



塩酸ドネペジルによる末梢動脈疾患の 新たな薬物治療戦略

高知大学医学部生理学講座循環制御学教室助教

野口 達哉

(第64回日本生理学会中国四国地方会奨励賞 受賞)



第64回日本生理学会中国四国地方会にて奨励賞を頂きました野口達哉と申します。

「塩酸ドネペジルによる末梢動脈疾患の新たな薬物治療戦略『薬物的血管新生療法の可能性』」という演題で発表させて頂きました。私は循環器内科として臨床ではカテーテルによる血管内治療を専門としています。血管内カテーテル治療とは動脈硬化によって狭小化し、時には閉塞してしまっている血管をバルーンによって拡張し、ステントという金属性の筒状のチューブを留置して行う血行再建術です。心臓の冠動脈から始まったこの治療は、治療デバイスの進歩とともに、今やその適応は全身の血管に広がってきています。演題に示す末梢動脈疾患とは、動脈硬化が特に四肢の動脈におよび、血流障害を呈する病態です。血流障害が軽度の場合は間欠性跛行という歩行時の下肢痛がみられますが、重症化すると安静時にも疼痛を生じ、下肢に虚血性潰瘍を生じ下肢切断を余儀なくされる方もおられます。この疾患に対し現在多くの施設で血管内治療や外科的バイパス術が施行可能となってきましたが、これらの治療を駆使しても未だに足を切断しなければならない重症の末梢動脈疾患患者さんがおられます。このような患者さんの多くは太い動脈ばかりでなく非常に細い動脈が侵されており、足趾に生じた微小な創傷が血流障害のため治癒せず、感染を合併すると足を切断しなければ命に関わるという事態におちいります。患者さんの下肢切断を少しでも減らすための新しい治療戦略として、タイトルに示す塩酸

ドネペジルを用い、生体が本来有する血管新生能力を賦活化させるという研究を行っています。

塩酸ドネペジルはアセチルコリンエステラーゼ阻害薬で、臨床ではアルツハイマー型認知症の患者さんに使用されます。我々のこれまでの研究で、副交感神経刺激やアセチルコリンは抗心不全作用や組織虚血耐性の獲得、さらに血管新生作用を有し、アセチルコリンの分解を抑制するドネペジルにも同様の働きがあることを報告しています。末梢動脈疾患の虚血部位における組織の虚血耐性を上げ、血管新生を促すという治療コンセプトが臨床応用可能かどうか、可能性を探る本研究演題に奨励賞を頂きましたことは非常に光栄であり、大きな励みになりました。今後も研究に精進してまいりたいと思います。またこの場をお借りしまして、発表の場を与えて頂きました生理学会と、御審査頂きました先生方に厚く御礼申し上げます。

略歴

- 2000年3月 私立大阪医科大学 卒業
- 2000年4月 高知医科大学 老年病・循環器・神経内科学教室入局
- 2001年4月 高知県立幡多けんみん病院 循環器内科
- 2001年10月 茅ヶ崎徳洲会病院 内科レジデント
- 2002年4月 高知医科大学 老年病・循環器・神経内科
- 2005年4月 須崎くろしお病院 循環器内科
- 2006年4月 聖路加国際病院 ハートセンター

循環器内科

2007年11月 高知大学医学部附属病院 老年病
科・循環器科

2010年4月 高知大学大学院 博士課程・医学

専攻 入学

2011年10月 高知大学医学部 生理学講座 循
環制御学教室 助教

血管平滑筋の異常収縮を特異的に抑制可能な 新規の植物由来成分の探索

山口大学大学院医学系研究科器官制御医科学講座生体機能
分子制御学（博士後期課程1年）



宮成 健司

（第64回日本生理学会中国四国地方会奨励賞 受賞）

この度は、第64回日本生理学会中四国地方会において奨励賞をいただき、大変嬉しく光栄に存じ上げます。この賞に恥じぬよう、日々精進していく所存です。

私が当研究室の存在を知ったのは、学部生の頃、小林 誠教授の講演を聞いたのが始まりです。当時、水産学の食品科学を学んでいた私は、水産食品分野の大学院入学を目指していました。そんな折、小林教授の講演を聞き、毎年、数万人もの日本人が、血管攣縮を原因とする突然死によって大切な命を失っているが、その血管攣縮の特効薬として魚油成分のエイコサペンタエン酸（EPA）を発見した事、さらに食品として特効薬を摂取できるので“真の予防”が可能である事を知り衝撃を受けました。また小林教授の血管病を撲滅したい！という強い熱意に胸打たれ、こちらの研究室であれば自分の専門的知識も活かしつつ、人のために役に立つ研究ができると考え、直ぐ様、その門戸を叩きました。

大学院に入学し、早速、EPAに代わる新たな血管病の特効薬を海洋生物から探索する研究を始めましたが、海洋生物の根本的な問題点（魚臭、海洋環境などの影響による供給量の不安定さ、脂溶性成分が多く注射薬には不適など）に直面しました。そこで視点を変え、問題点を克服するものとして植物に注目し、新たな特効薬を探索することにしました。植物は海洋生物と異なり、供給が安定であり、風味や品質をコントロールしやすく、水溶性成分がより多いため、急性発症する血管病

の注射薬の開発も可能となり、問題点を全て解決できると考えました。

しかし、私自身も当研究室でも植物を扱った経験は皆無であり、探索すべき植物さえ検討もつかなかったため、周りからは無謀な挑戦であるとの指摘を受けました。当然、様々な植物を検討しながらの抽出と分離は失敗の連続でしたが、約1年後にはついに特効薬と思われる成分の粗分離に成功しました。その後、HPLCでのさらなる分離を試みていた頃、博士前期課程も終わりに近づいてきました。博士前期課程を修了後は就職、と決めて入学したのですが、この研究を途中で終わらせたくない、血管病で苦しむ患者さんを少しでも早く救いたい、との思いが日に日に強くなり、学費や生活費を負担してくれている両親の承諾も得られ、博士後期課程への進学を決意しました。現在HPLCを用いて分離を行い、特効薬成分を含む分画をタンデム型質量分析計で分析したところ、4つの候補分子を同定することに成功し、この度、賞をいただくことができました。

今後は、一刻も早く、血管の正常収縮機能（＝血圧維持）には影響を与えず、血管攣縮のみを特異的に抑制する特効薬成分を同定し、その分子機構の解明を経て、血管病の治療・予防に繋がるように、精一杯頑張りたいと思います。

最後になりましたが、小林教授をはじめ、研究室の先生方、同僚・後輩学生、そして多くの関係者の皆様にご指導、ご支援して頂きましたことを心より感謝いたします。研究を楽しむことも忘れ

ず、社会に貢献できるように日々精進していきたいと思いますので、皆様、今後とも宜しくお願い申し上げます。

なお副賞でいただきました『鰹のたたき』は絶品でした。研究室のメンバーで美味しく頂きました。

略歴

平成 22 年 3 月 水産大学校・食品科学科，卒業

平成 22 年 4 月 山口大学大学院医学系研究科・生体機能分子制御学，博士前期課程入学

平成 24 年 3 月 同上修了

平成 24 年 4 月 山口大学大学院医学系研究科・生体機能分子制御学，博士後期課程入学

現在に至る