

国立武蔵療養所神経センター年報

第 3 号

昭和 55 年度

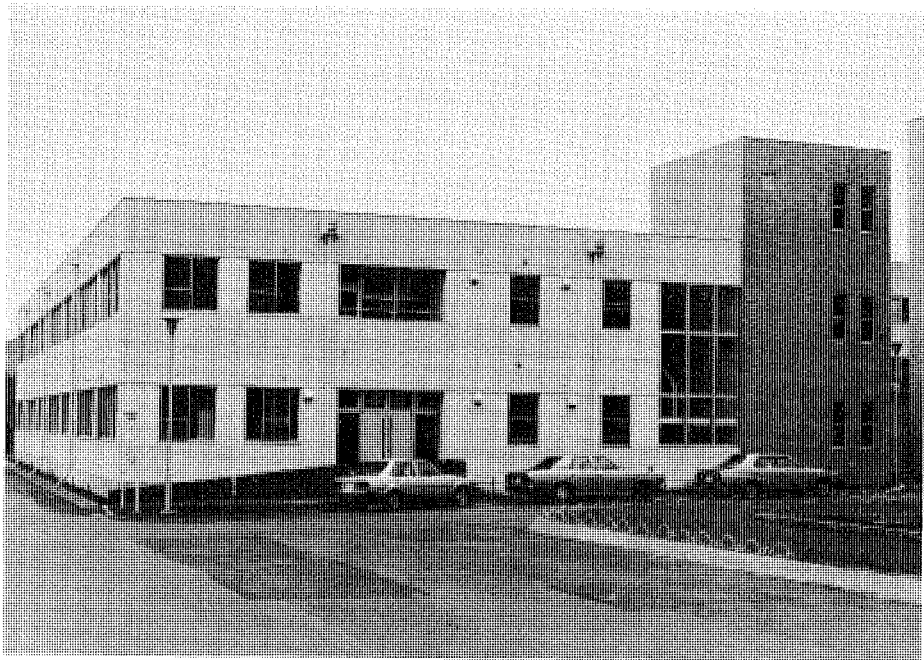
National Center for Nervous,  
Mental and Muscular Disorders

— 1980 —

# 国立武蔵療養所神経センター年報

第 3 号

昭和 55 年度



完成した特殊外来棟

## は し が き

神経センターも発足してから満3年を経過した。俗に石の上にも3年というが、研究所も各研究室の整備、研究部門の拡張、委託研究費の増額など、年々発展を続けており、各部門もそれぞれの研究分野でその活躍ぶりが認められるようになったと自負している。

此度、神経センター年報、第3号を刊行するにあたって、当センターの内容の充実とその成果を十分に理解して頂きたいと思っている。

神経疾患関係の外来診療部門についても昨年来懸案であった特殊外来棟が完成し、従来の狭い外来から新しい明るい外来棟で診療が出来るようになった。しかし、残念なことに看護力や外来機能の要員不足もあって外来診察回数の増加や関連領域各診療科の整備は次年度以後の宿題となったが、早急に診療面の充実を行って、本センターの目的である疾患研究の推進をして行きたいものと考えている。

昭和52年にまとめられた「国立神経センター設立準備委員会中間報告」の整備計画に照らし合わせると研究所の整備については第2次計画を終了した段階に入っている。残念なことに病院の整備は可成りの遅延をみており、第1次計画も終了していない。昭和58年度には国立神経センターへの移行が行えるよう種々の整備がされつつあるが、国際障害者年である今年、世界神経学会が京都で開催されるのを機に、国立神経センターへの発展が進められるよう、関係各位の御協力を心から御願ひする次第である。一日も早く名実ともにセンターが完成し、神経難病究明の推進ができる日の近いことを祈っている。

昭和56年3月末日

国立武蔵療養所神経センター長

里 吉 栄二郎



# 目 次

I. 神経センターの概要	1
1. 1980年のあゆみ	1
2. 組 織	2
3. 研究活動	2
4. 神経疾患委託研究費	3
5. 診療業務	4
6. 研究部門の将来計画	5
II 研究概要	19
1. センター長室	19
2. 疾病研究第1部	25
3. 疾病研究第2部	50
4. 疾病研究第3部	83
5. 疾病研究第4部	115
6. 診断研究部	174
7. 微細構造研究部	198
8. 機能研究部	210
9. 代謝研究部	218
10. 免疫研究部	237
11. 神経筋病棟症例報告要旨	245
III 診療概要	251
IV 別 項	261
1. 国立神経センター(仮称)設立準備委員会中間報告	261
2. 神経センター流動研究員運営要領, 研究委員会内規	272
3. 神経センター併任研究員運営要領, 神経センター研究生研究見習生内規	275
4. 神経センター勤務心得	278
5. 神経疾患研究推進委員会規程	279
6. 研究部門将来計画	281

---

# I 神経センターの概要

---

## I. 神経センターの概要

### 1. 1980年のあゆみ

神経センターは開設以後第3年度にはいり、各部門ともスタッフ及び機器の整備がかなり整い、研究もかなり軌道にのって研究所本来の活動が目ざましく進展しつつあるのが現状と云えよう。神経疾患委託研究費は本年度(第3年目)に於いては財政状態の厳しい現状から増額は2千万円にとどまり、過去1, 2年度に比べて十分な発展は出来なかったが、研究課題は新たに2課題をふやし計12課題について委託研究が行われた。一方初年度に発足した6つの研究班は本年度で第3年目を迎えることとなり、3年間の研究成果を踏まえてこれを評価するための評価委員会が設けられ、その内容及び今後の方向についての検討が行われた。研究態勢についても今後とも十分な検討を行うべき時代にはいつてきたといえよう。

診療業務に関しては一昨年来外来を週2回行ってきたが、予定された外来日数の増加は、外来要員の不足などの理由から2年目と同様に小児神経週2回、成人神経週2回の外来しか認められないのが現状で、極めて不満足の状態にある。外来施設に関しては昨年完成する予定であった特殊診療棟(新外来診療棟)の建設が年度内に終了した。当初3階建の特殊診療棟を計画したが建築費の値上がりその他によって2階建となり一部内容の縮小を行い完成をみた。今後は診療科の増設が大きな問題となるが、本年度は神経内科および神経小児科の外来日数の増加、放射線科及びリハビリテーション科の増設(新設が認められた)が問題となる。なお、整形外科、脳神経外科、眼科、耳鼻科、皮膚科、泌尿器科、などの必要な診療科の新設がまだ行われないうちに極めて不完全な状態にあるといえよう。今後の問題としてこれらの関連診療科目の増設と更には十分な看護態勢の整備が問題となる。

なお、昭和52年度に建設された神経筋病棟の中で3階の開設が職員の定員の問題や精神科病棟の縮小の問題などから遅れている。すでに建物完成後3年を経ているので一刻も早い開設が切望される。

一方、神経センターの内部の増設、整備については次第に要求が満たされつつあり、55年度に於いては10部門となり、国立神経センターの設立準備委員会の計画書に照らし合わせると、ほぼ第二次計画が終了しつつある段階と云える。これに対し診療態勢については第一次計画も完了されておらず、診療のみならず臨床研究を主体とする本研究所の活動に大きな影響を与えている。

なお、昭和55年度に於ける将来計画については本省を含めて更に十分な検討が行われており、昭和58年度に国立神経センターに移行すべき種々な整備計画がねられているが、臨床部門の充実、病棟の転換が最大の課題である。また、研究所自体についても8部門の研究所として建てられた研究センターの面積のなかに11部門を納めるという極度に制限された事情があるために、各部屋の占有面積が著しく狭くなり、210㎡前後となってしまった。又、動物舎は既に多数の動物実験を行っている為に超満員となり、各部の要求に応じられなくなりつつあるのが現状である。従って当面、取り敢えずは動物舎の増設を考

## I 神経センターの概要

えなければならないが、目下の処センター内での運用を行って過渡期を過ぎざるを得ないのが現状となっている。

### 2. 組 織

昭和53年度に8部16室で発足し、昭和54年度には1部4室の増設をみた。また、企画調査係長1名の増員をみたが、昭和55年度には更に1部3室の増設が行われ10研究部23室としての運営が行われている。なお、昭和56年度に於いては更に1部2室の増設が決定しており、合計11部門25室の大型研究所となることが決まり、(表1)の如くに運営される予定である。

現在の神経センターの構成は(表2)の組織図の如くで56年3月31日現在、センター長以下研究部長8名(内2名は併任)、室長13名、研究員は定員2名、その他は室長定員を流用して計9名、併任研究員は15名、流動研究員22名、賃金研究員・事務職員24名、研究生2名、企画調査係長1名の計95名の大型所帯に発展している。免疫部長は兼務の部長であるが、センター長が厚生省特定疾患調査研究班の班長をしている関係で、免疫部長を兼ね運営を行っている。

8部16室で発足した当センターの組織も3年を経た今日、11部25室と飛躍的な増大をみることとなり、この研究室の再配分問題が極めて大きな問題となっている。しかし、諸種の状況から研究室の再配分、新設部門の整備はなお若干遅れている現状にある。

### 3. 研究活動

神経センター各部門の研究活動の詳細についてはこの年報の各部門の記録にまとめてあるので参考にされたい。各部門とも3年目にはいり研究も極めて順調で、第1部は筋ジストロフィー症の研究、殊に発生機序及び治療を中心とした研究、また、第2部は胎性アルコール症候群、神経皮膚症候群、実験的リピドジェシスの作成治療など、種々の発生、発達障害に関する研究が活発に行われている。第3部は分裂病の生化学的研究、第4部は脊髄小脳変性症、パーキンソン病を中心にモデル動物を用いて生化学的及び治療の臨床的研究をすすめている。なお、基礎部門では微細構造研究部でビタミンB<sub>12</sub>欠亡と脳エネルギー代謝の研究、モノクローナル抗アセチルコリンレセプター抗体産生の細胞系の研究など、世界的に新しい仕事が見出されている。代謝研究部では、脳の発達と蛋白脂質代謝に関する研究、機能研究部では、筋の成長因子に関する研究が活発に行われ、筋ジストロフィー症など種々の筋疾患の成長促進因子としてトランスフェリンが極めて大きな役割を果していることを確めた優れた成績も出されている。診断研究部では、新生児マスキリーニングの開発が試みられ、免疫研究部では全国からの筋無力症の診断治療に重要な血清の抗アセチルコリンレセプター抗体の測定を行い、またその測定法の確立その他につい

でも優れた研究がなされている。

現在最も大きな悩みは研究室のスペースの問題で、発足時8部16室で中央機器室、動物舎を含めて運営していたが、現在では10部門23室と増加したために各研究部門の占有面積の平均は部長室、室長室を含んで約210㎡しかなく、動物舎は満員となり極めて憂慮すべき状態となっている。現在ニワトリ78羽、ラット1,025匹、マウス1,000匹、モルモット10匹、ウサギ15羽、ウズラ20羽、砂ねずみ10匹で暖冷房機温度調節の限度をこえているために感染症が発生しやすくなり、また、長期動物実験の実験計画も増加しているために新しい研究に支障を生じている。従って現在では研究所の増設と、動物舎の増設殊にその整備が最も大切な問題となっており、取り敢えずは各研究部門に要請して実験動物数の制限とコントロールを行って一時的なしのぎをしている現状にある。

なお、研究費については十分な配慮が行われているので研究は順調に進み、流動研究員、他の療養所および国立病院からの併任研究員、大学からの短期の共同研究などの機器の利用が活発に行われ多大の成果をあげている。なお、昨年はキャンサス大学病理の渡辺到教授、ペンシルバニア大学microbiologyの梶教授がそれぞれ2ヶ月間滞在して、協同研究を行った。又、国外、国内より多くの著明な研究者が訪れ、種々のセミナーを行い、研究上の問題点を討議している(表3)。

又、3月末には本年度の研究内容について(表4)の如き発表及び討議が行われた。

#### 4. 神経疾患委託研究費

昭和55年度の委託研究費は前年度に比べて経済情勢その他から2千万円の増額をみたのみで、総計3億1千万円の研究費となった。昭和55年度の神経疾患委託研究費の課題については、昭和55年3月21日に神経疾患研究推進委員会が開催され、12の研究課題名及び研究班長の決定が承認された。昭和54年度までの10研究課題に加えて、昭和55年度からはてんかんの成因と治療に関する研究(国立療養所静岡東病院長・和田豊治班長)と、末梢神経の変性と再生過程に関する研究(筑波大学臨床医学系神経内科教授・中西孝雄班長)の新しい2班がふえ、計12班となった。昭和55年度の12の研究班の研究費の配分については種々討議されたが(表5)に示す如くとなった。なお、公募課題については同時に承認を得て官報に公示した結果、11名の方が応募し、それぞれ希望に応じて各班に参加した。なお、11件の公募課題の委託総額は1,050万円で、研究費のおよそ3.3%をしめている。

##### 推進委員会について

昭和53年11月に発足した神経疾患研究推進委員会は、半数の委員の方が任期満了となり、本年11月には新たに(表6)の如き委員の構成となった。

##### 評価部会について

昭和53年から発足した第1期の委託研究6班については本年度が3年目にあたるため、研究内容につ

いての総合評価および今後の方針に関する検討委員会を設けることになっていたが、昭和55年12月5日に第1回の神経疾患研究推進委員会評価部会を開催し、先ず評価部会の運営方法および内容についての検討を行い、昭和56年2月19日には第2回目を開催して研究班長のヒヤリングの実施を行った。研究班長による各班の内容説明、3年間に於ける業績評価、および今後の問題についての報告を聞いた上で昭和56年度の研究班構成およびその委託内容の方針についての検討を十分行い、昭和56年度の課題決定のための資料の作成を行った。なお、第1年度および第2年度の研究班については書類上で内容を検討することとし各委員および椿委員長が評価を行った。

評価部会の報告を含み昭和56年度の委託研究費の課題決定について(表7)のごとく昭和56年3月27日に昭和56年度神経疾患研究推進委員会を開催して研究課題の決定および班長の承認が行われた。

### 5. 診療業務

昨年もふれたが神経センターの業務内容のうち一番遅れているのは診療業務である。昭和54年3月末より神経内科および小児科の外来をそれぞれ週2回行い、その後外来日数の増加を予定していたが週2回以上の外来診療が認められなかった。このような事情にも拘らず神経内科および小児神経の新患および再来患者数は漸次増加しており、診療概要の中に示されている様に神経内科の新患患者数319名、再来患者数は延1,780名、小児神経科では新患患者217名、再来患者延1,520名と共に約2倍近い増加が認められている。

建設が諸種の事情で1年遅れたが、56年3月には新しい外来棟が完成され、診療態勢も新しく整備できるものと考えている。なお、新しい外来棟では関連診療科目の外来も行い得るようになっており、昭和56年度には放射線科とリハビリテーション科が承認される予定になっている。さらに、外科、整形外科、脳神経外科、泌尿器科、皮膚科、眼科、耳鼻科等の関連診療科目も神経センターの患者の診断および治療には不可欠であり、今後引続き承認されることが期待される。入院患者については現在7病棟1階に小児神経科、7病棟2階に神経内科の計80床の運用を行っているが、看護婦の定員配置が行われていないこと、神経内科では重症および担送患者が80%を占める状態のために入院患者数の制限が行われざるをえないのが実情である。なお、このままでは運営が不可能なために家族のつきそい援助などの協力を得て目下患者数の増加に努力をしている。月別入退院の実数も診療概要の中に示されているが、昨年4月以降本年3月末に至るまで7-2病棟(成人)入院57名、退院61名、7-1病棟(小児)入院96名、退院98名で、成人ではやや回転が遅いがこれは重症の神経難病の数がふえたためである。入院患者の疾患別内訳の中で、筋ジストロフィー症およびそれに類似の筋疾患は前年度より7-1病棟では減少し、7-2病棟では増加して、共に入院患者の16%を占め、成人ではパーキンソン病、脊髄小脳変性症、運動ニューロン疾患などの神経難病の入院が増加しており、小児では精神運動発達遅滞

が19名と極めて多数を、また、その他の特殊な代謝異常、皮膚神経症候群、染色体異常などの他、重症てんかんの入院が27名とかなりの数を示している。

本来7病棟は筋ジストロフィー症およびその関連疾患を主体として治療する前提になっているが、センターの要請上診断不明ないしは治療困難の症例の紹介が相次ぎ、治療内容或いは、疾患内容についてもかなりの変動がみられているのが現状である。7病棟における看護態勢には改善がみられているが、神経難病殊に重症例の増加に伴う問題と、看護婦その他の定員の配備が十分なされていないこと、リハビリテーションに関する設備が不十分で、更に関連部門の内科、眼科、耳鼻科、整形外科、泌尿器科、など診断に直接密着した関連科目の不足が診断ないしは診療に時間がかかる原因となっている。なお、7病棟3階の40床の開棟は先にふれたごとく大幅に遅れているが、56年度中には開棟されるものと期待している。

## 6. 研究部門の将来計画

神経センター研究部門の増設は現在まで着々と進行がみられており、設立準備委員会において計画された第二次の整備計画11部門の設置終了がほぼ近づいている。これにひきかえ病院部門では大変大巾な遅れのあることは昨年度も報告したが、準備委員会における整備計画の第一次計画病床120床の新設がまだ80床にとどまっており、7病3階の病棟開設が未定の状態である。なお、外来部門の増設については56年度診療部門2部門の増設が認められる予定である。なお、特殊診療棟の開棟に伴い今後更に診療各科の増設と、神経内科、神経小児科の診療日数の増加即ち、毎日診療が出来るような態勢にならないのが大きな問題である。神経センターの研究目的は疾患研究がその目的であり、殊に難治性の神経疾患、神経難病の原因究明と治療の開発を目的として動物実験のみならず臨床研究の重要性が認識されて設立されたものであるが、研究所が第二次計画の終了に至っているに拘らず、病棟、外来は第一次計画がまだ終わっていない状態にある。この点診療面にたずさわっている療養所の方々の御協力を得て一日も早くその計画完了に努力を傾ける必要があるものと考えている。

本年は国際障害者年でもある。診療態勢の整備を確立し昭和58年度に国立神経センターに移行出来るような病院の整備計画を期待するものである。

(センター長 里吉 栄二郎)





(表2)

## 神経センター組織

(昭和55年度)

(55年4月1日～56年3月31日)

センター長 里吉栄二郎							
部 名	部 長	室 長	研 究 員	併 任 研 究 員	流 動 研 究 員	研 究 生	賃 金 職 員 ○ = 研究員 * = 研究助手
疾病研究第一部	杉田秀夫(併任)	高木昭夫 埜中征哉	石浦章一(55.4/1採)	遠藤 実 石原伝幸 山口 明	米本恭三(56.3/31退) 村上博彦(56.3/31退) 水沢英洋(55.6/1採)	春原経彦	○安部和子 ○小川敬子(55.4/30退) ○高瀬まさ美(55.9/29退) ○土屋輝久江(55.4/7採)
疾病研究第二部	有馬正高	田中晴美 桜川宣男	許斐博史	中村和成(55.11/1併)	渡辺和行 鈴木伸幸	高田邦安(55.10/1退) 河野義恭	○牧野月子(55.4/17退) *須貝千恵子(55.4/4採) ○野口悦子(55.12/1採) ○中沢一治(56.1/1採)
疾病研究第三部	島蘭安雄(併任)	融 道男 渡部修三	渋谷治男	金野 滋	西川 徹(56.3/31退) 仙波純一(56.3/31退)		○俣賀宣子 ○高嶋瑞夫
疾病研究第四部	安藤一也	向山昌邦 真野行生	吉田瑞子	間野忠明 飯田光男	豊島英徳 寺本 純 木ノ下秀子(55.10/1採)	村本 治(56.3/1退)	*佐藤高志 ○松井京子 ○木ノ下秀子(55.4/1採～ 9/29退)
疾病研究第五部	里吉栄二郎(55.4/5 事務取扱)						
微細構造研究部	岩崎祐三	加茂 功	多田愛子 相川久志	林 皓三郎 佐々木公男 仁土賢一(56.3/31退)	金子行子 渡辺 到(55.6/11退) 古瀬 勉(55.5/1採) 梶 昭(55.7/1採～ 8/14退)		*佐藤愛子 ○石井弘子 *神岡里子
機能研究部	小沢鏝二郎	木村一郎 斎藤公司(56.1/1 採)	萩原康子	小西史朗(56.3/31退)	三浦 力(55.4/30退) 伊井一夫 長谷川孝幸(55.4/1採) 和田圭司(55.10/1採～ 56.3/31退)		○多田啓子(55.8/16退) *毛涯千夏(55.9/8採)
代謝研究部	宮本侃治	今沢正興	加藤進昌	上代淑人 永山素男	村上一行 四宮由美子 西村成子(55.8/1採)		○中嶋サカエ ○佐藤七枝(55.12/15採)
診断研究部	成瀬 浩	林 時司(55.4/16 採)	石井澄和	栗田 広	等々力英美 鈴木恵美子		○百瀬 妙 *佐山教子
免疫研究部	里吉栄二郎(事務取扱)			林 恭三(55.4/1併)	古川昭栄 橋 滋国(56.1/26採)		○古川美子(55.11/1採) ○赤沢左衛子(56.2/1採)
事務室	企画調査係長：関 敏夫						光村征子
R I 室							*鈴木美津子(56.3/30退) *保川淳子(56.3/2採)
図書室							大槻美知子(55.9/2採)
センター長室							大関桂子

(表3)

## 昭和55年度 神経センターセミナー

月 日	演 者 名 ( 所 属 )	演 題	担 当 部
55年 4/15	Hayato Kihara (UCLA-Neuropsychiatric Institute 教授)	Genetic heterogeneity of metachromatic leukodystrophy	疾 病 第 二 部
8/ 4	宮 崎 浩 (日本化薬薬品研究所)	ガスマスを利用した超微量定量法の最近の進歩	診 断
8/13	梶 昭 (ペンシルバニア大学教授)	ラウス肉腫ウイルス (RSV) による分化細胞の癌化について	微 細
10/23	鈴木 邦彦 (Professor, Department of Neurology, Albert Einstein College of Medicine)	Animal models of globoid cell leukodystrophy (Krabbe)	疾 病 第 二 部
11/27	F.L.Mastaglia (Associate Professor of Neurology, The University Department of Medicine, The Queen Elizabeth II Medical center Nedlands, Western Australia)	Drug-induced myopathies	セ ン タ ー 長 室
11/27	G.Karpati (Montreal Neurological Hospital and Institute Montreal, Quebec, Canada)	Current concepts of inflammatory myopathies	セ ン タ ー 長 室
12/9	J.C.Nussbaumer (Institute of Anatomy Lausanne University)	Emergence of new cortex	代 謝
56年 2/20	D.A.Fischman (Professor, State University of New York Downstate Medical Center)	The use of monoclonal antibodies for analysis of muscle proteins	機 能 疾 病 第 一 部
2/24	A.Stracher (Professor and Chairman, Dept. of Biochemistry, State University of New York Downstate Medical Center)	Use of protease inhibitors to arrest muscle degeneration	セ ン タ ー 長 室 疾 病 第 一 部

(表4)

## 昭和55年度神経センター研究発表会

昭和56年3月26日(木) 本館第二会議室

- |                |   |         |
|----------------|---|---------|
| 1) 9:40~10:25  | 微細構造研究部   |         |
|                | ・急性ビタミンB <sub>1</sub> 欠乏と脳エネルギー代謝               | 相川久志    |
|                | ・重症筋無力症患者から樹立したモノクローナル抗アセチルコリンレセプター抗体産生細胞と抗体の性状 | 加茂功     |
|                | ・サブサーフェイスシスターンについて                              | 古瀬勉     |
| 2) 10:25~11:10 | 代謝研究部   |         |
|                | ・オリゴデンドログリアとミエリン塩基性蛋白                           | 宮本侃治 他  |
|                | ・脳発達とミエリン脂質-脳のプラズマローゲンについて                      | 今沢正興 他  |
|                | ・脳発達と蛋白合成系-可溶性蛋白因子の関与                           | 村上一行 他  |
| 3) 11:10~11:55 | 機能研究部   |         |
|                | ・筋成長因子とトランスフェリンの同一性について                         | 長谷川孝幸   |
|                | ・各種血清及びトランスフェリンの類特異性について                        | 萩原康子    |
|                | ・鶏胚抽出物に含まれるトランスフェリン以外の因子の筋成長に及ぼす影響について          | 伊井一夫    |
| 4) 13:00~13:45 | 診断研究部   |         |
|                | ・新生児マススクリーニング                                   | 成瀬浩 他   |
|                | ・高速液体クロマトを用いた生体成分の一斉分析                          | 林時司 他   |
|                | ・高感度酵素免疫測定法の確立とその応用                             | 石井澄和 他  |
|                | ・レーザー高速液体クロマトによるアミン分析法の研究                       | 等々力英美 他 |
|                | ・安定同位元素を用いた生体代謝研究と躁うつ病、先天性代謝異常研究への応用            | 鈴木恵美子 他 |
| 5) 13:45~14:30 | 疾病研究第一部   |         |
|                | ・日本ウズラに発見された糖原病II型 酵素学的検討                       | 村上博彦    |
|                | ・甲状腺機能低下症の骨格筋病態について                             | 水沢英洋    |
|                | ・実験的ビタミンE欠乏の筋病理                                 | 藤野修     |
|                | ・単一筋線維の収縮蛋白の分析                                  | 石浦章一    |
|                | ・血清CPK値の上昇を呈する無症候性ミオパチー                         | 春原経彦    |
| 6) 14:30~15:15 | 疾病研究第二部   |         |

I 神経センターの概要

- ラット胎児性アルコール症候群における脳の生化学的発達 鈴木 伸 幸 他
  - 発達期ラットの lysosomal enzyme に対するコレステロール合成  
阻害の効果 渡 辺 和 行 他
  - 間接蛍光抗体法を用いた各種組織におけるコラーゲンの型分布 許 斐 博 史
- 7) 15:30~16:15 疾病研究第三部
- ストレス時の脳内カテコールアミン, インドールアミン合成酵素の反応 西 川 徹 他
  - 分裂病治療薬の慢性投与による下垂体エンドルフィン類の増加 渋谷 治 男 他
  - 精神分裂病死後脳ドーパミン神経終末の生化学的分析 融 道 男 他
- 8) 16:15~17:00 疾病研究第四部
- 各種運動失調モデルマウスの歩行動態分析 豊 島 英 徳
  - 各種運動失調モデルマウスの行動に対する TRH-T の影響  
- ANIMEX II による自動計測および open field における観察 - 松 井 京 子
  - 各種運動失調モデルマウスの脳内ノルアドレナリン代謝 村 本 治
  - メトクロプラマイドによるラット脳内カテコールアミンの変動  
- ピモザイドとの比較検討 - 木ノ下 秀 子
  - ALS の舌下神経核の定量的検討 寺 本 純
- 9) 17:00~18:00 免疫研究部, 神経筋病棟
- 重症筋無力症における抗アセチルコリンレセプター抗体価と臨床像との  
関係 里 吉 栄二郎
  - 重症筋無力症患者血清中の抗アセチルコリンレセプター抗体とアセチ  
ルコリンレセプターの結合に及ぼすアミノ糖の影響 古 川 昭 栄 他
  - ヒト胎盤中の Nerve Growth Factor 古 川 美 子 他
  - サイクロトロン核医学のエネルギー代謝研究への応用
  - ①  $^{13}\text{NH}_3$ ,  $^{11}\text{CO}_2$ ,  $^{11}\text{C}$ -glucose
  - ②  $^{11}\text{C}$ -Hexacosanoic acid ( $\text{C}_{26:0}$ ) のラット体内動態と  
Adrenoleukodystrophy への臨床応用の可能性について 桜 川 宣 男 他
  - Lepra neuropathy の臨床病理学的研究 向 山 昌 邦 他

(表5)

## 昭和53～55年度 神経疾患研究委託費研究課題一覧表

研究課題名	研究班長名 (契約の相手方)	所属及び役職名	53年度		54年度		55年度		備考
			委託額	班員数	委託額	班員数	委託額	班員数	
1. 筋ジストロフィー症の基礎的研究	江橋節郎	東京大学医学部 薬理学教授	千円 50,000	名 31	千円 45,000	名 28	千円 45,000	名 29	—昭和53,54年度の班長 国立療養所松江病院長 中島敏夫
2. 筋ジストロフィー症の病因に関する臨床的研究	三好和夫	虎の門病院沖中記念 成人病研究所長	40,000	44	45,000	37	45,000	39	
3. 筋ジストロフィー症の臨床病態及び疫学的研究	祖父江逸郎	名古屋大学医学部病院長 (内科学教授)	40,000	39	45,000	41	45,000	43	
4. 筋ジストロフィー症の療護に関する臨床社会学的研究	井上満	国立療養所 東埼玉病院長	20,000	29	38,000	28	40,000	30	
5. 発生異常に基づく精神遅滞の本態に関する生化学的・遺伝学的研究	福山幸夫	東京女子医科大学 小児科学教授	20,000	11	25,000	10	26,000	11	
6. 精神障害の生物学的研究	島菌安雄	東京医科歯科大学 神経精神学教授	20,000	10	37,000	18	28,000	16	
7. 本態不明の精神遅滞の成因に関する開発的研究	塚田裕三	慶応義塾大学医学部 生理学教授			15,000	11	16,000	12	
8. 低エネルギー・低酸素症に基づく脳障害の形態学的・生化学的研究	生田房弘	新潟大学脳研究所 神経病理学教授			15,000	9	16,000	12	
9. 老年期脳障害の臨床・発現機序・治療に関する研究	室伏君士	国立療養所 菊池病院長			10,000	11	11,000	13	
10. 筋ジストロフィー症動物の生産開発に関する研究	野村達次	実験動物中央研究所長			15,000	6	16,000	9	
11. てんかんの成因と治療に関する研究	和田豊治	国立療養所 静岡東病院長					11,000	8	
12. 末梢神経の変性と再生過程に関する研究	中西孝雄	筑波大学臨床病学系 神経内科教授					11,000	10	
合計			190,000	164	290,000	199	310,000	232	



(表6)

## 神経疾患推進委員会委員名簿

委員名	所属及び役職名	任期
飯塚礼二	順天堂大学医学部精神神経科教授	S55.11.1~S57.10.31(2年)
生田房弘	新潟大学脳研究所 実験神経病理学部門教授	"
板原克哉	国立療養所宮城病院長	S55.11.1~S56.10.31(1年)
江橋節郎	東京大学医学部薬理学教授	S53.11.1~S56.10.31(3年)
勝沼信彦	徳島大学医学部長	S55.11.1~S57.10.31(2年)
黒岩義五郎	九州大学医学部脳神経病研究施設長	"
島蘭安雄	東京医科歯科大学医学部神経精神学教授	S53.11.1~S56.10.31(3年)
祖父江逸郎	名古屋大学医学部病院長	"
豊倉康夫	東京大学医学部脳研究施設神経内科教授	S55.11.1~S57.10.31(2年)
福山幸夫	東京女子医科大学医学部小児科学教授	S53.11.1~S56.10.31(3年)
馬場一雄	日本大学医学部小児科学教授	S55.11.1~S57.10.31(2年)
竹中浩治	厚生省大臣官房科学技術審議官	官職指定
大谷藤郎	" 公衆衛生局長	"
金田一郎	" 児童家庭局長	"
猪瀬正	国立武蔵療養所長	"
里吉栄二郎	" 神経センター長	"

(表7) 昭和54および55年度神経疾患研究推進委員会議題

開催日	議題
昭・54年4月20日(金)	1) 神経センターの現状について 2) 昭和54年度神経疾患研究委託費にかかる研究課題の決定について 3) 同委託費にかかる研究課題の公募について 4) 神経疾患研究推進委員会評価部会の設置について 5) その他
昭・55年3月21日(金)	1) 神経センターの現状について 2) 昭和55年度神経疾患研究委託費にかかる研究課題の決定について 3) 神経疾患研究推進委員会評価部会の運営について 4) その他
昭・56年3月27日(金)	1) 神経センターの現状について 2) 神経疾患研究評価の結果報告について 3) 昭和56年度神経疾患研究委託費にかかる研究課題の決定について 4) その他

---

## II 研 究 概 要

---



## 1. センター長

## A 論文

## a. 原著

- 1) 村本治, 桜川宣男, 埜中征哉, 有馬正高, 里吉宮二郎 :  
低身長, 精神薄弱, 皮下脂肪の減少, ミオパチー, 特異な顔貌を呈する同胞例.  
臨床神経, 21: 255, 1981.
- 2) 向山昌邦, 高田邦安, 東条恵, 埜中征哉, 里吉宮二郎, 若山吉弘, 河野慶三, 祖父江逸郎 :  
F S H型筋障害分布を示す神経筋疾患.  
厚生省神経疾患・筋ジストロフィー症の臨床病態および疫学的研究, 昭和54年度研究報告書,  
1980, P. 110.

## b. 著書

- 1) 向山昌邦, 里吉宮二郎 :  
中枢性いたみ.  
内科セミナーPN4 ペインクリニック(織田敏次他編), 永井書店, 大阪, 1980, P. 58.
- 2) 岩崎祐三, 里吉宮二郎 :  
多発性硬化症の病因について.  
内科セミナーPN7 脱髄性疾患(織田敏次他編), 永井書店, 大阪, 1980, P. 71.
- 3) 里吉宮二郎 :  
クレアチンとクレアチニン.  
正常値と異常値の間—その判定と対策—(日野原重明, 河合忠編), 中外医学社, 東京,  
1980, P. 47.
- 4) 里吉宮二郎 :  
筋無力症.  
プライマリケアのための私の処方—300人の専門医による—(日野原重明編), 中外医学社,  
東京, 1980, P. 408.
- 5) 里吉宮二郎 :  
全身こむら返り病.

## II 研究概要

内科学（上田英雄，武内重五郎編），朝倉書店，東京，1980, P. 1197.

### 6) 里吉宮二郎：

痙性麻痺の治療方針.

原因疾患からみた痙性麻痺と薬物療法（祖父江逸郎，里吉宮二郎監修），第一製薬，東京，1980, P. 8.

## C. 総 説

### 1) 春原経彦，里吉宮二郎：

Kugelberg-Welander 病と Kugelberg-Welander 症候群.

神経内科，12：335，1980.

### 2) 里吉宮二郎：

多発性筋炎，皮膚筋炎の診断基準・病型分類.

内科，45：1122，1980.

### 3) 里吉宮二郎，向山昌邦：

末梢神経，筋肉系障害.

最新医学，35：1959，1980.

### 4) 里吉宮二郎：

全身こむら返り病（里吉病）.

からだの科学，96：64，1980.

### 5) 里吉宮二郎，桮中征哉：

筋疾患最近の進歩.

小児内科，12：2429，1980.

### 6) 里吉宮二郎：

多発性筋炎 vs 代謝性ミオパシー.

medicina，17：2032，1980.

## d. 症例報告

### 1) 春原経彦，高木昭夫，桮中征哉，里吉宮二郎，小島幸枝：

無症候性ミオパシー（subclinical myopathy）の2症例—悪性高熱との関連について—.

臨床神経, 20:448, 1980.

- 2) 春原経彦, 高田邦安, 石原伝幸, 里吉宮二郎:  
優性遺伝を示す若年性近位型脊髄性筋萎縮症.  
臨床神経, 20:547, 1980.
- 3) 春原経彦, 高木昭夫, 真野行生, 里吉宮二郎:  
軀幹ジスキネジア, 筋緊張低下および基底核石灰化を呈した1症例.  
神経内科, 13:565, 1980.
- 4) 春原経彦, 向山昌邦, 里吉宮二郎:  
脳血管障害に伴った幻視の2症例—幻視発現機構について—.  
臨床神経, 21:7, 1981.

e. その他

- 1) 菊地祥夫, 本田美代子, 里吉宮二郎:  
片頭痛様症状に終始した多発性出血性脳硬塞の一例—片頭痛のCT-scanと脳波の関連について—.  
頭痛と炎症性疼痛(第6回・第7回頭痛懇談会抄録集), 1980, P. 9.
- 2) 里吉宮二郎, 八瀬善郎:  
神経疾患と漢方療法.  
漢方医学, 4(6):3, 1980.
- 3) 青木虎吉, 渡辺誠介, 里吉宮二郎:  
筋弛緩剤の使い方.  
診療手帖, 69:2, 1980.
- 4) 里吉宮二郎:  
痙性麻痺の薬物療法.  
新薬と治療, 30(11):28, 1980.
- 5) 里吉宮二郎:  
こむら返り病と筋弛緩剤  
新薬と治療, 31(1):13, 1981.

## II 研究概要

### 6) 里吉栄二郎 :

論壇・国際障害者年は第一歩.

朝日新聞(1月8日付朝刊), 1981.

### 7) 里吉宮二郎 :

医療の功罪と福祉のあり方.

暮しと健康, 36(3):14, 1981.

## B 学会発表

### a. 特別講演, シンポジウム

#### 1) 里吉栄二郎 :

重症筋無力症.

東京都難病対策研究協議会・第7回難病講演会, 東京, 7.17, 1980.

### c. 一般学会

#### 1) 春原経彦, 埜中征哉, 村上博彦, 高木昭夫, 里吉宮二郎, 杉田秀夫 :

Rimmed vacuole, myeloid bodyを伴う家族性遠位型ミオパシー.

第21回日本神経学会総会, 京都, 6.4~6, 1980

#### 2) 吉田瑞子, 岩崎祐三, 安藤一也, 里吉宮二郎 :

筋ジストロフィー症の赤血球形態における経時的変化及びカルシウムの影響.

第21回日本神経学会総会, 京都, 6.4~6, 1980.

#### 3) 春原経彦, 高木昭夫, 埜中征哉, 杉田秀夫, 里吉宮二郎 :

若年型Quadriceps myopathyの2症例.

第74回日本神経学会関東地方会, 東京, 10.11, 1980.

#### 4) 古川昭栄, 林恭三, 里吉栄二郎 :

ヒト胎盤からの高分子量 nerve growth factor の分離精製.

第53回日本生化学会大会, 東京, 10.13~16, 1980.

#### 5) 春原経彦, 真野行生, 豊島英徳, 安藤一也, 里吉宮二郎 :

Apraxia-rigidity syndrome, 特異な固縮を示す症候群の提唱.

第10回日本脳波・筋電図学会学術大会, 名古屋, 11.19~21, 1980.

- 6) 春原経彦、向山昌邦、高木昭夫、桒中征哉、里吉堂二郎：  
 周期性四肢麻痺で初発した T<sub>3</sub> toxicosis の 1 例。  
 第 76 回日本神経学会関東地方会，東京，2.28，1981.

### C 班 会 議

- 1) 里吉栄二郎、桜川宣男、渡辺和行、野口悦子、有馬正高：  
 コレステロール代謝阻害剤によるスフィンゴミエリネースの低下。  
 厚生省新薬開発・酵素障害に基づく代謝異常治療薬の開発研究班，昭和 55 年度第 1 回班会議，  
 東京，10.25，1980.
- 2) 桜川宣男、河野義恭、飯尾正明、柄沢孝、有馬正高、里吉栄二郎：  
 超短半減期 RI 標記化合物 (<sup>13</sup>NH<sub>3</sub>) の脳オートラジオグラフィの手技と応用：正常ラットおよび glutamine synthetase inhibitor の効果について。  
 厚生省神経疾患・低エネルギー低酸素症に基づく脳障害の形態学的生化学的研究班，昭和 55 年度班会議，東京，12.5，1980.
- 3) 向山昌邦、春原経彦、真野行生、里吉堂二郎、大波勇、無江和子：  
 Kugelberg-Welander 病と Werdnig-Hoffman 病の併存した 1 家系。  
 厚生省神経疾患・筋ジストロフィー症の臨床病態および疫学的研究班，昭和 55 年度班会議，  
 東京，12.6～7，1980.
- 4) 林恭三、古川昭栄、里吉栄二郎：  
 ヒト胎盤からの神経成長促進因子の分離。  
 厚生省神経疾患・筋ジストロフィー症の病因に関する臨床的研究班，昭和 55 年度班会議，東京，  
 12.6～7，1980.
- 5) 里吉栄二郎、加茂功、古川昭栄、岩崎祐三、多田愛子、伊藤直樹、林恭三：  
 重症筋無力症患者胸腺から樹立されたモノクローナル抗アセチルコリンセプター抗体産生細胞。  
 厚生省特定疾患・免疫性神経疾患調査研究班，昭和 55 年度総会，東京，1.16～17，1981.
- 6) 里吉栄二郎、古川昭栄、林恭三：  
 抗アセチルコリン受容体抗体。  
 厚生省特定疾患・免疫性神経疾患調査研究班，昭和 55 年度総会，東京，1.16～17，1981.

## II 研究概要

### 7) 里吉栄二郎, 向山昌邦 :

挫滅末梢神経の変性と再生に関する実験的研究.

文部省総合研究A・末梢神経障害の成因と病態に関する研究班, 昭和55年度班会議, 東京,  
2. 6, 1981.

### 8) 里吉栄二郎, 桜川宣男, 渡辺和行, 野口悦子, 有馬正高 :

ニーマン・ピック病の実験モデル作成について.

厚生省新薬開発・酵素障害に基づく代謝異常治療薬の開発研究班, 昭和55年度第2回班会議,  
東京, 3. 7, 1981.

## D 研究会など

### 1) 里吉栄二郎 :

健康百科・しびれ.

NHKラジオ第1, 4. 14 ~ 18, 1980.

### 2) 里吉栄二郎 :

整形外科の診療・(対談) 筋疾患の診かた—整形外科と神経内科の立場から—.

日本短波放送, 5. 16, 23, 1980.

### 3) 里吉栄二郎 :

明日の治療指針・筋弛緩剤の使い方.

日本短波放送, 7. 6, 1980.

## 2. 疾病研究第1部

### 1. 研究部一年の歩み

昭和55年度第一部における研究活動に参加した人員は以下の通りである。(部長)杉田秀夫,(室長2名)高木昭夫, 埜中征哉,(研究員)石浦章一,(流動研究員3名)米本恭三, 村上博彦, 水沢英洋,(兼任研究員3名)遠藤実, 石原伝幸, 山口明,(研究生4名)春原経彦, 助川卓行, 藤野修, 小林繁一,(研究補助員)安部和子, 小川敬子, 高瀬まさ美, 土屋輝久江, 岡田理美。

本年度の主要研究テーマは次のようなものであった。

#### (1) ヒト筋ジストロフィーの病因

筋ジスにおける筋変生過程を種々のモデルで追求した。本症における筋再生に関して、形態学および生化学的研究を行っている。また筋ジスの生検筋より得られる単一線維につき生理学的あるいは生化学的分析を行っている。

#### (2) 筋ジストロフィーの治療に関する研究

筋ジストロフィー鶏をモデルとして、ロイペプチン、E64などによる実験的治療を検討した。

#### (3) 先天性ミオパチーに関する研究

主として収縮蛋白の分析の観点より研究している。本年度はNemaline rodの組成に関して、 $\alpha$ -アクチニン、Z band proteinの存在を確認した。

#### (4) 各種の神経筋疾患に関する臨床病理学的研究

筋生検材料は76検体が集まり、その組織学的診断に協力した。また subclinical myopathy with hyper CPKemia や quadriceps myopathy の概念の確立に貢献した。

#### (5) 悪性高熱、向精神薬による悪性症候群の病態に関する研究を行った。

#### (6) 筋糖原病うずらの発見と開発、日生研の水谷誠氏と協同研究を行っている。

#### (7) 廃用性筋萎縮の病態に関する研究。

#### (8) 甲状腺機能低下にともなう筋障害に関する研究。

#### (9) マーカインによる実験的再生筋に関する研究。

#### (10) 筋ジストロフィー鶏の異常遺伝子発見に関する研究。東北大菊池建機氏との協同研究。

#### (11) 筋ジストロフィー鶏の骨格筋脂質に関する研究。

#### (12) 筋蛋白分化と神経因子の相互作用。

#### (13) ビタミンE欠乏による実験的筋障害。

このようにテーマは多岐に亘り活発なものがあつた。これらの中にあつて、単一筋線維の蛋白の2次元電気泳動分析による諸成果、ジストロフィー筋における節性壊死や再生の証明、うずら糖原病の発見、甲状腺機能低下症の際の mounding phenomenon の機序解明などは大きな前進であつたと考えてい

## II 研究概要

る。

11月には国際シンポジウム「筋ジストロフィー」が東京で開催され、当部も運営に協力した。当部は5演題を発表し、活発な討議をうけたことも収穫であった。

(部長 杉田 秀夫)

## 2. 研 究 業 績

### A 論 文

#### a. 原 著

- 1) 村上博彦, 高木昭夫, 埜中征哉, 石浦章一, 杉田秀夫, 水谷誠：  
日本ウズラの糖原病Ⅱ型。  
実験動物, 29 : 475, 1980.
- 2) 作田学, 中瀬浩史, 島田康夫, 杉田秀夫, 小松崎篤：  
重症筋無力症における外眼筋の waning 現象。  
神経内科, 13 : 475, 1980.
- 3) 村上博彦, 高木昭夫, 埜中征哉, 石浦章一, 杉田秀夫, 水谷誠：  
日本ウズラに発見された糖原病Ⅱ型。  
神経内科, 13 : 326, 1980.
- 4) 水沢英洋, 中野今治, 井上聖啓, 高木昭夫, 萬年徹, 豊倉康夫：  
筋線維に高度の空胞変性を伴った distal myopathy の一病型。  
神経内科, 12 : 40, 1980.
- 5) 春原経彦, 埜中征哉, 高木昭夫：  
悪性高熱症候群および無症候群ミオパチーの筋組織所見, 悪性高熱研究の進歩Ⅲ。  
麻酔と蘇生, 16 : 127, 1980.
- 6) 高木昭夫, 春原経彦, 埜中征哉：  
Skinned fiber 法によるハロセンまたはカフェイン感受性テスト, 悪性高熱研究の進歩Ⅲ。  
麻酔と蘇生, 16 : 183, 1980.
- 7) 菊池建機, 大和田修一, 石浦章一：  
筋ジストロフィー鶏の carrier における血清 pyruvate kinase 活性。



医学のあゆみ, 116 : 147, 1981.

- 8) 豊島英徳, 真野行生, 松井京子, 安藤一也, 石原伝幸, 宮崎信次 :  
Duchenne 型筋ジストロフィー症患者の歩行分析.  
総合リハ, 9 : 141, 1981.
- 9) 平田俊吉, 四倉正之, 平田二紀代, 星本米芳, 金光弘, 島田英世, 石原伝幸, 田村武司,  
井上満 :  
Duchenne 型筋ジストロフィー症に高頻度に認められた僧房弁異常運動について.  
J, Cardiology, 10 : 1061, 1980.
- 10) 高木昭夫, 村上博彦, 石浦章一 :  
鶏ジストロフィー筋における糖および脂質代謝.  
厚生省神経疾患・筋ジストロフィー症の病因に関する臨床的研究, 昭和54年度研究報告書,  
1980, P. 48.
- 11) 高木昭夫, 埜中征哉 :  
Duchenne 型筋ジストロフィーにおける末分化筋線維の出現.  
同上, P. 152.
- 12) 高木昭夫, 埜中征哉, 石浦章一, 村上博彦, 杉田秀夫 :  
筋ジストロフィー鶏のロイペプチンによる実験的治療.  
厚生省新薬開発・微生物の二次代謝産物に由来する難病治療薬 (ロイペプチン) の開発研究,  
昭和54年度研究報告書, 1980, P. 51.
- 13) 埜中征哉, 春原経彦, 石浦章一 :  
ジストロフィーチキン骨格筋の組織学的, 組織化学的検討. 筋線維の発達分化と筋病変出現の関  
連について.  
厚生省神経疾患・筋ジストロフィー症の病因に関する臨床的研究, 昭和54年度報告書,  
1980, P. 17.
- 14) 埜中征哉, 高木昭夫, 石浦章一, 村上博彦, 杉田秀夫 :  
筋ジストロフィー鶏に対するロイペプチンの作用 臨床的, 病理学的検討.  
厚生省新薬開発・微生物の二次代謝産物に由来する難病治療薬 (ロイペプチン) の開発研究,  
昭和54年度報告書, 1980, P. 55.

II 研究概要

- 15) 今堀和友, 鈴木紘一, 辻崇一, 久保田俊一郎, 木村吉雄, 石浦章一 :

Ca 依存性中性プロテアーゼに対する E-64 の効果.

厚生省新薬開発・微生物の二次代謝産物に由来する難病治療薬 (E-64) の開発研究,

昭和54年度報告書, 1980, P.131.

- 16) 杉田秀夫, 石浦章一, 村上博彦, 埜中征哉, 高木昭夫 :

Ca 依存性プロテアーゼ活性測定法の問題点.

同上, P.139.

- 17) 杉田秀夫, 高木昭夫, 埜中征哉, 石浦章一, 村上博彦 :

E-64 の筋ジスチキンに対する効果.

同上, P.51.

- 18) Sugita, H. :

Ca<sup>++</sup>-activated neutral protease and progressive muscular dystrophy.

Jpn. J. Med., 19 : 172, 1980.

- 19) Takagi, A. :

Chlorpromazine and skeletal muscle: study on skinned single fibers of guinea pig.

Exp. Neurol. in press.

- 20) Takagi, A. & Nonaka, I. :

Duchenne muscular dystrophy: unusual activation of single fibers in vitro.

Muscle & Nerve, 4 : 10, 1981.

- 21) Takagi, A. :

Duchenne dystrophy: unusual activation of single fibers in vitro.

Current Research in Muscular Dystrophy, Japan, The Proceeding of the Annual Meeting of Muscular Dystrophy Research Group, P.70, 1980.

- 22) Sugita, H., & Ishiura, S. :

Calcium-activated neutral protease. Its localization in the myofibril, especially at the Z-band.

Current Research in Muscular Dystrophy, 1980. P. 57

- 23) Sugita,H., Ishiura,S., Suzuki,K. & Imahori,K. :  
Ca-activated neutral protease and its inhibitors. In vitro effect on intact myofibrils.  
Muscle & Nerve, 3 : 335, 1980.
- 24) Kuroiwa,Y., Sugita,H., Toyokura,Y., Mizoguchi,M., Matsuo,H. & Nonaka,Y. :  
Immunologic derangement in myotonic dystrophy.  
J.Neurol.Sci., 47 : 231, 1980.
- 25) Kuzuhara,S., Tomonaga,M., Toyokura,Y., Sugita,H. & Takasu,T. :  
Histochemical study on the external anal sphincter muscle of the rabbit.  
Current Research in Muscular Dystrophy, 1980.
- 26) Sugita,H. & Ishiura,S. :  
Calcium activated neutral protease in Duchenne muscular dystrophy,  
Current Research in Muscular Dystrophy, 1980, P.108.
- 27) Tsuchiya,Y., Sugita,H., Ishiura,S. & Imahori,K. :  
Spectrin extractability from erythrocyte in Duchenne muscular dystrophies and the effect of proteases on erythrocyte ghosts.  
Clin.Chim.Acta, 109 : 285, 1981.
- 28) Sugita,H., Ishiura,S., Nonaka,I., Ohashi,K. & Maruyama,K. :  
Gel electrophoretic study of nemaline muscle,  
Proc. Jpn. Acad., 57 : 59, 1981.
- 29) Takagi,A., Sunohara,N., Sugita,H. :  
The single skinned fiber. Application to human biopsied muscle.  
Jap.J.Med., 19 : 315, 1980.
- 30) Chou,S.M., Nonaka,I. & Voice, G.F. :  
Anastomoses of transverse tubules with terminal cisternae in polymyositis.  
Arch. Neurol., 37 : 257, 1980.

31) Nonaka, I., Sunohara, N. & Ishiura, S.:

A histological and histochemical study of dystrophic skeletal muscle in chicken.

Current Reserch in Muscular Dystrophy, Jahan, 1980, P.10.

32) Yorita, T., Nakamura, H. & Nonaka, I. :

Satellite cells and muscle regeneration in the developing dystrophic chicken.

Exp. Neurol. , 70 : 567, 1980.

33) Nonaka, I., Une, T., Ishihara, T., Miyoshino, S., Nakashima, T. & Sugita, H. :

A clinical and histological study of Ullrich's disease (congenital atonic-sclerotic muscular dystrophy).

Neuropediatrics, in press.

34) Nonaka, I., Takagi, A. & Sugita, H. :

The significance of type 2C muscle fibers in Duchenne muscular dystrophy.

Muscle Nerve, in press.

35) Nonaka, I., Sunohara, N., Ishiura, S. and Satoyoshi, E. :

Familial distal myopathy with rimmed vacuole and lamellar (myeloid) body formation.

J. Neurol. Sci., in press.

36) Nonaka, I., Sugita, H., Takada, K. & Kumagai, K. :

Congenital muscular dystrophy with central nervous system involvement ; A histological and histochemical study of the skeletal muscles.

Muscle Nerve, in press.

37) Ishiura, S., Nonaka, I., Sugita, H. & Mikawa, T. :

Effect of the denervation of neonatal rat sciatic nerve on the differentiation of myosin in a single muscle fiber.

Exp. Neurol., in press.

- 38) Ishiura, S., Takagi, A., Nonaka, I. & Sugita, H. :  
Heterogeneous expression of myosin light chain 1 in a human slow-twitch muscle fiber.  
J. Biochem., in press.
- 39) Ishiura, S., Nonaka, I. & Sugita, H. :  
Suppression of calcium-induced removal of the Z-line by a thiol-protease inhibitor, E-64-c.  
J. Biochem., in press.
- 40) Kikuchi, T., Ishiura, S., Nonaka, I. & Ebashi, S. :  
Genetic heterozygous carriers in hereditary muscular dystrophy of chickens.  
Tohoku J. Agr. Res. in press.
- 41) Ishikawa, K., Kanemitsu, H., Ishihara, T., Shimada, H. & Inoue, M. :  
Echocardiographic study of the Duchenne type of progressive muscular dystrophy.  
Jpn. Circ. J, 45 : 295, 1981.

## b. 著 書

- 1) 杉田秀夫, 石浦章一 :  
CPK, 正常値と異常値の間.  
中外医学社, 東京, 1980, P.533.
- 2) 杉田秀夫, 石浦章一 :  
CPKアイソエンザイム.  
同上, P.543.
- 3) 村上博彦, 高木昭夫 :  
筋の構造と機能.  
神経筋疾患ハンドブック, メヂカルフレンド社, 東京, 1980, P.32.
- 4) 埜中征哉 :  
運動器疾患.

必修小児科学(楠 智一 編), 南江堂, 東京, 1981, P.543.

5) Satoyoshi, E. & Nonaka, I. :

Myositis ossificans, myosclerosis and muscle contractures,  
Skeletal Muscle Pathology, ed. by Walton, J.N., Churchill  
Livingstone, London, in press.

C. 総 説

1) 埜中征哉, 杉田秀夫 :

進行性筋ジストロフィー症の筋病理—opaque 線維を中心として—.  
神経進歩, 24 : 717, 1980.

2) 杉田秀夫, 石浦章一 :

筋ジストロフィー症とプロテアーゼ.  
同上, P.821.

3) 杉田秀夫, 石浦章一 :

筋ジストロフィー.  
神経精神薬理, 2 : 577, 1980.

4) 高木昭夫 :

シャルコー・マリー・トゥース病.  
からだの科学, 96 : 96, 1980.

5) 米本恭三, 助川卓行, 高木昭夫, 埜中征哉 :

筋の萎縮と廃用萎縮.  
医学のあゆみ, 116 : 337, 1981.

6) 高木昭夫 :

スキンドファイバー法による筋ジストロフィー病態の研究.  
神経進歩, 24 : 756, 198 .

7) 埜中征哉, 杉田秀夫 :

筋ジストロフィー鵝と人筋ジストロフィー症との対比 —形態学的所見を中心に—.  
最新医学, 35 : 907, 1980.

8) 埜中征哉 :

筋疾患, 形態学的検査法.

小児内科, 12 : 2467, 1980.

9) 里吉宮二郎, 埜中征哉 :

筋疾患最近の進歩.

小児内科, 12 : 2429, 1980.

10) 石浦章一, 今堀和友 :

Ca イオンと筋原筋維の崩壊について.

最新医学, 35 : 901, 1980.

11) 春原経彦, 里吉宮二郎 :

Kugelberg-Welander 病と Kugelberg-Welander 症候群.

神経内科, 12 : 335, 1980.

## d. 症例報告

1) 高田邦安, 埜中征哉, 東条恵, 有馬正高, 米本恭三 :

顔面肩甲上腕型分布を示した神経原性萎縮症の一幼児例.

脳と発達, 13 : 53, 1981.

2) 春原経彦, 高木昭夫, 真野行生, 里吉宮二郎 :

軀幹ジスキネジア, 筋緊張低下および基底核石灰化を呈した1症例.

神経内科, 13 : 565, 1980.

3) 春原経彦, 高田邦安, 石原伝幸, 里吉宮二郎 :

優性遺伝を示す若年性近位型脊髄性筋萎縮.

臨床神経, 20 : 547, 1980.

4) 石原伝幸, 井上満, 埜中征哉, 杉田秀夫 :

横隔膜筋に core 様構造を認めた Duchenne 型筋ジストロフィーの一例.

神経内科, 12 : 495, 1980.

5) 一条真琴, 石原伝幸, 内田晃雄, 森皎祐, 岩本健秀 :

Coxsackie B<sub>4</sub> Virus 感染後の高血糖, 高浸透圧状態と悪性症候群 (syndrome malin) を合併した一例.

## II 研究概要

SRL宝函, 4:16, 1981.

- 6) 春原経彦, 高木昭夫, 埜中征哉, 里吉宮二郎, 小島幸枝 :  
無症候性ミオパシー (Subclinical myopathy) の2症例, 悪性高熱との関連について.  
臨床神経, 20:448, 1980.
- 7) 春原経彦, 向山昌邦, 里吉宮二郎 :  
脳血管障害に伴った幻視の2症例, 幻視発現機構について.  
臨床神経, 21:7, 1981.
- 8) Nagao, H., Kida, K., Matuda, H., Shishido, T., Matsuoka, K. & Nonaka, I. :  
Alexander disease; Clinical, electrodiagnostic and radiographic studies.  
Neuropediatrics, 12:22, 1981.

### e. その他

- 1) 大野美佐子, 蔵満フサエ, 石原伝幸, 浅野賢, 加藤きみ, 厚木智子, 川俣美代子, 大石真理子 :  
筋ジストロフィー患児への援助と看護者.  
クリニカルスタディ, 1:89, 1980.

## B 学会発表

### a. 特別講演, シンポジウム

- 1) 高木昭夫 :  
筋ジストロフィー鶏.  
公開シンポジウム, 神経筋疾患モデル動物, 東京, 11.8, 1980.

### b. 国際学会

- 1) Sugita, H. & Nonaka, I. :  
Chicken muscular dystrophy: Its relevance to human muscular dystrophy  
Symposium on muscular dystrophy, Tokyo, 11.25, 1980.
- 2) Takagi, A., Nonaka, I. & Ishiura, S. :  
Studies on single muscle fibers from Duchenne muscular dystrophy.  
Symposium on muscular dystrophy, Tokyo, 11.25-27, 1980.



- 3) Nonaka, I. & Nakamura, H. :  
Muscle differentiation and regeneration in chicken muscular dystrophy  
Symposium on muscular dystrophy, Tokyo, 11.25-27, 1980.
- 4) Ishiura, S. & Sugita, H. :  
Calcium-activated neutral protease. Its role in muscle cells.  
Symposium on muscular dystrophy, Tokyo, 11.25-27, 1980.
- 5) Murakami, H., Takagi, A., Nonaka, I., Ishiura, S., Sugita, H. &  
Mizutani, M. :  
Type II glycogen storage disease discovered in Japanese quails.  
Symposium on muscular dystrophy, Tokyo, 11.25-27, 1980.
- 6) Yonemoto, K. :  
Application of Computed Tomography in Orthopaedic Diseases.  
Silver Jubilee Conference, Indian Orthopaedic Assoc., Bombay,  
India, Sept., 1980.

C. 一般学会

- 1) 杉田秀夫 :  
筋疾患.  
第15回日本実験動物学会, 浜松 8.29, 1980.
- 2) 杉田秀夫, 石浦章一 :  
Ca依存性プロテアーゼ活性の細胞内分布と活性測定法.  
第53回日本生化学会, 東京 10.15, 1980.
- 3) 高木昭夫, 春原経彦, 杉田秀夫 :  
スキンドファイバー法による神経筋疾患病態の解析.  
第77回日本内科学会講演会, 東京 4.3-5, 1980. (日内学誌, 69: 285, 1980)
- 4) 高木昭夫, 埜中征哉 :  
Duchenne型筋ジストロフィーに出現する未分化筋線維の特徴と意義.  
第21回日本神経学会総会, 京都 6.4-6, 1980. (臨床神経, 20: 1105)

## II 研究概要

- 5) 村上博彦, 高木昭夫 :  
ジストロフィー筋の脂質, 筋ジストロフィー鶏における検討.  
同上, (臨床神経, 20 : 1108)
- 6) 助川卓行, 米本恭三, 高木昭夫, 埜中征哉 :  
実験的廃用性萎縮筋の病態生理.  
同上, (臨床神経, 20 : 1099)
- 7) 埜中征哉, 高木昭夫, 杉田秀夫 :  
進行性筋ジストロフィー症にみられる筋再生に関する組織化学的研究.  
同上, (臨床神経, 20 : 1106)
- 8) 埜中征哉, 高田邦安 :  
福山型先天性筋ジストロフィー症骨格筋の組織化学的研究.  
第22回日本小児神経学会, 京都 6.25 - 27, 1980.
- 9) 石浦章一, 埜中征哉, 岡田理美, 土屋輝久江, 杉田秀夫 :  
ラット新生児脱神経筋のミオシンの分化.  
第53回日本生化学会, 東京 10.15, 1980.
- 10) 石原伝幸, 井上満, 大塚英司, 田村武司, 吉井文均 :  
Duchenne 型筋ジストロフィー症保因者検出法の検討.  
第17回日本リハビリテーション学会, 東京 6.10~11, 1980. (リハ医学, 17:286)
- 11) 石原伝幸, 井上満, 埜中征哉, 杉田秀夫 :  
Nonspecific esteraseの神経筋疾患における鑑別診断的意義について.  
第21回日本神経学会総会, 京都 6.4~6, 1980. (臨床神経, 20 : 1108)
- 12) 花田徹郎, 高山俊政, 古賀平太, 福田純也, 西山保一, 石原伝幸, 吉村正也, 井上満  
進行性推ジストロフィー症の心病変の電顕的観察.  
第69回日本病理学会総会, 札幌, 6.25~27, 1980. (日本病理学会誌, 69:279)
- 13) 石原伝幸, 井上満, 田中耕太郎 :  
Duchenne 型筋ジストロフィーにおける筋血流量.  
第21回日本神経学会総会, 京都 6.4~6, 1980. (臨床神経, 20 : 1103)

- 14) 石原伝幸, 井上満, 今泉順吉, 半谷満太郎, 広木文雄, 山本邦彦:  
自然気胸を併発した筋ジストロフィーの2例.  
第35回国立病院療養所総合医学会, 東京 10.7~8, 1980.
- 15) 石川正達, 四倉正之, 藤本尚賢, 平田二紀代, 平田俊吉, 金光弘, 石川恭三, 島田英世,  
石原伝幸, 井上満, 田村武司:  
Duchenne型筋ジストロフィー症の心音, 心雑音の関係: とくに心エコー図超音波断層法との  
関係.  
第22回臨床心音図研究会, 東京 3.25~26, 1981.
- 16) 平田俊吉, 平田二紀代, 藤本尚賢, 金光弘, 石川恭三, 東野俊夫, 島田英世, 石原伝幸, 井上満  
田村武司:  
Duchenne型進行性筋ジストロフィー症に認められた僧房弁異常運動と重症度との関係につい  
て; 2年間のfollow up study.  
第45回日本循環器学会総会, 東京 3.27~29, 1981.
- 17) 田中耕太郎, 八木佳彦, 福内靖男, 後藤文男, 石原伝幸:  
Acid maltase deficiencyの一例.  
第73回神経学会関東地方会, 東京 6.14, 1980. (臨床神経, 20:857)
- 18) 吉井文均, 石原伝幸, 篠原幸人, 野村公寿:  
眼症状の遷延した syndrome malinの一例.  
第73回神経学会関東地方会, 東京 6.14, 1980. (臨床神経, 20:860)
- 19) 吉井文均, 石原伝幸, 篠原幸人, 笹平秀一:  
Dysphagiaで発症したlate onset mitochondrial myopathyの一例.  
第76回日本神経学会関東地方会, 東京, 2.28, 1981.
- 20) 春原経彦, 高木昭夫, 埜中征哉, 杉田秀夫, 里吉宮二郎:  
若年型Quadriceps myopathyの2症例.  
第74回日本神経学会関東地方会, 東京 10.11, 1980.
- 21) 春原経彦, 埜中征哉, 村上博彦, 高木昭夫, 里吉宮二郎, 杉田秀夫:  
Rimmed vacuole, myeloid bodyを伴う家族性遠位型ミオパチー.  
第21回日本神経学会総会, 京都 6.4~6, 1980. (臨床神経, 20:1103)

## II 研究概要

- 22) 春原経彦, 真野行生, 豊島英徳, 安藤一也, 里吉宮二郎 :  
Apraxia-rigidity syndrome, 特異な固縮を示す症候群の提唱.  
第10回日本脳波・筋電図学会学術大会, 名古屋 11・19～21, 1980.
- 23) 真野行生, 春原経彦, 安藤一也, 間野忠明, 宮岡徹 :  
企図振戦.  
第10回日本脳波・筋電図学会学術大会, 名古屋 11・19～21, 1980.
- 24) 春原経彦, 向山昌邦, 高木昭夫, 埜中征哉, 里吉宮二郎 :  
周期性四肢麻痺で初発したT<sub>3</sub> toxicosisの1例.  
第76回神経学会関東地方会, 東京 2・28, 1981.
- 25) 米本恭三, 助川卓行, 高木昭夫, 埜中征哉 :  
廃用性萎縮筋の病態生理(第1報).  
第17回日本リハ学会総会, 東京, 6月, 1980.
- 26) 斎藤清人, 米本恭三, 宮島昭博, 山岸恒雄 :  
急激に麻痺をきたした胸椎黄色靭帯骨化の2症例.  
第1回関東整災学会, 東京, 11月, 1980.

## C 班 会 議

- 1) 杉田秀夫, 石浦章一, 三川隆, 埜中征哉 :  
ラットミオシン分化に対する神経の影響.  
筋ジストロフィー症の病因に関する研究, 昭和55年班会議, 東京, 12・4, 1980.
- 2) 杉田秀夫, 石浦章一 :  
Caプロテアーゼによる骨格筋の崩壊-Caイオノフォア(A-23187)の効果-.  
厚生省神経疾患・筋ジストロフィー症の病因に関する臨床的研究, 昭和55年班会議, 東京,  
12・6, 1980.
- 3) 杉田秀夫, 石浦章一, 埜中征哉, 大橋一世, 丸山工作 :  
ネマリンミオパチーに認められるrodの組成について.  
生体運動の合同班会議, 東京, 1・7, 1981.

- 4) 杉田秀夫, 鎌倉恵子 :  
ニューロフィラメント変性に対する E-64-C の効果。  
厚生省新薬開発・E-64 開発研究, 昭和55年班会議, 東京, 3・14, 1981.
- 5) 高木昭夫, 石浦章一, 助川卓行, 水沢英洋 :  
ヒト単一筋線維における収縮蛋白の分析。  
厚生省神経疾患・筋ジストロフィー症の病因に関する臨床的研究, 昭和55年班会議,  
東京, 12・6, 1980.
- 6) 埜中征哉, 岡田理美 :  
筋ジストロフィー鶏の組織学的研究  $\alpha$ W線維における横管系の増殖性変化と空胞出現の意。  
同 上.
- 7) 高木昭夫, 村上博彦 :  
筋ジストロフィーチキンの骨格筋脂質 (第二報)  
同 上.
- 8) 高木昭夫 :  
ロイペプチンの筋ジストロフィーニワトリに対する研究。  
厚生省新薬開発・微生物の二次代謝産物に由来する難病治療薬 (ロイペプチン) 開発研究,  
昭和55年班会議, 東京, 9・30, 1980. 厚生省.
- 9) 高木昭夫 :  
ヒト単一筋線維の収縮蛋白。  
厚生省神経疾患・筋ジストロフィー, 総合班会議, 東京, 1・18, 1981.
- 10) 高木昭夫, 埜中征哉, 水沢英洋, 助川卓行 :  
ラット実験的筋萎縮に対するロイペプチンの影響。  
厚生省新薬開発・微生物の二次代謝産物に由来する難病治療薬 (ロイペプチン) 開発研究班,  
昭和55年班会議, 東京, 2・26, 1981.
- 11) 埜中征哉, 石浦章一, 高木昭夫 :  
ロイペプチンの崩壊阻止作用に関する組織学的研究。  
同 上.

II 研究概要

12) 今堀和友, 石浦章一 :

Ca-プロテアーゼの活性測定法.  
文部省, 村地班, 1・27, 1981.

13) 今堀和友, 杉田秀夫, 石浦章一 :

Caプロテアーゼ.  
厚生省神経疾患・筋ジストロフィー合同班会議 東京, 1・18, 1981.

14) 石浦章一, 埜中征哉, 杉田秀夫 :

Caによる骨格筋の崩壊について.  
厚生省新薬開発・微生物の二次代謝産物に由来する難病治療薬(E-64)の開発研究.  
昭和55年度班会議, 3・14, 1981.

15) 石浦章一, 花田和紀, 玉井正清, 柏木敬子 :

E-64の細胞内分布.  
同 上.

16) 井上満, 田村武司, 石原伝幸 :

表面電極を使用した定量的筋電図によるPMD患児の経過観察(第4報)  
厚生省神経疾患・筋ジストロフィー症の臨床病態および疫学的研究, 昭和55年度班会議,  
1980.

17) 井上満, 石原伝幸, 吉村正也, 埜中征哉 :

Duchenne型筋ジストロフィー症における横隔膜の組織化学所見.  
同 上.

18) 井上満, 田村武司, 石原伝幸, 今泉順吉, 半谷満太郎, 山本邦彦 :

Duchenne型進行性筋ジストロフィー症患者の心音図所見.  
—僧房弁逸脱症候群を中心に—  
同 上.

19) 井上満, 石原伝幸, 吉村正也, 福田純也, 花田徹野, 高山俊政, 西山保一 :

進行性筋ジストロフィーの心筋病理所見.  
同 上.

20) 井上満, 石原伝幸, 吉村正也, 田中耕太郎 :

Duchenne 型筋ジストロフィー症の筋血流量.

同上.

#### D 研究会など

1) 高木昭夫 :

筋ジストロフィー.

筋ジス協会全国研修会, 信貴山, 11月, 1980.

2) 水沢英洋, 高木昭夫, 杉田秀夫 :

叩打による筋隆起 (ideomuscular contraction) の機序について.

筋生理の集い, 岡崎, 10.3~4, 1980.

3) 米本恭三 :

腰痛の臨床と表面筋電図について.

第5回運動療法研究会, 東京, 5月, 1980.

4) 石浦章一 :

細胞内プロテアーゼの役割とその制御.

生化学若手の会, 長野, 8月, 1980.

### 3. 主な研究報告

#### ヒト単一筋線維の収縮蛋白 Duchenne 型筋ジストロフィーを中心に

高木 昭夫      水沢 英洋  
安部 和子      小川 敬子

Duchenne 型筋ジストロフィー (DMD) や他種の神経筋疾病の生検筋より単一筋線維を作製し、その生理学的性質と収縮蛋白組成を対比した。DMDの約34%の筋線維は未分化と推定されるが、その収縮蛋白の特徴を明確にした。

##### (1) DMDにおける未分化筋線維の出現

昨年ひきつづき症例数をふやしてこの問題を検討した。In vitroにおいてストロンチウムイオンに対して中間的感受性を呈するタイプX筋線維は、DMDの34%の筋線維で観察された(10症例)。16症例の他の神経筋疾患ではその出現頻度は0-7%であった。タイプX型の反応は、出生直後のラットひらめ筋で認められる。マーカイン筋注後の実験的再生筋においても一時期タイプX型の反応が観察された。このような観察からDMDのタイプX筋線維は再生途上の未分化な筋線維である可能性を考えている。

##### (2) 単一筋線維の収縮蛋白

単一筋線維のストロンチウム感受性から筋タイプを識別した後で、O'Farrellらの方法に従って2次元電気泳動により収縮蛋白の組成を分析した。筋分化の指標としてミオシンL鎖とトロポニンC(TN-C)に注目した。対照筋にみられる標準的組成としては、タイプ1は赤筋型のL鎖(L<sub>1s</sub>とL<sub>2s</sub>)と赤筋型TN-Cを持っている。タイプ2は白筋型L鎖(L<sub>1f</sub>, L<sub>2f</sub>とL<sub>3f</sub>)と白筋型TN-Cを示めた。DMDのタイプ1筋線維には上記の標準的組成のものは少数であった。L鎖としてはタイプ1でありながらL<sub>1s</sub>, L<sub>2s</sub>とL<sub>3f</sub>のものが多い(図1)。DMDのタイプ2のL鎖はL<sub>1f</sub>, L<sub>2f</sub>, L<sub>3f</sub>の白筋型であるが、TN-Cは白筋型、赤筋型あるいは両者の組合せのものがあった。

タイプX線維に関しては、L鎖として赤筋型と白筋型の両者をもつhybrid型のものがみられる。またタイプXにはL鎖は白筋型であるが、TN-Cは赤筋型のものなどがあった。他種の疾病としては、多発性筋炎のタイプ1にはL<sub>3f</sub>をもつものがしばしば観察された。

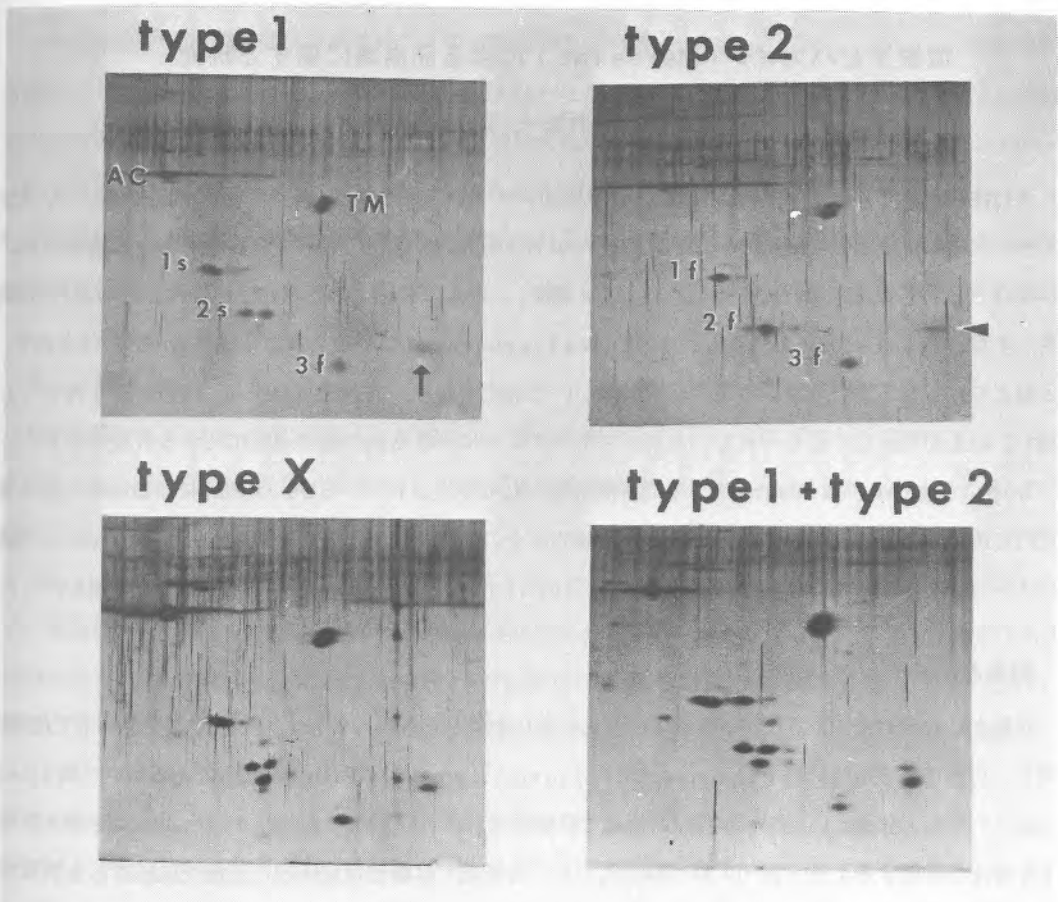
Billeterらによると、正常対照の少数のタイプ1線維にL<sub>3f</sub>の存在を認めている。タイプ2C線維や廃用性萎縮の筋線維にはhybrid型のL鎖が観察された。我々にはラットひらめ筋の実験的再生筋にhybrid型ミオシンL鎖を認めた。また不動化によるラットひらめ筋の萎縮に際して、hybrid型ミオ



シンL鎖を観察した。これまでのところミオシンL鎖やTN-Cの組成に関してDMDに特異的変化は認められない。ただ対照や他の疾病では頻度の少ない種々の組合せがDMDにおいて高頻度に出現するのは注目に値するであろう。

### (3) まとめ

単一筋線維の収縮蛋白組成を問題にする時、DMDでは標準型以外のミオシンL鎖とトロポニンCの組合せが高頻度に出現している。この現象はおそらく本症における筋壊死・筋再生のサイクルの促進を反映しているであろう。同時に、このような異常なミオシンL鎖とトロポニンCの組合せが、筋細胞の機能や寿命に悪影響を及ぼす可能性を考慮する必要があるであろう。本症の病因との関連を今後追求する予定である。



### 図説明

DMDよりの単一筋線維収縮蛋白を2次元電気泳動で分析し、銀染色により検出した。タイプ1 (type 1) 線維は赤筋型L鎖 (1S, 2S) および白筋型L<sub>3</sub> (3f) を含んだ。トロポニンCは赤筋型

(矢印)である。タイプ2 (type 2)線維のL鎖は白筋型(1f, 2f, 3f)であり、トロポニンCは白筋型(矢頭)である。タイプX (type X)線維のL鎖は、1S, 2S, 2f, 3fよりなり、トロポニンCは少量の白筋型と多量の赤筋型を示めた。L鎖の1Sと1fが重複しているか否かは不明であった。タイプ1とタイプ2を混合して泳動を行うと、タイプXに近似する像を示めし、赤筋型と白筋型の分子量の違いが明瞭となる。なお分子量は同一であるが(縦軸の移動度が同一)、等電点(横軸)の違うスポットは磷酸化された蛋白と考えられている。

AC: アクチン。TM: トロポミオシン。

## 塩酸ブピバカイン(Marcaine)による筋崩壊に関する研究

埜中征哉, 小林繁一, 岡田理美

進行性筋ジストロフィー, 特にDuchenne型筋ジストロフィーでは何らかの膜の欠損があって, ためにその欠損部位を通じて細胞内へ $Ca^{++}$ の流入があり細胞内に過量の $Ca^{++}$ が蓄積する。高濃度の $Ca^{++}$ が存在すると筋線維は過収縮を起し(opaque線維), さらに $Ca^{++}$ の存在化で活性化される蛋白分解酵素, すなわちcalcium-activated neutral protease(CANP)のような酵素が活性化されて, Z線よりはじまる筋の崩壊をみる。筋線維はついで壊死に陥り, 貪食細胞の侵入, 清掃が続き再生へと続く。以上が現在広く信じられている筋ジストロフィーにおける筋の崩壊過程に関する仮説である<sup>1)</sup>。

Bupivacaine (Marcaine<sup>®</sup>)は局所麻酔薬として使用されているが, 実験的には筋線維の膜を選択的に侵す薬として知られている<sup>2)</sup>。もし実験的にその薬物を使用し筋膜を破壊したらDuchenne型筋ジストロフィーの時と同じ筋の崩壊過程がみられるはずである。それを確かめるため以下の実験を行った。

### 対象と方法

対象としたのは250-300g Wistar系ラット(オス)である。ネブタールによる全麻下で皮膚切開し, 白筋である長指伸筋(extensor digitorum longus)(EDL)と赤筋であるヒラメ筋(Soleus)(SOL)を露出し, 各々の筋の遠位部で筋腱附着部に近い場所で0.5% bupivacaine液を筋腹にまで十分浸透するよう0.2-0.3 mlづつ注入した。白筋内では浸透は局所的で筋壊死に必ずしも再現性がないので今回はSOLに限って検索した。

SOLは注射後15, 30, 60分, 2, 4, 8, 12, 24時間後に採取し組織化学的, 電子顕微鏡的にその病変の推移をみた。組織化学的には, 筋小片を-160℃イソペンタン液中で凍結, 10 $\mu$ 厚切片を作成し, hematoxylin and eosin, modified Gomori trichrome, NADH-TR, Ca染色(GBH

A), 酸フォスファターゼ, アセチルコリンエステラーゼ染色を行った。電子顕微鏡的にはグルタールアルデヒド固定後に  $\text{OsO}_4$  で後固定, 脱水, エポキシ樹脂に包埋した。

## 結 果

注射後15分には筋にすでに変化を認めた。筋線維は全てmodified Gomori trichrome 染色で濃染し, いわゆる opaque 線維となっていた。線維間隔は広く浮腫状であった。電子顕微鏡的にはmyofibrilの過収縮の部と, その逆に過伸展した部がみられた。過伸展した部ではmyofibrilはひきちぎられており, その部を包う筋形質膜は局所的に消失していた。しかし基底膜はよく残っていた。

2時間目位より opaque 線維は少数ではあるがCa染色で陽性に染りはじめ, 細胞内に  $\text{Ca}^{++}$  が過量に流入していることが分った。なおこの時期の電顕像ではZ帯が選択的に消失しはじめていた。

4時間も経つと筋線維間には多核球などの細胞浸潤を認めるようになってきた。opaque 線維や壊死線維は  $\text{Ca}^{++}$  染色で強く染るようになりmyofibrilはZ線の所で断裂し, 12時間目から24時間目にかけて多くの貪食細胞が筋線維内に侵入し清掃活動が始っていた。2日目をすぎると若いmyoblast様線維がsarcolemmal tube内を満すようになり, 活発な再生が開始していた。

筋以外では末梢神経, 筋紡錘, 神経筋接合部におけるacetylcholinesterase活性, 筋衛星細胞には変化は認められなかった。

## 考 察

進行性筋ジストロフィーの病因として膜説が一番有力視されている。膜の異常は形態学的にもとらえられていて, 筋形質膜の欠損が観察され, 欠損部より筋線維内へのhorseradish peroxidaseの逆流が証明されている<sup>3)</sup>。

Bupivacaineによる膜の欠損は進行性筋ジストロフィーのそれに似て, 筋形質膜は破壊しているが, 基底膜は侵さない。また同薬は末梢神経, 神経筋接合部, 衛星細胞を侵さないのではほぼ完全な再生は得られる。すなわちbupivacaineの筋への作用は筋形質膜を選択的に破壊することにあると思われる。すると本剤は筋ジストロフィーにおける筋線維の壊死の病理発生をみるのに都合のよい実験モデルを与えてくれることになる。

本剤の使用でみた筋の変性壊死過程は筋ジストロフィーの時と同じくopaque 線維の出現と, Z線よりはじまる筋線維の壊死, それに続く再生であった。今回の実験からも, 筋ジストロフィーにおける筋変性過程には  $\text{Ca}^{++}$  が大きな役割を果しており,  $\text{Ca}^{++}$  によって活性化される蛋白分解酵素(CANP)が重要な意味を持つように思われた。本剤は今後筋再生に関する研究, 治療実験に対するモデルとして広く使用されうると考えられる。

文 献

- 1) 埜中征哉・杉田秀夫；進行性筋ジストロフィー症の筋病理。opaque線維を中心として，神経進歩，24：718-728，1980
- 2) Benoit, P.W. and Belt, W.D. : Destruction and regeneration of skeletal muscle after treatment with a local anesthetic, bupivacaine (Marcaine). J. Anat. 107 : 547 - 556, 1970.
- 3) Mokri, B. and Engel, A.G. : Duchenne dystrophy : Electron microscopic findings pointing to a basic or early abnormality in the plasma membrane of the muscle fiber. Neurology, 25 : 1111 - 1120, 1975.

Subclinical myopathy with hyperCPKemia

春原経彦，高木昭夫，埜中征哉

諸 言

血清CPK値の測定は現在神経筋疾患の診断や治療に欠かせない検査となっている。血清CPK値が高値を示す疾患には，進行性筋ジストロフィーをはじめとして通常，臨床的に明らかな神経筋症状がある。私どもは最近，家族歴に明らかな筋疾患がなく，臨床的にも筋萎縮や筋力低下などの症状がないのに，血清CPK値が高値を示す5症例を経験した。これらの症例を現在知られている筋疾患の分類にあてはめることは困難であるため，“Subclinical myopathy with hyperCPKemia”としてまとめて検索した。

症 例

症例1は30才男性で，CPK高値の精査のため当科来院した。既往歴に特記すべきことはない。家族歴に血族結婚はなく，筋疾患を有する者もない。両親は各々胃潰瘍，子宮筋腫にて全麻手術の既往があるが合併症はなかった。患者21才時軽度の全身倦怠感があり，精査の結果GOT，GPTの上昇があり，肝疾患を疑われた。その後GOT，GPTの上昇は持続し，25才時CPKも測定した所，高値を認め，以後持続した。

症例2は29才男性で，2年前に成人病検診で血清GOT，GPTの上昇を指摘され，肝機能異常を疑わ

れた。昭和54年9月CPKを測定した所、高値を認め以後も持続するため、昭和55年7月入院となった。既往歴に特記すべきことはなく、家族歴では両親がいとこ結婚であるが、神経筋疾患を有する者はいない。

症例3・4は13才男性で、既往歴や家族歴に特記すべきことはない。症例3は血尿を主訴として精査した所、GOT, GPT, CPKの上昇を認め以後も持続した。症例4は疲労感を訴えるため精査したところ、血清CPK高値を認めた。

症例5は26才女性で、昭和54年1月、蕁麻疹が出現。精査の結果GOT, GPTの上昇があり、肝炎と診断された。昭和54年11月に血清CPKを測定した所、高値を認め以後も持続するため、昭和56年2月入院となった。既往歴、家族歴に特記すべきことはない。

### 理学的所見

症例5を除いて、他の4例には筋力低下、筋萎縮や仮性肥大などの筋疾患の徴候はなかった。症例5では右前脛骨筋、左三角筋にごく軽度の筋力低下があった。

### 検査所見

血清CPK値は表1に示した如く中等度～著明高値を示した。5症例の家族構成員(両親、患者の兄弟、子供)の血清CPKを測定したが症例2及び3の妹は、各々の症例と同程度の血清CPK高値が認められた。しかし臨床的に異常はない。5症例の生検筋のskinned fiberを用いてcaffeineに対する感受性を検索した。caffeine濃度5mM以下で拘縮したfiberを感受性+として扱った。結果は表1の如であり、caffeine感受性は症例によって差異を示した。症例1～4は左上腕二頭筋で、症例5は右上腕二頭筋で筋生検を施行した。5症例の筋病理所見を表2に示したが、全例に筋線維の軽度大小不同を認め、症例2を除いて、少数だが壊死線維が散見された。タイプ2C線維に示される再生線維の増加は、症例2も含め全例に認められた。症例2においても壊死線維の存在が推察された。fibrosisや神経原性変化を示唆する所見はなかった。

### 考案およびまとめ

本5症例の特徴としては、1)臨床的に神経筋症状がない、2)既知の神経筋疾患の家族歴がない、3)長期間血清CPKの著明な上昇がある、4)筋病理所見に軽度の筋原性変化がある、などが挙げられる。

これらの症例は予後は良好と思われる。しかし、肝疾患や他疾患に誤診される可能性が高いこと、家族性があり悪性高熱の素因者の可能性があること、血清CPK値は筋ジストロフィーと同程度であるのに、臨床症状は全くないか、わずかであり、筋ジストロフィーとは異ったpathogenesisや再生過程が考えられること、など注目すべきいくつかの点がある。従って現段階ではSubclinical myopa-

## II 研究概要

thy with hyper CPKemia としてまとめて検索するのが肝要と思われた。

表 1

	Age & Sex		CPK	CPK elevation in family members	EMG	Caffeine sensitive fibers/ examined fibers
Case 1	30	M.	2240-4060	-	W.N.L.	0 / 2
Case 2	29	M.	433-545	sister	W.N.L.	6 / 6
Case 3	13	M.	2748	sister	myopathic	5 / 7
Case 4	13	M.	350-1200	-	W.N.L.	3 / 7
Case 5	26	F.	685-4292	-	myopathic	4 / 4

表 2

	Case 1	Case 2	Case 3	Case 4	Case 5
Variation in fiber size	+	+	+	+	+
Fibrosis	-	-	-	-	-
Necrotic fiber	+	-	+	+	+
Regenerating fiber	+	+	+	+	+
Group atrophy	-	-	-	-	-
Angular fiber	-	-	-	-	-
Fiber type grouping	-	-	-	-	-

## 文 献

- 1) 春原経彦, 他: 無症候性ミオパチー (Subclinical myopathy) の2症例, 悪性高熱との関連について, 臨床神経, 20: 448, 1980.
- 2) Takagi, A. et al: Malignant hyperpyrexia, Effect of halothane on single skinned muscle fibers, Proc. J, Acad., 52: 603, 1976.

## カルシウム イオノフォアによる骨格筋の崩壊について

石浦章一, 土屋輝久江

骨格筋の崩壊にカルシウムが関与していることは、ここ数年来我々の研究によって明らかになってきた。しかしながらその生化学的分解機構については詳細な検討がなされていなかった。そこで、骨格筋を生きたままとり出し、*in vitro*でインキュベーションすることは、生体により近い状態での代謝を研究することになり、本来の分解機構を定量的に測定するには最も良い条件となる。

材料はラットのEDLとSoleusを用い、試験管内にCaイオノフォアを添加し、骨格筋の分解がどのように起こるかを調べた。

## 結 果

- ① Caイオノフォアは骨格筋からのCPKの遊離を促進した。
- ② Caのみではその効果はあまりなかった。以上の事実は、イオノフォアによる膜の変性を示唆する。
- ③ CaによってZ線の遊離と、 $\alpha$ -アクチニンの外液への溶出が見られた。
- ④ これらのCaによる作用はプロテアーゼインヒビター、E-64-Cによって阻止された。

これらの事実により、Caによる骨格筋の変性には、Caによって活性化されるチオールプロテアーゼが関与していることが示された。1) 2) 3)

## 文 献

- 1) Ishiura, S., Nonaka, I. & Sugita, H., J. Biochem (1981) in press.
- 2) Ishiura, S., Nonaka, I. & Sugita, H., Proc. Int. Congr. Mus. Dys. (1981) in press.
- 3) Ishiura, S., Life Sciences (1981) in press.

### 3. 疾病研究第2部

#### 1. 研究部一年のあゆみ

発達期の脳障害による精神遅滞や運動障害の成因、治療、予防の対策をたてることを目的として、臨床例と実験モデルを対象に研究を継続してきた。臨床例は、小児神経科や近接の関連医療機関と協力し、また、一部は地域に出向いてサーベイを実施しつつある。実験モデルにはラットなどを用い、発達脳を主体に障害の生化学的特性とその可逆性などを検討中である。研究の手法としては生化学的分析が主体であるが、サイクロトロンによる超短半減期の標識化合物や、間接蛍光抗体法を用いた蛋白の型分布の分析などにも範囲をひろげた。

人事においては、第二室の桜川室長が小児神経科の医長に発令され、併任として臨床例の研究にも力をそそぐことになった。研究員として、新たに野口悦子（名大医学部第二生化学）、中沢一治（東京薬科大薬学科）が加わり、生化学面の研究を推進することになった。また、研究生として、東条恵（小児神経科）、伊藤秀晴（東京薬科大第二薬理）が加わり、生化学および培養細胞を用いた研究に参加することになった。また、実験助手として須貝千恵子が採用され、研究室の整備に尽力している。

第一室（田中室長、鈴木研究員、中沢研究員）は前年にひき続き胎生期の母体のアルコール飲用が子供の発達におよぼす影響を検討してきた。臨床例については、地域サーベイにより見出された大量飲酒母体からの小児の発達を追跡し、知能、言語、運動、各種形態変化、CTの評価を行い、わが国における胎児性アルコール症候群の特徴を明確にすることを企画している。実験モデルにおいては、アルコール飲用ラットが妊娠後期に著明な低血糖を示すことを見出し、周生期の死亡率の増加や発育障害の一因となりうることを示した。また、出生時の脳の蛋白合成の低下、発育期のCNPaseの低下などを認め精神遅滞の機序についての知見を加えた。さらに、父親のアルコール飲用により仔数の減少、または、胎児の発育障害をきたしうる成績を得たが、その意義に関しては今後問題となろう。今年度後期からカフェインの大量摂取が胎仔脳に対する影響についての実験に着手している。

第二室（桜川室長、渡辺研究員、野口研究員）は、発達脳に対するエネルギーや脂質代謝障害の影響の生化学的解析に主流を置いてきた、前年度から継続中のコレステロール合成阻害のライゾゾーム酵素活性に与える影響については、幼若期に著明な年令依存性、および、可逆性を明確にした。コレステロール合成阻害の影響は特に幼若脳の代謝に対する影響が大であったので、類似の薬理作用、または、類似の化学構造をもつ向中枢神経薬剤などについても検討中である。これと併行して、酵素合成障害に対する補充療法のため、スフィンゴミエリナーゼの精製を行っている。サイクロトロンにより生成可能な標識グルコース、 $\text{NH}_3$ 、 $\text{CO}_2$ などを用いオートラジオグラフィーにより動物脳におけるとり込みを動的に把握する手法を開発し、これらの物質が脳において部位特異性をもちつつ速やかに利用されることを見出した。病的条件との比較から、さらに、人間の病態把握に利用しうよう検討をすすめている。



部の共通テーマとし結節性硬化症の本態に関する研究を行ってきた。その方向として、皮膚にみられる多発性のコラゲン増生の機序と、多面的な腫瘍傾向の両面に焦点をあてて剖検、生検組織、および、培養線維芽細胞を用いた観察を実施している。第3室（許斐研究員）は、間接蛍光抗体法を用い、蓄積する皮膚および線維芽細胞のコラゲンはI型およびIII型が主であることを証明した。今後、他の型のコラゲンについても分析を行うよう準備をすすめている。

（部長 有馬正高）

## 2. 研究業績

### A 論文

#### a. 原著

##### 1) 有馬正高：

代謝性中枢神経疾患と遺伝相談 —長期追跡例の検討—  
脳と発達, 12 : 204, 1980.

##### 2) 田中晴美, 鈴木伸幸, 有馬正高：

ラットにおける胎児性アルコール症候群.  
医学のあゆみ, 115 : 929, 1980.

##### 3) Tanaka, H. and Arima, M.：

Tuberous sclerosis : Hydroxyproline content in urine and tissues.  
Brain & Develop. 3 : 81~85, 1981.

##### 4) Sakuragawa, N., Watanabe, K., Takada, K., Nonaka, I. & Arima, M.：

The effects of a hypocholesterolemic agent (Boxidine) on developing rats.

Multidisciplinary approach to brain development. (Proceedings of the international meeting on a multidisciplinary approach to brain development.) edit. by Di Benedetta et al, Biomedical Press, 1980.  
p551.

##### 5) 鈴木伸幸, 田中晴美, 有馬正高：

ラット胎児性アルコール症候群における胎生期および出生後の生化学的発達.  
脳と神経, 32 : 1136, 1980.

## II 研究概要

- 6) 関亨, 山脇英範, 鈴木伸幸, 広瀬誠:  
定型欠神発作の予後, とくに脳波の継時的変容を中心にして.  
脳と発達, 12 : 273, 1980.
- 7) 関亨, 山脇英範, 鈴木伸幸 :  
小児てんかんにおけるミオクロニー発作の予後, 3年以上経過観察例について.  
脳と発達, 13 : 3, 1981.
- 8) 豊福照子, 竹下研三, 有馬正高 :  
Down 症候群の山陰における疫学的遺伝学的研究.  
日小会誌, 84 : 1278, 1980 .
- 9) Takeshita, K., Toyofuku, T. and Arima, M. :  
Mortality and causes of death of children with Down's syndrome in  
Sanin district, Japan.  
Jap. J. Hum. Genet. 25 : 295, 1980.
- 10) Nishikimi, M., Noguchi, E. and Yagi, K. :  
Redox properties of L-galactonolactone oxidase purified from Baker's  
yeast.  
Biochem. Intern., 1 : 155, 1980.
- 11) Ohno, K., Takeshita, K. and Arima, M. :  
Frequency of tuberous sclerosis in San-in district and birth weight of  
patients with tuberous sclerosis.  
Brain & Develop., 3 : 57, 1981.
- 12) 渡辺和行, 桜川宣男, 有馬正高 :  
実験的Niemann-Pick病ラット, 脱コレステロール剤, AY9944 のラットライソゾーム酵素お  
よび脂質に対する影響.  
神経化学, 19, 198, 1980 .

### b. 著 書

- 1) 有馬正高, 北原佑 :  
小児の姿勢.

診断と治療社, 東京, 1980

2) Arima, M.:

Prevention of hereditary disorders affecting central nervous system, in  
Recent Progress in Perinatal Medicine and Prevention of Congenital  
Anomaly, ed. by Ministry of Health & Welfare.  
Medical Information Services, Tokyo, 1980, P241

3) 有馬正高:

出生前診断.

精神薄弱者問題白書, 日本文化社, 東京, 1980

4) 田中晴美:

進行性の知能・運動障害と失調を呈した若年男児.

神経病ケーススタディ, 71例のPO研修(荒木淑郎, 大友英一編), 医学書院, 東京, 1980, P146.

5) 田中晴美:

運動器疾患.

医師国家試験のための小児科重要用語事典(鈴木榮, 大國眞彦編), 金原出版, 東京, 1980, P571.

6) 桜川宣男:

ムコ多糖症.

新小児科学大系, 第13巻C, 小児神経学Ⅲ(小林登, 多田啓也, 藪内百治編), 中山書店, 東京,  
1980, P119.

7) 桜川宣男, 有馬正高:

症例39 けいれん発作, 知能低下, 脾腫を呈した4才の男児.

神経病ケーススタディー(荒木淑郎, 大友英一編), 医学書院, 1980, P167.

C. 総 説

1) 有馬正高:

プリン代謝と行動異常.

代謝17巻, 臨時増刊号「行動」1980, P361.

## II 研究概要

### 2) 田中晴美 :

妊娠中の飲酒の害.

医学のあゆみ, 116 : 875, 1981.

### 3) 桜川宣男 :

微細脳障害症候群と神経学的微細徴候の評価.

小児科, 21 : 1399, 1980.

### 4) 桜川宣男 :

ムコ多糖類.

小児科Mook, 12 : 239, 1980.

### 5) 桜川宣男, 河野義恭 :

脳性麻痺の成因.

小児内科, 12 : 1981, 1980.

## d. 症例報告

### 1) 許斐博史, 加納康彦, 五十嵐正紘, 桑島克子, 岡庭真理子, 鴨下重彦, 中村了正, 小池盛雄 :

遺伝性高チロジン血症(急性型)の1剖検例, 臨床的, 病理学的, 酵素学的検索.

小児科診療, 44 : 231, 1981.

### 2) 岡成寛, 石原昴, 有馬正高, 佐々木道彦 :

重度発達遅滞児の大腿頭部骨折の1例.

小児科診療, 43 : 1119, 1980.

### 3) 高田邦安, 東條恵, 有馬正高, 埜中征哉, 米本恭三 :

顔面肩甲上腕型分布を示した神経原性筋萎縮症の1幼児例.

脳と発達, 13 : 53, 1981.

### 4) 原二郎, 鈴木伸幸, 田中久夫, 斉藤和雄, 宇根岡啓基 :

Craniolacnia および cranium bifidum を呈した脊髄膜瘤の1例.

慶応医学, 57 : 339, 1980.

## e. その他

### 1) 荻田善一, 磯部正治, 岩橋寛治, 片山和信, 有馬正高, 河野義恭 :

毛根を試料とする痛風体質診断法の確立.

日本臨床代謝学会記録, 57 : 246, 1980.

2) 田中晴美, 有馬正高, 鈴木伸幸 :

中毒性物質と脳発達障害—胎児性アルコール症候群およびその動物モデル—.

厚生省神経疾患・本態不明の精神遅滞の成因に関する開発的研究, 昭和54年度研究成果報告書,  
1980, P55.

3) Tanaka, H., Suzuki, N. and Arima, M. :

Hypoglycemia in the fetal alcohol syndrome in rats.

Teratology, 22 : 20A, 1980.

4) Tanaka, H., Arima, M. and Takashima, H. :

The fetal alcohol syndrome in Japan.

Brain and Develop., 2 : 281, 1980.

## B 学会発表

### a. シンポジウム

1) Arima, M. :

Variation of clinical manifestations in congenital neurological disorders.  
International Symposium on Preventable Developmental Disorders,  
Tokyo, March, 1981.

### c. 一般学会

1) 田中晴美, 有馬正高, 鈴木伸幸 :

胎児性アルコール症候群—臨床的および病態的考察—.

第21回日本神経学会総会, 京都, 6.4 ~ 6, 1980.

2) 田中晴美, 有馬正高, 牧野月子 :

結節性硬化症の生化学的細胞学的研究 (2) 尿・組織・培養線維芽細胞における, プロリン・ハイ  
ドロオキシプロリンの動態.

第22回日本小児神経学会総会, 京都, 6.25 ~ 27, 1980.

3) 田中晴美, 鈴木伸幸, 有馬正高 :

ラット胎児性アルコール症候群における低血糖.

## II 研究概要

第20回日本先天異常学会総会, 大阪, 7.11～12, 1980.

4) 桜川宣男, 有馬正高 :

結節性硬化症の皮フ病変におけるムコ多糖および脂質分析について.

第22回日本小児神経学会総会, 京都, 6.25～27, 1980.

5) 許斐博史, 佐野順次郎, 砂田泰伸, 藤原作平, 畑隆一郎, 堀久枝, 永井裕 :

間接蛍光抗体法を用いたウシ肺における各種コラーゲンの型分布.

第20回日本胸部疾患学会, 広島, 4.10～11, 1980 (日本胸部疾患学会雑誌, 18 : 197).

6) 許斐博史, 佐野順次郎, 永井裕 :

型特異的抗コラーゲン抗体の精製とその免疫組織学的応用.

第69回日本病理学会総会, 札幌, 6.25～27, 1980.

7) 鈴木伸幸, 田中晴美, 有馬正高 :

ラット胎児性アルコール症候群における胎生期および出生後の生化学的発達.

第22回日本小児神経学会総会, 京都, 6.25～27, 1980.

8) 渡辺和行, 桜川宣男, 有馬正高 :

実験的Niemann-Pick病ラット: 脱コレステロール剤AY9944のラットライソゾーム酵素および脂質に対する影響.

第23回神経化学会, 松山, 11.14～15, 1980 (神経化学, 19 : 198).

9) 中澤一治, 竹内久米司, 向後博司, 相澤義雄 :

Prostaglandinの薬理学的研究, (25). 実験的糸球体腎炎ラットにおける尿中PGE排泄について.

第54回日本薬理学会総会, 福岡, 3.28～31, 1981.

10) 山脇英範, 関亨, 川原友二, 鈴木伸幸, 広瀬誠 :

小児におけるValproic acidの血中濃度の検討.

第83回日本小児科学会, 津, 5.9～11, 1980.

11) 萩田善一, 磯部正治, 岩橋寛治, 片山和信, 有馬正高, 河野義恭 :

毛根を試料とする痛風体質診断法の確立.

第17回日本臨床代謝学会, 大阪, 1, 1980 (日本臨床代謝学会XVII 246, 1980).

## C 班 会 議

1) 有馬正高：

Wilson病の銅代謝異常とキレート剤の開発。

制がん作用を有する金属錯体等研究班・昭和55年度総会，東京，3.12，1981.

2) 有馬正高，許斐博史，田中晴美：

間接蛍光抗体法を用いた結節性硬化症皮膚病変部のコラーゲン型分布に関する研究。

厚生省神経疾患・発生異常にもとづく精神遅滞研究班，昭和55年度班会議，東京，1.12，1981.

3) 有馬正高：

未熟出生児にみられる中枢神経障害に関する研究。

厚生省心身障害・エクスプレマチュアチャイルド研究班，昭和55年度班会議，東京，3.3，1981.

4) 有馬正高，東条恵，松井晨：

ACTH療法にともなう脳萎縮に関する研究。

厚生省抗てんかん剤の安全使用に関する研究班，昭和55年度会議，東京，3.5，1981.

5) 有馬正高，青木継稔：

ウィルソン病のスクリーニングの検査適期に関する研究。

厚生省心身障害・先天異常スクリーニング研究班，昭和55年度班会議，東京，2.28，1981.

6) 田中晴美，鈴木伸幸，有馬正高：

中毒性物質と脳発達障害－胎児性アルコール症候群における病態検討－。

厚生省神経疾患・本態不明の精神遅滞の成因に関する開発的研究班，昭和55年度班会議，東京，2.14，1981.

7) 桜川宣男，河野義恭，飯尾正明，柄沢孝，有馬正高，里吉栄二郎：

超短半減期RI標式化合物 ( $^{13}\text{NH}_3$ ) の脳オートラジオグラフィーの手技と応用：正常ラットおよび glutamine synthetase inhibitor の効果について。

厚生省神経疾患・低エネルギー低酸素症に基づく脳障害の形態学的研究班，昭和55年度班会議，東京，12.5，1980.

8) 里吉栄二郎，桜川宣男，渡辺和行，野口悦子，有馬正高：

コレステロール代謝阻害剤によるスフィンゴミエリネースの低下。

酵素障害に基づく代謝異常治療薬の開発研究班，第1回，東京，10.25，1980.

## II 研究概要

### 9) 里吉栄二郎, 桜川宣男, 渡辺和行, 野口悦子, 有馬正高 :

ニューマン・ピック病の実験モデル作成について.

酵素障害に基づく代謝異常治療薬の開発研究班, 第2回, 東京, 3.7, 1981.

## D 研究会など

### 1) 有馬正高 :

小児神経学の話題.

綜合療育センター学術集会, 北九州, 11.29, 1980.

### 2) 田中晴美, 有馬正高 :

人間およびラットにおける胎児性アルコール症候群.

米子セミナー, 米子, 5.3~4, 1980.

### 3) 田中晴美 :

人間および動物における胎児性アルコール症候群.

府中療育センター研究会, 府中, 10.21, 1980.

### 4) 許斐博史, 永井裕 :

間接蛍光抗体法を用いた各種組織におけるコラーゲンの型分布.

昭和55年度コラーゲン研究会, 東京, 3.19~20, 1981.

### 5) 安井夏生, 永井裕, 許斐博史, 佐野順次郎, 山浦伊娑吉, 上小鶴正弘, 四宮謙一, 佐藤良治 :

後縦靭帯骨化症におけるコラーゲンのタイプについて, 各種コラーゲン抗体を用いた蛍光抗体法による観察.

第8回骨, 関節の基礎を語る会, 神戸, 10.3~4, 1980.

### 6) 山脇英範, 鈴木伸幸, 関亨, 五十嵐鉄馬, 大塚慶子, 土橋光俊, 岡島昌子, 香川和子, 広瀬誠,

群建夫 :

熱性痙攣に対するDiazepam坐薬の再発予防効果について, 予報.

第3回熱性痙攣懇話会, 東京, 12.13, 1980.

### 7) 山脇英範, 関亨, 鈴木伸幸 :

Epilepsy-Aphasia症候群の1例.

第8回小児てんかん研究会, 東京, 4.25, 1981



### 3. 主な研究報告

#### わが国における胎児性アルコール症候群児の診断 —とくにCTおよび小奇形に関して—

田中晴美, 有馬正高, 鈴木伸幸

欧米では精神遅滞の頻度の第3位にランクされている胎児性アルコール症候群 (Fetal alcohol syndrome, FAS) について、日本では1978～79年の我々の追跡症例および全国調査による26症例検討までは、1978年の1家系2症例の学会報告のみであった。その後疑わしい症例の相談をうける機会も多くなったので、我々の過去2年間追跡している6症例から、日本の症例の診断に関して、この1年間の進歩をまとめた。

#### 対象および方法

某地区乳幼児健診によって追跡している男児4名、女児2名を対象に幼児期の知能発達を検討した。今回はこのうち、とくにcranial computed tomography (CT) および手掌・指紋を中心に小奇形の所見をとりあげた。

#### 結果

図1にCT所見を示す。aは2才男児、bは6才男児、cは5才男児でaには $-2SD$ の小頭症がbとcには長頭と頭蓋の非対称が存在する。bに前頭半球間隙の軽度拡大が、cに右側脳室の軽度拡大がみられた。軽度の脳萎縮は存在するがFASに一定の特有な所見の存在はみられなかった。図2にCTと同じ3名の手掌・指紋を示す。aにおいて右simian crease, bにおいて左Sydney線、両側t", 右第5指のradial loop, 左第5指の近位屈曲線欠除がみられた。更に外国で報告されFASに多いといわれる a左, b右, c両側の手掌の遠位横屈曲線が異常に深く第2と第3指間に入りこんでいる所見をみた。6症例において、顔面中央の形成不全を中心とするFASの頭蓋、顔面の特徴は軽度ながら全例にみられた。6例中多動性2例、手指のしんせん1例、不器用1例の他、高あるいは狭口蓋2例、脱色素斑1例、舌小体短縮1例、非対称な胸かく1例、うすい耳介1例、乳頭形成不全1例、停留睪丸(6才)1例、uvulaの異常1例、眼瞼下垂1例、斜視2例と小奇形が高頻度みられた。更に1才から3才まで追跡しているFAS男児の身体計測の変化をみると、出生時 $-2SD$ 以下であった身長、体重、頭囲において、体重が1才半で、身長が2～3才でcatch-upしたが、頭囲はなお $-1SD$ 以下にとどまっている。したがって脳発育に関連する因子がcatch-upしにくいといえる。また幼児期の発達では、言語発達の遅滞と多動が目立った。

## II 研究概要

### 考察および結語

F A S児における軽度から中等度の知能障害のメカニズムは不明である。大きな一定の構造上の異常によっていないことはたしかである。1981年になってラットF A Sモデルでhippocampusのmossy fiberの分布の異常が知能障害の原因との報告がされている。今回現象面の再確認として、今まで報告をみないのでC T検査を行ったが軽度の大脳萎縮以外の所見は得られなかった。米国のQaziらのF A S児42名の皮膚紋理では、男女で差のある正常から変異する各種所見をあげている。我々は男児のみの所見を示したが、遠位横屈曲線の第2、3指間への入りこみ以外には、F A Sに特有というより器官形成期のしんしゅうの結果としての小奇形の頻度が大であると結論した方がよい所見を得た。日本の症例は外国例に比し特徴が軽微でみのがされやすいので、より習熟したこまかい観察が必要とされる。

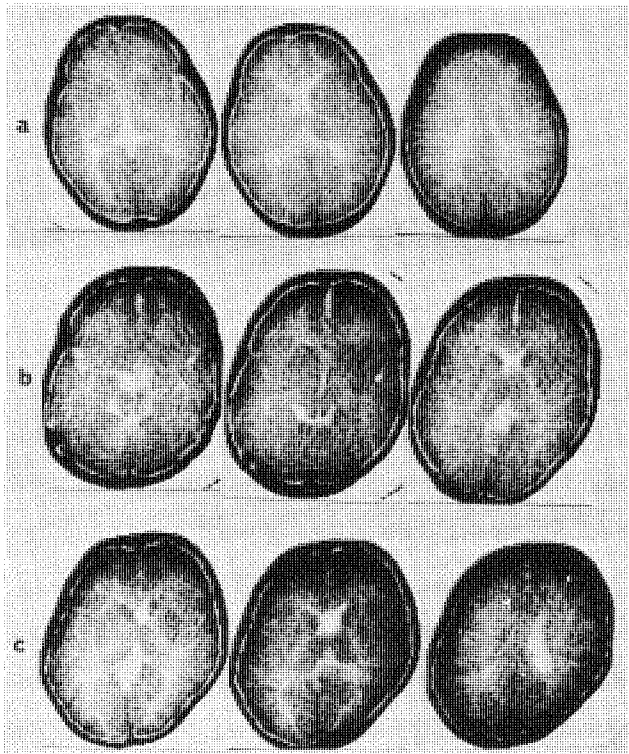


図1

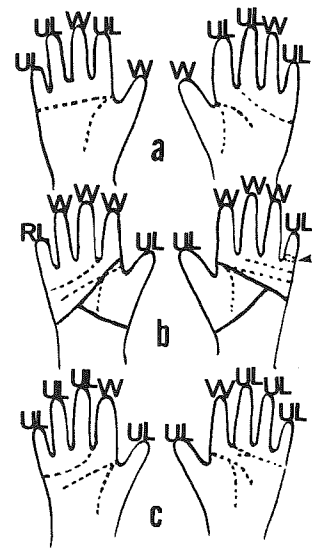


図2

### 文献

- 1) 田中晴美, 有馬正高, 石塚博子, 鈴木伸幸, 高島敬忠: わが国における胎児性アルコール症候群. 日本医事新報, No 2897, 27~30, 1979
- 2) Qazi Q H, Masakawa A, McGann B and Woods J: Dermatoglyphic abnormalities in the fetal alcohol syndrome. Teratology, 21:157-160, 1980.

## ラット胎児性アルコール症候群における低血糖

田中晴美, 鈴木伸幸, 有馬正高

とくに欧米男性や小児およびラット雄における alcohol-induced hypoglycemia はいくつか報告がある。胎児性アルコール症候群 (Fetal alcohol syndrome, FAS) においても脳障害の原因として低血糖の可能性を示唆する人はいる。治療可能な脳障害の原因として, FASラットモデルで低血糖の検討を行った。

## 方法

ウィスター系ラットを用いエタノール群は30%エタノール (E) コントロール群は水道水(W)を経口投与, 我々の方式にもとづきラット慢性アルコール症モデル動物を作製した。E群は妊娠中はエタノールと同時に20%蔗糖 (S) あるいは20%ブドウ糖 (G) の投与を検討した。即ち実験1 (図1, 2) では, 雌ラットに100日間E, W投与後, W雄と交配。妊娠前E群は妊娠中Eのみ, E + S, Wの群に妊娠前W群はWのみ, Sでえさを自由に与えたSaとE群レベルにえさを制限したS1に分けた。実験2 (図3) では妊娠前の雌EはEとE + Gに, 雌WはWとGに分け, 更に雄のエタノールも検討し, 雄の交配前のW, Eを組み合わせで雄-雌と表示した。胎仔は妊娠21日に帝切によりとり出し, 血糖と同時に各種生化学的因子の検討を行った。

## 結果

胎仔血糖は1親の子供の平均にしても, 帝切後30分時の1親から2匹ずつの値でも, E, E + S群に有意の低下が確認された (図1)。また, とくに大脳において, DNA, RNA, <sup>14</sup>C-ロイシンの大脳蛋白への組み込みもE, E + Sで有意に低下していた (図2)。個々にみても, 血糖と体重, 脳重量およびこれらの生化学的因子は対応しており, また母体と胎仔の血糖値は正の相関を示した。しかしながら蔗糖添加の効果は全くみられなかった。ブドウ糖投与によっても母仔ともに血糖値の上昇はおこらず, E, E + Gで有意に低値であった。大脳の蛋白, RNA量はやはりE投与群で有意に低下し (図3), またオロチン酸の大脳RNAへの全ホモジネートに対する4時間の組み込みの割合はE群全体ではやはり低値であり (図3), この値は胎仔の生死の条件と関連していた。

## 考察および結語

FASの本態を低血糖として理解するためにはまだ種々の解明すべき点があるが, 少なくとも周生期の死亡率の増加とか発育障害は解釈可能であろう。しかしこれは同時母体経口投与の蔗糖あるいはブドウ糖で改善をみなかった。アルコールによる低血糖の原因は明らかではないが, アルコールの酸化に伴う

II 研究概要

NADの消費による糖新生の阻害と肝グリコーゲンの欠乏による糖放出のおこらないためと考えられている。ラットのアルコールによる低血糖には雄、雌に差があり、おそらくテストステロンによる肝アルコール脱水素酵素活性の低下も一因であろうが、ともに肝グリコーゲンは低下するが、血糖はコントロールに比して、雄で低下、雌では高目であり、雌では末梢での糖利用の抑制が考えられている。今回治療のこゝろみは失敗したが、エタノールによる実質的な糖利用の抑制が胎芽-胎仔期におこるなら、基質不足のために器官形成およびその後の脳発達を障害することは容易に推定できる。現在、血中エタノール、インシュリン値との関係において、本態および治療に関し検討中である。

図 1

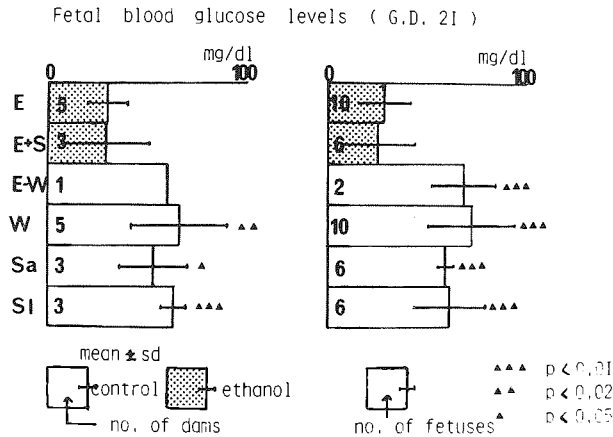


図 2

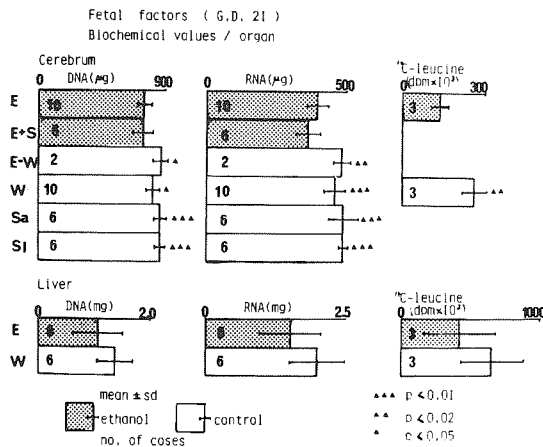
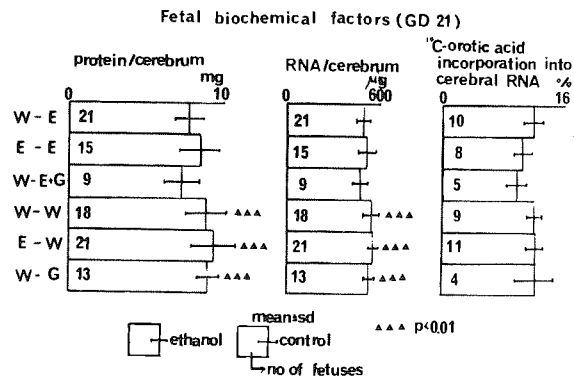


図 3



## 文 献

- 1) Tanaka H, Suzuki N and Arima M. : Hypoglycemia in the fetal alcohol syndrome in rats. *Teratology*, 22 : 20A, 1980.
- 2) Winston G W and Reitz R C : Effects of chronic ethanol ingestion on glucose homeostasis in males and females. *Life Sci.*, 26 : 201-209, 1980.

## 父親のアルコール症の胎仔発育への影響

田中晴美, 鈴木伸幸, 有馬正高

母体の妊娠中のエタノール飲用に起因する胎児性アルコール症候群 (FAS) の検討中, しばしば父親の慢性アルコール症の子供への影響に関し疑問が提出される。したがってラットにおいて父親のエタノール飲用が胎仔の発育に影響する条件の有無を検討した。

## 方 法

ウイスター系ラット雄28匹, 雌61匹を用い慢性エタノール症ラットの作製は前著に準じ, 妊娠21日帝切により胎仔をとり出した。雌雄とも種々の期間水道水 (W) あるいは30%エタノール (E) 投与後, 4種の組み合わせで交配させた。表1 Exp. A は生後9週雄, 生後7週雌に100日間E投与後交配, Exp.B は生後8~10週雄に101~137日間, 生後8週雌に125日間E投与後交配。表2 は生後10週の若いW群雌に, 生後8~10週より開始, 66日, 102日, 1年2カ月E投与雄を交配。親仔において, 各種重量,

## II 研究概要

同腹数, 生死, 血糖, 血中エタノールおよび各種生化学的因子を検討した。

### 結 果

表1のExp.A, Bともに雌がEの場合(W-E, E-E)には雄のE, Wに関係なくエタノールの悪影響をみた。Exp.AのE-Eのように3匹の内1匹の親にしか胎子のいない時にはW-Eより良い発育もみられたが, いずれにしてもこの雌Eでの胎子の発育がFASである。一方雌がWの場合には2種類の状況が観察された。同腹数の平均値で検討すると, Exp.Aのように比較的同腹数に差が少ない場合, すなわち胎内吸収のおこりにくい条件では雄E(E-W)で体重, 大脳重量, ロイシンの大脳蛋白への組み込みの低下をみた。Exp.Aに比し雌雄ともに交配時の年令の老化しているExp.Bでは明らかに雄Eで同腹数の低下があり, 大脳重量やその生化学的因子に差はみられなかった。表1 Exp.Aを再現するために行った表2では, 1年2カ月のコントロール雄は雌を妊娠させなかったが雄Eは雌を唯一匹のみ妊娠させた。交配前の実験期間が66日と102日の雄を比較すると, ともに同腹数に差はみられないが, 若い66日雄のEとW間では胎子体重や大脳のDNA, RNAの差が明らかであった。妊娠21日母体の血中エタノール値は10mg/dl以下で検出できぬものが多かったが, 雄の場合124-185mg/dlと高く, また血糖値は低く, インシュリンの反応はみられた。

### 考察および結語

1981年スエーデンからアルコール中毒の父親からの子供の20年にわたる調査から, とくに男児において有意に病気がちで, 外傷をうけやすく, アルコールや薬物の常用に原因した精神的問題が多いという報告がされた。実験的にはエタノール雄ラットからの妊娠20日胎仔では初期吸収の増加, 平均同腹数の低下があるが逆に体重や身長は大との報告がある。これは我々の同腹数の減少時と一致しており, 両親の条件が比較的良好で同腹数に低下をみない場合に体重や脳重量の小さい子供が出生する可能性を指摘したのは今回がはじめてである。雄ラットのエタノールは睪丸の蛋白合成を低下させ, 精子形成障害により不妊をおこす。この精子形成障害はおそらく異常な配偶子形成, そして子宮内発育障害に帰着しうることは推定される。

表 1

Male alcoholism and fetal development (G.D. 21)				
	W - W	E - W	W - E	E - E
<b>Exp. A</b>				
litter size*	14.0±1.7(3)	10.7±6.5(3)	9.3±2.1(3)	11 (1)
cerebral weight <sup>†</sup> (mg)	149±10(24)	132±10(23)	112±11(21)	123±11(8)
leucine incorp <sup>‡</sup> (dpm/10/cerebrum)	25.9±4.6(3)	11.8±2.9(3)	13.2±2.9(3)	18.6 (1)
<b>Exp. B</b>				
litter size*	14.0±1.8(4)	8.0±4.8(5)	11.5±2.4(6)	9.4±1.5(5)
cerebral weight <sup>†</sup> (mg)	131±7(29)	129±10(16)	113±10(26)	113±13(19)
orotic acid incorp <sup>‡</sup> (%)	12.0±1.0(9)	12.1±1.1(11)	11.9±1.4(10)	10.6±1.2(8)

W-W; male-female \* ( ); no of dams † ( ); no of fetuses

表2 父親のアルコール症と妊娠21日の胎仔発育

	66日		102日		1年2カ月
	W-W	E-W	W-W	E-W	E-W
母体重(妊娠0日)(g)	207±16 (5)	213±11 (4)	214±5 (4)	209±19 (5)	248(1)
同腹数(匹)	11.4±2.3 (5)	11.3±1.0 (4)	9.5±1.9 (4)	10.8±2.8 (5)	17(1)
胎仔体重(g)	5.88±0.25(45)×××	5.66±0.42(35)	6.07±0.37(30)×××	5.34±0.60(45)	4.50±0.35(17)
胎仔大脳重量(mg)	166±8 (33)	163±11 (29)	163±9 (19)	160±13 (37)	146±8 (11)
DNA(mg)/大脳	1.15±0.27(8) ×	0.91±0.12(6)	0.92±0.04(6)	0.86±0.14(8)	1.55±0.13(2)
RNA(mg)/大脳	0.60±0.05(8) ×	0.55±0.04(6)	0.59±0.06(6)	0.60±0.04(8)	0.56±0.04(2)
ロイシンの大脳ホモジネート に対する蛋白への組み込み (%) (30分)	4.44±0.90(10)	4.38±0.69(8)	4.47±0.86(6)	4.78±1.18(11)	4.58±0.34(3)

W-W: 雄-雄  
E: 30%エタノール  
W: 水

平均±SD ( ): 母親の数  
( ): 胎仔の数

××× P<0.01  
× P<0.1

## 文献

- 1) 田中晴美, 鈴木伸幸, 有馬正高: ラットにおける胎児性アルコール症候群. 医学のあゆみ, 115: 929-932, 1980.
- 2) Klassen R W and Persaud TVN: Experimental studies on the influence of male alcoholism on pregnancy and progeny. Exp. Path., 12: 38-45, 1976.

## ラット胎児性アルコール症候群におけるメタルの含量

田中晴美, 有馬正高, 鈴木伸幸

胎児性アルコール症候群(FAS)における異常形態発生の原因として, しばしば微量金属含量の低下が示唆されている。1973年本症候群を確立したJonesらもすでにメタルに着目していたが, 彼等はFAS児の母親に低下していたのは鉄のみで, 鉄欠乏でこのような症候は出現しないと述べている。特定のメタルの低下が検出されれば, FAS予防の可能性が存在するので, 今回ラットFAS仔の大脳, 肝臓中のメタル含量を測定した。

## 対象および方法

成熟ウイスター系雌ラットの妊娠確認後, エタノール群は30%エタノールを, コントロール群は水投与, 妊娠21日帝切により胎仔をとり出した。妊娠中21日間のみの急性エタノール症ラットの作製では,

## II 研究概要

21日全期間および妊娠の初期あるいは末期の3日間は水投与で18日間の3種のエタノール投与を行った。帝切時大脳、肝重量測定後フリーズした。メタル測定時には、大脳、肝を24時間、110°Cで乾燥後、乾燥重量を測定。ついでプラズマリアクターで出力90×2.5Watt、6時間灰化後、90°C、1時間ドライブロック中で10% HNO<sub>3</sub>に溶解した。Cu、Zn、Ca、Mg、Mn、は原子吸光分光光度計を用いて、前者はflame法でMnはflameless法で測定した。

### 結果

従来からの我々の結果の通り、湿重量は大脳、肝ともにエタノール群で有意に低値であった。更に、湿重量、乾燥重量当りの5メタルの量は脳では平均値において有意差はみられなかった。肝臓では21日間エタノール飲用母体からの仔においてはCu濃度が著明に低く、逆にZn濃度は高値であった。表1には、エタノール群は21日も18日も包括して、大脳、肝臓中の全メタル量を示した。肝臓においてはZnで上記単位重量あたりの影響で有意差としては出ていないが、結論的にはすべての金属がコントロールに比し低下したといえる。大脳ではZn、ついでCu、Mgに有意な低値がみられた。

### 考察および結語

全カロリーの約半分をエタノールで補う母親から出生した我々のFAS胎仔モデルにおいて、大脳、肝臓ともにCu、Mgの有意な低下と、大脳におけるZnの著明な低下がみられた。実験的にCuやMgの欠乏ではmyelinationの低下が指摘されているので、FASでもCu、Mg低下とミエリン発達遅滞との関連性が推定される。また最近FASの知能障害の原因として、実験的にラットにおいて、海馬のmossy fiberの分布の変化が指摘されており、一方ラットの海馬には他の脳部分よりZnが高濃度であり、とくにmossy fiberがZnを高濃度に含有しているという報告をみる。また1981年になって、アルコール症妊婦の血しょうおよびその胎児の臍帯血しょう中のZn値がコントロールに比し低値であることが証明され、これはFASにあげられているような胎児奇形の頻度と相関していると報告された。今回ラットFAS大脳においてはじめてZn量低下を提示したが、このようなZn欠乏状態もとづく蛋白合成障害によってFASの低形成や脳障害が解明されるか否か今後の問題である。



表1. ラット胎児性アルコール症候群における大脳, 肝臓中のメタル含量 (21日胎仔)

	大 脳		肝 臓	
	コントロール	エタノール	コントロール	エタノール
Cu	0.058±0.013(8) ××	0.043±0.010(10)	2.88 ±0.67 (8) ×××	1.43 ±1.10 (10)
Zn	1.25 ±0.24 (8) ×××	0.97 ±0.16 (10)	15.2 ±1.6 (8)	12.7 ±4.8 (10)
Ca	2.53 ±0.78 (8)	2.18 ±0.60 (10)	4.62 ±0.75 (8) ×××	2.89 ±1.06 (10)
Mg	18.5 ±3.7 (8) ×	14.8 ±2.8 (10)	6.18 ±7.8 (8) ×××	3.28 ±9.5 (10)
Mn	0.034±0.014(8)	0.025±0.008(10)	0.105±0.029(8) ×	0.077±0.024(10)

μg/全大脳あるいは肝臓, 平均±SD (匹数)

×××; P<0.01, ××; P<0.02, ×; P<0.05

#### 文 献

- 1) Fjerdingstad E, Danscher G and Fjerdingstad E J : Zinc content in hippocampus and whole brain of normal rats, Brain Res., 79 : 338-342, 1974.
- 2) Flynn A, Miller S I, Martier S S, Golden N L, Sokol R J and Del Villano B C : Zinc status of pregnant alcoholic women : A determinant of fetal outcome, Lancet, I : 572-574, 1981

### 結節性硬化症における血清、頭髪、臓器中のメタルの含量

田中晴美, 有馬正高

結節性硬化症 (Tuberous sclerosis, TS) は知能障害にけいれんを伴う神経皮膚症候群に属す小児神経領域では比較的多い疾患であるがその本態に関する確実な情報はない。CTの普及により、きわめて早期のTSの診断が脳内の石灰化により可能となった。TS本態解明の一助として、脳内の石灰化に着目して、TSにおける各種メタルの定量を行った。

#### 材料および方法

- 1) TS 6名, コントロールとして抗けいれん剤服用児6名の血清中銅, 亜鉛を測定。

## II 研究概要

2) T S 13名, ウイルソン病 6名を含む同じ環境下に生活する他の神経筋疾患児および正常児 67名からの頭髪中の Cu, Zn, Mn, Cr, Ca, Mg を測定。

3) 剖検によるホルマリン固定された T S 組織, 大脳 2例, 腎 2例, 心臓 1例中の Cu, Zn, Ca, Fe, Mn, Mg を測定。

血清は前処置なく, 頭髪は中性洗剤, 1%EDTA, ついで蒸留水で洗浄, 乾燥後, 硝酸で湿式灰化を行った後, 組織は乾燥後プラズマリアクターで灰化, 10%硝酸に溶解後, 原子吸光分光光度計を用い, Mn, Cr は flameless 法を他は flame 法を使用して測定した。

### 結 果

血清中の銅, 亜鉛値ではコントロールと T S に差はみられず正常域であった (図 1)。頭髪中の Ca, Mg は T S で大半がコントロールの -1SD 前後の低値を示し, 頭髪中の Ca は低いといえた (図 2)。一方頭髪中の Cu, Zn, Mn, Cr はコントロールと全く差がなかった。周辺の正常と考えられる組織と比較した T S 病変部のメタル含量の割合では, Ca, ついで Mg が高いといえた (表 1)。

### 考察および結語

一般に脳の石灰化部にはカルシウムの他種々のメタルの増加が知られている。脳に石灰化をきたす TS における, 我々のいくつかの試料の分析結果からは, 全般的にコントロールとの差のみられるものとして Ca, Mg があげられる。Ca, Mg が T S 病変部に高く, 病変部とは考えられない頭髪中に低いという discrepancy から, T S における組織での Ca, Mg 分布に異常の存在することが推定できる。今回血清中の Ca, Mg は測定していないが, T S において一般に異常はみられていない。実験的 Mg 欠乏で低 Ca 血症がおり, 同時に骨の分解は低下し, 尿中ヒドロキシプロリン排泄が減少することは知られている。また Ca はコラーゲン分解酵素の activator でもある。我々は T S における尿中ヒドロキシプロリンの排泄増加を証明している。したがって T S において, Ca, Mg 代謝の活発な或は不安定な状態が存在し, 正常な組織では低く, 病変部では高くなり, 一方コラーゲン代謝が亢進し, 尿中ヒドロキシプロリンの増加する機構は考えうる。今後 T S 組織での Ca, Mg の動態の検討も必要とされる。

図 1

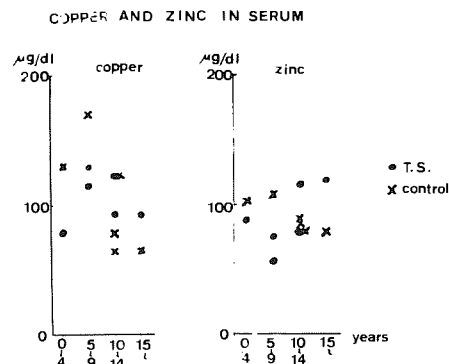


図 2

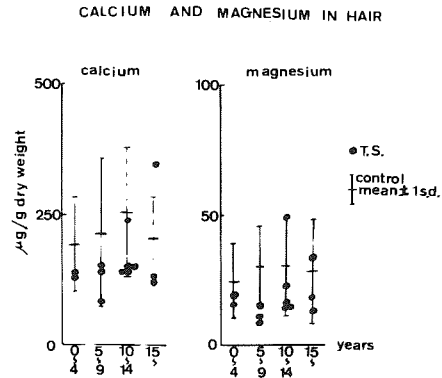


表 1 結節性硬化症の各種臓器中の金属含量

病変部濃度 (µg/dry weight) / 周辺の正常と考えられる組織の濃度 (µg/dry weight) × 100

	大 脳 (a)	大 脳 (b)	腎 臓	胎児腎臓	心 臓	平均% ± SD (臓器数)
Cu	68	100	77	102	82	86 ± 15 (5)
Zn	93	145	78	100	90	101 ± 26 (5)
Ca	87	134	113	160	106	120 ± 28 (5)
Fe	72	103	76	84	85	84 ± 12 (5)
Mn	97	161	121	93	68	108 ± 35 (5)
Mg	90	148	87	115	100	108 ± 25 (5)

文 献

- 1) Tanaka H, Arima M, Hasegawa C and Ohno K. : Biochemical studies on collagen and inorganic substances in tuberous sclerosis. Brain and Develop., 1 : A74, 1979.

## 結節性硬化症皮膚線維芽細胞における染色性の変化

田中晴美, 有馬正高

結節性硬化症 (TS) の病変部に組織学的に証明されるコラーゲンの増殖に関し、我々は病変組織および尿中のハイドロキシプロリンの増加を証明し、現在コラーゲン合成の亢進を推定している。その1つの手段としてTSの培養皮膚線維芽細胞を用いて、プロリンの要求性を検討中である。今回低プロリン培地においてTS線維芽細胞にコントロールと異なる染色性を見つけた。

### 方法

TS 4名 (14才男, 23才男, 24才女, 10才男) の顔面の adenoma sebaceum, 3検体および adenoma 周辺の皮膚 1検体, 軀幹の fibrosis (shagreen patch) 2検体および正常人 4名 (29才男, 15才女, 20才女, 30才男), 病的対照 3名 (Niemann-Pick病, Sanfilippo症候群, kinky-hair症候群) の皮膚を McCoy's 5a (M) 培養液中で培養し、適時プロリン未含有の Dulbecco 培養液 (D) にかえ、牛胎仔血清濃度は 15% とした。培養皮膚線維芽細胞は各代で confluence に達する前にりん酸 buffer (-Ca, Mg) で洗浄後直ちに buffered neutral formalin 液で固定した。その後、それぞれのフラスコを、コラーゲン染色のため Gomori's one step trichrome 法, ムコ物質のため PAS-alcian blue 法, pH 2.5 と pH 1.0 で、更に fat のため Sudan black B 法のいずれかで染色し、TS とコントロール細胞の染色性および細胞の状態を観察した。

### 結果

図に Gomori 法での結果を示した。これではコラーゲンは green に染り、培養液をのぞいた後の培養細胞のコラーゲン成分は染色性からみると TS とコントロールに大きな変化はなかった。一番著明な変化はプロリン無添加 D で長期に培養すると、TS 細胞はコントロールに比し褐色の染色性を示す点であった。この図のそれぞれのカラムの 3 種類の色のぬり分けは、最初は視野全体の褐色の染色性、つぎは小さな細胞、即ち普通の線維芽細胞が褐色に変化している割合、さいごは大きな細胞の出現の割合で、濃淡の濃い程、これらの増加を示す。この所見を要約すると、1) 全体および線維芽細胞の褐色性はほぼ比例し、同じ継代では M より D で強く、どちらかといえばプロリン未含有の代をへると強くなり、TSの方がコントロールより明らかに強い。2) まっ黒な線維芽細胞が TS の fibrosis の株で著明にみられる。7~9代の TS fibrosis 7910 と 7905 のコントロール細胞で今回の規準によると同じような状況を示しているが、その程度は、この条件はみたすものの、7905 ではきわめて軽度であった。3) 継代数と関係なく TS で大きな細胞の出現が目立った。この大細胞はコントロールでも存在しないわけではないが TS 細胞には多く、常に存在した。またこの大細胞では D と M の差が、褐色性の変化よ

りは少なかった。更に他の3染色法の結果では、TSにおいて、ともに染色性は淡いもののDにおける褐色物質はみられ、また染色法に関係なく大細胞は同じ割合に多くみられた。

考察および結語

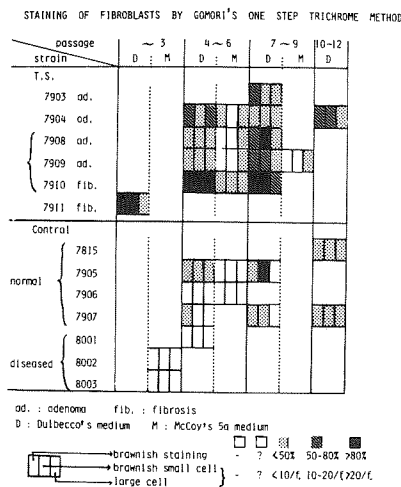
TSのメカニズムとして体内のコラーゲン代謝促進を推定する場合、コラーゲンは経口的にとりこまれたプロリンに由来するヒドロキシプロリンを特徴的な構成成分の1つとしているため、プロリン投与の影響が問題となる。我々は培養皮膚線維芽細胞において培養液中にプロリンを加えることにより、正常細胞では発育抑制の観察される濃度でもTS細胞にはその現象のみられないことを認めている。たしかにTS病変部でコラーゲンの増殖が存在し、ハイプロが増加するためには必然的にプロリンの要求性が推定される。今回の培養液中のプロリンが欠乏するほどTS細胞で褐色の染色性が増加し、正常から変異する所見はプロリン要求性の1つの証明となるであろう。

adenoma細胞とfibrosisとでおそらく量的である差のみられるこの褐色物質は現在検討中である。またTS株に常にみられる大型細胞がTS腫瘍部に存在するgiant cell様細胞と起源を同じくするものか、単に発育が悪くなった結果かは今後に残された問題である。

文献

1) Tanaka H and Arima M : Tuberos sclerosi s : Hydroxyproline content in urine and tissues. Brain and Develop., 3 : 81-85, 1981.

図



ラット胎児性アルコール症候群における2',3'-cyclic nucleotide 3'-phosphohydrolaseの発達

鈴木伸幸, 田中晴美, 有馬正高

胎児性アルコール症候群(FAS)は近年精薄の大きな原因として注目されてきている。我々は脳の

## II 研究概要

生化学的発達の面からその遅れ、回復の有無などを追求してきた。前回我々はラットモデルを作成し、胎生期および出生後の大脳、肝のRNA、DNA、蛋白量について報告した。今回は前回と同様のモデルを作成し、中枢神経系各部位の2',3'-cyclic nucleotide 3'-phosphohydrolase (CNPase)を測定することにより胎生期に投与されたエタノールが出生後の脳の発達、特にミエリン形成にどのように影響を与えるかを検討した。

### 方 法

150g前後の雌Wistar rat 98匹をコントロール群(C群)、アルコール群(A群)に分け、前回と同様の方法で飼育した。出産後仔は生後5日目より5日毎に60日目まで実験に使用した。仔の脳を大脳灰白質、白質、小脳、脳幹、嗅球に分離し、脊髄を加えて6部位とし、各々についてCNPase活性を測定した。CNPase活性測定はProhaskaらの方法<sup>①</sup>によった。

### 結 果 (表)

CNPase活性の出現時期は部位により差がみられるが、大脳灰白質を除いて5日目には正常です。小脳、脳幹、脊髄では25~35日目で活性の増加はみられなくなるが、大脳灰白質、白質、嗅球では60日目でもまだ活性の増加がみられる。A群ではC群に比し生後15日目までは低値を示す仔が多く、その傾向は特に白質、脳幹でみられた。A群のうち低値を示す仔は発育の悪い仔が多かった。生後15日目をすぎるとどの部位でも両群の間に差はみられなかった。

### 考 察

人間のFASにみられる精神運動発達遅延は運動面でのcatch upが一部みられるものの全体としては障害が残される。CNPaseはミエリンに局在しミエリン形成の時期とよく一致して活性が増加することから各種の脳発達障害モデルで測定され、学習能力試験ともよく一致した報告がえられている。ラットでは出生後早期がミエリン形成のcritical periodであり、その時期にCNPase活性の低下がみられた事はその後CNPaseはcatch upしてもミエリン形成には何らかの障害を残すことは十分考えられる。またラットに比し人間ではミエリン形成は胎生期より進み、そのためエタノールの影響をより長期にうけることから人間FASではミエリン形成により強い障害を残すものと思われた。

Activity of 2', 3'-cyclic nucleotide 3'-phosphohydrolase in central nervous system of rat fetal alcohol syndrome during development.

C (control group) : mean (cases) U/mg protein

A (alcohol group) :  $\frac{\text{mean of A}}{\text{mean of C}} \times 100$  (cases)

\*  $p < 0.05$       \*\*\*  $p < 0.01$

日	5	10	15	20	25	30	35	40	50	60
大脳灰白質 C	0.07(5)	0.15(5)	0.37(6)	0.85(3)	1.22(6)	1.45(4)	1.51(8)	1.88(7)	2.24(7)	2.76(6)
A	86(6)	33(3)*	76(4)	87(1)	103(4)	102(2)	125(4)	91(2)	—	106(1)
大脳白質 C	0.20(5)	0.36(5)	1.35(6)	2.41(3)	3.47(6)	4.30(4)	4.16(8)	4.40(7)	5.73(7)	4.83(6)
A	40(6)***	53(3)	62(4)*	111(1)	95(4)	91(2)	102(4)	96(2)	—	94(1)
小脳 C	0.26(5)	0.70(5)	1.43(6)	2.09(3)	2.83(6)	2.78(4)	3.00(8)	3.14(7)	3.07(7)	3.12(6)
A	54(6)	81(3)	96(4)	100(1)	105(4)	99(2)	102(4)	87(2)	—	100(1)
脳幹 C	0.56(4)	1.67(5)	3.66(6)	4.36(3)	5.79(6)	6.24(4)	6.23(8)	5.78(7)	6.35(6)	5.94(6)
A	55(6)*	66(3)	78(4)	106(1)	105(4)	88(2)	94(4)	96(2)	—	93(1)
嗅球 C	0.14(5)	0.36(5)	0.58(6)	1.12(3)	1.50(6)	1.78(4)	1.72(8)	1.80(7)	2.04(7)	2.31(5)
A	57(3)	22(3)	69(4)	86(1)	105(4)	88(2)	108(4)	113(2)	—	60(1)
脊髄 C	1.39(4)	3.12(5)	4.59(6)	5.47(3)	5.30(6)	5.89(4)	6.58(8)	5.83(7)	6.53(7)	6.23(5)
A	54(6)***	85(3)	92(4)	100(1)	111(4)	97(2)	83(4)	102(2)	—	99(1)

## 文 献

- ① Prohaska, J. R., Clark, D. A. and Wells, W. W. : Anal. Biochem., 56 : 275 - 282, 1973

## サイクロトロン核医学のエネルギー代謝 研究への応用について

### — $^{13}\text{NH}_3$ , $^{11}\text{CO}_2$ および $^{11}\text{C}$ -glucose のラット脳 オートラジオグラフィーの手技と応用 —

桜川宣男, 河野義恭, 野口悦子, 有馬正高, 里吉栄二郎, 飯尾正明

サイクロトロンより製造される超短半減期放射性同位元素を用いて, 生体内構成成分特にエネルギー代謝に関与する標式化合物 ( $^{13}\text{NH}_3$ ,  $^{11}\text{CO}_2$ ,  $^{11}\text{C}$ -glucose) の製造が可能となった。これらの化合物の生体内動態研究の目的で, 従来報告をみない positron autoradiography の手技を開発し,

## II 研究概要

応用性を検討した。

### 方法

超短半減期RI製造法と標式化合物の生産： $^{11}\text{C}$ （半減期20分）は、窒素ガスターゲットによりサイクロトロン内で $^{14}\text{N}$ （ $p, \alpha$ ） $^{11}\text{C}$ の核反応にて製造される。さらに $\text{CuO}$ を触媒として、 $800^\circ\text{C}$ にて $^{11}\text{CO}_2$ 、 $\text{Zn}$ を触媒として、 $400^\circ\text{C}$ にて $^{11}\text{CO}$ が生産される。 $^{11}\text{C}$ -glucoseは不断草を用いた光合成反応により $^{11}\text{CO}_2$ から生産される。 $^{13}\text{NH}_3$ は水ターゲットを用い、 $^{16}\text{O}$ （ $p, \alpha$ ） $^{13}\text{N}$ の核反応を用いて、proton bombarded waterが作られる。次に $\text{TiCl}_3$ と $\text{NaOH}$ を触媒として、microwave heatingを100秒行くと総 $^{13}\text{N}$ の70%が $^{13}\text{NH}_3$ （2ml  $\text{H}_2\text{O}$ 中）に置換される。

### 実験動物および投与方法：

Wistar rat（150-200g）を使用し、 $^{13}\text{NH}_3$ （水溶液）および $^{11}\text{C}$ -glucose:fructose混合液を覚醒下尾静脈より投与。 $^{11}\text{CO}_2$ はガラス容器内にラットを入れ、 $^{11}\text{CO}_2$ ガスを封入する。 $^{13}\text{NH}_3$ の投与量は5~10mCi、 $^{11}\text{C}$ -glucose:fructose混合液は3~5mCiであるが $^{11}\text{CO}_2$ のRI投与量は正確には測定できない。

### 脳オートラジオグラフィーの作成法：

$^{13}\text{NH}_3$ 注射後、30秒、1分、5分、10分で断頭し、頭部を急速にドライアイス-アセトンにて凍結する。凍結脳を迅速に摘出し、ゲルスライサー（マイクロトームGTS, YEDA）上に固着する（カルボキシメチルセルロースNa塩使用）。1.0mm厚の前額断連続切片を作成し、各切片は凍結したまま支持紙の上にならべ、上からサランラップで包む。標本はフジX線フィルム上に接着し、カセットに内蔵後、冷凍庫内に30分間放置する。X線フィルム自動現像機にて現像し、autoradiographyを作成する。

$^{11}\text{C}$ -glucose:fructose混合液を尾静脈より注射後、1分、5分、10分、15分後に断頭し、同上の手法にてautoradiographyを作成する。

$^{11}\text{CO}_2$ は、ラットに15秒、1分、5分と吸入させてから、断頭した。

### 結果

超短半減期RIは $\beta^+$ 崩壊するためポジトロン画像が得られる。従来の $r$ 線によるautoradiographyと異なり、操作の迅速性、連続切片の厚さ、標準線源の作成法などの検討が必要となる。既報<sup>1)</sup>のごとく検討を行った結果、ドライアイス-アセトンの急速凍結法と1.0mm厚の連続切片作成法を用いているが、なお改良法を検討中である。 $^{13}\text{NH}_3$ の標準線源作成のために、 $^{13}\text{NH}_3$ にリン酸（2滴）を加えた標準線源を用いた、サクラマイクロフオトメーターを用いてcount profileを作成し、Kontron-Mop-Systemで面積計算を行った結果直線性を示し、定量化が行える事が判った。 $^{11}\text{C}$ -glucose および $^{11}\text{CO}_2$ については検討中である。 $^{13}\text{NH}_3$ のautoradiographyでは、RI uptakeが大脳灰白質、視



床、小脳、脳幹に高く、白質に低い傾向にある。<sup>(図, a)</sup> 経時的に観察すると大脳灰白質に次第に RI uptake が高くなる傾向が観察された。又、脳室系に一致した部位に、 $^{13}\text{NH}_3$  投与早期において RI が集積する事が明瞭に観察され、その経時的減衰率は血中 RI count の減衰より遅い事が判った。<sup>(図 a, c)</sup> さらに興味深い事は、inferior colliculus において、RI uptake が亢進している事である。

従来 $^{13}\text{NH}_3$ は比較脳血液灌流量の指標として考えられてきたが、Cooperらの報告によると $^{13}\text{NH}_3$ の解毒機構が small pool (astroglia内)で数秒内に行われ、glutamineとなってから large pool (neuronal structure) に運ばれる事が判った。我々の autoradiography の観察はこれと一致すると考えられる。しかし、脳室系における glutamine-glutamate compartmentation の存在又は glutamine の influx rate, さらには inferior colliculus における $^{13}\text{NH}_3$ 代謝については全く報告がない。我々の未発表データでは glutamate dehydrogenase が choroid plexus に存在する事から $^{13}\text{NH}_3$ の血液-髄液関門の存在も考慮する必要があると考える。

$^{11}\text{CO}_2$ 代謝：大脳白質および視床下部に RI uptake が高く、皮質および視床は低い傾向にある。 $^{13}\text{NH}_3$  autoradiography と異なり不規則な分布を示す。中枢・末梢神経系における $\text{CO}_2$  fixation は、Naruse et alにより研究が進められてきた。即ち $^{14}\text{C}$ -bicarbonateのマウス腹腔内投与と実験により、malate, aspartate, citrate, glutamine および glutamate において $^{14}\text{CO}_2$ が同様に TCA cycle にとり込まれた可能性が大である。現在有機酸分析を行ってその証明を進めている。Carbonic anhydrase の局在が astroglia にあり、我々の autoradiography では $^{11}\text{CO}_2$ の uptake が白質に多い事は興味深い所見である。

$^{11}\text{C}$ -glucose代謝：現在 $^{11}\text{C}$ -glucose:fructose 混合液を注射しているが、fructose の血液-脳関門の通過性が $1/18$ と低いため、glucoseの autoradiography と考えてよい。原則として大脳灰白質等に多く、白質に低い RI uptake が観察されている。glucose は脳内で大部分 $\text{CO}_2$ と水になり、一部乳酸として血中に放出される。脳に残った $^{11}\text{C}$ は、脳内の glucose, グリコーゲン, glutamine, glutamateに取り込まれる。 $^{11}\text{C}$ -glucoseの autoradiography の判読にあたり、その代謝回転および生成物の代謝を考察しなければならないため、生化学的分析を平行して行いつつある。

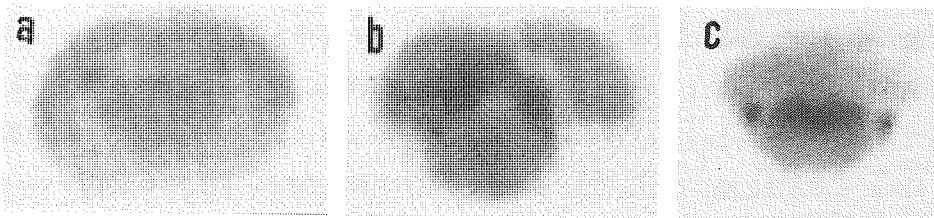


Fig. Positron macroautoradiography of  $^{13}\text{NH}_3$  a) 視床を通る前額断面。

b) 後頭葉・下四丘体部      c) 小脳と脳幹。

## II 研究概要

### 文 献

1. 桜川宣男, 河野義恭, 飯尾正明, 柄沢考, 有馬正高, 里吉栄二郎: サイクロトロン<sup>1</sup>の医学的应用: 超短半減期R Iの脳オートラジオグラフィーの手技と応用について, 医学のあゆみ投稿中
2. Sakuragawa, N., Kono, Y., Noguchi, E., Arima, M., Satoyoshi, E., and Iio, M.: Positron autoradiographic study of rat's brain with <sup>13</sup>N-labeled ammonia. J. Nucl. Med. in Press.

### 脱コレステロール剤AY9944のラット発達脳 および肝臓ライソゾーム酵素に対する効果

渡辺和行, 桜川宣男, 有馬正高

7-dehydrocholesterol reductaseの阻害剤であるAY9944をラット新生仔に投与すると, 中枢および末梢神経のミエリン形成不全, オリゴグリア細胞の変性などを誘発する。桜川は, AY9944投与により同時に各種臓器中のacid sphingomyelinase (SMase) 活法が顕著に低下することを見出した。<sup>1)</sup>

この系は, 発達脳に対する障害の部位, 時期と脳発達との関連を知る上で, またヒトの先天的SMase欠損症であるNiemann-Pick病の実験モデルとして有用であると思われる。この論文では, AY9944によるSMase活性低下の特異性を中心に調べた結果を示す。

#### 対象および方法

1) AY9944処理ラットの作成: Wistarラット-腹仔を2群に分け, 処理群には生理食塩水に溶解したAY9944を, 対象群には生理食塩水のみを一日一回腹腔内投与した。

2) 酵素活性測定: 組織からの酵素溶液の調製はPentchevらの方法に従って行なった。SMase活性の測定は, [<sup>14</sup>C-choline] sphingomyelineを基質とし, Pentchevらの方法に従って行なった。acid phosphodiesterase活性は, bis-p-nitrophenyl-phosphateを基質とし, Callahanらの方法に準じて行なった。他のライソゾーム酵素活性は, 対応する4MU-phosphate, または4MU-glycosideを基質とし常法に従って測定した。

3) 細胞分画: AY9944処理(50mg/kg/day, 生後2-9日処理)ラットおよび対照ラット肝臓を5mM Tris-HCl (pH7.4) - 0.25M sucrose - 2mMEDTAでホモジナイズし, 10%ホモジネー

トを得た。ナイロンメッシュ（200メッシュ）で濾過後，段階的遠心法により核（800×g，5min），ミトコンドリア（9000×g，10min），ライゾゾーム（20,000×g，10min），マイクロゾーム（10,000×g，60min），細胞上清画分に分離した。

結果

図1に薬物効果の年齢依存性を示した。AY9944（50mg/kg/day）投与により，脳および肝臓のSMase 活性は顕著な低下を示すのに対し，他の5種のライゾゾーム酵素活性の変化率は軽度であり，AY9944 効果が調べた範囲内で高い選択性を持つことを示している。SMase 活性減少の年齢依存性をみると，肝臓では，薬物の投与期が後期になるに従って軽度となる傾向が見られた。この傾向は，脳で特に顕著であった。すなわち生後18日目からの

薬物処理では，SMase 活性の減少が観察されなくなった。また図中の点線は，一度低下したSMase活性が薬物投与の中止により可逆的に正常レベルまで回復する事を示している。

図2にAY9944（30mg/kg/day）の長期投与による効果を調べた結果を示した。肝臓では生後10日目にSMase 活性の低下は，すでに最大値を示しており，その後もほぼ同レベルを保った。一方，脳においては，一度低下した酵素活性が薬物投与を継続しているにもかかわらず生後26日目に正常レベルまで回復した。

脳におけるSMase 挙動は血液脳関門のmaturationにより薬物の脳内への到達度が変化した結果と考え得る。

種々のアミン類は，ライゾゾーム酵素のレセプターに作用し，ライゾゾーム酵素の輸送過程を阻害することが知られている。AY9944がin vivoでSMaseの細胞内分布に与える影響を調べた（図3）。細胞分画によって得られた核（N），ミトコンドリア（M），

Fig 1.

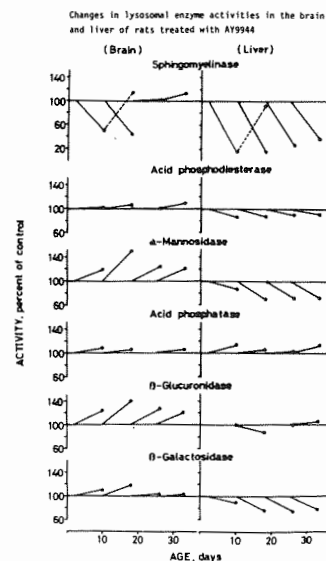
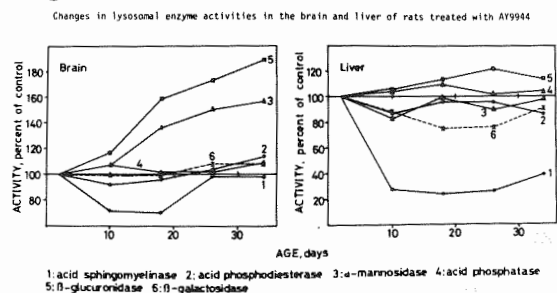


Fig 2.

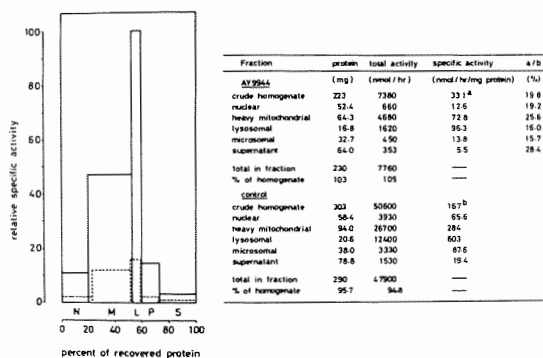


1:acid sphingomyelinase 2:acid phosphodiesterase 3:α-mannosidase 4:acid phosphatase 5:β-glucuronidase 6:β-galactosidase

## II 研究概要

ライソゾーム (L), ミクロゾーム (P), 上清画分 (S) いずれの画分においても SMase 活性は顕著活性低下を示し, 減少率はすべての画分で約 16~29% とほぼ一定であった。この結果は, AY 9944 が *in vivo* で SMase の細胞内分布に関し, 大きな影響を与えないことを示唆している。

Fig 3 Subcellular distribution of sphingomyelinase in the liver of rats treated with AY9944 and of control



## 結語

AY 9944 による SMase 活性の減少は, 現在酵素分子生合成の阻害によると考えられている。

SMase 活性の減少は調べた範囲内で選択的であり, isozyme 分布, 細胞内分布には異常な所見はなかった。これらの結果は, このラットが Niemann-Pick 病の疾患モデルとして治療実験などに有用であることを示唆している。

## 文献

- 1) Sakuragawa, N., Sakuragawa, M., Kuwabara, T., Pentchev, P. G., Barranger, J. A., & Brady, R. O.; Niemann-Pick Disease Experimental Model: Sphingomyelinase Reduction Induced by AY-9944, *Science*, 196: 317, 1977.

## 結節性硬化症の皮膚病変部における コラーゲンの免疫組織学的、生化学的分析

許斐博史, 有馬正高, 田中晴美

結節性硬化症 (以下 TS と略) の腫瘍部には脳を除きヒドロキシプロリン含有の増加が認められ, 組織学的にも膠原線維の増加が認められている。現在コラーゲンは 5 種類以上の分子種 (型) が存在することが明らかにされており発生, 分化, 炎症, 創傷治癒, 線維症において型変換が起こり, それらの病態と密接に関係することが知られてきた。今回われわれは TS の腫瘍部におけるコラーゲンの増加がどのような型であるのかを知る目的で皮膚病変部におけるコラーゲンについて抗コラーゲン抗体を用い

た間接蛍光抗体法と生化学的方法を用いて検索した。

### 材料と方法

対象としてはTS患者の2例(10~20歳)の顔面 angiofibroma, 1例(24歳)の腹部 shagreen patch を切除後直ちに凍結保存したものをを用いた。対象は剖検時に得られた正常腹部皮膚を用いた。型特異的抗コラーゲン抗体はウシ胎児皮膚より得た精製I型およびIII型コラーゲンをウサギに免疫して抗血清を得、さらにアフィニティークロマトグラフィーにて精製した。抗体価の測定は間接赤血球凝集反応にて行い、抗コラーゲン抗体は他型コラーゲンとは交叉反応を示さないこと、また抗ウシI型およびIII型コラーゲン抗体は対応するヒトコラーゲンと強い交叉反応を示すことを認めた。<sup>2</sup> 間接蛍光抗体法はTS患者および対照の検体をクリオスタットにて6~8  $\mu\text{m}$  に薄切し、アセトンで約10分間固定したのち、一次抗体として抗I型およびIII型コラーゲン抗体を室温にて約1時間反応させ、そののち二次抗体としてFITC 標識抗ウサギIgGヤギIgGを反応させオリンパスBHF 蛍光顕微鏡にて観察した。生化学的分析としては各組織の一部を4 $^{\circ}\text{C}$ 、0.5 M酢酸中で7日間ペプシン処理によりコラーゲンを可溶化し、5% SDS-ポリアクリルアミドゲル電気泳動を行った。ゲルはCoomassie Brilliant Blue で染色し、デンストメーターにて570nmの波長での吸収を調べた。

### 結 果

TSの顔面 angiofibroma, 腹部 shagreen patch の両病変部ともに抗I型, III型コラーゲン抗体とよく反応し(図1~4), これらの皮膚病変部の結合織成分は少くともI型およびIII型コラーゲンより構成されていると考えられる。またI型, III型コラーゲンはともに腫瘍部全体に分布し, 周辺部は比較的細い線維が集まり, 中心部は太い線維束により構成されていると考えられる。またコラーゲンの型(I型, III型)による分布の著明な差は特に認められなかった。

ペプシンで可溶化されたコラーゲンをゲル電気泳動法で分析すると, angiofibroma, shagreen patch, 対照皮膚ともにI型コラーゲンが70~80%, III型コラーゲンが15~20%存在しほとんど差が認められず, I型およびIII型コラーゲンが主要な構成成分であることが認められ蛍光抗体法の結果と特に矛盾しなかった。またTSの angiofibromaの1例においてV型(A, B鎖)コラーゲンと思われる物質が約5~10%存在したがそれがTSの病態とどう関係しているのか不明である。

II 研究概要

図1 顔面の angiofibroma,  
抗I型コラーゲン抗体にて染色, ×100

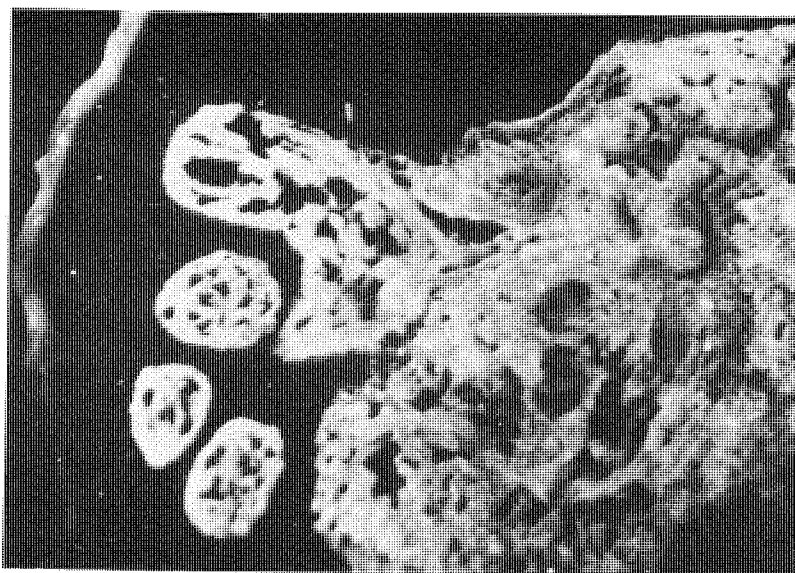


図2 顔面の angiofibroma,  
抗III型コラーゲン抗体にて染色, ×100



図3 腹部の shagreen patch  
抗I型コラーゲン抗体にて染色, ×100

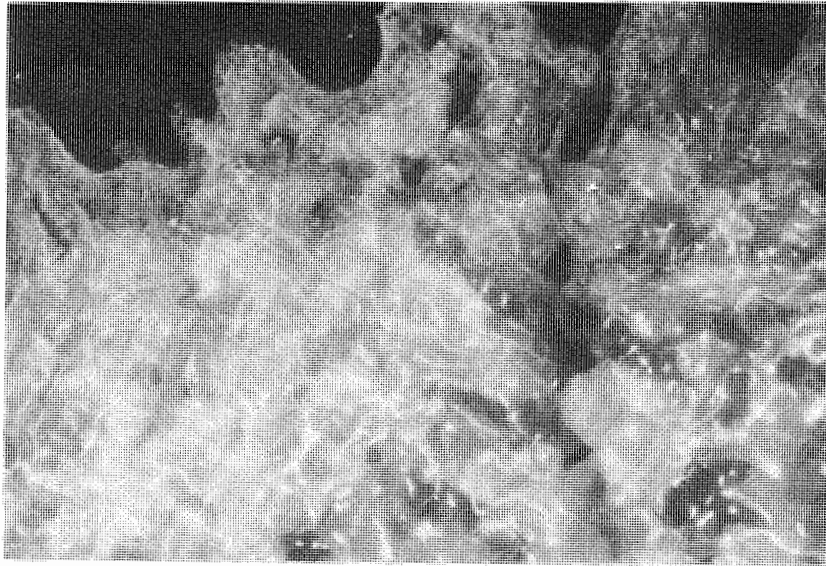
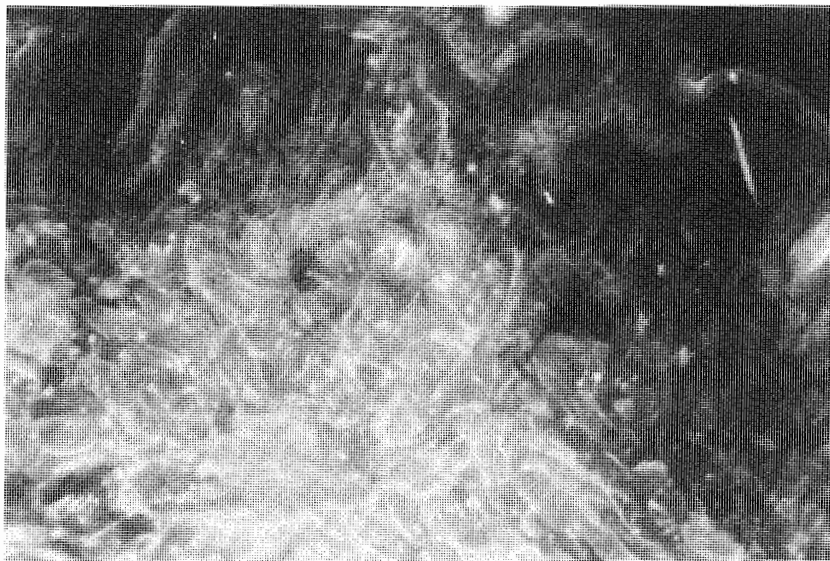


図4 腹部の shagreen patch  
抗III型コラーゲン抗体にて染色, ×100



## II 研究概要

### 文 献

- 1) Tanaka, H. & Arima, M. : Tuberos Sclerosis : Hydroxyproline content in urine and tissues. Brain Dev., 3 : 81, 1981
- 2) Konomi, H., Hori, H., Sano, J., Sunada, H., Hata, R., Fujiwara, S. & Nagai, Y. : Immunohistochemical localization of type I, II, III and IV collagens in the lung. Acta Pathol. Jpn., 31 : 601, 1981



## 4. 疾病研究第3部

### 1. 研究部一年のあゆみ

本研究部門は、精神分裂病、躁うつ病などの内因性精神病の病因を生化学的、薬理学的に研究することを目的としている。これらの疾患には神経伝達物質や関連酵素の異常が想定されるので、脳内におけるそれらの物質の動態をモデル動物や薬剤投与動物などで追求すると共に、多くの物質や酵素を感度よく測定する方法を開発する努力を続けている。これは精神症状の成り立ちを単一の物質のみの変動で説明し得る可能性は少ないという考えの上に立って行っているものである。本年度は昨年度の研究を進めると同時に、各地の精神科医の協力によって得られた分裂病死後脳7例についての生化学的分析に着手した。

本年度の主な研究を以下に要約する。

#### (1) 分裂病モデル動物の生化学的研究

メトアンフェタミン、コカインなどをラットに慢性投与すると、ドーパミンアゴニストに対する感受性の亢進した動物ができ、これは分裂病の再発モデルとしての意味をもっていると考えられる。ヒトの幻覚・妄想に相当するとされている動物の常同行動を指標として、ドーパミンアゴニストに対し感受性亢進の生ずる生化学的背景について研究している。メトアンフェタミン投与動物同様コカイン投与ラットでも中脳辺縁領域においてチロジン水酸化酵素の誘導が見出された。

#### (2) ストレスの生化学的研究

情動ストレスがさまざまな精神疾患発症のひきがねになることはよく知られている。ラットを長期間隔離飼育するという方法で、ストレスを負荷したのちに、脳内ドーパミンニューロンにおけるチロジン水酸化酵素の変動を検索したところ、前頭葉で酵素活性が増加することがわかった。

#### (3) 分裂病治療薬の薬理作用に関する研究

分裂病治療薬は一般に長期間にわたり投与されるので、反復投与した場合の薬理作用について研究することは重要である。そこで4種の分裂病治療薬をラットに2週間投与し、下垂体中のエンドルフィン類を測定したところ、下垂体の中間+神経葉においてメチオニン-およびロイシン-エンケファリンが著しく増加していることを見出した。

#### (4) 分裂病モデル動物に対する分裂病治療薬の影響

メトアンフェタミン投与動物に分裂病治療薬を与えると、脳におけるドーパミン代謝物の増加反応が強まることを見出した。このことから、メトアンフェタミンの反復投与によってシナプス前膜のチロジン水酸化酵素の活性増加ばかりでなく、シナプス前膜あるいは後膜においてドーパミン受容体数が減少

## II 研究概要

することが示唆される。

### (5) 睡眠・覚醒機構の生化学的研究

ラットについて4日間にわたりREM睡眠を遮断した後に、青斑核のチロジン水酸化酵素および縫線核のトリプトファン水酸化酵素を測定したところ、チロジン水酸化酵素が対照より高くなっていることが見出された。

### (6) 分裂病脳の生化学的研究

7例の分裂病脳と同数の対照脳について、ドーパミン神経終末の生化学的分析を行った。<sup>3</sup>H-スビペロンをリガンドとして帯状回、尾状核、被殻のドーパミン受容体の変化を調べたところ、対照との間に差を見出すことはできなかった。グルタミン酸脱炭酸酵素を尾状核、被殻、側坐核、淡蒼球の4部位について測定したが、変化はみられなかった。GABAは分裂病の被殻において、有意な増加を示した。ドーパミン量には差はみられなかったが、ホモバニリン酸は分裂病の被殻、尾状核において有意に高く、3,4-ディヒドロキシフェニル酢酸も尾状核において高かった。このようなドーパミン代謝の亢進に一致して、チロジン水酸化酵素が分裂病の被殻、尾状核において対照より有意に高かった。

検索した分裂病脳の中の1例において分析した全部位で、チロジン水酸化酵素活性が異常に高いことが見出された。本症例は遺伝歴が濃厚な緊張病であり、現在分裂病と診断されている患者の中に、ドーパミン代謝の亢進を示す遺伝性をもった一群が含まれる可能性が考えられる。

(部長 島蘭 安雄)

## 2. 研究業績

### A 論文

#### a. 原著

1) 中河原通夫, 仮屋哲彦, 渡辺明子, 石井一平, 島蘭安雄:

$\beta$ -フェニルエチルアミンのマウスの行動変化と脳内モノアミン代謝におよぼす影響.  
精神薬療基金研究年報, 11: 122, 1980.

2) 安藤晴延, 島蘭安雄, 豊田堯, 安藤克己:

精神分裂病患者の視覚認知機能における半球間差異.  
臨床精神医学, 9: 1033, 1980.

3) 島蘭安雄, 小島卓也, 渥美義賢:

精神症状の発現機構に関する研究——中枢性抗コリン剤(biperiden)投与による意識変容状態

の神経生理学的研究.

厚生省神経疾患研究委託費「精神障害の生物学的研究——生化学的及び生理学的研究——」昭和  
54年度研究報告書, 1980, p.124.

4) 島園安雄, 金野滋 :

抗精神病剤に対する耐性形成の脳内部位差について.

厚生省神経疾患研究委託費「精神障害の生物学的研究——生化学的及び生理学的研究——」昭和  
54年度研究報告書, 1980, p. 124.

5) 金野滋, 島園安雄 :

Methamphetamine 常同行動の逆耐性現象出現時のラット脳内 in vivo  $^3\text{H}$ -spiroperidol  
結合能の変化.

神経化学, 19: 378, 1980.

6) 融道男, 俣賀宣子, 高嶋瑞夫, 西川徹 :

中脳辺縁系 Dopamine ニューロンの薬理学的所見——Haloperidol による変化——.

精神医学, 22: 1145, 1980.

7) Toru, M., Watanabe, S., Shibuya, H., Semba, J., Mataga, N. and Shimazono, Y. :  
Twenty-four-hour rhythm of tryptophan-and tyrosine-hydroxylase in the  
rat brain.

Integrative Control Functions of the Brain, Vol. III, p.342, Kodansha/  
Elsevier, 1980.

8) 融道男, 西川徹, 高嶋瑞夫, 渡部修三 :

Methamphetamine による逆耐性現象の発現機序に関する生化学的研究.

厚生省神経疾患研究委託費「精神障害の生物学的研究——生化学的及び生理学的研究——」昭和  
54年度報告書, 1980, p. 58.

9) Watanabe, S., Toru, M., Ichiyama, A. and Kataoka, T. :

The activity of rat pineal and brain tyrosine hydroxylase during the daily  
cycle of light and darkness as determined by the modified  $^{14}\text{CO}_2$  assay  
method.

J. Neurochem., 36: 266, 1981.

## II 研究概要

10) 俣賀宣子, 西川徹, 仙波純一, 高嶋瑞夫, 融道男 :

電極式検出器付高速液体クロマトグラフィーによるラット脳内 DOPAC, HVA の微量定量法.  
医学のあゆみ, 116 : 216, 1981.

11) 西川徹, 高嶋瑞夫, 融道男 :

長期隔離ストレスに伴うラット脳内各部位および上頸神経節における monoamine 合成酵素の変動.  
神経化学, 19 : 366, 1980.

12) Toru, M., Mataga, N., Takashima, M. and Nishikawa, T. :

Enhancement of haloperidol-induced increase in rat striatal or mesolimbic 3, 4-dihydroxyphenylacetic acid and homovanillic acid by pretreatment with chronic methamphetamine.

Psychopharmacology, in press.

### b. 著 書

1) 新福尚武, 島園安雄 (編集) :

精神医学書 上巻, 金原出版, 1980.

2) 島園安雄

精神医学の基礎としての生物学的研究, 序説.

精神医学書 (新福尚武, 島園安雄編) 上巻 : 43, 1980.

3) 島園安雄, 中河原通夫 :

抗うつ薬, 抗不安薬の使い方

臨床薬理, 薬物療法学 (真下啓明, 伊藤隆太, 栗山欣弥編) : 368, 理工学社, 1980.

### c. 総 説

1) 石黒健夫, 島園安雄 :

睡眠の生理.

代謝, 17 : 651, 1980.

2) 融道男 :

生物時計の神経伝達機構.

臨床精神医学, 9 : 407, 1980.

3) 融道男, 仙波純一 :

睡眠・覚醒の神経機構——神経生化学的ならびに神経生理学的側面——  
精神医学, 22: 545, 1980.

4) 融道男 :

精神分裂病因——その生物学的基礎——  
Psychotopics, 9, 1980.

5) 融道男 :

医薬品による精神神経障害.  
最新医学, 35: 1978, 1980.

6) 融道男, 西川徹 :

精神分裂病因に関与する脳内dopamine 作動機構.  
生体の科学, 31: 504, 1980.

7) 島菌安雄 :

眼球運動の精神生理.  
長崎大神経情報研年報, 7: 85, 1980.

## d. 症例報告

1) 平沢秀人, 融道男, 遠藤政孝 :

重篤な消化管出血の関与が考えられる左右対称性の尾状核石灰化像を呈した1症例.  
臨床精神医学, 9: 605, 1980.

2) 融道男, 松田治, 巻口宏平 :

Diphenylhydantoin によって不随意運動を生じたlupus 腎炎の1例.  
精神経誌, 82: 727, 1980.

3) Toru. M., Matsuda, O., Makiguchi, K. and Sugano, K. :

Neuroleptic malignant syndrome-like state following a withdrawal of  
antiparkinsonian drugs.

J. Nerv. Ment. Dis., in press

## e. その他

1) 島菌安雄

## II 研究概要

DD-3480 (timiperone) の開発

薬理と治療 8. Suppl. 1 : 1, 1980.

2) 島園安雄 :

最近経験した二, 三の症例について,

富山県精神科医会講演会 抄録 : 1, 1980.

3) 島園安雄 :

内村先生とドイツ.

心と社会, No. 33 : 23, 1980.

4) Shimazono, Y. :

Obituary of Professor Yushi Uchimura

Folia Psychiat. Neurol. Jap. 34 : 1, 1980.

5) 島園安雄 :

脳波研究の過去と現在 (脳をデザインする 18).

医学界新聞, 1441号 : 4, 1981.

6) 島園安雄 (司会), 融道男, 井上令一, 木戸幸聖, 浅井昌弘, 箕研三 :

[座談会] 精神科領域におけるドグマチールの臨床的役割をさぐる.

診療新社, 1981.

7) 島園安雄 (司会), 秋元波留夫, 椿忠雄, 江部充 :

[座談会] わが国の神経系の臨床医学 — 精神・神経・筋系疾患の理解のために.

医学界新聞, 1440号 : 1, 1981.

8) 高橋康郎, 大熊輝雄, 菱川泰夫, 融道男, 松本淳治, 島園安雄 (司会) :

[座談会] 睡眠研究の現状と将来.

精神医学, 22 : 578, 1980.

9) Ando, H., Toyota, T., Ando, K. and Shimazono, Y. :

Hemispheric predominance for visual perception processing in chronic schizophrenics. (抄)

Folia Psychiat. Neurol. Jap., 34 : 194, 1980.

## B 学会発表

## a. 特別講演, シンポジウム

1) 島蘭安雄 :

睡眠のしくみを探る——眠られぬ人のために.

福井県精神衛生協会特別講演会, 6. 14, 1981.

2) 島蘭安雄 :

こころと医学.

第34回文部省幹部職員懇談会, 9. 24, 1980.

3) 島蘭安雄 :

最近経験した二, 三の臨床例について.

富山県精神科医会 学術講演会, 10. 9, 1980.

4) 融道男, 西川徹, 高嶋瑞夫 :

逆耐性現象の神経生化学的研究.

第10回精神薬理談話会年会シンポジウム, 7. 19, 1980.

## c. 一般学会

1) 一瀬邦弘, 渥美義賢, 小島卓也, 島蘭安雄 :

眼球運動自動解析装置を用いた stage 1-REM with tonic EMG の検討.

第10回日本脳波・筋電図学会, 名古屋, 11. 19-21, 1980.

2) 時沢哲也, 福沢等, 島蘭安雄 :

睡眠時の徐波における, いわゆる瘤波の位置づけ.

第10回日本脳波・筋電図学会, 名古屋, 11. 19-21, 1980.

3) 岩成秀夫, 小島卓也, 安藤晴延, 桑原寛, 島蘭安雄 :

慢性分裂病に多くみられる閉瞼時眼球運動パタン Square wave jerks の研究.

第10回日本脳波・筋電図学会, 名古屋, 11. 19-21, 1980.

4) 松浦雅人, 山本紘世, 福沢等, 島蘭安雄, 佐藤謙助, 赤木正光, 大島正光 :

各種脳波コンピュータ分析法の比較——シミュレート法, FFT法, AR法の特徴について——.

第10回日本脳波・筋電図学会, 名古屋, 11. 19-21, 1980.

## II 研究概要

5) 融道男, 松田治, 巻口宏平, 菅野圭樹 :

抗パーキンソン剤の中断によって悪性症状群類似の症状を呈したパーキンソン病の1例.  
第5回精神科学懇話会, 箕生, 8. 30, 1980.

6) 西川徹, 高嶋瑞夫, 融道男 :

長期隔離ストレスに伴うラット脳内各部位および上頸神経節における monoamine 合成酵素の変動.  
第23回日本神経化学会. 松山, 11. 14-15, 1980.

7) 融道男 :

分裂病の脳カテコラミン系——神経終末における生化学.  
第23回日本神経化学会. グループミーティング. 松山, 11. 14-15, 1980.

8) 融道男, 俣賀宣子, 高嶋瑞夫, 西川徹, 仙波純一, 渋谷治男 :

ドーパミン作動薬・拮抗薬による脳内ドーパミン作動機構の変動に関する生化学的研究.  
第12回精神神経系薬物治療研究報告会. 大阪, 12. 1, 1980.

9) 融道男, 西川徹, 仙波純一, 俣賀宣子, 高嶋瑞夫, 渋谷治男 :

分裂病死後脳 Dopamine 神経終末の生化学的分析.  
第4回神経科学学術集会. 京都, 1. 23-24, 1981.

## C 班 会 議

1) 島園安雄, 金野滋 :

メトアンフェタミン反復投与後のラット脳内 *in vivo*  $^3\text{H}$ -spiroperidol 結合能の変動.  
厚生省神経疾患研究委託費班会議. 東京, 1. 9, 1981.

2) 融道男, 渋谷治男, 西川徹, 仙波純一, 俣賀宣子, 高嶋瑞夫 :

精神分裂病の生化学的分析.  
厚生省神経疾患研究委託費班会議, 東京, 1. 9, 1981.

## D 研究会など

1) 島園安雄 :

睡眠とポリグラフ.  
岐阜大学医学部特別講義, 7. 3, 1980.



2) 島蘭安雄：

精神生理学から見た精神分裂病.

広島クロフェクトン研究会, 9. 27, 1980.

3) 島蘭安雄：

精神生理学から見た精神分裂病.

栃木県“臨床と薬理”研究会, 11. 29, 1980.

4) 融道男：

精神神経疾患と脳内ドーパミン作動機構.

慈恵会医科大学精神科研究会, 6. 30, 1980.

5) 融道男：

分裂病の生物学的基礎.

国立精神衛生研究所第21回医学課程講義, 10. 2, 1980.

6) 融道男：

精神分裂病の生物学的研究.

東京大学医学部総合講義, 12. 13, 1980.

7) 融道男：

精神分裂病因の生化学的研究.

療養所セミナー, 2. 24, 1981.

### 3. 主な研究報告

#### ドーパミンアゴニストによる逆耐性現象の生化学的研究

西川 徹 高嶋瑞夫 俣賀宣子 融 道男

ヒトや動物ではドーパミン (DA) アゴニストの連用によって、連用した薬物やその他の DA アゴニストに対する持続的な感受性増強 (逆耐性現象, 交叉逆耐性現象) が認められ、精神分裂病の症状発現機構との関連が注目されている。本研究では昨年につづいて逆耐性現象に伴う脳内 DA ニューロンの生化学的变化を調べた。ラットを用い、メトアンフェタミン (MAP) あるいは MAP とは若干作用機序

## II. 研究概要

の異なる DA アゴニストであるコカインを反復投与した後、逆耐性現象の生じている時点で脳内 DA ニューロン各部位における DA 濃度の変化 (MAP 投与群) およびチロシン水酸化酵素 (TH) の酵素学的性質の変化について検索した。

### 方 法

雄性 Wistar 系ラット (180g-250g) に MAP 塩酸塩注射液 (6mg/kg/day) を 14 日間, あるいはコカイン塩酸塩 (60mg/kg/day) 5 日間 + (30mg/kg/day) 9 日間, 計 14 日間を反復投与した。対照として同容量の生理的食塩水を用い, 1 日 1 回一定時刻 (午前 10 ~ 11 時) に腹腔内投与した。一回の投与では常同行動を生じない MAP 2mg/kg あるいはコカイン 20mg/kg を再投与した時に明らかな常同行動が認められた場合, 逆耐性が形成されていると判断した。DA あるいは TH を測定した時点では行動観察用ラットで逆耐性現象を確認した。

MAP 投与群は投与終了後 65 日目, コカイン投与群は投与終了後 15 日目に断頭し, 線条体, および側坐核をとり出した。MAP 投与群は半側の脳組織を用い電極式検出器付高速液体クロマトグラフィーによって DA 量を測定した。<sup>1)</sup> コカイン投与群は各部位によって 8 匹分をプールし, Watanabe らの方法<sup>2)</sup> に従って TH 活性を測定した。

### 結 果

(1) MAP 14 日間投与後 65 日目においては, 線条体の DA 濃度は対照群とほとんど変わらなかったが, 側坐核の DA 濃度は対照群の 150% ( $P < 0.05$ ) に増加していた。(図 1)

(2) コカイン 14 日間投与後 15 日目において基質の濃度を展開して TH 活性を測定したところ,  $V_{max}$  は側坐核で対照群の 110% に増加 ( $P < 0.05$ ) していたが線条体ではほとんど変化がみられなかった。 $K_m$  は両部位とも対照群との間に有意な差は認められなかった。(図 2)

### 考 察

昨年度のわれわれの研究で, ラットにおいて MAP による逆耐性現象が見られる時点では中脳辺縁系 DA ニューロンで TH 活性の持続的増大が生じていることが示唆された。このことから(1)の結果は, DA 合成酵素である TH 活性が側坐核で増大したため, 過剰の DA が産生された状態を反映していると考えることができる。

(2)の結果は MAP 以外の DA アゴニストによっても, 脳内 DA ニューロンに同様の生化学的変化が生ずることを示している。MAP とコカインの間には交叉逆耐性現象がみられることを考えあわせると, 中脳辺縁系 DA ニューロンでおこる TH 活性の増大が, DA アゴニストによる逆耐性現象の生化学的基盤のひとつとなっている可能性がある。

DOPAMINE CONCENTRATIONS (ng/mg protein) IN STRIATUM AND NUCLEUS ACCUMBENS OF RATS 65 DAYS AFTER 14 DAY-INJECTION OF METHAMPHETAMINE (5mg/kg/day)

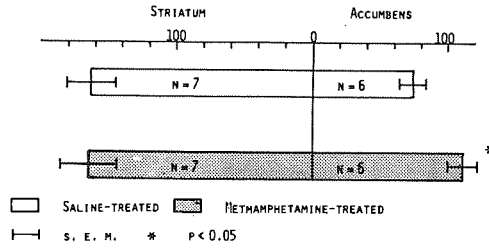


図1. MAP 14日間反復投与後65日目におけるラット脳内各部位のDA濃度

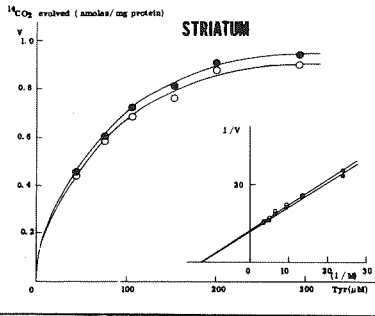
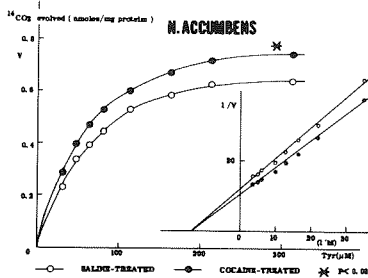


図2. コカイン14日間反復投与後15日目における脳内各部位のTH活性  
コカイン投与群と対照群の比較は、non-linear Gauss法でKmとVmaxおよびそれぞれの分散をもとめた後、Cochranの変法を用いてt検定を行った。



文献

- 1) 俣賀宣子, 西川徹, 仙波純一, 高嶋瑞夫, 融道男: 医学のあゆみ, 116: 216, 1981
- 2) Watanabe, S., Toru, M., Ichiyama, A., and Kataoka, T.: J. Neurochem, 36: 266, 1981

## ストレスによるラット脳内各部位および上頸神経節のモノアミン合成酵素の変動

融 道男 西川 徹 高嶋瑞夫

ラットを離乳直後より8週間にわたり1匹ずつ隔離して飼育することによりストレスを与えたのち、脳内各部位および上頸神経節において、チロジン水酸化酵素 (TH) およびトリプトファン水酸化酵素 (TPH) 活性を測定し、同期間群居させた対照群と比較した。

### 方 法

生後21日の雄性Wistar系ラットを22×19×24.5 cmのケージに1匹ずつ入れ、他の動物が見えないようにして8週間飼育した。対照群としては、同日より22×38×24.5 cmのケージに5匹ずつ入れて同期間群居させたラットを用いた。ラットは午前10-11時に断頭し、冷却下に脳をとり出し、直ちに凍結した。脳は凍結切片作製機で600 μm または450 μmの切片を作り、前頭葉皮質内側・外側部、青斑核、線条体、中脳辺縁領域、背側・中心縫線核を切り出した。上頸神経節 (SCG) は開頭時にとり出した。TH活性は渡部ら<sup>1)</sup>の方法を改変し、TPH活性は市山ら<sup>2)</sup>の方法によって測定した。

### 結 果

1. TH: 線条体、中脳辺縁領域、青斑核では隔離群と対照群の間に有意な差はみられなかった。前頭葉皮質内側部および外側部では隔離群で活性の有意な増大がみられ、それぞれ対照群の131% (P<0.05, 両側t-検定), 142% (P<0.05)を示した。前頭葉皮質の両部位で反応定数の解析を行ったところ、ともにみかけのV<sub>max</sub>が隔離群でそれぞれ対照群の147%, 152%に増大しており、それに対し、みかけのK<sub>m</sub>はほとんど変化していなかった (図1)。SCGの酵素活性も隔離群でV<sub>max</sub>が2倍に増加していた (図2)。SCGのTH活性の酵素学的性質を調べるために補酵素biopterin (BPH<sub>4</sub>)の量を展開したところ、BPH<sub>4</sub>に対するK<sub>m</sub>が2コあることが明らかとなった (図3)。

2. TPH: 背側および中心縫線核のTPH活性は、隔離群と対照群の間に有意な差はみられなかった。

### 考 察

前頭葉皮質内側部および外側部は中脳皮質系ドーパミン神経終末の存する部位であり、長期隔離ストレスによりこれらの部位でTHの活性増大が生じたことは、ストレスが精神疾患を誘発するという視点から興味もたれる。特に中脳皮質ドーパミン系は中脳辺縁系とともに精神分裂病症状の発現に関連深い部位と考えられているので、この事実は情動ストレスによる分裂病の再発を考える上で参考となるで

あろう。

SCGのTHに対し、天然の補酵素と考えられているBPH<sub>4</sub>に対するK<sub>m</sub>が2コ存在することは今まで報告されていなかった。筆者ら<sup>1)</sup>は先にラットの松果体で同様な性質を見出したが、この生理的な意義については今後の検討を必要とする。

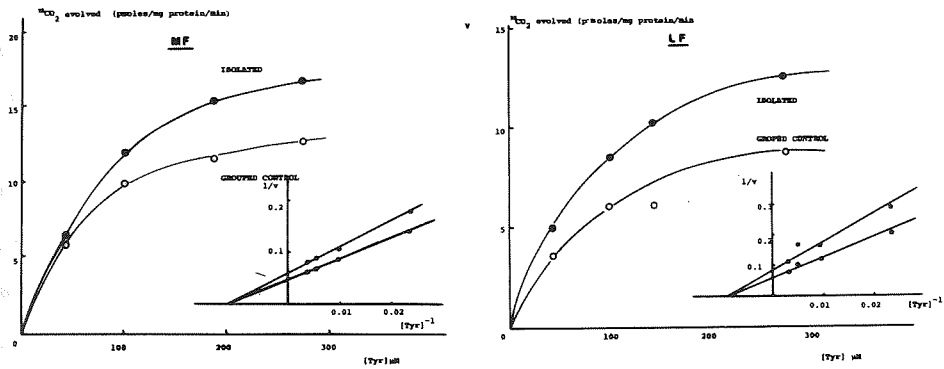


図1. 長期隔離ストレス後のラット前頭葉内側部 (MF) および外側部 (LF) におけるチロジン水酸化酵素の誘導

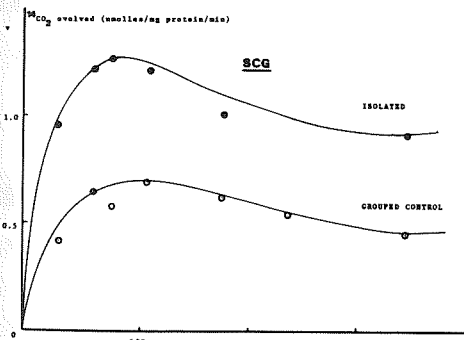


図2. 長期隔離ストレス後のラット上頸神経節におけるチロジン水酸化酵素活性の増加

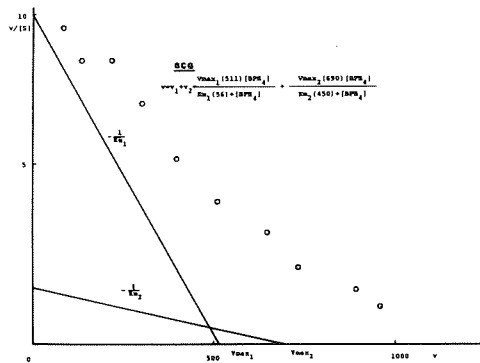


図3. ラット上頸神経節チロジン水酸化酵素活性のビオプテリリンに対する2コのK<sub>m</sub>の存在

文献

1) Watanabe, S., Toru, M., Ichiyama, A. and Kataoka, T.: J. Neurochem., 36 : 266, 1981

## II 研究概要

- 2) Ichiyama, A., Hasegawa, H., Tohyama, C., Dohmoto, C. and Kataoka, T.: Iron and Copper Proteins (Yasunobu, K.T., Mower, H.F. and Hayaishi, O., ed.), p. 103, Plenum, New York, 1976

### 抗分裂病剤のラット下垂体エンドルフィンへの影響

渋谷治男 融 道男

オピエートレセプターに結合する2種類の内在性オピオイドペプチド、メチオニンエンケファリン(M-E)とロイシンエンケファリン(L-E)が発見されて以来、これらは中枢・末梢神経系内で神経伝達物質あるいは neuromodulator として作用している可能性が示唆されている。エンドルフィン類の薬理学的作用、分布から精神疾患への関与が考慮され、分裂病治療にオピエートレセプター遮断薬である naloxone, naltrexone や  $\beta$ -エンドルフィン, des-tyrosine-r-endorphin, M-E アゴニストなどが試験的に用いられ、有効・無効の多数の報告がある。抗分裂病剤の分裂病への有効性は衆目の認めるところであるが、同時に肥満、便秘、女性乳房、月経不順、性欲減退などの内分泌機能への副作用をしばしば認める。今回抗分裂病剤をラットに投与し、下垂体エンドルフィン類の動態を検討した。

#### 方法および結果

Wistar 系雄ラットを断頭後、顕微鏡下で下垂体を前葉と中間部+神経葉(I+P)に分けた。組織は $2^N$ 酢酸中で15分間煮沸後、超音波粉碎、遠沈して上清を得てRIAにより $\beta$ -エンドルフィン、M-E, L-Eを測定した。

#### i) 急性投与実験

chlorpromazine (Cp) 10, 20 mg/kg, haloperidol (Hal) 1, 2 mg/kg, sulpiride (Sulp) 100, 200 mg/kg, oxypertine (Oxy) 20, 40 mg/kgを腹腔内投与後2時間の下垂体前葉中の $\beta$ -エンドルフィンはCp 20 mg/kg, Hal 2 mg/kgで有意に減少していた。しかしI+Pでは有意な変化がなかった。

#### ii) 慢性投与実験

a) 14日間にわたり生理食塩水(Sal), Cp 10 mg/kg/day, Hal 1 mg/kg/day, を腹腔内投与した。15日目にSal, Cp, Halを注射しSal-Sal, Sal-Cp, Cp-Cp, Sal-Hal, Hal-

Halの5群を作成し、最後の注射の2時間後に断頭した。その結果(表1. a, b)前葉中のM-EのみがCp, Halの慢性投与で対照の126%, 148%に増加, I+PのM-Eもそれぞれ154%, 170%に増加していた。

b) 生理食塩水, Sulp 100 mg/kg/day, Oxy 10 mg/kg/day を14日間腹腔内投与し, 15日目に最後の注射をしてSal-Sal, Sal-Sulp, Sulp-Sulp, Sal-Oxy, Oxy-Sal, Oxy-Oxyの7群を作成した。注射の2時間後に断頭した。その結果(図2. a. b) M-Eで最も大きな変化を認め, 特にI+PではSulp, Oxy慢性投与で対照の233%, 226%にも達した。L-EはM-Eに似た, しかしより小幅の変化を示した。

### 考 察

ラット脳線条体のM-Eについては reserpine, Hal, p-chlorophenylalanine の慢性投与実験の結果からドーパミンに抑制的に制御されていると考えられている<sup>(1)</sup>。また抗コリン剤が Hal 効果を阻害し, コリン剤の慢性投与がM-Eを増加させることからコリン作動性ニューロンが促進的に関与している。下垂体エンドルフィン類とりわけM-Eが Sulp, Hal, Cp の慢性投与で増加したのも下垂体ドーパミンレセプターのこれら薬剤による遮断が原因と推測される。抗分裂病剤による下垂体エンドルフィン類の変動の生理的意義については今後の検索が必要である。

a)

#### ANTERIOR LOBE

	β-ENDORPHIN		MET-ENKEPHALIN		LEU-ENKEPHALIN	
	p mol/mg prot	p mol/a part	p mol/mg prot	p mol/a part	p mol/mg prot	p mol/a part
SAL - SAL	97.9±5.1(7)	114.4±7.3	2.91±0.16	3.37±0.16	1.82±0.22	2.11±0.24
SAL - CP	90.3±6.6(6)	107.4±4.2	2.54±0.17	3.03±0.11	1.46±0.15	1.74±0.13
CP - CP	108.0±8.0(6)	107.9±7.1	3.67±0.23 <sup>*2</sup>	3.70±0.28	1.78±0.16	1.76±0.08
SAL - HAL	102.5±5.8(6)	111.7±6.0	3.98±0.19 <sup>*4</sup>	4.34±0.23 <sup>*4</sup>	1.58±0.12	1.75±0.19
HAL - HAL	97.4±6.3(6)	114.3±4.6	4.32±0.45 <sup>*3</sup>	5.19±0.75 <sup>*1</sup>	2.01±0.15	2.38±0.22

MAEN ± S.E.

II 研究概要

b)

I + P

	β-ENDORPHIN		MET-ENKEPHALIN		LEU-ENKEPHALIN	
	P MOL/MG PROT	P MOL/A PART	P MOL/MG PROT	P MOL/A PART	P MOL/MG PROT	P MOL/A PART
SAL - SAL	1155.2± 53.1(7)	238.3± 8.5	52.3± 5.7	10.79±1.09	22.5±1.5	4.66±0.27
SAL - CP	838.0±106.4(6) <sup>*2</sup>	163.7±21.3 <sup>*3</sup>	32.1±10.5	6.52±2.14	20.6±1.5	4.15±0.35
CP - CP	1326.4± 75.7(6)	279.7±19.0	80.7± 7.1 <sup>*3</sup>	17.36±2.32 <sup>*1</sup>	23.9±1.4	5.09±0.51
SAL - HAL	1088.9±107.3(6)	220.1±20.7	66.2± 7.2	13.49±1.69	23.2±1.6	4.67±0.25
HAL - HAL	1186.7±78.7(6)	262.0±19.2	93.0± 7.4 <sup>*4</sup>	20.55±1.83 <sup>*5</sup>	24.8±0.6	5.46±0.16 <sup>*1</sup>

MEAN ± S.E.

表1. Chlorpromazine (Cp) 10mg/kg/day, Haloperidol (Hal) 1mg/kg/day 腹腔内投与の下垂体β-エンドルフィン, Met-Enkephalin, Leu-Enkephalin への影響。a : 前葉, b : 中間部+神経葉 (I + P)

- t 検定 \* 1 P < 0.05 (Sal-Salと比較して)  
 \* 2 P < 0.02  
 \* 3 P < 0.01  
 \* 4 P < 0.005  
 \* 5 P < 0.001

a)

ANTERIOR LOBE OF PITUITARY

	β-ENDORPHIN		MET-ENKEPHALIN		LEU-ENKEPHALIN	
	P MOL/MG PROT	P MOL/A PART	P MOL/MG PROT	P MOL/A PART	P MOL/MG PROT	P MOL/A PART
SAL - SAL	102.1±3.0 (6)	131.3±2.4	2.45±0.17 (6)	3.14±0.13	0.81±0.15 (6)	1.05±0.21
SAL - SULP	88.6±3.3 (6) <sup>*2</sup>	117.8±1.1 <sup>*5</sup>	2.76±0.27 (6)	3.65±0.26	0.89±0.15 (6)	1.17±0.17
SULP - SAL	89.2 ±2.8 (6) <sup>*2</sup>	122.6±3.9	2.95±0.22 (6)	4.06±0.33 <sup>*1</sup>	0.83±0.09 (6)	1.13±0.13
SULP - SULP	88.9±5.0 (6) <sup>*1</sup>	122.7±5.0	3.33±0.43 (6)	4.53±0.40 <sup>*3</sup>	1.07±0.07 (6)	1.48±0.12
SAL - OXY	85.1±1.5 (6) <sup>*3</sup>	115.0±3.8 <sup>*4</sup>	2.28±0.13 (6)	3.07±0.14	0.79±0.13 (6)	1.05±0.15
OXY - SAL	111.1±4.1 (6)	141.6±6.1	5.16±0.65 (6) <sup>*4</sup>	6.64±0.96 <sup>*4</sup>	1.20±0.07 (6) <sup>*1</sup>	1.53±0.08
OXY - OXY	109.3±5.1 (6)	125.1±4.6	4.44±0.36 (6) <sup>*5</sup>	5.10±0.36 <sup>*5</sup>	1.17±0.07 (6) <sup>*1</sup>	1.36±0.08

MEAN ± S.E. (N)



b)

I + P

	β-ENDORPHIN		MET-ENKEPHALIN		LEU-ENKEPHALIN	
	P MOL/MG PROT	P MOL/A PART	P MOL/MG PROT	P MOL/A PART	P MOL/MG PROT	P MOL/A PART
SAL -SAL	1157.7±114.8(6)	288.9±31.3	57.1± 3.7(6)	14.2±1.1	32.0±2.2(6)	7.9±0.6
SAL -SULP	1168.9± 64.8(6)	274.7±21.3	58.3± 4.1(6)	13.7±1.3	31.3±1.4(6)	7.4±0.5
SULP-SAL	1197.3±63.5(6)	337.3±20.6	133.2±11.3(6)* <sup>5</sup>	37.5±3.4* <sup>5</sup>	40.3±2.1(6)* <sup>2</sup>	11.4±0.7* <sup>4</sup>
SULP-SULP	1135.8±43.5(6)	335.6±12.3	120.1± 7.2(6)* <sup>5</sup>	35.7±2.5* <sup>5</sup>	39.4±2.2(6)* <sup>1</sup>	11.6±0.6* <sup>4</sup>
SAL -OXY	1291.1±67.7(6)	329.7±21.3	67.8± 4.5(6)	17.3±1.2	34.4±1.4(6)	8.8±0.4
OXY -SAL	1504.0±64.3(6)* <sup>1</sup>	409.4±26.1* <sup>2</sup>	128.8± 8.3(6)* <sup>5</sup>	34.7±1.8* <sup>5</sup>	41.1±1.9(6)* <sup>3</sup>	11.1±0.5* <sup>4</sup>
OXY -OXY	1339.5±48.7(6)	375.3±16.9* <sup>1</sup>	111.1±5.2(6)* <sup>5</sup>	31.3±2.2* <sup>5</sup>	39.5±1.5(6)* <sup>2</sup>	11.1±0.6* <sup>4</sup>

MEAN ± S.E. (N)

表2. Sulpiride (Sulp) 100mg/kg/day, Oxyperline (Oxy) 10mg/kg/day  
腹腔内投与の下垂体β-エンドルフィン, Met-Enkephalin, Leu-Enkephalin  
への影響。 a : 前葉, b : 中間部+神経葉 (I + P)

t 検定 \* 1 P < 0.05 (Sal-Sal に比較して)

\* 2 P < 0.02

\* 3 P < 0.01

\* 4 P < 0.005

\* 5 P < 0.001

## 文 献

- 1) Hong, J.S., Yang, H.-Y.T., Gillin, J.C., Costa, E.: Long-Term Effects of Neuroleptics (ed. by Cattabeni, F. et al) 223, Raven Press N.Y.1980.

## メトアンフェタミン反復処置ラットのハロペリドールに対する脳内ドーパミン代謝回転増加反応の変化

融 道男 俣賀宣子 高嶋瑞夫 西川 徹

メトアンフェタミン (MAP) 反復投与により生ずる逆耐性現象は精神分裂病の再発準備状態のモデルと考えられている。この研究では、MAP の反復投与後にハロペリドール (HAL) を投与した場合脳内のドーパミン神経終末の存する線条体と中脳辺縁領域におけるドーパミン代謝がどのように変化するかを調べた。

### 方 法

Wistar 系雄性ラット (断頭時体重 200-300g) に、MAP (6mg/kg/day) に引き続き、HAL (1mg/kg/day) を注射用アンプルを用いて腹腔内投与した。MAP の対照としては生理的食塩水を、HAL に対してはその溶剤を使用した。合計 58 匹のラットに午前 11 時から 12 時の間にさいごの HAL (1mg/kg) または溶剤を注射し、2 時間後に断頭した。凍結脳から切り出した厚さ 600  $\mu\text{m}$  の切片 4 枚から直径 2mm のパンチで線条体を取り出し、3 枚の切片から前交連と嗅索内側を結ぶ線で切り出したものを中脳辺縁領域とした。3, 4 ディヒドロキシフェニル酢酸 (DOPAC) およびホモバニリン酸 (HVA) は電極式検出器付高速液体クロマトグラフで測定した。<sup>1)</sup>

### 結 果 (Table 1)

#### 1. 線条体の変化

1 回量の HAL によって DOPAC と HVA 量は対照群のそれぞれ 318, 320% に増加した。2 週間の HAL 投与後に 1 週間の休業期間を与えた群では、DOPAC と HVA の増加率はそれぞれ 213, 198% となり、急性投与群に比し、有意に低下していた ( $P < 0.01$ ,  $P < 0.001$ , ANOVA)。

8 日間の MAP の前処理によって、HAL の 2 週間投与後の DOPAC と HVA の増加反応は有意に増強した。 ( $P < 0.01$  又は  $P < 0.001$ )。

#### 2. 中脳辺縁系

HAL 1 回投与により、DOPAC, HVA は対照の 147, 245% に増加した。2 週間後の HAL 連続投与によっても、HAL の再投与による DOPAC, HVA 量の増加率に耐性は生じなかった。

MAP の前処置を施した群は、HAL による DOPAC, HVA の反応に著明な増大がみられた ( $P < 0.001$ )。

## 考察

抗精神病剤の慢性投与後に、抗精神病剤によって生ずる線条体のドーパミン代謝の亢進に耐性が生ずることはよく知られている。これはドーパミン受容体の遮断剤の反復投与後に受容体数が増加するためと説明されている。今回の実験で、HALを反復投与する前に8日間にわたりMAPを前投与しておくこと、線条体においてHALによるドーパミン代謝亢進に耐性が生ずるのが予防されることが分った。

MAPの投与は、HALによる受容体の増加に拮抗するものと思われる。この拮抗がどのような生化学的機制によって起こるかについては今後の研究を要するが、MAPの反復投与はドーパミン受容体数を減少させるのではなからうか。このような受容体数の変化は主としてシナプス後膜で生ずるものと思われるが、最近の研究によるとシナプス前膜受容体の変化も考慮しなければならない。

中脳辺縁領域においてもMAPの前処置によってHALによるドーパミン代謝の亢進が強められたが、受容体数の減少と同時に、チロジン水酸化酵素活性の増加<sup>2)</sup>も関与していると考えられる。

Table 1. Effects of repeated methamphetamine pretreatment on rat striatal or mesolimbic DOPAC and HVA increase induced by a single or chronic haloperidol injection<sup>§</sup>

Injection Schedule (1)	Striatum		Mesolimbic Area	
	DOPAC	HVA	DOPAC	HVA
8d-SAL+SAL (SS)	16.9±1.18(5)	10.7±1.02(5)	17.2±1.17(5)	4.00±0.50(5) <sup>c</sup>
8d-MAP+SAL (MS)	14.6±1.05(4) <sup>a</sup>	11.3±0.81(4)	17.5±0.41(4)	5.40±0.27(4) <sup>c</sup>
8d-SAL+HAL (SH)	53.8±2.44(5) <sup>**</sup>	34.2±3.31(5) <sup>**</sup>	25.2±0.71(4) <sup>**</sup>	9.80±0.52(5) <sup>**</sup>
8d-MAP+HAL (MH)	45.9±3.29(5) <sup>***</sup>	37.2±1.78(5)	27.4±0.85(3)	14.8±1.21(4) <sup>c***</sup>

Injection Schedule (2)	Striatum		Mesolimbic Area	
	DOPAC	HVA	DOPAC	HVA
8d-SAL+2W-SAL+HAL (SSH)	45.2±2.54(5) <sup>c</sup>	34.3±1.93(5) <sup>c</sup>	26.2±1.81(5) <sup>c</sup>	10.1±0.83(5) <sup>c</sup>
8d-MAP+2W-SAL+HAL (MSH)	61.3±5.11(5)	40.3±3.90(5) <sup>c</sup>	42.7±2.01(5) <sup>c</sup>	16.5±1.52(5) <sup>c</sup>
8d-SAL+2W-HAL+HAL (SHH)	49.3±3.19(5) <sup>c</sup>	29.8±1.43(5) <sup>c</sup>	24.2±1.98(5) <sup>c</sup>	9.25±1.39(5) <sup>c</sup>
8d-MAP+2W-HAL+HAL (MHH)	70.5±4.40(5)	47.2±3.34(5) <sup>c</sup>	47.1±1.95(5) <sup>c</sup>	17.7±0.71(5) <sup>c</sup>

Injection Schedule (3)	Striatum		Mesolimbic Area	
	DOPAC	HVA	DOPAC	HVA
8d-SAL+2W-SAL+1W-R+HAL (SSRli)	48.7±2.25(5) <sup>b</sup>	35.2±1.08(5) <sup>c</sup>	25.3±1.76(5)	12.2±0.89(5)
8d-MAP+2W-SAL+1W-R+HAL (MSRH)	53.8±2.91(5) <sup>b</sup>	41.9±2.09(5) <sup>c</sup>	28.3±2.80(5)	14.6±1.46(5)
8d-SAL+2W-HAL+1W-R+HAL (SHRH)	36.0±1.74(5) <sup>a</sup>	21.2±0.45(5) <sup>**</sup>	30.2±2.00(5)	12.8±0.75(4)
8d-MAP+2W-HAL+1W-R+HAL (MHRH)	48.5±2.10(5) <sup>b*</sup>	34.8±0.75(5) <sup>c**</sup>	26.0±2.00(5)	11.1±1.14(5)

a: p<0.05, c: p<0.01, c: p<0.001, MAP-pretreated vs. SAL-pretreated group, compared using two-way analysis of variance.

\*: p<0.01, \*\*: p<0.001, HAL-treated vs. vehicle-treated group, compared using two-way analysis of variance.

<sup>§</sup>Data are expressed as mean±SEM (ng/mg protein) with experimental numbers in parentheses.

Rats are decapitated between 1:00 and 2:00 p.m., 2 h after the last injection of haloperidol (HAL, 1 mg/kg, i.p.) or vehicle (SAL).

## Abbreviations

Injection Schedule(1): 8d-MAP: Injection of methamphetamine (6mg/kg i.p.) for 8 days, 8d-SAL: Injection of saline(i.p.) for 8 days, HAL: Injection of HAL (1mg/kg i.p.) 2 h. prior to sacrifice, SAL: Injection of SAL (i.p.) 2 h. prior to sacrifice.

Injection Schedule(2): 2W-HAL: Injection of HAL (1mg/kg i.p.) for 2 weeks, 2W-SAL: Injection of vehicle for 2 weeks.

Injection Schedule(3): 1W-R: A drug-free period of 1 week.

文 献

- 1) 俣賀宣子, 西川徹, 仙波純一, 高嶋瑞夫, 融道男: 医学のあゆみ, 116:216, 1981
- 2) 西川徹, 渡部修三, 高嶋瑞夫, 融道男: 神経化学, 18:36, 1979

REM睡眠遮断後の脳内モノアミン代謝の変動

仙波純一 野田恭平 融道男 島園安雄

Jouvet の睡眠モノアミン仮説が提唱されて以来, REM睡眠の発現には, 青斑核を起始核とするノルアドレナリン (NA) の代謝が重要であると考えられて来た。一方REM睡眠を長期間遮断するといわゆる "REM rebound" が生ずることが知られており, この時の脳の生化学的変化を検索することは, REM睡眠の発現機序を知るための有効な手がかりとなる。

われわれは, 青斑核についてはNAの律速酵素であるチロジン水酸化酵素 (TH) とその調節をすることを考えられているアセチルコリンの合成酵素であるコリンアセチル転移酵素 (CAT) を測定した。またセロトニンの起始核である縫線核については, その律速酵素であるトリプトファン水酸化酵素 (TPH) と介在ニューロンとして存在することが知られている GABA の合成酵素であるグルタミン酸脱炭酸酵素 (GAD) を測定した。更に睡眠の誘発に関連ある部位として知られるN. preopticus medialis (POM) のNA量の測定も行った。

方 法

Wistar 系雄性ラット (体重 230~300 g) を 7 時~19 時明期のLD条件下で flower pot method<sup>1)</sup> によって 92 時間のREM遮断を行った。REM遮断群は 12 cmの植木鉢を用い, 周囲を水で満たした。また通常のケージで群居させて飼育した群も対照とした。さらに一部は, 同上の遮断後 1 ないし 2 時間, 通常のケージに戻してから断頭した。脳と副腎は cold box 内で直ちに取出し, -80 °Cで保存した。

青斑核・背側縫線核, POMは cryostat 中で作成した厚さ 600  $\mu$ mの脳切片から内径 1.5 mmの pipe で punch した。TPH, TH, CAT, GADの測定は各々, Ichiyama et al, Watanabe et al, Fonnum, Albers & Brady の方法を用い, NAは alumina batch 法によって electro-chemical detector 付きの高速液体クロマトグラフィーで測定した。

## 結 果

青斑核のTHは、REM遮断群が対照群に比して高く、特に1時間のREM rebound 中と考える群で著しかった(図)。しかし背側縫線核のTPHは、いずれの群間にも有意な変化は見られなかった。

青斑核のCATは対照群で高値を示したが、rebound 中のものでは示さなかった。背側縫線核のGADは、群居対照群および遮断直後断頭群が他に比べて低値を示した。

視索前核のNA量は変化がなかった。

副腎・体重比はいずれの群間にも差がなかった。

## 考 察

すでにREM遮断後にNAの代謝が亢進しているという報告はあるが<sup>2)</sup>、律速酵素段階でも活性が増加していることが確認された。また縫線核でのTPHには変化がなかったことからセロトニン系は少なくとも律速酵素の段階では重要な役割を果たしていないと推測される。

しかしながら flower pot method では non-specific な stress の影響も無視できず、副腎重量ではいずれの群間にも変化がなかったとはいえ、今後の検討を要すると考える。またCAT、GADに関しては、遮断群と対照群で一定の傾向を示さず、意味づけはむずかしいと考える。

TYROSINE HYDROXYLASE ACTIVITIES  
IN LOCUS CERULEUS AFTER REM-SLEEP DEPRIVATION

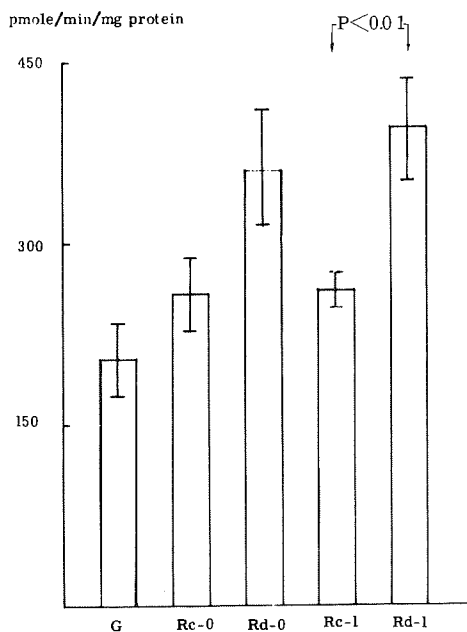


図. REM睡眠遮断後のラット青斑核におけるチロジン水酸化酵素の変動

G: 群居飼育対照群, Rc: 直径の大きな植木鉢の上においた対照群, Rd: 直径の小さい植木鉢の上でREM睡眠を遮断した実験群。  
-0は直ちに断頭, -1は1時間後に断頭。

## II 研究概要

### 文 献

- 1) Mendelson, W.B.: Pharmacol. Biochem. Behav., 2:553, 1974
- 2) Pujol, J-F.: Science, 159:112, 1968

## 精神分裂病死後脳大脳基底核におけるドーパミン代謝の亢進

融 道男 俣賀宣子 高嶋瑞夫 西川 徹

脳のドーパミン作用に拮抗する薬剤が精神分裂病症状に有効であることと、脳内のドーパミン機構を賦活するアンフェタミン類によって分裂病類似の症状が生ずることから、分裂病症状の発現機序に脳内ドーパミン作動機構の過剰活動が関与していると考えられている。1970年代の終わり頃から、分裂病死後脳の生化学的分析が世界各国で行われるようになったが、今までにドーパミンの過剰仮説を検証した報告はない。

### 方 法

6例の分裂病（破瓜型3例，緊張型1例，妄想型1例，遅発型1例）死後脳について，7例の非精神神経患者死後脳を対照として分析を行った。ドーパミン神経終末としては尾状核，被殻，側坐核をとり出し，ドーパミン（DA），3,4-ディヒドロキシフェニル酢酸（DOPAC），ホモバニリン酸（HVA）およびチロジン水酸化酵素（TH）活性を測定した。<sup>1)</sup>

### 結 果

DAは3部位とも対照との間に差はなかったが，1例（S3）の値が極端に低かった。

HVAは3部位とも分裂病の値の方が対照より高いものが多く，被殻および尾状核においてはその差は有意であった（Mann-WhitneyのU検定でそれぞれ $P < 0.001$ および $P < 0.02$ ）（図1）。

DOPACも被殻において分裂病群が有意に（ $P < 0.05$ ）高い値を示した。

DAに対するHVAの比， $HVA/DA$ は尾状核，被殻で分裂病群が有意に（ともに $P < 0.05$ ）高かった。DOPAC/DAも被殻で分裂病群が高かった（ $P < 0.05$ ）。

TH活性は，分裂病群の尾状核，被殻で有意に高かった（それぞれ $P < 0.02$ ， $P < 0.05$ ）。TH活性と $HVA/DA$ 比の間には分裂病群の尾状核（ $r = 0.92$ ， $P < 0.01$ ），被殻（ $r = 0.92$ ， $P < 0.05$ ），側坐核（ $r = 0.99$ ， $P < 0.01$ ）で有意な相関関係が認められた。

死亡時の年齢あるいは，死亡してから脳を凍結するまでの時間と，得られた生化学的データの間に有

意な相関は見出されなかった。

### 考 察

分析した6例の分裂病患者のうち、1例は今まで抗精神病剤を服用したことはなく、1例は死亡前7.5カ月にわたり、他の1例(S3)は3カ月にわたり抗精神病剤を服用していなかった。それ故、この測定で分裂病群に見出されたDA代謝の亢進は分裂病の疾患自体に関連した変化である可能性がある。分裂病の死後脳DA神経終末でDA代謝の亢進を示唆する所見が見出されたことは、分裂病症状に対する抗精神病剤の効果と一致する所見である。特に今まで分裂病とあまり関係がないと考えられてきた大脳基底核に変化が見出されたことは興味深く思われる。分裂病患者に時に観察される尖り口、ひそめ眉、しかめ顔などの表情の特徴や常同行動、舞踏病様運動などの異常行動、更に理由の分らない衝動的興奮などが大脳基底核のDAニューロンの過剰活動によるものと考えられることもできる。

分析した分裂病の1例(S3)において、各部位のTHが対照例の10倍前後に達する高活性を示した。対照例の活性値は、Nagatsuらの報告<sup>2)</sup>に匹敵しており、S3は極めて特異な例と判断される。本例のDA値は全部位において極めて低く、一方代謝産物は高値を示していることから、THの高活性はDA神経終末におけるDA代謝の異常な亢進と対応していると解することができる。本症例は濃厚な分裂病の遺伝歴がある緊張型分裂病で、衝動的興奮をもって発病し、進行的な病勢を示したが、DA神経終末におけるTH活性の増加と著明なDA代謝の亢進が、このような症例の生化学的基礎をなしている可能性がある。更にこのようなDA代謝の異常が遺伝的な因子に規定されて生じてくることも推定される。

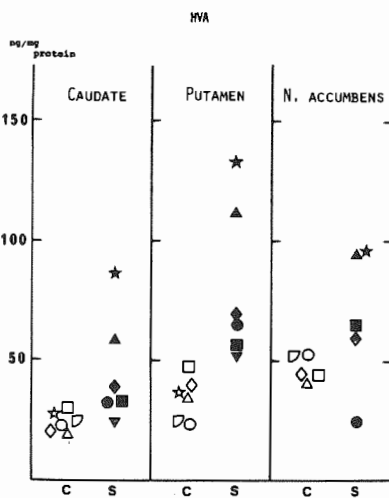


図1. 精神分裂病(S)および対照(C)脳内ホモバニリン酸量  
尾状核  $P < 0.02$ , 被殻  $P < 0.001$

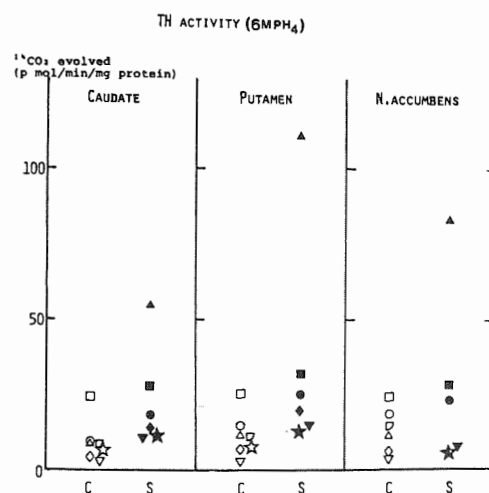


図2. 精神分裂病(S)および対照(C)脳内チロジン水酸化酵素活性  
尾状核  $P < 0.02$ , 被殻  $P < 0.05$

## II 研究概要

### 文 献

- 1) 融道男, 渋谷治男, 西川徹, 仙波純一, 俣賀宣子, 高嶋瑞夫: 精神経誌, 印刷中
- 2) Nagatsu, T., Oka, K. and Kato, T.: J. Chromat., 163; 247, 1978

## 精神分裂病死後脳のドーパミン受容体について

西川 徹 高嶋瑞夫 融 道男

分裂病治療薬がドーパミン (DA) 受容体遮断作用を共有することから, 精神分裂病の症状発現には脳内DA作動系の過剰活動が関与すると考えられている。本研究では分裂病死後脳におけるDA受容体機能を明らかにする目的で,  $^3\text{H}$ -spiperone を ligand, (+および-)butaclamol を displacer として, 脳内DAニューロンの神経終末が分布する各部位で binding assay を行った。

### 方 法

$^3\text{H}$ -spiperone binding は Seeman<sup>ら</sup><sup>1)</sup>の方法を一部変更して行った。最初の段階で, 原法では脳組織に10倍容のTEAN buffer (15mM Tris-HCl, 5mM EDTA, 1.1mM ascorbate, 1.25 $\mu\text{M}$  nialamide, pH 7.4)を加えてホモジナイズするところを3倍容の0.32M 蔗糖液を加えて保存しておいた脳組織に7倍容のTEAN bufferを追加してホモジナイズするように変更した。対照脳の前部帯状回および被殻を用いた予備実験で, Scatchard 解析により $^3\text{H}$ -spiperone 結合部位には親和性の異なる2種類があることが示唆された。従って assay に用いる $^3\text{H}$ -spiperone の濃度は主に高親和性結合部位の機能を反映すると考えられる0.1 nMと定めた。立体特異性結合は(+)あるいは(-)butaclamol 存在下の差を用いて算出した。

対照群と分裂病群の比較には, Mann-Whitney Utest を用いた。

### 結 果

尾状核・被殻ならびに前部帯状回の3部位について測定したが, 分裂病群と対照群との間に有意な差は認められなかった(図)。

それぞれの部位で年齢あるいは死後室温に放置された時間と測定値との間に有意な相関はみられなかった。



## 考 察

これまで分裂病者の死後脳で binding assay を用いて DA 受容体機能を研究した報告がいくつかあるが、その結果は必ずしも一致していない。脳の保存状態、分裂病の診断基準の相違、対照群の偏り、脳の分割法、服薬状態など種々の点が影響していると考えられるが、実験方法の再検討も重要である。in vitro の研究によって DA 受容体には複数の種類が存在する可能性が強くなっている<sup>2)</sup>ので、今後は特にこの点に留意してさらに検索を進める必要がある。

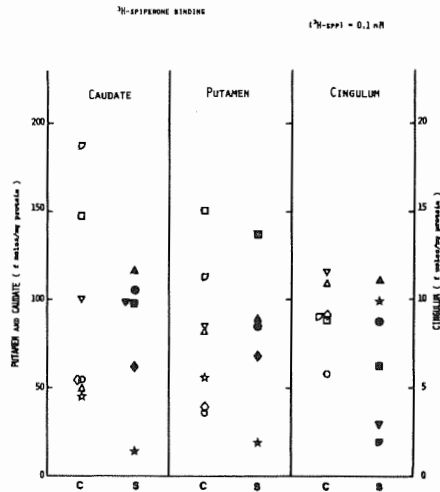


図1. 精神分裂病(S)および対照(C)脳における<sup>3</sup>H-spiroperone binding

## 文 献

- 1) Lee, T. and Seeman, P: Am. J. Psychiatry, 137: 191, 1980
- 2) Sokoloff, P., Martres, M.P. and Schwartz, J.C.: N-S. Arch. Pharmacol., 315: 89, 1980

精神分裂病脳のグルタミン酸脱炭酸酵素 (GAD)  
およびγ-アミノ酪酸 (GABA) の測定

仙波純一 野田恭平 融 道男

分裂病死後脳のGABAおよびその合成酵素であるGAD活性を測定し、分裂病脳のGABA代謝に

## II 研究概要

ついて検討した。

### 方 法

GAD活性の測定法はAlbersとBradyらの方法を改変して行った。すなわち0.32M蔗糖液ホモジネートに2倍容の0.15M phosphate buffer pH6.4 (15mM mercaptoethanol, 0.275% Triton X-100を含む)を加えた。この酵素標品10 $\mu$ lに等量の反応液(80mM glutamateを含む0.1M phosphate buffer pH6.4)を加え、N<sub>2</sub>下で37°C 60分間incubateし、50 $\mu$ lの6N perchloric acidで反応を止め、発生した<sup>14</sup>CO<sub>2</sub>をhyamineに吸収させて、toluene系のscintillatorで測定した。この方法によるヒト線条体でのglutamateに対するKmは9.7mMであり、反応時間については1時間まで酵素活性は直線的に増加し、pyridoxal phosphateも充分飽和していることを確認した。

GABAの測定はOkada et alの方法で行った。原法では脳を直ちにperchloric acidでhomogenateしているが、sucroseが混入しても変化のないことを確認した。GABAseはBöhringer社製のものを用いたGABAスタンダードの蛍光強度は、GABAseを0.3 Unit/mlとすると0.5mMまで直線的に増加する。

### 結 果

GAD活性に関しては、分裂病群、対照群とも個々の値に大きな変動がみられ、両群間での有意な変化はみられなかった(図1)(Mann-Witney U test : p=0.05)。

GABA濃度は被殻で分裂病群が対照群に比して有意に高値を示した(p<0.02)。しかし他の部位では有意な変化を示さなかった(図2)。

### 考 察

分裂病死後脳のGAD活性については数多くの報告があり、最近では死後脳の保存条件や死因を考慮に入れると正常群と変化がないという説がほぼ受け入れられており、我々の結果も同様の所見を得た。<sup>1)</sup>

一方GABAの測定については報告が少なく、わずかに側坐核と視床について行なわれているにすぎない。Perryらの報告<sup>2)</sup>では分裂病群が対照群よりも低下しているとしたが、その後Crossら<sup>3)</sup>はそれを否定している。

われわれは、側坐核の他、尾状核、被殻、淡蒼球、帯状回でもGABAを測定し、被殻においてのみ分裂病群に有意な高値を得たが、その意味づけにはGABAの死後変化も含めて、今後の検討を要するものと考えらる。

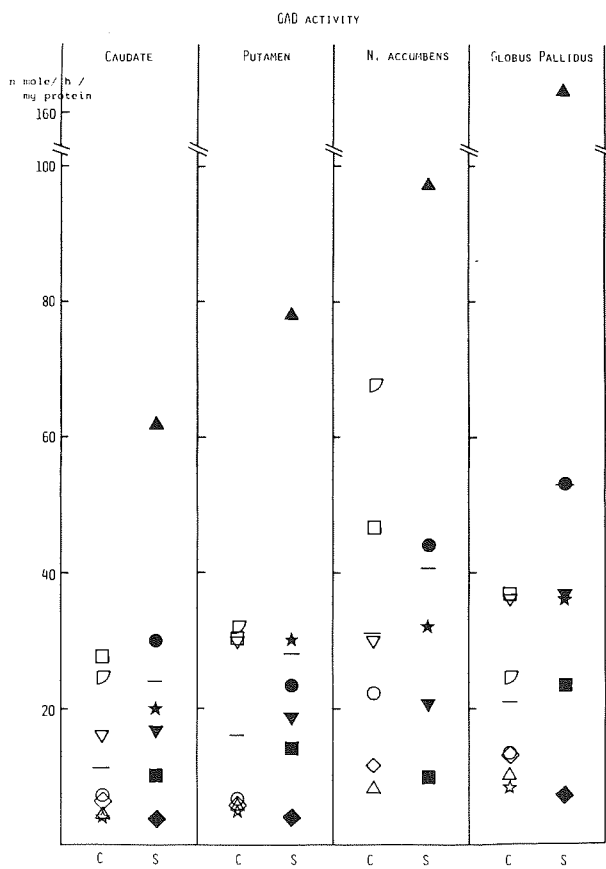


図1. 精神分裂病(S)および対照(C)脳内グルタミン酸脱炭酸酵素活性

## II 研究概要

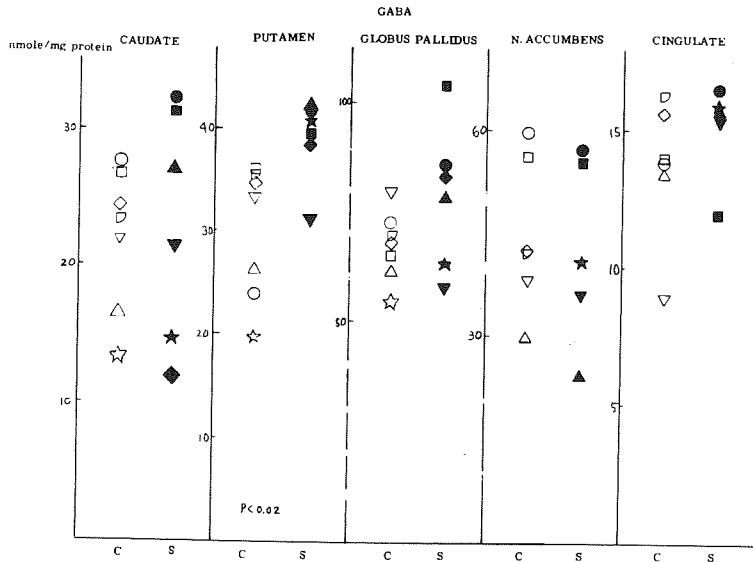


図2. 精神分裂病(S)および対照(C)脳内GABA量

## 文献

- 1) Crow, T.J., Owen, F., Cross, A.J., Lofthouse, R. and Longden, A.: Lancet, Jan.7:36, 1978
- 2) Perry, T.L., Kish, S.J., Buchman, J. and Hansen, S.: Lancet, Feb.3:237, 1979
- 3) Cross, A.J., Crow, T.J. and Owen, F.: Lancet, Mar.10:560, 1979

## 精神分裂病死後脳 dopamine 神経終末部位におけるエンケファリンの定量

渋谷治男 西川 徹 高嶋瑞夫 融 道男

阿片アルカロイドは痛覚, 感情, 行動に対し強い作用を有し, 内在性オピオイドペプチド (エンドルフィン) も中枢神経系内のオピエートレセプターに結合し, 同様な作用を有する。この様な薬理学的作用とともに, 解剖学的にも, エンケファリンは感情やストレス反応に関与する辺縁系や視床下部に特に高濃度存在する。それ故中枢神経系内のエンドルフィン系の機能失調が, 感情や行動の異常あるいは精神疾患の背景にあるとの推測は脳内にエンドルフィン類とそのレセプターが発見された時以来考えられて

来た。ハロペリドールの慢性投与が線条体のメチオニンエンケファリン (M-E) を増加させることから<sup>1)</sup>、エンケファリンは線条体のドーパミン (DA) ニューロンに抑制的に作用していると考えられている。今回 DA 含量の豊富な尾状核、被殻、側坐核、淡蒼球の M-E およびロイシンエンケファリン (L-E) を測定し、分裂病群と非精神病群と比較検討した。

### 対象と方法

6名の分裂病死後脳と7名の非精神神経病患者死後脳を用いた。脳組織の0.32M 蔗糖液 ホモジネートは全サンプルとも61日～69日間-80°Cに保存後測定に用いた。ホモジネートは水解後直ちに15分間煮沸、超音波処置後遠沈し上清を得、RIAでM-E、L-Eを測定した。M-E抗血清はL-E、 $\alpha$ -エンドルフィン、 $\beta$ -エンドルフィン、 $\gamma$ -エンドルフィン、 $\beta$ -リポトロピンと交叉感受性を示さず最少測定量は0.03 pmolesである。L-E抗血清はM-Eと1.5%の交叉感受性を示し、最少測定限界は0.03 pmolesである。放射性標識物質としてそれぞれ、 $^3\text{H-M-E}$ 、と lactoperoxidase 法で作成した  $^{125}\text{I-L-E}$  を用いた。

### 結果

尾状核、被殻、側坐核、淡蒼球のM-E、L-E含量は分裂病者と対照者の間に有意な差を認めなかった(図1、図2)。対照者と分裂病者の尾状核のM-Eはそれぞれ $2.35 \pm 0.39$  pmoles/mg protein (平均値 $\pm$ S.E)、 $2.51 \pm 0.48$ 、L-Eは $1.82$ 、 $2.33 \pm 0.08$ 、被殻のM-Eは $2.17 \pm 0.48$ 、 $2.27 \pm 0.66$ 、L-Eは $1.57 \pm 0.20$ 、 $1.87 \pm 0.21$ 、側坐核のM-Eは $7.34 \pm 1.26$ 、 $8.06 \pm 1.72$ 、L-Eは $4.85 \pm 0.52$ 、 $5.67 \pm 0.18$ 、淡蒼球のM-Eは $7.66 \pm 1.42$ 、 $8.27 \pm 1.44$ 、L-Eは $3.96 \pm 0.40$ 、 $4.62 \pm 0.32$ であった。

### 考察

4部位におけるM-E、L-E値は死亡時刻、死亡より脳凍結までの時間、脳の冷凍庫保存期間と相関を示さなかった。ラットを用いた実験でも断頭後24時間頭蓋を室温に静置しても脳内M-E、L-Eはほとんど増減しないことを確認した。0.32M蔗糖液による脳内M-Eの抽出は2N酢酸を用いた時の76.5%であった。また脳ホモジネートに加えた標準M-Eはこの抽出法ではほぼ100%回収可能であった。服薬の有無によるエンケファリン値の明らかな差異はなかった。ただ一例の抗精神病剤大量服用者で全部位でM-E、L-Eとも高値を示した。ヒト脳内エンケファリン分布について過去に定量的報告はないが、L-E抗血清を用いた組織蛍光法で淡蒼球に多いと報告された<sup>2)</sup>。今回のM-E、L-Eの測定で淡蒼球に多く、これと同程度に側坐核にも多く、尾状核、被殻では、それらの約 $\frac{1}{3}$ 量が含まれることを確認した。ラット脳基底核のM-EはL-Eの3～10倍であるがヒト脳では1.4～1.6倍

## II 研究概要

であり、ヒトにおいて相対的にL-E量が多い。

精神疾患のエンドルフィン仮説はオピエートリセプターに働く過剰な、あるいは異常なエンドルフィンによるという説と、エンドルフィン欠乏説の二つに集約できる。前者を支持する報告として、オピエート拮抗剤による精神分裂病の治療効果、血液透析の有効性あるいは分裂病者髄液中の過剰なオピエート様物質の検出などがある。後者は $\beta$ -エンドルフィンやM-Eアゴニストによる分裂病の治療効果によって支持されている。その中で分裂病者脳のエнкеファリンを直接測定することは意義があると考えが精神分裂病者に特有な差異は得られなかった。今後服薬や死戦期の影響を考慮し、症例を増す必要がある。

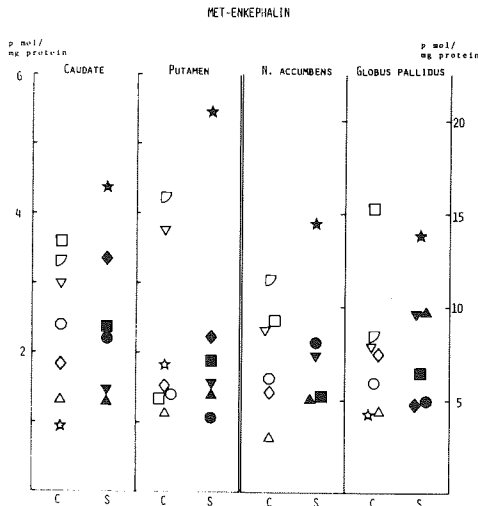


図1. 分裂病(S)および対照(C)脳における methionine-enkephalin

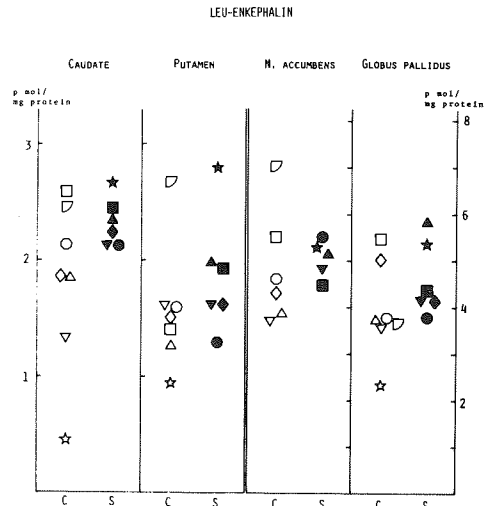


図2. 分裂病(S)および対照(C)脳における leucine-enkephalin

## 文献

- 1) Costa, E. Fratta, W. Hong, J. S. Moroni, F. and Yang, H. - Y, T.: The Endorphins, (ed. by Costa, E. & Trabucchi, M.) 217 Raven Press, N.Y., 1978
- 2) Cuello, A. C.: Lancet, 8084:291, 1978

## 微細脳障害症候群モデルラットにおけるドーパミン受容体の変化

渡部修三 P. Seeman\*

運動過多・衝動性・注意集中困難・学習困難などを特徴とする小児の精神障害のモデルとして Shaywitz ら<sup>1)</sup>によって提唱されている6-ヒドロキシドーパミン(6-OHDA)処置ラットについて、線条体及び中脳辺縁領域のドーパミン(DA)受容体の変化を検索した、生後まもなく6-OHDAを与えられたラットは第3~4週に一過性に運動過多を示し、それが消滅した後も学習能力の障害が認められる。ラットにおいて、locomotorに一義的に関連していると現在考えられているのは中脳辺縁系のDAシステムである。そこで処置ラットの発達段階で一過性にみられる運動過多との関連でこの部位におけるDA受容体の変化を最もDA受容体密度の高い外路中枢の線条体との比較で検討した。その結果、両部位のこの処置に対する反応が特徴的に異なることが確かめられた。

### 方法

出産後同腹仔♀85匹ずつに調整されたS-D系ラットが使用された。Shaywitz らの方法に従い、生後5日目に選択的にDAニューロンを傷害するためデスメチルイミプラミン(DMI)を前投与した仔ラットに100 $\mu$ gの6-OHDAを第四脳室内に注入した。処置ラットが対照(溶媒を注入)に比して運動過多を示す期間のうち、処置後14日目と20日目及び行動が対照と差がなくなる時期のうち、処置後30日目に8♀同数ずつ処置グループと対照グループの仔ラットの脳を取り出した。プールされた複数脳から線条体と中脳辺縁領域を切り出し粗膜標品を作成した。

DA受容体<sup>2)</sup>のうち、DAアゴニストに親和性が低く( $K_D$ :  $\mu$ Mオーダー)、DAアンタゴニストに親和性の高い( $K_D$ : nMオーダー)“D<sub>2</sub>”受容体の検索のためには、<sup>3</sup>H-スピロペリドールを<sup>3</sup>H-リガンドとし、10<sup>-7</sup>M(+)-ブタクラモールあるいは10<sup>-5</sup>MスルピリドをベースラインとするbindingアッセイのScatchard分析を用いた。またアゴニストに親和性が高く( $K_D$ : nMオーダー)、アンタゴニストに低い( $K_D$ :  $\mu$ Mオーダー)“D<sub>3</sub>”受容体には、<sup>3</sup>H-DAを<sup>3</sup>H-リガンドとし、10<sup>-6</sup>Mアポモルフィンをベースラインとして用いた。ノルアドレナリン(NA)作動性ニューロンを保護するDMI前投与後の6-OHDAによる傷害の選択性を調べるためのNA、DA微量定量は電極式検出器付高速液体クロマトグラフィーによった。

### 結果および考察

DMI前投与+6-OHDAによる傷害2週後の残存ニューロンの指標として定量したNA及びDAの線条体における値は、NAが対照の66.7%、DAが0.3%以下であり、その特異性は高度であった。

\* トロント大学 薬理学教室

## II 研究概要

一過性の運動過多の持続期間はDAニューロンの破壊の程度に比例して長くなることが報告されており我々の処置ラットの場合その持続期間は生後第3及び4週にとどまらないことが推測されたが、受容体 binding アッセイの結果も3時点共に質的に同方向であった。つまり線条体においてはD<sub>2</sub> site の対照に比しての増加（過剰形成）（25日時点で238±27対269±31 fmol/mg protein: 13%増）およびD<sub>3</sub> site の減少（低形成）（同じく44±6対28±2 fmol/mg protein: 38%減）がみられた。これに対し、中脳辺縁領域においては、<sup>3</sup>H-スピロペリドールbinding のうちD<sub>2</sub> site を示すと考えられる high affinity component が、対照と比較して殆んど変化がみられないかあるいはむしろ減少の傾向にあり、またD<sub>3</sub> site は線条体におけると同様に明らかな減少の傾向があった。中脳辺縁領域におけるD<sub>2</sub> site の線条体と異なる変化についてはDA受容体特異性の高いスルピリドを displacer として-4%~-26%の減少を確認した。受容体の過剰形成は機能的には過感受性を、低形成には低感受性を示すと考えられるが、6-OHDA 処置に対する線条体における過感受性と、中脳辺縁領域における低感受性という方向の異なる反応は、両部位の locomotion における位置を考える時、これら処置ラットの示す運動過多とそれに対するDAアゴニストの逆説的な抑制効果とに深く結びついていることが推定される。また黒質線条体系DAニューロンの6-OHDAによる傷害及びカイン酸による線条体の傷害に対するD<sub>2</sub> site の反応から、D<sub>2</sub> site は後シナプスに存在するとみなされているが、この実験での6-OHDAに対するD<sub>3</sub> site の反応からは、D<sub>3</sub> site のおよそ半数程は前シナプスに存在することが考えられ、アポモルフィンなどのアゴニストに対するその親和性の強さからもこのD<sub>3</sub> site がDA自己受容体である可能性が示唆される。

## 文 献

- 1) Shaywitz, B.A., Yager, R.D. and Klopfer, J.H.: Science, 191; 305, 1976
- 2) Seeman, P: Pharmacol. Rev., 32; in press



## 5. 疾病研究第4部

### 1. 研究部1年の歩み

本研究部には脊髄小脳変性症研究室，筋萎縮性側索硬化症研究室に加えて，本年度からパーキンソン病研究室が新設され，三大神経系変性疾患の病態と治療開発について研究を進めることになった。この主旨に沿って1年間に行なわれた研究概要を5つの分野に分けて整理してみた。

#### (1) 神経病理学的研究

向山昌邦（神経筋病棟医長，室長併任）と寺本純（流動研究員）がこの分野の研究に従事し，佐藤高志（非常勤研究助手）が研究を補助している。

筋萎縮性側索硬化症は球症状を必発とし，病的に延髄の運動神経核の変性がみられるが，病理解剖例について舌下神経核神経細胞の定量的検討を行い，病型，球症状の程度との関連を追求した。

ラットの末梢神経損傷からの回復過程，神経線維の再生現象について病理学的検討を行い，この過程に及ぼす薬剤の影響について，電気生理学的検索を併せて研究を進めている。

また昨年にひきつづき癩に伴う末梢神経障害，人工透析による脳症の脳病理所見の検索も続行している。

#### (2) 神経生理学的研究

真野行生（室長），豊島英徳（流動研究員），松井京子（非常勤研究員）がこの分野の研究を担当している。

本年度はRolling mouse Nagoya, Weaver, Reeler, Staggererなどの遺伝性運動失調マウス，cytosine arabinoside投与による運動失調マウスを対象とし，TRHとその類似体であるDN-1417，さらにphosphodiesterase抑制剤であるphthalazinol（EG-626）などの薬剤の影響をANIMEX IIによる運動スペクトル分析とOpen field法により検討し，種差による薬剤効果の差異を明らかにした。また，動物種差による歩行動態の差異についてもANIMEX IIによる自動解析で検討した。

臨床例についても企画振戦に対する上肢錘負荷および弾力帯装着による影響，スモン患者の骨盤大腿への長期弾力帯装着の影響の電気生理学的検討，L-dopa治療中のパーキンソン病にみられたdiphasic dyskinesiaの表面筋電図による分析などを行った。

#### (3) 神経生化学的研究

安藤一也（部長），村本治（神経筋病棟医，研究生）と本年度採用された木ノ下秀子（流動研究

## II 研究概要

員)がこの分野の研究に当たった。

各種運動失調マウスの脳内ノルアドレナリン代謝について検討し、いずれも代謝回転の亢進がみられ、小脳への過剰蓄積はみとめられなかった。TRHの効果をもっともすぐれているRolling Mouse Nagoyaではノルアドレナリン代謝異常の程度は軽く、TRHの作用機序についての従来の推論に疑問がもたれた。

メトクロプラמידでパーキンソニズムの発現することがあることを昨年度報告したが、その基礎的実験として、本剤によるラットの脳内カテコールアミン代謝への影響について、ピモザイドを対照として検討し、急性実験および慢性実験で両薬剤間に差異をみとめた。

### (4) 細胞膜の物理化学的研究

吉田瑞子(研究員)は昨年度に引き続きデュシャンヌ型筋ジストロフィー症の赤血球膜の物理化学的研究を行い、患者赤血球が5 mM dextrose と 0.9 mM  $Ca^{++}$ が入っているリン酸緩衝食塩水中で変形を生じやすいのは赤血球にCaが蓄積しやすいためであることを明らかにした。

### (5) 臨床的研究

県立多治見病院との共同研究によるパーキンソン病のL-dopa長期治療における効果の推移、パーキンソン病のCT所見、知的機能の経時的変化、都立松沢病院などとの共同研究による家族性アルツハイマー病の異数染色体、白血球中のコリンアセチル転移酵素活性の検討、名大一内との共同研究による多発性硬化症の運動失調に関する研究、最近のスモン患者の実態調査およびリハビリテーションニーズについての調査、市立四日市病院、知立クリニックとの共同研究による人工透析による脳症および頭痛についての研究、国立病院・療養所15施設とのプロジェクト研究によるスモンの現状調査などの研究を行った。

なお3年間にわたって本部門で神経生化学の研究に従事した村本治は昭和56年3月より筑波大学臨床医学系神経内科講師に栄転し、今後は併任研究員として本部門での研究に協力することになった。昨年度に引つづきこの1年間も間野忠明助教授(浜松医大生理)、飯田光男講師(名大1内)に併任研究員として電気生理学の分野で御協力、御助言を載いた。また、生化学の分野では永津俊治教授(東工大大学院生命化学)に種々御助言を載いた。

(部長 安藤一也)

## 2. 研究業績

## A 論文

## a. 原著

- 1) 安藤一也, 印東利勝 :  
内科領域の治療薬による薬物性パーキンソニズムの臨床特徴.  
厚生省特定疾患・変性性神経疾患調査研究班, 昭和54年度研究報告書, 1980, P. 118.
- 2) 安藤一也, 真野行生, 豊島英徳, 松井京子 :  
運動失調の電気生理学的研究 —上肢の運動分析—.  
厚生省特定疾患・神経筋疾患のリハビリテーションに関する研究. 昭和54年度実績報告書,  
1980, P. 173
- 3) 安藤一也, 村本治, 向山昌邦, 長尾佳子 :  
初老期および老年痴呆に対するフィゾスチグミン療法.  
厚生省神経疾患研究委託費・老年期脳障害の臨床, 発生機序, 治療に関する研究, 昭和54年  
度研究成果報告書, 1980, P. 94.
- 4) 安藤一也 :  
Baclofen 長期投与例の全国集計.  
痙性麻痺と薬物療法シンポジウム報告集, 1980, P. 46.
- 5) 印東利勝, 安藤一也 :  
過換気症候群と $\beta$ 受容体機能 —過換気症候群に対する $\beta$ 遮断剤の臨床効果—.  
心身医学, 20 : 424, 1980.
- 6) 安藤一也, 印東利勝 :  
パーキンソン病に対するL-dopa 長期治療の効果の推移.  
日医新報, 2954 : 47, 1980.
- 7) 鈴木仁一, ……安藤一也, ほか :  
向精神薬Hexazolam (CS-386) の心身症・神経症に対する臨床評価 —Oxazolam との  
二重盲検比較試験.  
心身医学, 20 : 301, 1980.
- 8) 加瀬正夫, 新城之助, 安藤一也, 伊藤清, 大本堯史, 古和久幸 :  
Parkinson 病に対するCarbidopa, Levodopa 合剤による長期治療の有効性と安全性

## II 研究概要

一多施設におけるLevodopa単剤による長期治療と比較して一。  
神経進歩, 24 : 1240, 1980.

9) 安藤一也, 村本治 :

Rolling Mouse Nagoyaの脳内神経伝達物質.

厚生省特定疾患・脊髄小脳変性症調査研究班, 昭和54年度研究業績集, 1980, P. 121.

10) 安藤一也, 真野行生, 豊島英徳, 松井京子, 寺本純 :

Rolling Mouse Nagoyaに対するTRH-TおよびDN1417の影響—Animex IIによる運動分析より—.

厚生省新薬開発・脊髄小脳変性症治療剤開発研究班, 昭和54年度研究業績, 1980, P. 199.

11) 酒井晴忠, 安藤一也 :

上肢運動失調症状の薬効評価法としての閉眼点打ち法.

厚生省新薬開発・脊髄小脳変性症治療剤開発研究班, 昭和54年度研究業績, 1980, P. 262.

12) 酒井晴忠, 安藤一也 :

小脳失調症に対するTRH療法とカテコールアミン代謝.

厚生省新薬開発・脊髄小脳変性症治療剤開発研究班, 昭和54年度研究業績, 1980, P. 288.

13) 加知輝彦, 安藤一也 :

Parkinson病にみられる姿勢振戦.

神経内科, 13 : 468, 1980.

14) 塚越広, 椿忠雄, 黒岩義五郎, 豊倉康夫, 安藤一也ほか :

スモン患者の加齢変化 —老年スモンと青壮年スモンの比較<追跡調査による検討>— (プロジェクト研究)

厚生省特定疾患・スモン調査研究班, 昭和54年度研究業績, 1980, P. 23.

15) 飯田光男, 祖父江逸郎, 安藤一也, 真野行生, 間野忠明 :

最近におけるSMON患者の異常知覚の実態.

厚生省特定疾患・スモン調査研究班, 昭和54年度研究業績, 1980, P. 131.

16) 安藤一也, 佐藤哲, 山本耕平, 西谷裕, 谷口和寛, 越島新三郎, 渋谷統寿 :

スモン患者の現状調査 (プロジェクト研究).

厚生省特定疾患・スモン調査研究班, 昭和54年度研究業績, 1980, P. 163.

- 17) 村上信之, Chen, K-M., Gajdusek, D.C., 祖父江逸郎, 向山昌邦 :  
非定型的病巣を呈する Parkinsonism - dementia の臨床病理学的研究 — グアム島でみられた Parkinsonism と運動失調を主徴とする症例 —  
臨床神経, 20 : 434, 1980.
- 18) 祖父江元, 松岡幸彦, 向山昌邦, 山脇泰秀 :  
多発性根神経炎における神経根病変のときほぐし線維法による検討.  
臨床神経, 20 : 443, 1980.
- 19) 臼井康臣, 神谷 修, 向山昌邦 :  
Immunoblastic lymphadenopathy ( Lukes ) 類縁疾患の1剖検例に認められた神経・筋障害の臨床・病理学的研究.  
神経内科, 13 : 240, 1980.
- 20) 春原経彦, 向山昌邦, 里吉宮二郎 :  
脳血管障害に伴った幻視の2症例—幻視発現機構について—  
臨床神経, 21 : 7, 1981.
- 21) 向山昌邦, 高田邦安, 東条 恵, 埜中征哉, 里吉宮二郎, 若山吉弘, 河野慶三, 祖父江逸郎 :  
F S H型筋障害分布を示す神経筋疾患.  
厚生省神経疾患・筋ジストロフィー症の臨床病態および疫学的研究, 昭和54年度研究成果報告書, 1980, P. 110.
- 22) 向山昌邦, 木寺よし子, 松田りと, 曾根妙子, 野尻久雄, 野々垣嘉男 :  
Duchenne型筋ジストロフィー症患者へのベノプラント投与効果.  
厚生省神経疾患・筋ジストロフィー症の臨床病態および疫学的研究, 昭和54年度研究成果報告書, 1980, P. 297.
- 23) 向山昌邦, 寺本 純, 左奈田精孝, 小関正倫, 小沢利治 :  
らいの末梢神経障害の病理組織学的研究. 第2報 : 生検腓腹神経について.  
厚生省医療研究・らいの神経病変の治療に関する研究, 昭和54年度報告書, 1980, P. 29.
- 24) 椿 忠雄, 乗松克政, 向山昌邦, ほか :  
筋ジストロフィー症の疫学的研究. Duchenne型の疫学および遺伝学.  
厚生省神経疾患・筋ジストロフィー症の臨床病態および疫学的研究, 昭和54年度研究成果報告書, 1980, P. 110.

## II 研究概要

- 告書, 1980, P. 4.
- 25) 高柳哲也, 水野恵介, 向山昌邦, 真野行生, 寺本 純, ほか:  
Duchenne 型筋ジストロフィー症の長期観察—血清酵素の推移—.  
厚生省神経疾患・筋ジストロフィー症の臨床病態および疫学的研究, 昭和54年度研究成果報告書, 1980, P. 58.
- 26) 桧沢一夫, 林 活次, 向山昌邦, 高柳哲也, ほか:  
筋ジストロフィー症の病理組織学的研究.  
厚生省神経疾患・筋ジストロフィー症の臨床病態および疫学的研究, 昭和54年度研究成果報告書, 1980, P. 28.
- 27) 真野行生, 安藤一也:  
多発性硬化症の運動失調.  
リハ医学, 18:12, 1981.
- 28) 今枝 桂, 奥田富雄, 高瀬弘司, 吉田和昭, 林 満彦, 田口良光, 徳田正昭, 伊藤不二夫, 真野行生, 大島元子:  
スモンにおよぼす弾力帯の影響—足跡分析からみて—.  
理療, 10:44, 1980.
- 29) 真野行生, 安藤一也, 今枝 桂, 林 満彦, 高瀬弘司, 田口良光, 徳田正昭, 大島元子:  
スモン患者に対する弾力帯の効果.  
厚生省特定疾患・スモン調査研究班, 昭和54年度研究業績, 1980, P.45.
- 30) 真野行生, 豊島英徳, 松井京子, 安藤一也, 宮崎信次, 石原伝幸, 河野慶三, 小長谷正明, 桑原英明, 祖父江逸郎:  
Duchenne 型筋ジストロフィー患者の傾斜反応および歩行能・立位能.  
厚生省神経疾患・筋ジストロフィー症の臨床病態および疫学的研究班, 昭和54年度研究成果報告書, 1980, P.257.
- 31) 井形昭弘, 三吉野産治, 徳臣晴比古, 板原克哉, 福山幸夫, 真野行生, ほか:  
筋ジストロフィーの新しい治療.  
厚生省神経疾患・筋ジストロフィー症の臨床病態および疫学的研究班, 昭和54年度研究成果報告書, 1980, P.44.

- 32) 間野忠明, 高橋和郎, 藤本一夫, 真野行生 :  
弾性緊博帯装着による運動失調療法の神経機序について.  
厚生省特定疾患・脊髄小脳変性症調査研究班, 昭和54年度研究業績集, 1980, P. 256.
- 33) Muramoto, O., Kanazawa, I. and Ando, K. :  
Neurotransmitter abnormality in Rolling mouse Nagoya, an ataxic mutant mouse.  
Brain Res., 215 : 295, 1981.
- 34) 村本 治, 安藤一也, 金澤一郎 :  
Rolling mouse Nagoya の脳内神経伝達物質.  
臨床神経, 21 : 64. 1981.
- 35) Yoshida, M., Clark, A. F. and Swanson, P. D., :  
Discrete resistance changes in thin lipid membranes.  
J. Memb. Sci., 7 : 101, 1980.
- 36) 吉田瑞子, 岩崎裕三, 安藤一也 :  
筋ジストロフィー症の細胞膜の物理化学的研究. II 赤血球形態の経時変化及びカルシウムの影響.  
厚生省神経疾患・筋ジストロフィー症の病因に関する臨床的研究班, 昭和54年度研究報告書,  
1980, P. 195.
- 37) 豊島英徳, 真野行生, 松井京子, 安藤一也, 石原伝幸, 宮崎信次 :  
Duchenne 型筋ジストロフィー症患者の歩行分析.  
総合リハ., 9 : 141, 1981.
- 38) 豊島英徳, 丸橋弘幸, 松井京子, 真野行生, 安藤一也 :  
運動失調症モデルマウスの歩行動態の自動解析について.  
実験動物, 30 : 129, 1981.

## b. 著 書

- 1) 安藤一也 :  
サルコイドーシスに伴う神経症状, Neuro - Behçet 病, 癌性ニューロパチー,  
図説臨床内科講座(亀山正邦, 平山恵造編), 11巻, 神経〔2-B〕, メディカルビュー, 東京,  
1980, P.138, 142, 146.

## II 研究概要

### 2) 安藤一也 :

四肢振戦と動作緩慢を主徴とする老年女性. 回転性めまい, 嘔吐, 耳鳴りを繰り返す中年女性.  
排尿時に意識喪失発作を呈する壮年男性. 失神発作, 排尿障害, 陰萎, 運動失調を呈した中年男性.

神経病ケーススタディ71例のPO研修, (荒木淑郎, 大友英一編), 医学書院, 東京,  
1980. P. 113, 252, 282, 286.

### 3) 安藤一也 :

神経・筋.

医師国家試験対策シリーズ, 内科(改訂第2版, 梅田博道編), 金芳堂, 京都, 1980,  
P. 261.

### 4) 安藤一也 :

末梢神経疾患.

内科学(上田英雄, 武内重五郎編), 第2版, 朝倉書店, 東京, 1980, P. 1206.

### 5) 安藤一也 :

末梢神経障害としびれ —スモン(SMON)—.

臨床症状シリーズ13「しびれ」(上田英雄, 武内重五郎, 豊倉康夫編), 南江堂, 1981,  
P. 120.

### 6) 向山昌邦, 里吉宮二郎 :

中枢性いたみ.

ペインクリニック[内科セミナーPN4](織田敏次, ほか編), 永井書店, 大阪, 1980,  
P. 58.

### 7) 向山昌邦 :

末梢神経障害の臨床と病理.

らい医学夏期大学講座教本(大西基四夫編), 全生園夏期大学講座実行委員会, 東京, 1980,  
P. 40.

### 8) 真野行生 監訳 :

神経生理学プログラム演習.

第I巻筋紡錘(C. A. Crutchfield & M. R. Barnes 著). 医歯薬出版, 東京, 1980.

### 9) 真野行生 :



傾斜反応.

運動の解析 (島村宗夫, 中村隆一編), 医歯薬出版, 東京, 1980, P.188.

C. 総 説

1) 安藤一也 :

脳血管障害に伴う筋緊張亢進 —痙縮と固縮の鑑別と治療—.

Pons, 2, No. 2 : 12, 1980.

2) 安藤一也 :

片頭痛の遺伝.

Current concepts in Pain, 2, No. 2 : 4, 1980.

3) 安藤一也 :

抗パーキンソン剤.

脳と神経, 32 : 743, 1980.

4) 安藤一也 :

過換気症候群.

不定愁訴, 9 : 1, 1980.

5) 安藤一也 :

脳卒中による痙性麻痺への臨床応用 (新しい痙性麻痺緩解剤・ダントリウムの臨床応用).

新薬と治療, 31 : 17, 1981.

6) 安藤一也 :

からだの側面からみた過換気症候群.

ところとからだ, No.3 吉富製薬. 1981. P. 24,

7) 安藤一也 :

過換気症候群—カリウム代謝異常—.

日本臨床, 39 : 386, 1981.

8) 安藤一也 :

過換気症候群 (最新薬物療法 Manual).

日本臨床, 39 巻春季増刊号 : 1000, 1981.

## II 研究概要

- 9) 里吉堂二郎, 向山昌邦 :  
薬物障害の病態と対策—末梢神経, 筋肉系障害—.  
最新医学, 35 : 1959, 1980.
  - 10) 真野行生 :  
脳基底核変性疾患 (最新薬物療法, Manual)  
日本臨床, 39 巻春季増刊号 : 542, 1981.
  - 11) 真野行生, 垣花和子, 高木昭輝 :  
各種神経筋疾患のリハビリテーション看護.  
臨床看護, 6 : 2177, 1980.
  - 12) 真野行生 :  
姿勢と歩行分析の方法論.  
医学のあゆみ, 116 : 319, 1981.
  - 13) 村本 治 :  
大脳皮質の神経伝達物質  
神経内科, 12 : 533, 1980.
- d. 症例報告
- 1) 春原経彦, 高木昭夫, 真野行生, 里吉堂二郎 :  
髄幹ジスキネジア, 筋緊張低下および基底核石灰化を呈した1症例.  
神経内科, 13 : 565, 1980.
  - 2) 村本 治, 作田 学, 葛原茂樹, 向山昌邦 :  
Pick 病様の初老期痴呆とALS 症状とを伴う1例—臨床病理学的独立性について—.  
神経内科, 13 : 433, 1980.
  - 3) 村本 治, 桜川宣男, 埜中征哉, 有馬正高, 里吉堂二郎 :  
低身長, 精神薄弱, 皮下脂肪の減少, ミオパチー, 特異な顔貌を呈する同胞例.  
臨床神経, 21 : 255, 1981.
  - 4) 寺本 純, 衣斐 達, 小坂稔男子, 伊藤良一, 稲垣孝雄, 向山昌邦 :  
1-1-1 trichlorethane 中毒が疑われた1例. 内科, 47 : 318, 1981.

- 5) 衣斐達, 古閑寛, 寺本純, 向山昌邦 :  
慢性甲状腺炎, 骨格筋myopathyを合併したSjögren症候群の1症例  
市立四日市病院雑誌, 1979年度版: 89, 1980.

e. その他

- 1) 安藤一也 :  
パーキンソン病に対するL-dopa・カルビドパ併用療法 (質疑応答).  
日医新報, 2919: 131, 1980.
- 2) 安藤一也 :  
L-Dopa・Benserazide併用療法を行ったパーキンソン病の2症例.  
Roche Review, 5: 50, 1980.
- 3) 安藤一也 :  
非ステロイド抗炎症剤の投与が効果的である頭痛.  
日経メディカル, 106: 86, 1980.
- 4) 安藤一也 :  
スモンと痙性麻痺. 原因からみた痙性麻痺と薬物療法.  
第一製薬, 1980, P. 133.
- 5) 安藤一也 :  
慢性頭痛とその治療.  
日本化薬, 5月, 1980.
- 6) 安藤一也 :  
頭痛という名の文明病.  
ファミリーサークル, 23: 111, 1980.
- 7) 安藤一也 :  
パーキンソン病の見分け方.  
実験治療, No. 568: 16, 1980.
- 8) 安藤一也 :  
スモンの老齢化 (2).  
曙光, No. 98: 3, 1980.

## II 研究概要

- 9) 安藤一也：  
医療相談に答える②。  
全国パーキンソン病友の会会報, No. 11 : 4, 1980.
- 10) 安藤一也：  
スモンの老齢化 (3)。  
曙光, No. 99 : 2, 1980.
- 11) 安藤一也：  
パーキンソン病の見分け方  
The Doctor, No. 736 : 3, 1980.
- 12) 安藤一也：  
頭痛やめまいも二つのタイプで治し方を変えよ。  
壮快, 8. No. 1 : 58, 1980.
- 13) 安藤一也：  
パーキンソン病の日常生活指導箋。  
武田製薬, 12月, 1980.
- 14) 祖父江逸郎, 安藤一也, 遠藤 実, 大川嗣雄：  
座談会「ダントリウム臨床応用をめぐって」。  
新薬と治療, 31 : 4, 1981.
- 15) 桂 載作, 小林節雄, 安藤一也：  
座談会「気管支喘息と過換気症候群をめぐって」。  
こころとからだ, No. 3, 吉富製薬, 1981, P.44.
- 16) 石川中, 日野原重明, 小比木啓吾, 安藤一也：  
座談会「内科医に必要な精神科の知識—プライマリー・ケアの立場から—」。  
内科, 47 : 654, 1981.

## B 学 会 発 表

### a. シンポジウム

- 1) 印東利勝, 安藤一也：  
過換気症候群の基礎的研究. ことに $\beta$ 受容体の役割について.

第 21 回日本心身医学会総会シンポジウム, 呼吸器心身症の病態と治療, 盛岡, 6. 19, 1980.

2) 真野行生, 安藤一也 :

多発性硬化症の運動失調.

第 17 回日本リハビリテーション医学会総会シンポジウム, 東京, 6. 10, 1980.

C. 一般学会

1) 安藤一也, 印東利勝 :

Parkinson 病に対する L-dopa 長期治療の効果の推移.

第 35 回国立病院療養所総合医学会, 東京, 10. 8, 1980 (医療, 34, 増刊号: 367).

2) 印東利勝, 安藤一也 :

各種 dyskinesia に対する Tiapride の臨床効果.

第 38 回日本神経学会東海北陸地方会, 名古屋, 11. 1, 1980 (臨床神経, 21 : 335).

3) 印東利勝, 安藤一也 :

2 年間における Parkinsonism の臨床症候. 知的機能および CT 所見の推移に関する検討.

第 39 回日本神経学会東海北陸地方会, 浜松, 2. 21, 1981 (臨床神経, 21 : 552)

4) 向山昌邦, 寺本 純, 安藤一也, 印東利勝, 加知輝彦 :

両側脳室隅角部に異所性神経細胞集団を認めた OPCA の 1 例.

第 21 回日本神経病理学会総会, 東京, 5. 29 ~ 31, 1980 (神経病理学, 1 : 14).

5) 村上信之, 古池保雄, 祖父江逸郎, 向山昌邦 :

$\alpha$  昏睡を呈した anoxic encephalopathy の病変分布.

第 21 回日本神経病理学会総会, 東京, 5. 29 ~ 31, 1980 (神経病理学, 1 : 80).

6) 祖父江元, 松岡幸彦, 向井栄一郎, 高柳哲也, 向山昌邦, 祖父江逸郎 :

筋萎縮性側索硬化症における頸髄および腰髄前根病変一ときほぐし線維法と morphometry による検討一.

第 21 回日本神経病理学会総会, 東京, 5. 29 ~ 31, 1980 (神経病理学, 1 : 31).

7) 春原経彦, 埜中征哉, 村上博彦, 高木昭夫, 向山昌邦, 杉田秀夫, 里吉宮二郎 :

Rimmed vacuole, myeloid body を伴う家族性遠位型ミオパチー.

第 21 回日本神経学会総会, 京都, 6. 4 ~ 6, 1980 (臨床神経, 20 : 1103).

## II 研究概要

- 8) 臼井康臣, 新実藤昭, 平林紀男, 向山昌邦 :  
意識障害を主徴とし, 心不全, atypical verrucous (Libman-Sacks) endocarditis を伴った Systemic lupus erythematosus の 1 剖検例.  
第 38 回日本神経学会東海北陸地方会, 名古屋, 11. 1, 1980 (臨床神経, 21 : 339).
- 9) 臼井康臣, 向山昌邦 :  
悪性腫瘍患者における脳卒中様症状発現機序について—Nonbacterial thrombotic endocarditis (NBTE) を伴った脳硬塞の 2 剖検例.  
第 6 回日本脳卒中学会総会, 前橋, 2. 12~13, 1981.
- 10) 春原経彦, 向山昌邦, 高木昭夫, 埜中征哉, 里吉宮二郎 :  
周期性四肢麻痺で初発した T<sub>3</sub> toxicosis の 1 例.  
第 76 回日本神経学会関東地方会, 東京, 2. 28, 1981.
- 11) 真野行生, 安藤一也, 間野忠明, 宮岡 徹, 山本紘子, 今枝 桂, 林 満彦 :  
神経疾患における弾力帯の効果機序について,  
第 21 回日本神経学会総会, 京都, 6. 6, 1980 (臨床神経, 20 : 1136).
- 12) 真野行生, 春原経彦, 安藤一也, 間野忠明, 宮岡 徹 :  
企画振戦.  
第 10 回日本脳波・筋電図学会学術大会, 名古屋, 11. 21, 1980 (脳波筋電図, 9 : 74).
- 13) 真野行生, 松井京子, 豊島英徳, 安藤一也 :  
Rolling mouse Nagoya に対する TRH-T および DN1417 の影響—ANIMEX II による運動分析より—.  
第 10 回日本脳波・筋電図学会学術大会, 名古屋, 11. 19, 1980 (脳波筋電図, 9 : 68).
- 14) 春原経彦, 真野行生, 豊島英徳, 安藤一也, 里吉宮二郎 :  
apraxia-rigidity syndrome “特異な固縮を示す症候群の提唱”.  
第 10 回日本脳波・筋電図学会学術大会, 名古屋, 11. 21, 1980 (脳波筋電図, 9 : 82).
- 15) 吉田尚美, 吉見正雄, 森本和宏, 山内 保, 真野行生, 山本紘子, 祖父江逸郎 :  
運動失調症における視学—運動系の検索.  
第 17 回日本リハビリテーション医学会総会, 東京, 6. 11, 1980 (リハ医学, 17 : 263).
- 16) 萩原和光, 中井 晃, 中川立一, 都築実紀, 外畑 巖, 真野行生, 山本勇夫, 権田隆美 :  
特異な形態を示した黄靭帯骨化症の CT 所見.

- 第39回日本神経学会東海北陸地方会, 浜松, 2. 21, 1981 (臨床神経, 21 : 553).
- 17) 中島 豊, 田中一正, 若山吉弘, 真野行生 :  
L-dopa にて誘発された特異な dyskinesias を伴った Parkinson 病の1例.  
第76回日本神経学会関東地方会, 東京, 2. 28, 1981.
- 18) 吉田瑞子, 岩崎裕三, 安藤一也, 里吉栄二郎 :  
赤血球形態の経時変化及びカルシウムの影響.  
第21回日本神経学会総会, 京都, 6. 4~6, 1980 (臨床神経, 20 : 1107).
- 19) 村本 治, 安藤一也, 南光進一郎, 高須俊明 :  
初老期脳変性疾患の姉妹例.  
第73回日本神経学会関東地方会, 東京, 6. 14, 1980 (臨床神経, 20 : 859).
- 20) 村本 治, 真野行生, 安藤一也, 猪瀬 正, 久留 裕 :  
優性遺伝を示すOPCAの1家系内に見られた choreoathetosis 様不随意運動と痴呆を主徴とする1例.  
第75回日本神経学会関東地方会, 東京, 12. 6, 1980 (臨床神経, 21 : 641).
- 21) 村本 治, 安藤一也, 金澤一郎 :  
Rolling mouse Nagoya (RMN) の神経伝達物質異常に関する研究.  
第21回日本神経学会総会, 京都, 6.4~6, 1980 (臨床神経, 20 : 1134).
- 22) 寺本 純, 向山昌邦, 安藤一也, 古閑 寛, 衣斐 達 :  
Hodgkin 病, 胃癌を合併した central pontine myelinolysis.  
第3回日本神経病理学会ワークショップ, 京都, 7. 25. 1980.
- 23) 寺本 純, 向山昌邦, 安藤一也, 衣斐 達, 古閑 寛 :  
人工透析と神経障害.  
第35回国立病院療養所総合医学会, 東京, 10. 8, 1980 (医療, 34, 増刊号 : 209).
- 24) 寺本 純, 安藤一也, 古閑 寛, 衣斐 達 :  
人工透析と神経障害 第3報 "dialysis dementia" の3症例.  
第36回日本神経学会東海北陸地方会, 名古屋, 11. 1. 1980 (臨床神経, 21 : 341).
- 25) 陸 重雄, 高柳哲也, 水野啓介, 向井栄一郎, 祖父江逸郎, 寺本 純 :

## II 研究概要

歩行可能な infaufible spinal muscular atrophy の 1 例.

第 37 回日本神経学会東海北陸地方会, 津, 6. 28, 1980 (臨床神経, 20 : 875).

26) 加知輝彦, 祖父江逸郎, 寺本 純 :

特異な病型を呈した脊髄性進行性筋萎縮症.

第 21 回日本神経学会総会, 京都, 6. 5, 1980 (臨床神経, 20 : 1132).

27) 古閑 寛, 峰野達也, 杉江 開, 衣斐 達, 寺本 純 :

人工透析と神経障害 第 4 報 透析患者の CT 所見.

第 39 回日本神経学会東海北陸地方会, 浜松, 2. 11, 1980 (臨床神経, 21 : 550).

28) 豊島英徳, 丸橋弘幸, 松井京子, 真野行生, 安藤一也 :

運動失調モデルマウスの歩行動態解析のための基礎的検討.

第 15 回日本実験動物学会, 浜松, 8. 29, 1980.

29) 豊島英徳, 伊藤信行, 辻 隆之, 須磨幸蔵 :

術後患者監視のためのポラログラフィーによる経皮的体内酸素分圧測定上の問題点について.

東京女子医科大学学会第 46 回総会, 東京, 9. 27, 1980 (東京女子医科大学雑誌, 50 : 631).

30) 豊島英徳, 松井京子, 真野行生, 安藤一也, 石原伝幸, 宮崎信次 :

新しい床反力計測用装具着用による神経・筋疾患患者の歩行分析—Duchenne 型筋ジストロフィー症の場合—.

第 35 回国立病院療養所総合医学会, 東京, 10. 8, 1980 (医療, 34, 増刊号 : 468).

31) 豊島英徳, 真野行生, 安藤一也, 石原伝幸, 宮崎信次 :

新しい床反力計測用装具による Duchenne 型筋ジストロフィー症患者の歩行分析.

第 10 回日本脳波・筋電図学会学術大会, 名古屋, 11. 19, 1980 (脳波と筋電図, 9 : 67).

32) 豊島英徳, 松井京子, 真野行生, 安藤一也 :

運動失調症モデルマウスの歩行動態の解析.

第 10 回日本脳波・筋電図学会学術大会, 名古屋, 11. 19, 1980 (脳波と筋電図, 9 : 68).

33) 豊島英徳, 伊藤信行, 辻 隆之, 須磨幸蔵, 金井 寛, 佐藤洋一 :

ポラログラフィーによる経皮的体内酸素分圧測定法に対する基礎的検討.

第 19 回日本 M E 学大会, 岡山, 5. 8, 1980 (医用電子と生体工学, 18, 特別号 : 260).



- 34) 松井京子, 真野行生, 豊島英徳 :  
 遺伝性運動失調マウスに対するTRH投与の影響について.  
 第54回日本薬理学会総会, 博多, 3. 28~31, 1981.

### C 班 会 議

- 1) 安藤一也 :  
 運動失調の電気生理学的研究.  
 厚生省特定疾患・神経筋疾患リハビリテーション調査研究班, 昭和55年度第1回総会, 東京,  
 9. 24, 1980.
- 2) 安藤一也, 村本 治 :  
 小脳失調マウスの中樞ノルアドレナリン代謝.  
 厚生省特定疾患・脊髄小脳変性症調査研究班, 昭和55年度総会, 東京, 1. 24, 1981.
- 3) 安藤一也, 真野行生, 村本 治, 若山吉弘 :  
 L-dopa 長期治療中にdiphasic dyskinesia を呈したパーキンソン病の3症例.  
 厚生省特定疾患・変性性神経疾患調査研究班, 昭和55年度総会, 東京, 1. 30, 1981.
- 4) 安藤一也, 木ノ下秀子, 松井京子 :  
 Metoclopramide 投与のラットの脳内カテコールアミン代謝への影響—Pimozide投与との  
 比較検討—.  
 厚生省特定疾患・変性性神経疾患調査研究班, 昭和55年度総会, 東京, 1. 30, 1981.
- 5) 安藤一也, 村本 治, 南光進一郎, 小坂憲司, 長尾佳子 :  
 家族性アルツハイマー病における異数染色体と白血球中のコリンアセチルトランスフェラーゼ  
 (CAT) 活性の検討.  
 厚生省神経疾患・老年期脳障害調査研究班, 昭和55年度班会議, 東京, 2. 13, 1981.
- 6) 安藤一也, 真野行生 :  
 上肢小脳失調症状に対する錘負荷及び弾力包帯装着による影響.  
 厚生省特定疾患・神経筋疾患リハビリテーション調査研究班, 昭和55年度第2回総会, 東京,  
 2. 20, 1981.

## II. 研究概要

- 7) 安藤一也, 松井京子, 真野行生, 豊島英徳, 村本 治 :  
各種運動失調モデルマウスに対するTRHの影響(1) — open field — における行動観察。  
厚生省新薬開発・脊髄小脳変性症治療剤開発研究班, 昭和55年度総会, 東京, 2. 28, 1981.
- 8) 安藤一也, 真野行生, 松井京子, 豊島英徳 :  
各種運動失調モデルマウスに対するTRHの影響(2) — ANIMEX II による運動スペクトル分析 —。  
厚生省新薬開発・脊髄小脳変性症治療剤開発研究班, 昭和55年度総会, 東京, 2. 28, 1981.
- 9) 安藤一也, 真野行生, 松井京子, 寺本純 :  
遺伝性天調マウスに対するTRH-TとDN-1417の効果の比較検討。  
厚生省新薬開発・脊髄小脳変性症治療剤開発研究班, 昭和55年度総会, 東京, 2. 28, 1981.
- 10) 安藤一也, 花籠良一, 佐野 哲, 山本耕平, 西谷 裕, 谷口和寛, 越島新三郎, 渋谷統寿, 大村一郎 :  
スモン患者の現状調査(プロジェクト研究)。  
厚生省特定疾患・スモン調査研究班, 昭和55年度総会, 東京, 3. 19, 1981.
- 11) 西谷 裕, 花籠良一, 安藤一也, 大村一郎, 中島洋明, 岩下 宏, 黒坪弘毅, 林 英人 :  
スモン患者の自立, 社会復帰のための計画(第2報)(プロジェクト研究)。  
厚生省特定疾患・スモン調査研究班, 昭和55年度総会, 東京, 3. 19, 1981.
- 12) 安藤一也, 真野行生, 飯田光男, 大島元子, 田口靖章, 高橋光宣, 浅野正嗣 :  
スモン患者の不安指数と抑うつ指数。  
厚生省特定疾患・スモン調査研究班, 昭和55年度総会, 東京, 3. 19, 1981.
- 13) 飯田光男, 祖父江逸郎, 安藤一也, 真野行生 :  
最近のスモン症例における異常知覚の変動。  
厚生省特定疾患・スモン調査研究班, 昭和55年度総会, 東京, 3. 19, 1981.
- 14) 塚越 宏, 黒岩義五郎, 椿 忠雄, 豊倉康夫, 安藤一也, 井形昭弘, 越島新三郎 :  
スモン患者の加齢変化—老年スモンと青壮年スモンの比較—患者へのアンケート調査。  
厚生省特定疾患・スモン調査研究班, 昭和55年度総会, 東京, 3. 19, 1981.
- 15) 飯田光男, 祖父江逸郎, 安藤一也, 真野行生 :  
最近におけるスモン患者の実態。  
厚生省特定疾患・スモン調査研究班, 昭和55年度総会, 東京, 3. 19, 1981.

- 16) 向山昌邦, 春原経彦, 真野行生, 里吉宮二郎, ほか：  
Kugelberg - Wavelander 病とWerdnig - Hoffmann 病の併存した一家系。  
厚生省神経疾患・筋ジストロフィー症の臨床病態および疫学的研究班, 昭和55年度班会議,  
東京, 12. 6~7, 1980.
- 17) 向山昌邦, 寺本 純, 左奈田精孝, ほか：  
らいの末梢神経障害の病理組織学的研究。  
厚生省神経疾患・末梢神経の変性と再生過程に関する研究班, 昭和55年度班会議, 東京,  
2. 7, 1981.
- 18) 向山昌邦, 村本 治, 埜中征哉, 真野行生, 安藤一也：  
De Sanctis - Cacchione 症候群の末梢神経病変。  
厚生省神経疾患・末梢神経の変性と再生過程に関する研究班, 昭和55年度班会議, 東京,  
2. 7, 1981.
- 19) 向山昌邦, 里吉宮二郎：  
挫滅末梢神経の変性と再生に関する実験的研究。  
文部省総合研究A・末梢神経障害の成因と病態に関する研究班, 昭和55年度班会議, 東京,  
2. 6, 1981.
- 20) 向山昌邦, 垣花和子：  
ALS患者の家族指導票作成の試み—障害別の援助について。  
厚生省特定疾患・難病の治療・看護調査研究班, 昭和55年度総会, 東京, 2. 3, 1981.
- 21) 向山昌邦, 寺本 純, ほか：  
陳旧性らい患者の生検腓腹神経におけるらい菌の電顕的観察。  
厚生省医療研究助成金・らい神経病変研究班, 昭和55年度班会議, 東京, 3. 6, 1981.
- 22) 椿 忠雄, 乗松克政, 向山昌邦, ほか：  
筋ジストロフィー症の疫学的研究班総括報告。  
厚生省神経疾患・筋ジストロフィー症の臨床病態および疫学的研究班, 昭和55年度班会議,  
東京, 12. 6~7, 1980.
- 23) 高柳哲也, 水野恵介, 向山昌邦, 真野行生, 寺本 純, ほか：  
CPK活性の推移よりみたPMDの病態。

## II 研究概要

- 厚生省神経疾患・筋ジストロフィー症の臨床病態および疫学的研究班，昭和55年度班会議，東京，12.6～7，1980.
- 24) 高柳哲也，陸 重雄，向山昌邦，ほか：  
いわゆるmultiple system atrophyに含まれる症例の臨床病理学的検討。  
厚生省特定疾患・脊髄小脳変性症調査研究班，昭和55年度班会議，東京，1.24，1981.
- 25) 猪瀬 正，當間節子，向山昌邦，後藤憲子：  
筋ジストロフィー症の器具の開発—抑制衣の改良—。  
厚生省神経疾患・筋ジストロフィー症の療護に関する臨床社会学的研究班，昭和55年度班会議，12.8～9，1980.
- 26) 真野行生，春原経彦，村本 治，向山昌邦，埜中征哉：  
若年型Quadriceps Myopathy，  
厚生省神経疾患・筋ジストロフィー症の臨床病態および疫学的研究班，昭和55年度班会議，東京，12.6，1980.
- 27) 間野忠明，宮岡 徹，山崎良比古，真野行生：  
小脳性運動失調時の筋紡錘活動について。  
厚生省特定疾患・脊髄小脳変性症調査研究班，昭和55年度総会，東京，1.24，1981.
- 28) 真野行生，寺本 純，安藤一也，今枝 桂，林 満彦，徳田正昭，田口良光，大島光子，日比野直臣，坪田秀樹，長谷川 淳：  
スモン患者への長期弾力帯装着による立位能の研究。  
厚生省特定疾患・スモン調査研究班，昭和55年度総会，東京，3.19，1981.
- 29) 上田 敏，中村隆一，真野行生，原田政美，森宗 勲，花籠良一，加倉井周一，野村敏，原田豊治，砂原茂一：  
スモンのリハビリテーション・ニーズに関する調査。  
厚生省特定疾患・スモン調査研究班，昭和55年度総会，東京，3.19，1981.
- 30) 吉田瑞子，安藤一也：  
筋ジストロフィー症の細胞膜の物理化学的研究Ⅲ Duchenne型筋ジストロフィー症患者の赤血球のATPとカルシウム含量。  
厚生省神経疾患・筋ジストロフィー症の病因に関する臨床的研究班，昭和55年度班会議，

東京, 12. 7, 1980.

- 31) 寺本 純, 向山昌邦, 安藤一也, 村上信之 :  
ALS の舌下神経核の定量的検討—球麻痺症状との臨床病理学的対応.  
厚生省特定疾患・変性性神経疾患調査研究班, 昭和55年度総会, 東京, 1. 30, 1981.

#### D 研究会など

- 1) 安藤一也 :  
過換気症候群.  
第9回不定愁訴研究会, 東京, 4. 19, 1980.
- 2) 安藤一也 :  
脳血管障害後遺症に伴う運動麻痺と薬物療法.  
医師会講演会, 東京, 6. 21, 1980.
- 3) 安藤一也 :  
パーキンソン病の診断について.  
第1回三多摩パーキンソン病懇話会, 立川, 7. 19, 1980.
- 4) 安藤一也 :  
筋トーン異常の薬物治療.  
第3回東海神経疾患懇話会, 名古屋, 9. 20, 1980.
- 5) 安藤一也 :  
パーキンソン病の療養相談(1)  
全国パーキンソン病友の会, 武蔵野ブロック, 東京, 6. 28, 1980.
- 6) 安藤一也 :  
パーキンソン病の療養相談(2)  
全国パーキンソン病友の会, 武蔵野ブロック, 東京, 9. 27, 1980.
- 7) 安藤一也 :  
パーキンソン病の治療と日常生活の注意.  
岐阜県パーキンソン病友の会, 多治見, 5. 30, 1980.
- 8) 安藤一也 :

## II 研究概要

頭痛の診かたと治療法.

カセットテープ (日本化薬), 10, 25, 1980.

9) 安藤一也 :

疼痛と心身医学.

静岡県内科医師会心身医学講習会, 浜松, 10, 26, 1980.

10) 安藤一也 :

頭痛の診かた.

兵庫県医師会学術講演会, 神戸, 12. 6, 1980.

11) 安藤一也 :

パーキンソニズムの診断と治療.

徳島県医師会学術講演会, 徳島, 2. 8, 1981.

12) 安藤一也 :

痙性麻痺について.

帯広医師会学術講演会, 帯広, 2. 13, 1981.

13) 安藤一也 :

脳卒中の後遺症にともなう運動障害と薬物療法.

金沢医師会学術講演会, 金沢, 2. 19, 1981.

14) 安藤一也 :

心と身体に関連—3つのreceptorsをめぐって—.

名大医学部自主講座「心身医学」, 名古屋, 2. 25, 1981.

15) 安藤一也 :

パーキンソン病の薬物療法をめぐる諸問題.

道東道北パーキンソン症候群懇談会, 旭川, 3. 7, 1981.

16) 安藤一也 :

成人神経疾患診断.

239回医療ゼミナール, 東京, 3. 14, 1981.

17) 安藤一也 :

パーキンソン病治療の現状.

第8回神奈川L-dopa懇話会, 横浜, 3. 18, 1981.

18) 向山昌邦, 寺本 純, 安藤一也 :

興味ある臨床経過を示したmultiple system atrophyの1例.

第4回三多摩神経疾患懇話会, 東京, 4. 12, 1980.

19) 向山昌邦 :

神経・筋疾患について.

国立武蔵療養所新採用者オリエンテーション研修会, 6. 2, 1980.

20) 向山昌邦 :

神経難病一制度・治療・看護について.

第23回全国医学生ゼミナール, 福島, 8. 7, 1980.

21) 向山昌邦 :

末梢神経障害の臨床と病理.

第4回らい医学夏期大学講座, 東京, 8. 28, 1980.

22) 向山昌邦, 寺本 純, 安藤一也, 村上信之 :

高令発症したパーキンソン病の1例.

第9回臨床神経病理研究会, 東京, 12. 13, 1980.

23) 真野行生 :

運動失調症の生理学的機構.

愛知神経系理学療法研究会7月例会, 7. 20, 1980.

24) 真野行生 :

錐体外路系について.

愛知神経系理学療法研究会11月例会, 11. 16, 1980.

25) 吉田瑞子 :

生体膜の構造と機能.

学習院大学理学部 特別講義, 7月, 1980.

26) 吉田瑞子 :

筋ジストロフィー症の病因究明に役立つ赤血球.

## II 研究概要

武蔵野日赤病院, 2月, 1981.

- 27) 寺本 純, 安藤一也, 鈴木信夫, 筒井修一, 古閑 寛, 衣斐 達 :

透析患者と頭痛.

第8回頭痛懇談会, 東京, 11. 6, 1980.

- 28) 古閑 寛, 峰野達也, 杉江 開, 衣斐 達, 寺本 純 :

透析患者のCT所見.

第4回CT研究会, 東京, 1. 11, 1981.

- 29) 寺本 純 :

らいの末梢神経病変—臨床像との対比

第4回らい医学夏期大学講座, 東京, 8. 28, 1980.



## 3. 主な研究報告

各種運動失調モデル動物に対するTRH-Tの影響  
ANIMEX IIによる運動スペクトル分析

真野行生, 松井京子, 豊島英徳, 安藤一也

## 目 的

運動失調症のモデルマウスを対称として、マウスから外界の影響を除き、一定の環境に馴化させた状態で、TRH-T注射によりマウスの行動量、およびふらつき、転倒、たち上がりなどの歩行状態や tremor などのさらに細かい動きの変化を客観的に把握することを目的とした。

## 方 法

運動失調症のモデル動物として、Rolling mouse Nagoya (RMN) マウス, Staggerer マウス, Weaver マウス, Reeler マウスの遺伝性運動失調マウスおよび新生仔期に 50 mg/kg の cytosine arabinoside を皮下注射して作成した薬物性運動失調マウス (Ara-C マウス) を対称とした。各種発症マウス 10 匹とそのコントロールとして同種の非発症マウス 10 匹を用い、TRH-T 25 mg/kg または生理的食塩水を腹腔内注射して、注射後の行動の変化を ANIMEX II により 80 分間記録した。なお、Ara-C は生後 4 週以上、他の遺伝性失調マウスは 8 週以上を使用した。実験開始 40 分前にマウスを防音室内の ANIMEX II の測定ケージに入れ、環境馴化を行った。測定に用いた ANIMEX II では測定動物を入れたケージの X 軸および Y 軸方向に各々三つの電極をおき、動物の動きを電気容量の変化として捉え、動物の動きの軌跡を X-Y レコーダーに記録し、また動物の動きをサイズ別 (1/2 サイズ = 420 mm として、その 1/1, 1/2, 1/4, 1/8, 1/16, 1/32, 1/64, 1/128 の運動サイズでのカウント数を計算した) に A-D 変換し記録した。また、ケージの中に一辺が 25 cm で幅 5 cm 高さ 5 cm の正方回廊を作成し、マウスの正方回廊での歩行軌跡を X-Y レコーダに記録し、また歩行時間を測定した。これらを TRH-T 注射前後で比較した。

## 結 果

ANIMEX II の正方回廊での歩行状態：正方回廊での一周に要する歩行時間は TRH-T 注射により RMN で著明に短縮し、Reeler でもかなり短縮し、Weaver と Ara-C では軽度短縮した。しかし、Ara-C では TRH-T 注射前でも歩行時間は短かく、注射後歩行時間の変化はみられなかった。TRH-T 注射により歩行軌跡での揺れが著明に減少したのは Staggerer と RMN であり、Weaver と Ara-C においても歩行時の揺れや転倒は比較的減少していた。Reeler では歩行時の大きな揺れ

## II 研究概要

が軽度減少したが、小さな全身性 tremor 様運動が増加するのが観察された。

ANIMEX II の普通ケージでの運動スペクトル分析：発症マウスは  $1/8$ ,  $1/16$ ,  $1/32$  の運動サイズが非発症マウスに比較して有意に高く、これらの運動サイズに失調マウスのふらつきや転倒が反映していることを確認した。<sup>2)</sup> TRH-T 注射後と生理的食塩水注射後のサイズ別カウント数を比較してみると、TRH 注射後 RMN の  $1/1$ ,  $1/2$ ,  $1/4$  の運動サイズのカウント数が  $1/8$ ,  $1/16$ ,  $1/32$  の運動サイズのカウント数より著明に増加していた。一方 Reeler では小さな運動サイズのカウント数がより高くなり、ふるえの増加を反映していた。TRH-T および生理的食塩水注射後 10 分間ごとに 80 分までの運動の総軌跡距離を計算すると、生理的食塩水注射後に比較して、TRH-T 注射後の軌跡距離は RMN が最も高まり、次いで Reeler であった。Weaver では TRH-T 注射後 10 分間は著明に増加し、Staggerer では注射後約 20~40 分にやや上昇がみられたのみであった。さらに、Ara-C では注射前でも行動軌跡距離は長く、TRH-T 注射により、はっきりした増加を認めなかった。

## 考 察

ANIMEX II による動物の行動分析では、open field 法に比較して、外界からの影響を除外し長期間観察でき、行動量を総括的にさらに各運動サイズに分割して把握することができ、失調や tremor 様運動を把握し、それを軌跡に残すことができるなどの利点を認めた。TRH-T 注射により RMN や Staggerer に著明な失調改善を認めた。TRH-T 注射により RMN は行動量の著明な増加を認めしたが Staggerer では注射直後には行動量の増加は著明ではなかったが失調状態に改善を認め、TRH-T 注射により比較的行動量の増加を認めた Reeler で失調症状の改善は乏しかった。Weaver と Ara-C では TRH-T による失調改善は RMN や Staggerer ほどではなかった。Weaver での行動量の増加は少し認めたが、Ara-C では注射以前より行動量は多く、注射後では行動量の増加は認められなかった。このように、TRH-T 注射によりみられるマウスの失調状態の改善と行動の activation とは必ずしも並列してみられなかった。TRH-T の失調への効果は病理学的変化が最も乏しい RMN で著明で、小脳以外にも病変を有し、小脳の Purkinje が変性し伝達障害が著明な Reeler ではその効果は乏しく、顆粒細胞に主な病変を有する Staggerer, Weaver, Ara-C ではより効果がみられた。これらの結果から小脳の苔状線維より顆粒細胞そして Purkinje 細胞へと情報を伝達する経路の障害程度<sup>3)</sup>、特に Purkinje 細胞での情報伝達受容能と TRH-T 注射による失調改善との関連が興味ある点である。

## 文 献

- 1) 安藤一也, 真野行生, 豊島英徳, 松井京子, 寺本 純: Rolling mouse Nagoya に対する

- TRH-TおよびDN1417の影響—ANIMEX IIによる運動分析より—。厚生省新薬開発  
 ・脊髄小脳変性症治療剤開発研究班，昭和54年度研究業績，199—205，1981。
- 2) 御子柴克彦：運動失調モデル—遺伝性小脳変性症マウス—。神経進歩，23：918—935，1979。

## 各種遺伝性運動失調マウスに対するTRH投与の影響について

### — open-fieldでの観察より—

松井京子，真野行生，豊島英徳，安藤一也

#### 目 的

遺伝性運動失調マウスであるRolling mouse Nagoya (RMN)，Staggerer，Weaver，ReelerにTRH-T 25 mg/kg (I. P.)を投与し，各運動状態の変化を検討した。

#### 方 法

各マウスの運動状態の観察はopen-field (70 cm×70 cm)により行なった。薬物投与前後の各マウスの運動を観察し，底面を49区画に細分し，その一区画をマウスが横切った場合を移動量『1』とし，単位時間内の移動量および転倒回数を計測した。

#### 結 果

薬物投与前15分間における『転倒回数/移動量』の値を各マウス別に示すと(図1)，Weaver，Reelerにおいては個体間のバラツキが多く，RMNにおいては個体間のバラツキは少ないが転倒回数/移動量の値は他のマウスに比べ高い値を示した。

RMNにTRH-T 25 mg/kg (I. P.)および生理食塩水を注射し，5分ごとに『転倒回数/移動量』の値をプロットするとその値は生理食塩水に比べTRH-T注射により注射後25分まで有意に減少し(図2)，Staggererの場合も同様の結果となった。Weaverの場合もTRH-T注射により『転倒回数/移動量』の値は減少したが有意に減少している時間はRMN，Staggererにくらべ10分間程短かった。Reelerの場合ではTRH-T注射により生理食塩水注射に比べ，『転倒回数/移動量』の値は低くなる傾向にみられたが注射後20～25分の間のみ有意差があり(図2)，上記に示した三種類のマウスに比べ，TRH-Tによる失調改善は少なかった。

## II 研究概要

### 考 察

以上の結果よりTRH-T注射によりRMNおよびStaggererにおいては著明に失調が改善され、Weaverは中等度の改善にとまりReelerでは失調改善の傾向が少ないように思われた。これらの失調マウスの原因はいずれも小脳障害によるものとされているが、<sup>1)</sup> 病理学的、生化学的所見も多少異なり、小脳以外に海馬、大脳皮質にまで異常のあるReelerでは失調改善が少なく、一方小脳における病理学的変化が乏しいRMNにおいて失調改善が著明であることなどからTRH-Tの失調改善の効果発現において病変部位の広さおよび病変の程度との関連が推測された。また最近の生化学的研究では、<sup>2)</sup> NA代謝異常の少ないのはRMNでありRMNと代謝異常の強いStaggererにTRH-Tによる失調改善が共に著明であったなどからNA代謝異常の程度とTRH-Tによる運動失調改善とはかならずしも平行せず、TRH-Tの失調改善効果にはNA代謝以外のメカニズムの関与が推測された。

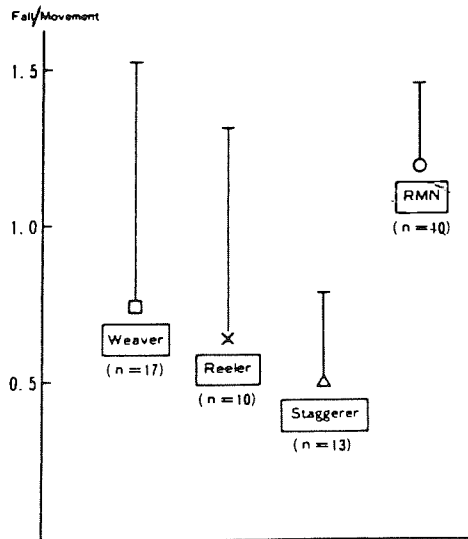


図 1

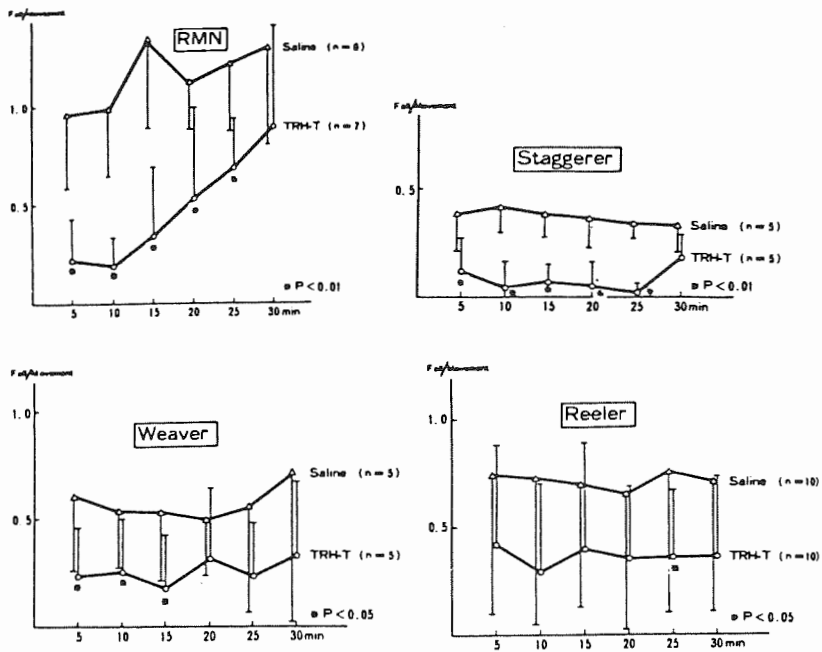


図 2

文 献

- 1) 御子柴克彦：運動失調モデル—遺伝性小脳変性マウス。神経進歩：23, 918～935, 1979.
- 2) 村本 治, 安藤一也：小脳失調マウスの中脳ノルアドレナリン代謝, 第22回日本神経学会総会, 熊本, 5, 20～22, 1981.

Cytosine Arabinoside (Ara-C) 投与による  
運動失調マウスに対する基礎的研究および  
TRH-T 投与効果について

松井京子, 真野行生, 向山昌邦, 村本 治, 豊島英徳

目 的

抗がん作用があり DNA polymerase を抑制する作用のある Cytosine Arabinoside を投与して作成した薬物性運動失調マウスについての肉眼的観察および病理学的所検査などを行ないまた TRH-T 投与後の行動量への影響および失調改善効果について研究を行なった。

## II 研究概要

### 方 法

ICR系マウスの新生仔期にCytosine Arabinoside 50mg/kgを皮下注射して作成した失調マウス(Ara-Cマウス)を対象とし、経時的に体重測定を行ない、病理学的検査では脳を取出し、ホルマリン固定後、パラフィン包埋後、HE染色で光顕標本を作製し検索した。また、全脳および小脳の重さを測定した。Ara-CマウスにTRH-T 25mg/kgおよびコントロールとしての生理食塩水を腹腔内投与後、ANIMEX-IIにより80分間にわたり行動量および歩行軌跡を記録し、TRH-Tの失調症状への改善効果をみるためにOpen-field(70×70cm)にて投与前の運動状態を観察後、TRH-Tおよび生理食塩水投与後、転倒回数と移動量を記録した。

### 結 果

肉眼的観察ではAra-Cマウスは毛並が悪いが横転しながらも活発に運動しているように観察された。正常マウスにくらべ体重および小脳重量の低下がみられ体重は4週令および8週令においては正常マウスの50%程度しかなく、小脳重量は3週令および12週令においては40%程度であった。光顕による検索の結果、小脳小葉の幅が狭く、分子層や顆粒層の幅も狭く、顆粒細胞の数の減少、プルキンエ細胞の配列の乱れなどが観察された。TRH-T投与後の行動量の変化においては生理食塩水投与に比べ有意な行動量の増加はみられなかった(図1)。一方正常マウスにおいては生理食塩水投与にくらべTRH-T投与により投与後40分まで有意に行動量の増加を示した。また歩行軌跡上においてはTRH-T投与前は失調性歩行によりキザキザした乱れた軌跡であるがTRH-T投与により乱れた軌跡が少なくなった(図2)。open-field内にての観察の結果、転倒回数/移動量の値は投与後5分から20分まで有意に値は下った(図3)。

### 考 察

小脳の低形成をもたらすCytosine Arabinoside投与による失調マウスにおいてもTRH-T投与により中等度の失調改善傾向が認められ改善程度は小脳において顆粒細胞欠損を特長とするWeaverマウスと同程度であった。また運動量においてはAra-Cマウスは他の失調マウスに比べ亢進しており、TRH-T投与により明らかな運動量増加を示さなかった。このようなことが小脳だけの異常にもとづくのか、運動亢進作用と密接な関係があるmesolimbic systemなどの小脳以外の系の異常によるのかについてはさらに検索中である。

業績集。印刷中。

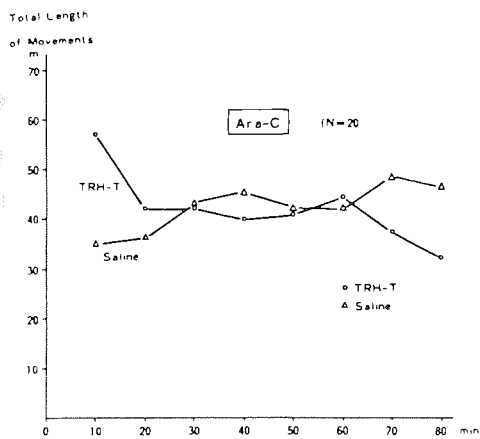
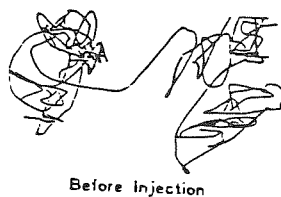


図 1

Total Length of Movements for 80min after TRH-T and Saline Injections



Before injection



After injection

図 2

Locus of Movement before and after TRH-T

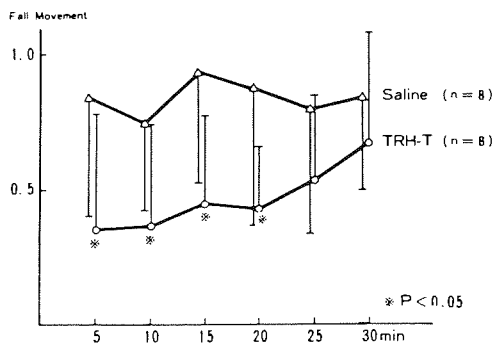


図 3

Time Course of falling Tendency

## 運動失調症モデルマウスの歩行動態の自動解析

豊島英徳, 松井京子, 真野行生

Rolling mouse Nagoya (Rolling) は著名な歩行異常を示す遺伝性運動失調症モデルマウスであるが, その歩行障害に対応する病理学的変化には未だ不明な点が多い。われわれはこのマウスの異常歩行動態を客観的に把握し, 定量化することが重要であると考え, 今回これを電磁的装置により検出し, 実行した。さらに他の病理組織学的所見の明らかにされている遺伝性小脳性運動失調症モデルマウス (Reeler および Weaver) についても同様の検索を行ない, 比較検討した。

### 対象と方法

使用した動物はほぼ6週齢の雄成獣マウスであり, 発症 (Rolling : *rol/rol*, Reeler : *rl/rl* および Weaver : *wv/wv*) および非発症 (*+/rol*, *+/rl* および *+/wv* または *+/+*) 同腹仔各々3匹あった。

マウスの行動の測定はAnimex II Gによった。マウスの動きはキャパシタンスブリッジで電位の変化として検出され, X-Yレコーダに入力されて運動軌跡として記録され, 同時に運動量 (運動数と運動サイズの積) が, ケージ底面長辺全長 (250mm) を1として, この $1/2^n$  ( $n=0\sim 5$ )の各サイズ別に示された。蓋のない正方ゲージの場合には, マウスの立上りを記録するため $2/1$ ,  $4/1$ の運動サイズが追加された。

測定ケージを防音暗室内のAnimex II G用アリーナに設置し, マウスを移入すると同時に測定は開始した。この測定は夜間 (18時~24時) に行ない, 分析は1, 2, 5, 10分間について実行し, 3回試行を重ねて平均した。測定環境温度はほぼ $23^{\circ}\text{C}$ に恒温維持した。

### 結 果

正方回廊あるいは直線走路を使用すると, 運動軌跡では各マウスの歩行動態の違いがより明確となった。とくに前者においては走行距離が長くとってあったためより一層明確となった。図1に正方回廊における運動軌跡を示す。発症Rollingでは体の側方への揺れを示す軌跡が, 発症Reelerで細かなふるえを示す軌跡が, また発症Weaverでは進行方向前後動を示す軌跡がそれぞれとらえられた。正方回廊および直線走路の場合の運動スペクトルでも, 正方ケージの場合と同様に, 発症マウスでは非発症正常歩行マウスに比べて,  $1/4$ および $1/8$ のサイズ (実際長約63mmおよび31mm)の動きが有意に多く見られた。



## 考 察

発症 Reeler および発症 Weaver はいずれも小脳に病変の見られる遺伝性運動失調症モデルマウスである。表1に発症 Rolling, 発症 Reeler および発症 Weaver 各運動失調症モデルマウスの運動障害の特徴を示す。これらのマウスはいずれも姿勢および歩行の異常を主な症状としている。

歩行動態の分析の結果, 発症マウスでは非発症正常歩行マウスに比べ,  $1/2$  以上の大きなサイズの動きは有意に少なく, また  $1/4$  および  $1/8$  のサイズ (実際長約 6.3 mm および 3.1 mm) の動きは逆に有意に多く見られた。  $4/1$ ,  $2/1$  のサイズの動きは立上がりを示すが,  $1/4$ ,  $1/8$  のサイズ (実際長約 6.3 mm, 3.1 mm) の動きは主として横転等の運動失調動態を示すものと考えられる。

各運動失調症モデルマウスの歩行動態間に運動スペクトル上の明確な差異は認められなかったが, このことから発症 Rolling の歩行異常の主体が他の発症マウス同様に小脳性運動失調であろうと推察される。

## ま と め

発症および非発症の Rolling, Reeler および Weaver の各マウスについて, Animex II G により歩行動態を記録し, 分析した。運動スペクトル上で発症マウスの歩行動態間の明確な差異が認められなかったが, このことから発症 Rolling の歩行異常の主体が小脳性運動失調であろうと推察される。

図 1. 正方回廊における各マウスの運動軌跡  
(a), (c), (e): 非発症, (b), (d), (f): 発症)

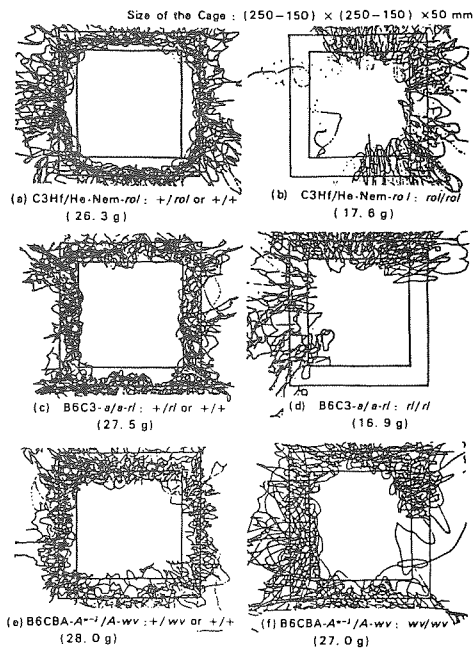


表1 各発症マウスの運動障害の特徴

Mouse	Posture	Gait	Run	Tremor	Seizure	Others
Rolling (rol/rol)	wide stance	ataxic	unable	no	no	
Reeler (rl/rl)	wide stance	ataxic	able	coarse	no	less active
Weaver (wv/wv)	wide stance	ataxic	able	fine, rapid	tonic-clonic	leaping

### 小脳失調マウスの中枢ノルアドレナリン代謝

村本 治, 安藤一也

昨年度の報告でRolling mouse Nagoya (RMN) では, 小脳のみならず中枢神経系の多くの部位での広汎なカテコールアミン合成酵素 (tyrosine hydroxylase, TH) 活性の上昇のあることを報告した<sup>1)</sup>。このうちTH活性上昇はnoradrenaline (NA) 系の伝達の変化を反映すると考えられ, このNA系の異常に対してTRHが作用することにより失調症状を改善させるという考えが, 小脳失調症に対するTRH治療の理論的根拠となっている<sup>2)</sup>。

一方RMNを含む種々の失調マウスに対するTRHの効果は失調マウスの種類によりかなり異なっている。そこでこれらの各失調マウスの中枢NA代謝異常とTRHの効果との関連や, RMNの中枢NA代謝異常には他の失調マウスと比較してどのような特殊性があるかを明らかにすることを目的として本研究を行なった。

#### 方 法

動物: 失調変異マウスとしてRMNの他Weaver (Wv), Reeler (Rl), Staggerer (Sg) と, それぞれの非発症 control 各5匹づつを使用した。これらの遺伝性の失調マウスの他, 実験的に作成した失調マウスとしてICR系新生仔マウスに生後2日から4日目までの3日間, cytosine arabinoside (ara-C) 50mg/kgを皮内注射して顆粒細胞変性型小脳低形成をおこさせたマウス (以下araC-mouse と略す) も使用した。control には無処置のICR系マウスを使用した。動物は6週令で実験に使用し, 動物の処理とdissectionの方法は前回に準じた。生化学的測定には小

脳の他、上行性と下行性のNA線維の支配が豊富な大脳皮質と脊髄を選んだ。

生化学的測定：NA代謝のマーカーとして合成，steady state level，分解のそれぞれに対し，TH活性，NA level，total (free + conjugated) MHPG levelを測定した。

NAの抽出は、過塩素酸ホモジェネートの上清をpH 8.6に調整してアルミナにカテコールアミンを吸着させた後アルミナを洗滌、最後に塩酸でカテコールアミンを溶出させた。内部標準物質として3,4-dihydroxybenzylamine (DHBA)を使用した。

MHPGの抽出は、過塩素酸ホモジェネートの上清をpH 5.0に調整し、sulphataseにより硫酸抱合体を水解した。その後酢酸エチルでfreeのMHPGを抽出し乾固させ、塩酸に溶解した。

定量は柳本製L-2000型高速液体クロマトグラフィー (HPLC) にボルタンメトリー検出器を組み合わせた装置で行なった。カラムはODST packed columnを用い、移動相はNA定量には0.05 Mリン酸緩衝液 pH 5.0 (0.5 mMヘプタンスルホン酸，4%メタノールを含む)を用い、MHPG定量には同じ緩衝液に10%のメタノールを混ぜて使用した。

## 結 果

NAの定量結果では小脳のNA濃度はRMN以外の他の失調マウスではすべて有意に上昇、その他脊髄ではWvとara-C mouseが、大脳皮質ではWvとSgが有意に上昇していた。しかしNA量を小脳全体の含量としてあらわすと、RMN以外の他の失調マウスではすべて有意に低下していた。

MHPG濃度はすべての失調マウスの小脳と、RMNを除くすべての失調マウスの大脳皮質、そしてR1とara-C mouseを除く他の失調マウスの脊髄で有意に上昇していた。しかし小脳全体の含量であらわすと、やはりRMN以外の他の失調マウスではすべて有意に低下していた。

THの比活性もすべての失調マウスの小脳で上昇し、脊髄でもR1，Sg，RMNで上昇をみたが、大脳皮質ではいずれのマウスにおいても有意の変化を認めなかった。

各失調マウスのcontrolの値同士を比較すると、同じcontrolであっても数値にかなり大きな差がみられ、今回の我々の動物はすべて系統が異なっていることから、この差は系統による脳内カテコールアミン系の状態の差と考えられた。この差を消去して相互の比較を容易にするために、すべての数値をcontrolに対する%増加率であらわしたのが図1である。

## 考 察

各失調マウスの中枢NA代謝回転はcontrolに比べて亢進しており、RMNも例外ではなかった。従来、RMNではNA代謝が低下し、そのためにNAが小脳に“過剰蓄積”し、これをTRHが放出させるために失調症状を改善させるといふ作用機序が考えられていた<sup>3)</sup>。しかし今回の結果ではRMNも含めた失調マウスの小脳にNAが蓄積している所見はなく、逆に代謝回転は広範に亢進していた。また

II 研究概要

RMNのNA代謝異常はSgやWvなどより程度は軽かった。中枢NA代謝の変化はRMNよりWvをはじめとする他の失調マウスの方がより高度であるのに対し、TRHの効果はRMNにおいて最も顕著であること、並びに従来TRHの作用すると考えられている小脳のNAの“蓄積”がなく、逆に代謝は亢進していたことを考えあわせると、従来のTRHが小脳のNA代謝を介して作用するという理論は再検討を要するものと思われた。

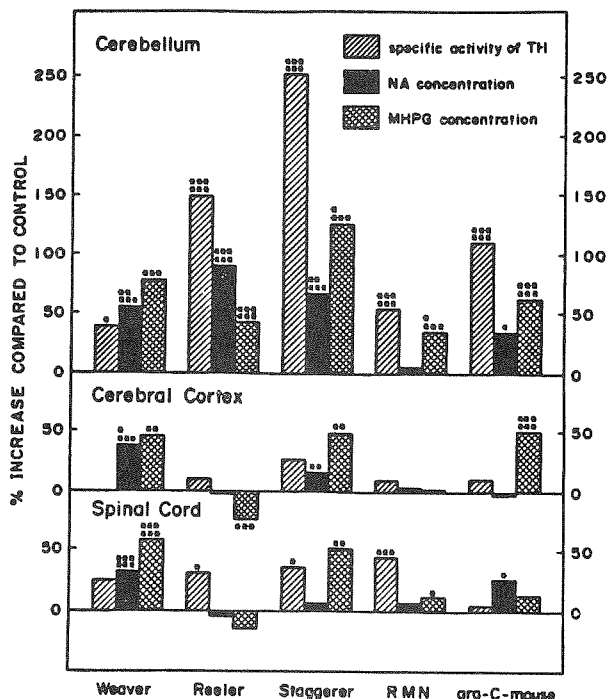


図 1

TH比活性とNA並びに total MHPGの濃度を、各失調動物の中枢神経系三位について、対照動物に対する増加率であらわした。

- \* : P < 0.05
- \*\* : P < 0.02
- \*\*\* : P < 0.01
- \*\*\*\* : P < 0.005
- \*\*\*\*\* : P < 0.002
- \*\*\*\*\* : P < 0.001

文 献

- 1) 村本 治, 安藤一也, 金沢一郎: 臨床神経, 21 : 64~72, 1981.
- 2) 祖父江逸郎: 神経精神薬理, 1 : 283~290, 1979.
- 3) 小長谷正明, 高柳哲也, 室賀辰夫, 足立皓岑, 祖父江逸郎: 臨床神経, 20 : 181~188, 1980.

## 筋萎縮性側索硬化症の舌下神経核の定量的検討

寺本 純, 向山昌邦, 安藤一也, 村上信之\*

筋萎縮性側索硬化症（以下ALS）の末期には球麻痺症状が必発であり、しばしばこれが予後判定のめやすとなっている。今回、球麻痺症状をより深く解明する目的で舌下神経核の脱落状態を定量的に追求した。

### 対象と方法

対象は11例の剖検ALS患者、内訳は男8、女3例、病型はbulbar form 7例、common form 4例であった。これらの症例の球麻痺症状の出現期間は、bulbar formで平均22.8カ月、common formでは平均10.7カ月であった。検索の方法は、延髄をホルマリン固定後パラフィン包埋したのち、延髄菱形窩髄条溝正中部より門までの間で100μに1枚の割合で10μの横断面連続切片を作製し、Kluver-Barrera染色を施行したのち光顕にて観察した。検索は舌下神経核とその近傍にある傍舌下神経核（ロレル核）について行ない、計測に際しては細胞核および核小体いずれもが明確な神経細胞のみを数え、左右別にその総和を求めた。そしてその上で臨床所見と対比した。なお対照として脳出血および悪性腫瘍で死亡した4症例（60～68才、男女各2例）も同様の病理学的検索を加えた。

### 結 果

神経細胞数：舌下神経核神経細胞数はbulbar form右66±19、左60±24、common form右151±43、左150±14、対照群右679±94、左688±127で病型間に明確な有意差がみられた。傍舌下神経核ではbulbar form279±78、common form272±128、対照群286±116（左右平均）と有意差はみられなかった。

臨床像との対比：舌下神経核神経細胞数は、年齢、性、全経過期間との間に関連はみられなかった。球麻痺症状持続期間との関連では図1に示すようにbulbar formでは経過の長い症例の方がやや神経核が残存している傾向がみられた。左右別の比較では、四肢優位罹患側と同側の神経細胞数が対側に比し少ない症例がbulbar formで6例中4例に、common formで4例中3例にみられた。

### 考 察

ALSの脳神経核病変については古くから検討されており、とりわけ舌下神経核では、全症例に高度な神経細胞の脱落がみられることが諸家によって報告されている。しかしその脱落の程度についての定

\* 国立東名古屋病院

量的な研究は従来乏しい。今回の自験例の検討によって、ALS症例では対照群に比較してbulbar formでは約1/10に、common formでは約1/5に細胞数が減少していることが確認された。この神経細胞数と臨床所見を比較すると、自験例の球麻痺期間はbulbar formで約22カ月、common formで約10カ月であるのでこの両者が反比例しているようにも思われるが、一方で図1に示したようにbulbar formにおいては罹病期間の長い症例の方が神経細胞がやや保たれていた。このことより神経細胞の脱落は球麻痺期間と関係が深いのか病型による差異であるのかは結論の難しいところである。しかし結果的に病型間に明確な有意差があった点は非常に興味深い。

傍舌下神経核は舌下神経核に最も近接する核であるところから今回検索したが、その機能は現在のところ不明であり、したがって臨床的意義を論ずることはできないが、少なくともALSにおいては全く変化をきたさないことが解明された。

左右別臨床病理所見の比較では、前述したとおり四肢の優位罹患側と同側の舌下神経核の脱落の程度が強いという結果を得たが、細胞数の左右差はごくわずかの症例もあり、臨床的には自験例で球麻痺症状の左右差がみられたものはなかった。しかし日常臨床上まれに球麻痺症状に左右差のみられる症例は経験するところでもあり、今後これらの点について検討が必要となろう。

ALSの場合、脳神経諸核の脱落のみならず、上位運動ニューロン、下位運動ニューロンの障害があること、臨床的にも球麻痺症状のみならず仮性球麻痺症状が加味される可能性があること、死亡時期が他の合併症などによって影響を受けたり、臨床経過が修飾されたりしやすいことなどの点から、厳密な臨床像と病理所見の一致を求めるのは困難な点も少なくない。しかしALSの病勢を把握するうえにも臨床症状と定量的病理所見の比較検討は重要であろう。

### まとめ

11例の筋萎縮性側索硬化症(bulbar form 7例、common form 4例)の剖検脳にて舌下神経核と傍舌下神経核の神経細胞数を定量したところ、舌下神経核では対照例に比し、bulbar formで約1/10に、common formで約1/5に減少しているのが認められた。また傍舌下神経核はALS症例では浸されないことが判明した。

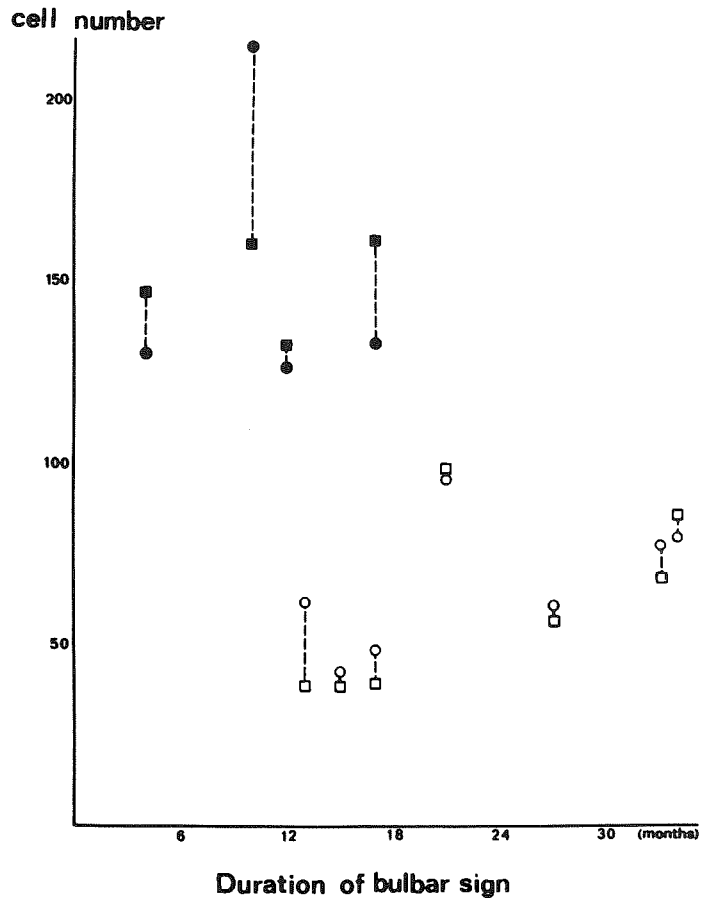


図1. bulbar formの症例では球麻痺症状持続期間の長い症例の方が神経細胞が多い傾向にある（白bulbar form, 黒common form ○印右側, □印左側, 同一症例は点線で結んである。）

## Metoclopramide 投与のラット脳内カテコールア ミン代謝への影響

### — Pimozide 投与との比較検討 —

木ノ下秀子, 松井京子, 安藤一也

一般に制吐剤として広く使用されているMetoclopramide (MP) は抗精神病作用がなく, 急性ジストニア反応を生じやすく, 長期投与でのみ時にパーキンソニズムを発生するが, L-DOPAに併用してもパーキンソン症状を悪化させないなど, 他の抗精神病薬とはかなり異なった特徴をもっている。<sup>1)</sup> 本研究ではMPの脳内カテコールアミン代謝に及ぼす影響をPimozide (P) と比較して検討した。

#### 方 法

Wistar系ラット雄を用い, 急性実験としてMP 60 mg/kg, P 2 mg/kgを1回腹腔内注射し, 30分, 1時間, 2時間, 3時間後に各4匹ずつを断頭した。慢性実験として, MP 20 mg/kgを1日3回, P 1 mg/kgを1日2回, 各6匹に腹腔内注射し, 注射は2週及び6週にわたり連日施行して, 終了後18時間目に断頭した。急性, 慢性実験とも生理的食塩水の腹腔内注射を行ったラットを対照とした。断頭直前にANIMEX IIにより自発運動量を測定し, 断頭直後に脳を凍結し, 線条体, 側坐核及び脳幹を切り出し, 線条体と側坐核のDA, NA, DOPAC, HVAをHPLCにて, また, 線条体のTHをNagatsuらの方法で, 脳幹のDBHをKatoらの方法で測定した。

#### 結 果

自発運動量は急性実験ではMPの場合は注射直後より低下し, 2時間後から漸次回復するが, Pでは注射60分後より低下がみられた(図1)。慢性実験では2週後では40分間の各運動サイズとも運動量の低下はMPの方が若干強く, 6週後でも同様な傾向がみられた。

急性実験ではMP群では注射30分後より線条体におけるTH活性の増加, 6-methyl-5, 6, 7, 8-tetrahydropterineに対するkm値の減少, 線条体のDA量の増加がみられた。HVA, DOPACは, 線条体, 側坐核とも増加した。P群ではDAの増加はなく, DA代謝物の増加はMPの場合より遅れて出現した。2週間連続注射の場合の線条体及び側坐核におけるアミン及び代謝物については, 図2に示した。MP群ではDOPAC, HVAとも線条体, 側坐核で減少し, 特に後者でより著明であった。P群ではDA, NA, DOPACが特に側坐核で減少を示した。6週間連続注射の場合のアミン及び代謝物に有意差はみられなかった。また, TH活性, DBH活性にも有意差はなかった。



考 察

急性実験, 慢性実験ともMPはPに比べ, かなり異なった線条体及び側坐核におけるアミン代謝への影響を示した。

急性実験においてMPは注射直後より著明な運動量の低下を生じ, DA及び代謝物の増加, THの活性及び補酵素に対する親和性の増大をみたが, DAそのものが上昇したことは興味深く, 臨床上多彩な急性ジストニア反応を生じやすい事との関連が推測される。2週間にわたり連続注射した場合にもMPの自発運動抑制の方がより顕著であり, DAは減少せず, 代謝物の減少がみられ, DA代謝回転の低下が生じていることを示唆した。これに対し, P群では側坐核でDA, NAが減少し, 線条体でも軽度でDAの低下がみられた。代謝物は側坐核で特に減少した。このように抗精神病作用の強いPでは慢性実験で特に側坐核での変化がより著明であったことは興味深い。

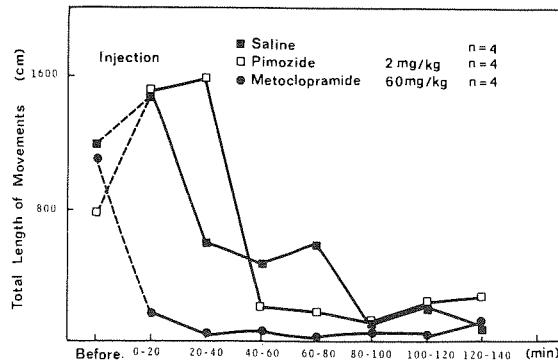


図1. ANIMEX-IIにより測定されたMP (60 mg/kg) P (2 mg/kg) Saline (500 μl)を1回投与した場合の運動量の変化 (n = 4)

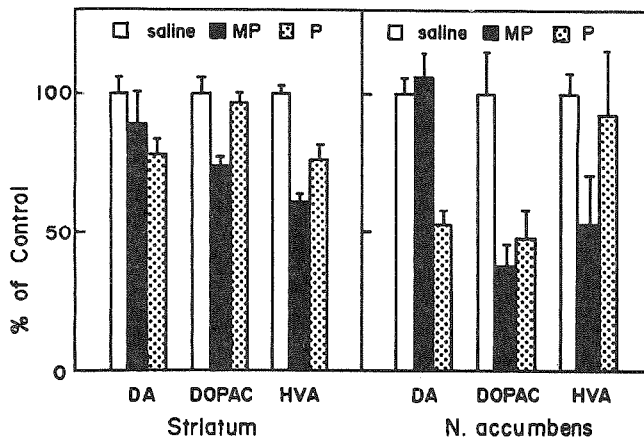


図2. MP (20 mg/kg, 3回/日) P (1 mg/kg, 2回/日) Saline (500 μl, 1回/日)を2週間連続投与した場合の脳内DA, DOPAC, HVA (n = 6)

文 献

- 1) 安藤一也ら：内科領域の治療薬による薬物性パーキンソニズムの臨床特徴，厚生省特定疾患変性性神経疾患調査研究班，1979年度研究報告書，1980，P. 118-126

企図振戦に対する錘負荷および弾力帯装着による影響

真野行生，豊島英徳，春原経彦

目 的

最近運動失調症に対して，弾力帯装着の効果が論ぜられており，また従来より運動失調症の改善には Frenkel 法や錘負荷法が使用されてきた。<sup>1)</sup> 今回私達は上肢で企図振戦を示す患者に対して，運動時に錘負荷の場合および検者による徒手抵抗を加えた場合と弾力帯装着の場合による効果を検討し，その効果機序を明らかにすることを目的とした。

方 法

対象とした企図振戦を示す運動失調症は多発性硬化症 2 例であった。35 歳男性と 28 歳女性であり，企図振戦を含む小脳・脳幹症状の他に，視神経症状，脊髄症状を伴っていた。

被検者は坐位で，上肢を水平面におき，上腕部を固定し，右肘関節の水平面上での屈曲と伸展を連続的に試行した。屈曲と伸展を繰り返す速度はメトロノームによるリズムに合わせて行った。上腕二頭筋および三頭筋よりの筋活動を表面筋電図にて記録し，肘関節の角度変化を電気角度計にて記録した。肘関節の屈伸運動の角度域は，肘関節の maximum range (最大域) と submaximum range (最大下域) で行い，各々の記録を比較した。さらに肘関節屈伸運動時に上腕部に弾力帯を装着した場合，1～2 kg の錘を前腕部に負荷して屈伸運動を行った場合，屈伸時に運動方向と逆方向に検者による徒手抵抗を加えた場合の各々について記録し検討した。

結 果

肘関節での屈曲と伸展運動を肘関節可動域全域で行った場合と関節可動域の最大下域で行った場合の記録を比較した。企図振戦は肘関節屈伸運動の角度域が最大域よりも最大下域で著明であった。上腕二頭筋と三頭筋での企図振戦の表面筋電図記録では 3～5 c/s の相反性発射での規則的な burst discharge がみられた。肘関節角度変化では最大屈曲または伸展より最大伸展または屈曲へ移行する時に，スムーズではなく，行きつもどりつの反復運動をくりかえして移行するのがみられた。最大域での屈伸

運動時では伸展時よりも屈曲的に企図振戦は著明であり、最大下域では屈曲時および伸展時共に振戦は著明であったが屈曲の方がより著明であった。

肘関節最大下域で、2 kgの錘を前腕遠位部につけ、肘関節の屈伸運動を行うと、肘関節角度変化はスムーズになり、表面筋電図でも屈曲時には上腕二頭筋、伸展時には上腕三頭筋のburst dischargeがみられ、3～5 c/sの筋放電は消失していた。さらに肘関節最大下域の屈伸運動時に、前腕部においた検者の手で屈伸時および伸展時にそれぞれ、それに反する方向への力を加え、徒手抵抗を与えると、錘負荷の場合と同じように、肘関節角度変化はスムーズであり、上腕二頭筋と三頭筋の筋放電も屈曲時および伸展時のみに合わせてburst dischargeがみられ、3～5 c/sの筋放電は消失していた。この時の筋放電の振幅は高かった。この傾向は肘関節屈伸運動の速度をかえても同じであった。これらの結果を弾力帯装着の場合と比較してみると（図1）弾力帯装着の場合でも、錘負荷の場合でも、関節角度変化はスムーズであり、肘関節屈曲時と伸展時に相対して上腕二頭筋と三頭筋のburst dischargeがみられ、企図振戦は消失していた。この両者での最大の違いは錘負荷の場合の高振幅筋放電であった。

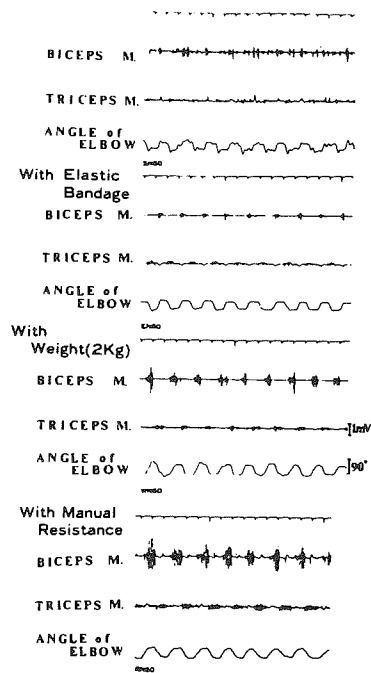
### 考 察

企図振戦を示す多発性硬化症の観察で、上肢企図振戦が、上腕部に装着した弾力帯、前腕部に加えられた錘負荷や検者による徒手抵抗により、減少する症例があることが観察された。錘負荷や徒手抵抗時の屈伸運動では筋放電の増加を認め、 $\alpha$ 運動ニューロン発射が増加しており、Hagbarthの $\alpha-r$  linkageの理論により、このような随意運動時には、 $r$ 運動ニューロン活動も増加していると推測される。弾力帯装着時には $\alpha$ 運動ニューロン発射の増加はないが、microneurogramで記録したように弾力帯装着時に筋紡錘発射が増加しているのを認めた。<sup>2)</sup> このように企図振戦の改善をみた三種の方法では、筋紡錘に伸展が働き、 $r$ 系の亢進がおこっているという共通点がある。これらのことは運動統御過程での企図振戦発現抑制と何れかの関連があると推測される。

### 結 論

従来運動失調症の改善法として錘負荷法が使用されているが、弾力帯装着法は錘負荷法と同じ機構が働いて失調症の改善に効果があると思われた。この機序には $r$ 系の亢進が考えられ中枢運動統御過程での失調発現抑制との関連を推測した。

## II 研究概要



図：上腕部に弾力帯を装着した場合（二段目），前腕部に錘を負荷した場合（三段目），前腕部に検者による徒手抵抗を加えた場合（下段）と何もしない場合（最上段）での肘関節屈伸運動時の上腕節の表面筋電図と肘関節角度変化の比較。

## 文 献

- 1) 真野行生, 祖父江逸郎: 脊髄小脳変性症のリハビリテーション. 総合リハ, 6: 173-177, 1978.
- 2) 真野行生, 安藤一也: 多発性硬化症の運動失調. リハ医学, 18: 11-16, 1981.

## パーキンソン病に対するL-dopa長期治療

—— 10年間の観察 ——

安藤一也, 印東利勝\*

パーキンソン病に対するL-dopa療法が開始されてから10年有余, L-dopaと脱炭酸酵素阻害剤(DCI)の併用療法が始められてから7年有余の歳月が経過した。いずれの療法も治療開始1~2年間は効果が著明であるが, 長期治療になるにつれて, 漸次その効果が減退し, 症状の日内変動, 中枢性副作用などにより症状のコントロールがかなり困難となる例が増加してくる。我々はL-dopaないしL-dopa・DCIによる治療を3年~10年にわたって継続した100例のパーキンソン病の経過について検討した。

### 対象と方法

国立武蔵療養所神経内科および県立多治見病院神経内科で, 1980年末までにL-dopaないしL-dopa・DCIによる治療を3年~10年にわたって継続した100例のパーキンソン病を対象とした。症例は男47例, 女53例, 治療開始時のステージはII 7例, III 54例, IV 33例, V 6例であった。L-dopaないしL-dopa・DCIによる治療期間は3年20例, 4年24例, 5年18例, 6年7例, 7年9例, 8年6例, 9年8例, 10年8例であった。いずれの症例も治療開始時に対する治療後1~10年の各時点での27項目の症候の4段階評価得点の合計であるパーキンソンスコアの改善率を算定し, 改善率90%以上をほぼ正常化, 75~89%を著明改善, 50~74%をかなり改善, 25~49%を軽度改善, 0~24%を治療前と同程度, 負の改善率を悪化とした。各治療期間別の改善度の分布の他に症状の日内変動, 中枢性副作用の発現率についても検討し, さらに長期治療による症候消失率についても検討を行った。

### 結 果

#### (1) 治療期間別改善度の推移

100例のパーキンソン病の改善度分布は図に示したようになった。ほぼ正常化および著明改善例は治療期間1~2年では60%をこえているが, 3年以後その率は漸次低下し, 逆に軽度改善, 治療前と同程度および悪化の例の率が治療期間が長くなるほど増加した。しかし, 9~10年後にもほぼ80%の例は少なくとも治療前よりも改善された状態にあった。

#### (2) 治療期間別症状の日内変動の頻度

\* 県立多治見病院神経内科

## II 研究概要

緩徐な症状の日内変動であるwearing-off現象は治療期間が長くなるにつれて高率となり、6年後で40%、9年後で75%に達した。急激な症状の変動であるon-off現象は4~7年で5~7%、8年以後では10%程度で治療期間が長くなってとくに目立った増加傾向はみられなかった。

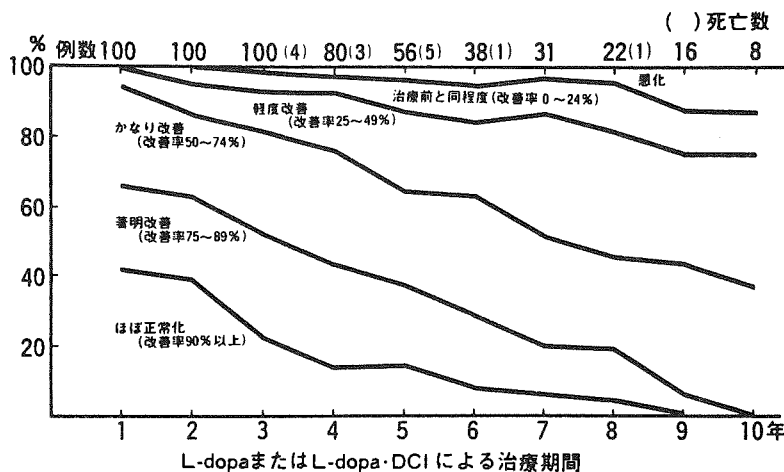
### (3) 症候消失率

L-dopaないしL-dopa:DCI治療を5年以上行った56例の27の症候について治療前の陽性件数に対する最終調査時点(平均治療期間7年)の症候消失率を算定してみると、静止振戦、固縮、小股歩行、仮面顔貌などは約60%と高率であったが、寡動、言語障害、姿勢異常、姿勢反応障害などは低率で、とくに立位回旋、すくみ足、言語障害、姿勢異常は20%以下でもっとも低かった。

### 考察と結論

L-dopa療法は治療期間が長くなるほど、著明な改善をみるものが少くなり、改善率の乏しいものが増加してくる。この要因としてwearing-off現象、副作用としてのジスキネジーが高率となること、寡動、言語障害、姿勢反応障害、姿勢異常などの症候の改善率が悪くなることがあげられる。

図 L-dopa長期治療例の改善度の推移  
— 3年以上治療を継続した100例のParkinson病 —



### 文 献

- 1) 安藤一世, 印東利勝: 日医新報, 2954: 47~51, 1980.

## パーキンソン病のlevodopa治療中にみられた diphasic dyskinesia について

真野行生, 安藤一也, 村本 治

### 目 的

パーキンソン病の levodopa 治療中に消化器症状, 不随意運動, 精神症状, on-off現象などの問題がおこることが知られている。このうち dyskinesia については従来より報告されている levodopa<sup>1)</sup> の治療効果が最大の時にみられる dyskinesia (interdose dyskinesia) と, Barbeau<sup>1)</sup> によって記載されている levodopa の効果出現直前時と効果の消退時にみられる dyskinesia (diphasic dyskinesia) がある。我々は2症例の diphasic dyskinesia の臨床的, 薬理学的, 生理学的の検討を行った。

症例のまとめ: 症例1は55歳, 男性, 12年前発症, 9年前より levodopa 開始, 5年前より carbidopa・levodopa 開始, その2ヶ月後より diphasic dyskinesia 発現, dopa 腸溶剤で dyskinesia の減少がみられた。症例2は50歳, 男性, 15年前発症, 13年前より levodopa 開始, 6年前より dyskinesia 出現, 3年前より benserazide-levodopa 開始, diphasic dyskinesia 著明となり, dopa 腸溶剤で dyskinesia 減少した。

### 結 果

血中モノアミン濃度と dyskinesia との関係, levodopa 血中濃度と dyskinesia 出現との間に相関がみられた。levodopa 服用後 levodopa 血中濃度の上昇時と下降時に dyskinesia がみられ, 血中濃度が最高の時には薬物効果は最高であり, パーキンソン症状は全く消失し, dyskinesia もみられなかった。dyskinesia の肉眼的および表面筋電図学的検索; 検索した diphasic dyskinesia の性質をまとめると, dyskinesia の持続時間は種々であり, 10分~2時間半におよんでいる。筋によって出現する時間が少しずつずれていることが多く, 例えば, dyskinesia が右上肢に初発し, 少したつと右下肢にみられ, 右上肢のは消退していく(第1例), また右上下肢の不随意運動が少し時間がたつと左上下肢に移動する(第2例)。このような出現順序は患者により一定の様式をとる。不随意運動には臨床的にリズムカルな要素をもつ不随意運動であっても, 同時点での同一肢の他筋群は全然リズムカルな要素がみられない不随意運動である時もある。同一筋でも choreatic movement あるいは ballistic movement の時の burst discharge の持続時間および振幅は一回の不随意運動ごとに変化する。dystonic movement の持続時間も同一筋においても種々であるが, 最大数十秒の持続であった。頻回に観察された不随意運動は ballistic および choreatic movement であった。

## II 研究概要

不随意運動を levodopa 血中濃度上昇時と下降時を比較すると、上昇時にみられる不随意運動の方が下降時にみられるものよりも持続期間が短いことが多かった。また levodopa 静注時では、静注後 10分～15分と静注後 30分～1時間位に biphasic に dyskinesia がみられ、その中間ではパーキンソン症状が全く free であった。

### 考 察

levodopa 治療中に出現する不随意運動は大別して、interdose dyskinesia と diphasic dyskinesia があるが、diphasic dyskinesia は dyskinesia-improvement-dyskinesia response あるいは onset-and end-of-dose dyskinesias などとも呼ばれている。この不随意運動は levodopa と dopa 脱炭酸酵素阻害剤との合剤で出現しやすく、dopa 腸溶剤でにくい。この dyskinesia 出現機構に関しては dopamine receptor の type 1 と type 2 への unbalance な刺激によるとの仮説<sup>2)</sup>もあるが、今後の検討が必要と思われる。

### T. T. 50 y. o. male

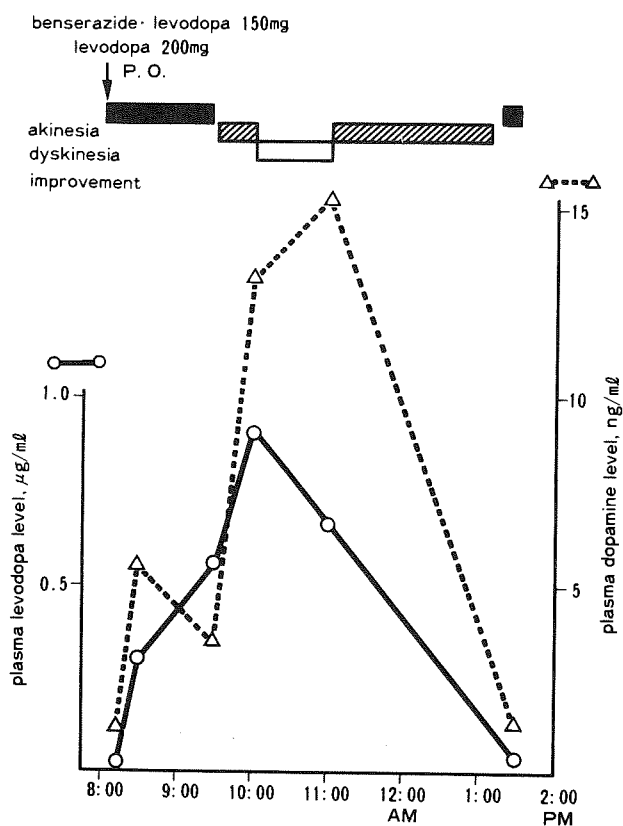


図1：症例1での benserazide·levodopa 合剤内服後の血中 levodopa および dopamine 濃度と臨床症状との関係



## 文 献

- 1) Barbeau, A. : diphasic dyskinesia during levodopa therapy. Lancet I. : 756, 1975.
- 2) Agid, Y. et al : Clinical, pharmacological and biochemical approach of onset-and end-of-dose dyskinesias. Advances in Neurology, vol. 24, Raven Press, New York, 1979, P.401.

## 多発性硬化症の運動失調

真野行生, 安藤一也

## 目 的

多発性硬化症 (Multiple Sclerosis, MS) での小脳性運動失調症のあり方を統計的に研究し、臨床上の位置づけを試みた。

## 方 法

本研究の対象症例は臨床的にMSと診断された54症例であり、3例の典型的なDevic病も含まれている。MSの診断に際しては厚生省多発性硬化症研究班の診断基準をもとにし、それらの基準を満足する症例を対象としたが、発症年齢は10才より60才までとした。

## 結 果

全MS症例54例のうち小脳症状を示した症例(小脳症例)は18例であった。症例での障害部位の発現頻度をみると、大脳24%, 視神経82%, 脳幹57%, 小脳33%, 脊髄83%であった。性別では全症例および小脳症例の男女比は24:30および11:7であり、全症例では女がやや多いが、小脳症例では逆にやや少なかった。平均発症年齢は前者は31.6才、後者は35.9才であり、初診時年齢は前者は35.6才で、後者は41.0才であり、平均罹病期間は前者が6.0年、後者が9.1年であった。緩解は各々平均2.1回および2.6回であった。小脳症例は全般に、全症例より発症年齢が高く、罹病期間も長く、緩解・再発を何度も繰り返す傾向にあり、障害の程度も強くみられた。

小脳症状としてここでは以下に述べる5項目に注目し、全症例での出現頻度を求めてみた。小脳核およびその遠心路の障害で出現しやすい強い企図振戦(hyperkinesia volitionnelle)は全症例

## II 研究概要

の11%にみられた。上肢の協調運動障害は30%に、下肢の協調運動障害は22%に、不明瞭な断続性言語は26%に、歩巾が広く、不規則な小脳性歩行障害は22%にみられた。下肢の筋力低下のため失調症状を区別できない症例は失調症状には加えなかった(表1)。

小脳症例での他の障害部位との組み合わせを調べてみると、小脳症例は他の神経系部位との組み合わせの障害が多くみられ、一番多い組み合わせ部位は小脳-脳幹-視神経-脊髄であり、18例中8例にみられた。小脳症例に脳幹障害がみられるのは18例中14例に、視神経障害をともなうものも14例に、脊髄障害をともなうものは12例にみられ、大脳障害をともなうものは4例のみであった。小脳症例のうち小脳障害がMSの主たる症状であるのは5例であり、全例脳幹症状をともなう症例であった(表2)。5例のうち4例にはhyperkinesia volitionnelleがみられ、これが運動障害の中心症状をなしていた。

### 考 察

本統計ではMSの小脳障害の頻度、発現様式、他の症状との組み合わせなどを明らかにすることを試みた。小脳症状がMSの主たる症状となるのは特にhyperkinesia volitionnelleをともなうものが多く、また脳幹障害との組み合わせが多かった。MSの障害部位発現頻度をU. S. Army群の統計<sup>1)</sup>と比較してみると、U. S. Army群では大脳21%、視神経34%、脳幹73%、小脳77%、脊髄85%であり、本研究群では視神経の障害が高く、小脳の障害は低い傾向にあった。<sup>2)</sup>

小脳障害の頻度を日本および諸外国の発表と比較してみると、本邦の報告(里吉1970, Kuroiwa 1973, Kuroiwa 1975)は本研究報告と同じように27%~34%であり、台湾も29%と日本に近い値を示し、韓国(黒岩1970)は48%であった。西ドイツのWurzberg(Bammer 1960)は62%、前述したU. S. Army群<sup>1)</sup>では77%と欧州・アメリカでは小脳障害の頻度が高い傾向がみられる。以前MSの診断の目安といわれた企図振戦、眼振、断続性言語のCharcotの三徴候は欧米例ではしばしばみられ、日本では比較的稀にしかみられないが、小脳・脳幹障害が強い症例には観察された。

### Cerebellar Symptoms and their Frequency in 54 M. S. Cases

severe intention tremor (hyperkinésie volitionnelle)	6 cases	11 %
incoordination of limbs upper ext.	16 ~	30 %
lower ext.	12 ~	22 %
slurred, scanning speech	14 ~	26 %
gait disturbance (cerebellar type)	12 ~	22 %

表 1 : MS 全 54 症例での小脳症状とその出現頻度

#### Other Sites of Involvement in M. S. Cases with Cerebellar Symptoms

Cerebellum — Brain Stem — Optic Nerves — Spinal Cord	: 8 cases (1 case)
Cerebellum — Brain Stem — Cerebrum — Optic Nerves	: 2 cases (1 case)
Cerebellum — Brain Stem — Optic Nerves	: 2 cases (2 cases)
Cerebellum — Optic Nerves — Spinal Cord	: 2 cases
Cerebellum — Brain Stem — Cerebrum	: 1 case (1 case)
Cerebellum — Brain Stem — Spinal Cord	: 1 case
Cerebellum — Cerebrum	: 1 case
Cerebellum — Spinal Cord	: 1 case

( ) indicates the cases with  
predominant cerebellar symptoms

表 2 : 小脳症状を示す MS 症例での他の障害部位の組み合わせ

#### 文 献

- 1) J. F. Kurtzke, G. W. Beebe, B. Nagler, T. L. Auth, L. T. Kurland. & M. D. Nefzger : Studies on the natural history of multiple sclerosis. Acta Neurol. Scand., 48 : 19-46, 1972.
- 2) 里吉富二郎, 木下真男, 佐久 昭, 菊池祥夫, 古和久幸 : 15 年間における多発性硬化症の臨床的観察, 臨床神経, 12 : 57-63, 1972.

## 家族性 Alzheimer 病における異数染色体と白血球中のコリンアセチル転移酵素 (CAT) 活性の検討

村本 治, 安藤一也, 南光進一郎,\* 小阪憲司,\*\* 長尾佳子\*\*\*

Alzheimer 病の家系内発症は比較的稀であり, 大部分の症例は孤発例である。外国では家系内発症の報告が散見され, その遺伝の詳細な解析も発表されているが,<sup>1)</sup> 我国においては家族性 Alzheimer 病の報告は極めて少なく, 前田ら<sup>2)</sup> のものがある程度である。

一方近年, Alzheimer 病の末梢白血球の染色体の異数性細胞 (aneuploid cell) 出現率の増加が, 細胞内微小管 (microtubule) の異常との関連から注目を集めている。<sup>3)</sup> そしてこのような染色体異常は特に家族発症例に著明であることが近年指摘されている。<sup>4)</sup> そこで我々は今回, 家族性 Alzheimer 病の姉妹例に関してこの染色体異常の問題を検討してみた。

さらに, 近年 Alzheimer 病の病態と強く関連して考えられているコリン作働系神経伝達の選択的異常が, 染色体異常の出現率の高いとされている末梢白血球においても見出されるか否かの問題を検討した。もし Alzheimer 病の発症に染色体の変化が密接に関連し, かつその異常が近年注目されているようなコリン作働系の神経伝達障害に特異的なものであるなら, このようなコリン作働系の異常が染色体異常の見出されている白血球においても見られると考えられる。この問題に関しては, この姉妹例の他に孤発例に関しても検討し, 対照群と比較して Alzheimer 病一般について上記のような病態が推定しうるか否かを検討した。

### 症例報告

姉 5 5 才, 妹 4 4 才, 間に二名の健康な同胞がある。血族結婚なし。姉は 4 1 才頃より家事や仕事をしなくなり, 落ち着きなく徘徊したり濫費したり。4 3 才, 健忘症状著明。4 5 才, 多幸的, 当意即答, 不関。4 8 才, 徐々に左片麻痺出現。4 9 才より松沢病院入院。5 0 才よりてんかん大発作出現, 一時重積状態になるが抗けいれん剤の使用により発作消失。まもなく臥褥状態となる。

妹は 4 0 才で自発性欠如, 動作緩慢, 健忘で発症。4 1 才言語 (構語) 障害。4 2 才 logoclonia 様同音反復。痴呆。著明な構成失行。右側に強い錐体路徴候。4 3 才より国立武蔵療養所神経内科入院。発語, 言語理解なく強制泣, 強制笑著明。眼球の追視運動活発。四肢は屈曲位で Gegenhalten 著明。右<左の高度の錐体路徴候。強制把握著明。時にミオクローヌス様不随意運動が見られる。眼底, 視力異常なし。CT は著明な脳萎縮を示し, 脳波は  $\alpha$  波が消失し  $\theta$  波が主体。

\* 東大脳研, \*\* 都立精神医研, \*\*\* 都立松沢病院

以上の二例は病理学的確認はないが、臨床特徴は「家族性 Alzheimer 病」として報告されている特殊型のそれによく一致する。

### 白血球染色体の検索

上記2症例と非発症同胞2例，ならびにこの4例と性，年齢を完全に一致させた健康対照者4例の計8例の末梢白血球の染色体数を測定した。染色体数45と47の白血球数の数え得た白血球総数に対する比率は，発症者，非発症者，正常対照者のいずれの間にも有意差はなく（表1），Ward<sup>4)</sup>らの報告した家族性 Alzheimer 病で異数染色体が増えているという所見は確認できなかった。

### 白血球コリンアセチル転移酵素（GAT）活性の検討

コリン作動系の選択的障害がはたして Alzheimer 病の非神経組織にも見られるか否かを知る目的で，手軽に手に入る細胞である白血球をとりあげ，上記2症例と孤発 Alzheimer 病7例の計9例の Alzheimer 病患者と，様々の年齢の健康者27名の GAT 活性を測定した。その結果，まず健康者では白血球 GAT 活性はばらつきが大きく，かつ加齢によりむしろ増加する傾向が見られた。また Alzheimer 病患者の GAT 活性には対照と比較して著明な変化は見られなかった（図1）。このことから Alzheimer 病のコリン作動系の障害は全身性の酵素異常に類する機序でおこったのではなく，あくまで脳内コリン作動性神経細胞の選択的脱落の結果であろうと考えられた。

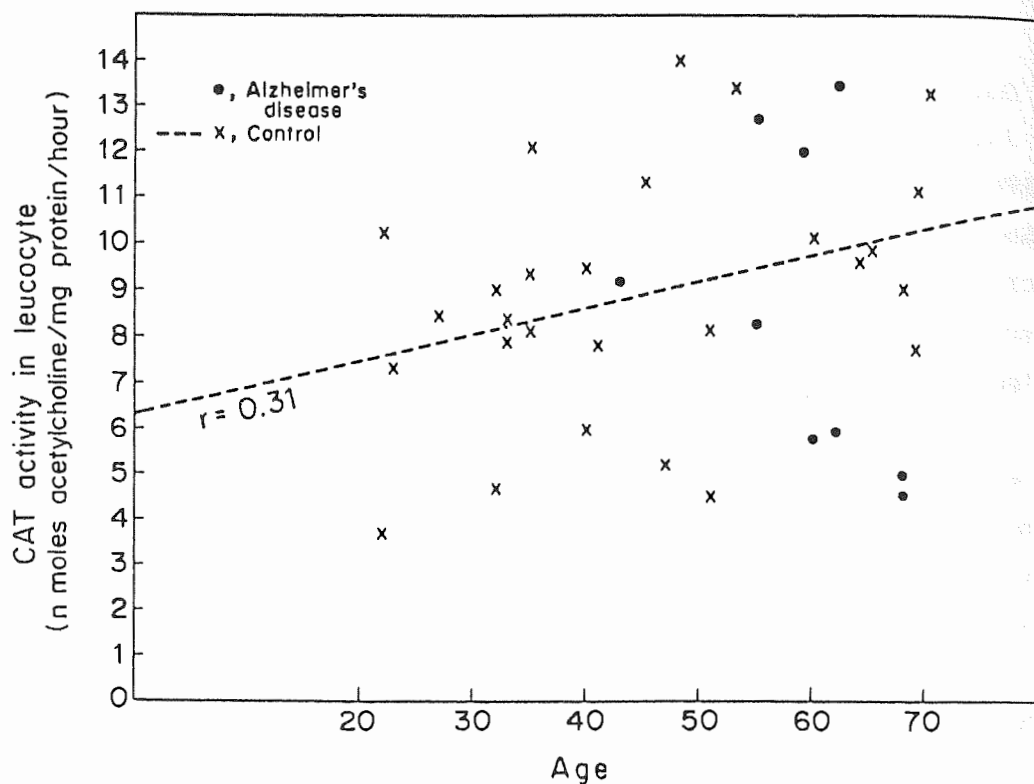
## 結 論

家族性 Alzheimer 病と考えられる姉妹例を報告した。白血球の異数染色体の出現率がこれらの患者で増加している所見は得られなかった。白血球中 GAT 活性は，これら2症例を含む Alzheimer 病患者で有意に変化している所見は得られず，非神経組織の GAT 活性は脳とは異なった態度をとると考えられた。

表1. 患者，健康同胞，性・年齢対照者の異数染色体出現率

	低二倍性細胞 45	高二倍性細胞 47	異数性細胞 45+47
	45+46+47	45+46+47	45+46+47
患者 (n = 2)	5 / 10.3 (4.9%)	4 / 103 (3.9%)	9 / 103 ( 8.7%)
同胞 (n = 2)	6 / 8.5 (7.1%)	5 / 85 (5.9%)	11 / 85 (12.9%)
対照 (n = 4)	20 / 367 (5.4%)	13 / 367 (3.5%)	33 / 367 ( 9.0%)

図1：年齢別の白血球中CAT活性の分布



文 献

- 1) Sjogren, T. : Acta Psychiatr. Neurol. Scand. [ Suppl ], 82 : 9-66, 1952.
- 2) 前田 進, 藤沢真喜雄, 新田目五郎, 長内嘉文, 酒井敏子 : 精神経誌, 70 : 419-428, 1968.
- 3) Heston, L. L. and Mastri, A. R. : Arch. Gen. Psychiatry, 34 : 976-981, 1977.
- 4) Ward, B. E., Cook, R. H., Robinson, A. and Austin, J. H. : Am. J. Med. Genet., 3 : 137-144, 1979.

## らいの末梢神経障害の病理組織学的研究 陳旧症例の生検腓腹神経について

向山昌邦, 寺本 純, 左奈田精孝,\* 小関正倫,\* 小沢利治 \*\*

らいの末梢神経障害には種々なものがあり, 感覚, 運動障害のほか, 慢性経過の途中で神経痛を発現することもある。

最近, 陳旧性の末梢神経障害を有する症例の生検腓腹神経を検索する機会を得たので, その病理所見について述べ, 臨床病理学的考察を行う。また下肢の神経痛との関連についても考察する。

### 対象と検索方法

症例は表1に示すように, 男6, 女5, 計11例。年齢は27~81才。罹病期間は1例が3年のほかは, 19~49年。病型はL型6例, B型4例, T型1例。 腹神経の生検部位には, 全例, 中等度から高度の感覚鈍麻を認めた。下肢の神経痛を訴えた症例は5例(L型2, B型2, T型1)。全例に治らい剤が投与されている。

生検腓腹神経について, 光顕的, 電顕的検索を実施した。

### 結果と考察

光顕所見を, 神経線維の脱落, 神経線維束の線維化, リンパ球浸潤, 泡沫細胞およびレプラ菌の存在の有無などの各項目について, それぞれの程度を示した(表1)。

- 1) 年齢, 病型, 罹病期間に関係なく, 全例に線維化が強く, 神経内膜, 周膜, 上膜に結合織の増生が著明で, さらに硝子化の目立つ例も存在した。

これは他の原因による慢性ニューロパチーと比べると高度であり, らい性ニューロパチーの特徴像と考えられた。

- 2) 有髄および無髄神経線維は3例にわずかに残存するのみで, 他の症例では完全に脱落していた。3例の内訳は, L型1, B型2であって, 病型間の差異は不明であった。

この3例では, 個々の神経線維束によって神経線維の残存の程度が異っていた。これらの所見は, 他の原因によるニューロパチーと比べると特異であり, らいの末梢神経病変の起り方が一様ではないことを示唆する所見と考えられた。

3例について残存した有髄神経線維をときほぐし線維法で調べた結果, 個々の神経線維はかなり良く保存されており, まれに節性脱髄やミエリン球の連続したものを認めた。これらの結果は, 著

\*多磨全生園, \*\* 国立多摩研究所

## II 研究概要

者らがらい剖検例の末梢神経について検索した結果と類似しており、経過の長い症例においては、L型、T型などの病型のほか、経過中の治療のされ方、検索時の病期、加齢による要素など、末梢神経病変の発現に關与する種々の要因が、症例ごとに異って存在するため、節性脱髓とWaller変性とがいろいろな割合で認められると考えられた。

- 3) リンパ球を主体とした炎症細胞の浸潤を6例(L型3, B型3)に認めた。

またらい菌をL型の1例では多数に、B型の1例では少数認めた。これらの症例では、らい菌を特異的に染めるというmethenamine silver法のほか、通常の抗酸菌染色(Ziehl-Neelsen法)でもらい菌が認められた。ただ、これらの染色法によって染め出された組織中のらい菌は、しばしば破片状になって認められるため、それらが本当にらい菌であるか否か疑問疑される場合がある。

この2症例について電顕的観察をおこなったところ、らい菌は貧食細胞、結合織細胞、血管内皮細胞などの胞体内に存在することが確かめられ、従って上記のmethenamine silver法やZiehl-Neelsen法で染め出されたものは、らい菌に相違ないと考えられた。

神経要素がほとんど消失した陳旧例においても、なお原因菌が存在することは興味深い。

- 4) 神経周膜内の血管は全例に壁肥厚と内腔狭窄を認めた。これらの血管変化は神経線維の脱落および結合織増生に伴って二次的に生じたものとも考えられるが、らい菌は血管内皮細胞に親和性をもつといわれており、そのために強い血管病変をおこした可能性も否定できない。
- 5) 下肢の神経痛を訴えた症例と訴えない症例との間に病理組織学的な差異は認めなかった。らいの神経痛の原因としては、神経幹、神経根、後根神経節などの病変の關与も考える必要がある。

### まとめ

らいの陳旧症例の生検腓腹神経について病理組織学的に検索した結果について述べた。主要な所見は1) 神経線維の著明な脱落と結合織の著しい増生、2) 陳旧例においても炎症細胞浸潤やらい菌を認めた症例のあったこと、3) 神経周膜中の血管の壁肥厚と内腔狭窄、などであった。これらの所見は、年齢、病型、罹病期間とは無関係に認められ、らい性ニューロパチーの特徴像と考えられた。

下肢の神経痛を訴えた症例と訴えない症例との間に病理組織学的な差異は認めなかった。



表1. 検索症例の臨床像と生検 腹神経病理所見

CASE	AGE & SEX	TYPE	DURATION OF ILLNESS	NEURALGIA	DECREASE OF NERVE FIBERS	FIBROSIS	INFLAMMATORY CELL INFILT.	FOAMY CELLS	LEPRA BACILLI
O.K.	76 M	L	49 Y	4 Y	+++	+++	-	-	-
Y.K.	52 F	L	39	1 Y 8 M	+++	++	-	+	-
S.Y.	77 M	LL	36		++	++	+	+++	+++
Y.K.	70 M	L	30		+++	+++	++	-	-
S.M.	39 F	L	24		+++	++	-	+	-
Y.G.	51 M	L	22		+++	+++	+	++	-
I.T.	81 F	BL	19 Y		+++	++	+	+	-
H.K.	27 F	BL	3	6 M	++	+	+	-	+
N.T.	71 M	BT	36	10 M	+++	++	+	-	-
K.Y.	71 M	BT	33		+	+	-	-	-
Y.H.	70 F	T	25 Y	2 M	+++	++	-	-	-

## 文 献

- 1) Mukoyama, M. : Age changes in internodal length in the human spinal roots. Nagoya J. Med. Sci., 36 : 17, 1973.
- 2) Mukoyama, M. & Matsuoka, Y. : Correlation between pathological alterations and functional disorders in the peripheral neuropathies. Jap. J. Med., 12 : 105, 1973.
- 3) 向山昌邦, 佐々木紀典 : らいの末梢神経障害の病理組織学的研究一剖検例について一, 脳と神経, 31 : 403, 1979.

### Duchenne 型筋ジストロフィー症の赤血球の ATP とカルシウム量

吉田瑞子, 安藤一也

Duchenne Muscular Dystrophy (DMD) の赤血球形態は、血漿中および citric acid と dextrase が入っている緩衝液中に、赤血球が浮遊している場合は、正常対照者との差がなかったが、 $\text{Ca}^{2+}$  が存在し、かつ ATP 合成が不可能なリン酸緩衝食塩水 (PBS (+) pH 7.4) 中に浮遊した場合には、正常対照者に比べ異常形態 (echinocyte) が約 25% も多く生じたことを昨年度報告した。

## II 研究概要

ただその原因は不明であった。

赤血球が echinocyte に変形する原因は色々あるが、そのうち  $\text{Ca}^{2+}$  が赤血球内に蓄積する場合と、赤血球内の ATP が枯渇する場合がある。今回は  $\text{Ca}^{2+}$  が存在する緩衝液に、赤血球内の ATP が枯渇しないように dextrose を加えて、DMD 患者の赤血球を incubate し、その時の赤血球の Ca 含量および ATP 含量を調べ、赤血球の変形の原因を究明した。

### 赤血球の Ca 含量

図 1 は DMD 患者 7 名 (平均 19.3 才) と正常健康男子 7 名 (平均 19.7 才) の赤血球の Ca 含量を示す。赤血球は 5 mM dextrose と 0.9 mM  $\text{Ca}^{2+}$  が入っているリン酸緩衝食塩水 (PBS D (+), pH 7.4) で 3 回洗滌後、同じ緩衝液に浮遊 (10~15% hematocrit) し、4°C で 3 日間保存したものである。Ca 量は原子吸光光度計で測定した。

この結果によると患者赤血球の全 Ca 量は、対照者の約 2.5 倍と高い値を示した。この時の赤血球の ATP 含量は、後に示すように枯渇していなかった。

この結果から明らかのように、DMD 患者赤血球が、PBS (+) 中で対照者のそれに比べて、多くの echinocyte を生じた原因は、PBS (+) 中で赤血球に Ca が蓄積し易く、赤血球内の ATP が枯渇すると共に echinocyte になったと考えられる。

### 赤血球の ATP 含量

図 2 は DMD 患者 10 名 (平均 16.4 才) と正常健康男子 14 名 (平均 16.8 才) の赤血球 ATP 含量を示す。赤血球を PBS D (+) で洗滌した直後と、同じ緩衝液中で 4°C、3 日間保存した後の ATP 含量である。ATP 量は酵素法を用いた ATP-test を使用し、ヘモグロビン量はアジ化メトヘモグロビン法を用いたヘモキットー S を使用して測定した。その結果洗滌した直後の DMD 患者赤血球の ATP 量は対照者のそれに比べて約 15% 高く、4°C で 3 日間保存後も約 12% と高い値を示した。この結果は Danon 等<sup>1)</sup>の結果と一致する。ATP 含量が高いというひとつの理由は、DMD 患者赤血球の Ca が対象者のそれに比べて高いためであろう。赤血球内の ATP が細胞内 Ca の緩衝効果を果しているといわれている。

昨年度と今年度の結果より、DMD 患者赤血球にも異常が存在すると考えられる。今回の結果で患者の赤血球は、4°C で処理した場合、赤血球に Ca が蓄積され易いことが明らかになった。今後患者の赤血球に Ca が何故に蓄積され易いのか原因を究明して行く予定である。

### まとめ

- 1) 4°C で 3 日間、PBS D (+) 中で incubate した DMD 患者赤血球の Ca 含量は、対照者のそれに比べ約 2.5 倍高かった。

- 2) DMD患者赤血球のATP含量は、対照者のそれに比べて、4℃でPBSD(+)で洗滌した直後は約15%高く、3日間PBSD(+)中で保存した場合も約12%と高い傾向を示した。
- 3) PBS(+)中の患者赤血球の形態がechinocyteになり易かった原因は、1)の結果よりCaの蓄積によることが明らかになった。

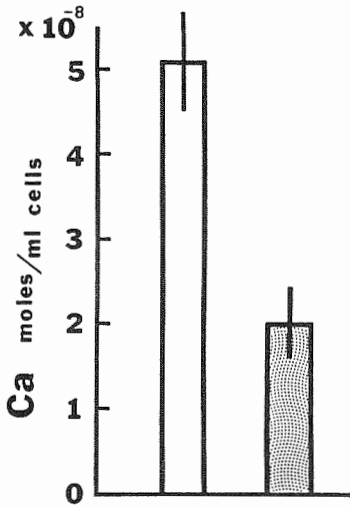


図1. DMD 7名(白)と対照者7名(点線)の赤血球をPBSD(+)中に、4℃で3日間保存したときの赤血球Ca量 棒は標準誤差

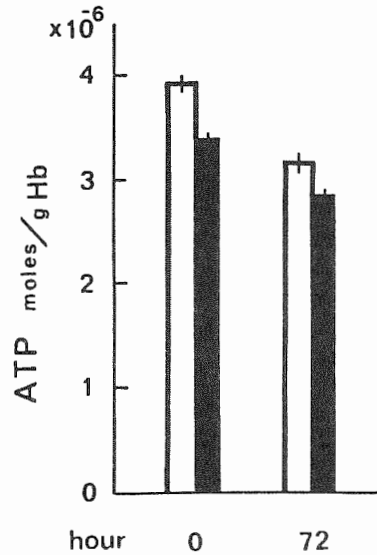


図2. DMD 10名(白)と対照者14名(黒)の赤血球をPBSD(+)で4℃において洗滌した後と72時間保存した後の赤血球ATP量 棒は標準誤差

文 献

Danon, M. J., Marshall, W. E., et al : Erythrocyte metabolism in muscular dystrophy. Arch. Neurol., 35 : 592, 1978.

## 6. 診断研究部

### 1. 研究部一年の歩み

診断研究部は、昭55年4月に、林微量定量研究室長を迎えた。当部の研究は、簡易診断研究室を中心とした新生児スクリーニングの研究と、微量定量室を中心とした精神薄弱あるいは精神神経疾患の診断のための、臨床化学的研究とに2大別しうる。

新生児スクリーニングの中では、クレチン症がもっとも頻度も高く、しかもスクリーニングの歴史が浅いため、方法の改良研究が重要である。現在のクレチン症スクリーニングは、入江・成瀬らが開発した、RIAによるTSH測定法が広く採用されている。しかし放射性物質を用いるRIA法は、種々の問題をはらんでおり、放射性物質を用いない方法の実現が、わが国のみでなく、世界各国で要望されていた。われわれは、世界で初めて、酵素免疫測定法（EIAと略）によるスクリーニング法を開発し、55年度で、完全に実用可能とした。さらに、T4のEIAも開発し、同一検体中の、TSHとT4を同時に測定するEIA法の開発にも成功した。尚この研究の発展のためには、昭和大薬学・辻教授、味ノ素中研上村ら、富士臓器中研笠原博士らの協力を得た。

RIAを用いたクレチン症スクリーニングの改良の研究も実施した。東邦大入江教授らと協力し、TSH測定による方法と、T4測定によるスクリーニングの優劣を決める実証的研究を行い、さらにRIAによるTSH測定法の改善のための研究をも行った。

わが国の先天代謝異常スクリーニングの特徴の1つが、全国的な精度管理の実施である。厚生省が、日本公衆衛生協会に依託し、同協会の依頼により、筆者と大阪小児保健センター大浦所長が実施のための委員となり運営にあたっている。精度管理は2つの仕事を含んでいる。第1が外部標準検体を用いて、全国のスクリーニングセンターの技術の精度を分析する仕事で、精度上問題のある施設に対する指導を実施し、精度の向上を図っている。次が、全国のスクリーニングセンターから送られる分析依頼検体（主として濾紙上血液）についての精密分析である。このために、濾紙上血液を材料としての超微量定量方法の開発が必要とされている。今年度は、乳酸菌法による、Phe・Tyr・Meth・His・Leu.などのアミノ酸の分析法の開発と、枯草菌を用いる、高アルギニン血症、高オルニチン血症、高シトルリン血症、アルギノコハク酸尿症などの分析法の研究を行っている。なお、この研究のために、日本公衆衛生協会より、渡辺倫子・井上清美の二氏が派遣され、協同研究を行った。

微量定量研究室では、有機酸代謝異常症の早期診断法の研究を行っている。まづ $\alpha$ -ケト酸の一斉分析法を研究し、血液尿中の $\alpha$ -ケト酸の微量分析を可能とした。 $\alpha$ -ケト酸の定量は古くから行なわれているが、生体成分の $\alpha$ -ケト酸の一斉分析法は確立されていなかった。今回林らにより開発された方法は、臨床応用が可能であり、早速1~2の施設で使用されている。

生体成分中のカルボン酸の一斉分析法の開発研究も行われている。既在の方法よりも、感度を大巾に

改善し、微量血液中のカルボン酸の分析を可能とするために、目下研究を継続している。レーザー蛍光高速液クロによる、生体アミンの微量分析法は、既にピコ・モルのアミンの分析が可能であることを証明しているが、生体成分中の妨害物質の除去が完成していないため、尚研究を続行している。

安定同位体を用いた、in vivo の代謝の分析法の研究が行われ、この方法の臨床研究における有用性が証明された。この方法は、初めは、精度管理の一部として、高フェニールアラニン血症の治療を必要とするものと、そうでないものの鑑別のために取り上げられた。つまり肝フェニールアラニン水酸化酵素の活性の、in situ における分析のために採用された。しかし他の代謝系の異常の分析にも有効であると思われたので、この方法を用いて、躁うつ病における代謝障害の有無を分析した。そして、うつ病において、チロジンの代謝回転の著しい低下のあることを確認した。今迄にも、推測された事柄ではあるが、in vivo で証明されたのは、今回が初めてである。安定同位体を用いる方法は、多くの精薄、自閉症その他の精神神経疾患の研究に有用な方法であると考えられる。

(部長 成瀬 浩)

## 2. 研究業績

### A 論文

#### a. 原著

##### 1) Naruse, H. :

System of neonatal screening for inborn errors of metabolism in Japan.

Neonatal Screening for Inborn Errors of Metabolism. edit. by H. Bickel, R. Guthrie. & G. Hammersen, Springer Verlag, Berlin. 1980. p.299

##### 2) Irie, M. & Naruse, H. :

Mass screening for neonatal hypothyroidism in Japan.

Neonatal Screening for Inborn Errors of Metabolism. edit. by H. Bickel, R. Guthrie. & G. Hammersen, Springer Verlag, Berlin. 1980, p.247.

##### 3) Naruse, H. :

Neonatal thyroid screening as a part of a multiple genetic screening program in Japan.

## II 研究概要

Neonatal Thyroid Screening. edit. by G. N. Burrow, J. H. Dussault, F. Delange, D. A. Fisher, M. Irie, G. M. Escobar & H. Naruse, Raven Press, N. Y. 1980. p.133.

- 4) Kato, N., Ishii, S., Naruse, H., Irie, M., Arakawa, H. & Tsuji, A. :  
Enzyme immunoassay of thyroid-stimulating hormone using dried blood samples. - A simple technique of screening for congenital hypothyroidism.  
Analytical Letters, 13 : 1555, 1980.
- 5) Fujimura, Y., Kawamura, M. & Naruse, H.  
A new mass screening method of detecting UDP-galactose-4-epimerase deficiency.  
Tohoku J. of Exp. Medicine, 131: 15, 1980.
- 6) 成瀬 浩, 他, 小児行動評価研究会 :  
Neurolepticsの小児精神障害に対する臨床効果および副作用についての検討.  
精神医学, 22 : 1201, 1980.
- 7) 成瀬 浩, 他, 小児行動評価研究会 :  
小児行動異常に対する Pimozide の多施設交叉二重盲検試験による臨床評価.  
臨床評価, 8 : 629, 1980.
- 8) Hayashi, T., Todoriki, H. & Naruse, H. :  
High-Performance Liquid Chromatographic Determination of  $\alpha$ -Keto Acids.  
J. Chromatography, in press.
- 9) 成瀬 浩, 鴫田恵美子, 井上清美, 岸本英爾, 入江 実 . :  
躁うつ病のアミノ酸, 内分泌異常に関する研究 そのII.  
厚生省神経疾患・精神障害の生物学的研究, 54年度報告書, 1980, p. 83.
- 10) 成瀬 浩, 鴫田恵美子, 等々力英美, 石井澄和 . :  
原因不明の精神薄弱の生化学的分析システムの確立について.  
厚生省神経疾患・原因不明の精神薄弱の成因に関する開発的研究, 54年度報告書, 1980.

p.81.

b. 著 書

1) 成瀬 浩 :

薬物療法.

現代精神医学大系, 16巻C, 精神遅滞Ⅲ, 中山書店, 東京, 1980, p.47

2) 成瀬 浩 :

先天代謝異常などのマススクリーニング.

病態を解明する化学 (ファルマシアレビュー, 第4巻) 1980, P.97.

3) 成瀬 浩 :

先天代謝異常その他のマススクリーニングについて.

精神薄弱者問題白書 1980版, 日本文化科学社, 1980, p.51.

C. 総 説

1) 成瀬 浩 :

先天代謝異常の早期発見法の現状と将来の展望.

Medical Technology, 8; 696, 1980.

2) 成瀬 浩 :

先天代謝異常などのマススクリーニング.

東京都神経科学総合研究所紀要, 昭和54年版. 1980, p.43.

3) 成瀬 浩 :

先天代謝異常などのスクリーニングの現状と将来.

東京都予防医学協会年報, 昭和54~55年度. 1981, p.176.

4) 成瀬 浩 :

先天代謝異常, クレチンのマススクリーニング.

母子保健情報, 1:10, 1981.

B 学 会 発 表

a. 特別講演, シンポジウム

1) Naruse, H. :

## II 研究概要

Automated Method of Neonatal Screening - An Improvement of the Screening Technique.

Société Française de Pédiatrie, Lille, France, 4. 24-26, 1980.

### 2) 成瀬 浩 :

先天代謝異常症スクリーニング, 殊にマルチプルスクリーニングについて.

第27回, 日本小児保健学会, 東京, 10. 30-31, 1980. (日本小児保健学会講演集, p.4)

### 3) 成瀬 浩 :

Neuroleptics の小児精神障害に対する臨床応用及びその副作用についての検討.

Butyrophenon 系向精神薬理学シンポジウム. 箱根. 6. 1-2, 1980.

### 4) Naruse, H., Kato, H., Ishii, S., Irie, M. & Tsuji, A. :

Application of RIA and EIA to Neonatal Screening for Congenital Hypothyroidism.

Dr. Yalow's Lecture Meeting, Tokyo, 11. 11, 1980.

### 5) 成瀬 浩, 石井澄和, 加藤進昌, 百瀬 妙, 辻 章夫, 荒川秀俊, 上村 晃, 竹之内知春, 白根秀夫, 入江 実, G. Kleinhammer.

酵素免疫測定法によるクレチン症スクリーニングの実際 (TSH及び $T_4$ ).

第8回代謝異常スクリーニング研究会シンポジウム「新生児スクリーニングにおける酵素免疫測定法」東京, 10.8, 1980.

## C. 一般学会

### 1) 等々力英美, 成瀬 浩, 平川暁子, 田村善蔵.

レーザーけい光法による高速液体クロマトグラフィー検出系の高感度化.

第100回日本薬学会, 東京, 4, 2-5, 1980. (抄録集, p.563)

### 2) 荒川秀俊, 前田昌子, 辻 章夫, 石井澄和, 成瀬 浩 :

乾燥濾紙血液中のサイロキシン — 酵素イムノアッセイ法.

第100回日本薬学会, 東京, 4, 2-5, 1980. (抄録集, p.572)

### 3) 成瀬 浩, 鈴木恵美子, 井上清美, 岸本英爾, 入江 実 :

躁うつ病の血中のアミノ酸, ホルモン動態について.

第5回精神科学懇話会, 大阪, 8, 30-31, 1980, (抄録集, p.9)



- 4) 等々力英美, 林 時司, 成瀬 浩, 平川暁子:  
レーザーけい光HPLCによる生体アミン類の高感度分析の検討.  
第20回臨床化学シンポジウム, 東京, 9, 17~18 1980
- 5) 林 時司, 等々力英美, 成瀬 浩 :  
HPLCによる $\alpha$ -ケト酸の定量.  
第20回臨床化学シンポジウム, 東京, 9.17-18, 1980.
- 6) 石井澄和, 成瀬 浩, 埜村朋之:  
ガラクトース血症検出のための自動化測定法.  
第12回日本臨床検査自動化研究会, 東京,, 9, 19-20, 1980 (抄録集, p.91).
- 7) 石井澄和, 加藤進昌, 成瀬 浩, 上村 晃, 竹ノ内知春, 山田和彦, 白根秀夫, 笠原 靖, 荒川秀俊, 辻 章夫, 入江 実, 榎本仁志:  
酵素免疫法を用いたTSH測定によるクレチン症スクリーニングの結果.  
第8回代謝異常スクリーニング研究会, 東京, 10, 9-10, 1980 (予稿集, p.50).
- 8) 荒川秀俊, 辻 章夫, 石井澄和, 成瀬 浩 :  
濾紙乾燥血液中のThyroxine の Peroxidase を用いるケイ光酵素イムノアッセイ法.  
第8回代謝異常スクリーニング研究会, 東京, 10, 9-10, 1980 (予稿集, p.51).
- 9) 成瀬 浩, 石井澄和, 百瀬 妙, 辻 章夫, 荒川秀俊, 上村 晃, 竹之内知春, 白根秀夫, 入江 実, G. Kleinhammer. :  
酵素免疫測定法による同一検体中のTSH, T<sub>4</sub> 同時測定.  
第8回代謝異常スクリーニング研究会, 東京, 10, 9-10, 1980 (予稿集, p.52).
- 10) 榎本仁志, 坂井由美, 松戸秀子, 江頭友子, 新妻ひとみ, 伊東裕美子, 入江 実, 百瀬 妙, 成瀬 浩 :  
乾燥濾紙血液TSH測定による新生児クレチン症スクリーニング.  
第8回代謝異常スクリーニング研究会, 東京, 10, 9-10, 1980 (予稿集, p.48).
- 11) 鈴木恵美子, 石井澄和, 杉本文子, 成瀬 浩, 渡辺倫子, 井上清美 :  
外部標準検体を用いた代謝異常スクリーニングの精度管理 (第3報).  
第8回代謝異常スクリーニング研究会, 東京, 10, 9-10, 1980 (予稿集, p.75).

## II 研究概要

- 12) R. Phillips, 成瀬 浩, 石井澄和, 鈴木恵美子, 渡辺倫子 :  
マイクロコンピューター・プレートリーダーによる新生児スクリーニングの自動化.  
第8回代謝異常スクリーニング研究会, 東京, 10, 9-10, 1980 (予稿集, p.88).
- 13) 斉藤嘉禎, 矢野 朗, 笠原 靖, 鈴木恵美子, 渡辺倫子, 成瀬 浩, 鈴木直雄 :  
メチオニン濾紙血の安定化.  
第8回代謝異常スクリーニング研究会, 東京, 10, 9-10, 1980 (予稿集, P.84).
- 14) 百瀬 妙, 成瀬 浩, 坂井由美, 今別府展子, 入江 実, 猪俣弘明, 中島博徳 :  
TSH及びT<sub>4</sub> の両者測定によるクレチン症マススクリーニングの結果.  
第8回代謝異常スクリーニング研究会, 東京, 10, 9-10, 1980 (予稿集, p.91).
- 15) 坂井由美, 新妻ひとみ, 江頭とも子, 伊東裕美子, 榎本仁志, 入江 実, 石井澄和, 成瀬 浩 :  
全血, 並びに血漿TSH値の測定における検体ヘマトクリット値の影響に関する研究.  
第8回代謝異常スクリーニング研究会, 東京, 10, 9-10, 1980 (予稿集, p.95).
- 16) 石井澄和, 成瀬 浩, 埜村朋之, 藤村有信 :  
ガラクトース血症マススクリーニングの自動化測定法.  
第8回代謝異常スクリーニング研究会, 東京, 10, 9-10, 1980 (予稿集, p.79).
- 17) 上村 晃, 竹之内知春, 山田和彦, 成瀬 浩, 石井澄和, 加藤進昌, 入江 実, 榎本仁志, 黒田裕子, 笠原 靖, 白根秀夫, 辻 章夫 :  
酵素免疫測定法によるクレチン症マススクリーニング法の開発.  
第27回日本臨床病理学会総会, 奈良, 10, 17-19, 1980 (抄録集, p.286).
- 18) 白根秀夫, 沓沢 忠, 成瀬 浩, 石井澄和, 辻 章夫, 久田秀穂, 栗原耕一 :  
EIAによるTSHマススクリーニングの自動化.  
第19回Radioimmunoassay研究会, 大阪, 10, 29, 1980 (抄録集, 1-11).
- 19) 上村 晃, 竹之内知春, 成瀬 浩, 加藤進昌, 石井澄和, 百瀬 妙, 笠原 靖, 白根秀夫, 入江 実, 榎本仁志, 辻 章夫, 荒川秀俊 :  
Enzymeimmunoassayによる乾燥濾紙血中TSHの測定法.  
第19回Radioimmunoassay研究会, 大阪, 10, 29, 1980 (抄録集, 2-12).

## C 班 会 議

1) 成瀬 浩, 林 時司, 鈴木恵美子, 井上清美 :

安定同位元素を用いた代謝変動の研究の開発とうつ病研究への応用.

厚生省神経疾患・精神障害の生物学的研究班, 昭和55年度班会議, 東京, 1. 9, 1981.

2) 成瀬 浩, 鈴木恵美子, 林 時司 :

代謝異常等の生化学的分析法.

厚生省心身障害・先天異常モニタリング研究班昭和55年度——遺伝臨床研究班班会議, 大阪,  
2. 7, 1981.

3) 成瀬 浩, 林 時司, 等々力英美 :

原因不明の精神薄弱の生化学的分析システムについて, 第II報,  $\alpha$ -ケト酸, アミン, 有機酸の微量分析.

厚生省神経疾患・本態不明の精神遅滞の成因に関する開発的研究班, 昭和55年度班会議, 東京,  
2.14, 1981.

4) 成瀬 浩, 石井澄和, 鈴木恵美子, 百瀬 妙, 渡辺倫子, 杉本文子, 井上清美 :

1) 新しいスクリーニング技術の開発.

2) 精度管理について.

厚生省発生予防・先天代謝異常等の新しいスクリーニングの研究班, 昭和55年度班会議, 東京,  
2. 28, 1981.

5) 成瀬 浩, 百瀬 妙, 石井澄和 :

TSH, T<sub>4</sub> 両者測定によるクレチン症スクリーニングの研究.

厚生省発生予防・慢性甲状腺機能障害の疫学と予後に関する研究班, 昭和55年度班会議, 東京,  
3. 1, 1981.

## D 研究会など

1) Naruse, H. :

Recent progress of techniques in Neonatal Screening for  
Metabolic Disorders and Hypothyroidism.

Invited lecture in Children Hospital, Heidelberg University,  
Heidelberg, 4. 30, 1980.

## II 研究概要

### 2) 石井澄和 :

Eszyne Linked Immunosorbent Assayの現状と問題点.  
第50回北里研究会, 東京, 7. 30, 1980.

### 3) 成瀬 浩 :

精神遅滞の医学—代謝異常を中心して.  
安田事業財団昭和55年度講演会, 東京, 7. 25, 1980.

### 4) 成瀬 浩 :

精神薄弱の医学の最近の進歩.  
昭和55年度東京特別区職員研修会, 東京, 12. 1, 1980.

### 5) 成瀬 浩 :

先天代謝異常最近の話題.  
日本短波, 日母メディカルアワー, 12. 29, 1980.  
(日母メディカルディスバッチNo.78. 1981, 2. 15 発刊)

## 3. 主な研究報告

### 高感度酵素免疫測定法の確立とその応用

石井澄和, 百瀬 妙, 加藤進昌, 成瀬 浩

先天性甲状腺機能低下症は, 発生率が5,000~8,000人に一人あり, しかも早期治療によって, 精神遅滞の予防ができるため, 日本を始め各国で新生児期のスクリーニングのプログラムに取入れられた。ただ今迄は, このスクリーニングのためには, Radioimmunoassay (RIA) 法のみしかなかったため, ラジオアイソトープ (RI) 使用に伴う種々な問題により, 各施設で実施に障害があった。そこで我々は, RIを用いない方法として, Enzymeimmunoassay (EIA) を開発し, この方法により現実のスクリーニングを行うことに成功した。

#### 甲状腺刺激ホルモン (TSH) のEIA

標識酵素として, Horseradish peroxidase (HRP) と,  $\beta$ -Galactosidase ( $\beta$ -Gal) の両酵素を検討し, 両酵素共スクリーニングで使用可能である事は, 昨年の本年報で報告した通りであ

るが、後に述べる同一ディスクよりの、TSH, T<sub>4</sub>同時測定の場合の便宜を考え $\beta$ -Galを標識酵素として、甲状腺機能低下症スクリーニングを行った。

検体は、直径3mmの血液ディスク2枚を使用した。くわしい方法は、昨年の本年報(p174)に記した通りである。基本的には、競合反応を利用した第二抗体固相法であり、感度を上げるため、蛍光反応を利用した。標準曲線では、10 $\mu$ U/mlの濃度で、B/B<sub>0</sub>が約90%以下であった。従来のTSH測定のEIA法に比べると、格段に感度がよく、RIAと比較しても優るとも劣らない感度があった。

この開発したEIA法で、16,648検体を測定し、同じ検体をRIAでも測定し、相互の関係を検討した。(表-1)EIA, RIAとも30 $\mu$ U/ml以上を示した検体4例は、すべて甲状腺機能低下症であった。EIAは、RIAに比べて、幾分高値を示す傾向がある。しかし、現在用いているRIAの試薬によるTSH分布が、他のRIA試薬によるものと比較し、値が低く出る傾向にある事が判明しており、EIA法による分布パターンの方が、妥当性があると考えられる。しかもマスキングとしては、患児であるにもかかわらず、見逃してしまう事は、絶対にさけないので、その点を考えると、EIAは優れている。最近、この方法の実用化の第一歩として、札幌市衛生研究所、大阪府公衆衛生研究所で追試が行なわれている。今秋、厚生省が、EIA法によるクレチン症スクリーニング全国普及のための研修を行う予定である。

#### T<sub>4</sub>のEIA

甲状腺機能低下症のスクリーニングは、TSH測定で行なわれる事になっているが、二次性三次性甲状腺機能低下症の発見のためには、T<sub>4</sub>の測定が必要であるので、T<sub>4</sub>のEIAの開発も行った。

標識酵素としては、HRPを用い、T<sub>4</sub>に標識した。原理は、抗T<sub>4</sub>抗体をチューブ内壁に吸着させた、第一抗体固相法の競合反応を利用した。検体としては、血液濾紙ディスク2枚を使用した。典型的な標準曲線を図に示した。2.4 $\mu$ g/dlでB/B<sub>0</sub>が、約90%、CVも3.4~6%と良好、あった。RIAと比較しても、 $r = 0.83$ と良好な結果を得た。

#### TSH, T<sub>4</sub>同時測定法

現在、同一ディスク中のTSH, T<sub>4</sub>同時測定の開発研究も実施中である。新生児期のマルチプルスクリーニングの発展に伴い、濾紙血液を利用して検査できる疾患が増えているが、濾紙血液の量が限られており、その有効な利用が重要な条件になって来ている。また甲状腺機能低下症の診断には、TSH, T<sub>4</sub>の両者を測定することにより、より正確になる。このために同時測定は有効である。我々は、TSH測定に使用している直径3mmの血液ディスクを利用し、TSHを、標識酵素として $\beta$ -Galを用いた第二抗体固相化ビーズで測定し、他方T<sub>4</sub>は、標識酵素として、HRPを用いた抗T<sub>4</sub>抗体固相化チューブ上に捕捉し、同時測定を行った。くわしい手順は、表-2に示した。つまり血液ディスク2枚の

II 研究概要

同一検体から、TSH、T<sub>4</sub>を抽出し、固相化ビーズ、及び固相化チューブで別々に測定する事が可能となった。RIAで、<sup>125</sup>Iと<sup>131</sup>Iを用いたTSH、T<sub>4</sub>同時測定法があるが、<sup>131</sup>Iの半減期は8日と短く、スクリーニングの実用化には無理があったが、EIA法では、試薬は、長期間安定であり、かつ検査結果も同時に得られる事になり、今後の甲状腺機能低下症スクリーニングに役立つものと思われる。

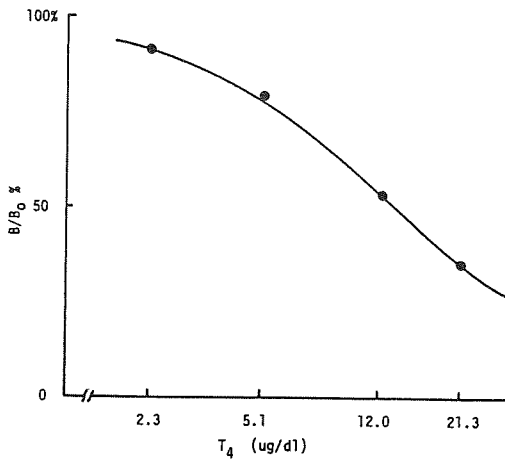
表-1 EIAのTSH値とRIAのTSH値の相関

	R I A				
	<10.1	10.1 -15.0	15.1 -20.0	20.1 -30.0	30.1<
E	16916	4			
I	331 (229)	9 (8)			
A	60 (48)	21 (19)	4		
blood	9	6	2	1	1
					4
	Total				16648

表-2 TSH・T<sub>4</sub>同時測定

1. EIA用の抗T<sub>4</sub>抗体固相化試験管に3mmディスク2枚入れ、抗TSH抗体と緩衝液により、TSHとT<sub>4</sub>とを抽出。  
(一夜放置)
2. 翌朝、TSH-β-ガラクトシダーゼ結合体と、第二抗体固相化ビーズ(TSH用)を入れる。  
(4時間放置)
3. ビーズのみ取り出し、他の試験管に移し、緩衝液で洗い、酵素活性測定。
4. 残った抗T<sub>4</sub>抗体固相化試験管には、T<sub>4</sub>ペルオキシダーゼ結合体を加え、2時間放置し、緩衝液で洗ってから、酵素活性測定を行う。

図 T<sub>4</sub>標準曲線



## クレチン症マススクリーニングの結果並びにTSH測定法の検討（第二報）

百瀬 妙, 石井澄和, 成瀬 浩, 入江 実\*

先天性甲状腺機能低下症（クレチン症）のマススクリーニングが全国的に行われており、そのほとんどはTSHを指標とする原発性クレチン症のスクリーニングを目的としている。我々は、二次性、三次性クレチン症も含めた、より完全なマススクリーニングのために、TSH及びT<sub>4</sub>両者測定によるスクリーニングを本年度も続けたのでその結果を報告する。また、現在のTSH測定によるスクリーニング法も完全なものでなく、改良が必要である。我々は、スクリーニングの迅速化・簡便化のために、若干の検討を行ったので、合わせて報告する。

### TSH, T<sub>4</sub> 測定によるParallel assay

昨年度に続き、乾燥濾紙血中のTSH及びT<sub>4</sub>の測定によるスクリーニングを行った。結果を表1に示す。また、当センターでスクリーニングを開始して以来の結果を表2に示した。発見されたクレチン症患者のうち、9例は、TSH, T<sub>4</sub>共に異常であったが、5例はTSHのみが異常で、T<sub>4</sub>は正常であった。また、T<sub>4</sub>のみが異常な二次性、三次性クレチン症患者は今だ発見できず、その頻度はたいへん少ないと考えられる。以上の事から、頻度の多い原発性クレチン症のスクリーニングのためにTSH測定が全国的に行われている事は、その目的に適している有為である。

しかし、昨年度報告した二次性クレチン症患者において、T<sub>4</sub>低値でTSH正常であったことからT<sub>4</sub>測定も重要である。したがって、今後も、より完全なマススクリーニングのためにParallel assayを続ける予定である。

### TSH測定法についての検討

現在、TSHの測定には、RIA二抗体法を用いているが、より簡便に速く測定できる試薬の提供を受けたので検討を行った。

1) 現在用いている二抗体法の第二抗体のかわりにprotein Aを用いる方法を検討した。

この方法はStaphylococcus aureusに含まれるprotein Aを用いるもので、これによりB/F分離が簡便になった。しかし、感度の面での改良はあまり見られず、スクリーニングに用いるに十分でないと考えられた。

2) 現在発売されているRIAサンドイッチ法の、より簡便な方法について検討した。

この方法は、二抗体法と比べて測定に要する時間が短く、また感度面でも優れているが、操作法が、

\* 東邦大学第一内科

## II 研究概要

複雑でB/F分離が面倒である。この点についてメーカーに改良を求め、その結果、B/F分離の際に Tween 40 を加える事により、これまで必要とされたboundの洗浄2回をなくすことが可能となった。さらに、B/F分離の際の沈殿物が安定となり、アスピレートによる分離がより行いやすくなった。以上のことから、操作はより簡便となり、スタンダードカーブも満足できる結果が得られ、スクリーニングに有用な方法であると考えられる。

この仕事は、厚生省「慢性甲状腺機能障害の疫学と予後に関する研究班」(班長中嶋, 入江) 及び「先天性甲状腺機能低下症スクリーニング研究班」(代表 入江実) の依頼, 協力を得て行った。

表 1

昭和55年度検査総数		50,707
TSH増加・T <sub>4</sub> 減少	1例	クレチン症
TSH増加・T <sub>4</sub> 正常	3例	クレチン症
	1例	検査中
TSH正常・T <sub>4</sub> 減少	19例	TBG欠損症及び減少症
	3例	未熟児低T <sub>4</sub> 血症
	3例	正常
	16例	検査中

注 TSH測定にはRIA二抗体法, T<sub>4</sub>測定にはRIA固相法を用いた。

表 2

検査総数		132,386
(昭和53年~56年3月)		
TSH増加・T <sub>4</sub> 減少	9例	クレチン症(Aグループ)
TSH増加・T <sub>4</sub> 正常	5例	クレチン症(Bグループ)
	2例	一過性高TSH血症
	1例	検査中
TSH正常・T <sub>4</sub> 減少	41例	TBG欠損及び減少症
	4例	未熟児低T <sub>4</sub> 血症
	4例	正常
	16例	検査中

クレチン症患者の測定値

	性別	TSH ( $\mu\text{U}/\text{ml}$ )		T <sub>4</sub> ( $\mu\text{g}/\text{dl}$ )	
		①*	②*	①	②
A グ ル ー プ	1 ♂	①* 240		① 1.4	
	2 ♂	① 188		① 1.3	
	3 ♀	① 200	②* 191	① 4.5	② 3.3
	4 ♂	① 45	② 199	① 1.7	② 1.4
	5 ♀	① 85	② 164	① 4.2	
	6 ♀	① 100		① 1.3	
	7 ♂	① 134		① 1.6	
	8 ♀	① 269		① 1.9	
	9 ♀	① 199	② 227	① 1.7	
B グ ル ー プ	1 ♀	① 33		① 7.2	
	2 ♀	① 37	② 119	① 4.2	② 6.4
	3 ♀	① 106		① 7.5	
	4 ♀	① 52		① 10.2	
	5 ♀	① 59	② 160以上	① 5.7	② 4.0

\*①は初回採血, ②は第二回採血時の測定値

## 文 献

- 1) Dussault, J. H., Coulombe, P. & Laberge, C. : Preliminary report on a mass screening program for neonatal hypothyroidism. *J. Pediatr.*, 86: 670-674, 1975.
- 2) 百瀬 妙, 成瀬 浩, 坂井由美, 今別府展子, 入江 実, 猪俣弘明, 中島博徳 : TSH及びT<sub>4</sub>の両者測定によるクレチン症マススクリーニングの結果, 代謝異常スクリーニング研究会会報, 5, (印刷中)



## 代謝異常マススクリーニングの精度管理

渡辺 倫子\*, 井上 清美\*, 杉本 文子, 石井 澄和, 鈴木 恵美子, 成瀬 浩

代謝異常マススクリーニングの精度管理が全国的に実施されてから、3年が経過した。実際面の業務内容は、1) 外部標準検体による精度管理、2) 依頼検体の精密検査、である。56年度よりは、3) 品質管理、が実施される予定である。精度管理は厚生省より日本公衆衛生協会に委託し、同協会が国立神経センター成瀬(1)、2)を実施)と大阪市小児保健センター大浦(2)のみを実施)を委員として任命した。なお、その運営が順調に行なわれてきているので、55年度からは各県が日本公衆衛生協会に精度管理を委託することになった。

### 1) 外部標準検体による精度管理

全国の代謝異常マススクリーニングセンターに異常検体を含む10検体を毎週送付し、異常検体を正確に発見することを要請している。表1に、見逃しをしたスクリーニングセンターの数を3ヶ月毎にまとめた結果を示した。1年間見逃しの全くないスクリーニングセンターが増加していることから、各スクリーニングセンターが全国的に、技術的にレベルアップしていることを示している。ただ一部の見逃しを示したスクリーニングセンターには、技術的指導が行なわれている。

### 2) 依頼検体の精密検査

各スクリーニングセンターで判断に困る検体、正確な測定が望まれる検体、その他何らかの問題のある検体の分析を行なっている。このために濾紙上血液直径3mmディスク1枚からアミノ酸、ガラクトース、ガラクトースー1ーリン酸を精密測定する方法を考案してきた。

今迄に報告したように、採血濾紙の3mmディスクを用いる全アミノ酸の測定を行なう方法を開発したが、この方法は除蛋白のために濾紙上血液の加熱変性処理をする。そのためにヒスチジン、メチオニンのように熱に不安定なアミノ酸は正確な定量が困難となる。また、1日の検体処理数にも限界がある。そのような問題点をおぎなうために、乳酸菌を用いるアミノ酸微量定量法を開発中である。アミノ酸を必須要求する乳酸菌を用い、定量しようとするアミノ酸を除いた合成培地と菌の混合液に、濾紙上血液3mmディスク1枚を入れ、37°C17時間培養する。アミノ酸量は、培養液中の菌量に比例し、菌量は、この液中の乳酸の量に比例する。そこで培養液中の菌が産生した乳酸を乳酸脱水素酵素を用いて測定し、アミノ酸量を計算する方法を考案した。この方法により、未処理のディスクを用い多数の検体中のアミノ酸が正確に定量しうる。対象としているアミノ酸は、フェニルアラニン、ロイシン、メチオニン、ヒスチジン、チロシンである。この方法は自動化が可能であり、先にあげたアミノ酸アナライザーの欠点

\* 日本公衆衛生協会

## II 研究概要

をおぎないうると思われる。

次に、昨年度高シトルリン血症と思われる2例を発見したことを報告したが、尿素サイクル疾患をマススクリーニングする目的で、アルギニン、シトルリン、オルニチン、を半定量するためのBIA法を検討している。これは現在行なっている代謝異常マススクリーニングと同様に多数検体のテストが可能であるので、極めて有用であろう。

ガラクトース、ガラクトース-1-リン酸の定量は昨年報告した藤村法の自動化による方法を採用している。55年度は、そのほかにガラクトースのバイオアッセイであるペイゲン法を改良し、テトラゾリウム塩を用いて染色することにより非常に判定しやすくした吉田変法を採用した。また、この吉田変法にアルカリフォスファターゼを加えることにより、ガラクトース-1-リン酸をガラクトースに変換させガラクトースとして測定する方法も開発した。

55年度の依頼分析件数は1719件で、32施設からの依頼を受けた。

### 3) 品質管理

代謝異常マススクリーニングで使用する各種試薬、標準血液濾紙の良否は、マススクリーニング検査とその結果に大きな影響を与える。ある一定規格水準以上のものが供給されてこそはじめて各スクリーニングセンターでは安心してその試薬類、標準血液濾紙を使用しうるし、その検査結果への信頼性も増すであろう。そこでそれらの品質管理の実施が必要となってきた。対象は、新生児スクリーニングに使用中の全試薬と4種類のアミノ酸とガラクトースの標準血液濾紙である。品質管理を実際に進めるうえで数多くの問題があるので、今年度は試薬類、標準血液濾紙の基準、品質管理の方法等を検討して、その結果を日本公衆衛生協会に提出した。それに基づいて、56年度より実施される予定になっている。

表1 3ヶ月ごとの異常検体を見逃した施設数

見逃し 回数*	S.53			S.54			S.55			S.56			
	2-4	5-7	8-10	11-1	2-4	5-7	8-10	11-1	2-4	5-7	8-10	11-1	2-3**
0	23	32	37	45	46	42	45	46	49	48	45	49	52
1	10	11	10	8	5	7	7	7	4	5	6	4	2
2	7	5	2		2	3					1	1	
3		2	2				1				1		
4	3					1							
5	1												
センター数	44	50	51	53	53	53	53	53	53	53	53	54	54

\* 3ヶ月間に異常検体を見逃した頻度

\*\* この項のみ2ヶ月間の数字を示した

HPLCによる血中および尿中 $\alpha$ -ケト酸の一斉分析

林 時司, 等々力 英美, 成瀬 浩

現在までに700種を超える先天代謝異常症が報告され, その病因の究明, 診断治療法の確立に多大の努力が払われてきている。このような先天代謝異常症の本態の究明あるいはより確実な診断を行なうためには, 代謝産物の質的量的変化を確実に把握できる方法の開発が重要である。このような観点から, 代謝産物の系統的な一斉分析法の確立をめざしているが, 今年度は, その一環として, HPLCによる $\alpha$ -ケト酸の一斉分析法について検討を加えた。

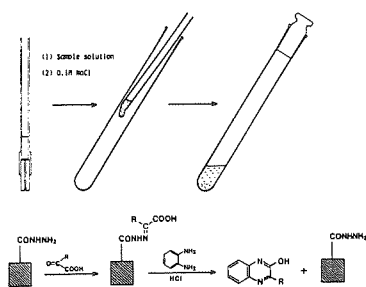
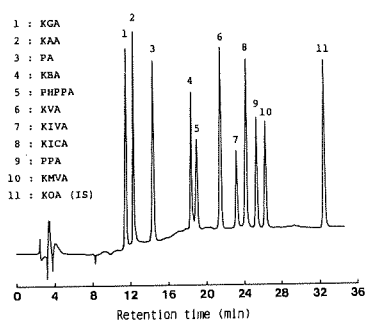
図1  $\alpha$ -ケト酸の前処理法

図2 標品のクロマトグラム

Operating Conditions: column, 250mm (10 4.0mm) LiChrosort RP-8 (5 $\mu$ m); column temp., 50°. The gradient was prepared by using a model GP-330 solvent programmer (conver 1, 64min), solvent 1 (acetonitrile : 0.1M tetrapropylammonium bromide : 0.1M pH 7.0 phosphate buffer : water = 1 : 2 : 10 : 7), solvent 2 (acetonitrile : water = 8 : 2); flow rate, 1.0ml/min; detector, UV spectrophotometer (340nm)

KGA :  $\alpha$ -ketoglutaric acid, KAA :  $\alpha$ -ketoalpic acid, PA : pyruvic acid, KBA :  $\alpha$ -ketobutyric acid, PHPPA : p-hydroxyphenylpyruvic acid, KVA :  $\alpha$ -ketovaleric acid, KICA :  $\alpha$ -ketoisocaproic acid, PPA : phenylpyruvic acid, KMVA :  $\alpha$ -keto- $\beta$ -methylvaleric acid, KOA :  $\alpha$ -ketooctanoic acid

 $\alpha$ -ケト酸の一斉分析法

$\alpha$ -ケト酸の分析法に関しては, 数多くの報告がある。しかし, これらの方法の多くは2, 4-dinitrophenylhydrazine などのヒドラジンと反応させヒドラゾンに誘導し, 各種クロマトグラフィーで分離分析を行なうという方法である。しかし,  $\alpha$ -ケト酸から誘導されるヒドラゾンには syn-anti 異性体が存在するため各誘導体間の分離は困難なものであった。また, 生体試料の前処理法についても選択性の高い方法がなく, 限られた $\alpha$ -ケト酸の分析に利用されているにすぎない。我々は,  $\alpha$ -ケト酸が o-phenylenediamine と反応し, キノキサリン誘導体を生成する反応と, cross-linked polyacrylamide beads の hydrazone 誘導体 (hydrazone gel) を利用する新しい前処理法を考案した。図1は, その前処理法を示したものである。

生体試料に0.1 M酢酸を加え弱酸性とした後, hydrazone gel カラムに添加すると,  $\alpha$ -ケト酸はヒドラゾン形成し, カラムにトラップされる。その後, カラムを0.1 M食塩水で洗浄する。カラム下端部をとりはずし, hydrazone gel を反応容器に移す。これに試薬溶液 (o-phenylenediamine sulfate 2 mg, mercapto-ethanol 5 $\mu$ l/2NHCl, 2ml) を加え反応させる。ヒドラゾンの形で吸着されていた $\alpha$ -ケト

## II 研究概要

酸は加水分解され、*o*-phenylenediamineと反応してキノキサリン誘導体になる。反応終了後、キノキサリン誘導体は、飽和硫酸ナトリウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出し、減圧下乾固し、dimethylformamideと水で再溶解しHPLC用の試料とした。

以上のような方法で $\alpha$ -ケト酸から生成したキノキサリン誘導体は3-位に種々の側鎖を有することになる。このような化合物をHPLCで短時間に、しかも効率よく分離するためにtetrapropylammoniumイオンをカウンターイオンとするイオンペアクロマト系を採用した。分離条件の詳細については図2の脚注に示したとおりである。

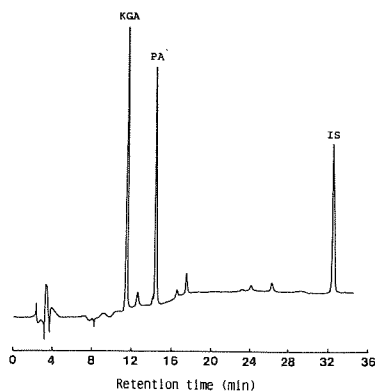


図3 尿試料のクロマトグラム

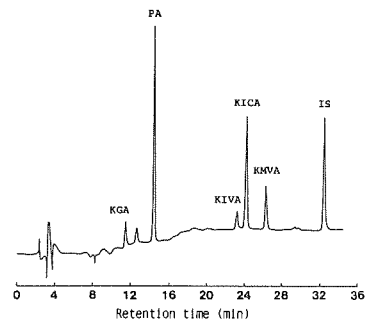


図4 血しょう試料のクロマトグラム

生体試料としては、臨床的に最もよく利用されている血しょうと尿をとりあげた。図3、図4には、尿中および血しょう中の $\alpha$ -ケト酸の分析を行なった際に得られたクロマトグラムの一例を示した。いずれの場合にもケト酸以外のピークはほとんど観察できず $\alpha$ -ケト酸に特異的な分析法であることを物語っている。

## 考 察

今年度の研究で臨床応用可能な $\alpha$ -ケト酸の一斉分析法を確立した。現在、3ヶ所の小児科外来に依頼し、ケトージスを示す障害児の血液、尿を分析中である。また、メイプルシロップ尿症、その他のアミノ酸代謝異常症のvariantの診断等には重要な情報を提供できるものと思われる。過去10年間におけるHPLCのハード面における進歩は著しく、複雑な分離分析系も自動運転できるまでに至っており、多数検体の処理が可能のため、本法は広い臨床面での応用が可能と思われる。

今回、前処理に利用したhydrazide gelに $\alpha$ -ケト酸を吸着させると、 $\alpha$ -ケト酸をかなり安定に保存できる事実(室温で)をつかんでおり、検体の輸送の簡便化に利用できるのではないかと考えている。

## 高速液体クロマトグラフィーによる有機酸分析

ケイ光ラベル剤 7-Acetoxy-4-bromomethylcoumarin の開発

土屋 博紀, 林 時司, 成瀬 浩

Methylmalonic aciduria, Glutaric aciduria, Glyceric acidemia, Isovaleric acidemia, Familiar Lactic acidosis, Propionic acidemia 等, 有機酸代謝異常症の診断法としては, これまでに Gates 等の GC-MS-computer system による方法が報告されているが, 臨床的に使用するためにはより簡便な有機酸分析法の開発が望まれている。そこで, 我々は高速液体クロマトグラフィー (HPLC) による有機酸の一斉分析法を開発するため, カルボン酸分析用のケイ光試薬を考案し, 試薬としての性質について基礎的な検討を行なった。

## 実験結果

最近, Dünge sによりカルボン酸のケイ光ラベル剤, 4-bromomethyl-7-methoxycoumarin (Br-Mmc) が報告されて以来, 9-anthryldiazomethane, 9,10-diaminophenanthrene, 1-bromoacetylpyrene 等が発表され, これらの試薬を利用した HPLC による有機酸分析法の開発が精力的に検討されている。

ケイ光試薬を HPLC 用のプレラベル剤として利用する場合, 試薬の分子量が小さいほうが分離の点では有利であると考えられる。したがって, 上記の試薬の中では Br-Mmc が最も適したものと言える。しかし, Br-Mmc でラベルしたカルボン酸のケイ光量子収率は, カルボン酸の種類や溶媒組成により大きく影響される (他の試薬でも観察されている) ため, 有機酸を一斉分析する目的には不向きである。

そこで, 我々は従来のものとは異なった考え方で上記の問題を解決するため, HPLC による有機酸分析用の試薬を考案した。

図1に, 今回検討を行なった試薬, 7-acetoxy-4-bromomethylcoumarin (ABMC) を利用した分析系と, Br-Mmc を用いたものとを対比して示した。β-methylumbelliferone に代表される 7 位に水酸基を有する coumarin 誘導体は, 特にアルカリ溶媒中で非常に強いケイ光を発することが知られている。しかし活性基 (この場合はフェノール性水酸基) が存在することは, ラベル化の際に副反応の起きることが予想されるため, acetate の形にした。一方, カルボン酸との反応基は取り敢えず Br-Mmc と同様の bromomethyl 基を 4 位に導入した。

従来の試薬の場合, Br-Mmc で示したようにカルボン酸をラベルした後分離し, ケイ光性物質でラベルされたままのものを検出していた。それに対して ABMC では, カルボン酸と反応させて HPLC で分離するまでは同様であるが, その後溶離液にアルカリを加えて, 7 位の acetate および 4 位の ester を加水分解し, ケイ光検出器に導入するという考え方である。こうすれば, 検出器で測定を行

## II 研究概要

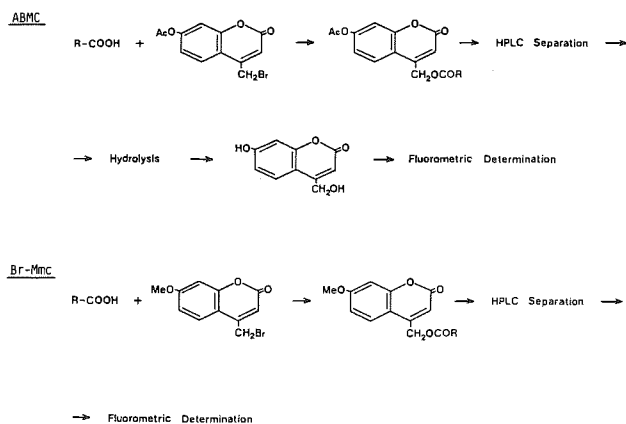


図1 A B M C および Br - M m c の分析系の比較

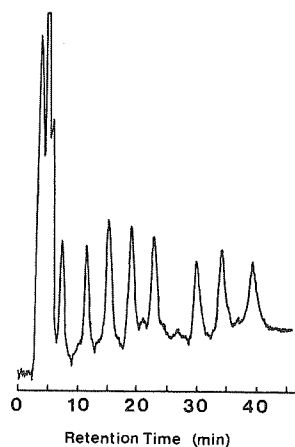


図2 脂肪酸のHPLC

なうケイ光性の分子種は、カルボン酸の種類に関係なく、常に同じ物質を測定することになる。また、加水分解のためにアルカリを加えるが、この条件は前述のように coumarin のケイ光量子収率を増大させるという意味でも有利である。

この系を用いて、炭素数の異なった8種類の脂肪酸について検討したところ、予想通り脂肪酸の種類による感度の変化はほとんどないことが確かめられた。また、A B M Cの関連化合物を使った実験から、溶媒組成の変化（acetonitrile 濃度変化）によってもケイ光量子収率はほとんど影響を受けないことが確認でき、A B M Cはほぼ予想通りの性質を有する試薬であることが確かめられた。

図2は、A B M Cを利用した場合の感度の目安を把握するための実験結果であるが、A B M Cでラベルした約100 fmol の8種類の脂肪酸について得られたクロマトグラムであり、感度的にも優れていることがわかった。

### 考 察

今回の検討から、A B M Cは従来のケイ光ラベル剤のもつ問題がほとんどなく、HPLCによるカルボン酸の分析用試薬として優れた性質を有することがわかった。有機酸の一斉分析に応用する上で有用な試薬と考えられ、生体試料中の有機酸分析への利用については目下検討を始めている。

## レーザー高速液体クロマトグラフィー によるアミン分析法の研究

等々力 英美, 林 時司, 成瀬 浩, 平川 暁子\*

我々のプロジェクトにおいて必要とされる物質である血液中に存在するアミン, 特に生体中カテコールアミンの超微量分析を, 昨年開発したレーザーけい光高速液体クロマトグラフィー (HPLC) を用いて研究した。カテコールアミンの測定のためには, 現在の分析能力では全く不十分であり, 例えば血中カテコールアミンを定量的に分析するには3~5 mlの血液を要している。そこで市販光源に比べ強度の強いレーザー光をHPLCの光源として高感度化を行なった。

アミンの分析はけい光試薬を目的物質にラベル化する方法と, アミン自身の発けい光性を利用した自然けい光法がある。また, けい光試薬のラベル化の方法にはプレラベル法 (アミンをけい光体化してカラム分離する) とポストラベル法 (アミンをカラムで分離後, 発けい光体化する) がある。レーザーけい光法には移動相のバックグラウンドが少ないプレラベル法が最も適しており, けい光試薬のバックグラウンドの大きいポストラベル法や, レーザーの発振波長と合わない自然けい光法は適しなかった。

従来のカテコールアミンの分析法を検討した結果, レーザーけい光HPLCの高感度化のためには, 第一に過剰けい光試薬のバックグラウンドを減少させる事, 第二に生体試料の精製を向上させる事, 第三に出来るだけ多くの試料をHPLCに注入する事である。

バックグラウンドの減少と試料の精製のために, カテコールアミンをアルミナ吸着させて, その上で引き続いてけい光試薬と反応させる方法を考案した。過剰のけい光試薬は水やアルコールで洗い流し, アミンのけい光体は酢酸で溶出させる。本法の特徴は (i) 同一試験管内でアミンの吸着とけい光体化が出来, 操作が簡便となる。 (ii) バックグラウンドの原因となる過剰試薬を除去できる点にある。

次に試料の大量注入法については, 溶媒強度の弱い移動相をまず流し, 試料をカラム先端に濃縮させる。次に溶媒強度の強い移動相を流してカラム先端の試料を展開させる。この方法により従来法では, 試料の約10%しかHPLCに注入できなかったのに対し, 今回の方法では, ほぼ試料の全量が注入可能となった。

また, 従来法<sup>1)</sup>では移動相がアルカリ性のため, 移動相中にカテコールアミンの安定剤がはいっており, 安定剤由来の迷けい光のためバックグラウンドが上昇していた。本法では移動相を酸性にする事により, 安定剤を加えずにすみ, バックグラウンドを大幅に減少させることができた。

以上の方法を用いて標品より得られたクロマトグラムを図1 (a) に示す。図1 (b) には, 生体試料の一例として血漿1 mlからのカテコールアミンのクロマトグラムである。

さらに, 図2には標品のアミン類を水銀灯とレーザーで比較したクロマトグラムである。試料はオル

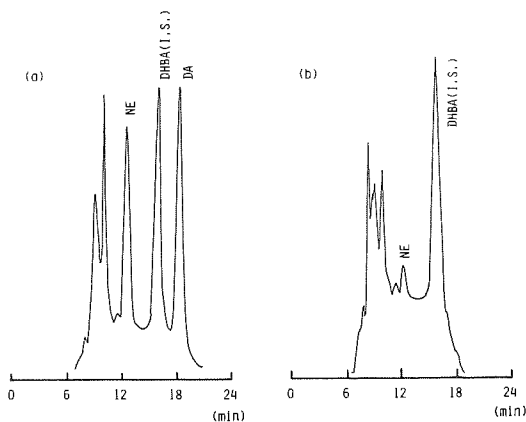
\* 東大・薬学部

## II 研究概要

トフタルアルデヒドでラベルしており、フルオレッサミンよりもけい光強度が強く検出感度を上げる事ができ、レーザーでは約数 10 pg までの感度が得られている。

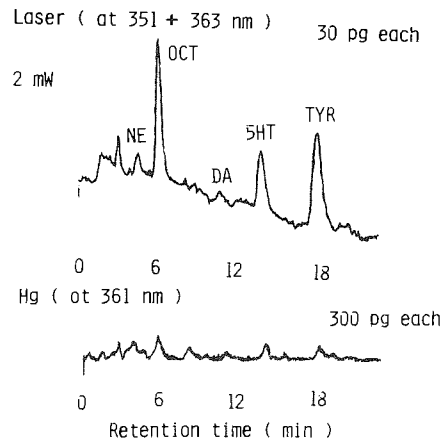
現在使用しているレーザーけい光 HPLC で、カテコールアミンの検出感度は、予想値である 2~3 pg よりも低いが、この原因として(1)レーザー光をフローセルに導入させるのに使用するオプティカルファイバーの透過率が低く、レーザーの出力を十分に生かしていない。(2)フローセルからのけい光の集光が十分でない事(3)生体試料の回収率が低い事が考えられ、これらの事項を改善すれば、現在の検出感度をさらに向上できるものと考えている。

図1 レーザー HPLC により得たクロマトグラム(a)標品 (b)血漿 1 ml



※ NE: ノルエピネフリン, DA: ドーパミン, DHBA: ジハイドロキシベンジルアミン

図2 レーザーけい光と水銀灯によるけい光の感度比較



※ OCT: オクトパミン, 5HT: セロトニン, TYR: チラミン

## 文献

- 1) Imai, K., Tamura, Z.: Liquid Chromatographic Determination of Urinary Dopamine and Norepinephrine as Fluorescamine Derivatives, Clin.Chim. Acta., 85: 1, 1978.



## 安定同位元素を用いた生体代謝研究と うつ病・先天代謝異常研究への応用

鈴木 恵美子, 林 時司, 成瀬 浩

躁うつ病, 特にうつ病については, 体液中のアミンやアミン関連物質の異常についての報告があり, ある種の代謝異常症であるという意見もある。我々は今までに, 内因性うつ病患者のアミノ酸分析を行ない, フェニルアラニン, チロシンの血液中濃度の減少を見出した。しかし, うつ病患者の中にも正常なアミノ酸値を示す例があり, さらに詳しい検索が必要となって来た。そこで安定同位元素を用いて, 生体中のフェニルアラニン, チロシンの代謝変化を分析することを計画し, 重水素ラベルのフェニルアラニン (以下フェニルアラニン- $d_5$ ) を経口的に投与し, その代謝変化をGC-MSで追跡する方法を確立した。そのためにフェニルアラニン- $d_5$ の合成, 試料の精製, 誘導体化法の検討を行なった。安定同位元素は放射線障害の危険性は全く心配なく, GC-MSを用いれば, 選択性の良い高感度分析が可能である。

この方法を用いうつ病患者のアミノ酸の代謝変化を分析し, 興味ある結果を得た。またこの方法は, 先天代謝異常症の精密検査としても利用できる。たとえば, 高フェニルアラニン血症患者の治療の必要性を判断するためには, 肝のフェニルアラニン水酸化酵素の活性測定が重要であるが, 今までは肝の生検が必要であり, 実施が困難であった。しかし, 安定同位元素を用いる方法であれば, 肝の生検を行わずに *in vivo* の酵素活性を推定できることがわかって来た。我々は, 非典型的な代謝異常症の代謝変化の研究の第一歩として, 高フェニルアラニン血症患者にフェニルアラニン- $d_5$ を投与する研究を開始した。

### 方 法

フェニルアラニン- $d_5$ を  $5 \text{ mg/kg}$  経口投与し, 一定時間ごとに採血した。分析のためには, 血しょう  $0.3 \sim 1.0 \text{ ml}$  を用い, トリクロロ酢酸で除蛋白し, Dowex AG50w (架橋度 2) を用い精製した。精製した試料は, トリフルオロ無水酢酸・アセトニトリル・ジアゾメタンにて誘導体化を行なった。

分析には, フィネガン社の四重極質量分析計を使用し, 化学イオン化法 (CI・イソブタン) によるマスフラグメントグラフィーを用いた。

### 結 果

#### 1. うつ病患者

未治療のうつ病患者 5 例に, 経口的に  $5 \text{ mg/kg}$  のフェニルアラニン- $d_5$  を投与し, 代謝回転を分析した (図 1)。チロシンの代謝については, 対照群と比べ著明な差が見られる。フェニルアラニンの代謝

## II 研究概要

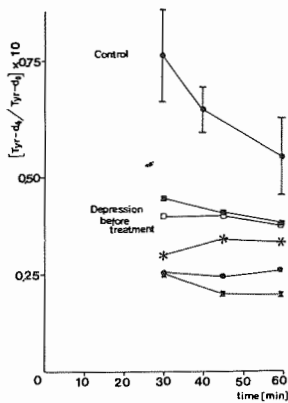


図1 Phe-d<sub>5</sub>投与後のTyrの代謝回転(うつ病)

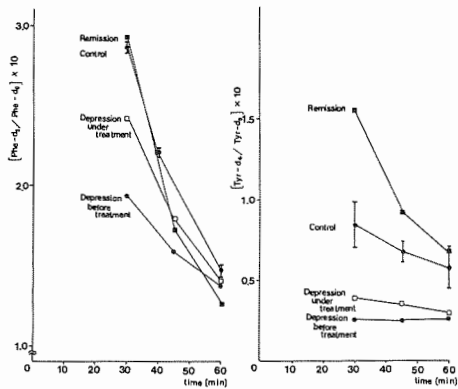


図2 Phe-d<sub>5</sub>投与後のPhe·Tyrの代謝回転(うつ病)

についてもチロシン程ではないが差が見られた。

図2は典型的内因性うつ病(単極型)の患者の例である。チロシンの代謝回転については、治療前は対照群と比べ著しい差があるが、治療開始後症状の改善に伴って正常化することが明らかになった。またフェニルアラニンについても対照と比べ代謝回転の低下が見られ、治療により改善されている。

### 2. PKU患者

古典的PKU患者2例について、フェニルアラニン-d<sub>5</sub>を経口的に5 mg/kg投与後、一定時間後に採血し代謝変化を分析した。(図3)。この2例

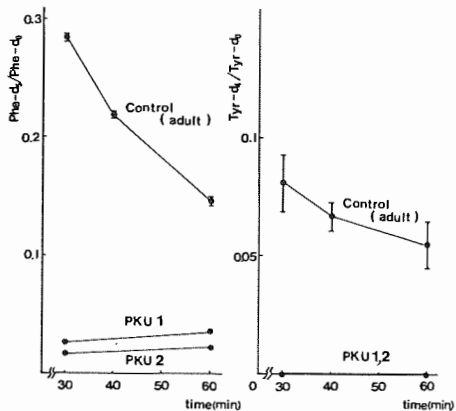


図3 Phe-d<sub>5</sub>投与後のPhe·Tyrの代謝回転(PKU)

は血液中フェニルアラニンが10 mg/dl以上なので、フェニルアラニンの代謝回転が対照群と著しく異なる。肝のフェニルアラニン水酸化酵素が完全に欠損しているため、フェニルアラニン-d<sub>5</sub>がチロシン-d<sub>4</sub>に代謝されず、チロシン-d<sub>4</sub>は検出されなかった。このフェニルアラニン-d<sub>5</sub>からチロシン-d<sub>4</sub>への代謝の割合を見ることにより、肝フェニルアラニン水酸化酵素の活性が測定できるものと思われる。

### まとめ

うつ病におけるチロシンの代謝回転の異常については、アミン合成障害の可能性を考え、詳細に研究するためにチロシン-d<sub>4</sub>の投与実験を開始した。また、正常人や他の疾患の患者との比較や、うつ病の

各種の型についての比較検討も計画中である。

高フェニルアラニン血症を呈する患者については、良性と悪性の高フェニルアラニン血症の鑑別、ヘテロの診断などに応用が可能と思われるので、今後さらに多くの症例を分析し、その診断・治療に役立ててゆく計画である。

## 7. 微細構造研究部

### 1. 研究部一年の歩み

本研究部門は設立当初より、神経、筋に関連した疾患について、細胞生物学的、及び形態学的方法を利用し、基礎的研究に取り組んできた。米国カンサス大病理学、神経病理学の渡辺教授と、相川研究員、それに、5月から札幌医科大学精神神経科より流動研究員としてきている古瀬が加わり、ピリチアミンとビタミンB<sub>1</sub>欠乏食の併用によって誘導されるマウスやラットのビタミンB<sub>1</sub>欠乏症について一昨年に得られた形態学変化を生化学レベルでとらえるべく、脳へのマイクロウェーブ照射を行ない、対照動物との比較をATPレベルで行なった。次いで夏期には米国ペンシルヴァニア大微生物学の梶教授がウィルスの増殖と宿主細胞DNA合成依存の関係を調らべるためDNA合成を停止した培養筋細胞にラウスサルコーマウィルスを感染させ、その放出の有無を電子顕微鏡下で岩崎と共に観察した。金子と岩崎は、ウサギ眼球に、MS患者の髄液、血清などを注入し、数例に病変の生ずることを電子顕微鏡で確かめ、その因子の同定を急いでいる。加茂は千葉大神経内科の伊藤、免疫研究部の古川らの協力の下に、重症筋無力症患者胸腺から抗アセチルコリンレセプター抗体産生細胞を分離、樹立した。古瀬は、神経細胞中の構造物で、まだ機能の良くわかっていないサブサーフェイスシステムの全構造を電顕的に明らかにし、機能を類推しようと試みている。ロイペプチンのin vitro 作用機作や、筋肉の分化の問題と取り組んでいた多田はそれを支配すると考えられる神経系を細胞レベル研究するため、一昨年共同研究にみえた米国ペンシルヴァニア大学神経病理学の金教授のもとに、11月末から1年の予定で留学している。

(部長 岩崎祐三)

### 2. 研究業績

#### A 論文

##### a. 原著

1) Hodges, G.R. and Watanabe, I.:

Chemical injury of the spinal cord of the rabbit after intracisternal injection of gentamicin. An ultrastructural study.

J. Neuropath. Exper. Neurol., 39. 452, 1980.

2) Iwasaki, Y., and Minamoto, N.:

Scanning and freeze-fracture electron microscopy of rabies virus

infection in murine neuroblastoma cells.

Comp. Immunol. Microbiol. and Infect. Dis., 1981, in press.

- 3) Yoshimura, M., Kaji, A. and Iwasaki, Y. :

In vitro differentiation of chicken embryo skin cells transformed by Rous sarcoma virus.

J. Cell Physiol., 1981, in press.

- 4) Watanabe, I., Iwasaki, Y., Aikawa, H. and Satoyoshi, E. :

Hemorrhage of thiamine deficient encephalopathy.

J. Neuropath. Exper. Neurol., 1981, in press.

- 5) Nakamura, M., Ishida, N., & Kamo, I. :

Immunosuppressive factors from mastocytoma cells cultured in serum-free medium.

J. Natl. Cancer Inst., 65:759, 1980.

- 6) 多田愛子, 平山宗宏, 橋本和予 :

単純ヘルペス (HSV) のマイクロ中和抗体測定法とその疫学への応用 .

臨床とウィルス, 9:70, 1980.

- 7) 川名尚, 多田愛子 :

妊婦と性器ヘルペスウィルス感染.

周産期医学, 10:60, 1980.

- 8) Nishi, K. : Electron microscope observation of

BCG-induced rabbit alveolar macrophages.

J. Clin. Electron Microscopy, 12: 5, 1979.

### C. 総 説

- 1) 岩崎祐三 :

筋ジストロフィー症における赤血球の形態.

神経進歩, 24: 772, 1980.

B 学会発表

b. 国際学会

1) Iwasaki, Y. :

Freeze-fracture electron microscopic study of dystrophic muscle.  
Symposium on muscular dystrophy. Tokyo, Nov. 25-27, 1980.

2) Watanabe, I., Iwasaki, Y., Aikawa, H. and Satoyoshi, E. :

Diapedesis of latex particles through hemorrhagic blood vessels.  
56th Ann. Meeting of Amer. Ass. Neuropath. New Orleans,  
June 12-15, 1980 (J. Neuropath. Exper. Neurol. 39, 394, 1980).

3) K. Nishi :

Electron Microscopic Studies on the Processes of "The Epithelioid  
Cell System".  
Second International Congress on Cell Biology. Berlin (West).  
Aug. 31 ~ Sep. 5., 1980.

c. 一般学会

1) 佐々木公男, 多田愛子, 加茂功, 岩崎祐三 :

ジストロフィー鶏由来の培養筋原細胞の超微形態 — 凍結切断法と走査電顕による観察.  
第21回日本神経病理学会総会, 東京, 5.29 ~ 31, 1980.

2) 岩崎祐三, 佐々木公男 :

進行性筋ジストロフィー症の赤血球膜の凍結切断像について.  
第21回日本神経学会総会, 京都, 5.4 ~ 6, 1980.

3) 相川久志, 岩崎祐三, 榎博太郎 :

ピリチアミンによる神経, 筋病変の電顕的観察.  
第21回日本神経学会総会, 京都, 5, 4 ~ 6, 1980.

4) 佐々木公男, 多田愛子, 加茂功, 岩崎祐三 :

ジストロフィー鶏由来の培養筋原細胞の超微形態.  
第21回日本神経学会総会, 京都, 5, 4 ~ 6, 1980.

- 5) 多田愛子, 平山宗宏, 橋本和予 :  
 単純ヘルペスウイルス (H S V) のマイクロ中和抗体測定法とその疫学調査への応用.  
 第21回臨床ウイルス談話会, 豊中市, 6.20 ~ 21, 1980.
- 6) 中村正孝, 小山周樹, 大槻健蔵, 石田名香雄, 加茂功 :  
 癌細胞由来免疫抑制物質によるリンパ球幼若化反応の阻害機構.  
 第39回日本日本癌学会総会, 東京, 11.5 ~ 7, 1980.
- 7) 仁土賢一 :  
 実験的空洞および肉芽腫病巣内類上皮細胞系細胞の細胞病理学的研究.  
 第55回日本結核病学会総会, 大阪, 4.7, 1980.

### C 班 会 議

- 1) 岩崎祐三, 石井弘子 :  
 チキン骨格筋筋細胞膜の凍結割断像.  
 厚生省神経疾患・筋ジストロフィー症の基礎的研究, 昭和55年度班会議, 東京, 12.4, 1980.
- 2) 岩崎祐三 :  
 ボルナ病の電顕像について.  
 厚生省特定疾患・遅発性ウイルス感染調査研究班, 昭和55年度総会, 仙台, 2.10, 1981.
- 3) 相川久志, 古瀬勉, 岩崎祐三 :  
 急性ビタミンB<sub>1</sub>欠乏と脳エネルギー代謝.  
 厚生省神経疾患・低エネルギー低酵素症に基づく脳障害の形態学的生化学的研究, 昭和55年度班会議, 東京, 12.5, 1980.
- 4) 岩崎祐三, 金子行子, 伊藤直樹, 古瀬勉, 石井弘子 :  
 家兎視神経を用いた実験的脱髄過程の研究.  
 厚生省特定疾患・免疫性神経疾患調査研究班, 昭和55年度総会, 東京, 1.16, 1981.
- 5) 岩崎祐三 :  
 ロイペプチンの細胞レベルでの研究.  
 厚生省新薬開発・微生物の二次代謝産物に由来する難病治療薬 (ロイペプチン) の開発研究,  
 昭和55年度班会議, 東京, 2.26, 1981

## II 研究概要

### 6) 加茂 功 :

癌細胞の産生する免疫抑制物質に関する研究.

文部省癌特 I, 癌細胞と宿主との相関関係班, 大阪, 2.2, 1980.

### 7) 里吉栄二郎, 加茂功, 古川昭栄, 岩崎祐三, 多田愛子, 伊藤直樹, 林恭三 :

重症筋無力症患者胸腺から樹立されたモノクローナル抗アセチルコリンレセプター抗体産生細胞.

厚生省特定疾患・免疫性神経疾患調査研究班, 昭和55年度総会, 東京, 1.16, 1981.

## D 研究会など

### 1) 岩崎祐三 :

ウエルニッケ脳炎の動物実験について.

第4回神経障害とビタミンの研究会, 東京, 12.13, 1980.

## 3. 主な研究報告

### **Subsurface cisterns の微細構造について**

古瀬 勉, 岩崎 祐三

#### 目 的

Subsurface cisterns (SSCs) は1962年Rosenbluthが最初に記載した細胞内小器官である。SSCs は神経細胞に限局して観察されるので、その機能の特殊性が推測されるが構造も機能も不明な点が多い。我々はSSCsの立体構造と他の細胞内小器官との関連性とを明らかにする目的で、連続切片を作製してSSCsを電顕的に調べた。

#### 材料と方法

成熟ICR系マウス雄(30g)をこの観察に用いた。脳の固定、包埋は従来の手法に従った。観察部位は右半球の海馬のCA-1領域にあたる錐体細胞とした。

#### 結 果

SSCsは神経細胞の細胞膜直下に観察され、単位膜よりなる槽構造をなしている。槽構造の中央部は膜が互いに接近しており電子密度が高くなっている。槽構造の両端は中央部と異り膜にribosome



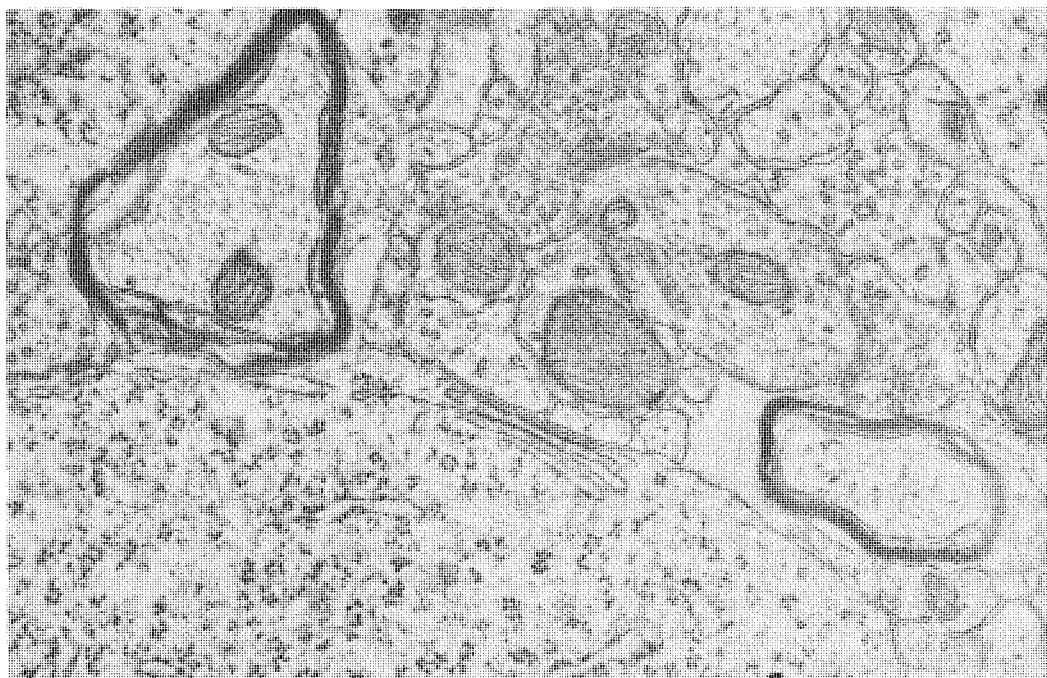
が付着し、弧を描いて中央部の直線的な構造物に移行する。この槽構造は一層であることが多いが、数層に重積していることもある。胞体の細胞膜とSSCsとの間隔は一定であり(100Å - 130Å), その間は電子密度が高い。SSCsの核に面している方には300Å - 400Åの間隔でrough endoplasmic reticulum (RER)が存在していて、その間も電子密度が高くなっている。SSCsの神経細胞内での分布は胞体に多いが、軸索や樹状突起にもまれに観察される。その頻度は海馬の錐体細胞の超薄切片において細胞一つあたり1~2個である。SSCsの連続切片による観察では、その始めと終わりは長楕円形の槽構造を示し、単位膜よりなりその外側にはribosomeが付着しRERと類似した構造をなし、その間およそ1~1.5μの距離がある。SSCsの両端は前述の様に球状に広がっているが、その一方は直下の槽構造の一方、又は接近しているRERに接続している。さらにそのRERはゴルジ装置や核膜に連続していることが観察された。

### 考 察

連続切片による観察でSSCsは帯状のものが折り重なった構造を示し、LeBeuxらが指摘している様に核膜と連続性があることが明らかになった。さらに今回初めてゴルジ装置とも連続性があることがわかりSSCsは網状構造をなすERの特殊化したものであることが明らかになった。

凍結切断法によりSSCsの膜構造と筋肉内のT-systemの膜構造の類似性が指摘されている。神経細胞がT-systemと類似の膜構造を持つことは神経細胞の興奮活動にSSCsは重要な役割りを果たしていると推測される。一方SSCsの存在する部位の細胞膜に面している反対側の構成成分はグリア細胞の一部であることが多いとSiegesmundは報告している。今回の我々の観察においても同様であった。神経細胞の興奮活動においてグリア細胞の重要性が指摘されているがSSCsは神経細胞とグリア細胞の関係において何らかの重要な役割りを演じていると考えられる。今後、組織化学的方法によりSSCsの機能について調べてゆくつもりである。

## II 研究概要



## 文献

- 1) Rosenbluth, J. : Subsurface cisterns and their relationship to the neuronal plasma membrane. *J. Cell Biology*, 13: 405-421, 1962.
- 2) Siegesmund, K. : The fine structure of subsurface cisterns. *Anat. Rec.*, 162 : 182-196, 1968
- 3) LeBeux, Y. : Subsurface cisterns and lamellar bodies : particular forms of the endoplasmic reticulum in the neurons. *Z. Zellforsch.*, 133, 327-352, 1972.
- 4) Henkart, M. et al : Similarity of junctions between plasma membranes and endoplasmic reticulum in muscle and neurons. *J. Cell Biology*, 70 : 338-347, 1976.

急性ビタミンB<sub>1</sub>欠乏と脳エネルギー代謝

相川 久志, 古瀬 勉, 岩崎 祐三, Itaru Watanabe\*

## 目的

昨年の報告書において、我々はピリチアミンによる急性ビタミンB<sub>1</sub>欠乏脳症を報告し、主病変が視床、乳頭体、第3第4脳室周辺灰白質の浮腫性海綿状態であることを述べた。

今回は、同病変の発現機序を解明するため、発症したラットの脳内ATP及びP-creatine濃度を、マイクロウェーブ照射処理を施した後、測定したので報告する。

## 方法

使用動物はウイスター系雄ラット（平均体重200g）であり、ビタミンB<sub>1</sub>欠乏食の下に連日ピリチアミン1mg/kg腹腔内注射した群と、正常対照群の2群に分けて実験した。

ピリチアミン投与群のラットは、既報の通り12日目前後に失調性歩行、痙攣などの神経症状を呈した。マイクロウェーブ照射は、発症後24hr後に行った。マイクロウェーブは、model NJE 2601を用い、5kw, 2450MHz, 1.7秒照射した。

照射後、直ちに断頭、開頭し、氷上にて脳を、大脳皮質、間脳、脳幹部、小脳の4部位に分け、ドライアイスで凍結後、重量を測定した。6% perchloric acid 中でホモジネートを作り除蛋白したの

\*カンサス大学病理

## II 研究概要

ち、2.5 M potassium carbonateでpH 7.3で中和、6000rpm 10分遠心後、上清を蒸留水にて10倍希釈し、測定資料とした。

ATP及P-creatine濃度は、Lamprechtらの方法に従い、蛍光分光光度計(H 650-60)を用いて測定した。

### 結 果

正常対照群のATP濃度の平均は、 $1.93 \mu\text{mol/g.w.w}$ であり、P-creatine濃度の平均は、 $3.26 \mu\text{mol/g.w.w}$ であった。これらの値は、マイクロウェーブ照射により、脳内ATP及びP-creatine濃度を測定した諸家の報告と一致している。

Table 1及びTable 2に示す様に、ピリチアミン投与群では正常対照群に比べ、ATP濃度が脳幹部で有意に低下しており( $p < 0.02$ )、P-creatine濃度は、間脳及び脳幹部で有意差を認めた( $p < 0.02$ )。

大脳皮質と小脳では差を認めなかった。

### 考 察

ピリチアミンによる急性ビタミンB<sub>1</sub>欠乏脳症の病変は、間脳、脳幹部の浮腫性海綿状態であり、電顕的には、アストログリア、オリゴデンドログリアの浮腫と、樹状突起の腫脹が観察される。

これら浮腫性病変の発現機序は、今日まで数多くのビタミンB<sub>1</sub>欠乏実験があるにもかかわらず、不明であり解決されていない。

病変部位に一致して、ATP及びP-creatine濃度が低下している本実験結果から、浮腫性病変の発現機序を考えることも可能である。すなわち、ピリチアミンはthiamineからthiamine-pyrophosphate(TPP)への生合成を阻害し、脳内TPPを低下させる。

TPPの減少は、pyruvate decarboxylaseや $\alpha$ -ketoglutarate decarboxylaseの活性を低下させ、TCAサイクルの障害をもたらし、ATP生成を阻害すると考えられる。

ATP濃度の減少は、膜に存在し、水・電解質の能動輸送に関与する $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$ の活性を低下させ、細胞内浮腫を引き起こすと思われる。

$\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$ の特異的阻害剤であるウワバインによって、ピリチアミンによる脳病変と類似の細胞内浮腫がおこることは、Towfighi & Gonatas及びRenKawekらの実験によって示されている。

しかしながら、ビタミンB<sub>1</sub>欠乏脳症において、なぜ選択的な障害部位が存在するのか、本実験より推定することはできない。

今後、経時的な脳エネルギー代謝の測定を含め、検討されねばならないであろう。

Table 1. Concentration of ATP

	Cortex	Diencephalon	Brainstem	Cerebellum
Control n=10	1.95 ± 0.04	1.88 ± 0.04	1.91 ± 0.04	1.97 ± 0.04
Pyriethiamine n=8	2.07 ± 0.08	1.80 ± 0.11	1.71 ± 0.06	1.91 ± 0.06
			p<0.02	

Values represent the mean( $\mu\text{mol/g}$ )  $\pm$  S.E.M.

Table 2. Concentration of P-creatine

	Cortex	Diencephalon	Brainstem	Cerebellum
Control n=5	3.11 ± 0.08	2.98 ± 0.15	2.99 ± 0.18	3.96 ± 0.16
Pyriethiamine n=8	2.99 ± 0.39	2.08 ± 0.23	2.23 ± 0.16	3.37 ± 0.32
		p<0.02	p<0.02	

Values represent the mean( $\mu\text{mol/g}$ )  $\pm$  S.E.M.

## 文 献

- 1) Watanabe, I., and Kanabe, S. : Early edematous lesion of pyriethiamine induced acute thiamine deficient encephalopathy in the mouse. *J. Neuropath. Experi. Neurol.*, 37 : 401-413, 1978.
- 2) MaCandless, J., and Schenker, S. : Encephalopathy of thiamine deficiency : Studies of intracerebral mechanisms. *J. Clinical Invest.*, 47 : 2268-2280, 1968.

## II 研究概要

- 3) Towfighi, J., and Gonatas, N.K., : Effect of intracerebral injection of ouabain in adult and developing rats. An ultrastructural and autoradiographic study. Lab. Invest., 28 : 170-180, 1973.

### 重症筋無力症患者胸腺から樹立されたモノクローナル抗アセチルコリンレセプター抗体産生細胞

加茂 功, 古川昭栄, 岩崎祐三, 多田愛子, 伊藤直樹\*, 林 恭三\*\*, 里吉栄二郎

重症筋無力症の多くは、胸腺内に抗アセチルコリンレセプター抗体を産生するB細胞が出現し germinal centerの中に存在する。この事実はアセチルコリンレセプターの抗原決定部位を調べる際に必要とされるモノクローナル抗体産生細胞を患者胸腺から分離出来るということの意味しているものと考え、以下の実験を行なった。

#### 材料と方法

胸腺リンパ球の分離：MG患者より摘出された胸腺の一部をステンレス金網メッシュ上におき、RPMI 1640 + 20% FCS 中で、ゴム栓を使用しプレスすることによって、浮遊細胞として回収し、さらにLymphoprep上で、比重遠心し、リンパ球集団を得た。

抗アセチルコリンレセプター抗体産生細胞の樹立：Epstein Barr Virusを産生するLymphoid cell line B95-8の培養上清をあらかじめ用意し、この上清液2容に対し、上記リンパ球集団(2 × 10<sup>7</sup>/ml)8容を混合し、37°C CO<sub>2</sub>インキュベーターで3~4時間培養し、その後、このリンパ球ウィルスの混合液を5~10倍に希釈し、Linbro Plates (No.76-033-05)で培養を続けた。培養液は一週間に一度の割合で新しいRPMI 1640 + 20% FCSに代え、約一ヶ月培養を続けた。

培養開始後約一ヶ月の培養上清をとり、抗アセチルコリンレセプター抗体(Anti AChR)を測定し、抗体陽性の培養からリンパ球のクラスターを分離した。各クラスターを新しい培養系に移し、分散させた後、培養を続け培養後2日目と7日目の培養上清の抗体価を調べ、細胞数に較べて抗体価の高い培養系から再度クラスターを分離した。これら一連の操作をさらに二度繰り返し、Anti AChR 抗体産生細胞を高い割合で含む細胞集団を得た。

抗アセチルコリンレセプター産生細胞のクローン化：上記の方法で得たAnti AChR 抗体産生細胞

\* 千葉大・神経内科, \*\* 京大・薬学部生物化学

を limiting dilution し 0.4 cells per 0.2 ml per well となるように調節した。Anti AChR 抗体を産生していないリンパ球を、あらかじめマイトマイシン C (50  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , 30分) で処理し、洗滌後  $2 \sim 5 \times 10^4/\text{ml}$  に調整したものを上記リンパ球集団に加え、feeder cells とし、Falcon micro Test II で培養した。約 4 週間後、顕微鏡下でコロニーを確かめ、培地中の Anti AChR 抗体価を測定し、Anti AChR 抗体陽性を示したものをクローンとして使用した。

Anti AChR 抗体の測定：ラット除神経筋、ラット胸腺由来培養筋細胞、ヒト筋肉、Narke japonica 等から得られた AChR を使用、抗体の測定は林等の方法 (日本臨床 37, 1515 ~ 1518, 1979) に準じて行なった。

### 結果と考察

クローナル抗体を産生しているリンパ球の増殖は Doubling time が約 3 日で、log phase では約  $7.7 \text{ f mol}/10^4/\text{day}$  の抗体を産生していた。この抗体はヒト筋肉や、ラットの除神経筋の AChR とはよく反応したが、Narke japonica の AChR とは全く反応しなかった。

シアル酸、グルコース、ガラクトース、マンノース、ラムノース、フコース、キシロース、リボース、グルコサミン、ガラクトサミン、マンノサミン等の存在による抗体価への影響は殆んどみられなかった。又胸腺 donor の血清は、ラット除神経筋 AChR よりヒト筋肉 AChR に対して高く反応する傾向があったが、クローン化した Anti AChR 抗体は、ラット除神経筋 AChR に対して、強く反応した。

これらの結果は、多数の抗原決定基からなる AChR のうちの一決定基に対して向けられた抗体を産生する細胞が得られたこと、また、この抗体により、ラットとヒトの AChR には同一か類似した抗原決定基が存在すること、しかし、そのような決定基は、Narke japonica の AChR には存在しないことを示しているものと思われる。

## 8. 機能研究部

### 1. 研究部一年の歩み

本研究部の目的は、主として筋ジストロフィー症の病因の解明と治療法の開発に関して、その研究の基礎になる研究を行うことである。本研究部には三つの研究室が設置されているが、上記の目的達成のため、運営上これらを一つの研究単位として集中的な形式を採って研究を行っている。

本年度は昨年に引き続き小沢鏝二郎、木村一郎、萩原康子、三浦力、伊井一夫、多田啓子が専任として、また小西史朗が併任として研究を行った。長谷川孝幸が4月1日より流動研究員として参加した。長谷川は、千葉大学理学部生物学科卒、名古屋大学理学部分子生物学研究施設大学院卒後直ちに本研究部に参加したもので、すでにニワトリ胚の骨格筋ミオシンの研究および粘菌アクチンの長さを制御するフラグミンの発見とその性質についての研究を行っていた。また和田圭司が、7月17日より研究生として、10月1日より流動研究員として参加した。和田は大阪大学医学部卒、現在同大学院（第二内科）在学中であり、本研究部で行っている細胞培養法による筋の成長の研究を臨床研究に応用する目的で、筋細胞培養法の習得のために来部した。

昭和56年1月1日付で斎藤さんが室長として発令された。斎藤は北海道大学獣医学部を卒業後、同薬理学教室に於て長年に亘って研究に従事した。専門は神経生理の分野であって、自律神経支配、神経伝達物質および胎児脊髄における反射路形成に関する生理学的、薬理学的研究など多岐に渡る。本研究部の重要な部分を担当して今後の活躍が期待される。55年9月8日より毛涯千夏が参加した。

一方、三浦力は4月30日退職、5月1日より日本赤十字本社中央血液センターに就職した。多田啓子も8月16日退職した。また昭和56年3月31日をもって、和田圭司は退職して阪大へ戻り、小西史朗は併任を解除され、東京医科歯科大学医学部専任となった。

研究の進展状況の概要の一部は後に述べるが、本年度において特に進展をみたものは、我々が長年研究してきた筋成長因子が、血液中の鉄結合蛋白である transferrin であることが判明し、更に transferrin の作用には、哺乳類、鳥類で特異性があることが分った。その上 transferrin の細胞への作用は鉄を与えることにあることを思わせる証拠も得られた。一方古くから広く用いられているニワトリ胚抽出物にも transferrin が含まれており、それを除くと全く効果がなくなり、除いた残りに transferrin を加えると再び効果が出ることも分り、ニワトリ胚抽出物の作用の最も重要な作用の一つは transferrin によることが結論された。

筋成長因子の作用としては筋芽細胞の分裂および筋管細胞の成長を促進し、筋細胞の健康を保つことである。これが鉄によると考えられるが、なぜ鉄がこのような作用を示すかは今後の問題である。

また昨年に引き続き E 64 の培養筋細胞に及ぼす作用の研究を行ったが、詳細は省略する。

対外的には小沢は東京大学、東京医科歯科大学医学部で非常勤講師として薬理学の教育に参加した。



また厚生省神経疾患研究委託費による筋ジストロフィー症の基礎的研究班の運営幹事を勤めた。昭和56年7月に日本で行われる第8回国際薬理学会議の総務委員としての業務を行っている。

(部長 小沢鉄二郎)

## 2. 研究業績

### A 論文

#### a. 原著

- 1) Hasegawa, T., Takahashi, S., Hayashi, H. and Hatano, S:  
Fragmin: A calcium ion sensitive regulatory factor on the formation of actin filaments.  
Biochemistry, 19: 2677, 1980.
- 2) Ozawa, E., Kimura, I., Hagiwara, Y., and Miura, T.:  
Study of an in vitro model of muscle cell degeneration.  
Current Res. in Musclar Dystrophy, Japan (Biomedical Researches) 1:11, 1979.
- 3) 小沢鉄二郎, 木村一郎, 萩原康子, 三浦 力:  
培養筋細胞の変性とその治癒過程の再検討,  
厚生省神経疾患・筋ジストロフィー症の基礎的研究, 昭和54年度研究報告書, 1980, p. 32.
- 4) 小沢鉄二郎, 木村一郎, 萩原康子, 三浦 力:  
培養筋細胞に対するE-64の作用,  
厚生省新薬開発・微生物の二次代謝産物に由来する難病治療薬(E-64)の開発研究,  
昭和54年度研究報告書, 1980, p. 91.
- 5) 小沢鉄二郎, 大槻啓男:  
E-64処理を施したニワトリ骨格筋培養細胞の電子顕微鏡観察.  
厚生省新薬開発・微生物の代謝二次産物に由来する難病治療薬(E-64)の開発研究,  
昭和54年度研究報告書, 1980, p. 95.
- 6) 小沢鉄二郎, 萩原康子, 木村一郎:  
筋成長因子(MTF)— in vitro 細胞の変性と治癒.  
最新医学, 35: 924, 1980.

## II 研究概要

### 7) 小沢鎧二郎 :

非神経性筋成長因子.

日本医師会雑誌, 85: 625, 1981.

### 8) 長谷川孝幸, 秦野節司 :

フラグミン —  $Ca^{2+}$  感受性をもつアクチン線維形成の調節因子.

生体の科学, 31: 389, 1980

### 9) 斎藤公司, 大賀 皓 :

脊髄反射路の発生.

日本医師会雑誌, 85: 584, 1981.

## B 学 会 発 表

### a. 特別講演, シンポジウム

#### 1) Ozawa, E., Kimura, I., Hagiwara, Y., Ii, I., and Hasegawa, T. :

Muscle trophic factor and in vitro muscle degeneration model.

Symposium on Muscular Dystrophy, Tokyo, Nov. 25-27, 1980.

#### 2) 伊井一夫 :

海産動物卵(ウニ, 貝, ヒトデ)の受精後の acid release と細胞内 pH の上昇 — そのメカニズム.

第 2 回三崎セミナー「発生」, 三崎. 8. 8~9, 1980

### b. 一般学会

#### 1) 萩原康子, 木村一郎, 小沢鎧二郎 :

鳥類及び哺乳類の血清中に含まれる筋成長因子の類特異性について.

第 31 回日本薬理学会 北部会, 旭川, 8. 23. 1980.

#### 2) 萩原康子, 木村一郎, 小沢鎧二郎 :

培養筋細胞の成長に及ぼす血清の濃度効果.

第 54 回日本薬理学会, 福岡, 3. 28~31, 1981.

#### 3) 伊井一夫, Rebhun, L. I. :

*Spisula solidissima* の卵の受精後の酸放出と細胞内 pH の上昇.

第 51 回日本動物学会大会, 静岡, 10. 2~4, 1980.

### C 班 会 議

1) 小沢鏡二郎, 木村一郎, 萩原康子

培養筋細胞の成長に及ぼす各種血清の作用について。

厚生省神経疾患・筋ジストロフィー症の基礎的研究(江橋班), 昭和55年度班会議, 東京,  
12. 4, 1980.

2) 小沢鏡二郎, 伊井一夫 :

培養筋細胞に対するE-64の作用 第2報

厚生省新薬開発・微生物の二次代謝産物に由来する難病治療薬(E-64)の開発研究(今堀班),  
昭和55年度班会議, 東京, 3. 14, 1981.

### 3. 主な研究報告

#### 筋成長因子とトランスフェリンの同一性

木村一郎, 長谷川孝幸, 三浦 力, 伊井一夫,

萩原康子, 小沢鏡二郎

小沢ら<sup>(1)</sup>によって見い出され, ニワトリ血清より精製されたニワトリ筋芽細胞の成長と分化を促進する物質(筋成長因子, MTF)は, その後の研究でその物理化学的, 生物学的性質において, トランスフェリンに極めてよく似ていることが示された。本研究では両者の性質のいくつかを比較することにより, その同一性を検討した。

#### 材料と方法

ニワトリ筋芽細胞の採取と培養はすでに報告した方法に従った。<sup>(2)</sup>

MTFは小沢らの方法<sup>(2)</sup>, 血漿トランスフェリン(Tf)はリバノール分画法に基づくイオン交換樹脂による方法, 卵白トランスフェリン(OT)は卵白アセトン粉末からの抽出とイオン交換樹脂によりそれぞれニワトリより精製された。

#### 結 果

1) MTFとTfの物理化学的同一性

II 研究概要

両者はSDSポリアクリルアミドゲル電気泳動(図1), タンパク分解酵素による分解産物のペプチドマップ(図2), 等電点電気泳動, 可視部吸収スペクトルなどでは差が見い出せなかった。

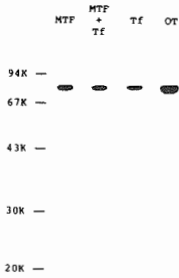


図 1

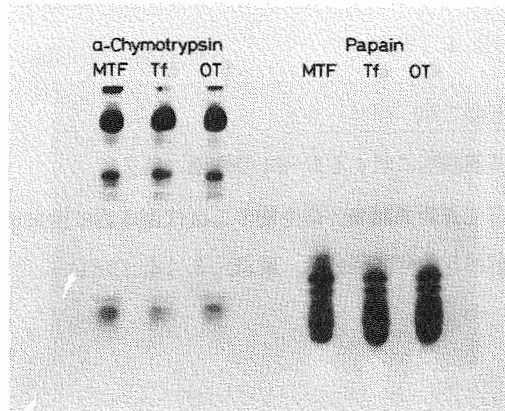


図 2

2) Tf, OTの筋成長促進活性

TfとOTはMTFとタンパクあたりほぼ同程度の筋成長促進活性を示した(図3)。

3) MTFの筋成長促進活性は鉄結合量に依存する

精製MTFはタンパク 80,000 g あたり 1.6 モルの鉄を結合しており, 除鉄されるとその筋成長促進活性を完全に失った。鉄を再結合させると鉄の結合量に比例して, 特徴的な465nmの吸収とともに筋成長促進活性が出現した(図4)。これらの挙動はTf, OTにおけるものと同じであった。

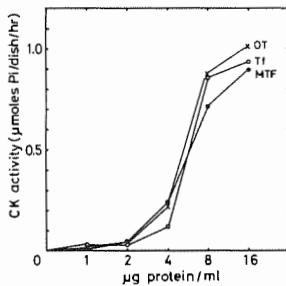


図 3

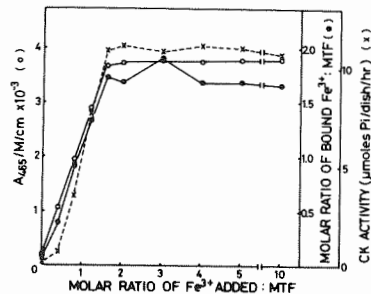


図 4

4) MTF, Tf, OTの免疫学的同一性

ウサギ抗Tf, 抗OT血清, およびそれらから部分精製したIgGはMTFと反応し, 免疫学的にはMTF, Tf, OTの間には差はなかった(図5)。両IgGは血清およびMTFの筋成長促進活性を完全に失わせ(図6), 血清中のTfを選択的に沈降させた。

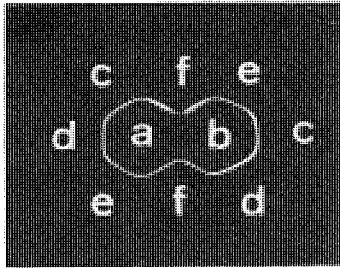


図5 a: 抗Tf血清 b: 抗OT血清  
c: Tf, d: OT  
e: ニワトリ血清

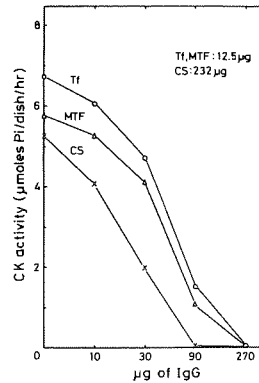


図6

### 考 察

以上の結果はMTFがTfと同一のものであることを強く示唆している。両者の筋成長促進活性が、両標品に共存する微量夾雑物によるという可能性は、抽出材料の異なるOTに関する結果からも否定してよいと思われる。Tfはこれまで *in vitro* の無血清培養系で必須の成分として知られており、本研究で示されたTf(MTF)の筋成長に対する重要性も納得できるものである。鉄以外の金属、例えば銅やマンガンとTfの結合体が全く成長促進活性を示さないことや、単に鉄を加えただけでも成長が促進されることから、Tf(MTF)の筋細胞への作用は鉄の供与にあると考えられる。

### 文 献

- 1) Ozawa, E. & Kohama, K.; Partial purification of a factor promoting chicken myoblast multiplication *in vitro*. *proc. Jap. Acad.*, 49:852-856, 1973.
- 2) Ozawa, E.; Differences in sensitivity to Ca ion lack between myoblasts and large myotubes from chicken breast muscle. *Develop. Growth & Differ.*, 20:179-189, 1978.

### ニワトリ胚抽出物の筋細胞成長促進作用におけるトランスフェリンの役割

伊井一夫, 木村一郎, 長谷川孝幸, 萩原康子, 小沢鏝二郎

ニワトリ胚抽出物(Chick embryo extract, EE)は、古くから組織培養に広く用いられている。

## II 研究概要

EE 中の有効成分を精製、同定しようとする試みはいくつか行なわれているが、はっきりと同定されたものはない。前報告で、ニワトリ血清から精製した、筋成長に必須な因子(筋成長因子, Muscle trophic factor)はトランスフェリン(Tf)であることを明らかにした。このことから、Tf が EE 中の有効成分の一つであることが強く示唆され、この点を免疫的手法等を用いて明らかにした。またこの研究の過程でトランスフェリン以外の筋成長に関与する因子が EE 中に存在することが示唆された。

### 材料と方法

実験系としては、ウズラの10日胚とニワトリの11日胚の胸筋からの筋芽細胞<sup>1)</sup>を用い、細胞を低密度( $6 \times 10^5 / 35 \text{ mm dish}$ )または高密度( $3 \times 10^6 / \text{dish}$ )でまき、位相差顕微鏡で観察した。また形成された筋管細胞の量の指標として細胞内に蓄積されたクレアチンキナーゼ(CK)の活性を測定した。基本培養液として、85% Eagle の MEM, 15% 馬血清を用い、これに適当量の EE その他を加えた。基本培養液中では、筋芽細胞の増殖、筋管細胞への分化はほとんど認められないが、EE を 1~4% 加えると、加えた EE 量に応じて筋芽細胞の増殖は促進され、3~5 日後には加えた EE 量に応じた筋管細胞の形成、CK の蓄積がおこった。

### 結果と考察

Double immunodiffusion test で、anti-chick transferrin ウサギ血清に対して、EE は単一の沈降線を形成し、精製 Tf による沈降線と一致した。EE の anti-transferrin 血清による immunoprecipitate を SDS 電気泳動で分析すると、Tf が特異的に吸収されていることがわかった。

この Anti-Tf 血清で処理すると、EE の筋成長促進作用は失なわれた。ウズラ筋芽細胞を低細胞密度でまいた場合の結果を図1に示す。Control serum(Preimmune)で処理したEE(CS-EE)では、EE と同じ筋成長促進効果が見られたが、Anti-Tf 血清で処理したもの(AT-EE)では全く筋管細胞の形成が見られず、CK の蓄積も見られなかった。AT-EE に Tf を加えたもの(AT-EE + Tf)ではその活性はもとにもどった。即ち、Tf を除くことによって EE の活性は失なわれた。また Tf のかわりに Fe-

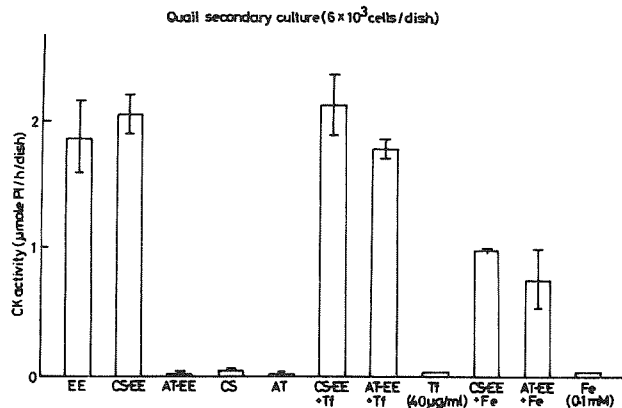


図 1

citrate (0.1mM)を加えてもある程度の活性の回復が見られた(AT-EE+Fe)。高細胞密度では基本培養液にTfだけ、または $Fe^{3+}$ だけを加えても筋細胞は成長し、筋管細胞が形成される。しかし低細胞密度の場合には、Tfだけまたは $Fe^{3+}$ だけを加えたのでは、ほとんどCKの蓄積は認められなかった(図1, Tf, Fe)。即ち、EE中のTf以外の成分も低細胞密度での培養には必須であった。

さらに、TfがEE中の有効成分であることを確認するために、Tfから鉄を除く操作をEEにほどこし、その筋成長促進活性がどうなるかを調べた。

図2に示すように、鉄を除く操作(0.1M Na-acetate, 0.1M Na-phosphate, 10mM EDTA,

pH 4.5に透析後さらに0.9% NaCl, 1mM NaHCO<sub>3</sub>に透析)をほどこしたEE(-FeE)ではその筋成長促進活性は失われた。しかし、再び鉄を結合させる処理(1mM FeCl<sub>3</sub>, 0.1M Na-Citrate, 0.1M NaHCO<sub>3</sub>, pH 8.6に透析後、さらに0.9% NaCl, 1mM NaHCO<sub>3</sub>に透析)をほどこしたもの(+FeE)、またTfを-FeEに加えたもの(-FeE+Tf)では、その活性はほぼ、透析したEE(DE)のレベルまで回復した(図2)。また、透析したEE(DE)は、もとのEEに比べて低い筋成長促進活性しか示さない。これは、EE中の低分子量の因子が筋成長促進活性に関与しているためと考えられる。

## 結 論

以上の結果は、EEの有効成分の一つが鉄を結合したホロ型のトランスフェリンであり、それは細胞密度のいかんにかかわらず、鳥類の筋細胞の成長に必須であること、またEE中には、Tf以外の筋細胞成長促進因子が含まれていることを示している。

## 文 献

- 1) Konigsberg, I. R.: Skeletal Myoblasts in Culture, Methods in Enzymology Vol LVIII, 511-527, 1979

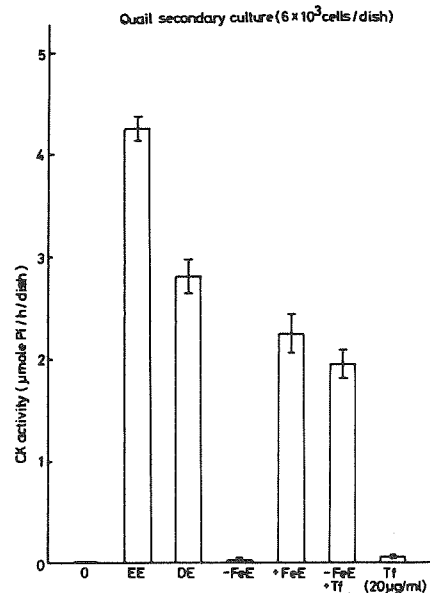


図 2

## 9. 代 謝 研 究 部

### 1. 研究部一年の歩み

脳の発達とその障害の生化学的研究を主な課題として研究をつづけている。その中で現在行なわれている課題は次のとおりである。

#### (1) 発達過程における脳の蛋白合成

発達の極く初期に著しい分化、増殖を行う神経系の生化学的変化の重大な指標の一つとして脳の蛋白代謝の研究をとりあげている。また脳の発達障害機構を生化学的に解明する場合にも、蛋白合成とその制御機構を検索することにより、関連する侵襲の種類、時期を解明することが可能となると考察している。

まず蛋白合成系の中で重要な因子の一つであるポリペプチド延長因子を検討した。この因子の中で発達のやや遅い時期に、遅れて出現する高分子量のポリペプチド延長因子(EF-1H)の中に、蛋白合成機能を促進する因子(EF-1 $\beta$ )が含まれていることを脳で始めて明らかにした。そのためこの蛋白因子の種々の化学的性質を検討して、日本生化学会に報告した。

次に蛋白合成系の制御機構との直接関与も想定されているポリペプチド開始因子についても検討を始めているが、これらの因子とメッセンジャーRNAなどの一連の関連した反応系を各ステップ毎に検討できるように準備し、発達障害発現の機構解明に資することを考慮して研究をすすめている。

#### (2) 脳発達障害と生体膜

脳神経系に特異的な生体膜の一つであるミエリンは、発達の後期に形成される。その形成過程を生化学的に追求することにより、その障害の発現機構を解明することを目標に研究を進めている。

まず形態学的研究によりミエリン形成に関連するとされているオリゴデンドロサイトを分離する方法を確立した。また昨年報告したミエリン塩基性蛋白(MBP)の酵素免疫アッセイを、さらに感度よく改良してMBP含量の少ない分離細胞の定量にも応用できるようにした。この方法を用いミエリン形成期のオリゴデンドロサイトのMBP量の変化を検討し、これらの結果を日本神経化学会に報告した。さらにオリゴデンドロサイトにおけるMBPの合成系を検討する予定である。

さらにミエリン脂質の一つであるプラズマローゲンの定量を、ガスクロマト(GC)またはガスクロ質量分析(GC/MS)により行う方法を確立し、医用マス研究会および日本薬学会で報告した。この方法を用いてミエリン形成期のプラズマローゲンの生成と、生体膜におけるプラズマローゲンの生理的役割を検討する予定である。



## (3) てんかんの薬物療法および薬物作用機序

てんかん薬物療法の際の血中濃度測定の意義が認められ、かなり普及してきた。今回は新しく valproic acid の定量を検討し、日本てんかん学会に報告し、その特別セッションにおいて各種測定法の利点、欠点を比較検討した。また全国的規模で行ってきた抗てんかん薬測定の精度管理も年3回行うことに定着した。

さらに脳における抗てんかん薬の結合部位、作用部位、薬物レセプターについても検討を行いつつある。

その他研究スタッフについて、昨年報告に付け加えるものとしては、流動研究員に西村成子(昭55.8, 北大薬学部大学院より)が参加した。また佐藤七枝(昭55.12, 国立栄養研より)が蛋白研究グループに参加した。西村は化学合成と核酸関連酵素を、佐藤は組織培養に関する研究を行ってきた。

(部長 宮本侃治)

## 2. 研究業績(1980.4~1981.3)

## A 論文

## a. 原著

- 1) Imazawa, M. and Miyamoto, K. :  
Purification of phenytoin-binding site from the brain.  
*Folia Psychiatrica et Neurologica Japonica*. 34: 362, 1980.
- 2) 今沢正興, 中嶋サカエ, 宮本侃治 :  
脳プラズマローゲンの長鎖アルデヒドのGC/MS分析による定量  
医用マス研究会講演集, 5: 225, 1980.
- 3) Kato, N., Ishii, S., Naruese, H., Irie, M., Arakawa, H., and Tsuji, A. :  
Enzyme Immunoassay of Thyroid-Stimulating Hormone Using Dried Blood Samples. A Simple Technique of Screening for Congenital Hypothyroidism.  
*Anal. Lett. Pt. B*, 13: 1555, 1980.
- 4) Miyamoto, K. :  
The advances of the analytical methodologies of antiepileptic drug quantification.  
*Folia Psychiatrica et Neurologica Japonica*, in press.

## II 研究概要

- 5) Miyamoto, K., Ikeda, Y., Sagisaka, M. and Seino, M. :  
Application of valproate (VPA) immunoassay to centrifugal analyzer.  
Folia Psychiatrica et Neurologica Japonica, in press.
- 6) Miyamoto, K., and Seino, M. :  
Interlaboratory variability in determination on serum antiepileptic drug (AED) concentrations.  
Folia Psychiatrica et Neurologica Japonica, in press.
- 7) Shinomiya, Y., Imazawa, M., and Miyamoto, K.,  
Myelin basic protein of oligodendrocytes in the chick brain.  
Neurochemical Research, in press.
- 8) Murakami, K., and Miyamoto, K. :  
Polypeptide elongation factors of the developing chick brain.  
Neurochemical Research, 6:123, 1981.
- 9) Shinomiya, Y., Kato, N., Imazawa, M. and Miyamoto, K. :  
Enzyme immunoassay of myelin basic protein.  
Neurochemical Research, 6:108, 1981.

## C. 総 説

- 1) 今沢正興, 宮本侃治 :  
抗てんかん薬の pharmacokinetics.  
精神神経薬理, 2: 487, 1980.
- 2) 宮本侃治, 池田佳子 :  
抗てんかん薬の血中濃度の測定  
Medical Technology, 8:1288, 1980.

## B 学 会 発 表

### a. 特別講演, シンポジウム

- 1) 宮本侃治 :  
パネル討論「Pharmacokinetics の理論と実際(抗てんかん薬を中心として)」; 効果発見のための諸条件。

第31回通信医学協会総会, 東京, 4. 2, 1980.

2) 宮本侃治, 池田佳子, 鷺坂昌史, 清野昌一 :

デパケン (valproate, VPA) のEMITによる定量.

第14回日本てんかん学会, 特別セッション「抗てんかん薬の新しい測定方法をめぐって」,  
岡山, 11. 7, 8, 1980 (抄録集, P. 61)

3) 清野昌一, 宮本侃治 :

日本における抗てんかん薬測定の精度管理 (第3報).

第14回日本てんかん学会, 特別セッション「抗てんかん薬の新しい測定方法をめぐって」,  
岡山, 11. 7, 8, 1980 (抄録集, P. 62)

C. 一般学会

1) 江指隆年, 鈴木和男, 佐藤七枝, 伊東芦一, 鈴江緑衣郎, 木村克弥 :

連続暗黒飼育の雄性器発育と系統差.

日本栄養・食糧学会第34回総会, 札幌, 8. 4~6, 1980.

2) 村上一行, 宮本侃治 :

脳のペプチド鎖延長因子-1 (EF-1) について.

第53回日本生化学会大会, 東京, 10. 14, 1980 (生化学, 52:760)

3) 西村成子, 川口健夫, 藤井 毅, 山田敦子, 実吉峯郎 :

2', 3' 一不飽和 $\alpha$ TTPおよび $\alpha$ CTPによるサクラマス精巣DNAポリメラーゼの阻害,

第53回日本生化学会大会, 東京, 10. 14, 1980 (生化学, 52:768)

4) 四宮由美子, 今沢正興, 宮本侃治 :

ニワトリ脳オリゴデンドロサイトのミエリン塩基性蛋白

第23回日本神経化学会, 松山, 11. 14, 15, 1980 (神経化学, 19:298)

C 班 会 議

1) 宮本侃治, 今沢正興, 中嶋サカエ :

ミエリンのプラズマローゲンのGC/MSによる定量

厚生省神経疾患・発生異常研究班, 昭和55年度班会議, 東京, 9. 27, 1980.

2) 宮本侃治, 今沢正興, 中嶋サカエ, 四宮由美子 :

ミエリン障害の生化学的検討.

## II 研究概要

厚生省神経疾患・発生異常研究班, 昭和55年度班会議, 東京, 1. 12, 1981.

### 3) 宮本侃治, 四宮由美子, 今澤正興 :

ミエリン形成期の塩基性蛋白,

厚生省神経疾患・本態不明の精神遅滞研究班, 昭和55年度班会議, 東京, 2. 14, 1980.

## D 研究会など

### 1) 宮本侃治 :

抗てんかん薬の血中濃度測定.

てんかん医学基礎講座講演, 東京, 8. 5, 1980.

### 2) 宮本侃治 :

てんかん薬物治療における薬物血中濃度測定の実際; immunoassay による薬物測定.

薬物血中濃度測定実務講座講演, 東京, 8. 27, 1980.

## 3. 主な研究報告

### 発達過程における脳の蛋白合成 (1) 脳のポリペプチド合成の促進因子の化学的性質

村上一行, 宮本侃治

蛋白合成系の中のポリペプチド延長反応に関与する因子として, aa-tRNA をリボソームのA部位に結合させる EF-1 と, 新しく生成された peptidyl-tRNA をリボソームのP部位に転位させる EF-2 がある。また真核細胞の EF-1 は分子量により, 低分子量の EF-1<sub>L</sub> (mw 約50K) と高分子量の EF-1<sub>H</sub> (mw 150K以上) とに別けられる。従来の報告によれば, 真核細胞の種々の組織で EF-1<sub>H</sub> は数種数の subunit から成立つが, 脳では単一の EF-1<sub>α</sub> が集合したものであるとされていた。<sup>1)</sup>

昨年報告したように, ニワトリ脳では発達の初期から EF-1<sub>L</sub> が認められるが, EF-1<sub>H</sub> はその後期 (孵卵3週) に始めて認められる。この脳の EF-1<sub>H</sub> の中にポリペプチド合成を促進する因子が含まれていることを見出した。今回は発達期の脳の EF-1<sub>H</sub> から分離した EF-1<sub>α, β, γ</sub> の3種類の subunit について, 化学的性質の検討を行った。<sup>2)</sup> さらに発達期のラット脳にも同様の促進因子を見出し, この蛋白合成系の調節の一つに関与する因子としてのペプチド延長因子が原核細胞から真核細胞まで類似のも

のであり、脳で異質のものではないことを認めた。

### 材料および方法

孵卵20日の胚脳のマイクロゾーム上清分画を用い、硫酸分画(30-80%飽和), hydroxylapatite Sepharose 6B, 0.4 M  $\text{NH}_4\text{Cl}$  と 0.1 mM GTP による処理, GTP 存在下のDEAE-Sephadex, 6 M尿素存在下のDE-52のクロマト精製などの処理を行った。なお必要に応じてheparin-Sepharose カラムクロマトを行い, SDS-ポリアクリルアミド電気泳動により純度を確認した。

EF-1 活性は  $^{14}\text{C}$ -Phe-tRNAを用いたモノソームへの結合, ポリペプチド( $^{14}\text{C}$ -Poly Phe)の生成,  $^3\text{H}$ -GTP-GDP の交換反応などにより測定した。

### 結果および考察

EF-1<sub>H</sub> からEF-1 $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  の3種類の subunit を分離し, その分子量がそれぞれ54K, 27K, 48Kであることを認めた。

EF-1 $\alpha$  はそのみで aa-tRNA をリボソームに結合させる作用があるが, EF-1 $\beta$  はそのみではその結合作用がない。しかし, EF-1 $\alpha$  にEF-1 $\beta$  を添加することにより, EF-1 $\alpha$  の作用を促進するため(表1), 精製したEF-1 $\beta$  のこれらの活性を検討した。

図1は aa-tRNA のリボソームへの結合をEF-1 $\beta$  の添加により約3倍に促進することを示し, 図2はEF-1 $\alpha$  と複合体をつくるグアニンヌクレオチドの交換反応がEF-1 $\beta$  の添加量に応じて増加する

図1

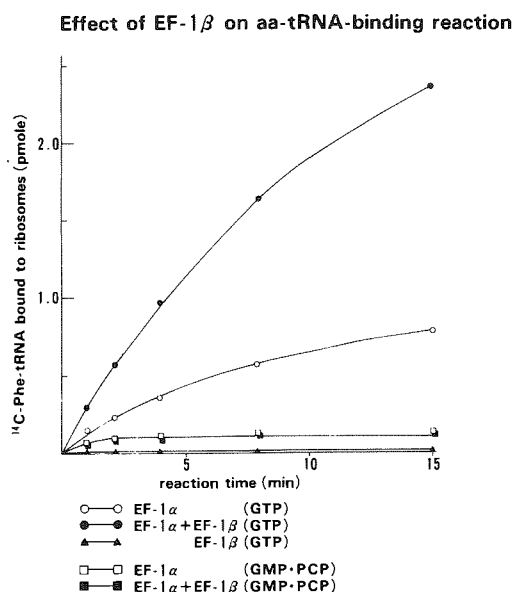


図2

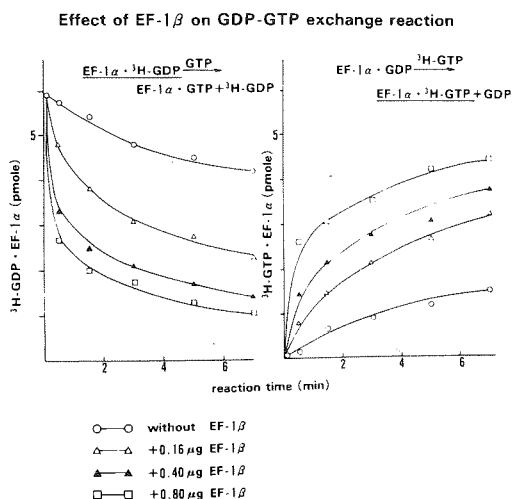
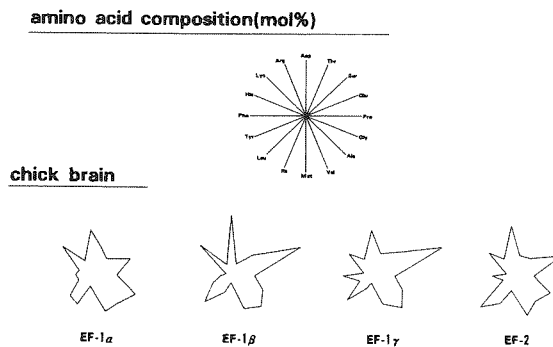


表 1

**Effect of EF-1 $\beta$  on polyphenylalanine synthesis**

Factors added	<sup>14</sup> C-Phe incorporated (cpm)	
	polysomes	80S ribosomes + poly (U)
EF-1 $\alpha$	49	43
EF-1 $\beta$	68	37
EF-2	49	40
EF-1 $\alpha$ + EF-1 $\beta$	55	51
EF-1 $\beta$ + EF-2	71	44
EF-1 $\alpha$ + EF-2	409	285
EF-1 $\alpha$ + EF-1 $\beta$ + EF-2	1,051	5,162

図 3



ことを示した。さらに表 1 は EF-2 まで加えたポリペプチド合成反応でみると、EF-1 $\beta$  の添加により約 17 倍程度にも促進されることを示した。

また、EF-1 $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  と EF-2 について、それぞれの延長因子のアミノ酸組成を検討すると(図 3)、ブタ肝、カイコ絹糸腺などの従来報告された値と非常によく一致することを認めた。

これらの事実は原核細胞がら真核細胞にいたるまで生物細胞の基本となるポリペプチド合成の基本単位は同様であり、その上に状況に応じた制御機構が関与していぬものと推測される。

文 献

- 1) Moon, H. M., Redfield, B., Millard, S., Vane, F. and Weissbach, H.:  
Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 70: 3282, 1973
- 2) 村上一行, 宮本侃治: 生化学, 52: 760, 1980.

## 発達過程における脳の蛋白合成 (2)

### 脳ペプチド鎖開始因子 eIF (eukaryotic initiation factor) について

村上一行, 宮本侃治, 佐藤七枝

脳の発達の極く初期に認められる分化, 増殖は, 脳の蛋白合成とその制御に密接な関係をもつものと想定される。蛋白合成系は転写レベルにおいて主に制御されるが, 翻訳レベルにおいても制御機構を考慮すべきである。われわれは翻訳段階におけるペプチド鎖延長反応の検討を行ってきたが, 今回は翻訳段階の中では重要な制御機構を行なうことが推定されているペプチド鎖開始反応について検討した。脳における開始因子を精製し, 合成障害の侵襲因子, 侵襲時期を解明するための無細胞反応系をつくる準備を行いつつある。

#### 材料および方法

孵卵 20 日のニワトリ胚脳から超遠心操作によりえたマイクロゾーム分画を 0.5M KCl 処理した。この操作により得られた分画を Heparin-Sepharose CL-6B, DEAE-cellulose および phosphocellulose などのクロマトグラフを組合わせてペプチド鎖開始因子 eIF を分離, 精製した。

種々の開始因子の中で eIF-2 の活性は GTP の存在下で  $^{14}\text{C}$ -Met-tRNA と結合した三重複合体形成 (eIF-2 · GTP ·  $^{14}\text{C}$ -Met-tRNA) の活性をメンブラン法により測定した。

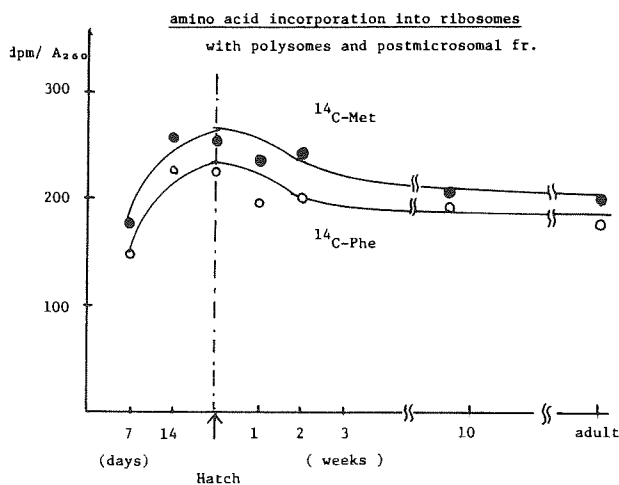
#### 結果および考察

図 1 に示すように脳のポリソームへの  $^{14}\text{C}$ -メチオニン ( $^{14}\text{C}$ -Met) のとり込みは, 孵化前後の各 1 週の間はその活性が高いことが認められた。この  $^{14}\text{C}$ -Met のとり込みの盛んな時期は, 蛋白合成が活発な時期に一致しており, 同時にペプチド鎖開始反応も活発になると推測され, ペプチド鎖開始因子の研究にはこの時期の脳を用いた。

tRNA<sub>f</sub> と三重複合体を形成し, また人工的メッセンジャーである AUG と GTP の存在下にリボソーム 40S サブユニットに  $^{14}\text{C}$ -Met-tRNA を結合させる活性を示し, これはミリポアフィルター法およびショ糖密度勾配遠心法により測定された。

また脳の eIF-2 が単離されたのははじめてであるが, その分子量はポリアクリルアミドゲル電気泳動法により約 150~160K, その subunit は SDS ポリアクリルアミドゲル電気泳動法 (図 3) により分子量 54K, 52K, 40K の 3 種の存在が認められ, ウサギ網状赤血球のものと同様であった。今後 eIF-3, eIF-5 などその他の開始因子の共同機能を検討し, eIF-2 のリン酸による制御機構の検討を含めて, 蛋白合成の翻訳段階の制御と脳の発達障害の関連性を追求する予定である。

図 1



ニワトリ胚脳のマクロゾーム分画から0.5M KClで遊離される粗開始因子分画はeIF-2, eIF-3, eIF-5などを含有する。その中でeIF-2は開始因子の基本的反応であるイニシエーター-tRNA (Met-tRNA<sub>f</sub>)とリボソームの40Sサブユニットとの結合を触媒する因子で、網状赤血球の研究ではeIF-2がリン酸化されることにより制御機構に関与することが報告されている。eIF-2は粗開始因子分画からHeparin-Sepharoseカラムクロマトを行った後、DEAE celluloseおよびphosphocelluloseにより精製された(図2)。精製したeIF-2はGTPの存在下に<sup>14</sup>C-Met-

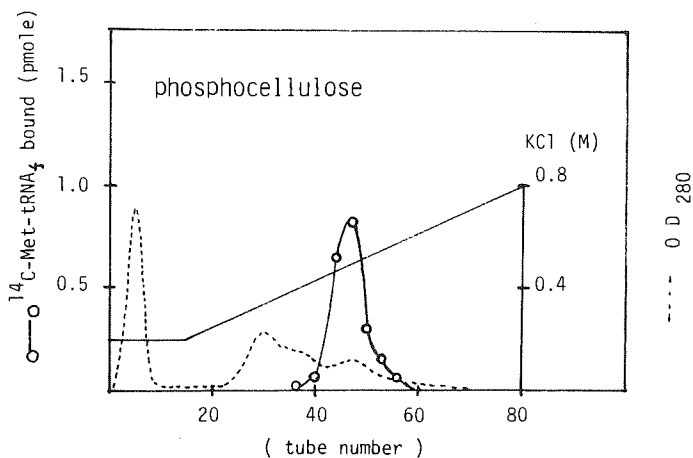


図2. eIF-2の精製



tRNA<sub>f</sub>と三重複合体を形成し、また人工的メッセンジャーであるAUGとGTPの存在下にリボソーム40Sサブユニットに<sup>14</sup>C-Met-tRNAを結合させる活性を示し、これはミリポアフィルター法およびショ糖密度勾配遠心法により測定された。

また脳のeIF-2が単離されたのははじめてであるが、その分子量はポリアクリルアミドゲル電気泳動法により約150~160K、そのsubunitはSDSポリアクリルアミドゲル電気泳動法(図3)により分子量54K、52K、40K、の3種の存在が認められ、ウサギ網状赤血球のものと同様であった。今後eIF-3、eIF-5などその他の開始因子の共同機能を検討し、eIF-2のリン酸による制御機構の検討を含めて、蛋白合成の翻訳段階の制御と脳の発達障害の関連性を追求する予定である。

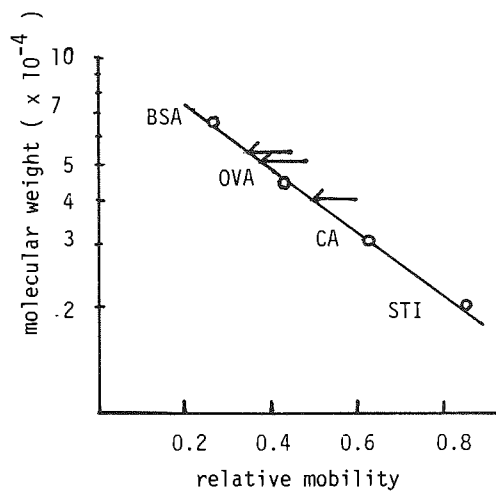


図3. eIF-2のsubunit

### 脳発達障害と生体膜 (1)

#### ミエリン形成期におけるミエリン塩基性蛋白 (MBP)

宮本侃治, 四宮由美子, 今沢正興

ミエリン形成に際し、中枢神経系における形態学的研究によりオリゴデンドロサイト(oligo)の形質膜がエミリン形成にあづかるとされている。しかし神経化学的にはその形成過程にまだ不明な点が多く、ミエリン構成成分の生成過程および生成部位とoligoの関係は未解決であるといつてよい。

## II 研究概要

そこで現在はその構成成分の一つである MBP についての検討を行いつつある。今回はまずニワトリ胚脳の oligo の分離法を確立した。また昨年報告した MBP の酵素イムノアッセイによる測定法を分離細胞における微量 MBP の測定にも応用できるように改良した。この方法を用いて、ミエリン形成期の脳および同時期の oligo の MBP の量的変化を検討した<sup>1)</sup>

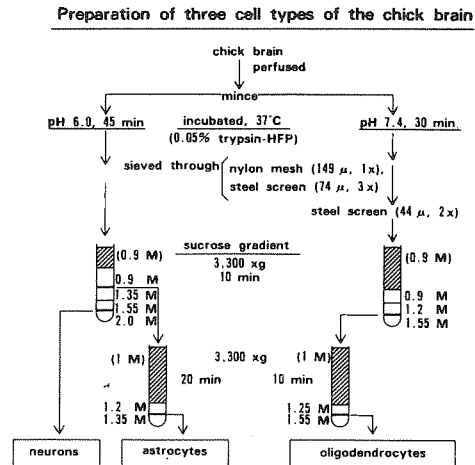
### 材料および方法

有精卵を 38.5°C, 湿度 90% で孵卵し, 発達各時期の脳(小脳, 脳幹部を除去)を用いた。核, 粗ミトコンドリア, ミクロゾーム, 上清の各分画は従来法の超遠心操作により分画した。幼若ミエリンは前報により, 塩化セシウム不連続密度勾配遠心法により分離した。

oligo の分離は, 図 1 に示すように孵化直後または孵化後 1 週のヒナ脳を用い, 従来法<sup>2)</sup>を改良して用いた。脳の還流後, ミンスし, 0.05% trypsin-HFP buffer (pH 7.4) 中で, 37°C, 30 分保温した。保温後, trypsin 阻害剤を加えて遠心, ナイロンメッシュ, ステンレスメッシュにより濾過した後, ショ糖密度勾配法をくり返し, 1.55 M ショ糖層上に oligo をえた。

別にニューロン, アストロサイトは trypsin (pH 6.0), 37°C, 45 分の条件を用い, それぞれを 2.0 M と 1.35 M ショ糖層上にえた。

図 1



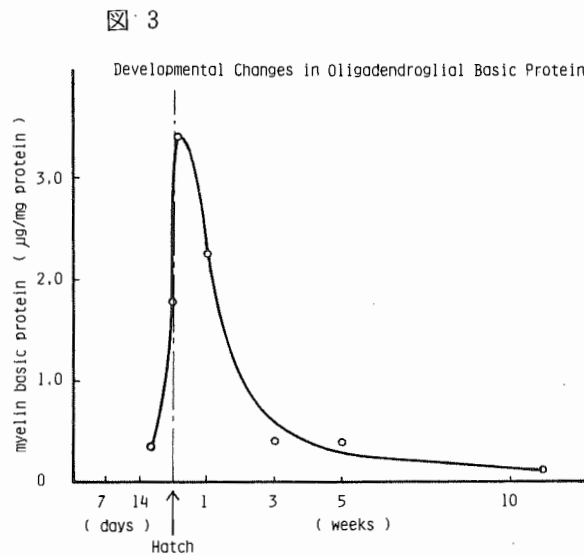
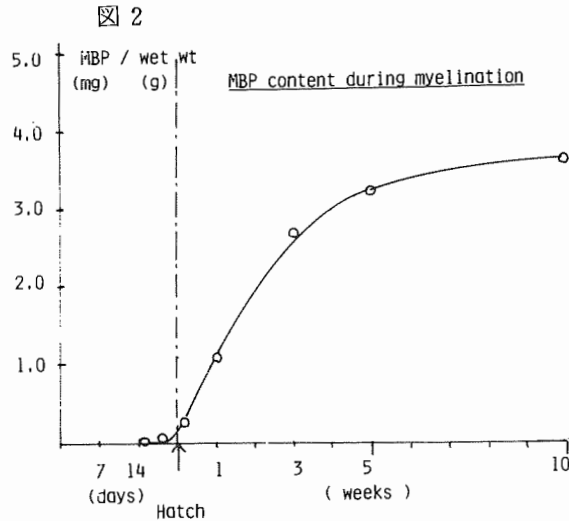
### 結果および考察

ニワトリは他の哺乳動物と異なり, 出生前からミエリン形成が開始する。ニワトリ脳の MBP 増加率は孵化直前から孵化後第 3 週までが著しいことを認めた(図 2)。すでにミエリン形成が十分に認められる孵化後 1 週の脳で, 含有される MBP の約 80% がミエリンに局在することを認めた。

分離した oligo, アストロサイト, ニューロン分画の細胞回収は, 孵化後 1 週の幼若脳でそれぞれ 5.0, 2.8,  $9.1 \times 10^6$  個/湿重量(g)であった。この 3 種類の細胞中の細胞あたりの MBP を測定すると oligo において著しく高く, ニューロンの約 28 倍, アストロサイトの約 3 倍の値を示した。

分離した oligo について, 細胞数または細胞蛋白量あたりの MBP 量を発達の過程にそって測定す

ると、孵化直前から孵化後第1週までが著明に高く、その後は急激に減少することを認めた(図3)。図2と図3の結果により、孵化後1週間すぎると oligo 内でのMBPの生成は活発であっても、oligo から放出されてミエリンのアセンブリに関する可能性が考えられる。この点を確認するため、oligo を用いてMBP合成実験を準備中である。



## 文 献

- 1) 四宮由美子, 今沢正興, 宮本侃治: 神経化学, 19, 298, 1980.
- 2) Chao, S. W. and Rumsby, M. G.: Brain Res. 124, 347, 1977.

## 脳発達障害と生体膜 (2) 脳プラズマローゲンの微量分析法

今沢正興, 宮本侃治, 中嶋サカエ

脳の生体膜, 特にミエリンに多く含まれるリン脂質であるプラズマローゲンの分析を行なうことは脳の発達とその障害について生化学的に追求する上で重要である。この際に剖検材料, 脳内特定部位, 分離細胞などの微量な試料にも適応可能な定量法が必要である。そこで今回プラズマローゲンを, その構成成分である長鎖アルデヒドとして, ガスクロマトグラフィー (GC) およびガスクロマトー質量分析 (GC/MS) により, 簡便に微量定量する方法を確立した。<sup>1)</sup>

### 材料および方法

標品として用いた長鎖アルデヒドは, 長鎖アルコールをクロム酸酸化して得た。プラズマローゲンを含む生体試料としては孵化後 10 週の幼鶏の脳のホモジェネートから, Folch 法により脂質を抽出したものをを用いた。

試料に含まれるプラズマローゲンの長鎖アルデヒドの分離は図1に従って行った。まず試料の酢酸水分解を行い, 遊離したアルデヒドを carboxyl を多孔性ガラス (carboxyl-CPG, Electro-Nucleonics 社) より得た hydrazido ガラスに hydrazone として選択的に結合させた。この反応の際には, 内部

図 1

Separation and determination of  
fatty aldehydes from plasmalogens

lipid fr. by Folch's method  
+ 19:0 ald. ( int. std. )  
0.1mM HgCl<sub>2</sub>-90% acetic acid  
37°C, 16 hr  
+ hydrazido-glass  
37°C, 10 min  
centrif.

hydrazido-glass-aldehydes  
in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-cyclopentane ( 1:2 )  
regenerate aldehydes with  
HCl-levulinic acid, 30°C, 1 hr  
centrif.

supernatant  
remove acids with 1M NaHCO<sub>3</sub>

upper organic layer  
dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>  
GC or GC/CICMF ( OV-1 )

標準物質 (IS) として 19:0 アルデヒドを加えた。多孔性ガラスを分離後、結合アルデヒドをレブリン酸により置換して溶解し、再び遊離アルデヒドとした。反応液から過剰のレブリン酸を除去した後、GC または GC/MS 分析を行った。

ガスクロカラムには 1.5% OV-1 を用い、GC 分析には島津 7 AG 装置を、GC/MS 分析には島津-LKB 9000B 型の装置を用いた。化学イオン化 (CI) の反応ガスとしては isobutane を用いた。

### 結果および考察

#### a) 長鎖アルデヒドの分離および GC による定量法

Hydrazido CPG を用いた長鎖アルデヒドの分離精製の条件を検討した。この処理による回収率は 80% 以上の値を示した。この処理を行った長鎖アルデヒドの GC による分析結果 (図 2) から、総量 1 $\mu$ g のアルデヒドによりアルキル鎖の長さの異なる各アルデヒドの定量が可能であることを認めた。この値は従来の比色定量法<sup>2)</sup>の測定下限の $\frac{1}{10}$ である。本法はアルキル鎖の異なるアルデヒドの定量法として初めてであり、また前処理にクロマト操作を含まず、操作が簡便である利点をもつ。

#### b) マスフラグメントグラフィー (MF) によるアルデヒドの定量

長鎖アルデヒド分析の感度と選択性を更に向上させる目的で、GC/MS を用いた MF の検討を行った。電子衝撃イオン化 (EI) 分析では、長鎖アルデヒドの分子イオンは得られないため、CI 分析によ

図 2 長鎖アルデヒドの GC 分析

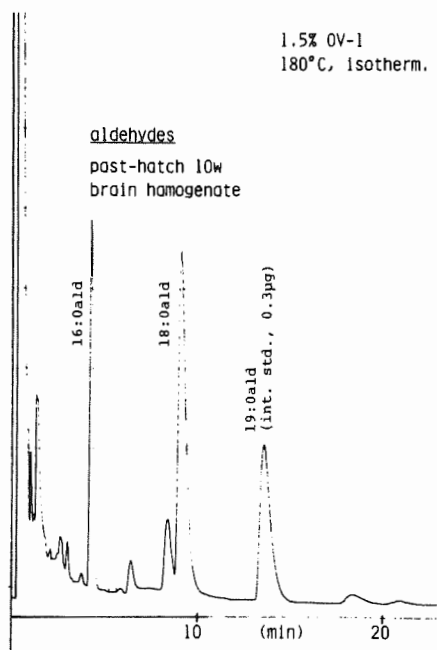
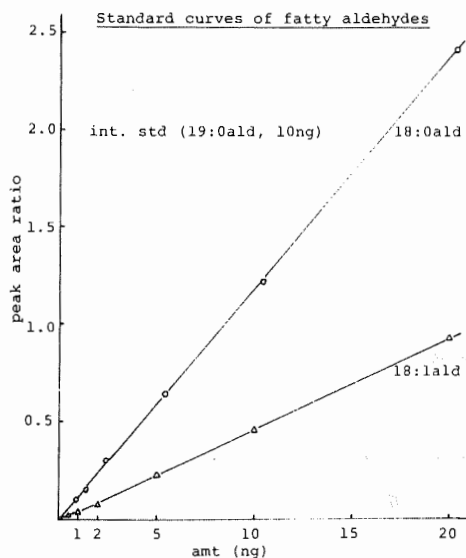


図 3



## II 研究概要

て得られる擬似分子イオンをモニターする方法を用いた。19 : 0 アルデヒドを IS として、プラズマローゲン中の各種アルデヒドを、ピーク面積比を用いた標準曲線 ( 図 3 ) を求めると、いずれも直線性を示し、各アルデヒドの検出限界は 0.5-1ng であった。実際の測定の際には、各アルデヒドの量が一律でないためアルデヒド全量として 20ng が必要である。この量は比色定量の下限の  $\frac{1}{500}$  程度にあたり、本法により脳の単離した細胞群などにおけるごく微量のプラズマローゲンの定量を正確に行うことが可能となった。

## 文 献

- 1) 今沢正興, 中嶋サカエ, 宮本侃治: 医用マス研究会講演集, 4 : 225, 1980
- 2) Ferrel, W. J., Radloff, J. F. and Jackiw, A. B.: Lipids, 4 : 278, 1969

### 脳発達障害と生体膜 (3)

#### ミエリン形成期の脳プラズマローゲン

宮本侃治, 今沢正興, 中嶋サカエ

プラズマローゲンは脳と心臓に多く存在し、グリセロリン脂質の一種であるが、脳ではエタノールアミン型として存在する。通常のグリセロリン脂質と異なり、グリセリンの C-1 における置換基が脂肪酸の代りに、 $\alpha\beta$  に不飽和結合をもつアルケニル基となっている。この特異な構造のため、プラズマローゲンは酸性条件、重金属、酸化剤などによって容易に分解を受け、またプラズマローゲナーゼの存在も提唱されている。このような理由から生体膜を構成する物質の中で侵襲を受け易いものの一つと考えられ、種々の脱髄疾患の際にプラズマローゲンの減少も報告されている。一方プラズマローゲンは脳のミエリンに多く、成熟脳のミエリン脂質の 35% をしめると報告されている。しかし従来の研究では生体膜におけるプラズマローゲンの生理的役割については全く不明である。

脳湿重量当りのプラズマローゲン量は発達に伴って増加し、その増加速度はミエリン形成時期に最高になることも報告されている。我々はミエリン形成障害とプラズマローゲン生成の障害との関連性を追求するため、前述の我々が開発した定量法を用いて、まずミエリン形成に伴う全脳と脳内成分のプラズマローゲン量の変化を分析した。さらにその生成と生理的意義の検討をすすめる予定である。

### 材料および方法

有精卵を孵卵して得たニワトリ胚脳、および孵化後の脳（いずれも小脳、脳幹を除去）を用い、それらの0.9%食塩ホモジェネートを調整し、Folch法により脂質を抽出した。前報で述べた条件でプラズマローゲンの長鎖アルデヒドを分離精製し、GCまたはGC/MS分析を行った。リン脂質中のリンの定量はHorecker法によった。

### 結果および考察

図1に全脳のアルデヒドと脂質リンの発達各時期における量的変化を示した。総アルデヒド量から求めたプラズマローゲン量のリン脂質に対するモル比は、孵化直前から孵化後1週のエリニン形成の最も盛んな時期に対応して急激な上昇を示した。上述のモル比はエリニン形成前の0.12から孵化後10週の0.27まで上昇したが、全脳を用いた場合にはこの値をエリニン形成の指標とすることが可能である。

表1には構成アルデヒドの組成を示した。プラズマローゲンに一般的に存在する16:0, 18:0, 18:1各アルデヒドの他に、微量成分ではあるが20:0と20:1アルデヒドの存在も確認された。アルデヒド組成は脳発達に伴い16:0が減少し、逆に18:0が増加するが、その意義は不明である。

発達の初期から脳内の粗ミトコンドリア、ミクロゾームなどの顆粒分画には、可溶性分画に比してプラズマローゲンが多く存在することが認められた。そこでプラズマローゲンと生体膜との関連性を追求することによりその生理的意義を検討する予定である。

図1

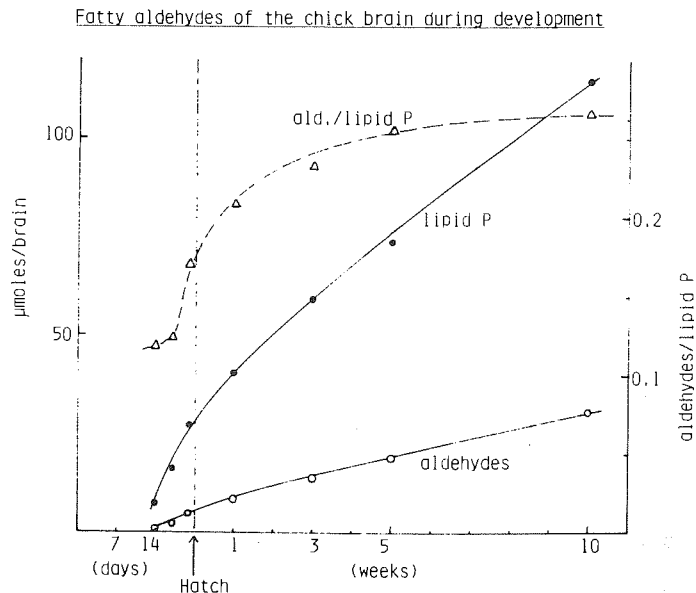


表1

Fatty aldehydes in the chick brain-homogenate by MF

	embryo			chick			
	14d	17d	20d	1w	3w	5w	10w
lipid P ( $\mu$ moles/brain)	7.2	16.0	27.4	40.3	59.4	73.8	114.8
ald. ( $\mu$ moles/brain)	0.86	2.0	4.7	8.4	13.8	18.9	30.7
ald./lipid P	0.12	0.13	0.17	0.21	0.23	0.26	0.27
	(%)						
16:0	50.0	46.9	41.3	28.3	19.9	23.7	18.6
18:0	38.9	41.4	49.7	54.7	60.1	57.0	57.3
18:1	11.1	9.6	6.0	11.0	14.1	11.0	15.4
20:0	-	0.6	0.8	1.7	1.4	2.6	1.9
20:1	-	1.5	2.1	4.4	4.4	5.7	6.8

## 抗てんかん薬の血中濃度と薬物作用機序

## Valproic acid (VPA, Depakene)の分析

宮本侃治, 西村成子, 今沢正興

薬物療法の際に血中濃度測定を行うことの臨床的意義が認められ、我国においてもその測定がやっと定着してきた。各測定法には長所、短所があるため、臨床的および実験的用途などの使用目的に応じて方法の選択を行うことがのぞましい。現在ではほとんどすべての抗てんかん薬について何らかの測定法があるが、上述の意味で改良の余地も存在する。

抗てんかん薬として最近頻用されるVPAの測定は、従来ガスクロマト(GC)のみで可能であった。この薬物は低分子量で、簡単な化学構造をもつため、化学分析にも困難な点があり、免疫アッセイのための抗体作製にも困難があった。しかし極く最近酵素免疫アッセイ(homogeneous法であるEMITと、heterogeneous法であるMARKITが相ついで)が開発された。今回はそのhomogeneous法を遠心型自動分析に応用して多数試料処理する試みと、紫外部吸収による測定が不可能であるため、従来高速液体クロマト(HPLC)への応用が困難であったVPAのHPLCによる分析法の開発を試みた。

## 材料および方法

研究段階にあるVPAのEMIT-AED試薬はSyva研究室(Palo Alto, Calif.)より提供された。



遠心型自動分析機はGemsac NIII型(Electro Nucleonics, Fairfield, N. J.)を用いた。試料8  $\mu$ lを用い、30°Cで100秒間の反応時間による酵素反応を測定した。

HPLCには島津一Dupon LC-2型装置を用い、ODS逆相カラム(0.45 $\times$ 25cm),60°C,溶媒はacetonitrile-0.2mM KPB buffer (pH 4.5)の条件を用い,A)では溶媒混合比を3:7に,B)では4:6として展開した。

結果および考察

従来のVPAのGC法は蒸発による損失を考慮してアセトン-硫酸法による抽出を行い、濃縮を行わず極性カラム(10% FFAPなど)により分析した(図1)。この方法を基準にしてhomogeneous 酵素イムノアッセイを検討すると非常によい相関を示した。そこで臨床応用を考慮してこの方法を遠心型自動分析に応用すると、図2に示すように昨年報告<sup>1)</sup>したPhenobarbital, ethosuximideと同様に直線性を示さなかった。しかしこれは2次または3次曲線回帰,log-logit計算をコンピューターで行うことにより解決され,GCとの相関を求めると $Y=1.02 X + 0.98$ (相関係数0.988)(Y:EMIT自動分析,X:GC)という値を示した<sup>2)</sup>。

図1 VPAのGC分析

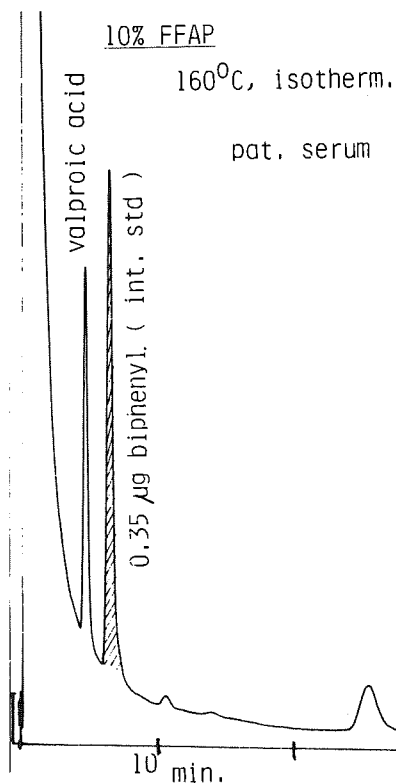
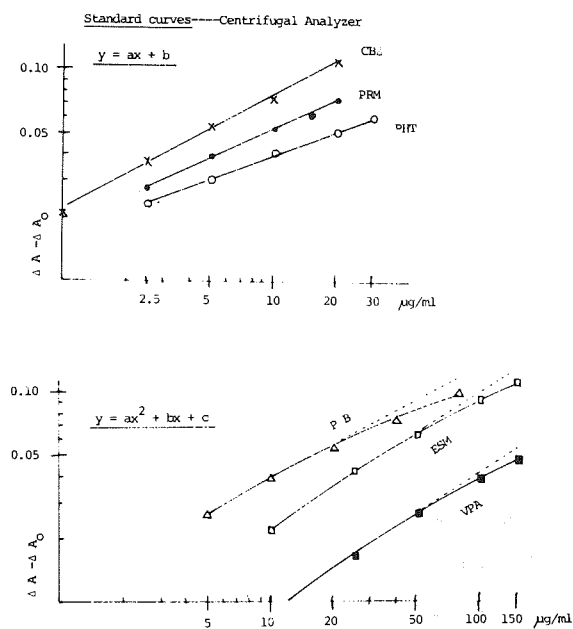


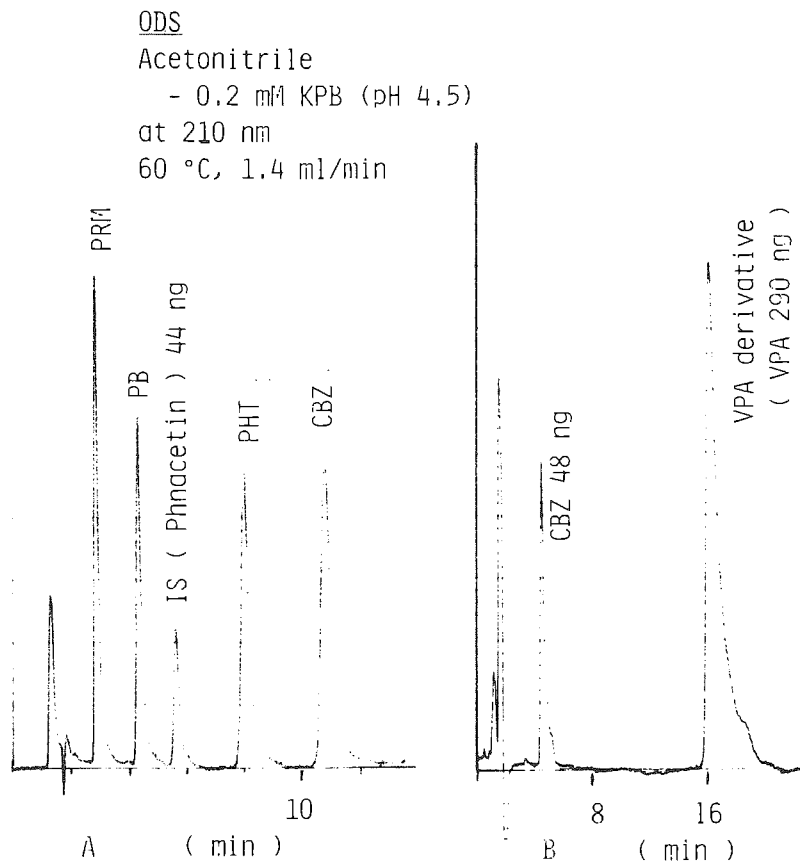
図2. 抗てんかん薬のEMIT自動分析による標準曲線



## II 研究概要

別に実験的応用のため HPLC へ応用する試みを行った。VPA は紫外部吸収をもたないため、誘導体として紫外部吸収を測定しうるようにすることが必要である。また誘導体として他の抗てんかん薬と同時測定を行うことがのぞましい。図3 B) に示すように hydroxymethylpyridine と VPA をエステル結合させた誘導体をつくることにより、210nm 測定により感度よく HPLC による分離測定を行う方法を追求中である。さらに他の抗てんかん薬との同時測定の方法を検討して、薬物作用機序の研究に応用する予定である。

図3. 抗てんかん薬のHPLCによる分析



## 文 献

- 1) 宮本侃治, 池田佳子: 脳と発達, 11, 554, 1979.
- 2) 宮本侃治, 池田佳子, 鷺坂昌史, 清野昌一: 日本てんかん学会, 抄録集, p. 61, 1980.

## 10. 免疫研究部

### 1. 研究部一年の歩み

里吉センター長は厚生省免疫性神経疾患の研究班長として免疫異常の研究を推進してきたが、現在、免疫研究部、部長事務取扱のもとに本年度から研究活動を開始した。併任研究員として京都大学薬学部林恭三助教授、流動研究員古川昭栄、賃金研究員古川美子、赤沢左衛子により主として神経性自己免疫疾患の病因の解明にかかわる研究に取り組んでいる。

この1年間の研究活動は以下のごとくである。

(1) 神経性自己免疫疾患の一つである重症筋無力症は患者血清中に高頻度で抗アセチルコリン受容体抗体が検出される。従来、抗体価の測定は国内でも一部の病院、研究室で行われてきたが、値に統一性がなく相互比較は不可能に近いので、全国的レベルでの測定値の均一化が強く望まれていた。当研究部ではこの要請にこたえるべく、高感度でかつ再現性の高い測定法の検討を行い、ラット除神経筋アセチルコリン受容体を用いるラジオイムノアッセイ法による測定系を確立した。すでに全国十数ヶ所の病院から依頼された約400検体の重症筋無力症患者血清を測定した結果、測定値の再現性の高さが実証され、抗体価と臨床像との間にある程度の相関性を認めた。

(2) 神経系に作用するホルモン様タンパク質である神経成長促進因子(nerve growth factor, NGFと略す)はヘビ毒やマウス顎下腺に多量に含まれている。それらの分離精製標品を用いての生理生化学的研究はめざましいものがあり、知覚、交感神経系の分化、成長に必須の因子であるという認識が確立されると同時にヒトの神経疾患との関連性が注目されてきた。

当研究部ではヒト胎盤からのNGFの分離精製とその微量定量法を確立すべく研究を進めてきた。ヒト胎盤NGFはその含量の低さのため、いまだ均一な標品を得るに至っていないが知覚神経節を長期培養することによってはじめて活性を発現するNGF様物質を単離した。

一方、ヒトNGFの微量定量法を確立する際の重要な知見となるものと思われるが、ヒトの血清中の微量NGF分子の分子形態を明らかにした。血中に存在するNGFの大部分は $\alpha_2$  macroglobulinと思われる高分子量物質に結合した形で存在しており、生物活性、免疫活性のいずれも抑制されている。しかし塩基性下に移行すると解離し、活性を示すことを見出した。この現象が生理的にどのような意義を持つかは今後さらに検討が必要である。

(部長 事務取扱 里吉栄二郎)

## II 研究概要

### 2. 研究業績

#### A 論文

##### a. 原著

- 1) Furukawa, S., Hayashi, K., Ohi, T. & Imura, H. :  
Molecular feature of the nerve growth factor in human serum.  
Life Sci., 26:837, 1980.
- 2) Yamada, R. & Furukawa, Y. :  
Apparent pyridoxine transport mutants of *Escherichia coli* with pyridoxal kinase deficiency.  
Biochim. Biophys. Acta, 600:581, 1980.
- 3) Takamatsu, T., Harada, I. & Hayashi, K. :  
Raman spectra of some snake venom components.  
Biochim. Biophys. Acta, 622:189, 1980.
- 4) Teshima, K., Ikeda, K., Hamaguchi, K. & Hayashi, K. :  
pH dependence of the binding constant of  $\text{Ca}^{2+}$  to cobra venom phospholipases  $\text{A}_2$ .  
J. Biochem., 89:13, 1981.
- 5) Muramatsu, I., Fujiwara, M., Miura, A., Hayashi, K. & Chen-Yuan Lee :  
 $\beta$ -Bungarotoxin and Parasympathetic Nerve Blocking Action.  
J. Pharmacol. Exp. Ther., 213:156, 1980.
- 6) 太田光熙, 松原史よ, 中尾一和, 林 恭三, 西谷 裕 :  
重症筋無力症をもつ母親から生まれた3例の新生児血中の抗アセチルコリン受容体抗体価.  
医学のあゆみ, 116:832, 1980.
- 7) 古川美子 :  
ビタミンB<sub>6</sub>. 要求性大腸菌変異株の Pyridoxal kinase の精製と性質  
ビタミン, 55:97, 1981.
- 8) 古川美子 :  
大腸菌 Pyridoxal kinase の Pyridoxal による不活性化.  
ビタミン, 55:107, 1981.

## b. 著 書

- 1) Hayashi, K., Furukawa, S., Ohi, T. & Imura, H. :  
 Level of nerve growth factor in mammalian tissues.  
 Growth and Growth Factors, ed. by Shizume, K. & Takano, K.,  
 University of Tokyo Press, 1980, p.253.

## c. 総 説

- 1) 林 恭三, 古川昭栄 :  
 Nerve growth factor.  
 代謝, 17: 35, 1980.
- 2) 林 恭三, 古川昭栄 :  
 筋ジストロフィーマウスと神経成長促進因子。  
 最新医学, 35: 916, 1980.
- 3) 林 恭三 :  
 ヘビ神経毒の神経生理学への応用 — アセチルコリン受容体と重症筋無力症 — .  
 薬学雑誌, 101: 97, 1981.

## B 学 会 発 表

## a. 特別講演, シンポジウム

- 1) 林 恭三 :  
 細胞成長因子 — 神経成長促進因子について — .  
 日本薬学会第100年会, 東京, 4. 1~4, 1980.
- 2) 林 恭三 :  
 ヘビ神経毒とアセチルコリン受容体について.  
 第27回毒素化学シンポジウム招待講演, 東京, 7. 13~14, 1980.

## b. 国際学会

- 1) Hayashi, K. :  
 Lethal components of Cobra and Krait venoms.  
 毒ヘビ咬症の医学と治療に関するWHO国際セミナー, Naha, August, 1980.

## II 研究概要

### C. 一般学会

- 1) 古川昭栄, 林 恭三, 里吉栄二郎：  
ヒト胎盤からの高分子量 nerve growth factor の分離精製。  
第53回日本生化学会大会，東京，10. 13～16，1980.
- 2) 古川美子, 山田良平：  
大腸菌ピリドキサルキナーゼのピリドキサルによる不活性化。  
第53回日本生化学会大会，東京，10. 13～16，1980.

### C 班 会 議

- 1) 林 恭三, 古川昭栄, 里吉栄二郎：  
ヒト胎盤からの神経成長促進因子の分離。  
厚生省神経疾患・筋ジストロフィー症の病因に関する臨床的研究，三好班，昭和55年度班会議，  
東京，12. 6～7，1980.
- 2) 里吉栄二郎, 古川昭栄, 林 恭三：  
抗アセチルコリン受容体抗体。  
厚生省特定疾患・免疫性神経疾患調査研究班，昭和55年度総会，東京，1. 16～17，1981.

### D 研究会など

- 1) 林 恭三：  
受容体構造および相互作用。  
大阪大学蛋白質研究所セミナー，大阪，3. 25，1981.

## 3. 主な研究報告

### 重症筋無力症患者血清中の抗アセチルコリン 受容体抗体価と臨床像との相関性について

里吉栄二郎，古川昭栄，赤沢左衛子，古川美子，林 恭三

重症筋無力症 (Myasthenia Gravis; MG と略す) 患者血清中には高頻度で抗アセチルコリン受容体 (AChR と略す) 抗体が見い出される。当研究部で測定した307検体のMG患者血清中の抗

AChR 抗体価と Osserman 分類に基づく臨床像との相関性を検討した。

#### 方 法

林ら<sup>1)</sup>の方法により、ラット除神経筋から抽出したアセチルコリン受容体 (AChR) を用いる抗ヒト IgG 法により、MG 患者血清中の抗 AChR 抗体価を測定した。0.05 M Tris-HCl buffer (0.1% Triton X-100, 0.1M NaCl, 0.02% NaN<sub>3</sub>, trasyrol 28.3 TIU/ℓ) で 100 倍に希釈した血清 100 $\mu$ ℓ とラット除神経筋 AChR 画分 100 $\mu$ ℓ (約 0.2 pmoles), 同上 buffer を 100 $\mu$ ℓ 混合し、4 $^{\circ}$ C で 18 時間 incubate する。次に <sup>125</sup>I- $\alpha$  Bungarotoxin (0.5 pmoles) を加え、37 $^{\circ}$ C で 4 時間反応させた後、加えた血清中の IgG を十分に沈でんさせ得る量の抗ヒト IgG 家兎血清を加え 4 $^{\circ}$ C で 18 時間反応させる。沈でんを 3,500 rpm で 10 分間遠心した後、上清を捨て、沈でんを 1 ml の生理食塩水で洗浄した後、放射活性を測定する。<sup>125</sup>I- $\alpha$  Bungarotoxin の比活性を基に沈でん物中の抗 AChR 抗体量 (pmole/ml) を算出する。なお血清を含まない試料の値を blank として差し引いた。

#### 結果と考察

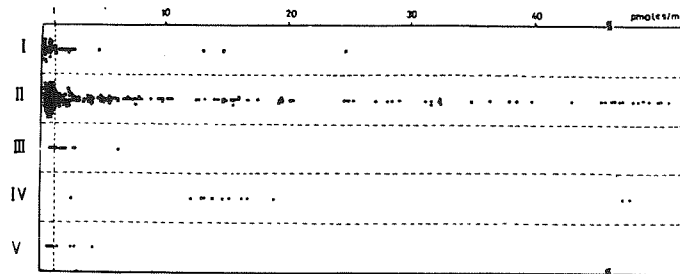
Osserman 分類による型別に求めた患者血清抗体価の分布を図 1 に、平均値  $\pm$  S.D. を表 1 に示した。正常域の上限値は正常人血清の平均値  $\pm$  3 S.D. (0.96 pmoles/ml) とし、これにもとづく陽性率も表 1 にあわせて表示した。臨床的には同じ症状であっても個々の患者間には抗体価に大きな差がみられ、特に II 型でこの傾向が著しかった。しかし陽性率は I 型から IV 型に至るまで臨床像に対応して上昇し、強い相関性を認めた。以上の結果より、現在使用している測定系が MG 患者血清中の抗 AChR 抗体価の定量に有用であることが明らかとなった。今後さらに検出率を高めるべくより高感度な測定系として酵素免疫法を検討中である。

表 1 測定検体数および抗 AChR 抗体価 昭和 56 年 3 月 11 日現在

Osserman	検体数	Mean $\pm$ S.D. (pmoles/ml)	陽性率 (%) (0.98 pmoles/ml以上)
normal	11	0.37 $\pm$ 0.20	—
I 型	41	2.16 $\pm$ 4.62	34.1
II 型	193	12.79 $\pm$ 26.84	76.7
III 型	9	2.26 $\pm$ 1.60	77.8
IV 型	12	25.02 $\pm$ 25.56	100.0
V 型	7	1.83 $\pm$ 1.27	57.1
others	8		
不明	26		

## II 研究概要

図1 Relationship between titers of serum anti-acetylcholine receptor antibody determined by anti-human IgG assay and Osserman's classification in myasthenia gravis



## 文 献

### 1) 林 恭三 他:

抗アセチルコリン受容体抗体の測定, 日本臨床, 37, 1515, 1979.

## ヒト血清 nerve growth factor の存在形態について

古川昭栄, 林 恭三, 里吉栄二郎

nerve growth factor (NGFと略す)は知覚および交感神経系の分化, 成長, 機能維持に必須の因子である。この認識の確立と同時にヒトの神経疾患とNGFの関連性が注目されるようになった。この分野ですでにいくつかの報告が成されているが, 結果に一貫性が乏しく, 非常に混乱している。その理由は, ①微量定量法として用いているラジオイムノアッセイ系がマウス顎下腺NGFを抗原としたものであり, ヒトNGFとの免疫交叉性が不明確であること, ②ヒト血清中NGFの性質が全く未知であること, などに起因すると思われる。この観点からヒト血清中のNGF分子の性質を明らかにすることは極めて重要であろうと考えられる。

## 方 法

マウス顎下腺βNGFを抗原とするFurukawaらの固相ラジオイムノアッセイ法<sup>1)</sup>によりヒト血清中のNGFを定量した。神経線維増生活性は, 8日~10日ニワトリ胚のdorsal root gangliaをplasma clot法で培養し, 増生する神経線維密度を主な判定基準として測定した。



## 結 果

$^{125}\text{I}$ -マウス  $\beta$  NGF は、ヒト血清中の  $\alpha_2$  macroglobulin と思われる高分子量物質と相互作用することが知られている。この相互作用は塩基性条件下 (pH 10) でほとんど見られなくなる (図1, 破線) ことから、ヒト血清を pH 7.4 および pH 10 の 0.05 M トリス塩酸緩衝液で緩衝化した Sephadex

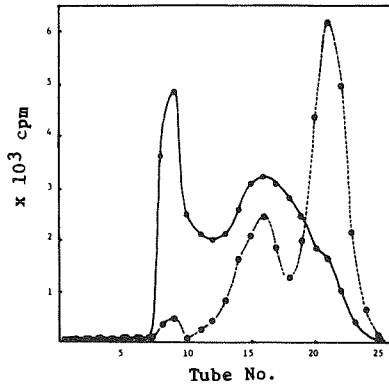


図 1

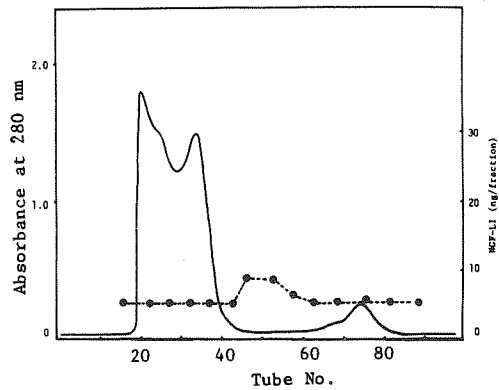


図 2

G-150 でゲル濾過し、ラジオイムノアッセイによって NGF 様免疫交叉活性 (NGF-like immunoreactivity: NGF-LI と略す) の分布をみた。図 2 に pH 7.4, 図 3 に pH 10 でのパターンを示す。中性条件では、分子量 30,000-50,000 の分子量をもつ単一ピークのみが検出されるが、塩基条件下では 10,000-20,000 の分子量をもつ新たなピークが出現する。

NGF-LI の溶出位置と NGF

活性はほぼ対応しており、塩基条件下に移行することにより、 $\alpha_2$  macroglobulin と思われる高分子量物質に結合して存在していた NGF が解離して低分子量化したものと考えられる。以上の結果より、

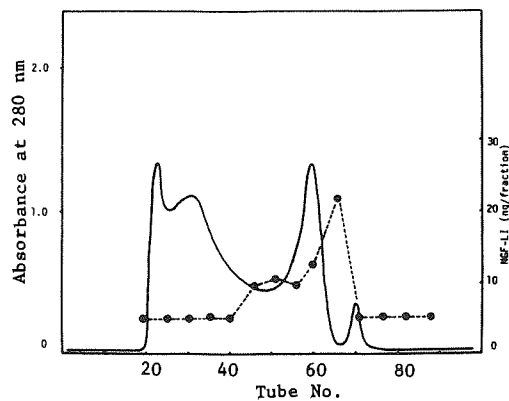


図 3

## II 研究概要

ヒト NGF は血清中では大部分が高分子量物質と結合した状態で存在し、免疫活性、生物活性ともに抑制されているものと推定された。

## 文 献

- 1) Furukawa, S. et al.: Level of the nerve growth factor-like immunoreactivity in the lower limb muscles of genetically dystrophic mice (C57BL/6J). *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 90, 130, 1979.

## 11. 神経筋病棟症例報告要旨

## Rimmed vacuole, myeloid body を伴う家族性遠位型ミオパチー

春原経彦, 埜中征哉, 村上博彦, 高木昭夫, 向山昌邦, 杉田秀夫, 里吉栄二郎

① 家族内発症(常染色体性劣性遺伝?), ② 20歳前後の発症, ③ 遠位筋より始まり, 近位筋や頸屈筋群にも及ぶ筋萎縮, ④ CPKは正常~軽度上昇, 筋電図は筋原性, ⑤ 筋生検所見に, 多数の rimmed vacuole(HE染色で好塩基性, Gomori's trichrome 染色で赤染, acid phosphatase に高活性), myeloid body が認められる, などの特徴を有する distal myopathy の2家系3症例を提示した。3症例とも 食細胞を伴う壊死線維は皆無に近く, 筋線維の局所的変性に自己食作用が働き, この結果 rimmed vacuole や myeloid body が形成され, 次第に筋線維が小径化するという筋崩壊過程が推定される。こうした変性過程は Duchenne 型筋ジストロフィーと著しく相違しており, 病因解明上重要な点と考えた。(第21回日本神経学会総会)

## Apraxia rigidity syndrome, 特異な固縮を示す症候群の提唱

春原経彦, 真野行生, 豊島英徳, 安藤一也, 里吉栄二郎

動作性失行症と特異な固縮を示す67歳女性, 66歳男性例を呈示した。失行は歩行失行を主体とし, 顔面・手指の失行を伴っていた。固縮は可塑性で, ①日内変動がある, ②反復自動屈伸で増強する, ③振動刺激(120 Hz, 30 sec)後に著明な増強があり, 約5分間持続する, ④L-DOPAは無効, ⑤睡眠, diazepam 静注で消失, ⑥motor point の procaine 麻酔で減少するなどの特徴を示した。パーキンソン病の固縮と同様におそらく Ia fiber を介した long loop reflex の障害と考えられるが, 特に②,③,④の点で相違を示した。本症では失行が主体で, 大脳皮質の障害が推定され, 固縮にも皮質障害の関与が推察された。こうした点から従来のパーキンソニズムや他の失行症とは区別すべき症候群と考えた。(第10回日本脳波筋電図学会総会)

## 企 図 振 戦

真野行生, 春原経彦, 安藤一也, 間野忠明, 宮岡 徹\*

企図振戦を示す多発性硬化症で、弾力帯装着により著効を示した3症例を経験し、病態生理学的検索のため肘関節での屈伸運動を行い、上腕筋の表面筋電図および肘関節の角度変化を記録した。弾力帯を上腕部に装着すると企図振戦は消失し、microneurogram による求心性神経発射では筋紡錘よりの発射頻度が増加しているのが観察された。また前腕部におもり負荷や manual resistance を加えると振戦が消失し、筋放電振幅は増加し、随意収縮が強くなればr系の求心性発射も増加していると考えられた。このように軽度な tonus が加わった屈伸運動時には企図振戦をみるが、さらにr系の求心性発射の増加を伴い tonus が高まった状態では企図振戦の改善をみることを観察した。

\*浜松医大・第二生理

(第10回日本脳波筋電図学会総会)

## 若年型 Quadriceps myopathy の2症例

春原経彦, 高木昭夫, 埜中征哉, 杉田秀夫, 里吉栄二郎

要約：小児期発症、両側大腿四頭筋の著明な萎縮と島状の筋球、両側腓腹部の仮性肥大を認め、血清CPK 高値を示す2症例(32才男, 27才男)を報告した。大腿四頭筋の筋電図・筋生検所見には、2次的な神経原性の要因を示唆する所見があったが、他の筋の筋電図や上腕二頭筋の生検所見から、ミオパチーを主体とする全身性の疾患と考えた。四頭筋の筋組織化学的検索では、2症例とも著名なタイプII線維優位を示した。本症例は原発性の骨格筋変性疾患に分類され则认为るが、現段階では位置づけは困難であり、若年型 quadriceps myopathy として報告した。(第74回日本神経学会関東地方会)

## 初老期脳変性疾患の姉妹例

村本 治, 安藤一也, 南光進一郎,\* 高須俊明\*\*

姉は55歳で14年の経過、妹は43歳で3年の経過の進行性痴呆と人格変化を主徴とし、神経症状として妹に dysphasia, Logoklonieが、両側に構成失行、筋緊張亢進、錐体路徴候があり、姉で epilepsy がある。脳波は徐波化と発作波を示し、CT で著明な脳萎縮を認める。臨床的な痴呆の内

容は典型的 Alzheimer 病の特徴をよく備えていたが、神経所見は孤発あるいは典型例と比べ特異であり、これは今迄報告された 50 家系近くに登る家族性 Alzheimer 病の特徴、すなわち早期発症、高率に合併する局所神経症状やけいれん等に一致する。このような家族性 Alzheimer 病で、染色体 aneuploidy が特に増加するとの報告に基づき、現在末梢リンパ球染色体を解析中だが、患者 2 人で control に比べ aneuploidy の増加傾向が認められている。(第 73 回日本神経学会関東地方会)

\* 東大心理 \*\* 日医大神経内科

### 優性遺伝を示す OPCA の 1 家系内に見られた Choreoathetosis 様不随意運動と痴呆を主徴とする 1 例

村本 治, 真野行生, 安藤一也, 猪瀬 正, 久留 裕\*

失調性痙性歩行と小脳性言語を呈する者が 4 代にわたって累代発症している家系内の 58 才女。40 才頃より失調歩行が進行、言語緩慢、動作拙劣が加わり、52 才頃より動作時に増強する choreoathetotic involuntary movement と舌の dyskinesia が出現。54 才頃より痴呆、57 才頃より両便失禁。その他眼球上転障害、両側錐体路徴候がある。CT 並びに PEG 所見は第四脳室の拡大、pons の萎縮が主体で、上小脳脚の萎縮は見られない。臨床経過から dentatorubropallidolysian atrophy を第一に考えたが、放射線学的には OPCA にまとめられる病変であり、家系の他の発症者も同様の CT 所見であった。文献的にも遺伝性 OPCA (Menzel 型) に出現してくる錐体外路症状は必ずしも parkinsonism に限らず、本例のような不随意運動も出現しうることを強調した。

\* 順天堂大学放射線科

(第 75 回日本神経学会関東地方会)

### 周期性四肢麻痺で初発した $T_3$ toxicosis の 1 例

春原経彦, 向山昌邦, 高木昭夫, 桢中征哉, 里吉栄二郎

低カリウム性四肢麻痺で初発した Triiodothyronine ( $T_3$ ) toxicosis の 36 才男性例を報告した。呈示した症例には極く軽度の甲状腺腫以外、通常の甲状腺機能亢進症症状は認められなかった。血清 thyroxine ( $T_4$ ), free thyroxine index, TBG は正常値を示した。しかし血清  $T_3$  は 200 ~ 355 ng/dl,  $T_3$ -RSU は 44.3 ~ 44.9% と上昇を示し、 $T_3$  Suppression test, TRH test

## II 研究概要

に反応がなかった。抗甲状腺剤の投与により、血清T<sub>3</sub>、T<sub>4</sub>-RSU値は正常化するとともに、以後四肢麻痺発作も出現しなくなった。本症例は、甲状腺中毒性四肢麻痺の臨床および病因を検索する上に重要な症例と考え、その意義について考察した。(第76回日本神経学会関東地方会)

### 家族性脳変性疾患の2症例

#### ミオクローヌス、てんかん、痴呆を示す男児と小脳失調症の父

高田邦安, 村本 治, 東條 恵, 桜川宣男, 有馬正高

優性遺伝をとる変性型ミオクローヌステんかんが疑われた父子例を報告した。症例1: 10才男, 幼児期まで正常発達。5才頃より知的遅れが出現, 7才半より大発作や失立発作, ミオクローヌスを年2~3回起すようになり, 徐々に歩行不安定, 知的退行も進行。知的レベル4才, 寡黙, 多幸的。視力, 眼底正常。歩行失調様, ロンベルグ(-)。血尿, 脳波異常(全般的多棘徐波結合)以外検査で異常なし。12才現在, 多発頻回となり右側優位の錐体路徴候, 光原性ミオクローヌス出現。兄も同様症状にて9才で死亡。症例2(父): 若い頃より変わった性格で転職が多い。数年前より歩行のふらつき, 言葉のもつれ出現。病識に乏しく多弁, 失調性歩行, ロンベルグ(-)。蛋白尿を呈するも脳波正常。錐体路徴候(-)。

(三多摩神経懇話会)

### 筋萎縮性側索硬化症患者の家族指導

垣花和子, 市河正文, 小俣千珂子, 吉田峰子

難病指定の中でも特に進行, 悪化が急激で予後不良の疾患であるALS患者のADLが低下していく中で, いかにしたら患者が最後まで生きがいを持って病気の苦悩に耐え得るか, 看護者としてどのような援助がより適切であるか, また患者が自宅療養をのぞむ場合, 家族への指導をどのように展開させていくか, 日々の看護活動の中で試行錯誤を重ねてきた。実際場面においては, 家族の協力を求めて外泊させたり, 一時退院を促がすケースもあり, 介護にあたる家族への具体的な指導要項の必要性から, 個別性のある指導内容を目標として研究をすすめている。(難病看護研究会, 第35回国立病院国立療養所総合医学会, 厚生省特定疾患・難病の治療・看護研究班班会議)

## 筋ジストロフィー症の器具の開発

## ——抑制衣の改良——

当間節子，後藤憲子

私どもは昨年乳幼児を対象とした抑制衣の研究を発表したが，本年度は学童期の患児について治療，検査，処置の際に適切な抑制衣(帯)について研究を重ねた。

乳幼児用を基礎として作製したが，学童期の特徴を考慮し，又乳幼児の抑制衣(帯)の欠点を改良工夫した。主な点は上半身の固定にはチョッキ式は同じだが，材質を外側に帆布，内側にタオル地を裏打ちし，また台布の裏側にメッシュを縫い合わせることにより，吸湿性にすぐれ，身体になじむようになった。さらに各関節を固定する際に台布に両上肢，下肢の移動にそった丸みをつけた切り込め布をつけ，検査，処置時に抗要な角度調節にはフックをさしかえ移動することにより可能になった，等の改良を加え発表した。

(厚生省神経疾患・筋ジストロフィー症の療護に関する臨床社会学的研究班班会議)

---

### III 診 療 概 要

---



## 診 療 概 要

### 1. 神経内科，小児神経科部門

#### (1) 外 来 部 門

神経内科，小児神経科とも昨年度と同様に外来を週2日ずつ実施している。外来患者数は表1の通り著しく増加してきている。

神経内科，小児神経科の外来は，昭和55年度までは武蔵療養所本館の一部を転用して実施していたが，2階建ての診療棟（特殊診療棟）が完成したので，次年度からは新しい場所に移転し，診療日を順次増してゆく予定である。

#### (2) 病 棟 部 門

神経内科病棟（武蔵療養所7-2病棟）および小児神経科病棟（7-1病棟）の入退院患者数の月別統計および疾患の分類は表2，3の通りである。入院患者数は着実に増加しており，疾患の種類は筋ジストロフィー症，神経系難病，小児神経疾患など多彩である。

櫻川宣男医師が昭和55年4月より小児神経科医長に発令されたので，向山昌邦医長は神経内科専任となった。病棟医のうち高田邦安医師（小児神経科）は昭和55年6月より鳥取大学脳研病理へ，村本治医師（神経内科）は昭和56年3月より筑波大学神経内科へ転任した。かわりに松井 農医師が昭和56年1月から小児神経科スタッフとして赴任した。神経内科病棟にも昭和56年4月より新しい病棟医として横井風児医師が着任する予定である。

先年度から国立武蔵療養所神経センターレジデント（武蔵療養所神経筋病棟レジデント）の制度が認可されたが，昭和56年度は有本 潔医師が小児神経科病棟に勤務している。

病棟看護職員の数は，婦長を含めて1病棟14名と変わらないが，病棟助手は1名ずつ増員され，現在1病棟に2名ずつ勤務している。

パラメディカルスタッフとしては，本年度よりPTには高木昭輝が，ケースワーカーには下田文幸が着任し，それぞれ患者のリハビリテーションや社会的，家庭的諸問題の解決にとり組んでいる。

前年度までと比べると，病棟スタッフの充足は少しずつではあるが着実に進められている。しかし，両病棟で扱っている患者は，看護およびパラメディカルスタッフの介助の必要度が著しく高いという特殊性があるので，病棟の診療内容を高めるためには，スタッフの一層の増員が要望される。

なお，神経内科，小児神経科の合同病棟カンファレンスの提示症例を表4に記した。看護職員の研究活動も活発であり，表5に示したように各種学会や班会議で研究成果を発表している。

### Ⅲ 診療概要

#### (3) 対 外 活 動

田無保健所および青梅保健所とタイアップして、それぞれの保健所において3カ月に1度ずつ開設される神経難病相談に専門医として参加しており、神経センターと社会医学、地域医療とのかかわり方について検討をはじめている。

田無保健所（担当責任者向山昌邦医長）および青梅保健所（同安藤一也部長、真野行生室長）で実施した神経難病相談の疾患別分類は表6の通りである。（医長 向山昌邦、櫻川宣男）

（表1） 昭和55年度神経内科および小児神経科外来患者数月別統計表

診 療 月	神 経 内 科			小 児 神 経 科		
	新 来	再 来	計	新 来	再 来	計
55. 4	23	120	143	21	115	136
5	22	123	145	12	122	134
6	31	150	181	23	105	128
7	29	141	170	22	163	185
8	30	134	164	17	111	128
9	33	163	196	29	128	157
10	32	186	218	14	136	150
11	22	156	178	11	114	125
12	20	136	156	19	132	151
56. 1	28	146	174	16	116	132
2	25	145	170	16	122	138
3	24	180	204	17	156	173
計	319	1,780	2,099	217	1,520	1,737

(表 2)

昭和55年度7病棟入退院患者数月別統計表

診療月	病棟 入退院	神経内科 (7-2病棟)		小児神経科 (7-1病棟)	
		入院	退院	入院	退院
55. 4		3	5	12	15
5		2	5	8	7
6		4	4	4	4
7		6	5	9	5
8		4	3	6	8
9		7	3	8	6
10		3	4	7	12
11		5	5	9	7
12		2	6	9	15
56. 1		6	1	7	4
2		6	10	9	6
3		9	10	8	9
計		57	61	96	98

(表 3)

入院患者の疾患別分類

疾患	病棟	
	神経内科 (7-2病棟)	小児神経科 (7-1病棟)
筋ジストロフィー症	3	9
その他の筋疾患	9	8
運動ニューロン疾患	11	3
脊髄小脳変性症	13	3
パーキンソン病	9	0
不随意運動症	1	1
脱髄疾患	2	0
末梢神経疾患	3	0
脳変性疾患	9	4
先天性奇形	0	4
精神運動発達遅滞	0	19
代謝異常症	0	8
脳血管障害	0	4
皮膚神経症候群	0	7
染色体異常症	0	2
頸椎変形症	8	0
てんかん	0	27
その他	7	8
合計	75	107

註：前年度より引続き入院していたものを  
含む

### III 診療概要

(表4) 昭和55年度7病棟症例検討会提示症例一覧表

- 1) 昭和55年5月19日  
初老期脳変性疾患の姉妹例 (familial Alzheimer's disease?)  
担当 神経内科 村本, 向山
- 2) 昭和55年6月16日  
高乳酸, 高ピルビン酸血症を示し, 異常運動, 知能障害を呈した1乳児例  
(lactic acidosis, hyperpyruvinemia) 担当 小児神経科 有本, 中村, 櫻川
- 3) 昭和55年9月8日  
action induced dystonia-tremor complex の1例  
(cerebrovascular disease) 担当 神経内科 春原, 向山
- 4) 昭和55年10月20日  
ataxia, involuntary movements を主とする2才男子  
(dyskinesia-dystonia syndrome) 担当 小児神経科 有本, 櫻川
- 5) 昭和55年11月17日  
不随意運動, 痴呆を示したOPCA家系の一員  
(dentatorubropallidoluyesian atrophy) 担当 神経内科 村本, 向山
- 6) 昭和55年12月15日  
failure to thrive, recurrent vomit を主訴とする乳児例  
(hyperammonemia?) 担当 小児神経科 有本, 櫻川
- 7) 昭和56年2月9日  
進行性の多彩な神経学的症状を示し, 剖検にて多巣性神経系病変を認めた1例  
(neoplastic angioendotheliosis) 担当 神経内科 春原, 向山
- 8) 昭和56年3月16日  
進行性の精神運動機能の退行を示し, 両側基底核のlow densityを呈する7才女児  
(dyskinesia-dystonia syndrome) 担当 小児神経科 東條, 櫻川

(表 5) 看護職員研究業績 (看護職員)

- 1) 當間節子, 山本紀代子  
乳幼児の抑制帯と特殊パジャマ.  
看護技術, 26:74, 1980.
- 2) 當間節子:  
小児に対する抑制の方法.  
クリニカルスタディー, 2:58, 1981.
- 3) 真野行生, 垣花和子, 高木昭輝:  
各種神経筋疾患のリハビリテーション看護.  
臨床看護, 6: 2177, 1980.
- 4) 猪瀬 正, 當間節子, 山本紀代子, 音地裕二:  
筋ジストロフィー症の器具の開発 — 抑制衣の考案 —.  
厚生省神経疾患・筋ジストロフィー症の療護に関する臨床社会学的研究,  
昭和54年度研究成果報告書, 1980, p. 166.

(表 6) 昭和 55 年度保健所における神経難病医療相談の疾患別分類

	田無保健所	青梅保健所		田無保健所	青梅保健所
パーキンソン病	6	9	多発性硬化症		1
頸椎変形症	5	5	更年期障害		3
末梢神経障害	6	5	神経梅毒		1
脳血管障害	3	4	脳腫瘍	1	
本能性振戦	3	5	てんかん		1
心身症・神経症	6	6	脳性麻痺		1
脊髄障害	2	2	顔面半側けいれん		1
頭痛・神経痛	2		シエグレン症候群		1
関節疾患	1	8			
脊髄小脳変性症		1	計	35	54

### III 診療概要

#### 2. リハビリテーション部門

昭和55年4月より神経疾患の理学療法部門に理学療法士（高木昭輝）が採用された。とりあえず7-3病棟のフロアを仮の理学療法訓練場とし、4月～7月は開設の準備期間とし、8月より主に7-1および7-2病棟の入院患者を対象として理学療法を開始した。また国立療養所東京病院の黒川および真鍋により週半日2回ずつ理学療法の指導および手伝をしてもらっている。東京病院の会田医師にはブレースクリニックを担当してもらい、毎週月曜日午後には医師、理学療法士、装具製作士などが集まり患者のリハビリテーションへ必要な補助具、装具、車椅子などの検討会を開いている。さらに神経センター第1部の併任研究員の山口 明医師にも機会あるごとにリハビリテーションチームに入ってもらっている。

理学療法の月別延人数は200～300人となり、その対象症状あるいは疾患も多彩である。また外来や7-1病棟・7-2病棟以外の病棟からのリハビリテーション部門への要求もふえつつある。昭和56年度から神経科外来が本格的に開始されると現在のスタッフおよび施設では診療要求には到底応じきれない。早急に本格的なリハビリテーション施設の建築とPT、OTおよび助手の増員が必要である。

（真野行生）

#### 昭和 55 年度理学診療科

総患者数 59人

内 訳	1-2病棟	7-1	7-2	4-2	小児神経外来	神経内科外来
	3	18	29	4	2	6
		退院11 外来 7 継続 7	退院21 外来 8 継続 8			

月別診療延人数

	1-2病棟	7-1	7-2	4-2	小児神経外来	神経内科外来	小 計
55. 8.	4	26	210				240
9.	8	24	251		1		284
10.	25	40	245		1		311
11.	23	17	155		3	5	203
12.	29	21	173		4	5	232
56. 1.	15	22	130		3	11	181
2.	19	37	148		7	5	216
3.	8	31	87	4	5	25	160
小 計	131	218	1,399	4	24	51	総計1,827

55年度対象疾患分類	使用器機	治療内容
片 麻 痺 8	1. 物理療法	1. 運動療法
両 麻 痺 2	ホットパック	i) 関節可動域訓練
floppy infant 5	極超短波器	ii) 筋力増強, 持久力増大, 協調性改善
薬物性運動失調症等 2	超音波器	iii) 全身調整
末梢神経障害 シャルコーマリーヌ病 1	低周波器	iv) 歩 行
脊 髄 小 脳 変 性 症 10	2. 運動療法	v) 神経筋再教育
分類不能の脳変性疾患 8	2. 運動療法	vi) 運動発達促進
運動ニューロン疾患 6	平 行 棒	vii) リラクゼーション
多 発 性 硬 化 症 2	マ ッ ト	viii) 呼吸訓練
パーキンソン症候群 2	腰かけマット	ix) 基礎動作, ADL改善
ウィルソン症 1	訓練用階段	
ミオパチー 7	自転車運動練習器	2. 温熱療法
運動発達遅滞 3	置き梯子	鎮痛, 鎮静
失天性水頭症 1	重 錘	循環改善, 筋 spasmの軽減
色素性乾皮症 1	ダンベル	
計 59	フィーダー	3. 電気療法
	ヴィジュアルトレーナー	鎮痛, 鎮静
	車 椅 子	電気刺激
	各 種 杖	
	等	4. Brace clinic
	3. その他	device の作成
	起立台	S L B の作成
	牽引機	high shoes
	輪投げ	stabilizar
	ペグボード	splint
	ヴァイブレーション	車椅子作成, 修理
	等	

### 3. 医療社会事業

昭和55年1月に小児神経科, 55年4月に神経内科にそれぞれ専任の医療ソーシャルワーカー(以下MSWと略す)が配置された。小児神経科, 神経内科で扱う神経・筋疾患は疾病の原因が不明で, 治療法も未確立な, いわゆる難病に属するものが多い。適切な治療法のない疾患に対する患者, 家族の社会的・経済的・家庭的・心理的面で煩悶は正視に耐えられないものがある。

この中でMSWの役割は長期療養による医療費・生活費など経済的問題と身体障害者手帳の申請手続きや車椅子, 下肢装具などの補装具申請, 身体障害に伴う職業・住宅など社会的問題, 家族関係の調整, などへの援助があげられる。

又, 自宅療養者とその家族に対して少しでも負担や不安が軽減するよう保健婦の訪問看護とホームヘルパーの派遣・依頼など社会資源(福祉制度)が有効に且つ速やかに適用され, キメ細かいサービスが受けられるよう援助することである。

特に患者・家族の悩み・苦しみを真に理解し, 社会的にも心理的にもできる限りの援助を行ない, 患者・家族を側面から支えることである。

治療を阻害する因子を適確に把握し, できる限り社会環境を整えることが重要である。

MSWは医師・看護職員・理学療法士など他のメディカル・スタッフとも連携・協力し合って動いている。

医師や看護職員からのケース紹介・福祉事務所などの関係機関や家族からの相談に応じて面接を行ない疾病の背景要因の把握, 職業・住居・家族などの環境調査を実施し, 外来・病棟での患者の治療プログラムを作成する参考資料にしている。電話による相談は常時受けつけており, 月平均10件ほどであるが殆んどが受診と入院相談である。

外来においては小児神経科は現在, 月・木曜日, 神経内科は月・水曜日の午前中にそれぞれ相談に応じている。外来は医師よりのケース紹介が多い。

小児神経科外来における相談内容は療育問題28件・通園・教育問題が20件と多く, 情緒・家族問題も少なくない(表I)。

神経内科外来では, 制度利用45件, 病気について42件で最も多く, 他に入院・退院についての相談も上位を占める(表II)。

入院においては, 7-1・7-2病棟共, 制度利用や医療費等の経済問題が多い。

小児神経科, 神経内科に共通する援助として患者本人, 家族との面接の他に福祉事務所, 保健所などの関係機関との協議, 連絡も行なっている。

なお現在のところ, 件数として少ないがMSWによる訪問活動も欠かせないもののひとつで, 在宅診療班による難病在宅ケアも今後の課題として残されている。

(小児神経科MSW 大塚 雅, 神経内科MSW 下田文幸)



表 I 相談内容（小児神経科）

昭和55年度件数

内 容	外 来	入院（7-1）	計
医療費・経済問題	8	40	48
制 度 利 用	9	48	57
通園 教育 就職問題	20	21	41
入院・退院について	8	24	32
家 族 問 題	17	27	44
情 緒 問 題	18	32	50
療 育 問 題	28	45	73
合 計（延）	108	237	345

表 II 相談内容（神経内科）

昭和55年度件数

内 容	外 来	入院（7-2）	計
医療費・経済問題	24	24	48
制 度 利 用	45	21	66
転 院・施設利用	12	32	44
入院・退院について	39	41	80
家 族 問 題	18	15	33
病 気 について	42	21	63
職業・住宅について	12	15	27
合 計（延）	192	169	361

---

IV 別 項

---

(別項 1)

# 1. 国立神経センター(仮称) 設立準備委員会中間報告 (S. 52. 1)

## 1. はじめに

進行性筋ジストロフィー症，精神薄弱，脳性麻痺，変性性神経疾患，精神疾患などの精神・神経・筋疾患および発達障害は，その多くのものが原因不明であり，治療方法も予防方法もまだ確立していない。このために，患者はもちろん家族の苦悩は，測り知れないものがある。

これらの難治疾患に対する医療と研究を速かに整備，充実すべきだとする世論にこたえて，厚生省は昭和39年以降，筋ジストロフィーおよび重症心身障害の専門病床の整備を進めるとともに，「進行性筋ジストロフィーの成因と治療」，「心身障害の発生予防」の研究の強化を計り，また昭和47年度以後には，重症筋無力症，筋萎縮性側索硬化症，多発性硬化症などの神経系難病の研究を推進して今日に至っている。しかし，その成果は必ずしも満足すべきものではないとして，これらの難治疾患の原因解明と治療開発をより一層推進するために，医学のみならず，関連諸科学を含めた大規模な総合的研究機構を，国家的見地に立って建設する必要があることが各方面から要望された。

このような状況のもとで，昭和43年には国立脳・神経センターの構想が国立武蔵療養所から厚生省に提出され，さらに昭和48年からは患者家族と研究者の協力により，この種の研究機構の構想が検討された。昭和49年には厚生大臣官房科学技術審議官室が，精神・神経・筋・発達障害研究体制検討会（委員長森山豊）を設置し，昭和50年に中間報告をまとめた。翌昭和51年，国立精神・神経・筋・発達障害センター（仮称）発足のための施設整備費が認められ，具体化の第一歩を踏み出した。昭和51年1月，本センター設立準備委員会の設置が決まり，16名の委員が厚生省事務次官より委嘱された（表1）。

本委員会は昭和51年1月から8月迄に8回（その他小委員会2回）開催され，毎回長時間の熱心な討議が行なわれた。細部についてはまだ十分検討が加えられていない憾みがあるが，現在迄に得られた本委員会の結論の大綱をここに報告する。

## 2. 目標と使命

本センターが対象とする精神疾患，神経・筋疾患，発達障害は各種の解明困難な疾患を含んでるが，おむね次の3群に大別される。

1. 進行性筋ジストロフィー症等の神経・筋・変性性疾患群
2. 代謝異常などによる精神疾患群及び神経疾患群

#### IV 別 項

##### 3. 染色体異常および胎内・周産期異常による精神薄弱、脳性麻痺などの発達障害群

これらの疾患群および発達障害群は、従来精神科、神経内科、小児科、産科などの諸分野でそれぞれの専門的立場から研究されてきた。

しかしこれらは中枢神経系、末梢神経系、神経・筋接合を経て筋に至る一貫した機能系に障害のある難治疾患であるため、共通の基盤に立って研究を行なうことが可能かつ必要であり、臨床医学の関連諸分野および基礎医学のみならず、近年めざましい進歩をとげている分子生物学、発生学、遺伝学、情報処理などの関連諸科学との密接な協力のもとに、原因の解明、新しい治療法の開発、予防法の確立を期することを目標とする。

このような目標の達成には既存の治療・研究体制から脱皮し、新しい発想のもとに関連諸分野の研究者が協力しうる組織、機構、運営を考慮することが必要である。

本センターの目標と使命は具体的にはおおよ次のように要約される。

1. 本センターは目的指向型の研究施設として、合理的かつ効果的な研究と施設の運営を行なう。
2. 本センターは独自の研究施設、組織と十分な研究費をもつとともに、大型研究プロジェクトを全国的に推進できる中枢としての機能をもつ。
3. 本センターは医学のみならず、分子生物学、発生学、遺伝学、情報処理などの関連諸科学の総力を結集できる組織と機構をもち、研究プロジェクトに対応できる流動的な研究態勢を確立する。
4. 本センターは共通の目標をもつ全国の大学その他の医療、研究機関と密接な連携を保ち、門戸を広く開放して施設の共同利用、人的交流をはかる。
5. 本センターは流動研究員制度およびレジデント制度を設け、国内および、国外からの研究者を受け入れる体制を備える。
6. 本センターは研究を推進するために必要な国内および国外の情報を収集し、国内および国外に対して情報サービスを行なう。
7. 本センターに研究者、専門医、その他の医療従事者、医療保健従事者などの養成、研修のための施設を設ける。

### 3. 名称及び設置場所

国立神経センター（仮称）と称し、東京都小平市小川東町 2620 国立武蔵療養所に設置する。

#### 4. 組織及び機構

厚生省設置法を改正して、国立がんセンターと同様の国立センターとする。国立武蔵療養所はセンターの病院部門に包括される。

センターはセンター長の下に研究所、病院、研修所、運営部を置き、センター長はセンター運営委員会および研究委員会を統轄して、各部門の連繫と円滑な運営をはかるものとする。

##### (1) 研 究 所

イ. 次に掲げる疾患研究部門8部及び基礎研究部門10部の計18部を設置する。

- (1) 疾患研究第1部（主として筋疾患）
- (2) 疾患研究第2部（主として先天性代謝異常）
- (3) 疾患研究第3部（主として周産期・胎内発達異常）
- (4) 疾患研究第4部（主として精神疾患）
- (5) 疾患研究第5部（主として変性性神経疾患）
- (6) 疾患研究第6部（主として染色体異常）
- (7) 疾患研究第7部（主として脳器質疾患）
- (8) 疾患研究第8部（主として発作性疾患）
- (9) 心身障害診断研究部
- (10) 疾患モデル動物開発部
- (11) 疫学研究部
- (12) 神経・筋微細構造研究部
- (13) 神経機能研究部
- (14) 代謝研究部
- (15) 分析化学研究部
- (16) 薬物反応研究部
- (17) 感染・免疫研究部
- (18) 発生・発達研究部

ロ. 共同利用部門として (1)情報センター（図書館を含む）、(2)実験動物管理室、(3)中央機器室、(4)電子顕微鏡室、(5)アイソトープ室、(6)工作室、(7)写真室 を設置する。

##### (2) 病 院

イ. 病棟部門：既設の病棟の他に、神経疾患および筋疾患のための病棟（120床）を新設し、将来300床程度とする。なおリハビリテーション施設を新設する。

ロ. 外来部門：既設のものゝほかに、神経疾患、筋疾患および精神薄弱などの発達障害のための外来部門を新設し、全国の対象疾患々者への医療サービス（他の医療機関からの紹介、対象患者の追跡など）にあてる。

また、専門外来として、精神科、神経内科、神経小児科、神経外科、麻酔科、口腔外科を置き、常勤医をあてる。その他内科（循環器、内分泌、血液などの各科）、小児内科、整形外科、神経耳科、神経眼科、皮膚科、泌尿器科、産婦人科を設け、非常勤医をあてる。

ハ. 共同利用部門：センター病院としての機能を果たすため国立武蔵療養所の現有施設を拡充強化し、病院共同利用部門として次の各部を設置する。

- (1) 中央検査部（生化学、生理、血液、血清、微生物、診断用アイソトープなど）
- (2) 病理部（剖検センター、一般病理、神経病理）
- (3) 放射線部      (4) メディカル・リハビリテーション部      (5) 心理部
- (6) ソシアルワーク部

### (3) 研 修 所

研究者、専門医、医療従事者、医療保険従事者の養成、研修を行なうための施設および宿舎を設置する。

### (4) 運 営 部

庶務、会計、医事、調査、企画、図書、研修などの部局をおき、センター運営にあたる。

## 5. 職 員

本センターがその使命を達成するためには、高度の医療と研究の水準を確保するのに十分な人材をもつことが不可欠の条件である。そのためには医学および関連諸科学の優秀な研究者は勿論、その他情報部門（図書館司書を含む）、共同利用部門、実験動物管理部門に、専門技術と経験をもった技術者を充足することが必要である。また病院については、検査、リハビリテーション、ソシアルワーク、心理などのパラメディカル部門の職員を十分に持つことが必要である。

さらに重要なことは、流動研究員、併任研究員などの制度を活用して、全国の関連する医療・研究機関との交流を推進することである。

**(1) 研 究 所**

各研究部には次の職員を置くものとする。

部 長	1 名
室 長（主任研究員）	2 - 4 名
研究員	4 - 8 名
技術員（研究助手）	6 - 10 名
事務員（秘書その他）	1 - 2 名
	計 14 - 25 名

その他に流動研究員若干名，併任職員若干名を置く。

**(2) 病 院**

部長，医長，専任医員の他にレジデントを置き，病棟および外来の診療にあたるものとする。

医師，看護者，パラメディカル要員については，センターの使命にふさわしい高度の医療水準の確保にこと欠かないだけの定員が設定されなければならない。

なお研究所と病院の人事交流を緊密にするために併任制度を活用すべきである。

**6. 設 立 計 画**

患者，家族の方々の期待に応えるためにも，センターの構想が一気を実現することを望むものであるが，現在の諸般の状況からは設立計画を段階的に遂行せざるを得ない。

まず研究所については，表 2 に示す 18 研究部門，共同利用部門，図書館，動物管理室などを完成するためには少なくとも 17,000 ㎡の規模を必要とする。昭和 52 年 10 月に予定された開設のための第一次計画としては，昭和 51 年度予算 7 億円で 4,400 ㎡（4 階建）の建物が建設されることになった。また第一次計画として本委員会は基礎 4 部門（神経・筋微細構造研究部，神経機能研究部，代謝研究部，感染・免疫研究部）および疾患研究 7 部門（筋疾患，先天性代謝異常，周産期・胎内発達障害，精神疾患，変性性神経疾患，脳器質疾患の各疾患研究部および心身障害診断研究部）の計 11 部門をもって発足することを決定した。しかし，厚生省の要請により，第一次計画は基礎 4 部門，疾患研究 4 部門の計 8 部門で発足することになった。

研究のために必要な機器類の経費として 27 億円が計上されたが，初年度は 13 億円が予定されている。

研究要員については本委員会は 8 研究部で 108 名程度の専任職員が必要であるとしたが，第一次計画では 8 研究部門で 26 名（他に事務職員 3 名）が予定されているにすぎない。

#### IV 別 項

病院部門には当面現在の国立武蔵療養所が充当されるが、センターの病院の機能としては不十分であるため、第一次計画として神経・筋疾患病棟（120床）の新設と、外来、中央検査部、病理部の拡充、整備を行なう。さらに第二次計画以後、リハビリテーション部の新設および神経・筋疾患の病床を300床に増設させるために必要な改築、整備を順次行なう。

第一次計画につゞく第二次、第三次整備計画（表3）を一日も早く完成し、構想に示されたセンターの機能が十分に発揮できるようにすべきである。

### 7. おわりに

患者、家族の方々と関係者の多年の努力が実って、本センターが建設の第一歩を踏み出したことはまことによろこばしい。これはひとえにこれらの方々の協力のたまものである。

この報告でも明らかにしたように、いま発足しようとするセンターの態勢はその任務の重いのに比べて、決して十分とは云えない。本委員会はセンターの将来に希望を託し、その完成に向かって力をつくしたいと思う。全国患者、家族の方々はもとより、医療関係者、研究者、さらには広く国民各位の一層の理解と支援を願ってやまない。

昭和52年 1月

国立神経センター（仮称）設立準備委員会

委員長 秋元 波留夫

副委員長 里吉 栄二郎



表 1. 国立神経センター（仮称）設立準備委員会委員名簿

氏 名	所 属
◎ 秋 元 波留夫	国立武蔵療養所々長
○ 里 吉 栄二郎	東邦大学医学部教授（神経内科）
島 蘭 安 雄	東京医科歯科大学教授，附属病院長（精神科）
椿 忠 雄	新潟大学医学部教授，脳研究所長（神経内科）
豊 倉 康 夫	東京大学医学部教授，附属脳研究施設長（神経内科）
祖父江 逸 郎	名古屋大学医学部教授，附属病院長（神経内科）
成 瀬 浩	国立精神衛生研究所優生部長
森 山 豊	日本母性保護医協会長
福 山 幸 夫	東京女子医科大学教授（小児科）
塚 田 裕 三	慶応義塾大学医学部教授（生理学）
勝 沼 信 彦	徳島大学教授，附属酵素研究施設長（生化学）
江 橋 節 郎	東京大学医学部教授（薬理学）
生 田 房 弘	新潟大学脳研究所教授（実験病理学部）
黒 岩 義五郎	九州大学教授，脳神経病理研究施設長（神経内科）
山 中 和	厚生省大臣官房科学技術審議官
石 丸 隆 治	厚生省医務局長

備 考：事務局 厚生省医務局国立療養所課

◎ 委員長

○ 副委員長

表 2. 国立神経センター（仮称）の組織

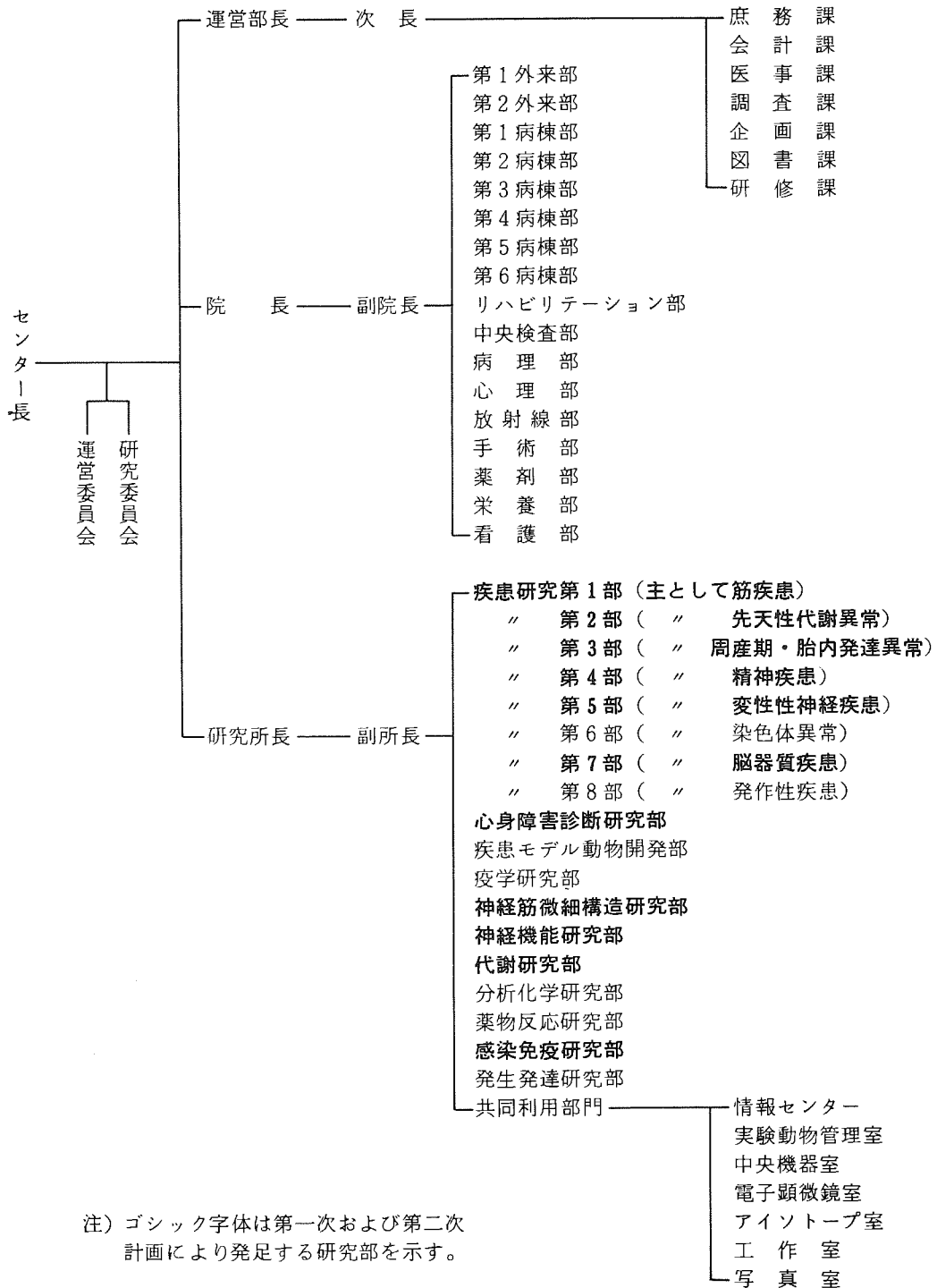


表3. 整備計画

	研 究 所	病 院
第 一 次 計 画 (52～53年度)	一期工事(約4,400㎡) 8研究部門発足 流動研究員, レジデント宿舎新設	神経・筋病棟新設(120床) 病理部門新設 外来部門増設 中央検査部増設
第 二 次 計 画 (できるだけ早い時期)	3研究部門を増設(計11部)	神経・筋病床を300床に増床するために必要な病棟の改築, 整備を行なう
第 三 次 計 画 (なるべく早い時期)	7研究部門を増設(計18部) 大型動物室, 図書館, 研修部門の新設 当初予定の規模にするため約13,000㎡の増築を必要とする	必要部門の拡充, 整備, 改築を行なう

### 国立神経センター（仮称）設立準備委員会経過

- 第 1 回 51. 1. 16 厚生省高木事務次官より本センターへの抱負開陳および委員委嘱  
精神・神経・筋・発達障害研究体制検討会の中間報告説明  
委員長に秋元委員を選出し、委員長より里吉委員に副委員長を委嘱  
センターの基本構想の検討
- 第 2 回 51. 2. 6 センターの基本方針の検討
- 第 3 回 51. 2. 24 センターの将来構想案決定
- 第 4 回 51. 3. 12 国立武蔵療養所視察  
研究所の第一次計画（11研究部）検討  
病院拡充、整備案（神経・筋病棟120床新設）の検討
- 第 5 回 51. 3. 27 研究所、病院の第一次計画検討，決定
- 第 6 回 51. 4. 16 基礎研究部門，疾患研究部門別に各部門の面積配分，必要人員などの  
細部検討
- 第 7 回 51. 5. 11 研究所の必要機器の検討  
病棟新設（神経・筋病棟）に併せて，検査部，病理部，外来の増設決  
定
- 小委員会 51. 7. 16 昭和52年度予算要求案の定員および機器予算額の検討
- 小委員会 51. 7. 23 全上検討継続
- 第 8 回 51. 8. 11 昭和52年度予算要求（療養所課）の説明および討議  
センターの名称検討（その決定は委員長，副委員長に一任）  
センター設置について，石丸医務局長より厚生省設置法を早急に改正  
する旨の方針表明

## 附 記

厚生省医務局療養所課の昭和52年度予算要求は、下記左欄に示めたものであったが、昭和52年1月右欄に示めず内示があった。

	要 求	内 示
必要機器設備費など	約 1,300,000 <sup>千円</sup>	624,000 <sup>千円</sup> (内宿舎整備費 100,000千円を含む)
人 員		
専 任 職 員	29人 (センター長1, 部長6, 研究員19, 事務3)	15人 (センター長1, 部長6, 研究員 8, 事務0)
流 動 研 究 員	20人	20人
併 任 研 究 員	20人	20人
レ ジ デ ン ト	19人	0人
賃 金 職 員	2人	2人
その他		
専 門 外 来 職 員	7人	5人

## 参 考 資 料

1. 国立脳・神経センターの構想：国立武蔵療養所 昭和43年 5月。
2. 国立精神神経センターの基本構想：国立武蔵療養所 昭和47年12月。
3. 精神・神経・筋・発達障害研究体制について（中間報告）：厚生省 昭和50年 3月。
4. 神経センター（仮称）設置について：厚生省 昭和51年 8月。

#### IV 別 項

(別項2)

### 2-A 神経センター流動研究員運営要領

(S53. 5. 22 国立武蔵療養所)

#### 1. 目 的

神経センターの研究体制の方針即ち

- ア. 本センターではプロジェクト研究を中心に研究を行う。
- イ. 共通の目的をもつ全国の大学、その他の医療機関と密接な連携を保ち、門戸を広く開放して施設の共同利用、人的交流をはかる。
- ウ. 独自の研究施設、組織、研究委託費を総合的に活用し、大型研究プロジェクトを全国的に推進できる中枢としての機能をもつ。

以上の方針のもとに、研究員制度として、流動研究員制度を設け、国内および国外からの研究者を受け入れるものとする。

#### 2. 募集方法

公募とし、公務員以外の者を対象として、募集要綱（昭和53年度は別紙1のとおり）を関連する大学、試験研究機関等に配布し希望者を募集する。

#### 3. 選 考

研究委員会で選考する。神経センター内に、所長の任命する委員で構成された「研究委員会」を設け、その任務の一つとして流動研究員の応募者（別紙2. 流動研究員採用申請書を提出させる）の審査、選考を行い、所長にその結果を報告する。

#### 4. 定数、任命及び任用期間

毎年度その定める各研究課題毎の定数内において所長が任命する。

任用期間は6カ月以内の期間を定め任命する。

但し、研究成果に基き、さらに6カ月以内の延長を認めることができる。

#### 5. 身 分

国家公務員で、非常勤職員とする。

#### 6. 服 務

その任期内について、国家公務員法第3章第7節（服務）各条の適用者となる。

**7. 勤務時間**

週33時間とする。

**8. 災害補償**

国家公務員災害補償法の適用を受ける。

**9. 給 与**

非常勤職員手当と、給与法第22条の定めるところにより支給する。

1) その基準は下記のとおりとし、その格付は「研究委員会」において検討し、所長に上申する。

A級	時給	2,100 円	
	月給	311,000 円	教授クラス
B級	時給	1,800 円	
	月給	259,000 円	助教授クラス
C級	時給	1,600 円	
	月給	207,000 円	講師クラス
D級	時給	1,200 円	
	月給	155,000 円	助手クラス

2) 通勤手当、扶養手当、期末手当、勤勉手当等その他手当は一切支給しない。

3) 食事、厚生施設等は、所内施設の利用を認める。

**10. 適用時期**

この規程は、昭和53年4月1日から適用する。

ただし、給与に関する事項は昭和53年5月1日から適用する。

#### Ⅳ 別 項

(別項2)

### 2-B 研究委員会内規

神経センター流動研究員運営要領に基づき、流動研究員の採否、格付け、及びその評価を行なうため、下記の研究委員会を設ける。

研究委員会は神経センター長、各部部長をもって構成し、センター長が運営の任にあたる。

委員会の決定は多数決による。

流動研究員を段階にわける。決定にあたっては、経歴及び研究業績を審査し、原則として下記の基準にしたがうものとする。

- A) 文部省大学令に基づく大学教授、又はそれに準ずる研究歴を有し、大学卒業後15年以上のもの
- B) 文部省大学令に基づく大学助教授、又は大学卒業後10年以上の研究歴を有するもの
- C) 文部省大学令に基づく大学講師、又は大学卒業後5年以上の研究歴を有するもの
- D) 大学卒業後3年以上の研究歴を有するもの、もしくはこれに準ずるもの

上記の大学とは4年制大学及びこれに準ずるものをさし、医学部医学科及び歯学部歯学科卒の場合は卒業の時点において既に2年の研究歴を有するものと認定する。



(別項3)

### 3-A 神経センター併任研究員運営要領

#### 1. 目 的

神経センターの次の研究体制の方針のもとに併任研究員制度を設け、公務員の研究者を受入れるものとする。

- (1) 本神経センターでは、プロジェクト研究を中心に行う。
- (2) 共通の目的をもった全国の大学、その他の医療機関と密接な連携を保ち、門戸を広く開放して施設の共同利用、人的交流をはかる。
- (3) 独自の研究施設、組織、研究委託費を総合的に活用し、大型プロジェクトを全国的に推進できる中枢としての機能をもつ。

#### 2. 選 考

- (1) 研究委員会で選考を行い、国立武蔵療養所長（以下「所長」という。）にその結果を報告する。
- (2) 研究委員会は、神経センター流動研究員運営要領3の研究委員会を適用する。
- (3) 併任研究員を受け入れようとする部長（以下「当該部長」という。）は、神経センター併任研究員申請書（様式1）を研究委員会に提出する。

#### 3. 定数、承認および承認期間

- (1) 毎年度その定める各部の定数内において、所長が承認する。
- (2) 承認期間は1年以内とする。ただし、再選考することは妨げない。

#### 4. 責任と義務

- (1) 併任研究員の神経センター内の服務規律および特許権等並びに設備、施設の利用については、神経センター職員に準じて行うものとする。
- (2) 併任研究員が神経センターにおける研究業績を発表しようとするときは、当該部長の許可を得るものとする。

#### 附 則

この運営要領は、昭和56年4月1日から適用する。

#### IV 別 項

(別項3)

### 3-B 神経センター研究生研究見習生内規

#### 1. 目 的

神経センターの研究対象疾病に関する原因の解明，治療法の開発，予防法の確立について，研究および技術修得のための研修を希望する者を，この内規の定めるところにより研究生または研究見習生として受入れるものとする。

#### 2. 資 格

研究生は，大学卒業生または国立武蔵療養所長（以下「所長」という。）が，同等以上の学力を有すると認めた者で，所属する機関長等の推薦する者。

研究見習生は，高等学校以上の学校を卒業した者または所長が同等以上の学力を有すると認めた者で，所属する機関長等の推薦する者。

#### 3. 選 考

- (1) 研究委員会で選考を行い，所長にその結果を報告する。
- (2) 研究委員会は，神経センター流動研究員運営要領3の研究委員会を適用する。
- (3) 研究生または研究見習生の承認を受けようとする者は，神経センター研究生研究見習生申請書（様式1）を，指導を受けようとする部長（以下「指導部長」という。）を経て研究委員会に提出する。

#### 4. 定数，承認および承認期間

- (1) 研究生および研究見習生の定数は各部若干名とし，所長が承認する。
- (2) 承認期間は1年以内とする。ただし，再選考することは妨げない。

#### 5. 身 分

推薦する機関長の所属とする。

#### 6. 給 与

研究生および研究見習生には，国から一切の給与を支給しない。

## 7. 責任と義務

- (1) 研究生および研究見習生の服務規律および特許権等については、神経センター職員に準ずるものとする。
- (2) 研究生および研究見習生は、指導部長の指示または許可を得て、研究・研修および研究業績の発表を行うものとする。

## 8. 辞 退

研究生および研究見習生は、研究および研修を辞退したい場合には、辞退届を指導部長を経て所長に提出するものとする。

## 9. 承認の取消

所長は、研究生および研究見習生がこの内規に違背し、または研究生および研究見習生としてふさわしくない言動があった場合においては、研究委員会の議を経て承認を取り消すことができる。

## 10. 弁 済

研究生および研究見習生は、本人の故意または重大な過失により国に損害を与えたときは、その弁済の責を負わなければならない。

## 附 則

この内規は、昭和56年4月1日から施行する。

#### IV 別 項

##### (別項4)

### 4. 神経センター勤務心得

昭和56年4月1日制定

1. 神経センターの勤務者（以下「勤務者」という。）は、研究者としての責務を自覚し、旺盛な研究心をもって対象疾病の研究に努めなければならない。
2. 勤務者はそれぞれの所属部（室）の機能に応じて業務を分担してこれを行う。
3. 勤務者は勤務時間外あるいは出張・休暇の際、自己の研究体制に落度のないよう心掛ける。
4. 勤務者の出勤および退勤は、所定位置の名札の表裏によって明瞭にしなければならない。
5. 勤務者は勤務時間中、自己の所在位置を明瞭にしなければならない。
6. 庁外に対し、個人的意見の発表は良識にしたがって、慎重を期さなければならない。
7. 神経センターの研究において得られた技術が、特許権・実用新案権または、意匠権（以下「特許権等」という。）の対象となるときは、その権利を取得するための手続をとるとともに、国立武蔵療養所長に届出するものとする。
8. 官物と私物の区別は厳重にし、つねに公私の混同を戒めなければならない。

(別項 5)

## 5. 神経疾患研究推進委員会規程

(設置目的)

**第 1 条** 神経センター研究活動推進を図るため、神経疾患研究推進委員会（以下「委員会」という。）を設置する。

2. 医務局長は、神経センターの研究活動に関し必要に応じ委員会の意見を聞くことができる。

(組 織)

**第 2 条** 委員会は、委員16名以内をもって組織し、会長1名を置く。

(委 員)

**第 3 条** 委員は、次の各号に掲げる者のうちから医務局長が委嘱する。

(1) 関係行政機関及び国立武蔵療養所の職員。

(2) 学識経験のある者。

(会 長)

**第 4 条** 会長は、国立武蔵療養所長の職にある者とする。

2. 会長は、会務を総理する。会長に事故あるときは、委員のうちからあらかじめ会長の指名する者がその職務を代理する。

(任 期)

**第 5 条** 委員の任期は2年とし、原則として継続した再任は認めない。

2. 委員に欠員を生じたときあらたに委嘱される委員の任期は、前任者の残任期間とする。

(評価部会)

**第 6 条** 委員会に評価部会を置くことができる。

2. 評価部会は、研究評価を行い、委員会に報告しなければならない。

3. 評価部会の委員は、委員会の委員の中から医務局長が依頼する者若干名とし、部会長を置く。

4. 評価部会に上記委員のほか、医務局長の依頼する専門委員若干名を置くことができる。

(開 催)

**第 7 条** 委員会（評価部会を含む。）は、必要に応じ医務局長が招集する。

(庶 務)

**第 8 条** 委員会の庶務は、国立武蔵療養所事務部において処理する。

(雑 則)

**第 9 条** この規程に定めるもののほか、委員会の運営に関し必要な事項は医務局長が会長と協議の

#### Ⅳ 別 項

うえ定める。

(附 則)

1. この規程は、昭和53年11月7日から施行する。
2. この規程の施行後最初に委嘱する委員のうち医務局長の指定する者の任期は、本文の規定にかかわらず3年とする。

(別項 6)

## 6. 研究部門将来計画

部	室 名	主として行う研究テーマ
疾病研究第1部 (主として筋疾患)	1. 筋ジストロフィー 2. 筋炎および筋無力症 3. 先天性筋疾患	筋ジストロフィーの病因の解明と治療法の研究 筋炎および筋無力症の病因, 病態生理, 治療法の研究 先天性筋疾患の分類, 成因, 代謝, 治療の研究
疾病研究第2部 (主として発生・発達障害疾患)	1. 精神遅滞 2. 運動感覚発達障害 3. 奇形症候群	精神遅滞の機序の生化学, 形態学, 症候学的研究と対策 運動感覚発達障害の生化学, 形態学, 症候学的研究と対策 脳奇形および随伴症状の発現機序の研究と予防対策
疾病研究第3部 (主として精神疾患)	1. 精神分裂病 2. 躁うつ病 3. 非定型精神病	精神分裂病の成因の生化学的および薬理学的研究 躁うつ病の成因の生化学的および薬理学的研究 非定型精神病の病態と成因に関する生理学および生化学的研究
疾病研究第4部 (主として変性性神経疾患)	1. 脊髄小脳変性症 2. 運動ニューロンおよび末梢神経疾患 3. 錐体外路疾患	脊髄小脳変性症の成因, 病態の解明と治療法の研究 運動ニューロン・末梢神経疾患の成因, 病態の解明と治療法の研究 パーキンソン病などの錐体外路疾患の原因, 病態の解明と治療法の研究
疾病研究第5部 (主として先天代謝異常症)	1. 遺伝生化学 2. 分子病 3. 治療開発	先天代謝異常症の遺伝生化学に関する研究 酵素蛋白異常などを伴ういわゆる分子病の本態解明に関する研究 先天代謝異常症の治療の開発に関する研究
疾病研究第6部 (主として脳器質疾患)	1. 第1研究室 2. 第2研究室 3. 第3研究室	多発性硬化症などの脱髄性疾患, 中毒性神経疾患, 脳炎などの中枢神経感染症, 脳血管障害, 脳腫瘍, 脳外傷, 初老期および老年期などの多くの脳器質

Ⅳ 別 項

部	室 名	主として行う研究テーマ
		疾患につき適時これらの疾患の本態および治療法につき研究する
疾病研究第7部 (主として染色体異常性疾患)	1. 常染色体異常症 2. 染色体切断症候群 3. 染色体構造	ダウン症候群などの常染色体異常症の成因, 予防, 治療に関する研究 染色体の不安定性を伴う疾患の成因, 予防, 治療に関する研究 染色体の分析技術の開発と構造の個体差などに関する研究
疾病研究第8部 (主として発作性疾患)	1. 本態性てんかん 2. 症候性てんかん 3. 発作性脳幹障害	原因不明(本態性)てんかんの成因に関する生理学および生化学的研究 種々の脳障害に基づくてんかん, 特に難治性てんかんの本態, 治療に関する研究 ナルコレプシーなど脳幹性の意識・睡眠障害の本態, 治療に関する研究
診断研究部	1. 微量定量 2. 新生児スクリーニング 3. 発達異常診断開発	生体異常成分の微量測定法の開発に関する研究 代謝異常等の新生児期早期診断に関する研究 精神発達障害, 自閉症などの早期診断に関する研究
疾患モデル動物用開発研究部	1. モデル動物診断 2. モデル動物遺伝解析 3. モデル動物生産	神経・筋疾患モデル動物の開発に関する研究 神経・筋疾患モデル動物の遺伝的因子の分析 神経・筋疾患モデル動物の生産と維持
疫学研究部	1. 疾患統計調査 2. 遺伝疫学 3. 実験疫学	神経・筋疾患の発生率, 有病率, 死亡率等に関する調査 神経・筋疾患の遺伝, 遺伝子頻度, 外因等の分析 疫学的に推定される諸因子と疾病の関連に関する実験的研究



部	室 名	主として行う研究テーマ
微細構造研究部	1. 超微構造 2. 微細組織化学 3. 生 体 膜	神経・筋組織における正常および病的構造の電子顕微鏡による研究 細胞・組織内の元素分布の変動の分析電顕による解析と構造・機能の関連に関する研究 生体膜の構造および抗原・レセプター分布の免疫学的手法による解析
機 能 研 究 部	1. 筋生理学 2. 神経生理学 3. 病態生理学	筋収縮およびそれに関連する機能の生理学的研究 神経の興奮・伝導およびそれに関連する機能の生理学的研究 神経系・筋疾患における機能変化の生理学的研究
代 謝 研 究 部	1. 神経化学 2. 発達生化学 3. 細胞化学	神経系の化学的構成および代謝機構の研究 神経系の発達に伴う生体物質の代謝機構の変動に関する研究 ニューロン・グリアなどの神経系の細胞における生化学的調節機構の研究
免 疫 研 究 部	1. 免疫発現機構 2. 免疫化学 3. 免疫異常	免疫発現機構の細胞学および免疫化学的研究 免疫関連因子の化学的構造と機能に関する研究 神経・筋疾患における免疫異常の解析と制御機構に関する研究
分析化学研究部	1. 生体物質分析 2. 物質構造解析 3. 生物有機化学	未知の生体物質の分離および化学構造の研究 生体高分子物質の構造のX線回折、核磁気共鳴、電子スピン共鳴などによる研究 生体物質とその近縁物質の化学合成と、これを用いて生体物質の化学反応機構の研究
薬物作用研究部	1. 細胞薬理 2. 発生薬理	細胞内における薬物の反応機構に関する研究 発生、分化の過程における薬物作用の変動の研究

Ⅳ 別 項

部	室 名	主として行う研究テーマ
	3. 薬物代謝	生体内における薬物代謝の機構に関する研究
発 生 生 物 学 研 究 部	1. 細胞分化 2. 分子発生 3. 発生生理	発生過程における細胞分化の機構の生理学および生化学的研究 発生過程における核酸・蛋白質などの機能の分子レベル的研究 発生・発達に伴う生体機能の制御機構に関する研究
生体工学研究部	1. 生体情報 2. 機器開発	生体情報の受容，制御および動作発現に関する電子工学的研究 神経・筋疾患に対する医用機器の開発と応用

---

国立武蔵療養所神経センター年報  
第3号〔昭和55年度〕

発行 昭和56年3月31日  
発行者 里吉栄二郎  
編集者 安藤一也  
印刷 株式会社文栄社

---

国立武蔵療養所神経センター  
〒187 東京都小平市小川東町2620  
電話 0423 (41) 2711

---

国立武蔵療養所神経センター年報

第 3 号

昭和 55 年度

National Center for Nervous,  
Mental and Muscular Disorders

— 1980 —