

5) 筋疾患における血漿中および筋内 cyclic AMP, cyclic GMP に関する研究

鬼頭 昭三*

研究協力者 宮地 幸隆* 山本みゆき* 楠瀬 幸雄*
糸賀 叡子* 中原 俊夫* 岡山 勁*
河野 七郎*

緒 言

進行性筋ジストロフィー症、筋強直性ジストロフィー症などの、いわゆる *myopathy* の成因には諸説あり、筋原説、神経原説、血管説などに加えて、近年は、筋膜・赤血球膜などの膜病変の存在も注目されている。殊に、筋強直性ジストロフィー症は、神経筋異常に加えて、多くの内分泌系異常のあることが知られており、本症を *membrane disease* としての立場から検討する必要がある。

近年注目されている cyclic AMP の作用は極めて多種多様であるが、筋においては *glycogen phosphorylase kinase* の活性化をすすめ、cyclic AMP 濃度の上昇によって筋収縮が起ることが知られ、さらにホルモンの 2nd messenger として作用し、膜の透過性を増す。Cyclic GMP も、脳、心、平滑筋などに *cholinergic transmission* の mediator として存在することが知られ、骨格筋については、cyclic GMP 濃度が高くなると弛緩がおこるとされている。このように、骨格筋と cyclic AMP, cyclic GMP レベルとの間には、注目すべき点が多い。近年の測定法の進歩により、cyclic AMP と cyclic GMP の微量測定が可能となった。そこで筋疾患患者を対象とし、血漿中の cyclic AMP, cyclic GMP を測定し、更に Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症例で、生検筋中の cyclic AMP,

cyclic GMP を測定し、二・三の知見をえた。

対象および方法

対象は、血漿中 cyclic AMP, cyclic GMP については、Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症 19 例 (5~21 才)、Limb-Girdle 型進行性筋ジストロフィー症 2 例 (25 才, 60 才)、筋強直性ジストロフィー症 6 例 (23~48 才)、であり、control としては、正常人 16 例 (5~40 才) である。さらに 7 例の Duchenne 型筋ジストロフィー症例について、腕橈骨筋生検を行い、生検筋 (40~70 mg) を用いた、cyclic AMP および cyclic GMP の測定は、Steiner らの方法に準じた radioimmunoassay 法をもちいて行い、succinyl cyclic AMP (または GMP) tyrosine methyl ester の放射性ヨード化に当っては、宮地らの *lactoperoxidase* 法によった。感度は 0.05 pmole 以下である。

結 果

まず、正常群と *myopathy* 群 (Duchenne 型、Limb-Girdle 型、筋強直性ジストロフィー症) の血漿中 cyclic AMP 濃度については、正常群は 1.08~12.21 pmoles/ml に分布し、平均値 ± 標準誤差は 6.33 ± 1.02 pmoles/ml であり、*myopathy* 群は、1.53~17.77 pmoles/ml に分布し、7.68 ± 0.93 pmoles/ml であった。正常群と *myopathy* 群の間には差がなかったので、

* 広島大学医学部第三内科

myopathyの各病型について、即ち Duchenne 型、Limb-Girdle型、筋強直性ジストロフィー症にわけて、血漿中 cyclic AMP 濃度を比較すると、Duchenne型群は、1.53~17.77 pmoles/ml, 8.84 ± 1.06 pmoles/ml であり、Limb-Girdle型は2例のみで6.82 pmoles/ml と15.07 pmoles/ml であり、筋強直性ジストロフィー症は1.89~4.03 pmoles/ml, 2.92 ± 0.63 pmoles/ml であり、筋強直性ジストロフィー症は、Duchenne 型群に比し、1%の危険率で有意に低値であった。

次に Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症の重症度の stage と血漿中 cyclic AMP 濃度との関連を検討した。controlとして20才以下の正常人5例の cyclic AMP 濃度は9.20~11.10 pmoles/ml, 8.56 ± 1.40 pmoles/ml であり、Duchenne 型軽症群（歩行可能群 8例）は6.61~17.77 pmoles/ml, 10.84 ± 1.98 pmoles/ml であり、坐位保持可能である中等症群（9例）は、1.53~11.50 pmoles/ml, 7.68 ± 1.45 pmoles/ml, 重症例2例は、4.1 pmoles/ml, 3.48 pmoles/ml であり、stage の重症化により、血漿中 cyclic AMP 濃度は、低値を示す傾向を示した。

血漿中 cyclic GMP 濃度については、正常群（11例）は0.68~5.21 pmoles/ml, 2.51 ± 0.78 pmoles/ml であり、Duchenne 型軽症群（8例）は2.63~9.56 pmoles/ml, 4.59 ± 0.78 pmoles/ml であり、中等症（4例）は1.23~4.45 pmoles/ml, 2.31 ± 0.73 pmoles/ml であり、重症例は1.78 pmoles/ml であった。Duchenne型軽症群は、正常群に比し、0.5%以下の危険率で有意の高値を示した。

さらに、血漿中 cyclic AMP, cyclic GMP 値が正常範囲である Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症（軽症5例、中等症2例）の生検筋中の cyclic AMP, cyclic GMP 濃度について測定した。cyclic AMP 値は41.12~163.93 pmoles/g wet wt of tissue, に分布し、cyclic GMP 値は、3例は1 pmoles/g wet wt of tissue 以下で、4例は1.78~9.78 pmoles/g wet wt of tissue であった。軽

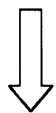
症例と中等症例の差は、cyclic AMP 値が中等症の方が、分布内の高値を示したが、cyclic GMP では差がなかった。

考 察

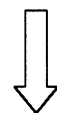
血漿中の cyclic AMP, cyclic GMP の由来臓器については、確たる定説はないが、いずれにせよ、細胞内 cyclic AMP, cyclic GMP 濃度の反映によると考えられている。細胞膜内表面で産生された cyclic AMP, cyclic GMP が細胞外に透過することが認められている。

本報告の結果では、筋強直性ジストロフィー症では、血漿中 cyclic AMP 濃度は低値であった。先に述べたように、本症は特に膜系の異常が推定され、諸臓器のそれを反映したものと考えられるが、特に筋に関連して考えると、筋では sarcoplasmic reticulum に adenylyl cyclase が存在することが知られており、さらに本症の筋強直現象と、筋小胞体および Ca^{2+} との関係が注目されており、これら膜系の障害を反映している可能性もある。また Duchenne 型筋ジストロフィー症で stage の進行に伴い、血漿中 cyclic AMP 値が低値を示す傾向を認めたが、症例数が少なく、さらに検討を要する。また Duchenne 型軽症群で、血漿中 cyclic GMP の高値を認めており、これの意義づけは現在のところ困難である。

今回、Duchenne 型進行性筋ジストロフィー症で検索した生検筋の cyclic AMP, cyclic GMP の濃度については、cyclic AMP は41.12~163.93 pmoles/g wet wt of tissue で、血漿中の cyclic AMP の約10~40倍であった。cyclic GMP は、筋中では血漿中に比して、同程度ないし低値を示した。ヒト正常生検筋の cyclic AMP, cyclic GMP 濃度についての検討はなく、今後の問題であるが、Duchenne 型筋ジストロフィー症の筋において adenylyl cyclase 活性が低下しているとする報告もあり、本症筋においての cyclic AMP, cyclic GMP 濃度は、その病因論的見地からも、重要であると思われる。



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



緒言

進行性筋ジストロフィー症,筋強直性ジストロフィー症などの,いわゆる myopathy の成因には諸説あり,筋原説,神経原説,血管説などに加えて,近年は,筋膜・赤血球膜などの膜病変の存在も注目されている.殊に,筋強直性ジストロフィー症は,神経筋異常に加えて,多くの内分泌系異常のあることが知られており,本症を membrane disease としての立場から検討する必要がある.