

# 生化学的ならびに基礎研究

部 会 長

国立療養所刀根山病院

谷 淳 吉

本年度も、ひきつづき昭和51年度の研究方針にしたがって、1)筋の発生分化過程に対応した細胞培養法による形態学的分析と染色体分析、2)細胞の膜性成分および構造タンクの質的变化さらに酵素異常の究明、3)内分泌学的研究、4)感染免疫能に関する研究、その他の4つに大別して研究が進められた。

とくに、1)および2)のサブテーマにウエイトがおかれた。

## 1)筋の発生分化過程に対応した細胞培養法による形態学的分析と染色体分析

筋ジストロフィーマウスの筋を用いての細胞培養法によって、再生筋芽細胞において、正常と発症群の間には、光顕レベルでの形態学的差が認められず、また胚筋芽細胞と再生筋芽細胞の間では、大量の inoculation の場合、筋の細胞融合、Myotube 形成をみる限り、差異がないことが確認された(刀根山)。

にわたりの胚大腿筋と脊髄からの運動神経細胞を混合培養し、 $\alpha$ ブングロトキシンを用いて、アセチルコリレセプターの崩壊速度をしらべた結果、ジストロフィー筋の方が正常に比して急速に崩壊することが認められた(下志津)。また、筋ジストロフィー患者の生検材料により、神経筋接合部の走査電顕所見では、正常に比して著しい差は見出されなかった(下志津)。

正常、筋ジマウスの再生筋芽細胞からクローン培養を試みたが、3~4代(約2ヶ月)で分裂停止、細胞変性がみられ、今後なお、血清の効果を含めて培養系全般の検討が必要と思われる(刀根山)。染色分析については、顔面肩甲上腕型の本症患者の白血球を用いて分析が進められ、今後、腹筋由来の細胞の培養によって染色体の形態の異常の有無を分析しようとしている(刀根山)。西多賀においては、細胞培養した筋細胞についてのクレアチンキナーゼのアイソザイムの分析が試みられた。

## 2)細胞の膜性成分および構造タンクの質的变化と酵素異常の究明

前項の1)は形態学的病因追究であるのに対し、本項は主として、機能的あるいは代謝的病因追究に重点がおかれている。

刀根山においては、筋ジマウスの各臓器の細胞内の膜成分についてのスーパーオキシド・ディスムターゼ(SOD)、脂肪酸、薬物水酸化活性がしらべられ、ミトコンドリアのSOD活性が筋ジで増大しており、発症群マウス臓器にスーパーオキシド含量が高いことが予想された。また脂肪酸の $\omega$ 水酸化に特異的にはたらく腎ミクロソームにおいて、その水酸化活性が亢進して

いることがみとめられた（刀根山）。

宇多野においては、血球の膜の異常の検索がおこなわれ、赤血球の膜抵抗減弱が、ドゥシャンヌ型患者でとくに著明、マウスではその差は、わずかであることが見出された。一方、リンパ球の蛍光偏光度は、筋ジスマウスでは対照に比して高値を示し、これは筋ジマウスリンパ球の膜の流動性が低いことを示すと思われ、このことは筋ジにおける感染症への抵抗性の低さと関連させてみて興味深い研究である（宇多野）。

筋構造タン白のSDS電気泳動分析で、構造タン白は、ミオシン、 $\alpha$ アクチン、アクチニン、トロポニン、トロポミオンおよび低分子タン白に分画され、神経切断後の赤筋と白筋のタン白構成に差のあることが発見された（再春荘）。

人の筋疾患由来の筋芽細胞は、アイソザイムパターンからみると、全般に生化学的には未分化筋細胞とみなさざるを得ない結果が得られ、培養細胞レベルで病因追究する場合、とくに注意すべき点となる。なお、組織化学的に、グリコーゲン、フォスフォリラーゼの染色法の改良も試みられた（弘前大学）。

筋組織の脂質代謝系酵素の異常が追究された結果、ドゥシャンヌ型患者では、血清CPK、GOT、アルドラーゼの上昇はあるが、遊離脂肪酸、過酸化脂肪は、対照と同じ値であった。顔面肩甲、上腕型では、血清遊離脂肪酸は高値、脊髄性進行性筋萎縮症、シャルコ・マリー・トゥース病では、血清過酸化脂質の上昇がみられた（愛媛大学）。

松江においても、筋ジ患者での酸化障害の有無についてしらべた結果、G6PD-aseを中心とする oxygen radical の detoxication 系は正常との差がなく、赤血球でみる限り筋ジでの酸化障害は認められなかった（松江）。

筋ジおよび関連疾患における血清脂質、リポタン白については、ネマリン、ミオパチーで、低リポタン白血症を示した症例があり、先天性筋ジストロフィーも $\beta$ リポタン白質が低い傾向が認められた（新潟）。

つぎに、サイクリックAMPおよびGMPに関連した成果をとりまとめると、徳島大学では、ラットの正常および変性筋におけるアデニール・サイクラーゼ活性を電顕組織化学的にしらべ、変性筋としては、プラスモシド投与方法を用い、アデニール・サイクラーゼ活性の局在は、主に横管の部分に存在し、ミトコンドリアでの反応は、正常筋に比して著しく少いことを見出した（徳島大学）。血漿中のサイクリックAMPについては、ドゥシャンヌ型筋ジ患者59例、生検筋18例を対象として検索がすすめられ、残存する筋のサイクリック・AMP値は、正常と疾患で差が見出されなかったが、血漿中サイクリック・AMP濃度は軽症において高く、重症化するに従って低値となることが、みとめられた（原）。

八雲においても、サイクリックAMP、サイクリックGMPの変化が追究され、運動負荷による変動はみとめられなかったが、今後もひきつづき、運動負荷と薬物の効果を中心に、多数例について追究を続ける必要がある。

筋ジストロフィー患者の筋のミトコンドリアGOTについて解析した結果、可溶性GOTは細胞膜から遊出してしまふのに対し、ミトコンドリアのそれは、病像の進展にしたがって、かなり末期まで残存することが見出された(宇多野)。さらに、プレドニゾン負荷によって、CPK、LDH、ミトコンドリアGOTの活性をしらべた結果、CPK、LDHの場合にみられるプレドニゾン負荷時の変動は、その原因が、膜自身の急激な変化にのみ由来するとは結論できなかったが、膜の質的変化を解明する一つのアプローチとなるかも知れない(宇多野)。

筋ジストロフィー発現過程の代謝異常の研究として、弘前大学および国立栄養研では、ビタミンE欠乏モルモットにおける筋ジ類似病変を対象に、筋・肝の脂肪酸組成をしらべた結果C<sub>18</sub>:<sub>3</sub>/C<sub>18</sub>:<sub>2</sub>比で、E欠乏症では増加、C<sub>20</sub>:<sub>4</sub>/C<sub>18</sub>:<sub>3</sub>比で、E欠乏症では減少することがみとめられ、これは脂肪酸の不飽和化段階の代謝障害によるか、脂肪酸の分解促進によるかは今後の追究にまたねばならぬ。

### 3) 内分泌学的研究

本症患者におけるステロイドホルモン動態について、長良では尿中ステロイドホルモンの分析をおこなった結果、17KS、17OHCsともに全体に近い傾向がみとめられた。西別府においても、内分泌動態の分析がおこなわれ、T<sub>3</sub>-RU、T<sub>4</sub>、TSH、TRHテストによる下垂体-甲状腺系に関して、全対象患者において正常とみられたが、LH、LH-RHテストによる下垂体-性腺系では、全例、正常域にはあるが下限に偏する傾向が示された。

今後、テストステロンやFSHの検討をすすめる必要がある。

また、弘前大学では、筋強直性ジストロフィーにおいて、血中デスマステロールが有意に増加している症例は見出されなかったが、LH-RHテストではLHの前値およびLH-RH負荷によるLH値は高値を示し、FSHの前値およびLH-RH負荷によるFSH値も高値を示していた。

### 4) 感染免疫能に関する研究およびその他


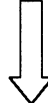
本症患者における感染免疫能については、Tリンパ球では量的な低下はないが、その機能低下が示唆された。Bリンパ球の機能では、その数および分泌される免疫グロブリン値は正常であった(再春荘)。

Histocompatibility Locus A (HLA)は疾患感受性との関連が最近、注目されており、筋ジストロフィーの成因追究の一助とするため、宇多野においても研究がすすめられ、その結果、HLA-Frequencyは、HLA-A1がドゥシャンヌ型において有意に高頻度で、ついで、B7、BW22も高頻度であった。今後も解析をすすめるべき研究課題である(宇多野)。

その他、本症における凝固線溶能についてドゥシャンヌ型、肢帯型、筋萎縮性側索硬化症、クーゲルベルグ、ペランダー病の患者を対象として検索がすすめられた。その結果ドゥシャンヌ型筋ジストロフィーでは、Dysfibrinogenemiaが存在することが示唆された(南九州)。

以上、4つのサブテーマに大別された研究成果は、いずれも、筋ジストロフィーの病因論的研

究の発展・進歩に結びつく基礎的な重要課題であり、今後も相互に関連づけて、保因者検出方法の改善、発症機構の解明と病勢進展の抑制方法の追求などの具体的目標に向って、着実に成果が積上げられるように期待し、努力したい。

 **検索用テキスト** OCR(光学的文字認識)ソフト使用   
論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります

本年度も、ひきつづき昭和 51 年度の研究方針にしたがって、1)筋の発生分化過程に対応した細胞培養法による形態学的分析と染色体分析、2)細胞の膜性成分および構造タン白の質的变化さらに酵素異常の究明、3)内分泌学的研究、4)感染免疫能に関する研究、その他の 4 ツに大別して研究が進められた。

とくに、1)および2)のサブテーマにウエイトがおかれた。

1)筋の発生分化過程に対応した細胞培養法による形態学的分析と染色体分析

筋ジストロフィーマウスの筋を用いての細胞培養法によって、再生筋芽細胞において、正常と発症群の間には、光顕レベルでの形態学的差が認められず、また胚筋芽細胞と再生筋芽細胞の間では、大量の inoculation の場合、筋の細胞融合、Myotube 形成をみる限り、差異がないことが確認された(刀根山)。