

2) 進行性筋ジストロフィー症およびその他の神経筋疾患における T system (横管系) の変化

塚 越 広*

研究協力者 小 口 喜三夫* 藤 森 直 春*

はじめに

筋の微細構造のひとつである T system (横管系) は人間の場合、A 帯-I 帯移行部を筋原線維に対して、直角に走る小管である。これを筋小胞体 (sarcoplasmic reticulum, SR) が両側からサンドイッチ様にはさみ、これを Triad と呼んでいる。T system は神経からの興奮を筋線維に伝えて、筋線維の収縮、弛緩に重要な役割を果していると考えられている。この微細構造上の病的変化についての研究は少なく、これは従来の方法では T system を系統的に観察することが困難であったためと思われる。

そこで私達は 20\AA の space まで浸入できるランタン金属をトレーサーとして使用し、T system を系統的に進行性筋ジストロフィー症およびその他の神経筋疾患について観察を試み、進行性筋ジストロフィー症で preclinical stage の初期の変化として、T system の異常を見出したので報告する。

材料および方法

進行性筋ジストロフィー症 (PMD と略す)、Duchenne 2 例、Limb-Girdle 2 例、重症筋無力症 4 例、筋萎縮性側索硬化症 4 例の生検筋を使用した。筋生検は局麻下で施行され、得られた筋は直ちに曇りスライドガラス上に生体におけると同じ緊張度をもってはりつけ、Revel-Karnovsky 法の一部を変更し、2.5%

グルタルアルデヒド (pH.7.4) の固定液中で15分~30分間固定した。次いで0.15M コジレートバッファー (pH.7.2) で12時間~24時間洗滌し、1.3% オスミウム酸、2% 硝酸ランタンを含む0.2M の s-collidin バッファー固定液で2時間後固定を行った。この間バイブレーターにより攪拌を行った。

脱水時間は普通より短く、3分~5分間シリーズアルコールとプロピレンオキシドで行い Epon-Araldite に包埋した。

1 μ の厚さの光顕標本をトルイジンブルーで染色し、検鏡後トリミングをほどこし、超薄切片を作製した。

ウラン-鉛の2重染色をした後、日立 HS-8 型電子顕微鏡で観察した。

結 果

コントロールとして使用した正常筋でランタン金属を用いない場合には、T system を観察するためには直接倍率 15000 倍以上を必要とする。T system は A-I 移行部に一致して筋原線維の走行に対し直角に走っている。

Triad の部では T system と SR の間には $100\sim 130\text{\AA}$ の間隔があり、格子状の形をしている。

ランタン金属をトレーサーとして使用した場合には直接倍率 2,000 倍という低倍率でも T system はよく観察でき、かつ系統的に観察できる (写真 I)。T system は A-I 移行部に一致していて、ランタン金属によって満されるため、非常に強い density をもつので、黒

* 信州大学医学部第三内科

く観察される。T systemの一部には筋原線維に対して直角に走らず、平行に走るものも観察され、直角に走るものと接続していた(写真1, 矢印)。

T systemの筋線維表面への開口部について観察すると、表面に近づくと蛇行しながらその径を増して開口しているのが観察された。

一方、T systemが小窩(Subsarcolemmal Vesicle, Caveola)に接続しているものもみとめられた。

一般にランタン金属は、筋線維の表面、筋線維と衛星細胞の間、motor end plateのprimary cleft, secondary cleft, 小窩に観察された。

次にPMDのDuchenne型の観察では、光顕標本上異常をみとめず、かつ電顕上の微細構造をみても変化のない筋線維を観察すると、T systemは本来A-I移行部を走行するものであるが、その走行の規則性が失われている(写真2)

さらにT systemの直径も膨大して来ており、正常では約260 Å位のものが数倍にも膨大し、T systemが2重3重に重走しているところや、互にタングルを形成しているものも観察された(写真3.4)。

写真4の矢印に示す部位はT systemの膨大したものであるのか、あるいはT systemとSRとの接続部位が破壊され、SRの中にランタン金属が浸入している可能性も示唆される。

筋線維の変性が進むと、正常の筋原線維がある部位のT systemにも前述の変化がみとめられるが、筋原線維が崩壊し、Z-streamがみられる部位などではT systemの変化はより著明となっている。

さらに筋原線維が完全に崩壊して来ると、T systemは走行が全く不規則となり、その変化はいっそう著明となる(写真5)。

Honey-comb structureもランタン金属により満され、T systemとの連続性がみとめら

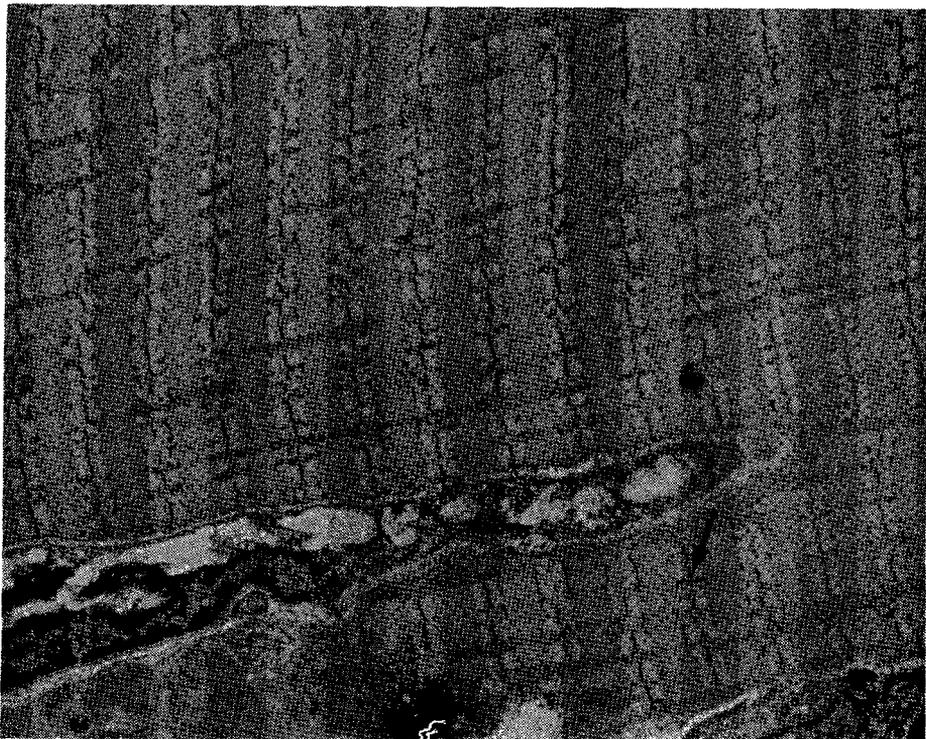


写真1 ×4700 (直接倍率2100倍) コントロール筋

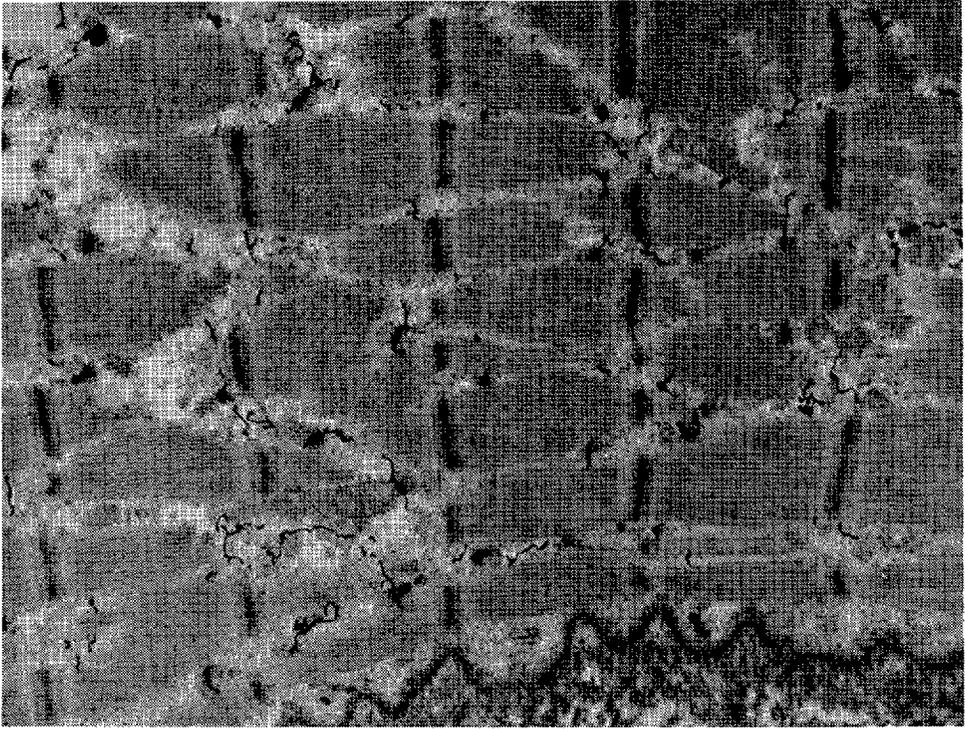


写真2 ×27,000

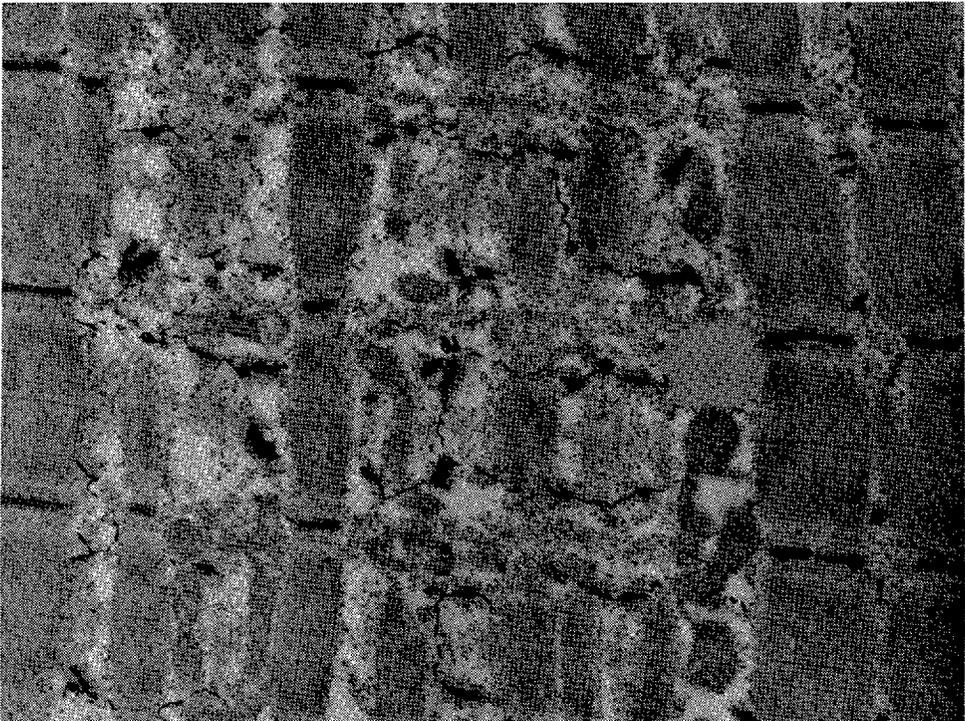


写真3 ×27,000



写真4 ×42,000

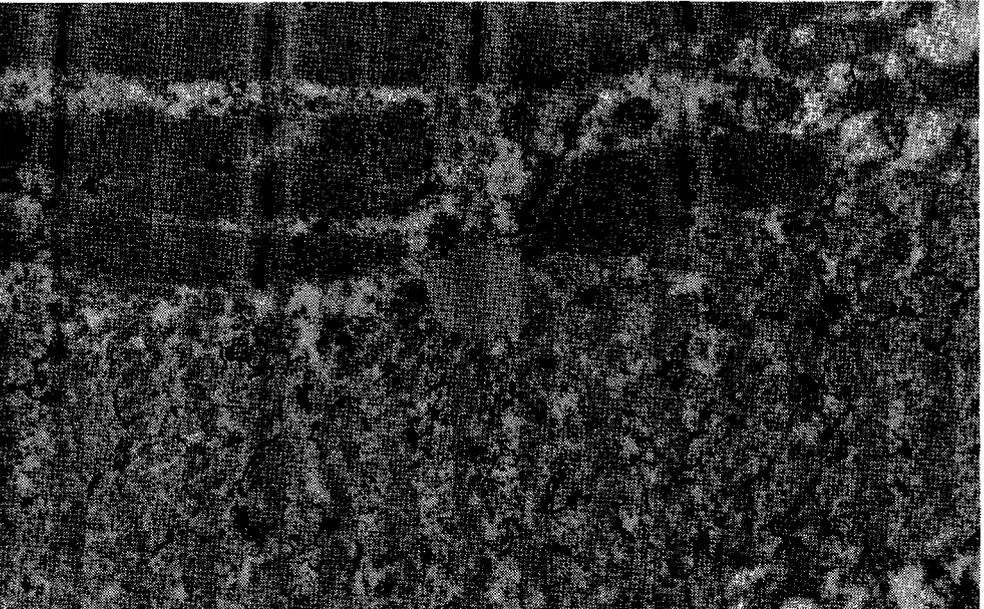


写真5 ×36,000

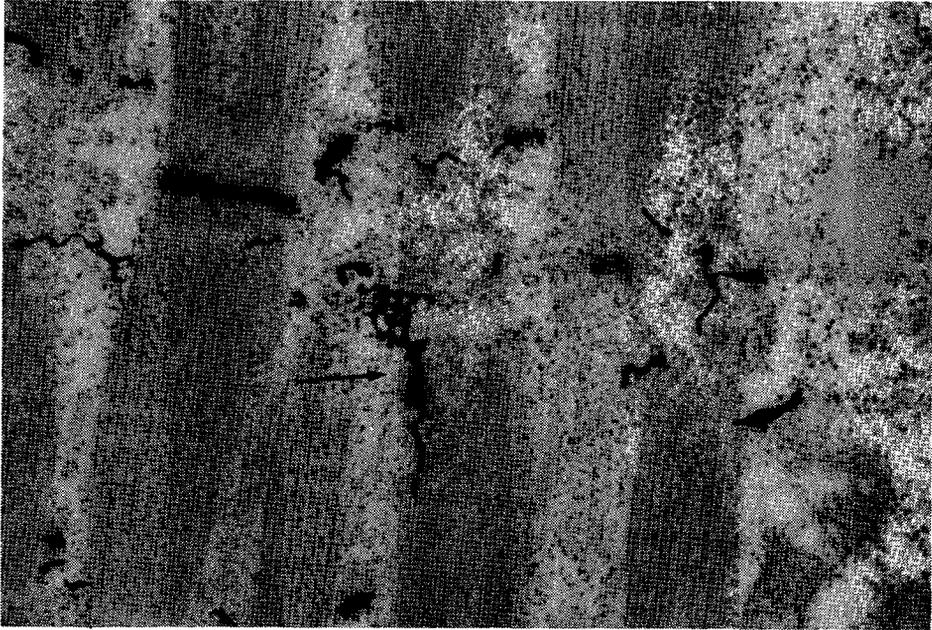


写真6 ×27,000

れた(写真6 矢印). PMD (Limb-girdle 型), 重症筋無力症と筋萎縮性側索硬化症の生検筋の観察では, T systemの軽度の膨大がみとめられたが, その変化は PMD (Duchenne 型)と比較するとごく軽いものであった. 未だ観察が充分でないので今後引続いて観察する予定である.

考 案

T systemの Triadの形態は Porterらにより初めて報告され, Huxleyらにより T systemが筋収縮, 弛緩に重要な役割を果していることが推定され, その後の研究で神経からの刺激によって起った筋線維表面の脱分極の電氣的興奮が T systemを伝って筋線維全体におよび, これにより Triadの SRから Ca^{++} が放出され, 筋原線維が収縮し, 次いで Ca^{++} が再び SRにとり込まれて, 筋原線維が弛緩することが明らかとなってきた. T systemと筋細胞外との連続性は蛍光染料, フェリチン, ベルオキシダーゼ, ランタン金属などを使用することにより明らかにされてきた. 又走査

電顕により A-I 移行部に開口する T systemも観察されている.

私達の観察でもランタン金属が T systemに滴されていることから細胞外と連続性をもつことは明らかである.

正常筋で観察される小窩は細胞外と連続性をもつことは報告されているが, 私達の観察では T systemが小窩と連続性をもつことが明らかとなり, 間接的に細胞外とのつながりをもつこともわかってきた. この点については未だ記載はない.

T systemは従来報告されているような, 筋原線維に対して直角に走るものばかりでなく, 縦に走るものもあることが明らかとなり, しかも T systemどうしの接続がみられたことは, 刺激伝播がより速く行われるうえにも有利なことと考えられる.

PMD (Duchenne 型)において, 微細構造上の初期の変化として, 光顕および電顕上に著変をみない時期に T systemの変化がみられたことは重要であり, PMDの preclinical stageに血中 CPKの高値を示す事実と合わ

せて考えると、Preclinical stageに既に筋線維の T system に変化を来し、SR と T system の接続面の破壊により CPK が T system を介して容易に細胞外に出され、これにより血中 CPK が高値を示すと考えられる。

一方 PMD のうち Limb-Girdle 型、重症筋無力症筋萎縮性側索硬化症においては T system の変化はそれ程強いものではない。SR と T system の接続面はよく保たれているとすれば、血中 CPK 流出に T system は余り関与しないと考えられるが、形態的变化以外に化学的な原因も考慮する必要がある。

筋線維の変化がすゝむと T system の走行異常や膨大などの形態的变化が著明となった。

T system そのものはよく保たれており、崩壊した筋原線維内に、細胞外との連続を保っているのが観察され、T system 自体は破壊されにくいことが考えられる。

Honey-comb は従来報告されているように、T system と連続性を持ち、T system の変化したものであることが考えられる。

ランタン金属を使用すると、極めて容易に衛星細胞を他細胞から鑑別が可能であり、衛星細胞研究に有効な方法と思われる。

結 語

① Revel-Karnovsky 一部変法により、ランタン金属は筋組織において、筋線維表面、T system, motor end plate, 小窩 (Subsarcolemmal vesicle), 衛星細胞と筋線維の間に観察された。

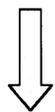
② T system は従来、筋原線維に対し直角の方向に走るとされていたが、筋原線維に平行に走り、かつ隣の T system と連続性をもつものが観察された。

③ T system は筋表面へ直接開口しているものと小窩と連続し、間接的に筋表面とつながりをもつこともある。

④ PMD (Duchenne) において、微細構造上、初期の変化としてまず T system に異常が出現する。T system は走行が不規則となり、蛇行が著明となる。T system と SR との境界膜が破壊され、SR 内にランタン金属の浸入が示唆する所見が観察された。筋線維の変化がすゝむに伴い T system の変化も著明となった。

⑤ 重症筋無力症、筋萎縮性側索硬化症では、T system の軽い膨大がみとめられたが、今後十分な検索が必要である。

⑥ T system および SR の変化は CPK の血中流出に重要な役割を果していると考えられる。



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

筋の微細構造のひとつである T system(横管系)は人間の場合,A 帯 - 帯移行部を筋原繊維に対して,直角に走る小管である.これを筋小胞体(sarcoplasmic reticulum,SR)が両側からサンドイッチ様にはさみ,これを Triad と呼んでいる.T system は神経からの興奮を筋線維に伝えて,筋線維の収縮、弛緩に重要な役割を果していると考えられている.この微細構造上の病的変化についての研究は少なく,これは従来の方法では T system を系統的に観察することが困難であったためと思われる.