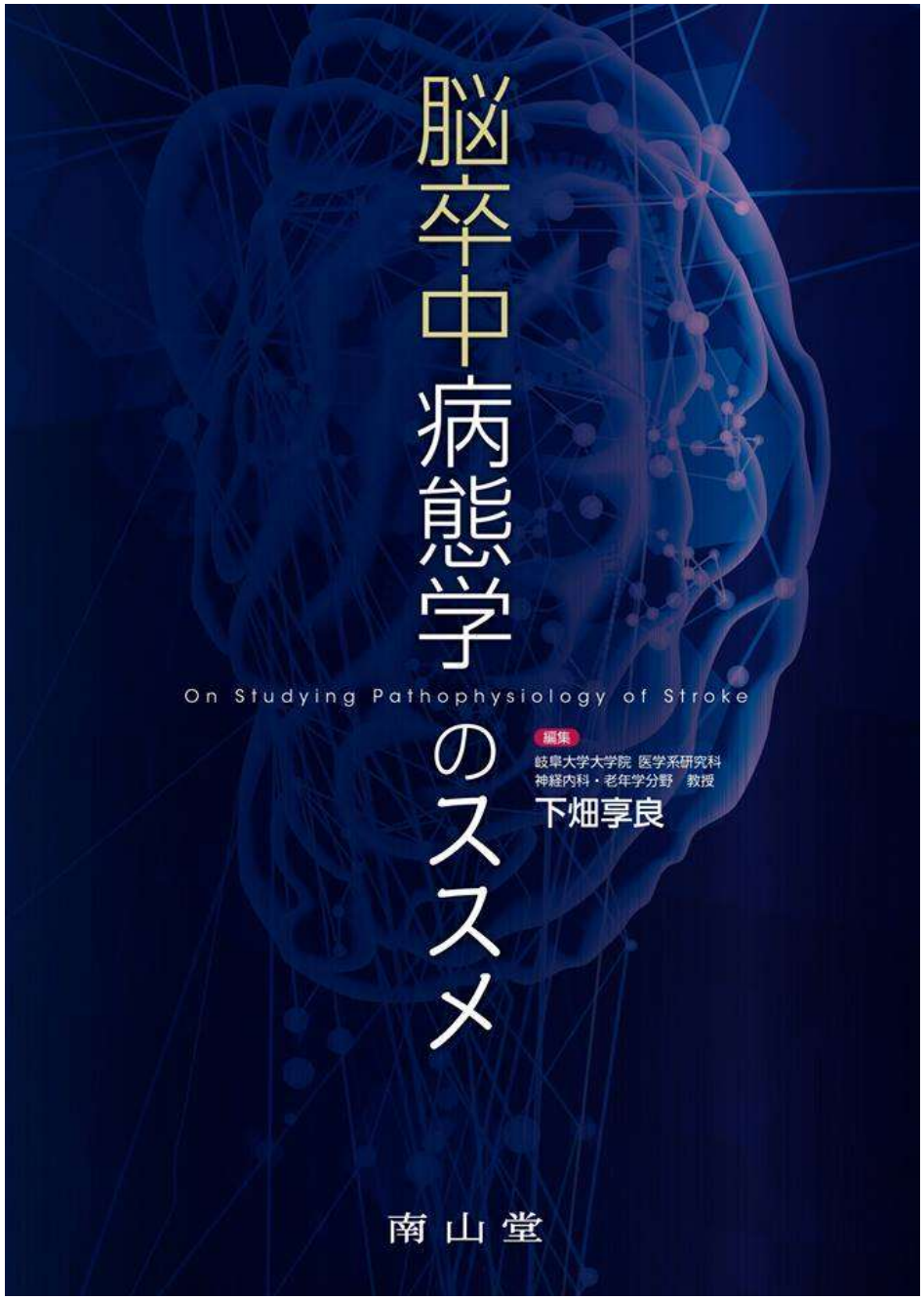
アカデミア研究者が注意すべき点

❶ 対象疾患，標的分子を慎重に選択する

❷ 動物実験の質を高める

❸ 知的財産を取得する

❹ 産業サイドに求められることを理解する



脳卒中メカニズム,
創薬の流れに関心をお持ちの方にお読みいただきたい

④ 産業サイドから求められることを理解する

産学連携で優先されるものは

学術的価値とは限らない！

求められるものはNABC！

Needs

その薬剤は本当に必要なのか？

既存薬で十分？

Approach

方法論は正しいか？

実験データは
ヒトの臨床を反映？

Benefit

利益は出るのか？

ビジネス
モデル？

Competition

競合薬に勝てるか？

エダラボン
に勝てる？

Stanford Research Institute
イノベーション　5つの原則

Needs（本当に必要か？）は今後重要になる

ニボルマブ　60kg・1年　➔　3500万円

肺がん，腎がん
数万人

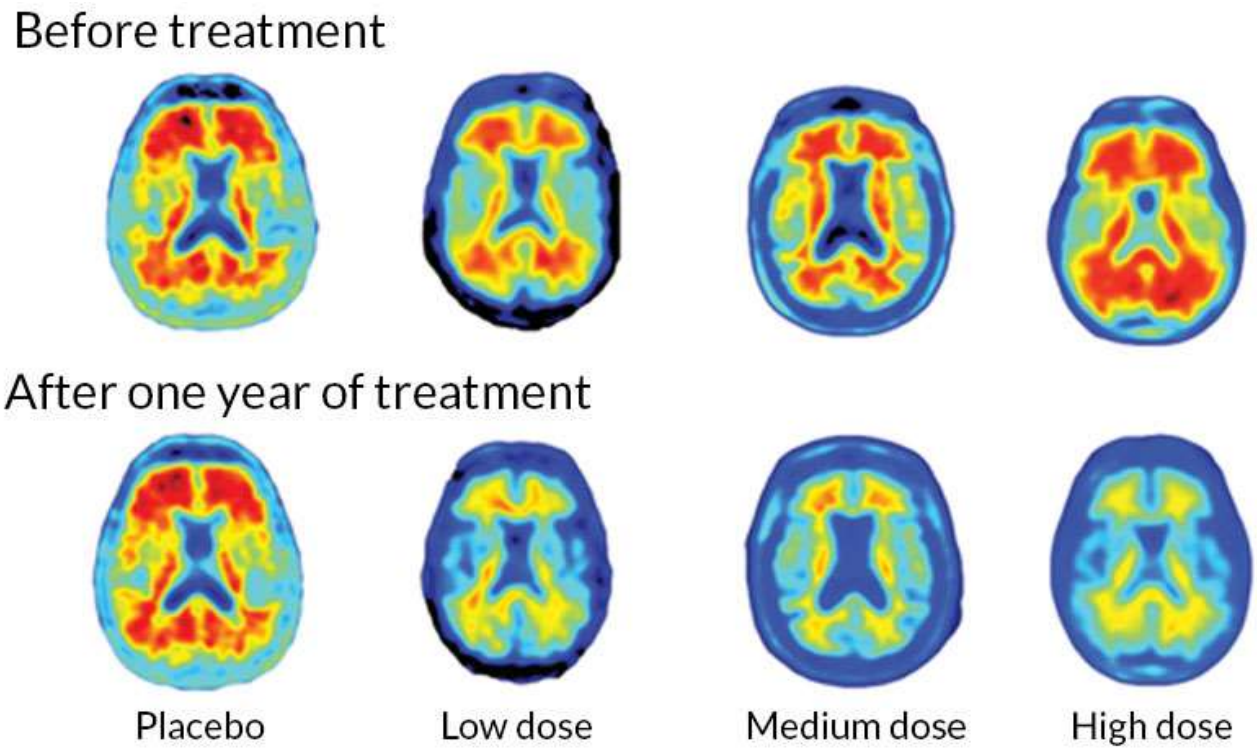
数千億円　（高額医療，大部分を国家負担）

国家
国民皆保険の
危機

製薬企業
薬価引き下げ
開発意欲⇓

超高額新薬は神経内科領域も例外ではない

アルツハイマー病
aducanumab (Biogen)
抗アミロイドβ抗体・月１回静注



Nature 537, 50–56, 2016

超高額新薬は神経内科領域も例外ではない

アルツハイマー病
aducanumab (Biogen)
抗アミロイドβ抗体・月１回静注

認知症治療の
ゲームチェンジャー
Nature 537, 50–56, 2016

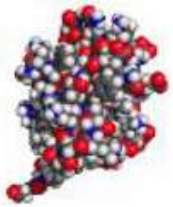
認知症　462万人（2012年）
　　700万人（2025年）
MCI　400万人（2012年）

医療経済上，治療可能？

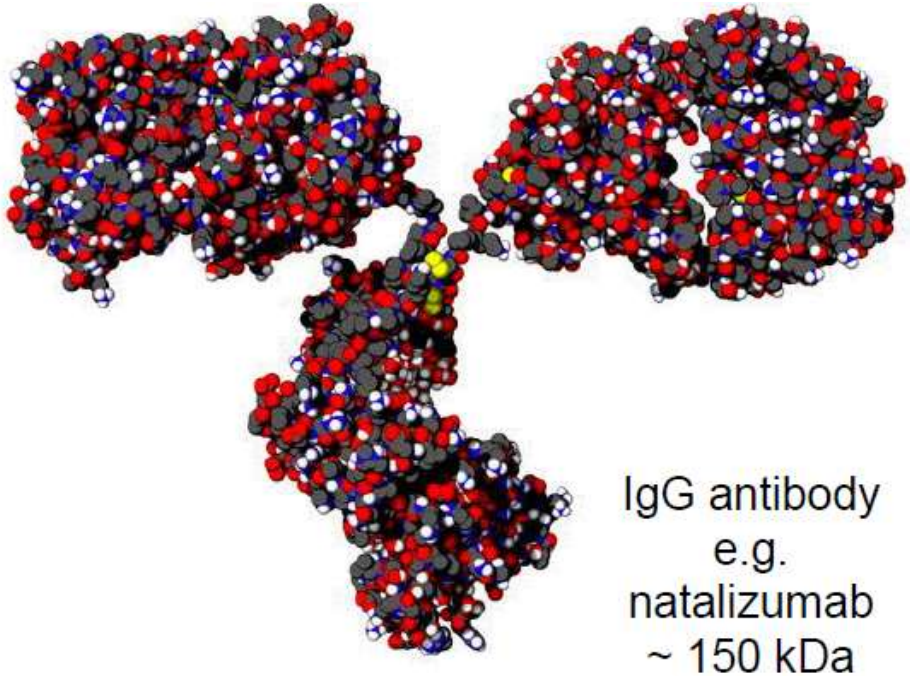
抗体医薬が高額な理由

- １薬剤あたりの開発費
  低分子医薬　　１００－３００億円
  抗体医薬　　数百億ー1千億円

Small molecule e.g. Aspirin 0.18 kDa



Growth factor e.g. Insulin 10.5 kDa



IgG antibody e.g. natalizumab ~ 150 kDa

抗体医薬が高額な理由

- １薬剤あたりの開発費
  低分子医薬　　１００－３００億円
  抗体医薬　　数百億ー1千億円

- 低分子医薬品と異なり，化学合成反応による大量生産ができず，かつ製造が難しい．

- 後発品
  - 高度な技術と高い製造コストを要する．
  - オリジナル品とまったく同じと言い切れず，再度の臨床試験を要する．

神経内科医に求められる役割

ただ治療薬を開発するのではなく，神経疾患が急増するこれからの超高齢社会をどのような社会にしたいのか，医療の目標をよく考えて，研究に取り組み，社会を導いていく必要がある

小括3

1. トランスレーショナルリサーチは，従来の基礎研究とは異なることを認識する.
2. アカデミア研究者は企業が参入してくれるレベルまで，創薬シーズの価値を高める.
3. 医療の目標をよく考えて研究に取り組み，社会を導いていく必要がある

研究に関する考え方

Passion / Colleague

情熱をもった仲間が3人集まれば
世界に通用する仕事ができる

Make questions

取り組むべき問題を必死に考える

Albert Einstein

命にかかわるような重大な難問があり
制限時間が1時間しかないとしたら
私は最初の55分間を
適切な設問を探すのに使う

be Global

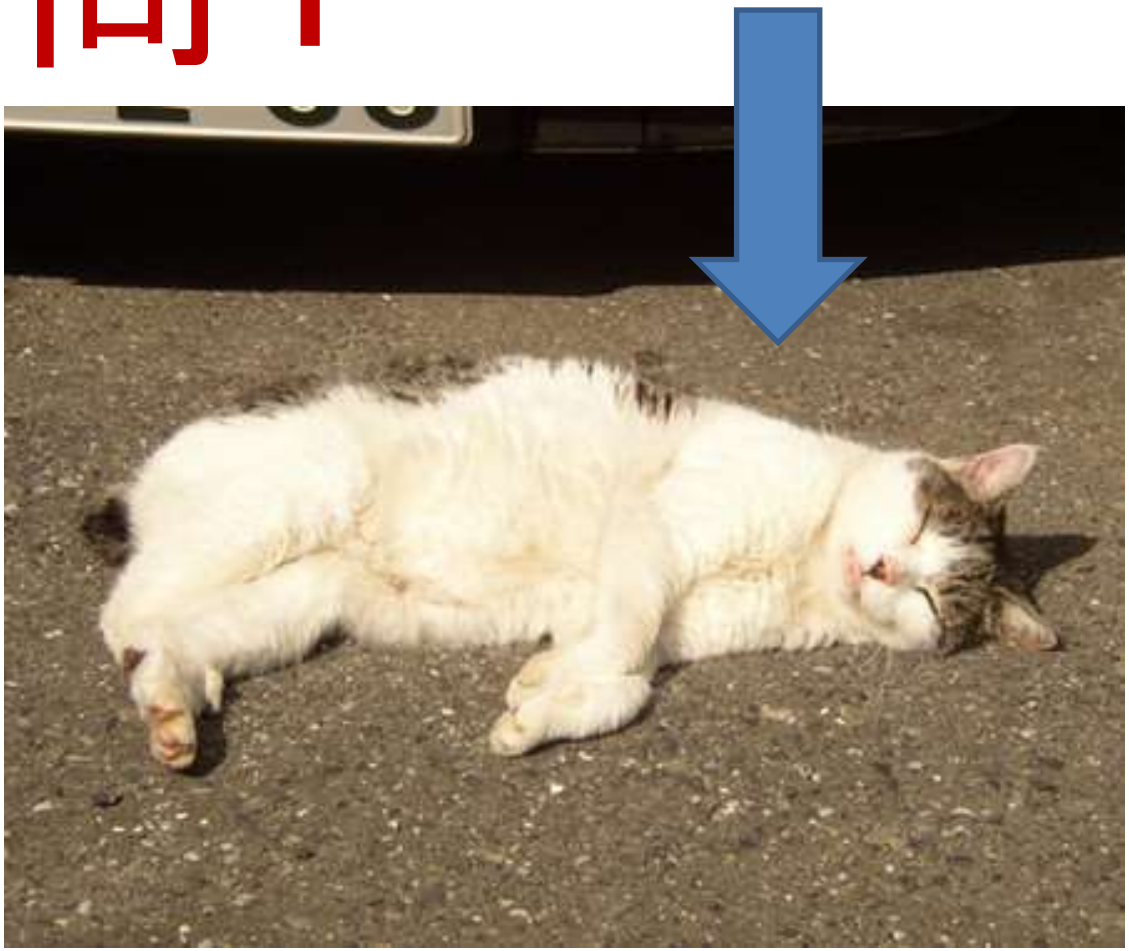
世界へ発信せよ

プレゼンを磨け

睡眠の
基礎知識と病気

神経内科・老年学分野
下畑　享良

問1



右の猫のほうがぐっすり寝てる

眠り猫　日光東照宮　左甚五郎作

問2

寝る前にお風呂に入ると
ぐっすり眠れる

問3

冬の寒い時，電気毛布の
スイッチをずっとつけておくと
よく眠れる

問4

朝の良い目覚めのために
寝室のカーテンは少し開けておく

問5

金縛りは実は睡眠の病気

問6

足がムズムズして眠れない,
実はムズムズ脚症候群である

問7

睡眠中の大きな寝言，
実はパーキンソン病である

概　略

総論

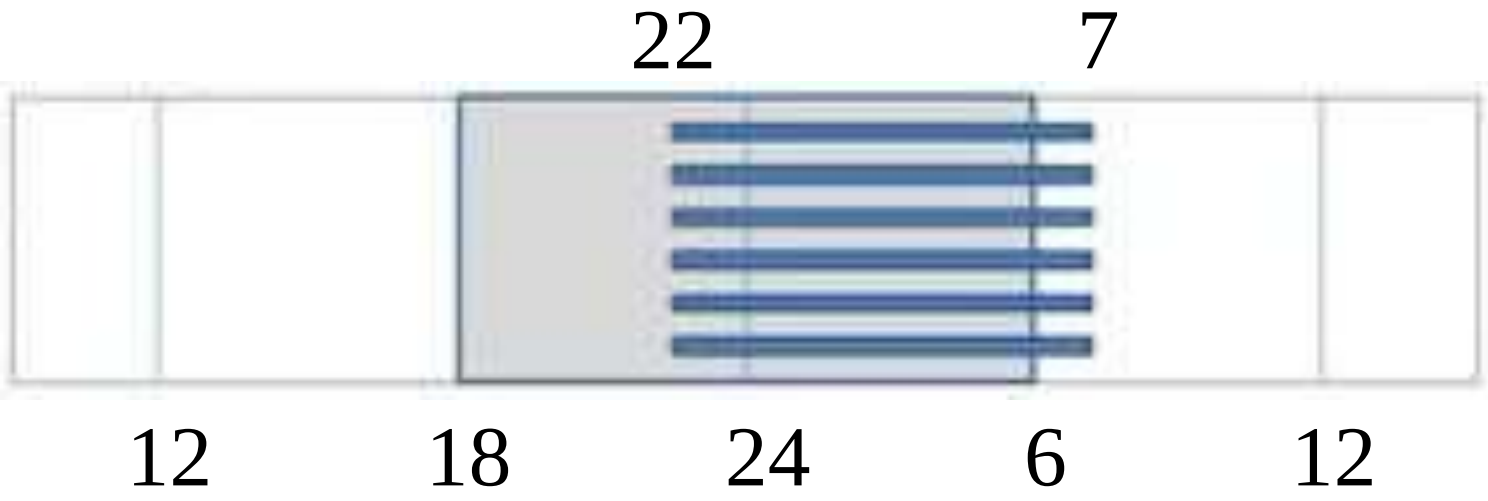
各論

睡眠の生理

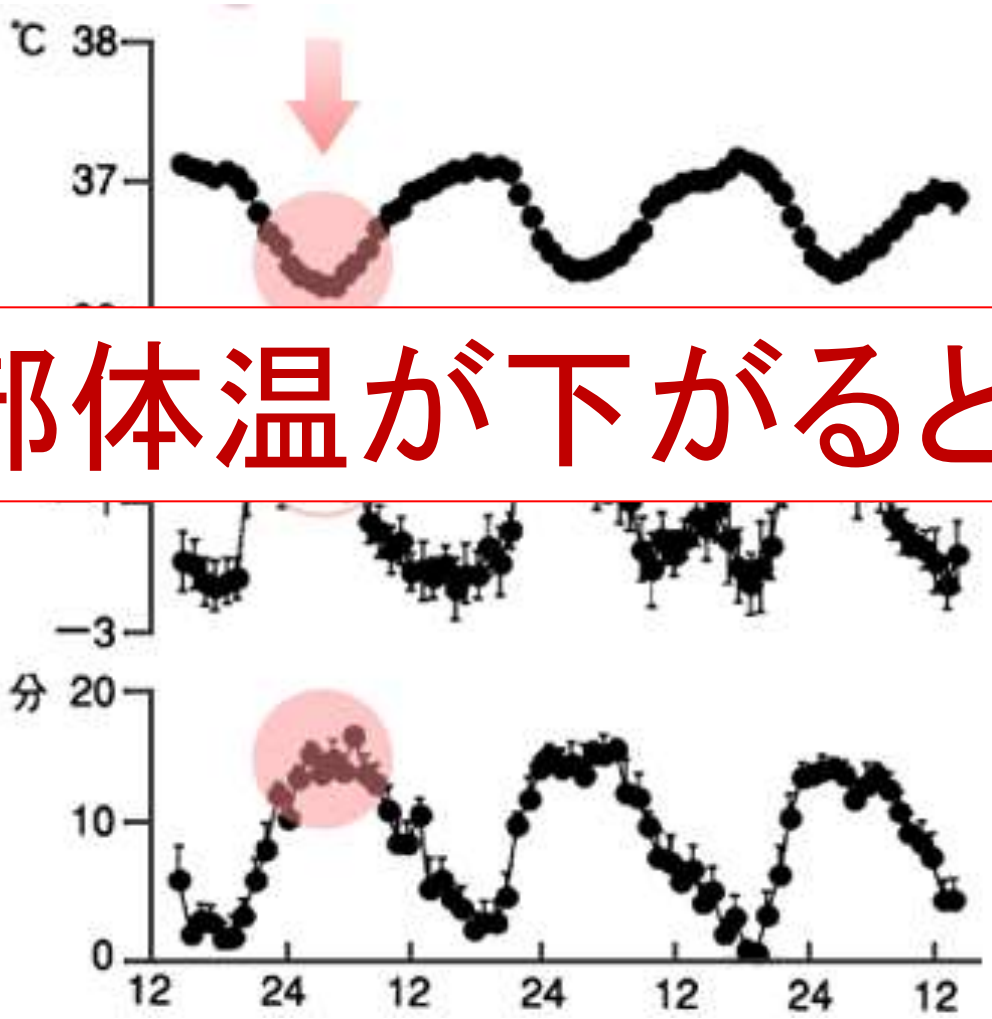
概日リズム

約24時間周期で
変動する生理現象

睡眠の概日リズム



体温の概日リズム



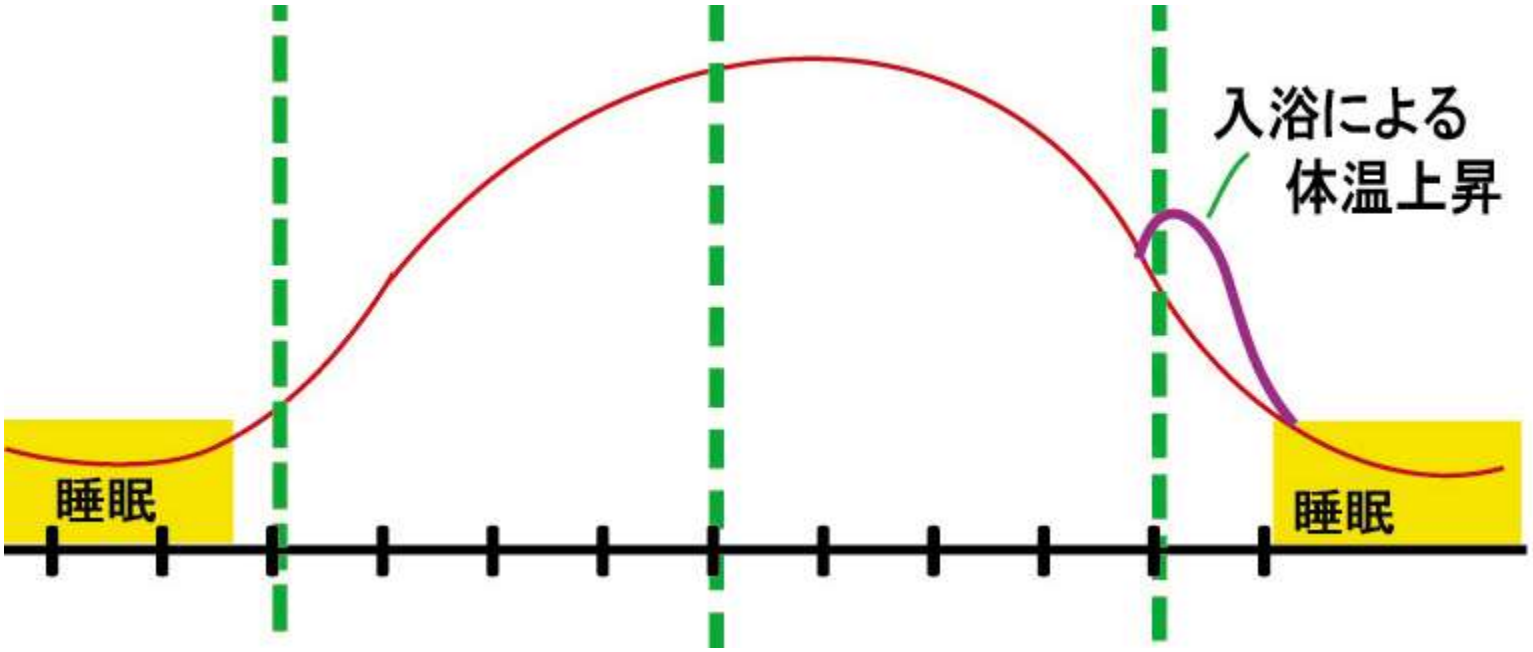
深部体温
（直腸温）

皮膚の温度

眠りやすさ

深部体温が下がると眠くなる

- 体温低下が大きいほど眠気は強い
- 寝る前の体温上昇は眠気に良い



問2

寝る前にお風呂に入ると
ぐっすり眠れる

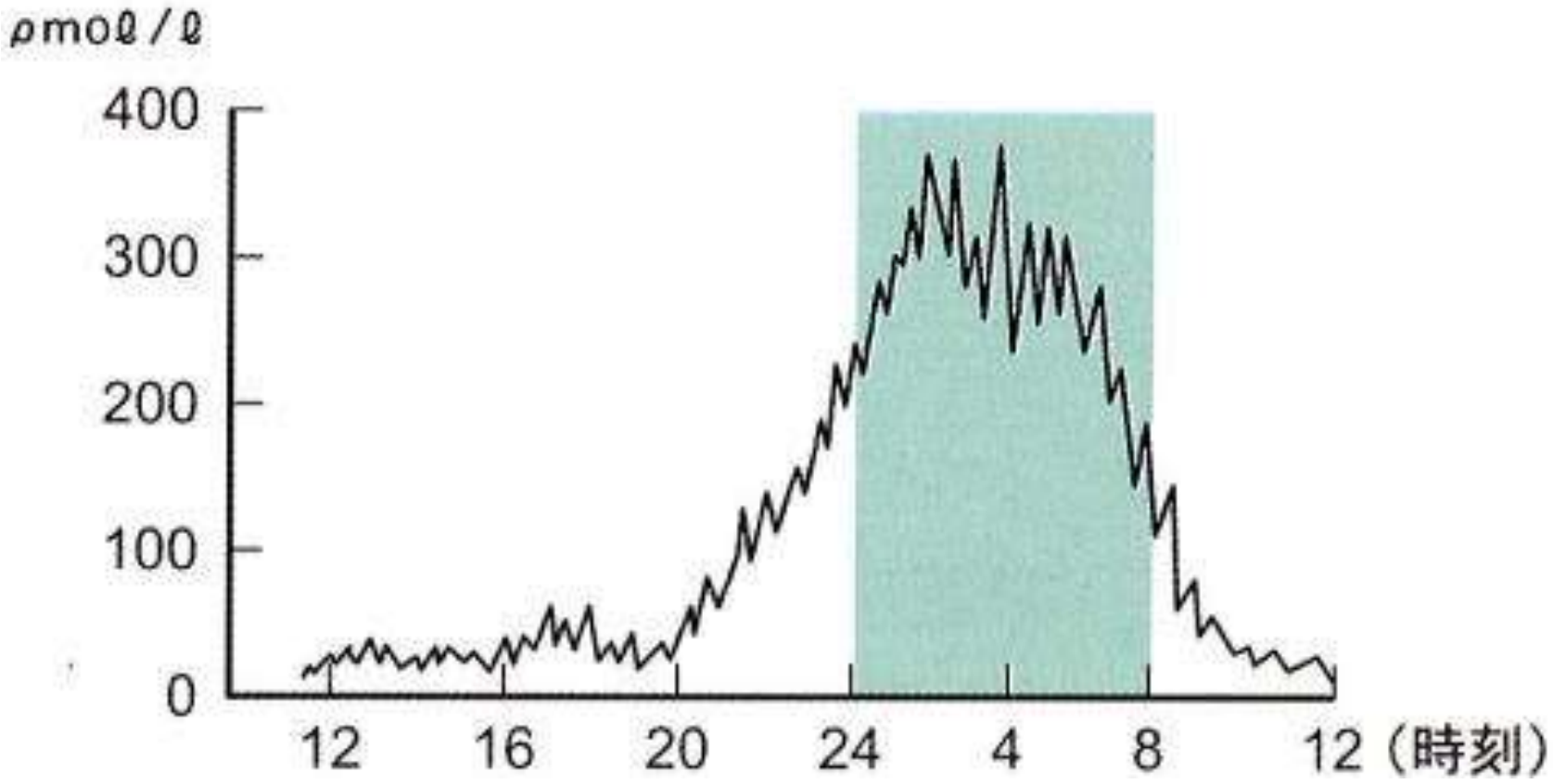
お風呂から出て，すぐ寝る

お風呂から出て1時間後に寝る

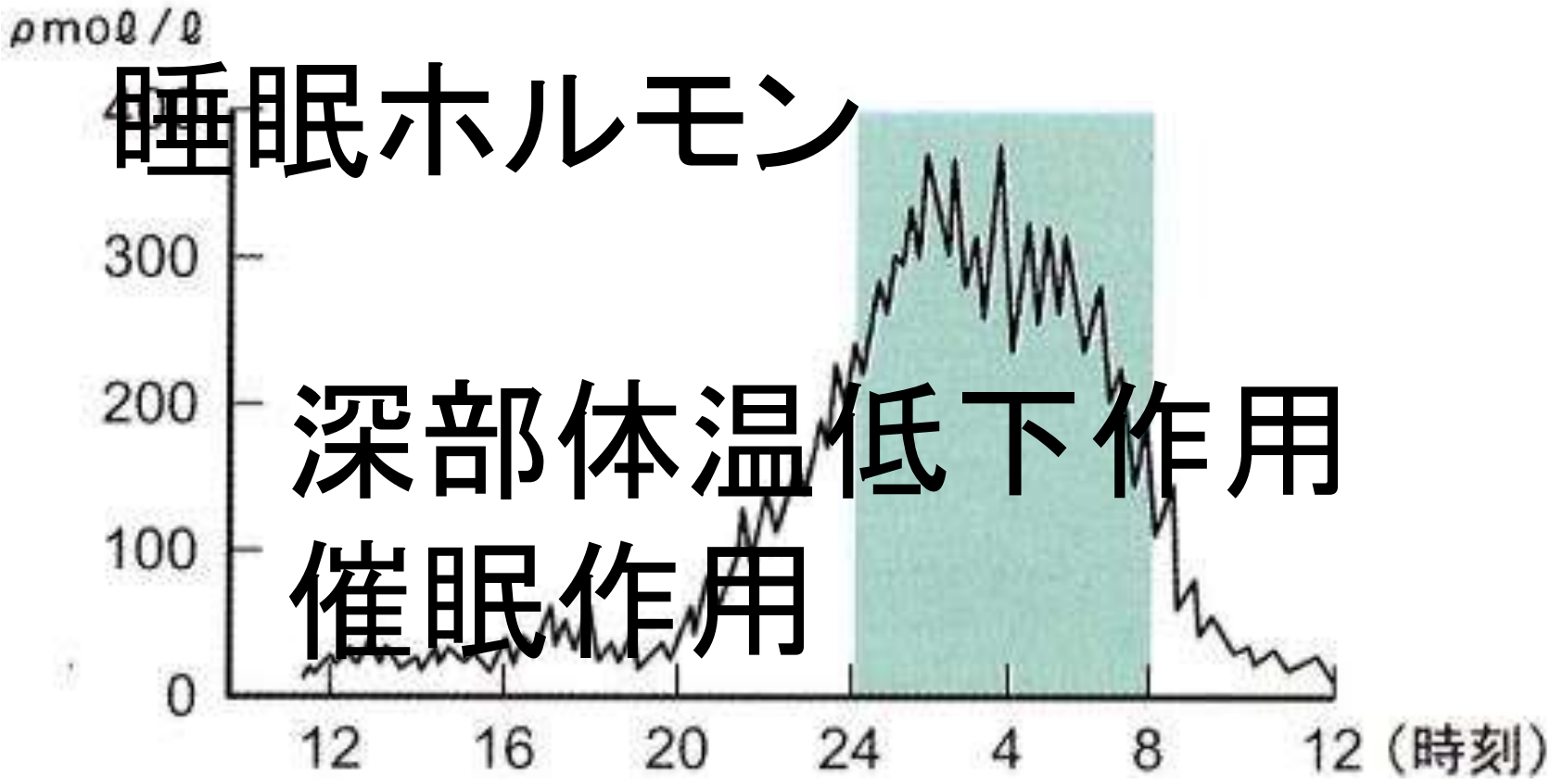
問3

冬の寒い時，電気毛布のスイッチをずっとつけておくとよく眠れる

メラトニンの概日リズム



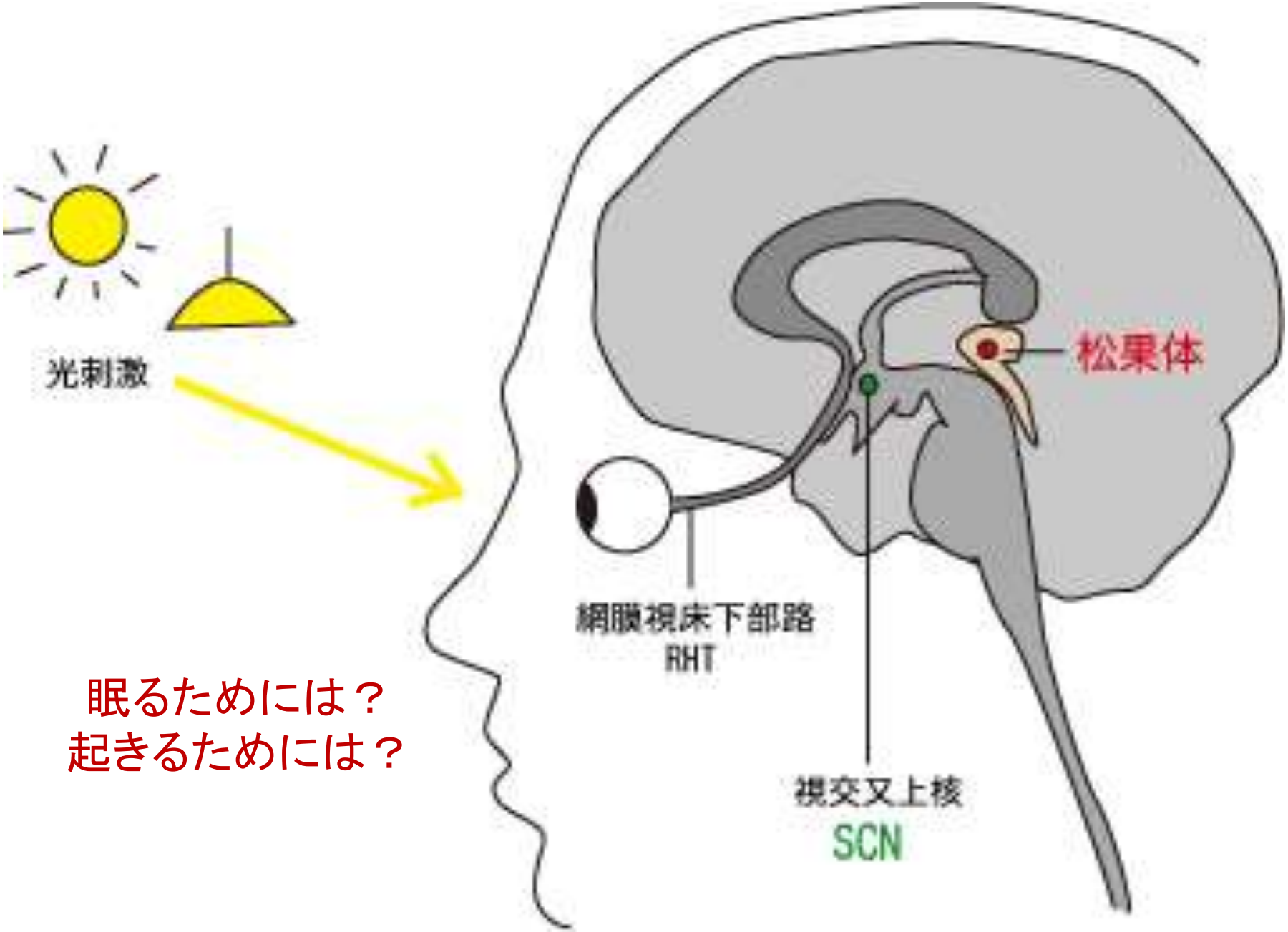
メラトニンの概日リズム



睡眠ホルモン

深部体温低下作用

催眠作用



眠るためには？
起きるためには？

iPad不眠症

問4

朝の良い目覚めのために
寝室のカーテンは少し開けておく

睡眠の生理

睡眠構造

Non-REM睡眠・REM睡眠

突然ですが，いつ夢を見ますか？

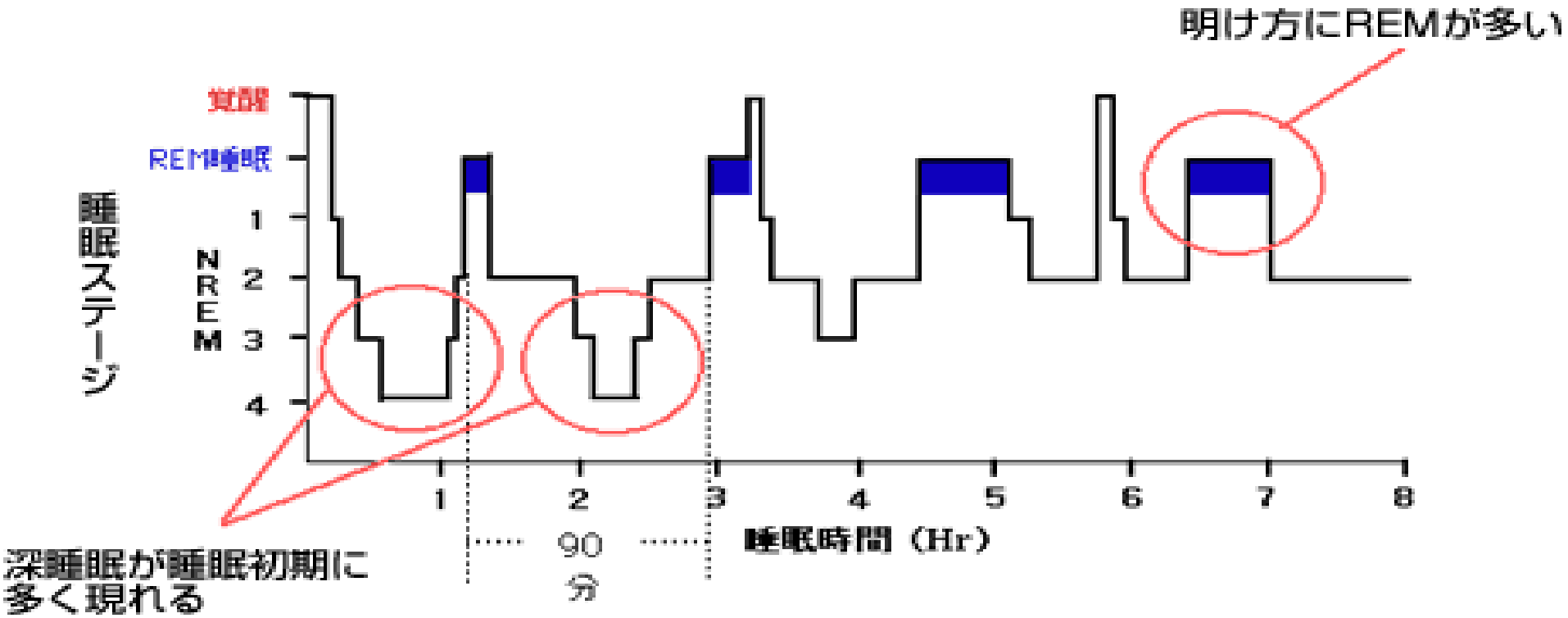
睡眠の前半

睡眠の中頃

○ 睡眠の後半

◎ 起床前

朝になると
non−REMは浅くなり，REMは長くなる



睡眠周期は90分

	non-REM	REM
眼球運動	ゆっくり	はやい
筋トーヌス		弛緩
心拍・呼吸	遅い	速い，乱れる （autonomic storm）
夢		見る
その他	3,4は深い眠り	浅い眠り

REM; Rapid Eye Movement

問1

どっちの猫がぐっすり寝てる？

概　略

総論

各論

1. ナルコレプシー
2. レストレスレッグス症候群
3. REM睡眠行動障害（RBD）
4. 睡眠時無呼吸症候群（SAS）
5. 不眠症

問5

金縛りは実は睡眠の病気

金縛り

眠い

突然眠る

怒ると脱力

眠るとき幻覚

ナルコレプシー

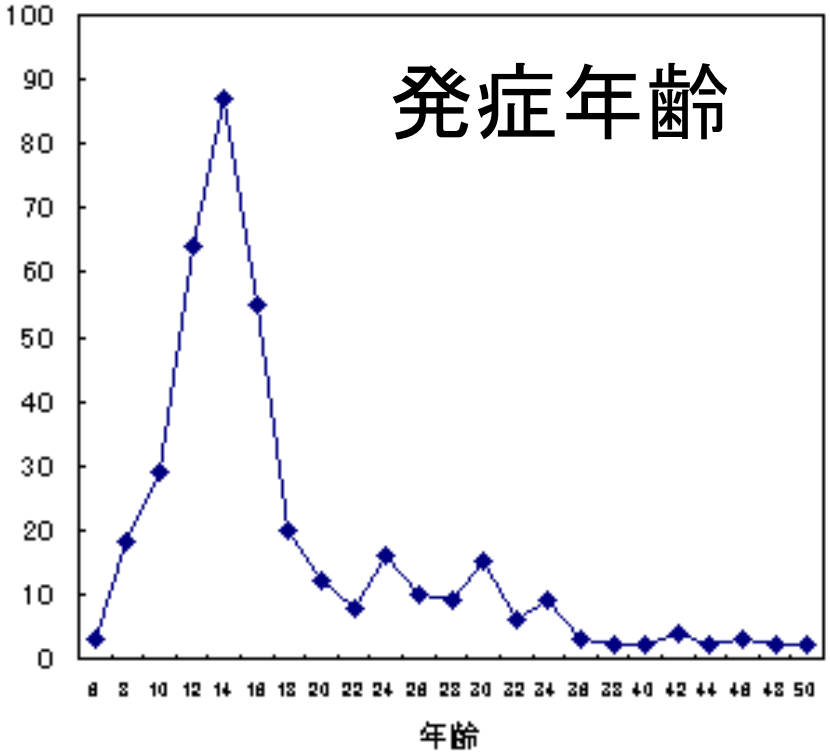
眠気（narco）+発作（lepsie）（ギ）

有病率　　1/600～2000人

罹患同胞危険率

日本人　6.9　　倍

欧米人　20～40 倍

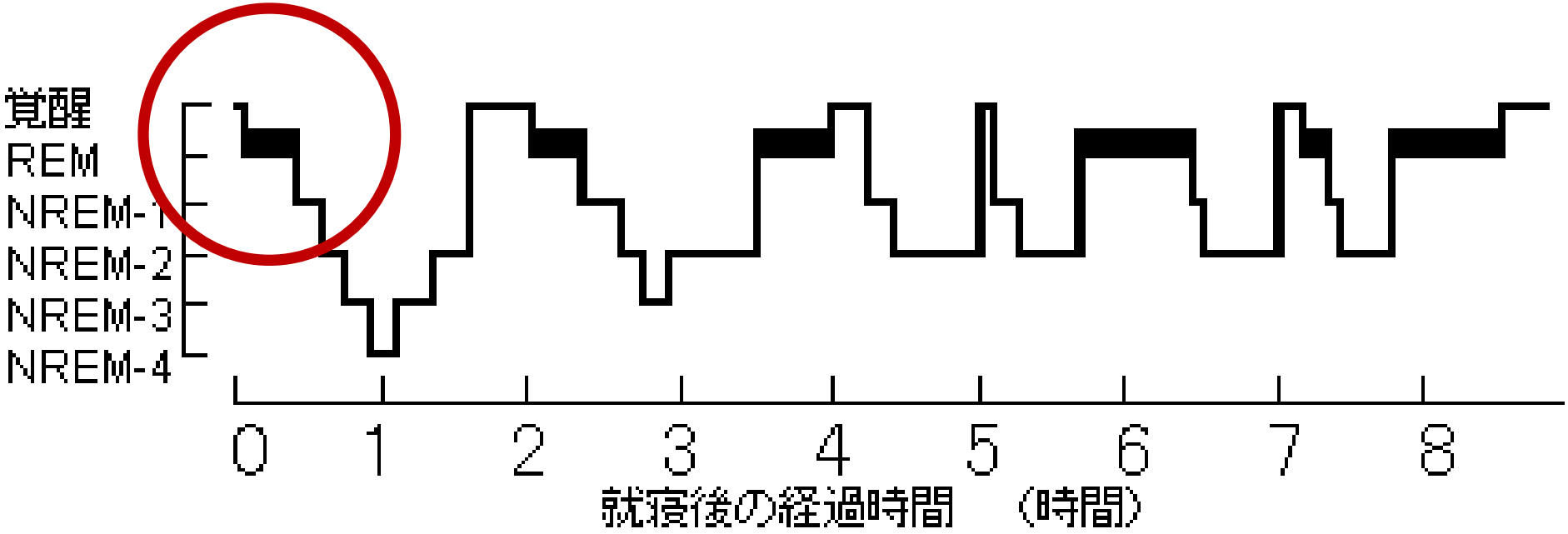


４大症状

1. 睡眠発作
2. 情動脱力発作（カタプレキシー）
3. 入眠時幻覚
4. 睡眠麻痺

→　レム睡眠に関連する症状
（筋弛緩，夢）

Sleep-onset REM period

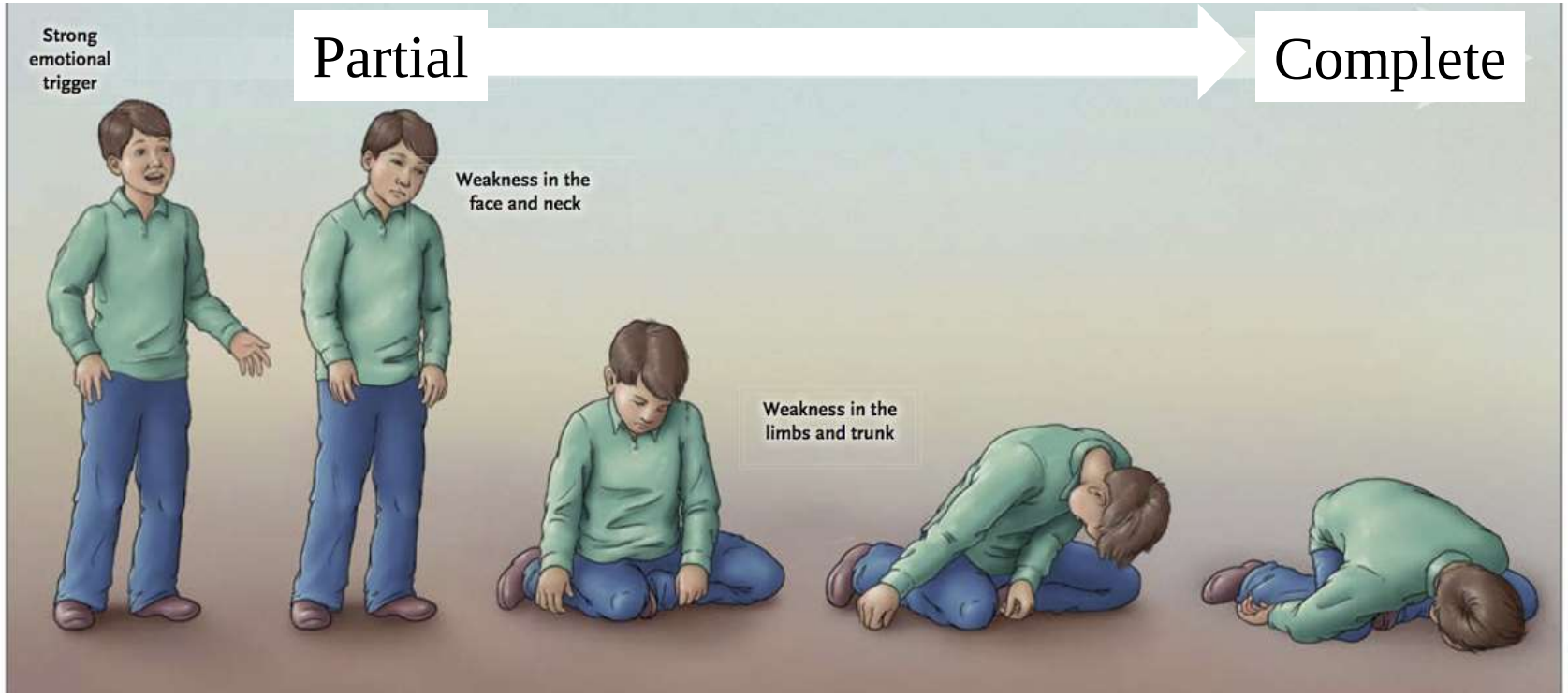


筋弛緩（金縛り），夢（幻覚）

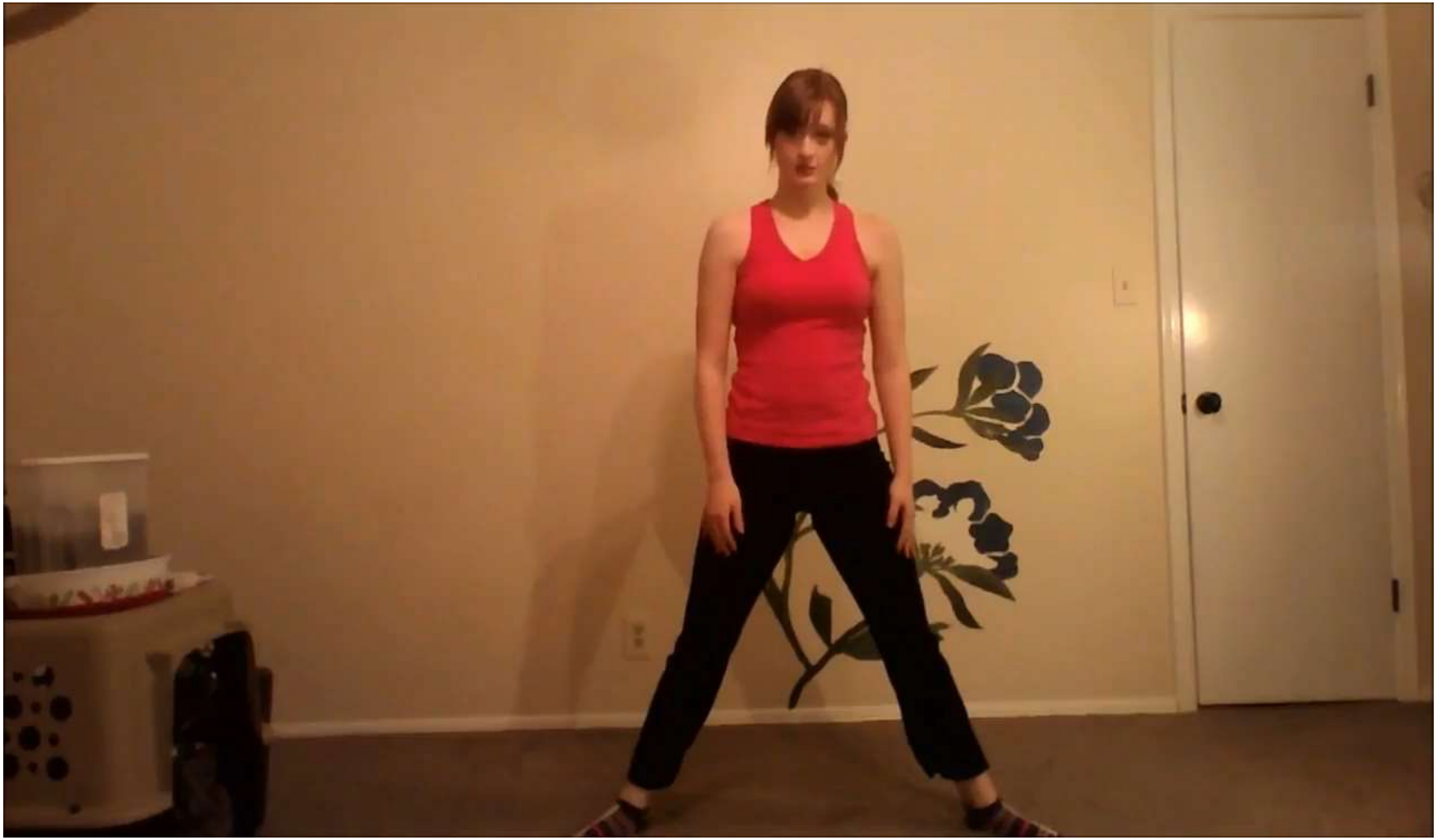
情動脱力発作（カタプレキシー）

持続＜1分

覚醒中に生じる（意識は保たれる）

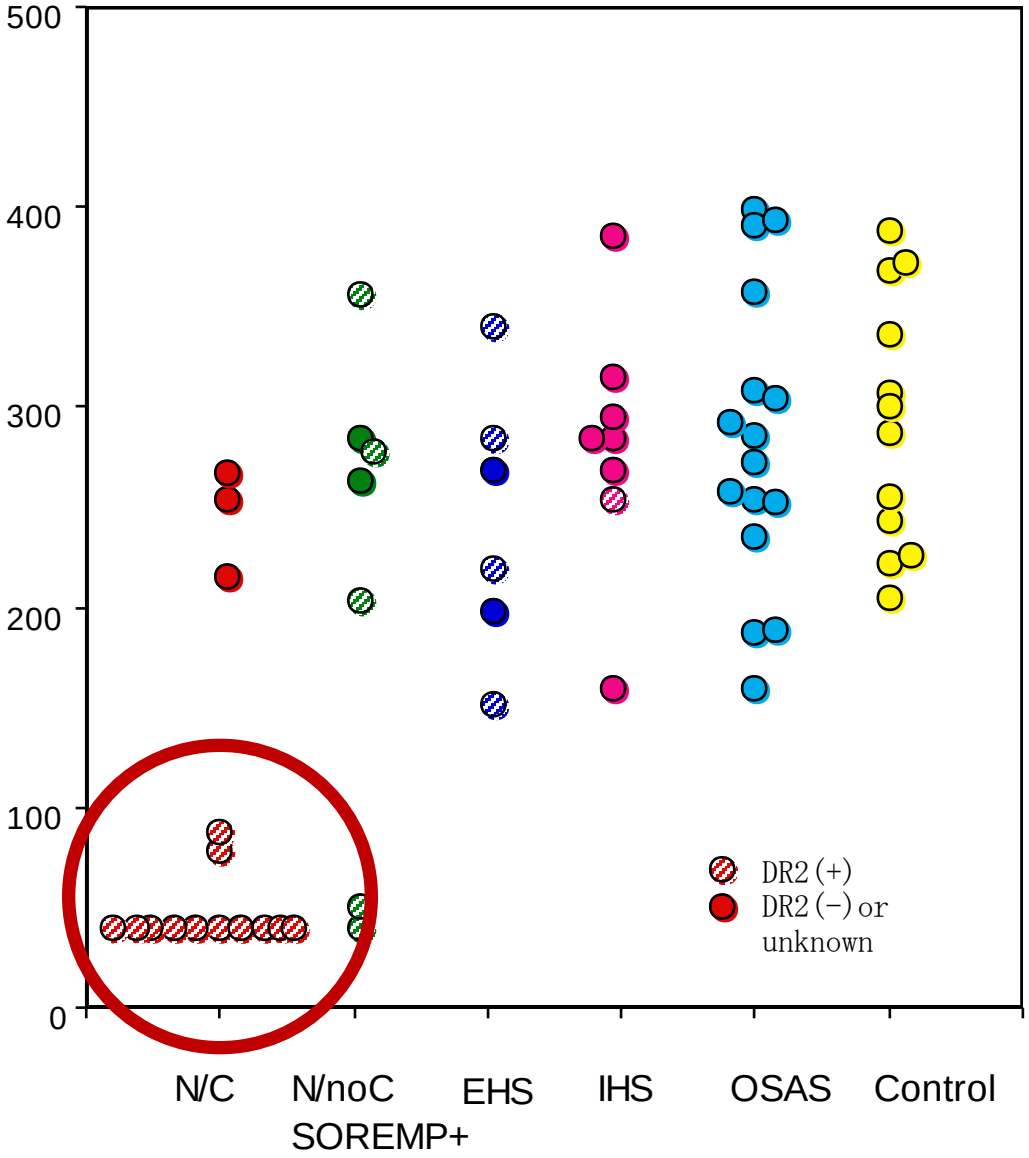


情動脱力発作（カタプレキシー）

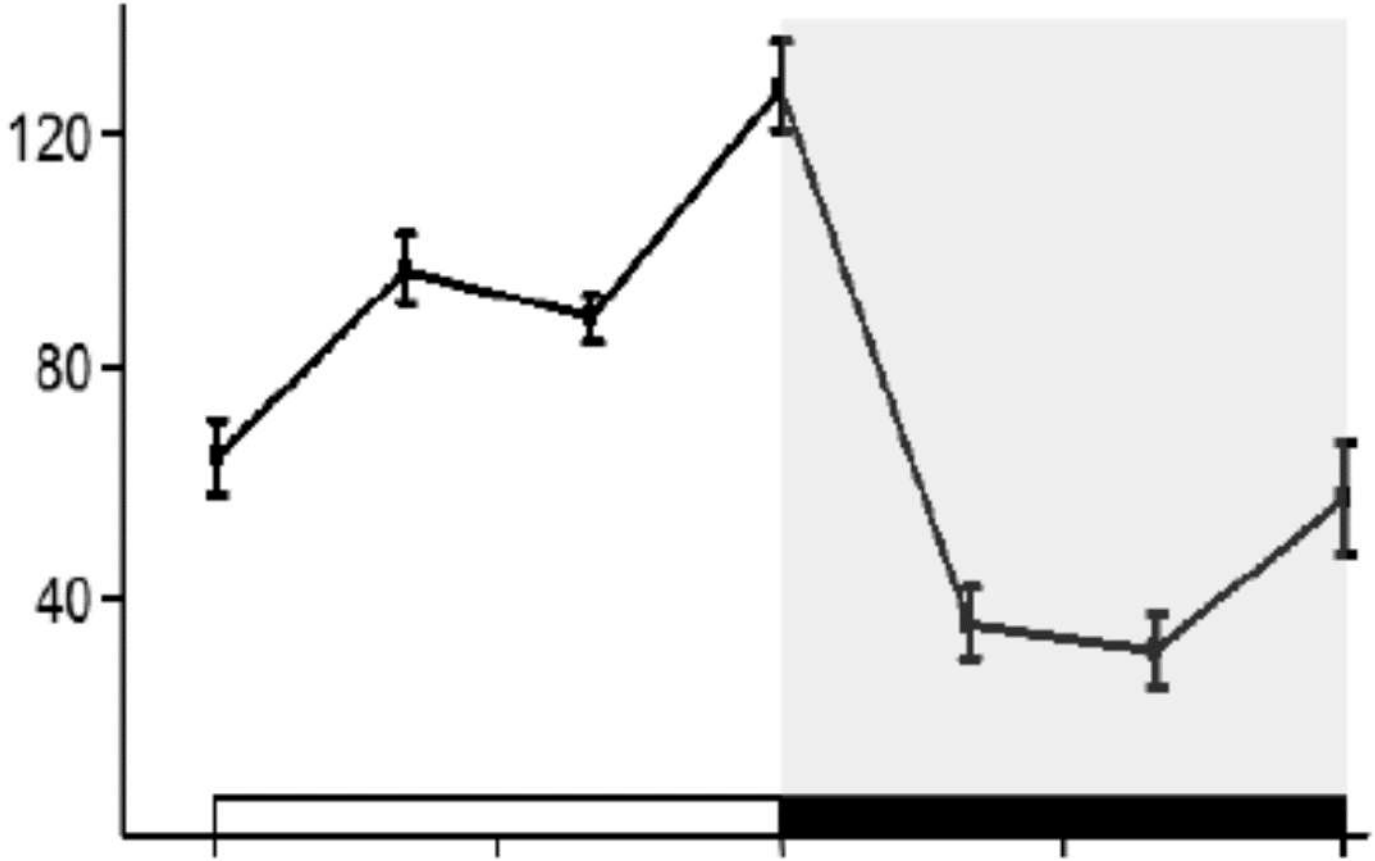


意識はしっかりしている点で，他の病態と鑑別できる

髄液ヒポクレチン濃度低下



覚醒ホルモン「ヒポクレチン」の概日リズム



低下すると眠くなる！

問6

足がムズムズして眠れない，
実はムズムズ脚症候群である

レストレスレッグス症候群（RLS）

① 不快な感覚のため，
脚を動かしたくなる

② 夕方以降悪い

③ じっとしていると悪い

④ 脚を動かすと良い

IRLSSG 2014
⑤ 他の疾患，習慣的行為で説明できない

足を動かさずにいられない・入眠困難

多彩な症状の表現がみられる

Description（synonyms）	N=113
ムズムズとしかいえない（nothing else than creeping）	24（21%）
言葉では上手く表現できない（difficult to describe by words）	21（19%）
虫がはう（worm crawling）	10（ 9%）
痛い（pain）	9（ 8%）
火照る（hot flush）	9（ 8%）
かゆい（itchiness）	7（ 6%）
イライラする（irritation）	7（ 6%）
だるい（dullness）	7（ 6%）
しびれる（tingling）	5（ 4%）
くすぐったい（tickling）	4（ 4%）
血管がつまる（clogging of blood vessel）	4（ 4%）
筋肉が固まる（stiff muscle）	3（ 3%）
むくむ（swelling）	3（ 3%）

（臨床神経 2010;50:385-392）

- 第一選択薬
  ドパミン作動薬

- 2次性の場合は，
  原疾患の治療

チェックすべき症例
- 入眠困難の症例
- MRI検査困難の症例

一次性
- ドパミン作動性神経の機能障害
- 鉄代謝の異常
- 遺伝的素因

二次性
- 鉄欠乏性貧血
- 慢性腎不全
- 糖尿病
- パーキンソン病
- 妊娠
- 向精神薬

問7

睡眠中の大きな寝言，
実はパーキンソン病である

REM睡眠行動異常症（RBD）

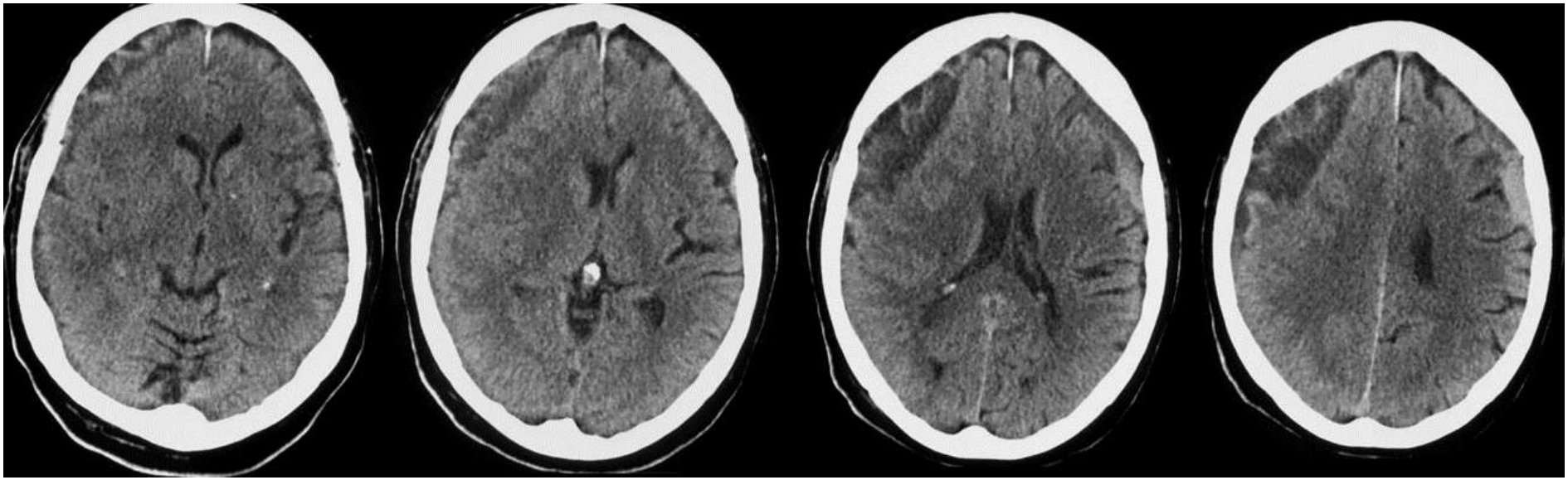
αシヌクレイノパチー
パーキンソン病
多系統萎縮症
レビー小体型認知症

悪夢・恐ろしい夢

寝言・荒々しい体動
（夢の内容と一致）

暴力的な行動

RBDに伴う頭部外傷



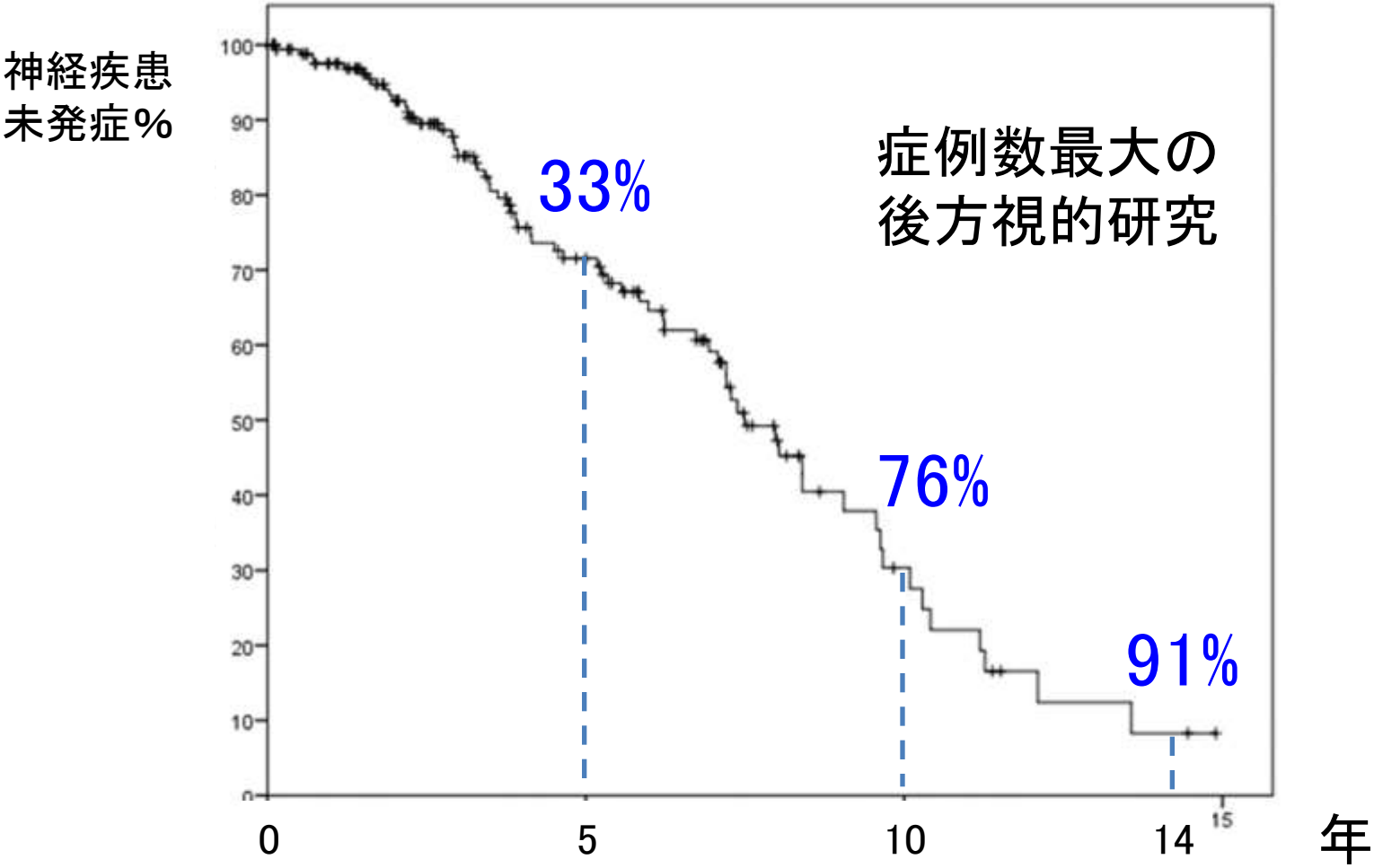
- 自身の頭部や手のケガが多い.
- ベッドパートナーもケガをする.

St. Louis et al. Sleep Med 2014;15,1332

RBDの分類と治療

1. 特発性RBD
2. 症候性RBD
   - パーキンソン病，多系統萎縮症，レビー小体型認知症などに合併する

RBDで初発したあと神経変性疾患を合併しうる



Iranzo et al. PlosOne 2014;9(2) e89741

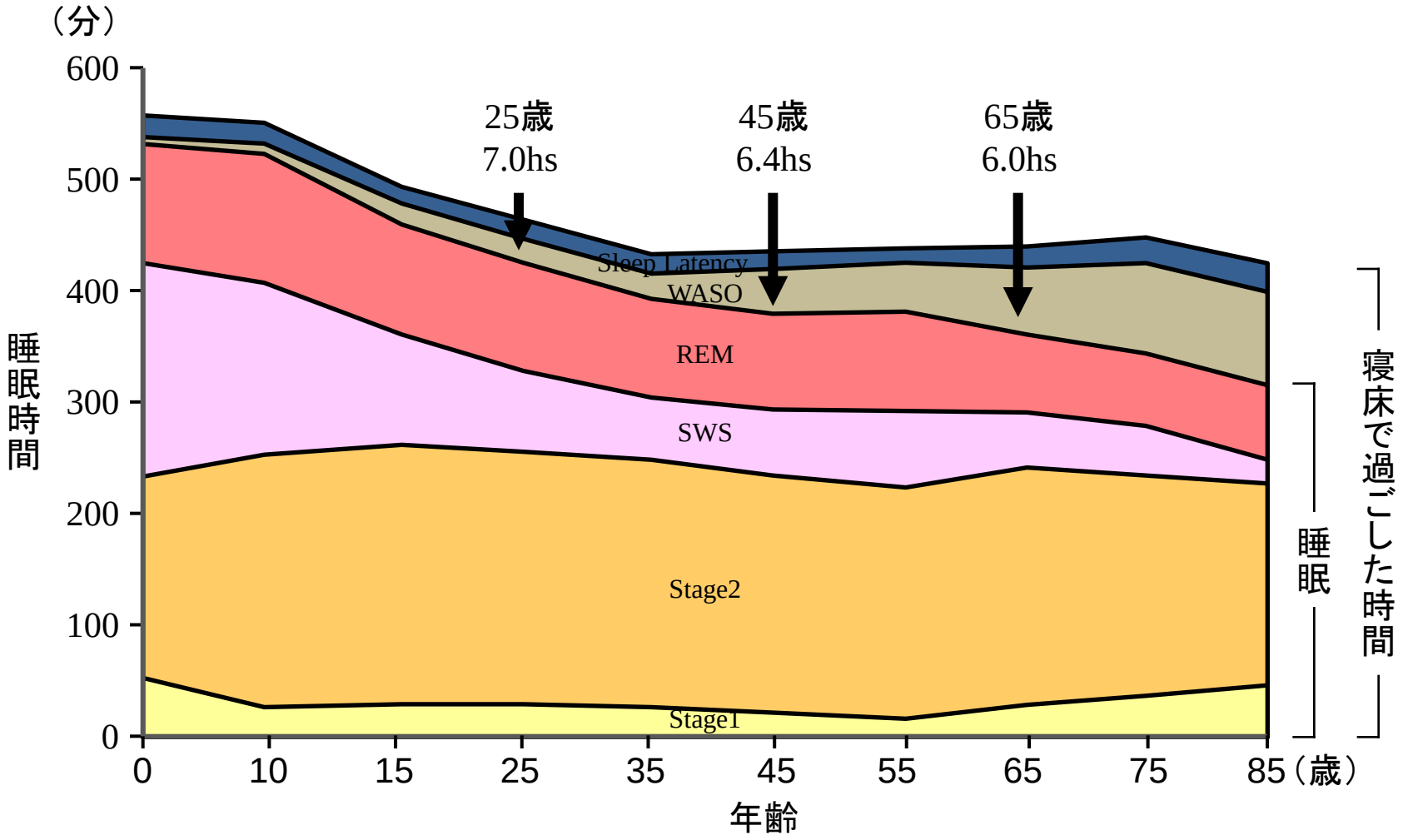
神経内科以外の診療でも重要な病態

- パーキンソン病などの患者さんが手術等で入院した際に，RBDはしばしば不穏と誤診される.
- 眠前のクロナゼパム内服が有効が，不穏と誤診されて抗精神薬が処方され，パーキンソン症状は悪化する

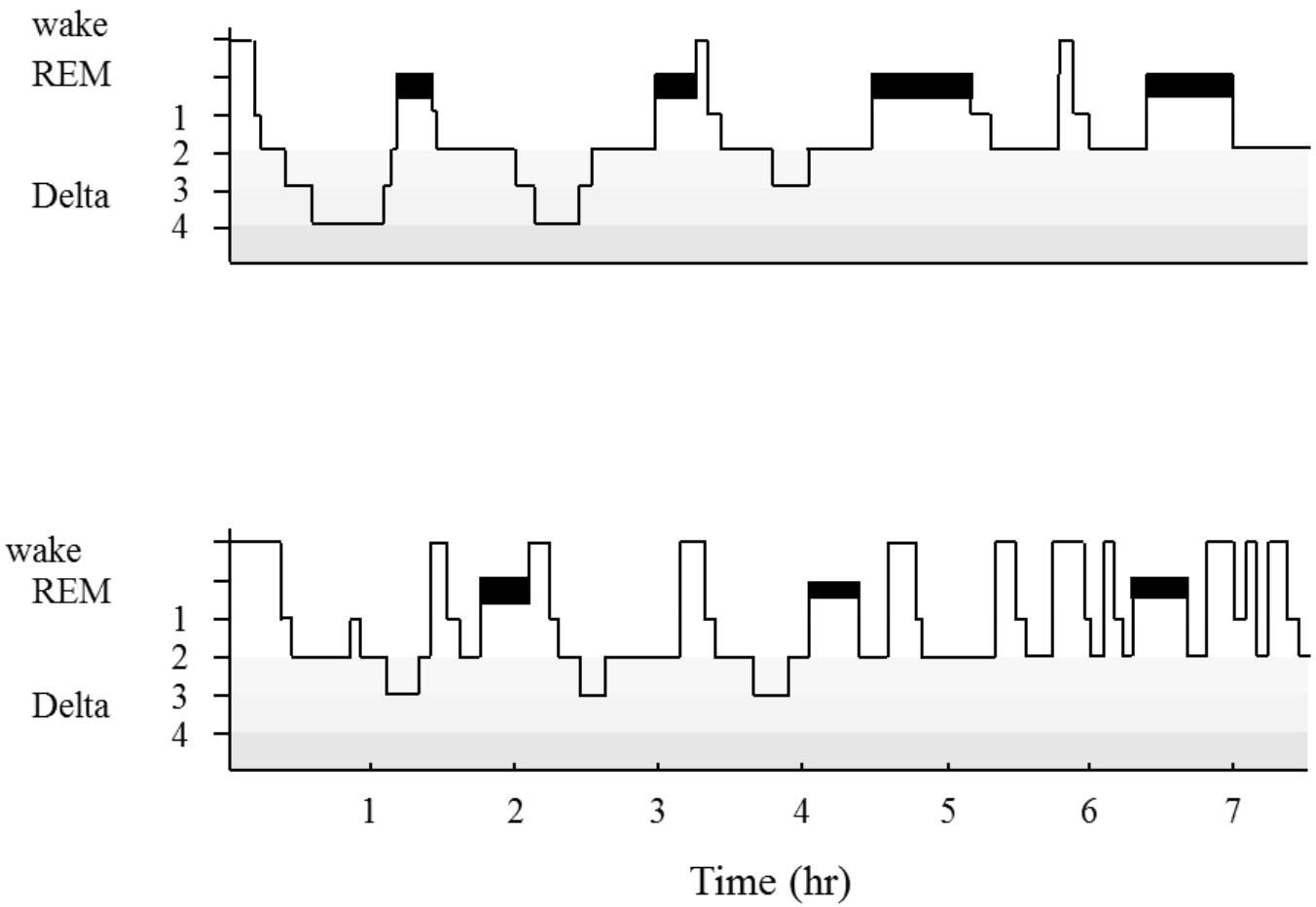
→ ぜひ知っていていただきたい

不眠症

睡眠時間は加齢とともに減少する

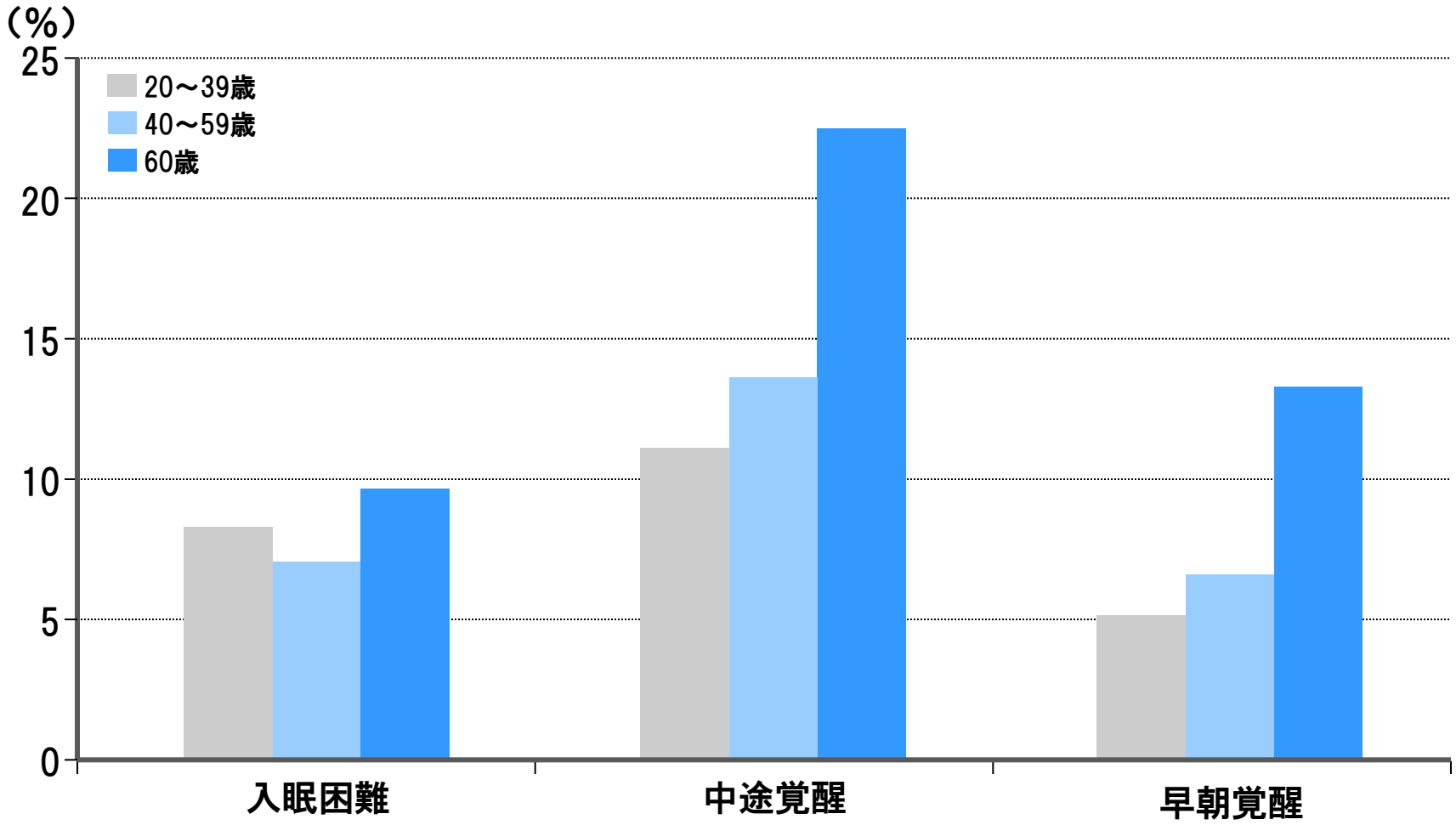


加齢とともに睡眠が断片化する



Kales A et al. *N Engl J Med* 1974;290(9):487-49

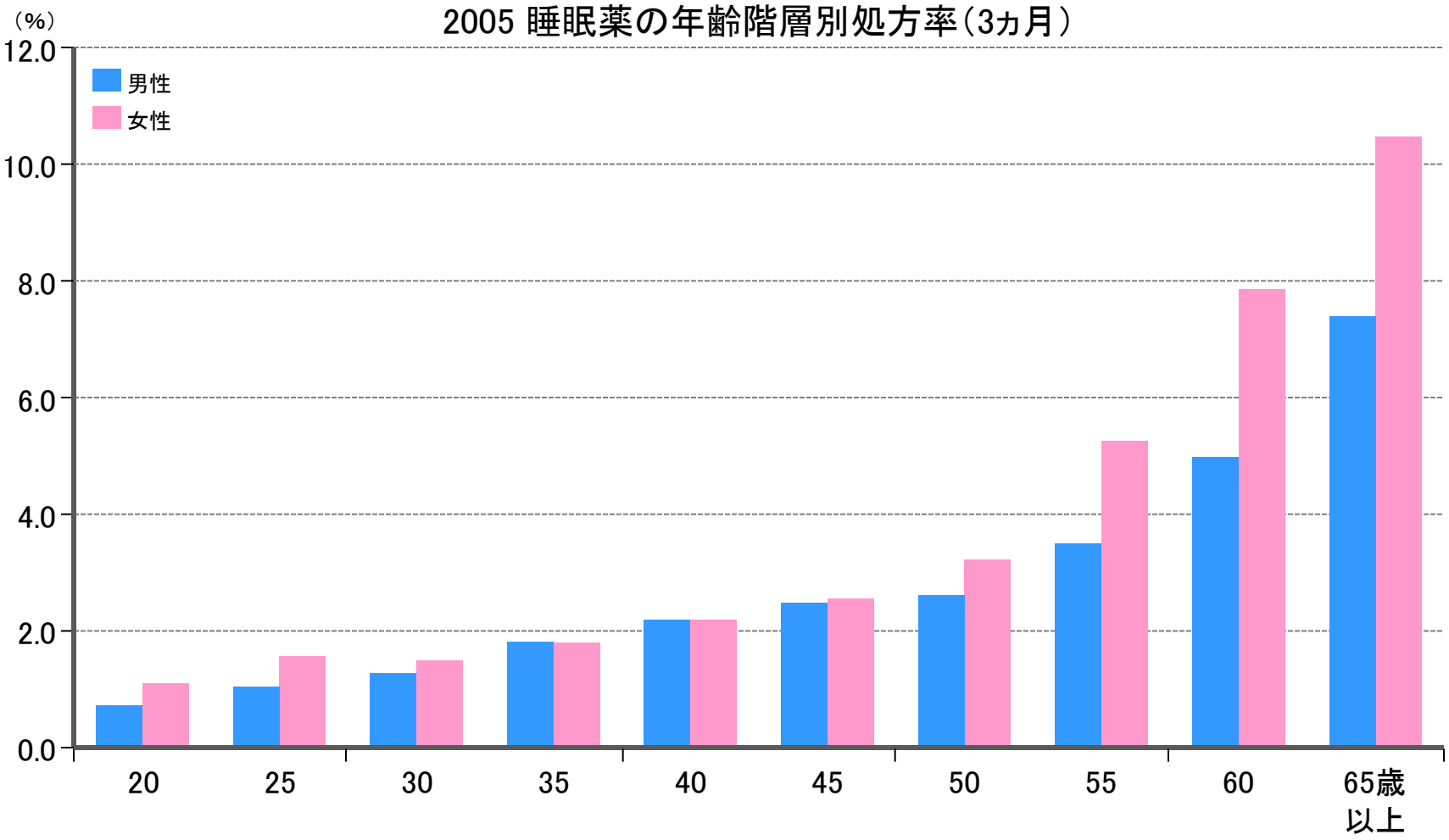
高齢者では中途覚醒，早朝覚醒が多い



入眠障害の頻度は年代による差はないが、覚醒の頻度は加齢に伴い増加する。

Kim K et al. *Sleep* 2000;23(1):41-47.より作図

高齢者は睡眠薬の処方率が高い



三島和夫　診療報酬データを用いた向精神薬処方に関する実態調査研究.

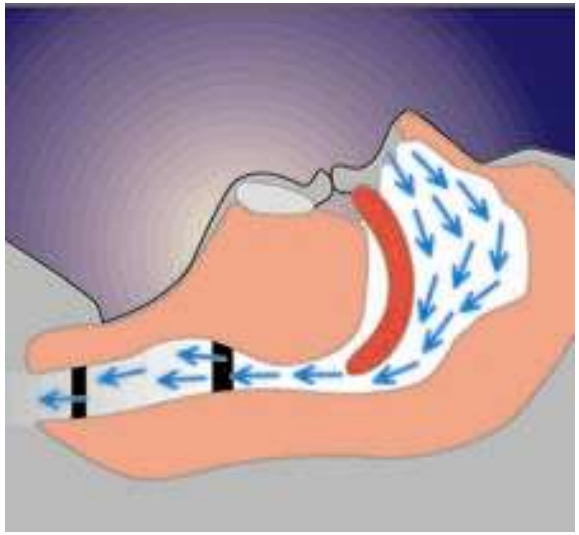
不眠症治療で避けるべき点

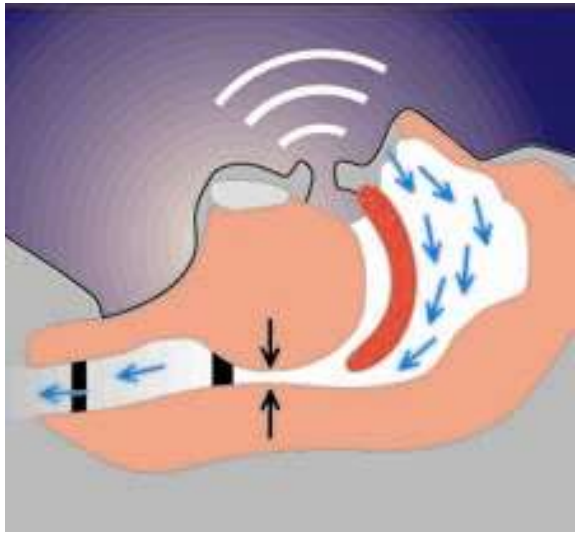
- 睡眠薬の長期連用
- 高用量もしくは多剤併用
- 転倒・せん妄

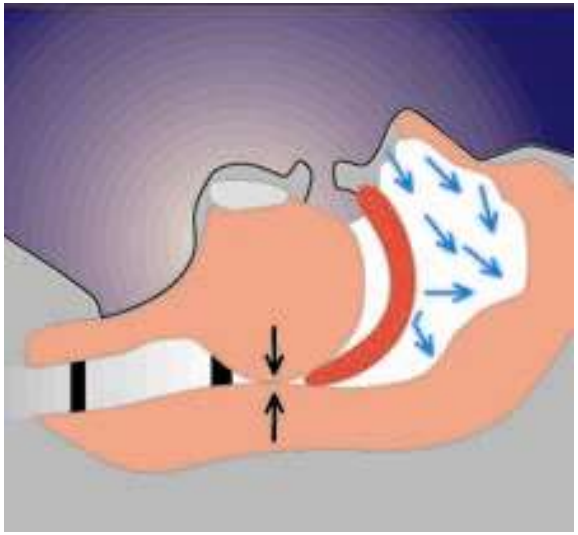
➔ 転倒しにくい睡眠薬を最小限使用する

睡眠時無呼吸症候群
（Sleep Apnea Syndrome）

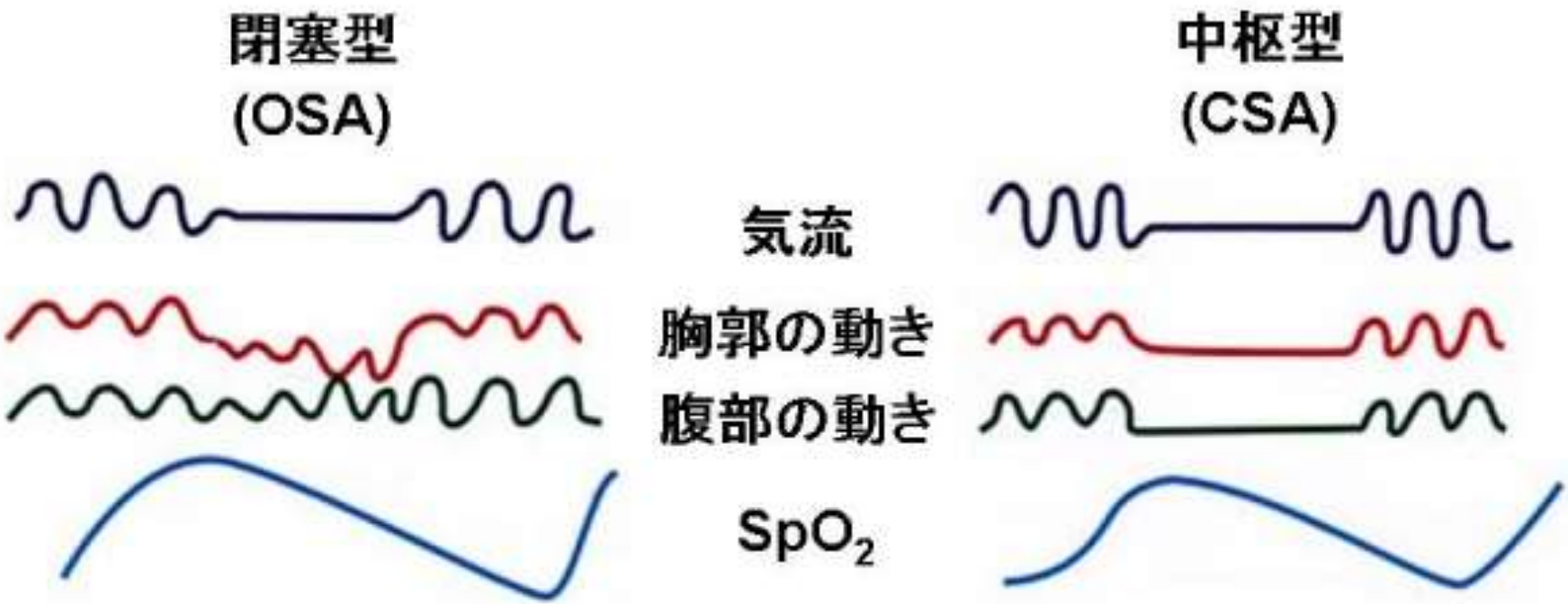
睡眠時無呼吸症候群
（Sleep apnea syndrome; SAS）



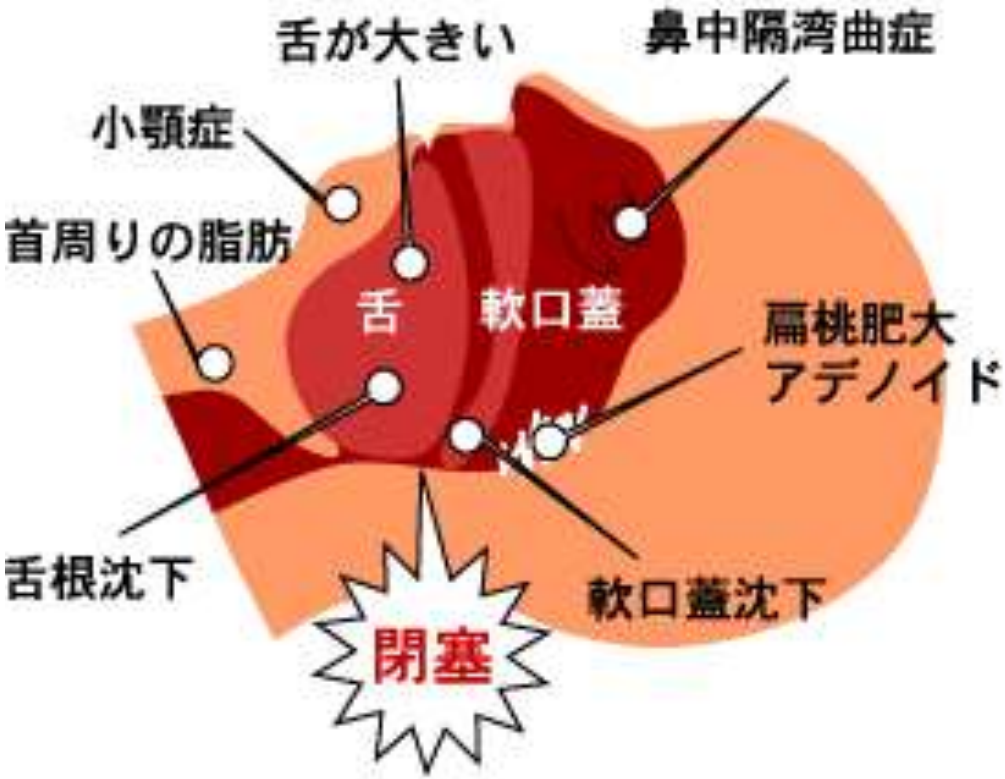




無呼吸

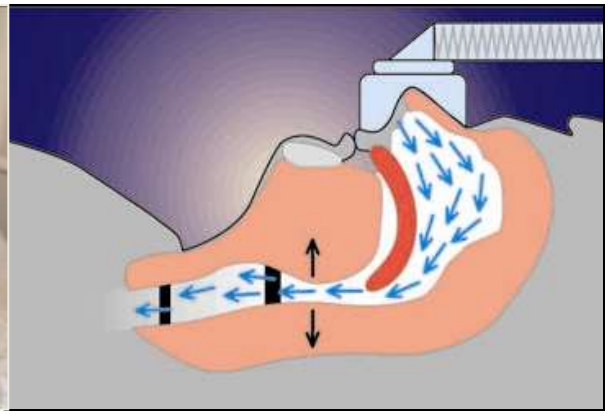
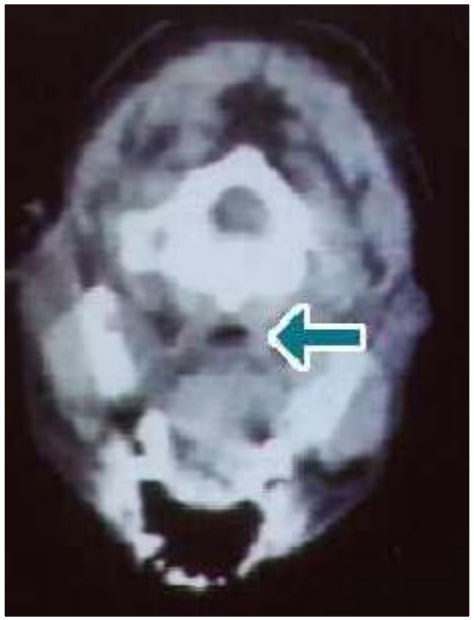
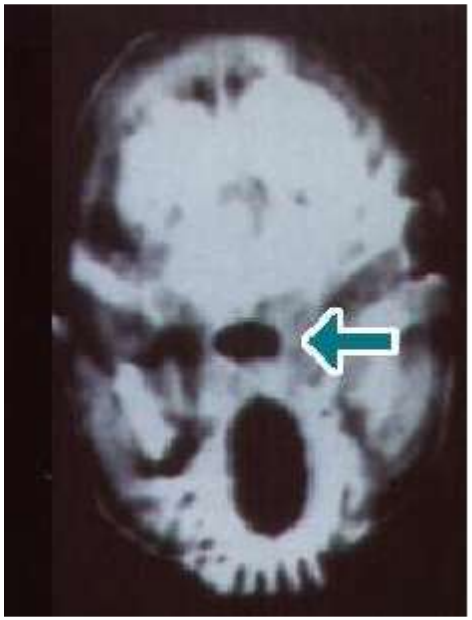


SASになりやすいひとは肥満だけでない



危険因子：顎が小さい人（気道が狭い）

非侵襲的陽圧換気療法（NPPV）

まとめ

1. 睡眠医学の知識は臨床に有用.
2. 診断がつかないまま，症状に苦しんでいる患者さんが多数いる.
3. 睡眠医学に興味を持って学びましょう

臨床に関して
大切だと思うこと

新潟大学神経内科初代教授
椿忠雄先生のことば

「治らない患者に普通の意味の医学はだめであっても　医療の手は及ばないことはない」

遠藤周作さんのことば

患者の診断と治療に当って，患者の病気の背景にあるその人生を常に考えてほしい

→そのためには，どうしたらよいか？

患者さんの理解は医学だけではできない

- 医学は患者さんの病気の見方は教えてくれるが，病気を持つ人間の見方は教えてくれない.
- 「人情の機微」を理解する「人間的な深み」はどのようにして学べばよいのか？

社会の問題は医学だけでは理解できない

- 現代社会の問題は様々な要因が絡まり合っている.
- 例えば高齢化の問題は，医学だけでは到底解決できない．心理，経済，社会福祉などのさまざまな分野の知識が必要.
- 幅広い「教養」「人間性」を持っている人が必要とされる.

医学以外のことも学ぶことが必要（リベラルアーツ）

- 元々ギリシャ・ローマ時代の「自由7科（しちか）」（文法、修辞、弁証、算術、幾何、天文、音楽）が起源.
- その時代に自由人（奴隷でないひと）として生きるための学問という意味で，現代の大学でいえば教養課程に属する科目とも言える.

日野原重明先生

日本人に欠けているのがリベラルアーツ.

医師や看護師にも，それが欠けている嫌い

があります．例えばアメリカでは大学4年間

を修了したいわゆる大人に対して医学教育

を行っていますが，日本では高校を卒業した

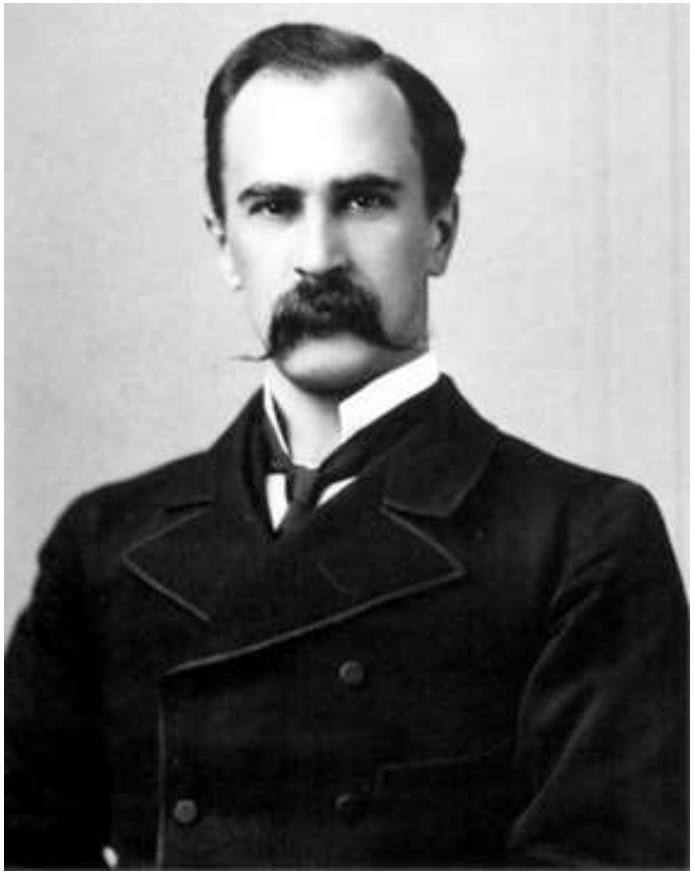
未成熟な青年に医学教育をしているのです

日野原重明先生によるリベラルアーツ

- 医療者は単なる職業（job）ではない.
- 高度な教育・訓練を必要とする professionだ
- リベラルアーツ　≠　一般教養
  　　＝　人間教育
- 日野原先生はオスラー先生から学ぶ

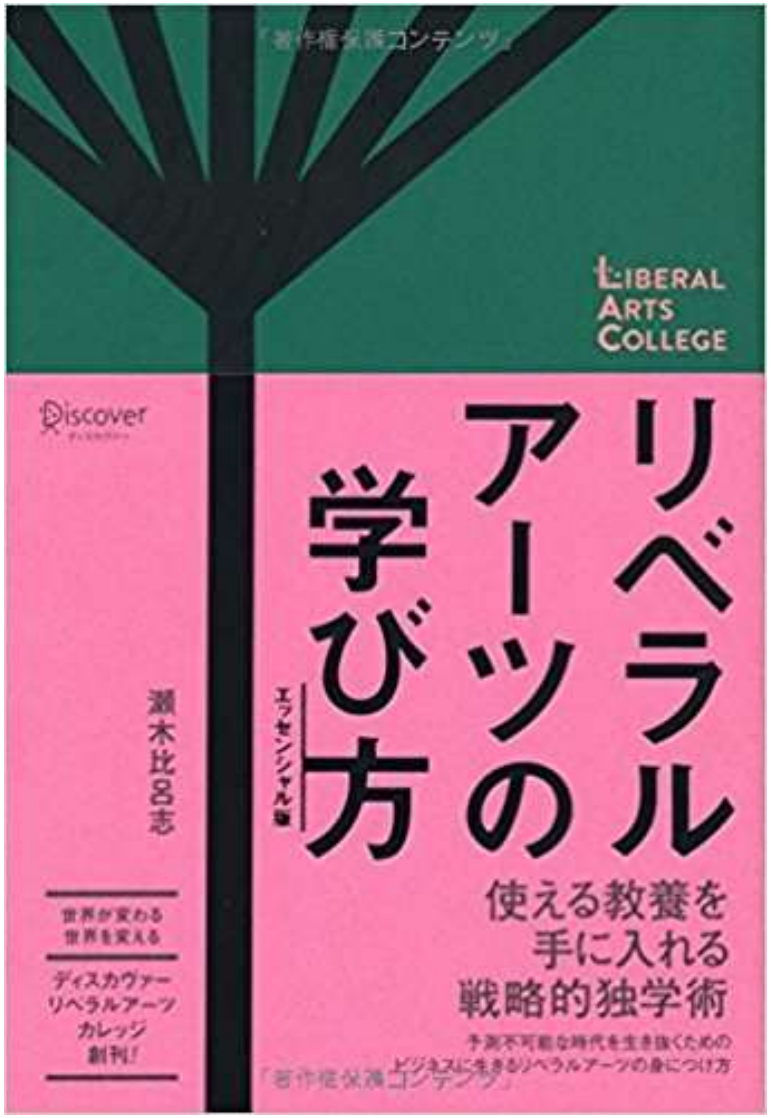
ウィリアム・オスラー博士のことば

良き医師は病気を治療し，最良の医師は病気を持つ患者を治療する



本を読まずして医学を学ぶことは海図を持たずして航海に出るに等しく，患者を診ずして医学を学ぼうとするは全く航海に出ないに等しい．

いろいろな本を読んでみる



井林先生に教わった哲学

× 人事をつくして天命を待つ

○ 天命に従って人事を尽くす

「人生からの呼びかけに応えてゆく生き方」

「使命（ミッション）中心の生き方」（フランクル）