

論 文 内 容 要 旨

題目 Impaired Axonal Na⁺ Current by Hindlimb Unloading: Implication for Disuse Neuromuscular Atrophy
(尾懸垂による神経軸索 Na⁺電流の障害：廃用性筋萎縮との関連の可能性)

著者 Chimeglkham Banzrai, Hiroyuki Nodera, Toshitaka Kawarai, Saki Higashi, Ryo Okada, Atsuko Mori, Yoshimitsu Shimatani, Yusuke Osaki, and Ryuji Kaji
平成 28 年 7 卷 Article 36. *Frontiers in Physiology* に掲載済み

内容要旨

背景と目的：廃用性筋萎縮は手術後の臥床などの活動低下により誘発され、高齢化社会の到来とともに社会的に大きな問題となっている。廃用性筋萎縮により ADL が低下した患者への介護や、転倒リスクの増加は医療費の増大をもたらすことが予想される。廃用性筋萎縮の原因は多因子性であると考えられており、未知の原因の追究が予防と新規治療のために重要である。末梢神経異常興奮性は神経変性疾患や代謝性神経疾患の多くで認められ、神経変性の引き金になることが報告されている。そのため、本研究の目的は末梢運動神経の興奮性が廃用性筋萎縮の動物モデルである尾懸垂により変化するかを調べた。

方法：正常の 8 週齢雄マウスに対して尾懸垂を行った。具体的には尾近位部をクリップで固定し、3 週間後脚を床に接地させないようにしてケージ内を自由歩行させることを行った。尾懸垂が終了して直ちに TROND プロトコールにより運動神経興奮性検査を行った。刺激部位は足首部で坐骨神経から行い、複合筋活動電位 (CMAP) を足底筋から記録した。運動神経軸索の Nav1.1 と Nav1.2 チャネルをコードする SCN1A と SCN1B 遺伝子の mRNA 発現レベルを定量的 rt-PCR 法を用いて評価した。評価には運動神経興奮性検査の終了直後に二酸化炭素を用いてマウスを安楽死させ、両側坐骨神経を摘出し急速凍結したものを用いた。

結果：尾懸垂を行った群では CMAP 振幅はコントロール群の約半分に低下していた (2.2 ± 1.3 mV [尾懸垂群] vs. 4.3 ± 1.2 mV [コントロール群], $P = 0.03$)。運動神経興奮性検査を行ったところ、尾懸垂群では strength-duration time constant (SDTC) と回復曲線の late subexcitability が低下していた (0.075 ± 0.01 [尾懸垂] vs. 0.12 ± 0.01 [コントロール群], $P < 0.01$; 5.4 ± 1.0 [尾懸垂] vs. 10.0 ± 1.3 % [コントロール群], $P = 0.01$)。SDTC は

尾懸垂終了後3週間後に再検したマウスにおいては正常と変わらない程度に回復した。コンピュータモデリングを行ったところ、尾懸垂群で認められた神経興奮性の異常は持続 Na^+ 電流の低下と漏れ電流に関連する因子の変化で説明できた。SCA1A 遺伝子の RNA 含有量は尾懸垂モデルの坐骨神経においてコントロールよりも低下する傾向があった。

結論：尾懸垂モデルマウスを用いた本研究において、生体から測定した運動神経イオン電流に異常を認めた。持続 Na^+ 電流や 漏れ電流に関連した因子の異常により運動神経興奮性の低下が生じた可能性がある。その原因として運動神経に分布する Na^+ チャンネルの発現低下による可能性が考えられる。運動神経イオンチャンネルの機能異常が筋萎縮の原因であるのか、あるいは抗重力運動の低下による活動需要の低下による二次的チャネロパシーが誘発されたのかは不明であることから、運動神経イオンチャンネル制御薬などの介入により廃用性筋萎縮の予後が変化するかについて今後検討していく。

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲医第 1292 号	氏名	Chimeglkham Banzrai
審査委員	主査 勢井 宏義 副査 永廣 信治 副査 西良 浩一		

題目 Impaired Axonal Na⁺ Current by Hindlimb Unloading: Implication for Disuse Neuromuscular Atrophy
 (尾懸垂による神経軸索 Na⁺電流の障害：廃用性筋萎縮との関連の可能性)

著者 Chimeglkham Banzrai, Hiroyuki Nodera, Toshitaka Kawarai, Saki Higashi, Ryo Okada, Atsuko Mori, Yoshimitsu Shimatani, Yusuke Osaki, and Ryuji Kaji
 平成 28 年発行 Frontiers in Physiology 第 7 巻 article 36 に発表
 (主任教授 梶龍児)

要旨 廃用性筋萎縮は長期臥床などの活動低下により誘発され、社会的問題となっている。廃用性筋萎縮は多因子性と考えられており、原因解明が予防と新規治療に重要である。末梢神経興奮性は神経筋システムの機能維持と関連する。そこで申請者らは、尾懸垂を用いた廃用性筋萎縮モデルマウスにおける末梢運動神経興奮性の変化を検討した。

8 週齢雄マウスに対して尾懸垂を 3 週間行った (尾懸垂群)。対照群は無処置の同週齢マウスを用いた。尾懸垂終了後、閾値追跡 (TROND) 法により運動神経興奮性検査を行った。刺激部位は坐骨神経の足関節部とし、複合筋活動電位 (compound muscle action potential; CMAP) を足底筋から記録した。さらに、マウスの坐骨神経を用いて、運動神経軸索の Nav1.1 と Nav1.2 チャンネルをコ

ードする *SCN1A* と *SCN1B* 遺伝子の mRNA 発現レベルを定量的 RT-PCR 法にて評価した。得られた結果は以下の通りである。

尾懸垂群では CMAP 振幅が対照群の約半分に低下していた。運動神経興奮性検査では、尾懸垂群にて strength-duration time constant (SDTC) と回復曲線の late subexcitability が低下していた。尾懸垂終了後、3 週間を置いて再検すると、SDTC は対照群と同程度に回復した。数学的モデルでは、尾懸垂群で認められた神経興奮性の異常は持続性 Na^+ 電流の低下と漏れ電流に関連する因子の変化で説明できた。*SCN1A* 遺伝子の mRNA 含有量は尾懸垂モデルの坐骨神経において対照群よりも低下する傾向があった。

以上の結果から、廃用性筋萎縮モデルマウスにおいて、持続性 Na^+ 電流や 漏れ電流に関連した因子の異常により運動神経興奮性の低下が生じ、その原因として Na^+ チャンネルの発現低下が考えられた。

本研究は、廃用性筋萎縮モデル動物で運動神経の持続性 Na^+ 電流が異常を示すことを初めて示したものであり、神経・筋疾患の新しい診断および治療法の開発に寄与するところ大であり、学位授与に値すると考えられた。