

厚生省「神経疾患研究委託費」

筋ジストロフィー症の発症機序に関する臨床的研究

三好班

昭和56年度研究報告書

昭和57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発症機序に関する臨床的研究」班として、昭和56年度の研究報告書を作成する運びとなりました。

本研究班は過去3年間の同じく研究委託費「筋ジストロフィー症の病因に関する臨床的研究」班を改装して本年度に新しく3年計画をもって発足したものであります。

これまでの「病因に関する研究」を「発症機序に関する研究」と幅をもたせて改め、研究論理的には、現象論ともいべき病状、所見の把握、ついで実態論としての病態の解明、そして、これらを通しての本質論である病因の究明の3段階を意識しています。勿論、ここにいう研究は医の本質である病める人々の苦しみを除き、病気を治すことを目指すものであります。

本年度は初年度であり、本報告書に集録された業績は従来の研究の発展であります。いずれも貴重なものでありますが、総体としてみるとそこに上述の各段階における研究の着実な進展を読みとることができます。

昨年から本年へと研究班の組織の上での転換期にもかかわらず、研究者の責務としての研究を中断することなく業績をあげられた本研究班の班員、並びに共同研究者の各位の絶大な努力に班長として心からの敬意を表します。

なお、本研究班は同じく筋ジストロフィー症に関する研究班、基礎班、実験動物班、疫学・臨床班、そして療護班と緊密な連繋のもとに研究の成果をあげているものであります。

本研究班の形成と維持に賜った、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盡力、御支援そして御理解に深く感謝致します。

昭和57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の研究               | 13  |
| II. 筋ジストロフィー症の遺伝・臨床と病態生理        | 39  |
| a) 遺 伝                          | 41  |
| b) 臨 床                          | 49  |
| c) 形 態                          | 74  |
| d) 生 理                          | 129 |
| e) 赤血球など                        | 157 |
| f) 生化・代謝など                      | 177 |
| Distal Myopathy                 | 241 |
| 外国における文献 (1902—1981. 12)        | 243 |
| 日本における症例報告, その他 (1951—1981. 12) | 247 |
| 昭和56年度研究班名簿                     | 251 |

# 分 担 研 究 報 告

# 目 次

## I. 筋ジストロフィーチキンの研究

- 1) 骨格筋の再生に関する組織化学的研究 .....15  
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骨格筋の修復能 .....20  
鳥取大学医学部脳研神経病理 中 村 晴 臣
- 3) 培養鶏胚骨格筋と交感神経の相互関係  
——電顕的および組織化学的検討—— .....25  
東京医科歯科大学医学部神経内科 塚 越 廣
- 4) 培養ジストロフィーチキン筋細胞のCPKアイソザイム .....31  
新潟大学脳研究所神経内科 宮 武 正
- 5) 筋ジストロフィー症の発症機序に関する研究  
——ジストロフィーチキンのSuperoxide dismutaseについて—— .....34  
自治医科大学神経内科 水 野 美 邦

## II. 筋ジストロフィー症の遺伝・臨床と病態生理

- 6) Duchenne型筋ジストロフィー症の遺伝と発生予防 .....41  
東京都神経科学総合研究所臨床神経学研究所 近 藤 喜代太郎
- 7) 筋萎縮性疾患の遺伝分析  
——Duchenne型ジストロフィー症について—— .....45  
鹿児島大学医学部衛生 古 庄 敏 行
- 8) 興味ある所見を呈したFSH型筋ジストロフィー症の  
1 卵性双生児について .....49  
宮崎医科大学医学部第3内科 荒 木 淑 郎
- 9) 筋ジストロフィーに類似したunusual caseについてのfollow-up study  
——特に3症例を中心として—— .....54  
虎の門病院神経内科 田 辺 等
- 10) Gowers型Distal Myopathyの再評価 .....59  
東京医科歯科大学医学部神経内科 古 川 哲 雄
- 11) 特異な屈筋優位の脱力分布を示すVacuolar myopathyの  
位置づけについて .....61  
北海道大学医学部脳神経外科 田 代 邦 雄

|  |     |
|--|-----|
| 12) Rigid spine syndromeについての検討 .....                                  | 67  |
| 九州大学医学部脳研神経内科 後藤 幾生  |     |
| 13) Syndrome of continuous muscle-fiber activity(Isaacs)についての検討 .....  | 72  |
| 九州大学医学部脳研神経内科 後藤 幾生  |     |
| 14) Neostigmine myopathyの発現機序におけるCa <sup>++</sup> の役割に関する研究 .....      | 74  |
| 鹿児島大学医学部第三内科 納 光弘  |     |
| 15) 実験的ミトコンドリアミオパチー<br>ミトコンドリアの形態変化と呼吸機能に関する研究 .....                   | 79  |
| 順天堂大学医学部脳神経内科 佐藤 猛   |     |
| 16) 筋萎縮の発現機序に関する研究<br>(1) ステロイドの影響 .....                               | 83  |
| 東邦大学医学部第四内科 木下 真男  |     |
| 17) ヌードマウスへ移植されたDuchenneジストロフィー症生検筋の<br>形態学的検討 .....                   | 87  |
| 昭和大学藤が丘病院神経内科 若山 吉弘  |     |
| 18) 進行性筋ジストロフィー症のfreeze-fractureによる筋内部膜系の<br>形態学的研究 .....              | 92  |
| 信州大学医学部第三内科 小口 喜三夫   |     |
| 19) 筋疾患におけるsatellite cellの検討 .....                                     | 95  |
| 九州大学医学部脳研神経内科 黒岩 義五郎   |     |
| 20) 遠位型ミオパチーの5例<br>——筋萎縮の分布とその筋病変について—— .....                          | 97  |
| 筑波大学臨床医学系神経内科 中西 孝雄  |     |
| 21) Oculopharyngeal muscular dystrophyとdistal myopathy<br>をつなぐもの ..... | 104 |
| 新潟大学脳研究所神経内科 福原 信義   |     |
| 22) ミオパチーとライソゾーム・システム(2)<br>——とくに摘出筋のprotamin添加による形態学的変化について—— .....   | 109 |
| 新潟大学脳研究所神経内科 福原 信義   |     |
| 23) 筋病変の再生現象に関する臨床病理学的検討 .....   | 113 |
| 虎の門病院神経内科 田辺 等   |     |
| 24) 筋鞘核内に封入体を有するquadriceps myopathy:<br>筋炎との関連について .....               | 119 |
| 順天堂大学医学部脳神経内科 佐藤 猛   |     |

- 25) いわゆるhypothyroid myopathyの臨床と筋組織像 .....123  
 東京大学医学部脳研神経内科 豊倉康夫
- 26) 筋ジストロフィー症における誘発筋電位 (M波) の研究 .....129  
 宮崎医科大学第三内科 栗原照幸
- 27) 筋ジストロフィーと悪性高熱  
 カフェイン感受性テスト (*in vitro*) による検討 .....135  
 国立武蔵療養所神経センター疾病研究第一部 高木昭夫
- 28) 筋強直性ジストロフィー症の中樞神経病変について  
 (特に睡眠脳波および眼球運動について) .....140  
 京都大学医学部第二内科 井村裕夫
- 29) 筋細胞内過剰カルシウムと収縮弛緩に関する生理学的研究  
 ——硝酸イオン処理筋を中心として .....144  
 金沢大学医学部神経内科 高守正治
- 30) 甲状腺中毒性周期性四肢麻痺のエピネフリン負荷による薬理的検討 .....148  
 金沢大学医学部神経内科 高守正治
- 31) 猫のGolgi腱受容器の反応 .....152  
 国立療養所宇多野病院臨床研究部 深見安
- 32) Duchenne型筋ジストロフィー症患者の赤血球のカルシウム .....157  
 国立武蔵療養所神経センター 吉田瑞子
- 33) Duchenne型進行性筋ジストロフィー症の赤血球カルシウムに  
 関する研究 .....160  
 信州大学医学部第三内科 庄司進一
- 34) 筋強直性ジストロフィー症赤血球膜のレクチン結合 .....162  
 都立神経病院神経内科 宇尾野公義
- 35) 細胞電気泳動法によるMyotonic Dystrophy患者  
 赤血球膜荷電の研究 .....167  
 東北大学医学部脳研脳神経内科 高瀬貞夫
- 36) 筋緊張性ジストロフィー症における赤血球膜および血漿の脂質分析 .....171  
 国立赤坂療養所神経内科 馬渡志郎
- 37) Myotonic Muscular Dystrophyにおける末梢血Tリンパ球の  
 subpopulationの検討 .....174  
 九州大学医学部脳研神経内科 黒岩義五郎
- 38) Duchenne dystrophyおよび糖原病における尿中オリゴ糖の分析 .....177  
 鹿児島大学医学部第三内科 納光弘

- 39) 筋におけるクレアチン代謝  
 —— $1-^{14}\text{C}$ 標識クレアチンを用いる方法の検討—— .....182  
 冲中記念成人病研究所 三好和夫
- 40) 人の各種組織Mb, 各種疾患の血清Mbならびに各種動物Mbの抗原性  
 ——ラジオイムノアッセイによる成績 .....186  
 徳島大学医学部第一内科 川井尚臣
- 41) 筋肉酵素の漏出機構について .....191  
 愛媛大学保健管理センター 植田啓嗣
- 42) 全身疾患における筋障害の研究 (第1報)  
 ——Hypoparathyroidism症例における血清CPK上昇に関する研究 .....196  
 大阪医科大学第一内科 茂在敏司
- 43) 筋糖原病の病態代謝——特にV型とVII型の対比分析 .....201  
 大阪大学医学部第二内科 垂井清一郎
- 44) Duchenne型筋ジストロフィー症の線維芽細胞の生化学的研究 .....206  
 国立赤坂療養所神経内科 馬渡志郎
- 45) LDH(M型) 欠損症の培養皮膚線維芽細胞中のLDH活性の検討 .....209  
 浜松医科大学第一内科 西村嘉郎
- 46) 筋ジストロフィー症におけるRNA activityについて .....214  
 東北大学医学部脳研脳神経内科 高瀬貞夫
- 47) チキン骨格筋のロイシル- $\beta$ -ナフチルアミド水解酵素の精製,  
 諸性質と筋タンパクの分解 .....218  
 徳島大学医学部附属酵素研究施設酵素化学部門 木南英紀
- 48) 筋線維変性機構における $\text{Ca}^{++}$ の役割について  
 —— $\text{Ca}^{++}$ イオノフォアによる実験的研究—— .....222  
 熊本大学保健管理センター 出田透
- 49) Plasmocidによる実験的ミオパチーの生化学的研究 .....227  
 東京大学医学部脳研神経内科 杉田秀夫
- 50) Streptozotocin induced diabetic myopathyにおける  
 筋構造タンパク質の電気泳動学的検索 .....232  
 名古屋大学医学部第一内科 飯田光男
- 51) Enzyme Immunoassay法による筋ジストロフィーマウス組織中の  
 NGFレベルの測定 .....236  
 京都大学薬学部生物化学 林恭三



# I. 筋ジストロフィーチキンの研究

# 1) 骨格筋の再生に関する組織化学的研究

埜 中 征 哉\*

研究協力者 小 林 繁 一\*\* 岡 田 理 美\*

骨格筋が何らかの傷害をうけ壊死に陥った後に再生することはよく知られている。病的過程、例えば進行性筋ジストロフィーでも活発な再生がみられる。活発な再生の事実があるにもかかわらず病気が進行することは再生に何らかの欠陥がある可能性が考えられている。このように色々な神経筋疾患の病因を考える上で再生が重要な意味を持つことに疑いはない。

再生筋は組織学的、組織化学の特徴より判断できる。しかし何れの染色法が優れているか、筋が壊死に陥って再生する時経時的にみて染色性がどのように変化していくのか、未だ基礎的な仕事がなされていない。そこで我々は、筋線維を壊死させる塩酸プロピカイン (Marcaine)<sup>1)2)</sup> をラットと鶏の白筋、赤筋各々に注入し、壊死をおこさせ、その後の再生の状態を組織化学的に追求し、その特徴を経時的に数量化することを試みた。

## 対象・方法

約250gのウイスター系雄ラットの赤筋であるヒラメ筋、白筋である長趾伸筋を無菌的に露出し、各々の筋の遠位端より、0.5%塩酸プロピカイン液が筋腹まで十分滲透するよう0.3~0.5ml注入した。また孵化後約1月の鶏の赤筋である前広背筋 (ALD)、白筋である後広背筋 (PLD) を同じように露出し、同液を0.3~0.5mlずつ注入した。何れも動物の右側の筋に注入し、反対側 (左側) を対照とした。注射後の壊死の状態をみるため、30分、1、2、4、6、12、24時間、2、3日後に筋を検索した。

再生の状態をみるために、4、7、10、15、20、

30日後にラット5匹ずつ (計30匹)、ニワトリ5羽ずつ (計30羽) より筋を採取し、直に凍結し、凍結切片を作成した。連続凍結切片に hematoxylin and eosin (HE), modified Gomori trichrome, NADH-TR, PAS, oil red O, ATPase (routine, pH 4.5, pH 4.3), acetylcholinesterase, nonspecific esterase, acridine orange 蛍光染色, Ca 染色 (GBHA) を行った。

## 結 果

### 1. 筋線維の壊死

注射後30分後にはラット、ニワトリの赤筋、白筋ともに強い変化がみられた。すなわち myofibril が一部で断裂し、他の部では筋線維の過収縮 (opaque 線維) がみられた。細胞膜は局所的に消失していたが基底膜はよく保たれていた。4時間も経つと GBHA 染色で陽性の物質が壊死線維内に染出されるようになり、電子顕微鏡的には Z 線からの崩壊がみられるようになった。注射後12時間目頃より食食細胞が壊死線維の周囲に集合しはじめ、24時間目には多くの筋線維内に食食細胞の侵入をみるようになった (図1)。その後3日目頃まで多くの単核細胞と一部多核球が壊死部を埋めていた。

この壊死過程で特記すべきことは電子顕微鏡的には筋衛星細胞がよく保たれていること (図2)、壊死部内でも末梢神経は侵されていないこと、acetylcholinesterase 活性は壊死線維にもよく残っていたことなどであった。

注射後4日目には何れの筋にも、HE 染色で好塩基性の胞体をもち、大型の核、明瞭な核小体をもつ再生線維としての組織学的特徴が認められるようになった。

\* 国立武蔵療養所神経センター疾病研究第一部

\*\* 自治医科大学小児科

