

厚生省「精神・神経疾患研究委託費」

筋ジストロフィー及び関連疾患の成因と  
治療法開発に関する研究

荒木班

平成4年度研究報告書

平成5年3月(1993年)

## 研究報告書の作成にあたって

平成4年度は、本研究班の発足以来第3年目に当り、班としては最終年度となる。

本研究班の第3年目の班会議は、平成4年12月4日(金)～5日(土)の2日間、東京全共連ビルで行われた。56題の発表があり、その内訳は、筋ジストロフィー37題、ミトコンドリア脳筋症16題、その他3題であり、研究内容は極めてすぐれたものが多く、出席者に多大の知的興奮と満足を与えたようである。

筋ジストロフィーでは、ジストロフィンテストによる病型診断から遺伝子診断へと発展がみられ、患者診断のみならず出生前診断あるいはキャリアの診断が可能となってきたことは注目すべき進歩であった。これは、サザンブロット解析や multiple PCR 解析が技術的に可能となったことによるものである。ついでジストロフィン関連蛋白、ジストロフィングリコプロテインの局在とその生理的役割の考察が進み、治療面では、ダントロレンナトリウムの影響、正常 myoblast の移植と注射の効果が検討された。

ミトコンドリア脳筋症では、KSS, MERRF, MELAS の三大臨床病型がプロトタイプとして示され、臨床病型に対する遺伝型は一部の症例を除き明らかにされた。しかしその後の研究により臨床病型は予想以上に多彩であり、当初の単一のプロトタイプに単一のミトコンドリア遺伝子異常が必ずしも対応しないことがわかり、臨床症状の多様性と遺伝子上の他の塩基置換や核遺伝子の関与が考えられるようになった。さらにミトコンドリア遺伝子異常に加齢の関与も示されるようになった。ミトコンドリア脳筋症には今後解決すべき問題点が極めて多いことが示されたが、これは、かえって将来の研究テーマとしてチャレンジに値する興味あるものといえよう。

本研究班の重要な目標の1つは治療法の開発であった。筋ジストロフィーもミトコンドリア脳筋症にも残念ながら現在有効な治療法がない。しかし現在、ジストロフィン欠失動

物に正常の myoblast を移植したり，組み換えジストロフィン DNA を直接筋肉内に注射し，ジストロフィンを発現させる実験が行われている。遺伝子治療は，国際的立場でみるとすでに欧米ではスタートしており，わが国の研究もこれに遅れることなく前進してほしいと思う。

3年間という研究期間は短い，初年度にあげた研究戦略に向かって研究を進め，約42名の研究班員による研究成果は国際的にも高く評価される内容のものであった。本研究班の班長を担当させていただいたことは身に余る光栄であり，また喜びでもある。班員各位の努力に心から感謝を申し上げたい。

おわりに本研究班に対し，終始懇切な御指導を賜った国立精神・神経センター総長大熊輝雄先生，神経研究所長杉田秀夫先生，名誉総長里吉栄二郎先生，厚生省保健医療局長谷修一氏，審議官小林秀資氏，政策医療課長西本至氏，岡崎国立共同研究機構生理学研究所長江橋節郎先生をはじめ多くの関係の方々に深甚の謝意を表したい。さらに日本筋ジストロフィー協会理事長河端静子氏の御支援に感謝する。

筋ジストロフィーに対する治療法は，近い将来開発されることを期待すると共に，班員各位の研究に対するますますの御精進を祈念したい。

平成5年2月

〈班長〉 荒 木 淑 郎

# 目 次

平成4年度総括研究報告	7
平成4年度総合班会議研究報告抄録	15
分担研究報告	23
I. 臨床・病理	31
II. ミオトニアほか	73
III. ジストロフィン・遺伝子	105
IV. mdx マウスほか	177
V. ミトコンドリア脳筋症	201
アンケート調査	267
3年間の研究班の研究に対する感想と今後の期待について	
平成4年度研究班名簿	285

平成 4 年 度

総 括 研 究 報 告

# 総括研究報告

主任研究者 荒木 淑郎

## I. 3年間の研究班の研究目標とその成果

### 研究目標

本研究班は、杉田班（昭和59年～平成元年に及ぶ筋ジストロフィー及び関連疾患の病態とその成因に関する研究）の後をうけて、平成2年4月新しく分担研究者を再編成して発足したもので研究目標を筋ジストロフィーおよび関連疾患（とくにミトコンドリア脳筋症）の成因の解明と治療法の開発とした。

班の構成は初年度は班長のほか、班員38名、顧問3名の計42名、2年度は、41名、3年度は42名である。

研究戦略は1) 筋ジストロフィーでは、(1)各病型におけるジストロフィンテストの検討、(2)ジストロフィンの臓器分布と骨格筋細胞膜における局在、(3)ジストロフィン関連蛋白の検討、(4)mdx マウスを用いた病態の解明、(5)筋ジストロフィーの治療法の開発とし、2) ミトコンドリア脳筋症では分子遺伝学的解析とその治療に重点をおいた。さらに、3) その他の関連疾患の研究は、各班員の独自の研究とした。

### 研究成果

#### 1) 筋ジストロフィー

##### (1)ジストロフィンテストの応用

ジストロフィンの免疫組織化学イムノプロットテストには、特異抗体が必要である。ジストロフィン分子上の異なるドメインを認識する複数の抗体を用いて、生検筋を検索するが、具体的には、モノクローナル抗体2-5 E 2, 3-4 E 5, 4-4 C 5の3者を用いれば、ほぼ目的を達する。Kunkelらの30Kと60Kは有用であるが、ポリクローナル抗体のため結合組織のバックグランドが高く出るという欠点がある。臨床診断において特筆すべきことはDMDとBMDの鑑別、DMDとFukuyama型筋ジストロフィーの鑑別、DMDといわゆる肢帯型筋ジストロフィー（一般にジストロフィンは正常）の鑑別が可能とな

ったことである。また、DMD 保因者のうち、臨床症状を呈する者は、モザイクパターンが出現するので、肢帯型との鑑別が可能となったこと、またいわゆる肢帯型筋ジストロフィーと臨床診断されている弧発例の中には、本研究班の検討によると、男性の31%に BMD が、女性の12%に DMD 保因者が含まれていたことがわかり、適切な遺伝相談の資料としてジストロフィンテストが不可欠であることが示された。

## (2)ジストロフィンのヒト臓器分布と超微形態

抗ジストロフィン抗体を用いた、western blotting technique (wb) および免疫染色による検索の結果、DMD では、いずれの抗体を用いても wb 上全臓器でジストロフィンの発現はみられなかった。とくに DMD 患者の脳でジストロフィンは欠如しており、DMD 患者の知的障害に脳型ジストロフィンの異常が関与する可能性が示された。BMD では wb にて低分子化が示された。またジストロフィンの骨格筋細胞膜における局在と超微形態についての観察がなされた。

## (3)ジストロフィン関連蛋白 (DRP) の検討

ジストロフィンが筋形質膜に存在する糖蛋白と結合して何らかの機能を有することが示唆されており、DMD と BMD の患者生検筋および mdx マウスの筋について免疫組織学的検討がなされ DMD ではジストロフィンと共に DRP が著減していることが明らかにされた。

## (4) mdx マウスにおける筋病態の研究

mdx マウスでは、ジストロフィン欠損のため複数の ion channel に異常が生じており、細胞内環境の維持には余分のエネルギー消費が必要であると推測された。この homeostasis は種々の要因により破綻され、細胞壊死が発生するものと考えられる。また運動負荷が誘因となる可能性も指摘された。ジストロフィン欠損と筋変性・壊死の関係については、まだ充分解明されるまでには至っていない。ほかに、筋細胞成長促進因子の研究も進展した。

## (5)筋ジストロフィーの治療法の開発

筋ジストロフィーの病因として DMD ではジストロフィンの欠損が明らかにされたが、まだ病因論的役割は不明である。しかし筋破壊の共通の機構として、カルシウムの細胞体内への異常な流入が示唆されている。細胞体内のカルシウム濃度の異常な上昇は、永続的な筋収縮をひきおこすものと推測されている。グントロレンナトリウムは筋形質膜を安定化する作用をもつ抗痙縮薬で、DMD

やその動物モデルの mdx マウスで血清 CK を有意にさげる作用があることが報告されている。本剤にはステロイドのような長期連用時の重篤な副作用は知られていない。筋ジストロフィー 5 例についての検討の結果、肢帯型 2 例において進行が投与後緩徐になった例があり、今後検討が進められる予定である。mdx マウスでの投与実験では、投与群と非投与群との間に血清 CK 値と筋の組織変化において差はみられず、また mdx マウス筋小胞体からのカルシウムの漏出亢進もおこらなかったとの報告がある。つぎに正常 myoblast を mdx マウスに注射し、ジストロフィン陽性線維の数を指標にジストロフィー筋の正常比が検討されたが、ジストロフィン陽性線維の出現率は、1 回注射群で 2.0%、3 回注射群で 2.9% となり若干の増加が認められた。

## 2) ミトコンドリア脳筋症

骨格筋内にミトコンドリア (mt) の異常形態を示し、筋生検にて ragged-red fiber (崩壊赤色線維) を認め、骨格筋の障害を呈する疾患を狭義の mt ミオパチーと言うが、広義の mt 脳筋症は、骨格筋の症状だけでなく脳や心臓など多数の症状を伴うものをいう。mt 脳筋症としては、慢性進行性外眼筋麻痺 (CPED)、Kearns - Sayre 症候群 (KSS)、MERRF (myoclonus epilepsy associated ragged-red fibers) や MELAS (mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and strokelike episodes) が代表的疾患である。

MERRF や MELAS においては、以前から mtDNA の異常が示唆されていたが、本研究班の班員によって、MERRF では tRNA<sup>Lys</sup> (8344) の発見、ついで MELAS では tRNA<sup>Leu</sup> (3243) の発見があいついでなされ、これらの変異が、患者群においてのみ特異であることより病因であることが示唆された。これらの成果は、国際的に高く評価されている。

mt 脳筋症患者で検出される mtDNA の変異は、主として点変異と欠失であるが、その後ヒト mtDNA の解析が進み、多くの塩基置換が見出され、またいずれも大小の欠失をもっており、点変異と欠失の複合が疾患病因と考えられている。さらに毒物、薬物といった外部要因、加齢ないし遺伝といった内部要因による点変異の蓄積によって mt エネルギー生産系の障害がおこり、活性酸素の産生を促し、変異した遺伝子の総量が一定の閾値をこえると機能の障害がおこると推測されている。

本研究班では、さらに mt 脳筋症における mtDNA 異常と臨床症状の多様性との関連の検討、および病理と生化学の検討がなされ、臨床的にも基礎的にも大きな前進が見られた。

関連疾患として筋 phosphofructokinase 欠損症の new variant、高齢で発症した multiple acyl-CoA dehydrogenase 欠損症、Pearson marrow pancreas 症候群（Pearson 症候群）などの興味ある症例の報告があった。

## II. 当該研究における未解決の問題点とその解決の見通し

1. ジストロフィーではジストロフィン遺伝子異常と表現型（欠損部位と臨床との対比）、骨格筋細胞膜におけるジストロフィンとジストロフィン関連蛋白およびジストロフィン結合蛋白の局在と機能、ジストロフィンテストの応用と限界（どの抗体を用いれば充分か）、ジストロフィーにおける細胞外マトリックスの変化、筋細胞の変性と壊死機構は今後も検討を要する。治療へのアプローチとしては、ダントロレンの内服や、immobilization の影響、ミオブラスト注射の効果など始まったばかりである。以上のごとく未解決な問題が多く、基礎と臨床の協力による解明の必要がある。

2. ミトコンドリア脳筋症では mtDNA 変異と臨床像との対比、筋酵素の遺伝子発現と転写への調節、変異の heterogeneity の同定などに関する基本的な研究が必要である。さらに mtDNA と加齢との関係、あるいは外因子による影響についても検討の必要がある。治療法は、理論的立場を明確にしたアプローチが重要である。

## III. 今後該当分野の進め方についての意見

本研究班は、3年間、dystrophinopathy と mt myopathy の研究に専念し、分子遺伝学的研究レベルでは国際的レベルに達する程の成果がえられた（表）。ジストロフィン抗体の応用は次第に普及し、遺伝子診断や遺伝相談の面でも臨床の場において大きく貢献していると思われる。今後は DMD/BMD を中心に、ジストロフィン、ジストロフィン関連蛋白、ジストロフィン結合蛋白の研究と共に、DMD/BMD 以外の筋ジストロフィーの分子遺伝学の研究の推進が重要であると思われる。

また治療の開発面においては、遺伝子治療がすでに諸外国ではスタートして

おり、正常ミオブラストの注射と移植を始める前段階としての delivery system の開発（例えばウイルスの利用）に向かう必要があると考える。

mt myopathy では mtDNA deletion, mtDNA の point mutations, mtDNA depletion, mt DNA duplication と臨床との対比を、基礎と臨床の両面から忍耐強く検討を進めてゆくべきではないかと考える。

#### IV. 当該分野に対する国外の研究状況の概要

筋ジストロフィーおよびミトコンドリア脳筋症の研究については海外とりわけ米国、欧州から多くの論文が発表され、著しい発展がみられる。とくに分子遺伝学的研究においては、わが国の水準は高く、欧米のそれに劣るものではない。しかし諸外国の研究層と比較すると研究者数、研究資金、研究協力体制においてわが国のそれは、米国と比べて弱体なところがあると思われる。常に大局をみながら重要課題を決め、協力体制でのぞむ必要があろう。

#### V. その他の希望事項

本研究班は、長年わが国の筋ジストロフィーの成因と臨床に関する研究班として注目をあつめ、常に国際的視野に立つ活動を続けてきた。本班の研究使命が今後も維持され、さらに発展することを強く希望する。

表 筋ジストロフィーおよび関連疾患の成因と治療法開発  
に関する研究（筋ジス第2班，荒木班）  
3ヶ年の業績サマリー

- 
- |  |
|--|
| 1) 筋ジストロフィー  |
| 1 : ジストロフィンテストによる病型診断（可能）                                |
| 2 : ジストロフィンの局在と超微形態の検討（進展）                               |
| 3 : ジストロフィン糖蛋白と関連蛋白の検討（進展）                               |
| 4 : mdx マウスにおける筋障害機構の解明（進展）                              |
| 5 : 治療法の開発（正常 myoblast 注射，グントロレンナトリウムの投与）（進展）            |
| 2) ミトコンドリア脳筋症  |
| 1 : MERRF における mtDNA の点変異 (tRNA <sup>Lys</sup> 8344 の発見) |
| 2 : MELAS における mtDNA の点変異 (tRNA <sup>Leu</sup> 3243 の発見) |
| 3 : 拡張型心筋症で mtDNA の点変異 (tRNA <sup>Ile</sup> 4269 の発見)    |
| 4 : mtDNA 異常と臨床症状の多様性との関連の検討（進展）                         |
-

平成4年度厚生省精神・神経疾患研究委託費

「筋ジストロフィー」総合班会議

筋ジストロフィー及び関連疾患の成因と治療法開発  
に関する研究

**研究報告抄録**

## ジストロフィン遺伝子異常と表現型

荒 畑 喜 一      武 田 伸 一      塚 原 俊 文  
林        由起子      中 村 浩一郎      川 口 洋 子  
平 澤 恵 理      古 城        徹      織 茂 智 之  
古 賀 律 子      後 藤 加奈子ほか

(国立精神・神経センター神経研究所)

遺伝学での表現型 (phenotype) とは、ある遺伝子の支配によって発現された形質の型 (つまり observed result of the interaction of the genotype with environmental factors) を指しており、遺伝子型 (genotype) に対置した用語である。これを“musical analogy”で例えると、genotype は全ての情報を書き込まれた楽譜であり、phenotype は演奏された結果のサウンドといえる。サウンドは指揮者、奏者、ホールその他のさまざまな環境因子の影響を強く受けている。

ジストロフィンの欠陥によって生ずる臨床像の多様性 (clinical heterogeneity) には、DMD と BMD の差異、高CK血症と筋痙攣を見る X-linked myalgia 家系、大腿四頭筋ミオパチーと BMD、一方のみが臨床症状を呈した一卵性双生児の DMD 保因者姉妹、全く同じ遺伝子異常を認めながら臨床経過が異なる BMD の兄弟例等々がよく知られている。しかしながら、このような臨床的観察の背後にあらう分子病理学的機序については、なお未解決の部分が多い。

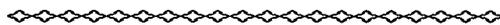
事を整理する上で我々は、clinical heterogeneity を取り敢えず(1) genotype の heterogeneity (different mutations that cause a similar phenotype) と、(2) phenotype の heterogeneity (different clinical courses despite an identical mutation とに分けて考えてみることも必要であらう。前者はさらに① allelic heterogeneity (mutations at the same locus; DMD/BMD, MyD, FSHD 等) と、② locus heterogeneity (mutations at different loci; DMD-Xp21/SCARD-13q, DMD/LGD/other myopathies 等) に分かれよう。

さて、筋ジストロフィーでもジストロフィン及びその遺伝子異常と臨床に関する多数の報告がなされて来た。ここにその一部を挙げてみることにする。

- ・筋ジストロフィーを合併したダウン症候群 (高木)
- ・“Outlier” 筋ジストロフィーの1剖検例 (田邊)
- ・悪性高熱を呈した Becker 型筋ジストロフィー症例 (水澤)
- ・運動時筋痛、高CK血症を呈したジストロフィン異常症 (後藤ほか)
- ・拡張型心筋症を主症状とする Becker 型筋ジストロフィーの遺伝子解析 (庄司)
- ・ジストロフィン分子における N 末端ドメインの臨床的意義 (荒畑)
- ・ジストロフィンのヒト臓器分布 (内野)
- ・ジストロフィンの脳型及び筋型プロモーターの検討 (斎藤)
- ・筋ジストロフィー家系の遺伝子診断と保因者診断 (斎藤ほか)
- ・臍帯及び筋病理標本によるジストロフィンの遺伝子診断 (荒畑)
- ・BMD におけるジストロフィンの動態 (堀ほか)
- ・女性孤発例のミオパチーにおけるジストロフィン異常症 (荒畑)

- ・ジストロフィンテストによる肢帯型筋ジストロフィーの再検討（荒畑）
- ・先天性筋緊張性ジストロフィーにおけるジストロフィンの発現遅延（清水）
- ・福山型先天性筋ジストロフィーにおけるジストロフィン局在様式の異常（荒畑）
- ・F-F法, D-E法による骨格筋細胞膜の観察, BMDの検討（若山, 小林）
- ・ジストロフィン関連タンパク（DRP）の発現量と臨床的重症度（佐橋, 納ほか）
- ・DRPとジストロフィン結合糖タンパクの機能的関連について（清水）
- ・筋ジストロフィーにおける骨格筋細胞外マトリックス“ラミニン”の変化（荒畑）

今回は、これらの研究の中からいくつかを例に取り上げて、ジストロフィン遺伝子異常と表現型について論じてみたい。今後の研究の一つの方向は、これら膨大なデータについて、個々の患者・家族の genotype-phenotype correlation を具体的に掘り下げて行くことにあろう。筋ジストロフィーの phenotype の修飾に、多数の環境因子が関与していることは、それだけ治療法の手掛かりも多く存在し得るとも解釈できるので、この方面のさらなる研究成果が期待される。



“厚生省「精神・神経疾患研究委託費」, 筋ジストロフィー及び関連疾患の成因と治療法開発に関する研究”（荒木班）, 平成2年度研究報告書

“厚生省「精神・神経疾患研究委託費」, 筋ジストロフィー及び関連疾患の成因と治療法開発に関する研究”（荒木班）, 平成3年度研究報告書

“厚生省「精神・神経疾患研究委託費」, 筋ジストロフィー及び関連疾患の成因と治療法開発に関する研究”（荒木班）, 平成4年度抄録集

# ミトコンドリア DNA 異常と臨床像

佐藤 猛

(国立精神・神経センター国府台病院)

ミトコンドリア DNA (mtDNA) の研究の進歩により mtDNA の変異に基づいた新しいミトコンドリア (Mit) ミオパチーの分類が確立されつつあり、対応する臨床像の多様性の示されている。mtDNA の異常は① mtDNA の欠失/重複、② mtDNA の変異 (点変異, 単一塩基欠出/重複) である。本研究班の多くの班員によって次々と新しい知見が見いだされているが、その概要を報告する。

## 1. mtDNA の欠失 (多重)

(1) 進行性外眼筋麻痺症候群 (PEO) : Kearns-Sayre 症候群 (KSS), KSS 不全型, 眼筋ミオパチー, (2) 家族性 PEO, (3) Pearson 症候群, (4) 運動後発作性ミオグロビン尿症などにおいて 2~8kb にわたる大欠失が認められている。欠失端の塩基配列の解析から繰り返し配列を示すものは 1/3 に過ぎないことも明らかにされている。さらに加齢による欠失 mtDNA の増加の機序についても研究されている。

## 2. mtDNA の変異

(1) MELAS. 後藤, 宝来, 小澤, 太田班員により tRNA<sup>Leu(UUR)</sup> をコードする塩基番号 3243 の A から G への変換が報告され、ついで第 3271, あるいは 3250 に変換を示す症例も見いだされている。臨床像も多くの非典型例が示されている。さらに angipathy の指摘 (埜中班員) の意義も大きい。  
(2) MERRF. 宮武班員により tRNA<sup>Lys</sup> の第 8344 の A から G への変換が報告された。RRF (-) の症例, PEO を伴った症例なども見いだされている。  
(3) 拡張型心筋症で tRNA<sup>Ile</sup> の第 4269 変換が岡田班員により見いだされている。  
(4) Leber 病では ND4 をコードする領域の第 11778 の G から A への変換が見いだされ、さらに ND1 の領域が問題になっている。

# 治療へのアプローチ

高木 昭夫

(虎の門病院神経内科)

Duchenne 型筋ジストロフィー (DMD) の治療へのアプローチは以下のように分類される。1) 病態に基づく経験的ないし緩和的治療, 2) 病因に対する治療。前者としては例えば, glucocorticoid や dantrolene sodium による治療が現在進行している。2) としては, 正常筋芽細胞 (mpc) 移植が試みられている。欠損している dystrophin の補充あるいは正常遺伝子の直接的導入も検討されている。

荒木班では, この3年間に14の治療に関連した研究報告がなされた。ここではその一部を紹介したい。

## A) dantrolene sodium ほか

木村・梶らは肢帯型や FSH 型筋ジス症例に25~50mg/day の薬剤を投与して, 血清 CK 値, 日常動作などを分析した。これら指標に好影響のみられる症例もある事実から, 現在多施設での治療が進行している。mdx マウスを使用した実験的治療が行われた。20mg/kg/day の腹腔内投与による血清 CK 値や筋組織像の変化を観察した。米国の報告と異なり, いずれの指標にも有意の変化を認めなかった。栗原らは mdx マウスの膜電位や電気的ミオトニアに対して, dantrolene の効果を検討した。これらの指標は影響を受けなかった。一方, mexiletine や bestatin は両指標を改善させた。phenytoin は電気的ミオトニアにのみ有効であった。別の報告では, phenytoin は病理学的所見を改善した。

## B) 筋芽細胞 (muscle precursor cell, mpc) 移植

近年 mdx マウスへの正常遺伝子導入のための一方法として, 正常な培養筋芽細胞の移植実験が行われている。問題点の一つは移植効率, すなわち dystrophin 陽性線維の出現頻度が低い事であった。寺尾らはこの要因として, a) 拒絶反応, b) mpc の注入量, c) mpc の融合能や分裂能などを検討した。まず cyclosporin A の併用では著明な効果を得なかった。移植前にホストマウスの全身照射 (450rads) を行うと, 陽性率は0.6から2.2%に増加した。しかしまだ不十分と考えられた。ヌード化した mdx マウスに移植を行うと, 陽性率は平均6.0% (2.4~9.7) まで増加した。このように拒絶反応は重要な因子であることが判明した。高木らは培養筋芽細胞と minced muscle tissue の各々の移植を行い比較した。

minced tissueの方が dystrophin 陽性率が高く, 移植細胞の viability が関係すると推定した。

## c) ミトコンドリア脳筋症

田代らは嫌気性閾値 (anaerobic threshold, AT) の概念を筋疾患の治療に応用した。AT は漸増的運動負荷に際して, 血中乳酸濃度の上昇が生ずる直前の運動量あるいは酸素摂取量と定義される。AT の増加は有気的代謝による運動能力の向上を示している。ミトコンドリアミオパチー症例で,

CoQ 10投与8～12週後にATの増加がみられた。

多発筋炎では、AT以下の運動を継続する訓練が治療上有効であった。

太田らはヒト培養細胞(EB8)にmtDNAを導入する方法を開発した。本症の遺伝子治療への可能性を示した。

# 分 担 研 究 報 告

# 目 次

## I. 臨床・病理

- 1) 筋ジストロフィーを合併したダウン症候群……………33  
虎の門病院神経内科 高木 昭 夫
- 2) 筋ジストロフィー症及び関連疾患の成因と治療法開発に関する研究……36  
東京都立神経病院 田 邊 等
- 3) 悪性高熱を呈した Becker 型筋ジストロフィー症例……………42  
筑波大学臨床医学系神経内科 水 澤 英 洋
- 4) FSH 類似症候を呈する家族性アミロイドーシス ……………46  
帝京大学医学部神経内科 清 水 輝 夫
- 5) 遠位型ミオパチーの免疫組織化学的研究……………50  
国立療養所犀潟病院神経内科 福 原 信 義
- 6) 封入体筋炎の位置づけ (DMRV との比較を中心として) ……………53  
国立精神・神経センター神経研究所 村 上 信 行
- 7) 筋エコー法における前腕中央走査の有用性……………58  
信州大学医学部第三内科 庄 司 進 一
- 8) 最近見出された筋 phosphofructokinase 欠損症 new variant (PFK noto) の病態……………61  
大手前病院 (国家公務員等共済組合連合会) 垂 井 清一郎
- 9) 筋疾患の治療効果……………64  
北海道大学医学部神経内科 田 代 邦 雄
- 10) 人骨格筋細胞における myoglobin mRNA の局在——電気的研究 ……68  
徳島大学医学部第一内科 川 井 尚 臣

## II. ミオトニアほか

- 11) 電気的ミオトニー発生条件の数理的解析……………75  
東邦大学医学部第四内科 栗 原 照 幸

- 12) Myotonic Dystrophy における糖鎖構造の特徴 .....80  
名古屋大学医学部神経内科 杉村 公也
- 13) 父親由来の CTG repeat 異常を認めた congenital myotonic dystrophy  
の一家系 .....84  
鹿児島大学第三内科 納 光弘
- 14) 筋緊張性ジストロフィー症における遺伝子不安定領域の変化と  
臨床症状の関連について .....88  
新潟大学脳研究所神経内科 田中 恵子
- 15) 筋細胞死と自食作用および再生 .....92  
順天堂大学医学部第一生化学 木南 英紀
- 16) 筋再生と塩基性線維芽細胞成長因子 ——第3報—— .....96  
九州大学医学部脳研神経内科 後藤 幾生
- 17) 筋細胞の分化・成長に対する EGF 並びに CGRP の促進作用 .....99  
徳島大学医学部第一内科 川井 尚臣

### III. ジストロフィン・遺伝子

- 18) ジストロフィン関連蛋白の免疫組織化学と acetylcholinesterase  
活性像による筋組織の検討 .....107  
東京都立神経病院 田邊 等
- 19) 生検筋におけるジストロフィン関連蛋白の免疫組織化学的検討 .....111  
愛知医科大学第四内科 佐橋 功
- 20) 筋ジストロフィーにおけるジストロフィン関連蛋白 (DRP) の  
免疫組織化学的研究 .....116  
鹿児島大学医学部第三内科 納 光弘
- 21) Dystrophin-related protein (DRP) と dystrophin-associated  
proteins (DAPs) の結合について .....119  
帝京大学医学部神経内科 清水 輝夫
- 22) 急速凍結 deep etching 法によるジストロフィンと他の細胞骨格蛋白  
(アクチン, スペクトリンなど) との相互関係の検討 .....122  
東京医科歯科大学医学部神経内科 小林 高義
- 23) マウス正常骨格筋細胞膜ジストロフィン分子の形態計測と  
アクチン,  $\alpha$ -アクチニンとの関係 .....126  
昭和大学藤が丘病院神経内科 若山 吉弘

- 24) Becker 筋ジストロフィー症筋細胞膜の Freeze-Fracture 法による研究 .....131  
昭和大学藤が丘病院神経内科 若山 吉弘
- 25) ヒト中枢神経系における局在と特性並びに Becker 型筋ジストロフィーの発現様式について .....135  
国立療養所再春荘病院神経内科 内野 誠
- 26) Becker 型筋ジストロフィーにおける異常ジストロフィンの二次元電気泳動による解析 .....141  
④東京都神経科学総合研究所分子研究系神経生化学 堀 眞一郎
- 27) 筋ジストロフィー赤血球膜ジストロフィンファミリーの検索および PCR 法によるジストロフィン遺伝子欠失診断 .....147  
宮崎医科大学衛生化学 瀨田 稔
- 28) 筋ジストロフィーにおけるジストロフィンの脳型及び筋型プロモーターの検討 .....153  
東京女子医科大学小児科 斎藤 加代子
- 29) Southern blott 法, nested PCR 法, Pulse Field Gel Electrophoresis (PFGE) 法により保因者診断を行った Duchenne 型筋ジストロフィー家系 .....157  
東京女子医科大学小児科 斎藤 加代子
- 30) 拡張型心筋症を呈するベッカー型筋ジストロフィーの遺伝子解析 .....162  
信州大学医学部第三内科 庄司 進一
- 31) 長期室温保存された臍帯及び筋病理標本によるジストロフィンの遺伝子診断 .....166  
国立精神・神経センター神経研究所 荒畑 喜一
- 32) ミオパチー女性例に見るジストロフィン異常の出現頻度 .....169  
国立精神・神経センター神経研究所 荒畑 喜一
- 33) 筋ジストロフィーにおける細胞外マトリックスの変化 .....172  
国立精神・神経センター神経研究所 荒畑 喜一
- IV. mdx マウスほか
- 34) mdx 骨格筋の電気刺激時に於ける細胞内  $Ca^{2+}$  濃度及びその膜電位 .....179  
国立精神・神経センター神経研究所 吉田 瑞子

- 35) 単一チャネル電流記録法による mdx マウスの細胞内カルシウム流入機構の研究 .....181  
金沢大学医学部神経内科 高 守 正 治
- 36) ダントロレン Na を用いた mdx マウスの治療的研究 .....184  
東邦大学医学部第四内科 栗 原 照 幸
- 37) mdx マウスにおけるダントロレンナトリウムの CK 値および運動能力におよぼす影響 .....188  
京都大学医学部神経内科 梶 龍 兒
- 38) mdx マウスへの正常筋移植 .....192  
虎の門病院神経内科 高 木 昭 夫
- 39) ジストロフィー筋への正常 myoblast の注射に関する研究——mdx/nude host への myoblast transfer .....196  
帝京大学医学部神経内科 寺 尾 寿 夫
- V. ミトコンドリア脳筋症
- 40) 蛋白質のミトコンドリア移行とその異常：サイトゾル因子の役割 .....203  
熊本大学医学部分子遺伝学教室 森 正 敬
- 41) 新しい病因によるミトコンドリア病——ピルビン酸脱水素酵素蛋白のミトコンドリア内移行障害—— .....207  
徳島大学医学部小児科 黒 田 泰 弘
- 42) 4 世代にわたる慢性進行性外眼筋麻痺 .....212  
愛知医科大学第四内科 佐 橋 功
- 43) 外眼筋麻痺を伴った MERRF の 2 家系 .....216  
国立精神・神経センター国府台病院 佐 藤 猛
- 44) 高齢発症の multiple acyl CoA deficiency .....219  
九州大学医学部脳研神経内科 後 藤 幾 生
- 45) ミトコンドリア DNA 多重欠失例の解析 .....222  
自治医科大学神経内科 西 澤 正 豊
- 46) 拡張型心筋症を呈したミトコンドリア脳筋症の一例 .....226  
大阪大学医学部附属病院小児科 岡 田 伸太郎
- 47) Pearson 症候群におけるミトコンドリア異常の生化学的・分子生物学的解析 .....230  
名古屋大学医学部第二生化学 小 澤 高 將

- 48) MELAS における変異ミトコンドリア DNA の検討 .....234  
三井大牟田病院神経総合医療センター 荒木 淑 郎
- 49) MELAS 患者脳における変異ミトコンドリア DNA 量の分析 .....237  
筑波大学臨床医学系神経内科 水 澤 英 洋
- 50) ミトコンドリア脳筋症 MELAS の変異ミトコンドリア DNA の変動 ...241  
自治医科大学第一生化学 太 田 成 男
- 51) ミトコンドリア DNA3243点変異による症状の多様性 .....244  
国立精神・神経センター神経研究所 後 藤 雄 一
- 52) 多数の老人斑を伴うミトコンドリア脳筋症剖検脳の解析 .....247  
大手前病院（国家公務員等共済組合連合会）垂 井 清一郎
- 53) ミトコンドリア脳筋症におけるミトコンドリア tRNA 遺伝子の変異 ...251  
国立遺伝学研究所 宝 来 聰
- 54) ミトコンドリア異常症の病態解析 .....255  
自治医科大学小児科 桃 井 真里子
- 55) ミトコンドリア DNA の導入法の開発 .....258  
自治医科大学第一生化学 太 田 成 男
- 56) ミトコンドリア異常症の臨床型の広がり（2症例の呈示） .....262  
帝京大学医学部神経内科 清 水 輝 夫

## I. 臨床・病理

# 1) 筋ジストロフィーを合併したダウン症候群

高木 昭夫\*

研究協力者 坂井 克之\* 松村 多可\*  
小島 進\* 齋藤 深美子\*\*

## はじめに

ダウン症候群は頻度の高い常染色体異常症候群である。筋緊張低下が生下時、幼少時に認められるが、明らかな筋病変の報告はまれである。今回、我々は Becker 型筋ジストロフィー (BMD) を合併したダウン症候群を経験した。BMD は最近分子生物学的手法により診断可能となり、その臨床的表現型は従来考えられていたより多様である。その頻度も従来の報告より多いと推定される。しかしダウン症候群に BMD を合併したとする報告はない。精神発達遅滞児においては筋疾患が見逃されている可能性がありここに報告する。

## 症 例

症例：22歳、男性

主訴：筋力低下、歩行障害

家族歴：母親が37歳時の第2子、血族結婚なく、家系内に明らかな神経筋疾患なし。ただし母親の血清 CK228 と軽度上昇していた。

現病歴：処女歩行は2歳半。5歳までには精神運動遅滞はあるものの日常生活上は階段昇降も含め問題なし。12歳になって階段を昇るのが困難となり、15歳では座位からの立ち上がりが困難、歩行障害も出現し徐々に進行。22歳時、筋疾患を疑われ精査目的で入院となった。

入院時現症：身長143cm、体重62kgと著しい肥満がみられる。短頭、扁平顔、眼裂斜上、内眼角贅

皮、扁平鼻背、猿線などダウン症候群特有の外表奇形を認めるものの一般内科的に異常なし。IQ 23 (田中-Binet 式知能検査) と4歳相当の知能であった。下腿に仮性肥大が認められ、四肢近位筋に3~4レベルの筋力低下がある。さらに Gowers' 徴候陽性、waddling gait であった。

検査所見：血液生化学所見では CK545 (正常：~150)、ミオグロビン327 (正常：~60) と上昇し、さらに総コレステロール369 と高脂血症がみられた。甲状腺機能、副腎皮質機能を含め内分泌機能に異常なし。心電図上 V1 で high R, V5, 6 で deep Q, flat T また CRBBB がみられ、左室後側壁の障害を示唆する所見であった。また <sup>201</sup>Tl 心筋シンチでも同部に取り込みの欠損がみられた。心エコーでは心奇形を認めなかった。針筋電図では運動単位数は保たれるものの早期動員傾向を示し、低振幅短持続活動電位主体で一部に高振幅多相性電位が混入した。筋 CT では大殿、中殿筋は著しい低吸収域であり、大腿では大腿直筋、縫工筋、薄筋は比較的保たれるものの、その他は低吸収であった。下腿ではヒラメ筋は中等度の障害だが前脛骨筋および腓腹筋は比較的保たれていた。上腕二頭筋生検所見：HE 染色では筋線維の大小不同、円形化および間質の著しい脂肪浸潤を認める。また phagocytosis を伴った壊死再生線維があり、一部に nuclear clumps を認めた。NADH-TR 染色では筋内線維構築の乱れがみられ、一部に濃縮した萎縮線維を認める。ATPase 染色では type 1 優位であった。グリコーゲン、脂質の蓄積、ragged-red fiber はみられなかった。また N 末端

\* 虎の門病院神経内科

\*\* 東京医科歯科大学難治疾患研究所

