

15) 進行性筋ジストロフィー症およびジストロフィーチキン胚における cyclic nucleotides 濃度とその意義について

鬼頭 昭三*

研究協力者 山本 みゆき* 糸賀 叡子*
岸田 健伸* 神谷 研二*

はじめに

進行性筋ジストロフィー症(以下 DMP と略する)の成因に関連して、著者らは生体内に存在する cyclic nucleotides に注目してきた。cyclic nucleotides のうち、cyclic AMP は、膜透過性、骨格筋に対する neurotrophic な制御、個体の発生、分化に関連すると考えられている。cyclic GMP はその生理作用の解明は未だ十分ではないが、chorineigic transmission の mediator として、また細胞増殖との関係が検討されている。

著者らは、DMP を中心とするミオパチーの血漿中および生検筋中の cyclic AMP 濃度、cyclic GMP 濃度を測定し、また DMP のモデル動物と考えられるジストロフィーマウスの生検筋中およびジストロフィーチキンの孵化中の各時期の embryo より採取した各部位の骨格筋について cyclic AMP 濃度、cyclic GMP 濃度を測定した。

対象および方法

対象は、血漿中 cyclic nucleotides 測定については、Duchenne 型 DMP 59例、筋強直性ジストロフィー症11例、肢帯型ジストロフィー症 3例、正常者16例である。生検筋につ

いては、Duchenne 型 DMP 18例(5~18才)、肢帯型ジストロフィー症 2例(23才、46才)、筋萎縮性側索硬化症 4例(40~63才)、正常者 6例(20~45才)を対象とした。なお正常者は整形外科の手術時にえられたものである。生検部位は、Duchenne 型 DMP は全例腕橈骨筋で施行した。ジストロフィーマウスについては、生後3カ月、6カ月の腓腹筋を各3例ずつ採取し、コントロールの同時期のヘテロマウスも同様に採取した。ジストロフィーチキン胚については、12日胚、14日胚、16日胚、18日胚の各時期において、骨格筋として大胸筋、大腿伸筋、大腿屈筋などを採取した。

方法は、採血条件は、朝食前安静時に一定させ、採取筋はただちに液体窒素を用いて凍結させた。測定法は Steiner らの方法に準じた radioimmunoassay 法を用い、succinyl cyclic AMP (または GMP) tyrosine methyl ester の放射性ヨード化は lactoperoxidase 法によった。感度は 0.1 pmole 以下で良好である。生検筋については、non-collagen protein (NCP) を Lowry 法により測定した。

結 果

血漿中 cyclic AMP 濃度については、正常者では、平均値±SD は 6.33 ± 4.1 pmoles/ml、Duchenne 型 DMP は 6.34 ± 6.2 pmoles/ml、

* 広島大学医学部第3内科

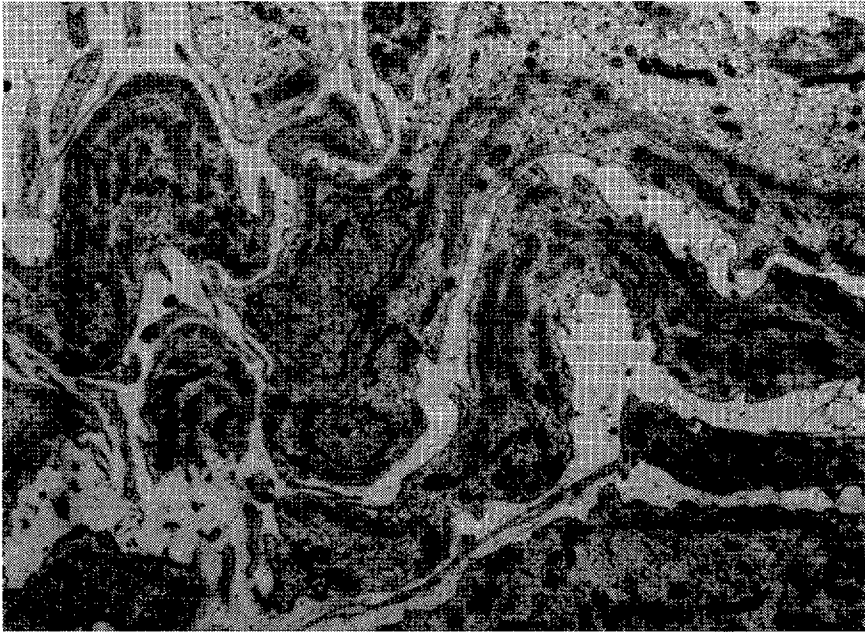


図1 a 18日胚 コントロールチキン (大胸筋)

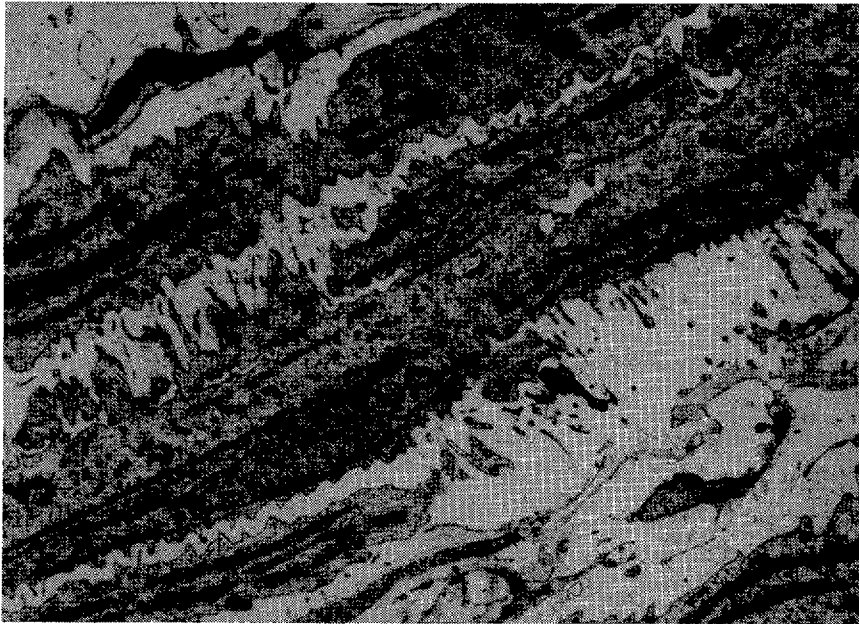


図1 b 18日胚 ジストロフィーチキン (大胸筋)
電顕形態学的には差がみられない。

筋強直性ジストロフィー症は 4.38 ± 2.8 pmoles/ml である。この3群では、筋強直性ジストロフィー症が低値な傾向を示しているが、有意差はない。Duchenne 型 DMP を重症度別に分類した。I群は歩行可能な軽症例、II群は中等症例、III群は *bedridden* の重症例の3群に分けると、I群は 12.34 ± 4.6 pmoles/ml、II群で 5.28 ± 6.0 pmoles/ml、III群で 2.10 ± 1.2 pmoles/ml であり、重症化につれ血漿中の cyclic AMP 濃度は有意に低下した。III群では $P < 0.005$ で有意であった。

血漿中 cyclic GMP 濃度は、正常者は平均値 \pm SD は 2.51 ± 1.6 pmoles/ml、Duchenne 型 DMP は 2.77 ± 2.0 pmoles/ml、筋強直性ジストロフィー症では 2.27 ± 1.3 pmoles/ml であり、3群の間に差はなかった。Duchenne 型の重症度別では、I群で 4.27 ± 2.4 pmoles/ml、II群で 3.01 ± 2.0 pmoles/ml、III群で 2.27 ± 1.3 pmoles/ml と、これも重症化と共に低下傾向にあるが、正常者との間に有意差はなかった。

ヒト生検筋中の cyclic AMP 濃度は、生検筋湿重量 1g 当りでは、正常者は 233.79 ± 74.4 pmoles/g、DMP 群は 142.00 ± 82.5 pmoles/ml、神経原性筋萎縮症は 465.12 ± 288.1 pmoles/ml であり、DMP は正常者に比して、有意に低値を示した。同一サンプルで non-collagen protein (NCP) を測定した。正常者は 183.34 ± 11.8 mg/g 湿重量、DMP は 133.52 ± 23.0 mg/g 湿重量、神経原性筋萎縮症は、 183.34 ± 11.9 mg/g 湿重量であり、DMP は 0.01 以下の危険率で有意に低値であった。NCP 1mg 当りの cyclic AMP 濃度は、正常者は 1.31 ± 0.4 pmoles/NCPmg、DMP は 1.21 ± 0.6 pmoles/NCPmg と有意差はみられなかった。

ジストロフィーマウスの腓腹筋中の cyclic AMP 濃度は、control で 6 例中 3 例が高値でかつばらつきが多く、ジストロフィーマウスでは、3カ月目で 1182 ± 320 pmoles/g、6カ月目で 1002.9 ± 250 pmoles/g であった。NCP 当りでも有意差はみられなかった。

ジストロフィーチキン胚については、孵卵開始後 2~6 日は胚の立体化、器官原器の形成がみられ、7~18日には胚の発育顕著な時期である。筋形態学的には、12日胚は筋芽細胞が多く、筋管細胞はわずかであり、18日胚では筋管細胞の増加がみられる。12日胚、14日胚は、筋の発育顕著な時期である。12日胚、14日胚、18日胚(図1)について cyclic AMP、GMP 濃度を測定した。大胸筋の各ステージの湿重量当りの cyclic AMP 濃度を比較すると(図2)、ジストロフィー胚群(白いバー)、12日胚、14日胚はコントロールに比し高値を示し、孵化期に至るにつれ低値を示した。コントロール群は各時期とも変動は少ない。大腿伸筋については、ジストロフィー群もほとんど変動はみられなかった(図3)。NCP mg 当り結果も同様であった。ジストロ

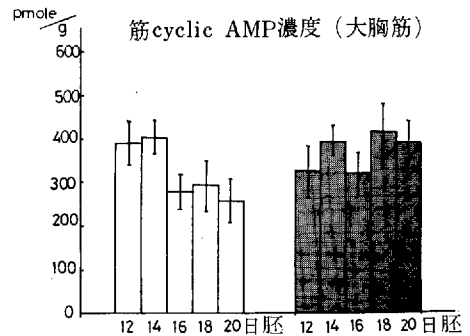


図2 白いバー：ジストロフィー
シャドウのバー：コントロール

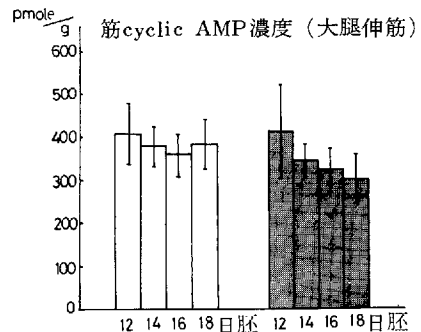


図3

フィーチキン胚の cyclic GMP 濃度を測定した結果、湿重量および NCP mg 当共に 12 日胚、14 日胚で高値を示した(図 4)。

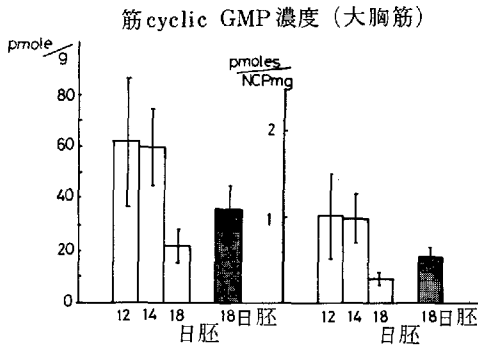


図 4

考 察

血漿中の cyclic AMP, cyclic GMP の由来臓器については、確たる定説はないが、細胞内 cyclic AMP, cyclic GMP 濃度の反映によると考えられており、細胞膜内表面で産出された cyclic AMP, cyclic GMP が細胞外に透過することが認められている。Duchenne 型 DMP 群では、重症化するにつれ血漿中 cyclic AMP が有意に低下することが認められた。一方、生検筋における cyclic AMP 濃度は、湿重量当りでは DMP にて有意に低下していたが、NCPmg 当りでは差がみられなかった。これにより、残存する筋の cyclic AMP 値は、正常と DMP において差がないが、湿重量当りで見ると、結合織、脂肪などに置換した部分に相当して cyclic AMP 濃度の低下として表現されたものと考えられる。また重症群の血漿中 cyclic AMP 濃度の低下については、bedridden という状態であることから、全身の運動量の減少及び全身の筋の萎縮、変性、消失という状況に加えて、その他の諸臓器の代謝系の低下または障害も加味されている可能性によることも考えられる。またジストロフィーマウスでは、コントロー

ルに値のバラツキが多く、結論は困難であるが、3 カ月、6 ヶ月による差はみられないようであり、Duchenne 型 DMP とは、多少様相を異にしているようである。ジストロフィーチキンは、モデル動物としては、最もよくヒトジストロフィー症に類似すると考えられており、特に症状は大胸筋に顕著で、下肢筋の筋力はよく保たれているようである。症状発現は著者らの経験では、チキンにより差はあるが 2~3 週にて症状がみられている。今回、孵化中の胚について検討した結果、cyclic AMP 濃度が大胸筋と大腿伸筋において、ジストロフィー群で異なった結果を示した。傾向としてジストロフィー 16 日、18 日、20 日胚で低値を示している。cyclic GMP 濃度についても同様に、12 日、14 日胚で高値であり、18 日胚で低値であった。大胸筋における結果が、筋の発育、分化の異常と関連を有することも考えられる。cyclic GMP 濃度は、筋内含有量が微量であるため、さらに症例を増やして検討する必要がある。また、神経支配発達との関係についても重要な問題であり、これらの cyclic AMP, GMP 濃度も、神経支配と関連していることも考えられる。今後 *in vitro* の系で検討する必要がある。

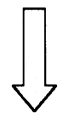
結 語

Duchenne 型 DMP 重症化と共に血漿中 cyclic AMP 濃度が有意に低下するが、生検筋の結果から、筋病変の反映とする以外に全身の代謝異常の反映が表現されていると考えられる。ジストロフィーチキン胚では、大胸筋において孵卵期に近づくにつれ、cyclic AMP 濃度および cyclic GMP 濃度の低値が認められた。

文 献

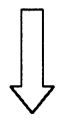
- 1) Steiner, A. L. et al. : Radio-immunoassay for the measurement of cyclic nucleotides. *Advances in cyclic nucleotide*

- research. Vol. 2 Raven Press.
New York. p. 51, 1972.
- 2) Wehmann, R. E. et al. : Sources
of cyclic nucleotides in plasma.
J of Clin. Invest. 53 : 173, 1974.
- 3) Mawatari, S. et al. : Adenyl
cyclase in normal and pathologic
human muscle. Arch Neurol 30 :
96, 1974.
- 4) Sutherland, E. S. : On the biolo-
gical role of cyclic AMP. Jour-
nal of the American Medical
Association. 714 : 1281, 1970.



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



はじめに

進行性筋ジストロフィー症(以下 DMP と略する)の成因に関連して,著者らは生体内に存在する cyclic nucleotides に注目してきた. Cyclic nucleotides のうち, cyclic AMP は,膜透過性,骨格筋に対する neurotrophie な制御,個体の発生,分化に関連すると考えられている. cyclic GMP はその生理作用の解明は未だ十分ではないが,ehorineigic transmission の mediator として,また細胞増殖との関係が検討されている.

著者らは,DMPを中心とするミオパチーの血漿中および生検筋中の cyclic AMP 濃度, cyclic GMP 濃度を測定し,また DMP のモデル動物と考えられるジストロフィーマウスの生検筋中およびジストロフィーチキンの孵化中の各時期の embryo より採取した各部位の骨格筋について cyclic AMP 濃度, cyclic GMP 濃度を測定した.