

国立武蔵療養所神経センター年報

第 4 号

昭和56年度

National Center for Nervous,
Mental and Muscular Disorders

—1981—

国立武蔵療養所神経センター年報

第 4 号

昭和56年度

は し が き

神経センターは発足以来満4年を経過し、内容も次第に整備されつゝあるが、昭和56年度は国連で決定した国際障害者年に当たっており、一方日本で初めて第12回の世界神経学会が開催された記念すべき年でもあった。このような状況の下で神経センターは一部門の増設と神経疾患研究委託費の大幅な増額により、研究課題も12課題から16課題に増加することが出来た。待望の特殊診療棟も5月より開かれ、広くゆったりとした廊下や診察室で外来診療を行えるようになったものの諸般の事情によって、診療日数の増加がなかなかできず、年度末に週3日の外来が行われるようになった。

国家財政の厳しい折にも拘らず神経センターは、11部25室の機構となり、国立神経センター(仮称)設立準備委員会の整備計画のうち第2次計画が終了した段階に至った。一方病院部門の方では特殊診療棟の完成に引き続いてリハビリテーション施設の整備が始まっているが、初年度以来懸案となっている7病3階の開棟は行われず、第一次計画の完了を得ていない。従って病院部門の整備計画は一段と遅れ、第二次計画に入れないのが実状であり、昨年来懸案になっている関連した診療科の増設も得られていない。診療内容の充実は今後の大きな課題として残されており、国立神経センター(仮称)移行についての宿題となりつゝあるようである。

神経センターも11部門に増部され、各部門が整備してくるにつれて各部門のスペースが手狭となり、特に動物実験室の拡大整備は研究遂行上焦眉の急を要する事態となってきた。国立神経センター(仮称)への移行と新しい研究棟の整備が1日も早く実現するように祈っている次第である。

昭和57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. 1981年のあゆみ	1
2. 組 織	1
3. 研究活動	2
4. 神経疾患研究委託費	3
5. 診療業務	4
6. 神経センターの将来と国立神経センター(仮称)への移行	4
II 研究概要	17
1. センター長	17
2. 疾病研究第1部	25
3. 疾病研究第2部	55
4. 疾病研究第3部	105
5. 疾病研究第4部	136
6. 診断研究部	180
7. 微細構造研究部	201
8. 機能研究部	211
9. 代謝研究部	220
10. 免疫研究部	238
11. 神経筋病棟報告要旨	250
III 中央施設	259
IV 診療概要	267
V 別 項	277
1. 国立神経センター(仮称)設立準備委員会中間報告	277
2. 神経センター流動研究員運営要領, 研究委員会内規	288
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	291
4. 神経センター勤務心得	294
5. 神経疾患研究推進委員会規程	295
6. 研究部門将来計画	297

I 神経センターの概要

I. 神経センターの概要

1. 1981年のあゆみ

神経センターは昭和53年1月の発足以来満4年を経過した。過去3年間、毎年研究部門の増設、臨床部門の整備、委託研究費の増額が行われ、着々と整備が進められているが、昭和56年、1981年は国連で決議された国際障害者年にあたっており、神経難病の発生予防および治療の開発を目的としている神経センターは一段と整備が進められた。すなわち神経センターの研究部門は1部2室の増設が行われ、機構としては11部門25室の研究室を整えることになった。神経疾患研究委託費は9,000万円の増額を得て総計4億円の研究委託が行えるように発展し、総計16の研究課題について研究が進められている。

診療業務については特殊診療棟の使用が5月より開始され、外来に十分な設備がそなわったため外来患者は次第に増加を示しているが、診療日数週2日の制限が定められていたために十分な発展をみるに至っていない。しかし、年度末になり週3日の外来日が了承されたので今後更に診療日数の増加を期待しているところである。またリハビリテーション棟の建設が目下始まっており、今後リハビリ棟の整備後には診療内容の著しい向上が期待される。尚神経・筋病棟3階病室の開棟は年度内に期待されたが、昭和57年度に繰り越しとなった。昭和52年の建物完成後4年を経ているので一刻も早い開設が切望される。診療に関しては診療科の増設もみないために診療内容の向上が得られていない。整形外科、脳外科、眼科、耳鼻科、皮膚科、泌尿器科など必要な診療科の増設は今後神経センターの診療内容の充実のために欠くべからざるもので、早期の解決が期待される。

神経センターの整備は年々進められ、昭和56年度には研究部門は11部門となり、国立神経センター（仮称）設立準備委員会の計画書に示された第二次計画の大綱は終了しつつある段階となった。これに引き換え診療部門、殊に病棟の転換事業は殆んど進展をみせておらず、第一次計画が完了されていない。この点は誠に遺憾で、国立神経センター（仮称）への移行に大きな障壁となっているが、今後国立神経センター（仮称）移行に向けての整備計画のうち最も大きな問題として残されている。神経センターにおいても部門増設に伴い各研究部の占有面積の縮小が大きな問題で、動物舎の増設と共に研究所の増設拡大が今後の大きな問題となりつつある。

2. 組織

昭和53年度に8部16室で発足した神経センターは昭和56年度は11部25室に発展し、(表1,2)の如き構成となっている。現況(昭和57年3月30日現在)ではセンター長以下研究部長8名、室長13名、研究員は定員2名であるが、室長定員を研究員に振り替え流用している部が多く、研究員9名、併任研

究員15名, 流動研究員18名, 賃金研究員及び事務職員計28名, 企画調査係長1名を加え現在計93名の職員が勤務している。その他動物舎の運営などは委託職員によって行われている。免疫部長はセンター長が厚生省特定疾患免疫性神経疾患調査研究班の班長を兼ねている関係でセンター長兼務となっているが, 他の2部門については目下選考中で, 近日中に決定の予定である。尚微細構造部の岩崎祐三部長は, 昭和56年9月1日より東北大学・医学部・脳研・脳微細構造部門の教授に選考されたため, 年度中は岩崎教授に運営を兼務で御願いし, 後任を選考中である。

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本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。各部門の概略について簡単にふれると, 各部門とも4年目に入り, 極めて順調な研究活動を続けているのが現況といえよう。疾病研究第一部は杉田部長が昭和57年4月より専任として研究活動に入るが, 以前より併任部長として筋ジストロフィー症の発症, 治療を中心に研究を進めており, プロテアーゼ・インヒビターによる治療法など筋疾患研究の先端を行く研究が行われているために諸外国から高い評価を受けており, 本年秋, マルセイユで開かれる第5回国際神経・筋学会議には杉田部長, 高木, 埜中両室長がそれぞれシンポジストとして招待され, 石浦研究員も生化学会のシンポジストとして豪州へ招待されるなど最も活発な活動をみせている。

疾病研究第二部は有馬部長のもとで発生, 発達障害の研究に取り組んでおり, 最近母体のアルコール摂取によって生ずる胎児の知能発達異常, 胎児性アルコール症候群の優れた研究が各方面から注目をあびつゝある。その他神経皮膚症候群, 実験的リピドーシスの作成と先天代謝異常の治療法の開発など活発な研究成果をあげつゝある。疾病研究第三部は島菌部長の下で精神分裂病, そううつ病の生化学的研究を行い, 睡眠の生理, 生化学の研究も行われているが, 昭和57年4月1日より国立武蔵療養所長に就任のため, 成瀬部長の併任となる予定である。疾病研究第四部は安藤部長の下でパーキンソン病, 脊髄小脳変性症, 筋萎縮性側索硬化症などの病態, 治療を動物モデルや患者を中心に研究を進めている。

基礎部門では微細構造部長の東北大栄転に伴い, 電顕管理部門の切り離しなど多少の改革を行いつつあるが, ウェルニッケ脳症や筋ジストロフィーの表面膜構造の異常など優れた研究を海外の専門誌に発表している。機能研究部では小沢部長の筋の生長因子の研究が注目をあびており, 発見したトランスフェリンの研究が世界中より注目をあびつゝある。代謝研究部では脳の発達と蛋白, 脂質の変動, 抗てんかん剤の研究が続行されている。

診断研究部では従来より新生児スクリーニング法の開発を中心に研究が進められ, 最近クレチン病の新しいスクリーニングを発見し, 本年国際シンポジウムがもたれる予定である。免疫研究部では重症筋無力症患者の血清抗アセチルコリン受容体抗体の測定を行っており, 東北, 四国, 九州など日

本中から年間1,000検体の測定サービスを行っているが、新しい測定法の開発、神経生長因子の研究の他、重症筋無力症患者の胸腺から単クローン性の抗アセチルコリン受容体抗体の産生細胞分離を行い、雑誌サイエンスに掲載されてその成果が注目されている。

目下最大の悩みは研究室のスペースの問題で、昨年も報告したが、各部門は部長、室長室を含め、210～170 m²の占有面積しかないために国立大学1講座の研究室面積350 m²の半分にすぎず、部長選考の際にも大きな壁となっているのが現状である。

動物舎の問題は昨年も報告したが、研究の進展に伴い満員の限度を越え、冷暖房の機能低下、感染症の発生をみたため、動物の収容を一時制限しているが、臨時に簡便な動物室の増設、温度調節機器の大修理を行っている。

研究所の増設と共に、動物舎の増築、整備が最も切実な問題となっている。

研究費、研究設備費については可成り十分な配慮があるが、組織上人員構成の不備などを調整して研究活動を行っている。一方昨年度末ボジトロンの購入を行い、国立療養所中野病院のサイクロトロンを併用して新しい研究機器の応用と我が国の最先端を行く設備として開発しつつあるのが現況である。

また本センターは他の療養所、大学などとの協同研究や他の大学、研究所から依頼されての長期、短期の研修を行っており、協同利用の成果をあげている。一方流動研究員として毎年海外からの学者の参加をみているが、カンサス大学神経病理、渡辺 到教授が2カ月、ニューヨーク、アルバート・アインシュタイン大学神経病理の鈴木衣子教授が昭和57年1月より6カ月の予定で協同研究を進めている。

その他国外、国内より多くの研究者が訪れ、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)。3月末の本年度の研究内容発表については(表4)の如き内容について討議が行われた。

4. 神経疾患研究委託費

昭和56年度の神経疾患研究委託費については国際障害者年にあたっているために9,000万円の増額をみて総計4億円となり、委託研究の課題も16に増加し、推進委員会で承認を得たものは(表5)の如くである。尚昭和54年より発足した4つの研究班については満3年を経過したので2月に評価部会を開いて班長よりのヒヤリングを行い、評価検討し、その結果は推進委員会で検討され、今後の運営の資料となっている。推進委員会の委員も2年の期間をへたために新たな委員が加わり、評価委員にも変更をみて(表6、7)の如くとなっている。

尚昭和57年度の神経疾患研究委託費の課題決定は3月30日に行われ、(表8)の如くに決定承認された。

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で最も遅れているものは診療業務である。昭和56年3月末に待望の特殊診療棟が完成し、5月より新しい外来棟で診療を開始した。広い外来通路、広広とした診療室等やっと外来らしい内容を備えた外来での診療は残念乍ら診療日数の増加が認められず、年度末の3月第4週に初めて診察を週3日行ってよいとの許可が出された。患者の診療には最低週5日の外来を行わなければ安心して患者の経過観察、急変への対応が出来ないのは常識であるが、診療所の如き週3日の外来態勢に移れたのが4年目の成果である。第4年目の本年度はほぼ週2日の外来診療にも拘らず外来患者の増加は目をみはるものがあり、神経内科では新患、再来とも約40%の増加をみており、昨年計2,099人に対し、3,000名に近い新患、再来患者の診療を行った。小児神経外来も同様で、昨年度計1,733名の新患、再来を取り扱ったのに、本年度は2月末に2,258名に達し、約50%の増加を示している。

診療科としては未だ関連診療各科の開設がみられておらず、脳外科、整形外科、神経耳科、神経眼科など一日も早く関連診療各科の整備が望まれる。

入院患者については昨年同様、神経内科40床（7-2病棟）、小児神経40床（7-1病棟）の運用を行っているが、看護定員の完全配備は完了しておらず、成人病棟では担送患者、歩行不能の重症例が6~7割を占めるため、成人、小児共に患者数の制限を行わざるを得ないのが実状である。但し、成人、小児共入院の回転は可成り順調で、成人（7-2）では入院75名退院66名、小児でも入院はほぼ同数で回転は極めて良くなっている。

入院患者は神経センターの研究活動とも可成り関連をもっており、過去1年間、筋ジストロフィー症および関連疾患の数は減少し年間12例、これに対し運動ニューロン疾患、脊髄小脳変性症、パーキンソン病が増加している。小児神経においてもてんかん、種々の変性疾患、代謝異常などが増加しており疾患研究部の活動とも関連して変動がみられている。昭和54年以来開設を予定しながら開棟が3年間遅れてきた7病3階の神経難病病棟は本年度も開棟に至らず、昭和57年度に持ち越しとなったが、可及的に開棟出来る様期待しているのが現状である。

6. 神経センターの将来と国立神経センター（仮称）への移行

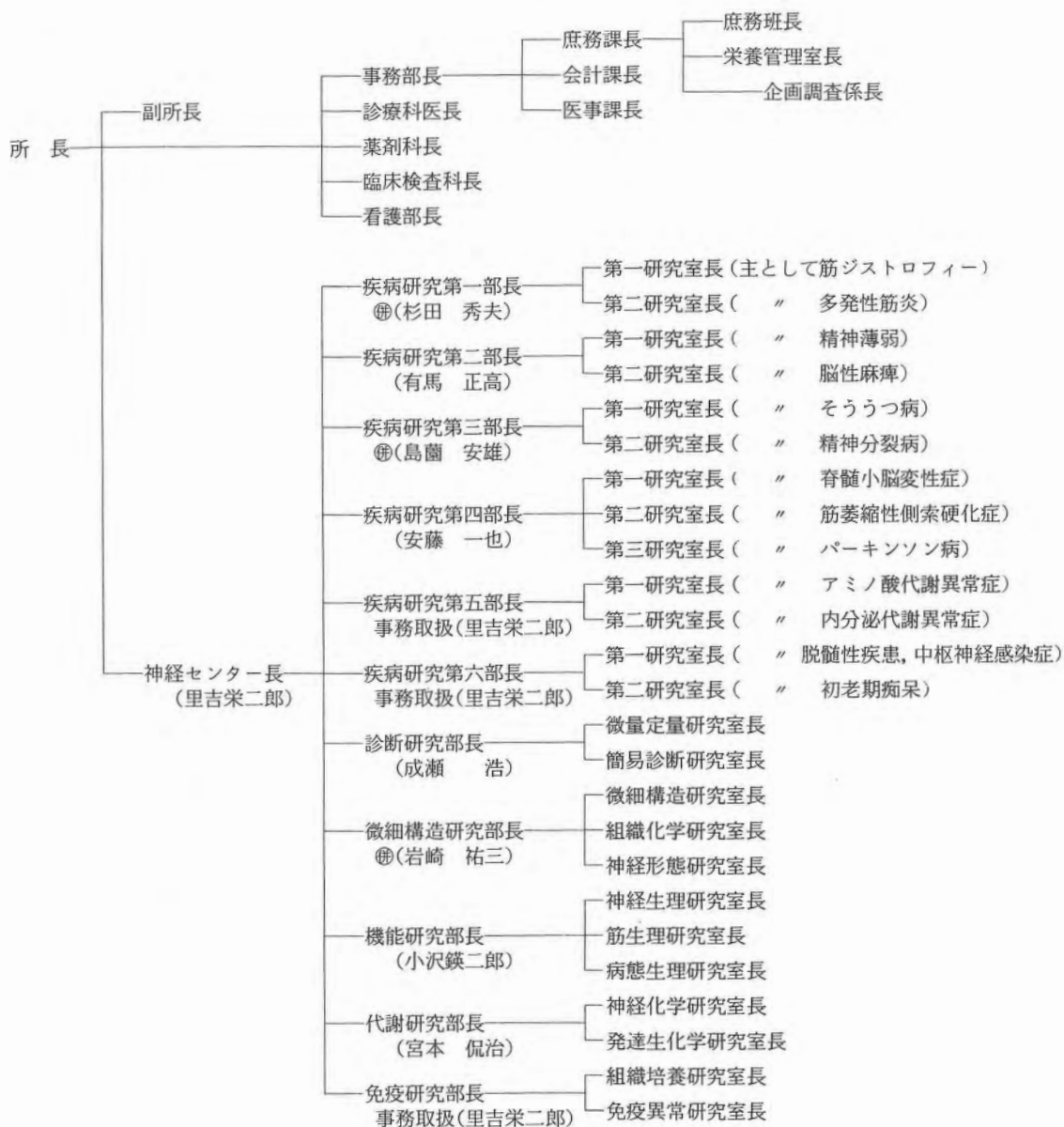
神経センターの研究部門については既に11部門、25室の設置が完了し、設立準備委員会で計画された第二次整備計画をほぼ終了した段階になっており、これに引き換え、病院部門の整備は大幅に遅れ、準備委員会の整備計画のうち第一次計画の整備が完了していない。病床も第一次計画の120床の開設が80床に止まり、診療科の増設、神経内科、小児神経科の毎日診療の実施には未だ可成りの年月を必要とする状況にある。整備計画（表9）による診療態勢の整備はそれにも拘らず年々進んでおり、特殊外来棟の整備に引き続いて目下リハビリテーションの設備が整備されつつある。一方研究所につい

でも新しい研究棟の建設と動物舎の増築は研究遂行上可及的に整備を要するところで、病棟、外来の将来計画ともからんで計画の最終的立案、殊に国立神経センター（仮称）への移行計画を含んだ将来計画の再検討が必要なものと思われる。一方行政改革問題や政府財政の緊迫も伝えられる現在、問題は一挙に解決は出来ないかもしれないが、ここ一兩年の間に国立神経センター（仮称）へ移行し得るよう整備計画が推進されることを期待するものである。

センター長

里 吉 栄二郎

(表 1) 国立武蔵療養所神経センター組織



定 員								併 任 研 究 員		流 動 研 究 員	賃 金	合 計
研 究 職	行 (-)		計	部 長	研 究 員	部 長	研 究 員					
センター長	部 長	室 長		研 究 員	研 究 補 助 員			係 長	係 員			
1	9	25	2	—	1	—	38	2	26	28	2	96

(56年度の計)

(表2) 神経センター組織 (昭和56年度) (56年4月1日～57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 楚中征哉	石浦章一	遠藤 實 石原 傳幸 山口 明	水澤英洋 (56. 4/30退) 中瀬浩史 (56. 6/1採) 宮沢 寛 (56. 7/1採)	春原経彦 助川卓行 米本恭三 村上博彦 小林繁一 斉藤陽子 小木曾正勝 豊福照子	◎安部和子 ◎土屋輝久江 ◎小川敬子 (56. 4/1採) ◎岡田理美 (56. 4/1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 (56. 9/20退)	渡辺和行 (57. 3/31退) 鈴木伸幸 (57. 3/31退) 桜庭 均 (56. 10/1採)	河野義恭 東條 恵 伊藤秀晴 中安清夫	*須貝千恵子 ◎野口悦子 ◎中沢一治
疾病研究第三部	島蘭安雄 (併任)	融道男 渡部修三	波谷治男	金野 滋	野田恭平 (56. 4/1採) 三ツ沙洋 (56. 4/1採)	西川 徹 市川宏伸	◎侯賀宣子 ◎高嶋瑞夫
疾病研究第四部	安藤一也	向山昌邦 真野行生 (56. 8/31退) 足立皓岑 (56. 9/1採)	吉田瑞子	間野忠明 飯田光男 村本 治	豊島英徳 (57. 3/31退) 寺本 純 (56. 9/30退) 木ノ下秀子 真野行生 (56. 10/1採～57. 3/31退)	横井風児	*佐藤高志 ◎松井京子 (57. 3/30退)
疾病研究第五部	里吉栄二郎 (事務取扱)						
疾病研究第六部	里吉栄二郎 (56. 4/3事務取扱)						
微細構造研究部	岩崎祐三 (56. 9/1併任)	加茂 功	多田愛子 相川久志	林 皓三郎 佐々木公男 伊藤直樹	金子行子 (56. 9/30退) 古瀬 勉 (57. 3/31退) 渡辺 到 (56. 6/1採～7/21退) 梶 昭 (56. 10/31採～11/12退) 鈴木衣子 (57. 1/5採)	松島 宏	*佐藤愛子 ◎石井弘子 ◎神岡里子
機能研究部	小沢鏡二郎	木村一郎 斎藤公司	萩原康子	若林健之	伊井一夫 長谷川孝幸 (57. 3/25退)		*毛涯千夏 ◎松村滋子 (56. 10/13採～57. 3/30退) ◎後藤いずみ (57. 3/2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 (56. 10/31退) 四宮由美子 (56. 9/30退) 西村成子		◎中嶋サカエ ◎佐藤七枝 ◎村上一行 (56. 11/2採)
診断研究部	成瀬 浩	林 時司	石井澄和 (56. 12/16検査科 へ配転)	栗田 広	等々力英美 (57. 3/31退) 鈴木恵美子 (56. 10/31退) 渡辺倫子 (57. 1/1採)	土屋博紀 松浦由起子 本多芳子	◎百瀬 妙 (57. 3/30退) *佐山 敦子 (56. 12/28退) ◎南 恭子 (56. 6/16採) ◎鈴木恵美子 (56. 11/2採～12/31退)
免疫研究部	里吉栄二郎 (事務取扱)		古川昭栄 (56. 4/1採)	林 恭三	橋 滋国 岡田耕造 (56. 10/1採)		◎古川美子 ◎赤沢左衛子
事務室	企画調査係長： 関 敏夫						光村征子
R I 室							*保川淳子
図書室							大槻美知子
センター長室							大関桂子

(表 3) 昭和 56 年度 神経センターセミナー

月 日	演 者 名 (所 属)	演 題	担 当
56 年 5. 13	Jane H. Park Professor, Department of Physiology, School of Medicine, Vanderbilt University Nashville, Tennessee, U.S.A.	Penicillamine therapy of avian muscular dystrophy	疾 病 研 究 第 一 部
5. 28	Óded Abramsky Associate Professor of Neurology, Director, Lab. of Neuroimmunology, Hadassah Hebrew University Hospital Jerusalem, Israel	The immunosuppressive effect of alpha-fetoprotein on autoimmune neurological diseases	センター長
6. 2	平野 朝雄 Head, Division of Neuropathology, Montefiore Hospital and Medical Center Professor, Department of Pathology and Neuroscience, Albert Einstein College of Medicine New York, U.S.A.	Recent topics in neuropathology	センター長
9. 8	Richard F. Mayer Professor, Department of Neurology, University of Maryland School of Medicine U.S.A.	Studies of single motor units in man	センター長
9. 9	Donald L. Schotland Professor, Department of Neurology, University of Pennsylvania School of Medicine U.S.A.	Plasma membrane in human muscular dystrophy	センター長
9. 28	Roger A. Brumback V.A. Medical Center and University of North Dakota U.S.A.	学習障害児とその治療について	小児神経科
10. 1	鈴木 衣子 Professor, Department of Pathology, Albert Einstein College of Medicine New York, U.S.A.	Kinky hair disease and brindled mottled mouse: Their similarities and difference	微 細 構 造 研 究 部
10. 13	Erich Kuhn Professor, Medizinische Poliklinik, Universität Heidelberg West Germany	Myotonic Dystrophy	センター長
10. 16	永井 裕 東京医科歯科大学難治疾患研究所異常代謝学部 門教授	コラーゲン研究の現状とその 病態解析へのアプローチ	疾 病 研 究 第 二 部

(表4) 昭和56年度 神経センター研究発表会
昭和57年3月25日(木) 本館第二会議室

- | | | | |
|----------------|--|-------|---|
| 1) 9:40~10:25 | 微細構造研究部 | | |
| | ・小脳老人斑の電顕的観察 | 相川久志 | |
| | ・培養筋細胞における $[^3\text{H}]$ -Bestatinの取り込みについて | 古瀬勉 | |
| | ・lympho-myeloid系に及ぼす胸腺由来の筋培養上清の影響について | 加茂功 | |
| | ・培養グリア細胞について | 多田愛子 | |
| 2) 10:25~11:10 | 代謝研究部 | | |
| | ・脳発達とミエリン脂質——ミエリンのプラズマローゲンの特徴—— | 今沢正興 | 他 |
| | ・脳における抗てんかん薬の特異的結合部位 | 西村成子 | 他 |
| | ・脳発達過程におけるポリペプチド合成系の翻訳段階調節の可能性 | 村上一行 | 他 |
| | ・微細脳損傷(MBD)類似の病状を示すラットにおける脳内ソマトスタチン高値について | 加藤進昌 | 他 |
| 3) 11:10~11:55 | 機能研究部 | | |
| | ・血清の筋成長促進活性とトランスフェリン | 木村一郎 | |
| | ・ニワトリ胚各種培養細胞の増殖におよぼす鉄イオンの効果 | 斎藤公司 | |
| | ・トランスフェリンレセプター | 長谷川孝幸 | |
| 4) 13:00~13:45 | 診断研究部 | | |
| | ・有機酸代謝異常症の分析法の確立 | 等々力英美 | 他 |
| | ・安定同位体を用いた生体内アミノ酸代謝変化の研究 | 鈴木恵美子 | 他 |
| | ・負イオン化学イオン化質量分析法による生体内微量成分の分析 | 林時司 | 他 |
| | ・酵素免疫測定法によるクレチン症スクリーニングの確立 | 石井澄和 | 他 |
| | ・新生児スクリーニングと精度管理 | 成瀬浩 | 他 |
| 5) 13:45~14:30 | 疾病研究第一部 | | |
| | ・不動化による実験的筋萎縮の病態 | 宮沢寛 | |
| | ・plasmocidによる筋線維崩壊過程について | 中瀬浩史 | |
| | ・培養筋細胞におけるタンパク代謝とその制御について | 石浦章一 | |
| | ・骨格筋と再生 | 埜中征哉 | |

- ・筋ジストロフィーの病態と治療 高木 昭 夫
- 6) 14:30~15:15 疾病研究第二部
 - ・中性スフィンゴミエリナーゼの Synaptic plasma membrane におけるMg²⁺の酵素反応速度論的解析 野口 悦子 他
 - ・脱コレステロール剤 AY9944 のラット脳および肝ライソゾームに与える影響(2) 渡辺 和行 他
 - ・膜型コラーゲンの精製と抗体作製 許斐 博史 他
 - ・母体のエタノール, カフェインとその子供への影響に関する実験的研究 田中 晴美 他
- 7) 15:30~16:15 疾病研究第三部
 - ・ラットの睡眠時における神経伝達物質の変動 三ツ汐 洋 他
 - ・精神分裂病死後脳前頭前野の神経伝達機構 野田 恭平 他
 - ・多動児症候群モデルラットの受容体学的及び行動薬理学的研究 渡部 修三 他
- 8) 16:15~17:00 疾病研究第四部
 - ・Duchenne 型筋ジストロフィー症の赤血球 吉田 瑞子
 - ・末梢神経の Waller 変性とその再生過程 向山 昌邦
 - ・実験的末梢神経障害の電気生理学的検討 豊島 英徳
 - ・TRH-T 投与のマウス脳組織遊離アミノ酸への影響 足立 皓岑
 - ・TRH-T 投与による Rolling mouse Nagoya の脳内カテコールアミン代謝の変動 木ノ下 秀子
 - ・Rolling mouse Nagoya の運動失調に対する各種薬剤投与の影響 松井 京子
- 9) 17:00~17:20 免疫研究部
 - ・重症筋無力症患者血清中のアセチルコリン受容体抗体価と臨床像との相関 里吉 栄二郎 他
 - ・酵素標識法による抗アセチルコリン受容体抗体の測定 古川 昭栄 他
 - ・酵素免疫法によるマウス NGF の超高感度測定法および NGF の組織分布 古川 美子 他
- 10) 17:20~17:35 神経内科
 - ・Mitochondrial myopathy, limb-girdle type PMD と staircase phenomenon 春原 経彦 他
 - ・脊髄小脳変性症のポジトロン CT 像 横井 風児 他
- 11) 17:35~17:50 小児神経科
 - ・異染性白質変性症の顆粒球輸注治療について 東條 恵 他
 - ・小児神経科領域におけるポジトロン CT の応用 桜川 宣男 他
 - ・¹⁴C_{26:0} と ¹⁴C_{26:0} のラット体内動態と代謝 松井 晨 他

(表5) 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	所属及び役職名	昭和56年度		備考
			金額	人員	
1 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	20,000 ^{千円}	12	継続
2 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	20,000	12	〃
3 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	15,000	17	〃
4 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	22,000	9	〃
5 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	15,000	13	〃
6 末梢神経の変性と再生過程に関する研究	中西孝雄	筑波大学医学部神経内科学教授	15,000	14	〃
7 筋の発生と分化に関する基礎的研究	江橋節郎	東京大学医学部薬理学教授	48,000	31	新規
8 筋ジストロフィー症の発症機序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 所長	46,000	42	〃
9 筋ジストロフィー症の疫学、臨床及び治療に関する研究	祖父江逸郎	名古屋大学医学部病院長 内科学教授	46,000	46	〃
10 筋ジストロフィー症の療護に関する総合的研究	井上満	国立療養所東埼玉病院長	48,000	30	〃
11 出生前要因による脳障害の成因並びに治療に関する臨床的基礎的研究	福山幸夫	東京女子医科大学小児科学教授	38,000	29	〃
12 脳障害を伴う先天性代謝異常の病態に関する研究	宮尾益英	徳島大学医学部小児科教授	12,000	10	〃
13 精神分裂病の生物学的成因及び病態に関する研究	島蘭安雄	東京医科歯科大学医学部神経精神科学教授	20,000	11	〃
14 そううつ病の生物学的成因、特に代謝障害に関する研究	鳩谷龍	三重大学医学部精神神経科学教授	15,000	9	〃
15 脊椎異常に伴う神経障害の発生及び予防に関する研究	井上駿一	千葉大学医学部整形外科学教授	10,000	8	〃
16 中枢神経障害に対するサイクロトロン核医学の応用に関する研究	井植六郎	国立療養所中野病院副院長	10,000	7	〃
合計			400,000	300	

(表6) 神経疾患研究推進委員会委員名簿

委 員 名	所 属 及 び 役 職 名	任 期
荒 木 淑 郎	宮崎医科大学内科学教授	S56.11.1～S58.10.31
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
生 田 房 弘	新潟大学脳研究所神経病理学教授	〃
勝 沼 信 彦	徳島大学医学部長	〃
楠 智 一	京都府立医科大学小児科学教授	S56.11.1～S58.10.31
黒 岩 義五郎	九州大学医学部脳神経病研究施設長	S55.11.1～S57.10.31
豊 倉 康 夫	東京大学医学部脳研究施設神経内科教授	〃
西 谷 裕	国立療養所宇多野病院副院長	S56.11.1～S58.10.31
野 村 達 次	実験動物中央研究所長	〃
鳩 谷 龍	三重大学医学部精神神経科学教授	〃
馬 場 一 雄	日本大学医学部小児科学教授	S55.11.1～S57.10.31
大 池 眞 澄	厚生省大臣官房科学技術審議官	官 職 指 定
三 浦 大 助	〃 公衆衛生局長	〃
幸 田 正 孝	〃 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) 評価部会委員名簿

委員名	所属及び役職名	備考
秋元 波留夫	東京都立松沢病院長	S 55. 11. 1～S 58. 10. 31 (3年)
板原 克哉	国立療養所宮城病院長	〃
勝沼 信彦	徳島大学医学部長	S 55. 11. 1～S 57. 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	〃
多田 啓也	東北大学医学部小児科教授	S 55. 11. 1～S 58. 10. 31 (3年)
椿 忠雄	東京都立神経病院長	〃
豊倉 康夫	東京大学医学部脳研究施設神経内科教授	S 55. 11. 1～S 57. 10. 31 (2年)
大池 眞澄	厚生省大臣官房科学技術審議官	官 職 指 定
猪瀬 正	国立武蔵療養所長	〃
里吉 栄二郎	〃 神経センター長	〃

(表 8) 昭和 57 年度 神経疾患研究委託費 研究課題一覧表 医務局国立療養所課

研究課題名	班 長 (委 託 先)	金 額	備考
1 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	15,000 ^{千円}	継続
2 末梢神経の変性と再生過程に関する研究	筑波大学医学部神経内科教授 中西 孝 雄	15,000	”
3 筋の発生と分化に関する基礎的研究	東京大学医学部薬理学教授 江 橋 節 郎	48,000	”
4 筋ジストロフィー症の発症機序に関する臨床的研究	虎の門病院冲中記念成人病研究所長 三 好 和 夫	46,000	”
5 筋ジストロフィー症の疫学、臨床及び治療に関する研究	名古屋大学医学部病院長 内科学教授 祖父江 逸 郎	46,000	”
6 筋ジストロフィー症の療護に関する総合的研究	国立療養所東埼玉病院長 井 上 満	48,000	”
7 出生前要因による脳障害の成因並びに治療に関する臨床的基礎的研究	東京女子医科大学小児科学教授 福 山 幸 夫	38,000	”
8 脳障害を伴う先天性代謝異常の病態に関する研究	徳島大学医学部小児科教授 宮 尾 益 英	12,000	”
9 精神分裂病の生物学的成因及び病態に関する研究	久留米大学医学部神経精神科教授 稲 永 和 豊	20,000	”
10 そううつ病の生物学的成因、特に代謝障害に関する研究	三重大学医学部精神神経科学教授 鳩 谷 龍	15,000	”
11 脊椎異常に伴う神経障害の発生及び予防に関する研究	千葉大学医学部整形外科学教授 井 上 駿 一	14,000	”
12 中枢神経障害に対するサイクロロン核医学の応用に関する研究	国立療養所中野病院副院長 井 槌 六 郎	10,000	”
13 精神遅滞の本態および成因に関する開発的研究	慶応義塾大学医学部生理学教授 塚 田 裕 三	19,000	新規
14 低酸素症に基づく胎生期脳障害の形態学的生化学的研究	新潟大学脳研究所神経病理学教授 生 田 房 弘	19,000	”
15 老年期脳障害の発現機序・臨床・治療に関する研究	国立療養所菊池病院長 室 伏 君 士	15,000	”
16 筋ジストロフィー症動物の開発供給に関する研究	実験動物中央研究所長 野 村 達 次	20,000	”
合 計		400,000	

(表 9) 整備計画

	研 究 所	病 院
第一次計画 (52～53年度)	一期工事(約4,400m ²) 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13,000m ² の増築 を必要とする	必要部門の拡充, 整備, 改築を行なう

II 研 究 概 要

セ ン タ ー 長

A 論 文

a. 原 著

- 1) Nonaka, I., Sunohara, N., Ishiura, S. & Satoyoshi, E.:
Familial distal myopathy with rimmed vacuole and lamellar (myeloid) body formation.
J. Neurol. Sci., 51:141, 1981.
- 2) Watanabe, I., Iwasaki, Y., Aikawa, H., Satoyoshi, E. & Davis, J. W.:
Hemorrhage of thiamine-deficient encephalopathy.
J. Neuropath. Exper. Neurol., 40:566, 1981.
- 3) Kamo, I., Furukawa, S., Tada, A., Mano, Y., Iwasaki, Y., Furuse, T., Ito, N., Hayashi, K. & Satoyoshi, E.:
Monoclonal antibody to acetylcholine receptor: Cell line established from thymus of patient with myasthenia gravis.
Science, 215:995, 1982.
- 4) Kinoshita, M., Nakazato, H., Wakata, N. & Satoyoshi, E.:
Myasthenic neuromyopathy - An unusual neuromuscular disorder -.
Eur. Neurol., 21:52, 1982.
- 5) 桜川宣男, 河野義恭, 飯尾正明, 唐沢孝, 有馬正高, 里吉栄二郎:
サイクロトロン of 医学的応用一超短半減期 R I の脳オートラジオグラフィーの手技と応用性について。
医学のあゆみ, 118:421, 1981.
- 6) 春原経彦, 真野行生, 村本治, 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”。
臨床神経, 21:587, 1981.
- 7) 春原経彦, 向山昌邦, 真野行生, 豊島英徳, 里吉宮二郎:
Frontal pseudoataxia - その発現機構についての一考察 -。
臨床神経, 21:671, 1981.
- 8) 春原経彦, 真野行生, 豊島英徳, 安藤一也, 里吉宮二郎:
日内変動をきたす若年性パーキンソニズム - 2, 3 の新知見について -。
臨床神経, 22:101, 1982.

b. 著 書

- 1) Satoyoshi, E. :
The present state of myasthenia gravis research in Japan.
Myasthenia gravis-Pathogenesis and treatment (ed. by Satoyoshi, E.), Univ. of Tokyo Press, Tokyo, 1981, p.3.
- 2) Pirskanen, R., Leftvert, A. K., Matell, G., Mizuno, Y., Muraoka, M., Ono, A., Osterman, P.O., Satoyoshi, E., Tsuchimoto, K. & Tsuchiya, M. :
HLA, receptor antibodies (AChR-ab), and clinical state in Japanese, Finnish, and Swedish Myasthenia Gravis (MG).
Myasthenia gravis-Pathogenesis and treatment (ed. by Satoyoshi, E.), Univ. of Tokyo Press, Tokyo, 1981, p.233.
- 3) Tamaoki, N., Nakazato, H., Tsuchiya, M. & Satoyoshi, E. :
Thymus pathology and effects of thymectomy.
Myasthenia gravis-Pathogenesis and treatment (ed. by Satoyoshi, E.), Univ. of Tokyo Press, Tokyo, 1981, p.269.
- 4) Satoyoshi, E. & Nakazato, H. :
Radiation thymectomy and myasthenia gravis.
Myasthenia gravis-Pathogenesis and treatment (ed. by Satoyoshi, E.), Univ. of Tokyo Press, Tokyo, 1981, p.399.
- 5) 向山昌邦, 里吉宮二郎 :
神経痛.
痛みの臨床 (山本亨他編), メヂカルフレンド, 東京, 1981, p.226.
- 6) 里吉宮二郎 :
こむら返り.
内科鑑別診断学 (上田英雄他編), 朝倉書店, 東京, 1981, p.821.
- 7) 里吉宮二郎 :
全身こむら返り病.
内科Q & A・神経内科 (木下眞男, 佐藤猛編), 金原出版, 東京, 1981, p.228.
- 8) 里吉宮二郎 :
書瘻.
朝日新聞の健康相談 (朝日新聞科学部編), 朝日新聞社, 東京, 1982, p.181.
- 9) 里吉宮二郎 :

筋疾患診療法.

図説臨床内科講座第19巻, 運動器 (山村雄一監, 藤田拓男, 木下真男編), メジカルビュー,
東京, 1982, p.2.

c. 総 説

1) 向山昌邦, 里吉宮二郎 :

脱力発作 (特集・神経症状の診かた).

臨床と研究, 58 : 1390, 1981.

2) 里吉宮二郎 :

ミオパチー—診断のすすめ方.

MEDICO, 12 : 1, 1981.

3) 里吉宮二郎 :

筋疾患の頻度と自然歴.

臨牀看護, 7 : 1616, 1981.

4) 加茂功, 里吉宮二郎 :

抗アセチルコリンレセプター抗体.

臨床免疫, 13 : 937, 1981.

5) 春原経彦, 里吉宮二郎 :

Thyrotoxic periodic paralysis.

神経内科, 16 : 119, 1982.

6) 里吉宮二郎, 春原経彦 :

脊髄小脳変性症 (特集/新しい概念・病型分類・診断基準).

診断と治療, 70 : 181, 1981.

7) 里吉宮二郎 :

全身こむら返り病 (里吉病).

日本臨牀, 40巻春季増刊号, 症候群 1982 : 814, 1982.

d. 症 例 報 告

1) 春原経彦, 真野行生, 向山昌邦, 豊島英徳, 里吉宮二郎 :

Action induced dystonia-tremor complex の 1 症例.

臨床神経, 21 : 311, 1981.

2) 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.

臨床神経, 21 : 321, 1981.

- 3) 春原経彦, 向山昌邦, 高木昭夫, 里吉宮二郎 :
低カリウム性四肢麻痺で初発した T₃ toxicosis の 1 例.
臨床神経, 21:425, 1981.
- 4) 春原経彦, 向山昌邦, 里吉宮二郎, 柴崎啓一, 樋口正隆 :
中枢神経系に病巣の限局した Neoplastic angioendotheliosis の 1 剖検例.
臨床神経, 22:49, 1982.
- e. その他
- 1) 里吉宮二郎 :
エキスパートオピニオンのまとめ (特集・Guillain-Barré 症候群).
クリニカ, 8:272, 1981.
- 2) 金上晴夫, 里吉宮二郎 :
〔対談〕骨格筋に直接作用する筋弛緩剤.
Clinic magazine, 5:62, 1981.
- 3) 里吉宮二郎 :
国際障害者年 (24時間の医学 No.254).
日医ニュース, 472号, 1981.
- 4) 鴨下重彦, 飯沼一字, 鈴木義之, 隅清臣, 竹下研三, 福山幸夫, 里吉宮二郎 :
〔座談会〕小児神経学の卒後教育を語る.
小児神経学の進歩, 第10集 (日本小児神経学会卒後教育委員会編), 診断と治療社, 東京,
1981, p.181.
- 5) 里吉栄二郎 :
「おだいじに」欄回答.
東京新聞, 6月13日付, 1981.
- 6) Satoyoshi, E. :
Editorial "Letter to the Editor".
Jap. J. Med., 20:169, 1981.
- 7) 細田瑳一, 杉靖三郎, 亀田治男, 丹羽正治, 平田幸正, 五島雄一郎, 里吉宮二郎, 鎮目和夫,
小林登 :
〔座談会〕今年の分科会総会をかえりみて—内科系—.
日本医師会誌, 86:1, 1981.
- 8) 里吉宮二郎 :
巻頭言 (特集・神経疾患と免疫).

免疫と疾患, 2:255, 1981.

9) 里吉宮二郎 :

下肢のけいれん (質疑応答).

ドクターサロン, 25:935, 1981.

10) 里吉栄二郎 :

重症筋無力症 (特集「難病」—その最新情報と全国専門医ガイド—).

わたしの健康, 10:270, 1981.

11) 里吉宮二郎, 中村芳郎 :

[対談] 最近の筋弛緩剤.

診療手帖, No.74:26, 1981.

12) 里吉宮二郎 :

周期性四肢麻痺をめぐって (第3回三多摩神経疾患懇話会特別講演).

東京都医師会誌, 34:1089, 1982.

B 学会発表

a. 特別講演, シンポジウム

- 1) Sakuragawa, N., Matsui, M., Iio, M., Iida, M., Nozaki, T., Arima, M., Satoyoshi, E. & Karasawa, T. :

Quick absorption and metabolism of hexacosanoic acid ($C_{26:0}$) in a rat: Study with ^{11}C -labeled $C_{26:0}$ of short half life.

International symposium on the leukodystrophy and allied diseases, Kyoto, Sept. 19-20, 1981.

b. 国際学会

- 1) Aikawa, H., Furuse, T., Iwasaki, Y., Satoyoshi, E. & Watanabe, I. :

Low energy levels in thiamine deficient encephalopathy.

57th Annual Meeting of Amer. Ass. Neuropathologists, Vancouver, June 5-7, 1981 (J. Neuropath. Exper. Neurol., 40:331, 1981).

- 2) Sakuragawa, N., Kono, Y., Arima, M., Satoyoshi, E. & Iio, M. :

Positron macroautoradiographic study of rat's brain with ^{13}N -labeled ammonia.

12th World Congress of Neurology, Kyoto, Sept. 20-25, 1981 (Excerpta Medica, International Congress Series No. 548, 1981, p. 114).

- 3) Aikawa, H., Furuse, T., Iwasaki, Y., Satoyoshi, E. & Watanabe, I. :

Low energy levels in acute thiamine deficient rat brain.

12th World Congress of Neurology, Kyoto, Sept. 20-25, 1981 (Excerpta Medica, International Congress Series No. 548, 1981, p. 205).

c. 一般学会

- 1) 桜川宣男, 河野義恭, 有馬正高, 里吉栄二郎, 飯尾正明 :
 $^{13}\text{NH}_3$ の脳オートラジオグラフィーの手技と応用について.
第22回日本神経学会総会, 熊本, 5.20~22, 1981.
- 2) 吉田瑞子, 安藤一也, 里吉栄二郎 :
Duchenne 型筋ジストロフィー症患者の赤血球の Ca と ATP.
第22回日本神経学会総会, 熊本, 5.20~22, 1981.
- 3) 向山昌邦, 寺本純, 安藤一也, 里吉栄二郎, 左奈田精孝, 小関正倫, 小沢利治 :
らいの末梢神経障害の臨床病理学的研究.
第22回日本神経学会総会, 熊本, 5.20~22, 1981.
- 4) 春原経彦, 真野行生, 向山昌邦, 豊島英徳, 里吉栄二郎 :
各種神経疾患と姿勢調節機構—Vibration induced falling (VIF) の解析—.
第22回日本神経学会総会, 熊本, 5.20~22, 1981.
- 5) 河野義恭・桜川宣男, 有馬正高, 里吉栄二郎, 飯尾正明 :
 $^{11}\text{CO}_2$ ラット脳オートラジオグラフィーと脳内 CO_2 固定.
第23回日本小児神経学会総会, 仙台, 6.4~6, 1981.
- 6) 春原経彦, 向山昌邦, 里吉栄二郎, 柴崎啓一, 樋口正隆 :
Neoplastic angioendotheliosis と考えられる 1 例.
第77回日本神経学会関東地方会, 東京, 6.6, 1981.
- 7) 古川昭栄, 古川美子, 里吉栄二郎, 伊藤孝司, 林恭三 :
マウス顎下線 βNGF のエンザイムイムノアッセイ法.
第54回日本生化学会, 仙台, 9.28~10.1, 1981.
- 8) 富英明, 春原経彦, 向山昌邦, 埜中征哉, 里吉栄二郎 :
ボンド吸入により発現した顔面筋麻痺を伴う polyneuropathy の 1 症例.
第79回日本神経学会関東地方会, 東京, 12.5, 1981.
- 9) 向山昌邦, 春原経彦, 里吉栄二郎, 芽野文理 :
中枢神経に局限した neoplastic angioendotheliosis の 1 例.
第11回臨床神経病理学会, 東京, 12.12, 1981.
- 10) 横井風児, 安藤一也, 里吉栄二郎, 飯尾正明 :

脊髄小脳変性症の positron CT 像について (preliminary study).

第80回日本神経学会関東地方会, 東京, 2.27, 1982.

C 班 会 議

1) 里吉栄二郎, 桜川宣男 :

人胎盤スフィンゴミエリネースの精製とその性質について.

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 56 年度総会, 京都, 12.16, 1981.

2) 里吉栄二郎, 加茂功, 古川昭栄, 岩崎祐三, 古瀬勉, 伊藤恒敏 :

胸腺由来筋細胞培養上清による non-T lymphoid cells の増殖.

厚生省特定疾患・免疫性神経疾患調査研究班, 昭和 56 年度総会, 東京, 1.22~23, 1982.

3) 林恭三, 古川昭栄, 加茂功, 赤沢左衛子, 古川美子, 里吉栄二郎 :

酵素標識法による抗アセチルコリン受容体抗体価の測定.

厚生省特定疾患・免疫性神経疾患調査研究班, 昭和 56 年度総会, 東京, 1.22~23, 1982.

4) 里吉栄二郎, 向山昌邦, 豊島英徳 :

Waller 変性とその後の再生過程についての臨床的, 電気生理学および神経病理学的研究.

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 56 年度班会議, 東京, 2.19, 1982.

D 研究会など

1) 里吉栄二郎 :

記念講演「難病研究の現状と展望」.

全難連第 7 回総会, 東京, 4.19, 1981 (ぜんなんれん会報No31).

2) 里吉栄二郎 :

痙性麻痺の薬物療法.

ダントリウム講演会, 岡山, 4.25, 1981.

3) 黒岩義五郎, 里吉栄二郎 :

〔座談会〕京都大会の概要.

全国多発性硬化症友の会第10回定期総会, 東京, 5.10, 1981 (きずなNo26).

4) 里吉栄二郎 :

特別講演「痙性麻痺と薬物療法」.

城南地区ダントリウム研究会, 東京, 6.13, 1981.

5) 里吉栄二郎：

全身こむらがえり病の発見.

第11回新潟神経学夏期セミナー，新潟，7.17～19，1981.

6) 一井本，向山昌邦，春原経彦，横井風児，安藤一也，里吉宮二郎：

常に Parkinson 症状が前景に立ち C T scan で小脳萎縮を認めた女性例.

第7回三多摩神経疾患懇話会，東京，9.5，1981.

7) 里吉栄二郎：

記念講演「神経難病の現状と対策」.

昭和56年度立川市社会福祉大会，東京，10.2，1981.

8) 里吉栄二郎：

成人の難病について.

看護協会北多摩分会講演会，東京，10.20，1981.

9) 里吉栄二郎：

下肢のけいれん（質疑応答）.

日本短波放送，6.3，1981（ドクター・サロン，25：935，1981）.

10) 里吉宮二郎，中村芳郎：

〔対談〕最近の筋弛緩剤.

日本短波放送，6.4，1981（診療手帖，No.74，1981）.

11) 里吉栄二郎：

神経痛（ズームイン）.

日本テレビ，6.15～16，1981.

12) 里吉栄二郎：

こむらがえり（今日の健康）.

NHKテレビ，10.14，1981.

2. 疾病研究第 1 部

1. 研究部一年の歩み

本研究部は筋疾患を研究対象とする部門である。昭和 56 年度当部における研究活動に参加したメンバーは以下の通りである。

〔部長〕杉田秀夫, 〔室長〕高木昭夫, 埜中征哉, 〔研究員〕石浦章一, 〔流動研究員〕宮沢寛, 中瀬浩史, 〔併任研究員〕遠藤実, 石原傳幸, 山口明, 〔研究生〕米本恭三, 春原経彦, 助川卓行, 藤野修, 水沢英洋, 斉藤陽子, 豊福照子, 〔研究補助員〕安部和子, 小川敬子, 土屋輝久江, 岡田理美。

本年度第一部の主要研究テーマ及び研究概要は次のようなものである。

(1) 筋ジストロフィー症の病態, 病因

病態筋モデルとしてプラスモシッドミオパチーの形態, 生化学的研究が行われ, 筋ジストロフィー症の初期変化との対比, 蛋白分解酵素の関与などに関し研究を行っている。本症における筋の再生に関しては 単一筋線維の生理, 生化学的分析により多数の未分化筋線維が見られ, 且つその収縮蛋白組成に関し標準タイプ以外のミオシン L 鎖や TN-C の組合せをもつ筋線維も多く見られることが明らかとなった。その病態上の意義は今後の重要な課題であろう。

(2) 筋ジストロフィー症の治療に関する研究

モデル動物であるニワトリ筋ジストロフィー症について, 或は脱神経筋などに対するロイペプチン, E-64 などによる治療実験が昨年同様行われた。又, 此等薬物の筋細胞内取込み, 筋細胞の代謝に及ぼす影響など基礎的研究が精力的に行われた。又近く治療実験に用いられるハムスター筋ジストロフィー症に関する形態学的研究も行われている。

(3) 先天性ミオパチーに関する研究

先天性ミオパチーは筋肉の形態学的特徴により幾つかに分けられるもののその臨床像の類似性から考え病因として共通のものが考え易く, 例えば神経因子の関与の可能性が想定される。即ち Motoneuron の分化, 発育異常, 神経筋間の interaction の異常などであり, 此等仮説のもとに研究中被る。

(4) 筋糖原病ウズラの研究

α -glucosidase 欠損による糖原病として極めてユニークなモデルであり, 日生研水谷氏らとの共同

開発により line 化が進んでいる。

本症における酵素欠損部位を明かにする目的で α -glucosidase を精製し、糖原病ウズラに於て酵素活性の完全消失が示唆された。しかし、 α -glucosidase 抗体と糖原病ウズラとは免疫学的に交叉し、このことは同一抗原性を持つものが存在することを強く示唆し、不活性蛋白質が作られている可能性がある。

(5) 廃用性筋萎縮の実態

関節の不動化による廃用萎縮筋において筋線維は単に細くなるのみでなく、筋線維タイプの転換がおきることが明かになった。しかし、固定位置が弛緩位か緊張位かにより著しい差があり、筋の分化、栄養の維持に筋の緊張が重要な役割を果していることが考えられる。

(6) 各種神経筋疾患に関する臨床病理学的研究

筋生検材料は 107 検体と検体数は昨年度より更に増し、多くの研究生が参加し組織学的診断を行った。又生検筋における nonspecific esterase (NSE) の臨床診断的意義や、NSE の濃染する原因として carboxylesterase の活性上昇が想定されている。

又 Duchenne 型筋ジストロフィー症に特異的ではないが横隔膜にセントラルコアが存在することが剖検材料について明かになった。

臨床面では特発性高 CPK 血症、低カリウム性四肢麻痺で初発した T_3 toxicosis、若年性 Quadriceps myopathy などが報告された。

その他紙面の都合上記載できなかったが、マウスの遺伝性腓腹筋萎縮症や Werdnig-Hoffmann 病、ビタミン E 欠乏による実験的筋障害など多方面にわたり各研究者が独自の発想に基づいた活発な研究が行われた。

本年度の大きなイベントとしては、第22回日本神経学会総会に於て「進行性筋ジストロフィー症の成因をめぐって」というシンポジウムが行われ、杉田、高木、埜中がシンポジストとして参加した。又京都に於て第22回世界神経学会が開催され、当部も積極的にこれに参加し、杉田、高木、埜中、春原が発表した。又仙台に於て行われた第54回日本生化学会では CANP について活発な討論が行われ、石浦が発表したことを附言する。

(部長 杉田 秀夫)

2. 研究業績

A 論文

a. 原著

- 1) 杉田秀夫：
筋疾患—ジストロフィーチキンを中心に—
厚生省特定疾患・難病の疾患モデル調査研究班，昭和 55 年度研究報告書，1981，p.221.
- 2) 井原康夫，栗崎博司，貫名信行，杉田秀夫，豊倉康夫，江原親也：
老人班 core 内の免疫グロブリン L 鎖の存在 —unlabelled antibody peroxidase-antiperoxidase (PAP) 法による証明—
神経内科，15：292，1981.
- 3) 杉田秀夫：
筋蛋白分解酵素特に CANP 及びそのインヒビターについて（指定発言）
臨床神経，21：1082，1981.
- 4) 杉田秀夫，石浦章一，埜中征哉：
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班，昭和 55 年度研究報告書，1981，p.243.
- 5) 杉田秀夫，石浦章一，三川隆，花田和紀，埜中征哉：
Ca 依存性プロテアーゼの生体内での作用。
厚生省神経疾患・筋の発生と分化に関する基礎的研究班，昭和 56 年度研究報告書。1982，p.178.
- 6) 杉田秀夫，鎌倉恵子，井原康夫，石浦章一：
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・微生物の二次代謝産物に由来する難病治療薬（E-64）の開発研究班，昭和 55 年度研究報告書，1981。p. 67.
- 7) Tsuchiya, Y., Sugita, H., Ishiura, S. & Imahori, K. :
Spectrin extractability from erythrocyte in Duchenne muscular dystrophies and the effect of proteases on erythrocyte ghosts.
Clinica Chimica Acta, 109 : 285, 1981.
- 8) Sugita, H., Ishiura, S., Nonaka, I. & Ohashi, K. :
Gel electrophoretic study of nemaline muscle.
Proc. Japan Acad., 57 (2) : 59, 1981.
- 9) Kuroiwa, Y., Yamada, A., Ikebe, K., Kodaira, K., Sugita, H. & Murakami. :

Myotonic dystrophy and thymoma. : A necropsy case report.

J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 44 : 173, 1981.

- 10) Kamakura, K., Ihara, Y., Sugita, H. & Toyokura, Y. :
Inhibition by E-64-c of neurofilament degeneration induced by calcium ions.
Biomed. Res., 2 (3) : 327, 1981.
- 11) Ihara, Y., Nukina, N. Sugita, H. & Toyokura, Y. :
Staining of Alzheimer's neurofibrillary tangles with antiserum against 200K component of neurofilament.
Proc. Japan Acad., 57 (5) : 152, 1981.
- 12) Sugita, H., Nonaka, I., Ishiura, S. & Sunohara, N. :
Biochemical and immunological studies of myoid cells in chicken thymus.
Myasthenia Gravis, edited by Japan Medical Research Foundation, 1981, p. 321.
- 13) Sugita, H., Ishiura, S., Mikawa, T. & Nonaka, I. :
Neonatal denervation of rat sciatic nerve. 1. The effect of denervation on myosin differentiation.
Current Research in Muscular Dystrophy, Japan, 1981, p. 37.
- 14) Sugita, H., Ishiura, S. & Nonaka, I. :
Calcium-dependent degradation in muscle protein. Effect of Ca ionophore (A23187) and a CANP inhibitor (E-64-c).
Current Research in Muscular Dystrophy, Japan, 1981, p. 104.
- 15) 高木昭夫 :
進行性筋ジストロフィー症の成因をめぐって, 再生現象よりのアプローチ.
臨床神経, 21 : 1088, 1981.
- 16) Takagi, A. :
Chlorpromazine and skeletal muscle : a study of skinned single fibers of the guinea pig.
Exp. Neurol., 73 : 477, 1981.
- 17) Takagi, A., Ishiura, S., Nonaka, I. & Sugita, H. :
Myosin light chain components in single muscle fibers of Duchenne muscular dystrophy.
Muscle Nerve, 5 : 399, 1982.
- 18) Takagi, A. :
Analysis of the contractile protein of a single human muscle fiber.
Current Resarch in muscular dystrophy, Japan, 1980, p. 100.

- 19) 高木昭夫, 埜中征哉, 水沢英洋, 助川卓行, 安部和子, 小川敬子 :
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）の開発研究,
昭和 55 年度報告書, 1981, p.63.
- 20) 高木昭夫, 石浦章一, 水沢英洋, 助川卓行, 安部和子, 小川敬子 :
Duchenne 型筋ジストロフィーの単一筋線維：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 年度研究報告書,
1981, p.233.
- 21) Nonaka, I., Sunohara, N., Ishiura, S. & Satoyoshi, E. :
Familial distal myopathy with rimmed vacuole and lamellar (myeloid) body formation.
J. Neurol. Sci., 51 : 141, 1981.
- 22) Kikuchi, T., Ishiura, S., Nonaka, I. & Ebashi, S. :
Genetic heterozygous carriers in hereditary muscular dystrophy of chickens.
Tohoku J. Agr. Res., 32 : 14, 1981.
- 23) Nonaka, I. & Sugita, H. :
Intracytoplasmic vacuoles in α W fibers of dystrophic chicken muscle—probable early pathologic event initiates massive fiber necrosis.
Acta Neuropathol. (Berl.), 55 : 173, 1981.
- 24) Nonaka, I., Une, Y., Ishihara, T., Miyoshino, S., Nakashima, T. & Sugita, H. :
A clinical and histological study of Ullrich's disease (congenital atonic-sclerotic muscular dystrophy).
Neuropediat. 12 : 197, 1981.
- 25) Nonaka, I., Takagi, A. & Sugita, H. :
The significance of type 2C muscle fibers in Duchenne muscular dystrophy.
Muscle Nerve, 4 : 326, 1981
- 26) Nonaka, I. & Okada, S. :
Intracytoplasmic vacuolation of alpha-W fibers in chicken muscular dystrophy.
Current Research in Muscular Dystrophy, Japan, 1981, p.14.
- 27) Nonaka, I. & Takada, K. :
Comparative histochemistry between Fukuyama type congenital muscular dystrophy (FCM-D) and Duchenne muscular dystrophy (DMD).
Brain Dev., 3 : 238, 1981 (Abstract).

28) 埜中征哉, 岡田理美 :

筋ジストロフィー鶏骨格筋の組織学的研究— α W 線維における横管系の増殖性変化と空胞出現の意義—

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 年度研究報告書, 1981, p.24.

29) 埜中征哉, 石浦章一, 高木昭夫 :

ロイペプチンの筋崩壊阻止作用に関する組織学的研究.

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 年度研究報告書, 1981, p.67.

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

Muscle histochemistry in congenital muscular dystrophy with central nervous system involvement.

Muscle Nerve, in press.

31) Nonaka, I., Tojo, M. & Sugita, H. :

Fetal muscle characteristics in nemaline myopathy.

Neuropediatrics, in press.

32) 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理.

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, 昭和 55 年度研究報告書, 1981. p. 62. em.,

33) Ishiura, S., Takagi, A., Nonaka, I. & Sugita, H. :

Heterogeneous expression of myosin light chain 1 in a human slow-twitch muscle fiber.

J. Biochem., 90, 279. 1981.

34) 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., 90, 283. 1981.

35) 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., 73, 487. 1981.

36) Ishiura, S., Hanada, K., Tamai, M., Kashiwagi, K. & Sugita, H. :

The effect of an in vivo-injected thiol protease inhibitor, E-64-c, on the calcium-induced de-

generation of myofilaments.

J. Biochem., 90, 1557. 1981.

- 37) Tsuji, S., Ishiura, S., Takahashi-Nakamura, M., Katamoto, T., Suzuki, K. & Imahori, K. :
Studies of a Ca^{2+} -activated neutral proteinase of rabbit muscle. II. Characterization of sulfhydryl groups and a role of Ca^{2+} ions in this enzyme.
J. Biochem., 90, 1405. 1981.
- 38) Suzuki, K., Tsuji, S., Ishiura, S., Kimura, Y., Kubota, S. & Imahori, K. :
Autolysis of calcium-activated neutral protease of chicken skeletal muscle.
J. Biochem., 90, 1783. 1981.
- 39) Suzuki, K., Tsuji, S. & Ishiura, S. :
Effect of Ca^{2+} on the inhibition of calcium-activated neutral protease by leupeptin, antipain and epoxysuccinate derivatives.
FEBS Lett., 136, 119. 1981.
- 40) Ishiura, S., Tsuji, S., Murofushi, H. & Suzuki. :
Purification of an endogenous 68000-dalton inhibitor of calcium-activated neutral protease from chicken skeletal muscle.
Biochim. Biophys. Acta, 701, 216. 1982.
- 41) Kamakura, K., Ishiura, S., Sugita, H. & Toyokura, Y. :
Identification of Ca^{2+} -activated neutral protease (CANP) in the rat peripheral nerve.
Biomed. Res., 3, 91. 1982.
- 42) 石浦章一, 花田和紀, 玉井正晴, 柏木敬子 :
E-64-c の骨格筋内分布と in vivo におけるプロテアーゼ阻害作用についての検討.
厚生省新薬開発・微生物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 年度研究報告書 p. 71.
- 43) 石浦章一, 埜中征哉, 杉田秀夫 :
カルシウムによる骨格筋の崩壊に関する研究.
同上 p. 75
- 44) Mizusawa, H., & Takagi, A. :
Mounding phenomenon : An experimental study in vitro.
Neurology, in press.
- 45) Mizusawa, H., Takagi, A., Sugita, H. & Toyokura, Y. :

Coexistence of fast and slow types of myosin light chains in a single fiber of rat soleus muscle.

J. Biochem., 91:423, 1982.

- 46) 岡田理美, 埜中征哉, 石浦章一, 杉田秀夫 :

ラット筋線維の発育分化に関する組織化学的研究.

神経内科, 15:363, 1981.

- 47) 向山昌邦, 春原経彦, 真野行生, 里吉栄二郎, ほか :

Kugelberg-Welander 病と Werdnig-Hoffmann 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, 昭和 55 年度研究成果報告書, 1981, p. 327.

b. 著 書

- 1) 杉田秀夫, 埜中征哉 :

ミオパチー.

内科学書, 中山書店, 東京, 1981, p.904.

- 2) 杉田秀夫, 埜中征哉 :

遺伝性筋疾患.

図説臨床内科講座, 第19巻, メジカルビュー社, 東京, 1981.

- 3) 高木昭夫 :

ZSZ 研究.

筋ジストロフィー, 日本筋ジストロフィー協会, 東京, 1980.

- 4) 高木昭夫 :

悪性高熱と神経筋疾患.

内科 Q & A, 神経内科 (木下真男, 佐藤猛編), 金原出版, 東京, 1981, p.206.

- 5) 高木昭夫 :

Nemaline myopathy.

同上, p.210.

- 6) 高木昭夫 :

各種組織, 臓器における膜の病態.

2 筋肉系, 細胞膜の病態 (織田敏次他編), 喜多見書房, 東京, 1981, p.180.

- 7) 高木昭夫, 石浦章一 :

アセチルコリンレセプターと重症筋無力症.

同上, p.158

8) 高木昭夫 :

筋炎症候群.

内科学書 (織田敏次他編) vol 2, 中山書店, 東京, 1982, p.939.

9) 埜中征哉 :

生検法.

新小児医学大系, 13B, 中山書店, 東京, 1981, p.146.

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

Myositis ossificans, myosclerosis, and muscle contracture.

Skeletal Muscle Pathology. ed. by Walton, J. N., Churchill Livingstone, London, in press.

c. 総 説

1) 溝渕真人, 杉田秀夫 :

肝性脳症の治療.

神経進歩, 26 : 134, 1982.

2) Obinata, T., Maruyama, K., Sugita, H., Kohama, K. & Ebashi, S. :

Dynamic aspects of structural proteins in vertebrate skeletal muscle.

Muscle Nerve. 4 : 456, 1981.

3) 高木昭夫, 石浦章一 :

膜疾患. 筋ジストロフィー,

膜, 6 : 487, 1981.

4) 高木昭夫 :

講座「筋ジストロフィーニワトリ」

医学のあゆみ, 117 : 1095, 1981.

高木昭夫 :

悪性高熱.

日本臨床, 482 : 792, 1982.

5) 埜中征哉 :

筋ジストロフィーに関する問題点 ; 組織診断.

脳発達 13 : 255, 1981.

6) 埜中征哉, 杉田秀夫 :

II 研究概要

筋の再生.

総合リハ, 9:435, 1981.

7) 埜中征哉 :

先天性ミオパチー.

メディカルコンパニオン, 2:431, 1982.

8) Ishiura, S. :

(Mini Review) Calcium-dependent proteolysis in living cells.

Life Sci., 29, 1079. 1981.

9) 中瀬浩史, 杉田秀夫 :

筋萎縮.

臨床と研究, 58:87, 1981.

10) 中瀬浩史, 杉田秀夫 :

筋疾患

Medicina, 19:452, 1982.

11) 春原経彦, 里吉宮二郎 :

Thyrotoxic periodic paralysis.

神経内科, 16:119, 1982.

12) 里吉宮二郎, 春原経彦 :

新しい概念, 病型分類, 診断基準, “脊髄小脳変性症”,

診断と治療, 70:181, 1982.

d. 症例報告

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) 上原真理子, 原朋邦, 上原哲, 妹尾寿, 埜中征哉 :

強直性脊椎症候群 (rigid spine syndrome) の1例—骨格筋の組織学的, 組織化学的所見を中心として.

神経内科, 16:50, 1982.

3) 村本治, 向山昌邦, 埜中征哉, 真野行生, 安藤一也 :

De Sanctis-Cacchione 症候群—一例報告と文献的考察—.

臨床神経, 21:986, 1981.

- 4) 高田邦安, 中村晴臣, 長谷部孝子, 桮中征哉, 塩田敬:
先天型 Pelizaeus-Merzbacher 病の一剖検例.
神経病理, 2:159, 1981.
- 5) 杉山成司, 杉浦晶子, 和田義郎, 小林正紀, 安藤恒三郎, 鈴木重光, 桮中征哉:
悪性高熱を伴った代謝性ミオパチー——カルニチン パルミトイル転移酵素欠損症.
日児誌, 86:342, 1982.
- 6) 春原経彦, 真野行生, 向山昌邦, 豊島英徳, 里吉宮二郎:
Action induced dystonia-tremor Complex の1症例.
臨床神経, 21:311, 1981.
- 7) 春原経彦, 高木昭夫, 桮中征哉, 杉田秀夫, 里吉宮二郎:
若年型 quadriceps myopathy の2症例.
臨床神経, 21:321, 1981.
- 8) 春原経彦, 向山昌邦, 高木昭夫, 里吉宮二郎:
低カリウム性四肢麻痺で初発した T₃ toxicosis の1例.
臨床神経, 21:425, 1981.
- 9) 春原経彦, 真野行生, 村本治, 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”.
臨床神経, 21:587, 1981.
- 10) 春原経彦, 向山昌邦, 真野行生, 豊島英徳, 里吉宮二郎:
Frontal pseudoataxia—その発現機構についての—考察—.
臨床神経, 21:671, 1981.
- 11) 春原経彦, 向山昌邦, 里吉宮二郎, 柴崎啓一, 樋口正隆:
中枢神経系に病巣の限局した Neoplastic angioendotheliosis の1剖検例.
臨床神経, 22:49, 1982.
- 12) 春原経彦, 真野行生, 豊島英徳, 安藤一也, 里吉宮二郎:
日内変動をきたす若年性パーキンソニズム, 2, 3の新知見について.
臨床神経, 22:101, 1982.

B 学会発表

a. シンポジウム

- 1) 杉田秀夫:
筋蛋白分解酵素特に CANP 及びそのインヒビターについて.

第22回日本神経学会，熊本，5.20～22，1981（臨床神経，21：1082）

2) 高木昭夫：

進行性筋ジストロフィーの成因をめぐって。

2，再生現象よりのアプローチ，第22回日本神経学会総会，熊本5.20～22，1981（臨床神経21：1088）

3) 埜中征哉：

進行性筋ジストロフィー症の成因をめぐって。

1，初期変化よりのアプローチ，第22回日本神経学会総会，熊本，5.20—22，1981（臨床神経，21：1077）。

b. 国際学会

1) Kwak, S., Kanazawa, I., Sugita, H. & Toyokura, Y.：

Biochemical anatomy of the accumbens area of the normal human brain.

12th World Congress of Neurology, Kyoto, Sept. 20-25, 1981. 1981.

2) Kuroiwa, Y., Sugita, H. & Toyokura, Y.：

Immunologic derangement in myotonic dystrophy：abnormal contact sensitization to DN-CB.

12th World Congress of Neurology, Kyoto, Sept. 20-25, 1981.

3) Sugita, H., Ishiura, S. & Nonaka, I.：

Duchenne muscular dystrophy (DMD) and Ca^{2+} -activated neutral protease (CANP).

12th World Congress of Neurology, Kyoto, Sept. 20-25, 1981. (Excerpta Medica ICS 548, p. 236)

4) Takagi, A.：

Effect of chlorpromazine on human and guinea pig skeletal muscle in vitro.

8th International Congress of Pharmacol. Tokyo, 7, 19-24, 1981 (Abstracts p.670).

5) Takagi, A., Nonaka, I. Ishiura, S. & Mizusawa, H.：

Study on a single muscle fiber of Duchenne muscular dystrophy.

12th World Congress of Neurol, Kyoto, Sept. 20-25, 1981. (Excerpta Medica ICS 548, p. 234)

6) Kumagai, K., Okuyama, M., Horita, H., Maekawa, K. & Nonaka, I.：

Overnight polygraphic study of a case with pyruvemia and chronic lactic acidemia.

12th World Congress of Neurology, Kyoto, Sept. 20-25, 1981.

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

Muscle regeneration in Duchenne muscular dystrophy, with a particular reference to type 2C fibers on ATP ase staining.

12th World Congress of Neurology, Kyoto, Sept. 20-25, 1981.

- 8) Murakami, H., Takagi, A., Nonaka, I., Sugita, H. & Mizutani, M. :
Acid maltase deficiency discovered in Japanese quails.
12th World Congress of Neurology, Kyoto, Sept. 20-25, 1981.
- 9) Mizusawa, H., Takagi, A., Nonaka, I., Sugita, H. & Toyokura, Y. :
Physiological basis of the mounding phenomenon.
ditto, (Excerpta Medica ICS 548, p. 98)
12th World Congress of Neurology, Kyoto, Sept. 20-25, 1981.
- 10) Sunohara, N., Takagi, A., Nonaka, I., Kumagai, K. & Misugi, N. :
Idiopathic hyper CPKemia : a clinical, pathological and pharmacological study.
12th World Congress of Neurology, Kyoto, Japan, Sept. 22, 1981.
- 11) Toyoshima, E., Mano, Y., Ishihara, D. & Miyazaki, S. :
Gait analysis of the patients with progressive muscular dystrophy (Duchenne Type) by foot-force with the four channel PDM/FM transmitter.
1st Far-East Regional Meeting of the International Society of Electrophysiological Kinesiology, Tokyo, Sept. 19-21, 1981 (Program & Abstracts of the Far-East Regional Meeting of the International Society of Electrophysiological Kinesiology, 29, 1981)

c. 一般学会

- 1) 埜中征哉, 東条恵, 杉田秀夫 :
ネマリンミオパチーの病因に関する組織学的研究.
第23回日本小児神経学会総会, 仙台, 6.4~6, 1981.
- 2) 向山昌邦, 埜中征哉, 村本治, 真野行生, 安藤一也, 安藤丞 :
De Sanctis-Cacchione 症候群の末梢神経, 筋生検所見.
第22回日本神経病理学会総会, 福岡, 5.11, 1981 (神経病理学, 2 : 131).
- 3) 石浦章一, 埜中征哉, 杉田秀夫 :
プロテアーゼインヒビターの細胞内代謝に及ぼす影響.
第54回日本生化学会, 仙台, 9.28~10.1, 1981.
- 4) 石浦章一, 三川隆, 大橋一世, 辻崇一, 鎌倉恵子, 杉田秀夫 :
Ca 依存性プロテアーゼは細胞骨格に特異的に作用するか?

- 第54回日本生化学会, 仙台, 9.28~10.1, 1981.
- 5) 石原傳幸, 井上満, 石浦章一, 埜中征哉, 杉田秀夫 :
生検筋における nonspecific esterase 染色の検討.
第22回日本神経学会総会, 熊本, 5.20~22, 1981. (臨床神経, 21, 1145).
- 6) 石原傳幸 :
進行性筋ジストロフィー症の末期患者に対する諸問題.
第36回国立病院療養所総合医学会, 福岡, 10.29, 1981.
- 7) 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.
第22回日本神経学会総会, 熊本, 5.20~22, 1981. (臨床神経 21:1159).
- 8) 水沢英洋, 高木昭夫, 埜中征哉, 杉田秀夫, 豊倉康夫 :
甲状腺機能低下症にみられる mounding 現象の発現機序.
同上 (臨床神経21:1161)
- 9) 春原経彦, 向山昌邦, 里吉宮二郎, 柴崎啓一, 樋口正隆 :
Neoplastic Angioendotheliosis と考えられる 1 例.
第77回日本神経学会関東地方会, 東京, 6.6, 1981.
- 10) 河崎博, 春原経彦, 横井風児, 埜中征哉, 向山昌邦 :
Hypothyroid myopathy — 症例報告と文献的考察.
第78回日本神経学会関東地方会, 東京, 10.3, 1981.
- 11) 富英明, 春原経彦, 向山昌邦, 埜中征哉, 里吉宮二郎 :
ボンド吸入により発現した顔面筋麻痺を伴う polyneuropathy の 1 症例.
第79回日本神経学会関東地方会, 東京, 12.5, 1981.
- 12) 春原経彦, 真野行生, 向山昌邦, 豊島英徳, 里吉宮二郎 :
各種神経疾患と姿勢調節機構—Vibration induced falling (VIF) の解析—.
第22回日本神経学会総会, 熊本, 5.20~22, 1981, (臨床神経 21:1190)
- 13) 向山昌邦, 春原経彦, 里吉宮二郎, 芽野文理 :
中枢神経に局限した neoplastic angioendotheliosis の 1 例.
第11回臨床神経病理学会, 東京, 12.12, 1981.

C 班 会 議

- 1) 杉田秀夫, 石浦章一, 三川隆, 花田和紀, 埜中征哉 :
Ca 依存性プロテアーゼの生体内での作用.

- 厚生省神経疾患・筋の発生と分化に関する基礎的研究，昭和 56 年度班会議，東京，12.3～4，1981.
- 2) 杉田秀夫，神宝知行，作田学，島田康夫：
重症筋無力症における OKN 異常－顔面神経反復刺激法との比較－
厚生省特定疾患・免疫性神経疾患調査研究，昭和 56 年度班会議，東京，1.22～23，1982.
- 3) 杉田秀夫，鎌倉恵子，石浦章一：
ニューロフィラメント変性に対する E-64-c の効果 (C)
厚生省新薬開発・微生物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 56 年度班会議，東京，3.18～19，1982.
- 4) 高木昭夫，埜中征哉，水沢英洋，宮沢寛，石原伝幸：
筋ジストロフィーにおける悪性高熱症の発生，カフェイン感受性テストによる検討。
厚生省神経疾患・筋ジストロフィー症の発症機序に関する臨床的研究，昭和 56 年度班会議，東京，12.5～6，1981.
- 5) 高木昭夫：
筋線維の構造蛋白。
厚生省神経疾患・筋ジストロフィー症総合班会議，東京，1.24，1982.
- 6) 高木昭夫，埜中征哉，石浦章一，宮沢寛：
脱神経による筋萎縮に対するロイペプチンの効果。
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 (ロイペプチン) 開発研究班，第 6 回総会，東京，2.18，1982.
- 7) 高木昭夫，石浦章一：
ベスタチンの培養筋細胞タンパク質代謝に及ぼす影響。
同上。
- 8) 埜中征哉，小林繁一，岡田理美：
骨格筋の再生に関する組織化学的研究。
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 56 年班会議，東京，12.5～6，1981.
- 9) 埜中征哉，高木昭夫，石浦章一：
ロイペプチンの筋崩壊阻止作用に関する組織学的研究。
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 56 年班会議，東京，2.18，1982.
- 10) 石原傳幸，井上満，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電顕所見.

厚生省神経疾患・筋ジストロフィー症の疫学, 臨床および治療に関する研究班, 昭和 56 年度
研究報告会, 東京, 12. 3, 1981.

11) 水沢英洋, 高木昭夫, 杉田秀夫 :

甲状腺機能低下症における特異性筋隆起 (idiomuscular contraction) 現象の亢進について.

文部省科学研究費, 興奮収縮連関における内部膜系の活性化の生理学的研究, 昭和 56 年度班
会議, 東京, 9 25~26, 1981.

12) 水沢英洋, 高木昭夫, 杉田秀夫 :

甲状腺機能低下症における特異性筋隆起現象の亢進について.

文部省科研費総合研究・興奮収縮連関における内部膜系の活性化の生理学的研究, 岡崎 9,
1981.

13) 中瀬浩史, 杉田秀夫 :

プラスモシッドによる実験的ミオパチーの生化学的研究.

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 56 年度班会議, 東京,
12. 5~6, 1981.

14) 向山昌邦, 一井本, 富英明, 春原経彦 :

長期生存し得た Duchenne 型筋ジストロフィー症の 1 剖検例.

厚生省神経疾患・筋ジストロフィー症の疫学, 臨床および治療に関する研究班, 昭和 56 年度
研究報告総会, 東京, 12. 3, 1981.

15) 向山昌邦, 河崎博, 春原経彦, 横井風児, 埜中征哉, 安藤一也, 里吉宮二郎 :

Hypothyroid myopathy—症例報告と文献的考察—

厚生省神経疾患・筋ジストロフィー症の疫学, 臨床および治療に関する研究班, 昭和 56 年度
研究報告総会, 東京, 12. 3, 1981.

D 研究会など

1) 高木昭夫 :

「実験動物と疾患モデル」: 筋ジストロフィーと動物モデル.

日本薬学会関東支部第 3 回若手研究者の会, 東京, 12. 4, 1981.

2) 豊島英徳, 春原経彦, 真野行生, 宮崎信次 :

各種神経疾患々々者閉眼立位に対する振動刺激の効果について.

第 9 回バイオフィードバック研究会年次総会, 東京, 7. 11, 1981.

3) 一井本, 向山昌邦, 春原経彦, 横井風児, 安藤一也, 里吉宮二郎 :

常に Parkinson 症状が前景に立ち CTscan で小脳萎縮を認めた女性例。

第7回三多摩神経疾患懇話会，東京，9.5 1981.

4) 石浦章一：

細胞骨格の代謝について。

生物物理学会若手の会，京都，8月，1981.

3. 主な研究報告

Plasmocid による実験的ミオパチーの研究

中瀬 浩史 石浦 章一

埜中 征哉 杉田 秀夫

国立武蔵療養所神経センター

Plasmocid は筋線維に選択的な毒性を示すことから、筋肉の壊死及び再生過程を研究する実験モデルとして知られており、従来その形態的側面が主として研究されてきた。我々はとくに筋原線維の崩壊過程に関して、形態学的、生化学的に検討を加えた。

一つの実験は 30 mg/kg を腹腔内に投与した場合の心筋、横隔膜、長指伸筋、ひらめ筋に及ぼす影響について組織学的に検討を加えた。従来の報告通り、横隔膜、心筋に壊死を生じ、ひらめ筋でも同様の所見を得たが、長指伸筋では殆ど認めなかった。骨格筋では、壊死線維は散在性に存在し、また H E 染色、Gomori 染色、NADH 染色にて濃染するいわゆる opaque 線維を認めた。このような変化は Duchenne 型筋ジストロフィー症に認められる所見に類似し、GBHA 染色陽性の線維も認められた。

次に 0.5 % plasmocid 生食溶液を直接ひらめ筋肉に注射し、その変化を追った。注射された筋は組織学的には opaque 線維と empty sarcolemmal tube を認め、基本的には全身投与の場合と同一の変化が生じている。しかし、筋肉内投与の場合はどの線維に関してもほぼ均一な変化が同じような時間的経過をとって出現することである。そのために生化学的にも筋蛋白の変化の観察が可能となった。

Plasmocid を投与した筋肉はグリセリン処理により可溶性蛋白をできる限り除いた後に SDS 電気泳動を行ない、筋原線維の構成蛋白の変化から、各種の筋蛋白の変性過程を観察した。これを 600 nm gel scanning にて半定量的にプロットしたものが図 3 である。筋線維は投与後間もなく変性を開始し、3 日程で多くの蛋白のバンドを固定することは困難となる。しかし、 α -actinin は早期より band の同定は困難となり、他の myosin, tropomyosin とは異なった様相を呈する。これは電顕で観察しうる Z-band の消失と対応する所見と考えられた。一方 actin, desmin は他の蛋白に比べて残存している。とくに desmin は in vitro では protease により分解を受けやすいにもかかわらず比較的残存することは興味深い。

このような筋原線維の崩壊機転は多くの病的状態の筋線維の壊死と共通である可能性があるが、とくに組織像は Duchenne 型筋ジストロフィー症と類似していた。また初期の α -actinin の消失は in vitro において観察される Ca induced myolysis に共通した所見である。形態的にも in vitro において観察されたものに類似している。このような相似性は in vivo においても Ca^{++} あるいは Calcium-activated protease の関与を示唆していると考えられた。

Plasmocid による myopathy は in vivo における実験モデルとして生化学的にも有用と考えられた。

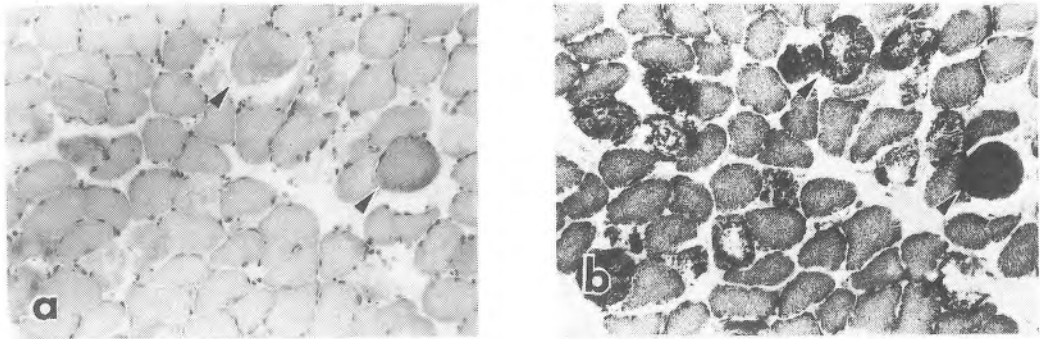


図1 Plasmocid 腹腔内投与によるひらめ筋の組織像 (a : HE 染色, b : NADH染色)
壊死線維が散在し, opaque 線維 (矢印) も認められる

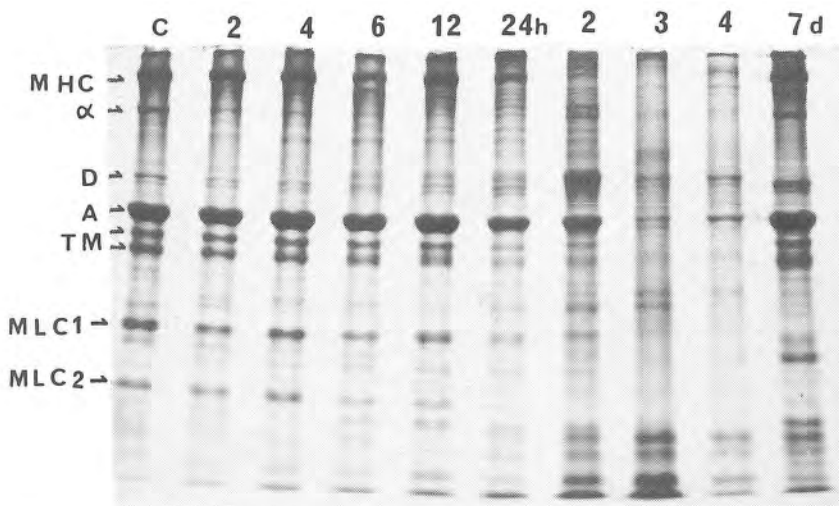


図2 Plasmocid 直接筋注した場合の筋原線維の変化. ひらめ筋をグリセリン処理後 SDS 電気泳動を行なった. α -actinin の消失が早期に認められる

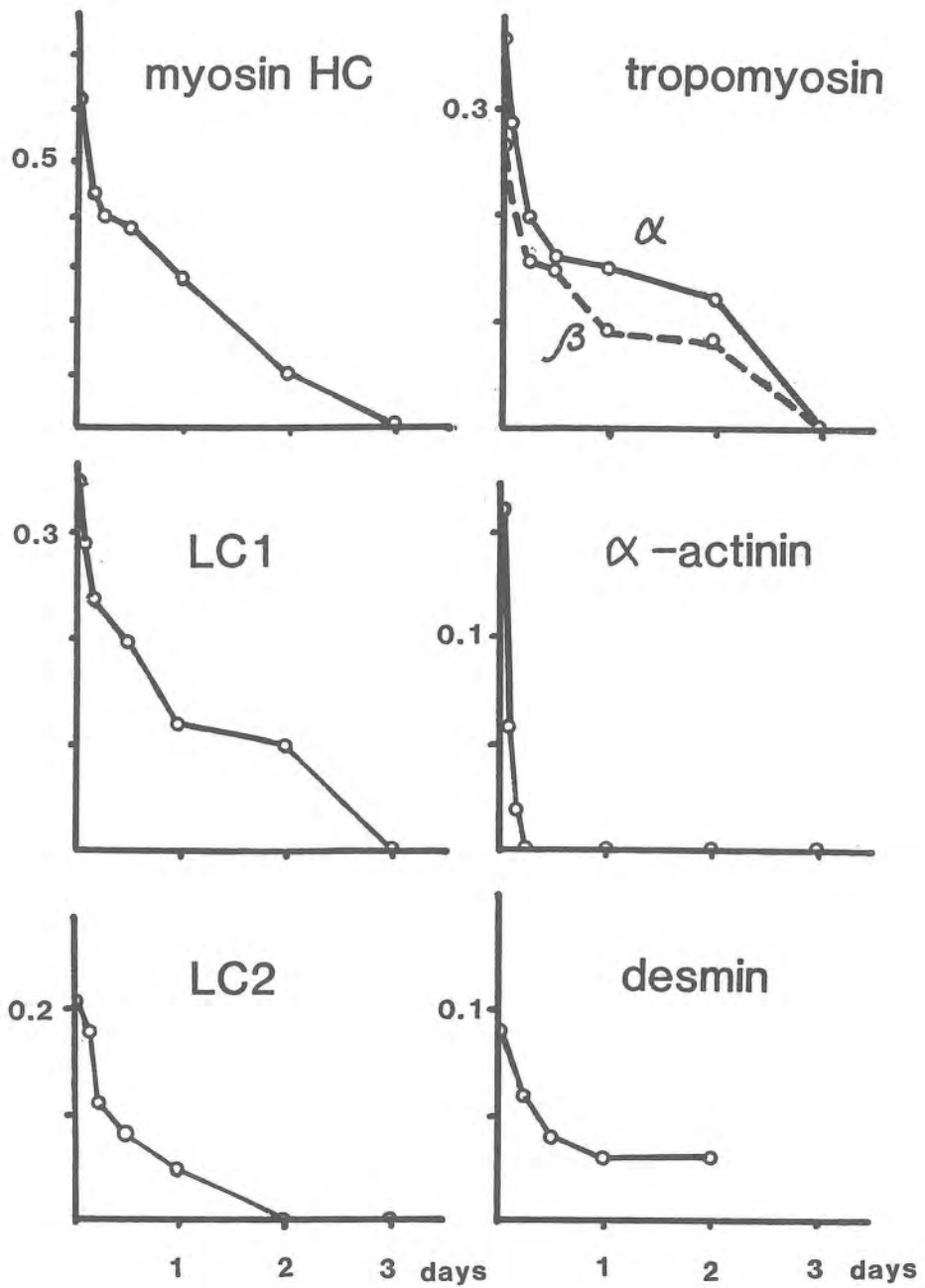


図3 actin との相対比でみた各構成蛋白量の維持的变化

筋ジストロフィーの横隔膜筋にみられるセントラル・コア変化

石原傳幸, 埜中征哉

1980年私達は Duchenne 型筋ジストロフィーで死亡した症例の横隔膜筋にセントラル・コア変化を観察し、報告しました。その後、東埼玉病院で剖検し得た症例の横隔膜筋を組織化学的に検索しましたので報告します。

対象および方法

対象は11例の Duchenne 型筋ジストロフィー、顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー1例、神経原性筋萎縮症5例の剖検時に採取した横隔膜筋および横隔神経です。横隔膜筋は凍結後、切片を作成し組織化学的に検討し、一部は電顕的に検索しました。横隔神経はエポキシに包埋し、切片をトルイジンブルー染色で観察しました。

結 果

表の通り Duchenne 型筋ジストロフィー11例全例にセントラル・コア変化を観察しました。神経原性筋萎縮症5例のうち3例にも同じ変化がみられました。ATP ase 染色でコア部が陰性に染色されることから unstructured core と考えられました。電顕的には、コアの部分は中心部にZ帯と同じ電子密度の線維状、辺縁不規則な塊として認められ、この部にはミトコンドリアや筋小胞体はなく、明らかなアクチン又はミオシンフィラメントは見られませんでした。この塊状物質は数ミクロンから、20ミクロン程度に達するものまでありました。一部にはZ帯との連続が示唆される所見も得られ、変性したZ帯由来物質であろうと推定しました。殆どの症例で、舌、二頭筋、食道筋などを同時に採取しましたが、セントラル・コア変化は見出せませんでした。

横隔神経には形態学的に異常所見は認めませんでした。

考 察

近年 Duchenne 型筋ジストロフィーの死因は大部分が呼吸不全であるといわれ、呼吸筋の役割が注目されるようになりました。横隔膜筋は呼吸筋の中で最も大きな役割を果しているといわれています。この横隔膜筋にセントラル・コア変化が存在することの原因は不明ですが、他の骨格筋には存在しないことから、横隔膜・横隔神経の特異な関係が関与していることが考えられます。

結 論

Duchenne 型筋ジストロフィー症の死因の中で最も多い呼吸不全における横隔膜の役割を検討する

ために、組織化学的電顕的に検索したところ、11例の Duchenne 型筋ジストロフィー全例にセントラル・コア変化を見出した。他の骨格筋にはみられなかった。神経原性筋萎縮症 5 例のうち 3 例の横隔膜にも同様の変化が存在したことから、本症の特有な変化とはいえない。

Diagnosis	Age	Cores in Diaphragm	
		+	-
DMD	14	●	
	20	●	
	14	●	
	17	●	
	19	●	
	17	●	
	16	●	
	20	●	
	16	●	
	18	●	
	14	●	
FSH	61	●	
W-H	11	●	
K-W	14	●	
SMA	68		●
ALS	59		●
	44	●	

不動化による筋萎縮の病態

宮沢 寛, 助川卓行, 米本恭三
高木昭夫, 埜中征哉

目的・方法

ギプス固定などの関節の不動化により生ずる廃用萎縮筋の病態を解明することは、治療及び予防の面から重要なことであるが、今なお十分に解明されているとは言えない。そこで我々は、実験的に関節の不動化による廃用萎縮筋を作製して種々の検索を行ない検討を加えた。

使用した動物は体重約300 gのウイスター系雄ラットで、その一側後肢足関節をキルシュナー鋼線で尖足位並びに背屈位に固定し、ひらめ筋が弛緩位に固定される群と緊張位に固定される群とを作製した。これらの動物を1週から8週まで経時的にと殺して廃用側及び非固定側のひらめ筋を採取し、以下の検索を行なった。

結 果

1. 筋湿重量の変化

筋湿重量の経時変化は、尖足位固定と背屈位固定との間に明らかな差が認められた。尖足位固定では、固定後1週で非固定側の約60%にまで急速に減少し、以後は50数%程度であまり変化しなかった。これに対して背屈位固定では、固定後1—2週ではむしろ非固定側より重くなり、8週後でも80%程度にとどまっていた。

2. 組織化学的検索 (図1)

ミオシン ATPase 染色により筋線維のタイプ分けを行ない、タイプの変化をみた。尖足位固定では、通常ひらめ筋では80—90%を占めるタイプ1が減少し、逆にタイプ2 A, 2 Cが増加した。すなわち、ファイバータイプの転換が認められた。しかし、背屈位固定ではこのような著明な変化は認められなかったが、やはりタイプ2 Cは増加し、逆にタイプ2 Aは減少する傾向が認められた。

3. スキンドファイバー法による生理学的検索

尖足位固定4週のラットを用いて行なった。タイプ1ファイバーとタイプ2ファイバーとではストロンチウムイオンに対する感受性が異なりこれを利用してタイプ分けを行なったところ、廃用萎縮筋ではタイプ2及びタイプ1とタイプ2との中間的なものが増加していた。これは組織化学の結果と同様であった。また単位断面積あたりの最大張力は、対照の40~50%程度に低下していた。

4. 二次元電気泳動法によるミオシンL鎖の検索 (図2)

スキンドファイバー法によりタイプを固定した単一筋線維について構成蛋白の分析を行なった。ミオシンL鎖については、タイプ1とタイプ2とではその構成が異なっているが、スキンドファイバー

法により中間型と同等した筋線維はタイプ1とタイプ2との中間的な構成となっており、蛋白レベルでのファイバータイプの転換が確認された。

5. 電子顕微鏡学的検索

ミオフィラメントの配列の乱れやZ帯の断裂などが認められ、スキンドファイバー法での最大張力の低下は、このような構造上の変化が基盤となっていることが推察された。

ま と め

関節の不動化による廃用萎縮筋においては単に筋線維が小さくなるというような量的な変化ばかりでなく、上に示したような筋線維タイプの転換がおきてくることが明らかとなった。この変化はひらめ筋の弛緩位固定で著明であったが、弛緩位固定と緊張位固定とに共通していたのは2Cファイバーの増加であった。これは筋肉が不動化という状況で脱分化していくことを示しているものと言えよう。しかしながら、緊張位固定では重量減少も軽度で、タイプの変換も著明ではなかったことから、筋の分化や栄養の維持には筋の緊張が重要な役割をはたしているものと推察される。

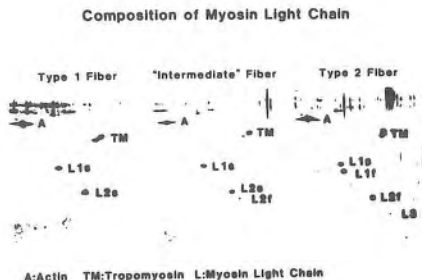
図 1

Fiber Type Analysis of Immobilized Soleus
(4-8Weeks)

	Fiber Type*	Contralateral(%)	Disease (%)	D/C
Plantarflexion	1	90.2	60.5	0.7
	2A	4.1	20.9	5.1
	2B	0.0	0.0	-
	2C	5.7	18.6	3.3
Dorsiflexion	1	81.5	84.3	1.0
	2A	13.6	3.4	0.3
	2B	0.0	0.0	-
	2C	4.9	12.3	2.5

* by ATPase Staining

図 2



若年型 quadriceps myopathy

春原経彦, 高木昭夫, 埜中征哉, 杉田秀夫

“quadriceps myopathy” と称されている一群の疾患は、現在では一疾患単位というより、一症候群として扱われている。即ち、Becker 型あるいは肢帯型筋ジストロフィーの非定型例や、多発性筋炎、内分泌・代謝疾患に伴うミオパチーなどで、大腿四頭筋を主として障害する疾患も、含まれているようである。

私どもは最近、両側大腿四頭筋の著明な萎縮と島状の筋球をもつ、小児期発症の32才男性例と37才

男性例を経験した。これら2症例には上肢に筋力低下、筋萎縮は認められず、下肢では四頭筋以外に、腸腰筋や大腿二頭筋の筋力低下があった。両者に、両側の腓腹部に仮性肥大を認めた。血清CPK値は2症例とも、正常上限値の10倍ないし10倍以上の高値を示した。筋電図検査では、静止時に2症例とも fibrillation potential や positive sharp wave が認められた。しかし随意収縮時では著明な short duration NMU が認められた。最大収縮時の interference pattern はよく保たれていたが、症例2のある部位では、long duration polyphasic potential が認められた。筋生検は2例とも大腿四頭筋と上腕二頭筋の2ヶ所で施行した。上腕二頭筋では、2例とも筋線維の大小不同、結合織の増加、fiber splitting などの軽度の筋原性変化のみを示した。大腿四頭筋では、著明な筋原性変化の他に、小群集萎縮所見、タイプ2線維優位、タイプ2線維の type grouping など、神経原性変化を示唆する所見を示した。これらの所見は2次的な神経原性変化である可能性が高いと考えたが、臨床症状も含め、既知の筋ジストロフィーとは異った所見を有しており、また従来報告されてきた quadriceps myopathy とは発症年齢や筋病理所見などの点で異った所見を示した。本2症例は原発性の骨格筋変性疾患に分類される疾患ではあるが、現段階では位置づけが困難であり、若年型 quadriceps myopathy として他疾患から一応区別して扱うのが肝要と考えた。

先天性ミオパチーの病因に関する臨床病理学的、実験的研究

埜中征哉，岡田理美

先天性ミオパチーはその形態学的特徴により、nemaline myopathy, central core病, myotubular myopathy, congenital fiber type disproportion などに分類されている。しかし臨床的には乳児期からの筋力、筋緊張低下、きゃしゃな体つき、発達の遅れ、細長い顔、高口蓋、四肢や脊柱の異常（拘縮、側湾など）、筋量が少い（small muscle bulk）など共通点が多く、臨床像をみる限り病因が個々の疾患で異るとは思われない。組織学的には筋線維は細く、組織化学的にはタイプ1線維優位（しばしばタイプ2線維欠損）、タイプ1線維の選択的萎縮などを共通点とする。筋線維のタイプを決定するのはその筋を支配する神経であることを考えると、先天性“ミオパチー”といっても神経因子の関与の可能性は否定できない。神経系の何らかの異常により筋線維の発育分化の遅れが生じ、ために筋線維は細く筋力低下をみる可能性が大きい。その仮説を証明するため先天性ミオパチーの代表的な疾患であるネマリンミオパチーと最も軽症といわれる minimal change myopathy について組織化学的にその未熟性について検討した。あわせて筋が未分化なとき神経の影響を断つと、筋はどのように分化するかラットを使用し検討し、先天性ミオパチーの病因を探ることにした。

対象・方法

先天性ミオパチーの中で最も頻度の高いネマリニンミオパチー 4 例, minimal change myopathy 3 例の生検筋に各種組織化学的染色を施し, 筋線維タイプの分布をみ, その直径を計測し, さらに電子顕微鏡的に検索した。実験的には筋の分化と神経支配の関係をみるため, 生直後のラット (この時期には筋線維は未分化である) の坐骨神経を切断し, それに支配されるヒラメ筋 (赤筋) と長指伸筋 (白筋) の筋線維の分化の状態を ATPase 染色より追求した。

結 果

ネマリニンミオパチー 4 例の筋線維タイプの分布をみると, 全例筋線維は細く, タイプ 1 線維優位 (正常は 55% 以下) の像をみた。特に最重症例ではタイプ 1 線維優位のほかに未分化なタイプ 2 C 線維を 9.7% の多くに認めた (図 1)。また電子顕微鏡的には myoblast や myotube の形態をとる未熟な筋線維を多く認めた (図 2)。

先天性ミオパチーの中で最も症状の軽い minimal change myopathy でも筋線維の分布をみると同様に未分化なタイプ 2 C 線維が多く存在した。また筋線維は細く大小不同があった。

新生児期ラットの骨格筋は未分化で全てタイプ 2 C 反応を示し多くの myotube の特徴をもつ筋線維が存在した。この時期に脱神経をうけた筋はその径をほとんど増すことなく, さらにタイプ 2 C 線維からタイプ 2 線維への分化は著明に遅延していた。また 1 月後にも数多くの myotube 様構造を認めた。

考 察

ネマリニンミオパチーの組織化学的検索で最も顕著な所見は筋線維タイプの分布の異常と小径な筋線維, 多くの未分化なタイプ 2 C 線維の存在であった。同じことは minimal change myopathy にもいえた。

筋線維は未分化なタイプ 2 C 線維よりタイプ 1, 2 A, 2 B 線維へと分化する¹⁾。筋がまだ未分化な時神経支配を断つと分化は遅れる。この事実を考えると, 先天性ミオパチーにおける未熟な線維の存在は神経系因子の関与の可能性が大きい。すなわちタイプ 2 線維がほとんどないことより, 多分タイプ 2 運動神経系に大きな障害があり, タイプ 1 線維も細いことはタイプ 1 運動神経系にも何らかの異常があることを示唆する。末梢神経には脱髄のような古典的な神経原性因子のないことを考えると, 多分 motoneuron の発育異常, あるいは神経筋間の interaction の異常などが原因になっていると思われる。

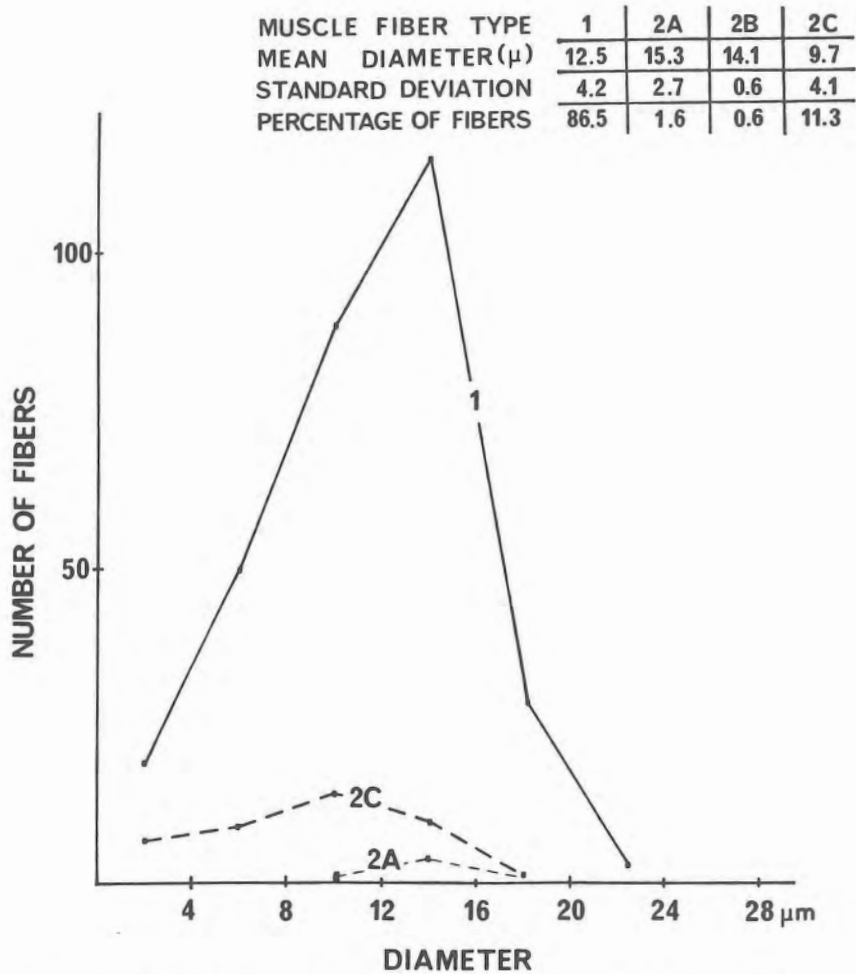


図1：ネマリンミオパチー最重症例（1歳6月時）生検筋のヒストグラム

文 献

- 1) 岡田理美, 埜中征哉, 石浦章一, 杉田秀夫：ラット筋線維の発育, 分化に関する組織化学的研究, 神経内科, 15: 363-370, 1981.
- 2) Nonaka, I., Tojo, M. and Sugita, H.: Fetal Muscle Characteristics in Nemaline Myopathy. Neuropediatrics, in press.

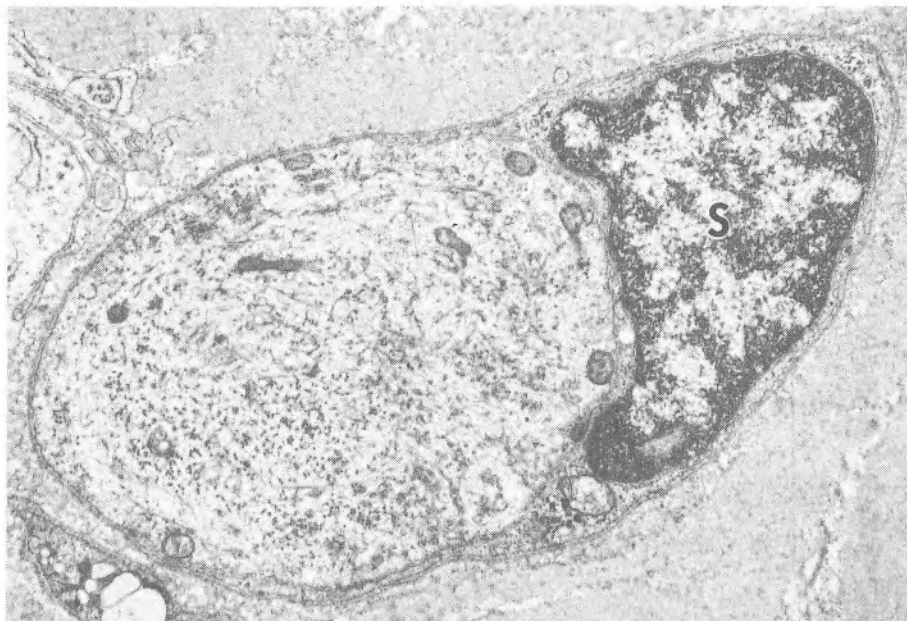


図2：ネマリンミオパチーにみられる幼若筋線維（S：衛生細胞），×17,000.

ウズラ骨格筋の α -グルコシダーゼ，精製について

石浦章一，土屋輝久江

安部和子，高木昭夫

我々の研究室と日生研との共同開発によって，糖原病ウズラの line 化が行われている。本年度は，その欠損部位を明らかにする目的で， α -グリコシダーゼ分子の異常を主に調べた。

方 法

ニワトリ骨格筋，並びにコントロールウズラ骨格筋より α -グリコシダーゼ（マルターゼ）の精製を行った。精製は，硫酸分画，DEAE-セルロース，CM-セルロース，ハイドロキシルアパタイトの各カラムクロマトグラフィーを適宜応用した。

α -グリコシダーゼの活性は pH 4 並びに pH 6.5 にて行い（各々酸性マルターゼ，中性マルターゼと呼ぶ），4-メチルウンベリフェリル- α -グルコピラノシドを基質とした。

結果と考察

表1に、粗骨格筋抽出液中の各種リソゾーム内糖分解酵素活性を示した。糖原病ウズラでは、明らかに酸性 α -グルコシダーゼ活性のみが低下しており、骨格筋内のグリコーゲンの蓄積は主としてこの酸性 α -グルコシダーゼの欠損によるものと考えられた。この結果は、昨年度報告した、ホスホリラーゼ、ホスホフルクトキナーゼなどの解糖系酵素や、グリコゲン脱分枝酵素活性にも変動がないという事実とも合致した。

次に、正常ウズラより酸性 α -グルコシダーゼを精製した。精製表を表2に示す。酸性 α -グルコシダーゼは、SDS電気泳動により単位サブユニットが7万の酵素であることが判明した。

一方、糖原病ウズラでは、カラムクロマトグラフィー上で正常のものに一致する活性が全く見出せないことから、完全欠損であることが示唆される。粗抽出液では10%ほどの活性が残存しているように見えるが(表1)、これは、粗抽出液中に存在する中性 α -グルコシダーゼがpH4で10%程度活性を持つからであろう。

しかしながら、免疫的に交叉するタンパク質が存在することは次の事実より明らかである。(1) ニワトリ骨格筋酸性 α -グルコシダーゼに対する抗体とウズラの α -グルコシダーゼは免疫的に交叉するが、粗抽出液を用いたオクタロニーニ重拡散法で確かに糖原病ウズラにも交叉するものが示される。(2) 免疫レプリカ電気泳動で、分子量7万の位置に同一抗原性を持つものが存在する。これらの事実より、point mutationによる不活性なタンパク質が作られるため一見欠損して見えるもの、と考えられる。

文 献

- 1) 村上博彦, 高木昭夫, 埜中征哉, その他: 日本ウズラの糖原病II型, 実験動物29, 475, 1980.
- 2) 村上博彦, 高木昭夫, 埜中征哉その他: 日本ウズラに発見された糖原病II型, 神経内科13, 326, 1980.

表1 骨格筋中のリソゾーム酵素活性

酵 素	活性 (nmles/g/h)		
	糖原病	コントロール	
α -グルコシダーゼ	102 \pm 25 (n= 8)	1,114 \pm 147 (n=12)	(pH 4)
	1,166 \pm 265 (n= 8)	798 \pm 168 (n=12)	(pH 6.5)
α -ガラクトシダーゼ	1,023 \pm 217 (n= 4)	1,065 \pm 388 (n= 4)	
β -ガラクトシダーゼ	3,118 \pm 703 (n= 4)	2,565 \pm 464 (n= 4)	
β -グルクロニダーゼ	1,525 \pm 595 (n= 4)	1,905 \pm 664 (n= 4)	

表2 骨格筋酸性 α -グルコシダーゼの精製(10.5 g)

	タンパク (mg)	活性 (V)	比活性 (V/mg)
粗抽出液	1003	1642	1.64
硫酸(40-70%)	207	678	3.28
CM-セルロース	53	434	8.12
ハイパタイト	0.76	416	551

3. 疾病研究第2部

1 研究部一年のあゆみ

発達期にみられる脳障害の機序の解明と予防治療の開発を目的として研究を継続してきた。疾病の対象としては、精神遅滞もしくは運動の発達障害をきたす神経系疾患であり、モデル動物と患者の検索とを並行して進めている。人事においては、56年10月から研究員として桜庭均（東大小児科）が参加し、胎生期脳障害の生化学的分析に従事することになった。渡辺和行、鈴木伸幸両研究員は57年3月をもってそれぞれの研究課題を終え、他に就職した。

本年度実施した研究項目は以下のようなものである。

(1) 母体環境による胎児脳障害の研究

日常ありふれた原因による胎児脳障害の機序と予防の確立を目指し、一連の研究を行ってきた。前年度に引きつづき、母体のアルコール飲用が子供の脳発達におよぼす影響をラットを用いて検討した。今までの実験成績を要約すると、アルコール投与により脳細胞分裂の抑制、髄鞘関連の CNPase の発達遅延がみられること、DNA に比し RNA の回復がおくれること、海馬に多い亜鉛酵素である Carbonic anhydrase などの活性に変化をきたしうること、低血糖、亜鉛の低下などをともなうことである。このような知見にもとづき、亜鉛、または、糖の補充による障害軽減の試みも検討した。

さらに、本年度から、母体のカフェインの飲用が胎児に及ぼす影響についても実験をはじめ、高速液体クロマトにより生体カフェイン量を定量し、母仔間の濃度の相関を得た。世間に普及している飲料物中のカフェイン濃度を測定し、実験胎仔に対する危険量は、人間にも時としておこりうる範囲であると推察した。

(2) 発達脳に対するコレステロール合成阻害剤および類似構造薬剤の影響と sphingomyelinase の分離精製

AY 9944, Boxidine などの投与により、幼若期のみ acid sphingomyelinase 活性の低下を証明したが、その機序について検討を継続してきた。5,000 倍に精製した酵素に対して各種薬剤を添加しても活性阻害効果はなく、さらに、in vivo では投与量によっては活性上昇もありうることを見出した。これらのことから、薬物が酵素の合成調節に働らくことが考え易い。幼若期のみに作用する理由は脳血液関門の発達との関連を推察させるが、標識した薬物を用いて証明を進めている。これらの研究に関連して、発達と関連があり脳に特徴的に高濃度に存在する中性 sphingomyelinase についても、精製、性質の検討を進めている。

(3) 神経皮膚症候群

小児の先天性脳障害のなかで重要な地位を占める結節性硬化症および Recklinghausen 病について

コラーゲンの動態および腫瘍性という両面から検討を進めてきた。血清プロリンおよび腫瘍部のヒドロキシプロリンの増加に加え、腫瘍部には正常皮膚に比し、V型に相当するコラーゲンが高濃度に存在することを見出した。その構造と疾病特異性について検索中である。

(4) 作用の強さ、感受性、表現型の量的解析

同一原因が作用しても、各臓器の症状として表われる時には、個体差がみられる。その規則性について患者および実験動物から得られた資料をもとに、異常部位の組合せの変異と、重症度という量的変異に分けて解析を行い、それぞれについて作用の強さ、感受性、閾値に関するモデルを示した。同一強度をもつ原因に対する臓器の示す量的変化は、一般に正規分布型の個体差を示す。しかし、2峰性の分布にもなりうるので、臓器の種類によって異なる個体の感受性の閾値の存在が推察された。

(5) その他

ポジトロン CT の医学的応用、人間における多胎と脳障害の関連の解析、酵素欠損症に対する酵素補充を含む新しい治療法の開発、Wilson 病に対する新しいキレート剤の開発、などを目的にして、小児神経科と共同で研究をすすめている。

(部長 有馬正高)

2 研究業績

A 論文

a 原著

1) Arima, M. & Aoki, T. :

Clinical characteristics of Wilson's disease in childhood with special reference to fulminant form.

Acta paediat. Jap., 23 : 107, 1981.

2) 有馬正高, 田中晴美, 大塚雅 :

発達障害児のモニタリングにおける保育所などの役割に関する研究.

厚生省心身障害研究・先天異常のモニタリングに関する研究班, 昭和 55 年度研究報告書, 1981, p.20.

3) 有馬正高, 田中晴美, 桜川宣男, 許斐博史 :

結節性硬化症の生化学的ならびに細胞学的研究.

厚生省神経疾患・発生異常にもとづく精神遅滞の本態に関する生化学的, 遺伝学的研究班, 昭和 55 年度研究報告書, 1981, p27.

4) 田中晴美, 鈴木伸幸, 有馬正高 :

父親のアルコール症の胎仔発育への影響。

- 医学のあゆみ, 118 : 137, 1981
- 5) Tanaka, H., Arima, M. & Suzuki, N. :
The fetal alcohol syndrome in Japan.
Brain Dev., 3 : 305, 1981.
 - 6) Tanaka, H., Suzuki, N. & Arima, M. :
Experimental studies on the influence of male alcoholism on fetal development.
Brain Dev., 4 : 1, 1982.
 - 7) Tanaka, H., Suzuki, N. & Arima, M. :
Hypoglycemia in the fetal alcohol syndrome in rat.
Brain Dev., 4 : 97, 1982.
 - 8) Tanaka, H., Arima, M. & Suzuki, N. :
The fetal alcohol syndrome.
Advances in Child Neurology. Proceedings of the symposium on developmental disabilities.
Excerpta Medica, Amsterdam, (in press)
 - 9) 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, 昭和55年度研究報告書,
1981, p.51.
 - 10) 田中晴美, 有馬正高, 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の実態調査と実験的研究—人間およびラット胎児性アルコール症候群の出生前および後の発育に関する検討.
アルコール健康医学協会, 昭和55年度調査研究結果報告書(I), 1981, p.84.
 - 11) 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2',3'-cyclic nucleotide, 3'-phosphohydrolase の発達.
脳神経, 33 : 1207, 1981.
 - 12) 鈴木伸幸, 関亨, 川原友二, 山脇英範, 五十嵐鉄馬, 大塚慶子, 土橋光俊, 岡島昌子, 香川和子, 広瀬誠 :
発熱時 phenobarbital 坐薬投与による熱性痙攣の再発予防効果について
小児臨床, 34 : 1665, 1981.
 - 13) Seki, T., Yamawaki, H. & Suzuki, N. :
The risk of nonfebrile seizures in children who have experienced febrile convulsions.
Folia Psych. Neurol. Jap., 35 : 315, 1981.

- 14) 関亨, 山脇英範, 鈴木伸幸, 木実谷哲史, 前沢真理子 :
てんかんにおける発作型・脳波所見の経年的変容.
小児科, 23 : 255, 1982.
- 15) Sakuraba, H., Ohga, K. & Suzuki, Y. :
Fabry's disease : Detection of heterozygotes using blastoid lymphocytes stimulated by phytohemagglutinin.
J. Inher. Metab. Dis. 4 : 121, 1981.
- 16) Sakuraba, H., Ohga, K. & Suzuki, Y. :
Fabry's disease : Detection of heterozygotes using blastoid lymphocytes stimulated by phytohemagglutinin.
Acta Paediat. Jap. Overseas. Ed., 23 : 39, 1981.
- 17) Sakuraba, H., Suzuki, Y., Kobayashi, H., Yoshitake, K., Kaneshi, K., Takahashi, K. & Naito, M. :
Glycogenesis : Comparative biochemical and electron microscopic studies on infantile and late onset patients.
Eur. J. Pediat., in press.
- 18) Ohga, K., Sakuraba, H., Suzuki, Y. & Kobayashi, N. :
Biochemical abnormalities in the Wiskott-Aldrich syndrome : Low activity of hexokinase in lymphocytes.
Acta Paediat. Jap. Overseas Ed., 23 : 72, 1981.
- 19) Suzuki, Y., Sakuraba, H., Potier, M., Akagi, M., Sakai, M. & Beppu, H. :
 β -Galactosidase-neuraminidase deficiency in adults : Deficiency of a freeze-labile neuraminidase in leukocytes and fibroblasts.
Hum. Genet., 58 : 387, 1981.
- 20) Suzuki, Y., Sakuraba, H., Hayashi, K., Suzuki, K. & Imahori, K. :
 β -Galactosidase-neuraminidase deficiency : Restoration of β -galactosidase activity by protease inhibitors.
J. Biochem., 90 : 271, 1981.
- 21) 柯佑民, 福岡和子, 桜庭均, 林和代, 山中龍宏, 鈴木義之 :
遺伝性リソゾーム病の生化学的診断—東大小児科における9年間の診断成績.
小児科診療, 45 : 772, 1982.
- 22) 桜川宣男, 河野義恭, 飯尾正明, 唐沢孝, 有馬正高, 里吉栄二郎 :

サイクロトロン医学的応用—超短半減期 RI の脳オートラジオグラフィ—の手技と応用性について.

医学のあゆみ, 118 : 421, 1981.

- 23) 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}C -glucose のラット脳オートラジオグラフィ—.

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.

昭和 55 年度研究報告書, 1981, p.199.

- 24) 桜川宣男, 松井晨 :

超短半減期 RI の標識化合物に関する基礎的研究.

厚生省神経疾患・中枢神経障害に対するサイクロトロン核医学の応用に関する研究.

昭和 55 年度第 1 回研究報告集. 1980, p.4.

- 25) 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 (AY 9944) によるニーマン・ピック病実験モデルの作成について : 実験条件および種特異性についての検討.

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 年度研究報告書. 1981, p.28

- 26) 渡辺和行, 桜川宣男, 有馬正高 :

実験的 Niemann-Pick 病ラット—AY 9944 投与によるラット acid sphingomyelinase 活性低下の特異性に関する追加研究.

脳神経, 33 : 585, 1981.

- 27) Noguchi, E., Nishikimi, M. & Yagi, K. :

Studies on the sulfhydryl group of L-galactonolactone oxidase.

J.Biochem., 90 : 33, 1981.

- 28) 河野義恭, 桜川宣男, 有馬正高 :

双胎に伴う脳障害の発生と病態に関する検討.

厚生省心身障害・重症心身障害児の療育に関する臨床的研究, 昭和 55 年度研究業績報告書, 1981, p.136.

- 29) 富沢ひろ子, 河野義恭 :

重障児施設の今後のあり方.

重症心身障害研究会誌, 6 号, 1981. p.13.

- 30) 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.

31) Konomi, H., Sano, J. & Nagai, Y. :

Immunohistochemical localization of type I, III and IV (basement membrane) collagens in the liver.

Acta Pathol. Jpn., 31 : 973, 1981.

32) Konomi, H., Sano, J. & Nagai, Y. :

Immunohistochemical localization of type I, III and IV (basement membrane) collagens in the lymph node : Co-distribution of types I and III collagens in the reticular fiber.

Biomed. Res., 2 : 536, 1981,

33) Sano, J., Sato, S., Ishizaki, M., Yajima, G., Konomi, H., Fujiwara, S. & Nagai, Y. :

Types I, III and IV (basement membrane) collagens in the bovine liver parenchyma : Electron microscopic localization by the peroxidase-labeled antibody method.

Biomed. Res., 2 : 546, 1981.

b 著書

1) 有馬正高, 高田邦安 :

外胚葉系の発達とその障害, 結節性硬化症.

新小児科学大系 (小林登, 多田啓也, 藪内百治編) 13巻 B 小児神経学II, 中山書店, 東京 1981, p.231. p.233.

2) 有馬正高 :

小児期における姿勢, 起立, 歩行の発達.

起立・歩行・姿勢の異常 (上田英雄, 武内重五郎, 豊倉康夫編), 南江堂, 東京, 1981, p.46

3) 有馬正高 :

神経疾患.

最新小児医学 (鈴木栄, 山下文雄, 大国真彦編) 第4版,

医学図書出版, 東京, 1981, p.335.

4) 桜庭均, 鈴木義之 :

Fabry 病.

新小児医学大系, 第7巻, 出生前小児科学, 中山書店, 東京, 1982.

5) 鈴木義之, 福岡和子, 桜庭均 :

β -ガラクトシダーゼ・ノイラミニダーゼ欠損症.

難病の発症機構（文部省特定研究「難病」班編，代表豊倉康夫），東大出版会，東京，1981，p. 335.

6) 許斐博史，永井裕：

コラーゲンの免疫

コラーゲン代謝と疾患（永井裕，藤本大三郎編），講談社，東京，1982，p.134.

c 総説

有馬正高：

1) 中枢神経系の発達と遺伝環境の要因.

小児科診療，44：467，1981.

2) 有馬正高：

内臓悪性腫瘍と関係のある遺伝性症候群.

皮膚病診療，3：908，1981.

3) 有馬正高：

脳性麻痺の脳病理.

周産期医学，11：463，1981.

4) 有馬正高：

脳の発達障害と遺伝および環境.

発達障害研究，3：17，1982.

5) 有馬正高：

奇形症候群.

日本臨床・症候群 1982，春期増刊，1982，p. 148.

6) 有馬正高：

Bloom 症候群，

同上，p. 1188

7) 田中晴美：

胎児性アルコール症候群.

同上，p. 236.

8) 関亨，山脇英範，鈴木伸幸：

點頭てんかん治療法と今後の課題.

小児臨床，34：1593，1981.

9) 関亨，山脇英範，鈴木伸幸：

複雑部分発作.

小児内科, 13:2097, 1981.

- 10) 関亨, 山脇英範, 鈴木伸幸 :

熱性けいれん—最近の展望.

医学のあゆみ, 118:714, 1981.

- 11) 関亨, 山脇英範, 鈴木伸幸 :

てんかんおよび類縁疾患.

小児臨床, 34:2927, 1981.

- 12) 河野義恭 :

Cerebral gigantism (Sotos 症候群).

日本臨床・症候群 1982, 春期増刊, 1982, p. 158.

- 13) 許斐博史 :

Ehlers-Danlos 症候群.

同上, 172, 1982.

d 症例報告

- 1) 村本治, 桜川宣男, 埜中征哉, 有馬正高, 里吉栄二郎 :

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) 東條恵, 高田邦安, 仲村佳久, 河野義恭, 桜川宣男 :

ACTH 療法中に Subdural effusion を合併した点頭てんかんの 1 例.

小児科診療, 44:80, 1981.

e その他

- 1) 有馬正高 :

発達神経生物学.

医学のあゆみ, 120:129, 1982

- 2) 有馬正高 :

小児神経学への期待.

脳と発達, 2:88, 1982.

- 3) Tanaka, H. & Arima, M. :

Biochemical and cellular studies in tuberous sclerosis. 2. Proline and hydroxyproline in

urine, tissues and cultured skin fibroblasts.

Brain Dev., 3 : 181, 1981.

4) Tanaka, H., Suzuki, N. & Arima, M. :

A study on chemical pathology of the fetal alcohol syndrome in rat.

Teratology, 24 : 23, 1981.

5) Suzuki, N., Tanaka, H. & Arima, M. :

Fetal and postnatal biochemical development in the fetal alcohol syndrome of the rats.

Brain Dev., 3 : 160, 1981.

6) Sakuragawa, N. & Arima, M. :

Mucopolisaccharides in the skin lesions from patients with tuberous sclerosis.

Brain Dev., 3 : 182, 1981.

7) Kohno, Y., Sekiguchi, T., Suzuki, Y. & Arima, M. :

A case of 18p⁻ mosaicism with multiple cranial nerve paralyseis.

Brain Dev., 3 : 178, 1981.

8) 安井夏生, 永井裕, 許斐博史, 佐野順次郎, 山浦伊姿吉, 上小鶴正弘, 四宮謙一, 佐藤良治 :
後縦靭帯骨化症における各種コラーゲンの型分布.

整形外科基礎科学 8, 骨, 軟骨代謝の生理と病態, 1981, p.129.

(2) 学会発表

a 特別講演, シンポジウム

1) 有馬正高 :

運動発達遅滞と精神発達遅滞

第26回全国肢体不自由児療育研究大会, 10.7, 1981.

2) Arima, M. :

Variation of clinical manifestations in congenital neurological diseases.

Symposia of International Pediatric Association. Preventable handicaps. The Pediatricians' role and responsibility. Tokyo, March 24—25, 1981 (Bull. Internat. Pediat. Ass. 4 (4), 21, 1981.)

3) Arima, M. :

Trends of medical services for mentally retarded children.

The 1981 International Workshop on Special Education. Taipei, May 29—31, 1981.

4) Arima, M. :

Developmental anomalies in pediatric neurology.

Satellite Symposium : Developmental Neurobiology. 12 th World Congress of Neurology.
Kyoto. September 22, 1981.

5) Tanaka, H., Arima, M. & Suzuki, N. :

The fetal alcohol syndrome.

IYDP Commemorative International Symposium on Developmental Disabilities. Tokyo.
Sept. 26-27, 1981.

6) Sakuragawa, N., Matsui, M., Iio, M., Iida, M., Nozaki, T., Arima, M., Satoyoshi, E. & Karasawa, T. :

Quick absorption and metabolism of hexacosanoic acid ($C_{26} : 0$) in a rat : Study with ^{11}C -labeled $C_{26} : 0$ of short half life.

International symposium on the leukodystrophy and allied diseases. Kyoto, Sep 19-20, 1981.

7) Hayashi, T., Konomi, H. & Matzubara, O. :

Collagenous components of normal and fibrosing lungs at rat and human.

International symposium on collagen and collagenase in occupational disease. Kitakyushu,
11. 21, 1981.

8) 許斐博史, 佐野順次郎, 永井裕, 田中稔, 中安清人, 中島章 :

間接蛍光抗体法による強膜, 脈絡膜のコラーゲン型分布.

第3回国際眼研究会議の日本部分, 東京, 12. 12, 1981. (Jap. J. Ophthal. , 26 : 94)

b 国際学会

1) Suzuki, Y., Sakuraba, H., Nishiyama, F. & Hirano, H. :

Modification of the human somatic cell surface induced by concanavalin A.

6 th International Symposium on Glycoconjugate. Tokyo, 9. 20-25, 1981. (proceedings,
p.403-404)

2) Sakuragawa, N., Kono, Y., Arima, M., Satoyoshi, E. & Iio, M.

Positron macroautoradiographic study of rat's brain with ^{13}N -labeled ammonia.

12th World Congress of Neurology. Kyoto, Sep.20-25, 1981. (Excerpta Medica,
International Congress Series No. 548, 356)

c 一般学会

- 1) 田中晴美, 鈴木伸幸, 有馬正高 :
父親のアルコール症の胎児発達への影響に関する実験的研究。
第23回日本小児神経学会総会, 仙台, 6. 4 6. 4—6, 1981. (Brain, Dev., 4 : 207)
- 2) 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病態生化学。
第21回日本先天異常学会, 熊本, 7.10~11, 1981. (Teratology 24 : 23A,)
- 3) 田中晴美, 有馬正高, 鈴木伸幸 :
日本における胎児性アルコール症候群児の臨床的検討。
第17回日本新生児学会総会, 横浜, 7.16~18, 1981. (日本新生児学会誌, 17 : 686,)
- 4) 田中晴美, 有馬正高, 鈴木伸幸 :
日本における胎児性アルコール症候群の診断。
第16回日本アルコール医学会総会, 東京, 10.2~3, (アルコール研究と薬物依存16 : S119,)
- 11) 桜川宣男, 河野義恭, 有馬正高, 里吉栄二郎, 飯尾正明 :
 $^{13}\text{NH}_3$ の脳オートラジオグラフィーの手法と応用について,
第22回日本神経学会総会, 熊本, 5. 20—22. 1981.
桜川宣男, R.O.Brady :
人胎盤スフィンゴミエリネースの精製について。
第24回小児代謝研究会, 岐阜, 11.27~28, 1981.
- 15) 飯尾正明, 鈴木恒雄, 豊田純三, 桜川宣男, 外山比南子, 佐藤勝彦, 服部博幸 :
ポジトロン CT の臨床応用,
第21回日本核医学会総会, 札幌, 10.15—17, 1981. (核医学 18 : 1156,)
- 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 CNPase 活性の脳部位別発達。
第23回日本小児神経学会, 仙台, 6. 4 ~ 6, 1981. (Brain, Dev., 4 : 207)
- 6) 関亨, 山脇英範, 鈴木伸幸 :
小児における複雑部分発作の臨床・脳波・予後。
第23回日本小児神経学会総会, 仙台, 6. 4 ~ 6, 1981.
- 7) 桜庭均, 鈴木義之 :
 β -ガラクトシダーゼ・ノイラミニダーゼ欠損症の酵素活性に対するプロテアーゼ阻害剤の効果。
第24回小児代謝研究会, 岐阜, 11.27~28, 1981.
- 8) 柯佑民, 桜庭均, 鈴木義之 :

線維芽細胞ノイラミニダーゼの安定性とその測定法についての検討.

同 上

- 9) 炭田沢子, 佐藤順一, 大沢真木子, 福山幸夫, 金子行子, 渡辺佳代子, 桜庭均, 鈴木義之:

Fabry 病の13才男児例

同 上

- 10) 桜庭均, 鈴木義之, 兼次邦男, 宮尾益知:

酸性 α -グルコシダーゼ欠損を伴う先天性ミオパチー.

第23回日本小児神経学会総会, 仙台, 6.4~6, 1981.

- 16) 野口悦子, 桜川宣男, 有馬正高:

ラット脳 Mg²⁺ 依存性 sphingomyelinase について.

第54回日本生化学会大会, 仙台, 9.28-10.1, 1981. (生化学, 53:750)

- 17) 河野義恭, 桜川宣男, 有馬正高, 里吉栄二郎, 飯尾正明:

¹¹C₂ ラット脳オートラジオグラフィと脳内 CO₂ 固定.

第23回日本小児神経学会総会, 仙台, 6.4-6, 1981.

- 18) 宇田川国男, 河野義恭他:

重い重複障害児の療育のための評価-新しい試み-.

第36回国立病院療養所総合医学会, 福岡, 10.29-30, 1981.

- 19) 佐野順次郎, 佐藤茂, 石崎正通, 杉崎祐一, 山中宣昭, 矢島権八, 許斐博史, 藤原作平, 永井裕:

型別コラーゲンの組織内分布について-免疫電顕的解析.

第70回日本病理学会総会, 東京, 4.7, 1981. (日本病理学会会誌70:113).

- 20) 永井裕, 許斐博史:

細網線維の生化学.

第21回日本網内系学会総会, 宇部, 5.23, 1981.

- 21) 許斐博史, 有馬正高, 田中晴美, 永井裕:

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.

第23回日本小児神経学会総会, 仙台, 6.4, 1981.

- 22) 林利彦, 許斐博史, 服部俊治, 永井裕:

ヒト胎盤からのコラーゲン可溶化, コラーゲンの種類との関係.

第54回日本生化学会大会, 仙台, 10.1, 1981. (生化学 53:1016).

- 23) 松井晨, 桜川宣男, 飯尾正明, 飯田重規, 唐沢孝:

¹¹C-hexacosanoic acid の代謝と臓器内分布.

第21回日本核医学会総会, 札幌, 10.15~17, 1981. (核医学 18:1061,)

C 班 会 議

- 1) 有馬正高, 河野義恭 :
双胎児にみられる脳障害の発生要因に関する検討。
厚生省心身障害・エクस्पレマチュアの長期養護に関する研究班会議, 東京, 2.12, 1982.
- 2) 有馬正高 :
Wilson 病の分布。
厚生省心身障害・代謝性蓄積性疾患研究班, 昭和 56 年度班会議, 東京, 2.21 1982.
- 3) 有馬正高 :
精神遅滞のモニタリングに関する研究。
厚生省心身障害・先天異常のモニタリングに関する研究班, 昭和 56 年度班会議, 大阪, 2.26, 1982.
- 4) 有馬正高, 東条恵 :
ACTH の効果と副作用に関する研究。
厚生省抗てんかん剤の安全使用に関する調査研究班, 昭和 56 年度班会議, 東京, 3.13, 1982.
- 5) 有馬正高 :
Wilson 病に対するキレート剤の開発に関する研究。
制がん作用を有する金属錯体等研究班, 昭和 56 年度班会議, 東京, 3.15, 1982.
- 6) 有馬正高 :
長期疾患療育児の養護・訓練・福祉に関する総合的研究(総括)。
厚生省心身障害・昭和 56 年度研究班会議, 東京, 2.20, 1982.
- 7) 田中晴美 :
ラット胎児性アルコール症候群における予防可能な脳障害の原因としての低血糖および低亜鉛状態。
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 56 年度研究班会議, 東京, 1.30, 1982.
- 8) 田中晴美, 中沢一治, 桜庭均, 有馬正高 :
母体の外因による脳障害—母体のカフェイン飲用が胎仔発達におよぼす影響に関する実験的研究。
厚生省神経疾患・出生前要因による脳障害の成因並びに治療に関する臨床的基礎的研究, 昭和 56 年度第 2 回総会, 東京, 1.30~31, 1982.
- 9) 桜庭均, 鈴木義之, 柯佑民 :
ガラクトシアリドーシスの臨床像と病態生化学。
文部省科研費総合研究(A), 昭和 56 年度班会議, 名古屋, 2.12, 1982.

10) 桜川宣男, 河野義恭, 松井晨, 有馬正高, 飯尾正明, 里吉栄二郎 :

$^{11}\text{CO}_2$ ラット脳オートラジオグラフィと脳内 CO_2 固定.

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 56 年度研究報告会, 東京, 12.5, 1981.

11) 桜川宣男, 松井晨 :

超短半減期 RI の標識化合物に関する基礎的研究.

厚生省神経疾患・中枢神経障害に対するサイクロトロン核医学の応用に関する研究班, 昭和 56 年度第 1 回研究報告会, 東京, 12.4, 1981.

12) 桜川宣男, 松井晨 :

小児神経科領域におけるポジトロン CT の応用について.

厚生省神経疾患・中枢神経障害に対するサイクロトロン核医学の応用に関する研究班, 昭和 56 年度第 2 回研究報告会, 東京, 3.6, 1982.

13) 里吉栄二郎, 桜川宣男 :

人胎盤スフィンゴミエリネースの精製とその性質について.

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 56 年度総会, 京都, 12.16, 1981.

14) 許斐博史, 有馬正高 :

神経皮膚症候群におけるコラーゲン型分布に関する研究.

厚生省神経疾患・脳障害を伴う先天代謝異常の病態に関する研究班, 昭和 56 年度班会議, 東京, 1.30, 1982.

(4) 研究会

1) 有馬正高 :

周生期障害, 予防の立場から.

日本精神遅滞医学会, 東京, 7.4, 1981.

2) Arima, M. :

Etiology, prevention, medical care and detection of mental retardation.

Philippine-Japan Consultation on Programming for the Mentally Retarded. Manila. May 26, 1981.

3) 有馬正高 :

Lesch-Nyhan 症候群.

厚生省特定疾患・変性神経疾患調査研究班 ワークショップ, 東京, 10.21, 1981.

- 4) 有馬正高：
神経機能の発達。
OT 協会研修会，東京，11. 25, 1981.
- 5) 田中晴美，有馬正高：
父親のエタノールと子供の発達。
米子セミナー，米子，5. 1～2, 1981.
- 6) 畑隆一郎，許斐博史，二宮善文，佐野順次郎，永井裕：
肝実質細胞によるコラーゲン酸ムコ多糖の合成とその調節。
昭和56年度コラーゲン研究会，神戸，3. 19, 1982.

母体のカフェイン飲用と胎仔脳発達

田中晴美，中澤一治，桜庭均

母体のカフェイン摂取と妊娠，分娩，子供の発達が問題となっているが，現在のところ結論は出ていない。従来より報告されている動物におけるカフェインの催奇形性を人間にいかにかに外挿するかを検討が必要とされる。ラットを用いて母体のカフェイン飲用と胎仔脳発達との関係を検討した。

方 法

Wistar 系ラットを使用，カフェインは無水カフェインを水道水でうすめ (w/v) 飲料水として投与，コントロールには水を与え，固形食は自由に摂取させた。表の如く生後8週から37日間水あるいは0.04%カフェイン投与後，水飲用雄と交配させ，妊娠中は交配前の水投与群はA～Eの5群に，カフェイン投与群はF～Gの2群に分けた。胎仔は妊娠20日午後8時帝切によって得た。

結 果

①0.04%カフェイン投与で，各群間の母体重，妊娠中の固形食摂取量，同腹数に差なし。②帝切2時間後の生存率はA群に比し，C，B群は高く，E群で低下。③表の如く，胎仔体重，全脳重量は各群間に大差ないが，大脳重量はA，B，C群で高く，E群では著明に低下。G群の比較的高値は慢性投与によるカフェインの耐性と考える。④E，G群で大脳中DNAへのサイミジンの組み込みが低下。⑤図の如く，帝切時母体血清中カフェイン値と胎仔大脳中カフェイン量は正の相関 ($r=0.80$, $p<0.01$)

を、胎仔生存率とは負の相関 ($r=-0.46$, $p<0.10$) を示した。⑥日常飲食物中のカフェイン量は、4%フィルターコーヒー; 83 mg /150 ml, 1%インスタントコーヒー; 49~68 mg / 150 ml, 1%紅茶; 51~58 mg /150 ml, 1%日本茶; 35~51 mg /150 ml, 3%ココア; 12 mg /150 ml, コカコーラ; 22 mg /250 ml 缶, チョコレート; 5 mg /10 g であった。

考察および結語

妊婦の少くとも1日600 mg 以上の高カフェイン摂取が自然流産, 死産, 未熟産と関連している可能性を示唆した Weathersbee らの回顧的調査¹⁾はよく知られている。妊娠中の1日カフェイン摂取量 1,100 mg (19 mg/kg 体重) から 1,320 mg (25 mg/kg 体重)²⁾の3名の母体からの子供に, ラット, マウス, ラビットなどでみられるのと同様な指趾欠損症を中心とした奇形症例の報告もある²⁾。今回の実験系における0.04%カフェイン投与妊娠ラット母体の径口1日量は平均57 mg /kg 体重と計算され, これを metabolic body weight によって人間値に補正すると, 1日量約25 mg/kg 体重となり, 50 kg の人では1,250 mg /日と算定できる。この値と上述の人間の奇形症例の値とは一致している。従来よりカフェインと DNA のプリン塩基すなわちアデニン, グアニンとの構造の類似性から DNA とカフェインの相互作用が論じられ, 細胞レベルでは DNA 合成阻害が示されている。今回のモデルで, 胎仔体重の減少のみられない母体カフェイン量で, 大脳重量の低下および大脳中 DNA 合成能の低下をみた点および低胎仔生存率との関連性は, 人間の原因不明の脳障害検討上興味ある点である。

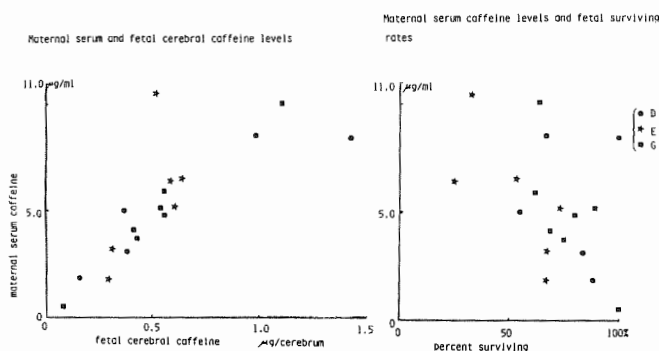
表 母体のカフェイン摂取と胎仔重量の変化

母体カフェインの摂取の条件	体 重 (g)	総脳重量 (mg)	大脳重量 (mg)
妊娠前			
A	4.69 ± 0.47 (50)	191 ± 14 (39)	137 ± 10 (39)
妊娠中			
B	4.65 ± 0.39 (61)	194 ± 9 (47)	137 ± 9 (47)
C	4.57 ± 0.35 (55)	191 ± 18 (45)	135 ± 8 (44)
D	4.95 ± 0.91 (48)*	190 ± 14 (37)	132 ± 12 (37)*
E	4.65 ± 0.49 (59)	187 ± 10 (46)	129 ± 9 (44)***
F	4.68 ± 0.36 (68)	191 ± 10 (51)	133 ± 9 (51)**
G	4.76 ± 0.33 (72)	193 ± 11 (58)	134 ± 8 (58)

平均±SD (胎仔数)。Aとの有意差; * $p<0.10$, ** $p<0.05$, *** $p<0.01$.

文 献

- 1) Weathersbee PS, Olsen LK and Lodge JR : Caffeine and pregnancy.
A retrospective survey. Postgrad Med, 62 : 64—69, 1977.
- 2) Jacobson, M. F., Goldman, A. S. and Syme, R. H. : Coffee and birth defects.
Lancet, 1 : 1415—1416, 1981.



ラット胎児性アルコール症候群における予防可能な脳障害の原因としての低血糖および低亜鉛状態

田中晴美

胎児性アルコール症候群（FAS）において母体のエタノール飲用後子供の脳障害が生じるまでのメカニズムは依然として解明されていない。我々は FAS ラットにおける低血糖，低亜鉛状態を報告したが，今回はこれらの FAS 本態との関連性および修復による積極的予防の可能性を検討した。

方 法

モデル作成の原則は従来通りで，生後7～8週 Wistar 系雌ラットを30%エタノール群（E）と水（W）のコントロール群に分け，100日間の交配前投与後，妊娠中は両群に妊娠0日より硫酸亜鉛を用いて0.01%亜鉛（Z）の，0.02% NAD(N)の，0.02%ニコチンアミド（A）の添加を行った。ブドウ糖（g）は5%を妊娠15日以後投与，胎仔は妊娠19日午後8時帝切によって得た。他に30%エタノールと水のみ2群は，帝切による妊娠15，18，21日および自然分娩後水飲用母体が育てた生後1，

5 日の仔を検討した。

結 果

1) 低血糖状態と低形成 (表 1)

血糖値は母体において妊娠 15 日にはコントロールに比し高値であるが, 18, 21 日には有意に低下。子供においても妊娠 21 日には有意に低値で, 生後 24 時間後には差がみられなくなった。FAS の本質である低形成を体重, 大脳重量を指標としてみると, 妊娠 15 日からとくに妊娠 18, 21 日さらに生後 1 日までは有意な低下をみるが生後 5 日には catch-up した。以上より低形成を低血糖では解決できないが, 低血糖状態を FAS における妊娠末期の発育障害, 周生期の死亡率および脳障害の 1 因とは推定できる。一方母体血清インスリン値は妊娠 15, 18 日ともにエタノール群で低値の傾向を示した。

2) エタノール値と低形成

胎仔体の 100% ホモジネート中のエタノール値と帝切時の母体血中エタノール値とは正の相関を示し(図), 母体当りの総胎仔重量とは負の相関を示した。したがって FAS の低形成, すなわち母体内胎仔体重の低下の場合には, 胎仔体エタノール値および母体エタノール値は高いといえる。

3) 低血糖, 低亜鉛状態修復のこゝろみによる胎仔発達の変化 (表 2)

fetal total body weight/pregnant rat として示したものは, 妊娠を確認した雌を妊娠 19 日に帝切した時, 子供の存在しなかったものは 0g として胎芽吸収を考慮した値である。この値はエタノール単独群が最低で, エタノールに NAD あるいは亜鉛を添加すると有意に増加, すなわち胎芽吸収が防止されている。エタノールに 5% ブドウ糖の妊娠末期の添加では, とくに大脳重量の増加をみたが, 同腹数は低下していた。3 因子を通して全般的には, エタノールへの亜鉛添加は比較的好条件の胎仔を生じうるといえるが, E があるかぎり, W あるいは W+Z レベルには達していない。

考察および結語

アルコール症体内の亜鉛欠乏は知られており, 一方アルコール症母体の血清低亜鉛値と新生児の奇形増加との関連の報告もある。また FAS 知能障害の原因として, ラットにおいて亜鉛を高濃度に含有する海馬の mossy fiber の構築異常が指摘されている。我々のエタノール母体でのインスリン低下, FAS 出生仔海馬中の, 亜鉛酵素である carbonic anhydrase 活性低下も亜鉛欠乏の間接的証明となる。今回の亜鉛投与の効果も上記所見を支持するが, コントロールレベルへの修復は望めので FAS の本質的防止は現在のところ, エタノールの中止以外にはない。しかし FAS 脳障害の 1 因として亜鉛欠乏は除外できないし, その本態としては海馬の RNA 合成障害が推定される。

文 献

- 1) Tanaka, H., Suzuki, N. and Arima, M.: Hypoglycemia in the fetal alcohol syndrome in rat. Brain Dev., 4 : 97—103, 1982.

表 1 Effect of maternal ethanol ingestion on blood glucose, serum insulin, body weight and cerebral weight in maternal and/or fetal and postnatal rats

	g.d.15	g.d.18	g.d.21	p.d.1	p.d.5
Blood glucose(mg/dl)					
D W	82±26(6)	83±5(5)	65±13(9)		
E	98±16(5)	71±9(4)**	51±13(12)**		
O W		65±25(22)	55±16(8)	101±15(5)	
E		31±14(15)****	46±13(7)	96±30(6)	
Serum insulin(μU/ml)					
D W	54±23(6)	32±11(5)			
E	21±10(5)	***21±9(4)			
Body weight(g)					
O W	0.26±0.02	1.47±0.06	4.64±0.26	6.64±1.19	12.60±0.67
E	0.24±0.02	1.31±0.06	3.38±0.91	5.08±1.02	12.71±1.06
Cerebral weight(mg)					
O W	142±11(6)	77±4(5)	137±10(9)	187±21(5)	369±22(4)
E	121±11(5)	68±4(4)	113±10(12)	147±24(5)	436±36(3)

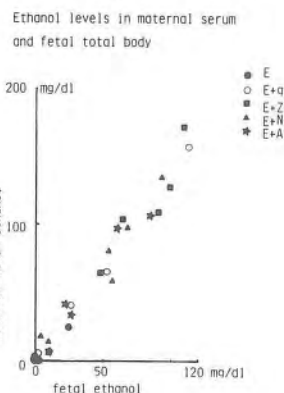
D,dam; G,offspring. Means±SD[no of dams], [no of offspring]. Significant from W; ****p<0.01, ***p<0.02, **p<0.05, *p<0.10. []:head weight.

表 2

Development of fetuses of dams receiving dietary 5% glucose for 4 days and 0.01% zinc, 0.02% NAD and 0.02% nicotinamide for 19 days together with 30% ethanol

	-	+ glucose	+ zinc	+ NAD	+ nicotinamide
Fetal total body weight(g)/pregnant rat	10.2±1.9(7)	13.9±9.3(6)	22.1±7.0(6)*	22.0±4.4(6)**	18.9±8.6(6)
Fetal body weight(g)	2.37±0.27(30)	2.46±0.40(34)	2.61±0.29(55)	2.28±0.22(59)***	2.27±0.23(50)*
Fetal cerebral weight(mg)	99±11(24)	105±11(23)**	102±12(42)	101±8(47)	99±8(39)

Data expressed as mean ± SD. [no of pregnant rats] [no of fetuses]. Significant from E; ****p<0.01, ***p<0.02, **p<0.05, *p<0.10.



ラット胎児性アルコール症候群における新生仔期の Glia の生化学的発達

鈴木伸幸, 田中晴美

胎児性アルコール症候群 (FAS) にみられる精神運動発達遅延に関し我々は脳の生化学的発達から胎生期および出生後の細胞分裂, 細胞機能の低下を報告した。その際新生仔期において大脳 DNA 量が一時期増加する事から, 今回はその増加が Neuron, Glia のいずれによるものか検討する事を目的とした。Carbonic anhydrase (CA) を Glia の標識酵素, β-Galactosidase (β-Gal) を対照酵素として用いた。大脳灰白質, 海馬における生後1日目から5日目の CA の増加が β-Gal に比し著しく, 大脳灰白質, 海馬における Glia の増殖が盛んである事が疑われた。

方 法

雌 Wistar rat 45匹をコントロール群 (C群), エタノール群 (E群) に分け, 前回と同様の方法で

FAS ラットを作成した。生後1, 5日目に大脳を摘出し, 大脳灰白質, 白質, 海馬に分離した。CA 活性測定は Krebs-Roughton Warburg technique によった。 β -Gal 活性測定は Ho らの方法によった。 $[^3\text{H}]$ -Thymidine の DNA への取込みは腹腔内に注射後, 2時間で大脳を摘出し, 酸可溶画分を抽出した後, アルカリを加え80°C水溶液中で溶出し, シンチレーションカウンターで測定した。

結 果

CA, β -Gal とともに単位湿重量あたりの活性値を求め, 生後1, 5日目の各部位について両群で比較検討した。表ではE群はその平均値をC群の平均値に対する%であらわした。CA は灰白質では生後1, 5日目ともにE群で高く, 白質では両群に差がみられない。海馬では生後1日目ではE群の方がむしろ低値を示している。 β -Gal は生後1, 5日目, 各部位とも両群に大きな差はみられていない。CA, β -Gal の比をみると灰白質では生後5日目にはE群が高値を示している。また白質でも5日目にE群でやや高値を示している。海馬では生後1日目ではE群の方が低値を示しているが, 5日目になると逆にE群が高値となっている。

		Carbonic anhydrase		β -Galactosidase		$\frac{\text{CA}}{\beta\text{-Gal}}$		$[^3\text{H}]$ -Thymidine uptake	
		1st day	5th day	1st day	5th day	1st day	5th day	1st day	5th day
Gray matter	C	6.93 (13)	7.84 (10)	2.91 (13)	3.26 (10)	2.43 (13)	2.38 (10)	0.057 (8)	0.061 (10)
	E	132 (10)	140 (10)	112 (13)	104 (10)	98.4 (11)	147 (10)	94.7 (12)	91.8 (10)
White matter	C	10.6 (12)	12.4 (10)	3.56 (12)	4.28 (10)	3.04 (12)	2.96 (10)	0.060 (8)	0.057 (10)
	E	107 (12)	112 (10)	106 (13)	92.5 (10)	103 (12)	126 (10)	83.3 (12)	98.2 (10)
Hippocampus	C	17.2 (9)	15.8 (10)	2.95 (9)	3.70 (10)	6.09 (9)	4.42 (10)	0.052 (5)	0.061 (10)
	E	80.2 (9)	116 (10)	109 (9)	98.9 (10)	69.1 (9)	120 (10)	94.2 (8)	82.0 (10)

C (control group) : mean ; Carbonic anhydrase (U/g wet weight)
(cases) ; β -Galactosidase (μ mole/hr/g wet weight)
; $[^3\text{H}]$ -Thymidine uptake $\left(\frac{\text{KOH fraction (dpm)}}{\text{acid fraction (dpm)}} \right)$

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

[^3H]-Thymidine の DNA への取込みはアルカリ可溶画分の酸可溶画分に対するカウントの比であらわした。E 群はその平均値を C 群の平均値に対する % であらわした。生後 1, 5 日目, 各部位ともに両群に大きな差はみられなかった。

考 察

ラット脳においては出生直後は Neuron の増殖がほぼ終り Glia の増殖が進む時期である。従って増加した細胞は Glia が優位のはずであるが, 胎生期の脳 DNA 量の著しい低下から予想される Neuron の発達の遅れが出生後代償性に発達してくる可能性もある。新生仔期の Neuron と Glia の割合が正常と異なるのか検討するため CA を Glia の標識酵素とし, β -Gal を対照酵素として用いた。大脳灰白質, 白質に加えて海馬を測定部位として用いたのは以前よりアルコールとの関係が報告されており, 最近では FAS モデルで hippocampal mossy fiber の形成不全がみられたとの報告などによる。CA, β -Gal を比較した結果から FAS ラットモデルの大脳灰白質, 海馬における CA 活性の発達が新生仔期著しい事が疑われた。従って大脳灰白質, 海馬では Glia の増殖が著しい事が予想され, FAS にみられる知能発達遅延と何らかの関連があると思われた。

文 献

- 1) Krebs, H. A. and Roughton, F. J. W.: Carbonic anhydrase as a tool in studying the mechanism of reactions involving H_2CO_3 , CO_2 or HCO_3^- .
Biochem. J. 43: 550 — 555, 1948.

高速液体クロマトグラフィーの疾病研究への応用 — 血清中 free hydroxyproline, proline, 生体内および飲料物中の caffeine の定量 —

中澤一治, 田中晴美

微量血清を用いて free hydroxyproline, proline の定量法を検討した。また母体の caffeine 飲用と胎仔発達との関連に関する研究の一環として, 生体内および飲料物中の caffeine 含有量を高速液体クロマトグラフィー (HPLC) を使用し定量した。

方 法

1. 血清中 free hydroxyproline, proline の定量

P. Böhlen and M. Mellet の方法¹⁾を改良し, Li 型カラム (ISC-07/S1504) を用い移動相に 0.1 N lithium citrate buffer (pH 3.15), 流速 0.3 ml/min にて溶出させた。反応液には, NaOCl borate butter (2 ml/l 10% sodium hypochlorite) と O. P. A. borate buffer (4 g/l o-phthalaldehyde, 1 ml/l 2-mercaptoethanol, 0.5 g/l Brij 35) を用い 55°C, 0.25 ml/min の流速にて反応させ蛍光検出器 (FLD-1) にて定量した。0.1 ml の血清に 0.05 ml の 8% スルホサリチル酸溶液 (内部標準物質として 1 mM の N-methylglycine 添加) を加え 30 秒間, 振とうし 12,800×g にて 1 分間遠心分離しこの上清 10 μl を HPLC (LC-3 A, 島津製作所) に注入した。同定と定量には C-R 1 A クロマトパックを用い peak area ratio にて算出した。

2. Caffeine の定量

カラムに zorbax ODS (4.6×150 mm) を使用し, 移動相には 0.2 M acetate buffer : CH₃CN=85:15 を用い, 流速 0.5 ml/min にて溶出させ, U. V. 吸収 273nm にて検出した²⁾。0.05 ml の血清に同量の HPLC 用アセトニトリル (内部標準物質として 5 mg/l の 8-chlorotheophylline を添加) を加え除蛋白し遠心分離後上清 10 μl を HPLC に注入し, 内部標準物質との peak area ratio にて定量をした。胎仔の脳中 caffeine の定量については, 10% 脳ホモジネート 0.5 ml に 10 倍量のクロロホルムを加え caffeine を抽出後, 0.1 ml の移動相に溶解しこの 10 μl を HPLC に注入した。また caffeine 含有飲料物についても同様にクロロホルム抽出を行ない HPLC に注入した。

結 果

1. 血清中の hydroxyproline, proline について 10 名の正常人の測定を行なった。hydroxyproline は $6.2 \pm 1.3 \mu\text{mol/l}$ であり proline は, $212.0 \pm 16.0 \mu\text{mol/l}$ (mean ± S. D.) であった。検出限界は, hydroxyproline については $1.0 \mu\text{mol/l}$ でありまた proline については $10.0 \mu\text{mol/l}$ であった (Fig. 1)

2. 表に caffeine の C. V., M.E. を示した。また Fig. 2 にラット血清, 胎仔脳, コーヒー中の caffeine の chromatogram を示した。

考 察

1. 微量の血清を用いての free hydroxyproline, proline の同時定量について検討をしたが, この方法はイミノ酸代謝異常症, コラーゲン生合成能等を把握する上で有用であると思われる。

2. 母体の caffeine 飲用の胎仔への影響を考える上で体内 caffeine レベルを測定することは重要

であるが caffeine を含め methylxanthine 類は生体内で種々の代謝を受けることが知られており、妊娠時における biotransformation を検討する意味からも、現在、caffeine 並びに代謝産物の一斉定量法を考慮中である。

表

Serum			
Concentration (µg/ml)	Cobs. (µg/ml)	C.V. %	M.E. %
1	0.93±0.07	7.7	7.1
5	5.05±0.06	1.1	2.9
10	9.29±0.06	0.6	2.9
15	15.27±0.56	3.7	3.4
20	20.90±0.74	3.5	4.5

Caffeine beverage			
Concentration (mg/ml)	Cobs. (mg/ml)	C.V. %	M.E. %
0.1	0.11±0.00	2.4	8.2
0.2	0.21±0.01	4.3	3.4
0.4	0.42±0.01	3.5	4.0
0.5	0.51±0.02	4.1	3.5
1.0	0.99±0.03	3.3	3.2

Cobs. : Observed concentration, mean±S.D.
n=3 (serum), n=4 (beverage).
C.V. : Coefficient of variation.
M.E. : Relative mean error.

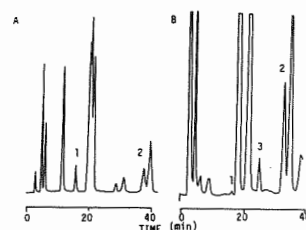


Fig. 1. Chromatograms of amino acids analysis.
A : Standard amino acid solution (hydroxyproline and proline : 0.2 nmol)
B : Human serum
Peaks : hydroxyproline (1), proline (2), N-methylglycine (3)

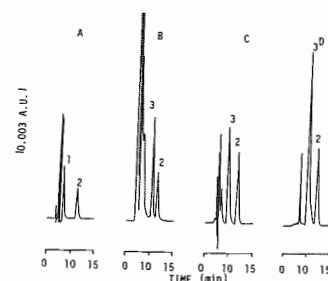


Fig. 2. Chromatograms of caffeine analysis.
A : Standard solution (caffeine and theophylline : 10 ng)
B : Rat serum level (3.3 µg/ml)
C : Rat fetal cerebrum (3.6 µg/g wet wt.)
D : instant coffee (0.3 mg/ml)
Peaks : theophylline (1), caffeine (2), 8-chlorotheophylline (3)

文 献

- 1) Böhlen P and Mellet M : Automated fluorometric amino acid analysis ; The determination of proline and hydroxyproline.
Anal. Biochem., 94 : 313 — 321, 1979.
- 2) Blanchard J, Mohammadi D and Conrad KA : Improved liquid chromatographic determination of caffeine in plasma. Clin. Chem., 26 : 1351—1354, 1980.

人胎盤酸性スフィンゴミエリナーゼの精製について

桜川宣男

酸性スフィンゴミエリナーゼ (Sph'ase) は、スフィンゴミエリンをフォスフォルコリンとセラマ

イドに水解する酵素で、その欠損症はニーマン・ピック病である。近年人胎盤および脳における本酵素の精製法の報告が見られるが、方法論の相異により、比活性、収率、均質性および可溶化剤使用の有無などの点で結果が異なる。そこで人胎盤酸性スフィンゴミエリネースの精製法を検討し、従来の報告に優る比活性と高純度の酵素精製を行った。

方法・手段

スフィンゴミエリネース活性は Pentchev et al の方法で測定し、Chromogenic 基質 (HNP) を用いた同酵素活性は Gal et al の方法に準じた。酸性フォスフォジエステラーゼは Callahan et al の方法を用い、他のライソゾーム酵素は 4-MU glycosides を用いて測定した。蛋白は Lowry et al 法又は Bradford 法にて測定した。酵素精製法：人胎盤約 7 kg を 4°C に保ち、24 時間以内に使用した。25 mM C-P 緩衝液；pH 4.5 (0.25% Triton X-100, 1.0 mM MgCl₂, CaCl₂ 含有) にてホモゲナイズし、遠心後その上清を用いて次の順序にてカラム操作を行った。以下 Triton X-100 含有のマレイン酸緩衝液 (pH は異なる) を用いた。

初に Con A sepharose カラム (800 ml) にて 0.5 M α -methyl mannopyranoside で酵素を溶出し、限外濾過器で濃縮後透析した。次に Sephadex G-200 カラム (10×100 cm) でゲル濾過を行った。さらに DEAE Sephacel カラム (5.0×60 cm) には本酵素は吸着せず、この画分を Hexyl agarose カラム (2.5×10cm) にかけた。当カラムにも吸着せず、素通り画分について CM cellulose のイオンの交換クロマト (1.6×25cm) を行った。酵素は NaCl の linear gradient にて 2 つのピークに溶出されたため、以下各 part (part A および B) についてカラム操作を行った。Hydroxylapatite カラムでは、リン酸緩衝液の linear gradient (0.01 — 0.4 M) 開始直後に酵素は溶出された。これら溶出液をイミダゾール-HCl 緩衝液 (pH 7.0) に置換後、Chromatofocusing (pH 7.0 — 4.0) を行った。

結 果

酵素精製法の結果は表(1)に示した。Sephadex G-200 カラムにおける本酵素活性のピークは 1 つであり、DEAE Sephacel カラムでは収率良好で、比活性も上昇した。CM cellulose カラムにより 2 つの酵素活性ピークが得られ、isozyme の可能性が示唆された。最後に行った chromatofocusing では、part A はピーク (pI ; 6.22, 6.47, 7.04), part B ではカラムに非吸着画分の他に 3 ピーク (pI ; 5.87, 6.34 — 6.53, 6.78 — 6.95) が得られた。part B 画分のうち最大 479,000 nmol/mg prot/h の比活性が得られ、4 fraction の平均が 380,000 nmol/mg prot/h であった。合成基質では類似の比活性を有し、酸性フォスフォジエステラーゼ活性は本酵素活性の 1/100 であった。又他の 11 種ライソゾーム酵素活性は存在しなかった。(表(2))

結 論

人胎盤酸性スフィンゴミエリネースを高純度に精製を行った。

Table I. Purification scheme of acid sphingomyelinase from human placenta

Step	Total protein (mg)	Total activity (Units $\times 10^4$)	Specific activity (Units/mg prot)	Yield (%)	Purification (-fold)
1. Supernatant	449,600	521	11.6		1
2. Con A Sepharase	7,944	307	387	59.0	33.4
3. Sephadex G-200	3,020	266	882	51.0	76.0
4. DEAE Sephacel	318	176	5,535	33.8	477
5. Hexyl agarose	164	164	10,000	31.5	863
Part A					
6A CM-cellulose	11.6	24.9	21,330	4.8	1,839
7A Hydroxylapatite	6.06	17.9	29,500	3.4	2,544
8A Chromatofocusing	0.19	1.0	50,156	0.2	4,324
Part B					
6B CM-cellulose	33.5	67.6	20,130	13.0	1,736
7B Hydroxylapatite	16.5	51.5	31,200	9.9	2,690
8B Chromatofocusing*	0.19	7.1	380,000	1.4	32,800

* Pooled fractions containing highly purified sphingomyelinase.
Units expressed as nmol/h.

Table II. Lysosomal hydrolase activities in purified human placenta sphingomyelinase

	Supernatant	Purified Sphingomyelinase ^a
¹⁴ C-sphingomyelinase	11.6	479,000* (530,200)
HNP-sphingomyelinase	18.5	593,400
Phosphodiesterase	64.8	5,600
Acid phosphatase	670	0**
β -D-glucosidase	1.5	0
α -D-glucosidase	64.5	0
β -D-galactosidase	30.7	0
α -D-galactosidase	6.2	0
β -D-glucuronidase	55.3	0
α -D-mannosidase	17.1	0**
α -L-arabinosidase	7.4	0
α -L-fucosidase	145	0
N-acetyl- β -D-galactosaminidase	470	0**
N-acetyl- β -D-glucosaminidase	1,545	0

* Sphingomyelinase activity in the most highly purified fraction.

** 25 times concentrated purified sample used.

Parenthesis indicates Units/mg protein at substrate saturation.

文 献

桜川宣男, R. O. Brady: 人胎盤スフィンゴミエリネースの精製について. 第24回小児代謝研究会, 岐阜, 10, 1981.

精製人胎盤性スフィンゴミエリネースの 性質とその¹²⁵Iラベル法

桜川宣男

Niemann-Pick 病は酸性スフィンゴミエリネースの欠損を特徴とする遺伝性脂質代謝異常症である。著者は人胎盤酸性スフィンゴミエリネースの高純度精製に成功したので¹⁾、その性質を検討した。又その精製酵素を¹²⁵Iでラベルする方法を確立し、ラット体内投与後の動態を検討した。これは Niemann-Pick 病の酵素輸注法の基礎データとして重要であり、今後の治療法開発の発展が期待される。

方法・手段

本酵素精製法は文献参照。精製酵素の性質検討：SDS 電気泳動法 (Fig 1) Weber and Osborn の方法に従った。蛋白標品として phosphorylase B(94,000), albumin(67,000), ovalbumin(43,000), carbonic anhydrase(30,000), trypsin inhibitor(20,000) および α -lactalbumin(14,000) を用いた。酵素液と標準蛋白を 2% SDS, 5% mercaptoethanol, 20% glycerol および 2% Triton X-100 の緩衝液に加え、100°C 5 分間加熱後に、10% スラブゲルにかけた。ゲルはクマシーブルーで染色し、10% 酢酸で脱色した。酵素分子量測定には、Sephadex G-200 のカラム (1.6×84cm) を使用し、Triton X-100 (0.1%) を含む 10 mM マレイン酸緩衝液を用いた。標準蛋白は、catalase (232,000), aldolase (158,000), ovalbumin (45,000), chymotrypsinogen A (25,000), ribonuclease A (13,700) を使用し、溶出液量より分子量を推定した。精製酵素の至適 pH は、酢酸ナトリウム緩衝液 (pH 3.5—7.0) を用いて、Pentchev et al の方法にて酵素活性測定した。又 Km は Lineweaver-Burk プロットを用いて行った (Fig 2)。

酵素の¹²⁵Iラベルの前処置：Chromatofocusing にて用いた polybuffer を除去するため、0.1% Triton X-100 含有の 0.2 M リン酸緩衝液 (pH 7.2) で平衡化した Sephadex G-75 カラムを用いた。さらに酵素液を Bio-Beads SM-2 カラムにかけ、同上の緩衝液で溶出して、Triton X-100 を除去した。最後に酵素液を Minicon-B 15 にて濃縮して、次の酵素ラベルを行った。

酵素の¹²⁵Iラベル法：本酵素のヨード化には Enzymobeads (Bio-Rad) を用いた。酵素液 0.16 ml, 0.2 M リン酸緩衝液, pH 7.2, 50 μ l, Enzymobeads 50 μ l を 1 ml のプラスチックチューブに入れ、これに 1 mCi Na¹²⁵I (Amersham) を加えた。次に β -D-glucose (25 μ l) を加え、数分間振盪する。ヨード化は室温にて 30 分間で終了し、Enzymobeads は 1,000×g, 15 分間の遠心で除去。上清を Bio-Gel P (100—200 mesh) カラムに直接かけて、非吸着ヨードを除去。次にカラムを、人血清アルブミン (10mg/ml) 含有の 0.2 M リン酸緩衝液 (pH 7.2) で洗う。¹²⁵I-Sphingomyelinase を同上の緩衝液で透析した。

ラベル sphingomyelinase の blood clearance と体内分布：ペントバルビタール麻酔下で, Sprague-Dawley 系ラット (300—350 g) に舌下静脈より投与, 又, 非麻酔下でラットの心腔内投与を行った。投与直後より経時的に尾静脈より採血し, Beckmann Gamma 400 カウンターで測定した (Fig 3)。ラットは, 25 および 3 時間後に屠殺し, 各種臓器について¹²⁵I を測定した (Fig 4)。

結果および考察

SDS ゲル電気泳動では, 分子量 70,500 および 39,800 の 2 バンドが認められた。従来の報告者により, polypeptides の分子量が異なるが, 高分子と低分子量の subunits に大別できる。著者の報告した上記の 2 subunits はそれに相当すると考えられる。Sephadex G-200ゲル濾過による分子量は 200,000 であった。これは Gatt et al の報告に一致するが, 界面活性剤を用いない精製法にて 36×10^4 との報告もあり, 今後の検討の余地がある。Km は¹⁴C-sphingomyelin に対して $52.6 \times 10^{-5} \text{M}$ であり, 至適 pH は 5.0 であった。

¹²⁵I ラベル sphingomyelinase の blood clearance は $t_{1/2}$ が約 1 分であった。肝臓への集積が大部分であり, 一部腸管および尿中にも排泄された。肝臓への高い集積は, 肝細胞膜結合部位や, endocytosis に伴うレセプターに関係すると考えられる。今後は高分子成分の細胞標的や酵素輸注法の開発研究に役立つと考える。

文 献

- 1) Sakuragawa, N. : J. Biochem. In press.
- 2) 厚生省新薬開発. 酵素異常に基づく代謝異常症の治療薬開発研究班, 昭和 56 年度班会議にて報告.

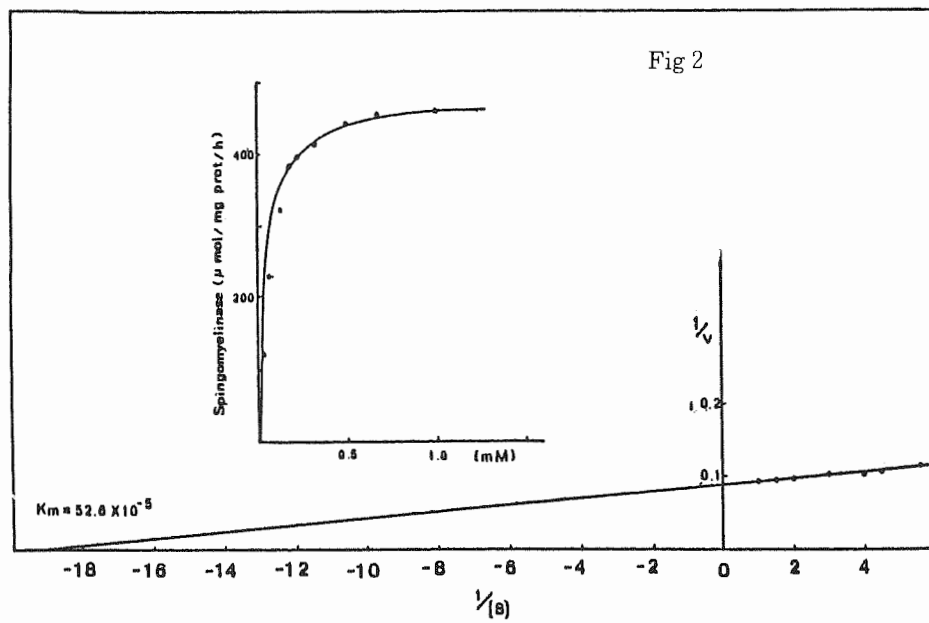
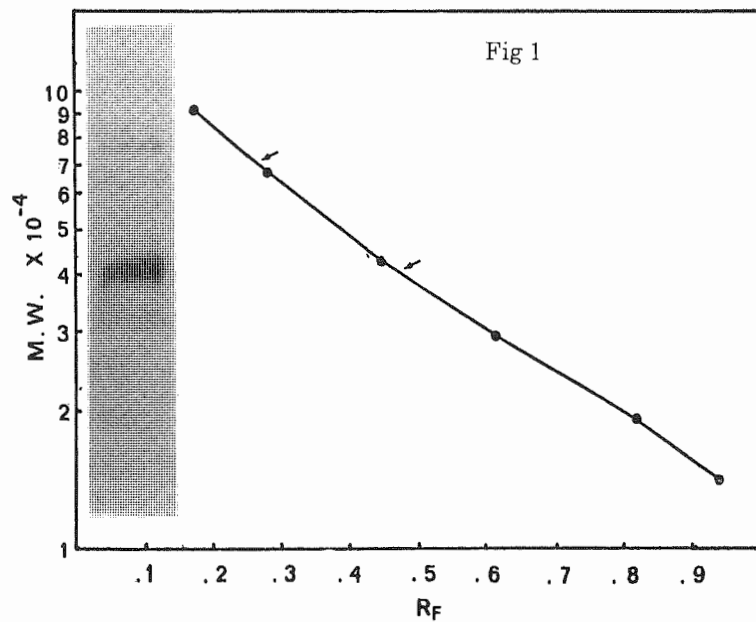


Fig 3

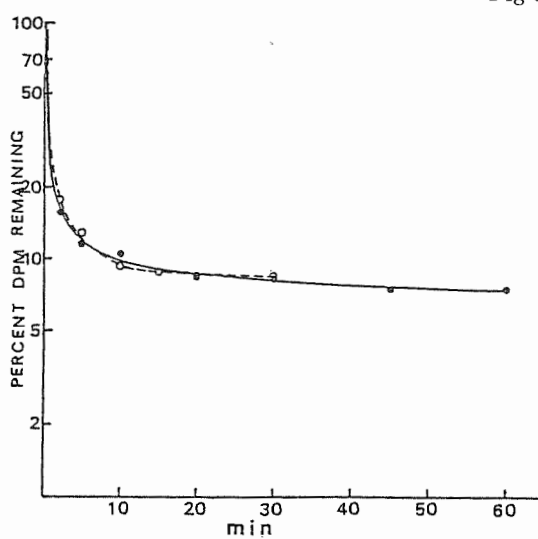
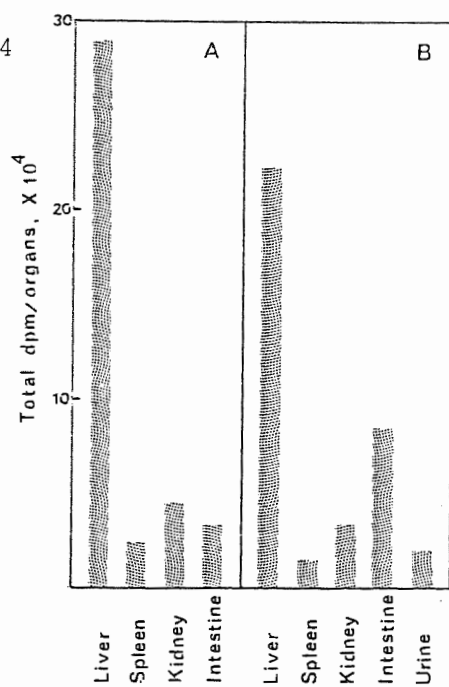


Fig 4



ラット肝臓の酸性スフィンゴミエリナーゼ の精製と性質について

渡辺和行, 桜川宣男

酸性スフィンゴミエリナーゼ (sph'ase) は、スフィンゴミエリンをセラミドとフォスホリルコリンに水解する酵素であり、Niemann-Pick 病はその欠損を特徴とする。Sph'ase の精製とその性質検討が最近報告されるようになったが、報告者により成績が異なる。我々は drug-induced lipidosis の研究を進めており、その病態論および enzyme replacement therapy の開発の目的でラット肝臓の本酵素の精製を行い、性質を検討した。

方 法

酵素活性測定法および蛋白測定法は文献参照。Sph'ase の精製法：ラット肝(360g)を0.25M. sucrose-0.001 M EDTA (pH 7.0) でホモジネートし、900×g で遠心。沈渣を同様に操作後、遠心上清を混合する。これを15,000×g 30分遠心し、その沈渣を酵素精製に用いた。0.1% Triton X-100含有の0.01 M tris-HCl (pH 7.4) にて溶解し硫酸沈降法を行った。次に DEAE-cellulose, octyl sepharose, のカラムクロマトを行ってから、Sephacryl S-300 のゲル濾過を行った。さらに Con A sepharose カラムクロマトを行い、最後に CM-cellulose カラムクロマトグラフィーにて精製を終了した。

SDS-ゲル電気泳動法：最終酵素液(24 μg 蛋白)を蒸留水にて透析後に凍結乾燥した。資料は Weber et al の方法にて denature し、10%ポリアクリルアミドゲル(0.375 M tris-HCl, pH 8.8—0.1% SDS) にて電気泳動し、Comassie brilliant blue にて染色した。

分子量は、sephadex G-200 ゲル濾過法にて推測し、至適 pH は、酢酸ナトリウム緩衝液による Pentchev et al の方法にて酵素活性測定して行った。種々の基質特異性について検討を行い、¹⁴C-スフィンゴミエリンと合成基質について Km を求めた。さらに他のライソゾーム酵素活性測定を行い、各種イオンおよびチオール阻害物質の効果を調べた。

結果および考察

Sph'ase の精製法とその結果は Table 1 に示した。最終段階では比活性 3.2×10^6 n mol/mg prot/hr および 2.78% の収率が得られた。これは従来の報告に優るものである。純度検定を行った結果、酸性フォスファターゼとβ-ガラクトシダーゼ活性が少量混在していたが、他8種のライソゾーム酵素は存在していない。SDS-ゲル電気泳動では、3主要バンド(分子量、45,600、44,500 および 44,000) と2~3の小バンドが認められた。0.1% Triton X-100 存在下の sephadex G-200 ゲル濾過による分子量推定では220,000ダルトンであった。至適 pH は5.0、最大比活性には0.075% (w/v) Triton X-

100 存在下で、酵素活性は蛋白濃度で 0.03 μg まで、インキュベーション時間は 60 分まで直線性を示した。本精製酵素は、 ^{14}C -スフィンゴミエリン (K_m ; $7.9 \times 10^{-5}\text{M}$) と合成基質である HNP (K_m ; $2.7 \times 10^{-4}\text{M}$) を共に水解するが、bis-4-MU phosphate と、bis-p-nitrophenyl phosphate の水解は極めて軽度であった (^{14}C -スフィンゴミエリンの比活性に対して 0.085% と 1.26%)。

次に本精製酵素の各種イオンの効果を調べた結果、 Mg^{2+} 、 Mn^{2+} および Ca^{2+} は活性値に影響を与えないが、 PO_4^{3-} は 50mM で 81% の阻害を示した。又 5 mM Mg^{2+} では本酵素は賦活されず、Mg 依存性中性スフィンゴミエリナーゼの混入はないと考えられた。又、各種チオール阻害剤 (iodoacetamide, N-ethylmaleimide, P-hydroxy-mercurybenzoate) および 10mM mercaptoethanol は、酵素活性に影響しないが、10mM dithiothreitol は 30% の阻害効果があった。又、AY 9944 と、phenethylbiguanide (5 mM) も阻害効果はないが、燐を含む Chloroquine (5 mM) は 50% の阻害作用を示した。

以上ラット肝臓の酸性スフィンゴミエリナーゼを高純度に精製し、その性質を検討した。Subunits や基質特異性に関して、従来の報告とは多少異なり今後さらに検討する余地がある。このように高純度の精製法の確立は、drug induced lipidosis の病因論の追求や、酵素輸注法の開発に有意義であり、今後さらに検討する予定である。

TABLE 1. Purification of sphingomyelinase from rat liver

Purification step	Total protein (mg)	Total activity (units $\times 10^{-3}$)	Specific activity (units $\times 10^{-3}/\text{mg}$)	Yield (%)	Purification (fold)
1. 15,000xg particle	19,400	12,100	0.616	100	1
2. 100,000xg supernatant	12,800	11,200	0.877	93.9	1.42
3. $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ 50% sat. precipitate	7,400	10,800	1.44	90.2	2.34
4. DEAE-cellulose	1,040	4,600	4.42	38.4	7.18
5. Octyl Sepharose	423	2,330	5.51	19.5	8.94
6. Sephacryl S-300	115	2,250	19.6	18.8	31.8
7. Concanavalin A Sepharose	7.1	1,240	175	10.4	284
8. CM-cellulose*	0.05	160	3,220	2.78	5,190

* 48% of Concanavalin A Sepharose fraction was used

TABLE 2. Enzymatic activities in the purified sphingomyelinase preparations

Enzymes	Substrates	Assay condition		Specific activity (units $\times 10^{-3}$ /mg)	Relative specific activity	Km
		pH	Triton conc. % (w/v)			
sphingomyelinase	sphingomyelin	5.0	0.1	3,220	100	$7.9 \times 10^{-5}M$
	HNP*	5.5	0	1,220	37.9	$2.7 \times 10^{-4}M$
	bis-4MU**phosphate	4.5	0.1	27.4	0.85	-----
	bis-p-nitrophenyl-phosphate	5.0	0.1	40.5	1.26	-----
acid phosphatase	4MU-phosphate	5.0	0.1	2.41	0.07	-----
β -galactosidase	4MU- β -galactoside	5.0	0.1	0.103	0.003	-----

No activity of the following enzymes was detected: α -mannosidase, α -galactosidase, α -fucosidase, β -glucuronidase, β -glucosidase, β -xylosidase, α -arabinosidase and N-acetyl- β -glucosaminidase

* HNP: 2-hexadecanolyamino-4-nitrophenylphosphorylcholine

** 4MU: 4-methylumbelliferyl

Mg²⁺ 要求型スフィンゴミエリネースの 可溶化と精製 (その一)

野口悦子, 桜川宣男

1968年, Wirtz と Zilversmit はミトコンドリア (Mt) とマイクロゾーム (Mic) 間にリン脂質分子の交換が生ずることを示した。またこの反応は上清分画の可溶性因子 (蛋白) により促進されるものであった。Niemann-Pick 病は酸性スフィンゴミエリネース (Sph'ase) の欠損によりリン脂質であるスフィンゴミエリンの異常蓄積を来す疾患といわれている。その蓄積物の除去あるいは治療法を知るためには脂質生合成における生体制御機構の研究が必要であると思われる。スフィンゴミエリンの酵素水解については酸性 Sph'ase だけでなく Mg²⁺ 要求型中性 Sph'ase も同じ反応を行なう。本酵素は脳に特異的に活性が高く、かつ、神経細胞の発達と関係が深いといわれる。これらのことに着目し、スフィンゴミエリンと Sph'ase の生理機構及び細胞内リン脂質代謝の研究のために、中性 Sph'ase の単離、精製を始めた。この中性 Sph'ase が極めて不安定であることは精製の過程において大きな障害であった。しかし、両性界面活性剤での収率の良い可溶化、アセトン処理、硫酸分画の迅速処理の適用により、始めて本酵素についてのカラムクロマトグラフィーのパターンが得られ精製が進められることになった。

材料及び方法

ラット脳を 0.32 M Sucrose でホモジナイズし Whittaker の方法により遠心分画した。得られた顆粒画分を膜結合型酵素標品として可溶化精製に用いた。酵素活性測定は [^{14}C -choline] sphingomyelin を基質とし Mg^{2+} を添加し、主に Pentchev らの方法に従って生成物の RI を測定した。酵素は 1 % Triton X-100 で可溶化後遠心し上清に硫酸を加え分画した。さらにその画分をアセトン処理しアセトン Powder より 1 % Triton で抽出した。再び硫酸分画し透析後 CL-Sepharose 4 B でゲル濾過を行なった。Mt と Mic 画分について同じように操作した。ゲル濾過の marker 蛋白にはカタラーゼ、フェリチン、チログロブリンを用いた。ゲル濾過後の活性部分は 2 mM MgCl_2 , 25% Glycerol, 0.2 % Triton を含んだ pH 5.4 の 25mM カコジル酸緩衝液で平衡化した DEAE-Sephacel に吸着させた。溶出は 0 ~ 0.6 M の NaCl の濃度勾配によった。なお可溶化及び透析は水中に塩を加え遠心中は -15°C を保った。至適 pH は各種の緩衝液を用いて pH を連続させて求めた。スフィンゴミエリンに対する K_m は Lineweaver-Burk の plot より求めた。

結果及び考察

ラット脳の各細胞画分で本酵素の比活性を比較すると Mic 画分が最も高いが総酵素活性は Mt 画分の方が多かった。比較のために両画分より精製、性質の検討を試みているが今のところ違いは得られていない。各種可溶化剤の効果は Triton X-100, Chaps が良い回収率であった(表 1)。アセトン処理後の本酵素のゲル濾過は失活することなく常に 60% 以上の回収率であった。本酵素のような内在性膜蛋白は可溶化しても互いに、あるいは脂質との間に再会合凝集体を形成しやすく、真の純化は容易ではないとされているがゲル濾過後は透明な酵素液が得られた。分子量は Mt は 41 万, Mic は 45 万と計算された(図 1)。しかし Triton 0.2 % の存在下であることと疎水性の強い酵素であることを考えると会合体であると考えられる。可溶化だけでは本酵素のカラムクロマト操作は良い結果が得られなかったが、アセトン処理、2 回の硫酸分画をすることによりイオン交換樹脂に吸着され、高い回収率で溶出されるようになった(図 2)。このステップだけで比活性は 8 倍上がった。Mt, Mic の両酵素は、 Mg^{2+} あるいは Mn^{2+} により活性が出現し、至適 pH は共に 7.4 であった。スフィンゴミエリンに対する K_m は Mt で 0.051 mM, Mic で 0.037 mM と得られた。これらの値はアセトン処理前と違わなかった。熱に対する活性の安定性は 45°C , 60 分後で 10% 以下に失活したため抽出、透析、遠心は極低温操作とした。本酵素は特異的に高濃度の Triton により抽出されしかも Con A カラムには吸着しなかった。したがって酸性 Sph'ase とは異なって糖鎖構造を持たない膜蛋白と思われた。また種々の疎水性クロマトグラフィーには一度吸着すると離れずかなり疎水性が高いと思われた。このような内在性蛋白の解明は蛋白の脂質環境への働きかけや、生体膜の構造と意義を明確にするものである。現在大量のラット脳を用いさらに精製を進めている。

文 献

- 1) Gatt S : Magnesium dependent sphingomyelinase.
Biochem. Biophys. Res. Commun. 68 : 235 — 241, 1976.
- 2) 野口悦子, 桜川宣男, 有馬正高 : ラット脳 Mg^{2+} 依存性 Sphingomyelinase について, 生化学.
53—8 : 750, 1981.

表1 Effects of Various Detergents on Solubilization of Mitochondrial Mg^{++} Dependent Sphingomyelinase

Detergent	Conc. %	Solubilization	
		Protein	Activity
Triton X-100	0.5	53.7	102
	1.0	57.9	106
Lubrol WX	1.0	42.9	7
Taurocholate	1.0	33.1	2
Bridge 35	0.5	36.1	9
Chaps	0.5	41.3	50
	1.0	70.8	127
Octylglucoside	1.0	67.2	76

Chaps : {3- (3-cholanidopropyl)-dimethylammonio}-1-propanesulfonate

図1 Molecular Weight Estimation of Mg^{++} Dependent Sphingomyelinase by CL-Sephrose 4B

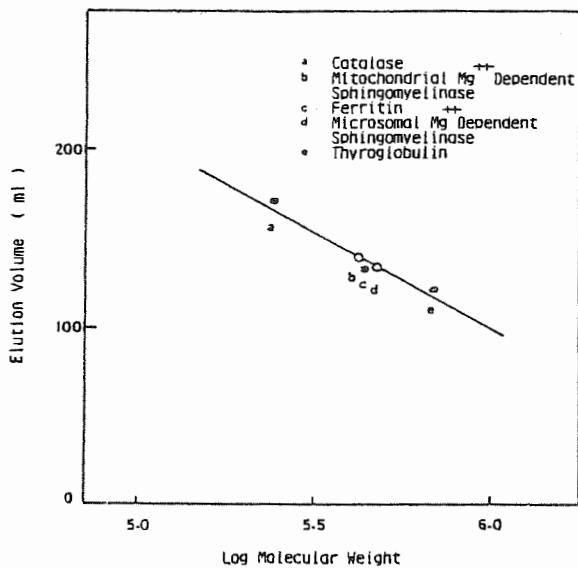
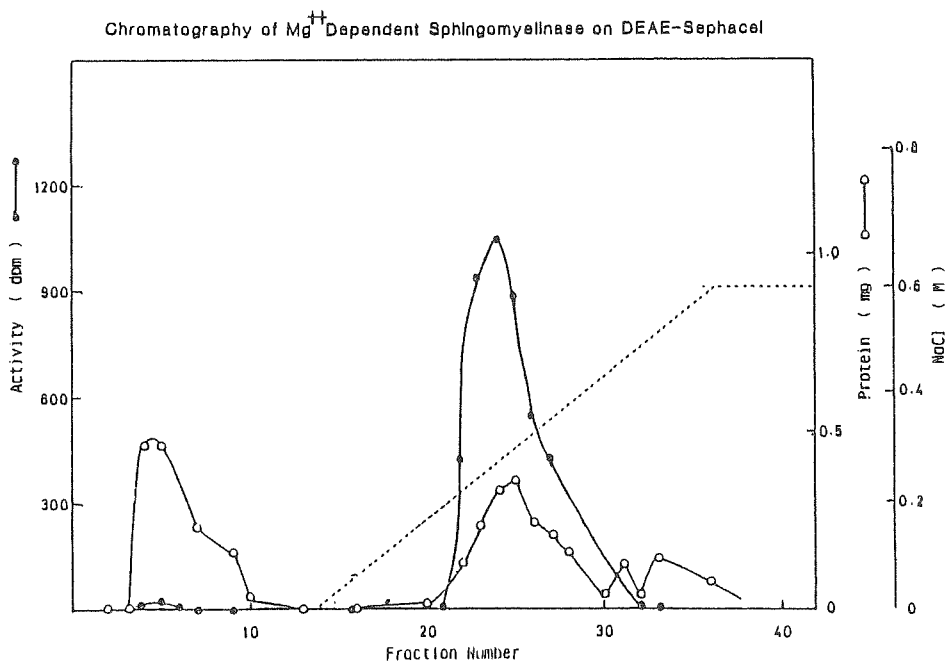


図 2



Mg^{2+} 要求型スフィンゴミエリナーゼにおける Mg^{2+} の酵素反応速度論的解析

野口悦子, 桜川宣男

細胞の局所に位置したリン脂質分子はその場で常に部分的修飾を受けながら生体膜そのものの機能全体に大きな影響を与えることが推定される。また、膜の高次構造そのものが酵素活性に必須とも考えられ代謝障害に関連した酵素のアプローチに micro environment の解析が重要となっている。

酸性スフィンゴミエリナーゼ (Sph'ase) が膜からの可溶化の比較的楽な extrinsic protein (表在性蛋白) と思われる一方、 Mg^{2+} 要求型中性 Sph'ase は前出(その一)に述べたように膜に固く結合し膜にうずまっている精製困難な intrinsic protein (内在性蛋白) と考えられる。本酵素は活性発現に界面活性化剤を必要とする。したがってスフィンゴミエリンを基質とする水溶液反応系において基質ミセルの分散度や基質ミセルの適度な電荷が必要であることが考えられるため、本酵素における Triton と Mg^{2+} の役割について研究した。酵素反応速度論的に Mg^{2+} の役割が解析された。中性 Sph'ase は metal-activated enzyme であり Mg^{2+} は基質と非拮抗的に酵素と結合する activator であると考えられた。

材料及び方法

用いた酵素標品は前出(その一)で得られた部分精製標品に近く、電気泳動的にはほぼ主バンドを示

すものである。酵素活性は前出（その一）と同じように測定した。Triton 依存性については酵素反応液の Triton 濃度を変えた。Lineweaver-Burk の plot は Mg^{2+} とスフィンゴリエリンの濃度をかえ、Triton の終濃度 0.035 %で行なった。

結果と考察

ホモジネート中の本酵素及び Mt 画分の活性における Triton の至適濃度は 0.1 %であった。可溶性酵素及び硫安分画においてもほぼこの値を必要とした。ところが精製が進むにつれて低濃度の Triton で最大活性が得られるようになった（図1）。

そして高濃度の Triton では活性は減少した。Triton の至適濃度の低下現象はコレステロール、あるいは脂質などがアセトン処理、硫安処理によりはずれたためと考えられ、また、これらの操作はカラム吸着による精製に不可欠であったことを考え合わせると意義深い。ゲル電気泳動上の活性のあるバンドより本酵素を抽出し活性を測ると Triton 濃度の至適はほぼ 0.03 %であった。これらの場合の Triton / スフィンゴリエリンのモル比は約 0.4 で Triton とスフィンゴリエリンが特定の混合ミセル構造を形成するのに必要な濃度比であると想像された。また、本酵素はこの濃度比の時 Mg^{2+} の存在下で最大の酵素活性がみられることからこの特定のミセル構造に Mg^{2+} が結合することによって基質分子の水解が容易に行なわれるのではないか、あるいは Triton と Mg^{2+} の役割は相当にからみ合っているかも知れない、あるいは Mg^{2+} は酵素とのみ結合して活性化酵素の状態を作るのに必須なものではないか、などと種々の場合が考えられた。そこでまず速度論的立場から Lineweaver-Burk の plot を求めて酵素と基質と Mg^{2+} の相互作用を考えることにした。本酵素は Mg^{2+} や Triton 無添加では活性がなく図2のように Mg^{2+} の濃度をかえて基質スフィンゴリエリンとの親和性を求めると、高 Mg^{2+} 濃度ほど高い活性を示し、各直線は図のように横軸上の一点に交わった。これらのことは Mg^{2+} は酵素に直接結合し、酵素 Mg^{2+} 複合体のみが活性酵素であるとして解析出来たことを示す。すなわち酵素に対する基質スフィンゴリエリンの結合と Mg^{2+} の酵素への結合は互いに干渉せず、活性化型酵素 Mg^{2+} 複合体を作って始めて反応は進むという機構を説明するものであった。

リン脂質代謝の組織特異性の追求、ならびに新しい内在性蛋白の分離、精製、反応機構の追求という三つの立場から特に神経組織を用いて研究を試み始めた。今後 Mg^{2+} のような酵素自体に働くと思われる activator が生体内に更に発見され、また制御機構に関与する factor が明確に解析されることが望まれる。

図 1

Effect of Triton X-100 on Mg^{++} Dependent Sphingomyelinase Activity

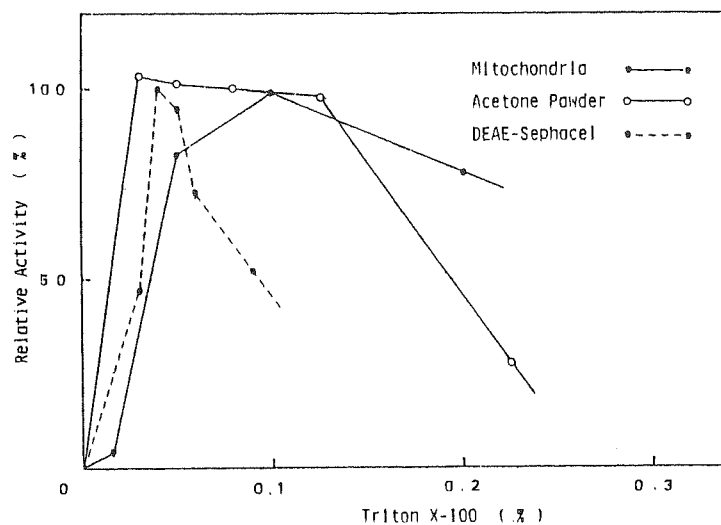
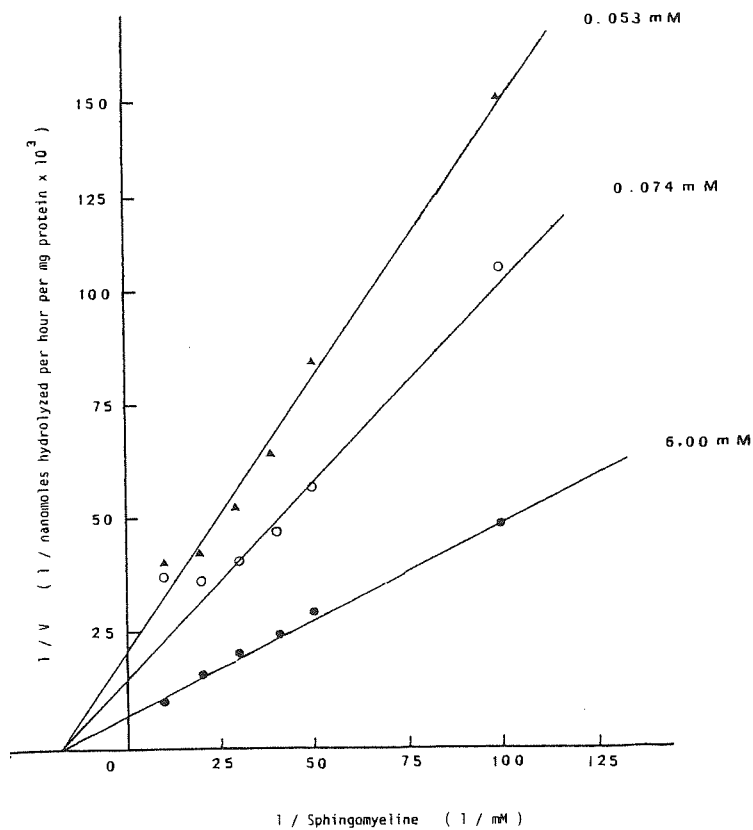


図 2

Kinetics of Metal-activated Sphingomyelinase



膜型コラーゲンの単離と抗体作成

許斐博史, 林 利彦

コラーゲンは結合織タンパク質の主要な構成成分の一つであり全身の組織構築において大変重要な役割を担っている。また、コラーゲンには少くとも5種類以上の分子種が存在し、発生、分化、炎症、臓器線維症において重要な役割を演じていることが明らかになってきた。とくにIV型（基底膜型）、V型コラーゲンは膜型コラーゲンとよばれ、従来の間質型コラーゲンと異なり基底膜あるいは細胞表面に存在するといわれているが詳細な構造と機能はいまだ不明である。われわれは結節性硬化症の angiofibroma, レックリングハウゼン病の neurofibroma にV型コラーゲンが増加することを認め、それらの病態をさらに追求する目的で膜型コラーゲンを単離し抗体作成を行った。

材料と方法

膜型コラーゲンの単離

ヒト胎盤2体（凍結保存されていたもの）をプロテアーゼインヒビターカクテル（0.1 mM PMSF, 1 mM NEM, 1 mM EDTA）中4℃にて解凍。3回液をとりかえて血液成分を除く。2～3 cm 角に組織をハサミで切り再びプロテアーゼインヒビターカクテルに入れ、血液成分を除いてから、最後に4.5 M NaCl 中に入れポリトロンホモジナイザーにて細片にした。ホモジェネートを冷却遠心して集め再び4.5 M NaCl にサスペンドした。このあと水、0.5 M 酢酸にて洗い最後の0.5 M 酢酸懸濁液に1 g のペプシンを加え時折攪拌した。4℃, 20時間おいたあと遠心にて上清を集めこれをNaOH-Trisにて中和し（pH 8.2）、2晩放置し、全体を0.5 M 酢酸、1.2 M NaCl にて沈澱を形成させた。つぎに沈澱に0.5 M 酢酸、0.7 M NaCl 溶液を加えて溶けてくるものを遠心にて集め、粗膜型コラーゲン標品とした。SDS ポリアクリルアミドゲル電気泳動法によりモニターし、間質型コラーゲン由来と思われる α 鎖付近のバンドがなくなるまで種々の塩分別沈澱をくり返し行った。V型コラーゲンと基底膜由来と考えられるコラーゲンは2 M 尿素中0.01 M Tris, 0.02 M NaCl pH 8.5 に対する透析の沈澱（V型）および上清（IV型）にくることを利用して3回くり返し分離した。さらに基底膜型コラーゲンとV型コラーゲンの分離には中性、酸性でより濃度の低いNaCl 沈澱などを用いた。

抗コラーゲン抗体の作成

上記の膜性コラーゲン（0.8 mg/匹）をMDP, フロイント不完全アジュバントとともにラットの背部皮下に感作した。約8週後に十分抗体価が高いことを確認して全採血を行った。さらに Sepharose-4 B コラーゲン（I型～V型）カラムを作成し、まず他型コラーゲンのカラムに抗血清を素通りさせ交叉反応する抗体画分およびコラーゲンに非特異的に吸着するものを除いた。つぎに抗原として用いた

コラーゲンのカラムに抗体を吸着させ、3 M NaSCN にて溶出させて精製した抗体を得た。抗体価の測定は間接赤血球凝集反応にて行った。

結 果

基底膜型コラーゲンを含まぬものが得られたが、電気泳動で還元後最先端に移動するものが含まれている。しかし基底膜型コラーゲタンパクとして主成分は SDS 電気泳動上 160 K (還元後) にくるものであり、蔗糖密度勾配では主として 3 S 付近のものであるが、低分子物質の混入は完全に避けられていない。円二色性上はコラーゲンと似たスペクトルを示す。これらの画分をそのまま抗原として用いた。

精製した得られた抗コラーゲン抗体は高い抗体を有し、他型コラーゲンと交叉反応を示さないことが間接赤血球凝集反応にて証明された (表 1)。

表 1

Passive hemagglutination titers of purified anticollagen rabbit or rat antibodies for human types I, II, III, IV and V collagens

Antibody to	Reciprocal titer ($-\log_2$) against human collagen				
	Type I	Type II	Type III	Type IV	Type V
Calf type I collagen	11	ND	1	ND	ND
Human type II collagen	ND	7	ND	ND	ND
Human type III collagen	ND	ND	7	ND	ND
Human type IV collagen	ND	ND	ND	12	ND
Human type V collagen	ND	ND	ND	ND	12

Antibodies to types I and II collagens and to types III, IV and V collagens were prepared by injecting individual antigens to rabbits and rats, respectively.

ND: not detected

これらの抗体を用いて間接蛍光抗体法にて組織内コラーゲン分布を検索すると、抗IV (基底膜) 型コラーゲン抗体は皮膚においては上皮の直下の epidermo-dermo junction に相当するところに、真皮においては毛細血管に線状に反応し間質結合織には全く反応しなかった。また角膜においてもボウマン膜に線状に反応し基底膜の存在部位に反応が局在することが認められた。抗V型コラーゲン抗体にて皮膚を染色すると間質結合織、血管壁に反応が認められ、角膜においては stroma に斑状に反応することが認められた。これらの抗体はコラーゲン代謝に異常をきたす疾病の病態解明を進めるうえで有用であると考えられる。

結節性硬化症, レックリングハウゼン病の 皮膚病変部におけるコラーゲンの型分布

許斐博史, 田中晴美

結節性硬化症(以下 TS と略)の angiofibroma, shagreen patch, レックリングハウゼン病の Neurofibroma には線維の増生が認められる。われわれは, これらの疾病の病態解明の目的でその部位のコラーゲン分析を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行った。

対 象

TS 患者 2 例(10~20才)の顔面 angiofibroma, レックリングハウゼン病 3 例(20~40才)の皮膚 neurofibroma を切除後直ちに凍結保存したものをを用いた。

結 果

間接蛍光抗体法によるコラーゲンの型分布

TS の angiofibroma は抗 I, III 型コラーゲン抗体とよく反応する。IV(基底膜)型コラーゲンは表皮と angiofibroma の腫瘍部との境界部, 腫瘍部の毛細血管に線状に存在したが, 間質結合織には存在しなかった(図 1)。

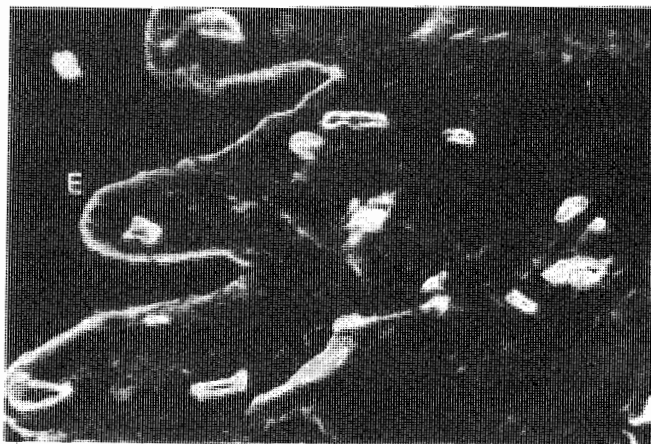


図 1 TS の顔面 angiofibroma, 抗 VI 型コラーゲン抗体にて染色
× 100, E, 表皮。表皮と腫瘍部の境界部分, 腫瘍部の毛細血管の部位が特異的に線状に染色されている

V 型コラーゲンは腫瘍部全体にびまん性に存在し, I 型や III 型コラーゲンと分布に差がみられなかった。レックリングハウゼン病の neurofibroma においては I 型, III 型コラーゲンは腫瘍部全体に線

維状に存在した（図2）。IV型コラーゲンは腫瘍部全体に存在し、ある部分は線維を囲む様に線状に、ある部分は不連続に存在した。V型コラーゲンも腫瘍部全体に存在し、間質型コラーゲンの分布とあまり区別がつかなかった。II型コラーゲンは検索した範囲においては、angiofibroma, neurofibroma ともに存在しなかった。

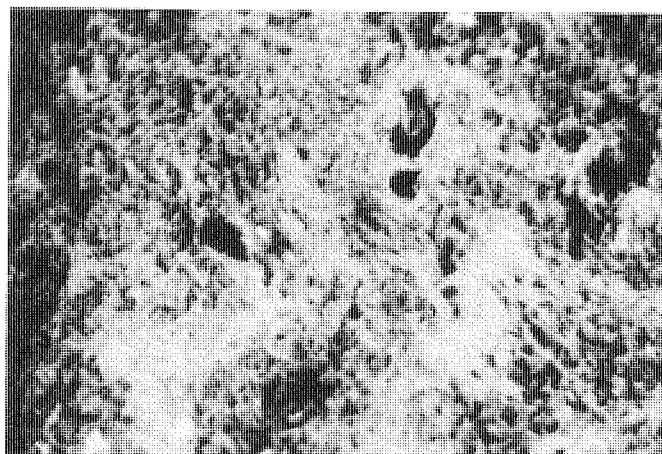


図2 レックリングハウゼン病の皮膚 neurofibroma
抗I型コラーゲン抗体にて染色

×100, 腫瘍部全体が線維様によく染色されている

コラーゲンの生化学的分析

ペプシンで可溶化されたコラーゲンのゲル電気泳動のパターンをみると TS の angiofibroma, レックリングハウゼン病の neurofibroma, 対照皮膚ともに I 型, III 型コラーゲンが主要な構成成分である。また各組織の I 型コラーゲンと III 型コラーゲンの相対的な割合は、いずれの組織も I 型が70~80%, III 型が15~20%でほとんど差が認められなかった。しかし angiofibroma, neurofibroma ともに限定ペプシン処理後の crude の画分でV型コラーゲンと思われる物質が5~10%存在することが認められた（図3-1, 2）。さらに neurofibroma より得られた crude な画分を0.5 M 酢酸酸性下で塩析すると0.7 M NaCl 上清画分にV型コラーゲンと思われる物質が得られた（図3-5, 6）。この0.7 M NaCl 上清画分の性質をさらに調べるために、それをヒツジ赤血球にコーティングして抗I~V型コラーゲン抗体との反応性をみた。0.7 M NaCl 上清画分の物質は抗V型コラーゲン抗体と特異的に反応することがわかり、その物質が免疫学的にV型コラーゲンであることが証明された（表1）。V型コラーゲンの機能は不明であるが細胞の微少環境を形成するうえで重要な役割を担っていると考えられており、angiofibroma, neurofibroma の構成細胞の増殖性に関与している可能性があり、今後さらに追及していく必要のある課題であると考えられる。

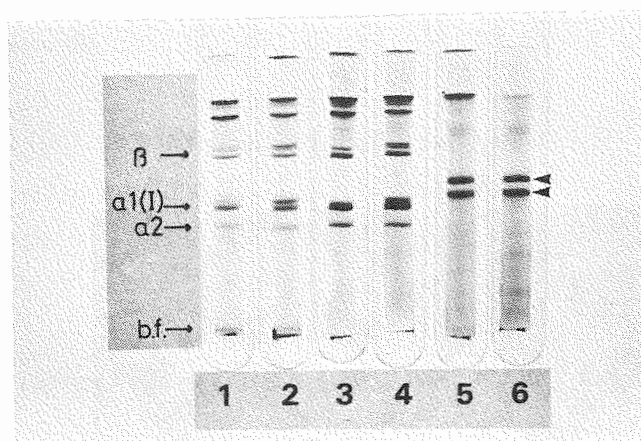


図3 レックリングハウゼン病の neurofibroma より得られたコラーゲンの
5% SDS-ポリアクリルアミドゲル電気泳動法

1, 2 はペプシン処理後の crude の画分, 3, 4 は 0.7 M NaCl, 0.5 M 酢酸の沈澱画分, 5, 6 は 0.7 M NaCl, 0.5 M 酢酸の上清画分. 1, 3, 5 は還元前, 2, 4, 6 は還元後. 0.7 M NaCl, 0.5 M 酢酸上清画分で得られた物質(▲)がV型コラーゲンの α 鎖に相当するものと考えられる.
 α , β はコラーゲンのサブユニットの monomer と dimer である.

表1 Passive hemagglutination titers of purified anti-collagen antibodies for 0.7M NaCl (0.5M AcOH) sup fraction of a neurofibroma from a patient with von Recklinghausen's disease

Antibodies to	Reciprocal titer ($-\log_2$) against
	0.7M NaCl (0.5M AcOH) sup fraction
Type I collagen	ND
Type II collagen	ND
Type III collagen	ND
Type IV collagen	2
Type V collagen	10

小児神経科におけるポジトロン CT の応用

桜川宣男, 松井 晨

近年サイクロトロン核医学の臨床応用が進んできたが, 我々の中野病院で現在合成可能な標識化合物 ($^{11}\text{C}\text{O}_2$, $^{11}\text{C}\text{O}$, ^{11}C -glucose) を用いて, 小児神経科領域におけるポジトロン CT (PCT) の応用性について検討している。

方 法

標識化合物の合成法は既報¹⁾のごとく行った。協力性の得られない患児は薬剤にて入眠させ, $^{11}\text{C}\text{O}_2$ と $^{11}\text{C}\text{O}$ は吸入直後より, ^{11}C -グルコースは胃チューブによる経口投与後10分より, ヘッドトーム II (島津) にて画像化し, 従来の CT と比較検討した。協力的患児は覚醒下にて施行した。

結果及び考察

症例 1. 結節性硬化症 6才女児

CT 所見: 左側脳室拡大と脳室周囲の散在性石灰化。 $^{11}\text{C}\text{O}_2$ -PCT: 左側脳室拡大部位と同側の頭頂, 側頭および後頭葉における集積が不良であった。 ^{11}C -Glu-PCT: 左側脳室拡大部位の RI 集積が不良であったが, 同側頭葉における RI 集積はむしろ増加している所見が得られた。

症例 2. 急性乳児片麻痺 7ヶ月女児

CT 所見: 右半球全体に低吸収域と右側脳室拡大を認める。 $^{11}\text{C}\text{O}_2$ -PCT および ^{11}C -Glu-PCT: 右半球全体に RI 集積が不良。 $^{11}\text{C}\text{O}$ -PCT: 右中大脳動脈領域と右横静脈洞の血流量増大所見が観察された。図参照。

症例 3. 白質変性症 16才男児

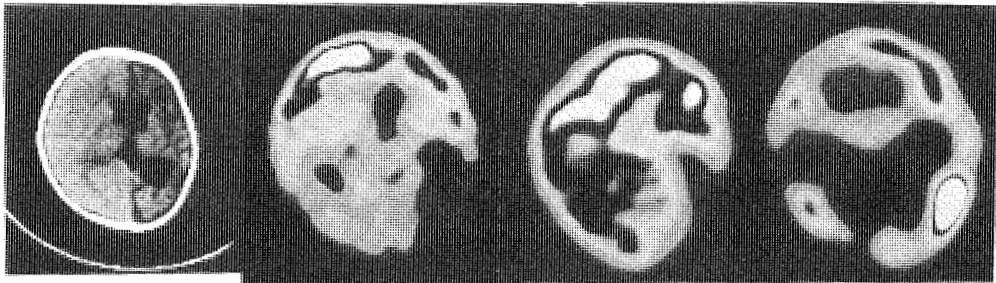
CT 所見: 前頭, 側頭葉に一致した白質の低吸収域が認められる。 $^{11}\text{C}\text{O}_2$ -PCT および ^{11}C -Glu-PCT: 白質全般における RI 集積の不良および前頭葉白質における RI 集積が不良であった。本患児は知能低下および行動異常が主症状であり, ^{11}C -Glu の前頭葉 RI 集積の低下は, 症状との相関で興味深い。

脳構築破壊を伴う部位のグルコース代謝の低下が一般的に認められる。しかし症例(1)のように CT 上で障害の強い部位においてむしろ ^{11}C -Glu の代謝が亢進している所見が認められたが, これは同部位における脳波異常(棘波出現)とも関連すると考えられる。 $^{11}\text{C}\text{O}$ -PCT は, 脳血流量を反映すると考えられるが, 症例(2)における障害側における集積増加は, 同部位の血管新生所見とも考えられる。

$^{11}\text{CO}_2$ -PCT 所見は障害部位に一致した集積の低下像が得られている。

小児神経疾患のうち、障害の高度の症例についての検討が中心であった。変性疾患・代謝疾患および血害障害いずれも、CT 所見に異常認めるものは、PCT でも代謝異常を証明し得た。今後は疾患の早期診断に役立てるために症例を増す予定である。

一方 PCT の最大特徴である「人体構成成分の代謝動態の体外計測」のためには、その化合物の代謝について生化学的裏付けが必須である。我々は $^{11}\text{CO}_2$ について動物を用いた基礎実験を進めている¹⁾。 $^{11}\text{CO}_2$ の脳内集積は、おそらく90%以上が重炭酸イオンとして存在している可能性があり、その画像解析にあたっては、脳局所の酸-塩基平衡、内因性 CO_2 産生とその解毒機構さらに脳血流又血液灌流量などを考慮に入れる必要がある。今後他の標識化合物の解発により、脳局所代謝を特異的に画像化できるならば、ポジトロン CT の有用性はさらに拡大すると考える。



X-CT ^{11}C -Glu $^{11}\text{CO}_2$ ^{11}CO

文 献

- 1) 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研究. 昭和55年度研究報告書, 1981. p. 199
- 2) 同上. 昭和56年度班会議
- 3) 厚生省神経疾患・中枢神経障害に対するサイクロトロン核医学の応用に関する研究. 昭和55年度班会議にて報告.

^{14}C ガスのラット体内における吸収と動態 ^{14}C の脳内固定について

河野義恭, 松井 晨, 桜川宣男

医用小型サイクロトロンが登場により, 超短半減期 RI による標識化合物が, 病院内で合成されるようになり, ポジトロン CT による画像化が行なわれるようになった。我々は ^{14}C の臨床応用に伴い, その吸収と体内動態に着目し研究を進めている。

方法と手段

(1) ^{14}C 投与方法と試料作製

Wistar 株ラット (250—300 g) をガラス容器 (2 ℓ) に収容し, ^{14}C ($50\sim 110$ mCi) を3分間吸入させる。直後に容器よりラットを取り出し断頭し, 頭部を液体窒素にて急速凍結する。ガンマシンチレーションカウンターにて摘出脳の放射能測定する。以後の放射能測定値は, 断頭時に半減期補正した。 ^{14}C の半減期は 20.4 分である。

(2) 酸可溶性分画とカラムクロマトグラフィー

Naruse et al の方法に従って, 脳重量の 4 倍量の 0.3 M トリクロル酢酸 (TCA) にてホモジナイズし, 10,000 rpm, 30 秒間遠心した。上清と沈渣の放射能を Well 型シンチレーション・カウンターで測定した。

次に上清を Dowex AG 1×2 acetate カラムにかけ, Naruse et al の方法に従って段階的に溶出した。さらにグルコース, グルタミンおよび中性アミノ酸含有フラクションを Dowex AG 50W×8 カラムにかけて, 蒸留水で洗い, さらに 2N NH_4OH 25 ml で溶出した。

(3) カラムクロマトグラフィー溶出分画の同定

方法(2)により調製した TCA 可溶性分画に, 50 mCi の ^{14}C (U)—L—アスパラギン酸, 1— ^{14}C —DL—乳酸および 1, 4— ^{14}C —コハク酸を標品として加える。方法(2)の操作終了後, 短半減期 RI の減衰を待ってから, 各フラクションの ^{14}C —activity を測定した。測定は各試料 0.5 ml に Aquasol—2 (NEW) 5 ml を加えて, 液体シンチレーションカウンター (Packard) で行った。グルコースおよびアミノ酸同定は検討中である。

結果および考察

^{14}C ($50\sim 110$ mCi) 3 分間吸入後のラット全脳の ^{14}C 放射能活性は $50.7 \pm 12.0 (\times 10^6 \text{ cpm})$ であった。その酸可溶性分画は $3.9 \pm 1.0 \%$, 非可溶性分画は $0.4 \pm 0.11 \%$ であり, 残りの約 95% は酸処理の過程で放出した, $\text{H}_2^{14}\text{CO}_3$, $\text{H}^{14}\text{CO}_3^-$ および free $^{14}\text{CO}_2$ が考えられる。

酸可溶性分画のクロマトグラフィーにより、7主要ピーク(A-G)が得られた(Fig 1)。各ピークの全放射能に対する比率は Table 1 に示した。 ^{14}C ラベル標品による同定結果、ピークCはアスパラギン酸、Dは乳酸、Eはコハク酸であった。最大放射能を有するピークAについてはDowex AG 50W-X 8 カラムの素通り分画が85%、2N NH_4OH にて溶出される分画は10.7%である。即ちグルコースなどの neutral substance が85%と大部分を占める事が判明した。本物質についてラジオ液クロを用いて同定中である。

従来 CO_2 代謝に関する研究は、Waelsh et al, Naruse et al および Cheng et al により報告されている。これらは ^{14}C -bicarbonate を用いた実験であり、frog や rabbit の sciatic nerve への $^{14}\text{CO}_2$ 固定実験であった。Cheng et al は ^{14}C -bicarbonate のラット脳内への CO_2 固定を報告した。しかし CO_2 ガスを用いた同様の実験報告はなく、その代謝経路は不明であった。我々の成績では、neutral substance 含有フラクションの ^{11}C -activity が85%を占めており、Cheng et al の報告と異なる。この相異は、Cheng et al は ^{14}C -bicarbonate の腹腔内投与に対して、我々は $^{11}\text{CO}_2$ 吸入法という自然に近い状態を利用している点に起因すると考えられる。即ち $^{11}\text{CO}_2$ は肺泡より拡散により肺毛細管に入り、赤血球中の carbonic anhydrase によって $\text{H}_2^{11}\text{CO}_3$ になる。さらに $\text{H}^{11}\text{CO}_3^-$ イオンとなり血漿中に出て全身に運ばれる。一方 $^{11}\text{CO}_2$ はヘモグロビンと結合し、カルバミノヘモグロビンとして存在し、血漿中에서도蛋白と反応して少量のカルバミノ化合物として存在する。しかし neutral substance への取り込みを証明した報告はない。いずれにしても Krebs cycle の代謝経路への $^{11}\text{CO}_2$ の取り込みは、Cheng et al と同様に証明し得たが、今後肝臓でのエネルギー代謝の関与も考えられるため、研究を進展させる予定である。

ま と め

$^{11}\text{CO}_2$ のラット吸入投与により、脳内解糖呼吸系中間代謝産物への $^{11}\text{CO}_2$ 固定を報告した。従来の ^{14}C -bicarbonate を用いた同様の実験報告と異なり、neutral substance 含有フラクションへの取り込みが最大であって、今後肝臓での代謝と、neutral substance の同定を行う予定である。

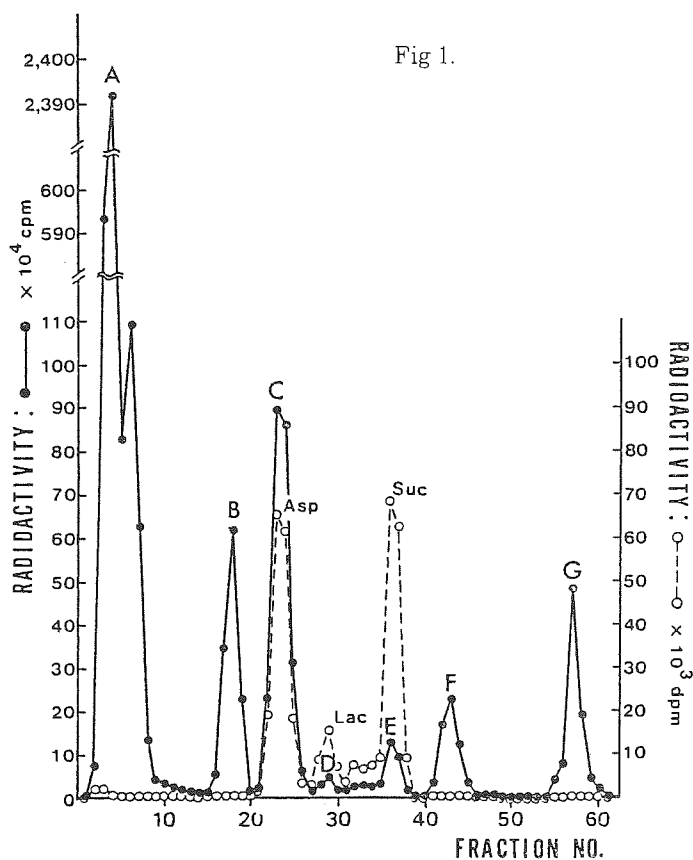
文 献

- 1) 河野義恭, 桜川宣男, 有馬正高, 里吉栄二郎, 飯尾正明: $^{11}\text{CO}_2$ ラット脳オートラジオグラフィーと脳内 CO_2 固定. 第23回日本小児神経学会総会. 仙台, 6.4~6, 1981.
- 2) 河野義恭, 桜川宣男, 松井晨, 有馬正高, 里吉栄二郎, 飯尾正明: $^{11}\text{CO}_2$ の臨床応用のための基礎生化学的検討. —ラット脳内の $^{11}\text{CO}_2$ 固定について. 投稿中.

TABLE I Eluted Substances and Distribution of Radioactivities

Peaks*1	% of total radioactivity	Substances	Methods for Identification
A	85.21	glucose (89.3 %*2) neutral amino acids (10.7 %*2)	OTB method*4 TLC*4
B	3.33	glutamate	TLC*4
C	6.27	asparatate	¹⁴ C - standard
D	0.29	lactate	¹⁴ C - standard
E	0.73	succinate	¹⁴ C - standard
F	1.58	N.D.*3	
G	2.31	N.D.	

*1 See FIG.1. *2 Values are percentage ratio of two subfractions separated by Dowex AG 50W-X8 column. *3 N.D.: Not determined. *4 Identification in process.



Hexacosanoic acid (C_{26:0}) のラット体内への吸収と代謝：短半減期 ¹¹Cラベルの C_{26:0} による研究

松井 晨, 桜川 宣男
河野 義恭,

Adrenoleukodystrophy (ALD) は遺伝性代謝疾患であり、近年長鎖飽和脂肪酸の代謝異常が指摘されている。Kishimoto et al は ALD 患者脳に蓄積長鎖脂肪酸の一部は経口摂取に由来する事を報告した。最近短半減期 RI による標識化合物を用いて、positron CT による画像解析と脳内代謝率測定が行なわれるようになったが、我々は近い将来の本化合物の臨床応用に先って、実験動物による基礎実験を行った。

方 法

¹¹C_{26:0} の合成法：飯田の方法に従った。即ち N₂ と H₂ の混合ガスターゲットに、サイクロトロン内で加速された高エネルギー陽子を衝突させ、¹⁴N(p, α)¹¹C 反応にて ¹¹CH₄ を生成する。これを白金触媒により H¹¹CN に転換する。H¹¹CN は Na¹¹CN として trap され、ついで C₂₅H₅₁Br と置換反応により C₂₅H₅₁¹¹CN を生成する。C₂₅H₅₁¹¹CN は水解後、¹¹C_{26:0} になり、さらにヘキサン抽出により精製される。なお ¹¹C_{26:0} の合成における前駆物質である ¹¹C-hexacosanonitrile を用いて同様の実験を行った。

動物実験：Wistar ラット (200~250 g 雄) を12時間以上空腹にして実験に用いた。¹¹C_{26:0} は加熱エタノールに溶解後、4%牛血清アルブミン水溶液にて、10%エタノール溶液に調製した。¹¹C_{26:0} 調製液を胃チューブにて覚醒ラットに投与した。血中 ¹¹C-activity はラット尾部に scintillation survey meter を設置して連続測定した。¹¹C_{26:0} 経口投与後20分でラットを断頭し、各種臓器内の ¹¹C-activity を well 型シンチレーターで測定した。次に呼気中の ¹¹CO₂ 測定を次のように行った。ラットに ¹¹C_{26:0} を経口投与し、直後にガラス容器内に入れる。ガラス容器内の空気を連続換気できるように陽圧で送風する。呼気をハイアミン溶液中に誘導して ¹¹CO₂ を捕獲し、well 型シンチレーターにて測定した。なお ¹¹C_{26:0} 合成における前駆物質である ¹¹C-hexacosanonitrile をラットに経口投与し同様に臓器内分布を調べた。

¹⁴C_{26:0} は Na¹⁴CN より同様に合成され、上記の実験方法に従って分析を行った。文献参照。

結果及び考察

C_{26:0} 経口投与後の吸収と血中クリアランス：¹¹C_{26:0} (¹¹C の半減期は 20.4 分) 投与後、尾部放射能は 2 分後より測定されはじめ、3 分以后はほぼ平衡状態となった。¹⁴C_{26:0} 投与後の、尾静脈血中 ¹⁴C-activity は、40-80 分で最大に達し、次第に減衰して 2~3 時間後に平衡状態となった。¹¹C_{26:0} が

短半減期であるために、吸収曲線が異なると考えられる。

呼吸および尿中排泄 (Table 1) : $^{11}\text{C}_{26:0}$ 投与後 $^{11}\text{CO}_2$ としての呼吸への排出は、時間と共に増加し、30分間で投与量の約 8% であった。一方尿中排泄は、 $^{11}\text{C}_{26:0}$ 投与後30分で約 0.2% であった。

$^{11}\text{C}_{26:0}$ および ^{11}C -hexacosanonitrile 投与後の臓器分布 : $^{11}\text{C}_{26:0}$ 投与後20分では、肝臓・腎臓に多く集積し、中枢神経系には少なかった (Fig 1)。しかし $^{11}\text{C}_{26:0}$ 投与後経時的に臓器内分布を調べると、腹部臓器への集積は投与後20~40分間有意な変動は認めないが、大脳・小脳への集積は次第に増加した。これは臓器による代謝動態の相異が考えられる。又 $^{11}\text{C}_{26:0}$ の合成過程に生ずる前駆物質である ^{11}C -hexacosanonitrile の投与実験では、肺臓への集積が肝臓より20倍多く、その吸収と代謝が明らかに異なる事が示唆された。このために臨床応用に際しては、高純度の $^{11}\text{C}_{26:0}$ の合成が望まれる。

$^{14}\text{C}_{26:0}$ 投与後の臓器脂質分画における ^{14}C -activity : $^{14}\text{C}_{26:0}$ 投与後2時間でラットを断頭し、血清を Brewster et al の方法で脂質分画に分離した。Lower phase には60%, upper phase には30%, pellet には10%の放射能が存在しており、脂質分画への放射能活性が高かった。投与後40分で断頭後の各臓器内脂質分画における総放射能活性値は、肺臓 (投与量の 1.5%) と肝臓 (同 1.14%) に多く、次に脳 (0.33%) に取り込みが多かった。

以上より極長鎖脂質酸である $\text{C}_{26:0}$ が経口投与により、早期に吸収されて肝臓で分解を受け、肝臓からまたは尿中に一部排泄される事が判った。Kishimoto et al の報告では、吸収された $\text{C}_{26:0}$ が、ALD 患者脳、特にコレステロールへの取り込みが増加しているが、正常における $\text{C}_{26:0}$ の turn over さらに脂質分画への取り込みが問題となる。今後基礎実験を進めると同時に、短半減期 RI ラベル脂肪酸の臨床応用に向けて、そのラベル法の確立が待たれる。

文 献

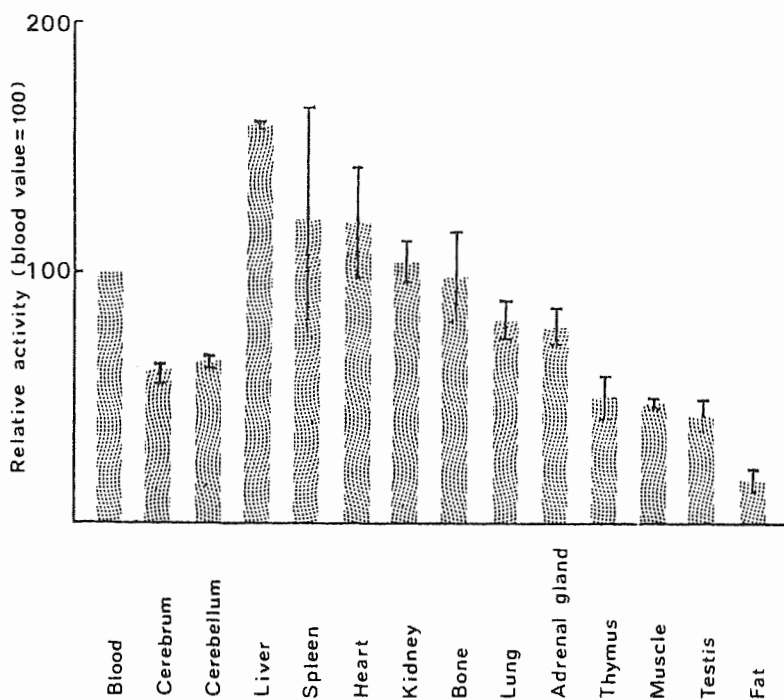
- 1) 松井農, 松川宣男, 飯尾正明, 飯田重規, 唐沢孝 : ^{11}C -hexacosanoic acid の代謝と臓器内分布, 第21回日本核医学会総会, 札幌, 10.15~17, 1981 (核医学 18:1061.)
- 2) Sakuragawa, N., Matsui, M., Iio, M., Iida, M., Nozaki, T., Arima M., Satoyoshi, E. and Karasawa. T : Quick absorption and metabolism hexacosanoic acid ($\text{C}_{26:0}$) in a rat : Study with $^{11}\text{C}_{26:0}$ of short half life. International symposium on the leukodystrophy and allied diseases. Kyoto. Sep. 19-20, 1981.

Table 1.

Time after ingestion	Experiment number	Dosis of administration ($^{11}\text{C}_{26:0}$)	^{11}C -activity* in expiration	$^{11}\text{CO}_2$	^{11}C -activity* in urine	^{11}C -urine
			($^{11}\text{CO}_2$)	$^{11}\text{C}_{26:0}$	(^{11}C -urine)	$^{11}\text{C}_{26:0}$
		$\times 10^6$ cpm	$\times 10^3$ cpm	%	$\times 10^3$ cpm	%
20 min	1	1.6	38	2.3		
	2	1.6	90	5.6		
30 min	3	1.0	77	7.7	14	0.21
	4	6.6			97	0.22

* Total ^{11}C -activity in expiration and urine,

Fig 1



4. 疾病研究第3部

1. 研究部一年のあゆみ

本研究部は、精神分裂病や躁うつ病などの病因不明の内因性精神病の原因を解明するために、主として生化学的、薬理学的手段を用いて研究を行っている。内因性精神病の症状発現と関連の深い情動ストレスや睡眠障害の生化学的機構についても研究するとともに、武蔵療養所の病院部門をはじめ、各地の精神病院の協力で得られた、分裂病死後脳についての生化学的分析を続けて行っている。

56年4月には、1年半にわたりカナダ・トロント大学薬理学教室（P. Seeman 教授）に出向していた渡部室長が帰国した。2年間流動研究員として研究に従事してきた西川徹、仙波純一は、東京医科歯科大学神経精神医学教室に復帰し、新たに同教室より野田恭平、三ツ汐洋が流動研究員として着任した。研究生として、西川徹が56年4月より、市川宏伸が57年2月より研究に参加した。また研究見習生として、東邦大学理学部より大内敏彦、阿部晃久、中村雄樹、小泉高音が採用され、研究を行った。

島蘭部長は、56年9月に京都で行われた第10回国際脳波、臨床神経生理学会議で、会長として会議の運営に当たった。

本年度の主な研究について以下に要約する。

(1) 分裂病モデル動物のドーパミン代謝

メトアンフェタミンの反復投与によって、逆耐性現象（分裂病の再発準備状態のモデル）を形成したラットでは、少量のメトアンフェタミンによって常同行動が惹起される。この時の脳内ドーパミン神経終末について検索し、ドーパミン代謝が亢進している事を見出した。

(2) 向精神薬を用いた局所神経薬理学

抗精神病薬と抗パーキンソン薬（トリヘキシフェニジル）を併用して、代表的な2つのドーパミン神経系である黒質線条体系、および中脳辺縁系の反応の差異を調べた。両系のドーパミン、チロシン水酸化酵素、GABAの反応はかなり異っており、この差はこれらの物質と何らかの関連をもつコリン作動性ニューロンの関与の差であると考えられる。

(3) 長期隔離ストレス後のエンドルフィンの変化

長期隔離飼育するとラットはストレス状態におかれる。この状態において血液中の β -エンドルフィン、ACTHの有意な減少と、下垂体、特に後葉の β -エンドルフィン、エンケファリンの増加を認

めた。この所見は、隔離飼育下では下垂体エンドルフィン代謝が低下することを示すものと考えられる。

(4) “多動児症候群モデル”ラットの受容体学的及び行動薬理学的研究

新生仔期 6- ヒドロキシドーパミン処置ラットは、多動児症候群への精神刺激剤の効果の機序を解明する上でのモデルになりうると考えられるので、その特徴を調べた。ドーパミン受容体の発育に対する影響に脳部位差のあることや、精神刺激剤の逆説的效果が、ドーパミン系以外への作用によることを示唆する所見を得ている。

(5) ラットの睡眠時における脳内伝達物質の変化

睡眠発現の生化学的機序を研究するために、24時間にわたり断眠したラットが急激に睡眠に入る時の、脳内神経伝達物質の変動を調べた。5-ヒドロキシインドール酢酸は背側縫線核、視床、線条体において断眠直後より増加し、GABA は視床、線条体において入眠3分後に増加した。これらの所見は、睡眠の発現にセロトニンとGABAの代謝が関与していることを示すものである。

(6) 分裂病死後脳前頭前野の生化学的分析

12例の分裂病死後脳について、前頭前野を4部位に分け、12例の対照脳と比較解析した。 α_1 受容体に関しては、内側前頭皮質および眼窩前頭皮質において対照との間に差はなく、アセチルコリン受容体も、内側前頭皮質で差はなかった。死亡直前まで抗精神病薬を服用していた群では、 K_D に増加傾向がみられた。グルタミン酸受容体は、内側前頭皮質で対照より増加していた。サブスタンスPは、眼窩前頭皮質で増加がみられた。これらの所見について、現在研究を続行中である。

(部長 島蘭 安雄)

2. 研究業績

A. 論文

a. 原著

- 1) Kojima, T., Shimazono, Y., Ichise, K., Atsumi, Y., Ando, H. & Ando, K. :

Eye movement as an indicator of brain function.

Folia Psychiat. Neurol. Jap. 35 : 425, 1981.

- 2) 島蘭安雄 (研究代表者), 小島卓也, 一瀬邦弘 :

意識変容状態の神経および精神生理学的研究 (覚醒時と睡眠時の両面からのアプローチ).

昭和56年度科学研究費補助金 (一般研究B) 研究成果報告書, 1982.

- 3) 渥美義賢, 小島卓也, 一瀬邦弘, 島蘭安雄 :
中枢性抗コリン剤による意識変容状態の臨床生理学的研究—覚醒時(昼間)および睡眠時(夜間)のポリグラフィを用いて.
精神薬療基金研究年報, 12 : 152, 1981.
- 4) 松浦雅人, 山本紘世, 上杉秀二, 福沢等, 島蘭安雄 :
思春期から成人期にかけての健康人脳波諸要素の変動.
臨床脳波, 23 : 497, 1981.
- 5) Kaneno, S. & Shimazono, Y. :
Decreased in vivo (^3H) spiroperidol binding in rat brain after repeated methamphetamine administration.
Europ. J. Pharmacol., 72 : 101, 1981.
- 6) Takahashi, R., Inaba, Y., Inanaga, K., Kato, N., Kumashiro, H., Nishimura, T., Okuma, T., Otsuki, S., Sakai, T., Sato, T. & Shimazono, Y. :
CT scanning and the investigation of Schizophrenia.
Proceedings of the IIIrd World Congress of Biological Psychiatry held from June 28th to July 3rd, 1981 in Stockholm, Sweden (Perris, C., Struwe, G. and Jansson, B. eds) : 259–263, Elsevier/North–Holland Biomedical Press, 1981.
- 7) 仮屋哲彦, 島蘭安雄, 山下格, 菅野圭樹, 融道男, 森温理, 村崎光邦, 伊藤齊他 :
二重盲検法による timiperone と haloperidol の精神分裂病に対する薬効比較.
臨床精神医学, 10 : 1281, 1981.
- 8) 大友英一, 島蘭安雄 他24名 :
脳血管障害および軽度老年痴呆例の脳波に対する Lisuride Hydrogen Maleate の効果—多施設二重盲検法による検討—.
臨床薬理, 12 : 377, 1981.
- 9) 融道男, 俣賀宣子, 高嶋瑞夫, 西川徹, 仙波純一, 渋谷治男, 三ツ汐洋, 野田恭平 :
Methamphetamine の反復投与によるラット線条体・中脳辺縁領域 DOPAC および HVA 量の Haloperidol に対する反応の増強—新しい HPLC 法による測定—.
精神薬療基金研究年報, 12 : 54, 1981.
- 10) 融道男, 渋谷治男, 西川徹, 仙波純一, 俣賀宣子, 高嶋瑞夫 :
精神分裂病死後脳 dopamine 神経終末の生化学的分析.
精神経誌, 83 : 430, 1981.
- 11) Toru, M., Mataga, N., Takashima, M. & Nishikawa, T. :

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

Psychopharmacol. 74 : 316, 1981.

- 12) 融道男, 渋谷治男, 西川徹, 仙波純一, 俣賀宣子, 高嶋瑞夫, 渡部修三 :

精神分裂病死後脳の生化学的分析.

厚生省神経疾患・精神障害の生物学的研究—脳内の物質変動を中心として—, 昭和 55 年度研究報告書, 1981, p. 63.

- 13) 融道男, 三ツ汐洋, 野田恭平, 俣賀宣子, 高嶋瑞夫, 仙波純一 :

睡眠・覚醒制御の神経生化学的研究(1) 断眠後睡眠時の serotonin と GABA の変化.

文部省科学研究費補助金・特定研究・脳の動的神経機構報告書(1), 1982, p.173.

- 14) Toru, M., Nishikawa, T., Takashima, M. & Mataga, N. :

Studies on tyrosine hydroxylase in dopaminergic nerve terminals including mesolimbic and mesocortical areas.

Advances in Dopamine Research (Kohsaka, M., Woodruff, G. N., Tsukada, Y. and Shomori, T. eds.), Pergamon Press, 1982, p. 107.

- 15) Toru, M., Nishikawa, T., Semba, J., Mataga, N., Takashima, M., Noda, K. & Shibuya, H. :

Increased dopamine metabolism in the putamen and caudate in schizophrenic patients.

Psychobiology of Schizophrenia (Namba, M. & Kaiya, H. eds.), Pergamon Press, in press.

- 16) Toru, M. :

Increased tyrosine hydroxylase activity in frontal cortex of rats after long-term isolation stress.

L'Encéphale, in press.

- 17) Toru, M. :

Changes in neurotransmitters and related enzymes in rat brain after total sleep deprivation.

L'Encéphale, in press.

- 18) Toru, M., Nishikawa, T., Mataga, N. & Takashima, M. :

Dopamine metabolism increases in post-mortem schizophrenic basal ganglia.

J. Neural Transm., in press.

b. 著 書

- 1) Shimazono, Y., Fukuzawa, H., Yamamoto, K., Kojima, T., Matsuura, M., Atsumi, Y., Uesugi, H., Higano, H., Miyasaka, M., Nakano, T., Ishii, K., Nakamura, N., Watanabe, H. & Shimizu, M. :
Quantitated various elements of basic activity of healthy subjects, EEGs—On findings of research work with new EEG analyzer by computerized wave form recognition method.
Division of Neurophysiology, Dept. of Neuropsychiat. Tokyo Med. & Dent. Univ., 1981.
- 2) 島蘭安雄（代表研究者）：
健康人脳波基礎活動の諸特性—脳波基礎活動特性表示装置とそれによる研究成果—。
東京医科歯科大学医学部神経精神医学教室神経生理研究室，1981，p. 34.
- 3) 上田英雄，島蘭安雄，武内重五郎，豊倉康夫（編集）：
睡眠障害。
臨床症状シリーズ16，南江堂，東京，1982.
- 4) 一瀬邦弘，島蘭安雄：
薬物，アルコール使用に伴う睡眠障害。
睡眠障害（上田英雄，島蘭安雄，武内重五郎，豊倉康夫編）：130，南江堂，1982.
- 5) 融道男：
精神機能と神経伝達—臨床神経伝達物質学—。
共立医学叢書，共立出版，東京，1981.
- 6) 融道男：
分裂病治療薬はどう効くのか。
在宅療養の手引き—社会復帰をめざして—（佐藤孝三，監修）
全家連，1981.

c. 総 説

- 1) 松浦雅人，島蘭安雄：
脳波自動解析。
Medical Technology, 9 : 454, 1981.
- 2) 融道男：
生理活性アミンと精神分裂病。
蛋白質 核酸 酵素, 26 : 1809, 1981.
- 3) 融道男：

メラトニンのバイオリズムと生体制御.

蛋白質 核酸 酵素, 26:1746, 1981.

4) 融道男 :

抗精神病薬による錐体外路性副作用.

神経精神薬理, 3:717, 1981.

5) 西川徹, 融道男 :

覚醒アミンの神経薬理学.

臨床精神医学, 10:1225, 1981.

6) 融道男 :

サーカディアンリズムの生化学的側面.

神経進歩, 25:1007, 1981.

7) 融道男 :

躁うつ病の治療.

神経進歩, 26:148, 1981.

d. 症例報告

1) Toru, M., Matsuda, O., Makiguchi, K. & Sugano, K. :

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

J. Nerv. Ment. Dis., 169:324, 1981.

B. 学会発表

a. 特別講演, シンポジウム

1) Toru, M., Nishikawa, T., Takashima, M. & Mataga, N. :

Studies on tyrosine hydroxylase in mesolimbic and mesocortical dopaminergic neurones.

Satellite Symposium of 8th International Congress of Pharmacology, Dopamine, Okayama, July 26-28, 1981.

2) 融道男 :

精神分裂病と脳内アミン.

生涯教育シリーズ・精神神経内分泌シンポジウム, 東京, 12. 10, 1981.

b. 国際学会

- 1) Toru, M., Nishikawa, T., Takashima, M., Noda, K., Mitsushio, H. & Shibuya, H. :
Increased tyrosine hydroxylase in frontal cortex of rats after long-term isolation.
3rd World Congress of Biological Psychiatry, Stockholm, June 29— July 3, 1981.
- 2) Toru, M., Mataga, N., Takashima, M. & Nishikawa, T. :
Repeated methamphetamine enhances haloperidol-induced increase in rat striatal or meso-
limbic DOPAC and HVA.
3rd World Congress of Biological Psychiatry, Stockholm, June 29 – July 3, 1981.
- 3) Nishikawa, T., Takashima, M., Mataga, N., Watanabe, S. & Toru, M. :
Long-lasting dopaminergic hyperactivity in mesolimbic area of rats treated with chronic
dopamine agonists.
3rd World Congress of Biological Psychiatry, Stockholm, June 29 – July 3, 1981.
- 4) Toru, M., Nishikawa, T., Semba, J., Mataga, N., Takashima, M., Noda, K. & Shibuya,
H. :
Increased dopamine metabolism in dopaminergic nerve terminals of post-mortem brain from
schizophrenic patients.
3rd World Congress of Biological Psychiatry, Stockholm, June 29 – July 3, 1981.
- 5) Shibuya, H. & Toru, M. :
Elevated pituitary endorphins in rats after chronic administration of antipsychotic drugs.
3rd World Congress of Biological Psychiatry, Stockholm, June 29 – July 3, 1981.
- 6) Nishikawa, T., Mataga, N., Takashima, M., Watanabe, S. & Toru, M. :
Behavioral supersensitivity to methamphetamine and brain dopamine metabolism.
8th International Congress of Pharmacology, Tokyo, July 19–24, 1981.
- 7) Shibuya, H. & Toru, M. :
Effects of repeated antipsychotic drugs on endorphins in rat pituitary.
8th International Congress of Pharmacology, Tokyo, July 19–24, 1981.
- 8) Watanabe, S. & Seeman, P. :
Dopamine receptors in lesion-produced hyperactive rats.
8th International Congress of Pharmacology, Tokyo, July 19–24, 1981.
- 9) Toru, M., Nishikawa, T., Semba, J., Mataga, N., Takashima, M., Noda, K. & Shibuya,
H. :
Increased dopamine metabolism in the putamen and caudate in schizophrenic patients.

Satellite Symposium of 8th International Congress of Pharmacology, Psychobiology of Schizophrenia, Gifu, July 27-29, 1981.

c. 一般学会

1) 渋谷治男, 高嶋瑞夫, 融道男 :

向精神薬のラット下垂体エンドルフィン類への影響.

第11回精神薬理研究会年会及び第3回中部日本神経精神薬理学研究会, 名古屋, 10. 9, 1981.

2) 西川徹, 仙波純一, 俣賀宣子, 高嶋瑞夫, 野田恭平, 三ツ汐洋, 渋谷治男, 渡部修三, 融道男 :

精神分裂病死後脳の神経伝達物質代謝に関する研究.

第3回日本生物学的精神医学研究会, 京都, 10. 23-24, 1981.

3) 野田恭平, 俣賀宣子, 高嶋瑞夫, 渋谷治男, 融道男 :

向精神薬反復投与による脳内神経伝達機構の変動.

第10回薬物活性シンポジウム, 前橋, 10. 29-30, 1981.

4) 西川徹, 俣賀宣子, 高嶋瑞夫, 融道男 :

逆耐性現象形成ラットの常同行動発現時の線条体・中脳辺縁領域における dopamine 代謝.

第24回日本神経化学会, 長崎, 11. 27-28, 1981 (神経化学, 20 : p.76-79).

5) 渡部修三, Seeman, P. :

「微細脳障害症候群モデル」ラットにおける脳 dopamine 受容体.

第24回日本神経化学会, 長崎, 11. 27-28, 1981 (神経化学, 20 : p.80-83).

6) 坪川孝志, 渋谷治男 ほか :

視床中継核刺激による除痛効果と髄液 endorphin との関連.

第3回痛みの研究会, 東京, 12. 5, 1981.

7) 融道男, 俣賀宣子, 高嶋瑞夫, 三ツ汐洋, 野田恭平, 渋谷治男, 渡部修三 :

非定型抗精神病剤の脳内 dopamine 代謝に対する影響.

第13回精神神経系薬物治療研究会, 大阪, 12. 7, 1981.

8) 融道男, 三ツ汐洋, 野田恭平, 俣賀宣子, 高嶋瑞夫, 仙波純一 :

断眠後睡眠時のラット脳内神経伝達機構の変動.

第5回神経科学学術集会, 横浜, 1. 27-29, 1982.

9) 渋谷治男, 高嶋瑞夫 :

長期隔離ストレスのラット下垂体, 血液中エンドルフィン類への影響.

第5回神経科学学術集会, 横浜, 1. 27-29, 1982.

C. 班 会 議

1) 融道男：

睡眠・覚醒制御の神経生化学的研究，文部省特定研究。

脳の動的神経機構班会議，東京，1. 25, 1982.

2) 島蘭安雄：

精神分裂病患者の開眼時眼球運動。

厚生省神経疾患・精神分裂病の生物学的成因及び病態に関する研究班会議，東京，2. 5, 1982.

3) 融道男，渡部修三，渋谷治男，西川徹，野田恭平，三ツ汐洋，俣賀宣子，高嶋瑞夫，仙波純一：

精神分裂病死後脳の生化学的分析（第2報）。

厚生省神経疾患・精神分裂病の生物学的成因及び病態に関する研究班会議，東京，2. 5, 1982.

D. 研究会など

1) 融道男：

精神分裂病の生物学的成因。

宮崎県精神科懇話会，6. 13, 1981.

2) 融道男：

分裂病の生物学的基礎。

東京大学医学部総合講義，12. 5, 1981.

3) 融道男：

ドーパミン系の神経薬理について。

自治医科大学生理学セミナー，1. 14, 1981.

3. 主な研究報告

逆耐性現象に伴うラット脳内ドーパミンニューロンの反応性変化

西川 徹， 俣賀宣子， 高嶋瑞夫， 融 道男

Metamphetamine (MAP) の連用によって生ずる逆耐性現象は、覚醒剤中毒や精神分裂病の発症ならびに再発の研究モデルとして重視されており、脳内ドーパミン (DA) 作動系と関係が深いと考えられている。本研究では、逆耐性現象に伴う DA ニューロンの反応性変化を明らかにする目的で、MAP をラットに反復投与した後長期間休薬し、MAP 再投与時の行動変化と合わせて線条体と中脳辺縁領域における DA 代謝を経時的に調べた。

方 法

雄性 Wistar 系ラット (180–250 g) に MAP 塩酸塩注射液 (6 mg/kg/day) を 14 日間反復投与した。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 (10–11 hr. a.m.) に腹腔内投与した。最終投与後 15 日目に、1 回の投与では常同行動を生じない少量の MAP (2 mg/kg) を再投与し、0 分、30 分および 120 分後に行動評価を行い直ちに断頭した。600 μ m の前額断凍結切片から線条体および中脳辺縁領域 (側坐核、嗅結節、中隔の一部などを含む) を切り出し、それぞれの動物の左半側を tyrosine hydroxylase (TH) 活性の測定に、右半側の組織を DA, 3, 4-dihydroxyphenylacetic acid (DOPAC) および homovanillic acid (HVA) の定量に供した。TH 活性は Watanabe ら¹⁾ の方法、を一部改変して測定し、DA とその代謝産物の定量は俣賀ら²⁾ の方法に従って行った。

結 果 (図 1)

(1) MAP 前処置群では、MAP 2 mg/kg の再投与により明らかな常同行動が見られ、逆耐性の形成が確認されたが、生理的食塩水で前処置した対照群では常同行動は観察されなかった。

(2) MAP 再投与前 (0 分) における TH, DA, DOPAC, HVA および DOPAC/DA 比のレベルは、線条体、中脳辺縁領域ともに、両群の間で有意な差は認められなかった。

(3) 線条体では、対照群において MAP 2 mg/kg の投与により DA の上昇、DOPAC, DOPAC/DA 比および TH 活性の低下が見られた。MAP 前処置群ではこれらの反応に著しい変化が認められた。すなわち、MAP 再投与 30 分後および 120 分後において、MAP 前処置群の方が有意に低い DA 値 (それぞれの対照群の 74.2% $p < 0.01$, 64.3% $p < 0.01$; Dunn's *t*-test), 有意に高い DOPAC 値 (165.1% $p < 0.01$, 142% $p < 0.01$, 213.7% $p < 0.01$) を示した。TH 活性および HVA については、いずれの時点でも両群の間に統計学的有意差はなかった。

中脳辺縁領域でも線条体で見られたような MAP 前処置群では MAP 再投与後の DA 代謝が対照群の場合と異なっていた。再注射後 30 分において、DA 値は対照群の 76.8% ($p < 0.01$), DOPAC 値は、155.8% ($p < 0.01$) DOPAC/DA 比は 206.0% ($p < 0.01$) となり、120 分後には DOPAC/DA 比のみに有意な変化が認められた (137.3%, $p < 0.05$)。TH と HVA についてはいずれの時点においても両群のあいだに有意な差異は認められなかった。

考 察

(3) の結果から、MAP 前処置群では対照群に比して、MAP 2 mg/kg 投与後の線条体および中脳辺縁領域における DA 代謝回転が高いレベルに維持されている可能性が示唆され、これが (1) のように DA 依存性行動上の逆耐性現象 (感受性亢進) として観察されたと考えられた。

HVA に著しい変化が認められなかったのは、HVA の産生が DOPAC より遅れるためと推測され

る。今回の実験では一昨年報告したような中脳辺縁領域における TH の誘導は認められていないが、これは TH 活性の測定条件が異なることによる。

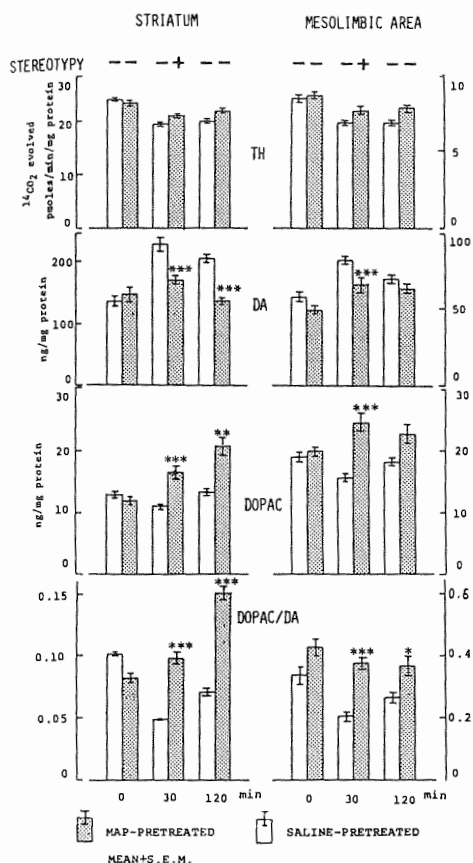


図1 MAP 反復投与 (6 mg/kg/day, 14日間) による MAP 2 mg/kg 投与時の常同行動および DA 代謝の変化

* p < 0.05, ** p < 0.02, *** p < 0.01
one-way ANOVA にひきつづいて Dunn's t-test を行った. 2 mg/kg の MAP 投与後同時間における比較を示す.

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.

抗精神病剤と trihexyphenidyl の脳内 dopamine 代謝に対する影響

融 道男, 俣賀宣子, 高嶋瑞夫, 野田恭平
三ツ汐洋, 西川 徹, 渋谷治男, 渡部修三

この研究では phenothiazine 系, butyrophenone 系に属さない非定型抗精神病剤として, 精神機能

を抑制する副作用が少なく、情動面に作用をもつ benzamide 系の sulpiride と、賦活効果に特徴があるといわれ、indole 骨格をもつ oxypertine をとりあげ、脳内 dopamine 代謝に及ぼす影響について調べた。

方 法

実験には雄性 Wistar 系ラットを用い、使用時の体重は 220–270 g であった。断頭 2 時間前に蒸留水、haloperidol 注射用溶液 (HAL) 1 mg/kg, sulpiride (SUL) 100 mg/kg, oxypertine (OX) 20 mg/kg を腹腔内に注射し、その 30 分前 (断頭 2 時間 30 分前) にそれぞれ注射群を 3 群に分け、蒸留水、蒸留水に溶解した trihexyphenidyl (TR) 塩酸塩 10 mg/kg, また 20 mg/kg を注射した。計 12 群の処置動物は、午後 1–2 時の間に断頭し、線条体および側坐核は直径 2.0 mm, 1.5 mm, 0.9 mm のパンチでとり出した。Dopamine (DA) とその代謝物、homovanillic acid (HVA) および 3,4-dihydroxyphenylacetic acid (DOPAC) の測定は、高速液体クロマトグラフおよび電極式検出器を用いて行った。Tyrosine 水酸化酵素 (TH) の水酸化反応は pH 6.8 で行った。

結 果

1. 線条体の変化 (図 1)

HAL, SUL, OX 3 種の抗精神病剤の DA 代謝に及ぼす急性効果を DA とその代謝物でみると、まず DA 濃度の変化は TR によって増加する傾向がみられ、OX 処理によって生ずる DA の減少は TR の併用によってみられなくなる。DOPAC, HVA には大きな変化はみられない。

pH 6.8 の条件で、L-tyrosine 濃度 (0.2 mM) を一定にして 6 MPH₄ の量を変更して pteridine 補酵素に対する反応をみると、HAL, SUL, OX のいずれを投与した動物の線条体酵素活性も、蒸留水 (SAL) 投与のものより活性が高くなり、Lineweaver-Burk plot により pteridine 補酵素に対する親和性が高まっていることが明らかになった。また TR 10 mg/kg を併用した場合のカイネティックスも同様であった。HAL と非定型抗精神病剤の活性に対する影響には本質的な差はみられない。TR 投与時の線条体 TH の変化をこの測定条件でみると、TR 10 mg/kg を併用した場合は活性はむしろ上昇する傾向があり、SUL 投与時にはこの差は有意であった。これと反対に、TR 20 mg/kg を与えた時には、抗精神病剤単独投与時より活性は減少する傾向があり、SUL-TR20 群では SUL-SAL 群より有意に低くなった。

2. 側坐核の変化

側坐核の DA は TR 処置により増加した。抗精神病剤との併用によってもこの傾向はみられ、HAL, SUL 投与の場合有意な増加がみいだされた。しかし TR 10 mg/kg, 20 mg/kg 投与でみるかぎり、

DA は用量依存的な増加を示さなかった。

側坐核の DA 代謝物の抗精神病剤による増加反応は、TR の併用によって抑制される傾向はなく、かえって増加し、TR 10 mg/kg を SUL と併用した時には HVA 場加は SUL 単独投与時より有意に高くなった。

TR 20 mg/kg を投与すると、側坐核の TH 活性は有意に減少する。TR を抗精神病剤と併用すると、TH 活性はすべての場合で対照値とほぼ同等の値にまで抑制され、抗精神病剤単独投与時の活性値との間にすべて有意な差を生じた。

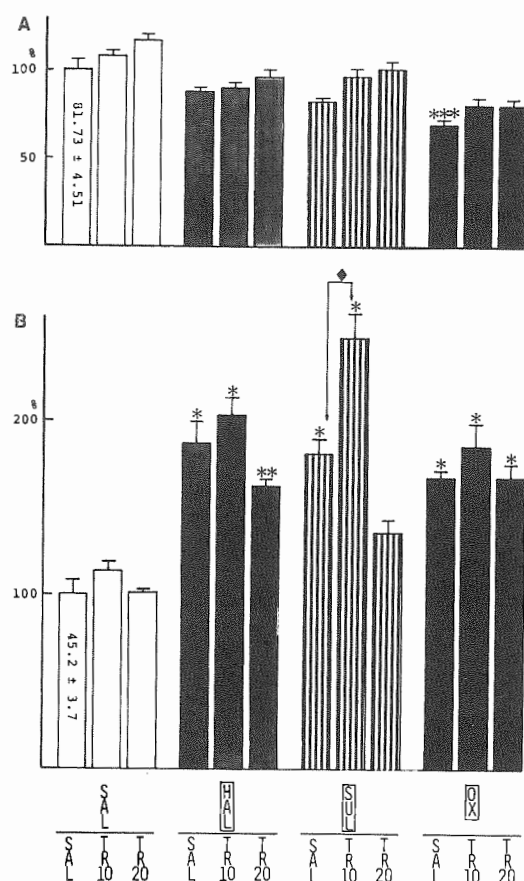


図1 ハロペリドール (HAL), スルピリド (SUL), オキシペルチン (OX) とトリヘキシフェニディル (TR) の併用による線条体におけるドーパミン (A) およびチロシン水酸化酵素 (B) の変化。SAL は蒸留水。10, 20は注射量 (mg/kg)。

* $p < 0.001$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.05$ SAL-SAL 群に対して, ◆ $p < 0.001$ とともに one-way ANOVA, 多重比較による。

考 察

線条体, 側坐核の両部位とも TR 投与により DA の増加がみられたが, 側坐核の変化の方が顕著であり, 抗精神病剤と併用しない場合にも DA 量の有意な増加がみられた。この結果は TH 活性の変化を比較すると一層明らかとなった。すなわち, 抗精神病剤によって上昇した TH 活性は, 側坐核では TR 10, 20 mg/kg の併用ですべて対照値にまで下り, TR 20 mg/kg の単独投与によっても活性の低

下がみられた。これはこの部位の DA の増加と逆相関しているものとみられる。つまり側坐核では TR による DA の増加が、TH 活性を調節して活性を減弱していると考えられる。これに対し、線条体では TR 20 mg/kg で活性減少の傾向はあるものの、側坐核のような明確な結果を示さなかった。これは両部位に対する choline 作動性ニューロンの関与の差異が関与していることが考えられる。

長期間隔離飼育のラット血液，下垂体，脳エンドルフィン類への影響

渋谷治男， 融 道男， 石野 修*

長期間にわたり環境刺激から遠ざけると、動物は情動障害を基本とした広範な精神機能の変調をきたす。ラットを隔離飼育すると、一般に攻撃行動の増加や過活動性・過反応性など情動過多の状態を示すといわれる。今回70日間隔離飼育したラットの痛覚閾値を tail flick test により調べると、有意な閾値の上昇を認めたので長期間隔離飼育ラットのエンドルフィン類の動態を検索した。

方 法

F 344/NSlc 雄性ラットを離乳直後から 20×25×25 cm の金網ケージに一匹ずつ入れ視覚的・触覚的に集団から隔離飼育した。対照ラットは 40×25×25 cm ケージに5匹ずつ入れ午前7時より午後7時まで明期の条件下で飼育した。血液中のエンドルフィンは硅酸で抽出後、下垂体および脳のエンドルフィン類は2規定酢酸で煮沸抽出後 RIA で測定した。

結果および考察

33日間隔離飼育ラットの体重、下垂体前葉および後葉の蛋白質量は対照群に比較し有意に増加していた。70日間隔離飼育では後葉の蛋白質のみが増加しており、体重、副腎重量とも差異がなかった。

33日間隔離飼育ラットについて； 血漿中の β -Endorphin Immunoreactivity (β -EI) は対照の88%、ACTH Immunoreactivity (ACTH I) は40%に減少していた(表1)。また β -EI と ACTH I の間には有意な相関を認めた。下垂体前葉の Methionine-Enkephalin Immunoreactivity (M-EI) および Leucine-Enkephalin Immunoreactivity (L-EI) の有意な増加と、後葉の β -EI, M-EI, L-EI の有意な増加をみた。しかし側坐核、中隔の M-EI, 線条体の M-EI, L-EI は減少し、視床下部の β -EI, M-EI, L-EI には変化がなかった。

* 栄研イムノケミカル研究所

70日間隔離飼育したラットについて； 血漿中の β -EI および ACTHI は30日間隔離飼育時同様に減少していた。前葉では差異を認めなかったが後葉の β -E I, M-E I, L-E I は対照の126%, 117%, 120%にそれぞれ増加していた。この時の前葉, 後葉エンドルフィン抽出液を Sephadex G-50カラムを用い分画採取し, β -Endorphin RIA, $^3\text{H-D-Ala-Met-Enkephalineamide}$ RRA により検索するも, 両群の間に特記すべき差異は認めなかった。脳については中隔の β -E I のみが軽度に減少していた。

122日間隔離飼育後電気刺激を荷したラットについて； Skinner 箱を用いて対照ラットと隔離飼育ラットに3mA, 3secの電気刺激を1分間に5回の頻度で10分間にわたり荷した。この時下垂体前葉, 後葉に含まれる β -E I, M-E I, L-E I は両群の間で差がなかったが, 血漿中の β -E I は隔離群で高く ($p < 0.01$), かつ ACTHI も同様に高値を示した。

以上の結果はラットに急性ストレスを荷した時の β -EI, ACTHI の変化と明らかに異なる。また1日30分ずつ14日間にわたり foot shock を与えた慢性ストレスラット¹⁾のエンドルフィンの変化とも異なり, 隔離飼育という貧刺激状況下では下垂体エンドルフィン代謝が低下し, 外来刺激に対しては下垂体からのエンドルフィンの放出が過大に起こる所見を示している。

表1 隔離飼育の血液および下垂体エンドルフィン類への影響

	GROUP	ISOLATION	t-TEST
ISOLATION FOR 33 DAYS			
PLASMA			
β -ENDORPHIN	0.226 \pm 0.004 (5)	0.200 \pm 0.005 (5)	$p < 0.001$
ACTH	419 \pm 109 (5)	167 \pm 20 (5)	$p < 0.05$
ANTERIOR LOBE (PMOL/LOBE)			
β -ENDORPHIN	120.8 \pm 4.0 (10)	113.3 \pm 2.7 (9)	N.S.
MET-ENKEPHALIN	6.22 \pm 0.17 (10)	7.10 \pm 0.26 (8)	$p < 0.01$
LEU-ENKEPHALIN	2.35 \pm 0.09 (10)	2.66 \pm 0.10 (8)	$p < 0.05$
POSTERIOR LOBE (PMOL/LOBE)			
β -ENDORPHIN	140.9 \pm 7.7 (9)	180.3 \pm 14.7 (9)	$p < 0.05$
MET-ENKEPHALIN	11.7 \pm 0.8 (9)	14.6 \pm 0.8 (9)	$p < 0.02$
LEU-ENKEPHALIN	4.66 \pm 0.22 (9)	6.28 \pm 0.34 (9)	$p < 0.001$
ISOLATION FOR 70 DAYS			
PLASMA			
β -ENDORPHIN	0.199 \pm 0.006 (10)	0.180 \pm 0.004 (8)	$p < 0.05$
ACTH	152.2 \pm 10.1 (9)	91.7 \pm 9.3 (7)	$p < 0.001$
ANTERIOR LOBE (PMOL/LOBE)			
β -ENDORPHIN	111.2 \pm 1.6 (10)	115.5 \pm 1.3 (8)	N.S.
MET-ENKEPHALIN	7.90 \pm 0.29 (9)	7.47 \pm 0.39 (8)	N.S.
LEU-ENKEPHALIN	3.20 \pm 0.09 (9)	2.90 \pm 0.12 (8)	N.S.
POSTERIOR LOBE (PMOL/LOBE)			
β -ENDORPHIN	164.2 \pm 4.5 (9)	207.0 \pm 9.2 (8)	$p < 0.01$
MET-ENKEPHALIN	6.55 \pm 0.25 (9)	8.02 \pm 0.42 (8)	$p < 0.05$
LEU-ENKEPHALIN	4.48 \pm 0.24 (9)	5.36 \pm 0.19 (8)	$p < 0.05$
ELECTRIC SHOCK STRESS			
PLASMA			
β -ENDORPHIN	0.282 \pm 0.021 (10)	0.389 \pm 0.017 (8)	$p < 0.002$
ACTH	2175 \pm 274 (8)	3033 \pm 214 (9)	$p < 0.03$
ANTERIOR LOBE (PMOL/LOBE)			
β -ENDORPHIN	113.9 \pm 1.4 (8)	107.3 \pm 3.4 (8)	N.S.
MET-ENKEPHALIN	8.32 \pm 0.26 (7)	8.59 \pm 0.37 (8)	N.S.
LEU-ENKEPHALIN	3.31 \pm 0.10 (7)	3.26 \pm 0.11 (8)	N.S.
POSTERIOR LOBE (PMOL/LOBE)			
β -ENDORPHIN	185.1 \pm 5.7 (10)	191.2 \pm 12.4 (9)	N.S.
MET-ENKEPHALIN	7.71 \pm 0.20 (10)	8.33 \pm 0.43 (9)	N.S.
LEU-ENKEPHALIN	6.31 \pm 0.13 (10)	6.35 \pm 0.16 (9)	N.S.

MEAN \pm S.E. (NUMBER) PLASMA β -ENDORPHIN (PMOL/ML), PLASMA ACTH (PG/ML)

文 献

1) Madden, J. IV, et al : Nature 265; 358, 1977.

除痛効果を目的とした視床中継核刺激と髄液内
 β -Endorphin Immunoreactivity

渋谷治男, 坪川孝志*, 築山 節*, 宮崎修平*
山本隆充*, 片山容一*, 西本 博*, 森安信雄*

中脳水道中心灰白質を電気刺激すると除痛効果があり, この時髄液中の β -Endorphin Immunoreactivity (β -EI) は増加する。このような除痛効果は naloxone で消失することから, 脳内 opioid receptor と opioid peptide が除痛の機序に重要な役割を持っていると考えられている。除痛を目的として慢性的に視床中継核刺激電極を植え込んだヒトの刺激前後の髄液中 β -Endorphin を RIA を用い測定したので報告する。

方 法

定位脳手術により慢性刺激用電極を装着し, 4~10 volt, 20~30 Hz の電気刺激により除痛効果を認めた8例のうち7例と, 対照として頭痛のない5例, 脳髄膜炎により脳幹症状を呈した1例から, 脳室内あるいはルンバールにより採取した髄液を用いた。脳刺激部位は視床中継核5例, 中脳水道中心灰白質1例, 内包後脚1例であり, 刺激後20~30分後に髄液を採取した。疾患内容は直腸癌2例, 膵臓癌1例, Radiation myelopathy 1例, 視床痛1例, 幻肢痛1例であった。 β -Endorphin 抽出には Höllt 等の方法¹⁾を変法し用いた。使用した β -Endorphin 抗血清は α -, γ -Endorphin, Met-, Leu-Enkephalin に交叉反応を示さないが β -lipotropin に10%の交叉感受性を示す。

結果および考察

1) β -Endorphin 抽出法の検討: 5.0 ml 髄液に 500 mg 珪酸を加え 4°C で30分間振とうすると, 加えた ¹²⁵I- β -Endorphin の 91.1% が珪酸に吸着した。2回の水洗 2回のエーテル洗滌操作で計 2.5% の損失があったが, 最終 5 ml acetone/1N HCl (80/20%) 溶出操作を 2 回くり返し 68.1% の回収率であった。溶出液を窒素気流下で乾固, RIA に用いた。

* 日本大学医学部 脳神経外科

2) 対照群について：脳髄膜炎患者をのぞく 5 例の β -E I は 0.13 ± 0.02 pmol/5 ml であった (表 1)。

3) 除痛術施行群について：刺激前の β -E I は 0.09 ± 0.01 pmol/5 ml であり対照群に比較し低値であった。中脳水道中心灰白質刺激で β -E I は 2.9 倍に増加, 内包後脚刺激で 1.4 倍に, 視床中継核刺激例では 1.9 倍, 1.4 倍, 1.1 倍へと全例で刺激前より β -E I は増加していた。また視床中継核刺激後のみ測定した 2 例についても, 疼痛患者の刺激前値に比し高値であった。脳刺激による髄液中 β -E I の上昇と除痛評価との関連はある程度評価されうる結果であったが, 視床中継核, 内包後脚刺激による除痛例においても刺激後の β -E I が対照群と有意の差を認めず, また中脳水道中心灰白質刺激例よりも脳髄膜炎で高値を認めたことなどを考慮すると, 脳刺激による髄液中の β -Endorphin の増加が除痛発現の前提になるものか疑問がある。髄液中の β -E I の増加が痛みに関与する脳部位刺激の特異的反應結果であるのか, 非特異的反應であるのか今後の検討が必要である。

表 1 髄液中 β -Endorphin Immunoreactivity

No. CAUSE OF PAIN			β -ENDORPHIN IMMUNOREACTIVITY (PMOL/5MLCSF)		
			PRE-STIM.	POST-STIM.	PRE/POST (\bar{x})
〈視床中継核刺激〉					
1	RECTUM CANCER	VENTRICLE	0.079	0.112	142
2	LUNG CANCER	"	0.085	0.160	188
3	PANCREAS CANCER	"	0.106	0.117	110
4	LUNG CANCER	LUMBAL	—	0.147	—
5	PHANTOM PAIN	"	—	0.114	—
〈中脳水道中心灰白質刺激〉					
6	RECTUM CANCER	VENTRICLE	0.079	0.232	294
〈内包後脚刺激〉					
7	THALAMIC PAIN	VENTRICLE	0.079	0.107	135
〈対照群〉					
1		LUMBAL	0.163	—	
2		"	0.093	—	
3		"	0.131	—	
4		"	0.131	—	
5		"	0.122	—	
6	(ENCEPHALOMENINGITIS)	"	0.271	—	

文 献

- 1) Höllt, V., et al, : Life Sci., 23 : 1057, 1978.

“多動児症候群モデル”ラットの受容体学的 および行動薬理学的研究

渡部修三, 俣賀宣子, 野田恭平, 高嶋瑞夫

Schaywitz らによって主張されている新生仔期 6-ヒドロキシドーパミン (6-OHDA) 処置による“モデル”ラットに対するアンフェタミン等の psychostimulant の逆説的な効果の機序を明らかにすることは、多動児症候群に対する psychostimulant の改善効果の機序を探る上で重要な示唆を与えることが期待される。そのために処置ラットの生化学的、受容体学および行動薬理学的特徴が検索されている。¹⁾

方 法

生後5日齢で20 mg/kg のデスマチルイミプラミン前投与後100 或いは150 μg の6-OHDA の大槽内注入を受けたS-D系ラットは25日齢時点を中心に中脳辺縁領域と線条体の2部位について生化学的および受容体学的に検討された。ドーパミン(DA)受容体の発達への影響については、既に報告した³H-スピロペリドール結合(D₂部位)についての変化の傾向を今回は全てスルピリドベースラインのScatchard分析の結果をコンピューターで解析して求めたhigh affinity siteのみについて検討した。DAニューロンの指標としてのDA量、およびノルアドレナリン(NA)システムへの影響についてはその指標としてNA量を電極式検出器付高速液クロで測定した。黒質線条体系の後シナプス成分への影響の指標としてのコリンアセチル基転位酵素(CAT)はFonnumの方法、GABA脱炭酸酵素(GAD)活性はOkadaらの方法によった。行動薬理学的検討の一部では、メタアンフェタミン(MAP)、アポモルフィンおよびハロペリドールについて投与量を展開して特異的反応パターンが確認された。

結果および考察

100 μg 6-OHDA処置によりDA量は25日齢において処置ラットの線条体で平均87%、中脳辺縁領域で80%減少していた。それに反しNAは有意な減少を線条体では認めなかったが中脳辺縁領域では平均54%減少していた。150 μg 注入の場合は当然これ以上のかなり高度の減少が予想され、移所性活動におけるこの部の役割を考える時かなり意味をもった変化である可能性があり、受容体学および薬理学的面からの検討がさらに加えられる必要があろう。黒質線条体系の後シナプス成分への処置の影響は、指標としてのCAT、GADおよびGABAの濃度、線条体当りの総量ともに対照群に比して減少していることはなく、対照群と差のない発達を示すか或いはCATにあってはむしろ増加している程であった(表1)。これは黒質線条体系の後シナプス成分を構成すると考えられるシステムがその

前シナプス成分の高度の欠如にかゝらず発達しうることを示唆しており、このことは後シナプス側の DA 受容体 (D₂ 部位) の発達の点からも支持される。受容体結合の面で D₃ 部位について既に報告した線条体および中脳辺縁系での30数%の underdevelopment は、後シナプス成分が少なくとも対照群に比して減少していることはなかったことから、DA ニューロンが対照群より圧倒的に少数しか存在していないことと結びつくものと考えうる。残り60数%という値は恐らく生じている supersensitivity を含んだものであるから D₃ 部位のおよそ50%は前シナプス側に存在すると理解できる。一方、薬物に対する反応を見ると、DA の間接アゴニストの MAP では行動過多の初期を除き行動が減少する方向での反応を示したが、直接的アゴニストのアポモルフィンには極度の移所性行動反応を示し、supersensitivity が生じていることをうかがわせた。ハロペリドールはアポモルフィンに対する反応を完全にブロックし得たが、MAP の抑制的作用はブロックし得なかったことから、MAP の逆説的抑制効果は通常的作用基質であるカテコールアミン系への作用によるのではないことが示唆された。

表 1

Choline Acetyltransferase (CAT) Activities,
Glutamate Decarboxylase (GAD) Activities
and γ -Aminobutylic Acid (GABA) Contents in
Caudate-Putamen of 25-day-old Rats Neonatally
Treated with 6-OHDA/DMI

(A) CAT			
	Control (6)	Treated (6)	
nmol/min/mg protein	7.12 \pm 0.27	8.91 \pm 0.35	p<0.005
nmol/min/mg tissue	0.87 \pm 0.03	1.02 \pm 0.05	p<0.02
nmol/min/r. striatum	21.24 \pm 1.15	21.87 \pm 0.84	NS
(B) GAD			
	Control (6)	Treated (6)	
nmol/hr/mg protein	137.42 \pm 4.42	139.05 \pm 3.29	NS
nmol/hr/mg tissue	16.75 \pm 0.63	15.80 \pm 0.52	NS
nmol/hr/r. striatum	418.12 \pm 42.57	341.87 \pm 23.79	NS
(C) GABA			
	Control (8)	Treated (8)	
nmol/mg protein	28.19 \pm 1.27	32.74 \pm 1.85	NS
nmol/l. striatum	72.38 \pm 4.54	73.86 \pm 5.58	NS

(Mean values \pm S. E. M.)

文 献

- 1) 渡部修三, P, Seeman: 神経化学, 20: 80, 1981.

断眠後睡眠時のラット脳内各部位における セロトニンとGABAの変動

融 道男, 三ツ汐洋, 野田恭平, 俣賀宣子, 高嶋瑞夫, 島藺安雄

睡眠発現の生化学的機序を解明するために断眠という実験手段を用いて研究を行った。動物を断眠させた時に生ずるストレスの影響を除外する一つの方法として、この研究では断眠後の睡眠に焦点を合わせ、この時の脳内神経伝達物質を測定した。

方 法

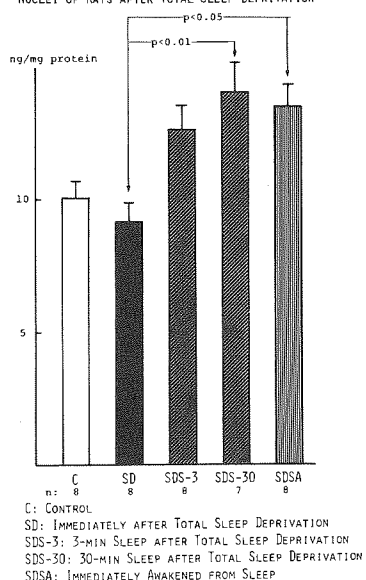
成熟 Wistar 系雄性ラットを用い、午前9時半から24時間にわたり動物をハンドリングすることにより覚醒を維持させた。暗期には赤いランプを使用した。翌朝9時半に、断眠した動物の一群(SD群)と断眠させなかった対照群(C群)を断頭した。残りのラットはそのまま入眠させ、入眠3分(SDS-3)、30分後(SDS-30)および自然に覚醒した入眠後約4時間を経た時点(SDS-A)で断頭した。脳は凍結したまま -10°C のクライオスタット内で $450\text{-}600\ \mu\text{m}$ の前額切片を作成し、 -15°C の冷凍箱内で線条体、背側縫線核、視床などを取り出した。セロトニン(5HT)と5-ヒドロキシインドール酢酸(5HIAA)の測定は電極式検出器付高速液体クロマトグラフィで行った。GABAはOkadaらの方法で測定した。

結果および考察

背側縫線核において5HTはSDS-30で増加し、その高値は覚醒後まで続いた。5HIAAの増量は断眠直後より始まり、5HT同様睡眠中から覚醒後まで続いた(図1)。今まで睡眠時の縫線核における生化学的変化については調べられたことはないが、ノンレム睡眠時にネコの背側縫線核の単一細胞の電気活動が低下することが報告されている。¹⁾断眠直後に5HTには変化がなく、5HIAAが増加し、睡眠が進むにつれて両物質とも増加する変化は、この部位において5HTの代謝が亢進し、それにともない5HTの合成が増大したことを推察させる。この変化は縫線核に神経終末をもつ5HTニューロンの働きと、この部位における合成活動が重畳している可能性があるが、電気生理学で得られた結果は、5HTが抑制性伝達物質として働いている後シナプスの活動をとらえているのかも知れない。

視床において睡眠時に5HT代謝が亢進することは以前報告したが²⁾、今回の実験でも5HIAA量が断眠直後より覚醒後まで増加していた。一方、視床においては入眠直後にGABA量の増加も認められた(図2)。またGABAは線条体においても睡眠時に増量し、縫線核からの5HTニューロンが視床、線条体において睡眠発現に関与している機序が考えられる。

5-HYDROXYTRYPTAMINE CONCENTRATIONS IN DORSAL RAPHE NUCLEI OF RATS AFTER TOTAL SLEEP DEPRIVATION



5-HYDROXYINDOLACETIC ACID CONCENTRATIONS IN DORSAL RAPHE NUCLEI OF RATS AFTER TOTAL SLEEP DEPRIVATION

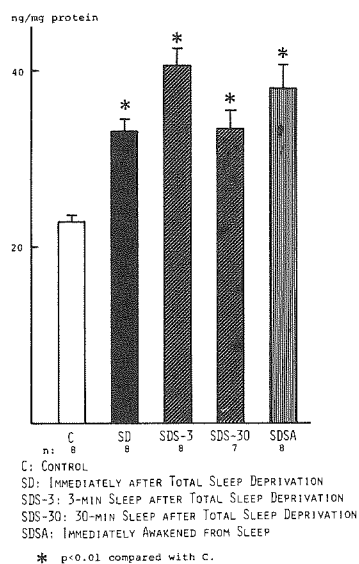


図 1

GABA CONCENTRATIONS IN THALAMUS OF RATS AFTER TOTAL SLEEP DEPRIVATION

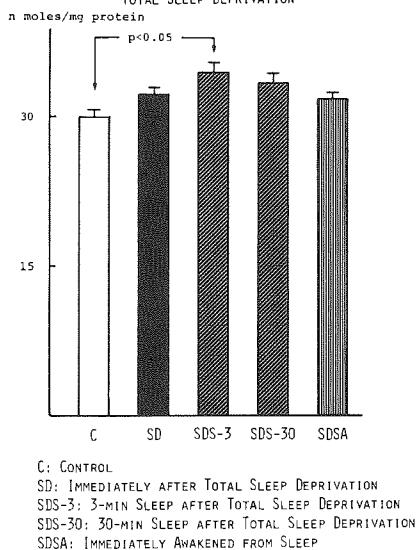


図 2

文 献

1) Trulsson, M. E. et al : Brain Res., 163 : 135, 1979.

2) Toru, M. et al. : Adv. Sleep Res., Vol. 2 : 116, 1976.

精神分裂病死後脳前頭前野の GABA および 5-ヒドロキシインドール酢酸

融 道男, 俣賀宣子, 野田恭平, 西川 徹, 高嶋瑞夫

γ -アミノ酪酸 (GABA) あるいは 5-ヒドロキシトリプタミン (セロトニン, 5HT) は, 脳内で神経伝達物質として作用していることが推定されている。何らかの神経伝達の異常が病因に関与していることが疑われる精神分裂病死後脳12例の前頭前野について, 同数の対照脳と比較して GABA と 5-ヒドロキシインドール酢酸 (5HIAA) 量を測定した。

方 法

前頭前野は, 視床の背内側核からの投射に従って内側前頭皮質 (ブロードマン 9, 10, 46野), 眼高前頭皮質 (45, 47野), 眼球運動領域 (8野) および眼窩皮質 (11, 12野) の 4 部位に分割した。GABA は Okada らの方法で蛍光測定し, 5HIAA は電極式検出器付高速液体クロマトグラフィで測定した。

分裂病患者は男 7 名, 女 5 名からなり, 死亡時年齢は 41—75 歳 (平均 60.4 歳) で DSM-III による分類で解体型 6, 緊張型 1, 妄想型 1, 未分化型 4 例と診断され, うち 6 名は死亡前 40 日間以上向精神薬を服用していなかった (off drug 群)。対照群は男 8 例, 女 4 例からなる 12 例で, 死亡時年齢は 52—74 歳 (平均 65.5 歳) で神経疾患は除いた。

結 果

GABA は測定した 4 部位で分裂病群と対照群の間には差はみられず (図 1), 5HIAA も測定した 2 部位 (内側前頭皮質, 眼窩前頭皮質) で差がなかった (図 2)。

考 察

分裂病死後脳ではグルタミン酸脱炭酸酵素の低下があることが報告されたことがあるが, その後の研究では分裂病自体による変化とは考えられていない。GABA を分裂病死後脳で測定した Perry ら¹⁾ は視床と側坐核で有意に低い値を報告したが, これを否定する知見もある。GABA 作動薬の musci-

mol は分裂病には効果がないとされており, GABA 作動薬を抗精神病薬と併用しても効果を賦活する作用はないとされている。

Winblad ら²⁾は4例の分裂病前頭葉で5 HIAA を測定し, 対照群に比し有意ではないが低い値を報告している。この他 ³H-LSD で標識される 5HT 受容体が分裂病前頭葉で有意に低い所見も示されている。

分裂病前頭葉の生化学的分析は現在まで極めて少なく, 前頭前野を細分割して測定した報告はないので, 今後更に症例を増加して知見を確認したい。

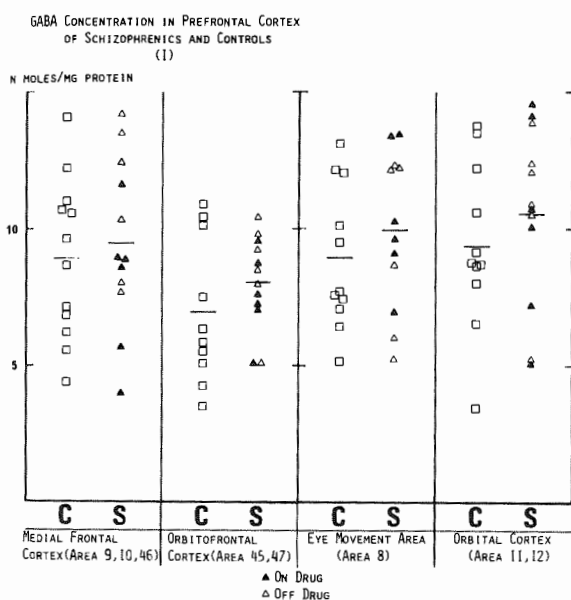


図 1

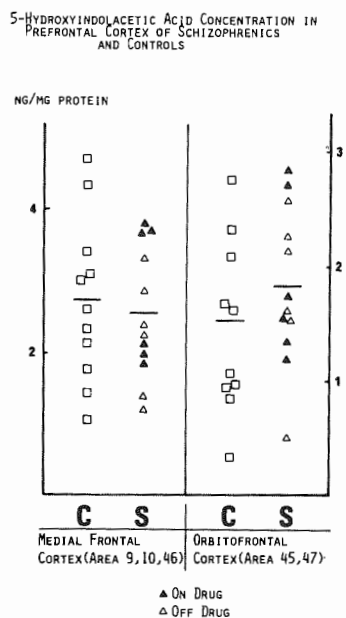


図 2

文 献

- 1) Perry, T. L., Buchanan, J., Kish, S. and Haussen, S. : Lancet, 1 : 237, 1979.
- 2) Winblad, B., Bucht, G., Gottfries, C. G. and Roos, B-E. : Acta psychiat. Scand., 60 : 17, 1979.

分裂病死後脳前頭前野の ^3H -WB4101 結合

野田恭平, 渡部修三, 西川 徹, 高嶋瑞夫, 融 道男

脳内ノルアドレナリン(NA)ニューロンのうち, 青斑核(A6)に起源をもつものの一部は, 広く大脳皮質に投射することが知られているが, 我々は分裂病死後前頭前野における α_1 受容体の変動を検索する目的で, ^3H -WB4101 (2-((2', 6'-dimethoxy)-phenoxy ethylamino) methylbenzodioxane) の結合部位を測定した。

方 法

^3H -WB4101結合部位は前頭前野の内側前頭皮質, 眼窩前頭皮質で測定した。

0.32 M しょ糖組織溶液 1.5 ml に 10 ml の 50 mM Tris-塩酸バッファー, pH7.4 を加え, 10 秒間ポリトロンホモジナイザーで攪拌した後, 総容量を 40 ml とし, 39,000 xg で 15 分間遠沈し, 上清を捨てた。この操作を 2 回繰り返した後, 蛋白濃度を 2.5 mg/ml とするよう再懸濁し, 再び攪拌し, 1 反応に 0.2 ml 使用した。

反応液の総容量は 0.6 ml とし, ^3H -WB4101 (NEN ; 27.0 Ci/mmol) は最終濃度が 0.1~2.4 nM になるように希釈し, 最終濃度 10^{-6} M の phentolamine の存在, 非存在 (各々 triplicate) 下で, 室温で 1 時間インキュベートしたのち, ガラス繊維フィルター (Whatmann GF/B) で吸引濾過し, ただちにバッファー 10 ml で洗浄し反応を停止させた。フィルターを 10 ml の液体レンチレーションカクテル (7% 水含有トリトントルエン・シンチレーター) 中に入れ, 4°C で一夜放置した後, 放射能を測定した。結果は Scatchard プロットで解析した。

結 果

^3H -WB4101 結合の Scatchard 解析の結果, いずれの部位も B_{\max} には変化はなかった。 K_D については内側前頭皮質では, on drug 群が off drug 群 (40 日以上抗精神病薬を服用していなかった 6 例) に比し有意に高い ($p < 0.05$, Mann-Whitney の両側テストによる, 以下同じ。) という結果が得られた。眼窩前頭皮質では on drug 群が対照群に比して有意に高く ($p < 0.01$), 分裂病群も対照群より高い ($p < 0.01$) という結果が得られた。ただし off drug 群と対照群との間では差は認められなかった。

考 察

U'Prichard ら¹⁾ は, 脳やその他の器官で, ^3H -clonidine のような α -NA アゴニストで標識されるレセプターと, ^3H -WB4101 のようなアンタゴニストに親和性の高いレセプターを区別し, それぞれ α_2 , α_1 レセプターと呼称し, どちらもシナプス後膜に存することを証明した。Reisine ら²⁾ は, 分裂病

死後脳の前頭葉において ^3H -WB4101 結合量を 1 点測定で測定し、対照群と差のないことを示している。我々の Scatchard 解析の結果でも、薬物の影響以外の差は見出せなかったが、今後他の NA レセプターについて検索する必要があるだろう。

Table 1. Scatchard analysis of ^3H -WB-4101 binding to medial frontal cortex and orbitofrontal cortex

1) Medial frontal cortex

	Controls (n=12)	Schizophrenics		
		All (n=12)	Off drug (n=6)	On drug (n=6)
KD (nM)	0.610±0.070	0.732±0.070	0.579±0.084*	0.842±0.084*
BMAX (fmol/mg prot.)	277.5±22.7	289.3±16.9	274.6±30.7	299.8±20.1

2) Orbitofrontal cortex

	Controls (n=12)	All (n=12)	Off drug (n=6)	On drug (n=6)
KD (nM)	0.697±0.013**	1.111±0.117*	0.951±0.160	1.271±0.152*
BMAX (fmol/mg prot.)	262.1±34.9	269.3±22.8	264.6±30.9	273.9±37.1

(Mean±S.E.M.)

-: P<0.05; **-,*-*: p<0.02 (Two-tailed Mann-Whitney U test)

文 献

- 1) U'Prichard, D. C. and Snyder, S. H. : Life Sci. 24, 79-88, 1978.
- 2) Reisine, T. D., Rossor, M., Spokes, E., Iversen, L. L. and Yamamura, H. I. : In : Receptors for Neurotransmitters and Peptide Hormones, pp. 443-450, Raven Press, New York, 1980.

分裂病死後脳前頭前野におけるムスカリン性コリン受容体

渡部修三, 西川 徹, 高嶋瑞夫, 融 道男

最近の Benett らの報告では分裂病死後脳前頭葉における ^3H -QNB 特異結合に減少傾向があるとされているが、症例数・検索方法ともに尚予備実験的なものである。統計的検定が可能な例数の off drug 例が得られた今回の実験ではムスカリン性コリン受容体の変化についても検索し、かなり明瞭な結果を得ることができた。

方 法

ムスカリン性コリン受容体は拮抗剤である ^3H ラベルした quinuclidinyl benzilate (QNB) による radioreceptor アッセイを用い、Rosenberger et al. の方法の変法によった¹⁾ 3 倍容の等張しょ糖ホ

モジネートをアッセイ用バッファー（10 mM MgCl₂ 含有 50 mM Tris-HCl バッファー, pH7.4）で 3 倍稀釈したものの 1,000 xg, 10 分上清を 45,000 xg, 20 分遠沈して得た沈渣を同バッファーで 0.3 ~ 0.5 mg 蛋白/ml となる様に再懸濁したものをを用いた。10⁻⁶M アトロピンで特異結合を求めた。トータル 0.6 ml で 21°C, 180 分インキュベートした後, 0.5 ml を Whatman GF/B で吸引濾過し, 同バッファー 10 ml で 2 回洗浄したものを, 7% 水含有トリトン・トルエン・シンチレーターで放射能測定した。0.02 ~ 0.32 nM の範囲で ³H-QNB (33.1 Ci/mmol; NEN) を展開した Scatchard プロットで解析した。

結 果

分裂病群全体としては, ムスカリン性コリン受容体への ³H-QNB 結合の K_D および B_{max} ともに対照群と差を認めなかった。分裂病群のうち 6 例の on drug 群では, 対照群に比し有意に K_D が高く (p < 0.005), B_{max} も増加していた (p < 0.02) が, off drug 群 6 例についてみると, K_D および B_{max} ともに対照群と有意差を認めなかった。on drug 群と off drug 群の間では, K_D (p < 0.02), B_{max} (p < 0.01) ともに on drug 群の方が高かった (Mann-Whitney's Utest)。(図 1)

考 察

Benett らは 11 例の分裂病死後脳の前頭葉全体について ³H-QNB の 1 点測定を行ない, 有意ではないが対照群に比して特異結合の減少傾向を報告し, 抗コリン作用を有する抗精神病剤による治療と結びつけて考察している。また, Crow らは尾状核と被殻で同様の測定法で特異結合に差のないことを報告している。今回我々は, 多少とも抗ムスカリン作用を有する抗精神病剤および併用の抗パーキンソン剤の服用中の on drug 群でのみ対照群に比し ³H-QNB 結合に示されると考えられるムスカリン性コリン受容体の親和性の有意な低下と受容体密度の有意な増加を検出し得た。これは Westlind ら²⁾ のラットでの慢性アトロピン投与或いは内側中隔破壊による海馬へのコリン性入力 of 遮断後, 海馬における ³H-QNB 結合を調べた実験の結果, つまり薬物を使わぬ後者では B_{max} の増加のみであったのに反し, 薬物使用の前者では K_D, B_{max} ともに増加を見たこととの類似を考えさせる。つまり分裂病においては, 薬物の影響がなければ, ムスカリン性コリン受容体については対照群と差はないのであって, また, 薬物による影響は K_D を上昇させ, B_{max} を増加させる方向であると結論できよう。

文 献

- 1) Rosenberger, L. B. et al., J. B. C., 255 : 820, 1980.
- 2) Westlind, A. et al., Brain Res., 225 : 131, 1981.

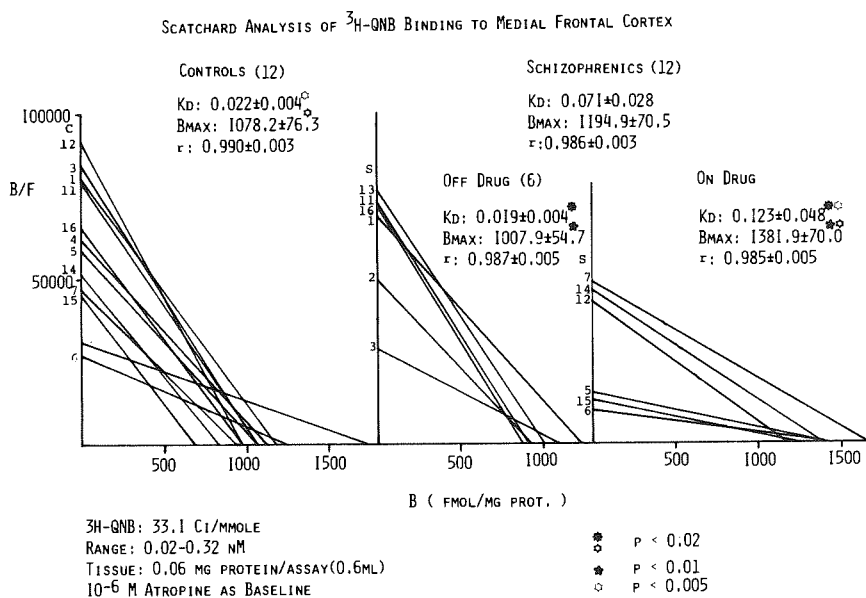


図 1

精神分裂病死後脳の前頭前野における ^3H -カイニン酸結合の増大

西川 徹, 高嶋瑞夫, 融 道男

Kainic acid (KA) は、動物やヒトの脳内に特異的結合部位を有することが明らかにされており、行動薬理学的研究から GABA およびモノアミンニューロンに対して強力な影響を与える可能性が示唆されている。KA 結合部位は、グルタミン酸 (Glu) あるいは他の興奮性伝達物質受容体の一部と推定され、ハンチントン舞踏病患者の線条体において有意な減少が認められたことから、ヒトの精神神経疾患との関連も注目されている。本研究では、精神分裂病者の前頭前野における興奮性神経伝達機構の変化を調べる目的で、Glu 感受性 ^3H -KA 結合を行った。

方 法

KA 結合は、London と Coyle の方法¹⁾を改変して行った。0.32 M しょ糖ホモジネートを、30~50 倍容の氷冷再蒸留水中に懸濁させ、45,000 xg, 2°C で15分間遠沈した。上清を捨て、同様の操作を繰り返した後、沈渣に 50 mM Tris-クエン酸バッファー (pH 7.1) を加えて遠沈した。続いて沈渣を 50~

100倍容の 100 mM Tris-クエン酸バッファー (pH7.1) 中で超音波破碎し、膜標本とした。

結合法は、0.6 ml の膜標本 (0.4~0.6 mg 蛋白/アッセイ), 0.3 ml $^3\text{H-KA}$ (NEN; 4 Ci/m mole) および 0.3 ml L-Glu (最終濃度 1 mM) あるいは再蒸留水を加えて行い、2°C で 60 分間インキュベートした後、フィルターで吸引濾過し、バッファー 15 ml で洗滌した。フィルターは、10 ml の液体シンチレーションカクテル (ACS-II) 中に入れ、4°C で 10 時間以上放置した後、放射能を測定した。特異的結合は、1 mM L-Glu の存在下、非存在下の差として求めた。

結 果

$^3\text{H-KA}$ 特異結合に対する KA および L-Glu の IC_{50} はそれぞれ 15 nM, 800 nM であった。対照群の内側前頭皮質において、 $^3\text{H-KA}$ を 1.3~150 nM まで展開して反応速度定数を検討したところ、 $^3\text{H-KA}$ 結合部位は親和性の異なる成分をもつことが示唆され (図 1), アッセイに用いる $^3\text{H-KA}$ 濃度は、主に高親和性結合部位を反映すると考えられる 14 nM を選んだ。

分裂病患者の前頭前野における $^3\text{H-KA}$ 結合は、内側領域において on drug 群 ($p < 0.01$, Mann-Whitney's Utest), off drug 群 ($p < 0.05$) とともに有意に増加していたが、眼窩前頭皮質および眼窩皮質では有意な差は認められなかった (図 2)。各部位で、 $^3\text{H-KA}$ 結合と年齢あるいは死亡から脳凍結までの時間とのピアソン係数を求めたが、有意な相関は認められなかった。

考 察

分裂病患者の死後脳における $^3\text{H-KA}$ 結合部位については、これまでのところ検索されたことはない。本研究は、反応速度定数を比較したものではない点を慎重に考慮すべきであるが、内側前頭皮質で分裂病群の方が有意に高い値を示したことは興味深い。この結果は、分裂病群の前頭前野において、Glu あるいは他の興奮性神経伝達機構の変化が生じている可能性を示唆する所見といえよう。Kim²⁾ は、分裂病患者の脳脊髄液中で Glu 濃度が対照群の約 50% に低下していたと報告しており、 $^3\text{H-KA}$ 結合の増加をグルタミン酸ニューロンとの関連から考える上で重要である。さらに、off drug 群に限っても $^3\text{H-KA}$ 結合の有意な増加がみられたことから、この変化が分裂病の病態自体と結びついている可能性が考えられた。

文 献

- 1) London, E. D. and Coyle, J. T. : Molecular Pharmacology, 15 : 492, 1979.
- 2) Kim, J. S., Kornhuber, H. H., Schmid-Burgk, W. and Holzmüller, B. : Neuroscience Letters, 20 : 379, 1980.

分裂病死後脳前頭前野の Substance P

三ツ汐洋, 西川 徹, 高嶋瑞夫, 渋谷治男, 融 道男

Substance P (SP) は一次知覚神経の伝達物質のひとつと考えられているが、脳内にも特異的な分布を示して存在し、神経伝達物質あるいは神経調節物質として働いていると思われる。今回分裂病との関連が注目されている、前頭前野での SP 含有量を測定した。

方 法

ラジオイムノアッセイ法を用いた。脳ホモジネートに、2 N 酢酸10倍容を加え、超音波破碎し、一部を蛋白測定用に取り分けたのち、8,800 xg, 15分間遠心分離し、上清を集める。残った沈渣を2 N 酢酸6倍容で再懸濁し、同様に遠沈し、上清を集める。これらを合わせて凍結乾燥し、0.05 Mリン酸カリウム緩衝液 (pH 7.5, 0.25%ウシアルブミン, 0.5%メルカプトエタノールを含む) に溶かし、超音波破碎したのち、1,100 xg, 15分間遠沈し、その上清をラジオイムノアッセイに用いた。抗血清は家兎に免疫して得られたものを10万倍に希釈して用いた。最小感度は3 fmol/アッセイ、交差反応はSPフラグメント, bombesin, eledoisin, physalaemin に対して0.1%以下であった。標識抗原としては8-L-tyrosyl (¹²⁵I)-SPを用いた。

結 果

眼窩前頭皮質で、分裂病群の方が対照よりも有意に高値であった ($p < 0.01$, Mann-Whitney U test)。他の部位では差はみられなかった (図1)。分裂病群内で、on drug 群と off drug 群の間に有意差はみられなかった。各部位の SP 量と、年齢および死後時間との間に、有意の相関はみられなかった。

考 察

ヒトの前頭葉皮質の SP 含有量については、いくつか報告がある。Cooper ら¹⁾は 8.5 ± 0.9 pmole/g, Gale らは 17 ± 2 pmole/10 mg protein と報告している。今回の測定では、全部位値を平均すると、 26.8 ± 1.88 fmole/mg protein となり、Cooper らの値の約1/3であった。測定者間の差は主として用いた抗血清の違いによると思われる。

今までハンチントン舞踏病の死後脳で、大脳基底核を中心に SP 量が低下していることが報告されている。分裂病死後脳での SP 量を測定した報告はないが、Kaiya ら²⁾は、分裂病患者の髄液中の量について検討している。1年以上の長期投薬群で増加していたが、未投与群への投薬後の変化は減少、増加の両方がみられたと報告している。我々の結果では、on drug, off drug 間で差は認められなかった。

5. 疾病研究第 4 部

1. 研究部 1 年の歩み

本研究部は脊髄小脳変性症，筋萎縮性側索硬化症，パーキンソン病など中枢神経系変性疾患についての病態と治療開発について研究を進めている。

発足以来 3 年間室長として主に電気生理学的分野の研究を担当してきた真野行生は 56 年 9 月より奈良県立医科大学神経内科助教授に就任し，同じく 2 年間にわたり流動研究員として神経病理の研究にあたってきた寺本純も同大学神経内科助手に転任した。真野室長の後任として 56 年 9 月より足立皓岑（愛知医大第 4 内科）が本研究部室長として就任し，主に生化学的分野の研究に従事している。また，神経筋病棟勤務医の横井風児が 56 年秋より研究生として核医学に関連した研究に従事してきた。

本研究部でのこの一年間の主な研究は以下のようなものである。

(1) 運動失調モデル動物についての薬理的・生化学的研究

Rolling mouse Nagoya (RMN) を始め遺伝性運動失調モデルマウスに対する TRH の効果は小脳のノルアドレナリン (NA) 系を介する機序が推定されている。そこで NA 系に影響する各種の薬剤を投与してその影響を検討し，さらにこれらの薬剤投与後に TRH を投与した場合の効果の変化について検討した（松井京子，豊島英徳）が，この中で B-blocker のみが TRH の効果を増強することがみいだされた。

Cytocine arabinoside (Ara-C) による薬物性運動失調マウスにも TRH が奏効するので，週令を追って TRH の効果を運動量と運動失調に分けて検討を行った（松井京子）。

RMN に対する TRH の効果の作用機序はなお不明な点が多い。この点に関し，TRH 注射による脳内各部でのカテコールアミン代謝に及ぼす影響（木ノ下秀子），遊離アミノ酸に対する影響（足立皓岑）を正常マウスを対照として検討した。

(2) Benzamide 系薬剤の行動薬理的・生化学的研究

昨年度の研究に加えて sulpride および tiapride のラットの行動量および脳内カテコールアミン代謝への影響を検討し，さらに昨年度の研究で特徴のみられた metoclopramide の用量を変えた場合の影響についても検討を行った（木ノ下秀子）。

(3) 末梢神経障害の電気生理学的病理学的研究

ラットの末梢神経挫滅後の変性と再生過程についての電気生理学的（豊島英徳）および病理学的研

究（向山昌邦），実験的アレルギー性神経炎の電気生理学的研究（豊島英徳），これらの場合の末梢神経障害の再生に及ぼす ganglioside 投与の影響などについての研究を行った。

(4) 細胞膜の物理化学的研究

前年度に引きつづき Duchenne 型筋ジストロフィー症の赤血球膜の物理化学的研究（吉田瑞子）を行い，患者の赤血球膜には Ca が多く，Ca²⁺に関係する物質あるいはその代謝に異常があると考えられた。

(5) 臨床的研究

国立療養所中野病院に設置されたポジロン CT による脊髄小脳変性症やパーキンソン症候群のポジロン CT 像（横井風児），スモン調査研究班療養分科会班員とのプロジェクト研究によるスモン患者の現状調査，筑波大学神経内科村本治講師（併任研究員）との共同研究によるアルツハイマー病のフィズチグミン療法，国立療養所東京病院との共同研究による進行性筋ジストロフィー症の歩行能などの共同研究を行った。また，空間運動記録計によるスモン患者の下肢運動機能，パーキンソン病や脊髄小脳変性症についての Visual Trainer による視覚追跡運動，Kinesiofax による歩行時の重心移動などの検索を行った。

なお，前年度に引きつづき間野忠明助教授（千葉大神内），飯田光男講師（名大中検）に併任研究員として主として電気生理学的分野で御協力を戴いた。 （部長 安藤 一也）

2. 研究業績

A 論文

a. 原著

1) 加知輝彦，安藤一也：

Rabbit 症候群—自験 3 症例の臨床検討—

神経内科，14：253.

2) 加瀬正夫，新城之介，安藤一也，伊藤清，大本堯史，古和久幸：

Parkinson 病に対する Levodopa 療法 10 年間の治療経過—27 施設における 239 例の調査結果から—

神経進歩，25：737.

3) 宇尾野公義，安藤一也，ほか：

本態性振戦およびパーキンソン病の振戦に対する propranolol (nderal) の治療効果.

薬理と治療，9：2683，1981.

- 4) 安藤一也, 村本治, 南光進一郎, 長尾佳子, 小阪憲司 :
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・老年期脳障害の臨床・発生機序・治療に関する研究, 昭和 55 年度研究成果報告書, 1981, p. 97.
- 5) 安藤一也, 木ノ下秀子, 松井京子 :
Metoclopramide 投与のラット脳内カテコールアミン代謝への影響—Pimozide 投与とその比較検討—.
厚生省特定疾患・変性性神経疾患調査研究班, 昭和 55 年度研究報告書, p. 390.
- 6) 安藤一也, 真野行生, 春原経彦, 豊島英徳 :
上肢小脳失調症状に対する錘負荷および弾力帯装着による影響.
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 55 年度実績報告書, p. 259.
- 7) 安藤一也, 真野行生, 飯田光男, 加知輝彦, 印東利勝, 村上信之, 柳務 :
各種の dyskinesia に対する Tiapride の臨床効果.
総合臨床, 30 : 3003, 1981.
- 8) 安藤一也, 村本治 :
小脳失調マウスの中枢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 年度研究業績集, 1981, p. 171.
- 9) 安藤一也, 松井京子, 真野行生, 村本治, 豊島英徳 :
各種運動失調モデルマウスに対する TRH-T 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薬剤開発研究班, 昭和 55 年度研究業績, 1981, p. 179.
- 10) 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-T 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薬剤開発研究班, 昭和 55 年度研究業績, 1981, p. 183.
- 11) 安藤一也, 真野行生, 松井京子, 寺本純 :
遺伝性失調マウスに対する 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薬剤開発研究班, 昭和 55 年度研究業績, 1981, p. 196.
- 12) 安藤一也, 花籠良一, 佐藤哲, 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—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 年度研究業績, 1981, p. 21.
- 13) 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 :

最近の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 年度研究業績, 1981, p. 67.

- 14) 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 年度研究業績, 1981, p. 48.

- 15) 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 年度研究業績, 1981, p. 77.

- 16) 塚越広, 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 (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 年度研究業績, 1981, p. 219.

- 17) 祖父江逸郎, 河野慶三, 安藤一也, 印東利勝, 北村一己, 前田聡:

内科領域における四環系抗うつ剤 GB 94 (Mianserin hydrochloride) の臨床経験.

臨床と研究, 59: 989, 1982.

- 18) Mukoyama, M., :

Correlation between nerve teasing and morphometric studies in the crushed rat peripheral nerve.

International Congress Series No.548: 12th World Congress of Neurology. Excerpta Medica, Amsterdam, 1981, p. 198.

- 19) Okamoto, T., Mizuno, K., Iida, M., Sobue, I., & Mukoyama, M., :

Ophthalmoplegia-Plus, Its occurrence with periventricular diffuse low density on computed tomography scan.

Arch. Neurol., 38: 423, 1981.

- 20) Sato, Y., Sakamoto, N., & Mukoyama, M., :

Neuromuscular disorders in diabetes mellitus. Correlation between pathological alterations and metabolic disturbances.

International Congress Series: International Symposium on Diabetic Neuropathy and Its Treatment. Excerpta Medica, Amsterdam, (In press).

- 21) 向山昌邦, 春原経彦, 真野行生, 里吉宮二郎, ほか:

Kugelberg-Welander 病と Werdnig-Hoffmann 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 年度研究成果報

告書, 1981, p. 327.

- 22) 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理.

厚生省神経疾患・末梢神経の変生と再生過程に関する研究班, 昭和 55 年度研究報告書, 1981, p. 62.

- 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, 一陳旧症例の生検腓腹神経について一.

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 年度研究報告書, 1981, p. 34.

- 24) 向山昌邦, 垣花和子:

ALS 患者の家族指導票作製の試み, 一障害別の援助について一.

厚生省特定疾患・難病の治療看護に関する研究班, 昭和 55 年度研究報告, 1981, p. 284.

- 25) 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, 一生検腓腹神経におけるらい菌の電顕的観察一.

厚生省医療研究助成・らい神経病変研究班, 昭和 55 年度報告書, 1981, p. 4.

- 26) 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.

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 年度研究成果報告書, 1981, p. 3.

- 27) 松沢一夫, 林活次, 向山昌邦, 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班, 昭和 55 年度研究成果報告書, 1981, p. 7.

- 28) 高柳哲也, 水野恵介, 向山昌邦, 真野行生, 寺本純, ほか:

CPK 活性の推移より見た PMD の病態.

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 年度研究成果報告書, 1981, p. 76.

- 29) 猪瀬正, 富間節子, 向山昌邦, 後藤憲子:

筋ジストロフィー症の器具の開発, 一抑制衣の改良一.

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 年度研究成果報告書, 1981, p. 252.

- 30) 高柳哲也, 陸重雄, 向山昌邦, 安藤一也, 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 年度研究業績集, 1981, p. 140.

- 31) 春原経彦, 向山昌邦, 真野行生, 豊島英徳, 里吉宮二郎 :
Frontal pseudoataxia —その発現機構についての一考察—.
臨床神経, 21 : 671, 1981.
- 32) 上田敏, 中村隆一, 真野行生, 原田政美, 森宗勸, 花籠良一, 加倉井周一, 野村歆, 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 (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 年度研究業績, 1981, p. 169.
- 33) 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, 大島元子, 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 年度研究業績, 1981, p. 205.
- 34) 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 年度研究成果報告書, 1981, p. 326.
- 35) Muramoto, O., Kanazawa, I. & Ando, K. :
Neurotransmitter Abnormality in Rolling Mouse Nagoya, an ataxic mutant mouse
Brain Res., 215 : 295, 1981.
- 36) 村本治, 長尾佳子, 小阪憲司, 安藤一也 :
Alzheimer 病患者白血球中のコリンアセチル転移酵素 (CAT) 活性の検討.
神経精神薬理, 3 : 663, 1981.
- 37) 村本治, 南光進一郎, 小阪憲司, 長尾佳子, 安藤一也, 高須俊明 :
家族性 Alzheimer 病と考えられる姉妹例—症例報告と白血球異数染色体の検討—.
脳神経, 34 : 71, 1982.
- 38) Muramoto, O., Ando, K. & Kanazawa, I. :
Central noradrenaline metabolism in cerebellar ataxic mice.
Brain Res., 237 : 387, 1982.
- 39) 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.
Current Concepts in Pain, 特集号, spring, 1981, p. 25.

40) 村上信之, 寺本純, 向山昌邦, 安藤一也:

ALS の舌下神経核の定量的研究—球麻痺病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 年度研究報告書, p. 129.

b. 著 書

1) 安藤一也:

顔面けいれん.

今日の治療指針, 1981 (石山俊次, 日野原重明, 阿部正和編), 医学書院, 東京, 1981, p. 189.

2) 安藤一也:

心と身体症状の媒体としての生体アミンの役割, 神経内科におけるヒステリーの実態.

心身症とその病像 (祖父江逸郎ほか編), 医歯薬出版, 東京, 1981, p. 200, p. 249.

3) 安藤一也:

脊髄炎・脊髄根神経炎, SMON.

脊髄・脊髄疾患—診断と治療— (森健躬, 白馬明, 柳務編), 医歯薬出版, 東京, 1981, p. 379, p. 393.

4) 安藤一也:

振戦, 顔面チック・口舌ジスキネジー・顔面けいれん.

内科 Q&A —神経内科— (木下眞男, 佐藤猛編), 金原出版, 東京, 1981, p. 107, p. 110.

5) 安藤一也, 長尾悌夫, 筒井章夫:

腰痛, 下肢の痛み, しびれの診かた.

日本化薬, 東京, 1981.

6) 安藤一也:

末梢神経疾患, 代謝性疾患, 中毒性疾患.

内科予後診療指針 (原沢道美ほか編), 文光堂, 東京, 1981, p. 82, p. 126, p. 130.

7) 安藤一也:

Frozen gait と Kinésie paradoxale.

起立・歩行・姿勢の異常, 臨床症状シリーズ15 (上田英雄, 武内重五郎, 豊倉康夫編), 東京, 1981, p. 216.

8) 安藤一也:

パーキンソン病.

今日の治療指針, 1982 (石山俊次, 日野原重明, 阿部正和編), 医学書院, 東京, 1982, p. 189.

9) 向山昌邦, 里吉宮二郎:

神経痛.

痛みの臨床（山本享，ほか編），メヂカルフレンド社，東京，1981，p. 226.

10) 向山昌邦：

末梢神経障害の臨床と病理—らしいの末梢神経障害の理解のために—.

らしい医学夏期大学講座教本（大西基四夫編），夏期大学講座実行委員会，東京，1981，p. 110.

11) 向山昌邦：

周期性四肢麻痺.

神経疾患のみかた一症例とその解説—（祖父江逸郎編），東京医学社，東京，1981，p. 1

c. 総 説

1) 安藤一也：

鎮痛剤.

総合臨床，vol. 30増刊，処方計画法：55，1981.

2) 安藤一也：

Guillain-Barré 症候群の特殊型，脳神経炎型.

クリニカ，8：30，1981.

3) 安藤一也：

パーキンソン病の L-Dopa 療法の現状.

治療学，6：628，1981.

4) 安藤一也：

脊髄疾患（内科医に必要なリハビリテーションの知識）.

診断と治療，69：1125，1981.

5) 安藤一也：

生理活性アミンと神経疾患.

蛋白質 核酸 酵素，26：177，1981.

6) 安藤一也：

筋収縮性頭痛.

medical companion，1：643，1981.

7) 安藤一也：

運動ニューロン疾患.

臨床医，7：207，1981.

8) 安藤一也：

ストレスと神経系疾患.

からだの科学, 101:69, 1981.

9) 安藤一也 :

内科領域における抗不安薬とその使い方.

Serenal, 三共, 1981, p. 27.

10) 安藤一也 :

抗痙縮剤.

神経進歩, 26:142, 1982.

11) 安藤一也 :

L-DOPA 長期治療症候群.

日本臨床・症候群 1982, 春季増刊, 1982, p. 698.

12) 安藤一也 :

筋ジストロフィーのリハビリテーション.

今日の治療, リハビリテーション I, 三和化学, p. 34, 1982.

13) 向山昌邦 :

パーキンソニズム.

総合臨床, vol. 30増刊, 処方計画法: 219, 1981.

14) 向山昌邦, 里吉宮二郎 :

脱力発作〔神経症状の診かた〕.

臨床と研究, 58:1390, 1981.

15) 真野行生 :

失調症およびパーキンソン病, 診断と治療, 69:61, 1981.

16) 寺本明, 真野行生 :

筋疾患, 臨床看護, 80:500, 1981.

17) 村本治, 安藤一也 :

生理活性アミンと老化.

蛋白質 核酸 酵素, 26:1760, 1981.

d. 症例報告

1) 臼井康臣, 新実藤昭, 藤井英樹, 木下肇彦, 向山昌邦 :

胸腺剔除後一過性寛解をみた systemic lupus erythematosus と myasthenia gravis の合併した

1 症例.

神経内科, 14:339, 1981.

- 2) 熊谷俊幸, 根来民子, 橋詰良夫, 向山昌邦:
福山型先天性筋ジストロフィー症の白質病変について.
小児科臨床, 34:1713, 1981.
- 3) 向山昌邦, 寺本純, 安藤一也, 松岡幸彦, 加知輝彦:
興味ある臨床経過を示した multiple system atrophy の 1 例.
東京都医師会誌, 34:1091, 1982.
- 4) 村上信之, 古池保雄, 後藤浩, 向山昌邦, 祖父江逸郎:
 α 昏睡を呈した anoxic encephalopathy の臨床病理学的検討.
臨床神経, 22:229, 1982.
- 5) 春原経彦, 向山昌邦, 高木昭夫, 里吉宮二郎:
低カリウム性四肢麻痺で初発した T₃ toxicosis の 1 例.
臨床神経, 21:425, 1981.
- 6) 春原経彦, 向山昌邦, 里吉宮二郎, 柴崎啓一, 樋口正隆:
中枢神経系に病巣の限局した neoplastic angioendotheliosis の 1 剖検例.
臨床神経, 22:49, 1982.
- 7) 若山吉弘, 中島豊, 田中一正, 真野行生, 安藤一也:
Early morning dyatonic と onset and end of dose dyskinesia を呈した Parkinson 病の 1 例.
神経内科, 15:268, 1981.
- 8) 春原経彦, 真野行生, 豊島英徳, 安藤一也, 里吉宮二郎:
日内変動をきたす若年パーキンソンニズム-2, 3 の新知見について-.
臨床神経, 22:101-105, 1982.
- 9) 真野行生, 安藤一也, 村本治, 陸重雄:
levodopa 治療中に diphasic dyslamesia を呈したパーキンソン病の 2 症例.
臨床神経, 22:209, 1982.
- 10) 春原経彦, 真野行生, 向山昌邦, 豊島英徳, 里吉宮二郎:
Action induced dystonic-tremor complex の 1 症例.
臨床神経, 4:311, 1981.
- 11) 春原経彦, 真野行生, 村本治, 安藤一也, 里吉宮二郎:
Apraxia-rigidity syndrome “特異な団縮を示す症候群の提唱”.
臨床神経, 21:587, 1981.
- 12) 村本治, 桜川宣男, 桒中征哉, 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: 225, 1981.

- 13) 村本治, 向山昌邦, 埜中征哉, 真野行生, 安藤一也 :

De Sanctis-Cacchione 症候群——例報告と文献的考察——

臨床神経, 21: 986, 1981.

- 14) 寺本純, 安藤一也 :

“dialysis dementia” の 3 例.

東京都医師会誌, 34: 1157, 1982.

e. その他

- 1) 安藤一也 :

パーキンソン病の治療の現状.

Medical News, 970 号: 2, 1981.

- 2) 安藤一也 :

パーキンソン病の治療 (座談会).

治療学, 6: 693, 1981.

- 3) 安藤一也 :

慢性疼痛の心身医学—司会にあたって—.

心身医学, 21: 384, 1981.

- 4) 安藤一也 :

神経内科領域における抗不安薬.

Medical View Points, 1 ~ 2, No. 12: 4, 1981.

- 5) 向山昌邦 :

CT スキャンについて,

小平市医師会ニュース, 94号, p. 7, 1981.

- 6) 向山昌邦 :

日常診察に役立つ神経内科学—神経学的検査の方法—.

小平市医師会ニュース, 98号, p. 4, 1981.

- 7) 向山昌邦, 真野行生, 安藤一也 :

痙性麻痺を示す神経内科疾患に対するアフロクアロンの効果について.

基礎と臨床, 15: 4953, 1981.

- 8) 豊島英徳, 春原経彦, 真野行生, 宮崎信次 :

各種神経疾患患者閉眼立位に対する振動刺激の効果について—運動障害を伴った神経疾患のバイ

オフィードバック療法の可能性を探って一。

バイオフィードバック研究. 9: 35, 1982.

B 学会発表

b. 国際学会

- 1) Muramoto, O., Ando, K., & Kanazawa, L. :
Neurotransmitter abnormality in Rolling Mouse Nagoya, an ataxic mutant mouse.
12 th World Congress of Neurology, Kyoto, Sept. 22, 1981 (Abstracts of 12 th World Congress of Neurology, 1981, p. 111).
- 2) Kowa, H., Kase, M., Atarashi, J., Ando, K., Ito, K., & Ohmoto., T :
10-yr treatment of Parkinson's disease with levodopa and carbidopa/levodopa ; multi-clinic studies in Japan.
12 th World Congress of Neurology, Kyoto, Sept. 25, 1981 (Abstracts of 12th World Congress of Neurology, 1981, p. 367).
- 3) Mukoyama, M :
Correlation between nerve teasing and morphometric studies in the crushed rat peripheral nerve.
12 th World Congress of Neurology. Kyoto, Sept. 23, 1981 (Abstracts of 12 th World Congress of Neurology, 1981, p. 198).
- 4) Okamoto, T., Mizuno, K., Iida, M., Sobue, I. & Mukoyama, M :
Ophthalmoplegia plus with periventricular diffuse low density in CT scan.
12 th World Congress of Neurology. Kyoto, Sept. 23, 1981 (Abstracts of 12 th World Congress of Neurology, 1981, p. 198).
- 5) Sato, Y., Sakamoto, N. & Mukoyama, M :
Neuromuscular disorders in diabetes mellitus—Correlation between pathological alternations and metabolic disturbances—
International Symposium on Diabetic Neuropathy and Its Treatment. Tokyo, Sept. 18, 1981.
(Abstracts of International Symposium on Diabetic Neuropathy and Its Treatment, 1981, p. 19).
- 6) Adachi, K., Sobue, I., Iida, M., Mizuno, K. & Mitsuma, T. :
Electrophoretic analysis of structural proteins in streptozotocin induced diabetic myopathy.

International Symposium on Diabetic Neuropathy and Its Treatment, Tokyo, Sept. 1981.

7) Mano, Y., & Ando, K. :

Effect of TRH-1417 and EG-626 on ataxic mice.

12th World Congress of Neurology, Kyoto, Sept. 20-25, 1981 (Excerpta Medica, 548 :

8) Mano, Y., Toyoshima, E., & Mano, T. :

Suppression of intention tremor.

10th International Congress of Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, Kyoto, Sept. 13-18, 1981 (Electroenceph. Clin Neurophysiol., 52 : 41, 1981).

9) Mano, Y., Ando, K., Muramoto, O., Wakayama, Y., & Toyoshima, E. :

Diphasic dyskinesia in Parkinson's disease.

International Society of Electrophysiological Kinesiology, Tokyo, Sept. 19-21, 1981.

10) Toyoshima, E., Mano, Y. & Matsui, K. :

Analysis of the ambulatory activity of the cerebellar ataxic mice—rolling mouse Nagoya, reeler and weaver—.

10th International Congress of Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, Kyoto, Sept. 13-18, 1981 (Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 52, S29, 1981).

11) Toyoshima, E., Mano, Y., Ishihara, D. & Miyazaki, S. :

Gait analysis of the patients with progressive muscular dystrophy (Duchenne Type) by foot-force with the four-channel PDM/FM transmitter.

1st Far-East Regional Meeting of the International Society of Electrophysiological Kinesiology, Tokyo, Sept. 19-21, 1981 (Program & Abstracts of the Far-East Regional Meeting of the International Society of Electrophysiological Kinesiology, 29, 1981).

12) Matsui, K. & Mano, Y. :

Studies of motor activities on genetical ataxic mice by thyrotropin releasing hormone (TRH).

Eighth International congress of Pharmacology, Tokyo, July 23, 1981.

c. 一般学会

1) 村本治, 安藤一也 :

小脳失調マウスの中枢ノルアドレナリン代謝.

第22回日本神経学会総会, 熊本, 5.21, 1981 (臨床神経, 21 : 1118).

2) 向山昌邦, 埜中征哉, 村本治, 真野行生, 安藤一也, 安藤丞 :

De Sanctis-Cacchione 症候群の末梢神経，筋生検所見。

第22回日本神経病理学会総会，福岡，5. 11，1981（神経病理学，2：131）。

- 3) 向山昌邦，寺本純，安藤一也，里吉宮二郎，左奈田精孝，小関正倫，小沢利治：
らいの末梢神経障害の臨床病理学的研究。
第22回日本神経学会総会，熊本，5. 21，1981（臨床神経，21：1182）。
- 4) 向山昌邦，春原経彦，里吉宮二郎，茅野文理：
中枢神経に限局した Neoplastic angioendotheliosis の1例。
第11回臨床神経病理学会，東京，12. 12，1981。
- 5) 臼井康臣，向山昌邦：
寛解，悪化をくり返した Guillain-Barré 症候群の1例。
第41回日本神経学会東海北陸地方会，名古屋，11. 28，1981（臨床神経，22：186）。
- 6) 春原経彦，向山昌邦，里吉宮二郎，柴崎啓一，樋口正隆：
Neoplastic angioendotheliosis と考えられる1例。
第77回日本神経学会関東地方会，東京，6. 6，1981（臨床神経，21：834）。
- 7) 河崎博，春原経彦，横井風児，埜中征哉，向山昌邦：
Hypothyroid myopathy 一症例報告と文献の考察一。
第78回日本神経学会関東地方会，東京，10. 3，1981（臨床神経，22：156）。
- 8) 富英明，春原経彦，向山昌邦，埜中征哉，里吉宮二郎：
ボンド吸入により発現した顔面麻痺を伴う polyneuropathy の1例。
第79回日本神経学会関東地方会，東京，12. 5，1981。
- 9) 真野行生，松井京子，豊島英徳：
Staggerer および Rolling mouse Nagoya に対する DN-1417 および TRH-T の行動薬理的検討。
第11回日本脳波筋電図学会，東京，12. 2～4，1981（脳波筋電図，10：21，1982）。
- 10) 真野行生，安藤一也：
おもり負荷の小脳症状への効果機序。
第18回日本リハビリテーション医学会総会，岡山，5. 5，1981（リハ医学，18：270，1981）。
- 11) 吉田尚美，森本和宏，吉見正雄，真野行生，祖父江逸郎：
パーキンソニズムにおける視覚運動系の検討。
第18回日本リハビリテーション医学会総会，岡山，5. 5，1981（リハ医学，18：268，1981）。
- 12) 真野行生，松井京子，村本治，豊島英徳，安藤一也：
運動失調マウスに対する TRH-T，DN-1417，EG-626 の薬物効果。

- 第22回日本神経学会総会, 熊本, 5.21, 1981 (臨床神経, 21:1119, 1981).
- 13) 春原経彦, 真野行生, 向山昌邦, 豊島英徳, 里吉宮二郎:
各種神経疾患と姿勢調節機構—Vibration induced falling (VIF) の解析—.
第22回日本神経学会総会, 熊本, 5.22, 1981.
- 14) 吉田瑞子, 安藤一也, 里吉栄二郎:
Duchenne 型筋ジストロフィー症患者の赤血球の Ca と ATP.
第22回日本神経学会総会, 熊本, 5.20~22, 1981 (臨床神経, 21:1156).
- 15) 豊島英徳, 丸橋弘幸, 真野行生:
運動失調症モデル動物の自発運動測定上の問題点について.
第20回日本ME学会大会, 東京, 5.3~5, 1981 (医用電子と生体工学, 19(特別号):3—D—26).
- 16) 豊島英徳, 伊藤信行, 吉川哲夫, 辻隆之, 須磨幸蔵, 金井寛:
経皮的体内血中酸素分圧測定時の皮膚における酸素透過性について.
第20回日本ME学会大会, 東京, 5.3~5, 1981 (医用電子と生体工学, 19(特別号):1—D—21).
- 17) 豊島英徳, 丸橋弘幸, 真野行生:
運動失調症モデルマウス—rolling mouse Nagoya—の自発運動量について (第1報).
第16回日本実験動物学会, 東京, 9.2~4, 1981 (第16回日本実験動物学会講演要旨, B—11:38).
- 18) 豊島英徳, 向山昌邦, 真野行生, 松井京子:
ラット挫滅末梢神経再生過程に関する電気生理学的検討.
第11回日本脳波筋電図学会学術大会, 東京, 12.2~4, 1981 (脳波と筋電図, 10:54).
- 19) 豊島英徳, 真野行生, 高木昭輝, 安藤一也, 石原伝幸, 宮崎信次:
進行性筋ジストロフィー症 (PMD) 患者の歩行動態の経時的変化について.
第36回国立病院療養所総合医学会, 福岡, 10.29~30, 1981 (医療, 35(増刊号):444).
- 20) 木ノ下秀子, 松井京子:
metoclopramide 投与のラット脳内カテコラミン代謝への影響.
日本生化学会, 仙台, 9.28~10.1, 1981.
- 21) 松井京子, 真野行生, 村本治, 向山昌邦, 豊島英徳:
Cytosine Arabinoside 投与による運動失調マウスに対する TRH の行動薬理的研究.
第64回日本薬理学会関東部会, 東京, 5.30, 1981.
- 22) 松井京子, 真野行生, 向山昌邦, 村本治, 安藤一也:

Cytosine Arabinoside 投与マウスに対する行動・病理・生化学的研究.

第16回日本実験動物学会, 東京, 9. 3, 1981.

- 23) 松井京子, 真野行生, 豊島英徳, 安藤一也 :

運動失調マウスに対する DN-1417 投与効果—TRH-T との比較検討—.

第65回日本薬理学会, 関東部会, 東京, 10. 18, 1981.

- 24) 松井京子, 木ノ下秀子, 真野行生 :

Cytosine Arabinoside 投与マウスに対する TRH の行動薬理的研究 (続報).

第55回日本薬理学会総会, 東京, 3. 29, 1982.

- 25) 寺本純, 向山昌邦, 安藤一也, 村上信之 :

筋萎縮性側索硬化症の舌下神経核の定量的研究—球麻痺症状と対比して—.

第22回日本神経学会総会, 熊本, 5. 21, 1981 (臨床神経, 21 : 1104).

C 班 会 議

- 1) 安藤一也, 高木昭輝 :

Visual trainer を利用した小脳失調症の上肢の運動分析.

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 56 年度第 1 回総会, 東京, 9. 4, 1981.

- 2) 安藤一也, 横井風児, 里吉宮二郎 :

脊髄小脳変性症の小脳型のポジトロン CT 像.

厚生省神経疾患・中枢神経障害に対するサイクロトロン核医学の応用に関する研究班, 第 1 回研究報告会, 東京, 12. 4, 1981.

- 3) 安藤一也, 木ノ下秀子, 松井京子 :

Benzamide 系薬剤のラットの行動量およびカテコールアミン代謝への影響.

厚生省特定疾患・変性性神経疾患調査研究班, 昭和 56 年度研究報告総会, 東京, 1. 29, 1982.

- 4) 安藤一也, 松井京子, 豊島英徳 :

Rolling mouse Nagoya の運動失調に対する各種薬剤の影響.

厚生省特定疾患・運動失調症調査研究班, 昭和 56 年度総会, 東京, 2. 6, 1982.

- 5) 安藤一也, 村本治 :

Alzheimer 病に対する Physostigmine 療法の問題点.

厚生省神経疾患・老年期脳障害調査研究班, 昭和 56 年度研究報告総会, 東京, 2. 12, 1982.

- 6) 安藤一也, 高木昭輝, 向山昌邦, 真野行生 :

小脳失調症とパーキンソニズムにおける上肢による視標追跡運動.

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 56 年度第 2 回総会, 東京, 2. 19, 1982.

7) 安藤一也, 木ノ下秀子:

TRH-T 投与による Rolling mouse Nagoya の脳内カテコールアミン代謝の変動.

厚生省新薬開発・脊髄小脳変性症治療剤開発研究班, 昭和 56 年度総会, 東京, 2. 26, 1982.

8) 安藤一也, 松井京子:

Rolling mouse Nagoya の脳内ノルアドレナリン系の変動の TRH-T 投与の効果に及ぼす影響.

厚生省新薬開発・脊髄小脳変性症治療剤開発研究班, 昭和 56 年度総会, 東京, 2. 26, 1982.

9) 安藤一也, 足立皓岑:

TRH-T 投与によるマウス脳組織遊離アミノ酸への影響.

厚生省新薬開発・脊髄小脳変性症治療剤開発研究班, 昭和 56 年度総会, 東京, 2. 26, 1982.

10) 安藤一也, 横井風児, 里吉宮二郎:

脊髄小脳変性症のポジトロン CT 像.

厚生省神経疾患・中枢神経障害に対するサイクロトロン核医学の応用に関する研究班, 第 2 回研究報告会, 東京, 3. 6, 1982.

11) 安藤一也, 西谷裕, 花籠良一, 儀武三郎, 室賀辰夫, 大村一郎, 松本昭久, 若林允甫, 越島新三郎, 北川達也, 渋谷統寿:

スモンの現状調査 (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 56 年度総会, 東京, 3. 23, 1982.

12) 大村一郎, 安藤一也, 西谷裕:

スモン患者腹部症状の現状.

厚生省特定疾患・スモン調査研究班, 昭和 56 年度総会, 東京, 3. 23, 1982.

13) 安藤一也, 豊島英徳, 富英明:

空間運動記録計による下肢運動機能の検索.

厚生省特定疾患・スモン調査研究班, 昭和 56 年度総会, 東京, 3. 23, 1982.

14) 塚越広, 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との比較—患者へのアンケート調査 (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 56 年度総会, 東京, 3. 23, 1982.

15) 向山昌邦, 垣花和子:

ALS の治療・看護指導書について.

厚生省特定疾患・難病の治療看護調査研究班, 昭和 56 年度研究報告総会, 東京, 8. 4, 1981.

- 16) 向山昌邦, 一井本, 富英明, 春原経彦 :
長期生存し得た Duchenne 型筋ジストロフィー症の 1 剖検例.
厚生省神経疾患・筋ジストロフィー症の疫学, 臨床および治療に関する研究班, 昭和 56 年度
研究報告総会, 東京, 12. 3, 1981.
- 17) 向山昌邦, 河崎博, 春原経彦, 横井風児, 埜中征哉, 安藤一也, 里吉宮二郎 :
Hypothyroid myopathy—症例報告と文献的考察—.
厚生省神経疾患・筋ジストロフィー症の疫学, 臨床および治療に関する研究班, 昭和 56 年度
研究報告総会, 東京, 12. 3, 1981.
- 18) 椿忠雄, 中島洋明, 向山昌邦, ほか :
筋ジストロフィー症の疫学的研究—Duchenne 型筋ジストロフィー症—.
厚生省神経疾患・筋ジストロフィー症の疫学, 臨床および治療に関する研究班, 昭和 56 年度
研究報告総会, 東京, 12. 3, 1981.
- 19) 椿忠雄, 中島洋明, 向山昌邦, ほか :
筋ジストロフィー症の疫学的, 遺伝学的研究.
厚生省神経疾患・筋ジストロフィー症総合班会議, 東京, 1. 24, 1981.
- 20) 向山昌邦, 垣花和子 :
筋萎縮性側索硬化症・自宅療養の手引の作製.
厚生省特定疾患・難病の治療看護調査研究班, 昭和 56 年度研究報告総会, 東京, 2. 9, 1981.
- 21) 向山昌邦, 豊島英徳, 里吉宮二郎 :
Waller 変性とその後再生過程についての臨床的, 電気生理学および神経病理学的研究.
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, 昭和 56 年度班会議, 東京, 2. 19,
1981.
- 22) 向山昌邦, 豊島英徳 :
実験的アレルギー性神経炎の電気生理学的研究. —臨床像および神経病理学的所見との対比—
厚生省神経疾患・末梢神経の変性と再生に関する研究, 昭和 56 年度班会議, 東京, 2. 20, 1981.
2. 20, 1981.
- 23) 向山昌邦, 左奈田精孝, 小関正倫, 小沢利治 :
未治療らい患者に認めた肥厚末梢神経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, 昭和 56 年度班会議, 東京, 2. 20,
1981.
- 24) 向山昌邦, 左奈田精孝, 小関正倫, 小沢利治, 岩田誠 :
42歳時発症患者に認めた肥厚末梢神経の臨床病理学的研究.

厚生省医療研究助成金・らい神経病変研究班，昭和56年度班会議，東京，3.5，1981.

- 25) 松岡幸彦，内藤明子，陸重雄，祖父江逸郎，真野行生，寺本純，松井京子：

Rolling mouse Nagoya に対する TRH 誘導体の影響，

厚生省新薬開発・脊髄小脳変性症治療剤開発研究班，昭和56年度総会，東京，2.26，1982.

- 26) 真野行生，豊島英徳，高木昭輝，館野昭彦，黒川幸雄，増田国雄，石原伝幸，宮崎信次，石田明允，今井良一，山下美雄：

進行性筋ジストロフィー症患者の歩行能について—新しい歩行計測装置を使用して—.

厚生省神経疾患・筋ジストロフィー症の疫学，臨床及び治療に関する研究，昭和56年度総会，東京，12.3，1981.

- 27) 真野行生，安藤一也，飯田光男，大島元子，田口靖章，高橋光宣，森藤典子：

スモンのリハビリテーションにおける心理的側面，

厚生省特定疾患・スモン調査研究班，昭和56年度総会，東京，3.23，1982.

- 28) 砂原茂一，上田敏，中村逸一，真野行生，原田政美，森宗勸，野村敏，加倉井周一，原田豊治：
SMON に対するリハビリテーション的アプローチの中間評価と将来への提言.

厚生省特定疾患・スモン調査研究班，昭和56年度総会，東京，3.23，1982.

- 29) 高橋昭，佐藤功，足立皓岑，祖父江元，中尾直樹，祖父江逸郎：

再発性 Bell 麻痺—とくに発症年齢と家族集簇性との関連性について—.

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，昭和56年度班会議，東京，57，2，1982.

- 30) 飯田光男，足立皓岑，満間照典，水野恵介，祖父江逸郎，

Streptozotocin induced diabetic myopathy における筋構造タンパクの電気泳動学的分析.

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56年度班会議，東京，12，1981.

- 31) 吉田瑞子，多田嘉春，安藤一也：

Duchenne 型筋ジストロフィー症患者の赤血球のカルシウム.

厚生省神経疾患・筋ジストロフィー症の発症機序に関する臨床的研究，昭和56年度班会議，東京，12.5~6，1981.

D 研究会など

- 1) 安藤一也：

頭痛の診かた.

大里郡市医師会学術講演会，深谷，4.17，1981.

- 2) 安藤一也：
痙性麻痺の薬物療法。
多摩地医学術講演会，立川，6.11，1981.
- 3) 安藤一也：
痙性麻痺と薬物療法。
埼玉県成人病セミナー，浦和，6.12，1981.
- 4) 安藤一也：
頭痛の診断と治療。
四日市医師会学術講演会，四日市，6.19，1981.
- 5) 安藤一也：
脳卒中後遺症にともなう運動障害と薬物療法。
第2回痙性麻痺研究会，大阪，7.11，1981.
- 6) 安藤一也：
パーキンソン病の L-dopa 長期治療をめぐる。
鼎談，第2回三多摩パーキンソン病懇話会，立川，8.22，1981.
- 7) 安藤一也：
痙性麻痺とその治療。
痙性麻痺の機序と臨床に関する講演会，福岡，10.30，1981.
- 8) 安藤一也：
パーキンソン病の療養相談。
パーキンソン病友の会武蔵野ブロック，三鷹，11.7，1981.
- 9) 安藤一也：
脳動脈硬化症をめぐる。
焼津医師会学術講演会，焼津，11.14，1981.
- 10) 安藤一也：
脳卒中による運動障害の治療。
ダントリウム臨床懇話会，新潟，11.28，1981.
- 11) 安藤一也：
筋ジストロフィーのリハビリテーション。
今日の治療，短波放送，12.28，1981.
- 12) 安藤一也：
パーキンソン症候群。

話題の医学, テレビ東京, 東京, 1.8, 1982.

13) 安藤一也 :

パーキンソン病の病態生理と治療.

第2回青森県パーキンソン懇話会, 青森, 2.13, 1982.

14) 安藤一也 :

パーキンソン病の病態生理と治療.

第3回山口県パーキンソン病研究会, 小郡, 2.20, 1982.

15) 安藤一也 :

錐体外路系の病態と治療.

神奈川県リハビリテーションセンター学術講演会, 厚木, 3.31, 1982.

16) 安藤一也 :

その他の神経疾患.

生涯教育シリーズ・精神神経内分泌シンポジウム, 東京, 12.10, 1981.

17) 向山昌邦, 寺本純, 安藤一也 :

高年発症の Parkinson 病の1剖検例.

第6回三多摩神経疾患懇話会, 東京, 4.11, 1981.

18) 向山昌邦 :

神経・筋疾患について.

武蔵療養所採用者オリエンテーション研修会, 東京, 5.26, 1981.

19) 向山昌邦 :

末梢神経障害の臨床と病理.

武蔵療養所医局研究会, 東京, 6.16, 1981.

20) 向山昌邦 :

神経難病と地域医療.

小平保健所管内看護婦・保健婦セミナー, 東京, 6.17, 1981.

21) 向山昌邦 :

日常診療に役立つ解り易い神経内科診断の実際—脳血管障害を中心として—.

小平市医師会学術講演会, 東京, 6.24, 1981.

22) 向山昌邦 :

多発性硬化症の治療とリハビリテーション.

全国多発性硬化症友の会総会, 東京, 8.23, 1981.

23) 向山昌邦 :

- 末梢神経障害の臨床と病理。一らいの末梢神経障害の理解のために一。
第5回らい医学夏期大学講座，東京，8.28，1981.
- 24) 一井本，向山昌邦，春原経彦，横井風児，安藤一也，里吉宮二郎：
常に Parkinson 症状が前景に立ち CT scan で小脳萎縮を認めた女性例。
第7回三多摩神経疾患懇話会，東京，9.5，1981.
- 25) 向山昌邦：
神経内科疾患の診断について。
東久留米市医師会学術講演会，東京，9.17，1981.
- 26) 向山昌邦：
神経内科学。
田無市医師会学術講演会，東京，11.25，1981.
- 27) 豊島英徳，春原経彦，真野行生，宮崎信次：
各種神経疾患患者閉眼立位に対する振動刺激の効果について。
第9回バイオフィードバック研究会年次総会，東京，7.12，1981.
- 28) 寺本純，安藤一也，鈴木信夫，筒井修一，古閑寛：
人工透折患者の頭痛(1)―頭痛の経時的変化―。
第9回頭痛懇話会，東京，11.7，1981.
- 29) 古閑寛，寺本純，安藤一也，鈴木信夫，筒井修一，印東利勝：
人工透折患者の頭痛(2)―質問紙法による心理テストとの対比検討―。
第9回頭痛懇話会，東京，11.7，1981.

3. 主な研究報告

Rolling mouse nagoya に対する各種薬剤投与の影響 ―ノルアドレナリン系に影響する薬剤を中心として―

松井京子，豊島英徳，安藤一也

目 的

遺伝性運動失調マウスに対する TRH の効果は小脳の NA 系を介する機序が推定されている。そこで遺伝性運動失調マウスの一つである Rolling mouse Nagoya (RMN) に対して脳内ノルアドレナリンレベルの変動をおこす薬剤，および α ， β blocker を投与し，運動失調および運動量に対する影響

について open-field 法にて検討した。また上記薬剤を前処置後、TRH を投与し、同様の方法にて検討した。

方 法

対象動物：8～12週齢の RMN

使用薬剤：TRH, FLA-63 (DBH の阻害剤), DL-threo-DOPS (DOPS) (NA の前駆物質), Phenoxybenzamine (α -blocker), Propranolol (β -blocker)。

実験方法：上記薬剤および対照としての生理食塩水を注射 (i. p.) 後、open-field (70 cm×70 cm) 上にマウスをおき、単位時間内の移動量と転倒回数を計測し、運動失調状態のめやすとして転倒指数 (転倒回数/移動量) を算出した。さらにこれらの薬剤効果が十分認められる時期に TRH-T 25 mg/kg を投与 (i. p.) し、同様の計測を継続した。

結 果

RMN に対して FLA-63 (25 mg/kg, 50 mg/kg), DOPS (50 mg/kg, 100 mg/kg, carbidopa 25 mg/kg, 50 mg/kg を併用) Phenoxybenzamine (5 mg/kg, 10 mg/kg, 20 mg/kg), propranolol (5 mg/kg) を投与すると生理食塩水投与に比べて、転倒指数の値は明らかな差はみられなかった。また、FLA-63, DOPS, Phenoxybenzamine などを前処置後、TRH-T を投与すると TRH-T 単独投与に比べて明らかな差はみられなかった。しかし、propranolol を前処置後 TRH-T を投与した場合には、TRH-T 単独投与の転倒指数の値に比べて明らかに低下を示した (図1)。

移動量については DOPS, FLA-63, Phenoxybenzamine, Propranolol は生理食塩水投与に比べて低下を示した。Phenoxybenzamine 10 mg/kg, 20 mg/kg を前処置後 TRH-T を投与した場合には TRH-T 単独投与の移動量の値よりも明らかに低下を示した (図2)。

考察および結語

本実験により脳内の NA 濃度を上昇させる作用のある DL-threo-DOPS, その逆に脳内の NA 濃度を低下させる作用のある FLA-63 は RMN の失調に対して何ら影響を与えないことがわかった。同様のことが α -blocker の Phenoxybenzamine および β -blocker の Propranolol についてもいえた。上記四種類の薬剤を前処置後 TRH-T を投与すると TRH-T の移動量の増加は少なくなることがわかった。DL-threo-DOPS, FLA-63 Phenoxybenzamine は TRH-T の失調改善作用に関して何らの影響も与えないが Propranolol は TRH-T の失調改善作用を軽度ではあるが増加した。Propranolol はパーキンソン病の振戦や本態性振戦症に対し、振戦軽減作用が認められているが運動失調症に対する効果は検討されていない。今後、TRH-T と Propranolol との相互作用について追求する必要があると思われる。

た。

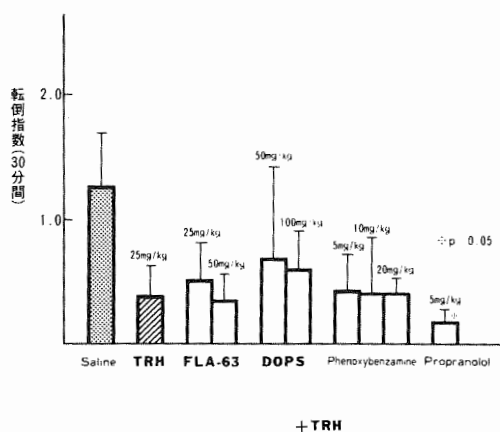


図1 RMN に対する各種薬剤投与後30分間の転倒指数の比較

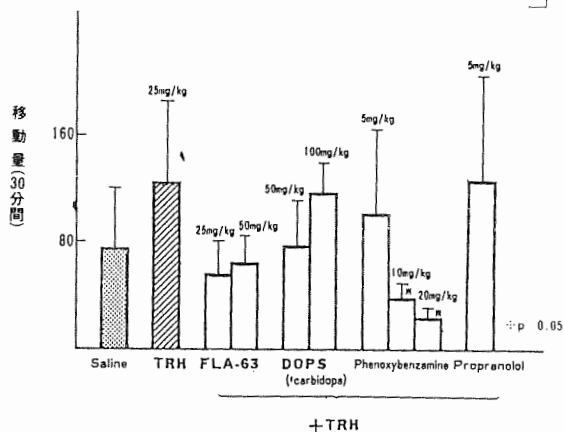


図2 RMN に対する各種薬剤投与後30分間の移動量の比較

Cytosine Arabinoside による薬物性運動失調マウスに対する TRH 投与後の行動薬理学的検討—週齢別検討より—

松井京子, 真野行生, 向山昌邦, 安藤一也

マウスの新生仔期に cytosine arabinoside (Ara-c) を皮下注射して作成した運動失調マウスに TRH-T 25 mg/kg を週齢別 (4, 8, 12 週齢) に腹腔内注射し, 失調に対する効果および運動量に対する影響を検討した。

材料および方法

実験動物: ICR 系マウスの新生仔期に Ara-c 50 mg/kg を 3 回皮下注射して薬物性運動失調マウスを作成し, 実験対象とした。

open-field での行動観察: 本実験に用いた open-field は 70 cm² の正方形のフィールドで縦・横に七等分し, 周囲には 10 cm の柵をつけたものである。マウスがフィールド内の一区画を横切った場合を移動量『1』とし, 単位時間内の移動量と転倒回数を計測した。『転倒回数/移動量』の値を転倒指数とし, 運動失調状態の程度のパラメータとした。TRH-T 25 mg/kg および同量の生理食塩水を腹腔

内注射し、5分毎に投与後30分まで転倒指数を計測し、TRH-Tによる失調改善効果および作用持続時間などについて検討した。

ANIMEX-IIでの計測：正常マウスおよびAra-cマウスにTRH-T 25 mg/kg および同量の生理食塩水を腹腔内注射し、10分毎に80分間にわたり運動量を測定した。

結 果

open-fieldでの計測：TRH-TをAra-cマウスに投与すると生理食塩水投与に比べ、転倒指数の平均値は低下するが、有意に低下している時間が週齢により異なり、4週齢のAra-cマウスでは投与20分後まで有意に低下し、投与5分以内において最低の値を示した。8週齢のAra-cマウスでは投与5分後から15分後まで転倒指数の値は有意に低下し、投与5分後から10分後の間にて最低の値を示した。12週齢のAra-cマウスでは投与5分後から10分後までの間のみ転倒指数の値は有意に低下し、最低の値を示した(図1)。

ANIMEX-IIでの計測：正常マウスではTRH-T投与では生理食塩水投与に比べて4週齢では投与40分後まで、8週齢では投与60分後まで、12週齢では投与40分後まで有意に運動量が増加した(図2)。4週齢のAra-cマウスではTRH-T投与によっても生理食塩水投与に比べ有意な運動量の増加はみられなかった。しかし、8週齢のAra-cマウスはTRH-T投与20分後まで、12週齢のAra-cマウスではTRH-T投与10分後から40分後の間にて生理食塩水投与に比べ、有意に運動量が増加した(図3)。

考 察

Ara-cマウスに対するTRH-T投与による失調改善効果は幼若なマウスほど明らかであり、加齢によるTRHの薬理効果の発現に差があると思われた。Ara-cマウスにおいては小脳内のNA, 5HT濃度が加齢により増加するとの報告¹⁾もあり、このようなことがTRH-Tの作用発現に影響を及ぼしたことも推察された。またAra-cマウスは全週齢を通じて正常マウスほどにはTRH-Tによる運動量の増加が少ないことからDAニューロン系の異常も推定された。

文 献

- 1) 辻元宏・他：cytosine Arabinoside投与による小脳形成不全マウスの脳内物質の変化と組織化学，神経化学，18，320—323，1979.

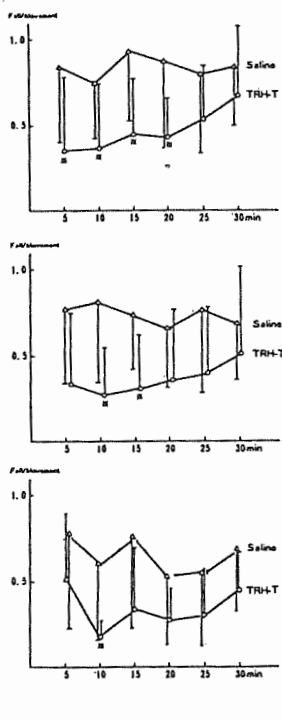


Fig 1
Fall index (number of fall/number of movement)
in Ara-C treated mice (n=8) at 4, 8, 12 weeks of age.
upper : Ara-C treated mice at 4 weeks of age
middle : Ara-C treated mice at 8 weeks of age
lower : Ara-C treated mice at 12 weeks of age
*P<0.05

図 1

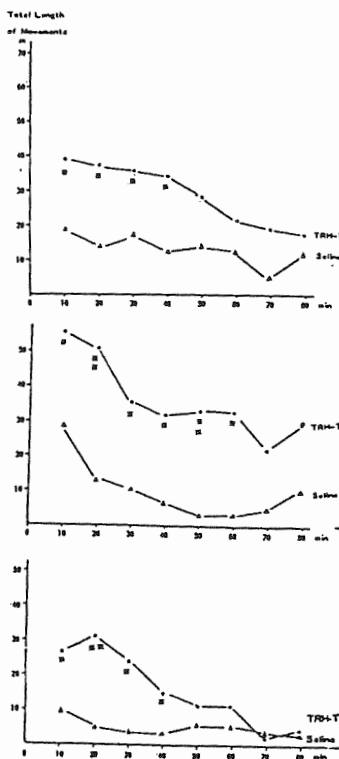


Fig 2
Total Length of movements after injections of TRH
and Saline (n=10)
upper : normal mice at 4weeks of age
middle : normal mice at 8weeks of age
lower : normal mice at 12 weeks of age
** P<0.01 * P<0.05

図 2

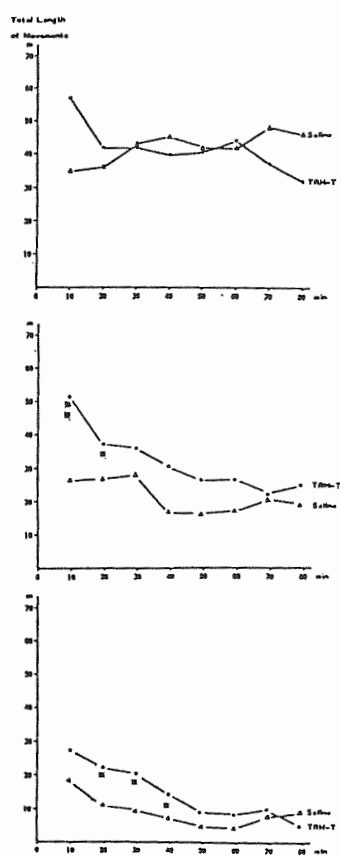


Fig 3
Total Length of movements after injection of TRH
and Saline (n=10)
upper : Ara-C treated mice at 4weeks of age
middle : Ara-C treated mice at 8weeks of age
lower : Ara-C treated mice at 12 weeks of age
** P<0.01 * P<0.05

図 3

TRH 投与によるマウス脳組織遊離アミノ酸への影響についての検討

足立皓岑, 安藤一也

はじめに

いわゆる遺伝性運動失調マウスといわれる一連のミュータントが知られており、それらは小脳を始めとして中枢神経に細胞構築上の変化が認められ、その変化に対応して神経伝達物質候補である脳組

織遊離アミノ酸の異常も指摘されている。従って運動失調に対する TRH の作用機序を検討する場合、TRH と脳組織遊離アミノ酸との関連性も検討する必要があると考えられる。

そこで我々は予備実験として正常マウスにおける TRH と脳組織遊離アミノ酸との関連性を検索した。

材 料

生後6週齢で体重約30gの純系マウス ICR を使用した。コントロール群として12匹、生食水(10 ml/kg・体重)を腹腔内投与群4匹、TRH-T(20 mg/kg・体重)を腹腔内投与群14匹使用した。生食水投与群は15分後、TRH 投与群は9匹を15分後、5匹を30分後分析した。

方 法

(1) 試料の調製

脳組織を大脳、小脳、脳幹に分け、4%過塩素酸にてホモゲナイズし、1万回転・15分間の遠心分離を2回行い得た上清を水酸化カリウム液にて中和後、氷室にて約2時間カリウム塩を析出させた。次に上清を1万5千回転・30分間遠心分離して得た上清を塩酸にて pH 2.0 として試料とした。

(2) アミノ酸分析の条件

検出反応としてニンヒドリン反応を利用しカラムに協和ゲル622-10Fを充填し、溶離液としてIPH-I, II, IIIとNaOHを使用した。反応温度は100℃で、カラム圧は平均70 kg/cm²で流速30 ml/h、試料の添加量は25 µl~100 µlである。一試料あたりの所要時間は約80分であった。

結 果

(1) 大脳、小脳、脳幹とともに同定出来たアミノ酸は、タウリン、アスパラギン酸、スレオニン、セリン、グルタミン酸、グリシン、アラニン、バリン、GABA、リシン、アルギニンであった。

(2) 神経伝達物質候補としてタウリン、アスパラギン酸、グルタミン酸、グリシン、GABAの濃度を測定した。その結果、コントロール群の大脳、小脳、脳幹におけるそれぞれのアミノ酸の相対濃度に差がみられた(表1)。

(3) TRH 投与15分後検索群における遊離アミノ酸濃度の結果は表1の如くで、コントロール群と有意差はなかった。

(4) 生食水投与群、TRH 投与30分後検索群においてもコントロール群と有意差はなかった。

考 察

遺伝性運動失調マウスには小脳を始めとする形態学的変化と共に、脳組織遊離アミノ酸濃度の変化も報告されている。^{1),2)}

一方、我々は遺伝性運動失調マウスにおける TRH の薬理効果について報告し、その作用機序について考察を加えてきた。

今回の我々の予備実験から、TRH の運動失調に対する効果は脳組織遊離アミノ酸を介して作用する可能性は少いように考えた。

表1 コントロール群および TRH 投与15分後の脳組織各部位における遊離アミノ酸濃度

コントロール群(n mole/mg. ww., mean±SD. および Range)					
	Taurine	Aspartic acid	Glutamic acid	Glycine	GABA
大 脳	7.11±0.84 (6.0~8.5)	2.23±0.33 (1.9~3.0)	7.59±0.47 (7.0~8.4)	0.78±0.04 (0.7~0.9)	2.68±0.28 (2.0~3.1)
小 脳	6.55±1.02 (5.0~8.5)	2.68±0.46 (1.7~3.5)	7.78±0.72 (6.5~8.9)	1.25±0.17 (1.0~1.6)	2.74±0.24 (2.4~3.2)
脳 幹	3.14±0.12 (2.7~3.7)	2.96±0.45 (2.2~3.6)	6.14±0.48 (5.2~7.1)	3.51±0.39 (2.6~3.9)	2.68±0.32 (2.1~3.2)
TRH投与群(15分後検査群)					
	Taurine	Aspartic acid	Glutamic acid	Glycine	GABA
大 脳	7.34±1.12 (5.7~8.6)	2.33±0.34 (1.8~2.7)	7.52±0.51 (6.8~8.5)	0.79±0.05 (0.7~0.9)	2.62±0.21 (2.3~2.9)
小 脳	6.49±1.30 (5.2~8.6)	2.66±0.55 (2.1~3.9)	7.81±0.65 (6.7~8.9)	1.26±0.13 (1.0~1.4)	2.75±0.35 (2.2~3.3)
脳 幹	3.09±0.39 (2.7~4.0)	2.98±0.59 (1.9~3.7)	6.17±0.23 (5.7~6.5)	3.47±0.31 (2.9~3.7)	2.56±0.15 (2.3~2.8)

参 考 文 献

- 1) McBride, W.J., Aprison, H.H. et al : Contents of several amino acids in the cerebellum, brain stem and cerebrum of the staggerer, weaver and nervous neurologically mutant mice., J. Neurochem., 26 : 867, 1976.
- 2) 村本治, 安藤一也ら : Rolling Mouse Nagoya の脳内神経伝達物質, 臨床神経, 21 : 64, 1981.

TRH 投与による Rolling mouse Nagoya の脳内カテコールアミン代謝の変動

木ノ下秀子, 安藤一也

TRH は Rolling mouse Nagoya (RMN) などの運動失調モデル動物の運動失調を改善し, 自発運動量を増加させる作用を持ち, その作用機序のひとつとして TRH の脳内カテコールアミン代謝への影響が考えられている。そこで RMN に TRH を投与した場合の小脳及び線条体のカテコールアミン代謝への影響を検討した。

方 法

動物は 6 週—8 週の RMN と非発症の littermate (C3H) を用い, 生食または TRH-T 25 mg/kg を腹腔内投与した後, 30 分後に断頭し, 速やかに脳を取り出し, dry ice 上で凍結後, -17°C で小脳, 線条体, 脳幹, 視床下部を切り出した。小脳及び線条体のカテコールアミンとその代謝物の測定は PCA 除蛋白後, 遠心上清を 0.01 M ギ酸平衡の Sephadex G-10 にのせて精製後, 柳本 HPLC に接続した東海医理化の ECD で測定した。線条体の TH 活性は永津らの方法, 脳幹部の DBH 活性は Kato らの方法を用いた。視床下部の Angiotensin-I-converting enzyme 活性は Cushman らの方法により測定した。

結 果

TRH-T 25 mg/kg 投与後 30 分の小脳の NA, MHPG 濃度について図 1 に示した。RMN と C3H の小脳の NA は TRH-T 投与により上昇したが, C3H についてののみ有意であった。また, MHPG 濃度は TRH-T 投与後 30 分に C3H のみ上昇傾向がみられたが, 有意ではなく, RMN の MHPG 濃度には変化はみられなかった。C3H についてののみ TRH-T 投与後 15 分の測定を行ったが, NA 濃度の値には変化がなく, MHPG も有意な変化はみられなかった。

線条体のカテコールアミンと代謝物についての測定結果は NA 濃度は RMN, C3H 共に TRH-T 投与により生食と差はなく, DA の代謝物である DOPAC, HVA についても同様であった。DA 濃度は C3H については投与前値が高く, TRH-T 投与によりやや減少傾向がみられたが, RMN については逆に増加する傾向にあった。

線条体の TH 活性と脳幹部の DBH 活性の TRH-T による変動は, 線条体の TH 活性は C3H, RMN 共に増加する傾向がみられたが有意ではなく, 脳幹部の DBH 活性は C3H では変化はみられなかったが RMN では上昇する傾向がみられた。

視床下部+視床の Angiotensin-I-converting enzyme 活性の TRH-T 投与による変化と RMN の下垂体の同酵素活性の変化を測定した。視床下部+視床の活性は TRH-T 投与により, C3H では変化

はみられなかったが、RMN では有意に上昇し、下垂体でも上昇する傾向がみられた。

考 察

RMN と対照の C3H に生食または TRH-T 25 mg/kg を投与し、30分後の小脳の NA レベルの変化を調べたところ、NA 濃度と MHPG 濃度はいずれも上昇傾向を示した。NA の生合成酵素 TH も線条体では上昇する傾向が認められ、DBH 活性は C3H では変化は認められなかったが、RMN では活性の上昇傾向が認められた。これらの結果から、小脳の NA と代謝物の濃度はもともと RMN で上昇しており、TRH-T 投与後30分では NA 生合成酵素活性上昇による NA 濃度の増加と代謝亢進により、MHPG 濃度の上昇をもたらすと考えられた。小長谷らは TRH-T により NA の代謝が促進され、その濃度の低下が生ずる事が失調改善のひとつの因子である点を示唆し、TRH-T が NA 濃度を減少させるのと失調改善が時間的に並行しておこる事を報告している。TRH-T 投与後、一過性に NA 代謝回転が促進され、NA 濃度が減少する可能性も考えられたので、我々は C3H を用いて TRH-T 投与15分後の NA 濃度を測定したが、生食投与群との間に有意差は認められなかった。また、MHPG 濃度、TH 活性についても同様であった。

線条体の NA、DA の代謝物は TRH-T 投与によりほとんど変化はみられなかった。しかし、RMN では TRH-T 投与により、C3H に比べ低下していた線条体の DA 濃度は上昇する傾向が認められた。我々の結果で、RMN の DA 濃度が TRH-T 投与により、正常値に近づく事が運動量増加と関連している可能性も考えられるが、C3H では逆に DA 濃度の低下傾向がみられ、この点については今後の検討が必要であろう。

RMN における Angiotensin-I-converting enzyme の TRH-T による増加の意義についても今後、検討が必要である。

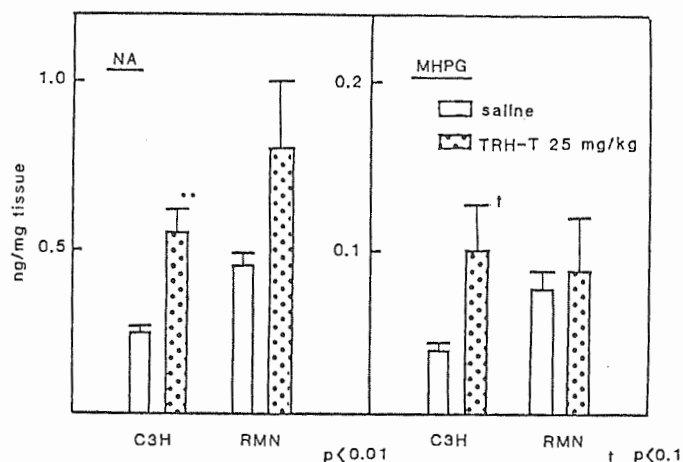


図1 Noradrenaline and its metabolite in cerebellum

Benzamide 系薬剤のラットの運動量および 脳内カテコールアミン代謝への影響

木ノ下秀子, 松井京子, 安藤一也

目 的

benzamide 系薬剤の錐体外路系に対する作用は古典的な抗精神病薬とかなり異なった特徴を持っている。昨年度は metoclopramide (MP) 投与時のラットの運動量および脳内カテコールアミン代謝への影響を検討し, pimozide (P) 投与時との相異点について報告した。本年度は他の benzamide 系薬剤である sulpiride (S) と tiapride (T) についても同様な実験を行い, さらに MP と P の投与量を変更した場合の影響についても併せて検討した。

方 法

Wistar 系ラット雄を用い, MP は 60 mg/kg, S と T は 150 mg/kg, P は 2 mg/kg を 1 回, 腹腔内注射し, 各群 4 匹の自発運動量を Animex-II により測定し, 生食を腹腔内注射した対照ラット 8 匹のそれと比較した。さらに MP は 30, 45, 60 mg/kg, S と T は 150 mg/kg, P は 2 および 4 mg/kg を同様に 1 回腹腔内注射し, 30分, 1 時間, 2 時間後に各群共それぞれ 4 匹づつを断頭し, 脳をドライアイス上で凍結後, 側坐核と線条体を切り出し, PCA 除蛋白後, アルミナおよび有機溶媒抽出法または Sephadex G-10 の操作により, DA, NA, DOPAC, HVA を精製し, 柳本 HPLC-ECD, または東海医理科の ECD により定量した。さらに線条体の TH 活性は永津らの方法により測定した。生化学の対照にも生食を腹腔内注射したラットを用いた。

結 果

自発運動量は 4 種の薬剤共, 対照に比し注射直後から低下がみられたが, 抗精神病作用の乏しい MP でもっとも早く, 且つ長く著しい低下がみられ, ついで S, T の順にこの傾向が強くなり, P ではもっとも自発運動量の抑制が弱かった (図 1)。

自発運動量の測定時と同量の 4 種の薬剤の腹腔内注射による脳内カテコールアミン代謝への影響を調べた。図 2 は側坐核と線条体における DA 濃度の時間的推移を対照群に対する百分率で示したもので, 特に MP による線条体での DA の増加が著しい。また T では側坐核で一過性に DA が増加し, S では逆に減少がみられた。また DA の代謝物である DOPAC, HVA はいづれの薬剤でも注射後に増加がみられた。MP 60 mg/kg では線条体での DA 濃度の上昇が著しいので MP と P の投与量を変化させて同様な実験を行った。MP 30 mg/kg では線条体の DA は逆に減少し, 45 mg/kg では変化しなかった。P では 4 mg/kg と投与量を増加しても 2 mg/kg の場合とほぼ同じであった。

補酵素濃度を变化させて測定した TH 活性は P に比べ、MP, S, T の 3 種の benzamide 系薬剤は
いづれも TH を強く活性化した (図 3)。

結 論

benzamide 系薬剤はラットの運動量及び脳内アミン代謝に対する影響は P とは若干異なっており、
MP 60 mg/kg では著明な運動量の抑制と線条体 DA 濃度の上昇がみられた。

Spontaneous motor activity after single dose injection
measured by ANIMEX-II

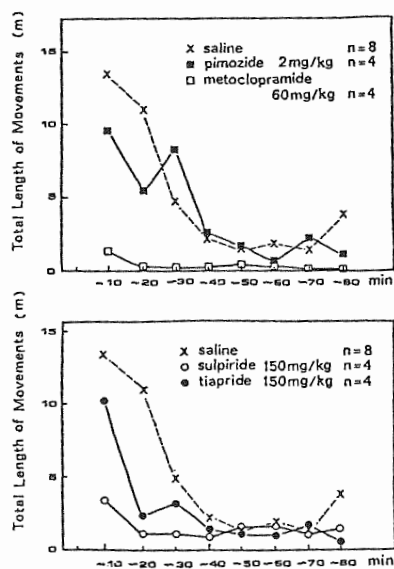


図 1

Dopamine levels after single dose Injection

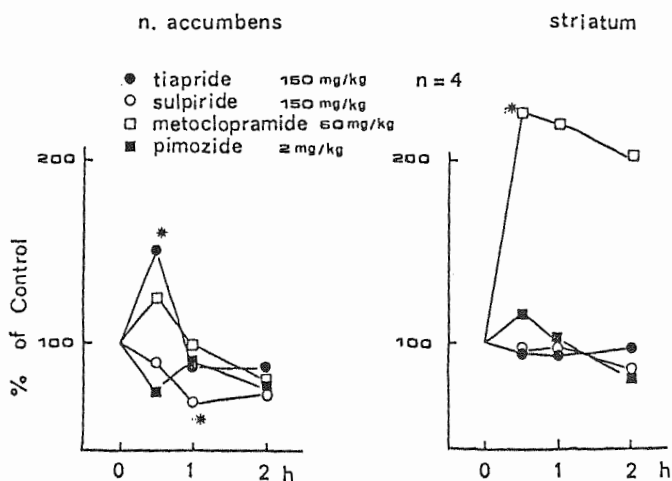


図 2

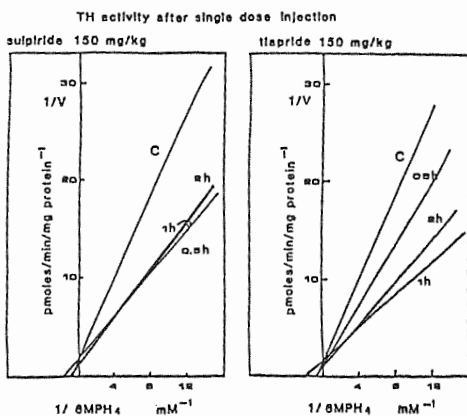


図 3

Waller 変性とその後の再生過程についての臨床的、 電気生理学および神経病理学的研究

向山昌邦, 豊島英徳

挫滅後のラット末梢神経の変性と再生の過程を長期間にわたって、臨床的、電気生理学および神経病理学的に検討し、相互の関連性について研究した。

方 法

7 週齢の雄ウィスターラット 85 匹の坐骨神経を大腿骨中央部で挫滅し、術後第 1 日から 20 週まで経時的につぎの事項を検索した。

- 1) 臨床的観察：同側後肢第 2～5 趾間距離の測定。
- 2) 電気生理学的研究：同側脛骨神経の運動神経伝導速度および末梢側潜時の測定。
- 3) 神経病理学的研究：同側脛骨神経を脛骨中央の高さで、経時的に採取した。同一時期に 5 匹のラットから標本を採取し、光顕的および神経ときほぐし線維法による検索をおこない、またエボン標本の 1 μ 切片について計測学的研究を実施した。

結 果

1) 趾間距離：障害の程度を挫滅側/無傷側で表わすと、第 1 日 38% から徐々に回復し、2～4 週の間はかなり急速に回復した。6 週で 98%、8 週以降は 100% を示した。

2) 運動神経伝導速度：障害の程度を挫滅側/無傷側で表わすと、第 2 週までは無反応で 0%、3 週では 14%、以後増加して、6 週以降はほぼ 60% を示した。

末梢側潜時も大体同じ経過を示したが 12 週では 83% まで回復した。

3) 光顕標本では、2 日目から髄鞘の膨化、崩壊像、染色性の低下を認め、時間の経過とともにその程度が強まった。第 20 日以降、再生有髄神経線維を認めた。

神経ときほぐし線維法では、術後 2 日目にときほぐし線維のうちの 70% が myelin ovoid の線状配列 (Dyck's condition E) を示した。この状態は 4 日目には 100% となり、以後 2 週まで 100% を示したが、その後次第に減少し、5 週以降は 0% を示した。

有髄神経線維密度は、第 2 週まで減少し、第 2 週では対照の 24% を示した。密度はその後急速に増加し、5～20 週では対照の 149～163% を示した。

直径別ヒストグラムでは、第 1 日から二峰性分布が消失し、経過とともに大径、小径両線維群の数の減少を認めた。第 3 週からは再生した小径線維群が増加し、以後経時的に線維直径の増大を認めた。20 週で再び二峰性分布を認めた。

有髄神経線維直径の平均は、第12日まで少しずつ増加したが、その後第14日、第20日には急速な減少を示し、第20日には対照の35%となった。それ以後は直径はゆるやかに増加し、第15～20週では対照の66%前後を示した。

考 察

1) まず変性過程について考えると、挫滅直後から趾間距離の短縮、神経伝導速度および末梢側潜時の消失（測定不能）が認められたが、病理学的検索の結果では、変化を認めるまでに数日を要した。これは坐骨神経の挫滅によって、その末梢側では生理機能はその直後から障害されるのに対し、形態学的変化は数日の遅れをもって発現することを示している。

2) つぎに再生現象の出現する時期について考えると、趾間距離は2週後から急速な回復を示し、4週で対照の90%に達した。一方神経ときほぐし線維法では、condition Eを示す線維は2週を過ぎると減少しはじめ、5週で完全に消失した。有髄神経線維密度は10～14日で最低値を示し、以後増加した。ヒストグラムでは神経線維直径の左方移動と各峰の平低下が2週まで進行するのが認められた。3週になると急に小径線維の峰が出現し、以後時間の経過とともに小径線維群の数の増加と直径の増大を認めた。神経線維直径は2～3週に急速に減少し、以後ゆるやかな増加を示した。

一方電気生理学的には、神経伝導速度、末梢側潜時とも、3週以降は低振幅の分散した波が認められたが、はっきりと両者を測定できたのは6週を経過してからであった。

このように生理学的に再生現象の発現した時期は、臨床的および病理学的に再生現象を認めた時期よりも遅れたが、これは一定の太さをもった有髄神経線維が再生した後、はじめて再生線維に有効な刺激が伝達されるという従来の報告に合致する事項と考えた。

3) 最後に再生過程が相当進んだ12～20週について考察する。趾間距離は6週以降は対照の98～100%を示した。神経伝導速度は6週以降はずっと対照の60%、末梢側潜時は83%を示した。有髄神経線維密度は5週以降は対照の149～163%を示した。ヒストグラムでは時間の経過とともに神経線維数の増加と直径の増加を認め、20週で再び二峰性分布を認めた。神経線維直径は対照のほぼ66%を示した。

このように15～20週では、再生神経線維数の増加に加えて、質の向上が認められた。

4) 以上をまとめると、変性や再生の現象の表われ方や進行の仕方に関して、臨床的、電気生理学および病理学的検索の結果の間に少しずつ時間的なずれのあることが認められた。しかし、このずれはそれぞれの検索方法の有する特性から生じたものであり、その点を理解すれば説明可能な事項と考えられた。

文 献

- 1) Dyck, P.J. : Pathologic alterations of the peripheral nervous system of man. In *Peripheral Neuropathy* (ed. by Dyck, P.J., et al.), Saunders, Philadelphia, 1975. p. 296.
- 2) Sunderland, S. : *Nerves and Nerve Injuries*. Churchill Livingstone, Edinburgh, 1978.

ラット挫滅末梢神経の変性および再生過程に関する電気生理学的研究

豊島英徳, 松井京子

末梢神経障害の実験的モデルとして片側坐骨神経挫滅ラットを作成し、臨床的評価の指標としての趾間距離と電気生理学的検索の結果とを比較し検討した。

対象および方法

Wister 系ラット雄10例(実験開始時ほぼ12週齢, 平均体重約 270 g)を対象とした。Pentobarbital Sodium 25 mg/kg 静注による麻酔後に直視下で、右側坐骨神経を Peán 止血鉗子により約 1 秒間中等度圧挫した。なお左側坐骨神経は無傷とした。切開部位は自動縫合器を使用して閉塞した。挫滅後 1 日, 以後はほぼ 1 週毎に 12 週目まで, 後肢第 2—5 趾間距離, 最大運動神経伝導速度および末梢側潜時を測定した。趾間距離はキャリパーにより測定した。最大運動神経伝導速度および末梢側潜時は両後肢の坐骨神経以下の末梢神経について, 0.1 ms 幅の最大上電気刺激パルスを使用して測定した。なお中枢側刺激電極は大腿部に, 末梢側刺激電極は Achilles 腱部近傍に, また誘発筋放電導出電極は足趾骨間筋内に刺入した。

結 果

図 1 に趾間距離の, 図 2 に最大運動神経伝導速度の, また図 3 に末梢側潜時の挫滅後の変化を示した。患側の趾間距離は挫滅後 1 日目に対側の 38% の値を示したが, 2 週目頃より急速な回復が見られ, 4 週目には対側の 90% の値を示すに到った。患側の電気生理学的検索は挫滅後数時間以内に測定不能に陥った。この測定不能の時期は多くの例で 5 週目まで続いた。しかし, 挫滅後 3 週目頃より一部の例では患側で極めて小振幅 (1 mV 以下) で多相性 (3 相性以上) のものではあったが, 誘発筋放電が導出されうるようになった。その後こうした誘発筋放電は多くの例で導出されうるようになり, またその振幅も徐々に大となり, かつ 2 相性を示すようになった (図 4 参照)。

挫滅後6週目における患側の最大運動神経伝導速度は対側の60%であり、また患側末梢側潜時は対側の213%であった。その後挫滅後12週目には、患側の最大運動神経伝導速度は対側の60%の値を示したが、患側末梢側潜時は対側の120%の値を示した。

考察および結語

挫滅後3週目頃より一部の例で患側で見られた小振幅でかつ多相性の誘発筋放電は検索の対象となっている末梢神経が再生過程にあることを示すものと考えられる。従って電気生理学には挫滅後3週目頃より明確な末梢神経の再生過程が開始され進行すると考えられる。挫滅後6週目以後全例で誘発筋放電が導出されるようになったが、このことより、電気生理学的に重要な意義のある末梢神経の再生過程は挫滅後3週目より6週目の時期に生起すると考えられる。しかし、挫滅後6週目以後の末梢側潜時における変化を見ると、その後も徐々にではあるが、これまでのものとは異った型の再生過程が進行しているものと思われる。

趾間距離における変化からは末梢神経再生過程は挫滅後2週目より4週目の時期に生起するように見える。これは電気生理学的検索における変化から推察されたものより、その開始時期は早く、またその進期間は短期である。これはそれぞれ若干異なったものを末梢神経障害として扱っていることに起因すると思われるが、今後の病理組織学的検索の結果と併せて検討したい。

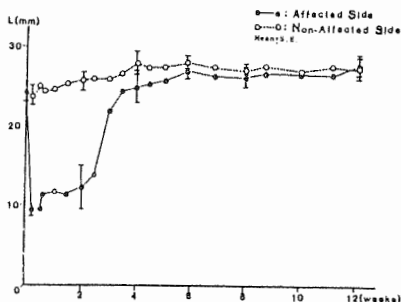


図1 挫滅後の趾間距離(L)における変化

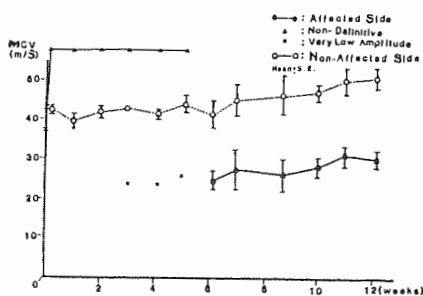


図2 挫滅後の最大運動神経伝導速度(MCV)における変化

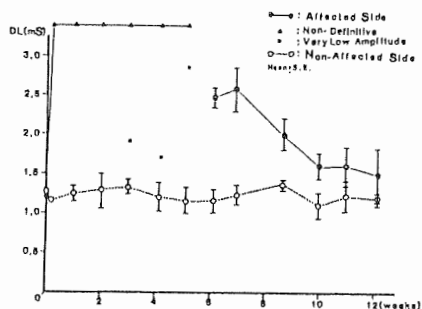


図3 挫滅後の末梢側潜時(DL)における変化

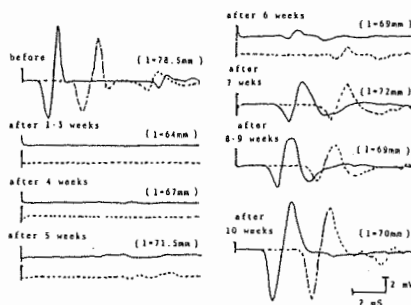


図4 挫滅後の誘発筋放電における変化の1例(実線:末梢側刺激時,点線:中枢側刺激時)

実験的アレルギー性神経炎の電気生理学的研究

豊島英徳, 松井京子

実験的アレルギー性神経炎 (EAN) の形態学および免疫学的研究は、最近急速な進展を見せているが、電気生理学的研究は比較的乏しい。そこでわれわれは EAN を作成し、以後経時的に電気生理学的検索を行ない、その結果と臨床症状における変化との比較検討を行なった。

対象および方法

Hartley 系モルモット雄14例 (実験開始時10週齢, 平均体重約 390 g) を対象とした。なお、対照としてはほぼ同体重 (平均約 355 g) の同系動物を使用し、これには以下に述べる抗原液の代りに同量の生理的食塩水を同部位に注入した。牛脊髄神経根を無菌的に採取し、洗浄後、細切、均等化し、粗ミエリン分画を分離した。この粗ミエリン分画乾燥重量 5 mg を 0.1 ml の生理的食塩水と等量の Freund's Complete Adjuvant 中に混入し、それを体重 1 kg 当り 10 mg の粗ミエリン分画量ずつ、モルモットの足蹠皮内数カ所に分注して EAN を作成した。感作は 1 回とした。感作後 8 週目まで毎日臨床症状を観察すると共に、ほぼ 1 週毎に電気生理学的検索を行なった。電気生理学的検索は両後肢の坐骨神経以下の末梢神経について最大運動神経伝導速度および末梢側潜時を測定したが、この時 0.1 ms 幅の最大上電気刺激パルスを使用した。なお中枢側刺激電極は大腿部に、末梢側刺激電極は Achilles 腱部近傍に、また誘発筋放電導出電極は足趾骨間筋内に刺入した。

結 果

図 1 に臨床症状における感作後の変化を示した。EAN の初発症状は感作後 10~17 日に見られた。経過観察期間中、後肢の麻痺に前肢の麻痺を伴うに到ったものは 2 例 (14%) で、これらはそれぞれ感作後 23 日目と 36 日目に死亡した。後肢だけの麻痺を呈したものは 3 例 (21%)、毛並の悪化、下体のるいそう、寡動、軽度の歩行異常を呈したものは 6 例 (43%) であり、また症状の判然としなかったものは 3 例 (21%) であった。死亡した例を除き、他は全例症状の軽快する傾向を示した。

図 2 に、動物を臨床経過を基に 4 群に分け、それらの最大運動神経伝導速度における感作後の変化を示した。末梢側潜時における経時的変化はほぼこれに対応したものが得られた。なお、後肢の麻痺に前肢の麻痺を伴うに到った例や一部の後肢だけの麻痺を呈した例では、感作後 3 週目頃より次第に低振幅で分散したいわゆる complex wave を示す誘発筋放電が見られるようになり、やがてこうした例では両後肢における電気生理学的検索は不能となるに到った。測定可能であった例について、最大運動神経伝導速度を、感作群/対照群の形で呈示すると、感作前は $38.5 \pm 2.7/38.8 \pm 2.8$, 感作後 3 週目は $36.2 \pm 3.4/41.8 \pm 2.2$, 6 週目は $37.1 \pm 4.2/42.1 \pm 3.0$ (いずれも m/s (平均値±標準誤差)) で

あった。同様の値を末梢側潜時について示すと、 $1.7 \pm 0.2/1.8 \pm 0.2$, $1.9 \pm 0.4/1.6 \pm 0.2$, $2.0 \pm 0.5/1.0 \pm 0.4$ (いずれも ms (平均値±標準誤差)) であった。

考察および結語

本研究においては14例の感作モルモットの11例 (79%) に感作後10~17日の間にEAN初発症状が見られた。EANの発症率や症状の発現時期および臨床症状の経過等は、対象とした動物種、動物の週齢、抗原液の内容、感作の回数等で変化することが知られている。本研究では石原の方法¹⁾を使用した。発症率や臨床症状の推移は彼の結果とほぼ同様であった。

感作後3週目頃より見られた、誘発筋放電の低振幅化および分散化、最大運動神経伝導速度の低下、2ms以上の末梢側潜時の出現等の所見は、EANによる脱髄、脱神経支配に対応したものと考えられる。なおこうした電気生理学的検索法は、EANの経過を経時的に、無侵襲的に追跡するのに有効な手段であると考えられる。

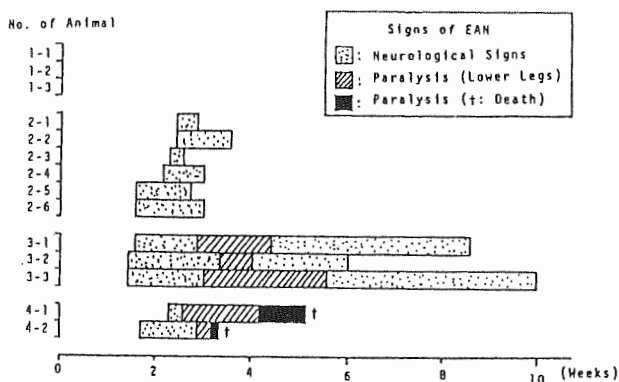


図1 感作後の臨床症状における変化

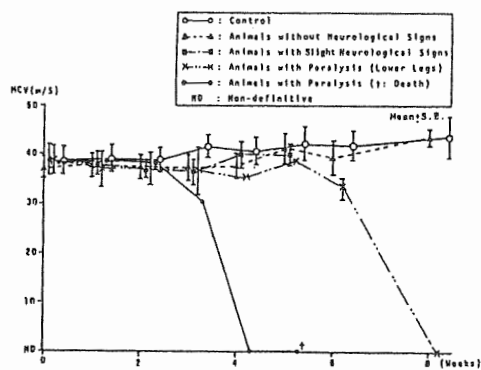


図2 感作後の最大運動神経伝導速度(MCV)における変化

文 献

- 1) 石原好弘: アレルギー性神経炎. 疾患モデル動物ハンドブック (川俣順一他編), 医歯薬出版, 1979, p. 403~408.

Duchenne 型筋ジストロフィー症患者の赤血球のカルシウム

吉田瑞子

目 的

Duchenne 型筋ジストロフィー症 (DMD) の原因がいろいろ考えられる中で、'筋細胞膜に異常があり、過剰の Ca^{2+} が筋細胞内へ流入し壊死を招く' という仮説が有力である。この場合に筋細胞膜内で、 Ca^{2+} の細胞内への流入を調整している機構に異常があるのではないかと推測され、その異常が DMD 患者の赤血球膜にも存在すれば、赤血球膜からも Duchenne 型筋ジストロフィー症の原因の手懸りが得られると考えられる。この予測のもとに DMD 患者の赤血球の性質を Ca^{2+} 存在下と非存在下で比較検討を行った。

昨年度は Ca^{2+} を含む緩衝液中に保存した DMD 患者の赤血球の Ca 量が、対照者のそれより約 2.5 倍高かったことを報告した。今年度は DMD 患者の赤血球を Ca^{2+} を含まない緩衝液に、4℃で3日間保存し、その赤血球の Ca 量を検索した。

実 験 法

緩衝液は Ca^{2+} を含まず、5 mM のブドウ糖を含むリン酸緩衝食塩溶液 (PBS(-), pH 7.4) を使用した。赤血球は DMD 患者 7 名 (18~22 才, 平均年齢 20 才) と健康男子対照者 11 名 (18~22 才, 平均年齢 20 才) のヘパリン処理新鮮血液より得た。

赤血球は血漿分離後、170×g, 4℃, 10 分の遠心条件で 3 回洗滌した。その赤血球を PBS(-) 中に約 10% のヘマトクリット値になるように浮遊し、4℃で 3 日間保存した。

Ca 量, ATP 量および形態観察の試料は保存した 10% ヘマトクリット赤血球溶液を、42% ヘマトクリットに再調整して使用した。

Ca 量の測定は上記の浮遊液より packed red cells (PRCs) を作り、上清と PRCs を 1 ml ずつ取りポリプロピレン管に入れた。PRCs は 0.1 N-HCl で 10 倍に稀釈し、上清はそのまゝ Ca 測定用の試料とした。Ca の測定は高周波アルゴンプラズマ分光分析装置 (ICAP-500: 日本ジャーレル・アッシュ社) で測定した。赤血球の Ca 量は indocyanine green を用いて trapped plasma を測定し、外液の Ca 量を除き算出した。

ATP の測定はベーリンガー社の ATP-UV test を用いて、42% ヘマトクリット赤血球浮遊液の ATP を測定した。ヘモグロビンは azide-methemoglobin 法を利用したヘモキット S を用いて、ATP を測定した同一試料で測定した。赤血球の形態は 1% グルタルアルデヒド・PBS(-) 溶液で赤血球を固定し、光学顕微鏡で観察、写真撮影後検索した。

結 果

Ca²⁺ を含まない緩衝液中で、赤血球を 4℃ 3 日間保存したとき、DMD 患者赤血球の Ca 量は $8.9 \times 10^{-7} \pm 0.7 \times 10^{-7}$ mol/l · cells, 健康男子対照者のそれは $8.4 \times 10^{-7} \pm 0.7 \times 10^{-7}$ mol/l · cells であった。この時の赤血球内の ATP 量は両者共約 3×10^{-6} mol/gHb であった。また赤血球内の ATP の枯渇, あるいは Ca の蓄積などによって生じる echinocyte 型赤血球は約 11~13% であった。

考 察

DMD 患者と対照者の赤血球を Ca²⁺ を含まない緩衝液に 4℃ で 3 日間保存した結果, その赤血球の Ca 量は両者間に差がなかった。この Ca 量は正常値 (1.5×10^{-5} mol/l · cells) に比べてひと桁以上少ない。しかし正常者の赤血球を Ca キレート剤を含む緩衝液で洗滌し, 赤血球の表面から Ca がはずれたときの赤血球の Ca 量約 1×10^{-6} mol/l · cells に近い。一方リン脂質に結合した Ca は, 過剰の Na⁺ あるいは K⁺ によって置換される。これらの現象と PBS(-) 中に保存した赤血球のほとんどが正常形態を保ち, ATP 量も枯渇していなかったことより, 3 日間の保存中に赤血球膜の Ca が外液に過剰にある Na⁺ あるいは K⁺ と置換したと考えられる。

赤血球膜から Ca がはずれたとき, DMD 患者の赤血球の Ca 量は対照者のそれと差がないという結果と Ca を含む緩衝液中の DMD 患者赤血球の Ca 量は対照者に比べ 2.5 倍高かったという昨年の報告と合せると, DMD 患者の赤血球膜には対照者のそれに比べより多くの Ca が存在していると考えられる。

DMD 患者の赤血球の形態変化¹⁾ やリン脂質の脂肪酸の取込み²⁾ が, Ca 存在下では対照者と差があり, 非存在下では差がない。また ghost を作成するとき EDTA を使用しないとタンパクのリン酸化に差があり, EDTA を使用すると差がない³⁾ という報告を考え合わせて, DMD の赤血球膜には Ca²⁺ に関係するある物質, あるいはその代謝に異常があると考えられる。

ま と め

Ca²⁺ が含まれない緩衝溶液中では, DMD 患者の赤血球の Ca 量は, 対照者のそれと差がない。

文 献

- 1) 吉田瑞子, 岩崎祐三, 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. 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 54 年度研究報告書, p. 195, 1980.
- 2) Sherblom, A.P., Mc Allister, D.J., et. al : Incorporation of fatty acids into phospholipids of erythrocytes from humans with muscular dystrophy. Neuroscience Letters 20 : 115, 1980.

- 3) Roses, A.D. : Erythrocyte membrane autophosphorylation in Duchenne muscular dystrophy : Effect of two methods of erythrocyte ghost preparation on results. Clinica Chimica Acta, 95 : 69, 1979.

脊髄小脳変性症患者の positron CT 像

横井風児, 安藤一也, 里吉宮二郎

目 的

臨床的に脊髄小脳変性症 (以下 SCD) と診断された患者につき, positron CT 検査を施行し, 脳内神経組織のグルコース及び二酸化炭素の代謝を観察することを目的とした。

方 法

今回我々は10例の主として小脳障害型の SCD 患者を検索した。使用した positron CT 装置は, 現在国立療養所中野病院に設置されているもので, cyclotron は日本製鋼所製の “baby cyclotron” イメージング装置は島津製作所製の “Headtome” である。今回用いた短寿命 RI 標識化合物は $^{11}\text{C}\text{O}_2$ 及び ^{11}C -glucose であり, 前者は1回約 10 mCi 量を吸入により, 後者は1回約 30 mCi 量を経口により被検者に投与した。

結 果

1) 検索した主として小脳障害型 SCD 例10例は小脳領域における ^{11}C -glucose 及び $^{11}\text{C}\text{O}_2$ の集積が低下している群と, ^{11}C -glucose 及び $^{11}\text{C}\text{O}_2$ の集積が正常である群の2群に分けられた。両者の患者数の比率は1:1であった。

2) 現在まで検索し得た範囲内では, 小脳の RI の集積の程度と発症年命, 罹患期間, 小脳症状の程度, 小脳症状以外の神経症状の合併の有無, X線 CT 像上の小脳萎縮の程度等との間には相関は見られなかった。

考 察

脳内神経組織での, RI 標識化合物の代謝は, ①局所脳血流量, ②血中から脳組織への transport, ③脳内神経組織内での代謝, ④脳組織から血中への transport 等の因子により影響を受けると考えら

れる。今回得られた結果に影響を与えた因子は①から④の内のいずれであるか現時点では不明であるが、今後特に①の局所脳血流に関して、positron CT を用いた検討が早急に必要となると考えられる。しかし神経学的には上記10症例は全て脳血流障害を思わせる臨床所見はなく、全ての症状は変性疾患として矛盾しないものであるところより、上記2群の内前者における小脳領域での RI 集積低下の原因は、局所脳血流量の低下によるものではなく、小脳組織内での糖代謝、CO₂代謝が障害されていることによるものと考えられる。すなわち現時点では、主として小脳障害型 SCD では脳内グルコース代謝及び二酸化炭素代謝の異なる2型が存在することが推定される。

文 献

- 1) Oldendorf, W.H. : Brain uptake of radiolabeled amino acids, amines, and hexoses after arterial injection. Am. J. Phys., 221 : 1629-1639, 1971.
- 2) Phelps, M.E. : Positron computed tomography studies of cerebral glucose metabolism in man : Theory and application in nuclear medicine. Seminar in Nuclear Medicine, vol XI, no. 1., p. 32-49, 1981.

スモン患者の下肢運動機能についての検索

豊島英徳, 富英 明, 安藤一也

スモン患者においては、下肢の運動障害にもとづき立位や歩行の困難を訴える例が多い。われわれはこうしたスモン患者の下肢における運動障害の一面を客観的に把握するために、空間運動記録計と重心動揺計を使用して、下肢の空間運動と体幹の重心動揺を測定し、記録した。

対象および方法

罹病期間 13～15 年の47～76才(平均63才)の9例のスモン患者を対象とした。男性は4例、女性は5例であった。スモン患者の下肢運動機能障害にいかなる特徴があるかを検討するために、対照として健常者5例(いずれも男性)30～69才(平均51才)、脊髄小脳変性症(SCD)10例(男性7例、女性3例)18～64才(平均45才)、Parkinson 病11例(男性2例、女性9例)36～73才(平均58才)および癱性麻痺(SP)2例(42才の女性および50才の男性)についても同様の検索を行なった。

9例のスモン患者の立位保持は、普通が3例、やや不安定が2例、かなり不安定が4例、歩行は、

普通が1例、やや不安定が4例、かなり不安定が4例であった。また下肢の痙縮は、なしが4例、軽度が5例で、下肢深部反射（膝蓋腱反射）は消失が2例、低下が1例、正常が2例、亢進が3例、高度亢進が1例であり、足部における知覚障害は表在知覚の過敏が1例、やや低下が1例、低下が4例、かなり低下が3例で、深部知覚のやや低下が2例、低下が5例、かなり低下が2例であった。視力については、正常が5例、やや低下が3例、低下が1例であった。

重心動揺の測定にはアニマ（株）製重心計 G 1804 を使用した。水平測定板上に閉脚にて開眼時および閉眼時それぞれ20秒間立位を保持し、この間の重心動揺距離および面積を測定した。また空間運動の測定には竹井機器工業（株）製空間運動記録計を使用した。これは空間内の1つの運動点を極座標（ r = 主軸方向の長さ、 θ = 垂直角、 φ = 水平角）上の時間的变化として、電気変換した後、測定・記録する装置である。被験者にはベッド上で仰臥位の姿勢を取るよう指示し、測定点は足底中央部とした。空間運動としては、下肢による踵—膝—下腿テスト、規定の大きさの円および四角描き、踵を対側の足関節部で上下させるタッピングを行なわせた。スタートの合図を基に10回同じ動作を繰返させたが、分析は各座標軸 r 、 θ 、 φ の振幅およびその変動、周期およびその変動、10回以上の動作の可・不可、振幅における減少傾向の有無、運動途中で動作の乱れの有無および潜時について行なった。

結 果

表1に重心動揺の測定結果を示した。各神経疾患患者いずれにおいても、開眼時に比して閉眼時に重心動揺距離および面積の増大が見られた。閉眼時対開眼時の距離比および面積比は、いずれも、スモン患者においては健常者におけるよりも大であった。なおSCD患者では10例中3例が、またSP患者では全2例が重心動揺測定不能であった。

スモン患者における下肢深部反射および深部知覚と重心動揺との関係を見ると、下肢深部反射の消失・低下例では開眼時重心動揺距離が長く、亢進例では短い傾向があり、また深部知覚の低下例では閉眼時対開眼時の距離比が大となる傾向があった。

表2にスモン患者の右足タッピングの振幅 r 、周期、潜時における測定結果を下肢深部反射および深部知覚における所見と共に示した。この表からも推察のつく通り、スモン患者では各空間運動共に周期の延長およびその変動の見られる例が多かった。が、さらにやや振幅が減少し、振幅変動の見られた例もあった。

しかし、今回対象としたスモン患者のこうした周期や振幅における変化は他の神経疾患(SCD, Parkinson 病, SP) 患者のそれらに比べると幾分小さい傾向にあった。

考察および結語

スモン患者の閉眼立位重心動揺は健常者に比して、開眼時にはやや大であり、閉眼時には著しく大であった。また同症患者の開眼時重心動揺は深部反射の低下・消失例で大であり、亢進例では小の傾向があった。深部知覚の低下例では閉眼時対開眼時の重心動揺比の大となる傾向が見られた。深部知覚障害の程度に並行して、重心動揺は増大するものと考えられる。

スモン患者の下肢における空間運動の周期は多くの例で延長しており、また周期の変動も増大していた。しかし一部の例ではさらに、その振幅が減少し、振幅変動も増大していた。こうした変化は、健常者のそれらに比べると明確ではあったが、他の神経疾患 (SCD, Parkinson 病, SP) 患者のそれらに比べると幾分小さい傾向にあった。これは今回対象としたスモン患者に比較的軽症の者が多かったことによるものと思われるが、今後さらに症例を増して検討してみることが必要である。

表1 各種神経疾患患者および健常者の重心動揺における変化

平均値±標準偏差

疾患名 (例数)	重心動揺距離 (cm)		重心動揺 距離比 (% _{OE})	重心動揺面積 (cm ²)		重心動揺 面積比 (% _{OE})
	開眼時 (OE)	閉眼時 (CE)		開眼時 (OE)	閉眼時 (CE)	
SMON (9例)	40.4 ± 7.9	87.7 ± 11.3 ^{***}	2.5 ± 0.5	15.2 ± 5.2	39.6 ± 11.5 ⁺	4.1 ± 1.3
脊髄小脳変性症 (7例)	72.3 ± 4.7	121.6 ± 11.1 ^{**}	1.7 ± 0.2	20.7 ± 3.7	46.9 ± 11.5 ^A	2.3 ± 0.4
Parkinson病 (11例)	24.0 ± 3.8	30.2 ± 4.4 ^A	1.7 ± 0.1	4.3 ± 1.2	8.6 ± 1.6 ^A	2.3 ± 0.3
健康者 (5例)	20.3 ± 2.6	34.2 ± 1.7 ^A	1.7 ± 0.7	2.5 ± 0.6	8.2 ± 1.5 ^{***}	3.5 ± 0.7

+ : P < 0.1, A : P < 0.02, ** : P < 0.05, *** : P < 0.01

表2 スモン患者の下肢深部反射、深部知覚における所見および右足タッピングの振幅 r, 周期, 潜時における変化

※ 異常

患者 (姓, 年齢)	深部 反射	深部 知覚	振幅 r (cm)	振幅 r 変動 (cm)	周 期 (sec)	周期変動 (sec)	振幅 r 減少傾向	10回以上 可, 不可	動作の 乱れ	潜 時 (sec)
E. K. (女, 64)	消失	低下	10.0 ⁺	2.1	2.20	0.21 ⁺	+	不可 ⁺	-	≈ 0.5
R. F. (男, 76)	消失	かなり 低下	34.0	2.7	1.00	0.10 ⁺	-	可	-	0.60
U. M. (女, 66)		低下	10.2 ⁺	0.9	0.67 ⁺	0.08 ⁺	-	可	-	≈ 0.5
M. Y. (女, 65)	正常	やや 低下	11.9 ⁺	2.2	0.76 ⁺	0.05	-	可	-	≈ 0.5
S. O. (男, 65)	正常	低下	32.7	4.2	1.18 ⁺	0.15 ⁺	-	可	-	≈ 0.5
R. N. (女, 56)	亢進	やや 低下	46.2	2.6	1.16	0.05	-	可	-	1.10 ⁺
O. E. (男, 72)	亢進	かなり 低下	44.6	4.3	1.18 ⁺	0.07	-	可	-	0.75
A. N. (女, 47)	高度 亢進	低下	26.1	2.7	1.19 ⁺	0.06	-	可	-	0.95
T. U. (男, 60)	亢進	低下	35.5	2.4	1.30 ⁺	0.07	-	可	-	≈ 0.5
M ± SD	消失も しくは 亢進	低下	29.0 ± 13.9	3.0 ~ 1.2	1.25 ± 0.62 ⁺	0.12 ± 0.16 ⁺	1例を 除き無	1例を 除き無	全例無	0.7 ± 0.2
Normal M ± 3SD	正常	正常	26.1 ~ 62.1	0.2 ~ 4.4	0.80 ~ 1.16	0.01 ~ 0.07	無	可	無	0.1 ~ 1.0

6. 診断研究部

1. 診断研究部 1年の歩み

今年度末に、石井研究員が、研究検査課の強化のため、配置転換された。その後任として代謝研究部の加藤研究員が着任した。その他流動研究員の交代などもあったが、全体的には、昨年迄の研究の流れを、より発展させる方向で研究がつづけられており、いくつかの成果を得た。詳細は各研究課題毎の報告にゆずるが、ここでは、概要を述べてみたい。

1) 新生児スクリーニング関係の研究

昨年に引き続き、酵素免疫測定法（以下 EIA と略）の開発と、新生児スクリーニングへの応用の研究をつづけている。昨年の報告に説明した如く、EIA によるスクリーニングは、世界で初めての試みである。現在 RIA 法によるクレチン症スクリーニングが行なわれているが、放射性物質使用が困難であるためにスクリーニングが不可能な施設が、わが国でも外国でも多く、EIA 法の確立を希望する意見が多い。われわれの開発した、浜紙上血液中の TSH を測定する方法は、目下わが国、アメリカ、中国その他の国々で追試を受け満足すべき結果を得ている。厚生省、母子愛育会により、9月28日～10月3日、全国のスクリーニング技術者にこの方法を習熟させるための研修会も行われた。目下尚、TSH と T4 の両者を同時に測定する EIA 法の開発が進められている。

また先天性副腎皮質過形成症のスクリーニングのための、EIA 法の開発研究も開始した。この疾患は、全国的スクリーニングに採用される必要のあるもので、昭和大辻らと協力し、EIA によるスクリーニング法の確立を目指している。

昨年に引き続き、東邦大入江と協力し、TSH 測定によるクレチン症スクリーニングと、T4 測定によるものとの優劣比較のための研究を続行している。千葉大小児科とも協力し、両者のスクリーニングで発見された患者についての分析も行い、われわれの発表した TSH 測定によるスクリーニングの方が、T4 によるものより、より多く患者の発見が可能で、しかも偽陽性も少いことを実証しつつある。

昨年につづき、全国の新生児スクリーニングの精度管理も行い、今年からは、スクリーニング用の標準血液の品質管理も開始した。また千葉県と協力し、未熟児センターの収容児についての分析も開始した。

2) 生体物質の微量定量あるいは生体代謝変動分析の臨床生化学的研究。

昨年に引きつづき、有機酸代謝異常の早期診断法の開発がすすめられている。まず α -ケト酸一斉分析法については、より高感度の方法が開発された。また α -ケト酸の一部は不安定で、検体の輸送が

困難であったが、全く新しい検体採取・輸送の方法が確立された。このため、国内の施設のみでなく、アメリカからも検体の郵送が可能になり、各施設と協同して研究を開始した。またこの方法により、今迄スクリーニングで発見不可能であった間歇型メイプルシロップ尿症が発見され、今後 α -ケト酸の測定が大切であることが確認された。

芳香族有機酸の一斉分析法についても、HPLCによる方法がほぼ確立できた。今迄は、この異常症の一斉分析は、ガスクロ質量分析計による方法のみであったが、これでは、ごく少数の検体処理しか出来ない。われわれの方法は、多数検体の処理が可能である。有機酸代謝異常は種類も多く、発生頻度も予想より多いといわれるので、われわれの方法による、有機酸代謝異常のハイリスクスクリーニングの確立は、今後の重要な課題である。

安定同位体を用いての生体内代謝の分析は、去年基礎検討が終了し、今年度は、いよいよ多数の患者についての応用が行なわれ、その有用性が実証された。今年度は重水素標識のチロジンとトリプトファンも合成出来た。そして、高フェニールアラニン血症とPKUの鑑別、PKUの中の2つのサブタイプの存在の認識、単極性うつ病、神経性うつ病者においてチロジン代謝回転の障害があることの確認その他、いくつかの成果をあげることが出来た。

またこれらのアミノ酸と関係のあるカテコールアミン、セロトニンとその代謝産物の代謝回転を分析するための、超高感度のガスクロ質量分析機による分析法の開発も行なわれ、負イオン化学イオン化方式により、極めて高感度の分析が可能であることが証明された。

安定同位体を用いる方法により、アミノ酸、アミンの生体内代謝の分析が可能となりつつあり、今後多くの疾患の代謝変動の分析に応用しうるものと考えられる。

(部長 成瀬 浩)

2. 研究業績

A 論文

a. 原著

- 1) Fujimura, Y., Kawamura, M. & Naruse, H. :
A new method of blood galactose estimation for mass screening of galactosemia.
Tohoku J. exp. Med.133 : 371, 1981.
- 2) Naruse, H., Hayashi, T., Suzuki, E., Takahashi, R. & Takagi, A. :
Metabolic studies of phenylalanine, tyrosine and related compounds using a stable isotope in depression, New Vistas in Depression (Ed. Briley, M. & Takahashi, R.)
Academic Press, N. Y. in press.
- 3) 成瀬 浩, 林 時司 :

- 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 α -ケト酸, 有機酸の一斉分析
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, 55 年度報告書, 1981. p.77.
- 4) 成瀬浩, 林時司, 鈴木恵美子, 井上清美 :
安定同位体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, 55 年度報告書, 1981, p. 98.
- 5) 成瀬浩, 鈴木恵美子, 林時司, 高橋良, 馬場茂雄, 古田隆 :
重水素標識アミノ酸を用いる生体内代謝変化の研究. (II 躁うつ病研究への応用.
医用マス研究会講演集 6 : 149, 1981.
- 6) Hayashi, T., Todoriki, H. & Naruse, H. :
High-performance liquid chromatographic determination of α -keto acids.
J. Chromatogr. 224 : 197, 1981.
- 7) Hayashi, T. Todoriki, H. & Naruse, H. :
High-performance liquid chromatographic determination of α -keto acids in human urine and plasma.
Analyt. Biochem. in press.
- 8) 林時司, 成瀬浩, 飯田芳男, 代島茂樹 :
負イオン化学イオン化質量分析法の医学, 生化学領域への応用. (I) 生体成分の超高感度分析.
医用マス研究会講演集, 6 : 145, 1981.
- 9) Fujimura, Y. Ishii, S., Kawamura, M. & Naruse, H. :
Microdetermination of galactose and galactose-1-phosphate in dried blood spots.
Analyt. Biochem. 117 : 187, 1981.
- 10) Arakawa, H., Maeda, M., Tsuji, A., Ishii, S. & Naruse, H. :
Fluorophotometric enzyme immunoassay of thyroxine in dried blood samples.
Bunseki Kagaku, 31 : E55, 1982.
- 11) 石井澄和 :
甲状腺刺激ホルモンの酵素免疫測定法.
日本内分泌学会誌, 57 : 1027, 1981.
- 12) 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.
日本臨床検査自動化学会誌, 6 : 13, 1981.
- 13) 鈴木恵美子, 林時司, 成瀬浩, 高橋良 :
重水素標識アミノ酸を用いた in vivo 代謝変化の研究.

神経化学, 20:48, 1981.

- 14) 鈴木恵美子, 林時司, 成瀬浩, 松田一郎, 青木菊磨, 逸見恵次:
重水素標識アミノ酸を用いる生体内代謝変化の研究. (I)先天性代謝異常症精密検査への応用.
医用マス研究会講演集, 6:177, 1981.
- 15) Tsuchiya, H., Hayashi, T. & Naruse, H. :
High-performance liquid chromatography of carboxylic acids using 4-bromomethyl-7-acetoxycoumarin as fluorescence reagent.
J. Chromatogr. 234:1212, 1981.

b. 著 書

- 1) 成瀬浩, 辻章夫, 入江実(編集):
酵素免疫測定法(EIA)によるクレチン症スクリーニング.
母子愛育会編, 大門出版, 1982, 3月.
- 2) 成瀬浩:
酵素免疫測定法(EIA)の導入. 酵素免疫測定法(EIA)によるクレチン症スクリーニング.
母子愛育会編, 大門出版, 1982, p.41.
- 3) 成瀬浩, 百瀬妙, 石井澄和, 上村晃, 竹之内知春, 笠原靖, 白根秀夫, 入江実:
競合法 EIA によるクレチン症スクリーニング, 1. TSH の測定.
酵素免疫測定法(EIA)によるクレチン症スクリーニング.
母子愛育会編, 大門出版, 1982, p.55.
- 4) 成瀬浩, 百瀬妙, 加藤進昌, 石井澄和:
競合法 EIA によるクレチン症スクリーニング結果. I, 神経センターの経験.
酵素免疫測定法(EIA)によるクレチン症スクリーニング. 母子愛育会編, 大門出版, 1982,
p.102.
- 5) 成瀬浩:
先天代謝異常の早期発見, 早期治療.
精神遅滞の医学と教育, 安田専門講座. 17巻, 1981, p.31.
- 6) 荒川秀俊, 石井澄和, 百瀬妙:
競合法 EIA によるクレチン症スクリーニング. 2. T₄の測定および TSH, T₄の同時測定.
酵素免疫測定法(EIA)によるクレチン症スクリーニング. 母子愛育会編, 大門出版, 1982,
p.94.

c. 総 説

1) 成瀬浩 :

免疫学的測定法の進歩と応用. 5. 新生児スクリーニングへの応用.

免疫学的測定法の進歩と応用講演集. 1981, p. 33.

2) 成瀬浩 :

心身障害の早期発見と治療.

川崎心身障害センター 10 年のあゆみ, 1981, p. 8.

3) 成瀬浩 :

先天代謝異常スクリーニングの現状と意義.

愛育, 46(11) : 30, 1981.

4) 成瀬浩 :

臨床医学領域における安定同位体の利用(1).

GC-MS News 10 : 6, 1982.

e. そ の 他

1) 成瀬浩 :

クレチン症検査技術者研修会開かれる.

母子保健情報, 4 : 98~100, 1982.

B 学 会 発 表

a. 特別講演, シンポジウム

1) Naruse, H. :

The Japanese Neonatal Screening System and Progress in Screening Techniques.

National Symposium on Laboratory Aspects of Newborn Screening Austin, Texas, U.S.A.

11. 30—12. 3, 1981.

2) Naruse, H., Hayashi, T., Suzuki, E., Takahashi, R. & Takagi, A. :

Metabolic studies of phenylalanine, tyrosine and related compounds using a stable isotope in depression.

New Vistas in Depression, 7. 29—31, 1981.

3) 林時司, 等々力英美, 土屋博紀, 成瀬浩 :

HPLC による生体試料中 α -ケト酸の定量.

第 5 回生体成分の分析化学シンポジウム東京, 10. 29—30, 1981.

4) 土屋博紀, 高木順彦, 林時司, 成瀬浩 :

4-Bromomethyl-7-acetoxycoumarin (Br-Mac) を利用した Prostaglandin の高速液体クロマトグラフィー.

第21回臨床化学シンポジウム, 神戸, 11. 20—21, 1981.

b. 国際会議

1) Naruse, H., Ishii, S., Momose, T., Tsuji, A., Arakawa, H., Kamimura, A., Takenouchi, T., Shirane, H., Kasahara, S., Kleinhammer, G. & Irie, M. :

Sensitive EIA methods for determining thyrotropin and thyroxine in dried blood on filter paper.— New methods for neonatal thyroid screening,

XI International congress of clinical chemistry. Vienna, 8.30—9.5, 1981 (abstract : J. Clin. Chem. & Clin Biochem. 19, p. 781, 1981)

2) Todoriki, H. & Hirakawa, A. Y. :

Laser fluorometry using an optical fiber.

9th International Conference on Atomic Spectroscopy and XXII colloquim. Spectroscopicum Internationale. Tokyo, 9. 4 — 8, 1981.

C 班 会 議

1) 成瀬浩 :

精神薄弱における有機酸代謝異常の検索について.

厚生省神経疾患・本態不明の精神遅滞に関する開発的研究班, 昭和 56 年度班会議, 東京, 1, 30, 1982.

2) 成瀬浩, 鈴木恵美子, 林時司 :

安定同位体を用いたうつ病の生体内代謝の分析.

厚生省神経疾患・そううつ病の生物学的成因, 特に代謝障害に関する研究班, 昭和 56 年度班会議, 東京, 2. 6, 1982.

3) 成瀬浩, 鈴木恵美子, 林時司 :

安定同位体を用いたフェニールアラニン代謝の分析.

厚生省心身障害・先天異常モニタリング・診断技術の向上に関する研究班, 昭和 56 年度班会議, 大阪, 2. 20, 1982.

4) 成瀬浩, 百瀬妙, 入江実, 坂井由美 :

TSH, T₄ 両者測定によるクレチン症スクリーニング結果.

II 研究概要

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 56 年度班会議, 東京,
2. 27, 1982.

5) 成瀬浩, 加藤進昌, 石井澄和, 百瀬妙 :

EIA 法を用いたスクリーニング法, (クレチン症と先天性副腎皮質過形成症)

厚生省発生予防・代謝異常の新しいマススクリーニング法の開発研究に関する研究班, 昭和 56
年度班会議, 東京, 2. 28, 1982.

D 研究会など

1) 成瀬浩 :

フェニールケトン尿症などのスクリーニング.

日本短波放送. 4. 1, 1981.

2) 成瀬浩 :

酵素免疫測定法の導入.

愛育会クレチン症検査技術者研修会. 9. 28~10. 3, 1981.

3) 成瀬浩 :

先天代謝異常とクレチン症.

全国日母産婦人科看護研修会. 10. 10, 1981.

4) 成瀬浩 :

先天性代謝異常について

早期発見と超早期療育技術者研修会. 3. 15~16, 1982.

5) 石井澄和 :

酵素免疫測定法の現状.

川崎市職員研修会. 11. 24, 1981.

c. 一般学会

1) 成瀬浩 :

新生児スクリーニング

第 1 回精薄医学研究会, 東京, 7. 5, 1981.

2) 代島茂樹, 神田不二宏, 成瀬浩, 林時司 :

負イオンを利用する質量分析(5)超微量生体成分分析への応用.

日本分析化学会第 30 年大会, 京都, 10. 2 ~ 6, 1981.

3) 成瀬浩, 鈴木恵美子, 林時司, 高橋良, 馬場茂雄, 百田隆 :

- 重水素標識アミノ酸を用いる生体内代謝変化の研究. (II)躁うつ病研究への応用.
 医用マス研究会, 東京, 10, 16—17, 1981. (講演集, p. 149)
- 4) 成瀬浩, 鈴木恵美子, 林時司, 高橋良, 高城昭紀:
 安定同位体を用いた代謝変動の研究と精神神経領域への応用.
 第3回生物学的精神医学研究会, 京都, 10, 23—24, 1981.
- 5) 飯田芳男, 代島茂樹, 神田不二宏, 成瀬浩, 林時司:
 負イオン化学イオン化質量分析法を利用する超高感度分析の実用化.
 第17回応用スペクトロメトリー東京討論会. 東京, 11, 19—21, 1981.
- 6) 成瀬浩:
 新生児スクリーニングへの応用.
 日本薬学会関東支部第6回講演会「免疫学的測定法の進歩と応用」東京, 1, 22, 1982.
- 7) 林時司, 成瀬浩, 土屋博紀, 高木順彦:
 高速液体クロマトグラフィーによるカルボン酸の分析. (I)ケイ光試薬 7-Acetoxy-4-bromomethylcoumarin について
 日本薬学会第101年会, 熊本, 4, 2—4, 1981. (講演要旨集, p. 139)
- 8) 林時司, 等々力英美, 成瀬浩:
 HPLCによる α -ケト酸の定量—イオンペアクロマトグラフィーの利用.
 日本薬学会第101年会, 熊本, 4, 2—4, 1981. (講演要旨集, p. 131)
- 9) 林時司, 成瀬浩, 飯田芳男, 代島茂樹:
 負イオン化学イオン化質量分析法の医学生化学領域への応用(I)生体成分の超高感度分析.
 医用マス研究会, 東京, 10, 16—17, 1981. (講演集, p. 145)
- 10) 林時司, 等々力英美, 土屋博紀, 成瀬浩:
 HPLCによる生体試料中 α -ケト酸の定量—けい光検出器を利用する高感度分析—
 第21回臨床化学シンポジウム, 神戸, 11, 20—21, 1981.
- 11) 林時司, 等々力英美, 土屋博紀, 成瀬浩:
 HPLCによる血漿中および尿中 α -ケト酸の一斉分析.
 第24回小児代謝研究会, 岐阜, 11, 27—28, 1981. (抄録集, p. 105)
- 12) 石井澄和, 加藤進昌, 百瀬妙, 成瀬浩, 辻章夫, 荒川秀俊, 笠原靖, 白根秀夫, 上村晃, 竹之内知春, 入江実, 榎本仁志:
 酵素免疫測定法を用いたクレチン症スクリーニング.
 第54回日本内分泌学会総会, 岡山, 6, 4—6, 1981.
- 13) 石井澄和, 百瀬妙, 成瀬浩, 辻章夫, 荒川秀俊, 上村晃, 竹之内知春, 白根秀夫, G. Kleinham-

mer, 入江実:

酵素免疫測定法による同一検体中の TSH・T₄同時測定 (第2報)

第9回代謝異常スクリーニング研究会. 大阪, 10.7~8, 1981. (抄録集, p. 58)

- 14) 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, 今別府展子, 石井澄和, 成瀬浩:

標準 TSH 乾燥汙紙血液の保存, 及び, 新生児クレチン症スクリーニング結果について.

第9回代謝異常スクリーニング研究会. 大阪, 10.7~8, 1981. (抄録集, p. 33)

- 15) 荒川秀俊, 前田昌子, 辻章夫, 石井澄和, 成瀬浩, 神戸川明:

17 α -Hydroxyprogesterone 及び 21-Desoxycortisol 蛍光酵素免疫測定法

第9回代謝異常スクリーニング研究会. 大阪, 10.7-8, 1981. (抄録集, p. 45)

- 16) 等々力英美, 林時司, 成瀬浩, 平川暁子:

レーザーけい光 HPLC による生体成分の高感度分析. α -フタルアルデヒド・プレラベル法によるカテコールアミンの定量—

第21回臨床化学シンポジウム, 神戸, 11.20-21, 1981.

- 17) 渡辺倫子, 井上清美, 鈴木恵美子, 杉本文子, 石井澄和, 成瀬浩:

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4報)

第9回代謝異常スクリーニング研究会, 大阪, 10.7~8, 1981. (抄録集, p. 70)

- 18) 鈴木恵美子, 林時司, 成瀬浩, 松田一郎, 青木菊麿, 逸見恵次:

重水素標識アミノ酸を用いる生体内代謝変化の研究. (I)先天性代謝異常症精密検査への応用.

医用マス研究会, 東京, 10.16-17, 1981. (講演集, p. 177)

- 19) 鈴木恵美子, 林時司, 成瀬浩, 高橋良:

重水素標識アミノ酸を用いた in vivo の代謝変化の研究.

第24回日本神経化学会, 長崎, 11.27-28. 1981. (抄録集, p. 48)

- 20) 矢野朗, 遠藤まゆみ, 斉藤嘉禎, 笠原靖, 渡辺倫子, 成瀬浩, 鈴木直雄:

血液汙紙におけるヒスチジンの安定化に関する研究(2)

第9回代謝異常スクリーニング研究会, 大阪, 10.7~8, 1981. (抄録集, p. 51)

- 21) 榎本仁志, 伊東裕美子, 坂井由美, 入江実, 百瀬妙, 成瀬浩:

乾燥汙紙血液 TSH 測定によるクレチン症スクリーニングに関する研究—Ht 値と disc TSH 値の関係, スクリーニング結果について.

第54回日本内分泌学会総会, 岡山, 6, 4~6, 1981.

- 22) 百瀬妙, 石井澄和, 加藤進昌, 成瀬浩, 辻章夫, 荒川秀俊, 上村晃, 竹之内知春, 笠原靖, 白根秀夫, 入江実:

酵素免疫法を用いた TSH 測定法によるクレチン症スクリーニングの結果 (第 2 報)
第 9 回代謝異常スクリーニング研究会, 大阪, 10. 7 ~ 8, 1981 (抄録集, p. 29)

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 (以下クレチン症) のスクリーニングは, 全国的規模で行われており, 5,000 ~ 8,000 人に一人の割合で発見されている。しかし, このスクリーニングは, ラジオアイソトープ (RI) を用いる Rodioimmunoassay (RIA) により行われている。RI を用いるには種々の規制があり, また廃棄物の処理や試薬の不安定さなどでも問題があり, いつでも, 誰にでも, しかもどこでも実施できる方法ではない。よって, RI を用いない簡便なスクリーニング法の開発が待たれていた。その概略は, すでに昨年の本年報 (p 182) に記したが, 本年度はさらに改良を行い, 試薬をキット化し, 昨年に引き続き一般新生児のクレチン症スクリーニングを行った。

甲状腺刺激ホルモン (TSH) の EIA

検体として, 代謝異常症スクリーニングと同じ直径 3 mm の血液濾紙ディスクを 2 枚使用した。詳しい手順については省略するが, 基本的には一昨年我々が発表した方法と同じであるが, キット化し安定化するため, 使用容量の一部変更を行った。さらに, 反応時間において, 一次反応 24 時間, 二次反応 16 時間と共に, 一次反応 16 時間, 反応 4 時間でも実施できる事を確認した。この事より, 検体数の多い時は前者の方法で, 少ない時は後方で測定する事ができるようになった。

一般新生児の検体, 30,350 例について, EIA で測定した結果を表 1 に示した。20.1 μ U/ml 以上を示した検体は 39 例あり, このうち 6 例がクレチン症であった。この結果は, 並行して行っている RIA によるスクリーニングでの結果と同様であった。次に, 試薬をキット化して以後についての EIA で測定した 10,442 例について, RIA と両者測定を行った結果を表 2 に示した。昨年と同様に, EIA の方が幾分高値を示す傾向があった。

この方法は, 札幌市立衛生研究所及び, 大阪府立公衆衛生研究所の 2 ケ所で, 追試並びにスクリーニングへの応用を行った結果, RIA に変わり得る方法として確認された。その為, 昨年 9 月に, 厚生省の後援をうけ, 恩賜財団母子愛育会主催による“クレチン症検査技術者研修会”が実施された。全国のスクリーニング施設の人々が参加し, 今後の全国実施のための訓練を行った。またこのキットは,

アメリカ、中国でも使用され、良い結果が得られたとの事であり、メキシコ、その他の国々にも送付されている。

昨年発表した結果並びに、今回のスクリーニング結果などより、本 EIA は、RIA に変わるべき優れたスクリーニング法であると考えられ、今後の普及が望まれる。

TSH, T₄ の EIA による同時測定法

現在、血液濾紙を用いる分析方法が種々の物質について開発され、新生児マススクリーニングに応用されようとしている。しかし、生後 7 日前後の新生児からの採血量を増やす事は難しく、血液濾紙の有効な利用が重要な課題となっており、少量の検体を用いる分析法の開発が望まれている。

クレチン症スクリーニングにおいて、同一検体中の TSH, T₄ の両者を測定できれば、クレチン症発見の精度を上げるうえで好ましい事は明日である。よって、我々は、現在 TSH 測定に用いている血液濾紙 2 枚を用いて T₄ も同時に測定を行う、EIA の同時測定法を開発した。

操作法の詳細は表 3 に示した。すなわち、T₄ 測定には抗 T₄ 抗体固相化チューブを用いペルオキシダーゼを標識酵素とする EIA で、また TSH 測定は、第二抗体固相化ビーズ法で β-galactosidase を標識酵素として用い測定した。TSH, T₄ 同時測定を行った時も、TSH, T₄ のそれぞれの測定を行った時と同様の結果が得られている。

現在、この TSH, T₄ 同時測定法を用いて、クレチン症スクリーニングを継続して行っている。

表 1 EIA 法による TSH 測定の結果

μU/ml	検体数	%
< 10.0	28633	94.34
10.1 -- 15.0	1570	5.17
15.1 -- 20.0	110	0.36
20.1 -- 30.0	26	0.09
30.1 <	13	0.04
総計	30352	100.0

表 3 同時測定の操作法

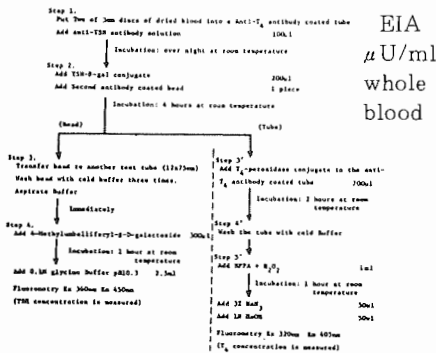


表 2 EIA 法と RIA 法の比較

	RIA μU/ml whole blood				
	~ 10.0	10.1 ~ 15.0	15.1 ~ 20.0	20.1 ~ 30.0	30.1 ~
~ 10.0	9667	247	14	5	
10.1 ~ 15.0	422	31	9		
15.1 ~ 20.0	24	5	2	1	
20.1 ~ 30.0	3	3	1	1	
30.1 ~	1			1	5
Total 10442					

TSH, T₄ 両者測定によるクレチン症マススクリーニングの結果

百瀬 妙, 成瀬 浩, 入江 実

先天性甲状腺機能低下症（クレチン症）の新生児マススクリーニングは、北米では T₄ を一次指標として始められ、我国では 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始められた。現在各国で、一次指標として TSH, T₄ のどちらを測定するのがより良いマススクリーニングとなるのかについての議論があり、我々はこの問題を検討するために、また、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実施のために、TSH 及び T₄ の両者を測定するスクリーニングを行ってきたが、本年度も引き続き行ったので、その結果を報告する。

TSH, T₄ 測定による両者測定

新生児乾燥汚紙血液中の TSH 及び T₄ の測定によるクレチン症スクリーニングを行った。

測定方法は、TSH 測定には、RIA 2 抗体法及び RIA サンドイッチ法を用い、T₄ 測定には、昨年同様、CONCEPT 4[®] を用いる RIA 固相法を用いた。今年度の測定結果を表 1 に示す。スクリーニングによって発見されたクレチン症 5 例のうち、3 例は T₄ 正常な例であった。また、T₄ 低値を示した 47 例のうち、1 例は下垂体異常を疑われたが、死亡してしまったため確認はできなかった。他に、甲状腺機能は正常でありながら肝炎という事でスクリーニングで陽性とされた例も 1 例あった。

次に、神経センターでスクリーニングを開始して以来の検査結果を表 2 に示した。18万例余の新生児をスクリーニングして、クレチン症 20 例（1/9,000）、一過性高 TSH 血症 1 例、TBG 欠損及び減少症 82 例（1/2,200）を発見した。T₄ 測定によるスクリーニングでは、表 1, 2 に示すように、TBG 欠損及び減少症や未熟児低 T₄ 血症など、疑陽性が多く見られ、一方、T₄ 値のみ異常を示す二次性、三次性クレチン症は、スクリーニングにおいては発見できなかった。

考 察

現在、北米などでは T₄ 測定を一次指標とし、T₄ 低値を示した例について TSH 及び T₄ を測定するというシステムを採っており、また我国や西欧では、TSH 測定後高値を示した例について、TSH と共に T₄ を測定している。最も完全なスクリーニングは、TSH, T₄ の両者を測定する事であるが、それが実施できない場合、どちらを一次指標とした方が良いかという問題になる。我々がこれまで両者測定によるスクリーニングを実施してきた結果、T₄ を一次指標とした場合には、表 2 に示すように 20 例中の 8 例のクレチン症が見逃される事となる。逆に、TSH を一次指標とした時に見逃されると考えられる、二次性、三次性クレチン症は、これまでのマススクリーニングでは発見されておらず、その発生頻度は原発性のものに比べるとたいへん低いものと考えられる。したがって、TSH を一次指標と

して、原発性クレチン症のマススクリーニングを行っている我国の方法は、見逃す可能性も小さく、偽陽性も少く、行政的スクリーニングに適した方法であると言える。

一方、我々は、TSH と共に T_4 も測定してきたが、 T_4 測定により、緊急を要する例すなわち TSH がたいへん高く T_4 が低い例について再検査の結果を待つ事なく専門医に紹介する事ができた。 T_4 測定によって生じる疑陽性（主に TBG deficiency）については、涙紙血中の TBG を測定する方法も開発されているので、それを応用すれば少なくする事ができる。以上、我々が18万余の検体を TSH、 T_4 両者測定を行ないスクリーニングを実施した結果、最もよいスクリーニング法は、TSH、 T_4 及び TBG を測定する方法であり、また一次指標として用いられるべきものは TSH の測定である、と考えられる。

以上の仕事は、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56年度	検査総数	48,504
TSH 増加・ T_4 減少	2 例	クレチン症
TSH 増加・ T_4 正常	3 例	クレチン症
TSH 正常・ T_4 減少	30例	TBG deficiency
	7 例	未熟児低 T_4 血症
	1 例	下垂体異常の疑い（死亡別）
	1 例	肝 炎
	6 例	検査中

表 2

検査総数	180,890	
(昭和 53 月～ 57 年 3 月)		
TSH 増加・ T_4 減少	12例	クレチン症
		2 例 Athyroid
		2 例 Goitrous
		2 例 Ectopic
		6 例 型不明
TSH 増加・ T_4 正常	8 例	クレチン症
		1 例 Athyroid
		3 例 Ectopic
		4 例 症型不明及び未定
	1 例	一過性 TSH 血症
TSH 正常・ T_4 減少	82例	TBG deficiency
		13例 未熟児低 T_4 血症
		1 例 肝 炎
		1 例 下垂体異常の疑い（死亡別）
		6 例 検査中

代謝異常スクリーニングに関する研究

成瀬 浩, 石井澄和, 鈴木恵美子, 渡辺倫子, 井上清美*

1) 精度管理に関する研究

昨年に引きつづき, 厚生省母子衛生課, 日本公衆衛生協会の依託による, 先天代謝異常スクリーニングの精度管理の研究及び実施をつづけている。今年度から新しく始められたこととしては, 代謝異常スクリーニングに用いられる国内生産品の品質管理の仕事がある。この仕事は代謝異常スクリーニングにおいて, 極めて重要と思われる。標準血液濾紙, 菌類, 試薬などに関しては, 一定の品質のものを使用することが, 正しいスクリーニングを行うための必須条件である。そのため, これらの物質についての品質管理が, 精度管理の一部として行われなくてはならない。しかしその実施には, 多くの技術的困難性を克服しなくてはならないので, 発足することが出来なかった。

今年度は第一歩として標準血液濾紙の品質管理を発足させることが出来た。現在わが国の新生児スクリーニングでは, クレチン症の他, PKU, ガラクトース血症, メイプルシロップ尿症, ホモシスチン尿症, ヒスチジン血症のスクリーニングが行政的に行われており, チロジン血症のスクリーニングを実施する所が増加しつつある。これらのスクリーニングのための標準血液の精度品質の良否は, スクリーニングの正確さをコントロールする第一の要因である。

われわれは, 今迄標準血液濾紙中のフェニールアラニン, ロイシン, ヒスチジン, チロジンなどを正確に測定するための自動分析法を開発し, 血液濾紙中のメチオニンの定量のための乳酸菌法, あるいは血液濾紙中のガラクトースの測定のための酵素法の自動化の研究を行って来た。これらの方法の完成により, 標準血液濾紙の品質, 精度の分析が可能となったため, 本年度より, 品質管理の発足が可能となった。

この様な, 標準血液濾紙の品質管理が始められ, 極めて信頼性の高い血液濾紙のみが発売されるようになったため, アメリカでも, この標準血液濾紙を用い, 精度管理を始めることが計画されている。アメリカでは, 新生児スクリーニングの開祖の R. Guthrie が, アメリカの代謝異常スクリーニングの精度管理を行いつつあるが, 彼からの情報によると, わが国の標準血液濾紙の品質管理発足により, 今後のわが国の製品を用いて全米の精度管理が可能になりつつあるようである。

外部標準検体を用いた, わが国全体のスクリーニングの正確さを分析するための, 精度管理は, 今迄同様にづけられている。わが国のこの精度管理を参考にし, 西ドイツでもアメリカでも同様の試みが始められつつあり, また最近ブルガリアの全国スクリーニングを行うセンターからも, 同国の精度管理の依頼も受けている。

* 日本公衆衛生協会

2) 新しいスクリーニング法の開発

まず今年度は、昭和大薬学部の辻らと協力して、先天性副腎皮質過形成症のスクリーニング法の開発を行った。この疾患は、新生児1～2万名につき1名程度で、早期死亡する例もあり、スクリーニングの必要性が強調されていた。アメリカのPangにより、RIAを用い、尿紙血中17-OH-プロゲステロンを測定することにより、スクリーニングを行う方法が発表された。彼女らの報告によれば、予想よりも発生頻度が多いとのことである。われわれは、尿紙血中の17-OH-プロゲステロンを測定する酵素免疫測定法を導入しつつあり、まだ基礎検討を終了したのみであるが、実用可能と考えられる。今後、行政的スクリーニングに取り上げられるべき疾患であり、そのため、実用可能なEIA法の確立は、実用的価値が大きいものと思われる。

さらに、昨年に引つづき、尿素サイクル異常症のスクリーニング法の検討もつづけている。E. Naylorより分与された特殊な枯草菌を用いる方法であり、高オルニチン血症、高シトルリン血症、高アルギニン血症のスクリーニングが可能であるが、全国的なスクリーニング法として採用されるためには不十分な点も少くないことがわかり、改良が必要であり、検討をつづけている。

3) 未熟児スクリーニングの研究

未熟児センターの充実に伴い、未熟児と、出生直後に種々の病状を伴う新生児が未熟児センターに収容されることが多くなって来た。未熟児、殊に極小未熟児の代謝あるいは甲状腺機能は、正常新生児とかなり異なるために、いつ採血をするかについてもまだ多少の異論もあり、またスクリーニング結果の解釈も、複雑な要素があり、決して単純でない。

他方、新生児で、種々の症状をもつものの中には、先天性代謝異常によるものも混在する可能性がある。殊に、メープルシロップ尿症、ガラクトース血症、尿素サイクル異常症、先天性副腎皮質過形成症の一部は、ごく早い時期に症状が表れ、急速に重症化し、診断確定前に不幸な転帰をとるものも少くないといわれている。

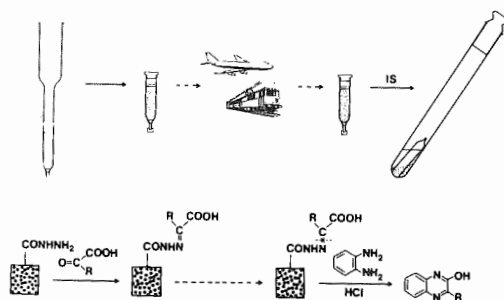
これらの未熟児の代謝甲状腺機能の変遷を分析し、あるいは未熟児の中に、治療可能な代謝異常の存在の有無を分析するために、千葉県産婦人科医会、千葉大と協力し、千葉県の全ての未熟児センターに収容された子の尿紙上血液について、アミノ酸分析、ガラクトース測定、TSH、 T_4 、17-OH-プロゲステロンの測定を行う研究を開始した。これらの症例は、生存し、哺乳が可能となった時点で、もう一度採血され、通常スクリーニングを受けることとなっている。

ただ未熟児では、正常に比し17-OHプロゲステロンテストの結果の変動が大きいため、目下測定法の再検討を行っている。この研究は少くとも2～3年間継続し、上記の諸問題についての資料をつくる必要がある。

有機酸代謝異常症の分析法の確立

等々力英美, 土屋博紀, 林 時司, 成瀬 浩

田中圭らにより, イソ吉草酸血症の存在が明らかにされて以来, 有機酸代謝異常症の問題に大きな関心が寄せられてきた。有機酸代謝異常症は物理化学的分析法の発達に伴い, 新しく認識されてきた疾患であり, 多種の疾患が知られている。生体試料中に存在する有機酸の種類は非常に多く, 代謝異常の本能を把握するには高度の分析技術を必要とするため, 分析技術の発展に伴い, 今後も多くの新しい有機酸代謝異常が発見される可能性があると思われる。現在, 生体試料中の有機酸分析は GC/MS で分析する方法が精力的に研究され, 臨床的にも, 一部利用され始めている。しかし, GC/MS 法には, 装置が高価である事, 多数の試料を分析するのが困難であるという問題点がある。そこで我々は, 特別の設備を必要とせず, しかも操作の自動化も可能である高速液体クロマトグラフィー (HPLC) を利用した有機酸分析法の確立を目指している。GC/MS 法では, 全有機酸を一斉に分析しようという試みがなされている。しかし, 全有機酸の一斉分析は, 極めて困難であり, かつ定量性に乏しい。我々は, 非常に数多く存在する有機酸を, α -ケト酸, 芳香族有機酸, 脂肪族有機酸の3つのグループに大別し, それぞれについて分析できる方法の確立を考えている。

図1 α -ケト酸の輸送法と前処理法

昨年開発した α -ケト酸の分析法を今年度はさらに発展させた。従来から α -ケト酸の分析方法は数多く発表されていたが, 生体試料中の α -ケト酸の一斉分析法は今まで不可能であった。我々は α -ケト酸の検体を, どの施設からでも, 簡便に送る事のできる方法を確立した (図1)。操作は, Hydrazide Gel に弱酸性下で α -ケト酸を trap させ, ミニカラムごと反応容器に移し, o-phenylenediamine 溶液と反応させる。この方法により操作も簡便となり, α -ケト酸の安定化も可能となった。目下, この方法を用い, 国内の各施設及びアメリカハーバード大学小児科より, acidic ketosis, PKU およびメイプルシロップ尿症 (MSUD) 等の患者の尿, plasma の依頼検体を集め, すでに 200 以上の分析を行っている。その結果, pyruvate dehydrogenase complex deficiency や MSUD の患者の早期診断

に極めて有力である事が確認された。中でも間歇型 MSUD の患者の早期診断に成功した。この型の疾患は、新生児スクリーニングでは発見不可能であり通常のアミノ酸分析でも見逃されやすいが、特に我々の報告以後、血中ロイシンがごく軽度でも増加している例では、 α -ケト酸の定量が重要であることが認められ、この方法の有用性が確認されている。さらに、 α -ケト酸の分析の高感度化をはかるために、けい光法を使い、尿および血漿において 50 μ l で定量可能な高感度分析法を成功させた。

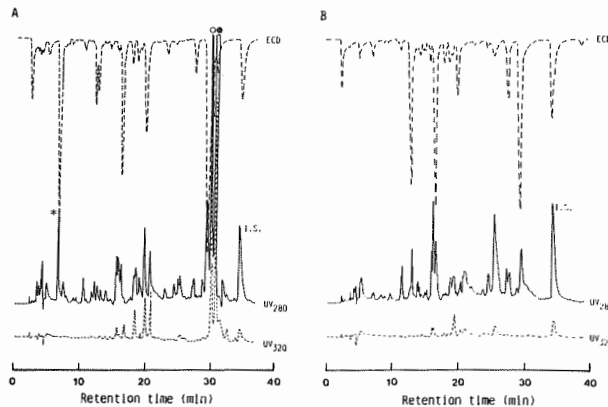


図2 Pheochromocytoma 患者尿の芳香族有機酸の HPLC

次に、芳香族有機酸の分析法についても検討を加えた。一般に有機酸代謝異常症の尿中の有機酸は、正常人とくらべ濃度が大幅に増加しているので HPLC から容易に区別が可能である。尿中の芳香族有機酸のクロマトグラム上には数多くのピーク成分が表われる。各ピークを同定するためには、HPLC は GC/MS と比較して定性的情報量が少ないので、分析上困難を伴う。我々は、これを補う意味で『多重検出系』を採用した新しい方法を考案した。この方法により質的に異なる検出器の特性を生かし、各種標品から得られた内部標準の比と、各成分の保持時間とから、各ピーク成分の予想をつける事ができた。その一例として、図2に、Pheochromocytoma 患者の治療中および回復時の尿中の芳香族有機酸の分析結果を示す。図中の*印をつけたピークは正常の場合とくらべ明らかに10倍以上の強さを示しており、保持時間と各検出器間のレスポンスの比から Vanilylmandelic acid であると決定できた。また○および●印をつけたピークについては正常の場合とくらべて観察されていないピークであり、目下検討中である。今後種々の代謝異常試料のデータを集積するとともに、分析法にも改良を加え実用化していきたいと考えている。最後に脂肪族有機酸に関しては現在準備を始めており、近い将来全有機酸の分析が可能になると思われる。

安定同位体を用いた生体内アミノ酸代謝変化の研究

鈴木恵美子, 林 時司, 成瀬 浩, 高橋 良*, 松田一郎**

多くの疾患においてアミノ酸の代謝変化と脳の機能変化の関係が問題になっているが、この点の詳しい研究のためには in vivo のアミノ酸代謝回転の研究が必要である。われわれは、この研究には安定同位体標識アミノ酸を用いる分析方法が極めて有効であると考え、重水素標識アミノ酸を用いてアミノ酸とその関連物質の生体内代謝の研究を行なっている。

方 法

血しょう 0.2~0.5 ml をトリクロロ酢酸で除蛋白した後、Dowex AG50W を充てんしたカラムを用いて精製した。精製した試料は、TFA・メチルエステルとし、GC/MS/MF 分析を行なった¹⁾。

結果と考察

1. PKU 患者 PKU および高フェニルアラニン血症と診断された患児12名に、午前11時に Phe-d₅ (重水素標識のフェニルアラニン) を 5 mg/kg 経口投与した時の Phe-d₅ と Tyr-d₄ (重水素標識のチロシン) の推移を追った (図1)。古典的 PKU のうち 8 名は 30~60 分で Phe-d₅ は減少しておらず、Tyr-d₄ も生成されていなかった。この結果は Phe-d₅ の代謝による分解がなかった事を示している。しかし、他の 3 名は Tyr-d₄ の生成がないにもかかわらず、Phe-d₅ の減少が認められた。彼らの尿中にはフェニルピルビン酸の排泄がなかったため、水酸化やアミノ酸転移以外の経路で分解されている可能性が考えられる。特にこのうちの症例 2 は知能低下の少ない PKU であり、今後詳細に分析する予定である。

以上の様に古典的 PKU と診断された患者群でも、代謝回転を調べると決して均一ではない事が明らかになった。この事実は今後の研究の重要な糸口になると言えよう。

2. うつ病患者 今までにわれわれは、内因性うつ病のアミノ酸値に異常を見出し、その詳しい検索のためにアミノ酸の代謝回転を検討した。患者群としては内因性単極型うつ病15名、両極型うつ病1名、神経症性うつ病1名、躁病2名の合計19名について検討し、対照群としては軽いうつ状態の自律神経失調症1名、分裂病2名、健康人6名について検討を行なった。そして、神経症性うつ病1名と単極型うつ病15名のうち13名までに、チロシンの代謝変化の著明な低下を見出した (A群と称す)。このA群と称した14名の Tyr-d₄ の推移を図2に示した。対照群では、30~75分間で Tyr-d₄ は約 1/2 に減少しているがA群では全く減少が認められなかった。しかし、残りの単極型うつ病の2名のうち1名は対照とA群の中間型であり、他の1名は対照と全く同様であった。後者はその後自殺して

* 長崎大精神科 ** 熊本大小児科

しまい詳細は不明である。また、両極型うつ病と躁病患者のチロシンの代謝回転の低下は認められなかった。

このようなチロシンの代謝回転の著明な低下に関しては、カテコールアミン異常の可能性が考えられる。また、うつ病に関してはカテコールアミンだけでなくセロトニン異常も考えられるため Try-d₅ (重水素標識のトリプトファン) の投与も行なった。その結果、単極型うつ病ではトリプトファンの代謝回転の低下は認められなかった。しかし、これらのアミノ酸において軽度の吸収障害の存在が推定された。

現在、カテコールアミン、セロトニンあるいはそれらの代謝産物の代謝回転を分析する必要があり、林らが負イオン化学イオン化質量分析計を用い新しい分析方法を検討中である。また、カテコールアミンやセロトニン系の代謝異常を疑われている自閉症についても重水素標識アミノ酸の投与研究を開始した。

ま と め

Phe-d₅の投与により、古典的 PKU においてもフェニルアラニンの代謝から判断すると2型に分けられる事を見出した。また、単極型うつ病と神経症性うつ病において著明なチロシンの代謝回転の低下を認め、トリプトファンにおいては低下は認めなかった。加えてこれらのアミノ酸の吸収障害の存在も推定された。以上の様な現象は極めて興味深いもので、目下研究を続けている。

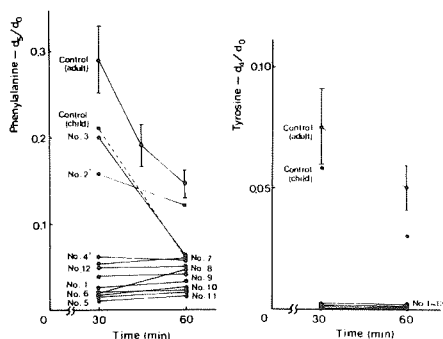


図1 Phe-d₅投与後のフェニルアラニン、チロシンの代謝変化 (PKU)

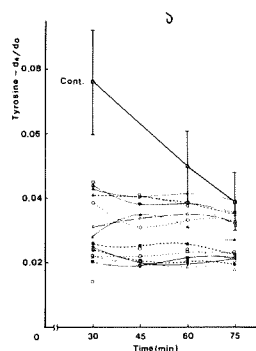


図2 Phe-d₅投与後のチロシンの代謝変化 (うつ病)

文 献

- 1) 鈴木恵美子, 林時司, 成瀬浩, 松田一郎, 青木菊麿, 逸見恵次: 医用マス研究会講演集, 6: 177-180, 1981.
- 2) Naruse, H., Hayashi, T., Suzuki, E., Takahashi, R. and Takagi, A.: New Vistas in Depression. Nagasaki, Abstract p. 34, 7. 30-31, 1981.

負イオン化学イオン化質量分析法の医学・生化学領域への応用

林 時司, 成瀬 浩, 飯田芳男*

安定同位体標識物質を利用する安定同位体トレーサー法は、RI トレーサー法と異なり、放射線被曝の危険性がないため直接ヒトでの代謝研究が可能であるという特徴をもっている。著者らも先天代謝異常症、うつ病の研究に安定同位体トレーサー法を導入し、現在アミノ酸の代謝研究を進めてきているが、特にうつ病の研究においては、セロトニン、カテコールアミン周辺の末端の代謝を研究する事が重要となる。しかし、これらの物質の生体内での濃度は極めて低く、そのまた何パーセントかのトレーサーを追跡するとなると、現在の GC/MS の感度では手も足も出せないというのが実状である。

ところで、MS のイオン源内では、正イオンだけでなく負イオンも生成し、特に CI 法においては、正イオンの質量スペクトルとは異なった情報を提供する負イオン質量スペクトルが得られることが知られている。また測定する物質が大きな電子親和力を備えていると、通常の GC/MS 法の10~1,000倍の高感度測定が可能であることが報告されている。しかし、生体成分をはじめ一般有機化合物で、このような条件を満たす物質は極めて少なく、負イオン化学イオン化質量分析法の特徴を活かした分析法はほとんど報告されていない。

そこで、著者らは、カテコールアミン、セロトニンなどフェニルアラニン、チロシン、トリプトファンの代謝産物を中心に負イオン化学イオン化質量分析法によって超高感度分析を可能とするための誘導体化について検討を加えた。

結果および考察

電子捕獲型負イオン化学イオン化質量分析装置で生体成分を超高感度分析するためには、生体成分を電子親和力の大きな化合物に誘導する必要がある。

ところで、GC の高感度検出器として知られている ECD は電子捕獲型負イオン化学イオン化質量分析計での負イオンの生成機構とは原理的には類似しており、電子親和力の大きな化合物に対して、極めて高い感度を示す事が知られている。そこで、GC/ECD で高感度分析のために利用されている各種含フッ素試薬を用い多数の誘導体を合成した。しかし、負イオン化学イオン化質量分析法の特徴を活かした安定同位体トレーサー法に利用できるようにするには、負イオンが効率よく生成する事とともに、それがトレーサーの標識部位を含んでいることが必要となる。また、この条件は、最近 GC/MS で微量成分を測定するのに、安定同位体標識化合物を内部標準物質として利用する方法が採用される事が多くなってきているが、このような場合にも必要となる。

このような観点から、フェニルアラニン、チロシン、トリプトファンおよびそれらの代謝産物の含

* 成蹊大学工学部

フッ素置換基を導入した各種誘導体を合成し、負イオン化学イオン化質量分析における諸性質を比較検討した。その結果、フェニルアラニン、チロシンならびにそれらの代謝産物では、次のような結論が得られた。1) TFA, PFP, HFB といった含フッ素脂肪族グループを導入した場合には、分析対象物質部分を含む負イオンは効率よく生成されなかった。2) PFBz, PFBA, PFB 等の含フッ素芳香族グループを導入した場合には、分析対象物質部分を含む負イオンが生成し、fg オーダーの検出が可能であることがわかった。3) 一分子内に複数の含フッ素芳香族グループを導入しても相加的な感度の上昇は観察されなかった。このようなグループを複数導入すると揮発性が低下するため、1 ないし 2 個にする事が望ましい。

それに対し、トリプトファンならびにその代謝産物（インドール化合物）では、上記のような、含フッ素芳香族グループを導入しなくても、インドールの 1 位の N に TFA, PFP といった含フッ素脂肪族アシル基を導入すれば、分析対象物質部分を含む負イオンが極めて効率よく生成することがわかった。

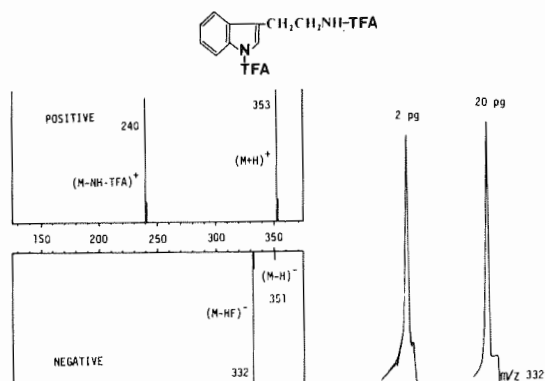


図 TFA・トリプトミンの PPINICI マススペクトルと NICI マスフラグメントグラム

Fig. にはトリプトミンの TFA 誘導体の正負両マススペクトルと 20pg, 2 pg のトリプトミンに対応する試料をインジェクトし、 $[M-HF]^-$ (m/z 332) で測定したマスフラグメントグラムであるが、pg 以下の測定も可能であることを示している。現在この他に、セロトニンインドール酢酸、L-ドーパ、ドーパミン、ドパック、ホモワニリン酸、フェニルエチルアミンなどの超微量定量が可能となった。

以上のように今年度は、超高感度の安定同位体トレーサー法を具体化することをめざし、負イオン化学イオン化質量分析法で生体成分を超高感度で測定するための誘導体化法について検討を加えた。次年度はこれらの結果を活かし、生体成分の超高感度分析法、さらには安定同位体トレーサー法を確立し、代謝研究を発展させる計画である。

7. 微細構造研究部

1. 研究部一年の歩み

本研究部門では、種々の神経、筋疾患について形態学的、細胞生物学的側面から取り組んでいる。

前年度にひきつづいて研究員の相川が中心になり、米国カンサス大の渡辺到教授（6～7月流動研究員として来室）らと共に、ピリチアミンによる急性ビタミンB₁欠乏脳の浮腫性病変と脳内エネルギーの関係を明確にするためATPとP-creatineを測定した。

流動研究員の古瀬はマウス脳海馬領域錐体細胞にみられるサブサーフェイスシスターンの構造を電顕下で観察し、隣接細胞のサブサーフェイスシスターンとpairをなすケースが多いことを明らかにし、本構造のもつ生理学的機能について推測を加えた。又彼は新薬として開発されたベスタチンの作用を調べるため培養筋細胞と³H-Bestatinの系を用いて、光顕、電顕的オートラジオグラフィを行い細胞レベルでの本物質の作用部位について詳細に検討した。古瀬は57年3月末日で札幌医大精神科に戻った。

米国ペンシルバニア大学微生物学教室の梶教授は10～11月に来室し、ラジオアイソトープでラベルしたラウスウィルスを感染させたニワトリ筋細胞を用いウィルスの増殖を電顕オートラジオグラフィで確かめようとした。

流動研究員の金子はMS患者血清やずい液の脱髄に及ぼす影響を有髄神経が露出しているウサギ眼球を用いて行った。尚金子は9月末日で任期切れで退職した。

加茂は胸腺内筋細胞のbiological functionを調べる目的でクローン化されたラット胸腺由来筋細胞を培養し、その培養上清を用いてラット、マウス等の各リンパ臓器の細胞を培養したところ、筋培養上清中にはある種の細胞を増殖させる因子が含まれていることを明らかにし、因子の分離と、ターゲット細胞の同定を行っている。

一年間の米国ペンシルバニア大学での留学を終えてきた多田は、神経系細胞の培養にとりくみ、従来困難とされていた無血清培地でアストロサイトの培養に成功し、ホルモン等生体微量成分の研究に役立つものと思われる。又細胞の同定にはハイブリドーマ法によるモノクローナル抗体を応用した方法も利用しつつある。

57年1月には約6ヶ月の予定で米国アルバートアインシュタイン医科大学病理学教室鈴木衣子教授が来室し、クエーキングマウスのせき髄をつかいミエリンのtight junction異常をフリーズフラクチャ法で調べている。

又1月からは同じく慈恵医大小児科大学院生松島が研究生として参加し、鈴木教授とともに銅代謝異常のあるブリンドルマウスの全身的電顕観察を行いつつある。

岩崎部長は 56 年 9 月 1 日付で東北大学医学部脳疾患研究施設脳微細構造部教授に発令され、神経センター微細構造部にはひきつづいて併任部長としてとどまった。

以上の実験は、佐藤愛子、石井弘子、神岡里子の各位の協力のもとに行なわれた。

2. 研究業績

A 論文

a 原著

- 1) Yoshimura, M., Iwasaki, Y. & Kaji, A. :
In vitro differentiation of chicken embryo skin cells transformed by Rous sarcoma virus.
J. Cell. Physiol., 109 : 373, 1981.
- 2) Iwasaki, Y. & Minamoto, N. :
Scanning and freeze-fracture electron microscopy of rabies virus infection in murine neuroblastoma cells.
J. Comp. Immun. Microbiol. Infect. Dis., 5 : in press, 1982.
- 3) Kamo, I., Furukawa, S., Taba, A., Mano, Y., Iwasaki, Y., Ito, N., Furuse, T., Hayashi, K.
& Satoyoshi, E. :
Monoclonal antibody to acetylcholine receptor : Cell line established from thymus of patient with myasthenia gravis.
Science, 215 : 995, 1982.
- 4) 相川久志, 岩崎祐三, 楢林博太郎, Watanabe, I. :
ピリチアミンによる急性ビタミン B₁ 欠乏脳症の実験的研究, 第一報 急性ビタミン B₁ 欠乏脳症ラットの行動学的観察と血中及び脳内ビタミン B₁ 濃度測定.
臨床神経, 21 : 790, 1981.
- 5) Watanabe, I., Tomita, T., Hung, K. & Iwasaki, Y. :
Edematous necrosis in thiamine-deficient encephalopathy of the mouse.
J. Neuropath. Exper. Neurol., 40 : 454, 1981.
- 6) Watanabe, I., Iwasaki, Y., Aikawa, H., Satoyoshi, E. & Davis, J. W. :
Hemorrhage of thiamine-deficient encephalopathy.
J. Neuropath. Exper. Neurol., 40 : 566, 1981.
- 7) Furuse, T., Iwasaki, Y. & Takahata, N. :
Interconnection of subsurface cisterns in mouse hippocampal pyramidal cells.
Brain Res., 238 : 401, 1982.

c 総 説

- 1) 加茂功, 里吉栄二郎 :
抗アセチルコリンレセプター抗体.
臨床免疫, 13 : 937, 1981.

B 学会発表

b. 国際学会

- 1) Iwasaki, Y. :
A freeze-fracture study of the plasma membrane of dystrophic muscles.
12th World Congress of Neurology, Kyoto, Sept. 20-25, 1981. (abs. p. 235).
- 2) Aikawa, H., Furuse, T., Iwasaki, Y., Satoyoshi, E. & Watanabe, I. :
Low energy levels in acute thiamine deficient rat brain.
(abs. p. 205) i.b.d.
- 3) Aikawa, H., Furuse, T., Iwasaki, Y., Satoyoshi, E. & Watanabe, I. :
Low energy levels in thiamine deficient encephalopathy.
57th Annual Meeting of Amer. Ass. Neuropath., Vancouver, June 5-7, 1981 (J. Neuropath. Exper. Neurol., 40 : 331).
- 4) Watanabe, I.S., Hodges, G.R. & Iwasaki, Y. :
Neurotoxicity of intrathecal intraventricular gentamicin.
i.b.d. (abs. p. 175)
- 5) Ito, N., Kita, K., Nakano, Y., Hirayama, K. & Iwasaki, Y. :
Electron microscopic observation of a sural nerve in acute pandysautonomia.
i.b.d. (abs. p. 215)

c 一般学会

- 1) 岩崎祐三 :
ジストロフィー鶏骨格筋の凍結切断像について.
第22回日本神経学会総会, 熊本, 5. 20~22, 1981.
- 2) 加茂功 :
重症筋無力症患者胸腺より分離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.
癌学会, 札幌, 10. 5~7, 1981.

3) 相川久志, 古瀬勉, 岩崎祐三 :

急性ビタミンB₁欠乏と脳エネルギー代謝.
同上.

4) 橋本和予, 平山宗宏, 多田愛子 :

岩手県・高知県・神奈川県における妊婦の HSV 中和抗体保有状況.
第 22 回母性衛生学会, 仙台, 10. 8, 1981.

5) 佐々木公男, 中尾亨, 多田愛子, 岩崎祐三 :

単純ヘルペスウイルス感染による細胞膜構築の修飾について——凍結割断法による観察.
第 29 回ウイルス学会, 東京, 10. 20, 1981.

C 班 会 議

1) 岩崎祐三, 古瀬勉 :

ベスタチンの培養細胞へのとりこみとロイペプチンの抗炎症作用について.
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開発研究班, 第 6 回総会, 東京,
2. 18, 1982.

2) 岩崎祐三, 金子行子, 伊藤直樹, 石井弘子, 田代邦雄, 浜田毅 :

多発性硬化症患者の液性脱髄因子の検討.
厚生省特定疾患・免疫性神経疾患調査研究班, 昭和 56 年度総会, 東京, 1. 22~23, 1982.

3) 岩崎祐三, 石井弘子 :

鶏骨格筋の凍結割断像について.
厚生省神経疾患・筋の発生と分化に関する基礎的研究班, 班会議, 東京, 12. 3~4, 1981.

4) 岩崎祐三, 源宣之 :

狂犬病ウイルス持続感染神経芽細胞の凍結割断像.
厚生省特定疾患・遅発性ウイルス感染の調査研究班, 班会議, 松島, 12. 12~13, 1981.

5) 加茂功 :

胸腺筋細胞の CSF について.
文部省, ガン特 I, 癌細胞と宿主との相関関係班, 大阪, 2. 1, 1982.

6) 平山恵造, 伊藤直樹, 北野邦孝, 馬場雅行, 黒田紀子, 旭俊臣, 香西囊, 加茂功 :

重症筋無力症 (MG) におけるステロイド療法.

- 1) 全身型 MG における胸腺摘除術前・術後を通してのステロイド継続療法
- 2) 眼筋型 MG におけるステロイド療法

厚生省特定疾患・免疫性神経疾患調査研究班, 昭和 56 年度総会, 東京, 1. 22~23, 1982.

- 7) 里吉栄二郎, 加茂功, 古川昭栄, 岩崎祐三, 古瀬勉, 伊藤恒敏 :

胸腺由来筋細胞培養上清による non T lymphoid Cells の増殖.

厚生省特定疾患・免疫性神経疾患調査研究班, 昭和 56 年度総会, 東京, 1. 22~23, 1982.

- 8) 林恭三, 古川昭栄, 加茂功, 赤沢左衛子, 古川美子, 里吉栄二郎 :

酵素標識法による抗アセチルコリン受容体抗体の測定.

厚生省特定疾患・免疫性神経疾患調査研究班, 昭和 56 年度総会, 東京, 1. 22~23, 1982.

- 9) 相川久志, 岩崎祐三 :

代謝阻害剤に対する神経組織の選択的易損性に関する研究.

厚生省神経疾患・低エネルギー低酸素に基づく脳障害の形態学的生化学的研究班, 東京, 12.5, 1981.

胸腺由来筋細胞培養上清の Lympho-myeloid 系への影響

加茂 功

T cell の成熟は胸腺内で進行し, nurse cell, epithelial cell, dendritic cell, macrophage がこれに
関与しているものと考えられている。これらの細胞群の他に胸腺には筋細胞が出現することが知られ
ている。この細胞の Biological function については不明のところが多い。重症筋無力症においては,
胸腺内において AChR に対する抗体産生が行われている。このことは胸腺内筋細胞の AChR が抗原
となっている可能性を示唆する。

今回、著者は筋細胞のもつ Biological function について検討を加えた。

材料と方法

ウイスター系ラット胸腺より分離された, 筋細胞 IT45R92 を RPMI1640+10%FCS 中で培養し,
confluent になった時点で培養上清を回収し, Cell debris 等を遠心除去後 IT sup として使用した。

リンパ球の培養条件は, IT sup 50 ml+RPMI1640 25 ml(+10%FCS)+Nutrient cocktail 25 ml¹⁾
中で行なった。

培養に使用したリンパ組織は, ウイスターラット胸腺, 脾臓, 骨髄, 末梢血, で, C₃H/He マウス,
ヌードマウス, DBA/2 マウス等の上記リンパ組織の細胞も使用した。

細胞増殖の判定は ³H-TdR の取り込み, 並びに細胞数の増加の有無によった。

結 果

IT 培地でラット胸腺細胞を培養すると、約1ヶ月にわたって増殖しつづけた(図1)。同様の方法で採取した他の細胞の培養上清には全くリンパ系臓器の細胞を増殖させる能力がなかった。ただし、L-929 と mouse の fibroblast はマクロファージを増殖させた。

IT 培地では、ラットの各リンパ臓器の細胞ばかりでなく、各種マウスのリンパ臓器の細胞にも反応した。増殖してくる細胞のマーカ等の諸性質は、C₃H/He マウスの脾細胞を使って行なった(表1)。

図1

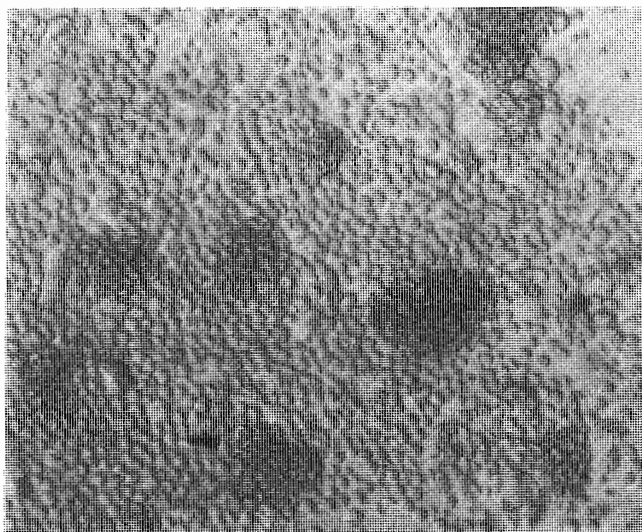


表1

PROPERTIES OF C₃H/HE SPLEEN CELLS CULTURED IN IT MEDIUM FOR 14 DAYS

PROPERTY	ASSAY	INCIDENCE (%)
C ₃ R	FLUORESCENT AB	17.4
sIg	"	N.D
AGM1	"	26.9
THY 1'2	"	27.0
	RFC	3.4
Fc _γ R	"	43.1
I _a	FLUORESCENT AB	N.D
NK	C _r RELEASE	N.D
PHAGOCYTE	YEAST	N.D

N.D: NOT DETECTED

考 察

胸腺中の筋細胞は lympho-macrophage 系の細胞に対して増殖又は生存に必要な因子を生産していることがわかった。因子のひとつは少なくとも granulocyte-macrophage 系に作用する CSF と思われ、他のひとつは T 細胞の生存に必要な因子と思われる。

胸腺筋細胞の質的、量的変化とその細胞上の一抗原である AChR を認識した自己免疫反応である重症筋無力症との間に何らかの因果関係が成立するかもしれないと思われる。

文 献

1) Masataka Nakamura, Nakao Ishida, and Isao Kamo :

Immunosuppressive factors from mastocytoma cells cultured in serum-free medium.

J. Natl. Cancer Inst. 65 : 759, 1980.

マウス海馬領域における paired Subsurface Cisterns について

古瀬 勉, 岩崎祐三

目 的

Subsurface Cisterns (SSC's) は中枢神経および末梢神経細胞に観察される膜構造で、その役割は神経細胞の電気生理および物質代謝における重要性が強調されている。海馬領域の錐体細胞はグリア細胞に包囲されることなく、錐体細胞同士が直接隣接している。その隣接している領域に SSC's が対をなし、いわゆる paired SSC's を形成していることが多い。我々はタンニン酸染色法を用いて、この paired SSC's の膜構造を電顕的に観察した。

材料と手法

成熟 ICR マウスを所定の方法により灌流固定し CAI 領域を細切した。小片を 1% タンニン酸に 4 時間浸漬した後、1% オスミウ酸で後固定し、型のごとく脱水、包埋した。超薄切片を酢酸ウラン・クエン酸鉛の二重染色した後、電顕で観察した。

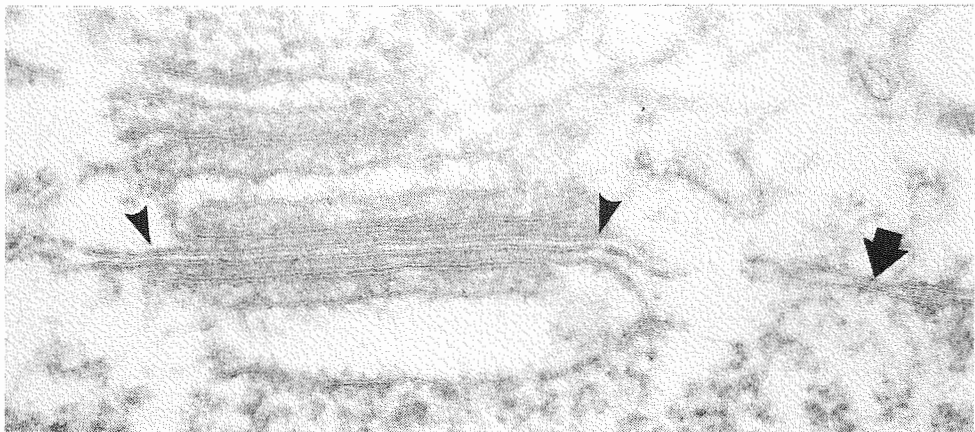
結 果

paired SSC's は錐体細胞が隣接している部位に観察された。個々の SSC's は以前に我々が報告した

様に細胞膜直下に偏平化した膜構造をなし細胞内部の粗面小胞体に接続していた。paired SSC's を形成している部位の細胞間隙は狭小化し、電子密度の高い物質によって占められている。この細胞間隙の両端は3—4 nm と、さらに狭小化していた。paired SSC's の隣接した部位に、常に狭間隙結合が観察された。

考 察

タンニン酸染色法は膜や膜結合の電子密度を上げるので膜構造の観察に適している。このタンニン酸染色法によると、paired SSC's を形成している部位は錐体細胞の形質膜が接近しており、特殊な結合様式をなしていると思われる。狭間隙結合は電解質や低分子物質の透過性に関与すると考えられているが、¹⁾ paired SSC's に隣接して、常に狭間隙結合が観察された。paired SSC's と狭間隙結合との関係は不明であるが、この paired SSC's に類似の構造はマウスの sertoli 細胞に観察されており、この細胞の同期性の生理的役割との関連において、その意義が推測されている。²⁾ 一方神経系では小脳の顆粒細胞と歯状回の顆粒細胞を除き、グリア細胞の介入により、神経細胞同士が直接隣接することは少ない。海馬における錐体細胞だけが一部グリア細胞の介入がなく直接隣接している。このような特徴的形態のうえに paired SSC's という特殊な膜構造が観察されたことは、海馬錐体細胞の同期した電気的活動との関連において興味深いと思われる。



References

- 1) Macvicar, B. A. and Dudek, F. E.,: Electronic coupling between pyramidal cells : A direct demonstration in rat hippocampal slice. *Science*, 213 (1981) 782—785.
- 2) Flickinger, C. and Fawcett, D. W. :
The junctional specialization of sertoli cells in the seminiferous epithelium. *Anat. Rec.*,

158 (1976) 207-222.

実験的ウェルニッケ脳症ラットにおける脳内
High Energy Phosphate (HEP) 濃度の経時的变化

相川久志, 古瀬 勉, 岩崎祐三, I. S. Watanabe

目 的

前回我々は、ピリチアミンによる急性ビタミン B₁ 欠乏脳症ラットにおいて、病変部位に一致して脳内 ATP 及び P-creatine 濃度が低下している事実を報告した。

今回は、浮腫性病変と脳内エネルギーの低下との因果関係を明確にするため、発症前期、発症期及び回復期の各々について、経時的に脳内 ATP 及び P-creatine 濃度を測定し、合せて ATP と P-creatine の和としての High Energy Phosphate 濃度を算出したので報告する。

High Energy Phosphate Level in Pyridoxamine-induced Encephalopathy μ mol/g

1) preclinical stage

	cortex	diencephalon	brainstem	cerebellum
control n=5	5.20 \pm 0.33	5.06 \pm 0.17	5.00 \pm 0.16	5.95 \pm 0.09
PT n=8	5.34 \pm 0.13	4.53 \pm 0.16	4.56 \pm 0.09	5.78 \pm 0.07
		p<0.05	p<0.05	

2) encephalopathic group

	cortex	diencephalon	brainstem	cerebellum
control n=5	5.06 \pm 0.09	4.86 \pm 0.15	4.98 \pm 0.16	5.93 \pm 0.14
PT n=8	5.05 \pm 0.37	3.88 \pm 0.31	3.94 \pm 0.20	5.27 \pm 0.37
		p<0.05	p<0.005	

3) recovery stage

	cortex	diencephalon	brainstem	cerebellum
control n=5	5.26 \pm 0.15	5.11 \pm 0.12	5.08 \pm 0.18	5.46 \pm 0.12
PT n=6	5.04 \pm 0.26	5.03 \pm 0.22	4.83 \pm 0.16	5.46 \pm 0.19

方 法

実験方法及び脳内 ATP 及び P-creative 濃度測定方法は、前回と同様である。

ピリチアミン投与群は、投与 10 日目前後に著しい“arched posture”を呈し、この“arched posture”を示しているものを、発症前期のラットとして、脳内エネルギー測定に供した。又発症したラットにビタミン B₁ 50 mg/kg を 3 日間注射し、神経症状の完全に回復したものを、回復期のラットとして同様に脳内エネルギーを測定した。

結 果

発症前期のラットでは、ATP 及び P-creative 濃度を個々に比較すると、対照群との間に有意差をみとめなかったが、ATP と P-creative との和としての High Energy Phosphate (HEP) 濃度は、間脳及び脳幹部で有意に低下していた。

発症期のラットは、HEP はもとより、ATP 及び P-creative 濃度も、間脳及び脳幹部で低下していた。

回復期では、HEP 濃度においても対照群との間に有意差を認めなかった。

考 察

ピリチアミンによる急性ビタミン B₁ 欠乏脳症の形態学的変化が、視床・乳頭体及び第 3 第 4 脳室周辺灰白質等における浮腫性病変であることは電顕的に明らかにされている。

この浮腫性病変の発現機原として、ビタミン B₁ 欠乏が ATP 生成障害を引きおこし、細胞膜の Na-K ATPase を介して、浮腫をおこすと考えられる。

今回の結果から、形態学的に浮腫病変をおこしていない発症前期のラットにおいても、選択的障害部位に一致して、脳内エネルギーが低下していることが明らかとなり、ビタミン B₁ 欠乏脳症における浮腫病変の発現に、脳内エネルギーの低下が強く関連している事が示唆される。

8. 機能研究部

1. 研究部1年の歩み

昭和56年度に於いて本研究部で研究にたずさわったのは、小沢鉄二郎、木村一郎、斎藤公司、萩原康子、伊井一夫、長谷川孝幸、毛涯千夏、松村滋子および後藤いづみである。この他に併任研究員として若林健之（東京大学理学部物理学科・助教授）と片山栄作が参加した。

このうち長谷川孝幸は昭和57年3月25日付で退職し、米国 NIH, Cancer Institute の Dr Kenneth M. Yamada の研究室へ Postdoctoral Fellow として留学した。長谷川は昭和55年4月より当部流動研究員として参加した。昨年の年報に述べたように筋生長因子がトランスフェリンであることが明らかになったが、その解明に大きな役割を演じ、数多くの原著をあらわした。

研究進展状況の一部は後述するが、本年は昨年度につづいてトランスフェリン (Tf) の作用の詳細が検討され細部が判明して来た。Tf は鉄を結合した型と結合しない型が存在するが筋の成長に有効なものは鉄を結合した型である。Tf は鉄以外にも他の金属とも結合し得るが、他の金属と結合したものは有効でない。また Tf と結合しない種々の金属を用いると鉄のみが有効であり他の金属は有効でない。ただし鉄単独の場合には Tf に結合した場合よりもずっと高濃度が必要であった。これらの事実から Tf は細胞に鉄を与える為に必要であり、Tf 蛋白そのものはこの過程を容易にする為に働いていると考えられる。なお Tf は心筋細胞、細維芽細胞、網膜色素細胞、神経細胞の成長にも必要であった。

また鳥類の細胞には鳥類の Tf が、哺乳類の細胞には哺乳類の Tf が有効であり、例外はあってもその逆は有効でないことが確められた。この性質を利用して線維芽細胞を用いて Tf レセプターアッセイを行い細胞表面には Tf レセプターが存在し、レセプターへの結合には成長促進活性と定性的に平行した結合能があることを見出した。すなわちニワトリ線維芽細胞にはニワトリ Tf はよく結合するが、ウマ Tf は結合せず、わずかに活性を持つウシ Tf は弱い結合能を持つことが推定された。また鉄を結合した Tfの方が結合しない Tf よりもずっと強い結合能を示した。

一方 Tf の生物学的役割をより明確にするために発生・発達期のニワトリ血清に含まれる Tf の濃度、鉄飽和度、また Tf に結合するシアール酸の数などの時間的な変遷についても検討が加えられた。この他に昨年に引き続き蛋白分解酵素 E64 の培養細胞に及ぼす作用の研究を行ったが、詳細は省略する。

対外的な活動としては、小沢は東京大学、東京医科歯科大学、富山医科薬科大学医学部において非常勤講師として薬理学、生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の発生と分化に関する基礎的研究班の運営幹事を勤めた。昭和56年7月東京で開かれた第8回国際薬理学会の総務委員として学会の運営に当たった。

(部長 小沢鉄二郎)

2. 研究業績

A 論文

a. 原著

- 1) Ozawa, E., Kimura, I. & Hagiwara, Y. :
Class specificity of sera and muscle trophic factor for muscle cell growth *in vitro*.
Current Res. in Muscular Dystrophy, Japan (Biomedical Researches) 2 : 15, 1980.
- 2) Ozawa, E. & Hagiwara, Y. :
Avian and mammalian transferrins are required for chick and rat myogenic cell growth *in vitro*, respectively.
Proc. Japan Acad., 57 : 406, 1981.
- 3) Ozawa, E., Hagiwara, Y., Hasegawa, T., Kimura, I. & Ii, I. :
Class specificity of myotrophic activity of mammalian and avian sera.
Develop., Growth and Differ., 23 : 462, 1981.
- 4) Ozawa, E. & Hagiwara, Y. :
Degeneration of large myotubes following removal of transferrin from culture medium.
Biomedical Res., 3 : 16, 1982.
- 5) 小沢鎧二郎, 木村一郎, 斎藤公司, 萩原康子, 伊井一夫, 長谷川孝幸 :
トランスフェリンと筋細胞の成長.
厚生省神経疾患・筋の発生と分化に関する基礎的研究, 昭和56年度報告書, 1982, p. 26.
- 6) 小沢鎧二郎, 伊井一夫, 木村一郎, 萩原康子, 長谷川孝幸 :
培養筋細胞に対する E-64 の作用—筋管細胞のタンパク分解速度に及ぼす E-64-C 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 (E-64) の開発研究, 昭和55年
度研究報告書, 1981, p. 85.
- 7) Kimura, I., Hasegawa, T., Miura, T. & Ozawa, E. :
Muscle trophic factor is identical to transferrin.
Proc. Japan Acad., 57 : 200, 1981.
- 8) Kimura, I., Hasegawa, T., Miura, T., Ii, I. & Ozawa, E. :
On the identity of muscle trophic factor to transferrin.
Develop., Growth and Differ., 23 : 462, 1981.
- 9) Saito, K., Ito, S., Kitazawa, T. & Ohga, A. :
An *in vitro* investigation of the inhibitory effect of methysergide on the spinal monosynaptic reflex discharge.

- Japan. J. Pharmacol., 31 (Suppl.) : 264p, 1981.
- 10) Hagiwara, Y., Kimura, I. & Ozawa, E. :
Chick embryo extract, muscle trophic factor and chick and horse sera as environments for myogenic cell growth.
Develop., Growth and Differ., 23 : 249, 1981.
- 11) Hagiwara, Y., Kimura, I. & Ozawa, E. :
Effects of horse serum on chick myogenic cell growth *in vitro* at various concentrations.
Japan. J. Pharmacol., 31 (Suppl.) : 73p, 1981.
- 12) Hagiwara, Y. & Ozawa, E. :
Class specificity of avian and mammalian sera in regards to myogenic cell growth *in vitro*.
Develop., Growth and Differ., 24 : 115, 1982.
- 13) Ii, I., Kimura, I., Hasegawa, T. & Ozawa, E. :
Transferrin is an essential component of chick embryo extract for avian myogenic cell growth *in vitro*.
Proc. Japan Acad., 57 : 211, 1981.
- 14) Ii, I., Kimura, I., Hasegawa, T. & Ozawa, E. :
Transferrin in chick embryo extract is essential for avian myogenesis.
Develop., Growth and Differ., 23 : 462, 1981.
- 15) Hasegawa, T., Saito, K., Kimura, I. & Ozawa, E. :
Fe³⁺ promotes *in vitro* growth of myoblasts and other cells from chick embryos.
Proc. Japan Acad., 57 : 206, 1981.

B 学会発表

a. 国際学会

- 1) Ozawa, E., Kimura, I., Hagiwara, Y., Ii, I. & Hasegawa, T. :
Identification of muscle trophic factor (MTF) as transferrin (Tf) and its class specificity.
Eighth Int. Congr. of Pharmacol., Tokyo, 7. 19—24, 1981.
- 2) Ozawa, E., Kimura, I., Hagiwara, Y., Ii, I. & Hasegawa, T. :
Transferrin (Tf) or ferric ion (Fe) can replace embryo extract (EE) in high cell density culture of myogenic cells.
IX. Congr. of Int. Soc. develop. Biologist, Basle, 8. 28—9. 1, 1981.

b. 一般学会

- 1) 小沢鏝二郎, 萩原康子, 長谷川孝幸, 木村一郎, 伊井一夫 :
各種血清及び筋成長因子の筋成長促進作用に関する類特異性.
第14回日本発生生物学会, 京都, 5, 12-14, 1981.
- 2) 木村一郎, 長谷川孝幸, 三浦力, 伊井一夫, 小沢鏝二郎 :
筋成長因子とトランスフェリンの同一性.
第52回日本発生生物学会, 京都, 5, 12-14, 1981.
- 3) 木村一郎, 長谷川孝幸, 小沢鏝二郎 :
ニワトリ胚発生における血清トランスフェリン分子種の変動.
第52回日本動物学会大会, 札幌, 10. 1-3, 1981.
- 4) 斎藤公司, 萩原康子, 長谷川孝幸, 小沢鏝二郎 :
ニワトリ胚各種培養細胞の増殖におよぼす鉄イオンの効果.
第55回日本薬理学会総会, 東京, 3. 27-30, 1982.
- 5) 斎藤公司, 伊藤茂男, 北沢多喜雄, 大賀皓 :
新生ラット摘出脊髄の反射放電に対する methysergide の作用.
第91回日本獣医学会, 東京, 4. 7-9, 1981.
- 6) 北沢多喜雄, 斎藤公司, 大賀皓 :
新生ラット摘出脊髄標本における内因性カテコールアミン放出物質の作用.
第92回日本獣医学会, 十和田, 9. 11-13, 1981.
- 7) 萩原康子, 長谷川孝幸, 木村一郎, 小沢鏝二郎 :
トランスフェリンの培養筋細胞に対する成長促進作用の類特異性.
第55回日本薬理学会総会, 東京, 3. 27-30, 1982.
- 8) 伊井一夫, 木村一郎, 長谷川孝幸, 小沢鏝二郎 :
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.
第14回日本発生生物学会, 京都, 5, 12-14, 1981.
- 9) 伊井一夫, 木村一郎, 小沢鏝二郎 :
ニワトリ胚抽出物中の筋成長因子-トランスフェリンの精製とその性質.
第52回日本動物学会大会, 札幌, 10. 1-3, 1981.

C 班会議

- 1) 小沢鏝二郎, 木村一郎, 斎藤公司, 萩原康子, 伊井一夫, 長谷川孝幸 :
トランスフェリンと筋細胞の成長

厚生省神経疾患・筋の発生と分化に関する基礎的研究, 昭和 56 年度江橋班々会議, 東京, 12. 3—4. 1981.

2) 小沢鏝二郎 :

筋成長因子の発生薬理学的研究

文部省総合研究(A)興奮性細胞の分化に関する発生薬理学的研究, 昭和 56 年度萩原班々会議 千葉, 12. 5, 1981.

3) 小沢鏝二郎, 萩原康子 :

培養筋細胞の変性に及ぼす E-64-C 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 56 年度今堀班々会議, 東京, 3. 18—19. 1982.

ニワトリ血清の筋成長促進活性とトランスフェリン

木村一郎, 長谷川孝幸, 小沢鏝二郎, 齊藤公司
萩原康子, 伊井一夫, 毛涯千夏

ニワトリのトランスフェリン (Tf) およびそれを含む血清はニワトリ胚筋細胞に対して成長促進活性を示す¹⁾。本報告は血清の筋成長促進活性と Tf の関係を, 発生時期の異なるニワトリとジストロフィー鶏の血清について調べたものである。

方 法

発生時期の異なるニワトリの血清は孵化前は卵黄静脈より, 孵化後は頸動脈より採取した血液より得た。血清 Tf 量はウサギより得た抗ニワトリ Tf 血清を用いた Mancini の方法で測定した。Tf の分子種, 鉄飽和度の分析は平板ポリアクリルアミドゲル等電点電気泳動と上記抗血清を用いた直接免疫固定法を併用して行い各分子種の定量は densitometry により行った。血清の筋成長促進活性はニワトリ胚胸筋細胞の培養でのクレアチンキナーゼの蓄積量の測定により行った。

結 果

(1) 発生に伴う血清の筋成長促進活性と Tf の変動

ニワトリ血清の筋成長促進活性は胚発生の進行に伴い著しく増大し, 孵化直後に最大となりその後

低下したが（図1），血清 Tf 濃度も同様の傾向を示した（図2）。ニワトリ血清 Tf はシアル酸残基の数，等電点で異なる3つの isoform を主成分としており，それらおよびそれらの鉄結合型，不結合型は等電点的に区別できる²⁾。血清 Tf は発生とともに質的にも大きく変動し，胚発生時期は高い等電点をもつ分子種を主成分とし，鉄の飽和度は低い，発生に伴って低い等電点をもつ分子種が主成分となり，鉄飽和度は著しく増大し Tf のほとんどが飽和されるに至る（図3）。鉄飽和の処理によって初期胚血清はその筋成長促進活性が大きく増大したが，成鶏血清ではほとんど変化しなかった。Tf を予め鉄で飽和したのち，血清の筋成長促進活性を調べると，血清の Tf 濃度に依存していることがわかった（図2）。

(2) ジストロフィー鶏の血清の筋成長促進活性と Tf

孵化後約1年令のジストロフィー鶏は正常鶏と比べて，血清 Tf 濃度に有意の差はないが Tf の等電点電気泳動において異なる像を呈し，鉄飽和度が低いことがわかった。正常鶏の血清は鉄飽和の処理によってその筋成長促進活性はほとんど変化しないが，ジストロフィー鶏では著しく増大した。この正常鶏，ジストロフィー鶏間の相異は8ヶ月令ではまだ出現しない。

考 察

Tf の筋成長促進活性はその量と鉄飽和度に依存し，分子種間に差は見い出せない²⁾。血清の筋成長促進活性の発生に伴う大きな変動，および正常鶏とジストロフィー鶏の間の相異も，血清の Tf 濃度とその鉄飽和度により説明できると思われる。

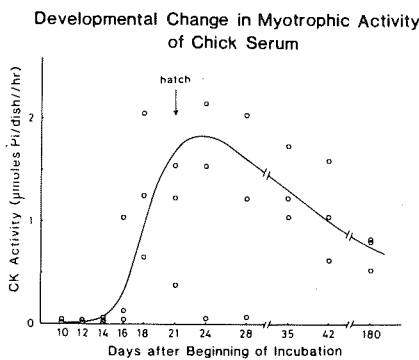


図 1

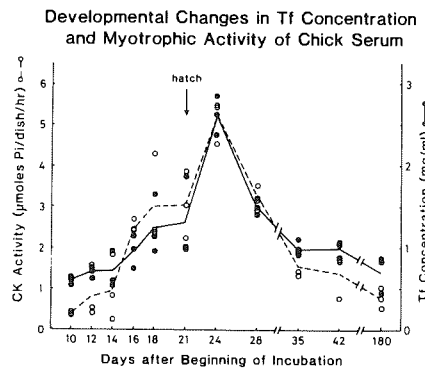


図 2

Developmental Changes of Isoelectric Focusing Patterns of Chick Serum Transferrins

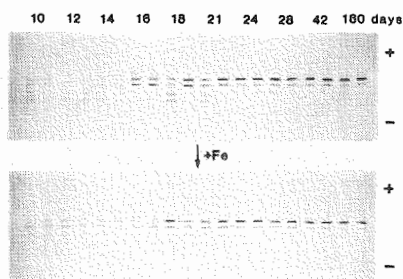


図 3

文 献

- 1) Kimura, I., Hasegawa, T., Miura, T. and Ozawa, E. : Muscle trophic factor is identical to transferrin, Proc. Japan. Acad., 57 (B) : 200—205, 1981.
- 2) Kimura, I., Hasegawa, T. and Ozawa, E. : Indispensability of iron-bound transferrin for chick myogenesis *in vitro*, Develop., Growth and Differ., in press, 1982.

ニワトリ胚各種培養細胞の増殖における鉄イオンの重要性

斎藤公司, 萩原康子, 小沢鉄二郎, 長谷川孝幸
伊井一夫, 木村一郎, 毛涯千夏

ニワトリ骨格筋細胞の培養には、ニワトリ胚抽出物あるいはニワトリ血清を添加することが不可欠である。これらの中の主要な有効成分は、鉄結合能を持つ蛋白・トランスフェリン (Tf) であり、鉄を結合していない apo Tf は無効であること(1)、また、Tf と結合する3価の鉄イオン自身も骨格筋細胞を成長させ得ること(2)が明らかにされている。今回は、ニワトリ Tf および Fe^{3+} が、骨格筋細胞のみでなくニワトリ胚由来の他の細胞をも成長させ得るのか否かについて検討した。また、Tf は鉄

以外の遷移金属とも結合することが知られているので、これらの金属と結合した Tf および金属自身の効果を培養骨格筋細胞で検討した。

方 法

骨格筋細胞、心筋細胞、網膜色素細胞および線維芽細胞は 11 日あるいは 12 日ニワトリ胚から、脊髄神経細胞は 3 日胚から得、4—8 日間培養した。培養液としては 85% Eagle's MEM+15% horse serum を 2.5 ml, Tf や金属イオンを含んだ液を 0.1 ml 用いた。

細胞の成長の程度を量的に表わすために、骨格筋細胞の場合は筋管細胞に特異的に高く存在するクレアチンキナーゼ活性を、他の細胞の場合は DNA 量を測定した。

apo Tf は、ニワトリ血清から抽出した Tf を酸性緩衝液 (pH 4.5) で透析して得た。Tf-遷移金属結合物は、apo Tf を Sephadex G-25 (pH 8.6) で分画した後、Tf のモル数の 4 あるいは 8 倍量の各金属イオンを加えて調製した。

成績および考察

まず、Tf, Fe^{3+} の骨格筋細胞に対する成長効果を観察すると図 1 の a (Tf) および、b (Fe^{3+}) の成長曲線が得られた。 Fe^{3+} は Tf に結合した鉄よりもかなり高濃度を必要とするが、骨格筋細胞を成長させる効果をもっていることが分かる。Tf, Fe^{3+} を加えないで培養した場合 (図 1 星印) は、筋管細胞は殆んど形成されなかった。

心筋細胞、網膜色素細胞、線維芽細胞および脊髄神経細胞はいずれも、 $10\mu M$ 以上の Fe^{3+} および $10 nM$ 以上の Tf 存在下で成長した。どちらも加えないで培養した場合には生き残っている細胞はごく僅かであった。 Fe^{3+} または Tf を加えて培養すると、心筋細胞は成長してシートを形成するようになり、このシートは自発性に同期して拍動していた。網膜色素細胞は、色素を多く含んだ黒い細胞群と少ない細胞群とがみられた。線維芽細胞も Fe^{3+} , Tf 存在下でよく成長した。脊髄神経細胞は培養皿の底面に付着して軸索を延ばしている細胞が多く観察されると同時に、特に高密度で蒔いた場合には、細胞が底面に付着せず集って多数の塊を形成し、軸索も束となって細胞塊の間を橋渡ししている状態も観察された。図 2 に心筋細胞 (O)、網膜色素細胞 (Δ) および線維芽細胞 (\square) に対する Fe^{3+} (黒), Tf (白) の効果を、DNA 量を測定して表わした。これらの細胞に対する Fe^{3+} , Tf の有効濃度はそれぞれほぼ同じであり、かつ骨格筋細胞に対する有効濃度とほぼ一致していた。

次に、クロム、銅、マンガン、コバルト、カドミウム、亜鉛およびニッケルを結合した Tf の骨格筋細胞に対する効果を観察した。これらの Tf 遷移金属結合物あるいは金属イオンおよび apo Tf はいずれも成長促進効果を現わさなかった。1 例として、図 1 に CrTf (c) と Cr^{3+} (d) の効果を示した。

結 論

Fe^{3+} は種々の細胞の成長に必須である。トランスフェリン蛋白は鉄イオンをより有効に細胞に与える役割を果たしていると考えられる。

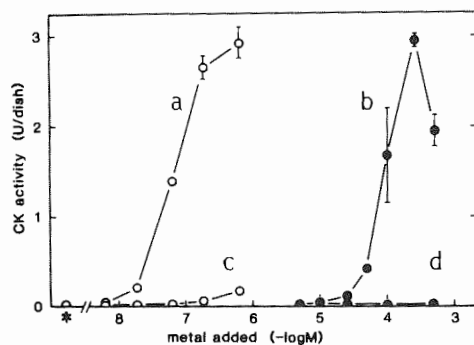


図1 骨格筋細胞の成長に対する Tf (a), Fe^{3+} (b), CrTf (c) および Cr^{3+} (d) の効果。

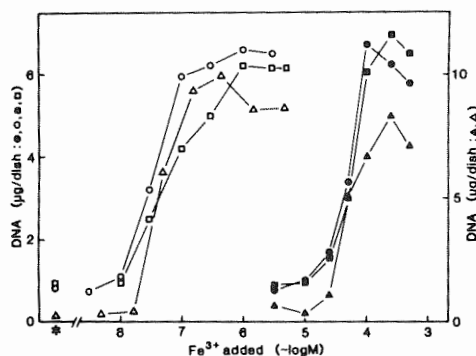


図2 心筋細胞 (○, ●), 線維芽細胞 (□, ■) および網膜色素細胞 (△, ▲) の成長に対する Tf (白) と Fe^{3+} (黒) の効果。

文 献

- 1) Kimura, I., Hasegawa, T., Miura, T. and Ozawa, E. : Muscle trophic factor is identical to transferrin. Proc. Japan Acad., 57 : 200—205, 1981.
- 2) Hasegawa, T., Saito, K., Kimura, I. and Ozawa, E. : Fe^{3+} promotes *in vitro* growth of myoblasts and other cells from chick embryos. Proc. Japan Acad., 57 : 206—210, 1981.

9. 代謝研究部

1. 研究部一年の歩みと概要

脳の発達とその障害の生化学的研究を続けているが、その他に以前から行ってきた抗てんかん薬の作用機序の研究を進展させててんかんへの生物化学的接近として現在研究を行っている。個々の課題は次のとおりである。

(1) 発達過程における脳蛋白合成系の調節

発達初期における脳の蛋白合成系の調節機構を検討することにより、脳の発達障害の発現機序を検索することを目標としている。

現在ポリペプチド合成を行う各種の可溶性蛋白因子について研究を継続中であるが、既報のように従来は脳に存在しないとされたポリペプチド延長反応を促進する因子 (EF-1 β) をはじめて見出し、他組織と同様の機能を果たしていることをも認めた。

また種々のポリペプチド開始因子、延長因子、ポリペプチド合成能の発達過程における変動を検討し、実験的奇形モデル動物のそれと比較し、蛋白合成の翻訳段階においても調節機構が存在する可能性を示唆した。これらの研究の一部は *Neurochem. Res.* (1981) および *J. Neurochem.* (1982) に発表した。

(2) 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について、その化学的構成成分を分離し、またこれら成分の代謝障害が脳神経系の構造および機能の障害をひきおこすことから、これら成分の代謝とミエリン形成の関連性を追究する。

ミエリンの構成脂質の一つであるプラズマローゲンに含まれる長鎖アルデヒドの GC または GC/MS を応用した微量分析法を確立し、ミエリンのプラズマローゲンが他の生体膜とは異ったアルデヒド組成を示し、ミエリン形成に伴い変化するを認めた。この研究は第 8 回 *Internat'l Soc. for Neurochem.* (1981) に報告した。

一方ミエリンの特異的蛋白で、EAE 発現に関連するミエリン塩基性蛋白 (MBP) について、その酵素免疫アッセイによる定量法を確立し、オリゴデンドログリアにおけるその合成の予備的検討を行いつつある。この研究の一部は *Neurochem. Res.* (1981) に発表した。

(3) てんかんへの生物化学的接近

てんかん発現機序の研究を生理学的のみならず、神経系細胞の生体膜の生物化学的障害として研究を行うことを目標とする。

現在抗てんかん薬の作用機序について薬物レセプターの面から研究を行っているが、体外からの薬物に固有のレセプターは存在せず、体内物質の内在性レセプターを共用して薬物作用を発現することが、ある種の薬物で最近示唆されている。

抗てんかん薬の体内レセプターの存在は従来否定的であったが、われわれは代表的抗てんかん薬であるフェニトインについて、ラット脳内に特異的結合部位を見出したため、その単離および化学的性質を追究しつつある。この研究の一部は第13回 Internat'l Epilepsy Congress (1981) に報告し、Advances in Epileptology 1981 (Raven Press) に印刷中である。

(4) 神経ペプチドの研究

カナダ、マニトバ大学、生理学教室の Friesen 教授のもとに留学した加藤は、留学以前からの神経ペプチドの研究を応用、発展させた。

この研究は神経ペプチドを指標として精神神経機能、向精神薬作用機序の解明を目標としている。まず発達初期に一過性に甲状腺機能障害をおこさせたモデル動物、および向精神薬(ブチロフェノン)連続投与の場合の神経ペプチド、ドパミンの変動とそれらのレセプターの変動を対比させ、行動、学習の異常との関連性を追究しようとした。これらの研究の一部は第62回米国内分泌学会に報告し、Prog. Neuro-Psychopharmacol. (1981) に発表し、他は Endocrinology に投稿、印刷中である。

その他、今年は人事往来がはげしく、まず研究員の加藤進昌が2年間のカナダ留学から帰国した(昭54.9-56.8)。つぎに流動研究員の3年間の期限が本極りとなり、当部創設から研究の一翼を担ってくれた四宮由美子が昭56.10で転出し、同じく村上一行が昭56.10で非常勤研究員に移行した。代って大泉信行(昭57.4, 東北大, 理学部大学院より)が流動研究員に参加した。大泉はカルシウム代謝と生体膜に関する研究を行ってきた。(部長 宮本侃治)

2. 研究業績

A 論文

a. 原著

1) Miyamoto, K. :

The advances of the analytical methodologies of antiepileptic drug quantification.

Folia Psychiat. Neurol. Jpn., 35 : 362, 1981.

2) Miyamoto, K., Ikeda, Y., Sagisaka, M. & Seino, M. :

Application of valproate (VPA) immunoassay to centrifugal analyzer.

Folia Psychiat. Neurol. Jpn., 35 : 364, 1981.

- 3) Miyamoto, K. & Seino, M. :
Interlaboratory variability in determination on serum antiepileptic drug (AED) concentrations.
Folia Psychiat. Neurol. Jpn., 35 : 364, 1981.
- 4) Kato, N., Shah, K. R., Friesen, H.G. & Havlicek, V. :
Effect of chronic treatment with haloperidol on serum prolactin, striatal opiate receptors and β -endorphin content in rat brain and pituitary.
Prog. Neuro-Psychopharmacol., 5 : 546, 1981.
- 5) 岡崎和也, 加藤進昌, 利田周太, 福山幸夫, 風祭元 :
上肢の随意運動と心理的負荷により発作の誘発される反射てんかんの2例.
精神医学, 23 : 1241, 1981.
- 6) Kato, N., Sundmark, V.C., Van Middlesworth, L., Havlicek, V. & Friesen, H.G. :
Immunoreactive somatostatin and β -endorphin content in the brain of mature rats following neonatal exposure to propylthiouracil.
Endocrinol. 1982, in press.
- 7) Murakami, K. & Miyamoto, K. :
Polypeptide elongation factors of the developing chick brain.
Neurochem. Res., 6 : 123, 1981.
- 8) Murakami, K. & Miyamoto, K. :
Polypeptide elongation factors of the developing chick brain.
J. Neurochem., 1982, in press.
- 9) Shinomiya, Y., Kato, N., Imazawa, M. & Miyamoto, K. :
Enzyme immunoassay of the myelin basic protein.
Neurochem. Res., 6 : 108, 1981.
- 10) Shinomiya, Y., Imazawa, M. & Miyamoto, K. :
Myelin basic protein of oligodendrocytes in the chick brain.
Neurochem. Res., 6 : 814, 1981.

b. 著 書

- 1) Havlicek, V., West, M., Kato, N. & Friesen, H.G. :
 β -Endorphin and central nervous system.
 Endorphins and Opiate Antagonists in Psychiatric Research ; Clinical Implications
 (N.S. Shah and A.G. Alexander, Eds.), Plenum Press, New York, 1982.
- 2) Friesen, H.G., Cowden, E.A., Rowe, R.C., Klindt, J. & Kato, N. :
 Prolactin : a new assay-a new dimension.
 Proceedings of the III International Meeting on Human Prolactin, Athens, Greece, October,
 1981.
- 3) 宮本侃治 :
 てんかんの薬物療法：内科Q & A,
 神経内科 (木下真男, 佐藤猛編), 金原出版, 1981, P.234.
- 4) 宮本侃治 :
 抗てんかん薬血中濃度測定
 てんかん講座-3, 日本てんかん協会, 1981, P. 1.

c. 総 説

- 1) 宮本侃治 :
 抗てんかん薬の血中濃度 一体内濃度測定の意義と将来の問題点一.
 神経内科, 16 : 16, 1982.

B 学会発表

a. 特別講演, シンポジウム

- 1) Miyamoto, K., Nishimura, S. & Imazawa, M. :
 Reappraisal of the techniques of antiepileptic drug (AED) determination and the methods
 of approaching the mechanism of action of the drugs. in Plenary Session, Antiepileptic Drugs--
 Pharmacology and Treatment of Epilepsy.
 13th Epilepsy International Congress, Kyoto, Sept., 1981 (Abstract, p.11).

b. 国際学会

- 1) Imazawa, M., Nakajima, S. & Miyamoto, K. :
 Gaschromatography-Mass spectrometric determination (GC/MS) of plasmalogens in the

developing chick brain.

8th Internat'l Soc. for Neurochemistry, Nottingham, U.K., Sept., 1981 (Abstract, p. 73).

2) Kato, N. :

Differences between bioassay and radioimmunoassay values of rPRL in primary pituitary cell cultures.

63rd Annual Meeting of The Endocrine Society, Cincinnati, June, 1981.

3) Hoh, Y., Kato, N. & Havlicek, V. :

Prenatal exposure to bromocriptine (CB-154) alters development in rats.

63rd Annual Meeting of The Endocrine Society, Cincinnati, June, 1981.

c. 一般学会

1) Kato, N., Shah, K.R., Friesen, H.G. & Havlicek, V. :

Effect of chronic treatment with haloperidol on serum prolactin and pituitary β -endorphin content.

4th Annual Meeting of Canadian College of Neuro-Psychopharmacology, Toronto, April, 1981.

2) 今澤正興, 中嶋サカエ, 宮本侃治 :

プラズマローゲン長鎖アルデヒドの簡易微量定量法.

日本薬学会第101年会, 熊本, 4.3 ~ 5, 1981 (abstract, p. 237).

3) 今澤正興, 中嶋サカエ, 宮本侃治 :

脳発達期におけるプラズマローゲンの細胞内分布.

第54回日本生化学会大会, 仙台, 9.28 ~ 10.1, 1981 (生化学, 53 : 749).

4) 加藤進昌, Shah, K.R., Friesen, H.G., Havlicek, V. :

ハロペリドール長期投与による血中プロラクチン, オピオイド受容体およびラット線条体, 側坐核, 下垂体 β -エンドルフィン量の変化について.

第3回日本生物学的精神医学研究会, 京都, 10, 1981.

C 班 会 議

1) 宮本侃治, 今澤正興, 西村成子, 中嶋サカエ :

抗てんかん薬の脳内結合部位について.

厚生省神経疾患・発生異常研究班, 昭56年度班会議, 東京, 1.30~31, 1982.

2) 宮本侃治, 村上一行, 今澤正興 :

脳の可溶性蛋白因子とその発達における変化.

厚生省神経疾患・本態不明の精神遅滞研究班, 昭56年度班会議, 東京, 1.30, 1982.

D 研究会など

1) 宮本侃治, 阿部英 (対談) :

検査による匙加減.

日本短波放送, 5.1, 1981, (ドクターサロン, 25:954).

発達過程における脳の蛋白合成系の調節

村上一行, 宮本侃治

蛋白質の生合成過程は, ポリペプチド開始因子 (IF), 延長因子 (EF) と終結因子 (TF) により行われている。まず IF の中で mRNA の 5' 側の AUG コドンの特異的に認識して Met-tRNA_f を結合させる eIF-2 が問題となる。また EF としては生成されたアミノアシル-tRNA をリボゾームの A 部位に結合させる EF-1 と, A 部位に結合しているペプチジル-tRNA を P 部位に移動させる EF-2 がある。

今回は昨年の報告に続き, ポリペプチド延長機構を促進する EF-1_β がニワトリのみならずラット, 仔ウシの脳にも存在することを認めたことと, ニワトリ脳から精製した eIF-2 の性質について報告する。同時に正常脳の発達過程におけるこれらの因子の変動を, 発達障害時のそれと対比させることにより, 障害時の蛋白合成系の変化を検討しつつあるため, その一部を報告する。

材料および方法

蛋白合成系が活発である発達時期のニワトリ脳を用いた。孵卵20日目の大脳を用い, 延長因子はミクロゾーム上清画分より, 開始因子 (eIF-2) は粗ミクロゾーム画分の 0.5 MKCl 溶出液より得た。各因子は既報のように各種ゲルクロマトグラフィを組合わせて精製した。

各因子の活性測定法として, eIF-2 は ¹⁴C-Met-tRNA_f, GTP との三重複合体形成, または ¹⁴C-Met-tRNA_f のリボゾームの 40S サブユニットへの結合反応により測定した。EF-1, EF-2 およびポリペプチド合成の活性は既報の方法によった。

DNP (2, 4-dinitrophenol) 処理は DNP 1 μ mole/卵を孵卵48時間後の卵黄中に無菌的に注入し、孵卵13日目の奇形群の胚脳を正常群と比較して、各因子およびポリペプチド合成能を測定した。

結果および考察

ニワトリ脳から精製した eIF-2 には 3 種のサブユニット(分子量53K, 52K, 40K) が認められた。また脳の eIF-2 は 14 C-Met-tRNA_f をリボゾームの40S サブユニットのみに結合させ、他組織の eIF-2 と同様の機能を示した (図-1)。すでに報告された EF-1 α の促進因子である EF-1 β は、従来脳では認められていなかったが、ニワトリ胚脳で初めて見出された^{1),2)}。これはニワトリのみならず、ラット、仔ウシの脳にも認められ、同様の促進機能を示し、分子量はそれぞれ28K, 33K, 32Kであった (図-2)。以上のように脳の IF, EF は従来の報告と異なり、脳が特殊なものでなく、他組織と同様の組成、機能を持ち、同様のポリペプチド合成反応を行っていることを示している。

つぎにこれら因子を蛋白量当りとして測定すると、孵卵初期に量も高く、以後漸減して、孵卵後3週以降はほぼ一定値となり成鶏のレベルを示すことを認めた。一方点線で図示したポリペプチド合成活性(蛋白量当り, ...)は以上の因子と異なり、孵化前後にかけて高く、その後急激に減少することを認めた (図-3)。

つぎに DNP 処理による神経系の奇形群と正常群について、EF-1, EF-2, ポリペプチド合成活性を比較した。奇形群では脳重量(約25%減), 上清分画蛋白量(約30%減)の減少の他に、ポリペプチド合成活性が蛋白量当りで、約25%減少していることを認めた(表-1)。これに対して蛋白量当りの EF-1, EF-2 は正常群との差が認められなかった(表-1)。このように EF-1, EF-2 量とポリ

図1 14 C-Met-tRNA binding to 40s ribosomes (AUG, 5mM MgCl₂)

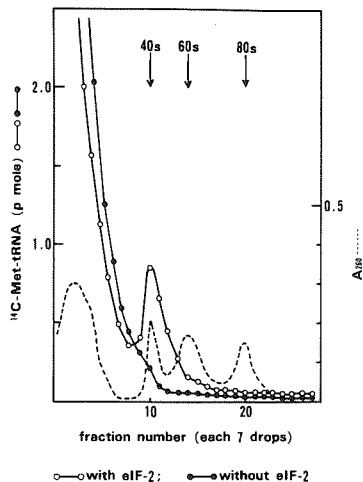


表1 Effect on polyphenylalanine synthesis

	cont.	DNP	
		non-malf.	malf.
(13-d chick embryonic brain)			
brain weight (mg/ brain)	243	203	187
supernatant protein (mg/ brain)	3.17	2.55	2.18
polyPhe synthesis	35.6 (10.2)	22.4 (7.8)	20.6 (7.6)
EF-1	pmoles/brain (p moles/mg prot.) 43.2 (10.2)	38.7 (10.8)	39.3 (11.4)
EF-2	86.6 (25.2)	77.8 (27.2)	68.2 (25.2)

ペプチド合成能の変化が一致しないことは、EF-1 β のような促進因子の増減、または他の抑制因子の存在が関与することを推測させるものである。また eIF-2 はリン酸化反応により活性調節が行われる可能性も示唆されているため、脳の蛋白合成系のこれらの諸因子と脳の発達障害との関連性について今後検討を続ける予定である。

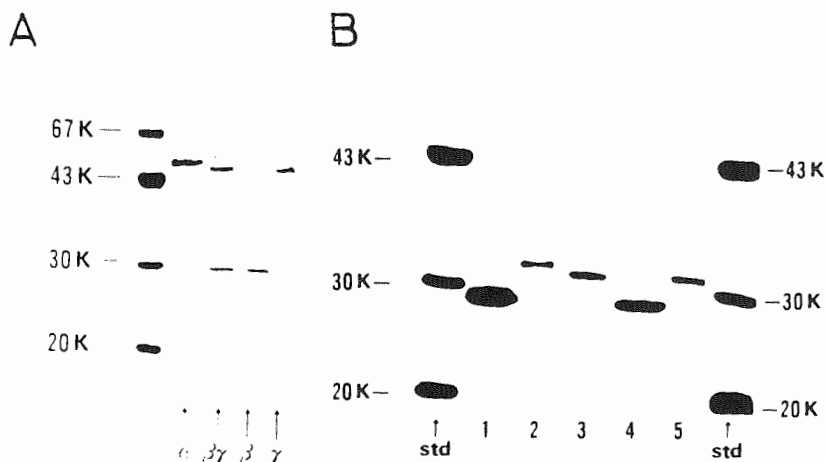
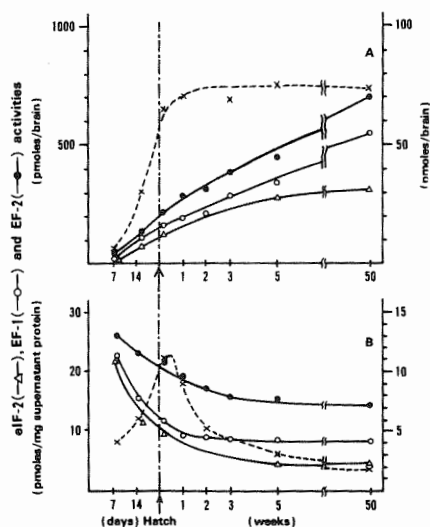


図 2 SDS-PAGE of the EF-1 $_H$ subunits

- A) EF-1 α , EF-1 β_r , EF-1 β and EF-1 γ , in order.
 B) EF-1 β in the brain of 1) chick, 2) calf, 3) rat, and in the liver of 4) chick, 5) rat, in order.

図 3



文 献

- 1) Murakami, K. and Miyamoto, K. : Neurochem. Res. 6 : 123, 1981.
- 2) Murakami, K. and Miyamoto, K. : J. Neurochem. 38 : 1315-1322, 1982.

脳発達障害と生体膜 —ミエリンのプラズマローゲンの特徴—

今澤正興, 中嶋サカエ, 宮本侃治

プラズマローゲンは長鎖アルデヒドを含むリン脂質であり, ミエリン形成に伴いセレブロシドなどの糖脂質, ミエリン塩基性蛋白などと共に増加することが知られている。また種々の脱髄疾患の際にはプラズマローゲンの減少が報告されている。

我々はプラズマローゲンを構成するアルデヒドを, そのアルキル鎖の長さ毎に, 感度良く, 簡便に定量する方法を確立し, その方法を用いてニワトリ脳発達の各時期における脳のプラズマローゲンの分析を行った¹⁾。プラズマローゲン/リン脂質のモル比はミエリン形成期に急激な上昇を示し, この値がミエリン形成の指標となり得ることを認めた。今回はミトコンドリア, ミクロゾーム, ミエリンなど, 脳の各細胞内分画におけるプラズマローゲンの分析を行い, ミエリンのプラズマローゲンは他の生体膜のそれと異なった特徴を有することを明らかにした。

材料および方法

種々の孵卵時期の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, その0.32 M ショ糖ホモジェネートから超遠心法により粗核, 粗ミトコンドリア, ミクロゾーム, 上清の各分画を分離した。粗ミトコンドリア分画をさらにミエリン, ミトコンドリアなどに分離した。各分画の脂質を Folch 法により抽出し, 前報¹⁾に従って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。ガスクロカラムには 5% Advance-DS (極性)を用い, 内部標準物質としては 19:0 アルデヒドを化学合成して用いた。

結果および考察

図 1 に脳のアルデヒドの GC/MS による分析の 1 例を示した。ガスクロ担体として極性の Advance-DS を用いると, 非極性の OV-1 より良好な分離結果を得た。

脳内アルデヒドの細胞内分布を検索したところ、顆粒分画に発達の初期段階から全脳アルデヒドの90%以上が存在することが認められた。さらに、ミエリン形成に伴い、ミエリンを含む粗ミトコンドリア分画への分布率の上昇が観察され、ミエリン形成前の孵卵12日、形成初期の孵化直後、形成後の成鶏で、それぞれ32%、37%、50%の値を示した。一方マイクロゾーム分画では、逆に上述の各時期に

図1 Mass Fragmentography of Fatty Aldehydes from Brain

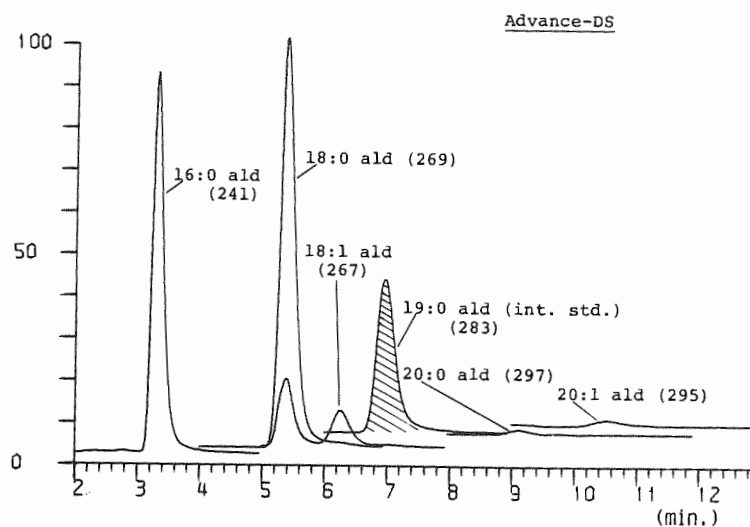


表1

Aldehyde Composition of Plasmalogens

	purified myelin				
	embryos		chicks		
	19-d	21-d	1 w	5 w	adult
ald/lipid P	0.15	0.29	0.43	0.45	0.47
aldehydes	(%)				
16:0	48.7	22.3	16.0	14.2	14.5
18:0	38.4	50.2	50.8	51.4	41.2
18:1	9.5	14.8	19.0	20.4	27.8
20:0	1.1	5.4	5.2	4.4	2.0
20:1	2.4	7.4	9.1	9.6	14.5
	microsomes				
	embryos		chicks		
	19-d	21-d	1 w	5 w	adult
ald/lipid P	0.15	0.13	0.18	0.19	0.19
aldehydes	(%)				
16:0	53.4	49.1	39.5	32.5	26.2
18:0	37.7	41.2	49.4	56.0	62.8
18:1	6.7	6.5	8.0	7.7	7.8
20:0	0.5	0.7	0.8	0.9	0.5
20:1	1.7	2.4	2.3	2.9	2.7

において、54%、49%、27%と分布率の減少が認められた。

表1にマイクロゾームおよびミエリンのプラズマローゲンのアルデヒド組成について、発達過程における変動を示した。マイクロゾームでは不飽和アルデヒドが各時期を通じて約10%程度であり、飽和アルデヒドである16:0アルデヒドの減少と18:0アルデヒドの増加が発達に伴い認められた。これらの特徴はマイクロゾーム以外にもミトコンドリア、核分画でも同様に認められた²⁾。一方ミエリンでは不飽和アルデヒドである18:1と20:1の総和が発達と共に12%から42%に増加することを認めた。また、発達のごく初期を除き、16:0アルデヒドが他の膜分画に比べて著しく少いことも認められた²⁾。

以上のように、ミエリンのプラズマローゲンはアルデヒド組成、特に不飽和アルデヒド組成において、他の膜成分と著しく異なる。これは先に述べたプラズマローゲン/リン脂質のモル比とともに、ミエリン形成不全、ミエリン障害などの場合の指標となりうるし、プラズマローゲンの生理的役割に関連する性質であるかもしれない。その意味でオリゴデンドログリアのプラズマローゲンの分析を併せて検討する予定である。

文 献

- 1) 今澤正興, 中嶋サカエ, 宮本侃治: 日本薬学会第101年会講演要旨集: p. 237, 1981.
- 2) Imazawa, M., Nakajima, S. and Miyamoto, K.: 8th Internat'l Soc. Neurochem., Abstract p. 73, 1981.

抗てんかん薬の脳内結合部位の生化学的研究

宮本侃治, 西村成子, 今澤正興

近年多くの脳内活性物質, 例えばアセチルコリン, ドーパミンなどの神経伝達物質, エンケファリンなどの神経ペプチド, ステロイドホルモンなどに特有のレセプターが存在することが明らかにされてきた。また体外から投与する薬物, 例えばモルフィンやベンゾジアゼピンにもレセプター作用が報告されている。しかし後者のような体外物質(薬物)に対し, あらかじめ生体内にレセプターが存在するとは考え難く, ある体内物質に対する内在性レセプターを共有して, その薬物の効果を発現しているものと推測される。実際にモルフィンの作用は体内物質であるエンケファリンレセプターを共有してその効果を発現していたこと, またベンゾジアゼピンレセプターは体内物質のGABAレセプターと関連して作用を示していることが認められた。

抗てんかん薬 (AED) の作用機序はまだ明らかではないが、モルフィンやベンゾジアゼピンと同様に、体内物質の内在性レセプターを共有してその効果を発現していると推測することも可能である。代表的な AED の一つであるフェニトイン (PHT) についても、その脳内結合部位の存在について否定的であった。我々は従来の測定法を改良することにより、脳における PHT の特異的結合部位を見出すことができたため¹⁾、さらに検討をつづけその化学的、薬理学的性質の検討を行いつつある。なお我々の報告と同時期にその存在を示す一報告が認められた²⁾。

材料および方法

ウィスター系ラットの大脳 (小脳、脳幹部を除去) の 0.32 M ショ糖のホモジネートから核、ミトコンドリア、マイクロゾーム、上清の各画分を調製し、それぞれの PHT の結合活性を測定した。

薬物結合活性のため、まず脳試料と放射性薬物 (例えば³H-PHT) とを反応させ、硫酸沈澱— 濾過法により総結合量を測定し、つぎに同様の反応系に過剰の非放射性薬物を加えた場合の非特異的結合量を求める。上述の総結合量と非特異的結合量との差を特異的結合量と表現した。従来の限外濾過法では十分な特異的結合量を求めることができなかった。

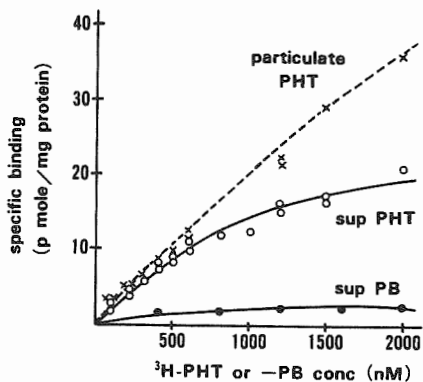
結果および考察

ラット脳の各細胞分画の PHT に対する特異的結合活性は、ミトコンドリアおよびマイクロゾーム分画を合わせた顆粒分画、および上清分画にともに認められ、顆粒分画でより高い活性を示した。一方、上清分画の特異的結合能は低濃度の PHT で飽和に達する傾向を示した (図 1—(1))。

そこで薬物の結合部位に対する親和性と結合数を求めるスカッチャード (Scatchard) プロット (図 1—(2)) を求めると、最大結合量 (Bmax) は約 40 pmole/mg 蛋白で、解離定数 (K_D) は 1.8 μ M であることが認められた。一方フェノバルビタール (PB) に対する上清の特異的結合活性は PHT のそれと比較すると著明に低いことが認められた (図 1—(1))。

つぎに脳の細胞内分画について蛋白量当りの特異的結合部位の分布を検討した (表 1)。薬物濃度 500 nM では、PHT、PB とともに粗ミトコンドリア分画への分布が最も多く、特異的結合活性全体の 60% 程度を占めた。このことは粗ミトコンドリア分画にシナプトゾームが含まれることから興味深く、今後シナプトゾームを分離して結合部位の検討を進める予定である。また結合部位の性質を知るために図 2 に示すように薬物の疎水部あるいは親水部を表面に出した形で PHT を結合させたアフィニティゲルを利用して、脳内の特異的結合部位の分離の検討を行いつつある。

☒ 1) profiles of specific binding



2) Scatchard plot

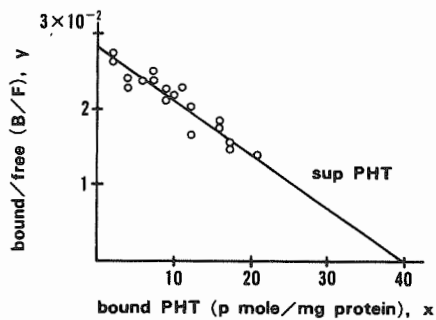
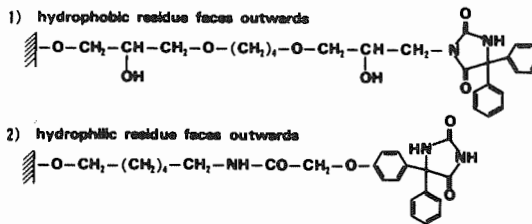


Table 1. Distribution of the specific binding for AED in subcellular fractions of rat brain

	crude nuclear	crude mitochondria	microsomes	supernatant
	(p mole / brain)			
phenytoin	88.1 (9.5%)	543.1 (58.3%)	112.0 (12.1%)	186.3 (20.1%)
phenobarbital	37.4 (16.3%)	143.7 (62.7%)	32.9 (14.4%)	15.0 (6.6%)

☒ 2

Affinity gels for phenytoin



文 献

1) Miyamoto, K., Nishimura, S. and Imazawa, M. : Advances in epileptology-1981, in press.
 2) Burnham, W. M., Spero, L., Okazaki, M. M. and Madras, B. K. : Can. J. Physiol. Pharmacol. 59 : 402 - 407, 1981.

新生児期の一過性甲状腺機能低下症ラットにおける 脳内ソマトスタチン高値について

加藤進昌, V. C. Sundmark, V. Havlicek,

H. G. Friesen (Univ. of Manitoba, Winnipeg, Canada)

新生児期のラットに抗甲状腺剤であるプロピルチオウラシル (PTU) を投与すると著明な成長障害をきたし、脳の発育にも重篤な影響を与えることはよく知られている。今回我々は、低濃度の PTU (通常の 1/10 量, すなわち 0.02%) をラットに投与した場合の PTU 投与ラットの行動特徴ならびに脳内ソマトスタチン、 β -エンドルフィン濃度について検討を行った。

材料および方法

S-Dラットを用い、出産後 0~19 日令にわたって 0.02% PTU を母乳を通じて投与した。対照群としては同腹の無処置ラットを選んだ。4 ヶ月経過後、自発運動量 (1 日 2 回, 連続 3 日間) および迷路学習能力を測定した。迷路学習は、はじめ単純 T 型迷路につき学習を確立 (通常 2~3 週間) させた後、鏡像的に逆転させた迷路についての学習効果を 5 日間、各群について測定した。行動観察終了後、7 ヶ月令時にマイクロウェーブ照射により固定した脳の 12 部位 (含下垂体) を分別し、0.1N 酢酸抽出液についてソマトスタチンおよび β -エンドルフィンをラジオイムノアッセイによって測定した。

結 果

1) PTU-ラットは離乳時には低甲状腺機能状態を示したが、3~4 ヶ月時には体重、血中 T4、T3 とともに正常化した (表 1)。また脳重量は学習実験を行った 7 ヶ月時に対照群と有意の差を認めなかった。

TABLE 1
Body weights (g) and serum T4 (ug/dl) and T3 (ng/dl) levels in rats neonatally treated with propylthiouracil (PTU).

	19 d.		30 d.	2.5 mo.		4.0 mo.	
	B.W.	T4	B.W.	B.W.	T4	T3	
control	42 \pm 3	6.3	123 \pm 5	364 \pm 29	6.4	80	
0.2% PTU	18 \pm 5*	N.D.	35 \pm 6*	—	—	—	
0.02% PTU	34 \pm 3*	N.D.	—	344 \pm 29	5.9	77	

* p < 0.05

2) PTUラットは著明な多動性を示し、対照群にみられるような環境への馴れも乏しかった。

3) 第1段階の迷路学習では、PTU群が正常群よりもよい成績を示した。しかし鏡像的に逆転した迷路学習では、対照群がはじめの error 期の後、急速に学習が確立されるのに対し、PTU群では極端に error が増加し、かつ学習効果が少なかった。

4) PTU群の脳内各部位の β -エンドルフィン量は対照群と差を認めなかった。PTU群のソマトスタチン量は小脳、後脳、線条体、視床下部、大脳皮質、海馬で有意な高値を示した(図1)。また、全脳中のソマトスタチン量も有意($p < 0.01$)に高値を示した(PTU群: 138 ± 9 , 対照群: 99 ± 7 ng/g 湿重量)。

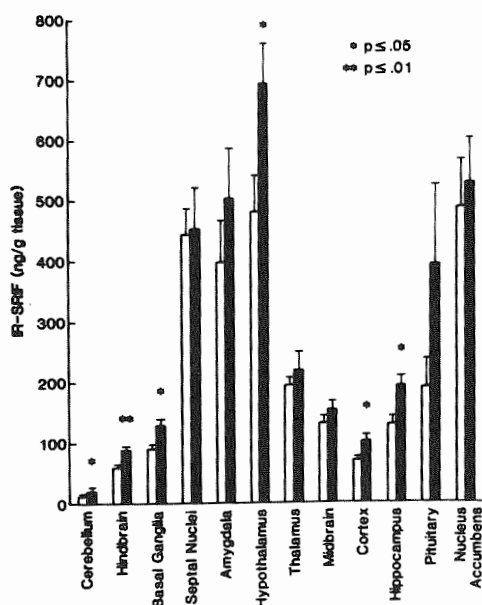


Fig.1 Immunoreactive somatostatin concentrations (ng/g wet tissue) in brain regions and pituitary. Each bar shows the mean and SEM, white bar is the value in control rats and black bar is the value in PTU treated rats.

考 察

PTU群の甲状腺機能は離乳時に低値を示したが、その後正常化する。しかし、PTUラットは多動性で環境順応が悪く、特に応用的学習が障害されていることを認めた。このような特殊な学習障害を示すラットに脳内ソマトスタチン高値を認めたが、これは少量のソマトスタチンの脳室内投与により多動状態を示すとの報告と併せて考察することも可能であるが、意義づけはなお困難である。

別に Van MiddlesworthらはPTUラットについて、聴原性てんかんが高率かつ永続的に発現すると報告しており¹⁾、ソマトスタチン高値のもつ意義についてさらに検討を行う予定である。

本研究はカナダ留学中に行われたものであり、第62回米国内分泌学会（ワシントン、1980）にて発表した²⁾。

文 献

- 1) Van Middlesworth, L. and Norris, C. H. : Endocrinology, 106 : 1686, 1980.
- 2) Kato, N., Sundmark, V. C., Van Middlesworth, L., Havlicek, V. and Friesen, H. G. : Endocrinology, in press.

ラットへの向精神薬慢性投与による血中プロラクチン、線条体のオピオイド受容体、 脳および下垂体の β -エンドルフィン量の変化について

加藤進昌, K.R. Shah, H.G. Friesen,
V. Havlicek (Univ. of Manitoba, Winnipeg, Canada)

向精神薬は一般に抗ドパミン作用を有し、その長期投与によりドパミン受容体感受性の亢進のみられることがしられ、遅発性ジスキネジアの原因としても論議されている。一方、下垂体でのプロラクチン分泌は、ドパミン・ニューロンによって持続的な抑制を受けているため、向精神薬投与により著明に上昇する。また最近、脳内メチオニン・エンケファリンが向精神薬長期投与により上昇するとの報告があるため、今回は向精神薬作用と脳内オピオイド物質およびプロラクチンとの関連性について検討を行った。

材料および方法

雄S-Dラットにハロペリドール(2 mg/kg)を1日1回連続3週間腹腔内投与(対照は生食)した。1週毎に注射前、注射後1時間、24時間に採血し、血中プロラクチン量をRIAを用いて測定した。ハロペリドール投与1週、3週後、および1週の休薬後(計4週)にそれぞれラットをマイクロウェーブ照射し、固定した全脳、下垂体、側坐核、線条体中の β -エンドルフィン濃度をRIAを用いて測定した。また別に、4週後断頭し、摘出した線条体について、オピオイド受容体結合能は³H-Naloxoneをligandとして、またドパミン受容体結合能は³H-spiroperidolをligandとしてレセプター測定を行った。

結果および考察

1) ハロペリドール慢性投与群でドパミン受容体結合能は有意に上昇したが、オピオイド受容体には変化が認められなかった(表1)。

表1 Receptor binding in the striatum of haloperidol-treated rats.

	Dopamine cpm ± SEM (N)	Opiate cpm ± SEM (N)
Control	2143 ± 178 (5)	6155 ± 314 (10)
Haloperidol-treated	2701 ± 96 *(8)	5956 ± 112 (8)

* p ≤ 0.02

2) プロラクチンについては、ハロペリドール投与中一貫して上昇が認められ、ハロペリドール注射1時間後のプロラクチン上昇率を検討すると、ハロペリドール投与期間が長くなることにより増大した(図1)。

図1

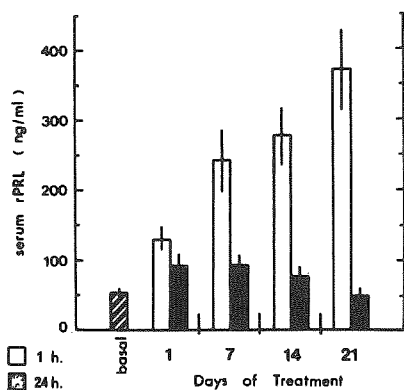


Fig.1 Secretory pattern of prolactin (rPRL) expressed as ng/ml during 21 days of treatment with haloperidol. At each period of treatment, mean rPRL and SEM in the 1h and 24h following the injection are shown as a histogram. Basal rPRL value was 53±5 ng/ml (N=45).

3) β-エンドルフィン濃度は、ハロペリドール投与1週では全脳、下垂体ともに有意の上昇を認めた。しかし3週以降では、下垂体で正常群と同様の値を維持するのに対して、側坐核では対照の1/2程度にまで低下することを認めた(図2)。線條体において3週間のβ-エンドルフィンが高値を示すが、絶対量が極めて低いため意義づけは困難である。

以上の結果から、ハロペリドールによるプロラクチン上昇効果には耐性現象がみられなかった。また、オピオイド受容体には変化を認めないにもかかわらず、強い抗ドパミン作用を有するハロペリドール

図 2

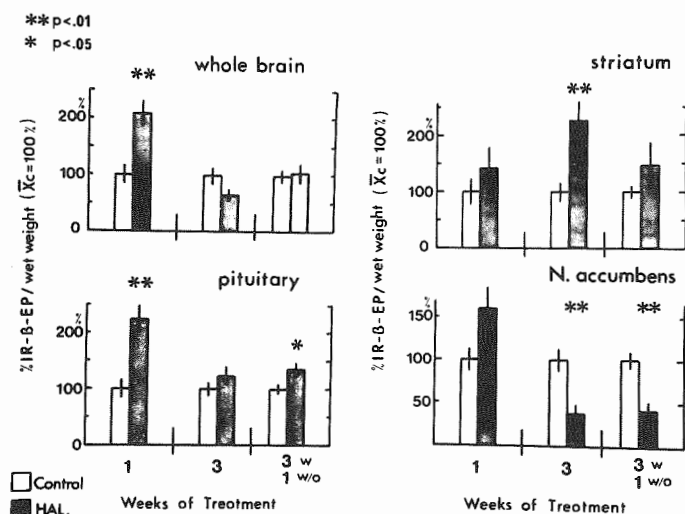


Fig. 2 Immunoreactive ̢-endorphin content in each region after the treatment with haloperidol as compared with controls. Value is expressed as percentile compared to that of controls.

ルの連続投与により脳内 β -エンドルフィン量の変動がみられた。これはドパミン受容体が β -エンドルフィンの分泌に関与していることを示唆するものであり、その分泌調節機構が下垂体と側坐核とで異なることを推測させる。下垂体では、プロラクチンと β -エンドルフィンの変化は並行する傾向がみられ、これは、下垂体後葉での β -エンドルフィン分泌にドパミンが抑制的に働くとのin vitroでの実験報告¹⁾と一致する所見である。逆に側坐核では β -エンドルフィン量がハロペリドール慢性投与により減少するという結果を得たが、これはドパミン・ニューロンについて脳と下垂体で差異があるという最近の知見からも興味深い所見である。側坐核は向精神作用の発現に重要な役割をもつとされているため、この結果は向精神薬の作用機序、作用部位の研究の一助となるものと考察される。本研究はカナダ留学中に行われたもので、第3回日本生物精神医学研究会(京都, 1981)で報告した²⁾。

文 献

- 1) Vermis, I., Mulder, G. H., Smelik, P.G. and Tilders, F. J. H. : Life Sci. : 27 : 1761, 1980.
- 2) Kato, N., Shah, K. R., Friesen, H. G. and Havlicek, V. : Prog. Neuro-Psychopharmacol., 5 : 549, 1981.

10. 免疫研究部

1. 研究室一年のあゆみと概要

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つつあり、当研究部は昨年度に引き続き主として神経性自己免疫疾患の病因にかかわる研究活動を行った。研究スタッフは併任研究員として京都大学薬学部林恭三助教授，研究員古川昭栄，賃金研究員古川美子，赤沢左衛子であり，1月から3月まで東京大学薬学部西山信好が加わった。

本年度の研究成果は以下の通りである。

(1) 重症筋無力症患者血清中の抗アセチルコリン受容体 (AChR と略す)抗体価の全国的レベルでの測定

重症筋無力症患者血清中には高頻度に抗AChR抗体が見い出されている。抗体価の測定はこれまでいくつかの病院，研究室で行われてきたが相互比較の点で困難があり，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望に応え，昨年度から抗AChR抗体価の測定に着手した。現在，全国約30ヶ所の大学，病院から抗AChR抗体の測定依頼を受けており，これまでに約1,000検体を測定した。これらのデータは治療面で役立っていると同時に抗体価と臨床像との相関，ひいては重症筋無力症の病因解明のための貴重な基礎資料となるものと考えられる。

(2) 酵素標識法による抗AChR抗体価の測定法の開発

1)で遂行しつつある重症筋無力症患者血清中の抗AChR抗体価の測定は¹²⁵I標識した α -bungarotoxinがAChRと不可逆的に結合することを利用した方法である。しかし，放射性同位元素を用いることに伴ういくつかの欠点がある。そこで，種々のペプチドホルモンの微量定量に応用されている酵素標識法を抗AChR抗体価の測定に導入した。 α -bungarotoxinをhorseradish peroxidase (HRPO)に共有結合させた複合体を調製し，この複合体とAChRの特異的結合により，従来の¹²⁵I標識法とほぼ同程度の感度で抗AChR抗体の測定が可能となった。さらにいくつかの改良が必要であるが，抗AChR抗体の測定が放射能管理区域外で行えることの意義は大きいと思われる。

(3) 神経成長促進因子 (nerve growth factor:NGF) の超高感度測定法とマウス組織分布

NGFはマウス顎下腺に多量に存在するが本来の生理的役割とは無関係とされている。生理的に意義をもつNGFは交感および知覚神経支配臓器で生合成されると信じられてきたが，いまだ確証はなく仮説のみである。当研究部では従来のラジオイムノアッセイ法より100倍高感度のエンザイムイ

ムノアッセイ法を開発し、数 pg 量の NGF を検出可能とした。この方法により、上述の仮説を証明するためマウス各種組織、臓器の NGF 量を調べたところ、顎下腺以外には全く NGF を検出しなかった。しかし、マウス心臓や皮膚組織から分離した細胞を培養すると培養液中に NGF 分子が遊離されてくることも見い出しており、NGF 産生に関わる *in vivo* と *in vitro* の違いをさらに検討する予定である。

2. 研究業績

A. 論文

a. 原著

- 1) Ohta, M., Sasaki, T. & Hayashi, K. :
The amino acid sequence of Toxin D isolated from the venom of Indian cobra (*Naja naja*).
Biochim. Biophys. Acta, 671 : 123, 1981.
- 2) Miura, A., Muramatsu, I., Fujiwara, M., Hayashi, K. & Lee, C. Y. :
Species and regional differences in cholinergic blocking actions of β bungarotoxin.
J. Pharm. and Expr. Ther., 217 : 505, 1981.
- 3) Ohta, M., Matsubara, F., Hayashi, K., Nakao, K. & Nishitani, H. :
Acetylcholin receptor antibodies in infants of mothers with Myasthenia Gravis.
Neurology, 31 : 1019, 1981.
- 4) Teshima, K., Ikeda, K., Hamaguchi, K. & Hayashi, K. :
Binding of monodispersed n-alkylphosphorylcholines to cobra venom phospholipase A₂.
J. Biochem., 89 : 1163, 1981.
- 5) Ohta, M., Sasaki, T. & Hayashi, K. :
The primary structure of Toxin C from the venom of the Indian cobra (*Naja naja*).
Chem. Pharm. Bull., 29 : 1458, 1981.
- 6) Kobayashi, N., Nakao, Y., Kishihara, M., Baba, Y., Fujita, T. & Hayashi, K. :
Purification of calmodulin from human brain.
Life Sci., 29 : 2781, 1981.
- 7) Endo, T., Inagaki, F., Hayashi, K. & Miyazawa, T. :
Proton-nuclear-magnetic-resonance study on molecular conformations of long neurotoxins.
Eur. J. Biochem., 120 : 117, 1981.
- 8) Hayashi, K., Ohta, M., Matsubara, F. & Nishitani, H. :
Neurotoxins in the venoms of Elapidae and its application to neurosciences particularly in Myasthenia Gravis.

Japan J. Med. Sci. Biol., 34 : 49, 1981.

- 9) Takahashi, H. & Hayashi, K. :

Purification and characterization of anticomplement factor (cobra venom factor) from the *Naja naja atra* venom.

Biochim. Biophys. Acta, 701 : 102, 1982.

- 10) 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, 1981.

- 11) Furukawa, S., Kamo, I., Furukawa, Y., Akazawa, S., Satoshi, E., Itoh, K. & Hayashi, K. :

A highly sensitive enzyme immunoassay for mouse β nerve growth factor.

J. Neurochem., inpress.

- 12) Yamada, R. & Furukawa, Y. :

Role of pyridoxal kinase in vitamin B₆ uptake by *Escherichia coli*.

J. Nutr. Sci. Vitaminol., 27 : 177, 1981.

- 13) 大井長和, 井村裕夫, 古川昭栄, 林恭三 :

神経成長促進因子の測定法およびそのヒト血清中における存在様式について.

脳神経, 33 : 595, 1981

- 14) 大井長和, 井村裕夫, 古川昭栄, 林恭三 :

筋肉中の神経成長促進因子の研究, とくにジストロフィーマウスおよび除神経マウスにおける変動について.

臨床神経, 21 : 804, 1981.

- 15) Kamo, I., Furukawa, S., Tada, A., Mano, Y., Iwasaki, Y., Furuse, T., Ito, N., Hayashi, K. & Satoyoshi, E. :

Monoclonal antibody to acetylcholine receptor : Cell line established from thymus of patient with Myasthenia Gravis.

Science, 215 : 995, 1982.

b. 著 書

- 1) Nishitani, H., Ohta, M., Matsubara, F., Konishi, T., Noguchi, S., Nakao, K., Hayashi, K., Uono, K., Goto, I., Oda, K., Tsukagoshi, H., Nakagawa, S., Shoji, S., Takahashi, M. & Kyo, S. :

Anti-acetylcholine receptor antibodies and the clinical state of Myasthenia Gravis. in My-

asthenia Gravis. ed. by Satoyoshi, E.

University of Tokyo Press, Tokyo, 1981, p.207.

- 2) Hayashi, K., Ohta, M., Matsubara, F. & Kohno, M. :
Neurological application of neurotoxins particularly in Myasthenia Gravis. in Myasthenia Gravis. ed. by Satoyoshi, E.
University of Tokyo Press, Tokyo, 1981, p.117.

c. 総 説

- 1) 加茂 功, 里吉宮二郎
抗アセチルコリン セプター抗体.
臨床免疫, 13:937, 1981
- 2) 河野通明, 林恭三 :
アセチルコリン受容体.
蛋白質核酸酵素, 26 : 1578, 1981.
- 3) 林恭三 :
リン脂質の酵素的メチル化と内因性ホスホリパーゼ阻害因子.
化学, 36 : 587, 1981.
- 4) 太田光熙, 松原史よ, 西谷裕, 林恭三 :
抗アセチルコリンレセプター抗体.
臨床免疫, 13 : 212, 1981

e. その他

- 1) 里吉宮二郎 :
巻頭言.
免疫と疾患, 2 : 255, 1981

B 学会発表

c. 一般学会

- 1) 手島圭三, 池田 潔, 浜口浩三, 林 恭三 :
コブラ毒ホスホリパーゼA₂と p - bromophenacyl bromide との反応の速度定数の pH 依存性.
第54回日本生化学会, 仙台, 9.28 ~ 10.1, 1981

II 研究概要

- 2) 佐藤三治, 谷口尚樹, 船越育雄, 林 恭三, 山科郁男:
4種のブタ膵臓カリクレインとその性質.
同 上
- 3) 金田典雄, 田中文夫, 河野通明, 林 恭三, 八木国夫:
アセチルコリンレセプターのトリプトファンの蛍光におよぼす各種リガンドの影響.
同 上
- 4) 河野通明, 林 恭三:
日本産シビレイ電気器官のアセチルコリン受容体の構造と機能.
同 上
- 5) 古川昭栄, 古川美子, 里吉栄二郎, 伊藤孝司, 林 恭三:
マウス顎下腺 β NGFのエンザイムイムノアッセイ法.
同 上

C 班 会 議

- 1) 林 恭三, 古川昭栄, 加茂 功, 里吉栄二郎:
エンザイムイムノアッセイ法による筋ジストロフィーマウス組織中のNGFレベル.
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56年度班会議, 東京,
12.5~6, 1981
- 2) 林 恭三, 古川昭栄, 加茂 功, 赤沢左衛子, 古川美子, 里吉栄二郎:
酵素標識法による抗アセチルコリン受容体抗体価の測定
厚生省特定疾患・免疫性神経疾患調査研究班総会, 東京, 1.22~23, 1982

D 研究会など

- 古川昭栄, 伊藤孝司, 林 恭三:
神経成長促進因子の応答機構
大阪大学蛋白質研究所ホルモンの応答機構に関するセミナー, 大阪, 3.26, 1982

酵素標識法による抗アセチルコリン 受容体抗体価の測定

古川昭栄, 林 恭三, 加茂 功, 赤沢左衛子, 古川美子, 里吉栄二郎

目 的

重症筋無力症患者血清中の抗アセチルコリン受容体 (AChR と略す) 抗体の測定法としてすでに確立されている ^{125}I - α bungarotoxin を用いる二抗体法より簡便でかつ感度の高い測定法を創製するのが目的である。

方 法

基本的には抗ヒト IgG 法 (二抗体法) と同じ原理である。図 1 に示すように, AChR, 患者血清, horseradish peroxidase (HRPO) - α bungarotoxin (α -BuTX) 複合体を混合し, インキュベートすると, HRPO - α -BuTX はアセチルコリン結合部位に結合し, AChR 抗体も AChR 分子に結合する。さらに抗ヒト IgG ウサギ血清を加えてヒト IgG を沈でんとする。沈でん物中の HRPO 活性を測定することにより, 抗 AChR 抗体価を測定する方法である。

HRPO - α -BuTX 複合体は Nakane らの方法¹⁾により調製した。また, AChR 画分は林らの方法²⁾に従って, ラット除神経筋から調製した。

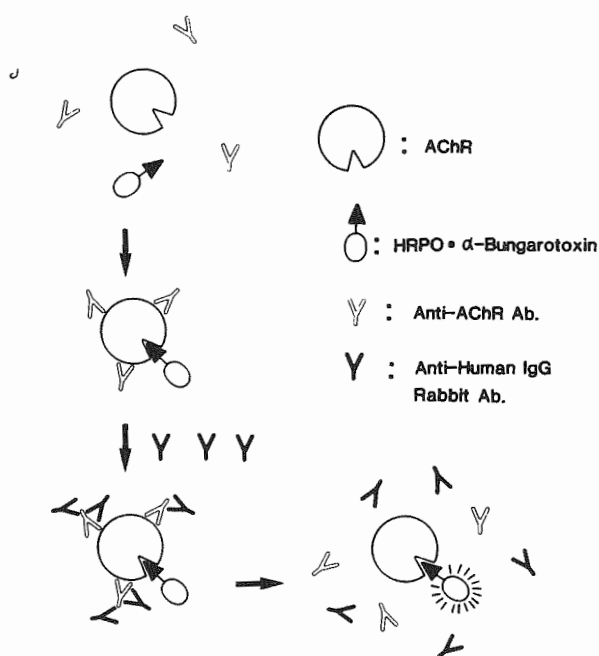


図 1 酵素標識二抗体法の原理

抗AChR 抗体価の測定法を以下に示す。まず、ポリスチレン製チューブに100 μ lのAChR 画分(0.2 p mol), 0.05 M phosphate buffer, pH 7.0 (0.1% Triton X-100, 0.1% ウシ血清アルブミンを含む: 以下buffer A と略す)で100倍に希釈した患者血清を100 μ l, HRPO- α -BuTX 複合体を100 μ l (1~5 p mol) 加えて, 4°C で一夜インキュベートする。反応混合物に充分量の抗ヒトIgG ウサギ血清を加えてさらに室温で3~4時間インキュベートする。生じた沈でん物を3,000 rpmで10分間遠心分離して上清を除き, 1 ml のbuffer A で洗った後, 再び同じ条件で遠心分離して上清を除いた。

得られた免疫沈でん物に50 μ lの0.1 N NaOHを加えて沈でんを溶解し, buffer Aを1 ml加える。ただちに0.1 N HCl を50 μ l加えて中和した溶液に, 順次, 0.01% H_2O_2 を50 μ l, 0.5% 3 - para-hydroxyphenyl propionic acid (以下 HPPA と略す) を50 μ l加えてよく攪拌した後, 30分間室温で反応させる。3% NaN_3 を含む0.5 N NaOH を100 μ l加えて酵素反応を止めた後, 励起波長320 nm, 蛍光波長405 nmで溶液の蛍光強度を測定した。

結 果

抗体価の異なる3名の重症筋無力症患者血清について, HPPA を酵素反応基質として用い, 作製した検量線を図2に示す。図2 Aは酵素活性を測定する前に免疫沈でん物を可溶化した場合, Bは沈でん物のままで酵素活性を測定した結果を示している。横軸は測定系に加えた患者血清量, 縦軸は蛍光

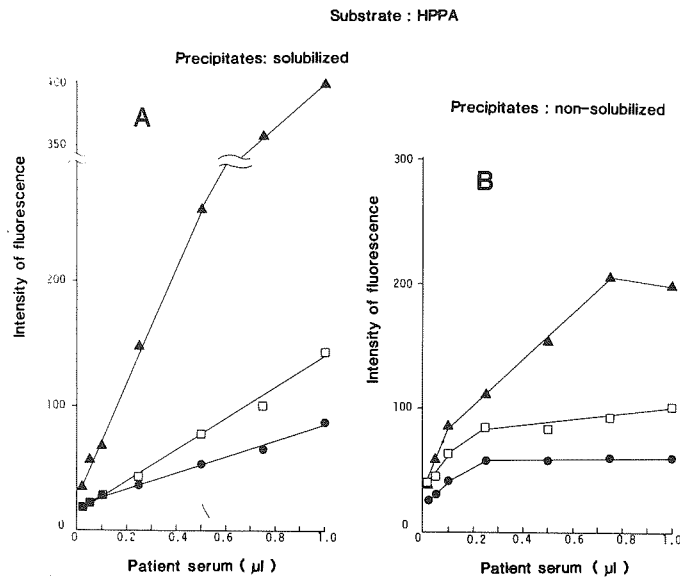


図2 酵素標識法による検量線

強度を示している。Aではほぼ直線関係が得られたが、Bでは、血清量の増加に伴う蛍光強度の上昇が抑制され、プラトー状態となった。この結果により、酵素活性の測定に際して、基質を加える前に免疫沈でん物を可溶化することが必須であることが判明した。

従来、重症筋無力症患者血清中の抗AChR抗体価は ^{125}I - α -BuTXを標識物とする抗ヒトIgG法が用いられている。そこで、今回開発された酵素標識法と、 ^{125}I 標識法による患者血清中の抗AChR抗体価を比較した。いずれの方法でも陽性を示す患者血清31例について、それぞれの値を縦軸と横軸にとりプロットしたのが図3である。ある患者血清の抗体価を特定し、この値を標準値として算出した。両方法の相関係数は0.84であり、良い相関性を示した。

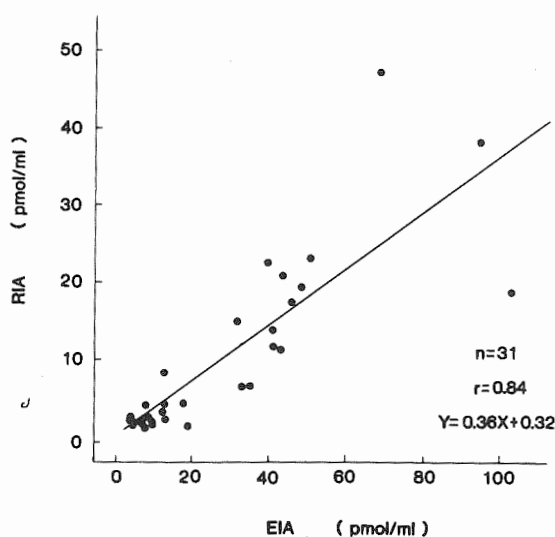


図3 ^{125}I 標識法と酵素標識法の相関性

考 察

放射性同位元素を用いず、簡便に抗AChR抗体を測定できる方法を開発した。この酵素標識法は基本的には抗ヒトIgG法(二抗体法)であるため、AChの結合部位(α -BuTXの結合部位)を認識する抗体の検出は不可能であるが、約70%の陽性率で重症筋無力症患者血清中の抗AChR抗体を検出することができた。検出感度は $1.0 \sim 1.5 \text{ p mol/ml}$ であり、 ^{125}I 標識法よりやや低かった。一方、 ^{125}I 標識法と本方法との相関係数は0.84であり、相関性は高かったが、一部の患者血清では相関直線から大きくはずれるものも観察された。この現象は、HRPO- α -BuTX複合体の分子量が約47,000であり、 ^{125}I - α -BuTXの分子量7,000よりはるかに高いため、AChR分子と抗AChR抗体の相互作用に影響しているためと考えられた。

文 献

- 1) Nakane, P.K., and Kawaoi, A. :
Peroxidase-labeled antibody, A new method of conjugation.
J. Histochem. Cytochem., 22 : 1084, 1974
- 2) 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

マウス β nerve growth factor の高感度enzyme immunoassay 法とマウス組織分布について

古川昭栄, 加茂 功, 古川美子, 赤沢左衛子, 里吉栄二郎, 林 恭三

目 的

神経成長促進因子 (nerve growth factor; 以下NGF と略す) は知覚神経, 交感神経系の発達, 機能維持に不可欠な因子と考えられており, 特に交感神経系は個体の成熟後もNGF を必要としている。このことから, 交感神経支配を受けている臓器や組織はNGF を産生し, 神経末端のNGF 受容体を介してNGF を細胞内へ逆軸索輸送し, 神経支配を維持していると考えられている。この仮説を証明するためには神経支配臓器や組織でのNGF の産生を証明する必要がある。そのためには, 従来から用いられているradioimmunoassay (以下RIA と略す) 法よりさらに高感度の測定系が必要である。そこで著者らは, β -D-galactosidase を標識酵素とするenzyme immunoassay (以下EIA と略す) 法を検討した。

方 法

1) β NGF 抗体Fab' - β -D-galactosidase 複合体の調製: Katoらの方法¹⁾に従った。protein A Sepharose カラムによるアフィニティクロマトグラフィーで精製した β NGF 抗体IgG 10mgを0.1 M acetate buffer, pH 4.5に溶解し, ペプシン0.2 mgを加えて37°Cで一夜インキュベートする。その後, 反応物をSephadex G-100でゲル濾過してF(ab')₂ fragmentを得た。この抗体F(ab')₂ fragmentは0.01 M 2-mercapto-ethylamineで還元してFab' fragmentとした。Fab' fragment溶液をphenylenedimaleimideで飽和した0.05 M acetate buffer, pH 5.0中に滴下し反応さ

せた。得られた maleimide - Fab', 2 ~ 3 mg を 100 μ g の β - D - galactosidase と 0.05 M acetate buffer, pH 5.0 中で混合した後, buffer A (0.3 M NaCl, 0.5 % ウシ血清アルブミン, 0.1 % NaN_3 , 1 mM MgCl_2 を含む 0.1 M phosphate buffer, pH 7.0) で平衡化した Sepharose CL-6B カラムによりゲル濾過し, β - D - galactosidase 活性のピーク部分を集めて Fab' - β - D - galactosidase 標品とした。

2) enzyme immunoassay 法: 抗マウス β NGF 抗体 IgG を 0.05 M Tris-HCl buffer, pH 8.5 で 50 ~ 100 μ g/ml に調製し, 200 μ l ずつポリスチレンチューブに分注する。30分後, 抗体液を回収し, buffer A で洗浄した。このようにして作製した抗体被覆チューブに 150 μ l の buffer A と 100 μ l の測定試料を加え, ゆっくり振とうさせながら 4°C で 18~24 時間インキュベートした。その後, buffer A でチューブを洗浄し, 適当な倍数に希釈した Fab' - β - D - galactosidase 複合体を 250 μ l 加え, さらに 18 ~ 24 時間振とうした。チューブを buffer A で洗浄した後, 基質として 250 μ l の 60 μ M 4-methyl-umbelliferyl - β - D - galactoside を加えてチューブ内に残った β - D - galactosidase 活性を測定した。酵素反応は 60 分間行い, 0.1 M glycine - NaOH buffer, pH 10.3 を 1.25 ml 加えて反応を止めた後, 360 nm (励起), 450 nm (蛍光) での蛍光強度を測定した。

3) 測定試料の調製: マウス (ICR 系, 80 日齢) から組織, 臓器を摘出し, 5 ~ 20% (w/v) となるように phosphate buffered saline (PBS) を加え, ホモジナイズした。ホモジネートは 100,000 g で 30 分間遠心分離し, 得られた上清を EIA に供した。

結果と考察

今回採用した測定法は抗原をはさんで両側に抗体が結合するため, サンドイッチ法または two-site 法と呼ばれる。

測定系に 130, 260, 640 μ units の Fab' - β - D - galactosidase 複合体を加えた際の, β NGF の標準曲線は図 1 の通りである。縦軸にはチューブに結合した β - D - galactosidase 活性を, 横軸には測定系に加えた β NGF 量を取り, それぞれ対数目盛で表わした。background の 2 倍の蛍光強度を与える β NGF 添加量を測定系の検出限界とすると, 加えた Fab' - β - D - galactosidase 複合体の量に関係なく 2 ~ 3 pg/チューブであり, これまでの RIA より約 100 倍高感度である。

次に, 実際の生体試料を測定する場合についての検討を行った。マウス (ICR 系, 80 日齢) の骨格筋, 脳, 心臓, 顎下腺を 5 ~ 20% (w/v) でホモジナイズし, 100,000g の上清とマウス血清について NGF 様免疫交叉活性を調べたところ, 顎下腺にはオスで $2,100 \pm 670$ ng/mg 湿重量 ($n = 9$), メスで 52 ± 20 ng/mg 湿重量 ($n = 9$) の活性が見い出されたが他の 3 種の組織と血清には全く検出されなかった。図 2 は血清 100 μ l と各組織ホモジネート上清 100 μ l を β NGF を含む EIA 系に加え, これらを加えていない β NGF のみの標準曲線と比較したものである。その結果, 上述したように, 内因性

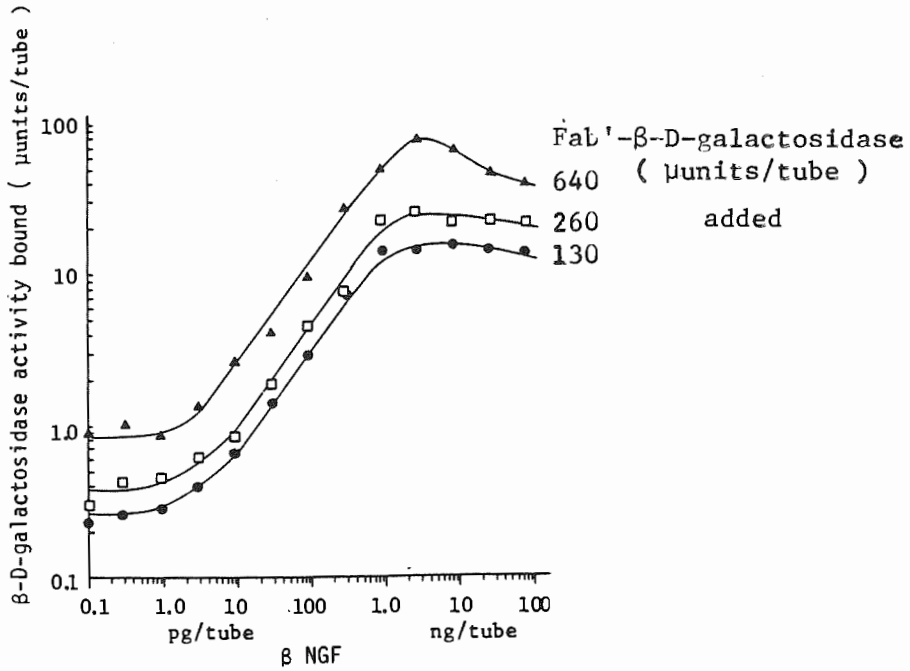


図1 異なる量の抗体-酵素複合体を用いての β NGF 検量曲線

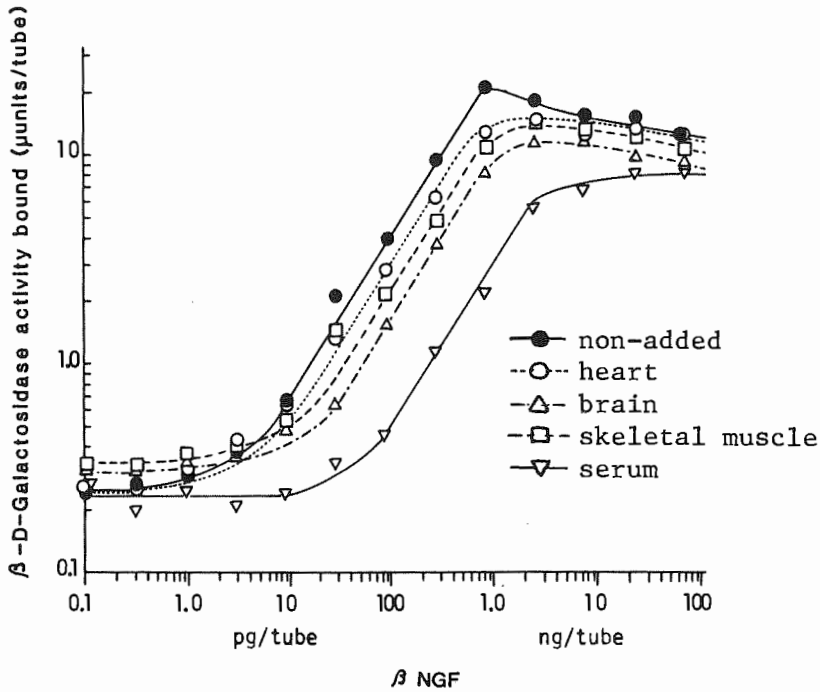


図2 種々の組織抽出物および血清存在下での β NGF 検量曲線

NCF の存在は認められないのに加えて、勾配曲線が高濃度側へシフトしており、これら組織抽出物および血清がEIA系を妨害することを示している。しかし、このような妨害因子が存在しても、著者らが開発したEIA系はRIA法よりはるかに高感度であった。各組織抽出物および血清存在下での β NGFの検出限界は図3より、心臓で2.7 pg, 脳で8.1 pg, 骨格筋で8.1 pg, 血清で, 24 pg/チューブであった。従って、これらの組織中のmg湿重量あたりの β NGF量は0.2 pg (心臓), 0.4 pg (脳), 0.4 pg (骨格筋)以下であると結論された。これらの値は、これまで主にRIA法を用いて報告された結果²⁾より著しく低い。これまでの報告は測定系の感度が低く、しかも特異性が十分に検討されていない系もあって、NGF量の過大な算出を導いたものと考えられた。

文 献

- 1) Kato, K., et al. :
Enzyme-linked immunoassay : conjugation of the Fab' fragment of rabbit IgG with β -D-galactosidase from E. coli and its use for immunoassay.
J. Immunol., 116: 1554, 1976
- 2) Hendry, I. A. :
Developmental changes in tissue and plasma concentrations of the biological active species of nerve growth factor in the mouse by using a two-site radioimmunoassay.
Biochem. J., 128: 1265, 1972

11. 神経筋病棟報告要旨

各種神経疾患と姿勢調節機構 - Vibration induced falling (VIF) の解析

春原経彦, 真野行生, 向山昌邦, 豊島英徳, 里吉宮二郎

正常人は閉眼立位時に下腿三頭筋に与えた振動刺激で後方へ転倒傾向を示す (VIF)。これを応用し正常人 5 例及びパーキンソン (P) 病 5 例, 脊髄小脳変性症 (SCD) 5 例, 家族性痙性麻痺 1 例, CT-scan 上右尾状核・内包前脚の一部を含む右中下前頭回の低吸収域を示す左上下肢失調症 1 例, の VIF を足底圧を用いて検索した。振動刺激から VIF 出現までの潜時は正常人で約 1/2 秒だが, 痙性麻痺例で約 1/4 秒であった。正常人と比べ P 病の VIF は低反応を, SCD は過反応を認めた。前頭葉障害例では患部の刺激で VIF は無反応であった。感覚障害や運動麻痺はないので, 本症の病巣のいずれかの部位に姿勢調節機構の重要な中枢があると推察された。 (第22回日本神経学会総会)

Neoplastic angioendotheliosis と考えられる 1 例

春原経彦, 向山昌邦, 里吉宮二郎, 柴崎啓一*, 樋口正隆*

56歳男性, 両下肢痙性麻痺, 尿閉で初発し, 以後痙攣, 失語症, 偽性球麻痺などが出沒し, 末期には意識レベルも低下し, 除皮質硬直の状態となり, 全経過 1 年 8 カ月で死亡した neoplastic angioendotheliosis の一部検例を報告した。病理所見では, 病巣は中枢神経系内に限局し, 両半球とくに後頭葉, 上部胸髄以下の脊髄に著明な軟化巣, 脱髄巣が認められた。この病巣に一致して, 血管増生と細胞質の少ない, 円形の大きな明かるい核を有した異型細胞が血管内に充満した像を認めた。本例では経過中 steroid dependent な時期があったこと, CTscan 像が白質を中心とした低吸収域を示したこと, 病巣が中枢神経系のみに限局したことなどが特徴的であった。(第77回日本神経学会関東地方会)

* 国立療養所村山病院

Idiopathic hyper CPKemia; a clinical, pathological and pharmacological study

N. SUNOHARA, A. TAKAGI, I. NONAKA, K. KUMAGAI* and N. MISUGI,**

Recently, the authors studied 5 patients at the ages of 13—30 yr (4 males, 1 female) who presented an elevation of serum creatine phosphokinase (CPK) activity as a sole abnormal clinical manifestation. The CPK elevation was either familial (2/5) or sporadic (3/5). No definitive known neuromuscular disorders were found in the family members. None of the patients had noticed muscle weakness in the past, but 2 complained of fatigue after exercise. Two out of 5 patients presented minimal muscle weakness on physical examination, but with no visible muscle atrophy or hypertrophy. The CPKs in all cases ranged from 1,200—10,000 mU/mL (normal ; less than 75 mU/mL). The EMG examination revealed normal or minimal myopathic changes. Muscle pathology in all examined cases were 'myopathic' in nature including minimal to mild variation in fiber size (5/5), and a few necrotic and regenerating fibers (4/5), but there was neither interstitial fibrosis nor adipose tissue replacement. The skinned fiber experiment to evaluate the in vitro sensitivity to halothane and caffeine showed the muscle fibers in 3 of 4 examined cases to be hypersensitive to the agents and one to be normal. Thus, some of these subjects might be susceptible to malignant hyperthermia. The present study suggests that idiopathic hyper CPKemia is naturally of a heterogenous origin. Presently our knowledge is limited and we do not even know whether these conditions are progressive or not. However, it seems very important to pay proper attention to this syndrome. (第12回国際神経学会)

* 慈恵医大小児科

** 横浜市大整形外科

hypothyroid myopathy : 症例報告と文献的考察

河崎 博, 春原経彦, 横井風児, 埜中征哉, 向山昌邦

4年半の経過をもつ甲状腺機能低下症の71歳男性で、筋力低下・筋痛などはなく、著明な mounding 現象があった。CPK 172～228 (正常上限75), T_4 0.34 $\mu\text{g/dl}$, TSH 158 $\mu\text{U/ml}$, thyroid test 強陽性であった。左上腕二頭筋生検所見で、筋線維の大小不同があり、NADH染色に高活性を示す物質の小塊が筋鞘膜下を中心に存在し、intermyofibrillar network の部分的な乱れがあった。これらの病変

は主にタイプ I 線維にみられ、その約 1/3 に及んだ。しかし壊死線維・再生線維はなかった。電顕的に、筋鞘膜下に mitochondria と小空胞の集まりがあり、筋原線維の部分的な配列の乱れがあった。hypothyroid myopathy の文献例の検討では、筋力低下、CPK 値、筋病理学的変化の各々の間に明らかな関連はなかった。 (第78回日本神経学会関東地方会)

多発変質徴候を伴った Albinism の一卵性双生児例

館野昭彦, 曾我孝志*

症例は12歳の一卵性双生児例。行動異常, Albinism を主訴として当科入院した。

理学的には, Albinism の他に, 四肢が長く上節下節比の低下を認め, クモ状指を認めた。

知能は軽愚に属し, 排泄などの行動異常を認めた。外斜視, 眼振, 眼底の変化などは, Albinism に一致するものであった。運動・知覚面での異常はなかった。

検査所見では, 血液生化学検査, 尿検査, 血漿アミノ酸分析, 染色体検査は正常であった。脳波では, 基礎波の異常を認めた。

Albinism は, 臨床症状により tyrosinase-positive albinism と診断した。多発変質徴候, 精神運動発達遅滞は Albinism に認められる所見ではなく, 本症例は, tyrosinase-positive albinism に, 多発変質徴候を伴って精神運動発達遅滞が偶然に合併した症例と考えられた。

* 国立武蔵療養所精神科

(第7回三多摩神経疾患懇話会)

人胎盤酸性スフィンゴミエリネースの精製

桜川宣男, R. O. Brady*

人胎盤酸性スフィンゴミエリネースの製精法を検討し, 従来の報告に優る比活性と高純度の酵素精製を行った。〔方法・手段〕スフィンゴミエリネース活性, 酸性フォスファターゼ活性およびライソゾーム酵素活性の測定は既報のごとく行った。人胎盤約 7kg をトリトン X-100 存在下で, 25mM C/P 緩衝液でホモゲナイズしその遠心上清を用いて, 次の順序でマレイン酸緩衝液を用いてカラム装作した。CoA sep-

harose カラム, Sephadex G-200, DEAE Sephacel, Hexyl agarose, CM cellulose, Hydroxylapatite, chromatofocusing. CM cellulose カラムにより 2 ピークが得られたが, major ピークの Part B の最終精製段階では, 最大 479,000 nmol/mg prot/hr の比活性が得られた。本精製酵素はフォスフォジエステラーゼ活性は 1/100 で, 他 11 種のライゾーム酵素活性は含有しなかった。

* NIH, USA.

(第24回小児代謝研究会)

Radiation therapy 後広汎な脳内石灰化をきたした medulloblastoma の 1 例

東條 恵, 平山義人, 桜川宣男, 有馬正高

小児期悪性腫瘍である medulloblastoma は近年手術, 放射線療法により, 生命予後は好転している。そして機能予后が問題となっている疾患の一つである。症例: 3才10ヶ月, 男子。生後6ヶ月に medulloblastoma 発見。生後7ヶ月に適手術と放射線療法 CCo⁶⁶, 全脳 4000 rad, 脊髄 2000 rad) をうけた。手術後半年頃より C. T. にて脳内石灰化(基底核, 灰白質)が出現し, 以後増強している。機能的には, 精神運動発達遅滞, 成長ホルモン分泌不全, てんかん(點頭てんかん等)を示している。検査にて血清 Ca, P, パラソルモン, カルシトニン, %TRP は正常, 副甲状腺機能低下はなかった。以上本例は放射線療法により necrosis, neuronal loss, small vessel vasculitis が起り, 変性, 壊死後に石灰化を来したものと考えられた。今後の乳児期の悪性腫瘍の放射線療法の施行に際して考慮すべき症例と思われた。

(第78回日本神経学会関東地方会)

¹¹C-Hexacosanoic Acid の代謝と臓器分布

松井 晨, 桜川宣夫, 飯尾正明*, 飯田重規**, 唐沢 孝***

ベビーサイクロトロンにより産生された ¹¹C で標識した ¹¹C-Hexacosanoic Acid の吸収と臓器への分布を観察し, 臨床への応用を検討している。

ラット (200~300 g) に ¹¹C₂₆ を 5~100 μci 経口的に投与後 20分・30分・40分で各臓器の放射能を測定した。

血流中には投与後数分以内に放射能が検出され、臓器への分布は肝や腎などに高くかつ脳や副腎などにも有意の分布を示した。呼気中 CO₂ や尿中にも高い放射能を検出した。

¹⁴C-Hexacosanoic Acid を使った同様の実験で各臓器の脂質分画への取込みと比較すると、肝や腎では C₂₆ の代謝産物が、脳では脂質として分布している可能性がある。 (第21回日本核医学会)

* 国立療養所中野病院 ** 日本製鋼所 *** 理化学研究所

ACTH 療法中に subdural effusion を合併した点頭てんかんの1例

東條 恵, 高田邦安, 仲村佳久, 河野義恭, 桜川宣男

点頭てんかんに対し ACTH 療法が行なわれているが、最近 C. T. にて可逆的脳収縮が、ACTH により起ることが知られてきた。報告症例は6ヶ月の特発性点頭てんかんの男子。ACTH 使用開始後1ヶ月目に脳容積は最大収縮し、この時期に一致して精神運動発達レベルも退行した。その後 ACTH 漸減療法に移行し、臨床的にも ACTH の副作用としての不気嫌、発達の退行状態の改善がみられた。そしてこの時期に頭蓋内圧亢進症状、神経学的左右差もなかったが左硬膜下水腫が発生している。硬膜下穿刺にて、キサントクロミー、蛋白 1 g/dl であり、8回の穿刺排液にて脳容積は C. T. 上改善し、脳波も改善を示した。その後の発達も軽度精神発達遅滞を残しながらも順調である。ACTH による脳収縮に伴う架橋静脈の破綻が原因かと推察されたが、ACTH の副作用として硬膜下水腫、血腫が起りうることは ACTH 療法に際し注意すべき点である。 (小児科診療 9:80~83, 1981.)

ボンド吸入により発現した顔面筋麻痺を伴う polyneuropathy の1症例

富 英明, 春原経彦, 向山昌邦, 埜中征哉, 里吉宮二郎

6年間のトルエン吸入後、ボンド吸入を契機に急速に発症した motor dominant type toxic neuropathy の22才男性例を報告した。全身のやせ、上下肢遠位筋優位の著明な筋萎縮と脱力及び感覚障害と共に顔面筋力低下を認め、これらは吸入中止後3ヶ月間増悪を見た。筋電図では脱神経所見の他、神経再生所見はまれで、MCV で中等度、SCV で軽度の低下しか認めなかった。腓腹神経の生検所見

は、軸索主体の変化を、筋生検所見では少数の angular fiber の他、筋線維の大小不同、formazan 顆粒の異常を認め筋への直接的影響を考えた。これらに相当する形態学的変化を電顕では得られなかった。本症例の発現には n-Hexane の他にトルエンの影響も考えた。

(第79回日本神経学会関東地方会)

脊髄小脳変性症の positron CT 像について : Preliminary study

横井風児, 向山昌邦, 安藤一也, 里吉宮二郎, 飯尾正明*

主として小脳障害型の脊髄小脳変性症 (SCD) 10例につき, positron computed tomography (positron CT) 検査を施行し検討をおこなった。用いた短寿命 RI 標識化合物は $^{11}\text{CO}_2$ 及び ^{11}C -glucose である。その結果, 1) 主として小脳障害型 SCD は, 小脳領域における ① ^{11}C -glucose, $^{11}\text{CO}_2$ の集積が低下している群及び ② ^{11}C -glucose, $^{11}\text{CO}_2$ の集積が正常である群の 2 群に分けられた。2 群の症例数の比率は 1:1 であった。2) 小脳領域の RI の集積の低下の程度と発症年令, 罹患期間, 小脳症状の程度, 小脳症状以外の神経症状の合併の有無, X 線 CT 上の小脳萎縮の程度との間には相関はなかった。2 群中前者の小脳領域での糖代謝, CO_2 代謝が低下している可能性が示唆されるが, この点に関して今後の検討が必要である。

(第80回日本神経学会関東地方会)

* 国立療養所中野病院

$^{11}\text{CO}_2$ ラット脳オートラジオグラフィと脳内 CO_2 固定

河野義恭, 桜川宣男, 有馬正高, 里吉宮二郎, 飯尾正明*

超短半減期 RI 化合物 $^{11}\text{CO}_2$ の臨床応用の有用性を探る目的で, 動物実験を行った。

サイクロトロンを用いて生成した $^{11}\text{CO}_2$ (40~100 mCi) を Wistar 系ラットに15秒~5分間吸入させた。頭部をドライアイスアセトンで急速凍結して, 剔出した凍結脳を厚さ 1 mm の前額断連続切片とし, オートラジオグラムを作成した。また, 同様に得た凍結脳を 0.3 M トリクロル酢酸で処理して, その可溶性分画について Naruse ら (1966) の方法による有機酸分離カラムクロマトグラフィを行った。

た。その結果(1)脳マクロオトラジオグラムでは、RIの取り込みが、大脳白質部に多く、基底核部で少なかった。(2)脳の酸可溶性分画には全脳RIの約5%がみとめられ、有機酸カラムクロストグラムでは、4つの高いピークが確認され、同定中である。(第23回日本小児神経学会総会)

* 国立療養所中野病院

筋萎縮性側索硬化症

——患者家族のための自宅療養の手引き——

垣花和子, 金萬文雄, 松本奈喜佐, 平沢まり子

ALS患者の中には入院による長期療養から、外泊や、自宅療養へのきりかえを望む場合があり、これらを可能にするために日常の看護ケアの実践の中から、患者家族への指導を展開させてきた。7—2病棟開棟後2年余この研究課題にとり組み、検討を重ねた上36頁の小冊子にまとめて完成した。内容については、疾患の説明と、症状の進行に沿った日常生活上の注意や工夫にポイントをおき、医療保障や福祉サービスを受ける方法についてもわかりやすくまとめた。この手引きの活用により、ALS患者の家族へ一連した指導が容易となり、家族からも自宅での介護の手順を知ることにより役立ち、とくに病人の移動法、食品の知識、ALSという疾患の理解ができたという評価を得た。尚この手引き書をもとに厚生省特定疾患、研究班より「患者と家族のためのしおり」が印刷され、関係機関に配布されたことを併して報告する。

(第36回国立病院国立療養所総合

医学会、難病看護研究会、厚生省特定疾患難病の治療看護研究班班会議、武蔵療養所内看護研究会)

「呼吸障害を伴う小児神経筋疾患に於ける

超音波換気量モニターの使用経験と応用について」

當間節子, 川口千寿子, 菅野勝江, 猪 尚子

呼吸不全の早期発見と必要な治療処置への適切な対応について超音波換気量モニターを用いて調査した。対象は ①ネマリン・ミオパチー ②ウィルドニヒ・ホフマン病 ③遺伝性白質変性症の末期である。

前記の3症例の平常時に於ける呼吸致、一分間の分時換気量、一回換気量を測定した。その結果患者の呼吸状態の実態を把握する事が出来た。(厚生省神経疾患研究委託費筋ジス療護班会議)

小脳失調症とパーキンソニズムにおける上肢による視標追跡運動

高木昭輝, 向山昌邦, 真野行生, 安藤一也

脊髄小脳失調症(SCD)13例, Parkinsonism (PA)13例を対象として9パターンの視標追跡運動を利き手上肢で行わせ, 各パターンについて実際に描かれた軌跡, 課題達成時間, 軌跡距離および平均速度を正常対照群16例と比較検討した。使用器機は酒井医療製 Visual trainer で, プログラミング箱, ディスプレイパネルおよび XY 操作箱から成り, 更に XY レコーダーおよび gravi-analyzer を加えた。9パターンは大小縦横の平行線や大小の四角形, 右廻り左廻りの四角形や斜めの動きのもの, 四角形を短区画づつ分けて動くものから成っている。本法の成績をみると SCD 群と PA 群では対照群に比べ, また両群の間でも, かなりの差異を認めた。SCD 群では各パターンとも軌跡距離でバラツキがみられるが, PA 群ではむしろ課題の達成時間で非常なバラツキが認められた。本法を SCD や PA の理学療法の指標とすることが可能と考え, 検討中である。

(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56年年度班会議)

III 中 央 施 設

中央施設

1. 実験動物舎

実験動物が医学研究に果す役割りは申すまでもないことであり、神経センターにおいても各研究部がそれぞれの目的に沿って実験動物を使用している。発足当初からいろいろな問題点があったが、前委員長の岩崎部長が継続的に改善を加え、共同利用の場としての流れができつつあるので昭和57年3月までの現状を記載しておきたい。

1. 動物舎の配置

動物舎部分の延面積は282㎡といわれるが、実動部分は動物飼育室約120㎡、洗浄室などの準備室約75㎡である。その他に、ヌードマウス専用の恒温室1基が置いてある。

動物飼育室は5室であり、およその実効部分の面積はそれぞれ、A室43㎡（成鶏等）、BおよびC室各12㎡（マウス）、D室41㎡（ラット、砂ネズミ、ハムスター）、E室9㎡（家兎、モルモット）に分かれている。E室およびヌードマウス用恒温室は、洗浄室や汚物処理室の一隅を仕切って設置したものであり、空調系統はそれぞれ独立に置いてある。全体が手狭なために、感染の有無の観察や、短期実験時に大量の飼育をすることが全く不可能であったので、一時しのぎではあるが恒温室を2室程度補充することを計画中である。

2. 飼育動物の概況

動物の飼育数は日々変化するが、昭和57年2月15日現在の概数は、ラット1300、マウス500、ハムスター20、ウサギ20、モルモット10、成鶏20、ウズラ20、砂ネズミ5、ヌードマウス5であった。これらのなかには、rolling mouse Nagoya、筋ジストロフィーチキン、糖原病Ⅱ型ウズラなどの突然変異種も含まれている。なお、適当な部屋が得られないため、ウズラは洗浄室の一隅に箱を置いて飼育中である。全般的にWistar系のラットの使用頻度が高く、また、抗体作製のため、家兎の需要が次第に増加する傾向にある。

本来は、異なる動物種は別別の部屋で飼育すべきであるが、ラット、砂ネズミ、ハムスターなどが同居している。また、大動物の飼育は動物室が新設されるまでは不可能と考えられる。

感染の疑われる動物はその都度速やかに処理するように努め、最近は大きな問題は発生していない。しかし、空調系統や換気のトラブルなどは時々生ずるので、一定条件を維持するために監視を続けている。また、面積に対して動物数が限界に達しているため、不用になれば速やかに処置するよう協力を求めている。

3. 器 機 類

ケージ消毒用のオートクレーブ、冷蔵庫は洗浄室におき、また、共通器機として閉鎖式のX線照射・撮影装置が購入されている。

動物用の実験室、手術室などがいないため、それに必要な器材は各部の研究室にまかされてある。また、低温室、行動観察用器材なども各部に分散している。

4. 予 算

動物舎の運営費は中央費でまかなわれている。主たる経常費は、動物の日常管理のための委託費、飼料、床敷、動物焼却等の費用、空調系統の保守料などである。その他、ケージ等の補充を含め、年間約1000万円程度の経常費を必要としてきた。また、動物数の増加に応じて、新しい区画を作り飼育室に模様変えをしたり、大型器機の購入など臨時の支出があった。

動物の条件をよい状態に保つためには、毎日の十分な飼育管理が必要であり、また、空調系統による一定の室温、湿度の調節が重要である。そのために、空調系の保守点検に要する予算が次第に増加してきている。

中央経費の他に、動物の購入費は使用する各研究部の負担でまかなわれ、また、ジストロフィーチキンの飼育管理については別途の研究費によって人件費が支拂われている。

5. 管 理

各部から1名ずつ動物舎委員が選出され、運営委員会を構成する各運営委員は、各部の実験動物飼育の年間予定、必要な物品の購入希望の申請を委員長に行い、同時に、動物舎の共同使用に際して必要な情報を各部に伝達する役割りを果してきた。

日常の飼育については委託契約により、毎日2～3人が専属で派遣されているが、動物数の増加にともないかなり多忙になっている。なお、実験中の動物で一定の条件に保つ必要がある場合には、実験担当者が自ら世話をしよう勧告している。

6. 今後の予定

部の増加と動物数および種類の増加にともない、当初から予想されたように占有面積の狭さによる諸問題が顕性化してきた。動物数に対する各部屋の面積が狭いと飼育環境が不良になり、体重増加の不良などを生じ、特に、胎仔に対する実験などの信頼性も低下する。また、一度感染の流行が発生すると処理しきれない状態に陥る。各担当者の協力によって、問題を最少限に留めてきたが、今後の発展のためには新しい機能を加えた動物舎の増築ないし新築が不可欠の要請となっている。

センター各研究部が占有面積の狭さに苦慮しているが共同利用施設としての動物舎もその縮図であ

ろう。大動物室、実験室、手術室、無菌室などを含む動物舎の新設案が提出されているが、遠からず実現されることを期待したい。

(動物舎委員会委員長 有馬正高)

2. R I 研究施設

今回はじめて集録するための歴史的に記述する。当センターは1978.1.1に新設されたが、種々の実験器具を整備し、実質的に研究が開始されたのが1978.9頃である。R I 研究施設は科学技術庁の認可が遅れ、さらに1年後の1979.10にR I 研究が開始された。(昭54.10.20付で神経センターR I 実験室開設に伴う使用要領が放射線取扱主任より配布された。)

当面の認可核種は2群(^{45}Ca , ^{125}I), 3群(^{131}I , ^{32}P , ^{35}S), 4群(^{14}C , ^3H)で、R I 実験室部分とR I 測定室を合わせて約170 m^2 (R I 管理区域の総床面積は約300 m^2)の手狭なスペースを現在9研究部、総数49名の研究者が共同使用している。実際には各研究部毎に実験台の1/4のスペースを共同使用しているのが現状である。

定員不足のためR I 研究施設の専任管理者を配置できず、永山研究検査科長が放射線取扱主任者として、病院検査室とセンターR I 研究施設を併任して管理することになった。センターR I 研究施設の運営に関しては、各研究部から選任されたR I 委員により構成されたR I 委員会において討議、決定することとし、代謝研究部宮本部長を委員長として月1回程度開催して運営にあたってきた。その後四宮、今澤(いずれも代謝研究部)の順に放射線取扱主任の免許を取得し、現在は代謝研究部今澤室長が本来の研究の時間をさいてセンターR I の実質的管理業務の協力を行っている。その他半日勤務の非常勤職員として鈴木(昭55.1—昭56.3)、ついで保川(昭56.4以降)がセンターR I の記帳、その他の事務処理を行っている。

当初から専任管理者なしに開設したため、種々の記帳事務をなるべく能率的にする必要があり、10種類以上におよぶ記帳書類の書式、種々の説明書づくりが永山取扱主任と代謝研究部の努力でまず行われた。またR I 購入、健康診断実施などのための連絡ルートづくり、R I 実験室やR I 計測機器などの共同使用規定づくりも行われた。

R I 使用者全員としては、廃液貯溜槽の放射能測定と排水、R I 管理区域の表面汚染の定期的検査と清掃を輪番制で分担することをR I 委員会で決定して実行してきた。

当センターでは先天性代謝異常検診のため全国的規模のRIAスクリーニングを行いつつあり、不燃性廃棄物としてのRIA用チューブが通常の実験室レベルとしては非常に多い。そのため、アイソトープ協会の集荷状況(年1回)との関係で廃棄処理の困難も多かったが、現在では集荷もほぼ軌道にのってきた。つぎに従来と異なりアイソトープ協会が集荷を中止したシンチレーターの有機溶媒の処理の問題がある。近々有機溶媒燃焼装置とその附属施設の整備が予定されているが、燃焼装置を操

作する人の問題が残されている。

他の残された問題として、現在つぎの諸点が考えられる。

- (1) センター R I 研究施設として研究職の専任管理者とその補助要員を確保すること。この放射線取扱主任者である専任管理者は管理業務とともに研究を行いうるよう配慮することが必要である。
 - (2) 当初からの懸案である廃液貯溜槽のモニター、自動排水装置を整備すること。
 - (3) R I 動物の長期飼育が可能な設備をもった R I 用動物室を設置すること。
- などである。

現在 R I 研究施設に整備されて共同使用している R I 用ならびにその他の生化学的機器を表 1 に示すが、現在までは大過なく作動している。他に RIA 使用者が増加したため、 γ 線用測定機を追加購入する必要がある。

その他、R I 管理のための主な法規としては昭 32 以来の放射性同位元素等による放射線障害の防止に関する法律（法律第 167 号）があり、20年ぶりに昭 55.5 に改訂された。そのため厚生省所管国立病院・療養所放射線障害予防規定（厚生省訓令，昭 35.9 昭 50.5 改訂），および国立武蔵療養所放射線障害予防細則も再改訂される予定である。内容はここで紹介しきれないため、必要に応じて参照していただきたい。

（RI 委員会委員長 宮本 侃治）

3. 図 書

本センターの図書室は四階に 1978 年に開設された。開設当時常設雑誌は欧文雑誌 64 種であったが、中途より欧文雑誌 3 種、和文雑誌 11 種を加えて現在に至っている（表 2）。研究所の図書室という性格を反映して多くのものは実験研究の原著の専門誌である。この他に単行本も図書室としては少数ではあるが備えている。

本センターの図書室としての問題点は多いが、主なものはバックナンバーがないために少し古い文献を探ることが不可能であること、図書室が狭いこと及び図書費としての特別予算を欠くために雑誌の種類を増すことができないこと、および雑誌の管理をする人がいないことなどであろう。

バックナンバーの件については本年度の予算で 31 種類の洋雑誌につき 1968 年以降のものを購入した。雑誌の整理のために大槻美知子が週二回パートタイムで勤務しているが、図書の管理迄は手が届いていない。しかし幸いにも図書の紛失事故は殆んどないといってよい。速かに完備した図書館態勢への移行が望まれる。

なお開室当時の図書委員は、成瀬浩（長）、小沢鏝二郎、高木昭夫、田中晴美であったが、1980 年度より小沢鏝二郎（長）、田中晴美、加茂功、石浦章一となった。

（図書委員会委員長 小沢鏝二郎）

表1 RI研究施設備品表(1982.3 現在)

〔A〕 RI用測定機器	
(1) β 線用	Packard - 2450型 Packard - 3225型 Packard - PLD型
(2) γ 線用	Packard - 5230型 Micromedic - 4/200型 RIA用冷却遠心機(DAMON/IEC)付 自動分注機(Micromedic)付
全自動RIA装置	Micromedic - Concept - 4
(3) サーベイメーター	GMサーベイ(Aloka - TGS - 501型) ^{125}I サーベイ(Aloka - ICS - 301 B型) ハンドフットクロスモニター(Aloka)
(4) 固体試料燃焼装置	Aloka - ASC - 111型
(5) ラジオガスクロマトグラフ	Packard 894型 - 島津GC - 5 A型
〔B〕 RI動物屍体用凍結乾燥装置	カネボウエンジニアリング KEF - S型
〔C〕 その他の生化学用機器	
超遠心機	日立 65P-7型, ローター付 トミー RD 20型, ローター付
分光光度計	日立 UV - 150 - 02型
天秤	Metler - H33 AR型
pHメーター	トーア - HM 5 B型
クライオスタット	Bright Instrument (白井松)
薄層スキャナー	Bethold LB 2722型
超低温保存庫	-80°C, -30°C
蒸溜水製造装置	
自動洗浄機	
など	

表2 神経センター図書室に入っている雑誌 (1982. 3 現在)

Acta Physiologica Scandinavica
American Journal of Anatomy
American Journal of Medical Genetics
American Journal of Pathology
Analytical Biochemistry
Annals of Neurology
Anatomical Record
Archives of Biochemistry and Biophysics
Biochemistry
Biomedical Research
Biochimica Biophysica Acta
 Biomembranes
 Reviews on Biomembranes
 Bioenergetics
 Reviews on Bioenergetics
 General Subjects
 Gene Structure and Expression
 Lipids and Lipid Metabolism
 Molecular Cell Research
 Protein Structure and Molecular Enzymology
 Reviews on Cancer
Biochemical Journal
Biochemical and Biophysical Research Communication
Biochemical Society Transaction
Biochemical Pharmacology
Biological Psychiatry
Cell
Chemical Reviews
Chemical Titles
Clinica Chimica Acta
Developmental Biology
Endocrinology
European J. of Biochemistry
European J. of Pharmacology
Experimental Cell Research
Experimental Neurology
F. E. B. S. Letters

Federation Proceedings
Human Genetics.
J. of American Chemical Society
J. of Anatomy
J. of Biochemistry
J. of Biological Chemistry
J. of Cell Biology
J. of Cell Science
J. of Cellular Physiology
J. of Comparative Neurology
J. of Electron Microscopy
J. of Experimental Medicine
J. of General Physiology
J. of Histochemistry and Cytochemistry
J. of Immunology
J. of Immunological Methods
J. of Membrane Biology
J. of Mental Deficiency Research
J. of Molecular Biology
J. of Neural Transmission
J. of Neurochemistry
J. of Neuroimmunology
J. of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry
J. of Neurological Sciences
J. of Pediatrics
J. of Pharmacology and Experimental Therapeutics
J. of Physiology
J. of Ultrastructure Research
Lancet
Life Sciences
Molecular Immunology
Muscle & Nerve
Nature
Neuropediatrics
Pediatric Research
Pharmacological Reviews
Physiological Reviews
Proceedings of the National Academy of Science

Proceedings of the Japan Academy
Psychopharmacology
Revue Neurologique
Science

遺 傳
科 学
化 学
神経研究の進歩
神 經 内 科
生 体 の 科 学
総 合 臨 床
組 織 培 養
蛋白・核酸・酵素
治 療
脳 と 発 達

IV 診 療 概 要

診 療 概 要

1. 神経内科，小児神経科部門

神経内科では，向山昌邦医長，春原経彦医師のほか，本年度より横井風児医師が病棟医として，また一井本，富英明，河崎博の3医師がレジデントとして診療をおこなっている。さらに神経センターの里吉宮二郎センター長，安藤一也部長，高木昭夫室長が診療にたずさわっている。

小児神経科では，桜川宣男医長，松井晨医師，東條恵医師のほか，レジデントとして有本潔医師，館野昭彦医師が診療に従事している。さらに神経センターの有馬正高部長，重心病棟の平山義人医長，河野義恭医師が診療に参加している。

(1) 外来部門

神経内科および小児神経科の診療棟（特殊診療棟）が完成したので，本年度より新しい場所で，週2回ずつ（昭和57年2月以後は週3回）診療をおこなっている。

本年度の外来患者数は表1のように神経内科3,246名（前年比155%），小児神経科124名（同146%）である。なお，外来開設以来各年度の患者の疾患別内訳は表2，表3のごとくである。

(2) 入院部門

患者総数（表4，5）は神経内科99名（前年比132%），小児神経科124名（同115%）と順調な伸びを示しているが，看護婦の増員はなく，昨年同様に婦長を含めて各病棟14名勤務である。神経難病，神経筋疾患の患者には看護に人手のかかるものが多く，早急に規定の看護定員（18名）を配置されることが望まれる。診療機器がかなり整備されたので，神経内科病棟では重症筋無力症患者の受入れをはじめた。小児神経科病棟でも，筋ジストロフィー症および重症の在宅療養児で緊急に入院加療の必要なものの受入れを開始した。

両科ともポジトロンCT検査法を臨床に導入しはじめた。本法は脳の糖代謝および脳血流量の動態などを画像化することにより，非観血的に脳機能を把握することができるという新しい核医学の臨床応用検査法であり，今後の研究の発展が期待される。

また小児神経科では，白血球輸注法を異染性白質変性症，先天代謝異常症の患児に施行し，良好な成績を得た。

神経内科，小児神経科ともそれぞれ，週一回ずつ症例検討会（表6）をおこない，必要に応じて合同症例検討会（表7）を開いている。また，病棟医，レジデントのほか，看護職員，PT，ソーシャルワーカーなどパラメディカルスタッフも活発に研究活動に参加している。

(3) 対外活動

神経内科のスタッフが近隣の保健所とタイアップして神経難病の相談、検診業務に参加している。青梅保健所（担当安藤一也部長）と田無保健所（担当向山昌邦医長）で年4回の定期相談に応じた。また東村山保健所で開催された都立神経病院、医師会と共催の神経難病検診会には向山昌邦医長が出席した。

小平市医師会および北多摩医師会には、里吉宮二郎センター長、向山昌邦医長が加入し、各医師会との連絡強化に当たっている。

小児神経科のスタッフは田無保健所と連携して定期乳児検診を担当している。また今年度から、東京都の保健婦とともに在宅重症心身障害児の巡回診療をおこなっている（担当 有馬正高部長）。

〔向山昌邦医長、桜川宣男医長、垣花和子婦長、當間節子婦長〕

表1 昭和56年度神経内科及び小児神経科外来患者数推移

診 療 月	神 経 内 科			小 児 神 経 科		
	新 来	再 来	計	新 来	再 来	計
56. 4	21	185	206	24	189	213
5	20	171	191	16	151	167
6	27	190	217	22	184	206
7	51	245	296	24	181	205
8	73	274	347	19	176	195
9	54	181	235	15	170	185
10	42	211	253	29	175	204
11	39	255	294	21	191	212
12	32	238	270	21	202	223
57. 1	29	245	274	25	208	233
2	40	260	300	27	188	215
3	37	326	363	38	244	282
計	465	2,781	3,246	281	2,259	2,540

表2 昭和53～56年度神経内科
外来患者内訳

	53年度	54年度	55年度	56年度	計
筋ジストロフィー症	3	17	8	5	33
その他の筋疾患	11	23	35	24	93
運動ニューロン疾患	4	16	10	16	46
脊髄小脳変性症	3	5	15	20	43
パーキンソン症候群	8	25	27	55	115
ハンチントン病・不随意運動症	3	12	16	27	58
脱髄疾患	1	7	5	9	22
末梢神経疾患	10	27	30	50	117
脳変性疾患	2	13	12	9	36
脊椎変形症・脊髄疾患	6	22	45	52	125
中毒性神経疾患		3		1	4
先天性奇型				2	2
脳血管障害	2	24	44	41	111
てんかん	1	5	14	11	31
脳性麻痺		1	2		3
頭痛症	4	8	26	69	107
神経症	2	21	16	39	78
脳腫瘍	2	5	7	10	24
頭部外傷			2	13	15
神経ペーチェット		1		1	2
関節疾患・リウマチ疾患	1	3	3	6	13
精神疾患		1		3	4
その他			2	2	4
合 計	63	239	319	465	1,086

表3 昭和53～56年度小児神経科

外来患者内訳

	53年度	54年度	55年度	56年度	計
筋ジストロフィー症	4	12	5	8	29
その他の筋疾患	2	3	5	4	14
運動ニューロン疾患	1	6			7
脊髄小脳変性症		2		1	3
脱髄疾患			2		2
末梢神経疾患				2	2
脳変性疾患	1		1	6	8
脊椎変形症・脊髄疾患		2			2
先天性奇型		14	11	13	38
精神運動発達遅滞	3	42	55	74	174
代謝異常症		5	9	3	17
脳血管障害			4		4
皮膚神経症候群		8	3	2	13
染色体異常症			5	3	8
てんかん	1	48	57	84	190
脳性麻痺		9	13	19	41
頭痛症		2	5	11	18
頭部外傷		1	4	3	8
脳腫瘍				1	1
神経感染症・脳症		6	3	4	13
小児精神疾患		5	10	6	21
その他	2	9	25	37	73
合 計	14	174	217	281	686

表4 昭和56年度月別入院数

月 別	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
56. 4	6	4	6	8
5	5	4	6	7
6	6	4	6	5
7	10	8	12	9
8	6	6	9	10
9	9	2	3	5
10	8	10	8	5
11	9	7	10	11
12	1	13	9	11
57. 1	8	4	13	7
2	7	4	12	16
3	9	11	26	18
計	84	77	120	113

表5 昭和56年度入院患者内訳

	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	4	13
その他の筋疾患	9	1
運動ニューロン疾患	11	1
脊髄小脳変性症	17	
パーキンソン症候群	22	
ハンチントン病・不随意運動症	4	
脱髄疾患	7	
末梢神経疾患	4	
脳変性疾患	4	13
脊髄空洞症・脊髄動静脈奇型	2	
中毒性神経疾患	3	
先天性奇型		4
精神運動発達遅滞		20
代謝異常症	1	17
脳血管障害	3	1
皮膚神経症候群		3
染色体異常症		2
頸椎および腰椎変形症・椎間板ヘルニア	4	
てんかん		33
脳性麻痺		8
小児精神疾患		4
その他	4	4
合 計	99	124

(前年度より引続き入院していたものを含む)

表6 7-2病棟 ケースカンファレンス一覧表

56. 4. 22	Polymyositis の criteria について	富 英明 里吉 宮二郎
56. 5. 6	Hypothyroidism に伴う神経精神症状について	一井 本
56. 5. 13	Parkinson 病における bradykinesia について	春原 経彦
56. 5. 27	Parkinson 病の akinesia の臨床	安藤 一也
”	Akinesia の電気生理学	真野 行生
56. 6. 3	Hypokalemic myopathy	横井 風児
56. 6. 10	Parkinson 病の治療	安藤 一也
56. 6. 17	Hypothyroidism の 1 例	一井 本
”	Parkinson 病の 1 例	河崎 博
56. 6. 24	ALS について	富 英明
56. 7. 1	若年性 Parkinson 病の 1 例	春原 経彦
56. 7. 8	Herpes zoster に伴う神経症状について	河崎 博
56. 9. 2	常に Parkinson 症状が前景に立ち CT scan で小脳萎縮を認めた女性例	一井 本
56. 9. 30	シンナー中毒による末梢神経障害	富 英明
56. 10. 7	挫滅末梢神経の変性と再生過程について	向山 昌邦
56. 10. 14	Bulbo-spinal muscular atrophy について	河崎 博
56. 10. 21	核医学会に出席して	横井 風児
56. 10. 28	動脈硬化性 Parkinsonism	富 英明
56. 11. 11	DOPA 血中濃度の推移について	一井 本
56. 11. 18	Myoclonus epilepsy	河崎 博
56. 12. 2	ボンド吸入により発現した顔面筋麻痺を伴う polyneuropathy の 1 例	富 英明
56. 12. 16	舞蹈病・アテトーゼ様運動を伴った変性型ミオクローヌスてんかん. 遺伝性歯状核, 淡蒼球系萎縮症〔小柳型〕の臨床及び病理像について	河崎 博
57. 1. 13	Onion bulb 構造を呈する polyneuropathy の 1 例	河崎 博
57. 1. 27	50年間ゆっくり進行し, 排尿障害を伴う痙性不全対麻痺の女性例	横井 風児
57. 2. 3	両上肢筋萎縮, 両下肢錐体路徴候, 顔面軀幹の知覚障害を呈する男性例	一井 本
57. 2. 10	両側の眼瞼下垂, 外眼筋不全麻痺, 両上肢筋力低下を呈する若年女性例	河崎 博
57. 2. 17	筋ジストロフィー症 (成人型) に対するベスタチンの効果	富 英明
”	未治療らい患者に認めた肥厚末梢神経の病理組織学的研究	向山 昌邦
”	Waller 変性と, その後の再生過程についての臨牀的, 電気生理学的, 及び神経病理学的研究	向山 昌邦
57. 2. 24	脊髄小脳変性症の Positron CT 像について	横井 風児
57. 3. 3	脳血管写と CT 所見	向山 昌邦
57. 3. 10	Staircase phenomenon : mitochondrial myopathy を中心にして	春原 経彦
57. 3. 17	脳幹障害の神経病理	向山 昌邦
57. 3. 31	急速に意識障害, 精神症状を呈した脊髄小脳変性症の 1 例	富 英明

表7 神経内科，小児神経科合同病棟カンファレンス提示病例一覧表

56. 4. 20	Parkinson 症状が前景に立った OPCA 病例 (Multiple system atrophy?)	担当 神経内科 一井, 向山
56. 6. 15	精神運動発達遅滞, albinism, 多発小奇形を有する一卵性双生児例	担当 小児神経科 館野, 平山
56. 10. 19	短頸, 尖足, 知能障害, 錐体路徴候を呈する36才女性	担当 神経内科 横井, 向山
57. 11. 16	進行性ミオクロノステんかんの一症例	担当 小児神経科 館野, 桜川
57. 1. 18	進行性の知能障害, 全身痙攣, ミオクロノスを呈する21才の男性例	担当 神経内科 河崎, 横井

2. 理学療法科

昭和 56 年 4 月からは特殊診療棟 2 階の 4 室を使用して理学療法科の診療をおこなっている。

理学療法科長を併任していた神経センター室長真野行生は昭和 56 年 9 月をもって転任したので、その後は神経内科医長向山昌邦が科長を併任している。

スタッフは 6 月より PT 1 名 (若井克史), 9 月より PT 助手 1 名 (駒沢愛子) が採用され, 現在, 科長のもとで高木昭輝 PT が外来および神経内科病棟を, 若井克史 PT が重心病棟を, 山口明医師および国立療養所東京病院から応援の黒川幸雄, 増田国雄, 真鍋克博の各 PT が小児神経科病棟を主として担当している。

患者は神経難病, 神経筋疾患を中心に増加しており, 本年度の診療延人数は 3,209 人 (前年比 175%) である。

また高木 PT は安藤一也神経センター部長をはじめ, 各分野の専門家との協同研究に参加しており, 研究成果を理学療法士学会, 厚生省班会議などにおいて発表した。

昭和 57 年 3 月より新しい理学療法棟を建設中であるので, 完成後は機器の充実, 専任医師, PT, OT の増員など当部門の拡張が予定されている。 (向山昌邦医長, 高木昭輝 PT)

昭和 56 年度理学療法科 新患者数

外 来		入 院			計
神経内科	小児神経	神経内科 (7-2病棟)	小児神経 (7-1病棟)	精神科	
20	16	32	8	4	80

月別診療延人数

診 療 月	外 来		入 院			計
	神経内科	小 児 神 経 科	神経内科 (7-2病棟)	小児神経科 (7-1病棟)	精神科	
56. 4	28	2	69	35	31	165
5	36	9	42	25	16	128
6	61	13	122	35	20	251
7	42	14	154	61	31	302
8	48	15	93	23	25	204
9	27	23	131	39	19	239
10	27	36	189	38	20	310
11	27	40	248	22	20	357
12	38	28	241	22	19	348
57. 1	32	32	172	21	18	275
2	29	10	152	32	22	245
3	51	32	228	28	46	385
	446	254	1841	381	287	3209

56 年度対象疾患分類

脊髄小脳変性症	18	末梢神経障害	6	その他	15
薬物性失調症		シャルコーマリーツース病			
筋ジストロフィー症	13	老人性痴呆	5		
ミオパチー		先行症		計	80
パーキンソン症候群	12	先天性水頭症	5		
運動ニューロン疾患	11	先天性奇型	4		
脳性麻痺	7	多発性硬化症	4		
運動発達遅滞	6	floppy infant	4		
		分類不能の脳変性疾患	6		

(55 年度より継続32名を含む)

3. 医療社会事業

昨年につき、神経内科を下田文幸が、小児神経科を大塚雅が担当している。現在外来症例については、神経内科は月、水、金曜日と、それぞれ週3回ずつ相談に応じている。入院症例の相談は随時受け付けている。

相談の総件数は、神経内科410例（前年比114%）、小児神経科491例（前年比142%）であった。相談内容は表の通りで、神経内科の症例では入退院・転院についての相談、病気についての相談、医療費などの制度利用についての相談が多い。小児神経科では療育についての相談が最も多い。

〔神経科MSW 下田文幸，小児神経科MSW 大塚 雅〕

昭和 56 年度相談内容延件数

内 容	神 経 内 科		小 児 神 経 科	
	外来	入 院 (7-2 病棟)	外来	入 院 (7-1 病棟)
医療費，経済問題	29	34	9	46
制度利用	31	41	18	44
施設利用	15	27	36	33
入退院，転院について	55	43	18	43
家族問題	12	17	16	52
病気について	54	34		
職業，住宅について	7	11		
療育問題			53	67
情緒問題			27	29
合 計 (延)	203	207	177	314

V 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応じて、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

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よそ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，各部門の連繋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、全国の対象疾患々々への医療サービス（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に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。

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。全国の患者、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 菌 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

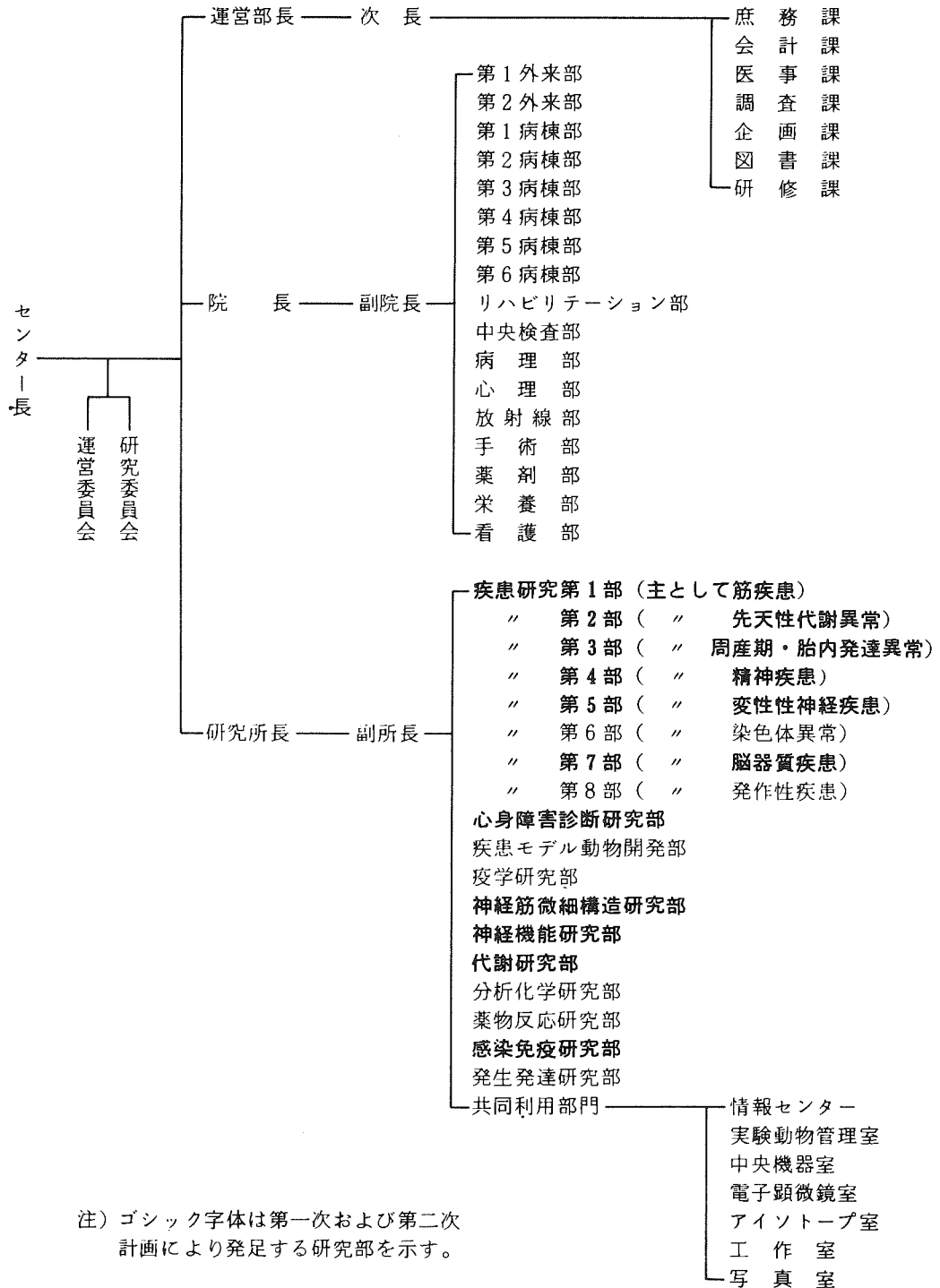


表3. 整備計画

	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 ^{千円}	624,000 ^{千円} (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。

(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）に関連する大学、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、勤勉手当等其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。

(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、各部部长をもって構成し、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。

(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。

(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

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

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)	<ol style="list-style-type: none"> 1. 常染色体異常症 2. 染色体切断症候群 3. 染色体構造 	<p>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</p> <p>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</p> <p>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</p>
疾病研究第8部 (主として発作性疾患)	<ol style="list-style-type: none"> 1. 本態性てんかん 2. 症候性てんかん 3. 発作性脳幹障害 	<p>原因不明(本態性)てんかんの成因に関する生理学的および生化学的研究</p> <p>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</p> <p>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</p>
診断研究部	<ol style="list-style-type: none"> 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 	<p>生体異常成分の微量測定法の開発に関する研究</p> <p>代謝異常等の新生児期早期診断に関する研究</p> <p>精神発達障害, 自閉症などの早期診断に関する研究</p>
疾患モデル動物用開発研究部	<ol style="list-style-type: none"> 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 	<p>神経・筋疾患モデル動物の開発に関する研究</p> <p>神経・筋疾患モデル動物の遺伝的因子の分析</p> <p>神経・筋疾患モデル動物の生産と維持</p>
疫学研究部	<ol style="list-style-type: none"> 1. 疾患統計調査 2. 遺伝疫学 3. 実験疫学 	<p>神経・筋疾患の発生率, 有病率, 死亡率等に関する調査</p> <p>神経・筋疾患の遺伝, 遺伝子頻度, 外因等の分析</p> <p>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</p>

部	室名	主として行う研究テーマ
微細構造研究部	<ol style="list-style-type: none"> 1. 超微構造 2. 微細組織化学 3. 生体膜 	<p>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</p> <p>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</p> <p>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</p>
機能研究部	<ol style="list-style-type: none"> 1. 筋生理学 2. 神経生理学 3. 病態生理学 	<p>筋収縮およびそれに関連する機能の生理学的研究</p> <p>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</p> <p>神経系・筋疾患における機能変化の生理学的研究</p>
代謝研究部	<ol style="list-style-type: none"> 1. 神経化学 2. 発達生化学 3. 細胞化学 	<p>神経系の化学的構成および代謝機構の研究</p> <p>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</p> <p>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</p>
免疫研究部	<ol style="list-style-type: none"> 1. 免疫発現機構 2. 免疫化学 3. 免疫異常 	<p>免疫発現機構の細胞学的および免疫化学的研究</p> <p>免疫関連因子の化学的構造と機能に関する研究</p> <p>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</p>
分析化学研究部	<ol style="list-style-type: none"> 1. 生体物質分析 2. 物質構造解析 3. 生物有機化学 	<p>未知の生体物質の分離および化学構造の研究</p> <p>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</p> <p>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</p>
薬物作用研究部	<ol style="list-style-type: none"> 1. 細胞薬理 2. 発生薬理 	<p>細胞内における薬物の反応機構に関する研究</p> <p>発生, 分化の過程における薬物作用の変動の研究</p>

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の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4号〔昭和56年度〕

発行 昭和57年3月31日
発行者 里吉栄二郎
編集者 安藤一也
印刷 有限会社 新和印刷

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
