

厚生省「神経疾患研究委託費」

筋ジストロフィー症の病因に関する臨床的研究

第二班（三好班）

昭和54年度研究報告書

昭和55年 3 月

## 研究報告書の作成にあたって

厚生省神経疾患研究委託費「筋ジストロフィー症の病因に関する臨床的研究」班として、昭和54年度の研究報告書を作成する運びとなりました。

本研究班は昨年度に発足し、本年度は第2年目であります。本研究班の目的は筋ジストロフィー症を遺伝、臨床、病態生理、および生化学的見地から追求し、本症の原因を究明し、治療法の開発を目ざすものであります。

本研究班では、各自班員の個性を活かすとともに班全体としての研究を推進するために予めいくつかのプロジェクトを組み組織化を意図しました。本年度の研究成果については、既に昨年12月に研究班会議を開きこれを発表いたしました。本報告書はその後のものを加えて完成を得たものであります。

本報告書に集録された成果は、いずれも国際水準のものでありますが、とくに、今回は筋ジストロフィー症の遺伝・臨床と病因究明に関して、新しく核心に迫るいくつかの問題が明らかにされました。内外研究者の今後の研究に大きく影響するところがあるものと思います。このことは、本研究班の班員、並びに共同研究者各位の絶大な努力に負うものであり、班長として心からの敬意を表します。

筋ジストロフィー症の病因の究明と治療法の開発を目ざして、今後も不断の研究を続けることが、まず、この病気に苦しむ人々のために、そして、社会的にも、学問的にも私達に課せられた義務であることに変わりなく、今後の精進を念じております。

本研究の推進に、厚生省当局、国立神経センター、日本筋ジストロフィー協会の御努力、御支援そして御理解に深く感謝致します。

昭和55年3月

〈班長〉 三好和夫

# 目 次

## 分担研究報告

I. 筋ジストロフィーチキン, マウスの研究	15
a) 筋ジストロフィーチキン, マウス	17
II. 筋ジストロフィー症の遺伝・臨床と病態生理	61
a) 遺 伝	63
b) 臨 床	66
c) 形 態	107
d) 生 理	152
e) 赤血球など	180
f) 生化・治療	206
昭和54年度研究班機構図及名簿	247

# 分 担 研 究 報 告

# 目 次

## I. 筋ジストロフィーチキン, マウスの研究

- 1) ジストロフィーチキン骨格筋の組織学的, 組織化学的研究  
——筋線維の発達分化と筋病変出現の関連について—— ..... 17  
国立武蔵療養所神経センター疾病研究第一部 埜 中 征 哉
- 2) 筋ジストロフィーチキンの発達過程における形態学的初期変化 ..... 22  
九州大学医学部脳研神経内科 黒 岩 義五郎
- 3) 外眼筋の組織学的, 組織化学的研究 ..... 27  
東邦大学医学部第四内科 木 下 真 男
- 4) ジストロフィーチキン骨格筋の変化と再生  
——空胞形成および aberrant myofibrill 形成について—— ..... 31  
鳥取大学医学部脳研脳神経病理 中 村 晴 臣
- 5) ジストロフィーチキンにおける activated statellite cell について  
——光顕ラジオオートグラフィーによる検討—— ..... 37  
信州大学医学部第三内科 小 口 喜三夫
- 6) 正常及び筋ジストロフィーチキン培養骨格筋に対する  
交感神経の影響 ..... 41  
信州大学医学部第三内科 塚 越 廣
- 7) 筋ジストロフィー筋における糖および脂質代謝 ..... 48  
国立武蔵療養所神経センター疾病研究第一部 高 木 昭 夫
- 8) 筋ジストロフィーチキン dorsal root ganglia の nerve  
growth factor に対する反応性ならびに筋肉中の  
nerve growth factor-like immunoreactivity レベル ..... 51  
京都大学薬学部生物化学 林 恭 三
- 9) ジストロフィー実験動物モデルにおける神経成長促進因子の研究  
(III) 除神経の筋 NGF-L1 への影響 ..... 57  
京都大学医学部第二内科 井 村 裕 夫

## II. 筋ジストロフィー症の遺伝・臨床と病態生理

- 10) 筋萎縮性疾患の遺伝分析  
——筋緊張性ジストロフィー症について—— ..... 63  
鹿児島大学医学部衛生 古庄敏行
- 11) Kennedy-Alter-Sung-Syndrome の2例  
——臨床病態に関する検討—— ..... 66  
大阪医科大学第一内科 茂在敏司
- 12) 特異な臨床型を呈した infantile SPMA の1例 ..... 71  
愛媛大学保健管理センター 植田啓嗣
- 13) Distal Dystrophy の二家系 ..... 76  
神戸大学医学部第三内科 高橋桂一
- 14) 知覚障害を伴わない緩徐進行性遠位型筋萎縮症について  
——神経原性病態を主とする5症例の検討を中心として ..... 81  
虎の門病院神経内科 田辺等
- 15) 筋萎縮症の症候発現部位特異性に関する検討  
——一側下肢に限局する筋萎縮症9症例を中心として ..... 85  
虎の門病院神経内科 田辺等
- 16) 脊椎運動制限, Type I 筋線維萎縮中心核を呈する  
先天性ミオパチー ..... 91  
東京大学医学部脳研神経内科 豊倉康夫
- 17) Ragged red fiber と vacuolar change を認めた  
distal myopathy の1孤発例 ..... 95  
筑波大学臨床医学系神経内科 中西孝雄
- 18) 胃切除後に有痛性筋痙攣を呈した1成人例 ..... 100  
日赤医療センター神経内科 古川哲雄
- 19) 筋緊張性ジストロフィー症における瞳孔異常について ..... 103  
京都大学医学部第二内科 井村裕夫
- 20) 神経筋疾患における Frezz-fracture 法による筋細胞膜  
の形態学的研究 ..... 107  
宮崎医科大学第三内科 荒木淑郎
- 21) 筋ジストロフィーの筋病変に関する検討 (続報)  
——各病型における筋線維病変と血管・間質病変との対比 ..... 111  
虎の門病院神経内科 田辺等

22) 先天性ミオパチーの臨床的・筋病理学的検討 .....	118
鹿児島大学医学部第三内科 納 光 弘	
23) 進行性外眼筋麻痺のミトコンドリア異常について .....	124
自治医科大学神経内科 宮 武 正	
24) ジストロフィーチキンの病態に関する研究 ——飼料の影響—— .....	129
東邦大学医学部第四内科 木 下 真 男	
25) 実験的ミオパチー (II) —— Vinblastin, Colchicine による ラット骨格筋の形態学的変化 .....	133
大阪医科大学第一内科 茂 在 敏 司	
26) アカバネウイルスによる先天性関節拘縮症： 特に筋病変について .....	139
順天堂大学医学部脳神経内科 佐 藤 猛	
27) 虚血による実験的ミトコンドリア・ミオパチー： 神経切断の影響 .....	143
順天堂大学医学部脳神経内科 佐 藤 猛	
28) Rimmed vacuole の組織学的・電顕的研究 .....	147
新潟大学脳研究所神経内科 福 原 信 義	
29) Duchenne 型筋ジストロフィーにおける未分化筋線維の出現 .....	152
国立武蔵療養所神経センター 高 木 昭 夫	
30) 筋ジストロフィー症の単一筋線維筋電図 (第2報) .....	157
国立療養所宇多野病院神経内科 西 谷 裕	
31) 哺乳動物の骨格筋に対する E-C Uncoupling .....	162
宮崎医科大学第三内科 栗 原 照 幸	
32) 微小電極法によるミオトニーの研究 .....	167
宮崎医科大学第三内科 栗 原 照 幸	
33) 実験的 excessive $[Ca^{++}]_i$ -induced myopathy に関する研究 .....	172
長崎大学医学部第一内科 高 守 正 治	
34) 甲状腺機能低下症にみられる mounding 現象の問題点 .....	177
東京大学医学部脳研神経内科 豊 倉 康 夫	
35) アルミナバッチ法とアセチル化を組合わせたラジオイムノアッセイ によるデュシャンヌ型筋ジストロフィーの赤血球膜アデニレート サイクレスの測定 .....	180
神戸大学医学部第三内科 高 橋 桂 一	

36) Duchenne 型筋ジストロフィー症赤血球膜の Na <sup>+</sup> KATPase .....	184
九州工業大学保健管理センター 馬 渡 志 郎	
37) Duchenne 型筋ジストロフィー症の赤血球膜について .....	187
愛媛大学保健管理センター 植 田 啓 嗣	
38) Duchenne 型筋ジストロフィー症赤血球膜アセチルコリン エステラーゼ活性についての検討 .....	192
九州大学医学部脳研神経内科 黒 岩 義五郎	
39) 筋ジストロフィー症の細胞膜の物理化学的研究 II. 赤血球形態の経時変化及びカルシウムの影響 .....	195
国立武蔵療養所神経センター 吉 田 瑞 子	
40) 筋緊張性ジストロフィー症における赤血球膜 Lipid vesicles の異常 .....	199
新潟大学脳研究所神経内科 近 藤 喜代太郎	
41) ジストロフィー鶏赤血球膜のレクチン結合 .....	200
都立府中病院神経内科 宇 尾 野 公 義	
42) 筋ジストロフィー症における筋膜脂質に関する研究——続報—— ——筋ジストロフィーチキンの筋ガングリオシドについて—— .....	206
自治医科大学神経内科 宮 武 正	
43) Duchenne 型筋ジストロフィー症 (DMD) におけるクレアチン代謝異常 ...	210
I. creatinase およびsarcosine dehydrogenase の	
人骨格筋における存在—— creatine-urea 経路の提唱	
II. Duchenne 型筋ジストロフィー症骨格筋中の creatinase 異常	
徳島大学医学部第一内科 三 好 和 夫	
44) 各種神経筋疾患罹患筋の CANP 活性 .....	215
東京大学医学部脳研神経内科 杉 田 秀 夫	
45) トリプトファン代謝異常を認めた小脳失調症 ——キヌレニンフォルムアミダーゼ欠損症と思われる 1 家系—— .....	218
徳島大学医学部第一内科 八 木 田 正 聖	
46) 筋・赤血球 PFK 欠損症に関する最近の知見 .....	222
大阪大学医学部第二内科 垂 井 清一郎	
47) 各種スポーツにおける血中ミオグロビンの変動パターン .....	226
徳島大学医学部第一内科 川 井 尚 臣	

48) 赤筋と白筋に於ける steroid cytosol receptor と その nuclear binding .....	231
信州大学医学部第三内科 庄 司 進 一	
49) Serotonin myopathy における筋膜の生化学的検索 .....	236
名古屋大学医学部第一内科 飯 田 光 男	
50) Compound 48/80 の筋蛋白代謝におよぼす影響 .....	239
徳島大学医学部附属酵素研究施設酵素化学部門 真 田 幸 弘	
51) 膾エキスの作用機序と精製法の現状および 筋ジス患者への臨床応用について.....	242
長崎大学医学部第三内科 高 岡 善 人	

# I. 筋ジストロフィーチキン，マウスの研究

## a) 筋ジストロフィーチキン，マウス

# 1) ジストロフィーチキン骨格筋の組織学的、 組織化学的検討

——筋線維の発達分化と筋病変出現の関連について——

埜 中 征 哉\*

研究協力者 春 原 経 彦\* 石 浦 章 一\*

ジストロフィーチキン (Dy-チキン) では白筋が主として侵されることがよく知られている。白筋の中でも、筋により侵される程度が異なり、胸筋は四肢の筋よりより強く侵される。このことは白筋の中での筋線維タイプの分布が異なるためと思われる。本研究は白筋である浅胸筋と後広背筋 posterior latissimus dorsi (PLD) を用い、白筋の亜型 (subtype) の分布の状態と筋ジストロフィー病変の出現との関連につき検討することを目的とした。

## 対象と方法

Dy-チキン (line 413) と対照 (line 412) 各々 18羽、計36羽をふ化直後からふ化後4月目まで経時的に浅胸筋、PLDより筋を採取し、 $-160^{\circ}\text{C}$  で凍結し、連続切片を作成した。切片には HE, modified Gomori's trichrome, NADH-TR, menadione-linked alphaslycerophosphate dehydrogenase (MAG), PAS, oil red O, ATPase (preincubation pH 10.3, 4.6, 4.2), acid phosphatase, alkaline phosphatase, nonspecific esterase, acetylcholinesterase, phosphorylase 染色を行った。個々の例より最低200本の筋線維を ATPase, NADH-TR, PAS 染色で Ashmore<sup>1)</sup> の定義に従い  $\alpha\text{W}$ ,  $\alpha\text{R}$ ,  $\beta\text{R}$  の3種に分け、その分布を検討した。

## 鶏骨格筋の組織化学的特徴(図1)

鶏の骨格筋は哺乳動物と同じくアルカリ側の routine ATPase (Dubowitz & Brooke の方法では preincubation pH 10.0~10.3) で活性が低く染出されない赤筋 ( $\beta\text{R}$ ) と、活性が高く濃染する白筋 ( $\alpha$ ) 線維の2種類に分けられる。酸性側 ATPase 染色 (pre incubation 4.6~4.2) では逆に赤筋は濃く白筋は淡く染まる。白筋 ( $\alpha$ ) 線維は NADH-TR, SDH など酸化酵素染色で顆粒 (formazan 顆粒) が大型で密に分布する  $\alpha\text{R}$  と、逆に顆粒が小さく粗に分布する  $\alpha\text{W}$  の2種に分けられる<sup>1)</sup>。すなわち鶏骨格筋には赤筋 ( $\beta\text{R}$ ) と白筋である  $\alpha\text{R}$ ,  $\alpha\text{W}$  線維の3種類が存在する。ただ diformazan 顆粒の大きさや分布のみで3種と分類することは判別困難なことが多い。浅胸筋、PLD の PAS 染色では  $\alpha\text{R}$  は  $\alpha\text{W}$  線維に比べ染色性が低く、この2つの筋線維は比較的良好に分別されるので NADH-TR 染色と併用すると線維型の分類はより容易となる<sup>2)</sup>。

## 各種白筋における筋線維タイプの分布と成長過程における変化

浅胸筋: Dy-チキン、対照ともふ化直後では筋線維は細く  $\alpha\text{W}$  と  $\alpha\text{R}$  線維の分別は困難であり何れとも云い難かった。5日目になると対照では NADH-TR で diformazan 顆粒の大きさ、分布はほとんど全ての線維で同じ程度で、また PAS 染色で軽度陽性で  $\alpha\text{W}$  線維的となりつつあった。しかし Dy-チキンでは筋線維あたりの顆粒は多く、しかも大型で PAS 染色でよく染出されない  $\alpha\text{R}$  的

\* 国立武蔵療養所神経センター疾病研究第一部

