

受賞主題「脳梗塞の病態解明と脳保護療法の開発展開」

岡山大学脳神経内科 阿部康二

中枢神経（脳と脊髄）は高エネルギー産生臓器であると共に、その機能実現のために多価不飽和脂肪酸が最も多い臓器である。従って元々酸化ストレスに弱い臓器であるため、脳脊髄の病気は老化と関連が深いものが多く、脳卒中や筋萎縮性側索硬化症（ALS）、アルツハイマー病、パーキンソン病などがその代表として有名である。時間の経過とともに起きる老化は地球上の生命すべてに与えられており、地球そのものあるいは宇宙ですらその運命から逃れることはできない。

一方、酸素を有効活用して生命を享受している全ての生物は、誕生の瞬間から酸素毒性の十字架も同時に背負って生きて行くことに運命づけられている。時間と酸化ストレスという二つの要素で進行して行く老化を抑えるには、時間を止め酸化ストレスを抑えることが重要である。酸化ストレスと関係深い上記神経疾患の中で、脳梗塞は唯一の急性疾患であり、そのために生ずる病的酸化ストレスは他3疾患とは比較にならないほど爆発的なものである。従って脳梗塞急性期における酸化ストレスの制御は早期の血行再建と並んで極めて重要な治療戦略である。

このような基本的な戦略に基づいて、筆者は長年脳梗塞における酸化ストレスを中心とした病態解明と治療法開発に取り組んで来た。即ち脳梗塞急性期における脳リン脂質と多価不飽和脂肪酸の遊離と炎症惹起作用、神経栄養因子による脳梗塞軽減効果の蛋白導入治療と遺伝子治療、neurovascular unit (NVU)障害の重要性、骨髄幹細胞やiPS細胞、Muse細胞等を用いた多能性幹細胞による脳脊髄保護効果などについて、複雑多様な脳梗塞病態を多面的な視点で解明して来た。その基礎的病態解明研究と表裏を成すものとして抗酸化物質の新規治療法（脳保護療法）の開発も世界に先駆けて1980年代半ばから同時に進めて来た。

それらの基礎研究成果は、2001年に抗酸化薬エダラボンの世界初脳保護薬として脳卒中医療現場に還元され（Translational Researchの実現）、さらに2015年には世界初ALS（筋萎縮性側索硬化症）の脳脊髄保護療法として結実した。今日では筆者が開発したエダラボンを用いた脳梗塞への脳保護療法は日本国内だけではなく、広く中国やインド、欧州でも使用されるなど世界的な展開を示している。またALSについても日本を皮切りに、韓国、米国、カナダ、スイスなど世界各国で保険適応承認という実績を挙げている。このように脳保護療法のTranslational Researchは研究開始から35-40年を経て世界的に確立した治療法となって来ており、今後は認知症やパーキンソン病の分野にまで拡大発展することが期待されている。

- (1) Abe K et al., A strong attenuation of ischemic and postischemic brain edema by a novel free radical scavenger. *Stroke* 1988; 19: 480-485.
- (2) Abe K et al., Stem cell therapy for cerebral ischemia: from basic science to clinical applications. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2012; 32: 1317-1331.
- (3) Abe K et al., Safety and efficacy of edaravone in well defined patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurology* 2017; 16: 505-512.