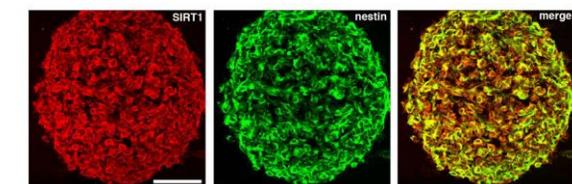
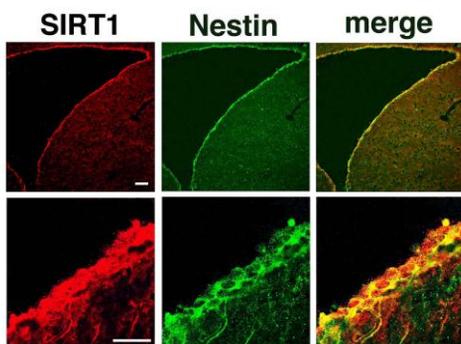


ヒストン脱アセチル化酵素SIRT1の神経疾患における関与の研究

神経内科学講座 久原 真、林 貴士、下濱 俊

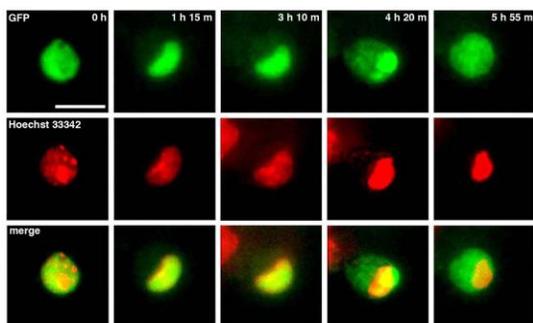
内容の要約: 薬理学堀尾嘉幸教授と連携して新しいヒストン脱アセチル化酵素SIRT1の機能を検討している。成体マウスを用いた研究では神経幹細胞を含む未分化神経系細胞に発現が多くこれらの分化・増殖に関与していることを示す結果を得ている。さらにニューロンやオリゴデンドロサイトなどに対して細胞死刺激やストレス刺激に対する生存維持に寄与している可能性があり、アルツハイマー病や脊髄小脳性疾患、多発性硬化症などの脱髄疾患における分子メカニズムを明らかにすると共にこれら難病の新たな治療戦略として本分子の制御が有用であることを課題として研究している。

連絡先: 久原 真 (hisahara@sapmed.ac.jp)

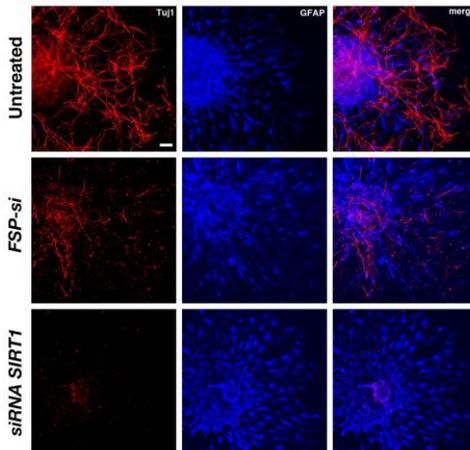


Neurosphere assayなどのin vitroでの再現

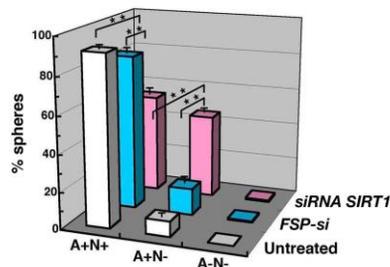
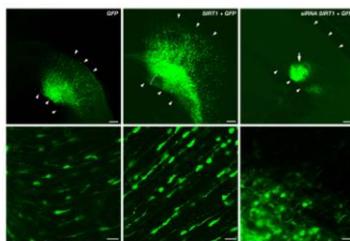
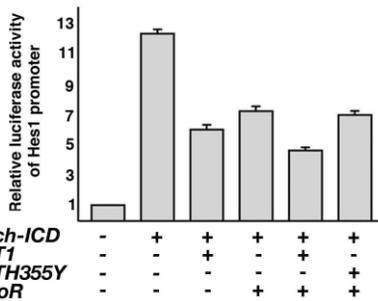
成体マウス脳subventricular zone (SVZ) におけるSIRT1の発現



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

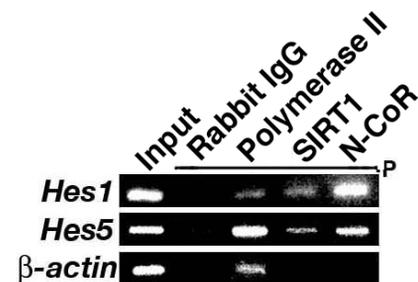


in vivoにおいても細胞移動やneurite伸展に大きな関与があることが示唆される (in vivo electroporationによる)

- ・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

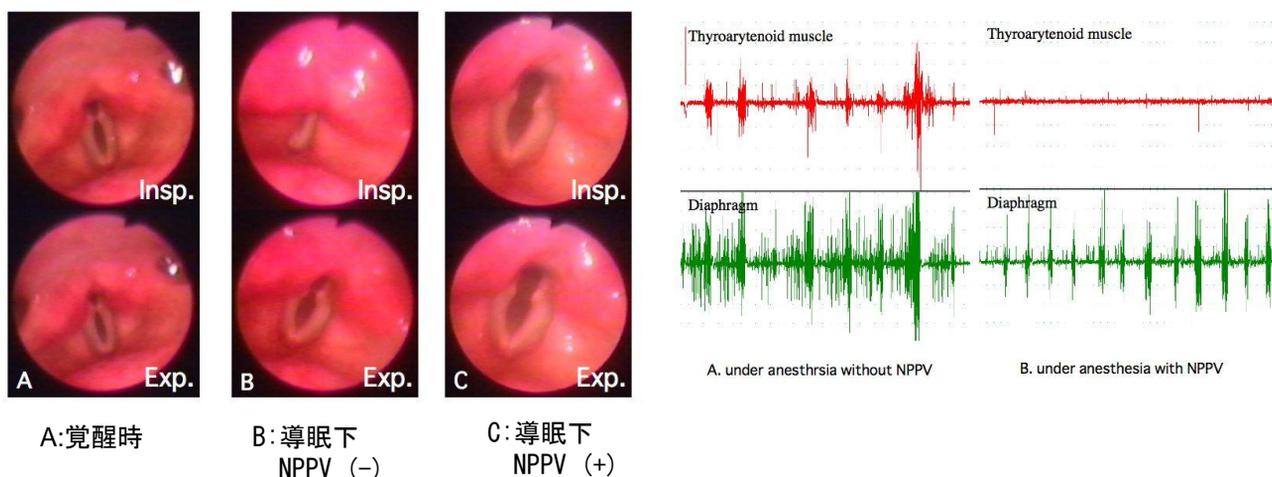


神経分化を抑制するbHLH転写因子Hes1, Hes5の転写を負に制御しているようだ

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．

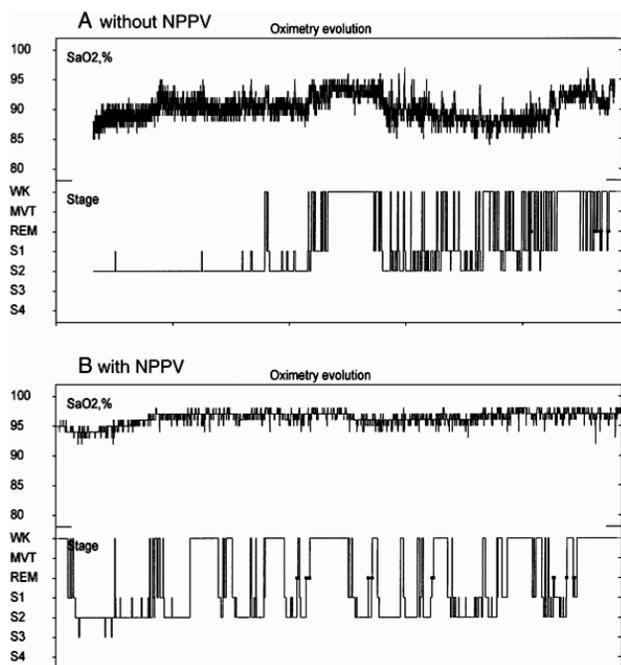


Fig. 3. Oximetric recordings and hypnograms obtained in Patient 2.

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)