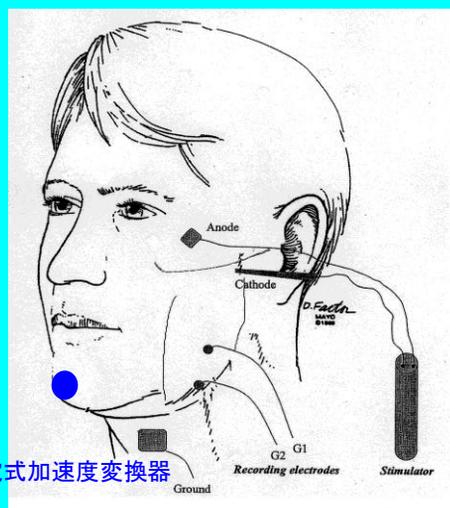


重症筋無力症における咬筋疲労に関する電気生理学的研究

札幌医科大学神経内科学講座：津田笑子、保月隆良、今井富裕、下濱 俊

重症筋無力症（以下、MG）における咬筋の易疲労性の神経生理学的機序として、1) 神経筋接合部の伝達効率の低下と2) 興奮収縮連関の障害が明らかにしてきた。現在、直接的に咬合力を測定する方法を導入し、さらに他施設と共同で、抗MuSK抗体、抗体Ryanodine抗体などの測定を行っている。咬合力の低下と1)2)の異常との関連および自己抗体の関与を明らかにすることによって、咬筋疲労を呈するMGの病態解明を試みている。

針電極にて三叉神経咬筋枝を刺激し、咬筋の反復刺激試験を施行

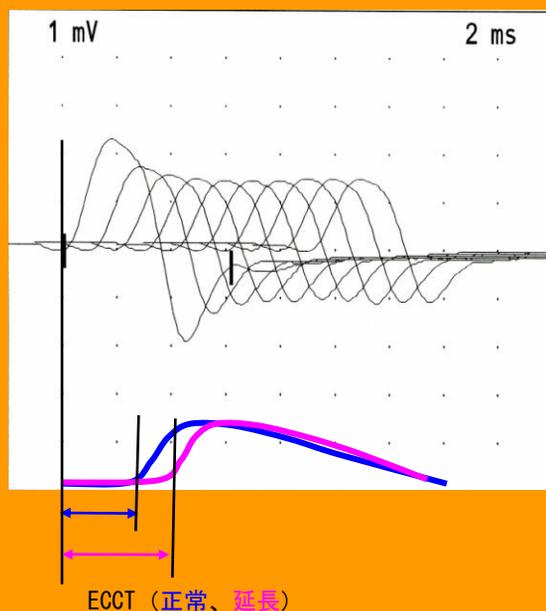


圧電式加速度変換器

加速度変換器を用いて咬筋活動電位から筋収縮までの時間 (ECCT) を測定

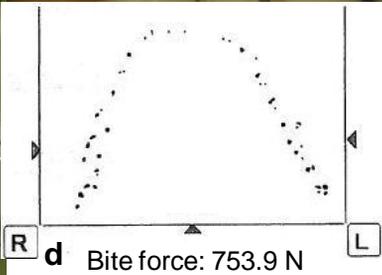
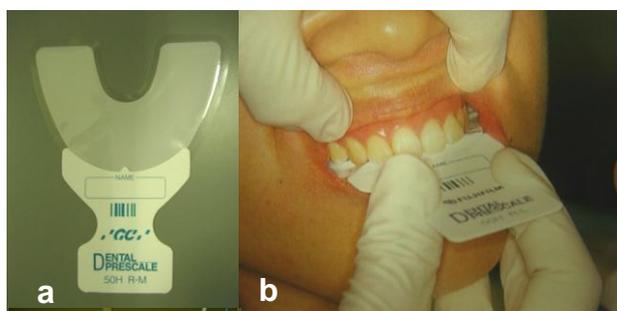
Muscle & Nerve 29:591-596, 2004

Waningと興奮収縮連関時間 (ECCT) 延長

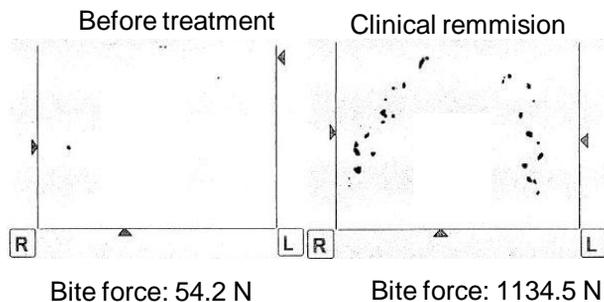
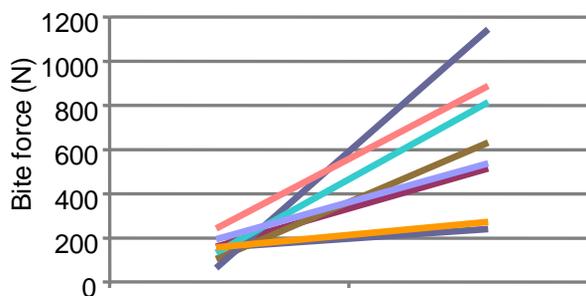


ECCT (正常、延長)

圧感シートによる咬合力の測定



治療前後での咬合力の変化



咬合力の低下は神経筋接合部の伝達効率が悪いのか筋興奮収縮連関の異常によるのか

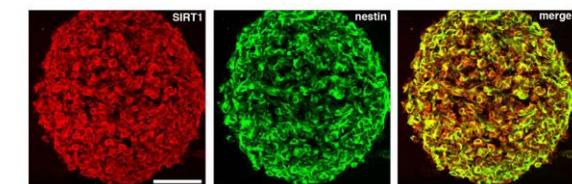
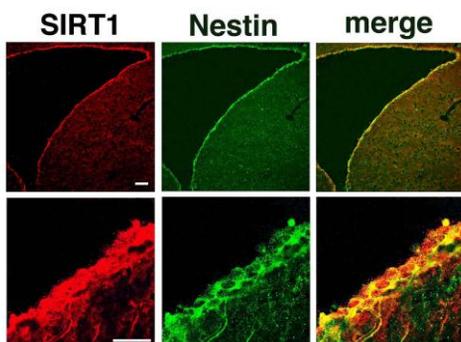
連絡先：今井富裕 (E-mail: toimai@sapmed.ac.jp)

ヒストン脱アセチル化酵素SIRT1の神経疾患における関与の研究

神経内科学講座 久原 真、林 貴士、下濱 俊

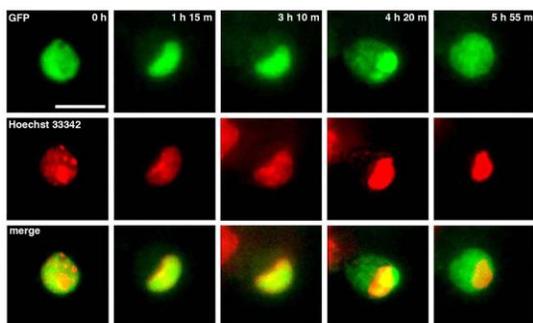
内容の要約: 薬理学堀尾嘉幸教授と連携して新しいヒストン脱アセチル化酵素SIRT1の機能を検討している。成体マウスを用いた研究では神経幹細胞を含む未分化神経系細胞に発現が多くこれらの分化・増殖に関与していることを示す結果を得ている。さらにニューロンやオリゴデンドロサイトなどに対して細胞死刺激やストレス刺激に対する生存維持に寄与している可能性があり、アルツハイマー病や脊髄小脳性疾患、多発性硬化症などの脱髄疾患における分子メカニズムを明らかにすると共にこれら難病の新たな治療戦略として本分子の制御が有用であることを課題として研究している。

連絡先: 久原 真 (hisahara@sapmed.ac.jp)

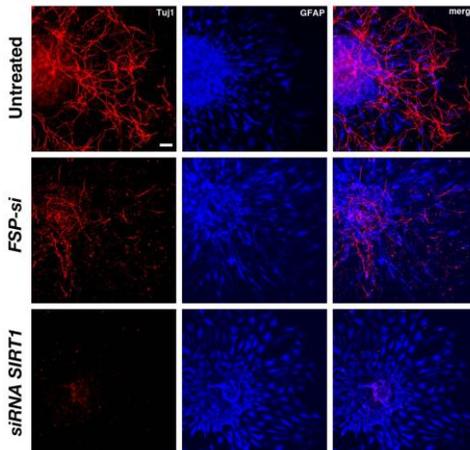


Neurosphere assayなどのin vitroでの再現

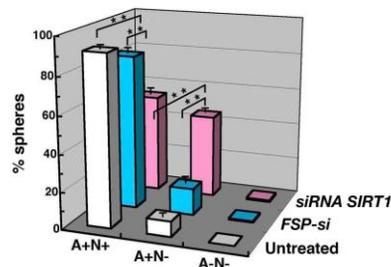
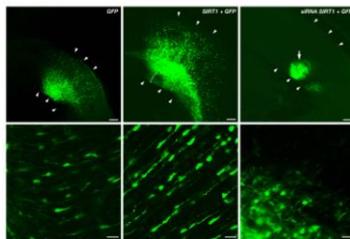
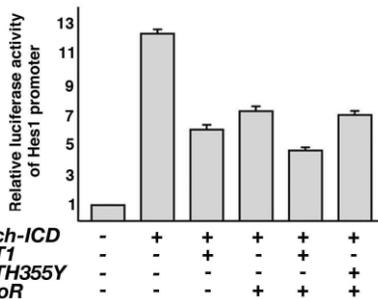
成体マウス脳subventricular zone (SVZ) におけるSIRT1の発現



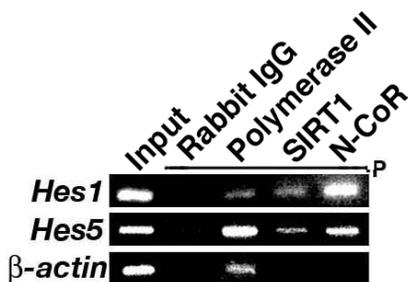
細胞分化刺激で局在が細胞質から核へと劇的に変化する



siRNAなど阻害によりニューロンとオリゴデンドロサイトへの分化が著明に阻害される



in vivoにおいても細胞移動や neurite 伸展に大きな関与があることが示唆される (in vivo electroporationによる)



神経分化を抑制するbHLH転写因子 Hes1, Hes5の転写を負に制御しているようだ

- ・ニューロン、オリゴデンドロサイト分化(細胞移動を含む)の促進
- ・未分化神経系細胞や神経幹細胞の生存維持
- ・成熟神経・グリア細胞のストレス刺激耐性

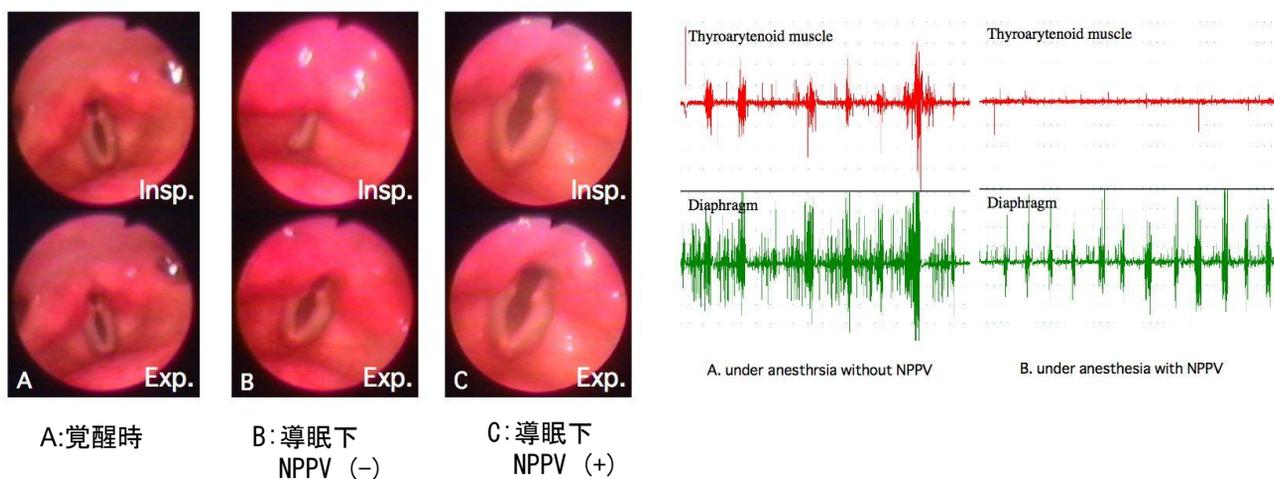
↓ SIRTファミリー制御による治療戦略

アルツハイマー病、パーキンソン病、脊髄小脳変性症、多発性硬化症

多系統萎縮症の睡眠時声帯開大障害に対する非侵襲的陽圧人工呼吸療法の効果

札幌医科大学神経内科：野中道夫，久原 真，今井富裕，下濱 俊

多系統萎縮症（MSA）は，種々のタイプの睡眠呼吸障害が合併する．そのなかでも特に，睡眠時に特徴的な吸気性喘鳴を呈し，酸素飽和度の低下が著しい症例では，睡眠の質の低下により日中の傾眠などの問題が生ずるばかりではなく，突然死の危険が高いとされている．我々は，MSAの呼吸障害の治療，突然死の予防に対する非侵襲的陽圧人工呼吸療法（NPPV）の有用性を明らかにするとともに，声帯開大障害のメカニズムを検討している．



導眠により吸気性喘鳴が出現し，吸気時に声帯が閉鎖するという奇異性運動を示し，それに伴って吸気時にTAと横隔膜の筋放電を同時に認めるが，NPPVによりそれが改善する．

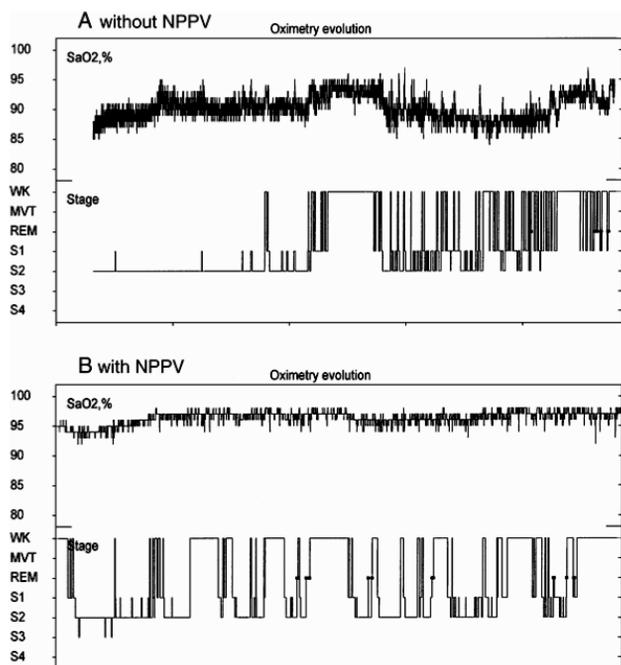


Fig. 3. Oximetric recordings and hypnograms obtained in Patient 2.

Sleep parameters of Patient 4 at baseline (before use of NPPV) and after NPPV was used

	Before NPPV	After NPPV
Total sleep time (min)	246.0	445.0
Sleep efficiency (%)	48.3	84.4
Sleep latency (min)	46.0	14.0
Arousal index	37.0	6.9
Apnea and hypopnea index	45.3	0.9
Average oxygen saturation (%)	90.4	95.0
Lowest oxygen saturation (%)	82.0	90.0
Snore time (min)	117.9	1.0
Number of snoring episode	94	5

NPPVを導入により吸気性喘鳴・頻呼吸の消失，酸素飽和度の正常化に伴い，Arousal indexを含む各種睡眠指数の改善が得られ，睡眠構築は正常化する．

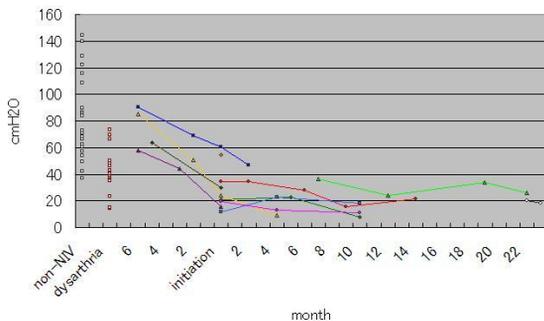
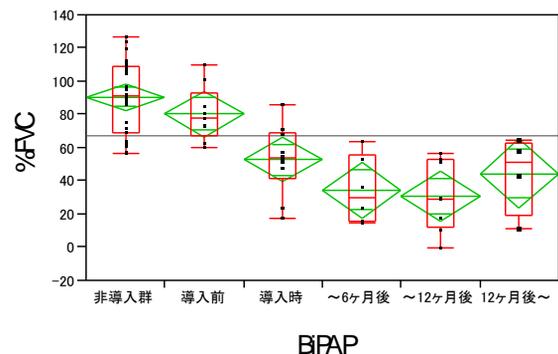
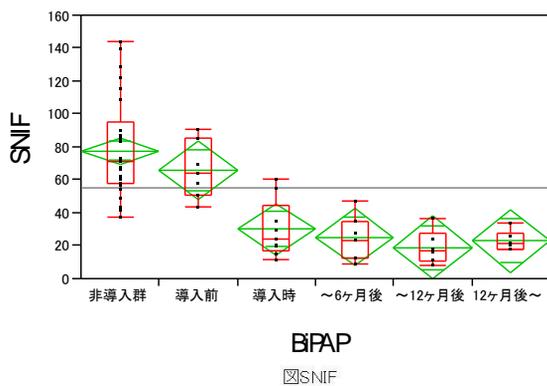
連絡先：野中道夫 (E-mail: mnonaka@sapmed.ac.jp)

筋萎縮性側索硬化症における呼吸機能障害の発症様式の検討と 非侵襲的人工呼吸療法早期導入の効果

札幌医科大学神経内科学講座： 野中道夫, 山内理香, 今井富裕, 下濱 俊

筋萎縮性側索硬化症（ALS）において、呼吸不全は生命予後を左右する重要な症状である。進行する呼吸筋筋力低下と球麻痺の存在により、最終的には、気管切開による人工呼吸が延命に必要となるが、近年、非侵襲的人工呼吸療法(NIV)を適切に行えば、QOLの維持、予後改善に有効である事が示されている。しかし、その導入に関しては、未だ確立した明確な基準があるとは言えない。特に、ALSでは呼吸機能障害の発症・進展様式が様々であるため、NIVの導入時期を明確に予測できない我々は、ALSの呼吸機能障害の発症・進展様式を解析し、新たに指標になり得るものがないか検討している。

改訂El Escorial criteriaにてprobable ALSと診断された患者を、初発症状により上肢発症群、下肢発症群、球麻痺発症群、呼吸筋麻痺発症群の4群に分類。継続的に鼻腔吸気圧(SNIF), %FVC, 横隔神経伝導検査, 動脈血液ガス分析, 夜間パルスオキシメトリー(SpO₂)を施行測定する。



NIV導入時期に、統計学的に有意差をもって変化を示した指標はSNIFのみだった。%FVCも低下認めるが、その境界となる値は従来用いられている50%より高く60%程度だった。

ALSにおけるNIVの成功率、コンプライアンスは、早期導入により良好となることが示されている。その指標に%FVCはなり得ず、夜間SpO₂の低下が最も有用とされているが、頻回に施行することは困難であり、定期受診時に評価できる簡便な指標が必要である。SNIFは呼吸機能低下を早期から鋭敏にとらえ、球麻痺が出現しても信頼性の高い測定値が得られる。装置携帯が可能で、検査方法も単純であり、SpO₂との併用により、NIV導入時期の判断に有用であると考えている。

連絡先: 野中道夫 (E-mail: mnonaka@sapmed.ac.jp)