

## 16) 筋ジストロフィーマウスの病状進行と生化学的に 検出される各種異常との関連

戸塚 武\*

研究協力者 佐野 護\* 渡辺 貴美\*

遺伝性筋ジストロフィーマウスに関する研究は多数あるけれど<sup>1-3)</sup>、臨床的病状進行のステージ分類についての研究は少ない。特に、2週令過ぎに発病してから13週令過ぎの後肢の歩行停止に至る間の進行は、ステージ分類が難しく、有効な方法は報告されていない。そのため、生化学的方法などで検出された異常も、病気の進行とどのような関係にあるのか不明のものが多い。

我々は、新しく強制的金網登り検査法を開発し、5週令を境に病状のステージが分けられることを明らかにした。

病状進行を、発病前と、発病後の5つのステージに分類し、ステージと関連させて、現在までに我々が検討を加えた各種異常現象をまとめた。

### 材料と方法

遺伝性筋ジストロフィーマウス(株 C57BL/6J-dy) は、独立した温湿度の調節された部屋でオリエンタル酵母工業の CMF 飼料を自由に食べさせて飼育した。離乳は、26日令で行なった。実験群としての罹患マウス(dy/dy 個体)と、対照群として同腹の表現型的に正常なマウス(dy/+と+/+個体の混合群)を使用した。

温度調節できる特製のホットプレート(±0.6℃)上に円筒状の金網(直径9cm, 高さ12cm, 網の穴2mm角)をのせ、中にマウスを入れてプラスチック製のフタをする簡単な装置を作製した。ホットプレートの精確な温度は、固体表面センサー付きのルシサーモ(宝工業)を用いて測定した。

### 結果

まず対照マウス(5週令)を装置にかけて、温度に対する反応性をみた。検査基準としては、マウスを装置にかけてから10分以内に2分以上続けて金網に登って、熱い床(ホットプレート)から逃げているかどうかを用いた。50℃で、約80%の個体が、55℃で100%の個体が基準に達した(各7頭使用した)。そこで、温度を55℃に固定して、種々の週令のマウスを検査した。対照群では、2.7~9週令にわたる全個体が合格した(約40頭)。罹患群では、2.7~4.6週令にかけては全個体が基準に達したけれど、6~9週令では全個体が不合格であった(図1)。5週令では、合格、不合格の両個体がみられた。罹患群は、全部で40頭を使用した。

\*愛知県心身障害者コロニー発達障害研究所

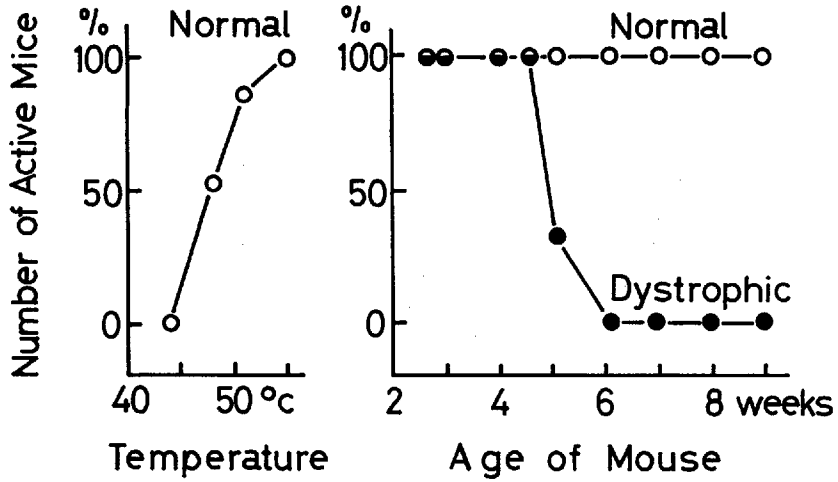


図1 A wire-net-climbing test.

まとめ

発病前：生後～2週令頃まで。

- a) 体重は既に有意に小さい<sup>4)</sup>。
- b) I<sub>2</sub> 欠乏栄養で飼育しても、あまり極端な生長阻害は受けない<sup>4)</sup>。
- c) 後肢筋中 Free Cholesterol 含量が異常に高い<sup>5)</sup>。

d) 同じく、Hydroxy Proline(≒Collagen) 含量が異常に高いことが示唆された<sup>6)</sup>。

発病後

ステージ I：2～5週令過ぎ、尾をもち動物をつり下げると、後肢を腹側ですり合わせる。時として後肢をひきずる。金網登り能力あり(我々の検査基準に照して)。

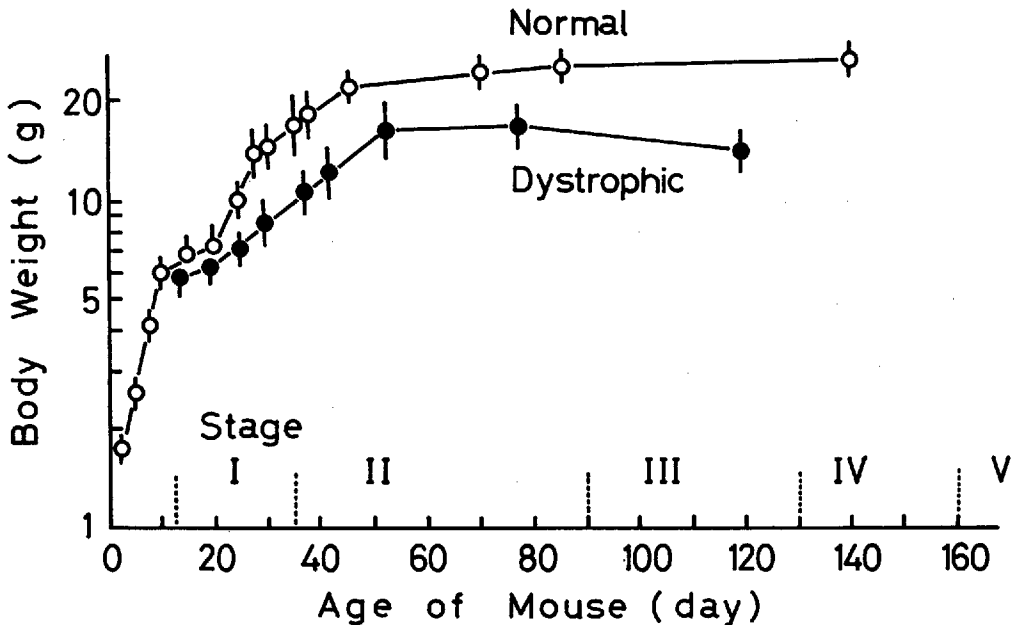


図2 Growth curve of muscular dystrophic mice.

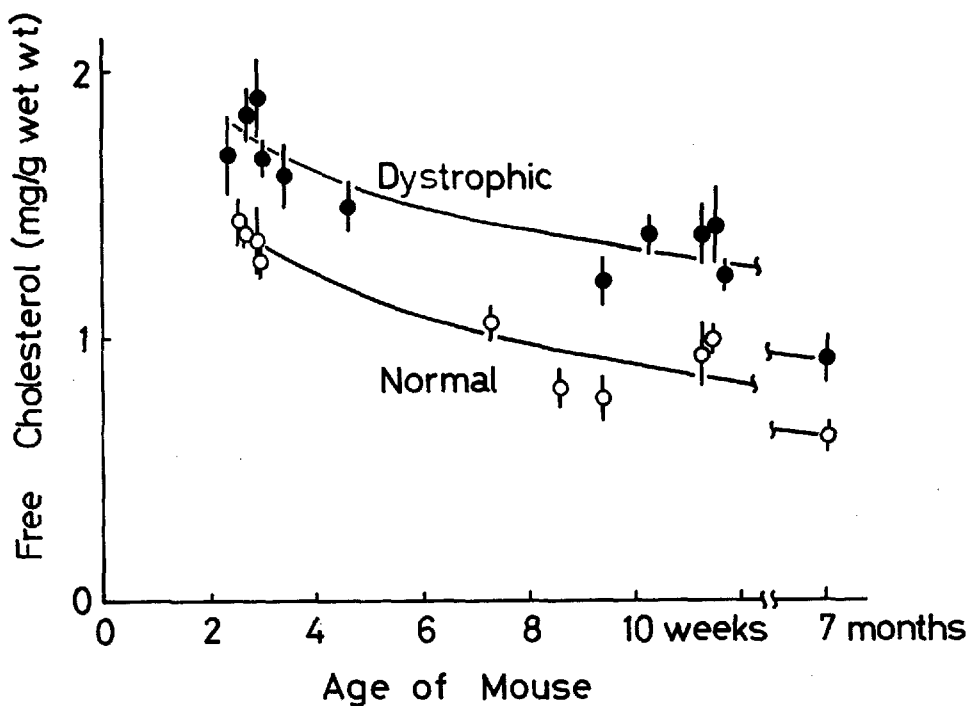


図3 Free cholesterol contents in hindleg muscles of muscular dystrophic mice at various ages.

- a) 正常マウスでみられる3～5週令頃の急成長が、罹患マウスではみられない(図2)<sup>7)</sup>。
- b) 3週令頃の罹患マウスは、 $I_2$ 欠乏栄養によって致命的影響を受ける<sup>8)</sup>。
- c) 後肢筋中 Free Cholesterol 含量が異常に高い。2～5週令にかけて常時正常筋の140%位の値である(図3)<sup>5)</sup>。
- d) 同じく、Hydroxy Proline 含量が異常に高い(図4)<sup>6)</sup>。
- e) DNA, RNA, Protein, Phospholipid 含量(後肢筋中の)は、2週令頃は正常に近く、加齢に伴い異常が顕著になる<sup>9)</sup>。これは、罹患筋の萎縮(筋重の絶対値の)によるのではなく、この時期に正常筋が

際立った生長(他組織の生長率<sup>10)</sup>をはるかに超えた)をするのに、罹患筋は特別な生長をしなためである。正常筋の生長は、筋細胞の分裂増殖によるのではなく、肥大伸長生長によることを明らかにした。結局、罹患筋の細胞が、肥大伸長生長できずにそのまま止まっていることが、これら成分含量の異常(正常筋と比較して)の加齢に伴う増大という現象になって現われることを明らかにした。

ステージII: 6～13週令頃、尾をもちつり下げると、後肢が腹側へくっつかずに尾側へ伸びてバタバタさせる傾向がでてくる。金網登り能力の消失(図1)。

- a) 後肢筋中 Hydroxy Proline 含量の異常

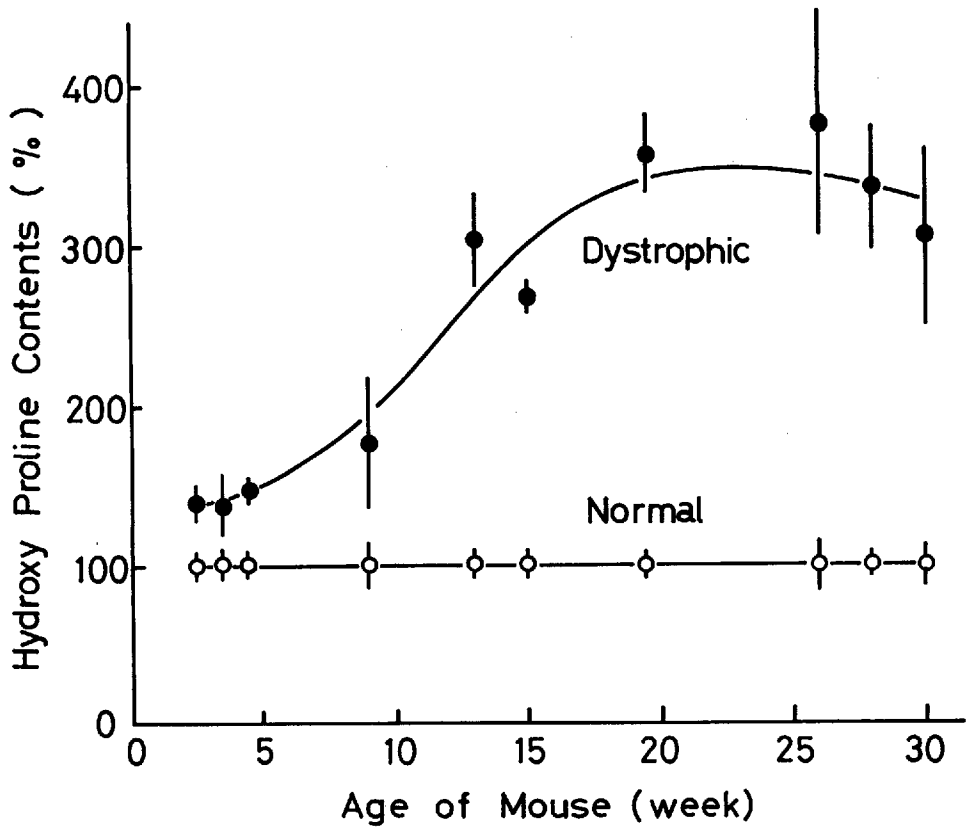


図4 Hydroxy proline contents in hindleg muscles of muscular dystrophic mice at various ages.

が極めて著しくなる（正常筋の3倍にもなる：図4）。

b) 後肢筋のDNA量あたりのRNA, Protein量などは, 3~10週令にかけてほぼ一定であるけれど, 10週令過ぎ頃少し減少傾向がみられた<sup>9)</sup>。

ステージⅢ：13~18週令頃。後肢はほとんど立たず, 大腿部でいざるように動く。時として立っても, 後肢の指は麻痺して内側へ折れ曲った状態になる。

ステージⅣ：18~23週令頃。後肢の大腿部はまだ動く。前肢の力で体を移動させることができる。

ステージⅤ：23週令以降。動物の動きはほと

んど停止する。平均的には, 26週令頃死亡する<sup>9)</sup>。

#### 文 献

- 1) Harman, P. J., Tassoni, J. P., Curtis, R. L. & Hollinshead, M. B.: Muscular Dystrophy in the Mouse, in "The Muscular Dystrophy in Man and Animals" (ed. G. H. Bourne and M. N. Golarz), S. Karger, Basel, 1963.
- 2) De Jong, J. M. B. V., Slooten, E. P. J. V. D. & Jarger, W. A. D. H.: Increased  $T_3$  deiodination in dystrophic and neonatally dener-

- vated mouse muscle. *J. Neurol. Sci.*, 31 : 83-91. 1977.
- 3) Hayashi, Y., Suzuki, H. O. & Totsuka, T. : Protein and RNA synthesis in the skeletal muscle of hereditary dystrophic mouse. *J. Biochem. (Tokyo)*, 77 : 761-768. 1975.
- 4) 戸塚武, 渡辺貴美 : 発病前の筋ジストロフィーハツカネズミの生長. *医学と生物学*, 95 : 285-288. 1977.
- 5) 戸塚武, 渡辺貴美 : 遺伝性筋ジストロフィーハツカネズミの後肢筋の遊離コレステロール含量の発病前からの異常. 同93: 277-280. 1976.
- 6) 戸塚武, 渡辺貴美 : 筋ジストロフィーハツカネズミの生後発達に伴う後肢筋中ハイドロキシプロリン含量の変化. 同94 : 327-329. 1977.
- 7) 戸塚武, 渡辺貴美 : 筋ジストロフィーハツカネズミの生長曲線の特徴. 同94 : 323-325. 1977.
- 8) 戸塚武, 渡辺貴美 : 2-3週令の筋ジストロフィーハツカネズミに対するI<sub>2</sub>欠乏の致命的影響. 同95 : 147-149. 1977.
- 9) 渡辺貴美, 戸塚武 : 筋ジストロフィーハツカネズミの罹患後肢筋組織細胞の発達障害. 同93 : 203-206. 1976.
- 10) 戸塚武, 渡辺貴美 : 遺伝性筋ジストロフィーハツカネズミの生後発達に伴う心臓, 肝臓, 脳と骨の生長. 同94 : 97-99. 1977.

↓  
**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  
↓

遺伝性筋ジストロフィーマウスに関する研究は多数あるけれど 1-3), 臨床的病状進行のステージ分類についての研究は少ない. 特に, 2 週令過ぎに発病してから 13 週令過ぎの後肢の歩行停止に至る間の進行は, ステージ分類が難しく, 有効な方法は報告されていない. そのため, 生化学的方法などで検出された異常も, 病気の進行とどのような関係にあるのか不明のものが多い.

我々は, 新しく強制的金網登り検査法を開発し, 5 週令を境に病状のステージが分けられることを明らかにした.

病状進行を, 発病前と、発病後の 5 つのステージに分類し, ステージと関連させて, 現在までに我々が検討を加えた各種異常現象をまとめた.