

国立武蔵療養所神経センター年報

第 5 号

昭和57年度

National Center for Nervous,
Mental and Muscular Disorders

—1982—

国立武蔵療養所神経センター年報

第 5 号

昭和57年度



完成した機能訓練棟

は し が き

神経センターは発足以来満5年を経過した。昭和53年以来遅々とした歩みではあるが、年々着実に整備が進められつつあり、昭和53年8部16室で発足したセンターは毎年1部2ないし4室の増設を行い、昭和56年度には11部門、25室に発展し現在に至っている。一方神経疾患研究委託費は初年度1億9千万で、6研究課題に対し研究委託が行われたが、これも年々増額をみて昭和56年度には総額4億円に達し、16研究課題について種々の研究が行われるに至っている。一昨年来手狭の為問題となっていた実験動物研究棟は遂に昭和58年度より3年がかりで大型の施設の建設が決定している。一方診療部門の面では昭和56年度より新しい特殊診療棟が、57年度にはリハビリテーション施設が整備され、理学療法科の開設も行われたが、発足以来開棟が懸案になっていた第7病棟3階も年度末に開棟し、小児神経40床、神経内科は筋ジス病棟を含めて80床に拡張され、目下手術棟の建設が進められている。神経センターの整備は設立準備委員会の計画のうち、既に第2次計画は終了し、第3次計画の段階に入ってきてつつある。一方診療面ではやや遅れが目立つが整備計画の第1次計画が終了しつつあるといえよう。

国家財政の厳しい折にも拘らず過去5年間を振り返ると可成りの整備が着々と進行し、国立神経センターへの移行の時期が次第に近づきつつあると大きく胸をふくらませているのが現状である。厚生省も行政改革の推進に全力をあげて努力している現在、余り過大な施設の完備は早急に望めないにしても、国立神経センターへの移行、発展が一日も早く実現出来ることを祈っている。

昭和58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. 1982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 研究業績	
1. センター長	17
2. 疾病研究第1部	25
3. 疾病研究第2部	45
4. 疾病研究第3部	65
5. 疾病研究第4部	83
6. 疾病研究第5部	110
7. 疾病研究第6部	122
8. 診断研究部	127
9. 微細構造研究部	148
10. 機能研究部	167
11. 代謝研究部	176
12. 免疫研究部	183
13. 神経筋病棟報告要旨	190
III 中央施設	199
IV 診療概要	209
V 別 項	
1. 国立神経センター(仮称)設立準備委員会中間報告	221
2. 神経センター流動研究員運営要領, 研究委員会内規	232
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	235
4. 神経センター勤務心得	238
5. 神経疾患研究推進委員会規定	239
6. 研究部門将来計画	241

I 神経センターの概要

神経センターの概要

1. 1982年のあゆみ

神経センターは昭和53年1月の発足以来満5年を経過した。この間、本省の御尽力並びに関係各位の御声援によって研究部門の増設、臨床部門の整備、委託研究費の増額などが着々と行われており、財政の厳しい状況下にも拘らず一段と整備が進められている。すなわち昭和53年、8部16室で発足した神経センターは毎年一部門の増設をみ、昭和56年には11部門25室の研究室が整備され、現在に至っている。委託研究費は発足当時1億9千万円であったが、その後昭和56年度にいたる迄年々増額され、現在総額4億円の委託研究が行われるようになり、今年度も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昭和56年5月より国立武蔵療養所の臨床部門に新設された特殊診療棟で外来診療が行われ、診療スペースは改善されたが、診療日数の制限が定められており、昭和57年2月より神経内科、小児神経科ではそれぞれ週3日の外来業務が行われ患者数も次第に増加している。週3回の外来診療では極めて不十分であるが、薬局その他の状況から昭和57年度はこのままの診療状況に止まっていたのは残念である。一方昨年来整備の始まった機能訓練棟の建設が終わり、特殊診療棟に引き続き立派なリハビリテーションの設備が完成した。理学療法の診療科も本年承認され、診療内容も向上してきたが、理学療法士の不足の為に未だその機能は十分に発揮されていない。一方関連した診療科の増設は理学療法科以外に未だ脳外科、神経眼科、神経耳科、泌尿器科、整形外科の整備が遅れており、診療内容充実はまだ一般のレベルより可成り低い状況にあるのが現状である。手術棟および中央材料室の建設は本年度より始まっており、昭和58年秋には竣工の予定となっている。

病棟診療に関しては小児神経科（7号館1階）および神経内科（7号館2階）の診療は昨年に引続いて行われているが、神経センター発足以来懸案になり開棟に至らなかった神経内科（7号館3階）の病棟が年度末に開棟の運びとなり、神経内科は80床となったので、今後の充実発展が期待されている。

2. 組織

神経センターの組織は昭和56年度と変わらず11部25室であるが、人事異動に伴っての変動と遅れていた部長選考が終了し、表1、2の如き構成となっている。疾病研究第一部長は併任していた杉田秀夫助教授が昭和57年4月より専任部長として着任した。疾病研究第三部長は島菌部長の所長就任に伴って成瀬部長の併任に、疾病研究第五部（先天代謝病研究部）は東京大学小児科鈴木義之助教授の併任部長が決定した。疾病研究第六部長には九大神経内科より田平武講師が部長として着任し、脱

髄疾患の研究を開始している。微細構造研究部は岩崎部長の東北脳研教授転出に伴い選考を行い、疾病研究第一部より埜中征哉室長の部長昇任を行った。その他の部長は昨年と同様であるが、以上の人事に伴い室長、研究員その他に多少の移動がみられている。室長は 25 の定員のうち 11 を研究員で充足しており、現状では神経センター長以下部長 9 名、室長 12 名、研究員 13 名、併任研究員 18 名、流動研究員 22 名、その他賃金研究員および賃金研究助手計 26 名、事務助手 4 名、企画調査係長 1 名の計 106 名の大世帯となっている。この他研究生、研究見習生が 20 名在籍している。尚部長以下流動研究員迄の常勤研究者のうち医師は 57 名をしめている。

3. 研究活動

詳細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。各部の研究状況を国際学会活動を中心にふれると、各部門とも 5 年目に入りその活動も可成り海外に知られた部門も少なくないが、一方新たに発足した部も整備が進んでいるのでその成果のあがる日も間もないことと期待される。

疾病研究第一部は杉田部長のもとで、筋ジストロフィー症の発症と治療の研究を中心に研究を行っており、protease inhibitor による治療、糖尿病うずらの発見など最先端の研究活動を行っており、昨年マルセイユで開かれた第 5 回世界神経筋疾患会議には杉田部長、高木室長が、微細構造研究部の埜中部長と共にそれぞれシンポジストとして招かれ、石浦研究員も国際生化学会のシンポジストとしてオーストラリアに招待され、国際的に高い評価を受けている。疾病研究第二部は有馬部長のもとで発達期の脳障害の病態解明とその予防について研究を進め、昨年来妊婦のアルコール摂取が胎児に障害を起こす胎児性アルコール症候群について取組んできたが、今年度は更にカフェイン摂取の影響やニーマン・ピック病の治療に取り組んでいる。

疾病研究第三部は融室長の指導のもとで分裂病剖検脳のエンケファリン、ドーパ、メチオニン等の測定、ノールアドレナリン代謝とカタレプシーの関係、睡眠とセロトニンなどトリプトファン代謝との関係などが研究され、多くの成果を得ている。疾病研究第四部は安藤部長のもとで脊髄小脳変性症の TRH 治療を臨床および動物モデルを用いて検討しているが、実験的運動ニューロン疾患の作成、末梢神経の変性および再生能などについても研究が進められている。疾病研究第五部は鈴木部長のもとで先天代謝病、殊に mucopolidosis の研究を中心に研究が始まったところで、疾病研究第六部は田平部長が就任し、目下実験的 MS、EAE を中心に脱髄性疾患の研究を行う予定で準備を行っている。

診断研究部は成瀬部長のもとで新生児スクリーニングの研究が行われており、最近クレチン症の新しい酵素抗体法による測定システムを開発し、注目をあびているが、目下有機酸代謝異常の微量測定法も開発中である。昨年秋には森山 豊会長のもとで第一回国際新生児スクリーニング会議を開催し、新しい測定法についても国際的に高い評価を得ている。

微細構造研究部は埜中部長のもとで筋ジストロフィー症の再生や薬剤効果を組織学的に検討してい

るが、培養神経・筋細胞についても種々の検討が行われている。機能研究部は小沢部長のもとで筋の成長因子の研究が行われ、トランスフェリンの作用であることを発見しているが、トランスフェリンの構造、鉄イオンとの関係など更に深く研究が進められており、一方次の研究プロジェクトも進行中である。代謝研究部は宮本部長のもとでフェニトインの代謝、殊に脳のレセプターとの関係の研究と発育過程における脳蛋白代謝異常の研究が進められている。免疫研究部はセンター長の兼務のもとで重症筋無力症患者血清の抗アセチルコリン・レセプター抗体の測定をサービスで行っているが、日本全国より年間 1500 検体の測定を行い治療に対するサービスに貢献している。一方抗体の新しい酵素抗体法による測定法も開始したが、神経成長因子の測定法も開発し、臨床応用の段階に至っている。

目下最大の悩みは、昨年も報告した如く研究室のスペースの問題である。現在 11 部門が完全に活動を始めたため各部門のスペースは 170 ~ 210 m²の占有面積しかなく、国立大学医学部の研究室や国立研究所に比べ約半分の占有面積しかないのが現状である。薬品貯蔵庫も工作室や写真室に転用したため危険薬品の保有についても消防署より注意を受けている。今後研究所の増設は極めて切実な問題となってくると思われる。

動物舎については昨年度はその収容限度を越えた為にプレハブの臨時動物舎を一時的に用いることとし、屋外に設置したが、幸いにも昭和 58 年度より 2 ~ 3 年計画で大型の実験動物研究棟 (2800 m²) が出来る予定となったので目下準備中の段階である。

尚昨年購入し、国療中野病院に設置したポジトロンの運営は当センターにとってはやや不十分の状況にある。未だ機器の整備も完全ではなく検討中であるが、臨床例については種々の点で検討を重ねている。

当センターは他の大学、研究所、療養所からの短期、長期の研修を受入れており、昭和 57 年度は約 20 名の研究生、研究見習生を受入れた。また流動研究員として Albert Einstein 大学神経病理の鈴木衣子教授が昨年度から今年度にかけて 6 ヶ月滞在した。

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っているが、その内容は表 3 の如くであり、3 月に行った年度末の研究発表会の内容は表 4 の如くである。

4. 神経疾患研究委託費

昭和 57 年度の神経疾患研究委託費については昭和 56 年度の国際障害者年を契機として 4 億円に増額され、研究課題も 16 に増加したが、昭和 57 年度はすえ置きとなり表 5 の如く 16 課題をそのまま継続した。また昭和 55 年に発足したてんかん研究班 (和田班) と末梢神経障害研究班 (中西班) が 3 年を経過したので班長よりヒヤリングを行い、評価部会で種々検討され、その結果は推進委員会で討議された。推進委員会の委員、評価部会の委員もそれぞれ 2 年の期間をへた方々があるために新たな委員や再任の方々が加わり表 6, 7 の如くになっている。

尚昭和 58 年度の神経疾患研究委託費の課題は表 8 の如くに決定されている。

5. 診療業務

神経センター関連の業務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 5 月以来特殊診療棟が完成し外来診療を行っているが、診療日数の増加は認められず、神経内科、小児神経科ともに週 3 日に限られている。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当然であるが、本年度内には可能となるものと期待している。

外来診療の方は週 3 日の診療にも拘らず患者数は次第に増加しており、神経内科は昨年の 3,246 名に比べ本年度は 5,950 名、小児神経科は昨年の 2,540 名に比べ 3,815 名といずれも大幅な増加をみている。月別の新患、再来患者数については「診療概要」の項を参考にされたい。

本年度は理学療法科の新設が新しいリハビリ棟の建設に伴って正式に認められたが、専門医、理学療法士の不足の為に未だ充分にその威力を発揮するに至っていない。神経センター設立準備委員会の中間報告書にある如く整形外科、脳外科、神経眼科、神経耳科、レントゲン科など関連科目の整備が 1 日も早く行われるよう期待する次第である。

入院患者については神経内科の増床が 5 年がかりでやっと実行に移り、年度末に神経内科 80 床、小児神経科 40 床と 5 年ぶりに 7 号館 3 階の開床が行われた。入院患者の種類別一覧表は表示するが、神経内科では筋ジストロフィー症は減少しており、詳細は「診療概要」の項を参考にされたい。入院患者数は神経内科は 84 名から 106 名に増加し、退院は 77 名から 97 名と増加し、小児神経科でも昨年度 120 名より今年度 163 名と増加、退院は 113 名より 157 名とかなりの増加をみている。

最も目立つのは入院患者の内訳で、筋ジストロフィー症は 15 名と少なく、成人では脊髄小脳変性症、パーキンソン病、末梢神経疾患、脳血管障害が多くみられた。小児では変性疾患、奇形、精神運動発達遅滞、代謝異常およびてんかんが多くなっている。

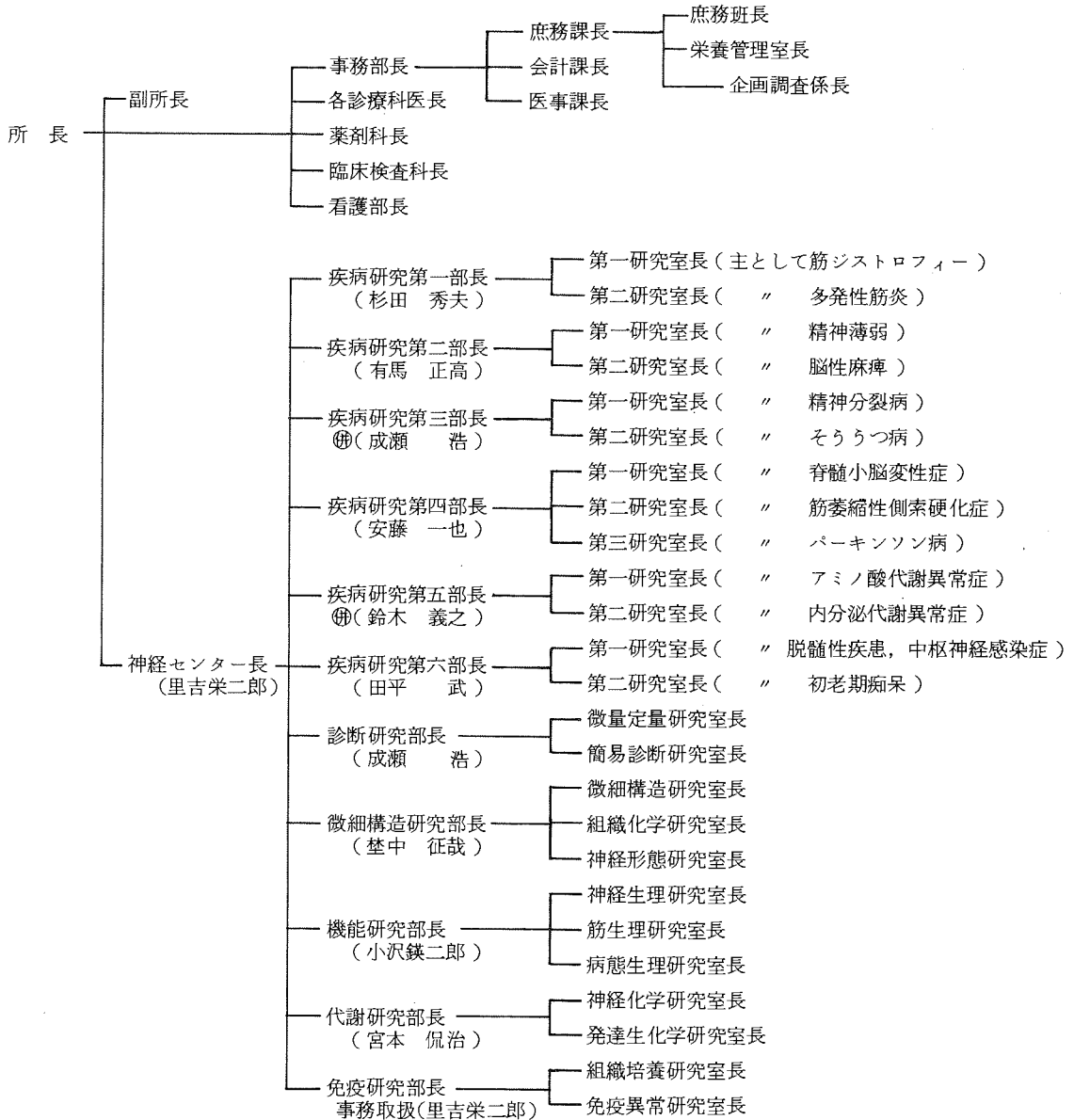
6. 神経センターの将来と国立神経センター（仮称）への移行

神経センターの研究部門については昨年も触れたが 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となっている。これに比べ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。病床は 5 年越しでやっと 120 床と増加したが、外来診療日数の増加は未だ認められない。理学療法科の新設は新しいリハビリ棟開設とともに終了したが、他の関連科の増設が期待される場所である。財政事情の厳しい昨今国立神経センターへの移行が何時可能となるかは不明であるが、昭和 59 年を目標に整備を完了し、国立神経センターへの移行が完了する日の一日も早いことを祈る次第である。

国立武蔵療養所神経センター長 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				
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

(57年度の計)

1 神経センターの概要

(表2) 神経センター組織

(昭和57年度)(57年4月1日~58年3月31日)

センター長 里吉栄二郎		室長	研究員	併任研究員	流動研究員	研究生	賛助職員 ○=研究員 △=研究助手
疾病研究第一部	杉田秀夫	高木昭夫 (57.7/31まで)	石浦章一 藤田武久 (57.12/1採)	遠藤 寛 石原 博幸 山口 明	中 瀬 浩 史 (57.4/30退) 平 沢 邦 夫 (57.5/1採~5/31退) 宮 沢 寛 猪 飼 哲 夫 (58.1/1採)	春原純彦 豊福照子 米本恭三 助川卓行 斉藤陽子 水澤英洋 鎌倉恵子 藤田武久 (57.11/30まで) 中 瀬 浩 史 (57.5/1より) 平 沢 邦 夫 (57.4/1~4/30 57.6/1~6/30)	○安部 和子 ○土屋 久江 ○小川 敏子 ○岡田理美 (57.8/31まで)
疾病研究第二部	有馬正高	田中晴美 坂川宜男	許斐博史	林 利彦	桜庭 均 (57.9/30退) 吉田 豊 (57.4/1採) 佐藤 充 (57.4/1採) 岩崎 雄 (58.1/1採)	金子慶賢	*須貝千恵子 ○野口悦子 ○中沢一治 ○竹花美博 (57.12/1採)
疾病研究第三部	成瀬 范 (57.4/10担任)	融道男 渡部修三	渋谷治男 (58.3/31転出)	金野 滋 市山 新	野田恭平 三ツ汐 作	西川 徹 市川宏伸 有藤平八郎	○保賀直子 ○高嶋 夫
疾病研究第四部	安藤一也	向山昌邦 足立皓吉	吉田 瑞子		山本 秀子 (57.12/31退) 松井 真子 (57.4/1採) 紀平 為子 (57.5/1採)	橋井 夙児	○豊島英徳 (57.4/1採~10/1退) ○佐藤高志 ○大杉 子 (57.5/17採) *小村 子 (57.9/1採)
疾病研究第五部	里吉栄二郎 (57.7/31まで 事務取扱) 鈴木 義之 (57.8/1担任)		桜庭 均 (57.11/16採) 桃井 穂 (57.12/16採)	山中 胤宏	桜庭 均 (57.10/1採~ 11/15退) 坂森 裕一 (57.10/1採) 吉原 達子 (57.11/1採) 加藤 悟郎 (58.1/1採)		*志田弘子 (57.12/1採) ○船山 子 (58.1/1採)
疾病研究第六部	里吉栄二郎 (58.1/31まで 事務取扱) 田 平 武 (58.2/1より)						
診断研究部	成瀬 范	林 時司	加藤 進昌 (57.4/1より)	栗田 広	渡辺 倫子 百 藤 妙 (57.4/1採~ 11/30退) 徳 田 智 (57.4/1採) 永 木 茂 (58.1/1採)	永木 茂 (57.12/31まで)	○南 恭子 ○等々力 英美 (57.4/1採)
微細構造研究部	岩崎 祐三 (57.7/31まで担任) 藤 中 征哉 (57.8/1より)	加茂 功	多田愛子 相川久志	岩崎祐三 伊藤直樹 源 宜之	鈴木 夫 子 (57.6/30退) 赤 堀 宏 (57.4/5採) 藤 原 成 子 (57.5/1採~9/30退)	松島 宏 橋本和子 林 葉子 米沢 実	*佐藤愛子 *神岡里子 ○岡田理美 (57.9/1より)
機能研究部	小沢 健二郎	木村 一郎 斎藤 公司	萩原 康子	若林 健之 片山 栄作 熱 田 佐保子	伊 井 一 夫 (58.3/31退) 下 岡 正 志 (57.4/1採)		*毛 瀬 千 夏 ○後 藤 いづみ
代謝研究部	宮本 侃治	今沢 正興	中 嶋 一 行 (58.2/1採)	上代 淑人 江 尻 慎一郎 清野 昌一 永山 崇男	西村 成子 大泉 信行 (57.4/1採)		○中 嶋 サカエ (57.12/31退) ○佐藤 七枝 ○中 嶋 一 行 (58.1/31退)
免疫研究部	里吉栄二郎 (事務取扱)		古川 昭栄	林 恭三 (講師受領)	橋 滋 国 岡田 昌 通 (58.3/31退)		○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 森山 典子 (57.10/16より)
R I 室							*深川 淳子
図書室							大槻 美知子
電 頭 室							○石井 弘子 (57.4/1より)
センター長室							大関 桂子

(表 3)

昭和 57 年度 神経センターセミナー

月 日	演 者 名 (所 属)	演 題	担 当
57 年 5. 25	飯田 芳男 成蹊大学工学部教授	質量分析における最近の進歩	診 断 研 究 部
8. 30	岩政 輝男 熊本大学医学部病理学教室 助教授	糖代謝異常によるミオパチー	疾病研究第一部 微細構造研究部
11. 2	柳原 武彦 Professor, Department of Neurology, Mayo Medical School, University of Minnesota, Mayo Clinic	Creatinekinase BB-isoenzyme in Cerebral Pathophysiology	センター長室

(表 4)

昭和 57 年度 神経センター研究発表会

昭和 58 年 3 月 22 日 (火)

於 本館第二会議室

- | | | | |
|----------------|---|------|---|
| 1) 9:35~10:15 | 微細構造研究部 | | |
| | ・培養神経細胞の増殖について | 多田愛子 | |
| | ・重症筋無力症患者血清補体による免疫複合体可溶性能について | 加茂功 | |
| | ・筋ジストロフィー筋の再生能に関する組織化学的研究 | 埜中征哉 | |
| 2) 10:15~10:55 | 代謝研究部 | | |
| | ・脳内のフェニトイン specific binding site について | 西村成子 | 他 |
| | ・フェニトインとリン脂質との相互作用の可能性
- NMRによる予備的検索 - | 今沢正興 | 他 |
| | ・多様性を示した脳ミエリン塩基性蛋白 | 中嶋一行 | 他 |
| | ・蛋白リン酸化酵素Cに対するリン脂質の結合 | 大泉信行 | 他 |
| 3) 10:55~11:35 | 機能研究部 | | |
| | ・ニワトリ胚抽出物中の筋芽細胞増殖促進因子 | 伊井一夫 | |
| | ・培養筋細胞におよぼす dibucaine の作用 | 萩原康子 | |
| 4) 11:35~12:15 | 診断研究部 | | |
| | ・新生児スクリーニングの研究 | 成瀬浩 | 他 |
| | ・有機酸代謝異常症の新しい分析法 | 林時司 | 他 |
| | ・安定同位体トレーサー法によるアミノ酸・アミン代謝産物の生体内代謝研究 | 林時司 | 他 |
| | ・神経ペプチドと精神神経疾患
イ) 痙攣とソマトスタチン
ロ) ヒト血中での睡眠ペプチド (DSIP) | 加藤進昌 | 他 |
| - 昼 食 - | | | |
| 5) 13:20~14:00 | 疾病研究第一部 | | |
| | ・マーカインによる骨格筋障害の機序 | 猪飼哲夫 | |
| | ・急性筋崩壊機構について | 石浦章一 | |
| | ・ウズラ糖尿病Ⅱ型の形態学的研究-ヒトとの対比- | 藤田武久 | |
| | ・筋拘縮の病態 | 高木昭夫 | |
| 6) 14:00~14:40 | 疾病研究第二部 | | |
| | ・コレステロール代謝阻害剤による人培養線維芽細胞における酸性スフィンゴミエリネースの特異的活性低下 | 吉田豊 | 他 |
| | ・ラット脳ミクロゾーム画分及び粗ミトコンドリア画分の中性スフィンゴミエリネースの精製と性質 | 野口悦子 | 他 |
| | ・母体のカフェイン飲用の子供への影響-カフェイン負荷によるカフェインおよびその代謝産物の pharmacokinetics - | 中沢一治 | 他 |
| 7) 14:40~15:20 | 疾病研究第三部 | | |
| | ・カタレプシーの惹起に関する脳内ノルアドレナリン機能 | 高嶋瑞夫 | 他 |
| | ・断眠後睡眠時のトリプトファン代謝 | 三ツ汐洋 | 他 |
| | ・注意認知機能に対する脳内ドーパミンの関与 | 野田恭平 | 他 |

- 精神分裂病死後脳のメチオニンエンケファリン
 渋谷 治男 他
- 休 憩 —
- 8) 15:35 ~ 16:15 疾病研究第四部
 - 遺伝性運動失調マウス Weaver mouse の小脳における神経伝達物質および TRH について
 足立 皓 岑 他
 - Rolling mouse Nagoya に対する TRH の失調改善作用におよぼす併用薬剤（ドーパミン系およびアセチルコリン系薬剤）の影響
 松井 京子
 - 6-aminonicotinamide 投与ラットにおける脊髄病変の組織学的、生化学的研究
 紀平 為子
 - 再生神経線維の軸索直径と髄鞘の厚さとの関連について
 向山 昌邦
 - 筋ジストロフィー症患者赤血球のポリホスホイノシタイドの温度変化
 吉田 瑞子
 - 9) 16:15 ~ 16:55 疾病研究第五部
 - 先天性代謝異常，特にリソゾーム病の診断システム
 鈴木 義之
 - ガラクトシアリドーシスにおける酵素異常
 桜庭 均
 - 糖たん白及び糖脂質の合成及び分解酵素について
 桃井 隆
 - 10) 16:55 ~ 17:05 疾病研究第六部
 - Strain 13 モルモットを用いた慢性再発性 EAE：感作に用いられた抗原の局所長期残存について
 田平 武
 - 11) 17:05 ~ 17:25 免疫研究部
 - 重症筋無力症患者血清中の抗アセチルコリン受容体抗体価と臨床像との相関
 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価の測定
 古川 昭 栄 他
 - 心臓由来細胞の産生する神経成長因子（nerve growth factor）について
 古川 美子 他
 - 12) 17:25 ~ 17:55 神経内科・小児神経科
 - 変性疾患の Positron CT 像
 横井 風児
 - idiopathic dystonia-parkinsonism with diurnal fluctuation
 春原 経彦
 - 妊娠ラットにおけるポジトロン標識化合物の代謝・動態について
 松井 晨 他
 - $^{11}\text{CO}_2$ 代謝について：糖および尿素への $^{11}\text{CO}_2$ 固定
 桜川 宣男 他

(表5) 昭和57年度 神経疾患研究委託費 研究課題一覧表

研究課題名	研究班長名	所属及び役職名	金額	人員	備考
1. 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 所長	千円 15,000	15 人	継続
2. 末梢神経の変性と再生過程に関する研究	中西 孝 雄	筑波大学臨床医学系 神経内科 教授	15,000	18	〃
3. 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	〃
4. 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	41	〃
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	祖父江 逸 郎	名古屋大学医学部 病院長 内科学教授	46,000	52	〃
6. 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 所長	48,000	31	〃
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	福 山 幸 夫	東京女子医科大学 小児科学 教授	38,000	42	〃
8. 脳障害を伴う先天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	12	〃
9. 精神分裂病の生物学的成因及び病態に関する研究	稲 永 和 豊	久留米大学医学部 神経精神科 教授	20,000	12	〃
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	鳩 谷 龍	三重大学医学部 精神神経科学 教授	15,000	12	〃
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	井 上 駿 一	千葉大学医学部 整形外科 教授	14,000	12	〃
12. 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	9	〃
13. 精神遅滞の本態および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	19,000	14	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	生 田 房 弘	新潟大学脳研究所 神経病理学 教授	19,000	14	〃
15. 老年期脳障害の発現機序・臨床・治療に関する研究	室 伏 君 士	国立療養所菊池病院 院長	15,000	19	〃
16. 筋ジストロフィー症動物の開発供給に関する研究	野 村 達 次	実験動物中央研究所 所長	20,000	9	〃
合 計			400,000	343	

(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	熊本大学医学部内科学教授	S 56. 11. 1 ~ S 58. 10. 31
楠 智一	京都府立医科大学小児科学教授	〃
西谷 裕	国立療養所宇多野病院副院長	〃
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	〃
江橋 節郎	東京大学医学部薬理学教授	S 57. 11. 1 ~ S 59. 10. 31
祖父江 逸郎	名古屋大学医学部内科学教授	〃
塚田 裕三	慶応義塾大学医学部生理学教授	〃
椿 忠雄	東京都立神経病院長	〃
福山 幸夫	東京女子医科大学小児科学教授	〃
保崎 秀夫	慶応義塾大学医学部病院長	〃
北川 定謙	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	〃
正木 馨	〃 児童家庭局長	〃
島 蘭安雄	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	任 期
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	”
多田啓也	東北大学医学部小児科学教授	”
椿忠雄	東京都立神経病院長	”
荒木淑郎	熊本大学医学部内科学教授	S 57. 11. 1～S 59. 10. 31 (2年)
西谷裕	国立療養所宇多野病院副院長	”
保崎秀夫	慶応義塾大学医学部病院長	”
北川定謙	厚生省大臣官房科学技術審議官	官 職 指 定
島蘭安雄	国立武蔵療養所長	”
里吉栄二郎	” 神経センター長	”

(表8)

昭和58年度 神経疾患研究委託費 研究課題一覧表

研究課題名	班 長(委託先)	金 額	備考
1. 筋の発生と分化に関する基礎的研究	岡崎国立共同研究機構 生理学研究所神経化学教授 江橋節郎	千円 48,000	継続
2. 筋ジストロフィー症の発症機序に関する臨床的研究	虎の門病院沖中記念成人病 研 究 所 長 三好和夫	46,000	〃
3. 筋ジストロフィー症の疫学、臨床及び治療に関する研究	名古屋大学医学部長 内 科 学 教 授 祖父江逸郎	46,000	〃
4. 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 名 誉 院 長 井上満	48,000	〃
5. 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	〃
6. 脳障害を伴う先天代謝異常の病態に関する研究	徳島大学医学部長 小 児 科 学 教 授 宮尾益英	12,000	〃
7. 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 經 精 神 科 教 授 稲永和豊	20,000	〃
8. そううつ病の生物学的成因、特に代謝障害に関する研究	東京医科歯科大学 医学部神経精神医学教授 高橋良	15,000	〃
9. 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	〃
10. 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	国立療養所中野病院副院長 井槌六郎	10,000	〃
11. 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	〃
12. 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 經 病 理 学 教 授 生田房弘	19,000	〃
13. 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	〃
14. 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	〃
15. 難治性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	新規
16. 末梢神経障害の病態とその治療に関する研究	筑波大学臨床医学系 神 經 内 科 教 授 中西孝雄	15,000	〃
合 計		400,000	

(表9)

国立神経センター(仮称)設立準備委員会中間報告(昭.52.1)による整備計画

	研 究 所	病 院
第一次計画 (52～53年度)	一期工事(約4400m 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 業 績

I. センター長

A 論文

a. 原著

- 1) Nishiyama N, Saito H, Hayashi K, Satoyoshi E, Furukawa S :
Purification and some properties of a new nerve growth factor from the submandibular gland of male *Suncus murinus*
Biomed Res 3:457-460, 1982
- 2) 春原経彦, 富英明, 橋滋国, 埜中征哉, 里吉宮二郎 :
ミトコンドリア異常を伴うミオパチーおよび肢帯型筋ジストロフィーのstaircase phenomenon について
臨床神経 22:799 - 809, 1982
- 3) 里吉宮二郎, 安藤一也, 小玉隆一, 村上慶郎, 儀武三郎 :
脳血管障害後遺症の自覚症状, 精神症状および中枢性疼痛に対する Phthalazinol (EG-626) の臨床効果
臨床と研究 59:2090 - 2096, 1982
- 4) Sakuragawa N, Matsui A, Kono Y, Iio M, Iida S, Nozaki T, Karasawa T, Arima M, Satoyoshi E :
Rapid absorption and metabolism of hexacosanoic acid (C_{26:0}) in a rat : A study with ¹¹C-labeled C_{26:0} of short half life
神経病理学 Suppl. 1 : (International Symposium on the Leucodystrophy and Allied Diseases, Kyoto, Sept. 19-20, 1981), 日本神経病理学会, 京都, p 265 - 272, 1982
- 5) Furukawa S, Kamo I, Furukawa Y, Akazawa S, Satoyoshi E, Itoh K, Hayashi K :
A highly sensitive enzyme immunoassay for mouse β nerve growth factor
J Neurochem 40: 734-744, 1983
- 6) Furukawa S, Akazawa S, Furukawa Y, Kamo I, Satoyoshi E, Hayashi K :
A practical enzyme immunoassay for anti-acetylcholine receptor antibodies in Myasthenia Gravis
J Neuroimmunol, in press
- 7) Yoshida M, Ando K, Satoyoshi E :
Abnormalities of Erythrocytes in Duchenne Muscular Dystrophy
Ann Neurol, in press

b. 著 書

1) 里吉營二郎：

めまい(1), 筋無力症

プライマリケアのための私の処方－300人の専門医による－(日野原重明編改訂4版), 中外医学社, 東京, p 378－381, 396－398, 1982

2) 里吉營二郎：

神経疾患編

新病態栄養学双書13, 神経疾患・精神疾患(中澤恒幸, 成瀬浩, 里吉營二郎編著), 第一出版, 東京, p 223－396, 1982

3) 里吉營二郎：

こむらがえり

NHK「きょうの健康」－①症状で知るからだの異常(日野原重明, 阿部正和監, NHK編), 日本放送出版協会, 東京, p 98－102, 1982

4) 里吉榮二郎, 向山昌邦：

挫滅末梢神経の変性と再生に関する実験的研究

末梢神経障害 — 成因と病態 — (祖父江逸郎編), 永井書店, 大阪, p 51－55, 1982

5) 里吉榮二郎, 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・電気生理学的および神経病理学的研究

末梢神経障害 — 成因と病態 — (祖父江逸郎編), 永井書店, 大阪, p 56－60, 1982

6) 里吉榮二郎, 向山昌邦：

2, 3の内分泌代謝疾患に伴う末梢神経障害の病理学的研究

末梢神経障害 — 成因と病態 — (祖父江逸郎編), 永井書店, 大阪, p 176－184, 1982

7) Satoyoshi E, Nonaka I：

Myositis ossificans, myosclerosis and muscle contracture

Skeletal Muscle Pathology (ed by Mastaglia FL and Walton JN), Churchill Livingstone, London, p 621－630, 1982

8) Kinoshita M, Kawasaki K, Satoyoshi E：

Oculopharyngodistal myopathy

Muscular Dystrophy (ed by Ebashi S), Univ. of Tokyo Press, Tokyo, p 485－492, 1982

9) 向山昌邦, 里吉營二郎：

神経・筋疾患の病態と原因 — 代謝障害と神経・筋疾患 —

内科セミナーP.N.8, ミオパチー・ニューロパチー(織田敏次他編), 永井書店, 大阪,

p 105 - 116, 1983

10) 里吉宮二郎 :

McArdle 病

神経・精神疾患の薬物療法 (祖父江逸郎, 加藤伸勝, 栗山欣弥編), 医歯薬出版, 東京,

p 227 - 231, 1983

11) 里吉宮二郎 :

重症筋無力症の薬物療法

今日の治療指針 1983年版 (石山俊次, 日野原重明, 阿部正和編), 医学書院, 東京,

p 209 - 210, 1983

12) 里吉宮二郎 :

脳, 脊髄, 神経の病気

現代家庭療法百科主婦の友社, 東京, p 604 - 641, 1983

13) 里吉宮二郎 :

周期性四肢麻痺 他

医科学大事典全 50 巻, 講談社, 東京, 21 巻, p 18 他, 1983

c. 総 説

1) 里吉宮二郎, 橋滋国 :

末梢神経障害, 筋疾患診断における電気生理学的検査の応用 (神経・筋疾患の診断技法)

日本臨牀 40:1596 - 1601, 1982

2) 里吉宮二郎, 富英明 :

病歴聴取 (特集・臨床神経学マニュアル)

総合臨牀 31:2183 - 2186, 1982

3) 里吉宮二郎 :

周期性四肢麻痺

先天性代謝病免疫病ハンドブック, 代謝 19 巻臨時増刊号: 820 - 821, 1982

4) 里吉宮二郎, 春原経彦, 富英明 :

筋ジストロフィー症

日本臨牀, 本邦臨床統計集, 41 巻春季増刊号: 183 - 191, 1983

e. 班会議報告書

1) 里吉栄二郎, 春原経彦 :

Idiopathic dystonia-parkinsonism — 生化学的, 薬理学的, 電気生理学的検索 —

東京都特殊疾病 (難病) に関する研究班 昭和 56 年度研究報告書 p 19 - 25, 1982

II 研究業績

- 2) 里吉栄二郎, 桜川宣男, 渡辺和行, 野口悦子, 有馬正高 :
人胎盤およびラット肝臓の酸性スフィンゴミエリナーゼ：精製，性状および¹²⁵Iラベル法について
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年度研究報告書，
p 29 - 38, 1982
 - 3) 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年度研究報告書， p 88 - 95, 1982
 - 4) 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Ach R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年度研究報告書， p 134 - 139, 1982
 - 5) 河野義恭, 桜川宣男, 松井晨, 有馬正高, 里吉栄二郎, 飯尾正明 :
¹¹CO₂ の臨床応用のための基礎生化学的検討 — ラット脳内¹¹CO₂固定について
厚生省神経疾患・低エネルギー低酸素症に基づく脳障害の形態学的生化学的研究班 昭和56年度研究報告書， p 245 - 249, 1982
 - 6) 桜川宣男, 松井晨, 有馬正高, 里吉栄二郎 :
サイクロトロン産生放射性同位元素を用いた中枢神経障害のエネルギー代謝研究
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年度研究報告書， p 26 - 28, 1982
 - 7) 安藤一也, 一井本, 春原経彦, 里吉栄二郎 :
Kinesiofax による失調性歩行の重心動揺
厚生省特定疾患・運動失調症調査研究班 昭和56年度研究報告書， p 35 - 39, 1982
 - 8) 向山昌邦, 河崎博, 春原経彦, 横井風児, 埜中征哉, 安藤一也, 里吉栄二郎 :
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年度研究報告書， p 327 - 332, 1982
- f. その他
- 1) 里吉栄二郎 :
研究室めぐり—国立武蔵療養所神経センター
細胞 14:199 - 200, 1982
 - 2) 里吉栄二郎 :
〔書評〕臨床神経内科ハンドブック(木下眞男 編著)

医海時報 9月11日付, 1982

- 3) 里吉宮二郎, 伊藤正治:
〔対談〕医療の周辺(特集・神経とは? ホルモンとは?)
富士へるす No.16: 4-15, 1982
- 4) 里吉宮二郎:
〔相談室〕「すじがつる」-こむら返りの機序と生活指導
地域保健 3月号: 93-95, 1983

B 学会発表

b. 国際学会

- 1) Mukoyama M, Nonaka I, Muramoto O, Ando K, Satoyoshi E:
Biopsied nerve and muscle in de Sanctis-Cacchione Syndrome
9th International Congress of Neuropathology, Vienna, Sept. 5-10, 1982 (Abstracts
p 252)
- 2) Satoyoshi E:
Distal myopathy
5th International Congress on Neuromuscular Diseases, Marseilles, Sept. 12-18, 1982
- 3) Mukoyama M, Satoyoshi E:
Linear rows of myelin ovoids (Dyck's condition E) in de- and regenerative processes following
nerve crush
5th International Congress on Neuromuscular Diseases, Marseilles, Sept. 12-18, 1982
(Abstracts pWE20)

c. 一般学会

- 1) 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
第4回日本膜学会年次大会, 東京, 5.14-15, 1982
- 2) 春原経彦, 真野行生, 安藤一也, 里吉宮二郎:
Idiopathic dystonia - parkinsonism
— 臨床的, 生化学的, 電気生理学的検索 —
第23回日本神経学会総会, 東京, 5.25-27, 1982 (臨床神経 22:1135)
- 3) 向山昌邦, 豊島英徳, 安藤一也, 里吉宮二郎:
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

Ⅱ 研究業績

- 第 23 回日本神経学会総会，東京，5.25 - 27, 1982 (臨床神経 22:1175)
- 4) 横井風児，安藤一也，里吉栄二郎，飯尾正明：
脊髄小脳変性症の小脳型のポジトロン CT 像
第 23 回日本神経学会総会，東京，5.25 - 27, 1982 (臨床神経 22:1185)
- 5) 一井本，春原経彦，安藤一也，里吉营二郎：
各種神経疾患の歩行障害 - Kinesiofax による分析 -
第 23 回日本神経学会総会，東京，5.25 - 27, 1982 (臨床神経 22:1196)
- 6) 横井風児，向山昌邦，安藤一也，里吉栄二郎：
神経系変性疾患の positron CT 像 - 脊髄小脳変性症を中心として -
第 37 回国立病院療養所総合医学会，札幌，9.21 - 22, 1982
- 7) 一井本，春原経彦，向山昌邦，埜中征哉，里吉营二郎：
Acanthocytosis, 筋の mitochondria 異常, myoclonus epilepsy, その他の多彩な症状を呈した 1 例
第 82 回日本神経学会関東地方会，東京，10.2, 1982 (臨床神経 23:86)
- 8) 古川昭栄，古川美子，里吉栄二郎，林恭三：
培養マウス末梢組織の NGF 産生について
第 55 回日本生化学会，大阪，10.10 - 13, 1982
- 9) 富英明，春原経彦，里吉营二郎，橋滋国：
Mitochondrial myopathy における staircase phenomenon の異常について。
第 12 回日本脳波・筋電図学会学術大会，米子，10.29, 1982
- 10) 春原経彦，安藤一也，里吉营二郎，真野行生：
Idiopathic dystonia-parkinsonism (IDP)
第 12 回日本脳波・筋電図学会学術大会，米子，10.29, 1982
- 11) 横井風児，向山昌邦，安藤一也，里吉营二郎，飯尾正明：
神経系変性疾患の positron CT 像
第 22 回日本核医学会総会，東京，11.17 - 19, 1982
- 12) 富英明，春原経彦，向山昌邦，横井風児，里吉营二郎：
痴呆，運動失調を示し巨大母斑を伴った megadolicho-intracranial arteries の 1 例
第 83 回日本神経学会関東地方会，東京，11.27, 1982 (臨床神経 23:354)
- 13) 富英明，春原経彦，向山昌邦，里吉营二郎，村本治：
長期間小脳失調のみを示した Spongiform encephalopathy の 1 剖検例
第 84 回日本神経学会関東地方会，東京，2.26, 1983 (臨床神経 23:617)

C 班会議発表

- 1) 春原経彦, 里吉栄二郎 :
 Idiopathic dystonia-parkinsonism
 東京都特殊疾病(難病)に関する研究班
 昭和57年度研究報告会, 東京, 9.25, 1982
- 2) 里吉栄二郎, 桜川宣男, 野口悦子, 東條恵 :
 1) 異染性白質変性症の治療の試みー顆粒球輸注法及びL-DOPA投与の効果
 2) Mg要求性中性スフィンゴミエリナーゼの精製と性質
 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57年度班会議, 東京,
 1.18, 1983
- 3) 林恭三, 古川昭栄, 赤沢左衛子, 加茂功, 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57年度班会議, 東京, 1.21 - 22, 1983
- 4) 加茂功, 古川昭栄, 伊藤恒敏, 多田愛子, 里吉栄二郎 :
 胸腺筋細胞の産生するリンパ系細胞増殖因子
 厚生省特定疾患・免疫性神経疾患調査研究班 昭和57年度班会議, 東京, 1.21 - 22, 1983
- 5) 安藤一也, 横井風児, 里吉栄二郎, 中山宏 :
 初老期痴呆のポジトロン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 昭和57
 年度研究報告会, 東京, 2.19, 1983
- 6) 里吉栄二郎, 春原経彦, 富英明 :
 各種筋疾患に対するベスタチン(NK421)投与後の経過報告
 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)の開発研究班
 昭和57年度班会議, 東京, 3.17, 1983

D 研究会など

- 1) 横井風児, 向山昌邦, 高木昭夫, 安藤一也, 里吉栄二郎 :
 原発性卵巣機能不全, 白髪, 白内障, 大脳萎縮などを伴った頭蓋底陥入症の1例
 第8回三多摩神経疾患懇話会, 東京, 4.10, 1982
- 2) 里吉栄二郎 :
 こむらがえり(きょうの健康)
 NHKテレビ, 8.4, 1982

Ⅱ 研究業績

- 3) 春原経彦, 安藤一也, 里吉営二郎 :
Idiopathic dystonia - parkinsonism について
第3回三多摩パーキンソン病懇話会, 東京, 8.21, 1982
- 4) 一井本, 春原経彦, 安藤一也, 里吉営二郎 :
移動重心計による Parkinson 病の歩行動態
第3回三多摩パーキンソン病懇話会, 東京, 8.21, 1982
- 5) 河崎博, 春原経彦, 横井風児, 高木昭夫, 向山昌邦, 里吉営二郎 :
著明な脳波異常を呈した progressive chorea の2例
第9回三多摩神経疾患懇話会, 東京, 8.28, 1982
- 6) 里吉栄二郎 :
筋疾患の研究
第12回小児神経学セミナー, 八王子, 10.11, 1982
- 7) 向山昌邦, 紀平為子, 富英明, 春原経彦, 安藤一也, 里吉営二郎 :
Gerstmann - Sträussler 症候群の一例
第13回臨床神経病理研究会, 東京, 12.4, 1982
- 8) 里吉営二郎, 宮下英夫 :
イートン・ランバート症候群(ドクター・サロン)
日本短波放送, 1.16, 1983
- 9) 里吉営二郎 :
痙性麻痺の多様性と薬剤の効果
講演会, 名古屋, 2.12, 1983

2. 疾病研究第1部

1. 研究部一年の歩み

疾病研究第一部は進行性筋ジストロフィー症を中心とする筋肉疾患を研究対象とする部門である。昭和57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, 藤田武久, 〔流動研究員〕宮沢寛, 猪飼哲夫, 〔併任研究員〕石原傳幸, 山口明, 〔研究生〕米本恭三, 春原経彦, 平沢邦夫, 鎌倉恵子, 水沢英洋, 中瀬浩史, 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^{*} (* 8月1日より微細構造研究部)

杉田部長は4月1日より専任となり, 埜中室長は8月1日より微細構造研究部部長に就任した。埜中室長の後任として藤田が研究員に任命された。

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, 原因

DMP その他の筋疾患における筋肉の崩壊, 壊死の機構を明らかにする為に昨年に引続き塩酸プロバカインによる実験系について検索された。

筋蛋白分解の主役はリソゾーム系カテプシン群と考えられ, しかもこのカテプシンは本来骨格筋中に存在するものではなくマクロファージ由来のものが主役を演じていると思われる。又カテプシン系酵素増加の病態生理学的な意義についても研究された。DMD及び福山型DMPに於て悪性高熱類似の症状が全身麻酔の副作用として観察された。此等の症例はスキンドファイバー法による検索からフェイン感受性の亢進が認められ, 悪性高熱と同一機序により発現するものと推定された。

この事はDMD及び関連筋疾患患者が全身麻酔を行う場合, 細心の注意が必要である事を警告している。

(2) 筋ジストロフィー症の治療に関する研究

当部は厚生省新薬開発研究班に属しており(E-64, 杉田, 石浦, ロイペプチン, 高木, 埜中)モデル動物に対する治療実験が行われた。E-64-C, ロイペプチン共にニワトリ筋ジストロフィー症には無効であったが, E-64-Dはハムスタージストロフィー症の心筋に対しては有効と考えられる結果を得た。

Ⅱ 研究業績

(3) 糖原病ウズラの研究

当部で発見された α -glucosidase 欠損による糖原病Ⅱ型ウズラについて骨格筋を中心にヒト糖原病Ⅱ型と比較した。

このモデルはヒト遅発型糖原病Ⅱ型に非常に類似性の高い事が確認された。

(4) 廃用性筋萎縮

不動化を併う筋萎縮は臨床的に骨折その他の疾患の際に屢々遭遇する。ラットの一側後肢不動化による実験的萎縮筋について検索した結果、弛緩位固定に比べ伸度位固定の方が萎縮は少なく、筋線維タイプの転換も同様であった。

不動化した筋に対する低頻度電気刺激は筋線維タイプの脱分化や再分化に対し有効であった。

(5) 当部で研究が続けられている CANP に関してはラットの末梢神経中に低Caイオンで活性化される μ CANP の存在がほぼ確認され mCANP と同様にニューロフィラメントの特に 160 K サブユニットに対し感受性の高い事が明らかになった。

(6) 各種神経筋疾患に関する臨床病理学的研究

筋ジストロフィー症における悪性高熱症の発生患者の報告及び最近注目されている代謝性ミオパチーの一つとしてミトコンドリア異常を併う神経筋疾患が報告された。今後ミトコンドリアの代謝異常は重要な研究課題になると思われる。

本年度の大きなイベントとしては当部の国際学会に於る活躍を挙げる事が出来よう。マルセイユで開かれた第5回国際神経・筋疾患学会では杉田、高木、埜中は何れも workshop のメンバーとして参加し、石原、中瀬、米本も一般演題を発表した。又、安部、土屋、岡田らも同学会に出席した。石浦はオーストラリアで開かれた第12回国際生化学会のサテライトシンポジウムのシンポジストとして参加した。その他高木はカナダで開かれた第3回国際悪性高熱会議に、杉田、石浦は徳島で行なわれた蛋白分解酵素阻害剤の国際シンポジウムにシンポジストとして参加した。

(部長 杉田秀夫)

2. 研究業績

A 論文

a. 原著

- 1) 里吉宮二郎, 春原経彦, 富英明, 橋滋国, 埜中征哉:
ミトコンドリア異常を伴うミオパチーおよび肢帯型筋ジストロフィーの staircase phenomenon
について
臨床神経 22 : 799, 1982
- 2) 鎌倉恵子:
末梢神経 neurofilament 変性に対する calcium-activated neutral protease の役割
神経内科 16 : 149 - 160, 1982
- 3) 鎌倉恵子, 杉田秀夫:
フィラメント変性とプロテアーゼ
神経進歩 26 : 278 - 287, 1982
- 4) Nonaka I, Sugita H, Takada K, Kumagai K:
Muscle histochemistry in congenital muscular dystrophy with central nervous system involve-
ment
Muscle Nerve 5:102-106, 1982
- 5) Sugita H, Nonaka I, Ishiura S:
The effect of protease inhibitor on the calcium-induced degeneration myofilament in vitro
and in vivo
Muscular Dystrophy Group, p 61, 1982
- 6) Takagi A, Ishiura S, Nonaka I, Sugita H:
Myosin light chain components in single muscle fibers of Duchenne muscular dystrophy
Muscle Nerve 5:399-404, 1982
- 7) Nonaka I, Ishiura S, Takagi A, Sugita H:
Therapeutic trial with protease inhibitor (Leupeptin) in chicken muscular dystrophy
Acta Neuropathol 58:279-285, 1982
- 8) Sugita H, Kimura M, Tarumoto Y, Tamai M, Handa K, Ishiura S, Nonaka I, Ohzeki M, Imahori K:
In vivo administration of a thiol protease inhibitor, E-64-C, to hereditary dystrophy chicken
Muscle Nerve 5: 738-744, 1982
- 9) Mizusawa H, Takagi A, Sugita H, Toyokura Y:

Ⅱ 研究業績

- Mounding phenomenon: An experimental study in vitro
Neurology (NY) 33:90-93, 1983
- 10) Oka S, Igarashi Y, Takagi A, Nishida M, Sato K, Nakada K, Ikeda K:
Malignant hyperpyrexia and Duchenne muscular dystrophy: A case report
Can Anaesth Soc J 29: 627-629, 1982
- 11) Takagi A, Sunohara N, Ishihara T, Nonaka I, Sugita H:
Malignant hyperthermia and related neuromuscular diseases: Caffeine contracture of the skinned muscle fibers
Muscle Nerve, in press.
- 12) Nonaka I, Takagi A, Ishiura S, Nakase H, Sugita H:
Pathophysiology of muscle fiber necrosis induced by bupivacaine (marcaine)
Acta Neuropathol (Berl) 60: 167-174, 1983
- 13) Suzuki K, Ishiura S:
Effect of metal ions on the structure and activity of calcium-activated neutral protease (CANP)
J Biochem 94, in press.
- 14) Ishiura S, Nonaka I, Nakase H, Tsuchiya K, Okada S, Sugita H:
Immunocytochemical localization of cathepsin B in degenerating rat skeletal muscle induced by a local anesthetic, bupivacaine
J Biochem 94: 311-314, 1983
- 15) Kamakura K, Ishiura S, Sugita H, Toyokura Y:
Identification of Ca^{2+} -activated neutral protease (CAMP) in the rat peripheral nerve
Biomed Res 3:91-94, 1982
- 16) Kamakura K, Ishiura S, Sugita H, Toyokura Y:
Identification of Ca^{2+} -activated neutral protease in the peripheral nerve and its effects on neurofilament degeneration
J Neurochem 40, in press.

b. 著 書

- 1) 杉田秀夫:
筋代謝異常総論
先天性代謝病免疫病ハンドブック, 代謝 19: 796-797, 1982
- 2) 杉田秀夫, 埜中征哉:
ミオパチー A. 進行性筋ジストロフィー, B. 筋緊張症候群
内科学書(織田敏次他編) 第2巻 中山書店, 東京 p 904-913, 1982

- 3) 杉田秀夫, 埜中征哉:
 ミオパチー E. 先天性ミオパチー
 内科学書(織田敏次他編) 第2巻 中山書店, 東京, p 933 - 935, 1982
- 4) 石浦章一, 杉田秀夫:
 神経・筋の基礎 2.筋タンパクの構成と機能
 内科セミナー, PN8 ミオパチー・ニューロパチー(織田敏次他編) 永井書店, 大阪,
 p 13 - 22, 1983
- 5) 杉田秀夫, 石浦章一:
 V.筋細胞と神経細胞との相互作用 4.筋線維型の分化
 筋発生の細胞生物学(小沢鎮二郎他編) 学会出版センター, 東京, p 304 - 313, 1983
- 6) 杉田秀夫:
 1.進行性筋ジストロフィー
 先天性代謝病免疫病ハンドブック,代謝19巻臨時増刊号, p 798 - 801, 1982
- 7) 高木昭夫:
 筋ジストロフィーニワトリ
 神経,筋疾患モデル動物(京極方久,安倍千之編)
 医歯薬出版,東京, p 85 - 95, 1982
- 8) 高木昭夫:
 筋疾患
 臨床医学示説 第1巻内科9,近代医学出版, p 487 - 525, 1982
- 9) 高木昭夫:
 クボステック現象ほか 13語
 看護学大辞典 第2版(内藺耕二他編) メジカルフレンド社,東京, 1982
- 10) 高木昭夫:
 筋緊張性ジストロフィー
 医科学大事典,講談社,東京, p 241 - 242, 1982
 ステイッフマン症候群
 同上 p 166, 1983
- 11) 水沢英洋, 高木昭夫:
 筋萎縮
 神経診断ガイダンス(平井俊策編) メジカルフレンド社,東京, p 236 - 258, 1982
- 12) Sugita H, Ishiura S, Nonaka I, Hanada K:

- Calcium activated neutral protease (CANP) and its inhibitors in muscular dystrophy
Muscular Dystrophy: Biomedical Aspects (Ebashi S, et al eds.) Japan Sci. Soc. Press, Tokyo/
Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, p 229–236, 1983
- 13) Ishiura S, Nonaka I, Sugita H :
Calcium-activated neutral protease: Its degradative role in muscle cells
Japan Medical Research Foundation Publication No. 16. Muscular Dystrophy
Proceedings of the International Symposium on Muscular Dystrophy, held November
25–27, 1980 in Tokyo (Ebashi S ed.), Univ. of Tokyo Press, Tokyo, p 265–282, 1982
- 14) Sugita H, Nonaka I :
Chicken muscular dystrophy: Its relevance to human muscular dystrophy
Japan Medical Research Foundation Publication No. 16. Muscular Dystrophy
Proceedings of the International Symposium on Muscular Dystrophy, held November 25–27,
1980 in Tokyo (Ebashi S ed.), Univ. of Tokyo Press, Tokyo, p 25–36, 1982
- 15) Sugita H, Ishiura S, Kohama K :
Lysosomal and non lysosomal enzymes and amino acid fluxes in catabolic states
Proceedings of the 5th International Congress of Neuromuscular Diseases, Raven Press,
in press.
- 16) Sugita H, Ishiura S, Nonaka I :
Ca-activated neutral protease (CANP) and its inhibitors in pathological states
Proteinase inhibitors - Medical and Biological Aspects (eds. Katunuma N, et al), Japan
Sci. Soc, in press.
- 17) Ishiura S, Sugita H :
Mechanism of muscle protein degradation in muscular dystrophy
12th International Congress of Biochemistry. A satellite meeting, Australia, in press.
- 18) Takagi A, Nonaka I, Ishiura S :
Studies on single muscle fibers from Duchenne muscular dystrophy
Muscular Dystrophy (ed. Ebashi S), Univ. of Tokyo Press, p 79–87, 1982
- 19) Murakami H, Takagi A, Nonaka I, Ishiura S, Sugita H, Mizutani M :
Type 2 glycogen storage disease in Japanese quails
Muscular Dystrophy (ed. Ebashi S), Univ. of Tokyo Press, p 37–48, 1982
- 20) Takagi A :
The sarcoplasmic reticulum of Duchenne muscular dystrophy

Proceedings of the 5th International Congress of Neuromuscular Disease, Raven Press,
in press

c. 総 説

- 1) 杉田秀夫：
筋疾患研究の最近の進歩 — 筋ジストロフィー症を中心に —
メディカルコンパニオン 2 : 435 — 438, 1982
- 2) 中瀬浩史, 杉田秀夫：
神経・筋ジストロフィー症
診断と治療 70 : 188 — 191, 1982
- 3) 石浦章一, 杉田秀夫：
クレアチンホスホキナーゼ (CPK)
臨床検査 Mook No 11 : 67 — 72, 1982
- 4) 埜中征哉, 杉田秀夫：
図解病因・病態論シリーズ M-9 ネマリンミオパチー
代謝 19 : 1982
- 5) 杉田秀夫：
進行性筋ジストロフィー症 — 成因に関する最近の進歩 —
日本医事新報 No 3061 : 3 — 7, 1982
- 6) 杉田秀夫：
進行性筋ジストロフィー症の発生病理の解明と新治療法の開拓
脳と発達 15 : 100 — 104, 1983
- 7) 高木昭夫：
筋線維の生理, 生化学とその病態, スキンドファイバー法を中心に
脳と神経 34 : 929 — 938, 1982
- 8) 高木昭夫：
カルニチン欠乏およびカルニチンパルミチルトランスフェラーゼ欠損によるミオパチー
先天性代謝病免疫病ハンドブック, 代謝 19 巻臨時増刊号 : 816 — 817, 1982
- 9) 高木昭夫：
悪性高熱とミオパチー
同上 p 822 — 823, 1982
- 10) 里吉宮二郎, 春原経彦, 富英明：
筋ジストロフィー症

II 研究業績

本邦臨床統計集, 日本臨床 1983 年春季増刊 p 183, 1983

11) 石原傳幸 :

進行性筋ジストロフィーの最新の知見と展望

小児看護 6 : 1-8, 1983

12) 石原傳幸, 永井恭子, 佐藤美子, 広瀬秀行, 風間忠道, 川上範子, 峰石裕之 :

進行性筋ジストロフィー症児の呼吸不全対策と長期療養指導

小児看護 6 : 82-102, 1983

d. 症例報告

1) 広畑俊成, 岩田誠, 杉田秀夫, 豊倉康夫 :

E B ウィルス抗体価上昇を認め, 肝機能異常, 高脂血症, 高尿酸血症を伴った meningomyelomeliculopathy の 1 例

神経内科 16 : 579-581, 1982

2) 吉井文均, 石原傳幸, 篠原幸人, 笹平秀一, 伊従茂 :

嚥下障害で発症した late onset mitochondrial myopathy の一部検例

老人科診療 3 : 89-93, 1982

3) 吉井文均, 石原傳幸, 篠原幸人, 野村公寿, 高木昭夫 :

眼振, 複視の遷延した syndrome malin の 1 例

臨床神経 22 : 385-392, 1982

4) 岩崎章, 金浩澤, 細川武, 濱口勝彦, 石原傳幸 :

筋生検にて筋線維内細胞浸潤塊を認めた多発性筋炎の 1 例

臨床神経 22 : 997-1005, 1982

e. 班会議報告書

1) 豊倉康夫, 鎌倉恵子, 島田康夫 :

わが国における familial chorea-acanthocytosis (Levine-Critchley syndrome) 報告例の review

厚生省特定疾患・変性神経疾患調査研究班 1981 年度研究報告書 p 335-351, 1982

2) 杉田秀夫, 石浦章一 :

培養筋細胞における筋蛋白代謝

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 57 年度研究報告書

p 149-152, 1983

3) 杉田秀夫, 中瀬浩史 :

Plasmocid 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発症機序に関する臨床的研究 昭和 56 年度研究報告

- 書 p 227 - 231, 1982
- 4) 杉田秀夫, 中瀬浩史, 石浦章一：
 Plasmocid による実験的ミオパチーの筋蛋白分解機構
 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 57 年度研究報告書 p198 - 201, 1983
- 5) 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 (続報)
 厚生省新薬開発・微生物の二次代謝産物に由来する難病治療薬 (E - 64) の開発研究 昭和 56 年度研究報告書 p 97 - 102, 1982
- 6) 高木昭夫, 埜中征哉, 石浦章一, 宮沢寛：
 脱神経による実験的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) の開発研究 昭和 56 年度研究報告書 p 57 - 60, 1982
- 7) 高木昭夫, 埜中征哉, 水沢英洋, 宮沢寛, 石原傳幸：
 筋ジストロフィーと悪性高熱 — カフェイン感受性テスト (in vitro) 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 年度研究報告書 p 135 - 139, 1982
- 8) 豊倉康夫, 水沢英洋, 栗崎博司, 高津成美, 杉田秀夫, 高木昭夫, 埜中征哉：
 いわゆる hypothyroid myopathy の臨床と筋組織像
 同上 p 123 - 128, 1982
- 9) 高木昭夫, 宮沢寛, 米本恭三, 助川卓行, 埜中征哉, 石浦章一：
 不動化による実験的筋萎縮の病態
 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 57 年度研究報告書 p 57 - 60, 1983
- 10) 高木昭夫, 宮沢寛, 安部和子：
 Duchenne 型筋ジストロフィーの筋小胞体機能：スキンドファイバー法による再検討
 同上 p 153 - 157, 1983
- 11) 水谷誠, 村上博彦, 高木昭夫, 埜中征哉, 石浦章一, 杉田秀夫：
 糖尿病Ⅱ型ウズラの育成
 厚生省神経疾患・筋ジストロフィー症動物の生産・開発に関する研究 昭和 56 年度研究報告書 p 35 - 47, 1982

B 学会発表

a. 特別講演, シンポジウム

1) 杉田秀夫 :

筋ジストロフィーモデル

第 18 回 脳のシンポジウム, 福岡, 3.11, 1983

2) 杉田秀夫 :

進行性筋ジストロフィー症の発生病理の解明と新治療法の開拓

第 24 回 日本小児神経学会総会, 神戸, 6.12, 1982 (脳と発達 15 : 100)

3) Sugita H, Ishiura S, Nonaka I :

Ca-activated neutral protease (CANP) and its inhibitors in muscular dystrophy.

International Symposium on Medical and Biological Aspects of Proteinase Inhibitors

Tokushima, August 5-8, 1982

4) Sugita H, Ishiura S, Kohama K :

Lysosomal and non lysosomal enzymes and amino acid fluxes in catabolic states

5th International Congress on Neuromuscular Diseases. Workshop.

Marseille, France, September 12-17, 1982

5) Takagi A :

Sarcoplasmic reticulum

Workshop on Biochemistry of Human Dystrophic Muscle, 5th International Congress on

Neuromuscular Diseases, Marseille, France, Sept. 16, 1982

6) Takagi A :

Malignant hyperthermia and other neuromuscular diseases: Study on the skinned fiber

Satellite symposium on malignant hyperthermia, Marseille, France, Sept. 18, 1983

7) Takagi A :

Skinned fiber studies in malignant hyperthermia

Third International Workshop on Malignant Hyperthermia, Banff, Alberta, Canada, Oct. 1

- 2, 1982

8) Ishiura S, Sugita H :

Mechanism of muscle protein degradation in muscular dystrophy

12th International Congress of Biochemistry. A satellite meeting, Australia, August 12-15,

1982

b. 国際学会

- 1) Mizusawa H, Takagi A, Sugita H, Toyokura Y:
Experimental hypothyroid myopathy: Mechanism of exaggerated mounding phenomenon
5th International Congress in Neuromuscular Diseases
Marseille, France, September 12–17, 1982
- 2) Ishihara T, Nonaka I, Sugita H, Inoue M:
Core formation in the autopsied diaphragm of Duchenne muscular dystrophy
5th International Congress in Neuromuscular Diseases
Marseille, France, September 12–17, 1982
- 3) Nakase H, Nonaka I, Ishiura S, Sugita H:
Morphological and biochemical study of plasmocid-induced myopathy
5th International Congress on Neuromuscular Diseases
Marseille, France, September 12–17, 1982
- 4) Murakami H, Takagi A, Ishiura S, Sugita H, Mizutani M:
Hereditary acid maltase deficiency discovered in Japanese quails
5th International Congress on Neuromuscular Diseases
Marseille, France, Sept 12–18, 1982
- 5) Takagi A, Nonaka I, Sunohara N, Ishihara T:
Malignant hyperthermia, Duchenne muscular dystrophy and neuroleptic malignant syndrome:
Studies on the skinned muscle fiber in vitro
ditto
- 6) Yonemoto K, Takagi A, Nonaka I, Sukegawa H, Miyazawa H:
Experimental muscular atrophy by immobilization: Morphological, biochemical and physiological aspects
ditto
- 7) Fujino O, Fujita T, Hashimoto K, Maeda M, Furuya M, Ueda Y, Nonaka I:
Infantile muscle hypotonia with delayed motor and intellectual milestones, and abnormal muscle mitochondria. Report of two cases
3rd International Child Neurology Congress, Copenhagen, May 24–28, 1982
- 8) Ishiura S, Sugita H:
Effect of E-64-c, a thiol protease inhibitor, on protein degradation in cultured skeletal muscle
12th International Congress of Biochemistry. Perth, Australia, August 15–21, 1982

II 研究業績

c. 一般学会

- 1) 土屋陽子, 杉田秀夫, 黒岩義之 :
筋強直性ジストロフィー患者の赤血球たんぱく質の変化
第 55 回 日本生化学会, 大阪, 10.10 ~ 13, 1982
- 2) 杉田秀夫, 中瀬浩史, 石浦章一 :
急性筋崩壊の二段階機構 (Ca 依存性プロテアーゼとカテプシン B)
第 55 回日本生化学会, 大阪, 10.10 ~ 13, 1982
- 3) 土屋輝久江, 石浦章一, 高木昭夫, 杉田秀夫 :
糖原病ウズラにおける α -グルコシダーゼの研究
第 55 回 日本生化学会, 大阪, 10.10 ~ 13, 1982
- 4) 石浦章一, 杉田秀夫 :
培養筋細胞のタンパク質代謝における細胞内プロテアーゼの役割
第 55 回 日本生化学会, 大阪, 10.10 ~ 13, 1982
- 5) 高木昭夫, 埜中征哉, 水沢英洋, 宮沢寛, 石原傳幸 :
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
第 23 回日本神経学会総会, 東京, 1982 (臨床神経 22 : 1154)
- 6) 助川卓行, 米本恭三, 宮沢寛, 高木昭夫, 埜中征哉 :
廃用性筋萎縮の病態 — 微細構造と収縮蛋白の変化について
同上 (臨床神経 22 : 1157)
- 7) 埜中征哉, 高木昭夫, 杉田秀夫 :
筋ジストロフィー鶏骨格筋の再生に関する組織化学的研究
同上 (臨床神経 22 : 1158)
- 8) 石原傳幸, 井上満, 埜中征哉, 杉田秀夫 :
神経終板における carboxylesterase 活性の検討
第 23 回日本神経学会総会, 東京, 5.25 ~ 27, 1982 (臨床神経 22 : 1148)
- 9) 石浦章一, 高木昭夫, 村上博彦, 埜中征哉, 杉田秀夫, 水谷誠 :
日本うずら糖原病 2 型 (続報) — 酵素蛋白の分析
同上 (臨床神経 22 : 1158 ~ 9)
- 10) 鎌倉恵子, 杉田秀夫, 豊倉康夫 :
Waller 変性における neurofilament 変性と calcium-activated neutral protease (CANP) 第 2 報

- 第 23 回日本神経学会総会，東京，1982（臨床神経 22：1176）
- 11) 春原経彦，安藤一也，里吉宮二郎，真野行生：
 Idiopathic dystonia-parkinsonism — 臨床的，生化学的，電気生理学的検索
 第 23 回日本神経学会総会，東京，5.25，1982
- 12) 一井本，春原経彦，安藤一也，里吉宮二郎：
 各種神経疾患の歩行障害 — Kinesiofax による分析 —
 第 23 回日本神経学会総会，東京，5.27，1982
- 13) 藤田武久，古谷正伸，藤野修，橋本清，桗中征哉：
 精神運動発達遅延と筋緊張低下を示し，骨格筋ミトコンドリア異常を伴った一例
 第 24 回日本小児神経学会総会，神戸，6.10～12，1982
- 14) 富英明，春原経彦，里吉宮二郎，橘滋国：
 Mitochondrial myopathy における staircase phenomenon の異常について
 第 12 回日本脳波・筋電図学会学術大会，米子，10.29，1982
- 15) 春原経彦，安藤一也，里吉宮二郎，真野行生：
 Idiopathic dystonia-parkinsonism (IDP)
 第 12 回日本脳波・筋電図学会学術大会，米子，10.29，1982
- 16) 村山繁雄，別府宏圀，椿忠雄，桗中征哉，高木昭夫：
 筋生検上慢性筋原性変化を呈し，skinned fiber 法でカフェイン感受性の亢進を認めた家族性無症候性高CPK血症の 1 例
 第 84 回 日本神経学会関東地方会，2.26，1983
- 17) 富英明，春原経彦，河崎博，桗中征哉，向山昌邦：
 Mitochondrial myopathy の 2 症例と staircase phenomenon
 第 81 回日本神経学会関東地方会，東京，6.19，1982
- 18) 一井本，春原経彦，向山昌邦，桗中征哉，里吉宮二郎：
 Acanthocytosis，筋の mitochondria 異常，myoclonus epilepsy，その他多彩な症状を呈した 1 例
 第 82 回日本神経学会関東地方会，東京，10.2，1982
- 19) 富英明，春原経彦，向山昌邦，横井風児，里吉宮二郎：
 痴呆，運動失調を示した巨大母班を伴った megadolicho intractantial arteries の 1 例
 第 83 回日本神経学会関東地方会，東京，11.27，1982
- 20) 富英明，春原経彦，向山昌邦，里吉宮二郎，村本治：
 長期間小脳失調のみを示した spongiform encephalopathy の 1 剖検例

II 研究業績

第 84 回日本神経学会関東地方会，東京，2.26，1983

21) 鎌倉恵子，杉田秀夫，豊倉康夫：

Waller 変性の生化学的研究

第 79 回日本内科学会総会，東京，4.1982

C 班会議発表

1) 杉田秀夫，藤田武久，石浦章一，高木昭夫：

糖原病ウズラの形態学的研究

文部省科学研究補助金総合研究 A，新しく発見された興味ある疾患モデル動物の育成と利用研究班，公開合同班，研究発表会 昭和 57 年度班会議 大阪，11.30，1982

2) 杉田秀夫：

培養筋細胞における筋蛋白代謝

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 57 年度班会議，東京，12.2，1982

3) 杉田秀夫，埜中征哉：

ニワトリジストロフィー筋の再生

厚生省神経疾患・筋ジストロフィー症動物の開発供給に関する研究班
昭和 57 年度班会議，東京，12.3，1982

4) 杉田秀夫，中瀬浩史，石浦章一：

Plasmocid による実験的ミオパチーの筋蛋白分解機構 — 筋ジストロフィー症との関連 —

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班
昭和 57 年度班会議，東京，12.5,1982

5) 高木昭夫，杉田秀夫：

デュシェンヌ型筋ジストロフィーのスキンドファイバー

文部省科学研究補助金総合研究 A，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 57 年度班会議，東京，12.20,1982

6) 杉田秀夫，貫名信行，豊倉康夫：

プロテイング法により抗ニューロフィラメント抗体の存在が証明された多発性神経炎

厚生省特定疾患・免疫性神経疾患調査研究班 昭和 57 年度総会，東京，1.22,1983

7) 杉田秀夫：

筋壊死とプロテアーゼ

厚生省神経疾患・筋ジストロフィー症，総合班会議，東京，1.23，1983

- 8) 杉田秀夫, 鎌倉恵子, 石浦章一：
 ニューロフィラメント変性と μ -CANP
 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）の開発研究班
 昭和57年度班会議，東京，3.24，1983
- 9) 石浦章一, 埜中征哉, 宮沢寛, 中瀬浩史, 高木昭夫, 杉田秀夫：
 急性筋崩壊におけるE-64-Cの効果
 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）の開発研究班
 昭和57年度班会議，東京，3.25，1983
- 10) 杉田秀夫：
 共同研究について
 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）の開発研究班
 昭和57年度班会議，東京，3.25，1983
- 11) 高木昭夫, 宮沢寛, 安部和子：
 デュシェヌ型筋ジストロフィーの筋小胞体機能：スキンドファイバー法による再検討
 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研究
 昭和57年度班会議，東京，12.4-5，1982
- 12) 高木昭夫, 宮沢寛, 米本恭三, 助川卓行, 埜中征哉, 石浦章一：
 不動化による実験的筋萎縮の病態
 同上
- 13) 高木昭夫, 埜中征哉, 石浦章一, 宮沢寛, 安部和子, 小川敬子：
 ロイペプチンの筋萎縮・筋機能に対する研究
 厚生省新薬開発・微生物の二次代謝産物に由来する難病治療薬（ロイペプチン）開発研究班
 班会議，東京，3.17，1983

D 研究会など

- 1) 高木昭夫：
 末梢神経障害
 東京慈恵会医科大学，6，1982
- 2) 高木昭夫：
 神経内科学総論
 防衛医科大学校講義，11-2，1982-3
- 3) 石原傳幸：

Ⅱ 研究業績

筋ジストロフィーの最新の知見と展望

日本短波放送, 1.30, 1983

- 4) 春原経彦, 安藤一也, 里吉宮二郎 :

Idiopathic dystonia-parkinsonismについて

第3回三多摩パーキンソン病懇話会, 東京, 8.21, 1982

- 5) 一井本, 春原経彦, 安藤一也, 里吉宮二郎 :

移動重心計による Parkinson 病の歩行動態

第3回三多摩パーキンソン病懇話会, 東京, 8.21, 1982

- 6) 河崎博, 春原経彦, 横井風児, 高木昭夫, 向山昌邦, 里吉宮二郎 :

著明な脳波異常を呈した progressive chorea の2例

第9回三多摩神経疾患懇話会, 東京, 8.28, 1982

- 7) 春原経彦, 里吉宮二郎 :

Idiopathic dystonia- parkinsonism

昭和57年度難病研究報告会, 東京, 9.25, 1982

3. 主な研究報告

マーカインによる筋障害の機序

猪飼哲夫, 高木昭夫

局所麻酔剤であるマーカインの筋肉内注射は、筋線維の壊死を起こし、また以後急速な筋再生を起こすことで知られている。

今回、ラットの骨格筋を用い、マーカインの作用機序を検討した。

まず、長趾伸筋およびひらめ筋からスキンドファイバーを作製し、実験に供した。その結果、マーカインは収縮系と筋小胞体機能に影響を及ぼす事を証明した。すなわち、マーカインは、収縮系のCa感受性を亢進させる傾向を示した。筋小胞体に対しては、Ca摂取を見かけ上抑制した。また図1に示したごとく、筋小胞体からのCa漏出を亢進させた。以上より、マーカインは筋小胞体機能を障害し、筋細胞内の遊離Ca濃度を上昇させる可能性を示した。

一方、長趾伸筋を取り出し、クレブスリンゲル液中で電気刺激による張力発生、あるいはマーカインによる拘縮張力を記録した。溶液中のマーカイン濃度の増加に伴って拘縮が増大した。(図2) Caイオンを除去したリンゲル液中では、明らかに拘縮の程度は減少した。この結果から、マーカインは、細胞膜のCa透過性を亢進させ、外液中のCaを細胞内に侵入させる。この機序により、筋肉の過収縮を引き起こすと推定される。In vitroでマーカインにより過収縮を起こした筋肉の電顕写真において、①局所的筋節の短縮、②Z帯の不鮮明化、③形質膜の部分的欠損、④部分的筋線維の断裂などの所見が得られている。

今回の実験から、マーカインは筋細胞膜のCa透過性を亢進させる。また筋小胞体からのCa漏出を増加させるの2点を明瞭にした。このようにマーカインは細胞内の遊離Ca濃度を増加させて、筋障害を発生させると推論した。いわゆる“Caによる筋障害説”を支持する1つのモデルと理解される。

図① マーカインによる筋小胞体からのCa漏出

スキンドファイバーにCa摂取を行なわせた後、5mMEGTAを含む溶液中(G-5)に漏出したCa量を測定した。縦軸はSRに残ったCa量、横軸は時間、破線黒丸は対照(n=4, 平均±標準誤差)、実線白丸はマーカイン5mMを添加した時(n=4)、破線四角は

マーカイン15mMを添加した時(n=1)のデータである。

対照でも時間と共にCaの漏出は起こるが、少量であった。マーカインを添加した場合、Caの漏出は時間と共に増加した。

図② マーカインによるin vitroでの筋拘縮

長趾伸筋を取り出し、クレブスリンゲル液中でマーカインによる等尺性張力を記録した。横軸はマーカイン濃度、縦軸は強縮張力(マーカイン非添加時の電気刺激による)に対する拘縮張力の比を表現した。

溶液中のマーカイン濃度の増加に伴って筋拘縮が増大した。Caイオンを除去したリンゲル液中では、明らかに拘縮の程度は減少した。

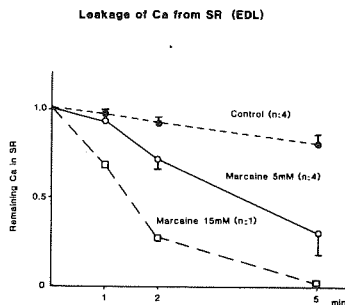


図1

Contracture in Marcaine solution (in 90 min)

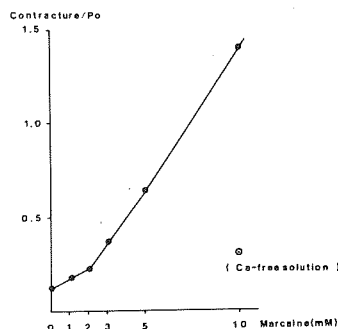


図2

ウズラ糖原病II型骨格筋の組織化学的研究 — ヒトとの対比 —

藤田武久, 高木昭夫, 石浦章一, 杉田秀夫

糖原病II型, いわゆるPompe病は, ライソゾーム酵素であるacid maltaseが先天的に欠損しており, 骨格筋を含め全身の臓器に異常なグリコーゲンの蓄積が認められる疾患である。今回私達は, 日本ウズラに発見された糖原病II型について, 骨格筋を中心に組織化学的検索を行ない, あわせてヒト糖原病II型と比較した。

方法

糖原病ウズラ 15羽について, 浅胸筋, 前広背筋, 後広背筋, 前脛骨筋, 大腿直筋及び心筋を採取し, -160°C イソペンタン液で凍結し, 横断面の連続切片を作製して, 各種の組織化学的染色を実施した。一部小片は電子顕微鏡用に固定した。これらウズラの骨格筋 acid maltase 活性を測定してみると, いずれも対照の10%以下に低下していた。更に, ヒト糖原病II型乳児型(2例)と遅発型(2例)の骨格筋組織化学的所見を比較検討した。

結果及び考察

タイプ1線維である前広背筋では, 筋線維の軽い大小不同と, 筋線維内に最大5 μ 径の小空胞が多数認められた。空胞に一致してPAS陽性物質がみられ, それはジアスターゼ消化試験で消失した。酸フォスファターゼ活性はほとんどの筋線維で陽性で, 空胞とは別の部位で特に高かった。空胞内に塩基性物質を少し認めた。脂肪織による置換はみられなかった。一方, タイプ2線維である浅胸筋, 後広背筋, 前脛骨筋, 大腿直筋では, いずれも筋線維は中等度の大小不同性を示し, 筋線維内に最大10 μ 径の, 小空胞が多数散在しており, その空胞に一致してPAS陽性物質が増加していた。酸フォスファターゼ染色では筋線維全体に活性が高く, それは前広背筋より強かった。また, 浅胸筋は他の筋と異なり, 筋線維が脂肪織に置換している部分が多く, この15羽中には浅胸筋のほとんどが脂肪化している例があった。これは, 糖原病では, 筋線維に再生変化が存在しないためと考えられる。以上から, 各筋における障害度を比較すると, 浅

胸筋, 後広背筋で侵され方が強く, 前広背筋, 前脛骨筋, 大腿直筋はほぼ同様に侵されていたが前二者程強くはなかった。即ち, ウズラ糖原病では, タイプ1線維よりタイプ2線維が優位に侵されていた。

電子顕微鏡的には, 筋原線維間に多数のグリコーゲン顆粒が集塊をなして存在した。多くは膜で被われていなかったが, 時に膜に被われているものも存在した。

心筋では, 多数の小空胞が散在し, PAS陽性物質は増加しており, 横断面でみると, 内層よりも外層で強かった。

一方, ヒト糖原病II型には, 発症年令と臨床像から, 乳児型と遅発型(小児型及び成人型)が知られている。乳児型骨格筋では, 筋線維は中等度の大小不同性を示し, 全ての筋線維に大きく不規則な空胞をみた。空胞内塩基性物質も多く認められた。ATPase染色では, タイプ1, 2両線維とも大小不同があり, 空胞は両線維内に存在するが, ややタイプ1線維に優位に認められた。また, タイプ2B線維が欠損していた。遅発型骨格筋でも筋線維は中等度の大小不同性を示し, 空胞は稀に乳児型と同様の巨大なものが見られたが, ほとんどは小空胞で筋線維内に多数散在した。空胞は両タイプ線維にみられたが, 主にタイプ2線維に存在した。小児型ではタイプ2B線維が欠損していたが, 成人型では筋線維タイプの欠損はみられなかった。

Epon包埋した切片にPAS染色を実施してウズラとヒトを比較すると, ウズラとヒト遅発型では, 陽性物質は小顆粒状に多数散在するのに対し, ヒト乳児型では, 筋線維の半分以上を占める巨大な蓄積性を示した。

結語

ウズラとヒト糖原病II型について, 骨格筋を組織化学的に比較すると, ウズラとヒト遅発型とは非常に類似性が強かった。今後は両者を生化学的に比較する必要があると思われる。

急性筋崩壊の機序 — マクロファージ浸潤との関連 —

石浦章一, 土屋輝久江, 宮沢寛, 中瀬浩史, 高木昭夫, 杉田秀夫

はじめに

骨格筋の崩壊過程を調べる目的でラットに薬剤を筋注射し、その変化を生化学的に検討した。使用したのは、筋毒性が証明されているプラスモシッド及び、局所麻酔剤であるブピバカインである。胫中らにより、これらの薬剤を直接ラットのヒラメ筋に注入する方法が均一に壊死を起こさせる最も良い方法であることが示されたので、以下それに準じて実験を行った。

方法

プラスモシッド(5 mg/ml)またはブピバカイン(5 mg/ml)をオスラット(200 g)の右足ヒラメ筋に0.2 ml 注入し、時間を追って筋をとり出し、筋構造タンパク量、筋タンパク分解酵素活性などを測定した。左足を対照とした。

結果

表1に、筋注48時間後の結果を示す。値は対照足を100として、比で表現した。プラスモシッド、ブピバカイン両薬剤ともに急性の筋崩壊を惹起し、特に表1に表されるようにライソゾーム酵素活性の上昇が顕著であった。

また表1には、筋萎縮をもたらす他の物理的処置における結果も並べてあげた。坐骨神経切断や、収縮位での不動化では1週間後にはタンパク量は $\frac{1}{2}$ 〜 $\frac{1}{3}$ に減少する。しかしながらこの状態ではライソゾーム酵素はせいぜい

1.5倍にしか増加せず、薬剤投与の結果とは際立った差違を読みとることができる。

次に、薬剤投与筋から単核細胞を分離し、その中の酵素活性を測定した。分離した細胞はその大部分がマクロファージであった。薬剤投与筋中の単核細胞中のライソゾーム酵素は、正常対照筋の20〜200倍を示し、表1における急激な増加は、マクロファージの混入によるものと考えられた。また、蛍光染色により、カテプシンBのマクロファージ内局在も明らかになった。

考察

筋の崩壊には、ライソゾーム中のタンパク分解酵素、特にカテプシンB, D, Lが重要な役割をはたしていることが報告されており、病的な状態(筋ジストロフィー症、脱神経筋など)での活性上昇も認められている。しかしながらこれらの実験は筋ホモジネートでの結果であり、カテプシンの由来は問題にされなかった。本実験により、一部のカテプシンは筋ライソゾーム由来ではなく、非筋細胞、特にマクロファージ中に存在することが明らかになった。この事実は、筋の崩壊においては、何らかのトリガーがマクロファージを誘引し、浸潤したマクロファージにより大部分の筋構造タンパク質が分解される機構(非筋細胞の寄与)が重要な役割を占めていることを示唆している。

表1. 薬剤筋注48時間後の筋内酵素活性並びに筋構造タンパク量と、脱神経、不動化における変化との比較

	カテプシン B & L	カテプシンD	α -ガラクト シダーゼ	構 造 タンパク質	
プラスモシッド筋注	658	219	223	96	(n=10)
ブピバカイン筋注	1070	309	353	68	(n=20)
脱神経	127	135	128	56	(n=4)
不動化					
伸展位	N.D.	123	153	106	(n=6)
収縮位	N.D.	119	123	76	(n=6)

末梢神経における μM order の Ca^{2+} で活性化する $\mu\text{-Ca}^{2+}$ -activated neutral protease と neurofilament に対する役割

鎌倉恵子, 石浦章一, 杉田秀夫

我々はこれまでに末梢神経内に mM order の Ca^{2+} で活性化される $\text{m-calcium-activated neutral protease}$ (m-CANP) が存在し, neurofilament (Nf) 変性に関与していることを報告してきた。この事より末梢神経の病的状態である Waller 変性においては, CANP が働いて Nf が変性すると推測した。

一方, 最近, μM order の Ca^{2+} で活性化される CANP ($\mu\text{-CANP}$) の存在が各組織で報告されている。今回, 末梢神経内にも $\mu\text{-CANP}$ が存在し, Nf に作用しているとの推測のもとに以下の実験を行なった。

方法

①ラット坐骨神経より, Schlaepfer らの低張液を用いる方法で Nf を抽出し, その際の上清に 0~50% の硫酸を加え, 沈澱を透析することにより粗 CANP を得た。この粗 CANP を Nf に以下の条件で作用させた。

- a) Ca^{2+} -free b) $50\ \mu\text{M}$, $0.1\ \text{mM}$, $1\ \text{mM}$ Ca^{2+} 存在下,
c) $50\ \mu\text{M}$ Ca^{2+} + 酵素阻害剤である E-64-C $0.1\ \text{mg/ml}$ 32°C , 1時間反応させた。

② Nf にウサギ骨格筋より DES2 , Sephadex G-150 を用いて抽出した $\mu\text{-CANP}$ を $0.1\ \text{mM}$ Ca^{2+} 存在下に 32°C , 2時間作用させた。

③ Nf にニワトリ骨格筋より精製した m-CANP , 牛肝より精製した $\mu\text{-CANP}$ (鈴木, 今城), ラット肝より精製した cathepsin B (勝沼, 野田) を 30°C , 1時間, 作用させた。

以上において Nf の経時的变化を SDS ゲルで観察し, densitometer で定量化した。

結果

① Nf は $50\ \mu\text{M}$, $0.1\ \text{mM}$ の Ca^{2+} 存在下 ($\mu\text{-CANP}$ が活性化される) に変性し, 酵素阻害剤である E-64-C によりこの変化は阻害された。変性は Nf triplet ($200\ \text{K}$, $160\ \text{K}$, $68\ \text{K}$) の中で, $160\ \text{K}$, $68\ \text{K}$, $200\ \text{K}$ の順であった。(図1) これに対し, $1\ \text{mM}$ 存在下 (m-CANP が活性化される) では $160\ \text{K}$, $200\ \text{K}$, $68\ \text{K}$ の順であった。

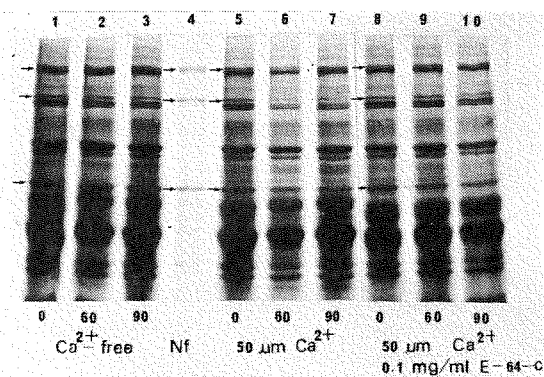
② ウサギ骨格筋の $\mu\text{-CANP}$ で Nf は変性し, 変性パターンは末梢神経粗 CANP が $50\ \mu\text{M}$, $0.1\ \text{mM}$ の Ca^{2+} 存在下に作用した場合と同様であった。

③ Nf は精製された μCANP (牛肝), m-CANP (ニワトリ骨格筋), cathepsin B (ラット肝) で変性し, triplet のうち $160\ \text{K}$ がすべての酵素に対し, 感受性が高かった。 m-CANP , cathepsin B では $200\ \text{K}$ は $160\ \text{K}$ の次に変性したが, $\mu\text{-CANP}$ では $200\ \text{K}$ はわずかに変性するのみであった。

考案

末梢神経内にも, $50\ \mu\text{M}$, $0.1\ \text{mM}$ の Ca^{2+} で活性化され, 酵素阻害剤で阻害される $\mu\text{-CANP}$ が存在し, Nf に作用することがわかった。生理的状态において, $\mu\text{-CANP}$ は Nf の turnover などに関与しているのではないかと推測される。

又, すべての酵素に対し, Nf triplet のうち $160\ \text{K}$ が最も感受性が高かったが, この事は $160\ \text{K}$ が構造的に酵素の作用を受けやすい位置に存在している事を推測させる。 $200\ \text{K}$ に対する酵素による差は本質的なものではなく, Nf と酵素の量的問題によると考える。



Nf に末梢神経より抽出した粗 CANP を作用させた結果。1, 2, 3; Ca^{2+} -free, 5, 6, 7; $50\ \mu\text{M}$ Ca^{2+} , 8, 9, 10; $50\ \mu\text{M}$ Ca^{2+} + $0.1\ \text{mg/ml}$ E-64-C 。それぞれ左から右へ 0, 60, 90 分の incubation time を示す。4 は対照としての Nf である。矢印は上から下へ $200\ \text{K}$, $160\ \text{K}$, $68\ \text{K}$ の triplet を示す。7.5% SDS ゲル。CBB R-250 染色。 $50\ \mu\text{M}$ Ca^{2+} 存在下に, Nf , 主として $160\ \text{K}$ が変性している。

3. 疾病研究第2部

1. 研究部一年の歩み

子供の脳障害の予防と治療を目的として研究を行ってきた。対象疾病の種類としては、特に、母体要因、および、遺伝環境の相互作用が関係する先天異常のなかで、精神遅滞や運動障害を主とする発達障害に重点をおいている。

昭和 57 年年度に当部の研究活動に直接または共同で参加した者は以下の通りである。

〔室長〕田中晴美, 桜川宣男, 〔研究員〕許斐博史, 〔流動研究員〕桜庭均, 吉田豊, 岩崎説雄, 佐藤充, 〔賃金研究員〕中沢一治, 野口悦子, 竹花美博, 〔併任研究員〕林利彦, 〔研究生〕伊藤秀晴, 金子慶賛, 〔研究補助〕須貝千恵子, 久保田直美, 藤原祐子, 〔小児神経科医師〕平山義人, 松井晨, 河野義孝, 東条恵, 有本潔, 館野昭彦

人事移動は上記のうち、吉田(新潟大脳研), 岩崎(東京農大畜産学科), 竹花(富山大和漢薬研究所)がそれぞれ4月, 1月, 12月から新たに研究に加わり, 桜庭は疾病第5部の研究員に採用されて移籍した。

昭和 57 年度に実施した研究の具体的な内容はそれぞれ担当者から報告するが, 主な項目について略述しておきたい。

(1) 母体環境による胎児脳障害

母体のアルコール飲用による胎児脳障害のおこる機序について特に亜鉛欠乏の意義について検討した。これは胎児性アルコール症候群にみられる小脳髄および知能障害の解析に意義がある, と考える。ありふれた環境要因の一つとして茶やコーヒーに含まれるカフェインの胎児に対する影響をみるための一環として妊娠ラットを用いてカフェインの pharmacokinetics を調べている。従来からの飲用歴により代謝が修飾されることが明らかにされたが, 今後, 人体について検討を進める予定である。

本年度から, 低線量の放射線の胎児に対する影響についての観察を開始した。放射線に対する感受性において中枢神経系はもっとも敏感な臓器であることが再確認された。脳の成長障害の機序につき生化学的に分析を進めることにしたい。

(2) コレステロール代謝阻害による酸性, スフィンゴミエリナーゼの低下の機序

実験ラットの経験を人間について検討するため, ヒト培養皮膚線維芽細胞を用いて添加実験を実施した。培養液に AY 9944 等を加えると4~6時間後に活性低下が生じた。これは薬物によって生ずるリポドシス様の状態を“ヒトの細胞レベルで再現できること”を示したもので, 選択的な酵素活性低下の機序を明らかにするための手段になるであろう。

なお, 昨年度来続けてきた Mg 依存性スフィンゴミエリナーゼの精製については, はじめて単一バ

Ⅱ 研究業績

ンドを得ることに成功した。

(3) 神経皮膚症候群

結節性硬化症および Recklinghausen 病についてコラゲン線維の増生，および，腫瘍性という両面の意義につき検討を続けてきた。コラゲンについては，患者の血清プロリン，ヒドロキシプロリンの測定と病変部由来のコラゲンについて分離精製し抗体作製，アミノ酸組成，CDスペクトラム，熱変性などの蛋白構造に関する検索を進めてきた。病変部に増加するV型コラゲンのアミノ酸組成は対照と差はなく，構造変化は証明し得ない。しかし，熱変性温度にやや差があり修飾を受けている可能性がある。

腫瘍性については，結節性硬化症についてX線に対するDNA不安定性を検索してきた。現在まで対照との差は見出されていない。

(4) その他

銅の蓄積の動態を培養線維芽細胞を用いて検索中であり，ウイルソン病，メンキス病の治療に役立てるよう実験中である。

ポジトロンを用いた脳代謝の解析は小児神経科の医師団に協力して研究を行っている。

(部長 有馬正高)

2. 研究業績

A 論文

a. 原著

1) 有馬正高，田中晴美，桜川宣男，渡辺和行，鈴木伸幸：

先天異常にみられる病像の変異—障害因子の強さと組織感受性の関連において—
小児科診療 45：716—721，1982

2) 有馬正高，大田原俊輔，鈴木義之，武貞昌志，竹下研三，長畑正道，山下文雄：

精神遅滞の成因分析

発達障害研究 4：198—205，1982

3) Arima M：

Factors modifying clinical manifestations of congenital disorders in relation to teratogenic force and sensitivity

Acta Paediat Japonica 24:20—24, 1982

4) Tanaka H，Suzuki N，Arima M：

Hypoglycemia in the fetal alcohol syndrome in rat

Brain Dev 4:97—103, 1982

5) Tanaka H，Nakazawa K，Suzuki N，Arima M：

- Prevention possibility for brain dysfunction in rat with the fetal alcohol syndrome —Low-zinc-status and hypoglycemia—
 Brain Dev 4:429–438, 1982
- 6) Tanaka H, Arima M, Suzuki N:
 The fetal alcohol syndrome
 International Congress Series No.579. Child Neurology. Proceedings of the IYDP Commemorative International Symposium on Developmental Disabilities, 1981 ,
 Excerpta Medica p 69–75, 1982
- 7) 田中晴美, 鈴木伸幸, 有馬正高:
 ラット胎児性アルコール症候群における低血糖
 医学のあゆみ 121 : 337 – 339 , 1982
- 8) 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新生仔期大脳の生化学的発達.
 脳神経 35 : 243 – 247, 1983
- 9) Nakazawa K, Tanaka H, Arima M:
 Rapid, simultaneous and sensitive determination of free hydroxyproline and proline in human serum by high-performance liquid chromatography
 J Chromatogr 233: 313–316, 1982
- 10) Sakuragawa N:
 Acid sphingomyelinase of human placenta: properties and iodine labeling
 J Biochem 92:637–646, 1982
- 11) Sakuragawa N, Matsui A, Kono Y, Iio M, Iida S, Nozaki T, Karasawa T, Arima M, Satoyoshi E:
 Rapid absorption and metabolism of hexacosanoic acid (C_{26:0}) in a rat : A study with “c-labeled C_{26:0} of short half life
 International symposium on the leucodystrophy and allied diseases, Ed Yonezawa T,
 Publ; Jap Soc. Neuropath., Kyoto, p265–272, 1983
- 12) Konomi H, Hata R, Sano J, Sunada H, Nagai Y:
 Evidence for the production of type I collagen by adult rat hepatocytes in primary culture: immunohistochemical observations
 Biomed Res 3:341–344, 1982
- 13) Nagai Y, Hori H, Hata R, Konomi H, Sunada H:
 Collagenase production by adult rat hepatocytes in primary culture

II 研究業績

Biomed Res 3:345-349, 1982

- 14) Konomi H, Arima M, Tanaka H, Nagai Y:

Immunohistochemical and biochemical studies on collagen types in angiofibroma and shagreen patches from patients with tuberous sclerosis

Brain Dev 4:367-374, 1982

- 15) Hayashi T, Konomi H, Matsubara O:

Collagenous components of normal and fibrosing lungs of rat and human

J UOEH 4 Suppl: 109-120, 1982

- 16) Yasui N, Ono K, Yamaura I, Konomi H, Nagai Y:

Immunohistochemical localization of types I, II, and III collagens in the ossified posterior longitudinal ligament of the human cervical spine

Calcif Tissue Int 35:159-163, 1983

- 17) 吉田豊:

ラット脳及び肝の発育過程におけるニューロン特異的エノラーゼとグリア細胞特異的エノラーゼの mRNA レベルの変化

新潟医学会誌 96: 257-265, 1982

- 18) 北川照男, 斉藤百子, 有馬正高, 衛藤義勝, 折居忠夫, 楠智一, 鈴木義之, 多田啓也, 垂井清一郎, 藪内百治:

日本における先天性代謝異常症の出生前診断

日小会誌 86: 2013-2020, 1982

b. 著書

- 1) 有馬正高:

出生児の疫学

臨床胎児医学(鈴木雅洲他編), 東京医学社, 東京, p 249-257, 1982

- 2) 有馬正高:

肝レンズ核変性症・Wilson 病

神経・精神疾患の薬物療法(祖父江逸郎他編), 医歯薬出版, 東京, p 209-212, 1983

c. 総説

- 1) 有馬正高:

痙攣

先天性代謝病免疫病ハンドブック, 代謝 19 巻臨時増刊号: 98-99, 1982

- 2) 有馬正高:

運動障害と知能障害

療育 23 : 6 - 13, 1982

- 3) 田中晴美, 中澤一治, 有馬正高 :

妊婦のカフェイン摂取と子供の異常

医学のあゆみ 123 : 1045 - 1050, 1982

- 4) 田中晴美 :

アルコール・カフェインと先天異常

先天異常 23 : 109 - 116, 1983

d. 症例報告

- 1) 許斐博史, 舟橋満寿子, 石原昂 :

Cleidocranial dysostosis の母子例

小児科診療 46 : 127 - 130, 1983

e. 班会議報告書

- 1) 有馬正高, 許斐博史, 田中晴美 :

レックリングハウゼン病神経線維腫におけるコラーゲン型分布

厚生省神経疾患・脳障害を伴う先天性代謝異常の病態に関する研究 昭和 57年度研究報告書

p 22 - 25, 1983

- 2) 有馬正高, 田中晴美, 桜川宣男 :

表現型の変異に関する研究

厚生省心身障害・先天異常のモニタリングに関する研究 昭和 56 年度研究報告書

p 28 - 30, 1982

- 3) 有馬正高 :

多胎児の神経学的発達に関する研究

厚生省心身障害・多胎児の発育・成長に関する研究 昭和 56 年度研究報告書

p 188 - 190, 1982

- 4) 有馬正高 :

Lesch-Nyhan 症候群 - 病像と生化学的特徴

厚生省特定疾患・変性性神経疾患調査研究班 1981 年度研究報告書 p 299 - 303, 1982

- 5) 田中晴美, 鈴木伸幸, 有馬正高 :

中毒性物質と脳発達障害, 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 年度研究成果報告

Ⅱ 研究業績

書 p 57 - 64, 1982

6) 有馬正高, 田中晴美, 中澤一治, 桜庭均 :

母体の外因による脳障害, 母体のカフェイン飲用が胎仔脳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 年度研究報告書 p 24 - 29, 1982

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

ラット脳内 $^{11}\text{CO}_2$ 固定について

厚生省神経疾患・低エネルギー低酸素症に基づく脳障害の形態学的生化学的研究

昭和 56 年度研究報告書 p 243 - 254, 1981

8) 桜川宣男, 松井晨, 有馬正高, 里吉栄二郎 :

サイクロトロン産生放射性同位元素を用いた中枢神経障害のエネルギー代謝研究

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 57 年度研究報告書 p 26 - 28, 1981

9) 里吉栄二郎, 桜川宣男, 渡辺和行, 野口悦子, 有馬正高 :

人胎盤およびラット肝臓の酸性スフィンゴミエリナーゼ: 精製, 性状および ^{125}I ラベル法について

厚生省新薬開発研究・酵素障害に基づく代謝異常治療薬の開発研究班 昭和 56 年度研究報告書 p 29 - 38, 1981

f. その他

1) 有馬正高 :

進行性レンズ核変性症 — ウィルソン病

脳と発達 14 : 440 - 443, 1982

B 学会発表

a. シンポジウム

1) 田中晴美 :

アルコール・カフェインと先天異常

第 22 回日本先天異常学会総会, シンポジウム, 母体環境と先天異常について, 東京, 7.8-9, 1982 (Teratology 26:6A)

2) Konomi H, Sano J, Nagai Y :

Collagen types in reticular fibers of lung, liver and lymph node

Symposium on collagen in health and disease, Kyoto, May 31–June 1, 1982

- 3) Hata R, Konomi H, Sano J, Ninomiya Y, Nagai Y :

Activation of type I collagen synthesis in primary culture of rat liver parenchymal cells (hepatocytes)

Symposium on collagen in health and disease, Kyoto, May 31–June 1, 1982

- 4) Hayashi T, Konomi H, Hattori S, Nagai Y :

Structure and extractability of type V collagen.

Symposium on collagen in health and disease, Kyoto, May 31–June 1, 1982

- 5) Hori H, Hata R, Konomi H, Sunada H, Nagai Y :

Rat hepatocyte collagenase: Isolation and partial characterization

Symposium on collagen in health and disease, Kyoto, May 31–June 1, 1982

b. 国際学会

- 1) Tanaka H, Suzuki N, Arima M :

Hypoglycemia and low-zinc-status as the treatable causes of central nervous system dysfunctions in rat of the fetal alcohol syndrome

Third International Child Neurology Congress, Copenhagen, May, 24–29, 1982 (Abstract p 114)

- 2) Tanaka H, Arima M, Nakazawa K, Morooka K :

High serum proline and urinary hydroxyproline in tuberous sclerosis

Third International Child Neurology Congress, Copenhagen, May 24–29, 1982 (Abstract p 96)

- 3) Suzuki N, Tanaka H, Arima M :

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

Third International Child Neurology Congress, Copenhagen, May, 24–29, 1982
(Abstract p 115)

c. 一般学会

- 1) 田中晴美, 中澤一治, 有馬正高 :

ラットにおける母体のカフェインと胎仔の発達

第 22 回日本先天異常学会総会, 東京, 7.8 – 9 1982 (Teratology 26: 20A)

- 2) 桜川宣男, 松井晨, 有馬正高, 飯尾正明 :

小児神経科領域におけるポジトロン CT の応用性について

第 24 回日本小児神経学会総会, 神戸, 6.10 – 12, 1982

- 3) 桜川宣男 :

II 研究業績

精製人胎盤酸性スフィンゴミエリナーゼの ^{125}I ラベル法とラベル酵素の blood clearance および臓器内分布

第 55 回日本生化学大会, 大阪, 10.10 - 12, 1982 (生化学 54 : 611)

4) 桜川宣男, 松井晨, 有馬正高, 飯尾正明 :

言語発達遅滞児のポジトロンCT (PET)

第 11 回臨床小児放射線研究会, 東京, 10.10, 1982

5) 桜川宣男, 松井晨, 河野義恭, 有馬正高, 飯尾正明 :

結節性硬化症の脳波, CT とポジトロンCT ($^{11}\text{CO}_2$, および ^{11}C - glucose.) の比較研究

第 22 回日本核医学会総会, 東京, 11.17 - 19, 1982 (核医学 19 : 1442)

6) 桜川宣男, 松井晨, 河野義恭, 有馬正高, 飯尾正明 :

$^{11}\text{CO}_2$ 吸入後の代謝産物の分析について (第 1 報)

第 22 回日本核医学会総会, 東京, 11.17 - 19, 1982 (核医学 19 : 1443)

7) 松井晨, 桜川宣男, 東條恵, 有馬正高, 飯尾正明 :

脳白質変性症のポジトロンCT

第 22 回日本核医学会総会, 東京, 11.17 - 19, 1982 (核医学 19, 1351)

8) 許斐博史, 有馬正高, 田中晴美, 永井裕 :

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型分布

第 24 回日本小児神経学会総会, 神戸, 6.10 - 12, 1982

9) 宮本信也, 許斐博史, 鴨下重彦, 桑島克子 :

先天性葉酸吸収不全症, 脳波の経過と folinic acid 静注の効果

第 24 回日本小児神経学会総会, 神戸, 6.10 - 12, 1982

10) 許斐博史, 佐野順次郎, 永井裕 :

膜型コラーゲンの型分布と機能

第 14 回日本結合組織学会総会, 札幌, 7.21, 1982

11) 堀久枝, 畑隆一郎, 砂田泰伸, 許斐博史, 永井裕 :

肝実質細胞によるコラゲナーゼ産生とその酵素的性状について

第 55 回日本生化学会大会, 大阪, 10.10 - 13, 1982

12) 林利彦, 許斐博史 :

V 型コラーゲンの構造と機能, I, V 型コラーゲン分子の多様性

第 55 回日本生化学会大会, 大阪, 10.10 - 13, 1982

13) 吉田豊, 有本潔, 桜川宣男, 有馬正高 :

正常人培養線維芽細胞に対するコレステロール代謝阻害剤の効果

第 25 回小児代謝研究会, 大阪, 11.26 - 27, 1982

14) 野口悦子, 桜川宣男, 有馬正高 :

ラット脳 Mg^{2+} 要求型中性スフィンゴリエリネースの精製

第 55 回日本生化学会大会, 大阪, 10.10 - 12, 1982 (生化学 54:706)

15) 野口悦子, 桜川宣男, 有馬正高 :

ラット脳ミクロゾームの Mg^{2+} 要求型中性スフィンゴリエリネースの部分精製と性質

第 25 回日本神経化学会, 東京, 11.13 - 15, 1982. (神経化学 21:345)

C 班会議発表

1) 有馬正高 :

精神遅滞の成因に関する統計

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班,

ワークショップ, 箱根, 7.31, 1982

2) 有馬正高, 河野義恭 :

脳性麻痺における低体重出生児の時代による変遷

厚生省心身障害・エクस्पレマチュア児研究班 昭和 57 年度班会議, 東京, 10.18, 1982

3) 有馬正高, 許斐博史, 田中晴美 :

レックリングハウゼン病神経線維腫におけるコラーゲン型分布

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 57 年度研究班会議,

東京, 1.22, 1983

4) 有馬正高, 伊藤秀晴, 佐藤充, 館野昭彦, 東條恵 :

Wilson 病の銅蓄積とキレート剤に関する研究

厚生省心身障害・代謝性蓄積症研究班 昭和 57 年度班会議, 東京, 2.18, 1983

5) 有馬正高, 吉田豊, 田中晴美, 許斐博史, 伊藤秀晴 :

結節性硬化症培養線維芽細胞の細胞生物学的検討

1) 細胞増殖能および X 線感受性

厚生省特定疾患・神経皮膚症候群調査研究班 昭和 57 年度総会, 東京, 2.24, 1983

6) 有馬正高, 佐藤充, 東條恵, 館野昭彦 :

Wilson 病および Kinky hair 病の投与薬剤に対する反応

厚生省新薬開発・制がん作用を有する金属錯体等研究班 昭和 57 年度班会議, 東京, 3.9

1983

7) 田中晴美 :

Ⅱ 研究業績

小頭症における脳障害のメカニズムに関する研究 — 母体のエタノールおよびX線による小頭症の比較 —

厚生省神経疾患・精神遅滞の本態および成因に関する開発的研究班 昭和57年度班会議，
東京，2.28，1983

8) 田中晴美，中澤一治，有馬正高：

母体の外因による脳障害 — 妊娠中のカフェインが胎仔発達におよぼす影響に関する生化学的，
薬理的検討 —

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・基礎的研究班
昭和57年度第2回総会，東京，1.18—19，1983

9) 桜川宣男，松田晨，有馬正高：

言語発達遅滞児および自閉症児のポジトロン CT

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57年度第1回会議，東京，9.18，1982

10) 桜川宣男，松井晨，有馬正高：

1) $^{11}\text{CO}_2$ ガスの血中グルコースと尿素への固定について

2) ポジトロン放射薬剤を用いたラット胎児期のエネルギー代謝研究

厚生省神経疾患・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班 昭和57年度班
会議，東京，12.6，1982

11) 里吉栄二郎，桜川宣男，野口悦子，東條恵，有馬正高：

1) 異性性白質変性症の治療の試み — 顆粒球輸注及び L-DOPA 投与の効果

2) Mg 要求性中性スフィンゴミエリナーゼの精製と性質

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57年度総会，東京，
1.18，1982

12) 桜川宣男，松井晨，有馬正高：

ポジトロン CT画像の生化学的背景について

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57年度第2回班会議，東京，2.19.1983

D 研究会など

1) 田中晴美：

母体のアルコール・カフェインと子供の異常
静岡県女医会，磐田市，6.20，1982

3. 主な研究報告

亜鉛投与によるラット胎児性アルコール症候群治療の可能性 — RNA 合成および confronting cisternae —

田中晴美, 猪俣賢一郎*

妊娠母体の環境因子による子供の脳障害は予防可能であるという観点に基づき、胎児性アルコール症候群 (FAS) の知能障害のメカニズムを検討中である。アルコール母体にみられる亜鉛低下を FAS 脳障害の要因と推定して、これの投与による治療の可能性をラットモデルを用い検討した。

方法

モデル作製はウィスター系ラットを用いた従来からの筆者らの方法によった。妊娠中は 30% エタノール単独 (E) およびこれに 0.01% 亜鉛添加 (E+Z) と水飲用 (W) の 3 群に分けた。妊娠 21 日の胎仔を帝切により得て、DNA, RNA, 蛋白質はジフェニールアミン、オルシノール、Lowry 法により測定した。aminoacyl-tRNA 合成酵素 (E.C.6.1.1.) は leucyl-tRNA の合成を胎仔大脳 pH5 酵素を用いて測定した。形態的検討は同様 21 日胎仔を 0.1M リン酸緩衝液 pH7.5 中の 2% グルタルアルデヒド加 3% パラホルムアルデヒドを用いて perfusion 後固定、海馬の切片を電顕にて検鏡した。

結果

表に 3 群のいくつかの指標の比較を示す。W までには改善されないまでも、E に比し、E+Z で良好な結果をもたらした所見は、胎仔体重の増加、大脳重量増加の傾

向および RNA 量の増加であった。写真は E あるいは W にはみられず、E+Z にのみ多見された所見、すなわち海馬の錐体層のニューロンにおける confronting cisternae と称される構造を示す。confronting cisternae とは核膜あるいは粗面小胞体に由来した多層の膜様構造が接近して並んで cisterna を形成しているもので、外膜にはリボゾームが存在するが cisterna の内側にはリボゾームのみられない構造を称し、RNA 代謝の旺盛な repair の指標とされている。

結論

妊娠中エタノールに亜鉛を添加すると胎仔大脳中の RNA の増加と亜鉛を高濃度に含有する海馬のニューロンにこれを裏付ける形態学的所見を得た。FAS 知能障害の主座は解明されていないが、亜鉛欠乏に基づく海馬の RNA 合成障害として一元的に解釈できないものか今後検討したい。

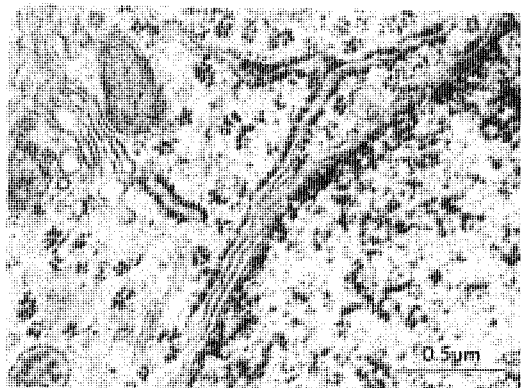


写真 粗面小胞体と核膜とで形成された confronting cisternae

表 0.01% 亜鉛投与の胎仔への影響

	E	E + Z	W
体重 (gm)	4.09 (31)	4.54 (56)**	5.46 (59)***
大脳			
重量 (mg)	130 (4)	152 (2)*	159 (4)***
DNA {			
mg/gm 湿重量	5.38 (4)	5.02 (2)	4.69 (4)*
μg/大脳	6.98 (4)	7.59 (2)	7.47 (4)
RNA {			
mg/gm 湿重量	4.61 (4)	4.78 (2)	4.72 (4)
μg/大脳	5.96 (4)	7.24 (2)**	7.51 (4)**
蛋白質 {			
mg/gm 湿重量	9.22 (4)	8.50 (2)	8.62 (4)
mg/大脳	11.9 (4)	12.9 (2)	13.8 (4)
leucyl-tRNA synthetase (pmol/min/mg pH5 酵素)	6.5 (4)	6.8 (3)	11.4 (8)**

平均 (胎仔数)

E との平均値の差の有意水準: ***P < 0.01, **P < 0.05, *P < 0.10

文献 Tanaka H, Nakazawa K, Suzuki N, Arima M: Brain Dev 4:429-438, 1982

*島根医科大学第 1 解剖

母体のカフェイン飲用はラット胎仔脳に悪影響を与えるか。

田中晴美

母体のカフェイン飲用の子供への影響の有無に関する結論は現在のところ出ていない。昨年、①母体、胎仔大脳中のカフェイン値と逆相関する胎仔生存率の低下、②胎仔体重の低下なく大脳重量の低下、③大脳中 DNA へのサイミジン組み込みの低下の所見を認めた。今回更に大脳への影響の再確認をした。

方法

昨年と同様ウィスター系ラット使用、実験1は生後8週より125日間、実験2は生後9週より47日間の交配前の水(W)あるいは0.04%カフェイン(C)処理後交配、妊娠中はそれぞれにWあるいはCを投与し、W-W, W-C, C-W, C-Cの4群に分け、妊娠21日午前の胎仔を帝切により得た。DNAは3,5-diaminobenzoic acid dihydrochlorideを用いて、サイミジンカイネースはYamagamiらの方法によって[6-³H]サイミジンを用いTLCによりdTMPをカウントした。

結果

表1に実験1, 2の胎仔体重と大脳重量との関係を示

す。妊娠中のカフェインによる絶対的あるいは相対的な胎仔大脳重量の低下は存在する。表2に実験1における胎仔大脳中の湿重量あたりのDNA, 蛋白量, サイミジンカイネース活性を示す。今回の母体飲用量が減少した出生直前の21日には、妊娠中のカフェインの影響はDNAあるいはその合成系ではなく、蛋白量の低下として認められた。同様 leucyl-tRNA 合成能も低下していた。

結論

人間においても、実験的にも、妊娠母体のカフェインの子供の大脳への影響に関する報告はない。今回も妊娠中のカフェインによる大脳重量の低下を証明した。この大脳の生化学的変化として、昨年の母体のカフェイン飲用の良好な妊娠20日の胎仔ではカフェインの直接的な影響としてDNA合成の低下が存在したが、妊娠21日のカフェイン摂取の低下した時カフェインの影響として残存しているものはDNAの変化にもとづく蛋白合成の変化ではなかろうか。

表1. 胎仔の体重と大脳重量

	W-W	W-C	C-W	C-C
実験1.				
体重(gm)	4.92(52)	5.20(31)*	5.35(44)***	5.19(32)
大脳重量(mg)	153(52)	146(31)***	155(44)	143(32)***
実験2.				
体重(gm)	5.59(4)	5.54(3)	5.30(4)	5.88(5)
大脳重量(mg)	162(4)	154(3)	156(4)	158(5)
大脳重量(mg)/ 体重(gm)	28.9(4)	27.9(3)	29.4(4)	26.9(5)**

平均(胎仔数), [母数数]

W-Wとの平均値の差の有意水準: **** P < 0.01, *** P < 0.02, ** P < 0.05, * P < 0.10

表2. 胎仔大脳中DNA, サイミジンカイネース活性, 蛋白

	W-W	W-C	C-W	C-C
DNA(mg/gm 湿重量)	3.98(9)	4.13(5)	4.32(7)	4.35(4)
サイミジンカイネース (pmoles/min/mg 蛋白)	106(8)	100(6)	113(8)	104(4)
蛋白(mg/gm 湿重量)	87.1(9)	84.9(5)*	85.2(7)	82.8(4)**

平均(胎仔数)

W-Wとの平均値の差の有意水準: ** P < 0.05, * P < 0.10

文献

田中晴美, 中澤一治, 有馬正高: 医学のあゆみ 123: 1045 ~ 1050, 1982

妊娠ラット及び正常健康人におけるカフェイン負荷によるカフェイン及びその代謝産物の薬物動態

中澤一治, 田中晴美, 岩崎説雄

妊娠母体のカフェイン飲用による胎児への影響を検討する意味において、母体のカフェイン代謝を把握することは重要である。

方法

Wistar 系雌性ラットをW-W, W-C, C-W, C-Cの群に分けた。すなわち妊娠前, 妊娠中に水を, 妊娠中のみ 0.04% カフェインを, 妊娠前のみカフェインを, 妊娠前よりカフェインを飲用した4群である。(且し, 経口投与では3群とした。)妊娠17日にカフェイン飲用を水に切り換え, 妊娠18日にカフェイン10mg/kg 宛に静脈内または経口投与し経時的に採血をおこなった。健康成人については2日間カフェイン含有物の摂取をやめ, 3mg/kg 宛にカフェインを経口投与し経時的に採血し同時にだ液を採取した。血中推移より消失速度定数を, また外挿点より分布容積を求めクリアランスはこれらの積より算出した。カフェインとその代謝物は試料0.2mlをクロロホルム-イソプロパノール混液にて抽出し, Tse and Szetoの高速液体クロマトグラフ法

にて定量した。

結果と考察

表に薬物動態パラメータを示す。妊娠期間中にカフェインを飲用した群(W-C, C-C)ではカフェイン代謝は亢進しており, これは肝臓での代謝酵素の誘導によるためと思われる。またW-Cでは分布容積の低下が認められ, これには妊娠中の体液量の変動, タンパク結合性の変化が原因するものと思われる。また6名の健康正常人(男性2名, 女性4名, 平均年齢31.5±13.0歳)ではカフェインの血中半減期は4.85±1.30hrで, 血漿中クリアランスは64.8±11.2ml/hr/kg (3.6±0.9 l/hr)であった。また血漿中クリアランスとだ液中クリアランスとは, r = 0.82とよい相関を認めた。ヒトにおけるカフェイン及び主代謝産物であるパラキサントンの血漿-だ液濃度の相関はr = 0.88とr = 0.95 (n = 50)でよく一致した。だ液濃度より血中レベルが推定でき, これにより各個人のカフェイン代謝能が把握できると思われる。

表 妊娠ラットにおける静脈内投与と経口投与後の薬物動態パラメーター

静脈内投与群				
薬物動態パラメーター	W-W (n=6)	W-C (n=5)	C-C (n=6)	C-W (n=5)
消失速度定数 (hr ⁻¹)	0.26	0.40	0.29	0.23
分布容積 (ml)	165	97	181	179
分布容積 (ml/kg)	469	271	512	499
クリアランス (ml/hr)	41.0	35.0	43.7	40.6
経口投与群				
薬物動態パラメーター	W-W (n=3)	W-C (n=6)	C-C (n=5)	
消失速度定数 (hr ⁻¹)	0.14	0.22	0.30	
分布容積 (ml)	211	179	184	
分布容積 (ml/kg)	648	503	552	
クリアランス (ml/hr)	29.8	39.4	51.0	

数値は平均値を示す。()は妊娠ラット数を示す。

各群間の平均値の有意差; * P < 0.1, ** P < 0.05, *** P < 0.01

参考文献

- 1) F.L.S. Tse and D.W. Szeto, J. : Chromatogr 226: 231-236, 1981

胎内X線照射による胎仔ラット大脳の核酸・SOD・過酸化脂質

桜庭 均, 田中晴美

小頭症による脳障害のメカニズム研究の一環として、胎内X線照射によるラットモデルを作製し、従来ほとんど検討されていない、大脳の生化学的分析を行った。

方法

日立実験用小動物X線照射装置MBR-1505Rを用い、生後11~17週の成熟ウィスター系雌ラットに、精子陽性日を妊娠0日として妊娠13日の午前10~11時に1回、全身回転照射を行った。対照は同週令のものを同時期、回転のみ施行した。胎仔は妊娠21日午前10~11時帝切により得た。DNA、RNAは抽出後ジフェニルアミン反応、オルシノール反応を用い、蛋白はLowryらの方法によった。スーパーオキシド・ディスムターゼ(SOD; E.C. 1.15.1.1)活性はxanthine-xanthine oxidase systemでnitroblue tetrazoliumの還元50%阻害量を示す値をSOD 1単位とした。過酸化脂質はチオバルビツール酸反応によって測定、生成するマロンジアルデヒド(MDA)のnmolとして表示した。

結果

表1に妊娠13日100R照射母体からの妊娠21日の胎仔の

大脳の所見を示す。大脳重量の低下は著しく、湿重量あたりのDNA、RNA、蛋白量ではDNAに有意の低下がみられる。X線による脳障害の一因として、これによる直接的あるいは間接的なDNAの変化の検討が必要となる。間接的なDNA障害の因子として、X線照射により発生するスーパーオキシド・ラジカルのscavengerの一つとしてSOD活性を、生成する過酸化物の一つとして過酸化脂質の量を表2に示す。胎仔大脳中の値は成熟ラットのそのSODは $\frac{1}{5}$ 、過酸化脂質は $\frac{1}{3}$ の低値を示した。X線照射胎仔は対照胎仔に比し、SODでは有意差はみられなかったが過酸化脂質は有意の高値を示した。

結論

大脳皮質原基の形成の開始する過敏期の妊娠13日にX線の1回照射をうけた小頭症大脳には、DNA量より細胞数の減少の存在が考えられる。更に胎仔脳ではSOD活性が著しく低く、X線照射により生じた有害なフリー・ラジカルからの防御機構がきわめて弱いと考えられる。X線小頭症の脳障害の一因としての胎生期大脳の放射線高感受性にはSOD低活性の関与が推定される。

表1. 胎生期X線照射による胎仔の大脳発達

	対 照	X-100R
重 量 (mg)	1 5 2 (67)	1 1 9 (55)***
RNA	mg/gm 湿重量	4 8 1 (6)
	μg/ 大脳	5 4 3 (4)***
DNA	mg/gm 湿重量	4 9 5 (6)
	μg/ 大脳	5 2 9 (4)***
蛋 白	mg/gm 湿重量	9 2 5 (6)
	mg/ 大脳	1 0 7 (4)***

平均(胎仔数)

対照との平均値の差の有意水準: ***p<0.01, *p<0.05

表2. 大脳中のSOD活性および過酸化脂質

	胎仔(妊娠21日)		生後18~21日	生後60日以後
	対 照	X-100R		
SOD活性 (U/mg 湿重量)	0.35 (8)	0.38 (7)	0.53 (4)	3.32 (5)
過酸化脂質 (nmol MDA/gm 湿重量)	6.16 (9)	8.79 (9)	6.37 (6)	1.98 (5)

p<0.01

平均(サンプル数)

結節性硬化症血清中のプロリンおよびヒドロキシプロリン

田中晴美, 中澤一治

てんかん, 知能障害, 顔面の血管線維腫の3主徴を有し常染色体性優性遺伝形式をとる結節性硬化症(TS)の本態は現在なお不明である。私達はTSのいくつかの臓器の腫瘍部および尿中のヒドロキシプロリン量の増加を報告し¹⁾, TSにおけるコラーゲン合成あるいは分解の亢進を示唆した。コラーゲンのヒドロキシプロリンはプロリンに由来するので, 血清中のプロリンおよび同時にヒドロキシプロリン量を検討した。

方法

4施設からのTS 30名, 病的対照32名(てんかん, 精神遅滞, 脳性小児まひ, ウィルソン病でウィルソン病以外は抗けいれん剤服用)の血清を分析した。血清中の遊離ヒドロキシプロリンとプロリン量は私達の報告した²⁾ o-phthalaldehydeを用いたHPLCによる微量定量法によった。血清中のヒドロキシプロリンの分画はVargheseらの方法を一部改良して, エタノール抽出後直ちに(遊離)あるいはエタノール抽出, 加塩酸分解後(全), 同様HPLCにて定量した。

結果

表に年齢別に, TSと対照の血清中遊離プロリン値を示す。身体発育の旺盛な時期にはTSにおいて平均値で40~50 μmol/Lの有意な高値を示している。図にはエタノール抽出後の全および遊離ヒドロキシプロリン値の年齢による変化を示す。この分画で全ヒドロキシプロリンは遊離のヒドロキシプロリン, 透析可能なヒドロキシプロリンペプチドおよび少量のエタノールでは沈殿しない透析不能のヒドロキシプロリンペプチドを含有している。したがってこの差はヒドロキシプロリンペプチドの一部を示す。TS, 対照ともに, 同様な年齢的推移を示し, 両者に差はみとめられなかった。

結論

TSにおいて血清中の遊離のプロリンは軽度ながら増加を示すが, ヒドロキシプロリンは全く対照と差を示さなかった。プロリンはオルニチンあるいはグルタミン酸から生成される。細胞内プロリンはグルタミン酸

よりむしろオルニチンに由来しているという報告もある。またプロリンは long-term memory の形成阻害に関連しているという。常染色体性劣性遺伝形式をとる高プロリン血症の値にははるかにおよばないが, この常染色体性優性遺伝のTSにおける遊離プロリンの増加はプロリンの代謝回転の亢進あるいは細胞での要求性の増加が考えられ, 今後の検討を要する。

表 血清中の遊離プロリン量(μmol/L)

年齢(才)	TS	対照
1~7	240±94(10)	206±84(8)
9~18	236±30(12)****	183±55(19)
19~27	197±54(7)	258±55(3)
1~18	238±65(22)***	190±64(27)

平均±SD(症例数)

対照との平均値の差の有意水準:

****P<0.01, ***P<0.02

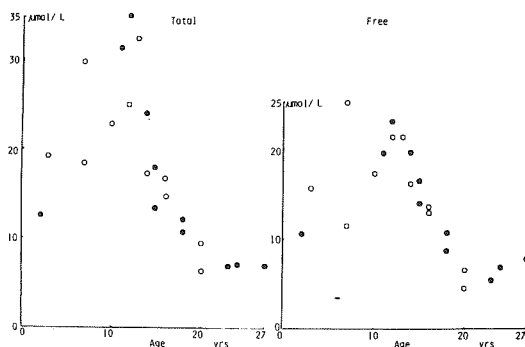


図 血清中のエタノール抽出ヒドロキシプロリン

Total: エタノール抽出全ヒドロキシプロリン

Free: エタノール抽出遊離ヒドロキシプロリン

□: TS, ○: 対照

文献

- 1) Tanaka H, Arima M: Brain Dev 3:81-85, 1981
- 2) Nakazawa K, Tanaka H, Arima M: J Chromatogr 233:313-316, 1982

レックリングハウゼン病神経線維腫におけるコラーゲン型分析

許斐博史, 林 利彦

レックリングハウゼン病においては線維成分の多い神経線維腫が多発し、結節性硬化症でも線維成分の多い血管線維腫が多発する。この様なコラーゲンが何故蓄積するのかは不明であるが、われわれはこれらの疾患の病態解明の目的のために神経線維腫に存在するコラーゲンの型分析およびその性質を検索した。

材料と方法

検索したのは2例のレックリングハウゼン病患者(20~40歳)皮膚の神経線維腫, コントロールとしては剖検時に得られた3例の正常皮膚を用いた。各組織は0.5M酢酸存在下にてペプシン消化を7日間行いそれを中性トリスバッファーおよび酢酸酸性下にて塩析を行いコラーゲンを分離精製した。各コラーゲン画分はSDS-ポリアクリルアミドゲル電気泳動法, 島津の高速液クロ LC-3Aを用いたアミノ酸分析, 日本分光の円二色性分散計 J-500Aを用いた円偏光二色性スペクトラム測定などを行った。

結果

神経線維腫より得られたコラーゲンをSDS-ポリアクリルアミドゲル電気泳動を行うと, コントロールの正常皮膚に比し $\alpha_1(III)/\alpha_1(I)$ が0.8~0.9(コントロールの正常皮膚は0.34~0.44), $\alpha_1(V)+\alpha_2(V)/\alpha_1(I)$ は0.16~0.17(コントロール正常皮膚は0.024以下)とIII型およびV型コラーゲンの増加が認められた。

各コラーゲンのアミノ酸分析においては神経線維腫のI型, III型, V型コラーゲンはともにヒト皮膚より得られたI型, III型コラーゲン, ヒト胎盤より得られたV型コラーゲンとほとんど差が認められなかった。

コラーゲンの円偏光二色性スペクトラムはコラーゲンが特有なラセン構造をしている為に他の二次構造と著し

く異なるスペクトラムを示す。またコラーゲンは約221nmをピークとするモル楕円率を示す。その値は文献的には221nmの波長で5000から10000 deg cm² dmol⁻¹であるとの報告があるが, 神経線維腫より得られたコラーゲンも221nmにてほぼ同様なモル楕円率を示し, また正常コラーゲンとほとんど同様なCDスペクトラムを示した。さらに波長を221nmに固定してコラーゲンの変性温度(T_m)を測定すると, 正常I型コラーゲンは40.3℃, 正常III型コラーゲンは39.5℃を示したが, 神経線維腫より得られたI型コラーゲンは38.8℃, III型コラーゲンは38.5℃と正常コラーゲンに比し1.0~1.5℃低いことが認められた。

考察

III型コラーゲン, V型コラーゲンの増加が何を意味しているのか不明である。しかし幼若組織や炎症の初期にIII型コラーゲンが増加しているという報告があり, またアテローム変性した動脈壁や乳ガン組織にV型コラーゲンの増加が認められており, 神経線維腫においても腫瘍組織を構成している細胞のある種の性質を反映しているものであろう。

コラーゲンの変性温度は神経線維を構成している主要コラーゲン成分であるI型とIII型コラーゲンでコントロールに比し1.0~1.5℃低い。コラーゲンヘリックスの熱安定性にはヒドロキシプロリン含量が密接に関係しているが, 神経線維腫のコラーゲンのヒドロキシプロリン量は約100残基ありコントロールの精製コラーゲンとほとんど差がない。

これらの変化がレックリングハウゼン病の神経線維腫の病態とどう関係しているかは不明であるがコラーゲンの型変動とあわせて局所におけるコラーゲン代謝が正常皮膚に比して変化していることが示唆される。

コレステロール代謝阻害剤による人培養線維芽細胞における酸性スフィンゴミエリネースの特異的活性低下

吉田 豊, 有本 潔, 桜川 宣男

Niemann-Pick 病は、臨床的、生化学的特徴から、現在のところ6種の亜型に分類されており、単に acid sphingomyelinase (Sph'ase) の欠損のみでは説明のできないものもある。脱コレステロール剤である AY-9944 は、ラット新生仔に投与することにより、Sph'ase の特異的活性低下、sphingomyeline の蓄積、細胞内封入体の出現等、Niemann-Pick 病に酷似した病態を作成することが知られている(1)。我々は、AY-9944 の作用機序を明らかにすることは、Niemann-Pick 病の発症機序を理解する上で、一つの重要な方法になると考え研究を進めてきた。今回は、正常人線維芽細胞に対し、培地中に AY-9944 を添加することにより、Sph'ase の特異的活性低下を起こすことを見出し、in vitro 実験モデルとして有用であると考えたので報告する。

健常成人由来の培養皮膚線維芽細胞を confluent に達した後、2.5 μM の AY-9944 を含む、RPMI-1640 培地で、4日目毎に培地を交換して、計12日間培養し、種々の lysosome 酵素活性を測定したところ、Sph'ase 活性のみが対照の26~53%までに低下した(表1)。Sph'ase の合成基質、HNPでも同様な低下がみられた。更にラット新生仔に投与することにより、AY-9944 と同様な効果を示す、Boxidine を用いて(2)同様な実験を行ったところ、やはり Sph'ase の特異的活性低下がみられた。Sph'ase の活性低下は、2.5 μM AY-9944 存在下で培養開始後すでに4~6時間で生じており、以後12日目まで培養期間を延長しても活性は低下したままであった。また、AY-9944 の濃度を0.25μM-25μMまで変えて、5時間培養し、Sph'ase 活性を測定したところ、AY-9944 の濃度に依存的に対照の15%まで活性は低下した。同様な AY-9944 の作用は、ヒト由来正常2培体株細胞 W1-38 を用いても確認することができた。

以上の様に、AY-9944 及び Boxidine が培養人線維芽細胞に対しても、Sph'ase の特異的活性低下を起こすことが明らかになった。この作用が同薬物のラット新生

仔における作用と共通の機序に依っていることは確かであると考えられ、ここに述べた培養人線維芽細胞を用いた in vitro 実験系は AY-9944 及び Boxidine の作用機序を明らかにする上で有用な実験系であると考えられる。現在のところ、AY-9944 による直接阻害、あるいは阻害物質の蓄積による Sph'ase 活性の低下については否定されており、酵素の合成速度低下も含めた他の機構が、Sph'ase の特異的活性低下に関与していると考えられる。特に、AY-9944 と Boxidine がいずれも cholesterol 生合成阻害という共通の薬理作用を示し、cholesterol 代謝における障害が、Sph'ase の活性低下に関与している可能性が示唆され、sphingomyeline 蓄積とともに、cholesterol の顕著な蓄積もその特徴とする Niemann-Pick 病の発症機序を考える上で興味深い。

文 献

- (1) Sakuragawa N et al: Science 196:317-319, 1977
- (2) Sakuragawa N et al: Multidisciplinary approach to brain development (Di Benedetta C et al, Eds) Elsevier, North-Holland, 1980:551-553

表1. AY-9944 処理による培養人線維芽細胞におけるリソゾーム酵素活性. Experiment 1~3 はそれぞれ異なる cell line についての結果を表わす。

Enzyme...substrate	Experiment 1		Experiment 2		Experiment 3	
	Cont.	AY	Cont.	AY	Cont.	AY
rol	9944	rol	9944	rol	99944	
	(n:3)	(n:6)	(n:2)	(n:3)	(n:2)	(n:3)
	Specific activity (units per mg protein)					
phosphodiesterase						
Sphingomyelin	180	96	151	40	200	57
HNP	297	181	250	58	291	90
Bis(4-MU)phosphate	156	102	116	47	132	55
Acid phosphatase	1,260	1,350	1,030	1,090		
Hexosaminidase	10,510	12,190				
α-galactosidase	54	59	17	18		
β-galactosidase	697	768	961	862		
α-mannosidase	41	39	45	26		

ラット脳中性スフィンゴミエリネースの精製とその性質(その二) 酵素活性を保持した電気泳動的分離と分子量決定

野口悦子, 桜川宣男

我々は脳に特に活性が高く膜結合性の精製困難とされていた中性スフィンゴミエリネース Sph'ase の脂質代謝における役割を明らかにするためにまずその精製法を検討してきた。活性を保った電気泳動的分離に成功し、得られた均一標品によって分子量の決定など諸性質を明らかにした。

材料および方法

報告(その一)と同じく、ラット脳マイクロゾームを分画後、アセトンパウダーを作成し、Cl-Sephrose 4Bによるクロマトグラフィーを行った。さらにクロマトホーカシング、水銀アフィニティークロマトグラフィーを適用した。この部分精製標品をグリセロールとトリトンを添加したゲルの等電点電気泳動にかけ、その後ゲルをうす切りにして酵素を抽出して活性を測定した。その高活性画分をSDS電気泳動にかけ分子量を測定した。Mg²⁺に対するLineweaver-Burk Plotはゲル抽出の酵素標品を用いて求めた。

結果と考察

トリトンによる可溶化、アセトンパウダー、CL-Sephrose 4Bのゲル濾過をした酵素標品はクロマトホーカシングの但体に非特異的に吸着し、0.8 M NaClで溶出されることを見出した。この活性画分を濃縮後、水銀アフィニティークラムに吸着させメルカプトエタノールで溶出した。この部分精製標品はマイクロゾームより比活性の上昇約11倍、収率は6%であった。この標品はグリセロール、トリトンを添加したゲルの等電点電気泳動で他蛋白と分離され、活性のピークが得られた。等電点の値は約6.0であった。この高活性抽出ゲル酵素液をSDS電気泳動にかけたところ図1のように単一バンドが得られ、本酵素は分子量67,000の単一ポリペプチドよりなる蛋白であることがわかった。

ゲル抽出酵素液を集めMg²⁺に対する本酵素の親和性をLineweaver-Burk Plotにより検討した。図2のように2相性となり0.017 mMと0.08 mMのKm値が得られた。アセトンパウダーより可溶化された粗酵素標品においてはKm値は0.24 mMであり、精製酵素はMg²⁺に対して親和性が高まっていることがわかった。昨年度アクチベーターとしてのMg²⁺の役割を反応速度論的に解析したが今後更に酵素蛋白のコンホーメーション変化

やMg²⁺および他因子との分子的作用を考慮して、失活しやすい本酵素の活性出現の機構の研究をすることが必要であると思われた。

最近疾病の成因と細胞膜伝達受容機構の関連性の研究が重要視され始めている。中性Sph'aseはion flux, cell fusion, receptor patching, 伝達物質の放出など膜の本質的な働きにかかわっていると推測されているので今後単一標品を用いて、蛋白構造的にまた免疫学的に脳における本酵素の分子生理機作を解明したい。

図1

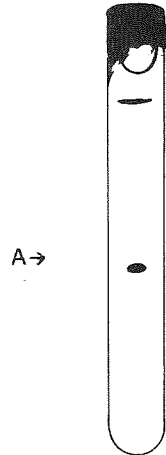
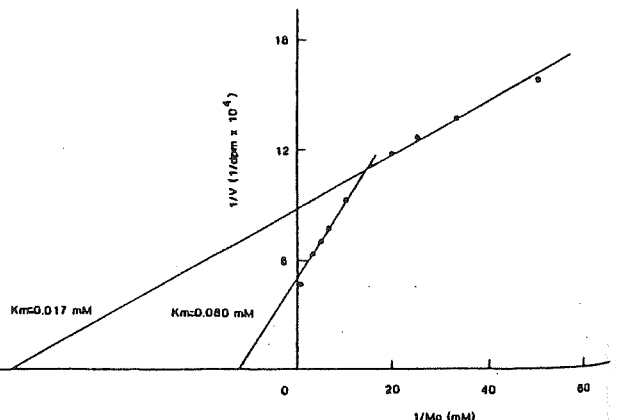


図2

Lineweaver-Burk Plots of Highly Purified Microsomal Mg²⁺-Sph'ase



ポジトロンCTの生化学的背景

桜川 宣男, 松井 晨, 河野 義恭

ポジトロンCT (PET) の実用化に伴い, それに用いられるポジトロン放出性薬剤の代謝動態が問題となる。我々は現在使用されている ^{11}C の代謝産物を実験動物を用いて分析し, PETの生化学的背景について調べた。さらにPET画像の生化学的意義につき考察した。

(1) ^{11}C 吸入後の体内動態について

ウイスターラット (300 g) を ^{11}C (50~100 mCi) に容器内で5分間曝露させ, 5分後および10分後の脳と血中の代謝産物を分析した。TCA に処理し, 酸不安定, 酸可溶性, 酸不溶性の各分画を得た。酸可溶性分画はさらに Dowex AG-1 と Dowex 50W の連絡カラムにて分析し5分画を得た。ラット脳内では, ^{11}C 吸入後の主要成分は酸不安定分画 (^{11}C , H^{11}CO_3 , $\text{H}_2^{11}\text{CO}_3$) として存在し (図1), 経時的に漸減する。酸可溶性成分は逆に漸増し, ^{11}C 固定が進行する事を示唆していた。Dowex 連絡カラムによる酸可溶性成分の分析結果, ^{11}C 吸入20分後の脳内では, Fraction 3 (中性アミノ酸分画) と Fraction 5 (Krebs サイクル有機酸) への取り込みが大きかった。(図2)

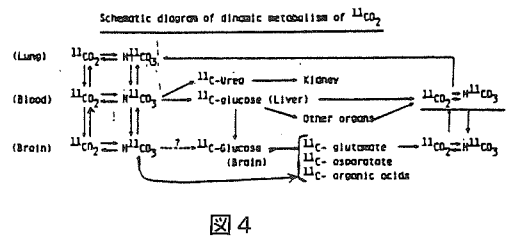
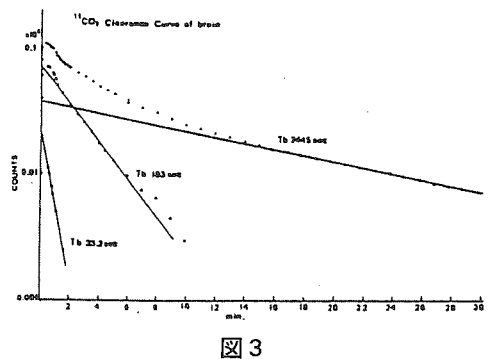
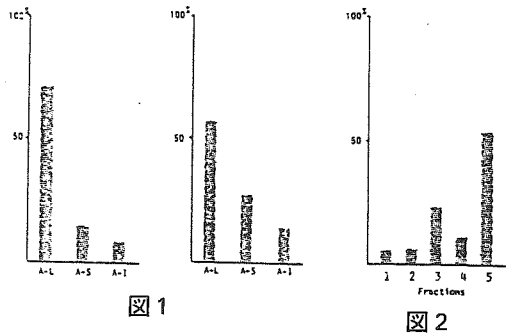
(2) ^{11}C PET画像の時間的変化と脳および血液 ^{11}C クリアランス曲線との関連性について。

^{11}C によるPET画像は, その撮影時間によって異なった所見が得られる。 ^{11}C 吸入直後では小脳, 前頭葉, 頭頂および側頭葉へのRI集積が多いが, 脳室と白質には少ない。一方 ^{11}C 吸入後160秒経過してからの画像では, 脳室と白質へのRI集積が増加し, 側脳室後角周囲領域に, hot area が出現した。次にPETより得られるカウントから計算した ^{11}C の脳クリアランス曲線 (図3) と, 血液の連続採血により求められた ^{11}C 血液クリアランスでは, 三相性を示した。吸入直後より100秒間のPET画像は, 第1と第2相を反映している事が判り, ^{11}C 吸入約3分後より250秒間のPET画像は第3相を反映している。

そこで実験動物による分析結果と比較検討すると,

^{11}C 吸入後約2分間のPET画像は主に酸安定成分 (^{11}C , H^{11}CO_3 , $\text{H}_2^{11}\text{CO}_3$) の分布を反映し, それ以後は ^{11}C 固定産物の影きようが生じる可能性がある。 ^{11}C のPET画像を解釈する上で metabolic compartment model の作成が可能であるかどうか。このためには上記のごとく ^{11}C の脳クリアランスと

metabolite の変化を考慮する必要があり検討中である。一般には compartment model 作成できる条件として, 代謝産物の蓄積パターンが必要とされる。 ^{11}C の場合は脳および血液からは排泄パターンが中心であり, 経時的に ^{11}C 固定産物が増加するという特殊な代謝型を示すと同時に ^{11}C 代謝に関与する代謝系が複雑である事などから (図4), 種々の検討が必要と思われる。



ポジトロン放出性薬剤の正常妊娠ラットにおける代謝動態と低酸素症に関する予備的実験

松井 晨, 桜川宣男, 河野義恭, 井戸達雄*, 石渡喜一*, 川島孝一郎*

胎生期低酸素症に起因する脳障害の発現機構とその治療法を検討する目的で、ポジトロン放出性薬剤の妊娠ラットにおける代謝動態を研究した。

¹⁸F-2-fluoro-2-deoxyglucose (¹⁸F-FDG) ¹¹C-methionine, ¹¹C-adenine, ¹¹C-glucose/fructoseをそれぞれ、妊娠15～20日のラットに経静脈的に投与し、経時的に各臓器(母体、胎仔)への分布、血中から臓器への取込み率、母体(血中)-胎盤-胎仔間の移行率を検討した。

また約10%の酸素濃度環境下に曝された妊娠ラットと同様に¹⁸F-FDGを投与し、低酸素下における代謝動態を検討する予備実験を行った。

各薬剤の母体臓器への分布は脳を代表に蓄積型パターンと腎の如く排泄型パターンをとるものに大別でき、胎盤、胎仔およびその臓器は蓄積型パターンをとる臓器に分類された。一方、¹¹C-methionineは肝に特異的に集積し、¹¹C-adenineは肝へ集積する薬剤に対する臓器の特異性があった。

血中から胎盤への移行率は methionine > FDG ≧ glucose/fructose > adenine の順に高く、胎盤から胎仔へは methionine > adenine > FDG ≧ glucose/fructose の順であり、母体と胎仔間で胎盤の薬剤に対する透過性に差があることが明らかであった。

低酸素下におかれた妊娠ラットでは、各薬剤の臓器への分布のパターンには変化がなかったが、血中からの取込み率は対照に比し高く、エネルギー源への要求性が高まっていることが推定された。

胎盤への取込み率も他臓器と同様に高い値をとっていたが、胎盤から胎仔への移行率は著変がみられなかった。胎盤への高い集積性は胎仔側の要求が高いことを反映していると考えられた。

以上の結果、ポジトロン放出性薬剤を用いた実験は、妊娠ラットの代謝動態、とりわけ母体-胎盤-胎仔間の機能的関係を検討する上で有用な方法であり、低酸素症などの病態を解明する手がかりを与えてくれるものと考えられた。

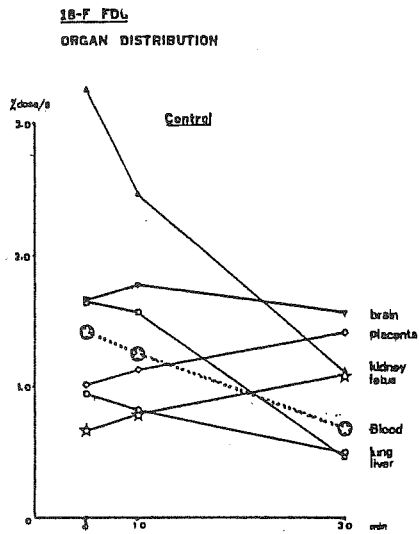


図1

18-F FDG

	PLACENTA / BLOOD RATIO (%dose/g ratio)		
	5 min	10 min	30 min
HYPOXIA	1.304	1.741	4.300
CONTROL	0.715	0.900	0.915

	FETUS / PLACENTA RATIO (%dose ratio)		
	5 min	10 min	30 min
HYPOXIA	0.810	0.612	0.661
CONTROL	0.588	0.823	0.915

表1

* 東北大学・サイクロトロンRIセンター

4. 疾病研究第3部

1. 研究部一年の歩み

当部では内因精神病といわれる精神分裂病や躁うつ病の病因を解明するために、動物実験あるいは患者死後脳を用いて研究を行なっている。この他に精神疾患と近縁の多動児症候群のモデル動物を用いた実験も続けており、精神病の症状発現と関連の深い睡眠障害の生化学的機序についても研究を進めている。分裂病死後脳は当療養所の病院部門をはじめ、各地の精神病院の協力によって次第に数を増している。

57年4月には、これまで併任部長であった島園安雄が武蔵療養所所長となったため、診断研究部の成瀬浩が部長を併任している。研究生の西川徹は6月よりフランス Synthélabo, L.E.R.S. に脳内神経伝達物質の相互作用の研究のため留学した。研究生は市川宏伸（都立梅ヶ丘病院）のほか、58年2月からは労働省産業医学総合研究所より有藤平八郎が、3月からは東邦大学小児科より館野昭彦が参加した。また研究見習生としては東邦大学理学部より増尾好則、久保田昌利、中村好伸、石川幸子が採用され、研究に従事した。

本年度の主な研究について以下に要約する。

(1) 抗精神病薬の薬理作用に関する研究

抗精神病薬を投与した時に生ずるカタレプシーの惹起性を指標としてラットを用いた実験を行なった。構造と臨床上の作用の異なる3種の抗精神病薬（ハロペリドール、スルピリド、オキシペルチン）を慢性に投与すると、カタレプシーに耐性を生ずるものと生じないものにわかれる。この差を説明するために脳内ドーパミン代謝およびシナプス前部ドーパミン受容体機能について検討した。また臨床で大量に投与すると錐体外路性副作用を生じなくなるハロペリドールを用いて、ラットで同様のモデルを作り、大量投与時に脳内ノルアドレナリン代謝が亢進していることを見出した。

(2) 分裂病症状の実験的研究

分裂病患者に認められる注意・認知機能の障害に脳内ドーパミンが関与していることを想定してラットを用いて実験を試みた。オペラント回避行動を指標として脳内ドーパミンの過活動を生じさせた時に外乱刺激を与えるというスケジュールを用いると、ドーパミンの過剰が注意の障害をもたらすという結果が得られた。

II 研究業績

(3) “多動児症候群モデル”ラットの研究

前年度に引き続き、新生仔期に6-ヒドロキシドーパミンを与えドーパミン神経終末を破壊したラットを用い、ムスカリン性アセチルコリン受容体および α_1 受容体の変化について検索した。また同じ処置をしたラットについてシナプス後部ドーパミン受容体を調べると、ドーパミン終末の欠如にもかかわらずこの受容体が独自に発育するという結果が得られた。

(4) ラットの断眠後睡眠時における脳内神経伝達物質の変動

24時間にわたり断眠したラットが急激に睡眠に入り、数時間後に覚醒するまでの過程で脳内セロトニン代謝を調べた。セロトニン代謝は断眠直後から脳内各部位で増加し、これに伴いトリプトファンも脳内に蓄積することがわかった。背側縫線核のトリプトファン水酸化酵素にはこの経過中変化がみられず睡眠に伴って生ずるトリプトファンの動きが重要な役割を演じていることが推定された。

(5) 分裂病死後脳の生化学的分析

10例の分裂病と同数の対照患者の死後脳について、視床を5部位に分割し、また黒質、赤核、視床下核を取り出して分析を行なった。 γ -アミノ酪酸およびグルタミン酸には変化はみられなかった。サブスタンスPは黒質、視床の外側核前部および中心内側核では分裂病の服薬群が対照群より有意に高い値を示した。ホモバニリン酸値は分裂病群で有意に高く、チロシン水酸化酵素活性も黒質、赤核、視床下核または尾状核および被殻のいずれの部位でも高い値が得られた。この他の部位では前頭前野でメチオニンエンケファリンの有意の高値が見出された。

(部長 成瀬 浩)

2. 研究業績

A. 論文

a. 原著

- 1) 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 :
非定型抗精神病剤の脳内 dopamine に対する影響
精神薬療基金研究年報 13 : 111 - 119, 1982
- 2) 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 p235-240, 1982
- 3) Toru M :

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

L'Encéphale VIII: 315-317, 1982

4) Toru M :

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

L'Encéphale VIII: 319-322, 1982

5) Toru M, Nishikawa T, Mataga N, Takashima M :

Dopamine metabolism increases in post-mortem schizophrenic basal ganglia

J Neural Transmission 54 : 181-191, 1982

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

精神分裂病死後脳前頭前野の神経伝達物質および受容体の分析

精神経誌 84:947 - 961, 1982

7) 融道男, 西川徹, 俣賀宣子, 高嶋瑞夫 :

実験動物を用いた精神分裂病病態の研究

精神医学 25:283 - 293, 1983

8) 融道男, 高嶋瑞夫, 俣賀宣子 :

Haloperidol 大量使用時の錐体外路症状非惹起性に関する神経化学的検討

精神薬療基金研究年報 14:105 - 112, 1983

9) Nishikawa T, Mataga N, Takashima M, Toru M :

Behavioral sensitization and relative hyperresponsiveness of striatal and limbic dopaminergic neurons after repeated methamphetamine treatment

Eur J Pharmacol 88:195-204, 1983

10) Nishikawa T, Takashima M, Toru M :

Increased density of ³H-kainic acid binding sites in the prefrontal cortex in schizophrenia

Neurosci Lett in press

11) Watanabe S, Nishikawa T, Takashima M, Toru M :

Increased muscarinic cholinergic receptors in prefrontal cortices of medicated schizophrenics

Life Sci in press

12) Kariya T, Shimazono Y, Itoh H, Mori A, Murasaki M, Sugano K, Toru M, Yamashita I

A comparison of the clinical effects of timiperone, a new butyrophenone derivative, and haloperidol on schizophrenia using a double-blind technique

J Int Med Res in press

Ⅱ 研究業績

b. 著 書

- 1) 融道男：
精神分裂病と脳内アミン
精神神経内分泌（永津，松尾，融，上島編），中山書店，東京，p 166-178, 1982
- 2) 融道男：
睡眠剤
医科学大事典，講談社，東京，26巻，p 136 - 138, 1983
- 3) 融道男：
精神分裂病の薬物療法
精神分裂病（大森健一，高江洲義英編），日本文化科学社，東京，p 82 - 119, 1983

c. 総 説

- 1) 融道男：
Dopamine 受容体と抗精神病薬
治療学 9:205 - 210, 1982
- 2) 融道男：
セロトニンと睡眠
Progress in Medicine 2:1787 - 1792, 1982
- 3) 渡部修三，融道男：
ドーパミン受容体と抗精神病薬
代謝 19:1377 - 1390, 1982
- 4) 融道男：
躁うつ病の生物学的要因をめぐって
サイコロジー No 30:12 - 13, 1982
- 5) 融道男，三ツ汐洋：
睡眠覚醒機序と神経伝達物質
精神医学 25:119 - 126, 1983
- 6) 融道男：
人格の病—精神分裂病—症状・診断・病因
ファルマシアレビュー No 10:17 - 26, 1983

d. 班会議報告書

- 1) 融道男，三ツ汐洋，俣賀宣子，高嶋瑞夫：
睡眠・覚醒制御の神経生化学的研究：断眠後睡眠時の tryptophan 代謝

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(2), p181-182, 1983

- 2) 融道男, 渋谷治男, 野田恭平, 三ツ汐洋, 高嶋瑞夫, 俣賀宣子, 渡部修三, 西川徹, 市川宏伸 :
 精神分裂病死後脳上位脳幹諸核, 視床の生化学的分析
 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 昭和57年度研究報告書
 p69-87, 1982

B. 学会発表

a. 特別講演, シンポジウム

1) 融道男 :

実験動物を用いた精神分裂病病態の研究

第4回日本生物学的精神医学研究会シンポジウム「精神医学における病態モデル」, 名古屋,
 6.4~5, 1982 (Folia Psychiat Neurol Jap 36: 442-443)

2) 融道男 :

精神分裂病と脳内アミン

第26回社会保険指導者講習会 「精神神経内分泌」, 東京, 10.18-20, 1982

b. 一般学会

1) 三ツ汐洋, 野田恭平, 俣賀宣子, 高嶋瑞夫, 市川宏伸, 融道男 :

ラットの睡眠時における神経伝達物質の変動

第7回日本睡眠学会, 東京, 5.8, 1982

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

精神分裂病死後脳前頭前野の神経伝達物質機構に関する研究

第4回日本生物学的精神医学研究会, 名古屋, 6.4-5, 1982 (Folia Psychiat Neurol Jap
 36: 464-465)

3) 渡部修三, 野田恭平, 西川徹, 高嶋瑞夫, 融道男 :

生前服用していた向精神薬の精神分裂病患者脳内伝達物質受容体に及ぼす影響

第12回精神薬理研究会年会, 京都, 9.17-18, 1982 (薬物・精神・行動 2:16)

4) 三ツ汐洋, 野田恭平, 渋谷治男, 高嶋瑞夫, 俣賀宣子, 西川徹, 融道男 :

精神分裂病死後脳上位脳幹諸核の生化学的分析

第25回日本神経化学会, 東京, 11.13-15, 1982 (神経化学 21:315-317)

5) 三ツ汐洋, 俣賀宣子, 高嶋瑞夫, 融道男 :

断眠後睡眠時におけるラット脳内トリプトファン代謝

Ⅰ 研究業績

第6回日本トリプトファン研究会, 東京, 12.4, 1982

6) 融道男, 高嶋瑞夫, 俣賀宣子 :

抗精神病薬のラット脳内前シナプスドーパミン受容体に対する影響

第14回精神神経系薬物治療研究報告会, 大阪, 12.6, 1982

7) 融道男, 高嶋瑞夫, 俣賀宣子 :

分裂病治療薬の脳内前シナプス性ドーパミン受容体に対する影響

第6回神経科学学術集会, 京都, 1.18 - 19, 1983

8) 渋谷治男, 野田恭平, 三ツ汐洋, 高嶋瑞夫, 西川徹, 融道男 :

精神分裂病者死後脳の前頭葉皮質, 視床のメチオニンエンケファリン免疫反応性について

第6回神経科学学術集会, 京都, 1.18 - 19, 1983

9) 融道男 :

カルバマゼピンの作用機序をめぐって

第1回カルバマゼピンの向精神作用に関する研究会, 東京, 3.5, 1983

10) 野田恭平, 融道男 :

注意・認知機能に対するドーパミンの関与

第5回日本生物学的精神医学会, 津, 3.25 - 26, 1983

C. 班会議発表

1) 融道男 :

睡眠に關与するインドールアミン代謝

文部省科学研究費補助金・特定研究・脳の動的神経機構班会議, 東京, 1.29, 1983

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

精神分裂病死後脳の生化学的分析 - 前頭前野, 大脳基底核, 上位脳幹諸核について -

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 昭和57年度研究報告会,
東京, 1.28, 1983

D. 研究会など

1) 融道男：

精神分裂病死後脳の生化学的分析

順天堂大学精神医学教室, 7.1, 1982

2) 融道男：

精神分裂病の生物学

佐賀県精神科集談会, 7.14, 1982

3) 融道男：

精神分裂病と抗精神病薬の薬理

療養所セミナー, 2.8, 1983

3. 主な研究報告

抗精神病薬慢性投与時のラットのカタレプシー耐性形成

融 道男, 高嶋瑞夫, 俣賀宣子

抗精神病薬の慢性投与後に錐体外路性副作用に耐性が生じてくることが臨床知られている。この研究では、化学構造も作用も異なる3種の抗精神病薬を慢性に投与したラットを用い、カタレプシーの耐性形成とその生化学的背景について研究した。

方法

Wistar 系雄性ラットを生後3週間より抗精神病薬を含有した飼料で40日間飼育した。1日の平均薬物摂取量は、haloperidol (HAL) 6mg/kg, sulpiride (SUL) 1060 mg/kg, oxypertine (OX) 乳酸塩 112mg/kg であった。これに引き続き薬物の血中濃度を均一にするために2週間にわたり HAL 1mg/kg, SUL 100mg/kg, OX 20 mg/kg を腹腔内に注射し、15日目に最後の注射をし、2時間後に断頭した(それぞれHHH, DDD, OOO群とする)。注射を1週間したのちに1週間休薬した群(それぞれHFH, DFD, OFO)および対照として薬物を含有しない飼料で飼育し、抗精神病薬の注射を行わず溶媒を注射した群(C)と、最後に抗精神病薬の急性投与を行った群(慢性投与群と同量を腹腔内に注射。それぞれCCH, CCD, CCO)を設けた。

カタレプシー持続時間は高さ9 cmの水平のバーに前肢をかけさせ、少なくとも片側の肢をバーからはずすまでの時間を計測した。L-DOPA, ホモバニリン酸は、電極式検出器付高速液体クロマトグラフィーで測定した。

結果・考察

HALの慢性投与群(HHH, HFH)では、ともにカタレプシー持続時間が顕著に減弱した。SULの急性・慢性投与によってはカタレプシーはまったく惹起されなかった。OXでは慢性投与後にも急性投与時とほとんど変わりのない強いカタレプシーが観察された。

線条体のホモバニリン酸の増加反応は、慢性投与のH

HH, DDD, DFD群でそれぞれ急性投与群より有意に小さくなったが、OXの慢性投与群(OOO, OFO)では急性投与群との間に差を生じなかった。中脳辺縁領域ではHALの慢性投与群のホモバニリン酸値は更に低くなり、HHHは急性投与群の54%, HFHは65%になった。SULの変化は線条体と似ており、OXではやはり増加反応に耐性形成がみられなかった。

この時の前シナプス受容体の変化を γ -butyrolactone (GBL)を使って調べた。GBLはドーパミン(DA)ニューロンのインパルスを遮断し、線条体、中脳辺縁領域などでDAの合成(脱炭酸酵素阻害剤を用い、DOPAの蓄積量を測定)を高める。この時 apomorphine (APO) を与える前シナプス受容体を刺激してDAの合成が低下する。抗精神病薬がこの受容体を遮断するとすればAPOの作用に拮抗して再びDAの合成は高まる。HALあるいはOXの急性投与では線条体、中脳辺縁領域の両部位でこの遮断効果が認められ、DOPA量が増加した。SUL急性投与では線条体での遮断効果ははっきりしなかったが、中脳辺縁領域ではAPOに拮抗した。HALとOXの慢性投与の結果、APOの作用に対する拮抗効果の減弱がみられたが、これは前シナプス受容体に感受性亢進が生じた結果と解される。

以上の結果から、HALの慢性投与によるカタレプシーの耐性形成には両部位のホモバニリン酸の増加反応の耐性形成が対応していると考えられる。HALの慢性投与による両指標の耐性形成には後シナプス受容体数の増加が関与しているものと推定される。

OXの慢性投与後に、カタレプシーにもホモバニリン酸の増加反応にも耐性が形成されないという、臨床上の観点からみても興味深い結果が得られた。

SULがカタレプシーをまったく惹起しない点については、今回の研究では明らかにすることができなかった。

大量ハロペリドール投与時のラット脳内ノルアドレナリン代謝

高嶋 瑞夫, 融 道男

ハロペリドール (HAL) は抗精神病薬として広く用いられている薬物で、錐体外路性副作用を強く生じる。しかし臨床大量 (60mg 以上) を用いると、この副作用が生じなくなるという現象が知られており、この現象は、副作用突破現象といわれ、従来次の 2 つの仮説により説明されていた。(1) 大量投与によりドーパミン (DA) の前シナプスを強く遮断して、DA 遊出が増加する。(2) 大量では抗コリン作用が増す。

方法

臨床上的錐体外路性副作用は動物では主にカタレプシーとして観察される。カタレプシーは、高さ 9 cm の水平パーに前肢をのせ、少なくとも一方の前肢をおろすまでの時間を指標として、大量 HAL 投与による脳内の生化学的变化を成熟 Long-Evans 系雌性ラットを用いて調べた。(投与量は体重当りで腹腔内投与)

結果・考察

カタレプシーの持続時間を HAL 1mg と 10mg で注射後 120 分までみると、1mg が 244 ± 21.4 秒 (平均 \pm S.E.) で、10mg が 30 ± 2.7 秒と有意 ($P < 0.002$, One-Way Anova, に減少していた。

次に前シナプスの DA 自己受容体の遮断効果を γ -butyrolactone (GBL) でインパルス・フローを遮断し、脱炭酸酵素阻害剤 (NSD-1015) によって DOPA を測定することにより、仮説 (1) を検討した。線条体では GBL によって DA 合成が促進し DOPA の蓄積量が約 2 倍に増加する。これに apomorphine (APO) を加え自己受容体を刺激すると DOPA 量は激減する。HAL 1mg を与えて APO の自己受容体への刺激効果を遮断すると再び DOPA 量は増加する。もし HAL 10mg でより前シナプス自己受容体に強い遮断効果があれば、HAL 1mg より DOPA 量は増加するはずだが、その傾向はみられなかった。中脳辺縁領域も同様の結果を得た。従って大量の HAL が

DA の自己受容体を強く遮断し、前シナプスからの DA の遊出に対する制御が减弱するという考えでカタレプシー非惹起性を説明することはできないと思われる。

次に HAL 大量により抗コリン作用が増すという仮説 (2) を成熟 dd-y 系雄性マウスを用いて検討した。

physostigmine による脳内アセチルコリンの増加に起因する致死効果に対して、HAL 10mg は拮抗しなかった。従って HAL 大量によってもこの作用はほとんど生じてこないことがわかった。

そこでノルアドレナリン (NA) とその代謝産物の 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol (MHPG) を測定した。HAL を 1, 2.5, 5, 7.5, 10mg と展開すると、前頭葉皮質において対照を 100% としたとき、NA 量は 102.5, 83.2, 74.7, 64.7, 49.9% となり HAL 10mg は 1mg に比べ $P < 0.001$ (Ryan's method) で有意に減少していた。MHPG 量は、107.1, 133.1, 147.7, 149.4, 158.8% と HAL 10mg で 1mg に比べ $P < 0.001$ の有意差があった。そこで NA と MHPG の比をとると、この比が高くなるほど、カタレプシーの持続時間が短くなっていた。以上のことから HAL 10mg での NA の代謝回転の増加が推測されたので、 α -adrenaline 受容体遮断剤の phenoxybenzamine を HAL 10mg と併用投与した。すると phenoxybenzamine 10mg, HAL 10mg の単独投与では出現しないカタレプシーが、併用投与により惹起された。

この結果から、HAL の副作用突破現象は、前頭葉皮質の NA 機能の亢進が関与していることが示唆され、HAL を大量投与するとなんらかの機序により前頭葉皮質の NA 代謝を亢進し、おそらくこれがカタレプシー惹起作用の機構に影響を与えて、カタレプシーを減弱させるものと考えられる。中脳辺縁領域の NA 代謝には変化がみられなかったことより、HAL によるカタレプシーに影響する NA ニューロンは、中脳辺縁領域には存在せず、前頭葉皮質にあることがわかった。

注意・認知機能とドーパミン

野田恭平，融道男

精神分裂病者が、意味のない刺激にとらわれ易く、意味のある刺激に対する反応選択性が劣化していることが、臨床的にも、また、神経心理学、神経生理学上の実験的研究においても認められている。これらの症状は、幻覚・妄想といった際立った症状の消退した後も、また遺伝負因のある発症前の児童においても検出されることから、遺伝的に規定された基本的症状であるとされている。

一方、分裂病は病因や症状の発現に脳内ドーパミン神経伝達の過活動が関与すると考えられており、ドーパミン神経機構が、外界からの刺激を処理して、合目的行動を遂行するための注意や、認知過程の調節にも関与していることが考えられる。

我々はラットのオペラント行動を手段として、注意とドーパミン作動性ニューロンとの関連を検索した。

方法

雄性 Long-Evans 系ラットを用い、スキナー箱による、20 秒間の試行間インターバル、20 秒間の条件刺激 (2,000Hz, 0.4 W) 呈示、5 秒間の電撃ショックからなるスケジュール下で、条件刺激に反応してレバーを押せば、ショックを回避できるという条件回避学習を課した。これを 1 セッションにつき 50 分間、毎日あるいは隔日に 20 セッション行なった。このようにして学習が成立した後本実験を施行した。本実験では、学習と同様の回避行動を課したが、スキナー箱に入れる前に、動物を 3 群に分け、1 群には溶媒のみ、1 群には 0.5mg/kg のアポモルフィン、そして他の 1 群には 0.04mg/kg のハロペリドールで前処置してからアポモルフィンを腹腔内投与し、条件回避行動に与える影響を回避率の変化として測定した (実験 I)。また全く別のラットを用い、同様の学習を行わせた後、実験時には、5 分毎に、レバー上 6

cm のところにある 3 コの豆電球 (28 V, 16 W) の点滅による外乱刺激を与える時期と与えない時期を設定して、処置別に外乱刺激の与える影響を正反応率の変化として算定した。

結果と考察

0.5 mg/kg のアポモルフィン投与では、軽度の sniffing の増加が見られるが、1 試行あたりのレバー押しは、実験 I では、対照群 1.84 ± 0.171 (mean \pm S.E.) アポモルフィン群 1.74 ± 0.20 、ハロペリドールを前投与してアポモルフィンを投与した群 1.57 ± 0.13 と有意の差はなく、実験 II でも、対照群 1.41 ± 0.25 、アポモルフィン群 1.60 ± 0.45 と差はなかった。すなわち、各処置によって、電撃ショックに対する感受性やレバー押しに関わる運動機能には障害が引き起こされてはいないと判断される。

実験 I で、回避率は、対照群で $84.5 \pm 4.3\%$ で、アポモルフィンの投与により、 $60.6 \pm 5.4\%$ に有意の減少 ($P < 0.01$, Ryan's multiple comparison) を示し、ハロペリドールの前処置で、 75.6 ± 0.09 に回復した。

実験 II でも同様に、回避率は、アポモルフィン処置により、 $84.8 \pm 2.9\%$ から $67.0 \pm 8.2\%$ に有意の減少を示し、また、対照群では光点滅の有無によって正反応率に差がないのに対し、アポモルフィン投与群では、 68.2 ± 8.8 が外乱刺激の存在により、 59.2 ± 10.9 まで低下しその差は有意であった (いずれも、 $P < 0.05$ two-tailed matched pair t-test)

以上の結果から脳内ドーパミン作動ニューロンの活動増加が、外乱刺激に対する脆弱性等の注意の障害を惹起することが示唆された。

“多動児症候群モデル”ラットの受容体学的研究(II)

渡部 修三

Schaywitz らによって提唱されている新生仔期 6-ヒドロキシドーパミン処理による多動ラットに対する psychostimulant の逆説的な効果の機序を探るため、主として受容体学的な検策を進めている。

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 μ g の 6-ヒドロキシドーパミンの大槽内注入を受けた S-D 系雄性ラットの 25 日齢において、前頭葉皮質、中脳辺縁領域および線条体膜標品を作製した。 α_1 受容体については、 $^3\text{H-WB 4101}$ を用い、 10^{-6} M フェントールアミンによって置換される結合部分を特異結合とする迅速濾過法による受容体結合法を用いて検索した。ムスカリン性コリン受容体については、 $^3\text{H-QNB}$ を用い、 10^{-5} アトロピンによって置換される結合部分を特異結合とした。予備的実験でラット脳部位における $^3\text{H-WB 4101}$ 結合は二相性であることが確認されたので、その高親和性部位を反映すると考えられる $^3\text{H-WB 4101}$ の 0.3 nM における特異結合によって比較を行なった。結合が単相性であるアトロピンベスラインの $^3\text{H-QNB}$ 結合は飽和曲線の scatchard 解析を用いたが、充分な組織量の得られない中脳辺縁領域だけは特異結合量が Bmax 値に近い 0.4 nM における特異結合の比較を行なった。また、当該部におけるドーパミンニューロンの機能状態は、ドーパミン量およびその中間代謝物 DOPAC を電極式検出器付高速液体クロマトグラフィーで測定して推定した。

結果および考察

主として移所行動を作動させていると考えられている中脳辺縁領域では、既に報告したようにドーパミン受容体の低形成が見いだされているが、同時に認められるド

ーパミンニューロンの顕著な発育遅滞からこの部のドーパミンニューロンの動向が注目されるが、ノルアドレナリン量は対照群と差がなく、対応する α_1 受容体にも差は見られず、代謝回転の検討は要するもののノルアドレナリン機能の亢進は生じていない可能性が強かった。70 日齢でのこの部におけるノルアドレナリンの過剰傾向は、ドーパミンの回復傾向が僅かであることと相俟って、過活動状態の正常レベルへの回復には、この部のノルアドレナリンニューロンの機能状態がある役割りを演じている可能性はあるかも知れない。線条体では移所行動の変化と結びつくかも知れぬ所見はとくに見いだされなかった。一方、前頭葉皮質では、処置群で $^3\text{H-QNB}$ 結合の Bmax の 18% 増加が見られ、この発育過剰はコリン機能の低下を代償するメカニズムである可能性が考えられる。アセチルコリンは移所行動には抑制的に作用することが知られており、この部のコリン機能低下、すなわち移所行動への抑制の減少が過活動を惹き起こしている可能性が示唆される。また、この部のドーパミン量に示唆されるドーパミンニューロンの発育遅滞もまた移所行動への抑制の減少と考えられ、このモデルラットの過活動に役割りを演じている可能性が考えられよう。これは、前頭葉皮質のドーパミンニューロン破壊による移所行動増加と一致する。

パミン機能の顕著な低下がうかがわれる。6-ヒドロキシドーパミン注入破壊実験から、この部のドーパミン機能低下は行動減少を惹き起こすことが分っており、これら処置ラットの場合の変化とは逆方向である。また、移所行動量が正常レベルに戻っている 70 日齢においてもドーパミン機能の回復は殆んど認められぬことから、この部のドーパミン機能によって処置ラットの移所行動過多およびその正常レベルへの回復は説明できない。一方、アンフェタミンの作用スペクトルからはこの部のノルア

黒質線条体ドーパミン系後シナプス受容体の独立性発育

渡部修三, 岸清*

前シナプス神経終末の発育と後シナプスの神経伝達物質受容体の出現の相互関連の問題については幾つかの伝達物質系について説明が試みられてきている。黒質線条体ドーパミン系については、新生仔期に正常なドーパミン神経支配の発育を停止させてもドーパミン性薬物に対する感受性の発育が保たれる行動薬理学的証拠があり、後シナプス受容体の独立性発育が示唆されている。今回我々は、成熟期における線条体シナプス結合の大部分を占める軸索棘突起結合がまだ殆んど形成されていない時点で、発育しつつあるドーパミン神経終末を選択的に破壊することにより、棘突起の経シナプス変性の問題を避けた方法で、ラジオレセプターアッセイ法を用いて前シナプスからの影響のない状態での後シナプスドーパミン受容体の発育を調べた。

方法

S-D系雄性ラットを用い生後5日齢において線条体におけるドーパミン量およびスルピリドベースラインの³H-スピロペリドール結合からD2ドーパミン受容体密度を測定した。同時にこの時点におけるシナプス結合の様相を電顕で調べ、軸索棘突起結合がまだ殆んど形成されていない事を確認した。5日齢ラットにデスマチルイミプラミン前投与後、150 μgの6-ヒドロキシドー

パミンの大槽内注入を行なった。25日齢時点でそれらラットの線条体のドーパミンおよびその代謝物DOPACとD2ドーパミン受容体密度を測定した。

結果および考察

5日齢時点の線条体の電顕による観察では少数の軸索樹状突起結合が見られるだけで軸索棘突起結合は殆んど全く見いだし得なかった。この時期におけるD2ドーパミン受容体密度85 fmol/mg proteinに対し、正常発育ラット線条体ではシナプス形成がほぼ成熟レベルに達しており殆んど全て軸索棘突起結合で占められていることが知られている25日齢では、処置ラットのそれは601 fmol/mg protein (対照群503 fmol/mg protein)であった。処置ラットにおいては蛋白質量の発育にも遅滞が認められることを考慮すれば、D2受容体の総量としては対照群と殆んど差が無いが、或いは僅かながらの過剰発育である。処置ラットのドーパミンおよび代謝物に示唆されるドーパミン神経終末の高度の発育遅滞が尚続いているにもかかわらず(対照群の1.3%), D2受容体が少なくとも対照群なみの発育を示したということは、線条体D2ドーパミン受容体は前シナプス神経終末の欠如にかかわらず独自に発育し得ることを示すものといえよう。

*東医歯大・第1解剖

断眠後睡眠時ラット脳内トリプトファン代謝

三ツ汐洋, 高嶋瑞夫, 俣賀宣子, 融 道男, 有藤平八郎*

方法

成熟 Wistar 系雄性ラットを, 午前 10 時から翌朝 10 時まで 24 時間にわたり全睡眠を遮断した。この時点で断頭したものを断眠群とし, 残りのラットは行動観察を続け, 入眠後 3 分と 30 分の時点, および約 4 時間の睡眠ののちの自然覚醒後 10 分に断頭した。対照には無処置のラットを午前 10 時に断頭した群を用いた。また, あらかじめ頭蓋上および頸部筋肉内に電極を植え込んでおいた群を用いて断眠後の脳波と筋電図を記録し, 睡眠段階を判定した。脳の凍結切片から線条体, 背側縫線核, 視床, 前頭葉皮質外側部を切り出し, 高速液体クロマトグラフィーでトリプトファン, セロトニン, 5-ヒドロキシインドール酢酸を測定した。また全脳のシナプトゾーム画分での Trp の取り込みを測定した。

結果と考察

1. 断眠後睡眠時の脳波・筋電図からの睡眠段階

入眠潜時は 5.9 ± 0.7 分, REM 睡眠潜時は 4.2 ± 0.7 分であった。30 分毎の覚醒量, REM 睡眠量を検討したところ, 60 分後まで覚醒量は約 1/4 まで有意に減少し, かわりに REM 睡眠量は 120 分後まで約 3 倍に有意に増加した。しかし, NREM 睡眠量は変化なかった。以上のことから, 測定に供した睡眠後 3 分は NREM 睡眠期, 30 分後は REM 睡眠期を経過したものと考えられる。

2. 脳内物質の変化

(1) セロトニン

背側縫線核では断眠直後に, 対照群の 84 % に減少し, 入眠後 3 分で 116 % に, 入眠後 30 分に 128 % に増加し, この増加は覚醒後にもみられた。視床では断眠直後に 75 % に減少し, 入眠後 30 分では 123 % に増加していた。線条体では断眠直後 87 % に減少し, この傾向が入眠後 30 分まで続き, 覚醒後はさらに 75 % にまで有意に減少していた。前頭葉外側部では断眠直後から入眠後 30 分まで 76 % に減少し, 覚醒後は対照群と同じ値にもどって

いた。

(2) 5-ヒドロキシインドール酢酸

背側縫線核では断眠直後に対照群の 138 %, 入眠後 3 分で 177 %, 30 分後で 146 %, 覚醒後で 165 % に増加していた。視床でも同様に断眠直後で 143 %, 入眠後 3 分で 169 %, 30 分後で 140 %, 覚醒後で 138 % の増加であった。線条体でも, 断眠直後 153 %, 入眠後 3 分で 176 %, 30 分後で 142 %, 覚醒後 138 % の増加がみられた。前頭葉外側部では, 断眠直後で 117 %, 入眠後 3 分で 126 % に増加し, 30 分後, 覚醒後では対照群の値にもどっていた。

(3) トリプトファン

背側縫線核では断眠直後で 145 %, 入眠後 3 分で 139 %, 30 分後で 142 % の有意な増加がみられたが, 覚醒後では 118 % となり, 有意の差はなかった。視床でも断眠直後は 125 %, 入眠後 3 分で 147 %, 30 分後で 130 % の増加があり, 覚醒後は 126 % となった。前頭葉外側部では断眠直後で 143 %, 入眠後 3 分で 163 % に増加し, 入眠後 30 分では 121 %, 覚醒後は 113 % と減少していた。

(4) シナプトゾーム画分へのトリプトファンの取り込み

解析によれば, Km が 2 つ存在し, 低親和性は mM のレベルであり, 高親和性は $5 \sim 10 \mu\text{M}$ の範囲であった。脳内のトリプトファンの濃度は $10 \sim 20 \mu\text{M}$ とされているので, 高親和性の方が生理的意義を持つと考えられる。断眠群で高親和性の Km が最も小さく, 次いで入眠後 3 分, 30 分後であり, 対照群が最も大きかった。しかし濃度展開の点が少なかったため, 統計学的有意差はなかった。

以上のことから, 断眠後睡眠時に脳内でセロトニン代謝が亢進し, それに伴って脳内へのトリプトファンの取り込みが起こること。この現象は NREM 睡眠期にあたる入眠後 3 分の時点で最も顕著であり, REM 睡眠を経過した入眠後 30 分では低下することが明らかとなった。

* 労働者産業医学総合研究所

分裂病死後脳のドーパミン代謝

融 道男, 俣賀宣子, 高嶋瑞夫, 三ツ汐洋, 野田恭平

抗精神病薬の作用機序から精神分裂病の病因に脳内ドーパミン(DA)の過剰活動が関与していると考えられている。今まで各国の研究でDA神経終末部位についてはDA代謝の分析がなされているが、神経細胞存在部位についてはまったくなされていない。今回、尾状核、被殻に加え、黒質、赤核、視床下核のDA代謝について検索した。

対象

10例の分裂病患者は男5、女5例からなり死亡時年齢は41-75歳(平均60.4歳)であった。DSM-IIIによって分類すると、解体型6、緊張型1、妄想型1、未分化型2例であり、うち5例は死亡前35日以上抗精神病薬を服用していなかったため、非服薬群とした。対照患者は男7、女3例からなり、死亡時年齢は52-74歳(平均66.7歳)であった。

方法

DAおよび代謝物は電極式検出器付高速液体クロマトグラフで測定した。チロシン水酸化酵素(TH)は $^{14}\text{CO}_2$ トラップ法で測定し、インキュベーションは黒質、赤核、視床下核は20分、尾状核、被殻は15分で行った。

結果・考察

DAは脳幹の3核ではかなり高い値を示した。なかでも黒質の値は最も高かったが、尾状核に比べると15%程度の値であった。分裂病群と対照群の間では、黒質、赤核、視床下核各部位とも有意な差はなかった。

分裂病群の黒質のホモバニリン酸は $45.2 \pm 4.80 \text{ ng/mg}$ 蛋白で対照群の $25.7 \pm 2.63 \text{ ng/mg}$ 蛋白より有意に高かった($p < 0.05$)。服薬群と非服薬群に分けて検定すると服薬群でのみ有意に高い値が得られた($p < 0.02$)。

赤核、視床下核のホモバニリン酸は分裂病、対照群間に差はみられなかった。

黒質、赤核、視床下核のTHは分裂病群でいずれも有意に高く($p < 0.05 \sim p < 0.02$)、平均値を比較すると2~3倍の値であった。特に服薬群の値が高いのが特徴的であった。

尾状核と被殻でも分裂病群のTHは対照群のそれぞれ2.5、3.4倍の値を示し、この差は有意であった。(それぞれ $p < 0.02$, $P < 0.002$)。いずれも服薬群が高いのは脳幹諸核の場合と同じであったが、被殻では非服薬群の活性も対照群より有意に高かった($p < 0.05$)。

測定した5部位について分裂病群のTH活性値間の相関(Spearman順位相関)をみると、脳幹3核同士ではすべて有意な相関があった。尾状核と被殻の間にも高い相関が認められた($p < 0.001$)。基底核と黒質の値の間には相関がみられたが、視床下核とは相関関係が高く、赤核は尾状核とのみ相関があった。

測定したTH値の中で活性が異常に高い2例(症例S3およびS15)が見出された。S3、S15の値は黒質で対照群平均値の529%、463%、赤核で579%、200%、視床下核で691%、669%、尾状核で483%、786%、被殻で819%、918%という高い値であった。S3は緊張型で遺伝負因の極めて濃厚な症例であったが、S15は典型的な解体型で、遺伝歴は不詳である。S3は死亡前3か月間にわたり抗精神病薬を服用していなかったが、S15はhaloperidol 3mg, levomepromazine 25mgなどを死亡直前まで服用していた。

分裂病の症例の中に、この2症例のようにTH活性が異常に高いものがあることは、分裂病のもつ遺伝的な側面を示唆しているものとも考えられ、極めて興味深く思われる。

分裂病死後脳脳幹諸核のGABAとグルタミン酸

野田恭平, 高嶋瑞夫, 三ツ汐洋, 西川 徹, 融 道男

われわれは分裂病死後脳の生化学的研究の一環として、代表的なアミノ酸神経伝達物質である、 γ -アミノ酪酸 (GABA) とグルタミン酸の濃度を上位脳幹諸核で測定した。

方法

対象(分裂病 10, 対照 10 例)と組織の切り出し法については、ドーパミン代謝の生化学的分析に用いたものと同じである。

GABAの測定のためには、しょ糖ホモジネート 15 μ l に等量の 0.2 mM EDTA を含む 0.5 N 過塩素酸を加え、8,800 \times g, 15 分間, 4 $^{\circ}$ C で遠沈したのち, 上清 25 μ l を 8.75 μ l の 2 NKHCO₃ で中和したものの上清を試料とした。その 15 μ l をスタンダード系列とともに, 0.1 M トリス塩酸バッファー, pH8.9, 3.2mM α -ケトグルタル酸, 0.5mM NADP, 8 mM 2-メルカプトエタノール, Gabase (0.3U/ml) から成る反応液 75 μ l と混和し, 26 $^{\circ}$ C で 50 分間インキュベートした。この時生成する NADPH を励起光 350 nm, 測定光 450 nm で蛍光測定した。

グルタミン酸測定には, しょ糖ホモジネート 20 μ l に, 1 mM EDTA 含有 0.5 N 過塩素酸 10 μ l を加え, 8,800 \times g, 15 分, 4 $^{\circ}$ C で遠沈分離した後, 上清 1 に 0.35 の割合で, 2 NKHCO₃ を加え中和し, 再び同条件で遠沈した上清を試料とした。GABA 同様の転換反応を用い, 0.4 M ハイドラジンバッファー, pH9.0, 35 μ l, 8 mM MN

AD 25 μ l, 0.8mM ADP 25 μ l, 5 mg/ml グルタミン酸脱水素酵素 15 μ l から成る 100 μ l の反応液に測定試料 10 μ l を加え, 30 分, 38 $^{\circ}$ C でインキュベートした後, 励起光 340 nm, 測定波長 450 nm で蛍光測定した。

結果と考察

GABA は, 視床下核, 赤核, 黒質, および, 視床の 5 分割部位で測定したが, いずれの部位でも分裂病群と対照群の間に差は見出せなかった。含有量は, GABA 神経終末のあることが確認されている黒質で最も高く (平均 65nmol/mg protein), 次いで視床下核が高かった。視床外側核後半部で, 一番低く, 12nmol/mg protein しか含有されていなかった。

グルタミン酸は, 視床の背内側核を除く 4 部位で測定したがいずれの部位にも変化はなかった。含有量はいずれの部位にも差はなく 60~70nmol/mg protein 程度の値を示した。

今回の測定では, GABA もグルタミン酸も脳内での変化は見出されなかった。Perry らは視床の GABA が分裂病で減少している, Kim らは分裂病者の脳脊髄液で, グルタミン酸濃度が低下しているという結果を得て報告している。これらには反論もあり, 今回のわれわれの結果も彼らの結果を支持していない。但し, アミノ酸類, 特に GABA は死後変化が大きい物質であるので, 今回の結果だけから分裂病の脳内で GABA やグルタミン酸に変化がないと結論することはできないであろう。

分裂病死後脳前頭前野のメチオニンエンケファリン免疫活性

渋谷治男, 野田恭平, 三ツ汐洋, 高嶋瑞夫, 融 道男

中枢神経系内にオピオイドレセプターとエンドルフィンが発見されて以来, それらの精神機能への関与について多くの報告がある。精神分裂病とエンドルフィンとの関係については, 分裂病患者髄液のオピオイド活性が高い, あるいは分裂病患者の透析液中には異常に多い β -Leu⁵-endorphin が検出されたという報告のように, 分裂病の“エンドルフィン過剰説”がある。一方, 合成 β -エンドルフィンやその誘導体が分裂病治療に有効であるなど, 分裂病の“エンドルフィン欠乏説”を支持する所見もあり, なお意見の一致をみていない。

前頭前野の損傷で注意, 情動, 思考, 活動性の障害が出現することは知られており, これが慢性分裂病症状に類似することから, 分裂病では前頭前野の機能異常の存在が疑われる。今回分裂病患者死後脳前頭前野のメチオニンエンケファリン免疫活性 (ME-I) を測定した。

対象と測定方法

分裂病脳は12例で男7例, 女5例, 死亡時平均年齢60.4歳であり, DSM-IIIによる病型分類は解体型6, 緊張型1, 妄想型1, 未分化型4例。死亡直前40日以上にわたり抗精神病薬を服用していないものを非服薬群とした。対照脳は男7, 女3の計10例で死亡時平均年齢は66.7歳である。前頭前野は視床背内側核からの線維連絡を考慮して, 内側前頭皮質 (Brodmannの領野9, 10, 46), 眼球運動野 (領野8), 眼窩前頭皮質 (領野45, 47), 眼窩皮質 (領野11, 12)に分け, エンケファリンをRIAを用いて測定した。メチオニンエンケファリン抗血清は, ロイシンエンケファリン, α -, β -, γ -エンドルフィン・および β -リポトロピンに対して交叉感受性を持たない。

結果および考察

対照脳の内側前頭皮質のME-Iは12.9 fmol/mg proteinであるのに対し, 分裂病脳では22.1 fmol/mg proteinと有意に増加していた ($p < 0.005$)。かつ分裂病服薬群, 非服薬群に分けても, ともに有意に高値を示した。同様な傾向は眼窩皮質においても認め, 分裂病のME-Iは, 対照の1.6倍に増加しており ($p < 0.01$), 非服薬群においても高値を示した ($p < 0.02$)。分裂病眼球運動領野のME-Iは, 対照の1.4倍に増えていたが ($p < 0.04$), 眼窩前頭皮質のそれは対照との間に差異を認めなかった。分裂病内側前頭皮質および眼窩皮質で認めたME-Iの増加は, 非服薬群でも認めた。一方, ラットに1 mg/kgのハロペリドールを15日間腹腔内投与しても, 内側および外側前頭皮質のME-Iの増加を確認できなかったことから, それらが長期間の抗精神病薬服用の結果ではないと推察できる。

今日, 抗精神病薬の作用機序の研究から“分裂病のドーパミン過剰仮説”が有力視されている。ドーパミンとエンケファリンの密接な関係について多くの報告があり, 少なくとも線条体においては, ドーパミン神経終末上に存在するオピオイドレセプターを介してエンケファリンがドーパミンの遊出や生合成を制御していることが知られている。内側前頭皮質はドーパミン神経終末が豊富であることを考えると, 分裂病前頭前野の一部で特異的に認めたME-Iの増加が分裂病症状と何らかの関連を持っている可能性がある。しかし今回認めたME-Iレベルの増加がエンケファリン系の機能亢進状態を反映するのか, あるいは機能低下状態を示すのかはなお不明であり, オピオイドレセプターやエンケファリン分解酵素活性などの検索結果を待たなければならない。

分裂病死後脳脳幹諸核のサブスタンスP

三ツ汐洋, 高嶋瑞夫, 野田恭平, 西川 徹, 融 道男

われわれは分裂病死後脳の生化学的研究の一環として、代表的なペプチドのひとつであるサブスタンスPの含有量を上位脳幹諸核で測定した。

方法

対象(分裂病10, 対照10例)と組織の切り出し法については、ドーパミン代謝の生化学的分析に用いたものと同じである。

測定はラジオイムノアッセイ法を用いた。脳のシヨ糖ホモジネートを100°Cのバス中に入れ、沸騰した2N酢酸を加え10分間煮沸した後、超音波破砕し一部を蛋白測定用に取り分けた後8800×g, 15分間遠心分離し、上清を凍結乾燥する。これを20mM塩酸を含む1M酢酸溶液に溶かし、1.3M Tris 緩衝液でpH7.4, 60μlとし、標識抗原と抗体を含んだ緩衝液(0.05MNa₂HPO₄, 0.08MNaCl, 0.25%ウシ血清アルブミン, 0.025MEDTA, 0.05%NaN₃)を加えて総量500μlとした。4°C48時間のインキュベーションの後、1%ガンマグロブリン100μlと23%ポリエチレングリコール1mlを加え、2500×g15分間の遠心分離を行ない、沈渣をオートガンマカウンターで測定した。測定感度は5fmol/assay, 50%displacementは50fmol/assayであった。

結果

黒質での服薬群の値(5080±849fmol/mg protein: MEAN±SEM, 以下同じ)が、対照群の値(2480±543)に比して有意に高いことが見出された。視床下核

では差はなかった。視床では外側核前部および中心内側核で服薬群(51.6±5.35, 103±20.0)が対照群(37.9±11.7, 55.8±9.90)よりも有意に高かった。視床の他の3部位では変化がなかった。大脳基底核では淡蒼球内節で服薬群の値(2916±520)が対照群(2000±332)に比し有意に高かった。

サブスタンスPの脳内分布は濃度の差が著しく、黒質が最も高濃度であり、淡蒼球内節がこれに次いだ。視床内部では、前核(対照群103±19.3)と背内側核(89.1±10.3)が比較的高値であった。

考察

今回の結果からは、抗精神病薬の服薬により、脳内のサブスタンスP量の増加がおこることが示唆された。このことは、同時に測定された、他の物質との相関をみると、前頭葉皮質でのQNB-bindingのBmaxとの値、および基底核でのチロシン水酸化酵素活性との間に高度の正の相関がある(p<0.01)ことから支持される。しかし、動物実験では、ハロペリドールの慢性投与で、黒質のサブスタンスP量が減少ないし不変であるとHansonらやHongらは報告しており、今回の結果とは相反している。したがって、服薬群での減少は、分裂病自体の特異的变化を反映している可能性、あるいは抗精神病薬と同時に投与された抗パーキンソン病薬などの他の薬物の影響による変化である可能性を考慮しなければならない。

分裂病死後脳幹部(黒質部)の α -ネオエンドルフィン

市川宏伸, 三ツ汐洋, 融 道男, 松尾寿之*

分裂病死後脳の生化学的研究の一つとして, 内因性オピオイドのうち, Leu-endorphin 群に属する α -ネオエンドルフィンの含有量を黒質部で測定した。

方法

対象(分裂病 10, 対照 10 例)と組織の切り出し法については, ドーパミン代謝の生化学的分析に用いたものと同じである。

測定はラジオイムノアッセイ法に依った。脳のシヨ糖ホモジネートを 100℃の水浴中に入れ, 沸騰した 2 N 酢酸を加え 10 分間煮沸した後, 超音波破碎し, 一部蛋白質測定用に取り分けた後, 8800×g, 15 分間遠心分離し, 上清を試料とした。試料を 1.3 M Tris 緩衝液で pH7.4 とし, 標識抗原と抗体を含んだ緩衝液(0.05M Na₂HPO₄ · 0.08M NaCl, 0.25% ウシ血清アルブミン, 0.025M EDTA, 0.05% Na₃)を加え総量 500 μ l とした。4℃ 60 時間インキュベートした後, 1% γ -globulin 100 μ l と, 23% polyethyleneglycol 1ml を加え, 2,500 ×g 15 分間の遠心分離を行ない, 沈渣を γ -カウンターで測定した。測定感度は 2 pg/assay, 50% displacement 20 pg/assay であった。

結果

対照群の値(5.715 \pm 1.093 pmol/mg protein : MEAN \pm SEM, 以下同じ)に比し, 分裂病群の値(3.727 \pm 0.508)が低い傾向にあった。また分裂病群を分けると, 服薬群(4.208 \pm 1.020), 非服薬群(3.247 \pm 0.078)であり, 服用薬物により値が変異する傾向があった。

他部位については, 淡蒼球内節, 外節の含量も多いことが予備的に判明している。

考察

α -ネオエンドルフィンは筆者らの一人により, 近年ブタ視床下部より抽出, 構造決定された物質であり, 人脳において測定された報告はまだないと思われ, 新知見である。他の物質とは異なり, 分裂病患者群において低値が得られた。またラット脳黒質部における測定値と比して, 10~20 倍の高濃度であった。また分裂病患者群における, 服薬群, 非服薬群の値から, 服薬による影響が示唆される。なお, 他部位については今後測定予定である。

*宮崎医大・第 2 生化学

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の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の研究を進めている。

まず，本年度の人事移動であるが，昭和53年12月から流動研究員として電気生理学的分野の研究に従事してきた豊島英徳は57年9月からMaryland大学のDr. Mayerの研究室に留学し，また，55年4月から非常勤研究員，同10月より流動研究員として生化学的研究に従事してきた山本秀子（旧姓木ノ下）も57年12月で退職した。

これに代って，従来非常勤研究員として行動薬理学的研究に従事してきた松井京子が57年4月より流動研究員となり，また，紀平為子（和歌山医大神経病研究部大学院）が新しく流動研究員として神経病理の研究に従事してきた。ほかに大杉圭子が57年4月から非常勤研究員として生化学的研究に従事し，中村昌子が57年9月から非常勤研究助手として勤務している。

本研究部でのこの一年間の研究の中で主なものは以下のごとくである。

(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) などの遺伝性運動失調モデル動物の失調に対するTRHの効果の作用機序はなお明らかではない。本年度はRMNにドパミン系およびアセチルコリン系に影響する薬剤を投与してその影響を検討し，さらにこれらの薬剤の前処置後に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）。この結果，フィゾスチグミン前処置ではTRHの効果は減退し，逆にアトロピン前処置ではTRHの効果は増強されることがわかった。

また，RMNおよびWeaverマウスでは小脳，脳幹，大脳でセロトニン代謝が正常マウスより有意に亢進し（大杉圭子，足立皓岑），Weaverマウスの小脳ではグルタミン酸の有意な減少，アスパラギン酸，グリシン，GABAの有意な増加がみられ，TRH含量も有意に増加していた（足立皓岑）。

ほかにRMNに対するTRHの慢性投与実験（松井京子，山本秀子），TRH投与後のマウス小脳のカテコールアミンの経時的変動（山本秀子）などについて研究を行った。

(2) 6アミノニコチナミド投与ラットの脊髄病変の組織学的・生化学的研究

ニコチン酸代謝拮抗剤である6アミノニコチナミドをラットに投与し，後肢痙性麻痺の生ずる7日目に脊髄病変の組織学的検索とアミノ酸分析，TRH濃度の測定を行い，臨床所見と対比検討した（紀平為子）。

II 研究業績

(3) 末梢神経の再生についての実験的研究

昨年度に引きつづきラットの坐骨神経挫滅後の再生神経線維について軸索直径と髄鞘の厚さとの関連について経時的に検討を行い、3～6週に急速な変化のみられることを明らかにした(向山昌邦)。

(4) 細胞膜の物理学的研究

デュシャンヌ型筋ジストロフィー症の赤血球膜の物理化学的研究を継続しているが、本年度はポリフォスホイノシタイド代謝に異常があることを示唆する結果をえた(吉田瑞子)。

(5) 臨床的研究

パーキンソン病および初老期、老年期痴呆のポジトロンCTについての研究(横井風児)、プロジェクト研究による重症スモンとくにスモン死の要因についての研究、スモンやパーキンソン病の知的機能についての研究、脊髄小脳変性症に対するTRHのアナログであるDN1417の影響やエレクトローナ(低周波通電)の重心動揺に及ぼす影響などについての検索を行った。

(部長 安藤 一也)

2. 研究業績

A 論文

a. 原著

- 1) 里吉宮二郎, 安藤一也, 小玉隆一, 村上慶郎, 儀武三郎:

脳血管障害後遺症の自覚症状, 精神症状および中枢性疼痛に対する Phthalazinol (EG-626)の臨床効果

臨床と研究 59:2090 - 2096, 1982

- 2) Indo T, Ando K :

Metoclopramide-induced Parkinsonism. Clinical characteristics of ten cases

Arch Neurol 39:494-496, 1982

- 3) 宇尾野公義, … 安藤一也ほか:

痙性麻痺に対する Lioresal と Diazepam の併用療法

診療と新薬 19:2719 - 2732, 1982

- 4) 祖父江逸郎, … 安藤一也ほか:

脊髄小脳変性症に対する Thyrotropin Releasing Hormone Tartrate の治療研究 — 二重盲検比較対照臨床試験による検討 —

- 神経進歩 26:1190 - 1214, 1982
- 5) 安藤一也ほか：
慢性頭痛に対するTiaprideの臨床効果の検討
総合臨床 32:372 - 378, 1983
- 6) 若山吉弘, 安藤一也, 広瀬和彦：
本能性振戦およびパーキンソン病の振戦に対するindenolol hydrochloride (Pulsan) の効果
臨床と研究 60:347 - 352, 1983
- 7) 黒岩義五郎, 安藤一也ほか：
ジスキネジアに対するTiaprideの効果
臨床薬理 14:229 - 230, 1983
- 8) Muroga T, Adachi, K, Konagaya M, Takayanagi T, Sobue I：
Effects of Thyrotropin Releasing Hormone on cerebellar mutant mice—A kinesiological
comparison between Rolling mouse Nagoya, Weaver and Reeler
Jap J Med 21: 101-108, 1982
- 9) Adachi K, Mitsuma T, Sobue I, Iida M, Mizuno K：
Electrophoretic analysis of structural proteins in streptozotocin-induced diabetic myopathy
Diabetic Neuropathy (ed by Goto Y et al), Excerpta Medica, Amsterdam, p 104-108, 1982
- 10) Yoshida M, Ando K, Satoyoshi E：
Abnormalities of erythrocytes in Duchenne muscular dystrophy
Ann Neurol, in press
- 11) 松井京子, 豊島英徳, 真野行生, 安藤一也：
Rolling mouse Nagoya の運動失調と norepinephrine 機構 — 行動薬理学的検討 —
薬物・精神・行動 2:77 - 80, 1982
- 12) 松井京子, 真野行生, 向山昌邦, 村本治, 豊島英徳, 安藤一也：
Cytosine arabinoside による薬物性運動失調マウスに対するTRH-T投与後の行動薬理学的研究：
遺伝性運動失調マウスとの比較検討
実験動物, 32:13 - 19, 1983

b. 著 書

- 1) 安藤一也：
頻度と年次推移 — 最近のうつ病の傾向 —

Ⅱ 研究業績

内科セミナーPN6, うつ病(織田敏次ほか編), 永井書店, 大阪, p 225 - 239, 1982

2) 安藤一也 :

スモン

プライマリケアのための私の処方(日野原重明編), 改訂4版, 中外医学社, p 398 - 401,
1982

3) 安藤一也 :

神経系

情動のしくみと心身症 — 基礎から臨床まで — (改訂版-樋口正元編), 医歯薬出版, 東京,
p 225 - 262, 1982

4) 安藤一也 :

その他の神経疾患

精神神経内分泌(永津俊治ほか編), 中山書店, 東京, p 126 - 138, 1982

5) 安藤一也 :

パーキンソン病の最近の治療

内科セミナーPN5, 基底核疾患(織田敏次ほか編), 永井書店, 大阪, p 114 - 131, 1982

6) 安藤一也 :

心因性と器質性神経症候 — 鑑別の要点とアプローチのこつ —

神経疾患 — その診かたの実際 — (祖父江逸郎編), ライフサイエンスセンター, 東京,
p 219 - 242, 1983

7) 安藤一也 :

灰白髄炎, 脊髄炎, 脊髄硬膜外膿瘍, パーキンソン病, 捻転ジストニー

神経・精神疾患の薬物療法(祖父江逸郎ほか編), 医歯薬出版, 東京, p 134 - 140, 261 -
269, 1983

8) 向山昌邦 :

ハンチントン舞踏病

内科セミナーPN5, 基底核疾患(織田敏次ほか編), 永井書店, 大阪, p 145 - 152, 1982

9) 向山昌邦 :

先天性ミオパチー

内科セミナーPN8, ミオパチー・ニューロパチー(織田敏次他編), 永井書店, 大阪,
p 239 - 251, 1982

10) 向山昌邦 :

末梢神経障害の臨床と病理 — らいの末梢神経障害の理解のために —

第6回らい医学夏期大学講座教本(大西基四夫編), らい医学夏期大学講座実行委員会, 東京,
p 134 - 135, 1982

11) 向山昌邦, 里吉栄二郎 :

神経・筋疾患の病態と原因 —代謝障害と神経・筋疾患—

内科セミナー-PN8, ミオパチー・ニューロパチー(織田敏次他編), 永井書店, 大阪,
p 105 - 116, 1983

12) Sato Y, Sakamoto N, Mukoyama M

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

Diabetic Neuropathy (ed by Goto Y et al), Excerpta Medica, Amsterdam,
p 91-96, 1982

13) 里吉栄二郎, 向山昌邦 :

挫滅末梢神経の変性と再生に関する実験的研究

末梢神経障害 — 成因と病態 — (祖父江逸郎編), 永井書店, 大阪, p 51 - 55, 1982

14) 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・電気生理学的および神経病理学的研究

末梢神経障害 — 成因と病態 — (祖父江逸郎編), 永井書店, 大阪, p 56 - 60, 1982

15) 里吉栄二郎, 向山昌邦 :

2, 3の内分泌代謝疾患に伴う末梢神経障害の病理的研究

末梢神経障害 — 成因と病態 — (祖父江逸郎編), 永井書店, 大阪, p 176 - 184, 1982

c. 総 説

1) 安藤一也 :

手のふるえ(老年者の微症状とその対策)

老人科診療 3:139 - 142, 1982

2) 安藤一也 :

血管性パーキンソンニズム

現代医療 14:659 - 663, 1982

3) 安藤一也 :

神経系の病気として現れるもの(特集心身症の実際)

ホームドクター 9, No 6:29 - 31, 1982

4) 安藤一也 :

Ⅱ 研究業績

脳卒中後遺症に伴う運動障害と薬物療法

CIBA p 1 - 19, 1982

5) 安藤一也 :

心因性のいたみ

総合臨床 31:2597 - 2602, 1982

6) 安藤一也 :

神経病と薬 (臨床薬理学入門 8)

臨床看護 8:1804 - 1813, 1982

7) 安藤一也 :

頭痛

Medicina 19:1764 - 1765, 1982

8) 安藤一也 :

過換気症候群

薬の知識 33, No 12:18 - 19, 1982

9) 安藤一也 :

疼痛 (特集 - 薬物療法の進歩)

現代医療 15:61 - 64, 1982

10) 安藤一也 :

心身医学からみた疼痛 (特別講演)

第3回顎関節研究会誌 p 9 - 21, 1983

11) 安藤一也 :

疼痛 (特集 - 各種疾患への心身医学的アプローチ)

最新医学 38:454 - 460, 1983

12) 安藤一也 :

家族性痙性対麻痺

今日の治療指針, 医学書院, 東京, p 202, 1983

13) 安藤一也 :

錐体外路症状

医科学大事典, Vol 26, 講談社, p 89 - 90, 1983

d. 症例報告

1) 向山昌邦, 安藤一也ほか:

高年発症の Parkinson 病の 1 剖検例

東京都医師会誌, 35:971 - 972, 1983

- 2) 臼井康臣, 小原寛治, 向山昌邦 :

Nonbacterial thrombotic endocarditis に伴った脳梗塞の 2 剖検例 — 臨床像, 検査所見の特徴を中心として —

神経内科 17:366 - 375, 1982

e. 班会議報告書

- 1) 安藤一也, 一井本, 春原経彦, 里吉营二郎 :

Kinesiofax による失調性歩行の重心動揺

厚生省特定疾患・運動失調症調査研究班 昭和 56 年度研究報告書 p 35 - 39, 1982

- 2) 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 年度研究報告書 p 40 - 44, 1982

- 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脳内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 年度研究報告書 p 39 - 44, 1982

- 4) 安藤一也, 高木昭輝, 向山昌邦, 真野行生 :

小脳失調症と Parkinsonism における上肢による視標追跡運動

厚生省特定疾患・神経・筋疾患のリハビリテーションに関する研究班 昭和 56 年度実績報告書
p 197 - 204, 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・老年期脳障害の臨床・発生機序治療に関する研究班 昭和 56 年度研究成果報告書 p 138 ~ 141, 1982

- 6) 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 年度研究業績 p 100 - 104, 1982

- 7) 安藤一也, 松井京子, 豊島英徳 :

Rolling mouse Nagoya の脳内ノルアドレナリンレベルの変動の 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 年度研究業績 p 105 - 108, 1982

II 研究業績

- 8) 安藤一也, 足立皓岑 :
TRH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年度研究業績 p164-167,1982
- 9) 加藤恭一, 祖父江逸郎, …安藤一也ほか :
脊髄小脳変性症(SCD)に対するDN-1417の有効性, 安全性に関する研究 — DN-1417単回投与試験(予備試験)結果について —
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年度研究実績 p49-50,1982
- 10) 加藤恭一, 祖父江逸郎, …安藤一也ほか :
脊髄小脳変性症(SCD)に対するDN-1417の有効性, 安全性に関する研究 — DN-1417単回投与試験(二重盲検法)結果について —
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年度研究実績 p51-53,1982
- 11) 安藤一也ほか :
スモン患者の現状調査(第3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56年度研究業績 p27-35,1982
- 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年度研究業績 p61-63,1982
- 13) 安藤一也, 豊島英徳, 富英明 :
スモン患者の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年度研究業績 p68-76,1982
- 14) 真野行生, 安藤一也ほか :
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年度研究業績 p240-247,1982
- 15) 塚越廣, … 安藤一也ほか :
スモン患者の加齢変化 — 老年スモンと青壮年スモンの比較 —
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年度研究業績 p335-342,1982
- 16) 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過程に関する研究班 昭和56年度研究報告書
p26-31,1982
- 17) 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班 昭和56年度研究報告書
 p 45 - 47, 1982
- 18) 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年度研究報告書 p 290 - 293, 1983
- 19) 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年度研究報告書 p 327 - 332, 1982
- 20) 向山昌邦, 春原経彦, 真野行生, 大波勇, 無江昭子 :
 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年度研究報告書 p 392 - 399, 1982
- 21) 向山昌邦, 垣花和子 :
 「筋萎縮性側索硬化症」自宅療養の手引書の作製
 厚生省特定疾患・難病の治療看護に関する研究班 昭和56年度研究報告書 p 514 - 516, 1982
- 22) 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・らい神経病変研究班 昭和56年度報告書 p 8 - 11, 1982
- 23) 椿忠雄, 向山昌邦ほか :
 Duchenne 型の疫学および遺伝学
 厚生省神経疾患・筋ジストロフィー症の疫学, 臨床および治療に関する研究班 昭和56年度報告書 p 2 - 10, 1982
- 24) 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疫学, 臨床および治療に関する研究班 昭和56年度報告書 p 388 - 392, 1982
- 25) 吉田瑞子, 林文夫, 安藤一也 :
 筋ジストロフィー症の赤血球のポリホスホイノシタイド

II 研究業績

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班 昭和56年度研究報告書 p 141～143, 1982

f. その他

- 1) 安藤一也：
あゝ頭痛！
経営者会報 305:91 - 94, 1982
- 2) 亀山正邦，平山恵造，安藤一也，濱口勝彦，中西孝雄：
座談会，神経学的所見のとりかた
内科 50:306 - 323, 1982
- 3) 安藤一也：
神経系の心身症 — 頭痛 —
暮しと健康 37, No 8:32 - 35, 1982
- 4) 安藤一也：
動作緩慢と手のふるえ → パーキンソン病（実地医家コーナー）
実験治療 No 584:16 - 17, 1982
- 5) 安藤一也：
難治の頭痛を徹底的に診断し根本から治す神経内科
状快 9, No 10:225 - 227, 1982
- 6) 古閑寛，安藤一也ほか：
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
Current concepts in pain 特集号（第9回頭痛懇談会抄録集） p 73 - 74, 1982
- 7) 安藤一也：
痙性麻痺とその治療
痙性麻痺の機序と臨床，九州ダントリウム講演会，山之内製薬 p 29 - 37, 1982
- 8) 永津俊治，安藤一也，松尾寿之，林昭，融道男，上島国利：
精神神経内分泌（総合討論）
日本医師会誌 89:356 - 367, 1983
- 9) 安藤一也：
書評 ケーススタディ 神経疾患の看護（東儀英夫，内山仲治著）
臨床医 9:261, 1983
- 10) 安藤一也：

痛みと心身症 — 内科領域から頭痛を中心に —

Medical Tribune 16, No 9:31 - 33, 1983

11) 安藤一也 :

脊髄小脳変性症

ドクターサロン 27:277 - 281, 1983

B 学会発表

a. 特別講演, シンポジウム

1) 向山昌邦 :

らい末梢神経障害の病理組織学的研究

第55回日本らい学会シンポジウム, 鹿児島, 5.21, 1982

b. 国際学会

1) Ueda A, Hasegawa T, Ando K, Sakuma A :

The standarization of a functional test of the hemiplegic hand

4th World Congress of the International Rehabilitation Medicine Association

San Juan, July 3-4, 1982

2) Mukoyama M, Nonaka I, Muramoto O, Ando K, Satoyoshi E

Biopsied nerve and muscle in de Sanctis-Cacchione syndrome

9th International Congress of Neuropathology, Vienna

Sept 5 - 10, 1982 (abstracts p. 252)

3) Mukoyama M, Satoyoshi E

Linear rows of myelin ovoids (Dyck's condition E) in de- and regenerative processes following nerve crush

5th Internation Congress on Neuromuscular Diseases, Marseilles

Sept 12-18, 1982 (abstracts p WE20)

c. 一般学会

1) 春原経彦, 安藤一也, 里吉宮二郎, 真野行生 :

Idiopathic dystonia - parkinsonism — 臨床的, 生化学的, 電気生理学的検索 —

第23回日本神経学会総会, 東京, 5.25 - 27, 1982 (臨床神経 22:1135)

2) 真野行生, 高柳哲也, 安藤一也, 祖父江逸郎 :

多発性硬化症の小脳症状

第 23 回日本神経学会総会，東京，5.25,1982 (臨床神経 22:1150)

- 3) 一井本，春原経彦，安藤一也，里吉营二郎：

各種神経疾患の歩行障害 — Kinesiofax による分析 —

第 23 回日本神経学会総会，東京，5.26,1982 (臨床神経 22:1196)

- 4) 真野行生，高柳哲也，安藤一也，飯田光男，祖父江逸郎：

スモンの歩行能の現状

第 19 回日本リハビリテーション医学会総会，東京，6.11,1982 (リハ医学 19:362)

- 5) 上田敏，…安藤一也ほか：

片麻痺手指機能テストの標準化に関する研究 (第 2 報) — 12 段階手指機能テスト及び上肢能力テストの標準化

第 19 回日本リハビリテーション医学会総会，東京，6.12,1982 (リハ医学 19:399)

- 6) 向山昌邦，豊島英徳，安藤一也，里吉营二郎：

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

第 23 回日本神経学会総会，東京，5.25 — 27,1982 (臨床神経 22:1175)

- 7) 向山昌邦，紀平為子，富英明，春原経彦，安藤一也，里吉营二郎：

Gerstmann-Sträussler 症候群と考えられる 1 例

第 13 回臨床神経病理研究会，東京，12.4,1982

- 8) 深谷皓孝，広田敏行，向山昌邦ほか：

延髄および右後頭葉内にみられた criptic vascular malformation の 1 例

第 23 回日本神経病理学会総会，札幌，5.19 — 21,1982 (神経病理学 3:167)

- 9) 祖父江元，佐橋功，向山昌邦ほか：

筋萎縮性側索硬化症における脊髄前角細胞および軸索病変の相関性に関する検討

第 23 回日本神経病理学会総会，札幌，5.19 — 20,1982 (神経病理学 3:113)

- 10) 富英明，春原経彦，河崎博，埜中征哉，向山昌邦：

Mitochondrial miopathy の 2 症例と staircase phenomenon

第 81 回日本神経学会関東地方会，東京，6.19,1982 (臨床神経 22:733)

- 11) 臼井康臣，向山昌邦ほか：

Cryptococcus 髄膜炎の 1 剖検例 — 臨床像，髄液所見が改善した症例における中枢神経内 cryptococcus 残存の検討。

第 43 回日本神経学会北海道北陸地方会，金沢，6.19,1982 (臨床神経 22:746)

- 12) 一井本，春原経彦，向山昌邦，埜中征哉，里吉营二郎：

- Acanthocytosis , 筋の mitochondria 異常, myoclonus epilepsy , その他の多彩な症状を呈した 1 例
 第 82 回日本神経学会関東地方会, 東京, 10.2,1982 (臨床神経 23:86)
- 13) 富英明, 春原経彦, 向山昌邦, 横井風児, 里吉栄二郎 :
 痴呆, 運動失調を示し巨大母斑を伴った megadolicho intracranial arteries の 1 例
 第 83 回日本神経学会関東地方会, 東京, 11.27,1982 (臨床神経 23:354)
- 14) 臼井康臣, 向山昌邦 :
 経過中に末梢血中 T- cell , 髄液免疫 globulin が 2 峰性の上昇を示した Landry 型 Guillain-Barré 症候群の 1 症例
 第 44 回日本神経学会東海北陸地方会, 名古屋, 12.4,1982 (臨床神経 23:360)
- 15) 富英明, 春原経彦, 向山昌邦, 里吉栄二郎, 村本治 :
 長期間小脳失調のみを示した spongiform encephalopathy の 1 剖検例
 第 84 回日本神経学会関東地方会, 東京, 2.26,1983 (臨床神経 23:617)
- 16) 足立皓岑, 安藤一也 :
 TRH 投与によるマウス脳組織遊離アミノ酸への影響
 第 23 回日本神経学会総会, 東京, 5.25 - 27,1982 (臨床神経 22:1201)
- 17) 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
 第 4 回日本膜学会年次大会, 東京, 5.14 - 15,1982
- 18) 豊島英徳, 向山昌邦, 松井京子, 真野行生, 安藤一也 :
 実験的アレルギー性神経炎における症状観察による, また病理組織学的並びに電気生理的検討
 第 23 回日本神経学会総会, 東京, 5.25 - 27,1982 (臨床神経 22:1149)
- 19) 勝家康富, 豊島英徳, 松井京子, 足立皓岑, 向山昌邦, 安藤一也ほか :
 シリアンハムスターに出現した振戦を伴う黒色ミュータント
 第 17 回日本実験動物学会, 鹿児島, 8.25 - 27,1982
- 20) 豊島英徳, 足立皓岑, 向山昌邦, 紀平為子, 松井京子, 安藤一也 :
 オリーブ・小脳路系障害動物の作成に関する薬剤併用の意義について
 第 17 回日本実験動物学会, 鹿児島, 8.25 - 27,1982
- 21) 豊島英徳, 高木昭輝, 舘野昭彦, 安藤一也ほか :
 進行性筋ジストロフィー症患者の歩行動態の経時的变化についての一考察
 第 19 回日本リハビリテーション医学会, 東京, 6.11,1982 (リハ医学 19:371)
- 22) 横井風児, 向山昌邦, 安藤一也, 里吉栄二郎, 飯尾正明 :

II 研究業績

神経系変性疾患の positron CT像

- 第22回日本核医学会総会，東京，11.17 - 19,1982 (核医学 18:1101)
- 23) 横井風児，安藤一也，里吉栄二郎，飯尾正明：
脊髄小脳変性症の小脳型のポジトロンCT像
第23回日本神経学会総会，東京，5.25 - 27,1982 (臨床神経 22:1185)
- 24) 横井風児，向山昌邦，安藤一也，里吉栄二郎：
神経系変性疾患の positron CT像 — 脊髄小脳変性症を中心として —
第37回国立病院療養所総合医学会，札幌，9.21 - 22,1982
- 25) 松井京子，安藤一也：
Rolling mouse Nagoya とノルアドレナリン — 行動薬理学的検討 —
第23回日本神経学会総会，東京，5.25 - 27,1982 (臨床神経 22:1138)
- 26) 松井京子，安藤一也：
Staggerer マウスに対する TRH, Propranolol 投与後の行動薬理学的検討
第67回日本薬理学会関東部会，松本，9.26,1982 (日本薬理学誌 81:52)
- 27) 松井京子，安藤一也：
Rolling mouse Nagoya の運動失調に対する TRH の作用機序についての検討
第56回日本薬理学会総会，大阪，3.28 - 31,1983 (Jap J Pharmacol 33:324)
- 28) 山本秀子，大杉圭子：
TRH-T 投与による RMN の脳内アミンの代謝
第55回日本生化学会，大阪，10.10 - 13,1982 (生化学 54:874)

C 班会議発表

- 1) 安藤一也：
運動失調に対する TRH の作用機序 — 脳内代謝への影響
厚生省新薬開発・脊髄小脳変性症治療剤開発研究班 ワークショップ，東京，10.15,1982
- 2) 安藤一也：
スモン患者の合併症についての問題点
厚生省特定疾患・スモン調査研究班 療養分科会ワークショップ，東京，10.30,1982
- 3) 安藤一也，紀平為子，足立皓岑，向山昌邦，満間照典：
6-aminonicotinamide 投与ラットにおける脊髄病変の組織学的・生化学的研究
厚生省特定疾患・神経変性疾患調査研究班 昭和57年度研究報告会，東京，1.28,1983
- 4) 安藤一也，足立皓岑，大杉圭子，織田銃一：

遺伝性運動失調マウスの小脳におけるセロトニン代謝

厚生省特定疾患・運動失調症調査研究班 班会議，東京，2.4,1983

- 5) 安藤一也，河崎博，下田文幸，三本美智子：
パーキンソン病における知的機能
厚生省神経疾患・老年期脳障害調査研究班 昭和57年度研究報告総会，東京，2.9,1983
- 6) 安藤一也，横井風児，里吉栄二郎，中山宏：
初老期痴呆のポジトロン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 昭和57年度研究報告会，東京，2.19,1983
- 7) 安藤一也，松井京子：
Rolling mouse Nagoya に対する TRH の失調改善作用に及ぼす併用薬剤（ドーパミン系及びアセチルコリン系薬剤）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57年度総会，東京，2.25,1983
- 8) 安藤一也，松井京子，山本秀子：
Rolling mouse Nagoya の運動失調に対する TRH の慢性投与実験
厚生省新薬開発・脊髄小脳変性症治療剤開発研究班，昭和57年度総会，東京，2.25,1983
- 9) 飯田光男，祖父江逸郎，安藤一也：
SMON患者の異常知覚に対する semantic differential 法による分析（第2報）
厚生省特定疾患・スモン調査研究班 班会議，東京，3.10,1983
- 10) 塚越廣，…安藤一也ほか：
スモン患者の加齢の影響と合併症（プロジェクト研究）
厚生省特定疾患・スモン調査研究班 班会議，東京，3.10,1983
- 11) 安藤一也ほか：
重症スモン — スモン死の要因について — （プロジェクト研究）
厚生省特定疾患・スモン調査研究班 班会議，東京，3.10,1983
- 12) 池田久男，…安藤一也：
若年発症スモン患者の実態調査（プロジェクト研究）
厚生省特定疾患・スモン調査研究班 班会議，東京，3.10,1983
- 13) 安藤一也ほか：
スモン患者の実態調査（プロジェクト研究）
厚生省特定疾患・スモン調査研究班 班会議，東京，3.11,1983
- 14) 安藤一也，室賀辰夫，飯田光男，真野行生：

Ⅱ 研究業績

スモン患者の知的機能

厚生省特定疾患・スモン調査研究班 班会議，東京，3.11,1983

15) 花籠良一，安藤一也ほか：

各班員施設におけるスモン医療の現況（プロジェクト研究）

厚生省特定疾患・スモン調査研究班 班会議，東京，3.11,1983

16) 西谷裕，安藤一也，花籠良一，大塚義孝：

スモン患者の長期療養のあり方（プロジェクト研究）

厚生省特定疾患・スモン調査研究班 班会議，3.11,1983

17) 向山昌邦：

再生神経線維の軸索直径と髄鞘の厚さとの関連について

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班 昭和57年度研究報告会，東京，2.5,1983

18) 向山昌邦：

保健所との連携による難病相談と療養指導

厚生省特定疾患・難病治療看護調査研究班 昭和57年度研究報告総合，東京，2.8,1983

19) 向山昌邦，桧沢一夫，林活次：

筋ジストロフィー症剖検登録票の集計報告

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57年度班会議，東京，12.2-3,1982

20) 向山昌邦，左奈田精孝，小関正倫，小沢利治：

らい患者腓腹神経における神経線維脱落の様式

厚生省医療研究・らい神経病変研究班 昭和57年度班会議，東京，3.10,1983

21) 椿忠雄，中里興文，向山昌邦ほか：

筋ジストロフィー症の疫学的研究，Duchenne 型の疫学および遺伝学

厚生省神経疾患・筋ジストロフィー症の疫学，臨床および治療に関する研究班 昭和57年度班会議，東京，12.2-3,1982

22) 桧沢一夫，林活次，向山昌邦：

病理組織学および剖検例の検討，剖検例における筋ジストロフィー症骨格筋，心筋の病変

厚生省神経疾患・昭和57年度筋ジストロフィー症総合研究班会議，東京，1.23,1983

23) 吉田瑞子，林文夫，安藤一也：

筋ジストロフィー症の赤血球のポリフォースホイノシタイド

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班班会議，東京，

12.5 - 6, 1982

D 研究会など

- 1) 安藤一也：
心因性慢性疼痛とその対策
カセットテープ「臨床医のための診断と治療のポイント — 痛みとその対策シリーズ」，
4.1, 1982
- 2) 安藤一也：
頭痛 — 健康一番 —
日本テレビ， 4.5 - 6, 1982
- 3) 安藤一也：
パーキンソン病と治療
全国パーキンソン病友の会武蔵野ブロック， 東京， 4.24, 1982
- 4) 安藤一也：
内科（神経） SME医師・薬剤師国試ゼミ
日本短波放送， 5.15, 1982
- 5) 安藤一也：
心身医学からみた疼痛（特別講演）
第3回顎関節研究会， 東京， 7.10, 1982
- 7) 安藤一也：
脊髄小脳変性症（ドクターサロン）
日本短波放送， 8.18, 1982
- 8) 安藤一也：
パーキンソン症候群とリハビリテーション
第17回日本理学療法士協会全国研究会， 名古屋， 10.9, 1982
- 9) 安藤一也：
不随意運動症と運動失調
日本医師会第26回社会保険指導医講習会， 東京， 10.20, 1982
- 10) 安藤一也：
パーキンソン病の病態と最近の治療
福井県医師会 社会保険講習会， 福井， 12.12, 1982
- 11) 安藤一也：

Ⅱ 研究業績

頭痛について

日本化薬医薬営業部学術講演会，東京，1.14,1983

12) 安藤一也：

運動障害の病態生化学と治療

香川県医師会 社会保険講習会，高松，1.22,1983

13) 安藤一也：

不随意運動症と失調症

第3回兵庫県パーキンソン病および不随意運動研究会，神戸，2.19,1983

14) 向山昌邦：

らの神経障害の臨床と病理

国立療養所多摩全生園講演会，東京，4.9,1982

15) 向山昌邦：

神経内科学 — 運動麻痺の臨床と治療 —

田無市医師会学術講演会，東京，4.15,1982

16) 向山昌邦：

筋疾患の診断と治療

田無市医師会学術講演会，東京，6.24,1982

17) 向山昌邦：

神経筋疾患の研究と臨床

武蔵療養所新採用者オリエンテーション研修会，東京，7.6,1982

18) 向山昌邦：

日常診療に役立つ神経内科学 — 運動麻痺の臨床と治療 —

小平市医師会学術講演会，東京，7.8,1982

19) 向山昌邦：

各種神経内科疾患に対するメチコバールの効果について

多摩地区メチコバール研究会，東京，10.30,1982

20) 向山昌邦：

神経内科と老年性痴呆

東大和市医師会学術講演会，東京，11.25,1982

21) 向山昌邦：

パーキンソン病の診断と治療

東大和市医師会学術講演会，東京，2.18,1983

- 22) 向山昌邦：
脳血管障害
小平市歯科医師会学術講演会，東京，2.19,1983
- 23) 向山昌邦：
神経難病
多摩全生園学術講演会，東京，2.24,1983
- 24) 向山昌邦：
神経筋疾患
東大和市医師会学術講演会，東京，3.17,1983
- 25) 向山昌邦：
末梢神経疾患
多摩全生園学術講演会，東京，3.24,1983
- 26) 須貝祐一，… 向山昌邦ほか：
異常な拒食後に発症した小脳失調の1例
第9回三多摩神経疾患懇話会，東京，8.28,1982
- 27) 吉田瑞子：
ヒト赤血球のカルシウム測定
プラズマ研究会講演会，大阪，11.19,1982

3. 主な研究報告

Rolling mouse Nagoya に対する TRH の運動失調改善作用に及ぼす併用薬剤(ドーパミン系, アセチルコリン系薬剤)の影響

松井京子, 安藤一也

TRHは Rolling mouse Nagoya (RMN) を始め遺伝性および薬物性運動失調マウスの失調を改善するが, その作用機序は明らかではない。今回はドーパミン系およびアセチルコリン系薬剤を前処置後 TRH を投与し, TRH の効果に及ぼす影響について行動薬理的に検討した。

方法

使用動物: RMN の約 8 週齢, 使用薬剤: dopamine agonist の apomorphine, dopamine antagonist の pimozide, 抗コリンエステラーゼ剤の physostigmine, 抗コリン剤の atropine。前処置時間: apomorphine 30 分前, pimozide 4 時間, atropine 30 分前, physostigmine 5 分前。運動状態の観察: 各薬剤を前処置後 TRH (TRH-T 25 mg/kg) を投与(i. p.)した RMN を open-field (70 × 70 cm) 上におき, 5 分毎に 30 分間にわたり移動量と転倒回数を計測した。さらに, 転倒指数(転倒回数/移動量)を算出し, 運動失調状態把握のパラメータとした。

結果

pimozide 5 mg/kg および apomorphine 0.5 mg/kg を前処置後 TRH を投与すると 30 分間における転倒指数の値は TRH 単独投与に比べて明らかな差はみられなかった。physostigmine 0.05 mg/kg, 0.1 mg/kg を前処置後 TRH を投与すると転倒指数の値は TRH 単独投与に比べ有意に増加した。一方, atropine 10 mg/kg を前処置後 TRH を投与すると転倒指数の値は TRH 単独投与に比べて有意に低下した (Fig 1)。移動量の変化では pimozide 5 mg/kg, physostigmine 0.1 mg/kg 前処置により TRH 単独投与に比べ有意に低下し, atropine 3 mg/kg, 10 mg/kg 前処置により TRH 単独投与に比べ有意に増加した (Fig 2)。

まとめ

今回の実験から RMN に対する TRH の運動失調改善作用には pimozide や apomorphine などのようにドーパミン系を抑える薬剤も促進する薬剤も影響を与えないことがわかった。しかし, TRH の運動量亢進作用は haloperidol pimozide により抑制されるとの報告があり

その作用は主に中脳辺縁系のドーパミンニューロン終末からのドーパミン遊離促進に基づくと考えられている。こうしたことから TRH の運動失調改善作用は運動量亢進作用とは作用機序が異なり, ドーパミン系の直接的な関与は否定できると思われる。physostigmin で TRH の運動失調改善作用および運動量亢進作用は低下し, その逆に atropine により TRH の作用は増強したことから RMN に対する TRH の効果発現にアセチルコリン系が何らかの関与をもつことが推定される。

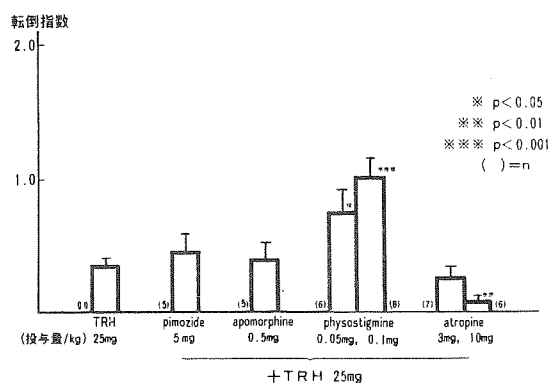


図1 投与30分間の転倒指数の比較 (RMN)

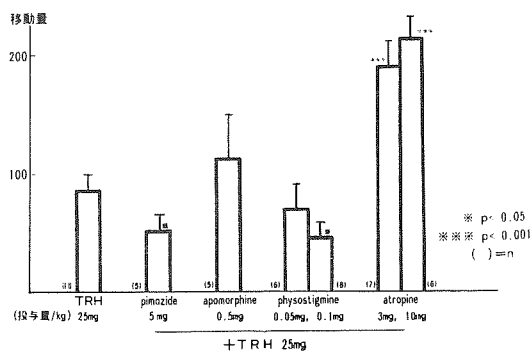


図2 投与30分間の移動量の比較 (RMN)

TRH 投与後の脳内カテコールアミン代謝の経時的変動

山本 秀子, 安藤 一也

TRHの運動失調モデルマウスの失調改善作用の機序として小脳ノルアドレナリン (NA) 代謝への影響が推測されている。そこでTRHを正常マウスに投与した場合の小脳NA代謝に及ぼす影響と併せて線条体のドーパミン (DA) 代謝に及ぼす影響について経時的に検討した。

対象と方法: 6週令のC₃Hマウスを各5匹以上に生食200mlかTRH-T 25mg/kgを腹腔内注射し, 15, 30, 45, 60, 120分後に断頭した。脳をドライアイス上で凍結し, 小脳, 線条体を取り出し, 線条体は0.4NPCA, 小脳は1NPCA 250mlを加えて, 超音波破碎し, 4°C, 4200 r.p.m 30分間遠心後, 上清に内部標準として, DHBA, VAを加え, 0.01Nギ酸で平衡化した sephadex G-10 column (500 μl) にのせて, 0.01Nギ酸 200 μl で2回洗った後, 500 μl で溶出し, その画分をMHPG 定量用に分取した。次に同じく500 μl で溶出し, その画分をカテコールアミン定量用に分取した。さらに0.01M phosphate buffer, PH 8.5, 250 μl で洗った後, 750 μl で溶出し, それを代謝物定量用に分取した。装置は ODS-T column をつけた柳本高速液体クロマトグラフを用い, 検出は東海理化学の carbon paste 電極による電気化学的測定法によった。

TH活性は永津らの方法で, DBH活性は加藤らの方法で測定した。

結果: TRH-T投与後の小脳NAとその代謝物MHPG (free) の経時変化について図に示した。小脳NAは投与後15分に低下傾向がみられるが30分後には有意に増加し, 1時間後もその傾向がみられた。小脳のMHPGは投与直後より急速に増大し, 2時間後においても増加がみられた。

TRH-T投与後線条体のDAは, 投与30分後に有意に減少し, 45分後には急激な増加を示し, 以後, 徐々に平常値に回復した。線条体の代謝物DOPAC, HVAもTRH投与後45分より急激に上昇し, 60分後に最大値に達した後, 2時間後に平常値に回復した。

NA合成酵素DBHを脳幹部で, DA合成酵素THを

線条体で測定した。DBH活性はTRH-T投与45分後にやや高い値を示したが有意ではなく徐々に減衰した。TH活性はTRH-T投与30分後にやや高値を示したが有意ではなく急速に減衰した。

考察: Rolling mouse Nagoyaなどの運動失調モデルマウスに対するTRHの効果は投与直後より認められ, 30分後には効果は減退する。今回の正常マウスに対するTRH投与による小脳NA代謝の経時変化では投与15分後では, MHPGの濃度が有意に上昇し, NA濃度は30分後より有意に上昇することから, TRH投与はまず小脳NA代謝回転を促進し, NA合成の増加は遅れて発現すると考えられる。従ってTRHによる小脳NA代謝回転の促進と運動失調の一時的な改善は関連がある可能性はあるが, 投与30分後には小脳NAの濃度は有意に上昇しているにもかかわらずこの時点で運動失調の悪化は認められないことから, TRHの運動失調改善作用NA代謝への影響によって発現するとする仮説にはなお問題があると考えられる。

またTRH投与後の線条体のDA濃度は15分後では変化なく30分後に減少し, 45分後に急激に上昇しているが, この意義については不明であり, 今後の検討が必要である。

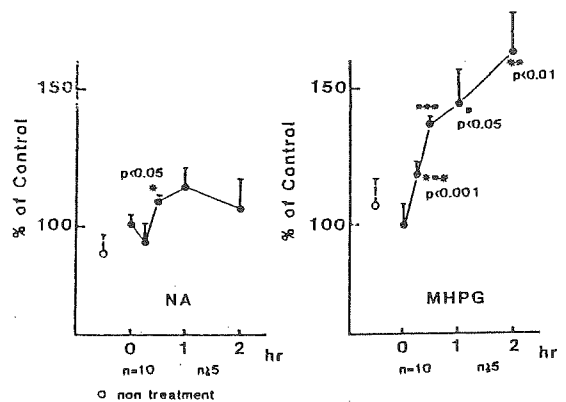


図 小脳NA及び代謝物に対するTRHの影響

遺伝性運動失調マウス Weaver mouse の小脳における遊離アミノ酸、セロトニン代謝、TRH 含量について

足立 皓 岑, 大杉 圭 子, 満 間 照 典*

最近 peptidergic neurones なる概念も提唱されるようになり、神経伝達物質とペプチドとの相互関連性が注目されている。

そこで我々は小脳顆粒層の変性、脱落を伴い失調性歩行を示す Weaver mouse の中枢神経特に小脳における神経伝達物質と TRH との相互関連性を生化学的に検討した。

実験材料及び方法

Weaver mouse のコントロール群として同週令 C3H mouse を使用した。検索項目およびその概略は次の如くである。

- (1) 大脳と小脳の湿重量の比較
- (2) 脳組織遊離アミノ酸：ニンヒドリン反応を用いた自動アミノ酸分析器
- (3) セロトニン代謝：電気化学検出法を使用した高速液体クロマトグラフィー
- (4) TRH 含量の測定：Mitsuma の方法による radio-immunoassay 法

結果及び考察

- (1) 小脳湿重量が有意に低値で小脳低形成の存在が確認された。
- (2) 小脳におけるグルタミン酸の有意な減少、アスパラギン酸、グリシン、GABA の有意な増量が認められた。
- (3) 小脳におけるセロトニン代謝の亢進がみられ、大脳、脳幹においてもセロトニンの増加傾向がみられた。
- (4) 小脳、脳幹において TRH 含量が有意に増加していた。

以上より、Weaver mouse の小脳は顆粒細胞の特異的障害を有するミュータントである可能性が生化学的にも考えられた。更にセロトニン代謝亢進と TRH 増量は失調症状発現に関与するのみでなく、小脳発育異常との関連性も検討する必要があると推察された。

* 愛知医大第 4 内科

セロトニン代謝

5-Hydroxytryptamine (ng/g. WW, mean ± S. E.)

	小 脳	大 脳	脳 幹
Weaver mouse (n=5)	964 ± 121 ※	2171 ± 76 ※	2492 ± 236
C3H mouse (n=10)	262 ± 12	1730 ± 81	2010 ± 126

5-Hydroxyindoleacetic acid (ng/g. WW, mean ± S. E.)

	小 脳	大 脳	脳 幹
Weaver mouse (n=5)	445 ± 46 ※	516 ± 36	939 ± 143
C3H mouse (n=10)	167 ± 13	565 ± 29	865 ± 87

脳組織遊離アミノ酸

Weaver mouse (n mole/mg. WW, mean ± S. E., n=8)

	Taurine	Aspartic acid	Glutamic acid	Glycine	GABA
小 脳	10.59 ± 0.39	2.66 ± 0.09	6.54 ± 0.19	1.44 ± 0.07	3.92 ± 0.09
大 脳	9.30 ± 0.31	1.72 ± 0.08	5.98 ± 0.33	0.51 ± 0.03	2.40 ± 0.13
脳 幹	4.66 ± 0.33	2.48 ± 0.13	4.58 ± 0.17	2.62 ± 0.18	2.24 ± 0.13

C3H mouse n=10.

	Taurine	Aspartic acid	Glutamic acid	Glycine	GABA
小 脳	10.16 ± 0.46	2.31 ± 0.10	7.61 ± 0.25	0.89 ± 0.04	2.45 ± 0.11
大 脳	9.19 ± 0.21	1.64 ± 0.08	5.65 ± 0.17	0.51 ± 0.02	2.35 ± 0.07
脳 幹	4.60 ± 0.25	2.46 ± 0.06	4.78 ± 0.23	2.61 ± 0.07	2.15 ± 0.08

T R H 含 量

Weaver mouse (pg/mg. WW, mean ± S. E.)		
(n=10)		
小 脳	大 脳	脳 幹
10.74 ± 0.96 ※	5.63 ± 0.37	12.31 ± 1.62 ※
C3H mouse (n=5)		
小 脳	大 脳	脳 幹
2.86 ± 0.27	5.24 ± 0.12	3.84 ± 0.33

再生神経線維における軸索直径と髄鞘の厚さとの関連 についての経時的研究

向山昌邦

正常神経線維では、軸索直径と髄鞘の厚さは一定の関係を有しており、太い軸索ほど厚い髄鞘をもっている。本研究では末梢神経挫滅後の再生神経線維における両者の関連を経時的に検索することを目的とする。

方法

雄ラットの坐骨神経を挫滅後、第3週目より15週目にわたって経時的に同側脛骨神経を採取し、グルタルアルデヒド、オスミウム酸固定後、エポン包埋し、1 μ の切片を作成した。再生有髄神経線維の1本ずつについて形態学的観察をおこなうと同時に、軸索直径と髄鞘の厚さを計測した。各計測値を軸索直径をX軸、髄鞘の厚さをY軸にとったグラフ上にプロットした後、各検体について回帰直線 $Y = aX + b$ を算定し、回帰直線の勾配(a)と相関係数(R)を計算した。

結果

形態学的観察：再生有髄神経線維は3週では小径のものばかりで、薄い髄鞘をもっている。

時間の経過とともに軸索直径と髄鞘の厚さは増大するが、両者の増大の程度は必ずしも平行しない。

15週になると髄鞘の厚さの増大が目立つ。しかし、正常神経線維と比べると、軸索直径に対する髄鞘の厚さはかなり薄い。

回帰直線の勾配(a)(図1)：対照群では0.39～0.45であるが、再生神経線維では(平均値)、3週-0.04、4週0.12、9週0.20、15週0.22である。

相関係数(R)(図2)：対照群では0.84～0.85と高い相関を示す。再生神経線維では(平均値)、3週-0.26、4週0.41、9週0.64、15週0.69である。

考察

回帰直線の勾配(a)は各神経線維の軸索直径に対する髄鞘の厚さを総合的に表現するもので、経時的に見ると勾配(a)は第3～4週と第12～15週の時期にかなり急速な増大を示した(図1)。

相関係数(R)は回帰直線周辺における計測値のばらつき具合を示しており、これは第3～6週に急速な増大を示した(図2)。

このように軸索直径と髄鞘の厚さの関係が観察期間中同一の関係を保っておらず、特定の時期に急速な変化を示す事実は興味深いことである。

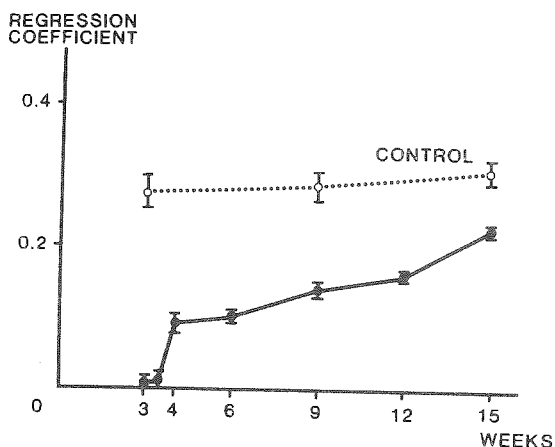


図1 回帰直線の勾配(a)の経時的变化

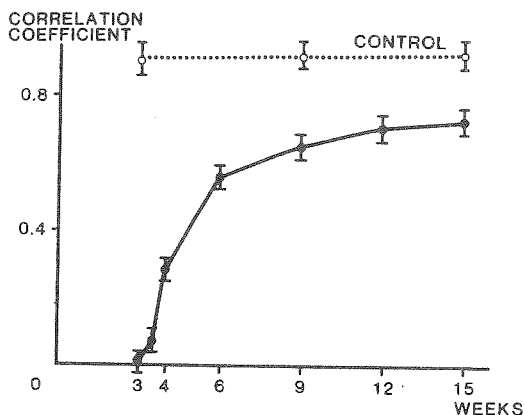


図2 相関係数(R)の経時的变化

文献

- 1) Friede R L, Samorajski T, Myelin formation in the sciatic nerve of the rat. *J. Neuropathol, exp. Neurol.*, 27: 546, 1968
- 2) Mukoyama M, Correlation between nerve teasing and morphometric studies in the crushed rat peripheral nerve. Abstracts of 12th International Congress of Neurology. Excerpta Medica, Amsterdam, 1981, p 198

6-aminonicotinamide 投与ラットにおける脊髄病変の組織学的・生化学的研究

紀平為子, 足立皓岑, 向山昌邦, 安藤一也, 満間照典*

運動ニューロン疾患の病態解明に関しては各方面から精力的な研究がなされているが、脊髄の機能と形態の関連を解明することは、一つの重要課題と考えられる。本研究では、従来より実験動物に運動麻痺を発現させることが知られているニコチン酸の代謝拮抗剤である 6-aminonicotinamide (6-AN) を用いて、ラットに脊髄病変を作成し、その症状と病理所見および生化学的变化として neurotransmitter 候補物質の変化を対比させ検討した。

方法

250～300 g Wistar 系ラット(オス)を対象とし、6-AN を 5 mg/kg、1 回腹腔内投与した。投与後 7 日目に、実験群、control 群を formalin または glutaraldehyde で灌流固定し組織学的検索に供した。同時期に断頭法で速やかに大脳・小脳・脳幹部・視床下部・脊髄(頸・胸・腰髄)を採取し、ninhydrin 反応を利用した自動アミノ酸分析器で taurine(Tau), aspartate(Asp), glutamate(Glu), glycine(Gly), GABA(GA) を測定した。さらに control 群、実験群で麻痺軽症群と麻痺重症群について、radioimmunoassay で TRH を測定した。

結果

6-AN 投与後ラットは翌日より後肢により強い四肢弛緩性麻痺を発症した。これは、3～5 日目にピークに達し、7 日目には後肢に著明な痙性麻痺が存在した(Fig 1)。

組織学的には、脊髄灰白質、ことに intermediate zone に著しい基質の粗鬆化と、小型・中型神経細胞の変性、壊死を認めた。また同部にびまん性のグリアの増殖を認めた。前角大型神経細胞は比較的良く保たれていた(Fig 2)。電顕的には、頸髄腰髄前角では、グリアの突起の腫大が認められたが、intermediate zone では、さらに神経細胞の突起の腫大、グリアの胞体の空胞変性を認め、障害の最も強い部位では、組織の壊死を認めた。

アミノ酸分析では、大脳・小脳・脳幹部に著変を認めなかった。脊髄では、Asp は、6-AN 投与群腰髄で、 1.40 ± 0.02 (control 1.66 ± 0.07 nmol/mg w.w., Mean \pm S.E.) と有意の低下 ($P < 0.05$) を認めた。Tau は、6-AN 投与群頸髄で 1.14 ± 0.04 (control 0.73 ± 0.04 , nmol/mg w.w. 胸髄 1.29 ± 0.05 (0.83 ± 0.03), 腰髄

*愛知医大第 4 内科

1.68 ± 0.07 (1.14 ± 0.02) と実験群にて著明高値を示した ($P < 0.005$)。TRH は、麻痺軽症群胸髄 47.4 ± 7.1 (control 75.5 ± 30 , pg/mg. w.w. 重症群胸髄 34.8 ± 6.3 (75.5 ± 30), 重症群腰髄 27.5 ± 2.2 (56.0 ± 21.1) と著明な減少を示した ($P < 0.02$)。

考察

本研究では、6-AN 投与ラットの後肢痙性麻痺と、腰髄の TRH, Asp の減少との関連が示唆された。さらに脊髄前角大型神経細胞及び後角は比較的保たれているに対し、intermediate zone の変性が強く、このことと TRH, Asp の減少との関連が推察された。また tau は、脊髄で著明高値を認め、gliosis との関連が推察された。



図1 6-AN投与後7日目のラット。後肢の痙性麻痺を認める。

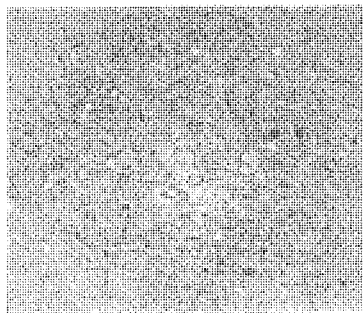


図2 6-AN投与後7日目のラット頸髄膨大部。intermediate zoneの基質の粗鬆化とグリオージスを認める。

筋ジストロフィー症赤血球のPPI含量の温度変化

吉田 瑞子

Duchenne型筋ジストロフィー症(DMD)の筋細胞には、Caが数mMも蓄積しているのがある。これは筋細胞膜が異常でCa²⁺が細胞外から細胞内に入り蓄積していると考えられている。私達はこの仮説に基づき、筋細胞膜のCa²⁺調節機構が異常になっているのではないかと考えている。この異常を究明するための試料として、患者赤血球を使用出来るかどうか昨年まで調べて来た。その結果DMDの赤血球にも異常があり、特に外液にCa²⁺が存在したときに、その異常現象が現れ易いことが明らかとなった。そのひとつに、Ca²⁺を含む緩衝液中に浮遊したDMD赤血球膜には、対照者のものより多くのCaが結合していることが揚げられる。またDMD赤血球の(Ca²⁺-Mg²⁺)-ATPase活性が高いことが報告されている。

一方細胞の刺激、受容、応答そして機能発現に、インシトル・リン脂質が関与していることが明らかになって来た。このリン脂質の分解産物であるホスファチジン酸(PA)は、Caチャンネルとして働いていることが認められつつある。1972年には、赤血球膜にポリフォスホイノシタイド(PPI)が増加すると、膜のCa結合が増加し、(Ca²⁺-Mg²⁺)-ATPase活性が高くなることが報告されている。

今回私達は、3名のDMD患者と同年齢の4名健康男子対照者の赤血球の0℃と37℃におけるPPI(di, tri-phosphoinositide; DPI, TPI)含量を測定した。

方法

赤血球をリン酸緩衝食塩溶液で洗滌し、同一溶液に浮遊させた(45%Ht)。その浮遊溶液の1/2を0℃で、残りを37℃で3時間incubateした後PPI抽出を行った。CHCl₃:MeOH=2:1溶液で、PPI以外の脂質、リン脂質を抽出し、次いで0.25% HClを含むCHCl₃:MeOH=2:1溶液でPPIを抽出した。この抽出液をNH₄OHで中和後、2MKClで洗滌し、N₂ガスで乾燥した。

DPI, TPIの分離はシリカゲル60の薄層板上で、2次展開し、発色させ、デンストメーターで検出した。試料の含量は同一薄層板上に展開した、牛脳から得た標準物質の検量線より含量を求めた。

結果と考察

図より明らかなように、0℃と37℃におけるDMD赤血球のDPI含量は、対照者のそれに比べて差が認められなかった。両者共、37℃におけるTPI含量は、0℃のそれに比べて減少する傾向であった。

0℃におけるDMD赤血球のTPI含量も対照者のそれに比べて大きな差はなかった。しかし37℃で3時間incubateした後のDMD赤血球のTPI含量は減少し、対照者のそれは増加した。これは患者赤血球のPPI代謝に異常があることを示唆する結果である。

まとめ

患者と対照者赤血球のDPI含量は差がなかった。TPIの37℃の含量は0℃のそれに比べ、患者のは減少し、対照者のは増加した。

患者(DMD)と対照者(Cont)赤血球の0℃と37℃におけるDPIとTPIの含量

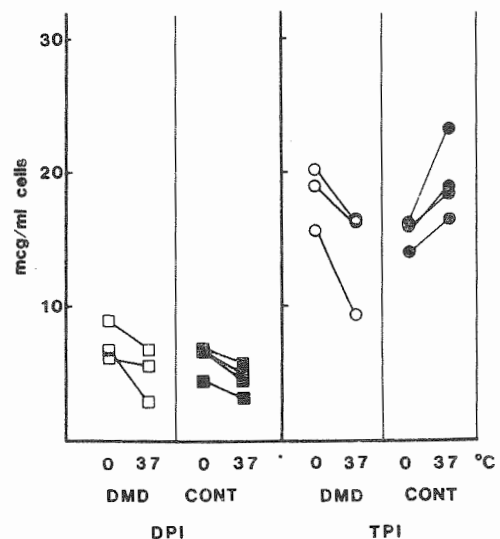


図 赤血球のPPI含量

パーキンソン病の positron CT 像

安藤一也，横井風児，里吉栄二郎

パーキンソン病患者の基底核におけるグルコース代謝について position emission computed tomography (PECT) を用いて検討した。

対象と方法

症例 1 は 62 歳男性，罹患期間 6 年。症例 2 は 54 歳の女性，罹患期間 15 年。症例 3 は 59 歳女性，罹患期間 16 年。症例 4 は 51 歳男性，罹患期間は 3 年。いずれも 1-dopa, amantadine profenamine, trihexyphenidyl etc を服用しており上記抗パ剤を中断すれば bed-ridden の状態となる。これら 4 例のパーキンソン病患者に対して抗パ剤を 7～10 日間中断しその後 ^{11}C -glucose を投与して基底核の出現するスライス面で PECT を撮影し，基底核の ^{11}C の取りこみを比較した。 ^{11}C -glucose は 20～30 mCi 経口投与し撮影時間は 1 スライス当たり 500 秒とした。PECT の頭部スライス面は orbifo-meatal line より 45mm から 55mm のレベルで 5mm 間隔ずつ撮影し 2～3 回くり返した。得られた PECT 像に対して次の様な方法で normalization を行なった。すなわちイメージの各マトリックスから平均カウント数を算出した。次いで各マトリックスにつき平均カウント数に対する比を求め，元のイメージ像を再構成する。上記の方法にて再構成したイメージ像の基底核部の 16 マトリックス (正方形) を図 1 の如く囲い，この部分のカウント数を算出した。

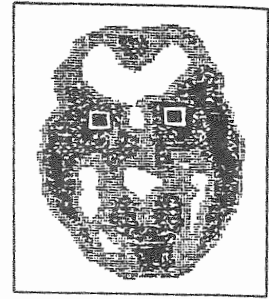
結果

表 1 は服薬時と服薬中断時の症例 1 から 4 までの基底核部のカウント数を示したものである。各症例の数値は左右の基底核部を分けて記載しており，() 内の数値は平均値を示す。服薬時と服薬中断時での値につき t-検定を行なって比較したところ，服薬群と服薬中断群のカウント数の平均値には有意差は認められなかった。

まとめ

パーキンソン病では抗パ剤を中断した場合黒質からの神経伝達物質放出が減少する為，線条体細胞では二次的にグルコース代謝が変化することが予想されたが PECT 検査の結果，抗パ剤服用時に比して変化は認められなかった。

右図は，OMline 上 45 mm の患者の，ポジトロンイメージ像。□印は両側線条体上に設定した，関心領域 (4 マトリックス × 4 マトリックス)



< 図 1 >

< 表 1 >

URING ADMINISTRATION WITH DRUGS

	Rt BASAL GANGLIA	Lt BASAL GANGLIA
CASE 1	19218	22091
CASE 2	18498 17279 (17889)	20280 19196 (19736)
CASE 3	16965 17542 (17254)	19063 19043 (19053)
CASE 4	19172 19766 (19766)	20690 22419 (21555)

7-10 DAYS AFTER INTERRUPTION OF ADMINISTRATION WITH DRUG

	Rt BASAL GANGLIA	Lt BASAL GANGLIA
CASE 1	21032 20295 (20664)	21237 19934 (20586)
CASE 2	20640 21191 20334 (20722)	19565 21305 21444 (20771)
CASE 3	17961 17078 (17520)	18755 16888 (17822)
CASE 4	17322 17171 (17247)	18109 17077 (17077)

初老期痴呆の positron CT 像 — 脳内グルコース代謝の定量化の試み —

横井 風児, 安藤 一也, 中山 宏*

初老期痴呆患者の脳内グルコース代謝に関して position emission computed tomography (PECT) により検討した。脳内各部位におけるアイントープ (^{11}C -glucose 及びその代謝産物) の集積の程度を血中の ^{11}C -glucose 濃度と比較することにより正常人及び肝性脳症患者のそれと比較検討した。

対象及び方法

今回は方法論を確立する為の試みが主で症例数は少なく正常人 1 例, 高齢の肝性脳症例 1 例, 初老期痴呆 (Alzheimer 病) 1 例を対象とした。上記患者に ^{11}C -glucose を 20 ~ 40 mCi 量経口投与後 15 分より 1 回 500 秒かけて撮影した。得られた PECT 像の前頭葉, 頭頂葉, 側頭葉, 後頭葉に図 1 の如く関心領域 (ROI $4 \times 4 = 16$ マトリックス) を設定し, ROI 内のカウントを計測する。さらに撮影中に 2 回患者の静脈血を採血し, well counter にて血液 1 ml のアイントープ量 (^{11}C -glucose) をカウントする。これらの数値を PECT のスクリーン上の 16 マトリックス分の体積に換算し直した上, 血中アイントープ量に対する PECT 像の ROI 内のカウント数の比率を求めた。

結果

撮影中の患者の静脈血 (1 ml) 中のアイントープ量を示したものが表 1 である。又, 患者の大脳各部位の ROI 内のカウント数を示したものが表 2 である。血中アイントープ (^{11}C -glucose) 量に対する PECT 像の ROI 内のアイントープ (^{11}C -glucose 及びその代謝産物) 量の比率 (well counter で測定した血中アイントープ量は PECT 像上の PECT-number に換算) を表 3 に示す。正常に比して肝性脳症例では脳内アイントープ集積量が低下しており, Alzheimer 病例ではさらに低下していることが明らかとなった。

文献

- 1) Brown DM, Alzheimer's disease. In "The molecular basis of neuropathology". (ed by Davison AN et al), Arnold, London, 1981, p 649
- 2) Reichlin S, Somatostatin in the nervous system. In "Molecular genetic neuroscience", (ed by Schmitt, FO et al), Raven Press, New York, 1982, p. 359

*国立武蔵療養所精神科

図 1

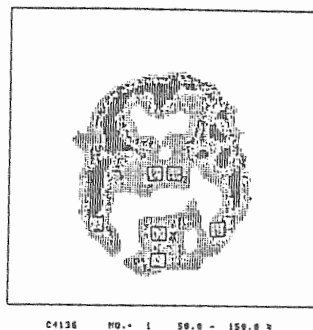


表 1

^{11}C CONCENTRATION IN THE BLOOD OF PATIENTS
(cpm/ml)

CASE 1	CASE 2	CASE 3
39537 (30519) (48555)	38188 (32910) (39140)	50145 (47400) (58661)

表 2

COUNTS IN THE ROI OF PATIENTS

	CASE 1	CASE 2	CASE 3
FRONTAL LOBE	984	529	736
PARIETAL LOBE	1025	507	822
TEMPORAL LOBE	838	556	824
OCCIPITAL LOBE	931	558	926

表 3

	CASE 1 (49y.o.) normal	CASE 2 (71y.o.) liver dysfunction	CASE 3 (54y.o.) Alzheimer
FRONTAL LOBE	0.959	0.704	0.594
PARIETAL LOBE	1.020	0.675	0.630
TEMPORAL LOBE	0.834	0.740	0.625
OCCIPITAL LOBE	0.927	0.740	0.702

6. 疾病研究第5部

1. 研究部一年の歩み

本研究部は先天性代謝異常を研究対象とする部門であり、昭和57年8月に鈴木義之が部長（併任）として着任した。以後数ヶ月間に機械設備の整備と共に、研究員数も増加し、58年1月からは、以下のスタッフによる研究態勢がととのった。

研究員：桜庭 均，桃井 隆。流動研究員：飯森裕一，古屋達子，加藤梧郎。併任研究員：山中龍宏。研究補助員：稲山順子，古里弘子。研究生：渡来仁，井口早苗。

先天性代謝異常の研究領域は広いが、本研究部は中でもリソゾームの機能とその病態に焦点をしぼり、以下のような研究をすすめる予定である。本年度は研究開始後の期間が短かく、それまでに他施設においてなされてきた研究の延長としての成果報告が中心となるが、現在進行中の研究内容も含めて、その方向は大きく4つに分けることができる。

1) リソゾーム病の診断と病態解析

リソゾーム病の診断方法を確立し、多数検体につき、多数項目を処理し得るシステムをつくることにより、これまで診断不明のまま放置されてきた、この種の疾患患者の診断、予後の確認、治療法の開発に努力する。

本年度はこれまでに知られている遺伝性疾患と密接な関係をもつ酵素の測定法を再検討し、生体試料を用いた酵素欠損症診断のシステムをつくりあげ、内外よりの検査依頼材料について検討した。疾患によっては、材料及び方法を充分に選択することが絶対的条件になる場合のあることが分かった。すでに数例の新しい患者が発見され、その病態を解析中である。

リソゾーム病の中では、特に β -ガラクトシダーゼ欠損症（GM₁-ガングリオシドース及びガラクトシアリドース）の酵素欠損の病態を研究中である。特にガラクトシアリドースは、日本に多数発見される新しい病気であり、 β -ガラクトシダーゼのみかけ上の欠損は、リソゾーム内プロテアーゼによる消化・分解の二次的結果であることが予想されているところから、リソゾーム酵素の合成と分解に注目し、多面的な分析を行っている。

2) リソゾーム酵素の精製と抗体作成

リソゾーム酵素の細胞内動態を研究する手段として、抗体による標識、追跡法を用いる目的で、先ず β -ガラクトシダーゼの精製を試みた。これは上述の β -ガラクトシダーゼ欠損症の病態・原因解析の手段となるものだからである。最も入手しやすいヒト組織として胎盤をえらび、本年度中に方法論の検討を終了した。来年度より大量の酵素の精製、更に抗体作製をおこない、これらの病気を一つのモデルとして、細胞レベルでの病態、遺伝子レベルでの原因分析への手がかりとしたい。

3) リソゾーム酵素レセプターの精製

リソゾーム酵素が合成されたあと、リソゾーム小胞内で本来のはたらきをするためには、一定の順序での酵素分子の修飾及びその分子を認識する特殊な膜構造が必要である。このプロジェクトにおいては、レセプター側の要因を分析するために、マンノースリン酸認識レセプターをヒト組織より精製し、その構造、機能を研究することとした。この研究は開始されたばかりであり、来年度以降にその具体的成果を報告することにした。

4) 脳組織への免疫学的アプローチ

中枢神経系には免疫担当細胞と共通の抗原が存在するようであり、それがアシアロ GM₁ あるいは糖蛋白であると考えられるが、これらは脳の個体発生と密接な関係をもつことが明らかにされた。このデータは免疫異常と関係のあるヒト神経疾患を考える上に重要な事実であり、来年度以降、更に分析をすすめる予定である。

(部長 鈴木義之)

2. 研究業績

A 論文

a. 原著

1) Tsutsumi O, Sato K, Sakamoto S, Suzuki Y, Kato T:

Application of a galactosylceramidase microassay method to early prenatal diagnosis of Krabbe's disease

Clin Chim Acta 125: 265-273, 1982

2) Sakuraba H, Aoyagi T, Suzuki Y:

Galactosialidosis (β -galactosidase-neuraminidase deficiency): A possible role of serine thiol proteases in the degradation of β -galactosidase molecules

Clin Chim Acta 125: 275-282, 1982

3) Suzuki Y:

Enzymatic diagnosis of lysosomal diseases. An experience in a clinical laboratory during the period 1972-1980

Acta Paediat Jpn 24: 25-30, 1982

4) Kato T, Suzuki Y:

Enzymatic determination of galactosylceramide galactosidase in tissues by NAD cycling

Anal Biochem 126: 44-51, 1982

5) Sakuraba, H, Suzuki Y, Fukuoka K, Hayashi K:

研究業績

β -Galactosidase-neuraminidase deficiency. Deficiency of a freeze-labile neuraminidase in leukocytes and fibroblasts

J Inher Metab Dis 5: 79-80, 1982

- 6) Sakuraba H, Suzuki Y, Akagi M, Sakai M, Amano N:

β -Galactosidase-neuraminidase deficiency (galactosialidosis): Clinical, pathological and enzymatic studies in an autopsy case

Ann Neurol, in press,

- 7) Momoi T, Nakajima K, Sakakibara K, Nagai Y:

Localization of a glycosphingolipid, asialo GM1 in rat immunocytes

J Biochem 91: 301-310, 1982

- 8) Momoi T, Tokunaga T, Nagai Y:

Specific interaction of peanut agglutinin with the glycolipid, asialo GM1

FEBS Lett 141: 6-10, 1982

- 9) Momoi T, Yokota J:

Alterations of glycolipids of human leukemia cell line HL-60 during differentiation

J Natl Cancer Inst 70: 229-236, 1983

- 10) Kennedy D W, Rohrbach D H, Martin G R, Momoi T, Yamada K M:

The adhesive glycoprotein laminin is an agglutinin

J Cellul Physiol 114: 257-262, 1983

- 11) 北川照男, 齊藤百子, 有馬正高, 衛藤義勝, 折居忠夫, 楠智一, 鈴木義之, 多田啓也, 垂井清一郎, 藪田百治:

日本における先天性代謝異常症の出生前診断

日児誌 86: 2013 ~ 2020, 1982

- 12) 酒井正雄, 赤木正雄, 横井晋, 鈴木義之, 樋口みち子:

成人型 β -galactosidase-neuraminidase 欠損症の3家系6症例 — その臨床的酵素学的研究と文献的考察 —

精神経誌 84: 917-938, 1982

- 13) 鈴木義之:

成人小児科としてのてんかん患者の問題点

小診療 45: 166-170, 1982

- 14) 岡村祐子, 山中龍宏, 鈴木義之:

尿中総シアル酸測定 — 小児における変動を中心に —

臨床病理 54 : 165 - 168, 1983

b. 著 書

- 1) Suzuki Y, Fukuoka K, Sakuraba H, Hayashi K, Ko Y-M :
Galactosialidosis (β -galactosidase-neuraminidase deficiency): Clinical and biochemical studies on 13 patients

New Vistas in Glycolipid Research. Advances in Experimental Medicine and Biology, Vol 152, ed. Makita A, Handa S, Taketomi T, Nagai Y, Plenum Press, New York, London, p 241-251, 1982
- 2) Suzuki K, Suzuki Y :
Galactosylceramide lipidosis: Globoid cell leukodystrophy (Krabbe's disease)

The Metabolic Basis of Inherited Disease, ed. Stanbury JB Wyngaarden JB Fredrickson DS, Goldstein JL Brown MS, 5th ed., McGraw-Hill, New York, p 857-880, 1983
- 3) 鈴木義之 :
脂質代謝異常症総論

新小児医学大系, 第7巻D, 出生前小児科学Ⅳ, 中山書店, p 77 - 90, 1982
- 4) 山中龍宏, 鈴木義之 :
Krabbe 病

同上 p 162 - 182
- 5) 桜庭均, 鈴木義之 :
Fabry 病

同上 p 183 - 201
- 6) 山中龍宏, 鈴木義之 :
Wolman 病

同上 p 202 - 209
- 7) 鈴木義之 :
いわゆる家族性黒内障性白痴とセロイドリポフスチノーシス

同上 p 217 - 232
- 8) 鈴木義之 :
糖蛋白代謝異常症総論

同上 p 408 - 414
- 9) 鈴木義之 :
異染性ロイコジストロフィー, Krabbe 病, Fabry 病, Wolman 病, Refsum 病

Ⅱ 研究業績

新臨床小児科全書 4, 先天性代謝異常, 内分泌・代謝性疾患 (多田啓也編) 金原出版,
p 256 ~ 268, 1982

10) 鈴木義之 :

核黄疸

内科セミナー PN5, 基底核疾患 (織田敏次ほか編), 永井書店, 大阪, p 177 - 184, 1982

c. 総 説

1) 鈴木義之 :

脳変性疾患と代謝異常

脳と発達 14 : 271 - 275, 1982

2) 桜庭均, 鈴木義之 :

先天性アミノ酸脂質代謝異常症

総合リハ 10 : 696 - 704, 1982

3) 鈴木義之 :

病気の知的コンピュータ診断, 小児の先天性異常診断システム

NK MOOK IS, 人工知能百科, 日本の最新技術シリーズ (8), p 185 ~ 188, 1982

4) 鈴木義之 :

物質蓄積症

最新医学 37 (増刊号) : 183 - 188, 1982

5) 鈴木義之 :

グロバイド細胞ロイコジストロフィー (Krabbe 病)

先天性代謝免疫病ハンドブック, 代謝 19 巻 臨時増刊号 : 546 - 547, 1982

6) 桜庭均, 鈴木義之 :

異染性ロイコジストロフィー

同上 548 - 549

7) 福岡和子, 鈴木義之 :

シアリドーシス (ムコリピドーシス I, ガラクトシアリドーシス), ムコリピドーシス III

同上 594 - 595

8) 鈴木義之 :

Farber 病

同上 598 - 599

9) 山中龍宏, 鈴木義之 :

セレブロシド, ガングリオシド

日本臨床 40 : 227 - 232, 1982

10) 桃井隆 :

細菌毒素の internalization

代謝 20 : 227 - 229, 1983

d. 症例報告

1) 鈴木五三男, 宮下俊之, 飯森裕一, 床枝康伸, 渡辺三郎 :

最近経験した伝染性単核症様疾患 10 例 — 特に血清抗体価の経時的変動について —

小診療 45 : 1972 - 1976, 1982

B 班 会 議

1) 鈴木義之, 柯祐民 :

培養細胞における欠損酵素投与法の検討

文部省試験研究(1)・リピドーシスの酵素療法に関する研究班, 東京, 1.17, 1983

2) 鈴木義之, 柯祐民, 山中龍宏 :

培養細胞におけるリゾゾーム酵素補充療法の実験的研究

厚生省新薬開発研究班酵素班, 東京 1.18, 1983

3) 鈴木義之 :

ガラクトシアリドーシスの臨床像について

厚生省代謝蓄積症の実態と予後に関する研究班, 東京, 2.18, 1983

4) 鈴木義之 :

自動サイクリング装置による酵素測定法の開発

厚生省先天異常モニタリング研究・診断技術の向上に関する研究班, 大阪, 2.19, 1983

5) 鈴木義之, 開原成允, 小山照夫, 日暮真, 田中文彦, 近藤洋子, 奥津則子 :

コンピュータ支援医療コンサルテーションシステムの先天異常モニタリングへの応用

厚生省先天異常モニタリング研究・疾患グループ, 大阪, 2.21, 1983

6) 鈴木義之, 加藤尚彦 :

自動サイクリング装置の開発とそのマスキングへの応用

厚生省先天代謝異常等の新しいマスキングの研究班, 東京, 2.27, 1983

7) 桃井隆 :

ヒト前骨髄性白血病細胞の分化過程における糖転移酵素の変動

文部省がん特別研究, 井川洋二班, 京都, 3.10, 1983

8) 鈴木義之, 山中龍宏 :

II 研究業績

先天性代謝異常における脳障害の発生原因に関する研究
文部省一般研究(B)

- 9) 鈴木義之，加藤尚彦：
酵素的サイクリング法による超微量定量装置の開発
文部省試験研究(2)

C 研究会など

- 1) 鈴木義之：
I-cell 病及び関連疾患の病態
第2回「Lysosome からみた疾患とその抑制」研究会，東京，10.14 - 15，1982
- 2) 桜庭均，鈴木義之，西山文朗，平野寛：
Mucopolipidosis II (ML-II) 培養皮膚線維芽細胞における膜異常
第25回小児代謝研究会，大阪，11.26 - 27，1982
- 3) 柯祐民，山中龍宏，鈴木義之，梅田真郷：
リソゾーム酵素補充療法におけるプロテアーゼ阻害剤とリソゾームの役割について
同上
- 4) 岡村祐子，山中龍宏，鈴木義之：
小児における尿中シアル酸測定の意義
シアル酸研究会，東京，11.6，1982
- 5) 保坂暁子，山中龍宏，鈴木義之，桜庭均，野村芳子，瀬川昌也：
點頭てんかんで発症したPyruvate dehydrogenase complex 欠損症の一例
第10回関東小児てんかん研究会，東京，3.26，1983

3. 主な研究報告

リソゾーム病酵素診断システムの確立

鈴木義之, 桜庭 均, 飯森裕一

リソゾーム病はリソゾーム酵素の遺伝的欠陥に基づく代謝病で、2・3の例外を除き神経系に重篤な障害をおこす。本症では現在根本的な治療がなく、まず患者を適確に診断して続いて保因者の同定を行ない、遺伝相談などにより不幸な患者の発生を防ぐ方法がとられている。しかし臨床部門からの要請に応じて随時酵素診断を行ない得る施設は少なく、原因不明の脳変性疾患と診断されているものの中にこれらの疾患が隠れている可能性がある。そこで主なリソゾーム酵素の簡易な測定法を確立して、診断の一助とするシステムをつくることを目的とした。

方法

各地の病院、大学からの依頼により、血液・生検皮膚を当センターに送付してもらい、血液より Snyder と Brady の変法により白血球を分離した。また皮膚線維芽細胞を10%牛胎児血清加F-10培地で培養した。これらを試料として14種のリソゾーム酵素活性を測定した。測定はメチルウムベリフェロン誘導体を基質とする蛍光法およびp-ニトロカテコールまたはp-ニトロフェノール誘導体を基質とする比色法による。

結果および考察

我々はすでに1972年以来、東大においてリソゾーム病のスクリーニングを行ない、12年間に表1にあげたリソゾーム病患者を発見した。今回測定法の細部を改善して、例えば白血球リソゾーム酵素活性については表2に示した正常値を得た。これをもとに、1983年1月より検体を受けて酵素診断を行なった。4月末現在までにGaucher病の兄弟例が発見された。本例は脾腫と下腿骨腫瘍を主訴とする32歳と27歳の兄弟で、酵素診断では2例とも白血球β-グルコシダーゼ活性は正常範囲内だが、線維芽細胞では正常平均の4-13%と著明な低下をみた(表3)。本例は骨腫瘍の脂質分析でグルコセレブロンDの蓄積と、病理学的検索でリソゾーム封入体が確認されてGaucher病と確認された。適切な試料の選択による酵素診断の重要性を示した例といえる。

文献

Suzuki Y:
Enzymatic diagnosis of lysosomal disease. An

experience in a clinical laboratory during the period 1972-1980
Acta Paediat Jpn 24: 25, 1982

Cases of lysosomal diseases found (1972-1982)

LIPIDOISIS	
Tay-Sachs disease	21
Sandhoff disease	4
G _{M1} gangliosidosis	14
Metachromatic leukodystrophy	13
Globoid cell leukodystrophy	15
Niemann-Pick disease	7
Gaucher disease	16
Fabry disease	14
Farber disease	1
Wolman disease	2
	107
GLYCOGENOSIS	
Pompe disease	3
	3
MUCOPOLYSACCHARIDOSIS	
Hurler disease	4
Scheie disease	4
Hunter disease	1
Sanfilippo disease B	3
other types	3
Morquio disease	1
Type undetermined	2
	17
GLYCOGENOSIS	
I-cell disease	12
Fucosidosis	2
Galactosialidosis	15
Sialidosis	1
	30

表 1

表 2

LEUKOCYTE LYSOSOMAL ENZYME ACTIVITY

	Mean ± SD(n)	Range
α-Glucosidase	12.4 ± 4.9(18)	4.4-26.5
β-Glucosidase	4.99 ± 1.72(19)	2.68-10.0
α-Galactosidase	21.4 ± 9.9(21)	8.2-48.6
β-Galactosidase	89.9 ± 25.6(21)	50.6-151
α-Fucosidase	34.3 ± 10.4(20)	15.1-54.3
γ-Mannosidase	106 ± 37(18)	46.2-171
β-Glucuronidase	51.6 ± 21.5(20)	22.5-110
N-acetyl-β-glucosaminidase	675 ± 304(20)	332-1,665
Arylsulfatase A	53.7 ± 11.5(14)	37.8-73.2
Arylsulfatase B	97.5 ± 47.8(10)	47.8-220

Enzyme activity : nmol/mg prot/h

表 3

BETA-GLUCOSIDASE ACTIVITY

	Leukocytes	Fibroblasts
Patient 1	4.43	15.5
Patient 2	3.16	5.5
Controls	4.99 ± 1.72(19)	123 ± 42(18)

Enzyme activity : nmol/mg prot/h
Mean ± SD(n)

ガラクトシアリドシス：セリン-チオールプロテアーゼ阻害剤によるβ-ガラクトシダーゼ補償効果

桜庭 均，飯森裕一，鈴木義之

ガラクトシアリドシスでは白血球，線維芽細胞などでβ-ガラクトシダーゼとノイラミナーゼの活性低下がみられるが，その病態生化学には不明な点が多い。本症患者由来の皮膚線維芽細胞の培養液中に各種のプロテアーゼ阻害剤を加えて，その効果を分析した。

方法

皮膚線維芽細胞は10%牛胎児血清加F-10培地中で培養した。ロイペプチン，キモスタチン，アンチバイン，ペプスタチン，ホスホラミドン，ベスタチン(以上ペプチド研)およびE-64(大正製薬)は10~50 μg/mlの濃度で培地中に加えた。培養終了後，細胞は機械的に採取し酵素活性測定に用いた。β-ガラクトシダーゼ，ノイラミナーゼ酵素活性の測定はメチルウムベリフェロン誘導体を基質とする蛍光法に，タンパク量測定はLowry法により行なった。

結果

培養液中にロイペプチンを加えると，本症患者由来の細胞内β-ガラクトシダーゼ活性は培養開始4日目まで著明な増加を示し，一方ノイラミナーゼ活性は不変であった(図1)。この効果は本症患者由来の細胞のみについてみられ，またロイペプチンを直接細胞の破碎液に加えてもβ-ガラクトシダーゼ活性の増加はみられなかった。表1に各種のプロテアーゼ阻害剤を培養液中加入した場合の，本症患者由来細胞における両酵素活性の変化を示した。β-ガラクトシダーゼ補償効果はエラストチンを除くセリン・チオールプロテアーゼ阻害剤でみられ，他の酸性・金属および細胞表面プロテアーゼ阻害剤では認められなかった。

考察

ガラクトシアリドシスでは，少なくともβ-ガラクトシダーゼ活性低下は二次的であり，その機序にセリン・チオールプロテアーゼの関与が考えられた。

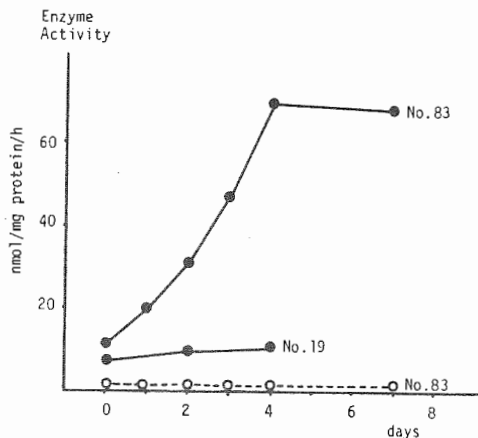
文献

Sakuraba H, Aoyagi T, Suzuki Y:

Galactosialidosis (β-galactosidase-neuraminidase deficiency): a possible role of serine-thiol proteases in the degradation of β-galactosidase molecules

Clin Chim Acta 125: 275-282, 1982

図1



Time courses of β-galactosidase and neuraminidase activities in fibroblasts with leupeptin. Leupeptin, 10 μg/ml; fibroblast No. 83, β-galactosidase-neuraminidase deficiency; No. 19, GM₁-gangliosidosis. ●, β-galactosidase activity; ○, neuraminidase activity.

表1

CHANGES OF β-GALACTOSIDASE AND NEURAMINIDASE ACTIVITIES IN FIBROBLASTS CULTURED WITH PROTEASE INHIBITORS

Protease inhibitor	Concentration (μg/ml)	β-Galactosidase	Neuraminidase
None		1.0	1.0
Leupeptin	10	4.3	1.2
E-64	10	4.6	1.2
Chymostatin	10	4.9	1.5
Anipain	50	5.2	n.d.
Elastatinal	50	0.6	n.d.
Peppstatin	10	1.0	0.7
Phosphoramidon	50	1.1	n.d.
Bestatin	50	1.1	n.d.

Fibroblasts were cultured with protease inhibitors for 4 days (strain No. 72). Relative activities are shown in the Table. Specific activities of β-galactosidase and neuraminidase are 21.7 and 0.7 nmol·mg⁻¹·h⁻¹ protein, respectively, in the cells cultured without these inhibitors.

ムコリピドーシスII培養皮膚線維芽細胞における膜異常

桜庭 均, 鈴木義之, 西山文朗*, 平野 寛*

ムコリピドーシスII (ML-II) ではリソゾーム酵素のプロセッシング過程での異常が指摘されているが, その詳しい病態生理は不明である。ML-II患者由来の培養皮膚線維芽細胞の膜異常について, レクチンに対する反応性と走査電顕を利用して分析した。

方法

皮膚線維芽細胞は10%牛胎児血清(FCS)加F-10培地で培養した。また一部の実験系ではFCSを加えない培地を用いた。Concanavalin A (ConA)は50 μg/mlの濃度で培地中に加えた。細胞は生食水または50 mMのα-メチルマンノシドで洗滌後, 機械的に採取して分析に用いた。α-マンノシダーゼをはじめリソゾーム酵素活性測定はメチルウムベリフェロン誘導体を基質とする蛍光法で, タンパク量測定はLowry法で行なった。

結果

細胞をFCS(+), ConA(+)の培地で培養し, 細胞を生食水で洗った場合, 培養開始6-12時間後よりリソゾーム酵素のうちα-マンノシダーゼの活性が増加し, 24時間後に旧値の約2倍の値に達した。一方FCS(+), ConA(+)の培地で培養後, α-メチルマンノシドで細胞を洗滌した場合, α-マンノシダーゼ活性は不変であった(図1)。FCS(-), ConA(+)の培地を用いた場合, 同酵素活性の増加はみられなかった。細胞を初めの24時間をFCS(-), ConA(+)の培地で, 次にFCS(+), ConA(-)の培地で培養すると, 培地変更後1~3時間でα-マンノシダーゼ活性の増加がみられた。図2にConAを24時間負荷後のML-IIおよび対照細胞のα-マンノシダーゼ活性の変化を示した。ML-IIでは対照に比してα-マンノシダーゼ活性の増加の程度が著しく弱かった。図3にML-II細胞の走査電顕像を示した。対照に比べてMicrovilliが少なく, Blebの存在が目立った。

考察

ConA負荷により線維芽細胞の膜構造に変化がおり, 培地内のFCS中のα-マンノシダーゼ分子が膜表面に吸着すると考えられた。ML-IIではこの効果が対照に比べて著しく弱く, 膜構造の異常が考えられた。走査電顕でもML-IIの膜の形態上の違いが確認された。ML-IIの病態生理を考える上で, 膜異常にも注目をする必要があると思われる。

*杏林大学解剖学教室

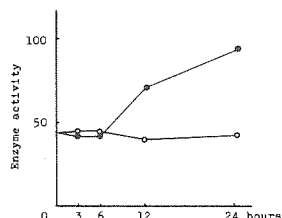


図1 培養線維芽細胞α-マンノシダーゼ活性の時間的变化

細胞はConA (50 μg/ml)加培地で培養した。

酵素活性: nモル/mg タンパク/時間

●—●: 生食水で洗滌

○—○: α-メチルマンノシドで洗滌

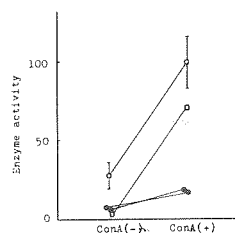


図2 培養線維芽細胞α-マンノシダーゼ活性

細胞はConAを加えた, または加えない培地中で24時間培養した。

酵素活性: nモル/mg タンパク/時間

●—●: ムコリピドーシスII

□—□: マンノシドーシス

○—○: 対照 (平均±標準偏差)

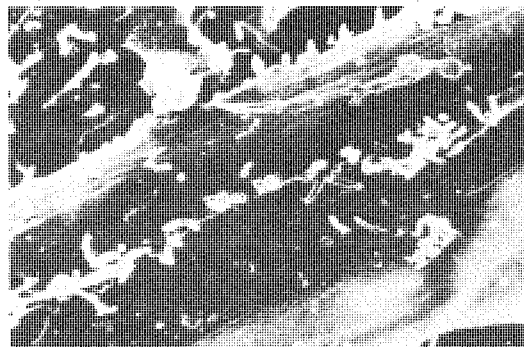


図3 ムコリピドーシスII培養線維芽細胞の走査電顕像

酸性β-ガラクトシダーゼの精製とその性質

古屋達子, 桃井 隆, 鈴木義之

概要

リソゾーム酵素である酸性β-ガラクトシダーゼは、糖脂質・糖蛋白よりβ-ガラクトシドを水解する酵素であり、GM1-ガングリオシドノース及び Krabbe 病は本酵素の欠損症である。

我々は、β-ガラクトシダーゼ欠損症の病因究明を目的とし、人胎盤より本酵素の精製を行ない、抗体の作製を試みている。

我々は、その過程で、本酵素のSH基が酵素活性に必須であることを明らかにし、その高い反応性をβ-ガラクトシダーゼの精製法に利用した。

方法

酵素活性は、2 mM 4-Mu-β-D-ガラクトピラノシドを基質として、0.2 M ケン酸緩衝液 (0.2 M NaCl 含有) 中で測定した。

酵素精製法

凍結保存された人胎盤 1760 g を 4°C において、PBS でホモジネートし、その 9000 × g 遠心上清を 60% 硫酸分画し、透析後、ConA-Sepharose、Hg-Agarose (AFFI GEL 501) p-aminophenyl-1-thio-β-D-galactoside-sepharose (PAT-sepharose) affinity chromatography を順次行ない精製した。

結果及び考案

ConA-sepharose を用いて部分精製した酵素を用いて、2価金属イオンの効果を調べた結果、Mn²⁺、Zn²⁺、Mg²⁺、Ca²⁺は活性値に影響を与えないが、Fe²⁺、Hg²⁺は、それぞれ、1 mM、1 nM において、50% 阻害効果を示した (Fig. 1)。また、チオール阻害剤に対しては、1 nM p-Chloromercuribenzoic Acid (PCMB) において、50% 阻害効果が認められたが、10 mM 2-Mercaptoethanol (2-ME) 及び 10 mM Dithiothreitol (DTT) 存在下では、PCMB の阻害作用は認められず、β-ガラクトシダーゼの活性が維持されていた (Fig. 2)。以上の結果より、本酵素は活性部位近辺に高い反応性を示す SH 基が存在すると推測される。SH 基に強い反応性を示す Hg をリガンドした Hg-Agarose (AFFI GEL-501) chromatography を行なった結果、86% の高回収率を得ることができた (Fig. 3)。また、PAT-sepharose chromatography においても、10 mM 2-ME を加えて溶出すると、さらにその回収率の増加が認められた (Fig. 4)。

以上、本実験で示されたβ-ガラクトシダーゼのもの反応性の高いSH基を利用することにより、濃縮などの過程をとらずに容易に10,000倍以上の精製が行なわれたことが明らかとなった。

今後、本酵素活性部位とSH基の相互作用及び活性におけるコーホメーションの変化などの解析が必要と思われる。

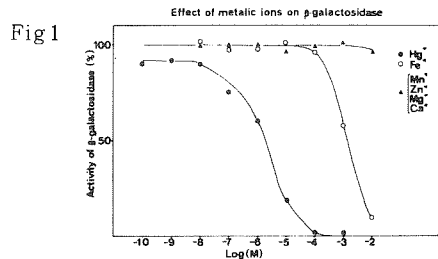


Fig 2 Effect of 2-ME and DTT on the inhibition of β-galactosidase activity by PCMB

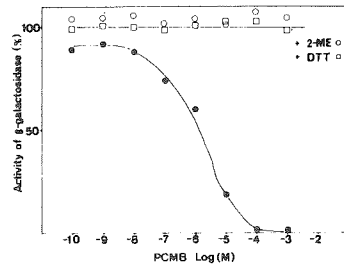


Fig 3

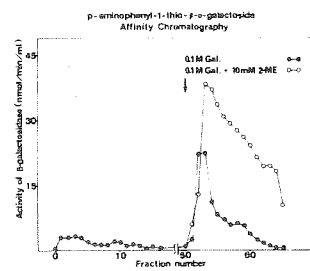
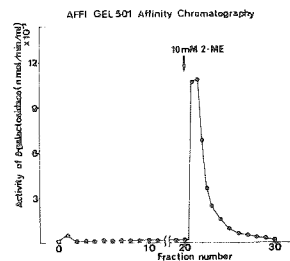


Fig 4



脳一免疫担当細胞に存在する共通抗原

桃井 隆, 鈴木義之, 倉田 毅*

概要

中枢神経系細胞及び免疫担当細胞, 双方に存在する共通抗原を明らかにし, その抗原を保持する細胞の機能を明らかにすることは, 自己免疫疾患を伴なう神経疾患の病因を解明する上で重要と思われる。

脳ホモジネートに対する抗体 (BAT) が, NK細胞, マクロファージ, リンパ球の一部と反応することから, 脳細胞と免疫担当細胞, 双方に存在する共通抗原があることは明らかである (ref. 1, 2)。BAT中の免疫担当細胞に対する障害活性が, 糖脂質アシアロGM₁ (Fig. 1) で阻止されることから, アシアロGM₁ 類似糖鎖をもつ糖脂質, 糖タンパクが共通抗原として存在していると考えられる。

本実験では, 抗アシアロGM₁抗体及びアシアロGM₁糖鎖の一部, Gal ($\beta 1 \rightarrow 3$)GalNAc, と強い親和性を示すピーナッツ凝集素 (PNA) (ref. 3) を用いて, ラット脳より, この共通抗原の単離を行なった。その結果, 本抗原は, 分子量 32 Kの糖タンパクであり, 成熟ラット白質に局在することが明らかとなった。

材料・方法

妊娠 14 days, 19 days, 生後 1 日目, 2 週, 4 週令の Sprague Donryu ラット脳の糖脂質を調べた。脂質は, 常法 (ref. 4) に従い, クロロホルム-メタノール抽出の後, 完全アセチル化, フロリジルカラム, DEAE-セファデックスカラムにより, 中性糖脂質を得た。糖脂質の分析は HPTLC で行なった。

糖タンパクは, 脳膜画分を 1% Triton X-100 にて可溶化後, PNA 結合セファロースカラムにて, 抗原の単離を試みた。溶出には 0.2 M ラクトースを用いた。抗原の同定は, SDS-ポリアクリルアミドゲル (12%) 上で行なった。

抗原の局在は, FITC 標識抗アシアロGM₁ 抗体, 及び FITC 標識 PNA を用い, 凍結切片上での蛍光染色にて調べた。

結果・考察

オリゴデンドログリア細胞の特異抗原である糖脂質ガラクトセレブロシドが, ミエリン形成 (2 週令) に伴ない増大するのに反し, アシアロGM₁ は, 胎児期のみ検出され, 成熟ラット脳では, FITC 標識抗アシアロGM₁ 抗体をもちいても, アシアロGM₁ の存在は確認できな

*東大医科研病理

った (Fig. 2)。一方, Gal ($\beta 1 \rightarrow 3$)GalNAc に特異的に反応する FITC 標識 PNA により, 胎児ラット (妊娠 14~19 日目) では脳室上衣細胞, 成熟ラットでは, 白質が強い蛍光を呈した (Fig. 3)。

成熟ラット脳より, 1% Triton X-100 にて可溶化後, PNA-セファロースカラムにて単離精製を行なうと, 分子量 32K の蛋白が検出された。

以上のことは, BAT中に存在する共通抗原の一つは, 糖脂質アシアロGM₁ であるよりは, 糖鎖を共通する分子量 32K の糖タンパクであることを示唆しており, この抗原は, 脳白質 (おそらく, ミエリン) に局在していると思われる。今後 EAE などの自己免疫, 及び脳細胞の発生分化との関連から研究を進めていくことが必要と思われる。

Fig 1

Gal ($\beta 1 \rightarrow 3$)GalNAc ($\beta 1 \rightarrow 4$)Gal ($\beta 1 \rightarrow 4$)Glc Cer

Fig 2

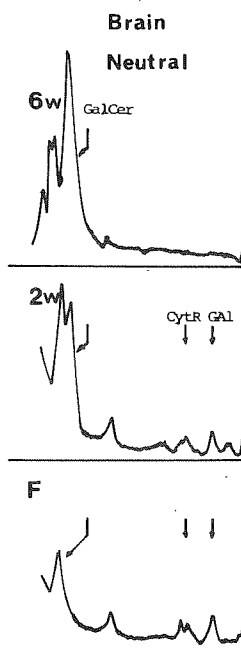


Fig 3



7. 疾病研究第6部

1. 研究部一年の歩み

当研究部は本年度をもってスタートした。スタートするに先立ち全国公募による部長選考が行なわれ、昭和57年12月部長が決定し、昭和58年2月1日をもって部長が発令された。部長就任によりただちに研究室の整備が開始され、機器の発注作業が行なわれた。同時に研究員の募集、選考が開始された。

当研究部は多発性硬化症などの脱髄疾患と老年疾患を中心に研究することになっている。当面は脱髄疾患の生化学的、免疫学的、病理学的研究を最大の課題として取り組む事とし、機器の整備計画が出された。研究室No.1 & 2には組織培養室と広い生化学実験室を作り、組織培養を用いた免疫学的研究と生化学的研究が行なえるようにした。培養室にはオリンパスのインジェクトスコープを置き細胞操作が行えるようにした。また酵素免疫アッセイを簡便化する為にダイナテックのオートリーダー、ミニウォッシャーを設置するようにした。生化学的研究ではミエリンやオリゴデンドログリアの分画を得る為にベックマンの超遠心機、冷凍遠心機、大容量遠心機を設置した。計測には日立の分光光度計、蛍光光度計、ベックマンのデンストメーターをそろえた。また蛋白の迅速な分離を目的として、ファルマシアの高速液体クロマトグラフィー装置を購入することにした。微量の原素分析の為に高周波アルゴンプラズマ分光分析装置を設置した。その他免疫学、生化学的研究に必要な小機器を整備した。

実験室No.3は主として病理学的研究を行うよう計画した。人手をできるだけ少なくする為に自動化機械を選択し、自動ウォッシャー、純水装置(逆浸透膜)、電顕プロセッサ、パラフィン標本脱水包埋装置などをそろえるよう計画した。電顕用薄切には高性能かつ使い易い Sorvall 社の超マイクロームMT-5000を選んだ。その他病理学的研究に必要な小機器を整備した。

当研究部は当面次のような研究課題に取り組むことにした。

- (1) 多発性硬化症の病因を明らかにし治療法を開発する。
- (2) アレルギー性脱髄炎の本態を明らかにする。
- (3) その他の脱髄疾患(副腎白質ジストロフィーなど)の病因を明らかにする。
- (4) ミエリンとオリゴの構造と機能を明らかにする。
- (5) 老年性神経疾患の病態を明らかにする。

以上当部は発足初年度である為研究成果の報告はできないが、整備計画、研究計画について概要を述べた。

(部長 田平 武)

2. 研究業績

A 論文

a. 原著

- 1) Tabira T, Itoyama Y, Kuroiwa Y :
Chronic relapsing experimental allergic encephalomyelitis in strain 13 guinea pigs; Presence of myelin basic protein in the local tissue long after the immunization.
Japan J Exp Med 52: 131-137, 1982.
- 2) Tabira T, Johnson K P, Vandvik B, Iwashita H :
CSF immunoglobulin and virus antibody in Japanese MS; a comparative study
In Kuroiwa Y & Kurland L T (eds) Multiple Sclerosis East and West, Kyushu University Press, Fukuoka, p 223-233 ; 1982
- 3) Tabira T, Tateishi J :
Neuropathological features of multiple sclerosis in Japan
idem p 273-295
- 4) Kuroiwa Y, Shibasaki H, Tabira T, Itoyama Y :
Clinical picture of multiple sclerosis in Asia
idem p 31-42
- 5) Naito S, Tabira T, Kuroiwa Y :
HLA studies of multiple sclerosis in Japan
idem p 215-222
- 6) 田平 武 :
Systemic dysautonomia の臨床, 病理 - Fabry 病
自律神経 19 : 127 - 132 , 1982 ,
- 7) 吉良潤一, 田平武, 柴崎浩, 黒岩義五郎 :
家族性アミロイドニューロパチーにおける起立性低血圧の検討と治療の試み
神経内科 17 : 322 - 331 , 1982

b. 著書

- 1) 田平 武 :
実験的多発性硬化症(モルモット) - 慢性再発性 EAE -
疾患モデル動物ハンドブック No.2 (川俣順一, 松下宏著)
医歯薬出版, 東京, p 169 - 173, 1982

Ⅱ 研究業績

c. 総説

1) 田平 武：

免疫性神経疾患

日医会誌 88 : 469 - 473, 1982

d. 症例報告

1) 田平 武, 後藤幾生, 黒川 徹, 中島文雄, 折居忠夫, 多賀俊明, 田中幸男：

網膜変化を伴った遺伝性酸性ムコ多糖体症Ⅲ (Sanfilippo) A型の1例

臨床神経 22 : 430 - 439, 1982

2) Fujii N, Tabira T, Shibasaki H, Kuroiwa Y, Ohnishi A, Nagaki J:

Acute autonomic and sensory neuropathy associated with elevated Epstein-Barr virus antibody titre

J Neurol Neurosurg Psychiatry 45: 656-658, 1982

3) 橋本政明, 田平武, 大西晃生, 細川晋一, 黒岩義五郎：

アルコールによると思われる孤発性 acrodystrophic neuropathy の3例 — 遺伝性感覚性ニューロパチーとの比較を中心に —

臨床神経 22 : 933 - 939, 1982

4) 町ミチ, 田平武, 柴崎浩, 後藤幾生, 黒岩義五郎：

垂直性注視麻痺, 黄斑変性, sphingomyelinase 低下を伴う脂質症の1例

臨床神経 22 : 718 - 724, 1982

B 学会発表

a. 特別講演 シンポジウム

1) 田平 武：

ラウンドテーブルディスカッション「免疫性神経疾患の発症機序と治療法」

第23回日本神経学会総会, 東京, 5, 25, 1982

b. 国際学会

1) Tabira T, Itoyama Y, Kuroiwa Y :

Continuous antigenic stimulation in chronic relapsing EAE

IXth International Congr. Neuropathol., Vienna, 9, 5-10, 1982

c. 一般学会

1) 田平 武, 後藤幾生, 黒岩義五郎：

代謝性神経疾患における生検直腸の形態学的研究

第 23 回日本神経病理学会, 札幌, 5, 21, 1982

- 2) 田平武, 糸山泰人, 黒岩義五郎:

慢性再発性 EAE の発症機序に関する研究

第 23 回日本神経学会総会, 東京, 5, 25, 1982

C 班会議発表

- 1) 田平武, 椎裕章: Webster H deF, Lassmann H:

Chronic Relapsing EAE における髄鞘の崩壊と再生: MAG, BP そして GFAP に対する抗血清を用いた免疫組織化学的研究

厚生省特定疾患・免疫性神経疾患調査研究班 昭和 57 年度総会, 東京, 1, 21~22, 1983

- 2) 田平武, 並河正, M W Kies, 黒岩義五郎:

BP/I FA 感作ラット脾細胞による EAE の移入 -in vitro での特異抗原(BP)との培養の効果一

厚生省特定疾患・免疫性神経疾患調査研究班, 昭和 57 年度総会, 東京, 1, 21~22, 1983

- 3) 田平武, 藤井直樹, 糸山泰人, 黒岩義五郎:

重症筋無力症患者の胸腺および末梢血リンパ球の分画: モノクローナル抗体による分画

厚生省特定疾患・免疫性神経疾患調査研究班, 昭和 57 年度総会, 東京, 1, 21~22, 1983

D 研究会など

- 1) 田平武:

特別医学講座「免疫性神経疾患」.

日本短波放送, 7, 11, 1982

- 2) Tabira T:

Neuropathology of multiple sclerosis

Neuropathology Seminar at University of Santo Thomas, Metro Manila, Philippines,

10, 27, 1982

3. 主な研究報告

多発性硬化症の動物モデル・慢性再発性アレルギー性脳脊髄炎の発症機序の研究

田平 武, 糸山泰人*, 黒岩義五郎*

Strain13モルモットを幼若時に中枢神経抗原で感作すると自然に再発寛解を繰返す慢性再発性アレルギー性脳脊髄炎(R-EAE)が得られる¹⁾。R-EAEは臨床的、病理学的に多発性硬化症(MS)に類似し、MSの動物モデルとして注目されている。その抗原や発症機序の本態は未だ不明である。著者らは感作動物の局所感作部位に長期間注射された抗原が残存すること、足の切断により残存抗原を除去すると再発がもはやおこらなくなる事を見出したので以下に報告する。

感作は同種モルモットの背髄を Freund 完全アジュバントと共に両側後肢足背に皮下注射して行なった。動物は生後2~3週の幼若 strain13 モルモットを用いた。感作後種々の期間において両足を下腿で切断した。切断した足はホルマリン固定、パラフィン包埋し、抗ミエリン塩基性蛋白抗体で免疫染色した。動物は臨床的病理学的に検討した。

感作抗原は感作1年後にも局所に残存していた(図-1)²⁾。足を切断された動物は麻痺から回復し2度と再発を示さなかった(図-2)。足切断後長期間観察した動物では古い脱髄斑しか見出す事ができず、新しい病巣の混在は見られなかった。

結論: R-EAEの発症には残存抗原による持続的抗原刺激が必要である。

文 献

- 1) 田平武, 糸山泰人, 黒岩義五郎, 久保千春: 多発性多発性硬化症の動物モデル, 慢性再発性EAE, 医学のあゆみ 117: 874-880, 1981
- 2) Tabira T, Itoyama Y, Kuroiwa Y:
Chronic relapsing experimental allergic encephalomyelitis in strain 13 guinea pigs; Presence of myelin basic protein in the local tissue long after the immunization. Japan J Exp Med 52: 131-137 1982

*九大脳研神内

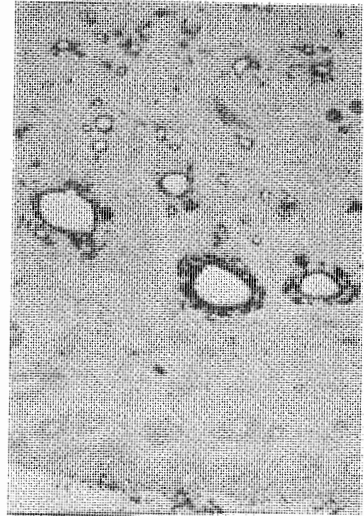


図1 感作部位の免疫染色(感作113日後)局所には長期間感作抗原が残存している。

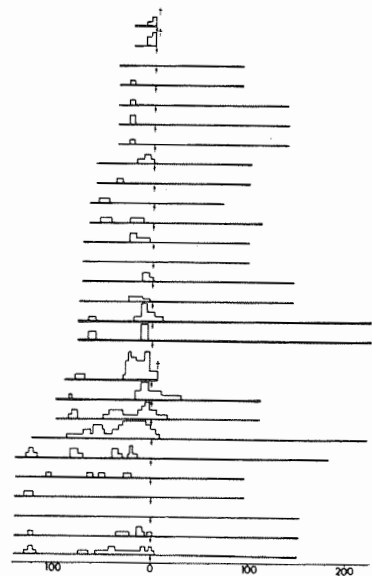


図2 足切断(失印)後, 動物は麻痺から回復し, 再発しなくなる。

8. 診断研究部

1. 研究部一年の歩み

1) 新生児スクリーニングに関する研究

昨年に引き続き、クレチン症スクリーニングの研究を続けている。まず涙紙血中のTSHを測定する、高感度の酵素免疫測定法(EIA)の研究は、RIA以上の高感度のものの開発に成功し、現実の使用に堪えることが認められた。涙紙血中のT4を測定するEIAは、昨年迄は、RIA法よりも感度が低かったが、本年度の研究により、全くRIAと同感度のものが開発され、実用化の努力を行っている。これらのEIAは外国でも成功しなかったものであり、現在諸外国で追試が行われ、一部の外国では、正式にスクリーニング方法として取り上げている。

さらに、先天性副腎過形成症のスクリーニングのためのEIA法の研究も、実際の応用のための研究に発展した。他方昨年に引き続き、クレチン症スクリーニングのために、TSH測定法と、T4測定法のいずれが優れているかの比較検討をつづけ、21万余の測定によりTSH法の優位性を確認し、T4測定の必要条件についても、原則を確認しえた。代謝異常スクリーニング全体の精神管理をつづけているが、これにクレチン症スクリーニングの精度管理を行うための研究も行っている。

全国から送られる依頼検体、あるいは精度管理の正確な実施のため、全く新しいアミノ酸の微量分析の自動化法が確立された。これは既存の方法に比べ、再現性、操作性、分析速度、経済性、全ての面で優れている。

2) 有機酸代謝異常地域的スクリーニング法の開発に関する研究

有機酸代謝異常症の早期診断・早期治療のためには、一定の症状のあるハイリスク児の体液を分析しうる、地域スクリーニングセンターの確立が不可欠であるが、未だに地域スクリーニングに適切な方法は確立されていない。われわれは、今迄HPLCを用いる有機酸分析法の開発を行って来たが、これにガスクロマトによる方法を付加し、全ての有機酸の分析が可能で、しかも多数の検体の処理が可能なる方法を開発し、地域スクリーニングの確立のための重要な手段となりうるものと考えている。

3) 安定同位体を用いた生体内代謝変化の分析に関する研究

安定同位体標識のアミノ酸を用い、生体内アミノ酸代謝変化の分析を行っており、今迄に高フェニルアラニン血症、うつ病、自閉症などで新しい知見を得た。殊に、単極型うつ病に於ては、チロジン代謝系の著明な活性低下を見出した。本年度の研究では、この低下の程度、疾患特異性が追求された。さらにこの代謝異常が、どの段階で発生しているかを知るため、昨年開発した負イオン化学イオン化

II 研究業績

GC-MSにより、チロジンカテコールアミン系の代謝産物の超微量定量法を研究中であり、本年は、血中のホモゲンチジン酸(HGA)・DOPAC・HVA・VMAなどの定量(重水素を含むものと、含まぬ物の両者)が可能となった。フェニールアラニンに標識した重水素は、内在性物質の段階で稀釈され、これらの物質レベルでは測定不可能だが、重水素標識のチロジンあるいはDOPAを与え、HGA、DOPACその他の物質中の重水素の動きを知ることは可能であり、生体内カテコールアミン系の代謝測定に、新しい方法が導入された。この方法により、正常あるいは各種疾患の場合のカテコールアミンの動的分析が可能である。

4) 精神神経疾患と関連するペプチドの研究

精神神経疾患に関係のあるペプチドの分析と、それを臨床診断に応用することを目的として、各種活性ペプチドに関する研究を開始した。各種ペプチドの超微量定量法を開発を行うと共に、今年にはDelta sleep inducing peptideの臨床生化学的研究を行い、一定の知見を得た。またストレスと脳ペプチドの関連の研究の第一歩として、ストレスによるソマトスタチンの変動を研究し、またけいれんとペプチドの関連についても研究を行っている。

(部長 成瀬 浩)

2 研究業績

A 論文

a. 原著

- 1) Naruse H, Hayashi T, Suzuki E, Kameda S, Matsuda I, Takahashi R :
Study on metabolism of phenylalaine, tyrosine and typtophan and related compounds using deuterated amino acids
Proceedings of ASMA 30th Annual Conference on Mass-spectrometry and Allied Topics,
p 378-382, 1982
- 2) Naruse H, Nagahata M, Nakane Y, Shirahashi K, Takesada M, Yamazaki K :
A multi-center double-blind trial of pimozide (Orap), haloperidol and placebo in children with behavioral disorders, using crossover design
Acta paedopsychiat 48:173-184, 1982
- 3) Naruse H, Hayashi T, Suzuki E, Inoue K, Takahashi R, Takagi A :
Metabolic studies of phenylalanine and tyrosine using a stable isotope in depression
Advance in the Biosciences vol 40, New Vistas in Depression (organized by Langer S.Z. et al), Pergamon Press Oxford, p 271-278, 1982

- 4) Fujimura Y, Kawamura M, Naruse H :
 Simultaneous quantitative estimation of galactose-1-phosphate and galactose in blood for the diagnosis of galactosemia
 Tohoku J exp-Med 137:289–295, 1982
- 5) Hayashi T, Tsuchiya H, Todoriki H, Naruse H :
 High-performance liquid chromatographic determination of α -keto acids in human urine and plasma
 Anal Biochem 122:173–179, 1982
- 6) Tsuchiya H, Hayashi T, Naruse H, Takagi N :
 Sensitive high-performance liquid chromatographic method for prostaglandins using a fluorescence reagent, 4-bromomethyl-7-acetoxycoumarin
 J Chromatogr 231:247-254, 1982
- 7) Todoriki H, Hayashi T, Naruse H, Ikeda S :
 Prepurification and derivatization of α -keto acids using hydrazide gel—Application in gas chromatography mass spectrometry—
 J Chromatogr 232:394–399, 1982
- 8) Hayashi T, Tsuchiya H, Naruse H :
 High-performance liquid chromatographic determination of α -keto acids in plasma with fluorometric detection
 J Chromatogr 273:245–252, 1983
- 9) Savynok J, Kato N, Havlicek V, Labella F S :
 Lack of effect of baclofen on substance P and somatostatin release from the spinal cord in vitro
 Naunyn-Schmiedeberg Arch Pharmacol 319:78–81, 1982
- 10) 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 after neonatal exposure to propylthiouracil
 Endocrinol 110:1851–1855, 1982
- 11) Shinomiya Y, Kato N, Imazawa M, Miyamoto K :
 Enzyme immunoassay of the myelin basic protein
 J Neurochem 39:1291, 1982
- 12) Kamada S, Mameda M, Tsuji A, Umezawa Y, Kurahashi T :

- Separation and determination of bile acids by high-performance liquid chromatography using immobilized 3 α -hydroxysteroid dehydrogenase and an electrochemical detector
J Chromatogr 239: 773–783, 1982
- 13) Kamada S, Maeda M, Tsuji A :
Fluorescence high-performance liquid chromatographic determination of free and conjugated bile acids in serum and bile using 1-bromoacetylpyrene as a pre-labeling reagent
J Chromatogr 272: 29–41, 1983
- 14) Tsuchiya H, Takagi N, Hayashi T :
Enzymatic determination of polyamines—Polyamines as biochemical markers for cancer
J Ginn Dent Soc 10 : 426–440, 1983
- 15) Naruse H, Ishii S, Momose T, Kato N, Tsuji A, Arakawa H, Shirane H, Irie M, Kunita N, Takasugi N, Kleinhammer G :
Neonatal thyroid screening with enzyme immunoassay
Neonatal Screening (ed. Naruse H and Irie M), Excerpta Medica, In press
- 16) Naruse H, Suzuki E, Watanabe N, Oura T :
Quality control on screening for inborn errors of metabolism in Japan
Neonatal Screening (ed. Naruse H and Irie M), Excerpta Medica, In press
- 17) Matsuda I, Oura T, Tada T, Kitagawa T, Naruse H :
Histidinemia in Japan
Neonatal Screening (ed. Naruse H and Irie M), Excerpta Medica, In press
- 18) Tsuji A, Maeda M, Arakawa H, Naruse H, Susuki E :
Fluorescence enzyme immunoassay of 17- α -hydroxyprogesterone, and its application to mass-screening for congenital adrenal hyperplasia
Neonatal Screening (ed. Naruse H and Irie M), Excerpta Medica, In press
- 19) Hayashi T, Tsuchiya H, Naruse H :
Reversed-phase ion-pair chromatography of amino acids— An application to the determination of amino acids in plasma samples and dried blood on filterpapers—
J Chromatogr, In press
- 20) Hayashi T, Tsuchiya H, Naruse H :
The stabilization of α -keto acids in biological samples using Hydrazide gel column treatment
Clin Chim Acta, in press
- 21) Todoriki H, Hayashi T, Naruse H, Hirakawa A Y :

Sensitive high-performance liquid chromatographic determination of catecholamines in rat brain using a laser fluorimetric detection system

J Chromatogr Biomedical Applications, in press

- 22) Kato N, Higuchi T, Friesen H G, Wada J A :

Changes of immunoreactive somatostatin and β -endorphin content in rat brain after amygdaloid kindling

Life Sci, in press

- 23) 成瀬浩, 林時司, 鈴木恵美子, 鎌田智, 武貞昌志 :

小児自閉症の代謝異常の分析 — 安定同位体を用いた新しい分析法の応用

昭和 56 年度安田生命社会事業団年報, p132 — 139, 1982

- 24) 鎌田智, 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, (II) フェニルアラニン, チロシンおよび代謝産物の超高感度分析

医用マス研究会講演集, 7:195 — 198, 1982

- 25) 林時司, 鎌田智, 成瀬浩, 飯田芳男 :

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, (III) 重水素標識アミノ酸を用いた生体内代謝変化の研究

医用マス研究会講演集, 7:199 — 202, 1982

b. 著 書

- 1) Naruse H, Irie M, Tsuji A (ed.):

Neonatal thyroid screening by enzyme immunoassay

Imperial Gift Foundation, Boshi-Aiiku-Kai August 1982

- 2) Naruse H :

Newborn mass screening for metabolic disorders and related diseases in Japan

Preventable Aspects of Genetic Morbidity (ed. Hashem N and Gerald P), Ain-Sham Univ. Cairo 2; 52–56, 1982

- 3) Naruse H :

Neonatal screening for hypothyroidism in Japan

Preventable Aspects of Genetic Morbidity (ed. Hashem N and Gerald P), Ain-Sham Univ. Cairo 2: 93–97, 1982

- 4) Naruse H :

The Japanese neonatal screening system and progress in screening techniques

II 研究業績

- Proceedings of a National Symposium on Laboratory Aspects of Newborn Screening (ed. Therrel B L), Texas Dept. of Health p 101-120, 1982
- 5) Naruse H, Tsuji A :
The future of nonradioisotopic techniques
Congenital Hypothyroidism (ed. Dussault J H & Walker P), Marcel Dekker Inc. N.Y.:
p 187-208, 1983
- 6) Havlicek V, West M, Kato N, Friesen H G :
 β -Endorphin and central nervous system.
Current Status of Endorphins and Opiate Antagonists in Psychiatry (ed. Shar N S et al),
Plenum, New York p 127-159, 1982
- 7) Friesen H G, Shiu R P C, Robertson M C, Cowden E A, Rowe R C, Klindt J, Kato N :
Studies of prolactin and prolactin receptors using the Nb₂node lymphoma cells
Pituitary hormones and related peptides (ed. Motta M, Zanisi M and Piva F), Academic Press,
in press
- c. 総 説
- 1) 成瀬浩, 鈴木恵美子 :
新生児スクリーニング
最新医学 37 : 311 - 318, 1982
- 2) 成瀬浩 :
臨床医学領域での安定同位体の利用 II, 代謝異常分析への応用
GC-MS News 10 No 2 : 22 - 24, 1982
- 3) 等々力英美 :
レーザー-HPLCを利用した生体アミンの微量分析
分光研究 31: 113 - 114, 1982
- 4) 辻章夫, 前田昌子, 鎌田智 :
高速液体クロマトグラフィー(1)胆汁酸の分析法
臨床検査 27 : 186 - 193, 1983
- e. 班会議報告書
- 1) 成瀬浩, 林時司, 等々力英美, 土屋博紀 :
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
— 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の成因に関する開発的研究 昭和56年度研究報告書,

p 79 - 87, 1982

- 2) 成瀬浩, 鈴木恵美子, 林時司, 高橋良, 高城昭紀 :

安定同位体標識アミノ酸を用いたうつ病患者の in vivo 代謝変化の研究

厚生省神経疾患・そうつ病の生物学的成因 特に代謝障害に関する研究 昭和56年度研究報告書, p 83 - 92, 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ケトン尿症の代謝変動の研究

厚生省心身障害研究・先天代謝異常モニタリングに関する研究 昭和56年度研究報告書, p 240 - 242, 1982

B 学会発表

a. 特別講演, シンポジウム

- 1) Naruse H, Hayashi T, Suzuki E, Kamada S, Matsuda I, Takahashi R :

Study on metabolism of phenylalanine, tyrosine and tryptophan, and related compounds using deuterated amino acid

30th Annual Conference on Mass Spectrometry and Allied Topics, Honolulu, June 6-11, 1982

- 2) Naruse H, Ishii S, Momose T, Kato N, Tsuji A, Arakawa H, Shirane H, Irie M, Kunita N, Takasugi N, Kleinhammer G :

Neonatal thyroid screening with enzyme immunoassay

International Meeting on Neonatal Screening, Tokyo, Aug. 16-21, 1982

- 3) Naruse H, Suzuki E, Watanabe N, Oura T :

Quality control on screening for inborn errors of metabolism

International Meeting on Neonatal Screening, Tokyo, Aug. 16-21, 1982

- 4) Tsuji A, Maeda M, Arakawa H, Naruse H, Suzuki E, Kanbegawa A :

Fluorescence enzyme immunoassay of 17 α -hydroxyprogesterone and its application to mass screening for congenital adrenal hyperplasia

International Meeting on Neonatal Screening, Tokyo, Aug. 16-21, 1982

- 5) Naruse H, Suzuki E, Hayashi T, Takahashi R :

Metabolic study on depression using a stable isotope

World Psychiatric Association, Regional Symposium, Kyoto April. 9-11, 1982

- 6) 成瀬浩 :

Ⅱ 研究業績

新生児スクリーニングを終えて

第10回代謝異常スクリーニング研究会, 仙台, 3.25 - 26, 1983

7) 等々力英美, 土屋博紀, 林時司, 成瀬浩 :

高速液体クロマトグラフィーによる芳香族有機酸代謝異常症の検索システムについて

— multi detecton system の利用 —

日本臨床化学会, 名古屋, 11.19 - 20, 1982 (要旨集 p 34)

8) 林時司, 土屋博紀, 成瀬浩 :

逆相イオンペアクロマトグラフィーを利用するアミノ酸分析

日本臨床化学会, 名古屋, 11.19 - 20, 1982 (要旨集 p 37)

b. 国際学会

1) Hayashi T, Naruse H, Iida Y, Daishima S :

Medical and biochemical application of negative ion chemical ionization mass spectrometry—
Ultra-micro analysis of biological compounds—

30th Annual Conference on Mass Spectrometry and Allied Topics, Honolulu, June.
6-11, 1982

2) Naruse H, Momose T, Irie M, Harada Y, Sakai Y, Nakajima H, Inomata H :

The result of parallel assay of TSH and T₄ in the same sample

International Meeting on Neonatal Screening, Tokyo, Aug. 16-21, 1982

3) Harada T, Saki Y, Matsudo H, Egashira Y, Niizuma H, Irie M, Ishii S, Naruse H :

Effect of hematocrit (HT) on the value of TSH in dried whole blood on filter paper

International Meeting on Neonatal Screening, Tokyo, Aug. 16-12, 1982

4) Shibata T, Hattori T, Yamamoto, H, Kunita N, Naruse H :

Pilot study of enzyme immunoassay (EIA) for neonatal hypothyroidism screening

International Meeting on Neonatal Screening, Tokyo, Aug. 16-21, 1982

5) Mizushima Y, Fukushi M, Arai O, Sata Y, Hayashi H, Takasugi N, Naruse H :

Mass screening for congenital hypothyroidism by enzyme immunoassay for thyroid stimulating hormone

International Meeting on Neonatal Screening, Tokyo, Aug. 16-21, 1982

6) Fujimura Y, Kawamura M, Naruse H :

Micro-fluorometric method for determining galactose-1-phosphate in dried blood discs by use of liver uridylyltransferase: New method for neonatal galactosemia screening

International Meeting on Neonatal Screening, Tokyo, Aug. 16-21, 1982

- 7) Kurita H, Takesada M, Naruse H :
Development and clinical application of rating scale on abnormal behavior in children
International Meeting on Neonatal Screening, Tokyo, Aug. 16–21, 1982
- 8) Hayashi T, Todoriki H, Tsuchiya H, Naruse H :
Application of high-performance liquid chromatography to screening for organic acid disorders
International Meeting on Neonatal Screening, Tokyo, Aug. 16–21, 1982
- 9) Matsuda I, Oura T, Tada K, Kitagawa Y, Naruse H :
Histidinemia in Japan
International Meeting on Neonatal Screening, Tokyo, Aug. 16–21, 1982
- 10) Kamada S, Maeda M, Tsuji A, Umezawa Y, Kurahashi T :
Separation and determination of bile acids by high-performance liquid chromatography using immobilized 3 α -hydroxysteroid dehydrogenase and electrochemical detector
Advances in Chromatography, Tokyo, Apr. 15–17, 1982
- 11) Higuchi T, Shah K R, Kato N, West M, Wada J A, Friesen H G :
Immunoreactive somatostatin levels in brain regions of electrically kindled vs chemical kindles rats
12th Annual Meeting of Society for Neuroscience Minneapolis, Oct. 31–Nov. 5, 1982

c. 一般学会

- 1) 成瀬浩, 加藤進昌, 石井澄和, 百瀬妙, 鈴木恵美子, ほか :
酵素免疫測定法を用いたクレチン症スクリーニングの結果
第10回代謝異常スクリーニング研究会, 仙台, 3.25,26,1983 (予稿集 p17)
- 2) 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(Ⅱ)インドール化合物の超高感度分析
日本薬学会 102 年会, 大阪, 4.3–5,1982 (要旨集 p 301)
- 3) 等々力英美, 林時司, 土屋博紀, 成瀬浩, 池田清二 :
Hydrazide Gel を用いた α -ケト酸の前処理 — GC 及び GC-MS への応用 —
日本薬学会 102 年会, 大阪, 4.3–5,1982 (要旨集 p 305)
- 4) 土屋博紀, 林時司, 等々力英美, 成瀬浩 :
HPLC による各種生体試料中の α -ケト酸の分析
日本薬学会 102 年会, 大阪, 4.3–5,1982 (要旨集 p 319)
- 5) 鎌田智, 前田昌子, 辻章夫 :
1-Bromoacetyl pyrene を用いる胆汁酸のけい光高速液体クロマトグラフィー

II 研究業績

— タウリン抱合型胆汁酸の定量への応用 —

日本薬学会 102 年会, 大阪, 4.3—5, 1982 (要旨集 p 315)

- 6) 加藤進昌, 樋口輝彦, Havlicek V, Friesen H G, Wada J A:

ラットの扁桃核キンドリングによる脳内 β -エンドルフィンおよびソマトスタチン濃度の変化について

第 4 回日本生物学的精神医学研究会, 名古屋, 6.4—5, 1982

- 7) 加藤進昌, 樋口輝彦, Friesen H G, Wada J A:

電氣的ならびに化学的キンドリング処置ラットにおける脳内ソマトスタチン濃度の変化

第 16 回日本てんかん学会, 札幌, 9.17—18, 1982

- 8) 土屋博紀, 橋爪伊勢男, 徳永尚士, 高木順彦, 林時司:

高速液体クロマトグラフィーによる唾液中の α -ケト酸の分析

歯科基礎医学会, 横浜, 10.2—3, 1982 (歯科基礎医学会誌 24: 305)

- 9) 鎌田智, 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(II)フェニールアラニン, チロシンおよび代謝産物の超高感度分析

第 7 回医用マス研究会, 大阪, 11.11—13, 1982 (講演集 p 195)

- 10) 林時司, 鎌田智, 成瀬浩, 飯田芳男:

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(III)重水素標識アミノ酸を用いた生体内代謝変化の研究

第 7 回医用マス研究会, 大阪, 11.11—13, 1982 (講演集 p 199)

- 11) 飯田芳男, 江部和義, 林時司, 成瀬浩:

負イオン化学イオン化質量分析法によるヒト血漿中のホモバニリン酸の高感度定量

第 18 回応用スペクトロメトリー, 東京, 11.17—19, 1982 (要旨集 p 134)

- 12) 等々力英美, 林時司, 成瀬浩:

Multi Detection System を利用した高速液体クロマトグラフィー

— 芳香族有機酸代謝異常症検索への利用 —

第 18 回応用スペクトロメトリー, 東京, 11.17—19, 1982 (要旨集 p 50)

- 13) 中島博徳, 入江実, 成瀬浩, ほか:

マス・スクリーニングで発見された先天性甲状腺機能低下症(クレチン症)の治療・追跡に関する全国調査成績(昭和 57 年 6 月)

厚生省小児慢性疾患・慢性甲状腺機能障害に関する研究班, 第 10 回代謝異常スクリーニング研究会, 仙台, 3.25—26, 1983 (予稿集 p 38)

- 14) 等々力英美, 土屋博紀, 林時司, 成瀬浩 :
 HPLCによる有機酸代謝異常症スクリーニングシステムの研究
 第10回代謝異常スクリーニング研究会, 仙台, 3.25 - 26, 1983 (予稿集 p 56)
- 15) 吉田篤子, 田所雄次, 浜中広健, 佐久間郁代, 石井澄和, 渡辺倫子 :
 尿素サイクル用培地の研究
 第10回代謝異常スクリーニング研究会, 仙台, 3.25 - 26, 1983 (予稿集 p 36)
- 16) 永木茂, 加藤進昌, 成瀬浩, 高橋康郎 :
 DSIPの微量測定法の開発とその応用 — 血中半減期の測定とヒト末梢血中DSIPの同定 —
 第5回日本生物学的精神医学会, 津, 3.25 - 26, 1983

C 班会議発表

- 1) 成瀬浩, 百瀬妙, 熊田淳子 :
 同一検体のTSH, T₄の両者測定の結果
 厚生省心身障害・先天性甲状腺機能低下症の疫学と予後研究班 昭和57年度研究班会議, 東京,
 2.26, 1983
- 2) 鈴木恵美子, 百瀬妙, 石井澄和, 加藤進昌, 成瀬浩, 辻章夫, 荒川秀俊, 入江実 :
 酵素免疫法を用いた新生児スクリーニングの経験
 厚生省心身障害・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57
 年度研究班会議, 東京, 2.27, 1983
- 3) 成瀬浩, 林時司, 鎌田智, 鈴木恵美子, 高橋良, 高城昭紀, 別府千賀子 :
 安定同位体を用いたうつ病のアミノ酸, アミン代謝の研究
 厚生省神経疾患・そううつ病の生物学的研究, 特に代謝障害に関する研究班 昭和57年度班
 会議, 東京, 2.19, 1983
- 4) 成瀬浩 :
 有機酸代謝異常症の地域的スクリーニングシステムの確立
 厚生省神経疾患・精神遅滞の本態および成因に関する開発的研究班 昭和57年度研究班会議,
 東京, 2.25, 1983
- 5) 林時司, 等々力英美, 成瀬浩 :
 アミノ酸, 有機酸の新しい測定法の開発
 厚生省心身障害・診断技術の向上に関する研究班 昭和57年度研究班会議, 大阪, 2.19, 1983
- 6) 野口拓郎, 五十嵐良雄, 湊川文子, 原律子, 庄司和春, 渡辺倫子, 永木茂, 加藤進昌 :
 ハロペドールの急性, および慢性投与による薬物脳内濃度, プロラクチン, β -エンドルフィン

Ⅱ 研究業績

値の変動

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 昭和57年度研究班会議，東京，1.28,1983

D 研究会など

1) Naruse H :

Recent progress in neonatal screening

上海第二医科大学，特別講演会，上海，6.26 - 28,1983

2) 成瀬浩 :

先天性代謝異常スクリーニングの現状と問題点

東京都衛生研究所研究集会，東京，5.18,1982

3) 成瀬浩 :

子供の行動の発達と異常

神奈川県国保国保連合会研修会特別講演，5.29,1982

4) 成瀬浩 :

精神遅滞=診断と治療をめぐって

児童精神医学の現状と将来，梅ヶ丘病院30周年記念講演会

5) 成瀬浩 :

先天性代謝異常の診断と治療

ラジオ短波，1.31,1983

3. 主な研究報告

高感度酵素免疫測定法を用いた代謝異常スクリーニングの研究

鈴木恵美子, 百瀬 妙, 加藤進昌, 成瀬 浩, 辻 章夫*, 荒川秀俊*

酵素免疫法 (EIA) は, アイトープを用いないため, RIA より優位な点が多い。しかし今まで感度の面では RIA と同程度であった。そこで我々は研究を進め, RIA より高感度で, しかも操作が簡単な TSH 測定のための EIA の開発に成功した。また, T_4 , 17- α -ヒドロオキシprogesteron などの測定を目的とした EIA の開発も行っており, 新生児スクリーニングの新分野を開拓しつつある。

A. EIA によるクレチン症マススクリーニング

① TSH 測定によるクレチン症スクリーニングの結果

血液中の TSH の測定を, RIA と EIA 同時に実施し, 現実の新生児スクリーニングへの適応性についての検討を行なった。対象とした検体は, 国立神経センター, 大阪府衛研, 札幌市衛研に送られてきた新生児スクリーニング用検体紙である。

我々が開発した試薬の感度は, TSH 標準液紙 $10 \mu\text{U}/\text{ml}$ の B/Bo が 70%, $20 \mu\text{U}/\text{ml}$ が 50% を示し, 既存の RIA キットに比べより鋭敏であり, 直径 3mm の血液紙 1 枚でも測定可能であった。次に測定間誤差であるが, 半年間 51 回の測定を行ない各濃度の CV はいずれも 10% 以内であった。本年 2 月末までに 110,156 人の検査を実施し 17 名の患者を発見したが, RIA により発見された患者は EIA においても全て見い出され, この方法が現実に使用可能であることが証明された。

また本研究中に一部の検体には, 本反応系に使用する物質と反応し, 異常な蛍光を示す蛋白様物質が含まれることがわかった。この物質は, 東京, 大阪では 1~2 万人に 1 人程度であるが, 札幌では千人に 1 人と比較的高頻度であった。そこで, この蛍光増強物質の影響を除去するため, 精製第 2 抗体をさらに精製し良い結果を得たが, 現在のところ, 影響を完全に除去することはできていない。しかし, この物質は, スクリーニングの結果に悪影響を与えるのでさらに研究を続けている。

② T_4 測定法についての検討

現行のクレチン症スクリーニングは, TSH 測定であるが, T_4 測定を行なえば, さらに診断が正確となり 2

*昭和大薬学部

次性, 3 次性の発見にもつながる。この測定の原理は, 抗 T_4 抗体を試験管に吸着させた, 第 1 抗体固相化法の競合反応である。今まで使用していた抗体の種類を変え, 方法を改良した結果, 直径 3mm の血液紙 1 枚を用い良好な結果を得たので, 今後現実のスクリーニングに応用する予定である。

B. 先天性副腎皮質過形成症のスクリーニング

従来, 先天性副腎皮質過形成症の発生頻度は数万人に 1 人と言われてきたが, 最近 1 万人に 1 人というデータも見られ, 本症のマススクリーニングの重要性が示されている。本症の多くはステロイド-21-水酸化酵素欠損症であり, そのスクリーニングのためには血液中に増加する 17- α -ヒドロオキシprogesteron (17-OHP と略) を測定する必要がある。我々は, EIA によるスクリーニングの確立を目標として研究を行ない, 直径 3mm の血液紙 1 枚を用い, 17-OHP の測定を可能とした。標識酵素として, ホースラディッシュペルオキシターゼ (HRP) を用い, 競合第 2 抗体法で蛍光反応により測定を行なった。検体の処理には, 直接法 (血液紙を未処理で使用) を抽出法 (エーテル抽出), 両者の検討を行なった。その結果一般新生児であれば直接法でのスクリーニングが可能であり, 17-OHP がやや高い約 6% は抽出法で測定すればよいことがわかった。しかし未熟児の場合, 直接法で約 50% が異常値を示すので, 未熟児や採血が生後 1~3 日の児は, 抽出法での測定が必要なようである。また, 未熟児または早期に採血した検体の場合, 抽出法でも偽陽性が少なくないので方法の改良が必要であり, 研究を継続している。

また, この疾患のマススクリーニングを現実に全国的規模で実施するとすると, 前述の EIA 法の確立だけでは完全とは言えない。なぜならば, 現在, 疑陽性者ができた場合小児科で行なわれる精密検査には特殊な検査機器が必要とされており, 地域によっては実施不可能な所がでてくるからである。このため, スクリーニング方法の研究と同時に, 精密検査のための, どこでも実施可能な方法の開発が必要であり, 現在この研究も実施している。

クレチン症スクリーニングの方法論の研究

T4 測定 の 必要性 について

成瀬 浩, 百瀬 妙, 熊田 淳子, 入江 実*, 中島博徳**

現在クレチン症スクリーニングは、わが国では、浚紙血中のTSHの測定によるという方針を決め、原発型甲状腺機能低下症の発見を目標としている。一方アメリカ・カナダでは、原発性及び続発性の両者の発見を目標として浚紙血中のT4を測定しており、TSH測定でも、T4の測定でも、いずれも数万名に1~2例の頻度で、クレチン症の発見もれがありうるとして居る。更にわが国でも、2例、TSHが正常で、後にクレチン症であることが判明した例が報告されている。

この問題に対し、現在考えられる最善の方法は、全ての新生児(含未熟児)検体に関して、TSHとT4の両者を測定し、どちらの方法がより多くクレチン症を発見するかを比較する方法で、我々は、昭和53年よりこの研究を開始し、57年度末迄に、232,000名の新生児(含未熟児)の検体に関し、両者を測定した。同様の研究は、カナダのJ.H. Dussaultら及び札幌市衛生研究所で行われているが、前者は約10万名、後者は約6万名の報告である。

我々の両者測定により発見された患者の一覧が第1表であるが、これで明らかな如く、TSHが高く、

T4が正常に近いものが約半数であり、全てT4が正常グループの平均値あるいはそれ以上のものが3名存在している。しかも、T4が低く、TSHが正常な乳児の全て精密検査を行っているが、この中からは一名もクレチン症患者は見出されていないのである。われわれは、千葉県下の未熟児センターに収容された患者に関しても、全てTSHとT4を測定したが、この中にも、一例もT4が低く、TSHが正常な、甲状腺機能低下例は見出されなかった。

この22万名の検体の中には、一例の続発性のクレチン症も存在せず、この疾患の頻度はかなり低いものと想像される。以上の如き結果にもとづき、少くとも、日本人に関する限り、TSHスクリーニングがよりすぐれた方法ということが確認された。ただDussaultらのデータで、生後1~3日目に採血されたものの中に、クレチン症でTSHが正常なものが居たとの事であるので、今後日本のスクリーニングでも、TSHが少しでも高い例、採血日の早い例、更には念のため未熟児に関してはT4も測定すべきであると考ええる。

Levels of TSH and T4 in Detected Patients

Case No.	Sex	Disc TSH			Disc T ₄			Serum			Diagnosis	Date of 1st Sample
		1	2	3	1	2	3	TSH	T ₄	T ₃		
1	M	235	245		1.4			1136	1	27	a- or hypoplastic	5
2	M	200	175		1.3			623	5.8	75	a- or hypoplastic	5
3	F	175	190		4.5						not scanned	6
4	M	45	44	199	1.4			492	0.2		goitrous	
5	F	85	164		4.2				4.8	170	ectopic	4
6	F	100	68.6		1.3			527	0.5	122	goitrous	5
7	M	134.2	166.4		1.6			320	1.4	91	ectopic	5
8		268.9			1.9			714	0.6	45	goitrous	4
9	F	199.3	227.2		1.7			623	1.9	46	a- or hypoplastic	4
10	M	58.1			2.7			407	2.1	171	not scanned	5
11	F	33	33		6.2	8.1		140	8.0	163	goitrous	5
12	F	36.9		119.1	4.7		6.4	144	7.9	137	ectopic	4
13	F	106	96.1		7.5			256	9.7		ectopic	5
14	F	51.9	54		10.2			52	8.6		ectopic	4
15	F	58.9	53.1	>160	5.7		4.0	>160	4.7	154	hypoplastic	27
16	M	68.1	45.5	34.5	8.3		5.8	70	7.9	147	hypoplastic	
17	M	>160	>160		6.5			481	3.2		not scanned	5
18	M	27.3	32.3	18.4	11.1		9.0	38.3	15.4	225	"	5
19	F	9.3	21.8	27.9	10.4		6.3	64.1	9.9	202	"	5
20	F	42.3	37.6	78.5	6.8		1.4	580	1.5	79	"	4
21	F	135	113		5.53			277	1.5	108	"	5
22	F	160			4.50						"	5

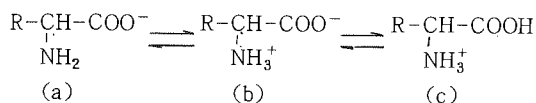
* 東邦大学第一内科 ** 千葉大 小児科

イオンペアクロマトグラフィーを利用するアミノ酸アナライザーの開発

林 時司, 成瀬 浩

アミノ酸の分離定量はアミノ酸代謝異常, 有機酸代謝異常をはじめとする各種疾患の精査等, 臨床分野では欠かすことのできない分析法の一つとなっている。アミノ酸の分離定量は, 主に, イオン交換クロマトグラフィーにより分離し, ニンヒドリン, オルトフタルアルデヒド, あるいはフロレッサミン等と反応させ, 連続的に光吸収あるいはケイ光を測定し分析するポストラベル化法が採用されている。しかし, イオン交換カラムは一般に耐圧性, カラムの平衡化時間, カラム効率, 再現性等の点で, 分配クロマト用カラムと比較して劣っている。また, 最近のHPLCのハード面における進歩は著しいものがあり, 特に送液用ポンプは200 kg/cm²前後という高圧下でも安定に連続運転できるまでに至っている。より安価で高速化に向いていると考えられる分配クロマト用カラムを利用する新しいアミノ酸の分離分析法を検討した。

アミノ酸は一般に, 次式のように, 条件によって3種のイオン種が存在する。今回, アミノ酸の分離には, 逆相イオンペアクロマト系を利用したが, (a)あるいは(c)のイオン種を対象とする分離が可能であると考えられる。



(a)のイオン種を対象とする場合には, 水相の液性をアルカリ性とし, カチオン性カウンターイオンを用いることになる。このような系は, ジビニルベンゼン系のポラスポリマーのようなアルカリ性で利用できるカラムを用いれば可能である。しかし, この種のカラム充てん剤は耐圧性, 効率, 価格等の点でシリカを担体とした化学結合型のものと比較して劣っている。そこで, 移動相(水相)を酸性とし, シリカを担体とした化学結合型充てん剤を用いる系, すなわち, (c)のイオン種を対象とし, アニオン性カウンターイオンを利用する逆相イオンペアクロマトグラフィー系による分離を行なった。また, 検出には, 高感度で経済的なo-フタルアルデヒド・2-メルカプトエタノールを用いるポストラベル化によるケイ光検出法を利用した。図には, 本法によって得られたアミノ酸の分離例を示したが, 分析時間が約30分で, 移動相の再平衡化に必要な時間を入れても35分と, 従来のアミノ酸アナライザーと比較して大巾に分析時間の短

縮が達成できた。本法は各ピークの保持値およびピーク高さの再現性も極めて良好であった。また, 血しょう, 尿, 口紙上血液等の臨床試料中のアミノ酸を分析するための前処理も極めて簡単なものであり, 臨床的に極めて使用しやすい方法であり, 現実に使用されるものと考えている。

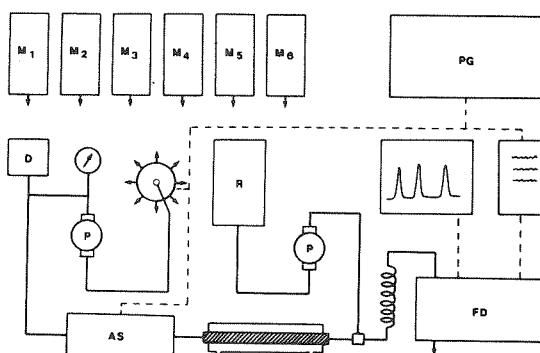


図1 全自動アミノ酸アナライザー

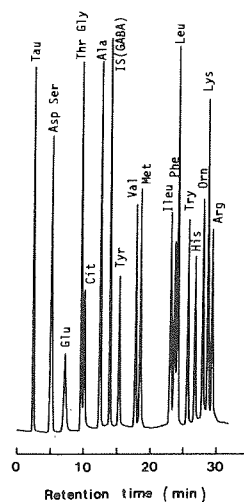


図2 イオンペアクロマトグラフィーによるアミノ酸の分析

有機酸代謝異常症の地域スクリーニングシステムの確立の研究

等々力英美，林 時司，成瀬 浩

先天性有機酸代謝異常症の早期発見，早期治療の重要性が指摘され，スクリーニングシステムの確立が急がれている。多くの有機酸代謝異常症は，臨床症状が類似しているといわれる特徴を示し，従来の臨床的知識だけでは，その診断を明確にすることはきわめて困難なことから思われる。また，これらの疾病のほとんどは新生児期に，あるいは幼児期に発症し，急速に症状は重篤さを増し，一部のものは死に至る。また，生存例の多く脳障害が現われることが知られている。従って早期に診断し治療を施す必要があり，患者が正常の発達を遂げるようにしなければならない。このような理由で，有機酸代謝異常症のスクリーニングシステムの確立の重要性が，さげばれている。このためには，一定の地域に疑わしい患者が発生した場合には，直ちに，有機酸代謝異常症の有無の分析を行なえるような地域スクリーニングセンターが必要であり，ここでは多数の試料を分析できる方法を持つことが必要である。この目的のためには，現在，有機酸代謝異常の精査あるいは研究に使われているGC/MSは不適當である。

我々は，これまでに有機酸代謝異常症のハイリスクスクリーニングに利用できる方法の確立を目指して，HPLCによる有機酸分析法を検討しており，すでに， α -ケト酸について信頼性の高い一斉分析法を確立した。

今年度は，昨年に続き芳香族有機酸代謝異常症のスクリーニングシステムの開発を達成し，この方法の実際例について適用した。

HPLC法はGC/MS法とは異なり，多数の試料の自動分析が容易であり，維持管理費等も安価で，ルーチン分析を行なうのに適した方法であると考えられる。しかしながら，従来からのHPLC法から得られる情報は，主として保持時間のみであり，定性的情報量が少ないので，ピークの同定をするためには，困難を伴なう。そこで我々は，複数の検出器から得られるシグナルの強度を定性的情報として利用しようとする検出システム（multi-detection system）を考案した。今回は，三つの異なる波長のUV検出器を利用する系を用いて，70種余りの芳香族有機酸について，相対保持時間および各波長における吸収強度比を求めた。

有機酸代謝異常の場合には，2，3種類から数種類の有機酸の蓄積および，尿中へこうした有機酸が大量に排

泄される。これらの有機酸のピークは，クロマト上で単一成分とみなせ，multi-detection system から求めた相対保持時間および吸収強度比からピークの同定が可能となる。

本法を用いて診断が確定した例の一つとして，チロシン血症の生後1.5ヶ月の男児の例がある。これは，チロシンの血中レベルが38 mg/dlと異常高値を示し，いかなる型のチロシン血症かの診断をしてほしいという依頼で，当研究室に持たされたものである。この患者の尿から得られたクロマトグラムから，数本の大きなピークが見出された。正常児のクロマトグラムと比較すると，これらのピークは，p-ヒドロキシフェニル乳酸，p-ヒドロキシフェニル酢酸，p-ヒドロキシフェニルピルビン酸であることが確認された。この結果から，この患児は，p-ヒドロキシフェニルピルビン酸酸化酵素欠損によるTyrosinosisであると結論づけられた。

このようにして，芳香族有機酸代謝異常症スクリーニングシステムを用いて，全国各地からよせられた350以上もの尿試料についても分析をする機会に恵まれ，本法の有効性を確認することができた。

さらに，今年度は脂肪族有機酸のスクリーニングシステムを確立するため，GC法にmulti-detection systemを導入した方法で，全有機酸を対象としたスクリーニングシステムの完成を目指した研究を開始した。こうして，HPLC，GCにより地域スクリーニング法が確立されるものと考えている。

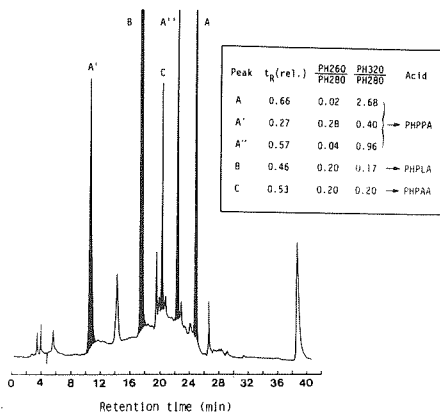


図 チロシン血症の尿中芳香族有機酸のHPLC

負イオン化学イオン化質量分析法を用いる 超高感度安定同位体トレーサー法

鎌田 智, 林 時司, 成瀬 浩, 飯田芳男*

神経化学および精神薬理学の急速な発展に伴なって、精神症状や行動と脳内の神経化学物質、とりわけ生体アミンとの関連性が指摘され、躁うつ病をはじめとする精神疾患において生化学的立場から病因論的研究がなされてきている。しかし、これらの多くは、物質の量的変化の程度が、定量法の誤差、個体差に比べ、それ程大きなものでないため、明確な結論は得られていない。そこで物質の量的変化は著明でなくとも、代謝回転を測定すれば、より明白な差が観察されるであろうという仮説のもとに、これまで重水素標識アミノ酸を投与し、生体内における標識アミノ酸濃度を経時的に質量分析計を用いて測定し、アミノ酸の代謝回転の研究を進めてきた。そして、うつ病患者で著明なチロシンの代謝回転の低下があるという興味ある結果を得た。したがって、チロシン以後の代謝変化を把握することは、極めて興味ある問題であると考えられる。しかし、従来の正イオン質量分析法を利用する安定同位体トレーサー法では、感度的に、末端の代謝の追跡を行なうことは極めて困難であると考えられる。そこで我々は、特殊な条件を備えている化合物については、従来の正イオン質量分析法に比べ10~1000倍の高精度測定が可能であるといわれる負イオン化学イオン化質量分析法を取り入れ、昨年度より、超高感度安定同位体トレーサー法を目指し、基礎的検討を進めてきた。その結果、チロシン、トリプトファンおよびそれらの代謝産物を高精度に測定できる方法を開発した。そこで今年度は、生体試料のクリーンアップ法、誘導体化法ならびに、重水素標識化合物を用いた安定同位体トレーサー法で問題となるD-H交換等について、さらに詳細に検討し、ホモゲンチジン酸(HGA)、3,4-ジヒドロキシフェニル酢酸(DOPAC)、ホモバニリン酸(HVA)、バニルマンデル酸(VMA)等を高精度に測定できる方法を開発した。このような方法を用いて、正常人数名について、重水素標識チロシンを10 mg/kg投与し、上記物質への代謝を血液を対象とし、追跡することを試みた。その結果、チロシンからホモゲンチジン酸への代謝回転は測定出来たが、カテコールアミンの代謝産物であるDOPAC, HVA, VMA等への代謝は追跡出来なかった。これは、チロシンからドーパへの代謝が極めて微量なためであると考えられた。そこで、カテコールアミン周辺

*成蹊大学工学部

の代謝を研究する目的で、新たに、L-ドーパの重水素標識体を合成した。今回合成したL-ドーパの重水素標識化合物は、ベンゼン核についている3つの水素を重水素で置換した物質であるが、L-ドーパからDOPAC, HVA, VMAへの代謝を追跡するには好都合なものであることが確認された。今後は、今年度開発した、負イオン化学イオン化質量分析法を用いる高精度安定同位体トレーサー法を駆使し、うつ病をはじめとし、精神神経疾患における代謝面での変化を追跡して行く予定である。

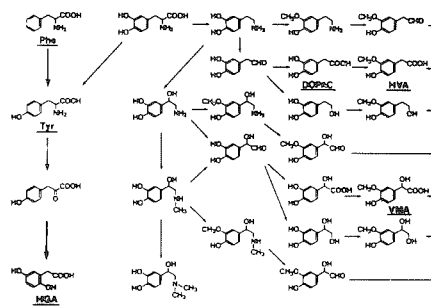


図1 フェニールアラニン、チロシン代謝図

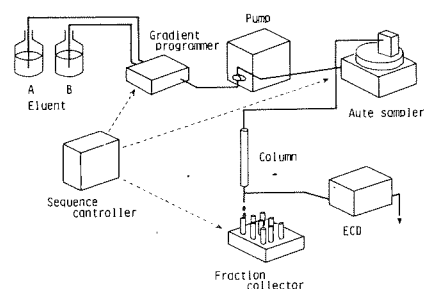


図2 生体試料の自動前処理システム

酵素免疫測定法による Delta Sleep Inducing Peptide (DSIP) の測定とヒト末梢血中およびラット脳内 DSIP 様物質の同定

永木 茂, 加藤進昌, 成瀬 浩, 高橋康郎*

DSIPは1977年スイスの Monnier らにより, 視床を電気刺激して眠らせたウサギ血中より単離された9個のアミノ酸よりなるペプチドである。このDSIPの静脈内または脳室内投与により徐波睡眠の増加のみられることが, ウサギ, ネコ, ラット, マウスで認められ, 最近ヒトに応用した報告も出されている。

われわれは, DSIPの酵素免疫測定法を開発し, 高感度の測定を可能にするとともに, ヒト末梢血中およびラット脳内におけるDSIP様物質の存在について検討した。

標識酵素にはペルオキシダーゼを用い, 過ヨウ素酸酸化法でDSIPと結合させた。実際の測定手技は, 100 μ l 緩衝液, 標準あるいは検体100 μ l, および抗DSIP血清100 μ lを加え, 4 $^{\circ}$ C 30分反応後, 第二抗体固相化ビーズ(富士レビオ製)を加え一夜4 $^{\circ}$ Cに放置。翌朝標識抗原100 μ lを加え, 2時間後ビーズを洗浄して反応を停止させ, ビーズに結合した酵素の活性を蛍光法にて測定した。抗体はペプチドのC端を認識する特異性の高い抗体で最終希釈16万倍で使用可能であった。図1に本法による標準曲線を示す。測定限界は5 pgと良好であった。濃縮したヒト末梢血, 髄液およびラット脳酢酸抽出液の各検体について段階希釈を行った結果, いずれも標準曲線とよく並行した(図1)。ラット脳内DSIPは脳部位によって0.5~3 pg/mg 湿重量に分布し, 視床下部, 視床に比較的高濃度にみられた。下垂体では約13 pg と高濃度であった。ラット脳抽出液を乾固濃縮後, セファデックスG 25 (1.5 \times 70 cm)にて分離し, DSIP活性を測定した結果, 図2に示すように4~5種の分子量の異なるDSIP様物質が検出されたが, 最大の分画は標準と同部位に溶出された。ヒト末梢血中DSIPの同定にはヘパリン採血後直ちにトラジロール, EDTAを加え, さらにアセトン-エーテル抽出にて除蛋白と濃縮を行なって測定した。健常成人での濃度は約30~35 pg/mlで昼間3時点での差は認めなかった(N=8)。除蛋白, 濃縮後の末梢血を同様にカラムにて分離した結果は, 殆どが標準物質と同部位に溶出された。

本法は簡便かつ高感度で, ヒト末梢血中にもDSIPが検出されたことから臨床的にも応用可能であり, 睡眠に関連する病態の解明に役立つものと思われた。また,

* 東京都神経研・心理

DSIP様物質が数種の異なる物質よりなるとの知見は, 神経ペプチド全般に共通する現象で, 今後の研究が必要とされる。

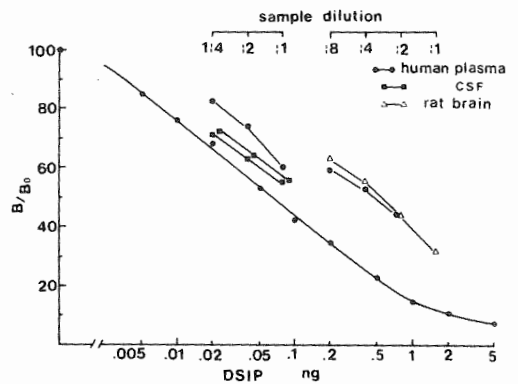


図1

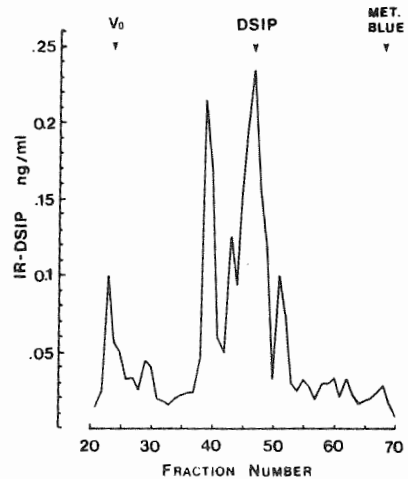


図2

比較的緩徐なストレス条件下における脳内ソマトスタチン濃度の減少の意義

渡辺倫子, 加藤進昌, 成瀬 浩, H.G. Friesen*

ソマトスタチン(SRIF)は成長ホルモン(GH)分泌を抑制するとともに, 脳内に広く分布し, 神経伝達物質としての役割も種々議論されている神経ペプチドの一種である。ラットにおいては, ストレスによってGH分泌が抑制され, この効果が抗SRIF血清の前投与で減弱されることから, ストレスとSRIFの密接な関係が示唆されている。われわれは比較的緩徐なストレス下における脳内SRIFの変化を下垂体摘除の影響とあわせて検討した。

実験 I

雄 Long-Evans 系ラットを用い, 以下の4群に分けた: S) 対照として手術のみ施行 (sham) (N=6), H) 下垂体摘除手術施行 (N=10), SS) sham 群にストレス負荷 (N=6), HS) 下垂体摘除群にストレス負荷 (N=13)。ストレスは50℃の温熱板にラットを1日2回各2分間おき, 計8日間継続した。最終ストレスの翌日, マイクロウェーブ照射にて脳を固定, 視床下部, 視床, 扁桃核を分別, 0.1 N酢酸にて抽出したのにつき, 免疫反応性SRIF (IR-SRIF)をRIAにて測定した。

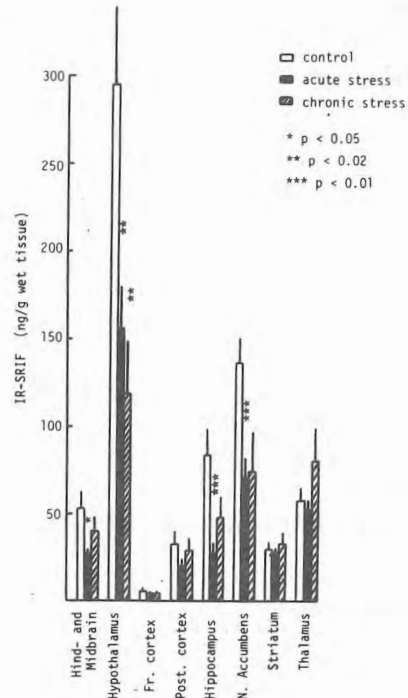
実験 II

雄ウィスター系ラットを用い, ラットの体重(250g)にあわせたホルダーに1日1回3分間拘束することによってストレス負荷とした。急性群は1回のみ, 慢性群は10日間反復拘束し, いずれも負荷後30分でマイクロウェーブを照射して, 以下同様にして脳各部位の抽出液を得た (N=各7)。

結果と考察

実験 I で, 視床下部 IR-SRIF 濃度の変化は各群につき以下のものであった: 804 ± 92 ng/g (S): 395 ± 41 *** (H): 673 ± 82 (SS): 560 ± 56 * (HS). (* $p < 0.05$, *** $p < 0.001$)すなわち, 下垂体摘除により視床下部SRIFは明瞭に枯渇し, この値はストレス負荷により上昇した。sham 群ではストレス後SRIFは減少傾

向を認めたが有意ではなかった。他の視床, 扁桃核でもやや程度は低いと同様の結果であった。実験2では, 図1に示す如く, 急性・慢性のいずれのストレスによっても視床下部IR-SRIFは有意に減少し, 同様の傾向が急性ストレス群の海馬, 側坐核, 中後脳においてもみられた。以上の結果から, ストレスによって視床下部の下垂体へのSRIF分泌が亢進し, 視床下部SRIF量の枯渇をきたすものと思われ, これは下垂体摘除で視床下部-下垂体系の連絡を断った場合, 逆に視床下部SRIFが上昇することからも裏付けられる。従って, ラットでのストレスによるGH抑制はSRIFに支配されていることが確認された。しかも, この変化が視床下部以外の海馬その他の脳部位にも同様に認められることから, ストレスに関連する病態にSRIFが, 内分泌の側面以外にも関与している可能性を示唆するものと思われた。



*カナダ・マニトバ大・生理

電氣的ならびに化学的キンドリング処置ラットにおける 脳内ソマトスタチン濃度の変化

加藤進昌, 樋口輝彦*, H.G. Friesen*, J.A. Wada**

神経ペプチドの一種であるソマトスタチンの脳内投与により脳波上, 行動上で痙攣が観察されることから, 電気刺激による扁桃核キンドリングの完成後長期間をおいたラットの脳内免疫反応性ソマトスタチン(IR-SRIF)濃度の変化につき検討した。またリドカイン反復投与による化学的キンドリングでの同様の変化についても比較検討した。〔電氣的キンドリング〕雄 Loug-Evans 系ラットの両側扁桃核内に電極を装着し, 対照群はそのまま, 処置群は左側扁桃核を1日1秒間電気刺激した。開始後 Stage 5は平均10日目で観察され, 3週間刺激を継続した。2ヶ月後マイクロウェーブで脳を固定, 分別した脳各部位の0.1N酢酸抽出液中のIR-SRIF濃度を測定した。〔化学的キンドリング〕雄S-Dラットを用い, リドカインを60mg/kg, 1日1回腹腔内投与した。平均27回の投与で7/16匹に痙攣誘発をみた。1~3週後効果を再確認し, さらに1週おいて同様の処置にて脳組織を得, RIAにてIR-SRIFを測定した。〔結果と考察〕電氣的キンドリング・ラットでは, 扁桃核, 皮質知覚運動野, piriform cortex, entorhinal cortex で, 対照群に比べIR-SRIF濃度の上昇がみられた。また, 刺激側である左側においてその変化はより著明であった(図1)。各部位含量を総計した全脳中の濃度も有意に上昇していた(220 ± 8 ng vs 177 ± 19 ng)。化学的キンドリング・ラットにおいては, 図2にみるように, 扁桃核および piriform+entorhinal cortex において, 生食を投与した対照群に比較して有意にIR-SRIF濃度が上昇していた。

以上の結果から, キンドリングによって扁桃核を中心に形成された実験的なてんかん原性の発現機序に脳内ソマトスタチンが重要な役割をもつことが示唆された。従って, 臨床的なてんかん発作の成因ないし病態についてソマトスタチンの関与を検討することが今後の課題と思われる。

*カナダ・マニトバ大・生理

**カナダ・ブリティッシュコロンビア大・神経

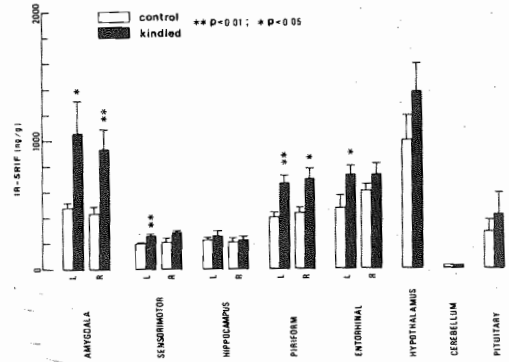


図1

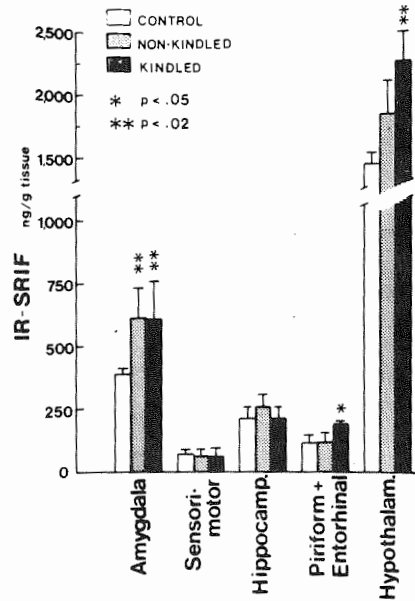


図2

9. 微細構造研究部

1. 研究部一年の歩み

岩崎前部長が56年9月1日付で東北大学医学部脳研教授に発令され、以後本研究部門の併任部長として部の管理、運営が行われていたが、57年8月1日より埜中が疾病研究第一部より部長として着任し、前部長と交替した。研究面では昨年来よりの研究が進展しつつあり、また神経筋疾患の形態（特に組織化学）が新しく加った形となっている。

(1) 骨格筋の再生に関する実験的研究

進行性筋ジストロフィーでは活発な再生があるのに、筋線維は進行性にその数を減じていく。再生がなぜ不完全なのか、それを明かにするため埜中は、筋ジストロフィー鶏、ハムスターを使用し、筋ジストロフィー筋の再生能について実験を行っている。すなわち筋を壊死させその後の再生を組織化学的、電子顕微鏡的に追求し、正常筋と筋ジストロフィー筋との間での差異をみている。

(2) 重症筋無力症の病因に関する研究

加茂は重症筋無力症の発症に関係するといわれる胸腺由来の筋様細胞の培養を行い、その細胞の生物学的機能を追求している。その培養上清にはリンパ臓器の細胞培養の増殖因子が（IT因子と呼ばれる）存在することを確めた。さらにその因子はある種の中枢神経系細胞をも増殖させる働きがあることを多田が見出し、現在その特性を明らかにする研究が進められている。

加茂、小林、藤沢、伊藤は重症筋無力症患者血清の免疫複合体可溶化能の変動を胸腺摘出前と後で比較し、その可溶化能は摘出後比較的早期に正常人の90%まで回復することを見出した。これは抗AChR抗体の動きよりはるかに鋭敏で、臨床症状とよく相関することが明かにされた。

(3) ビタミンB₁欠乏脳症に関する実験的研究

相川はカンサス大学渡辺教授との共同研究でB₁欠乏脳症を実験的に作り、中枢神経系の形態学的検索、ATP、クレアチン磷酸濃度測定などよりその本態の解明に努力している。この実験系では脳内エネルギーレベルは著明に低下していることが明らかとされ、その程度は形態学的な所見とよく相関することが分った。なお相川は58年3月1日より米国アルバートアインシュタイン大学神経病理学教室（鈴木衣子教授）に留学し、神経病理学の研究に従事している。

II 研究業績

(4) 筋の分化と神経因子に関する研究

岡田, 埜中は筋の発育分化に神経因子がどれだけ関与するか追求するため, 新生児ラットの坐骨神経を切断し, その後の形態を組織化学的, 電子顕微鏡的に検索している。神経を断たれると筋の分化が遅れること, しかし筋管細胞からある程度成熟することが明らかにされている。この事実はヒト Werdnig-Hoffmann 病にもあてはまるのではないかと斉藤は罹患筋の筋線維のタイプ分布, 筋衛星細胞の形態につき研究を行い, 筋の未熟性の存在を明らかにした。

(5) 神経筋疾患モデル動物の形態学的研究

58年4月より寺沢が久留米大学病院より本研究部門に加わり, モデル動物の病因を探るための形態学的研究に参加している。豊福は先天性内反足マウス (pma マウス) の病因として末梢神経の異常分岐の存在を明らかにした。

(6) その他

林はヘルペウイルス感染症に対するインタフェロンの効果をみるため, また橋本はヘルペスウィルスモノクロナル抗体の作成を週数回来室し, 多田の指導下で行っている。また各種神経筋疾患の検体が年間約150近く全国の医療施設より送付されてくるのでその標本作成, 診断のサービスをも行っている。

本研究部門での研究の進行には佐藤, 神岡研究助手の協力に負う所が大きいことを附記する。

(部長 埜中征哉)

2. 研究業績

A 論文

a 原著

1) Nonaka I, Nakamura H :

Muscle differentiation and regeneration in chicken muscular dystrophy

Muscular Dystrophy (ed by Ebashi S), Univ Tokyo Press, Tokyo, p 63-77, 1982

2) Nonaka I, Sugita H, Takada K, Kumagai K :

Muscle histochemistry in congenital muscular dystrophy with central nervous system involvement

Muscle Nerve 5: 102-106, 1982

3) Nonaka I, Ishiura S, Takagi A, Sugita H :

Therapeutic trial with protease inhibitor (leupeptin) in chicken muscular dystrophy; A histo-

- logic and histochemical study
 Acta Neuropathol (Berl) 55: 279–285, 1982
- 4) Nonaka I, Tojo M, Sugita H:
 Fetal muscle characteristics in nemaline myopathy
 Neuropediatrics 14: 47–52, 1983
- 5) Nonaka I, Nakamura Y, Tojo M, Sugita H, Ishikawa T, Awaya A, Sugiyama N:
 Congenital myopathy without specific features (minimal change myopathy)
 Neuropediatrics, in press
- 6) Nonaka I, Takagi A, Ishiura S, Nakase H, Sugita H:
 Pathophysiology of muscle fiber necrosis induced by bupivacaine hydrochloride (Marcaine)
 Acta Neuropathol (Berl), in press
- 7) Nonaka I, Okada S, Saito Y:
 Defects in muscle fiber maturation in congenital myopathies
 Proceedings of the Vth International Congress on Neuromuscular Diseases (ed by Serratrice
 G), Raven Press, New York, in press
- 8) Takagi A, Ishiura S, Nonaka I, Sugita H:
 Myosin light chain components in single muscle fibers of Duchenne muscular dystrophy
 Muscle Nerve 5: 399–404, 1982
- 9) Sugita H, Kimura M, Tarumoto Y, Tamai M, Hanada K, Ishiura S, Nonaka I, Ohzeki M, Imahori K:
 In vivo administration of a thiol protease inhibitor, E-64-c, to hereditary dystrophic chicken
 Muscle Nerve 5: 738–744, 1982
- 10) Chou SM, Kuzuhara S, Nonaka I:
 Involvement of the Onuf nucleus in Werdnig-Hoffmann disease
 Neurology (Ny) 32: 880–884, 1982
- 11) Sugiyama N, Wada Y, Morishita M, Nonaka I:
 Different ketogenic response to medium-chain triglyceride and long-chain triglycerides in
 a case of muscular carnitine palmitoyltransferase deficiency
 J Inher Met Dis 5: 233–234, 1982
- 12) Matsuishi T, Yoshino M, Terasawa K, Nonaka I:
 Childhood form acid maltase deficiency (Type 2 glycogenosis)
 Arch Neurol, in press

- 13) Takagi A, Sunohara N, Ishihara T, Nonaka I, Sugita H :
Malignant hyperthermia and related neuromuscular diseases; Caffeine contracture of the skinned fiber
Muscle Nerve, in press
- 14) Ninomiya N, Iwamasa T, Nonaka I, Matsuda I :
Demonstration of acid maltase protein in Pompe disease by use of immunohistochemical and enzyme immunoassay methods
J Inher Metab Dis, in press
- 15) 春原経彦, 富英明, 橘滋国, 埜中征哉, 里吉宮二郎 :
ミトコンドリア異常を伴うミオパチーおよび肢帯型筋ジストロフィーの staircase phenomenon について
臨床神経 22:799-809, 1982
Caveolae of dystrophic chick skeletal muscles
Muscular Dystrophy; Biomedical Aspects (ed by Ebashi S and Ozawa E), Jpn Sci Soc Press, Tokyo/Springer-Verlag, Berlin, p 121-129, 1983
- 16) Yamamoto T, Iwasaki Y, Konno H :
Retrograde axoplasmic transport of toxic lectins in useful for transganglionic tracings of the peripheral nerve
Brain Res, in press
- 17) Furukawa S, Kamo I, Furukawa Y, Akazawa S, Satoyoshi E, Itoh K, Hayashi K :
A highly sensitive enzyme immunoassay for mouse β nerve growth factor
J Neurochem 40: 734-744, 1983
- 18) Aikawa H, Suzuki K, Iwasaki Y :
Ultrastructural observation on the thalamic neuronal inclusions in the young mice
Acta Neropathol (Berl) 59: 316-318, 1983
- 19) 相川久志 :
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2報 初期病変の光顕及び電顕的観察
臨床神経 22:954-960, 1982
- 20) 相川久志, 古瀬勉, 石井弘子, 岩崎祐三, 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3報 マイクロウェーブ照射による部位別脳内ATP及びP-creatineの濃度測定

- 臨床神経 23:117-123, 1983
- 21) 伊藤直樹, 平山恵造, 馬場雅行, 山口豊, 黒田紀子:
重症筋無力症におけるステロイド・胸腺摘除併用療法
臨床神経 23:338-346, 1983
- 22) 河村満, 得丸幸雄, 伊藤直樹, 山田達夫, 平山恵造:
単純ヘルペス脳炎における computed tomography scan (CT scan) 所見の経時的追跡
臨床神経 22:775-782, 1982
- 23) 得丸幸雄, 小島重幸, 山田達夫, 伊藤直樹, 平山恵造:
Cryptococcus 髄膜脳炎における computed tomography の意義 — 大脳基底核部多発性吸収域
病変について —
臨床神経 22:1037-1043, 1982
- 24) 橋本和子:
単純ヘルペスウイルスの血清疫学的研究 — 各地における妊婦等の中和抗体保有状況 —
臨床とウイルス 10:147-157, 1982
- 25) 橋本和子, 余善愛, 安藤啓子, 日暮真, 平山宗宏:
医学生, 看護学生における風疹, ムンプス, 麻疹ウイルスに対する HI 抗体保有状況
小児保健研究 41:405-407, 1982
- 26) Hayashi Y, Hidano A, Yoshino K, Abe K:
Rapid identification and typing of herpes simplex virus in clinical specimens by a direct micro-
neutralization test
Microbiol Immunol 26: 541-546, 1982
- 27) 平山恵造, 伊藤直樹, 河村満, 山田達夫, 得丸幸夫, 旭俊臣, 桧山幸孝:
単純ヘルペス脳炎の早期 arabinoside 剤治療
脳神経 34:873-880, 1982
- b 著 書
- 1) Satoyoshi E, Nonaka I:
Myositis ossificans, myosclerosis and muscle contracture
Skeletal Muscle Pathology (ed by Mastaglia FL and Walton JN)
Churchill Livingstone, London, p 621-630, 1982
- 2) Murakami H, Takagi A, Nonaka I, Ishiura S, Sugita H, Mizutani M:
Type 2 glycogen storage disease in Japanese quails
Muscular Dystrophy (ed by Ebashi S), Univ Tokyo Press, Tokyo, p 37-48, 1982

II 研究業績

- 3) Takagi A, Nonaka I, Ishiura S :
Studies on single muscle fibers from Duchenne muscular dystrophy
Muscular Dystrophy (ed by Ebashi S), Univ Tokyo Press, Tokyo, p 79-87, 1982
- 4) Sugita H, Nonaka I :
Chicken muscular dystrophy; Its relevance to human muscular dystrophy
Muscular Dystrophy (ed by Ebashi S), Univ Tokyo Press, Tokyo, p 25-36, 1982
- 5) Ishiura S, Nonaka I, Sugita H :
Calcium-activated neutral protease: Its degenerative role in muscle cells
Muscular Dystrophy (ed by Ebashi S), Univ Tokyo Press, Tokyo, p 265-282, 1982
- 6) Sugita H, Ishiura S, Nonaka I, Hanada K :
Calcium-activated neutral protease (CANP) and its inhibitors in muscular dystrophy
Muscular Dystrophy: Biomedical Aspects (ed by Ebashi S and Ozawa E),
Jpn Sci Soc Press, Tokyo/Springer-Verlag, Berlin, p 229-236, 1983
- 7) Iwasaki Y :
A freeze-fracture electron microscopic study of dystrophic muscles
Muscular Dystrophy (ed by Ebashi S) Univ Tokyo Press, Tokyo, p 373-384, 1982
- 8) Iwasaki Y :
Caveolae of dystrophic chick skeletal muscles
Muscular Dystrophy; Biomedical Aspects (ed by Ebashi S and Ozawa E) Jpn Sci Soc Press,
Tokyo/Springer-Verlag, Berlin, p 121-129, 1983
- 9) 埜中征哉 :
再生と移植, 再生
筋発生の細胞生物学 (小沢鏝二郎, 嶋田裕, 真崎知生編), 学会出版センター, 東京,
p 315-327, 1983
- 10) 平山義人, 福山幸夫 :
Floppy infant
整形・形成外科診療 Questions & Answers, 六法出版, 東京, p 902-909, 1982
- 11) 平山義人 :
運動機能の動きとその発達
実践療育シリーズ2, 運動機能の発達と指導, 全国心身障害児福祉財団, 東京, p 8-37,
1983
- 12) 平山義人 :

各種の障害とその事例。運動障害は軽いが重度の知能障害を持つ例（重度精神薄弱）

実践療育シリーズ2，運動機能の発達と指導，全国心身障害児福祉財団，東京，p160-169，
1983

13) 平山義人：

各種の障害とその事例，心身共に重い例（重症心身障害）

実践療育シリーズ2，運動機能の発達と指導，全国心身障害児福祉財団，東京，p170-179，
1983

14) 平山義人，有馬正高：

滑沢脳症候群 Lissencephaly syndrome

脳波のチェックポイントQ&A，メディカルリサーチセンター，東京，p66-68，1982

15) Hirayama K，Itoh N：

Clinical aspects of migraine in Japan

Advances in Migraine Research and Therapy (ed by Rose C), Raven Press, p13-23, 1982

c. 総 説

1) 埜中征哉，杉田秀夫：

ネマリンミオパチー

先天性代謝病免疫病ハンドブック，代謝 19巻臨時増刊号：918-920，1982

2) 埜中征哉：

ミオチューブラー（中心核）ミオパチー

先天性代謝病免疫病ハンドブック，代謝 19巻臨時増刊号：810-811，1982

3) 埜中征哉：

進行性筋ジストロフィーの診断と検査

小児看護 6:38-45，1983

4) 加茂功：

抗アセチルコリンレセプター抗体

臨床免疫 14 (suppl. 6) : 156-161, 1982

5) 伊藤直樹：

脳脊髄液の細胞成分と蛋白成分

脳神経 34:631-642，1982

6) 平山義人：

脳波検査

波 4:90-91，1982

Ⅱ 研究業績

d. 症例報告

- 1) Akamatsu A, Nomoto R, Nagao H, Murakami H, Nonaka I, Tara M, Kato M :
Adult form acid maltase deficiency
Jpn J Med 21: 203-209, 1982
- 2) Matsuishi T, Yano E, Terasawa K, Nonaka I, Ishihara O, Yamaguchi Y, Okudera T :
Basilar artery occlusion in a case of Duchenne muscular dystrophy
Brain Dev 4: 379-384, 1982
- 3) Matsuishi T, Terasawa K, Yoshida I, Yano E, Yamashita F, Hikada T, Ishihara O, Yoshino M, Nonaka I, Kuraoka T, Nakamura Y :
Vacuolar myopathy with type 2A fiber atrophy and type 2B fiber deficiency; A case of childhood form acid α -1, 4 glucosidase deficiency
Neuropediatrics 13: 173-176, 1982
- 4) Morimoto T, Nagao H, Sano N, Habara S, Takahashi M, Matsuda H, Nojima M, Nonaka I :
Impaired muscle fiber type differentiation in a case with nemaline myopathy
J Pediatr, in press
- 5) 宇根幸治, 高松鶴吉, 埜中征哉 :
早期より失調性歩行, 末梢神経障害を示した女児例
神経内科 17:460-466, 1982

e. 班会議報告書

- 1) 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発症機序に関する臨床的研究 昭和56年度研究報告書 p15-19, 1982
- 2) 豊倉康夫, 水沢英洋, 栗崎博司, 高津成美, 杉田秀夫, 高木昭夫, 埜中征哉 :
いわゆる hypothyroid myopathy の臨床と筋組織像
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年度研究報告書 p123-128, 1982
- 3) 高木昭夫, 埜中征哉, 水沢英洋, 宮沢寛, 石原博幸 :
筋ジストロフィーと悪性高熱 — カフェイン感受性テスト (in vitro) 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年度研究報告書 p135-139, 1982
- 4) 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年度報告書
p178-180, 1982

5) 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)の開発研究
昭和56年度研究報告書 p61-66, 1982

6) 高木昭夫, 埜中征哉, 石浦章一, 宮沢寛 :

脱神経による実験的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)の開発研究,
p57-60, 1982

7) 埜中征哉, 岡田理美 :

筋線維の発育分化に対する神経の関与

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57年度研究報告書
p35-39, 1983

8) 高木昭夫, 宮沢寛, 米本恭三, 助川卓行, 埜中征哉, 石浦章一 :

不動化による実験的筋萎縮の病態

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57年度研究報告書
p57-60, 1983

9) 岩崎祐三, 石井弘子 :

鶏骨格筋の凍結切断像について

厚生省神経疾患・筋の発生と分化に関する基礎的研究 昭和56年度研究報告書 p101-105,
1982

10) 岩崎祐三, 古瀬勉 :

ベスタチンの培養細胞へのとり込みおよびロイペプチンの抗炎症作用

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(ロイペプチン)の開発研究
昭和56年度研究報告書 p33-38, 1982

11) 岩崎祐三 :

骨格筋の小窩について

厚生省神経疾患・筋の発生と分化に関する基礎的研究。昭和57年度研究報告書 p31-34,
1983

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

II 研究業績

胸腺由来筋培養上清による 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年度研究報告書 p 88-95, 1982

- 13) 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 ACh 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年度研究書 p 134-139, 1982

- 14) 平山恵造, 伊藤直樹, 北野邦孝, 馬場雅行, 黒田紀子, 旭俊臣, 香西襄, 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年度研究報告書 p 343-350, 1982

B 学会発表

a. シンポジウム

- 1) Nonaka I :

Defects in muscle fiber maturation in congenital myopathies

5th International Congress on Neuromuscular Diseases, Marseilles, Sept. 12-18, 1982

b. 国際学会

- 1) Murakami H, Takagi A, Nonaka I, Ishiura S, Sugita H, Mizutani M :

Hereditary acid maltase deficiency discovered in Japanese quails

5th International Congress on Neuromuscular Diseases, Marseilles, Sept. 12-18, 1982

- 2) Nakase H, Nonaka I, Ishiura S, Sugita H :

Morphological and biochemical study of plasmocid-induced myopathy

5th International Congress on Neuromuscular Diseases, Marseilles, Sept. 12-18, 1982

- 3) Ishihara T, Nonaka I, Sugita H, Inoue M :

Core formation in the autopsied diaphragm of Duchenne muscular dystrophy

5th International Congress on Neuromuscular Diseases, Marseilles, Sept. 12-18, 1982

- 4) Takagi A, Nonaka I, Sunohara N, Ishihara T :

Malignant hyperthermia (MH), Duchenne muscular dystrophy (DMD) and neuroleptic malignant syndrome (NMS); Studies on the skinned muscle fibers in vitro

5th International Congress on Neuromuscular Diseases, Marseilles, Sept. 12-18, 1982

- 5) Ynemoto K, Takagi A, Nonaka I, Sukegawa T, Miyazawa H :

Experimental muscular atrophy by immobilization—morphological, physiological and bio-

chemical aspects

5th International Congress on Neuromuscular Diseases, Marseilles, Sept. 12-18, 1982

6) Iwasaki Y, Minamoto N :

Electron microscopic observations on rabies virus infection in murine neuroblastoma cells

9th International Congress of Neuropathology, Wien, Sept. 5-10, 1982

c. 一般学会

1) 埜中征哉, 高木昭夫, 杉田秀夫 :

筋ジストロフィー鶏骨格筋の再生に関する組織化学的研究

第23回日本神経学会総会, 東京, 6. 25-27, 1982. (臨床神経 22:1158)

2) 小林繁一, 鴨下重彦, 埜中征哉 :

Bupivacaine 筋注による実験的筋再生現象の組織化学的研究

第23回日本神経学会総会, 東京, 6. 25-27, 1982 (臨床神経 22:1191)

3) 埜中征哉, 中村佳久, 東條恵, 石川達也, 栗屋厚子, 八坂篤 :

筋線維内に特異構造を示さない良性先天性ミオパチー (minimal change myopathy) : 臨床的, 病理学的検討

第24回日本小児神経学会総会, 神戸, 6. 10-12, 1982 (Brain Dev 5:253, 1983)

4) 斉藤陽子, 埜中征哉

Werdnig-Hoffmann 病生検筋の筋線維型及び筋衛星細胞分布について

第24回日本小児神経学会総会, 神戸, 6. 10-12, 1982 (Brain Dev 5:236, 1983)

5) 豊福照子, 埜中征哉, 江崎孝三郎 :

遺伝性神経原性筋萎縮 (pma) マウス罹患筋の病理組織学的研究

第24回日本小児神経学会総会, 神戸, 6. 10-12, 1982 (Brain Dev 5:238, 1983)

6) 平山義人, 埜中征哉, 杉田秀夫 :

筋ジストロフィーハムスター (BIO14.6) と人の筋ジストロフィー骨格筋病変の比較

第24回日本小児神経学会総会, 神戸, 6. 10-12, 1982 (Brain Dev 5:241, 1983)

7) 八坂篤, 天内淳, 青山辰夫, 埜中征哉 :

筋線維内に特異構造を認めない良性先天性ミオパチー (minimal change myopathy) の follow up study

第24回日本小児神経学会総会, 神戸, 6. 10-12, 1982 (Brain Dev 5:253, 1983)

8) 岩崎祐三 :

ウイルス学への電子顕微鏡学の寄与

第67回東北医学会総会, 仙台, 5. 21, 1982

Ⅱ 研究業績

- 9) 今野秀彦, 岩崎祐三, 笹野伸昭, 大原義朗 :
Neoplastic angioendotheliosis の一部検例
第 71 回日本病理学会総会, 東京, 4. 7, 1982
- 10) 今野秀彦, 岩崎祐三, 大原義朗 :
中枢神経系の neoplastic angioendotheliosis の一部検例
第 23 回日本神経病理学会学術研究会, 札幌, 5. 19-21, 1982 (神経病理学 3: 203, 1983)
- 11) 相川久志, 古瀬勉, 岩崎祐三 :
急性ビタミン B₁ 欠乏脳症における脳内 high energy phosphate 濃度の推移
第 23 回日本神経学会総会, 東京, 6. 25-27, 1982 (臨床神経 22: 1179)
- 12) 相川久志, 岩崎祐三, 飯塚礼二 :
若年性アルツハイマー病の一部検例
第 23 回日本神経病理学会総会, 札幌, 5. 19-21, 1982 (神経病理学 3: 171-172)
- 13) 橋本和子, 平山宗宏, 多田愛子 :
青年期における単純ヘルペスウイルスに対する中和抗体保有状況
第 29 回日本小児保健学会, 那覇市, 9. 30-10. 1, 1982
- 14) 橋本和子, 平山宗宏, 手島力男, 岡田正次郎 :
マイクロプレートを用いた ELISA キットによるヒトロタウイルスの検出
第 13 回日本小児ウイルス病研究会集会, 東京, 11. 26-27, 1982
- 15) 林葉子, 肥田野信 :
手指のヘルペス感染症
第 300 回京滋会記念大会, 京都, 7. 24, 1982
- 16) 林葉子, 岡村理栄子, 肥田野信 :
Eccrine duct carcinoma の死亡例
第 597 回 日本皮膚科学会 東京地方会, 東京, 11. 20, 1982

C 班会議発表

- 1) 埜中征哉, 岡田理美 :
筋線維の発育分化に対する神経の関与
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班 昭和 57 年度班会議,
東京, 12. 4-5, 1982
- 2) 埜中征哉, 石浦章一, 藤田武久, 高木昭夫 :
塩酸プピバカイン(マーカイン)処理による筋崩壊と筋再生に対するロイペプチンの影響

- 厚生省新薬開発・微生物の二次代謝産物に由来する難病治療薬（ロイペプチン）開発研究 昭和57年度班会議，東京，3. 17, 1983
- 3) 岩崎祐三：
骨格筋の小窩について
厚生省神経疾患・筋の発生と分化に関する基礎的研究班 昭和57年度班会議，東京，12. 2-3, 1982
- 4) 林恭三，古川昭栄，赤沢左衛子，加茂効，古川美子，里吉栄二郎：
酵素標識法による抗アセチル受容体抗体の測定
厚生省特定疾患・免疫性神経疾患調査研究班 昭和57年度班会議，東京，1. 21-22, 1983
- 5) 加茂功，古川昭栄，伊藤恒敏，多田愛子，里吉栄二郎：
胸腺筋細胞の産生するリンパ系細胞増殖因子
厚生省特定疾患・免疫性神経疾患調査研究班 昭和57年度班会議，東京，1. 21-22, 1983
- 6) 平山恵造，伊藤直樹，山田達夫，馬場雅行，古川昭栄，加茂功：
重症筋無力症（MG）におけるステロイド胸腺摘除併用療法・臨床症状と抗AChR抗体価の経時的変動
厚生省特定疾患・免疫性神経疾患調査研究班 昭和57年度班会議，東京，1. 21-22, 1983
- 7) 平山義人，小宮和彦，大沢真木子，松島昭廣，長谷部孝子：
長期の医療を必要とする患児のための健康管理手帳の試作
厚生省心身障害研究・長期疾患療育児の養護，訓練，福祉に関する総合的研究班 昭和57年度班会議，東京，2. 19, 1983.
- 8) 平山義人，小宮和彦，大沢真木子，松島昭廣，長谷部孝子：
長期の医療を必要とする患児（者）の基礎疾患以外の病気
厚生省心身障害研究・長期疾患療育児の養護，訓練，福祉に関する総合的研究班 昭和57年度班会議，東京，2. 19, 1983

3. 主な研究報告

筋ジストロフィー筋の再生能

埜中征哉，寺沢健二郎，岡田理美

進行性筋ジストロフィー骨格筋の病理像で最も主な所見は筋の壊死である。筋線維は壊死後貪食細胞により清掃され、続いて再生する。正常筋の時は約1月で再生を完了するが、筋ジストロフィー筋では再生に何らかの欠陥があると考えられている。もし再生が正常筋と同じであるとすると、筋線維の減少、病状の進行はないからである。そこで筋ジストロフィー筋の再生について検討することにした。

対象・方法

ふ化後1月目と4月目の筋ジストロフィー鶏 (line 413)と対照鶏 (line 412)の後広背筋に塩酸ブピバカイン(BPVC)を筋注し、壊死させた。注射後経時的に骨格筋を採取し、組織化学的染色を行った。まず正常筋における再生線維の組織化学的特徴を明らかにし、次に筋ジストロフィー筋につき検討した。

ふ化後1月目の筋ジストロフィーと対照鶏の再生筋につき、その線維径を測定して両者の再生能を数量的に表わすことを試みた。

結果

(1) 正常鶏筋再生線維の組織化学的特徴

BPVC注射後、筋線維は直に壊死に陥り、続いて再生がみられた。注射後4日目は再生線維として形態学的にとらえられた。すなわち再生線維は塩基好性の胞体を持ち、大型の核、明瞭な核小体で特徴づけられていた。再生線維はNADH-TR染色で胞体内に大型のdiformazan顆粒をいれ、いわゆる α R線維としての特徴を備えていた。 α R線維は壊死後15日目頃より α W線維へと分化を開始し、30日目頃には線維径、タイプとも完全に再生を完了していた。

(2) 筋ジストロフィー鶏骨格筋再生

BPVCを注射すると筋ジストロフィー筋も全て壊死に陥り、4日目頃より再生線維として形態学的に認められるようになった。筋ジストロフィー再生筋もNADH-TR染色で α R線維としての染色性を示した。ふ化後1

月の筋ジストロフィー鶏では再生も速かで対照とあまり差はなかったが、7日目頃より著明な大小不同を示しはじめた(図1)。

ふ化後4月では注射部に線維化が起り易く、そのような場所では筋線維の再生は遅れていた。

考察

本研究では筋線維のみを破壊し、他の支持組織には傷害を与えないBPVCを使用して筋壊死、再生の状態をみた。筋ジストロフィー筋も正常筋とほとんど変らず再生することが分った。ただ筋線維をとり囲む結合織の増生は個々の筋への血液の供給を感じ再生を遅らせるのではないかと思われた。筋線維の大小不同は早期よりみられることより、これは遺伝に規制された異常と思われた。

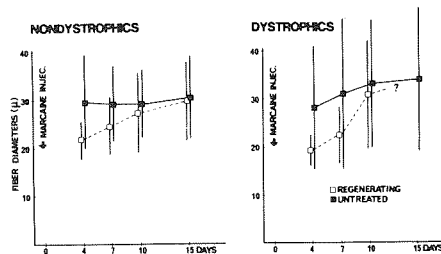


図1 対照正常鶏と筋ジストロフィー鶏再生線維直径の経時的变化

文献

- 1) Nonaka I, Takagi A, Ishiura S, Nakase H, Sugita H: Pathophysiology in fiber necrosis induced by bupivacaine hydrochloride. Acta Neuropathol (Berl), 60: 167-174, 1983

胸腺摘出前後における重症筋無力症患者血清の免疫複合体可溶化能の変動について

加茂 功, 古川昭栄, 小林加代子, 藤沢加津美, 伊藤直樹

重症筋無力症は抗AChR抗体による自己免疫疾患であるが、抗体価と重症度とは必ずしも一致しない場合が少なからずみられる。その理由としては①患者自身のAChRとアッセイに使うAChRとが異なるため、② affinity や、産生される抗体の subclass の相異、抗体の特異性の問題等が考えられてきた。これらの説明は個体間の重症度と抗体価を比較した時に与えられる説明であり、一個体内に抗体価と重症度の不相関が認められた場合には別の解釈が必要となる。個体内の不相関としては胸腺摘除と、ステロイド療法をうけた患者に多くの例が認められ、この併用療法を受けている患者では抗体価は徐々に減少していくが症状は極めて早く回復することが知られている。この理由としては補体別経路による抗原抗体複合物の解離力の早期における回復が考えられるので、MG患者血清を胸腺摘出前後にわたりその免疫複合体解離力を調べ、重症度との相関について検討する。

免疫複合体の作製にはOVAとそれに対するウサギ抗OVA抗体を用い、抗体は一部 horse radish peroxidase(HRP)でラベルしたものを混入させた。血清による可溶化能の測定には、免疫複合体を10 μg/10 μl/tubeとなるように分注し、血清を200 μl 加え、37℃の温浴中で反応させ1 ml の cold saline で反応を停止後、1400 g 10分遠心し上清中のHRPの活性を0.1% H₂O₂, 5 mg/ml HPPAの基質液を使用して蛍光強度で測定した。

正常血清の保存条件による可溶化能への影響をみるため新鮮血清を4℃, -20℃, -86℃にそれぞれ一週間保存し、この間1~3回の融解凍結をくり返した。1/4程度の希釈であればいずれの条件下においた血清も特に、大きな、可溶化能の減少を起こさなかった。

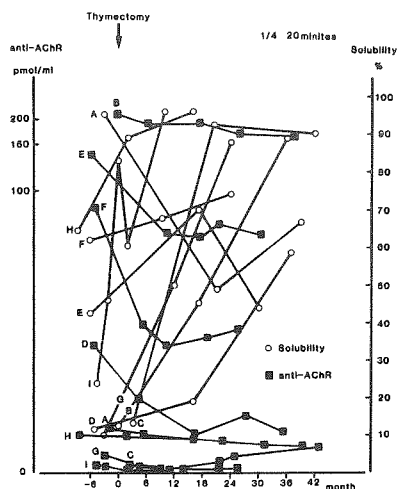
次いで長期保存(3.5年)した血清と新鮮血清の可能化能の相異について調べると、1/4希釈で、約18%程度の減少が認められた。従って長期保存したMG患者血清

の可溶化能の測定には同期間同条件下で保存された正常人血清を100として用いた。

次にMG患者の血清の可溶化能と抗AChR抗体価を胸腺摘出前後より経時的に観察すると図に示すように、1~2の例外は存在するものの補体による可溶化能の正常値への回復が認められた。これらの患者の血中抗体価はなお十分に高値を示すにもかかわらず、臨床症状はほぼ正常に回復していた。

結論

胸腺摘除をうけ、ステロイドホルモン療法をうけているMG患者の免疫複合体可溶化能は抗AChR抗体価の低下より早期に回復し、臨床症状と極めてよく一致していることがわかった。



胸腺筋細胞の産生するリンパ系細胞増殖因子について

加茂 功, 古川昭栄, 伊藤恒敏*, 多田愛子, 里吉栄二郎

ラットの筋腺由来筋細胞の培養上清にはリンパ系諸器官の細胞に対して増殖反応をひき起す因子が存在することを前年にひきつづき研究し, 本因子の部分精製, 並びに標的細胞等について検討する。

胸腺筋細胞は前年度用いた細胞の他に R 615A, R 615B の二種の細胞を新に用いた。培養方法は, RPMI 1640 + 10% FCS の系で行なった。活性の測定には 2×10^6 の胸腺リンパ球, または 2×10^5 の骨髄細胞を用い, ^3H -TDR のとり込み測定, 生細胞数算定, 又はコロニー数算定等を用いた。コロニーの形式には 0.35% agarose を用い, 4 週後に判定した。活性因子の部分精製には, 硫安分画法, CM-52 カラムクロマトグラフィ法を用いた。

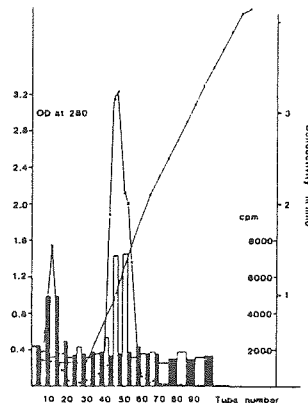
増殖活性因子の部分精製を硫安を用いて行なった。胸腺筋細胞培養上清を 50% 飽和硫安画分, 50~100% 飽和硫安画分とわけて, 沈澱物をそれぞれバッファー等に十分透析した後活性を測定すると, 50~100% の画分に全活性が回収された。次にこの画分を PH5.0, 0.05M の酢酸バッファーに透析し, 同バッファーで平衡化した CM52 カラムにのせてクロマトグラフィを行なった。溶出は 0~1M NaCl の linear gradient で行なった。素通り画分と, 吸着画分との二つのピークが得られた。素通り画分はモノサイト, マクロファージ系と思われる細胞の増殖を促進させる活性が認められ, NaCl で溶出される画分には Con A によく反応する細胞の生存安定に役立つ因子がふくまれており反応する細胞は T の亜集団と思われる。さらに特異性を調らべる目的で, 胸腺, 骨髄, 脾臓, の各細胞の培養に, 素通り画分, 吸着画分をそれぞれ加えると, 低濃度の素通り画分は著しく骨髄細胞を増殖させた。一方吸着画分は胸腺と骨髄の細胞に対して強く反応した。脾細胞はいずれに対しても中間の反応を示した。このことから素通り画分は CSA 様の作用を又吸着画分は骨髄から胸腺へ移行する pre-T に対して作用している可能性が考えられた。次に, 素通り画分が骨髄細胞に対して高い増殖促進活性を示すので, 一般に知られている CSF-1 との相異について, その様な細胞である腹腔浸出細胞と素通り画分の標的となる胸腺細胞を用いて, 交互の組み合わせ実験を行なうと, CSF-1 に対しては腹腔浸出細胞は著しく反応するのに対して胸腺細胞は全く反応しなかった。また素通り画

*東北大解剖

分に対しては全く, 逆の作用がみとめられた。従って, 素通り画分と, CSF-1 とは異なるものと思われる。そこで素通り画分が CSF の定義に属する 因子を含むの否か, 素通り画分を含む, 0.35% アガロース中で, 胸腺, ならびに骨髄の細胞をそれぞれ 4 週間培養すると, 23-31 コロニー / 2×10^6 胸腺細胞 72-80 コロニー / 2×10^4 骨髄細胞という値がえられ, CSF に属する因子が素通り画分に含まれることが判明した。

考察

胸腺中の筋細胞は培養液中に CSF と, インターロイキンの 2 又は 3 とと思われる因子を産生している。胸腺内での生理的役割が注目される。また胸腺筋細胞の細胞表面構造の質的変化と重症筋無力症との関係が興味ある問題として残されている。



Profile of CM-52 column chromatography of supernatant of thymus muscle cell culture

X: Absorbance

O: Conductivity

Closed column: Direct incorporation of ^3H -TdR added at 4 days after culture start.

Open column: Stimulated with 4 μg of con A 5 days after culture initiation.

胸腺由来培養筋細胞 (IT45R92) が生産する、神経系細胞増殖分化促進因子について

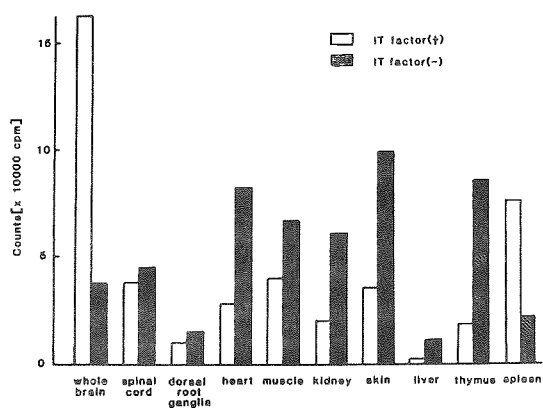
多田 愛子

神経系細胞とくにグリア細胞の増殖・分化促進因子は、発生学的にも病理学的にも興味あるものである。1974年 Lim らは同因子をブタの脳の抽出物より見出している。本研究では脳以外の胸腺由来の筋細胞に同様の物質の生産を見出し、その生物学的性状を検討した。

方法はラット胎仔、新生仔から全脳をとり、単層培養に供し、これに IT45R92 の培養上清 (以下 IT と略記) を添加、その形態を検討し、トリチウムサイミジンの培養細胞へのとりこみを検べた。その結果 IT 添加後 6~20 時間後に顕著な細胞増殖が、母培養の単層上にうかんだ円形化細胞として観察された。これらの細胞は新たな基質に付着し、dendritic な細胞形態を経て、シート状あるいは細胞相互が長いプロセスで連絡しあう。その様子は光顕的に典型的なアストロサイトを思わせ、事実ほとんどが抗 GFAP 抗体でアストロサイトと同定された。次に、初代培養細胞を対象とした実験の再現性の確認のため、くりかえし同一内容の実験を行ない高い再現性が確かめられた。他の骨格筋培養細胞などの培養上清中の IT 様の作用の検出を試みたがいまだにその作用は見出せていない。さらに、IT の作用の標的器官あるいは細胞の検索のため、同一動物個体より各種臓器由来の培養を作り、図 1 の如くその反応性の比較検討を行った。(この図の胸腺細胞はリンパ球を除く器質付着細胞) その結果、B 細胞を含むといわれる幼若な肝臓をはじめ、皮膚線維芽細胞、骨格筋、心筋の培養などについては、IT 添加によって、増殖促進効果は認められずむしろ増殖が劣る傾向があった。そして、神経系の細胞でも末梢よりも中枢神経系の細胞に高い増殖促進効果が認められた。全脳中の血管の内皮細胞の増殖を疑い、他実験で、腸管、子宮壁、血管等の培養に IT を添加したが、顕著な効果は認められなかった。この中枢神経系細胞の IT

の作用は、すでに本研究部の加茂によって確かめられている IT のリンパ系細胞に対する作用に比肩するもので、本図でも脾臓由来のリンパ系細胞と全脳の培養細胞に極めて高い増殖効果がみられた。

本因子は現在リンパ系の各種細胞の増殖性を示標に、分離精製が試みられれば 2 大別される作用と物質が確かめられている。全脳の培養に対する反応は、その 2 種の作用に対しリンパ系の細胞ほど分類しえず、又、IT の作用する標的細胞の試みに、予め全脳内の細胞を生化学的あるいは生物学的 (無血清培地の使用など) に分別すると、顕著な増殖効果を見出しえない。従って本研究の推進は必ずしも容易ではないが、従来の同様の因子はグリア細胞で生産されているという点で、本因子は第一に異なり、神経免疫学上興味ある胸腺に由来し、しかもリンパ系細胞と反応を一にすることに着目し、今後の研究を進めていく所存である。



重症筋無力症 (MG) におけるステロイド・胸腺摘除 併用療法：臨床症状と抗 AChR 抗体価の経時的変動

伊藤直樹, 平山恵造*, 山田達夫*, 馬場雅行*, 古川昭栄, 加茂 功

成人全身型 MG に対して, 胸腺摘除術前より Prednisolone (pr) を漸増法で隔日 100 mg まで投与し, 抗コ剤を減量・中止できる改善状態で胸腺摘除を行い, 術後も中断することなく pr を続ける治療法を行っているが, 術後管理は容易で, 術後の症状不安定状態も軽度で短縮され, 早期寛解が得られている。本年度は重症度の経時の変化と抗 AChR 抗体価の推移, および *in vitro* での抗原抗体複体の可溶性化現象についての検討を行った。

34 例での重症度の変化をみると, pr 開始前は中等度が 60%, 高度が 30%, pre-crisis が 10% を占めたものが, 胸腺摘除時には無症状と軽度が 74% を占め, 中等度・高度は著しい減少を示し, 胸摘後もしだいに改善を続けた。無症状および軽度を寛解すると, 術後 6 カ月で 91%, 2 年では 83% とやや低下するものの, 3 年半では再び上昇を示した。pr は術後 2~4 カ月続けたのち 1 カ月 5 mg の割合で漸減したが, 悪化をみず中止できた症例が 12 例あり, 4~18 カ月の経過観察では再燃はほとんどなく, 全例ほぼ普通の日常生活が可能である。

抗 AChR 抗体価を抗ヒト IgG 法により測定した。個々の症例での経時的変動をみると, pr のみで低下しはじめ, 胸摘後も徐々に低下を続けるが, 正常化したものはない。重症度別の抗体価をみると, 重症度の改善とともに抗体価も低下する傾向がみられるが, 同じ重症度内ではバラツキが大きく, 抗体価との相関はみられなかった。

このような臨床症状と抗体価との解離を説明する手がかりの一つとして, 補体の別経路が主として関与すると言われている抗原抗体複体の可溶性化現象をしらべた。方法は藤田らの方法に準じ, 卵白アルブミンと, 抗卵白アルブミンウサギ IgG との複合体に過剰の患者血清を 37°C で 20 分間作用させ, 上清を発色後比色した。可溶性能

*千葉大神経内科

あるいは複合体解離活性は正常血清を 100% として表わした。測定した 9 例中 7 例で, 治療前 30~70% と低下していたものが, 治療の経過とともに正常する傾向がみられた。

MG の原因としての, 胸腺を中心とする自己免疫過程が明らかにされ, 胸腺摘除をはじめとする免疫学的治療法が現状最も本質的とされ, 効果をあげつつある。しかし従来のような抗コ剤を使用しながらの胸腺摘除は術後管理が容易でなく, また胸腺摘除単独では, 多くの場合症状不安定期が長期に亘り, 寛解に達するのに数年以上を要している。我々の行っている方法は, こちらの点を改善できる点で, また, pr も約 2 年で中止できる点からも有用な治療法と考えられる。

抗 AChR 抗体価は, 経過とともに徐々に低下を示すものの, 症状との間に解離がみられる。測定法の違い, 用いる受容体の違い, 抗体の多様性などがその理由とされているが, 十分説明できない。

一方, AChR の減少のメカニズムとして, 抗体の AChR への結合によるブロックや崩壊促進, 補体の古典経路による AChR の破かいなど抗原抗体複体の形成が重要と考えられるが, 抗体が存在しても, 複合体を形成しなければ AChR の減少が起らない可能性がある。*in vitro* での複合体可溶性化現象は, 一般に広く生体内でも起っていると言われており, 可溶性化した複合体は, 膜との反応性を失い, もはや補体の古典経路を活性化しないとされている。AChR の場合も, 可溶性能が正常ならば, 抗体の存在下でも AChR の破かいが防止され, 機能が保たれている可能性が考えられる。ステロイド, あるいは胸腺摘除が, 補体系にどのような影響を与えるかは不明であるが, 胸腺の液性因子を含め今後の検討が必要と思われる。

筋線維の發育分化に対する神経の関与

岡田理美, 埜中征哉

哺乳動物の骨格筋は、生化学的、生理学的、組織化学的方法にて、赤筋と白筋に大別される。人の胎児筋や新生児ラット筋は未発達筋であり、生化学的にも、組織化学的にも、赤筋、白筋の区別がない。新生児ラット骨格筋は、全て未分化なタイプ2C線維である。新生児ラットのヒラメ筋(赤筋)と長指伸筋(白筋)の両筋肉は、すべて未分化なタイプ2C線維であり、約10~15%の線維は筋管細胞である。しかし、成熟ラットのヒラメ筋は主としてタイプ1線維となり、長指伸筋はタイプ2A、2B線維よりなる¹⁾。このような筋線維の分化は、個々の筋線維を支配する神経によって規制されているのだろうか。そこで筋線維がタイプ2C反応を示す未分化な時期に、新生児ラットの坐骨神経を切除し、ラットの筋線維の發育分化に対する神経因子の関与をみるために実験を行った。

対象と方法

1. 新生児期脱神経筋の組織化学的検索

Sprague Dawley 系の新生児ラットの右坐骨神経を約5mmの長さ切除した。切除後、0, 10, 15, 20, 30, 日目に、ヒラメ筋、長指伸筋を取り出し、凍結固定した。凍結切片に hematoxylin and eosin (HE) と; ATPase 染色を行った。

Brooke と Kaiser²⁾ の分類に従い、各筋線維をタイプ1, 2A, 2B, 2C線維に分類し、4種類の筋線維の頻度と分布をしらべ、筋線維径を測定した。

2. 筋衛星細胞の頻度

上の組織化学的検索と同じく、生後24時間以内に右坐骨神経を切除し、術後、0, 5, 10, 20, 30日目にヒラメ筋と長指伸筋を取り出し、グルタル液固定後、オスミウム酸にて後固定した。電子顕微鏡写真より、各時期で、1000~2500本の筋線維の筋核、筋衛星細胞核数を数えた。左側の筋を正常対照として使用した。

結果および考察

ラットの骨格筋は生下時にまだ未分化で全てタイプ

2C線維であり、多くの筋管細胞が存在する。この時期に脱神経を行うとタイプ2C反応が長く続くが緩徐にタイプ2Bへと分化した。しかし、正常筋のように、タイプ1やタイプ2A線維へとは分化しなかった。ラット骨格筋は生下時に未分化ではあるが、新生児期に脱神経を行っても、すでに多少神経支配を受けているため、タイプ2B線維までは分化したと思われる。脱神経を行った長指伸筋には肥大した線維が存在し、これは routine ATPase でやや淡染しタイプ1線維的であるが、染色性からはやはりタイプ2C線維に属し、ゲル電気泳動でも赤筋と白筋の両者の myosin light chain の分布を示し未分化であることが証明されている³⁾。

胎児の筋など幼若な筋には筋衛星細胞が多く存在することはよく知られているが、新生児ラットでも、この細胞が多く存在した。筋衛星細胞は筋芽細胞とはほぼ同じ意味をもつが、筋の發育期に筋芽細胞が融合し筋の成熟に協力するためには何らかの神経因子の関与が必要であるかをしらべるために、脱神経筋で筋衛星細胞の頻度を経時的に追求してみた。今回の実験結果からは、筋衛星細胞の数は正常対照筋と変わらず減少した。よって、筋衛星細胞の存在は神経因子以外の別の要因が加味している可能性を考えねばならない。

文献

- 1) 岡田理美, 埜中征哉, 石浦章一, 杉田秀夫:
ラット筋線維の發育, 分化に関する組織化学的研究
神経内科 15: 363, 1981
- 2) Brooke M H, Kaiser K K:
Muscle fiber types: How many and what kind?
Arch Neurol 23: 369, 1970
- 3) Ishiura S, Nonaka I, Sugita H, et al:
Effect of denervation of neonatal rat sciatic nerve
on the differentiation of myosin in a single muscle
fiber. Exp Neurol 73: 487, 1981.

SEM試料からTEM用レプリカ作製の試み

石井弘子, 埜中征哉, 里吉栄二郎, 赤堀 宏

目的

SEMの最大の利点は試料表面の微細構築が肉眼的に立体的に観察できることであるが、高分解能SEMを利用しても分解能的にはまだTEMに及ばない。しかし、SEMのその特長を生かして、低倍率で全体的形態の把握に利用し、その観察した面をレプリカ膜に移しとり、TEMで高倍率、高解像観察ができれば、SEM、TEM夫々の利点を利用できることになる。また、切断した片方をSEMで、もう一方をTEMで相補的に観察したり、TEMのフリーズ、ディープエッチングレプリカに相当する真表面のレプリカ観察も可能になる。

方法

生物のSEM試料は乾燥、載台後導伝性を与え、二次電子放出能を高める目的でメタルコーティングが行なわれる。これはTEMのレプリカにおけるメタルシャドウイングに相当するから、このメタルコーティング面に更にカーボン蒸着を行って補強し、試料を溶解除去してレプリカ膜を作ることができる。しかし、乾燥した生物試料を溶解液に浸漬すると膨潤してレプリカ膜は細分されてしまう。この細分化を防ぐため私達は次のような工程を採用し、SEM試料の原形を保持したままのレプリカを得た。

試料切出 → エタノール脱水 → 凍結切断 → CPD 乾燥
メタルコーティング → (SEM 観察) → カーボン蒸着 →
プラスチック裏打 → 試料溶解除去 → カーボン蒸着 → プラ
スチック溶解除去 → レプリカ

結果と考察

Pt-Cを真空回転蒸着したマウス小腸のマイクロバイ・レプリカ像は、SEM像では得がたい解像力を示した(図1)。又は、同様に処理した腎臓のレプリカ像で、血管内壁表面の微細構造が観察された(図2)。この方法はイオンエッチング法との併用で組織内構造の解明にも有効と考えられる。

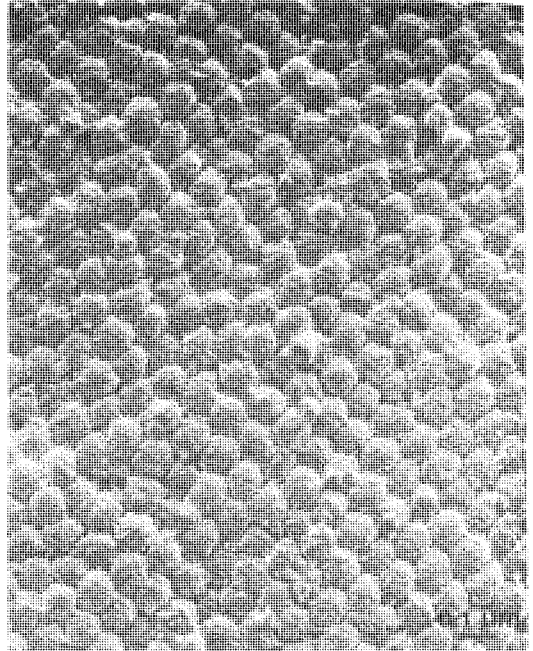


図1 マウス小腸

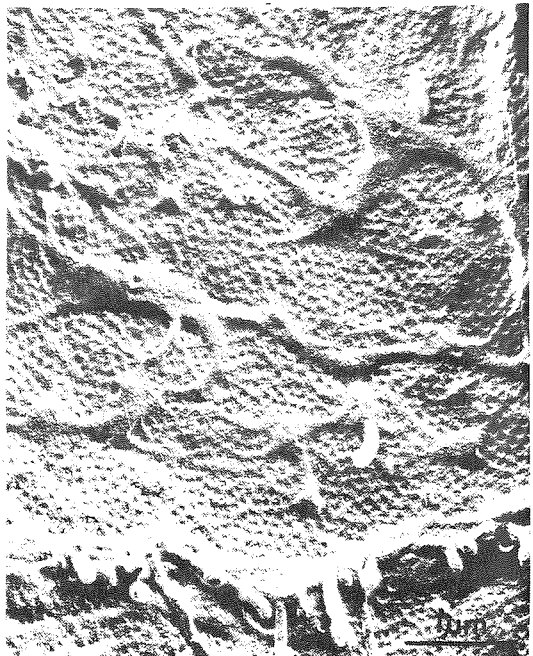


図2 血管内皮

10. 機能研究部

1. 研究部一年の歩み

昭和57年度において、本研究部で研究にたずさわったのは、小沢鎭二郎、木村一郎、斎藤公司、萩原康子、伊井一夫、下岡正志、であり、毛涯千夏、後藤いづみがこれを補助した。この他併任研究員として、熱海佐保子（山梨医科大学医学部解剖学教室・教授）、若林健之（東京大学理学部物理学教室・助教授）および片山栄作（東京大学医学部薬理学教室）が参加した。

伊井一夫は、当部における三年間の流動研究員としての研修を終え、58年1月1日より、岩城硝子株式会社組織培養室、室長として赴任した。この間、細胞培養の世界で70年来の懸案であったニワトリ胚抽出物の有効成分の決定に参画し、その一つとしてのトランスフェリンを初めて胚抽出物から直接に精製した。この論文は筋発生生物学の泰斗である Konigsberg 教授の絶賛を受けた。

下岡正志は、東京教育大学理学部生物学科卒業後、引続き筑波大学理学系生物学教室の渡辺良雄教授のもとで大学院を卒業直ちに57年4月より我々の研究室に参加した。大学院では脳の actin-binding protein について研究を行った。

本年度の研究はトランスフェリンに関しては、残された問題であるトランスフェリンの筋成長促進作用の類持異性の問題の詳細を調べること（下岡）と将来の可能性を考えて、*in vivo*の実験であるトランスフェリン投与後の血中濃度の経時変動（斎藤・木村）の研究を行った。この際下岡は、現在迄筋の *in vitro* 成長のマーカーとして用いて来たクレアチンキナーゼ活性が、蓄積する蛋白量と非常によく比例することを示した。また斎藤と木村はトランスフェリンの血中の半減期はトランスフェリンに付いているシアル酸の数によって影響を受けることを示した。

ニワトリ胚有効成分の研究の中で、トランスフェリンの他に、ヒポキサンチンがウズラ筋の成長に有効であり、線維芽細胞成長因子に似た蛋白成分がウズラやラットの筋芽細胞の分裂に有効であることが判明した（伊井）。この際、ウシ線維芽細胞成長因子がウズラの筋芽細胞の分裂に有効であることが明らかになった。

in vivo 筋線維に対して局所麻酔薬は変性壊死を惹起させ、衛星細胞を健常のまま残しやがて筋再生現象を起させる。局所麻酔薬ジブカインの *in vitro* 効果についての研究を行い、その過程で薬用量の1%程度のジブカインが筋の発育を可逆的に抑えることが見出された（萩原）。また衛星細胞の培養が試みられた（小沢）。

対外的には小沢は、東京大学医学部、東京医科歯科大学医学部において非常勤講師として薬理学の教育に参加した。また引続き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および筋ジストロフィー症研究連絡協議会の運営幹事をつとめた。昭和58年3月大阪に於いて開催

II 研究業績

された日本薬理学会総会に於いて、シンポジウム「筋と神経の発生と分化」のオーガナイザーとして座長をつとめた。また筋の発生と分化班々長江橋節郎教授と共に、同班々員の論文集 *Muscular Dystrophy, Biomedical Aspects* を編集し、Japan Scientific Societies Press と Springer-Verlag の共同で出版した。
(部長 小沢鏝二郎)

2. 研究業績

A 論文

a. 原著

- 1) Kimura I, Hasegawa T, Ozawa E :
Indispensability of iron-bound chick transferrin for chick myogenesis *in vitro*
Develop Growth and Differ 24: 369-380, 1982
- 2) Saito K, Hagiwara Y, Hasegawa T, Ozawa E :
Indispensability of iron for the growth of cultured chick cells
Develop Growth and Differ 24: 571-580, 1982
- 3) Saito K, Ito S, Kitazawa T, Ohga A :
Selective inhibition by methysergide of the monosynaptic reflex discharge in the isolated spinal cord of the newborn rat
Brain Res 251: 117-125, 1982
- 4) Miyazaki H, Ohga A, Saito K :
Development of motor response to intramural nerve stimulation and to drugs in rat small intestine
Br J Pharmacol 76: 531-540, 1982
- 5) Ii I, Kimura I, Ozawa E :
A myotrophic protein from chick embryo extract: its purification, identity to transferrin, and indispensability for avian myogenesis
Develop Biol 94: 366-377, 1982
- 6) Ii I, Rebhun L I :
Release of glucose-6-phosphate dehydrogenase from cortex of *Supisura* eggs at fertilization and its recombination after meiosis
Develop Biol 91: 171-182, 1982
- 7) Hasegawa T, Ozawa E :

Transferrin receptor on chick fibroblast cell surface and the binding affinity in relevance to the growth promoting activity of transferrin

Develop Growth and Differ 24: 581-587, 1982

8) Shimo-Oka T, Ohnishi K, Watanabe Y :

Further characterization of a brain high molecular weight actin - binding protein (BABP): interaction with brain actin and ultrastructural studies

J Biochem 93:977-987, 1983

b. 著 書

1) Ozawa E, Kimura I, Hagiwara Y, Ii I, Hasegawa T :

Muscle trophic factor and *in vitro* muscle degeneration model

Muscular dystrophy (ed by Ebashi S), University of Tokyo Press, Tokyo, 1982

2) Ozawa E, Kimura I, Hasegawa T, Ii I, Saito K, Hagiwara Y, Simo-Oka T :

Iron-bound transferrin as a myotrophic factor

Muscular dystrophy—Biomedical aspects (ed by Ebashi S and Ozawa E), Japan Scientific Societies Press, Tokyo; Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York, 1983

c. 総 説

1) 小沢鎧二郎, 伊井一夫 :

トランスフェリン — 筋成長促進効果を中心に
生体の科学 33: 361 - 367, 1982

2) 伊井一夫, 小沢鎧二郎 :

トランスフェリンと筋の成長と分化 — 鶏胚抽出物の有効成分
組織培養 9: 2 - 6, 1983

d. 班会議報告書

1) 小沢鎧二郎, 伊井一夫 :

ニワトリ胚抽出物中の筋芽細胞増殖促進因子
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57年度研究報告書
p 47 - 51, 1983

2) 小沢鎧二郎, 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・微生物の二次代謝に由来する難病治療薬 (E-64) の開発研究班 昭和56
年度研究報告書 p 87 - 90, 1982

3) 小沢鎧二郎, 伊井一夫 :

II 研究業績

ニワトリ胚抽出物中の筋芽細胞増殖促進因子

文部省科研費総合研究・筋細胞および非筋細胞における収縮構造の発生とその機能 昭和 57
年度研究報告書 p 61 - 65, 1983

B 学会発表

a. シンポジウム

1) 小沢鎭二郎 :

トランスフェリンと筋の成長と分化

第 53 回日本組織培養学会研究会, 名古屋, 5.20 - 21, 1982

2) 小沢鎭二郎 :

筋形成にかゝる非神経性因子

日本薬理研連シンポジウム, 千葉, 5.21, 1982

3) 小沢鎭二郎 :

筋形成にかゝる非神経性因子

第 56 回日本薬理学会総会, 大阪, 3.28 - 31, 1983

b. 国際学会

1) Ozawa E, Kimura I, Saito K, Hagiwara Y, Ii I, Hasegawa T :

Transferrin or iron is required for myogenic cell growth and prevents myogenic cell degeneration *in vitro*

5th Int Congr on Neuromuscular Disease, Marseilles, September 12-17, 1982

c. 一般学会

1) 小沢鎭二郎, 木村一郎, 伊井一夫, 長谷川孝幸, 萩原康子 :

筋成長促進物質としてのトランスフェリン

第 93 回日本獣医学会, 東京, 4.2 - 4, 1982

2) 斎藤公司, 萩原康子, 長谷川孝幸, 木村一郎, 小沢鎭二郎 :

培養細胞の増殖におけるトランスフェリン及び鉄イオンの作用について

第 93 回日本獣医学会, 東京, 4.2 - 4, 1982

3) 長谷川孝幸, 萩原康子, 斎藤公司, 小沢鎭二郎 :

トランスフェリンの細胞増殖促進作用とレセプターへの結合

第 15 回日本発生生物学学会, 東京, 5.27 - 29, 1982 (Develop Growth and Differ
24 : 388, 1982)

4) 萩原康子, 小沢鎭二郎 :

培養細胞及び線維芽細胞におよぼす局所麻酔薬の作用

第9回日本毒科学会学術年会, 札幌, 7.27 - 28, 1982 (J toxicol Sci 7: 281, 1982)

5) 木村一郎, 小沢鎭二郎 :

ニワトリの発生における血清, 卵黄, 卵白のトランスフェリンの量的, 質的変動

第53回日本動物学会, 大阪, 11.4 - 6, 1982 (動物学雑誌 91: 328, 1982)

6) 伊井一夫, 小沢鎭二郎 :

ニワトリ胚抽出物の筋芽細胞増殖促進活性の分析

第53回日本動物学会, 大阪, 11.4 - 6, 1982 (動物学雑誌 91: 604, 1982)

7) 下岡正志, 大西和夫, 渡辺良雄 :

脳に存在する高分子量アクチン結合性蛋白質の精製およびアクチンとの相互作用

第53回日本動物学会, 大阪, 11.4 - 6, 1982 (動物学雑誌 91: 497, 1982)

8) 木村一郎, 小沢鎭二郎 :

ニワトリ血清の筋成長促進活性とトランスフェリン

第56回日本薬理学会総会, 大阪, 3.28 - 31, 1983

9) 伊井一夫, 小沢鎭二郎 :

筋芽細胞増殖促進因子のニワトリ胚抽出物からの部分精製

第56回日本薬理学会総会, 大阪, 3.28 - 31, 1983

C 班会議発表

1) 小沢鎭二郎, 伊井一夫 :

トランスフェリン以外の筋成長を促進させる因子

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57年度班会議, 東京, 12.2 - 3, 1982

2) 萩原康子, 小沢鎭二郎 :

培養細胞の成長に及ぼす局所麻酔薬の作用

文部省科研費総合研究・興奮性細胞の分化に関する発生薬理学的研究班 昭和57年度班会議, 千葉, 12.4, 1982

3) 小沢鎭二郎 :

筋衛星細胞の培養について

厚生省新薬開発・微生物の二次代謝に由来する難病治療薬(E-64)の開発研究班 昭和57年度班会議, 東京, 3.24 - 25, 1983

3. 主な研究報告

マウスに投与されたニワトリトランスフェリンの 血中濃度の経時変化

齋藤 公司, 木村 一郎, 小沢 鎮二郎

我々はこれまで *in vitro* の筋原細胞の増殖と分化にとって、鉄結合タンパクとして知られるトランスフェリン (Tf) が必要であり、その作用は細胞に対して鉄を供与することにあることを明らかにしてきた。今後は *in vivo* における Tf と筋原細胞の増殖と分化の関係についても検討を加えてみたいと考えている。本研究はそのための基礎実験のひとつとして、マウスに投与したニワトリ Tf の血中濃度とその分子性状の経時変化を調べたものである。

材料と方法

マウス (ICR, ♂, 27~30 g) に所定量の鉄飽和したニワトリ Tf を尾静脈または背部皮下に注射し、一定時間毎に尾部先端を切断して採血し、その血清中のニワトリ Tf 濃度をウサギ抗ニワトリ Tf 血清を用いた放射免疫拡散法で定量した。値はいずれも3個体についての平均値である。また、血清中のニワトリ Tf の分子性状について、平板ポリアクリルアミド等電焦点法と抗 Tf 血清による直接免疫固定法の併用により調べた。ニワトリ Tf は糖タンパクであり、1分子あたり糖鎖末端に0~2のシアル酸をもつ3主要分子種がある(それぞれ Tf-0, Tf-1, Tf-2 とよぶ)。本実験で用いた Tf-0~2 はすべてイオン交換樹脂等を用いて精製したものである。

結果

(1) 静脈注射した場合

体重 13 g あたり 1 mg の Tf を注射した。血中からの消失速度はシアル酸残基数により異なり (図 1), Tf-0, Tf-1, Tf-2 の半減期はそれぞれ約 3.2, 7.0, 7.9 時間と計算された。どの Tf 種の場合も時間とともに鉄解離型、分解産物が検出された。しかし、シアル酸残基数の変化は観察されなかった。

(2) 皮下注射した場合

体重 13 g あたり 2 mg の Tf を注射した。Tf の血中濃度の経時変化は静脈注射の場合と同様にシアル酸残基数の異なる Tf 種間でかなりの相違がみられた (図 2)。注射後血中に出現するまでの時間、血中濃度がピークに達するまでの時間、血中から消失するまでの時間、はい

ずれも Tf-0, Tf-1, Tf-2 の順序で短かった。鉄解離型や分解物の経時的出現などについては静脈注射の場合と同様であった。

考察

マウスに投与された異種 (ニワトリ) Tf の体内での動態は Tf 分子の糖鎖末端シアル酸残基数の違いにより大きく異なることが示された。血清糖タンパクの血中寿命時間がシアル酸残基の有無などその糖鎖構造に依存していることはよく知られており、本実験の結果もこの観点から解釈できるように思われる。

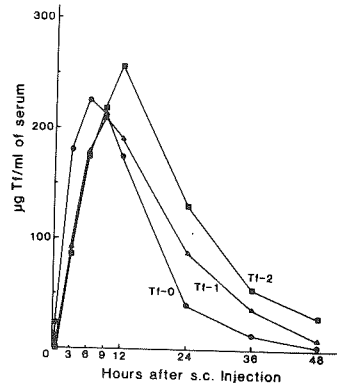


図 1 静脈注射した Tf の血中濃度の経時変化

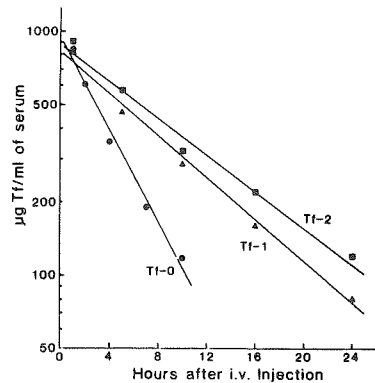


図 2 皮下注射した Tf の血中濃度の経時変化

筋芽細胞の成長に対するトランスフェリンの class (綱) 特異性

下岡正志, 小沢 鉄二郎

*in vitro*における筋芽細胞の成長には、鉄運搬蛋白質であるトランスフェリン (Tf) が必須である。Tf は血清中に多量に存在するのであるが、たとえば、にわとり筋芽細胞は 85 % Eagle's minimum essential medium (MEM) - 15 % 馬血清 (avian basal medium) 中では成長できない。またラット筋芽細胞は 85 % MEM - 15 % にわとり血清 (mammalian basal medium) 中では成長できない。にわとり及びラット筋芽細胞の成長にはそれぞれ鳥類及び哺乳類の Tf が必要である。そこでこの筋芽細胞の成長に対する Tf の綱特異性について詳しく検討した。

材料と方法

Tf はにわとり, 鳩, 鶯鳥, 七面鳥, ラット, 兎, 豚, 牛, 馬, それぞれの血清より精製した。

細胞培養

1. 鳥類の筋芽細胞の primary culture

にわとり胚 (11 日目), うずら胚 (9 日目), あひる胚 (13 日目) の胸筋から筋芽細胞を調製し, avian basal medium 中で様々な Tf の成長促進活性を検定した。

2. 哺乳類の筋芽細胞の primary culture

ラット (1 日令), 兎胚 (27 日目) の腿筋より筋芽細胞を調製し, mammalian basal medium 中で様々な Tf の成長促進活性を検定した。株細胞の L6 も同様に培養した。

結果と考察

1. *in vitro*における筋芽細胞の成長度の評価

筋芽細胞の成長とは、分裂による細胞数の増加のみならず、それに引き続く細胞融合による筋管の形成、それに伴う筋特異的蛋白質の合成、蓄積を意味する。また、筋芽細胞の primary culture の場合、筋芽細胞の他に多くの線維芽細胞が含まれている。このような状況において筋芽細胞の成長度を評価する方法として、筋管の形成に伴い増加してくるクレアチンキナーゼ (CK) の量を測る事を考えた。にわとり筋芽細胞の primary culture を用いて調べたところ、CK の大部分は筋管に由来しており、その成長に伴う増加は蛋白量の増加と非常によく相関を示す事が明らかとなった (相関係数 $R = 0.93 \sim$

0.98)。それゆえ CK の蓄積量は筋芽細胞の成長度のよい指標となる。

2. Tf の綱特異性

うずら, にわとり, あひる, ラット, 兎の primary culture 及び L6 に対する 9 種類の Tf [にわとり, 鳩, 鶯鳥, 七面鳥 (以上鳥類), ラット, 兎, 豚, 牛, 馬 (以上哺乳類)] の成長促進効果を, 蓄積される CK の量を筋芽細胞の成長度の指標として (L6 を除く), その dose-response を調べた。結果を以下に簡潔書きにすると, ① 原則として鳥類の筋芽細胞には鳥類の Tf が効き, 哺乳類の筋芽細胞には哺乳類の Tf が効いた。② 筋芽細胞が由来した動物と同じか, または近縁の動物の Tf が最もよく効く傾向をもつ。③ L6 の場合, 上記の原則は守られているが, ラット primary culture とは異なるところがあった。④ 例外として, 牛の Tf は哺乳類の筋芽細胞に対して効きが弱く, にわとりの筋芽細胞に対して若干の効果があった。また鳩の Tf は鳥類の筋芽細胞に対して効きが弱く, 特にあひるの筋芽細胞には効果がなく, 哺乳類の筋芽細胞に対して若干効果が見られた。以上のような結果からすると, 若干の例外を別にして, 鳥類の筋芽細胞には鳥類の Tf が効き, 哺乳類の筋芽細胞には哺乳類の Tf が効くという Tf の綱特異性が結論される。

Tf の筋成長促進効果のまとめ

Tf / Cell	Chick	Goose	Turkey	Dove	Bovine	Horse	Swine	Rabbit	Rat
Chick	##	##	##	+	+	-	-	-	-
Quail	##	##	##	##	-	-	-	-	-
Duck	##	##	##	-	-	-	-	-	-
Rat	-	-	-	+	+	##	##	##	##
L ₆	-	-	-	+	+	##	##	##	##
Rabbit	-	-	-	+	+	##	##	##	##

-は無効, +, ##, ###は有効の程度を表わす。

ニワトリ胚抽出物中の筋芽細胞増殖促進因子

伊井一夫，小沢 鏡二郎

ニワトリ胚抽出物(Chick embryo extract, EE)に筋成長促進作用があることは古くから知られている。我々はEE中の筋成長に関する因子を明らかにすべく研究を進め、第一の因子としてトランスフェリン(Tf)が鳥類の筋成長に必須であることを既に報告した。しかしEEはTf単独よりもはるかに高い筋成長促進活性を示すこと、さらにEEが哺乳類の筋芽細胞の増殖も促進することから、Tf以外の類特異性のあまり高くない増殖促進因子の存在が示唆された。今年、第二の因子としてプリン類、第三の因子としてタンパク性増殖促進因子の存在を明らかにしたので報告する。

方法

細胞としては、ウズラの二次培養筋芽細胞(密度 $0.5 \sim 2 \times 10^4 / 35 \text{ mm dish}$)を主として用いた。活性測定用の基本培養液としては、ニワトリTfを $10 \mu\text{g/ml}$ 含む85% Eagle's MEM 15%馬血清を用い、少量の活性分画を加えて2~3日培養後DNAを測定、コントロールとの差を活性の示標とした。

結果

Tfを含む系で、ウズラ細胞に対するEEの増殖促進活性を分析すると、 100°C 5分の熱処理で失活する因子と熱に安定な因子の関与が示された。熱に不安定な因子の活性は熱に安定な因子の存在に強く依存し、熱に安定な因子の活性は、 $10 \mu\text{M}$ のヒポキサンチンや $50 \mu\text{g/ml}$

のRNAの添加で完全に置き換えられた。このヒポキサンチン類による増殖促進効果は、ニワトリやラットの細胞でも見られたが、ウズラほどではなかった。

そこで、さらにTfの他に $10 \mu\text{M}$ のヒポキサンチンを加えた系で、EEの筋芽細胞増殖促進活性の測定を行なうと、この活性は 70°C 5分の熱処理や8M尿素で失活した。このタンパク性因子を12日目ニワトリ胚からpH 3.5での抽出、硫酸分画、CM Sephadex C-50, Sephadex G-75により部分精製した。G-75での活性の流出パターンから、見かけの分子量は $16 \sim 20\text{K daltons}$ であった。dose response curveの比較から、EEから数百倍の精製と考えられた。この因子は筋芽細胞の増殖を促進し筋管細胞への融合を遅らせるが、最終的には大きな筋管細胞を形成させた。またこの因子は、ニワトリやウズラの筋芽細胞だけでなくラットの筋芽細胞に対しても有効であった。さらに牛脳下垂体線維芽細胞増殖因子(FGF)もこの因子と同様の効果を示した。

結論

EE中の筋芽細胞増殖促進活性は、トランスフェリン、ヒポキサンチン類、そして、分子量 $16 \sim 20\text{K daltons}$ のタンパク性増殖因子等によっている。タンパク性増殖因子の活性は、FGFで置き換えることができるので、分子量が少し大きいもののFGFと関連のある分子と思われる。この点についての結論はさらなる精製を待たねばならない。

培養筋細胞におよぼす dibucaine の作用

萩原康子, 小沢 鋈二郎

局所麻酔薬の一つである bupivacaine を, ラットやニワトリの筋肉に注射すると筋線維は変性壊死をおこすが, その後に急速で完全な再生がおこることが報告されている。^{1,2)} また培養筋細胞における筋管細胞と筋芽細胞との bupivacaine に対する感受性の差の形態学的研究は報告されている。^{3,4)}

我々は, 5種類の局所麻酔薬 (procaine, mepivacaine, bupivacaine, tetracaine, dibucaine) を培養3日目のニワトリ筋管細胞に作用させた。いずれの薬物でも破壊作用がみられたが, dibucaine が最も低濃度で効果がみられた。dibucaine の作用について以下の結果を得た。

a) 急性の効果 (0.5 ~ 1 mM)

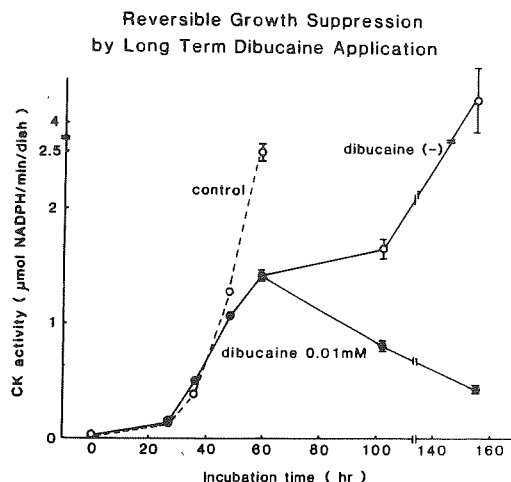
11日目ニワトリ胚の胸筋から得た単核細胞を3日間培養してきた筋管細胞に dibucaine 1mM (Hepes buffer pH7.5, Tyrod 液中) を作用させると, 筋管細胞は10~12分の間に急速に破壊され, 細胞内物質はもれ出し, 最終的には培養皿から筋管細胞がはがれていった。この破壊される程度を, 培養皿に残存する筋管細胞に含まれるクレアチンキナーゼ (CK) 活性値で推定すると, dibucaine の濃度に依存した用量破壊曲線が得られた。pH7.5, 37°C, 15分の条件下では half maximum が 0.75mM であった。またこの作用は, 作用させる外液の温度や pH に依存し, アルカリ側でより強く破壊された。

培養20時間未満の単核細胞は dibucaine 1mM を作用させると, 丸くなりやがて培養皿からはがれていった。破壊の程度を残存する単核細胞に含まれる DNA 量で推定すると, 筋管細胞の破壊の程度と同様の結果を得た。しかし培養初期 (20時間未満) の単核細胞と, 培養3日目の筋管細胞間に混在する単核細胞とでは, 感受性の差が光顕的に観察された。初期のものは, dibucaine 1mM, pH 7.5, 37°C, 15分の作用でほとんどすべての細胞が丸くなるかあるいは培養皿からはがれていったのに対して, 3日目のものは同じ条件でも培養皿上に残存するものもあった。3日目のものの残存した細胞は新しい培養液にかえて培養を続けると, 筋管細胞を形成した。しかし, さらに長時間培養を続けても, 太い筋管細胞は形成されなかった。これは微量の dibucaine が残ってい

た為なのかもしれない。

b) 低濃度長時間作用の効果 (0.01 mM)

a) で述べた急速な myotoxicity を示す濃度の約 1% に相当する dibucaine 0.01mM を培養初期から培養液に加えて筋細胞を培養すると, 増殖や筋管細胞の成長が抑えられた。細胞は融合して筋管細胞を形成するが, 細い筋管細胞しか形成されなかった。しかし, この作用は可逆的であり, dibucaine を除いて新しい培養液にかえて培養を続けると太い筋管細胞も形成され, CK 活性値も高まった。



参考文献

- 1) Benoit P W, Belt W D:
J Anat 107:547-556, 1970
- 2) Jirmanová I, Thesleff S:
Z Zellforsch 131:77-97, 1972
- 3) Ishikawa H:
J Cell Biol 70:596, 1976
- 4) Shultz E, Lipton B H:
Anat Rec 191:351-370, 1978

11. 代謝研究部

1. 研究部一年の歩み

中枢神経系の発達とその障害の生化学的研究を、脳生体膜の蛋白、脂質代謝の面から行ないつつある。また脳発達障害に伴いしばしば発現するてんかんに対する薬物の作用機序を、抗てんかん薬レセプターの生化学的研究の面から追究しつつある。

現在の個々の研究課題として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

中枢神経系の発達障害は発達初期における代謝障害との関連性からも考慮されるため、発達初期における蛋白合成の調節系の検討を行なった。ポリペプチド合成反応の促進因子(延長因子-1 β , EF-1 β)を鳥類、哺乳類動物の脳に見出し、この因子が発達過程におけるポリペプチド合成の活発な時期に増加することを認めた。この研究は *J. Neurochem.* (1982 原著1)および1983 原著4))に発表した。

(2) 発達過程における脳生体膜の蛋白質

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、実験的アレルギー性脳炎(EAE)発現に関連するミエリン塩基性蛋白(MBP)の生合成の研究を行なっている。

現在は我々の開発した酵素イムノアッセイによるMBP定量法を利用し、またオリゴデンドログリアの分離、調製法を簡便化し、さらに組織培養を行なう一連の方法を確立中である。これらの手段を用い、オリゴデンドログリアにおけるMBP生合成およびミエリン形成におけるMBPの関与の機序を検討し、さらにはミエリン障害機序の解明を目標とする。これらの研究の一部は *J. Neurochem.* (1982 原著3))に発表した。

またミエリン膜に対し結合性が異なり、従来報告されたMBPとは分子量、蛋白リン酸化酵素Cによるリン酸化、プロモシアン分解などの性質が異なる別のMBPを見出し、その生理的意義を検討中である。この研究の一部は第55回日本生化学会(1982, 10)および第25回日本神経化学会(1982, 11)に報告した。

(3) てんかんへの生物化学的接近

てんかんの発現機序を生理学的のみならず、神経系細胞膜の生化学的障害と推測して研究をすすめている。

現在は我々の見出した抗てんかん薬レセプターの生化学的性質の検討を継続中である。また同時に

国立療養所静岡東病院（てんかんセンター）の清野らとの協同研究により人工的てんかんモデルであるキンドリング動物についての上記抗てんかん薬レセプターの検討を行ないつつある。この研究の一部は *Adv. in Epileptology* (1982 原著 2), Raven Press) および *Folia Psychiat. Neurol. Jpn* (原著 5) 6), 印刷中) に発表し, 第 16 回日本てんかん学会(1982, 9) に報告した。

(4) 酵素またはレセプターに対する脂質の影響

ある種の酵素やレセプターなどの作用機序に対し, リン脂質, とくにセリン-, イノシトール-リン脂質, フォスファチディン酸, カルジオリピンなどの酸性リン脂質が関与している可能性が近年示唆されている。我々はこれらのリン脂質を迅速に分離, 精製する方法を確立したため, これを用いて現在我々の研究の中で扱っている蛋白リン酸化酵素, 抗てんかん薬レセプターに対する脂質の相互作用を核磁気共鳴分析(NMR)を用いて検討中である。

本年の人事の動きとしては研究員の加藤進昌が研究内容の理由から本センター診断研究部に請われて移籍した(昭57.4)。その後任として流動研究員, 準職員研究員を経た中嶋(旧姓村上)一行が採用された(昭58.2)。また当部創設時より研究の一部を担当してくれた中嶋サカエが家事都合により退職した(昭57.12)。別に研究見習生として日高功美子(明治薬科大, 卒論学生)が4ヶ月間在籍した(昭57.9-57.12)。(部長 宮本侃治)

2. 研究業績

A 論文

a. 原著

- 1) Murakami K, Miyamoto K:
Polypeptide elongation factors of the developing chick brain
J Neurochem 38 : 1315-1322, 1982
- 2) Miyamoto K, Nishimura S, Imazawa M:
Search for the specific binding sites of antiepileptic drugs, especially phenytoin: A new approach to drug therapy for epilepsy *Advances in Epileptology: XIIIth Epilepsy International Symposium* (ed by Akimoto H, Kazamatsuri H, Seino M, Ward A Jr), Raven Press, 1982, New York, p 273-276
- 3) Shinomiya Y, Kato N, Imazawa M, Miyamoto K:
Enzyme immunoassay of the myelin basic protein
J Neurochem 39 : 1291-1296, 1982

II 研究業績

- 4) Murakami K, Miyamoto K:
A stimulatory subunit in the polypeptide elongation factor-1 of the chick brain
J Neurochem 40 : 866-873, 1983
- 5) Miyamoto K, Mori A:
Approaches to epilepsy via biological chemistry. - Biological membranes of the brain and their relationship to epilepsy
Folia Psychiat Neurol Jpn, in press
- 6) Nishimura S, Imazawa M, Miyamoto K:
Possible existence of loosely membrane-bound specific binding sites for phenytoin
Folia Psychiat Neurol Jpn, in press

b. その他

- 1) 宮本侃治:
薬の匙加減
日本医事新報 No 3073 : 123, 1983
- 2) 宮本侃治:
薬物の血中濃度 — 検査への導入と測定時の注意
友 6 : 27 - 33, 1983

B 学会発表

a. 特別講演, シンポジウム

- 1) 宮本侃治, 森昭胤:
てんかんへの生物化学的接近 — てんかんと脳の生体膜
第16回日本てんかん学会スペシャルセッション, 札幌, 9.17 - 18, 1982. (抄録集 p 38)
- 2) 西村成子, 今澤正興, 宮本侃治:
抗てんかん薬の特異的結合部位 (specific binding sites) の生化学的研究-(1)
第16回日本てんかん学会スペシャルセッション, 札幌, 9.17 - 18, 1982 (抄録集 p 40)

b. 一般学会

- 1) 宮本侃治, 今澤正興, 中嶋一行, 中嶋サカエ:
オリゴデンドロサイトのミエリン構成成分の測定とその性質について
第25回日本神経化学会, 東京, 11.13 - 15, 1982 (神経化学 21 : 276 - 278)
- 2) 中嶋一行, 宮本侃治:
ニワトリ脳のミエリン塩基性蛋白 (MBP)

第55回日本生化学会, 大阪, 10.10 - 13, 1982 (生化学 54 : 537)

C 班会議発表

- 1) 宮本侃治, 今澤正興, 西村成子 :
脳のリフェニトイン特異的結合におよぼす種々の抗てんかん薬の影響
厚生省神経疾患・発生異常研究班 昭和57年度班会議, 東京, 1.18 - 19, 1983
- 2) 宮本侃治, 今澤正興, 中嶋一行, 大泉信行 :
多様性を示した脳のリエリン塩基性タンパク
厚生省神経疾患・精神遅滞の本態および成因に関する開発的研究班 昭和57年度班会議,
東京, 2.25, 1983
- 3) 今澤正興, 宮本侃治, 西村成子 :
抗てんかん薬レセプターの生化学的研究 — リフェニトインの特異的結合活性について —
厚生省神経疾患・てんかんの成因と治療に関する研究班 昭和57年度班会議,
東京, 12.10, 1982

D 研究会など

- 1) 宮本侃治 :
抗てんかん薬レセプターへの生化学的接近
薬剤師会学術講演会, 11.28, 1982
- 2) 宮本侃治 :
薬物血中濃度
日本衛生検査協会専門学院生化学コース, 12.8, 1982

3. 主な研究報告

抗てんかん薬レセプターの生化学的研究

西村成子, 今澤正興, 宮本侃治

代表的な抗てんかん薬の一つであるフェニトイン(PHT)については, 脳内の特異的結合部位の存在が従来否定的であった。我々は従来と異なる測定法を用いることにより, ラット脳内に PHT 特異的結合部位を認め, またこの活性の主要部分は脳のシナプトソームを含む顆粒画分に分布することを認めた。¹⁾ そこで顆粒画分に存在する PHT 特異的結合活性を可溶化し, さらに精製法の検討を行ない, その生化学的性質を検討しつつある。

材料および方法

ラット脳のシナプトソームなどを含む顆粒画分を-80℃で凍結し, 融解後, 超音波処理を行ない, 200,000 × g, 60 分の上清を可溶化画分とした。これをさらにフェニルセファロースカラムクロマトグラフィー, 冷 n-ブタノール処理などを用いて部分精製を行なった。これを用い脳の特異的結合部位に対する種々の抗てんかん薬およびその類似化合物の影響を検討した。

結果および考察

ラット脳の顆粒画分に存在する PHT 特異的結合活性は凍結-融解法により可溶化された。この可溶化画分の解離定数(Kd)はスキャッチャードプロットにより1.5 μMという値を示し, これは先に報告した上清画分の Kd 値(1.7 μM)とほぼ同様であった。このことは両者が同一の結合部位から由来した可能性を示唆し, PHT 特異的結合部位は脳の膜成分に緩やかに結合して存在するものと推測される。




つぎにこの可溶化結合部位の部分精製を行なった。種々のクロマトグラフィーを検討した結果, 疎水性蛋白に対し親和性をもつフェニルセファロースカラムクロマトグラフィーを行ない, さらに n-ブタノール処理することにより, 比活性が約 10 倍程度に上昇することを認めた。

上述の部分精製画分を用いた抗てんかん薬およびその類似化合物の影響を検討した(表)。5 位に 2 本のフェニル基をもつフェニトイン(#1)と一方のフェニル基に疎水性の基を導入した MPPH(#2)が最も高い結合性を示し, 一方のフェニル基に親水性の基を導入した HPPH(#3, PHT の主要代謝物)では結合性が減少した。また 1 位あるいは 3 位に置換基を導入すると結合性が著明に低下した(#5~#8)。他の種々の抗てん

かん薬を試みたが, この PHT 結合部位への結合性を示さなかった。このことは我々の部分精製した PHT 結合部位がかなり厳密な構造特異性をもつことを示唆するものである。

現在この PHT 特異的結合部位の精製およびこれと関連する生体内反応の機能単位の追究を行ないつつある。

表 フェニトインとその類似化合物の PHT 結合部位に対する影響

hydantoin	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	binding inhibition (%)
1 phenytoin	H	H	Phe	Phe	78
2 MPPH	H	H	Phe		68
3 HPPH	H	H	Phe		36
4 Nirvano1	H	H	Phe	C ₂ H ₅	12
5	H	CH ₃	Phe	Phe	38
6 Ethotoin	H	C ₂ H ₅	Phe	H	3
7	COCH ₃	H	Phe	Phe	18
8	CO- 	H	Phe	Phe	11

薬物を加えない時の PHT 特異的結合活性を 100 とし, 薬物を加えた時の結合の阻害率%を表示した。阻害率の大きい薬物ほど結合部位に対する結合能が強いことを示している。

文献

1) Miyamoto K, Nishimura S, Imazawa M: Advances in Epileptology (ed. by Akimoto H, et al.), Raven Press, New York, 1982, p.273 (本研究の一部は第 16 回日本てんかん学会(1982, 9)において報告した)

多様性を示した脳のエリリン塩基性蛋白

中嶋一行, 大泉信行, 今澤正興, 宮本侃治

脳の発達過程における蛋白代謝の研究を行ないつつあるが、その一つとして脳神経系に特異的な生体膜であるエリリンの主要蛋白であるエリリン塩基性蛋白(MBP)の生合成の研究を行なっている。またこれは現在研究中のオリゴデンドログリアを用いたMBPのエリリン形成への関与についての研究につながる。現在はMBP抽出の過程においてエリリン膜に強固に結合していると推測されたMBPについて、分子量および他の性質が従来報告されたものとは異なることを見出し、さらにこの生化学的性質について検討を行ないつつある。

材料および方法

発達各時期のエワトリ脳を用い、 NaCl 糖密度勾配遠心法により粗エリリンを得、低浸透圧処理およびCsCl密度勾配遠心法により精製エリリンを得た。MBPをFolch二層法の上層を酸性にして抽出したが、全量が抽出されず、残りはフラッフ層を100℃加熱後、酸性抽出することにより得られた。

Ca^{2+} 依存性-リン脂質感受性の蛋白リン酸化酵素(protein kinase C)は、ラット脳上清画分よりDEAEセルロースなどにより部分精製され、リン酸化反応は Ca^{2+} 、ジオレイン、酸性リン脂質を加え、 $[\gamma\text{-}^{32}\text{P}]\text{ATP}$ からのMBPへの ^{32}P のとり込み量により測定された。

結果および考察

MBPは我々の開発した酵素免疫アッセイ(EIA)¹⁾を用いて定量した。精製エリリンを用いFolch二層法の上層を酸性にして抽出されるMBPをMBP₁とした。残りのフラッフ層は同様の抽出をくり返してもそれ以上抽出されないが、100℃加熱後、酸性抽出によりはじめて得られるMBPがあり、これをMBP₂として、MBP₁と別に性質を検討した。両者ともMBP抗体と免疫反応を示し、両者をSDS-12.5%ポリアクリルアミドゲル電気泳動分析(PAGE)を行なうと、両者の分子量は数百程度異なることを認めた(図1)。両者の分子量の差が少ないため混合して泳動を行ったが、同様に両者の分離が確認された。

次に両MBPはラット脳の蛋白リン酸化酵素Cの基質になりうること、蛋白モルあたりのリン酸化量は5.3モル(MBP₁)および3.6モル(MBP₂)と、両者の差があることが認められた。この二種類のMBPがエリリン形成にあたり異なった役割を果たしている可能性を考慮し、

発達過程における両者を測定した。MBP₂はエリリン形成初期(孵卵19日)にはすでにMBP₁とともに存在することを認め、エリリンにおけるMBP₂/MBP₁の比は孵化直後と孵化後10週ではほぼ同様の値(0.15)を示し、エリリンとして形成された場合は、完成エリリンと初期エリリンの間でこの比の変化を認めなかった。

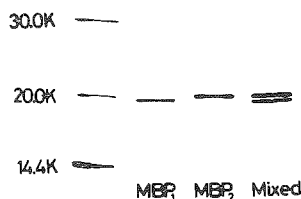


図1 MBP₁とMBP₂のSDS-PAGE

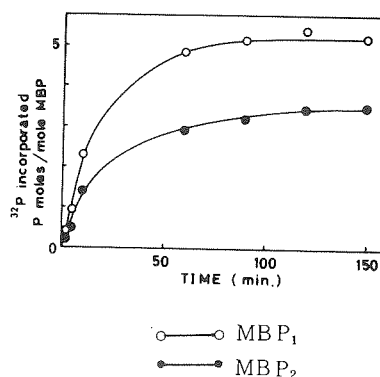


図2 MBP₁とMBP₂のリン酸化

文献

- 1) Shinomiya Y, Kato N, Imazawa M, Miyamoto K
J Neurochem. 39:1291, 1982

(本研究の一部は第55回日本生化学会(1982, 10), 第25回日本神経化学会(1982, 11)に報告された)

脳の酸性リン脂質の分離, 精製

今澤正興, 中嶋サカエ, 宮本侃治

中枢神経系の発達とその障害の生化学的研究を脳生体膜の脂質代謝の面から行ないつつある。リン脂質, プラズマローゲン, 糖脂質の脂酸などについてのGC-MSを用いた検索を行なってきたが, 現在酸性リン脂質(セリン-, イノシトール-, リン脂質, フォスファチジン酸, カルジオリピン)を分離, 精製する方法を確立し, 我々が現在研究中の脳の蛋白リン酸化酵素, 抗てんかん薬レセプターの機能に対する作用を検討中である。これは近年, 生理的に重要な種々の酵素およびレセプターの作用発現過程においてリン脂質, とくに酸性リン脂質が機能に関与していることが示唆されているからである。

材料および方法

ラット脳のシナプトソームなどを含む粗ミトコンドリア画分より, Folch法により脂質を抽出し, 有機溶媒を用いたCMセルロースカラムクロマトグラフィーにより各種リン脂質を分離した。得られた酸性リン脂質混合物をシリカゲルカラムを用いた高速液体クロマトグラフィーにより各脂質に分離した。

結果および考察

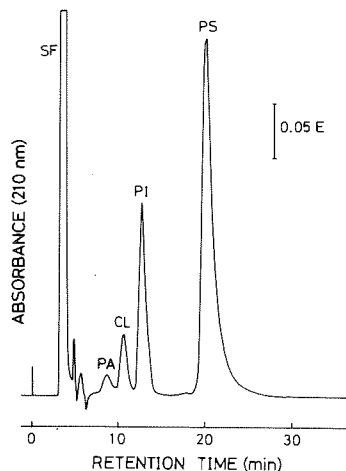
抽出された脂質混合物より, 中性脂質, 中性リン脂質, 糖脂質を除去し, 微量構成成分である酸性リン脂質を得る迅速法を検討した(表)。従来のC-Mセルロース法¹⁾を改良し, 50%メタノール-クロロホルム画分に酸性リン脂質のみを溶出した。従来困難であった酸性リン脂質の分離が有機溶媒中での逆ミセル形成能の差により行なわれたものと推測される。

得られた酸性リン脂質混合物を用い, シリカカラムを用いた高速液体クロマトグラフィーにより各酸性リン脂質を単離した(図)。溶出溶媒系²⁾を改良し, イソプロパノール-ヘキサン-ギ酸緩衝液とした。従来はシリカゲルカラム, DEAEセルロースカラム, 薄層クロマトグラフィーが用いられてきたが, 微量であること, 分離が不十分であることのため, 分離, 精製が困難であった酸性リン脂質を数時間程度で分離する方法を確立した。そこでこの単離した酸性リン脂質を用いて上述の酵素, レセプターに対する作用をNMR等の手段により検討中である。

表 脳脂質のCM-セルロース(Na⁺型)による分離

Solvent composition	Lipids eluted
Chloroform	Ch
7% Methanol-Chloroform	PC, Sph, CMH
19% Methanol-Chloroform	PE, CMH(hydroxy)
Methanol-Chloroform-Acetone (10:25:65)	CSE
50% Methanol-Chloroform	PS, PI, CL, PA

Ch: cholesterol, PC: phosphatidylcholine, Sph: sphingomyelin, CMH: cerebroside, PE: phosphatidylethanolamine, CSE: sulfatide, PS: phosphatidylserine, PI: phosphatidylinositol, CL: cardiolipin, PA: phosphatidic acid



構成脂酸の不飽和度により分光測定による検出感度が異なるため, 定量には脂質リン測定を行う。

図 ラット脳の酸性リン脂質の高速液体クロマトグラフィーによる分離

文献

- 1) Comfurius P, Zwaal R.F.A :
Biochim Biophys Acta 488:36, 1977
- 2) Patton GM, Fasulo JM, Robins SJ :
J Lipid Res 23:190, 1982

12. 免疫研究部

1. 研究部一年の歩み

里吉センター長は、多年にわたり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遂行してきた。当研究部では、主として自己免疫疾患の一つである重症筋無力症に関する研究活動を行った。研究スタッフは、研究員古川昭栄、賃金研究員古川美子、赤沢左衛子であり、講師として岐阜薬科大学林恭三教授が加わった。

(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、いくつかの病院、研究室で行われているが相互比較の点で困難があり、全国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、現在、全国約 50 ケ所の大学、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 2,700 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ともに、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に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 ^{125}I 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应用されている酵素標識法を抗 AChR 抗体価の測定に導入し、 α -bungarotoxin-horseradish peroxidase を用いて、従来の ^{125}I 標識法とほぼ同程度の感度で抗 AChR 抗体価を測定する方法を開発した。さらに固相法による簡便な方法も検討しており、近い将来、全国レベルでの測定を酵素標識法に切り変えるべく準備中である。

(3) マウス心臓細胞の産生する神経成長促進因子 (nerve growth factor ; NGF) の定量およびその性質の解明

NGF はマウス顎下腺に多量に含まれ、その分離精製標品を用いての生理生化学的研究はめざましいものがあるが、顎下腺 NGF は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想像されているがいまだ確証はない。当研究部では、高感度 enzyme immunoassay 法を開発し、数 pg 量の NGF を検出可能とした。この方法によ

Ⅰ 研究業績

り、上述の仮説を証明するためマウス心臓細胞を培養し調べたところ、培養上清中に数百 pg/ml/day の NGF が検出され、交感神経支配臓器である心臓が NGF を産出していることが明らかとなった。この培養上清を用いて、心臓 NGF と顎下腺 NGF の性質を比較検討した。

2. 研究業績

A 論文

a. 原著

- 1) Kaneda N, Tanaka F, Kohno M, Hayashi K, Yagi K:
Change in the intrinsic fluorescence of acetylcholine receptor purified from *Narke japonica* upon binding with cholinergic ligands
Arch Biochem Biophys 218 : 376–383, 1982
- 2) Endo T, Inagaki F, Hayashi K, Miyazawa T:
Local conformational transition of toxin B from *Naja naja* as studied by nuclear magnetic resonance and circular dichroism
Eur J Biochem 122 : 541–547, 1982
- 3) Sato M, Funakoshi I, Hayashi K, Yamashina I:
Isolation and characterization of four forms of kallikrein from hog pancreas autolysate
J Biochem 92 : 1337–1345, 1982
- 4) Teshima K, Ikeda K, Hamaguchi K, Hayashi K:
Participation of an ionizable group with $pK_{8.55}$ in the reaction of *p*-bromophenacyl bromide with His 48 of cobra venom phospholipases A₂
J Biochem 91 : 1777–1788, 1982
- 5) Fukui K, Shiomi H, Takagi H, Hayashi K, Kiso Y, Kitagawa K:
Isolation from bovine brain of a novel analgesic pentapeptide, neo-kyotorphin, containing the Tyr-Arg (kyotorphin) unit
Neuropharmacol 22 : 191–196, 1983
- 6) Takagi H, Shiomi H, Fukui K, Hayashi K, Kiso Y, Kitagawa K:
Isolation of a novel analgesic pentapeptide, neo-kyotorphin, from bovine brain
Life Sci 31 : 1733–1736, 1982
- 7) Kimura Y, Kitamura H, Hayashi K:
A method for separating commercial colistin complex into new components: COLISTINS

pro-A, pro-B and pro-C

J Antibiot 35 : 1513-1520, 1982

- 8) Furukawa S, Kamo I, Furukawa Y, Akazawa S, Satoyoshi E, Itoh K, Hayashi K :

A highly sensitive enzyme immunoassay for mouse β nerve growth factor

J Neurochem 40 : 734-744, 1983

- 9) Furukawa S, Akazawa S, Furukawa Y, Kamo I, Satoyoshi E, Hayashi K :

A practical enzyme immunoassay for anti-acetylcholine receptor antibodies in Myasthenia Gravis

J Neuroimmunol, in press

- 10) Nishiyama N, Saito H, Hayashi K, Satoyoshi E, Furukawa S :

Purification and some properties of a new nerve growth factor from the submandibular gland of male *Suncus murinus*

Biomed Res 3 : 457-460, 1982

- 11) Furukawa Y, Yamada R, Iwashima A :

Inactivation of microbial pyridoxal kinase by pyridoxal

Acta Vitaminol Enzymol 3 : 145-156, 1981

- 12) Miyazawa T, Endo T, Inagaki F, Hayashi K, Tamiya N :

NMR analysis of structure and function of snake neurotoxins

Biopolymers 22 : 139-145, 1983

b. 著書

- 1) 林恭三, 古川昭栄 :

神経成長促進因子 (NGF)

内分泌実験講座・ホルモン測定法(上)

(鎮目, 井村, 矢内原編) 講談社, 東京, p 266 - 280, 1982

c. 総説

- 1) 太田光熙, 西谷裕, 林恭三 :

アセチルコリン受容体拮抗 - 抗アセチルコリン受容体を中心に -

代謝 19:1413 - 1424, 1982

- 2) 河野通明, 林恭三 :

Epidermal growth factor による細胞増殖促進の反応機構 - チロシンリン酸化反応の促進 -

化学 37:709 - 713, 1982

B. 学会発表

a. 特別講演, シンポジウム

1) 林恭三, 太田光熙, 河野通明:

アセチルコリン受容体とその抗体について.

第102回日本薬学会, 大阪, 4.3 - 5, 1982

b. 国際学会

1) Miyazawa T, Endo T, Inagaki F, Hayashi K, Tamiya N:

Nuclear magnetic resonance analysis of structure and function of snake neurotoxins

International symposium on peptides, polypeptides and proteins,

Padova, Italy, 6.20-26, 1982

2) Endo T, Inagaki F, Hayashi K, Tamiya N, Miyazawa T:

The correlation between dynamic structures and toxicities of snake neurotoxins

Proton nuclear magnetic resonance in biological system,

California, U.S.A., 8.29-9.3, 1982

c. 一般学会

1) 遠藤斗志也, 稲垣冬彦, 林恭三, 田宮信雄, 宮沢辰雄:

蛇毒神経毒タンパクの動的構造と機能

第33回タンパク質構造討論会, 大阪, 10.8 - 9, 1982

2) 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の活性部位の構造

第33回タンパク質構造討論会, 大阪, 10.8 - 9, 1982

3) 古川昭栄, 古川美子, 里吉栄二郎, 林恭三:

培養マウス未梢組織のNGF産生について

第55回日本生化学会, 大阪, 10.10 - 13, 1982

C. 班会議発表

1) 林恭三, 古川昭栄, 赤沢左衛子, 加茂功, 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, 1.21 - 22, 1983

D 研究会など

1) 古川昭栄 古川美子 林 恭三：

マウス心臓由来細胞が産生する神経成長促進因子（NGF）について

大阪大学蛋白質研究所培養細胞における生理活性物質に関するセミナー，大阪，3. 18－19，
1983

3. 主な研究報告

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

重症筋無力症患者血清中の抗アセチルコリン受容体 (AChR) 抗体の測定法としては、これまでの所 ^{125}I 標識 α -bungarotoxin (α -BGT) で標識した AChR を抗原とし、抗ヒト IgG 抗血清で抗原-抗体複合体を沈澱させる二抗体法が最も高感度で、かつ臨床症状との相関性も比較的高いとされている。我々は、 ^{125}I 標識 α -BGT の代わりに horse-radish peroxidase (HRP) 標識 α -BGT を用いる enzyme immunoassay (EIA) 法を開発し、昨年度報告した。本年度は、この方法にいくつかの改良を加えるとともに、測定条件について詳細な検討を行った。

方法の原理は二抗体法で、HRP- α BGT 複合体で標識した AChR と患者血清を混合し反応させ、次いで抗ヒト IgG ウサギ血清を加えてヒト IgG を沈澱させ、沈澱物中の HRP 活性を測定するというものである。AChR はラット除神経筋より調製したものをを用いた。HRP- α -BGT 複合体は Nakane らの方法により調製した。HRP- α -BGT と HRP の分子量を SDS ゲル電気泳動法で調べると、各々 53,000, 44,000 と推定され、 α -BGT の分子量が 7,983 であることから、HRP と α -BGT は 1 : 1 結合しているものと考えられた。

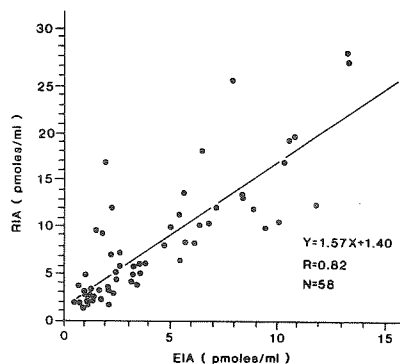
まず、AChR を HRP- α BGT で標識するための至適条件を調べた。AChR (2.0 pmoles/ml) 0.1 ml と種々の濃度の HRP- α -BGT (0.06-20 pmoles/ml) 0.1 ml を 4℃ で 3 日間反応させ、得られた HRP- α -BGT-AChR を抗 AChR 抗体価の測定に用いた。その結果、2.0 pmoles/ml の HRP- α -BGT を用いた時に最も良い結果の得られることがわかった。AChR (2.0 pmoles/ml) 0.1 ml と HRP- α -BGT (2.0 pmoles/ml) 0.1 ml を 4℃ で種々の時間反応させ調べると、AChR を充分標識するためには、HRP- α -BGT と 2 日以上反応させる必要があることがわかった。以後、AChR の標識は、当量の HRP- α -BGT と 4℃ で 2~3 日反応させることとした。

次に、抗原 (HRP- α -BGT 標識 AChR) と抗体 (患者血清) の反応時間を検討した。HRP- α -BGT-AChR (2.0 pmoles/ml) 0.1 ml と buffer A (0.1% Triton X-100 と 0.9% NaCl を含む 0.05M phosphate buffer, pH 7.0) で 100 倍希釈した患者血清 0.1ml を 4℃ で種々の時間反

応させた。その結果、沈澱物中の HRP 活性は、始めの 6 時間で急激に上昇し、それ以降はゆっくりとした上昇を示し、約 30 時間でプラトーとなった。このことから、HRP- α -BGT 標識 AChR と血清は 4℃ で 24 時間反応させることとした。

更に、免疫沈澱物中の HRP 活性を測定するための至適条件を求めた。まず沈澱物を溶解しない状態で 0.03M 3-(p-hydroxyphenyl) propionic acid (HPPA) 50 μ l と 0.01% H_2O_2 50 μ l を加え、25℃ 30 分間反応させた。一方、0.1 M NaOH 0.1ml により沈澱物を一旦溶解し、次いで、buffer A 1.0 ml を加えて中和した状態で基質溶液を加え、同様に酵素活性を測定した。その結果、沈澱物を溶解した状態の場合のみ、患者血清量と HRP 活性との間に直線性が認められ、HRP 活性測定に先立って沈澱物を溶解する必要のあることが明らかとなった。なお、酵素反応は 1.5% NaN_3 を含む 2.5 M NaOH 100 μ l で停止し、励起波長 320 nm, 蛍光波長 405 nm で溶液の蛍光強度を測定し、HRP 活性を求めた。

今回開発された EIA で 50 名の重症筋無力症患者血清中の抗 AChR 抗体価を測定すると、陽性率は 80% であった。 ^{125}I - α -BGT を用いる従来の radioimmuno assay (RIA) 法で同一の群を測定すると、陽性率は 76% であった。EIA と RIA は良い相関性を示し (相関係数 0.82, 図 1), EIA が RIA にかわり得る方法であることが明らかとなった。今後、基質の改善, 方法の簡略化などにより, EIA はより一層優れた測定法となると期待される。



心臓由来細胞の産生する神経成長促進因子について

古川美子, 古川昭栄, 里吉栄二郎, 林 恭三

神経成長促進因子 (nerve growth factor ; NGF) は胎生期の知覚神経節および交感神経節の神経細胞に特異的に作用し, その分化と成長を促進する因子である。特に, 交感神経節は, 個体の感熟後もその機能維持に NGF を必要とすることから, 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ものと想定される。しかし, 神経支配されている臓器や組織が実際に NGF 分子を産生しているかどうか, 未だ明らかにされていない。NGF は, 成熟した雄マウス顎下腺に多量存在し, これより精製された NGF は, NGF の生理的役割を想定するための種々の研究に用いられているが, 顎下腺 NGF が生体内で重要な役割を果たしているとは考え難い。そこで, 我々は, 生体内で実際に生理作用を発現していると考えられる NGF の生合成について検討した。

生物材料としては, 交感神経支配を受けている代表的器官である心臓を 3~7 週令のマウスより得, トリプシン処理により単一細胞として培養に移した。培養液は, 10% 牛胎児血清を含む Dulbecco's MEM である。心臓は, 主に心筋細胞と線維芽細胞から成るが, 5 日令以上のマウスの心筋細胞培養は不可能とされ, また顕微鏡下で観察した結果からも, 本研究で用いた細胞は主に線維芽細胞であると考えられる。NGF の定量は, マウス顎下腺 β NGF の定量法として我々が先に開発した enzyme immunoassay (EIA) 法¹⁾を用いた。

まず, 7 週令の雌雄マウスの心臓細胞を培養し ($1-2 \times 10^4$ cells/0.5ml/well), 細胞の増殖と, 培養上清中の NGF 量の関係を調べた。培養上清は, 0.5% ウン血清アルブミン (BSA) を含む培養液にかえて 24 時間後に集め, EIA に供した。細胞は 0.1M NaOH 0.3 ml で溶解し, Coomassie blue 法によりタンパク定量した。その結果, NGF 産生量は細胞増殖と共に増し, 細胞タンパク 1 μ g 当りの NGF 量は培養後 5 日で 4 -

6 pg, 10 日で 14 - 20 pg, 20 日で 28 - 35 pg となった。雌雄差は認められず, また 3 週令, 5 週令マウスを用いても同様の結果が得られた。細胞内 NGF 量を定量すると, 24 時間に培養上清中に分泌されてくる NGF 量の数% にすぎず, 産生された NGF は速やかに分泌されていると考えられた。

次に, 培養上清を 10 倍濃縮し, 心臓 NGF のいくつかの性質を顎下腺 β NGF のものと比較した。免疫交叉性は EIA を用いて調べたが, dilution curve が完全に一致することから, 心臓 NGF と顎下腺 β NGF は EIA でみる限り同一の抗原性をもつと考えられた。生物活性 (神経線維増生活性) は, 8 日ニワトリ胚の dorsal root ganglia を plasma clot 法で培養し調べたが, 同じ濃度の心臓 NGF と顎下腺 β NGF が全く同様な神経線維増生密度を示すことから, 両者の生物活性は同一と考えられた。分子量は Sephadex G-100 ゲル濾過法で求めたが, 両者は同じ位置に溶出することから, 心臓 NGF は顎下腺 β NGF と同じ約 26,000 の分子量をもつと考えられた。等電点は pH 3-10 の carrier ampholytes を用い isoelectric focusing 法で求めたが, 両者は共に pH 9.2-9.5 の位置に高いピークを示すことから, 心臓 NGF は顎下腺 β NGF と同様 9.3 近辺の等電点をもつと考えられた。

以上の結果, 培養マウス心臓細胞は NGF を産生し, この心臓 NGF は顎下腺 β NGF と同一の分子であるらしいということを明らかにした。これは生体内で生理作用を発現していると思われる NGF の特性を初めて明らかにしたものである。

文 献

- 1) Furukawa S, Kamo I, Furukawa Y, Akazawa S, Satoyoshi E, Itoh K, Hayashi K :
A highly sensitive enzyme immunoassay for mouse β nerve growth factor.
J Neurochem 40 : 734, 1983

13. 神経筋病棟報告要旨

原発性卵巣機能不全、白髪、白内障、大脳萎縮などを伴った頭蓋底陥入症の一例

横山風児 向山昌邦 高木昭夫
安藤一也 里吉栄二郎

小学生の頃より出現した進行性の知能低下及び運動機能障害を呈した患者で種々の神経症状（歩行障害, high arched foot, 眼振, Argyll Robertson pupil, 四肢の軽い muscle weakness, 両下肢の病的反射, etc）を認め, X線写真により頭蓋底陥入症が認められた。理学所見では白髪, 白内障を呈し, X線CT像上大脳萎縮及び大脳白質に限局性 low density があり, 内分泌学的には, 血中の LH, FSHが高く, 原発性卵巣機能不全を認めた希有な症例を報告した。(第8回三多摩神経疾患懇話会)

Idiopathic dystonia-parkinsonism — 臨床的
生化学的, 電気生理学的検索 —

春原経彦 安藤一也 里吉栄二郎
真野行生*

日内変動をきたす若年性パーキンソニズムの27歳発症45歳女, 38歳発症64歳女, 36歳発症39歳女, 29歳発症35歳女の4例につき, 臨床的, 生化学的, 電気生理学的検索を行った。髄液HVAは正常値を示し, L-dopa, artane, amantadine, bromocriptineのいずれの服用でも症状の著明な改善を示した。前腕の回内回外, 肘・足関節屈伸, 足踏みなどの同じ動作の反復で, その動作が著明に緩慢となり, ついには制止する特異な現象を認めた。この時両拮抗筋群に持続性の筋放電を認め, 本症の dyskinesia の成立に dystonia が重要な役割を果たすことがわかった。従って, 現段階では本症を idiopathic dystonia-parkinsonism と称して, 他の疾患と区別するのが最も適当と考えた。(第23回日本神経学会総会, 第12回日本脳波・筋電図学会総会, 昭和57年度難病研究報告会, 第3回三多摩パーキンソン病懇話会)

*奈良医大神経内科

神経系変性疾患の positron CT 像

横井風児 向山昌邦 安藤一也
里吉栄二郎 飯尾正明*

脊髓小脳変性症(SCD)及びパーキンソン病患者につき positron computed tomography (positron CT) 像を用いて検討した。用いた RI 化合物は ^{11}C -glucose 及び $^{11}\text{CO}_2$ であった。

10例のSCDの内半数で小脳領域における ^{11}C -glucose 及び $^{11}\text{CO}_2$ の集積が正常例に比して低下していることが判明した。残りの半数例では小脳領域における RI の集積は正常であった。パーキンソン病3例については L-Dopa服用時と中断時では神経症状に著変が見られるにもかかわらず基底核での ^{11}C の集積の程度は有意の差を示さなかった。(第23回日本神経学会総会, 第37回国立病院療養所総合医学会, 第22回日本医学会総会)

*国立療養所中野病院

各種神経疾患の歩行障害 — Kinesiofax による
分析 —

一井 本 春原経彦 安藤一也
里吉栄二郎

歩行障害を示す各種神経疾患の歩行時重心移動を分析し, その病態について検討した。対象は, 正常16例, パーキンソン病(P病)19例, NPH 4例, PSP 2例, OPCA 14例, 深部覚障害7例で, アニマ製グラビコーダを用いて直線歩行, 立位回旋, 周回歩行につき分析, 検討した。P病の立位回旋のパターンは小刻みの動揺が特徴的な菊華状を呈し, NPHやPSPの不規則で大きなパターンとはかなり異っていた。深部覚障害とOPCAのパターンはともに小ループの形成, 立脚時動揺を示したが, 歩行時重心動揺はOPCAが最も著しかった。本方法は, 各種神経疾患の歩行障害をより客観的に把握でき, 鑑別診断にも有用なものと考えられた。(第23回日本神経学会総会, 第3回三多摩パーキンソン病懇話会)

Mitochondrial myopathy における staircase phenomenon 異常

富 英明 春原経彦 河崎 博
 埜中征哉 向山昌邦 里吉栄二郎
 橋 滋国*

いわゆる mitochondrial myopathy (MM) の 2 症例、正常例 8 例、肢帯型筋ジストロフィーの 5 例について低頻度反復刺激による staircase phenomenon の検索を行った。MM の 1 例では臨床的に特異な筋無力症症状があったが、反復刺激で electrical response (ER) に変化がなく一方 mechanical response (MR) に漸減現象を認めた。他の MM 例も ER に異常はないが positive staircase を認めなかった。MR の単収縮力・潜時・収縮時間・1/2 弛緩時間に異常はなく、positive staircase の欠如は、chemo-mechanical process での障害によるものと考えられた。一方肢帯型筋ジストロフィーでは、ER から MR までの潜時、1/2 弛緩時間の延長や著明な negative staircase がみとめられ筋内カルシウムイオンの放出、吸収過程での異常が考えられた。(第 81 回日本神経学会関東地方会、第 12 回日本脳波・筋電図学会総会)

*北里大学脳外科

著明な脳波異常を呈した progressive chorea の 2 例

河崎 博 春原経彦 横井風児
 高木昭夫 向山昌邦 里吉栄二郎

舞蹈病運動と痴呆を呈し、頻回の高振巾徐波バーストを呈した 2 症例を報告した。症例 1 は 35 歳女性で、28 歳舞蹈病運動と性格変化で発症、経過中数回の大発作を認めた。症例 2 は 46 歳女性で、34 歳舞蹈病運動で発症、その後痴呆を呈してきた。この 2 症例は家族歴なく、アテトーゼ・ジストニアの要素のある舞蹈病運動・痴呆を呈したが、ハンチントン舞蹈病にはみられない高振巾徐波バーストを示した。この 2 症例はハンチントン舞蹈病とは異なる疾患と考えられ、歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症の偽ハンチントン型、リポドーシス(特に kuf 病)と類似点を有するが、現段階では別の疾患として考えて

おくべきと思われる。(第 9 回三多摩神経疾患懇話会)

Acanthocytosis, 筋の mitochondria 異常, myoclonus epilepsy, その他多彩な症状を呈した 1 例

一井 本 春原経彦 向山昌邦
 埜中征哉 里吉栄二郎

myoclonus epilepsy, mitochondrial myopathy, acanthocytosis を伴った 21 歳男性例を報告した。14 歳の myoclonus epilepsy 後、進行性に言語の崩壊を中心とした知能障害が進んだ。るい瘦、咬合不全、内反足、足関節拘縮、深部反射低下、病的反射陽性がみられた。末梢血中に、20%以上の acanthocytosis がみられたが、貧血は軽度で、骨髄にも特に異常はなかった。血中 CPK、ピルビン酸、乳酸は高値を示したが、総コレステロール、LDL 等脂質系、肝・腎機能、内分泌系等に異常はない。ミオクロームスに対応する脳波変化はなかった。脳 CT では、皮質の萎縮、脳室系の拡大、右前頭葉と両側後頭葉の限局性低吸収域がみられた。筋生検では、いわゆる ragged-red fiber がみられた。(第 82 回日本神経学会関東地方会)

痴呆、運動失調を示し巨大母斑を伴った megadolicho intracranial arteries の 1 例

富 英明 春原経彦 向山昌邦
 横井風児 里吉栄二郎

症例は 51 歳男性で徐々に進行する痴呆で発症し体幹失調、意識障害が進行してきた。過去に明白な脳血管障害の既往はない。入院時著明な高血圧と臀部の広範な色素性母斑がみられ神経学的には著明なうっ血乳頭、多彩な知能障害を有す痴呆、体幹失調、錐体路障害がみられた。エンハンス CT 像では脳幹部に著明に拡張した脳底動脈が造影され脳血管撮影により内頸動脈系、椎骨動脈系の megadolicho artery が確認された。入院後血圧が降下してもうっ血乳頭は持続し意識障害も進行した。入院 5 週目に脳幹梗塞を生じ左片麻痺、眼球運動障害が

II 研究業績

みられ現在 apallic state である。痴呆発現の機序については循環不全が考えられるが不明の点が多い。(第 83 回日本神経学会関東地方会)

長期間小脳失調のみを示した spongiform encephalopathy の 1 剖検例

富 英明 春原経彦 向山昌邦
紀平為子 安藤一也 里吉宮二郎
村本 治*

小脳症状より初発し 2 年近く小脳失調のみを呈し、下肢腱反射消失、知覚異常がみられ末期に痴呆、精神症状をきたした亜急性海綿状脳症の 37 歳女性例を報告した。家庭歴(一)。病理学的には大脳皮質を中心に高度の海綿状態と小脳、大脳を中心に Kuru 斑類似の plaque が存在した。本症と Creutzfeldt-Jakob 病との関連も問題になるが、本症と同様の臨床経過をたどり、また家族性を有し海綿状態の軽い Gerstmann-Sträussler-Scheinker 症候群(GSS)との関連が問題になる。演者らは小脳症状より初発し海綿状態の強い SSE と家族性を有し海綿状態のない GSS とを比較してみた。その結果臨床的には家族性以外に明確な差がみられず両者の鑑別は困難であると思われた。(第 84 回日本神経学会関東地方会、第 13 回臨床神経病理研究会)

*筑波大学神経内科

石灰化を伴った多発性脳血管腫の同胞例

舘野昭彦 松井 晨 桜川宣男
有馬正高 埜中征哉

家族性(遺伝性)多発性脳血管腫の同胞例を経験した。(症例 1)男児。精神運動発達遅滞、焦点性発作を認め、2 歳 11 カ月時に、再生不良性貧血にて死亡。剖検にて皮質深層～白質にかけて、多発性血管腫を認めた。(症例 2)2 歳 1 カ月、女児。精神運動発達遅滞、焦点性発作を認め、症例 1 と同様、CT スキャンにて gyriform type calcification を認めた。また眼底検査では、原発性黄斑変性症がみられていた。

CT スキャン所見より、Sturge-Weber 症候群、脳炎後遺症などが鑑別疾患として挙げられるが、臨床症状、病理所見より、容易に否定できた。(第 82 回日本神経学会関東地方会)

変性型ミオクローヌステんかんにおけるミオクローヌスの薬物効果と発生機序について

舘野昭彦 松井 晨 桜川宣男
有馬正高

3 家系 5 症例の変性型ミオクローヌステんかんにみられた action myoclonus および massive myoclonus に対し、薬物治療を試みた。

4 例には clonazepam, diazepam, sodium valproate が著効し、脳波の改善をみたが、SEP、髄液中のアミンには変化がなかった。1 例は、各種抗痙攣剤に抵抗性を示したが、大量 vitamin B₆ 併用、isoniazid 併用などで改善をみた。

これらの治療効果より、変性型ミオクローヌステんかんにおけるミオクローヌス発生ないしは消失機序に、GABA が何らかの形で関与することが予想された。(第 24 回日本小児神経学会総会)

乳児早期より痙性を呈した Tay-Sachs 病の一例

東條 恵 松井 晨 桜川宣男

症例は 1 歳 2 ヶ月男子。生後 2 ヶ月よりの足間代が主訴。初期発達は 7 ヶ月まではほぼ順調と思われたが、両側尖足傾向あり、軽度痙性両麻痺がみられた。11 ヶ月にて運動機能発達の停止、退行、眼底に cherry-red spots を認め、酵素学的に血清 hexosaminidase A 欠損が証明され、Tay-Sachs 病と診断。音刺激での startle response (+)。その後 1 歳 2 ヶ月でも、固視、あやし笑いはあるが痙性四肢麻痺は進行、除脳硬直位を取り易くなり、音以外の知覚刺激(捷毛擦過、口周囲擦過、角膜刺激)にても startle response が出現。典型的の同病児と比較すると初期より痙性が強く、筋緊張低下が目立たなく、皮質障害

が前景でない点，足間代がありつつも初期発達が順調な点は非典型的。（第83回日本神経学会関東地方会）

（第84回日本神経学会関東地方会）

*国立療養所東埼玉病院

異染性白質ジストロフィー（若年型）への治療的試み — 低ビタミンA食，大量白血球輸注の検討

東條 恵 桜川宣男 松井 晨
館野昭彦 有本 潔 有馬正高

6歳より精神機能の退行にて発症した。7歳11ヶ月の若年型異染性白質ジストロフィー児（白血球 arylsulfatase A 値は正常の15%）に対し，低ビタミンA食，酵素補充療法として大量白血球輸注を行い，治療効果をみた。9ヶ月間の低ビタミンA食では臨床上的改善，尿中 sulfatide に変化なく，効果なしと判定。大量白血球輸注は供血者より血液成分分離装置にて 1×10^{10} 個の白血球を分離し患者に輸注。輸注後1~4時間で前値20 nmol/mgprotein/hrs の約2倍の白血球 arylsulfatase A 値の上昇が得られ，その後減少。血清では上昇なし，臨床改善ないが，尿中 sulfatide は輸注後1週間は前値の50%以下と減少を示し，治療の可能性を示唆した。（第24回日本小児神経学会総会）

特異な臨床像を有する先天性筋ジストロフィー症（非福山型）の1例

紀平省悟 埜中征哉 桜川宣男
松井 晨 東條 恵

非福山型 CMD と思われた9歳男児例。新生児期から多発性関節拘縮と全身性筋力低下が気付かれた。上肢末梢関節はむしろ過伸展性を呈した。筋電図上有意の変化なく，脳波正常，上腕二頭筋より採取した生検筋標本は径の大小不同，結合織増殖及び部分的な type 2B atrophy 及び type 1 predominancy を示した。特異な臨床像から Ullrich 病との関連が示唆されるが本症例は先天性筋ジストロフィー症（非福山型）のカテゴリーに属するものと考えられた。（第9回三多摩神経疾患懇話会）

経過中多彩な症状を呈した chorea の1女児例

紀平省悟 松井 晨 桜川宣男
有馬正高 石原伝幸*

家族歴のない生来健康な女児。chorea で発症，バリスムに近い粗大な不随意運動となったが，ブレンドンが劇的に奏効した。第27病日から約3日間にわたり左半側空間失認，書字障害，鏡像書字，交代性半身痙れんが出現した。chorea 消失と共に軽い左片麻痺が前景にたった。第130病日頃感冒性発熱に続いて再び交代性半身痙れん，視野障害（求心性狭窄+右同名1/4盲），左右障害が一過性に出現した。一方検査所見は血清逸脱酵素が病初期に高値，髄液では蛋白，HVA，5-HIAA が遷延性高値を示した。溶連菌感染や膠原病を思わせる所見は認めなかった。血管炎との関連性を考察した。

言語発達遅滞児のポジトロンCT(PET)

桜川宣男 松井 晨 有馬正高
飯尾正明

言語発達遅滞児についてPETを施行し，臨床所見と比較検討した。患者は3歳~4歳の男児(3名)女児(1名)。言語理解は2歳~3歳，言語表現力は1歳4ヶ月より2歳3ヶ月程度であった。X-CTおよび脳波は正常であり，運動機能および脳神経系は正常。

PETは $^{11}\text{C}\text{CO}_2$ 吸入法および $^{11}\text{C}\text{-glucose}$ 胃内投与法にて，薬剤睡眠下で行った。 $^{11}\text{C}\text{CO}_2$ および $^{11}\text{C}\text{-glucose}$ PET所見は，原則として同様のパターンを示した。言語発達遅滞児のPET所見として，一側大脳半球におけるRI集積の低下が認められた。臨床的に利き手に対応する例が2例で，両手利きが2例であった。言語発達遅滞の原因として優位半球における上記の代謝低下と関連するかにつき慎重に検討を要する。（第11回臨床小児放射線研究会）

*国立療養所中野病院

小児神経科領域におけるポジトロンCT(PET)の応用性について

桜川宣男 松井 晨 有馬正高
飯尾正明

小児神経科領域(今回は、変性・代謝・血管障害)についてPETを施行した。症例は結節性硬化症(TS, 6歳女児), 白質変性症(10歳男児), 中大脳動脈閉塞症(2歳女児)。患者は薬剤睡眠下で $^{11}\text{C}\text{CO}_2$ 吸入法, ^{11}C -glucose 胃内注入法にて行った。前記三症例の共通なPET所見として, CT上低吸収域部位に一致して, $^{11}\text{C}\text{CO}_2$ と ^{11}C -glucoseの取り込みの低い部位が観察された。又TSのCT上正常所見を示した後頭頂部では, PETにて両標識化合物の取り込みの悪い部分が認められた。 $^{11}\text{C}\text{CO}_2$ と ^{11}C -glucoseの脳内代謝産物, 即ちhot areaの示す意義については検討中であるが, ^{11}C -gluはTCAサイクルに入り代謝され, ^{18}F FDGのPETと別の意義がある。 $^{11}\text{C}\text{CO}_2$ は重炭酸塩となり脳内に入り, 一部固定される。(第24回日本小児神経学会総会)

*国立療養所中野病院

脳白質変性症のポジトロンCT

松井 晨 桜川宣男 東條 恵
有馬正高 飯尾正明

脳白質変性症の患児にポジトロンCT(PET), X線CT(CAT)を行い, 臨床症状と比較検討した。症例1: 16歳男児。10歳頃より進行性痴呆, 性格の変化, 行動の変容を示し, CATで前頭葉白質部の低吸収化を示した。症例2: 5歳頃より失調性, 痙性の運動障害, 知能低下が進行し, 生化学的に異染性白質変性症と診断された。CATでは脳室周囲の低吸収域及び皮質の萎縮を示した。PETは薬物睡眠下で $^{11}\text{C}\text{CO}_2$ 吸入法, ^{11}C -glucose経口投与方法で行った。症例1のPET所見は, CATに一致して前頭葉, 側頭葉白質のRI集積の低下を認めた。症例2では, CAT低吸収域よりびまん性のRI集積低下を示したが, CT上の皮質萎縮にもかかわらずRI集積低下は認めなかった。(第22回日本核医学会総会)

*国立療養所中野病院

結節性硬化症の脳波, CTとポジトロンCT($^{11}\text{C}\text{CO}_2$ および ^{11}C -Glucose)の比較研究

桜川宣男 松井 晨 河野義恭
有馬正高 飯尾正明

結節性硬化症(TS)の6歳女児にポジトロンCT(PET)を施行し, 脳波とX-CTとの比較を行った。PETは, $^{11}\text{C}\text{CO}_2$ (50mCi)吸入直後より, ^{11}C -Glu(10mCi)は胃チューブより投与後10分より施行した。CT所見: 左側脳室拡大と脳室周囲の散在性石灰化。脳波: 左半球の基礎波律動異常。左半球特に前頭葉・頭頂葉優位の多焦点性棘徐波結合を示す。 $^{11}\text{C}\text{CO}_2$ -PET: 左半球全体にRI集積が不良。 ^{11}C -Glu PET: 左側脳室拡大部位のRI集積が不良であるが, 同側皮質特に側頭葉におけるRI集積はむしろ増加していた。

脳波とCTは左半球優位の病変を示し, $^{11}\text{C}\text{CO}_2$ PETも同側のRI集積が不良であった。しかし ^{11}C -Glu PETは左側頭葉でむしろRI集積が増加し, $^{11}\text{C}\text{CO}_2$ -PETと異なる画像を呈した。(第22回日本核医学会総会)

*国立療養所中野病院

$^{11}\text{C}\text{CO}_2$ 吸入後の代謝産物の分析について(第1報)

桜川宣男 松井 晨 河野義恭
有馬正高 飯尾正明

$^{11}\text{C}\text{CO}_2$ ポジトロンCTの応用に伴い, その体内動態を知る目的で, $^{11}\text{C}\text{CO}_2$ 代謝産物の分析を行った。今回は血液成分について報告する。健康成人に $^{11}\text{C}\text{CO}_2$ (30mCi)を吸入させ, 直後より経時的に肘静脈より採血し, 以下4にて処理。全血0.5mlは総放射能測定し, 0.5mlは0.3M TAA 1.5ml中に混入し振盪する。遠心後, 上清と沈渣につき放射能測定した。Blood clearanceは3相性を示し, 吸入直後は $t_{1/2}$ ≈ 9.8秒, 吸入8分後までは $t_{1/2}$ = 152秒, それ以後は $t_{1/2}$ = 49分。吸入3分後の血液成分は, 酸可溶性成分10%, 酸不溶性成分4%。大部分は酸に不安定な成分($^{11}\text{C}\text{CO}_2$, $^{11}\text{H}_2\text{CO}_3^-$) $^{11}\text{HCO}_3^-$)であった。酸可溶性成分について現在double column およびラジオ液クロを用いて分析中である。

(第22回日本核医学会総会)

*国立療養所中野病院

筋ジストロフィーハムスター（BIO 14.6系）と人の筋ジストロフィーの骨格筋病変の比較

平山義人 埜中征哉 杉田秀夫

生後2カ月と4カ月の雄の筋ジスハムスターとコントロールのゴールデンハムスターの長指伸筋、縫工筋、大腿直筋、心筋を組織化学的に比較検討し、筋ジスハムスターの筋病変を検索した。次いで筋ジスハムスターと人の筋ジスにみられる骨格筋病変を比較した。結果：人の筋ジス病変と共通して、赤筋も白筋も侵される、壊死線維はCa染色で陽染される、筋線維の崩壊を表わす硝子様変性、壊死、貪食反応を示す線維が多い、再生線維が多くみられた。異なる点として、ハムスターの筋病変は patchy 状に存在し、結合織や脂肪織の増加はほとんどみられず筋再生が活発、ハムスターでは心筋の病変が骨格筋と共に強く認められた。（第24回日本小児神経学会総会）

III 中 央 施 設

中 央 施 設

1. 実験動物舎

動物舎の近況と57年4月から58年3月までの間の主なできごとについて略記する。

1. 飼育動物の概況

飼育動物の数は毎日変動するが、58年2月中旬現在の概数は、ラット1200、マウス650、モルモット20、兎15、鶏35、ウズラ20であり、前年度と大きな変動はない。これらのなかには、ヌードマウス、rollingマウス、brindleマウス、糖原病Ⅱ型ウズラなどが含まれている。ジストロフィー鶏は今年度で飼育管理を中止した。猫、犬、山羊などの中大動物は面積等の関係で当分は飼育ができないと考えられる。全体として1日当りの飼育数は短期の処理が増し前年度よりも変動が大きくなったと思われる。長期飼育実験の頻度が増加すれば1日当りの飼育数は増加するが全般的な収容能力の問題のため上限が定められるのはやむを得ない。

ラット、マウスなどSPF扱いを購入しているが設備としては開放のconventional扱いであり、感染の流行が懸念されてきた。局所的に呼吸器感染と思われる死亡がラット、マウスとも散発したが、幸に大きな流行は一度も経験されずにすんだ。ただ、血液の抗体保有状況の抽出検査では、なお、警戒をゆるめてはならないと考えている。

2. 設備関係

全体に手狭であり、感染の流行などがおこると対処が困難な現状のため、年度半ばから屋外に恒温・恒湿室2棟を設置した。1棟は、通常の飼育室の収容数が過剰な時に一時的に急性ないし亜急性実験に使用するためであって、他の1棟は感染発生時などに保存を必要とする動物を一時的に退避させるためであつた。使用実績として、ラットの実験、および、マウスの感染の一時退避に使用された。

3. 日常管理

個々の実験動物の管理責任は各実験者とし、全体の飼育の補助、洗浄、消毒、清掃などについては委託業者から4人の補助者が派遣されてきた。57年度末になり、補助者の責任者が急病退職となり、他にも退職者が出て補充がつかず、58年度初めまで混乱を生じた。幸に、実験動物自体に大きな事故は発生せずに済んだが、不測の事態への準備の必要性が痛感された。

日常的な問題では、空調関係のトラブル、大部屋内で多目的の実験動物が雑居していることによる条件の定めにくさ、各実験者による動物観察や管理の濃淡、飼育、実験の場所の調整などが主たるも

のである。これらの管理上の問題の連絡は、主として各部1名宛選出の動物舎委員により構成される委員会を通じて討議伝達されている。

4. 予算執行状況

動物飼育管理料、餌代、焼却処理料、備品、消耗器材、保守などから成りたっている。飼育管理料550万円、餌代292万円、焼却費103万円、備品(架台、ケージ)73万円、消耗費35万円、保守19万円等が主たるもので、維持費として年間1000万円以上の支出となった。なお、昭和57年度まで鶏関係の飼育管理料は別会計になっていたが昭和58年度からは一括管理になるため飼育管理料の値上がりが見込まれる。

5. 将来計画

新実験動物棟の新築が予算化される見通しとなり2～3年後には新しい建設が期待されるようになった。神経センター内に実験動物研究棟建設準備委員会が組織され基本的な構想について立案することになっている。

(動物舎委員会委員長 有馬正高)

2. RI研究施設

当センターのRI研究施設は、現在10研究部、計52名の研究者が共同使用している。使用核種、施設共同使用の方法は前年度記載とほぼ同様である。

当初から各部選任のRI委員によりRI委員会(委員長 宮本代謝研究部部长)において具体的問題の運営について討議決定するという形を続けている。しかし使用状況が活発になるにつれて、センターRI研究施設の専任管理者を配置できないまま運営することが益々困難となった。従来から統括責任者は所長で、永山研究検査科長が病院部とセンター研究部両者のRI全施設について監督業務を行ってきた。本年度から所長の下に各組織ごとに分担主任者を決め、今沢代謝研究部室長(当センター)、永山研究検査科長(研究検査科)、豊田医長(病院放射線科)がそれぞれ発令された(昭57.4付)。RI研究施設の管理は、本来放射線障害防止法(昭55.5改訂)に基づくが、厚生省所管内では厚生省病院、療養所放射線障害予防規定(昭50.5改訂)、さらには国立武蔵療養所放射線予防細則(昭57.3.25)によっている。

従来センターRI研究施設共同使用のため、廃液貯溜槽の放射能測定と排水処理、RI管理区域内の表面汚染検査をRI使用者が交代で受持って実施してきたが、更にRI使用機器(RI測定機器、低温実験室、培養設備などを含む)の使用、整備の監督業務を分担することとした。

廃棄物の中で昨年も述べたように当センターでは全国的規模のスクリーニングのため不燃性廃棄物

のRIAチューブが非常に多い。そこでアイソトープ協会の年一回の集荷では間に合わず、廃棄物倉庫の面積不足をきたすため、年二回の集荷または当方からの協会搬入という形でやっと処理が軌道にのってきた。つぎにこれも昨年予定として述べられたRI廃棄有機溶媒処理がまだ実施されずに残っている。協会が集荷を中止したため、廃棄有機溶媒燃焼装置とその附属施設が必要であり、また消防法上の問題もからんで早急の措置が望まれる。

当センターRI研究施設のRI管理業務について、現在は今沢代謝研究部室長が本来の研究業務をさいて併任している現状のため、可及的近い将来専任職員を確保することが望ましい。とりあえず非常勤の技術職員という形で募集を行なっている。

開設当初からの懸案である廃液貯溜槽のモニター、自動排水装置の整備、また研究の進展とともに核種の種類、および¹²⁵Iなどの特定核種の使用量の拡大が望まれる。核種、使用量については既施設の構造上の制約も問題となるため検討が必要である。

本年度RI共同使用のため整備された機器を表示する。

表 昭和57年度購入RI機器(昭和56年度年報P.263. 表1参照)

- (A) RI用測定機器
- (2) r線用RIA装置附属機器
 - 遠心機用ローター(トミー-R-12型)
 - 遠心機用キャリア(IEC-DPR 6000型用)
- (D) 培養用機器:
 - クリーンベンチ(バイオサイエンス-TM1000型)
 - CO₂インキュベーター(フォーマ-3326型)

(RI委員会委員長 宮本侃治)

3. 電子顕微鏡室

当センターの電子顕微鏡室は、微細構造研究部と共に発足し、昭和57年4月より中央電子顕微鏡室となり、共同の中央機器室として運営され、今日に至っている。

1. 施設及び機器

当センター三階に位置し、延面積は90m²であり、30m²ずつの三室よりなり、一室は透過型電子顕微鏡室、一室は主として走査型電子顕微鏡室、一室は暗室として利用されている。整備されている電

■ 中央施設

電子顕微鏡は、透過型として日立H700, 日立H600, 日立H300であり, 走査型は日立S700, 日立S430である。又, 暗室にはDurstL1200, DurstL138 Sが設置され, 電子顕微鏡写真の引伸しに共同利用されている。電子顕微鏡試料準備室がないため, 試料作製に必要な器機は各部にまかされている。

2. 予 算

電子顕微鏡室の運営は中央費でまかなわれている。主たる経常費は, 電子顕微鏡の保守に必要な修理費, 部品費と写真撮影に必要なフィルム, 現像液などの消耗品費である。その他人件費も含め, 年間600万円程度の経常費を必要としている。電子顕微鏡の使用年数の増加と共に保守管理に要する予算も増加の傾向にある。

3. 管 理

主として共同使用者のなかから電子顕微鏡運営委員が選ばれ, 電子顕微鏡運営委員会で決定された基準に従って運営されている。日常の運営については, 賃金研究員の石井弘子が保守管理を行っている。

4. 今後の問題点

最初から電子顕微鏡室として建築されていない為, 建物全体から発生する振動音の影響を受け, 各電子顕微鏡固有の分解能を発揮するに至っていない。特に走査型電子顕微鏡はその影響を顕著に受けている。電子顕微鏡室新設案が提示されているようであり, これら問題点をカバーし, 研究作業手順に従った動線を考慮に入れた試料作製室や暗室を配置した電子顕微鏡室の実現を期待したい。

(電顕委員会委員長 埜中征哉)

4. 図 書 室

昭和58年1月より購入雑誌の種類を増した。現在購入中の雑誌名は別表の通りである。なお新規に購入を開始したものには*印を付した。

(図書委員会委員長 小沢鉄二郎)

欧文雜誌名

1. * Acta Histochemica et Cytochemica
2. * Acta Neurologica Scandinavica
3. * Acta Neuropathologica
4. Acta Physiologica Scandinavica
5. American Journal of Anatomy
6. * American Journal of Human Genetics
7. American Journal of Medical Genetics
8. American Journal of Pathology
9. * American Journal of Physiology
10. Analytical Biochemistry
11. Annals of Neurology
12. * Annals of New York Academy of Science
13. Anatomical Record
14. * Anatomy & Embryology
15. Archives of Biochemistry & Biophysics
16. * Archives of Neurology
17. * Archives of Pathology and Laboratory Medicine
18. Biochimica Biophysica Acta
 - Bioenergetics
 - Biomembranes
 - General Subjects
 - Gene Structure and Expressions
 - Lipids and Lipid Metabolism
 - Molecular Cell Research
 - Protein Structure and Molecular Enzymology
 - Reviews on Biomembrane
 - Reviews on Bioenergetics
 - Reviews on Cancer
19. Biochemical Journal
20. Biochemical Society Transactions
21. Biochemical Pharmacology
22. Biochemical Biophysical Research Communications
23. Biochemistry
24. * Biochemistry International
25. Biological Psychiatry
26. * Biomedical Mass Spectrometry
27. Biomedical Research
28. * Bioscience Reports
29. * Biophysical Journal
30. * Brain
31. * British Journal of Pharmacology
32. * Cancer Research
33. Cell
34. * Cell Differentiation
35. * Cell Biology : International Reports
36. * Cellular Immunology
37. * Cell Membranes
38. * Cell Motility
39. * Cell & Tissue Research
40. * Cell & Tissue Kinetics
41. * Cellular & Molecular Neurobiology
42. Chemical Reviews
43. Chemical Titles
44. * Clinical Chemistry
45. * Clinical Genetics
46. * Clinical Neuropathology
47. Clinica Chimica Acta
48. * Cytogenetics & Cell Genetics
49. * Developmental Brain Research
50. Developmental Biology
51. * Differentiation
52. * Electromyography & Clinical Neurophysiology
53. * The EMBO Journal
54. Endocrinology
55. European Journal of Biochemistry
56. * European Journal of Cell Biology
57. * European Journal of Immunology
58. European Journal of Pharmacology
59. * Experientia
60. * Experimental Brain Research
61. Experimental Cell Biology
62. Experimental Cell Research
63. Experimental Neurology
64. Experimental Pathology
65. FEBS Letters
66. Federation Proceedings of the Federation of American Societies of Experimental Biology.
67. * Histochemistry
68. Human Genetics
69. * Hoppe-Seyler's Zeitschrift für Physiologische Chemie
70. * Immunology
71. * Immunology Today
72. * Infection & Immunity

73. * International Journal of Biochemistry
74. * International Journal of Neuroscience
75. * In Vitro
76. Journal of American Chemical Society
77. Journal of Anatomy
78. Journal of Biochemistry
79. Journal of Biological Chemistry
80. Journal of Cell Biology
81. Journal of Cell Science
82. Journal of Cellular Physiology
83. * Journal of Chromatography
84. Journal of Comparative Neurology
85. Journal of Electron Microscopy
86. Journal of Experimental Medicine
87. Journal of General Physiology
88. Journal of Histochemistry & Cytochemistry
89. Journal of Immunology
90. Journal of Immunological Methods
91. * Journal of Inherited Metabolic Disease
92. * Journal of Lipid Research
93. Journal of Membrane Biology
94. Journal of Mental Deficiency Research
95. Journal of Molecular Biology
96. * Journal of Morphology
97. * Journal of Muscle Research & Cell Motility
98. Journal of Neural Transmission
99. * Journal of Neurobiology
100. Journal of Neurochemistry
101. * Journal of Neurocytology
102. * Journal of Neurogenetics
103. Journal of Neuroimmunology.
104. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry
105. Journal of Neurological Sciences
106. * Journal of Neuropathology & Experimental Neurology
107. * Journal of Neurophysiology
108. * Journal of Neuroscience Methods
109. * Journal of Neuroscience Research
110. * Journal of Pathology
111. Journal of Pediatrics
112. Journal of Pharmacology & Experimental Therapeutics
113. * Journal of Physiology
114. * Journal of Tissue Culture Methods
115. Journal of Ultrastructure Research
116. * Journal of Virology
117. * Laboratory Investigation
118. Lancet
119. Life Sciences
120. * Lipids
121. * Molecular & Cellular Biology
122. * Molecular & Cellular Biochemistry
123. Molecular Immunology
124. * Molecular Pharmacology
125. Muscle & Nerve
126. * Mutation Research
127. Nature
128. * Neurology
129. * Neurochemical Research
130. * Neuropathology & Applied Neurobiology
131. Neuropediatrics
132. * Neuropeptides
133. * Neuroscience
134. * Neuroscience Letter
135. * New England Journal of Medicine
136. * Nucleic Acids Research
137. * Pathology
138. Pediatric Research
139. * Peptides
140. * Pflugers Archiv/European Journal of Physiology
141. Pharmacological Reviews
142. * Pharmacology Biochemistry & Behavior
143. Physiological Reviews
144. Proceedings of Japan Academy
145. Proceedings of National Academy of Sciences
146. * Proceedings of Royal Society of London Ser. B: Biological Science
147. Psychopharmacology
148. Revue Neurologique
149. * Roux's Archives of Developmental Biology
150. Sciences
151. * Studia Biophysica
152. * Trends in Neurosciences
153. * Trends in Pharmacological Sciences
154. * Tissue & Cell
155. * Virchows Archiv A: Pathological Anatomy

& Histology.

156. * Virchows Archiv B: Cell Pathology

和雑誌名

1. 遺 伝
2. 科 学
3. 化 学
4. 神経研究の進歩
5. 神経内科
6. 生体の科学
7. 総合臨床
8. 組織培養
9. 蛋白・核酸・酵素
10. 治 療
11. 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，横井風児医師のほか，亀井敦行医師が病棟医として昭和58年3月より診療に加わった。また一井本，富英明，河崎博の3医師がレジデントとして研修した。神経センターからは，里吉栄二郎センター長，安藤一也部長，杉田秀夫部長，高木昭夫室長が診療にたずさわった。

小児神経科では，7-1病棟（小児神経一般病棟）は，桜川宣男医長，松井晨医師，東條恵医師が担当し，6-1及び6-2病棟（重心施設）は平山義人医長，河野義恭医師が担当した。レジデントとして有本潔医師，館野昭彦医師のほか4月より志倉圭子医師，5月より紀平省悟医師，10月より鈴木文晴医師が研修した。なお志倉圭子医師は病気のため，5月に退職した。神経センターからは有馬正高部長が外来診療及び回診をおこなった。

両科とも毎週総回診，抄読会，症例検討会（表1）をおこなっており，スタッフのほかレジデント，他大学及び他病院からの医師も参加して熱心な研究活動を進めている。また，各種学会で研究発表をおこなった。

(1) 外来部門

両科とも週3回ずつ外来診療をおこなった。本年度の外来患者数は表2の通りで，神経内科5,950名（前年比183%），小児神経科3,815名（前年比151%）と前年度に比べ著しく増加した。

新患々者の疾患別内訳は表4，表5の通りである。

(2) 入院部門

神経内科病棟は，従来の7-2病棟（40床）に加えて，昭和58年3月より7-3病棟（40床，羽切糸子婦長）が新たに開設された。

小児神経科病棟は，前年同様7-1病棟（40床）および重心施設として6-1病棟（40床）と6-2病棟（40床）を使用している。人事面では，昭和57年5月より7-1病棟に谷口喜代子婦長が着任した。7-1病棟の入院体系として，一般の小児神経患者のほか，在宅重心児の緊急一時入院制度の受け入れを開始した。

両科の月別入退院患者数及び疾患別内訳は表3，表4，表5の通りで，前年度に比べ一層充実した内容となった。

(3) 対外活動

神経内科では，各スタッフが分担して，近隣の田無，青梅，立川などの保健所と連携して神経難病の検診，相談業務にたずさわった。

小児神経科では、東京都在宅重心児巡回相談、田無保健所における乳児検診、近隣施設における在宅心障児の相談医療を各スタッフが担当した。

(向山昌邦医長, 桜川宣男医長)

表1 7-2病棟ケースカンファレンス一覧表

57. 4. 7	原発性卵巣機能不全, 白髪, 白内障, 大脳萎縮などを伴った頭蓋底陥入症の1例	横井 風児
57. 4.14	SMONに関する最近の問題	安藤 一也
57. 4.28	特異な脳波所見と痴呆を呈した進行性 chorea の1症例	河崎 博
57. 5.12	10年以上の経過と家族歴があり, 舌の萎縮, 四肢の神経原性萎縮, 痙性対麻痺を有する男性例	横井 風児
57. 6. 2	めまいの臨床	小松崎 篤
57. 6.16	Mitochondrial myopathy の2症例と staircase phenomenon	富 英明
"	筋疾患に対するベスタチンの効果	富 英明
57. 7.14	小脳症状で発症, 末期PSD, 意識障害を呈した女性例	富 英明
		向山 昌邦
		紀平 為子
57. 9.22	知能低下で発症, 経過中脳血管障害を合併した中年男性例	横井 風児
57.10. 6	進行性の痴呆を呈した高令婦人例	一井 本
57.10.13	進行性の両側上肢近位筋萎縮をきたした中年男性例	河崎 博
57.10.20	意識障害, 進行性の片麻痺, 一過性の眼球運動異常を呈した中年女性例	一井 本
"	痴呆及び X-CT 上右前頭葉の異常限局性病変を呈した老年男性例	河崎 博
57.11.10	特異な眼球運動, 上肢筋萎縮, 不随意運動等を伴う小脳性失調症例	富 英明
57.11.17	Positron emission computed tomography に関する基礎的研究及び臨床応用について	横井 風児
		桜川 宣男
		松井 晨
57.11.24	痴呆, 運動失調を示し, 巨大母斑を伴った megadolicho intracranial arteries の1例	富 英明
"	著明な両下肢の錐体路徴候を呈する中年男性例	一井 本
57.12. 8	経過中多彩な神経症状と chorea を呈した7才女児例	紀平 省悟
57.12.15	メトリザマイド造影剤の副作用について — 自験例及び文献的考察 —	一井 本
		河崎 博
58. 2.16	Forced laughing を呈した SCD の2症例	一井 本
58. 2.23	長期間小脳失調のみを示した spongiform encephalopathy の1剖検例	富 英明
58. 3.16	胸椎椎体の hemangioma に myelopathy を伴った1症例	一井 本
58. 3.30	硬膜下血腫の1例	河崎 博

表 2 昭和 57 年度外来患者数月別推移

	神 經 内 科			小 児 神 經 科		
	初 診	再 診	計	初 診	再 診	計
57. 4	55	374	429	30	275	305
5	46	386	432	20	226	246
6	58	398	456	41	268	309
7	53	425	478	22	294	316
8	72	490	562	27	265	292
9	52	472	524	28	258	286
10	52	436	488	43	300	343
11	55	489	544	42	305	347
12	34	498	532	18	343	361
58. 1	34	494	528	27	276	303
2	46	447	493	19	302	321
3	55	429	484	30	356	386
計	612	5,338	5,950	347	3,468	3,815

表 3 昭和 57 年度入院患者数月別推移

	神 經 内 科				小 児 神 經 科					
	7-2 病棟		7-3 病棟		7-1 病棟		6-1 病棟		6-2 病棟	
	入 院	退 院	入 院	退 院	入 院	退 院	入 院	退 院	入 院	退 院
57. 4	8	5			10	15	0	0	0	0
5	8	7			6	10	0	0	0	1
6	5	5			13	7	0	0	0	0
7	11	9			17	14	0	0	0	0
8	5	6			23	23	0	0	1	0
9	7	6			8	12	0	0	0	0
10	10	8			16	11	0	0	0	0
11	10	11			18	17	0	0	0	0
12	9	15			13	15	0	0	0	0
58. 1	12	5			12	4	0	0	0	0
2	8	8			10	13	0	0	1	0
3	13	12	6	0	17	16	0	0	1	0
計	106	97	6	0	163	157	0	0	3	1

表4 神経内科外来および入院患者内訳(新患)

	外 来	入 院	
		7-2病棟	7-3病棟
筋ジストロフィー症	13	5	
その他の筋疾患	37	13	1
運動ニューロン疾患	12	3	
脊髄小脳変性症	26	16	1
パーキンソン症候群	39	17	1
ハンチントン病・不随意運動症	24	1	
脱髄疾患	4	6	1
末梢神経疾患	62	9	
脳変性疾患	10	1	1
脊椎変形症・脊髄疾患	69	4	
中毒性神経疾患	32	1	
先天性奇型	2	4	
脳血管障害	97	14	1
てんかん	29	3	
脳性麻痺	5	2	
頭痛症	60		
頭部外傷	18		
脳腫瘍	5		
神経感染症・脳症	5		
神経症	48		
その他	15	7	
合 計	612	106	6

表5 小児神経科外来および入院患者内訳(新患)

	外 来	入 院		
		7-1 病棟	6-1 病棟	6-2 病棟
筋ジストロフィー症	3	10		
その他の筋疾患	3	4		
運動ニューロン疾患	1	1		
脊髄小脳変性症	3			
脱髄疾患		2		
末梢神経疾患	5	2		
脳変性疾患	8	21		
脊椎変形症・脊髄疾患		1		
先天性奇型	12	6		
精神運動発達遅滞	93	14		1
代謝異常症	9	14		
脳血管障害	3	4		1
皮膚神経症候群	4	5		
染色体異常	3	2		
てんかん・熱性けいれん	86	44		1
脳性麻痺	17	12		
頭痛症	3	1		
頭部外傷	9	2		
脳腫瘍		1		
神経感染症・脳症	7	4		
小児精神疾患	16	4		
その他	62	9		
合 計	347	163	0	3

2. 理学療法科

昭和57年度はリハビリテーションチームの組織作りのための初年度であった。

スタッフとしては、科長・向山昌邦医師（神経内科医長）、山口明医師（国立療養所東京病院）、酒井OT（重心病棟，小児神経外来）、若井PT（重心病棟，小児神経外来，精神科病棟）、真鍋PT（国立療養所東京病院，7-1病棟，小児神経外来）、高木PT（7-1，7-2，7-3病棟，精神科病棟，神経内科外来，小児神経外来）、駒沢PT-aidの8名で，主として特殊診療棟2階を使用し毎日の診療を行った。

11月中旬には機能訓練棟が新設され，昭和58年1月より草野医師がリハビリテーション医師として常勤となり一応の体制がととのった。

診療延人数では前年度より約1,400名を超え，理学診療科への診療依頼は一層の増加傾向にある。しかし，残念なことに機能訓練棟の2階に予定されているOT部門は開設されておらず，又，新設に伴う機器の購入も，計画より大幅に減少しており，神経筋疾患及び小児神経を担当するリハビリテーション部門としては，PT，OT，助手の増員と，今日的要請に答えられる各種機器の補充が望まれる。

運動療法施設許可基準の手続きと監査は3月中に終了し，昭和58年度より診療報酬の改正が行なわれることになった。

対外的には，青梅保健所，田無保健所のパーキンソン教室に高木PTが参加した。

〔PT 高木昭輝〕

学会発表

1) 高木昭輝，寺本純，井村進一，向山昌邦：

痴呆を伴う脳血管障害患者に対する理学療法による変化について

第17回日本理学療法士学会，秋田，5.13-14，1982

2) 高木昭輝，豊島英徳，向山昌邦，真野行生，黒川幸雄，石原伝幸：

進行性筋ジストロフィー症（デュシャンヌ型）の歩行能力について

第17回日本理学療法士学会，秋田，5.13-14，1982

3) 黒川幸雄 真鍋克博，増田国男，高木昭輝：

Wilson 病の理学療法 — 系統的理学療法による成果 —

第17回日本理学療法士学会，秋田，5.13-14，1982

4) 豊島英徳，高木昭輝，館野昭彦，安藤一也，真野行生，黒川幸雄，石原伝幸，宮崎信次，山下美雄：

進行性筋ジストロフィー症患者の歩行動態の経時的変化についての一考察

第19回日本リハビリテーション医学会総会，東京，6.11-12，1982

- 5) 草野修輔, 山口明, 古賀良平, 柏木正好, 会田庄造, 上杉祐子, 高木昭輝, 真野行生 :

Visual trainer による半側空間失認の評価および治療

第19回日本リハビリテーション医学会総会, 東京, 6.11 - 12, 1982

- 6) 高木昭輝, 平山義人, 向山昌邦, 鷺田孝保, 黒川幸雄, 山口明 :

健常者と ALS 患者の摂食時筋活動

第12回日本脳波・筋電図学会, 米子, 10.27 - 29, 1982

月別診療延人数(291診療日)

簡単…簡単な運動療法
 複雑…複雑な運動療法

	7-1病棟		7-2病棟		7-3病棟		6病棟		その他		外来				小計
	簡単	複雑	簡単	複雑	簡単	複雑	簡単	複雑	簡単	複雑	神経内科		小児神経		
											簡単	複雑	簡単	複雑	
57. 4	8	16	30	169					41		50			36	350
5	9	21	2	163					39		61			36	331
6	21	45		187					35		73			41	402
7	8	45	50	168					46		80			26	423
8	4	27	47	162					38	1	92			32	403
9	11	47	28	123					24	14	95			27	369
10	10	54	12	172					24	7	80			23	382
11	8	61		216					42		88			24	439
12	6	56		150					41	4	86			32	375
58. 1	8	74		77					39	6	93			43	340
2	29	46		109			20	50	49	3	101		1	43	458
3	19	46		94		5	4	49	38		78		4	45	386
小計	141	538	169	1790		5	24	99	456	3	977		5	408	4,658

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。

外来においては、神経内科は、月、水、金曜日、小児神経科は月、木、金曜日とそれぞれ週3回ずつ相談に応じている。

入院と受診の相談は随時、電話・面接などで受けている。

外来・入院の相談総件数は神経内科 602 例、小児神経科は 580 例であった。相談内容は下記の表の通りで神経内科では入退院・転院についての相談、病気や制度利用が多く、小児神経科では療育問題の相談が最も多い。
〔MSW 下田文幸, 大塚 雅〕

昭和 57 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	43	36	14	49
制度利用	68	63	40	66
施設利用	18	33	39	35
入退院, 転院について	105	38	28	40
家族問題	25	33	19	48
病気について	80	24		
職業, 住宅について	21	15		
療育問題			61	68
情緒問題			38	35
合 計	360	242	239	341

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。そのために、患者はもちろん家族の苦悩は、測り知れないものがある。

これらの難治疾患に対する医療と研究を速かに整備、充実すべきだとする世論にこたえて、厚生省は昭和39年以降、筋ジストロフィーおよび重症心身障害の専門病床の整備を進めるとともに、「進行性筋ジストロフィーの成因と治療」「心身障害の発生予防」の研究の強化を計り、また昭和47年度以後には、重症筋無力症、筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症などの神経系難病の研究を推進して今日に至っている。しかし、その成果は必ずしも満足すべきものではないとして、これらの難治疾患の原因解明と治療開発をより一層推進するために、医学のみならず、関連諸科学を含めた大規模な総合的研究機構を、国家的見地に立って建設する必要があることが各方面から要望された。

このような状況のもとで、昭和43年には国立脳・神経センターの構想が国立武蔵療養所から厚生省に提出され、さらに昭和48年からは患者家族と研究者の協力により、この種の研究機構の構想が検討された。昭和49年には厚生大臣官房科学技術審議官室が、精神・神経・筋・発達障害研究体制検討会(委員長森山豊)を設置し、昭和50年に中間報告をまとめた。翌昭和51年、国立精神・神経・筋・発達障害センター(仮称)発足のための施設整備費が認められ、具体化の第一歩を踏み出した。昭和51年1月、本センター設立準備委員会の設置が決まり、16名の委員が厚生省事務次官より委嘱された(表1)。

本委員会は昭和51年1月から8月迄に8回(その他小委員会2回)開催され、毎回長時間の熱心な討議が行なわれた。細部についてはまだ十分検討が加えられていない憾みがあるが、現在迄に得られた本委員会の結論の大綱をここに報告する。

2. 目標と使命

本センターが対象とする精神疾患、神経・筋疾患、発達障害は各種の解明困難な疾患を含んでるが、おおよそ次の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、各部門の連繫と円滑な運営をはかるものとする。

(1) 研 究 所

イ. 次に掲げる疾患研究部門8部及び基礎研究部門10部の計18部を設置する。

- (1) 疾患研究第1部(主として筋疾患)
- (2) 疾患研究第2部(主として先天性代謝異常)
- (3) 疾患研究第3部(主として周産期・胎内発達異常)
- (4) 疾患研究第4部(主として精神疾患)
- (5) 疾患研究第5部(主として変性性神経疾患)
- (6) 疾患研究第6部(主として染色体異常)
- (7) 疾患研究第7部(主として脳器質疾患)
- (8) 疾患研究第8部(主として発作性疾患)
- (9) 心身障害診断研究部
- (10) 疾患モデル動物開発部
- (11) 疫学研究部
- (12) 神経・筋微細構造研究部
- (13) 神経機能研究部
- (14) 代謝研究部
- (15) 分析化学研究部
- (16) 薬物反応研究部
- (17) 感染・免疫研究部
- (18) 発生・発達研究部

ロ. 共同利用部門として (1)情報センター(図書館を含む), (2)実験動物管理室, (3)中央機器室, (4)電子顕微鏡室, (5)アイソトープ室, (6)工作室, (7)写真室 を設置する。

(2) 病 院

イ. 病棟部門: 既設の病棟の他に、神経疾患および筋疾患のための病棟(120床)を新設し、将来300床程度とする。なおリハビリテーション施設を新設する。

ロ. 外来部門：既設のものゝほかに、神経疾患、筋疾患および精神薄弱などの発達障害のための外来部門を新設し、全国の対象疾患々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舍を設置する。

(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，看護師，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。

第一次計画につづく第二次、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、決して十分とは言えない。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

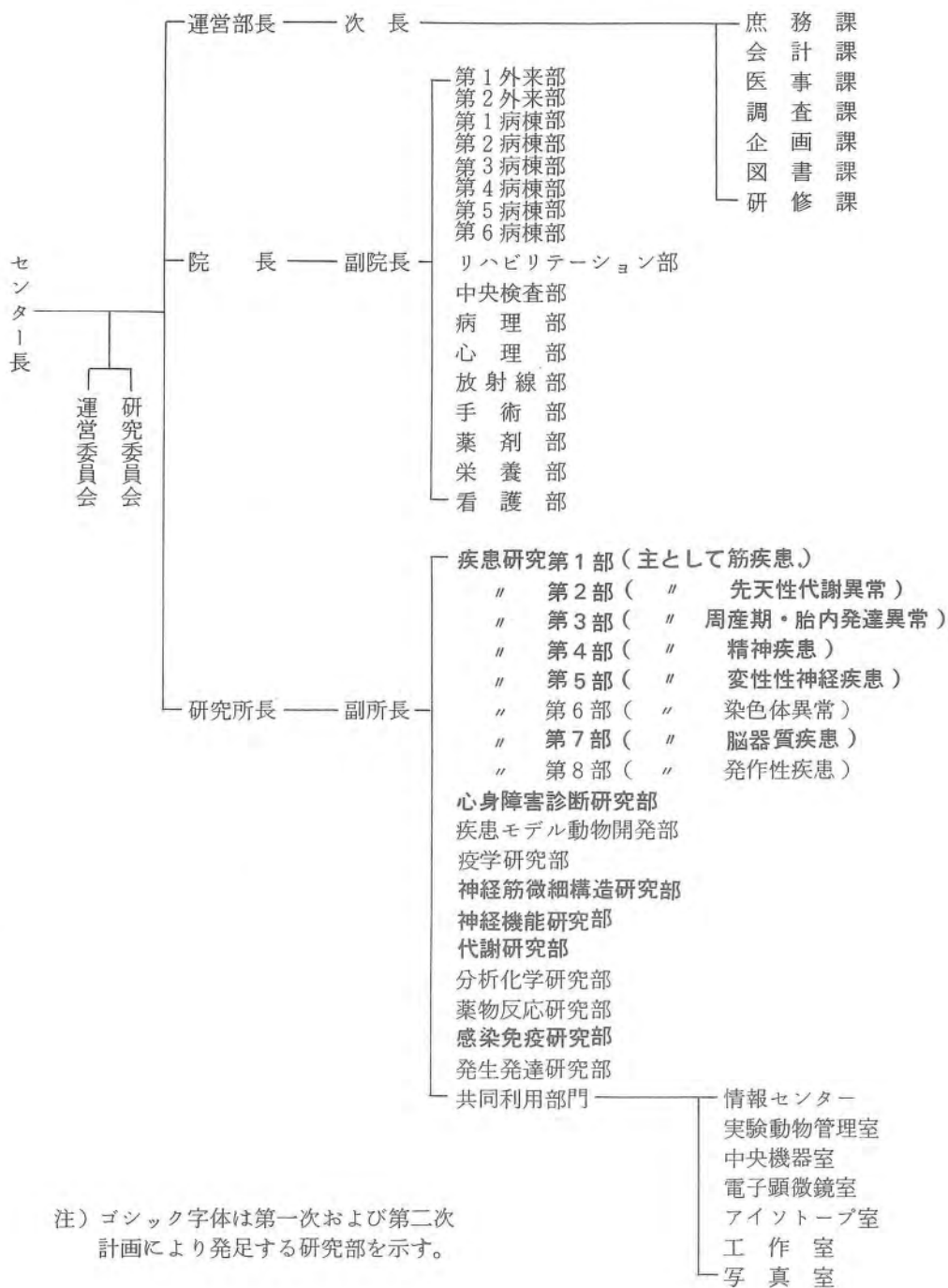
氏 名	所 属
◎ 秋 元 波留夫	国立武蔵療養所々長
○ 里 吉 栄二郎	東邦大学医学部教授（神経内科）
鳥 蘭 安 雄	東京医科歯科大学教授，附属病院長（精神科）
椿 忠 雄	新潟大学医学部教授，脳研究所長（神経内科）
豊 倉 康 夫	東京大学医学部教授，附属脳研究施設長（神経内科）
祖父江 逸 郎	名古屋大学医学部教授，附属病院長（神経内科）
成 瀬 浩	国立精神衛生研究所優生部長
森 山 豊	日本母性保護医協会長
福 山 幸 夫	東京女子医科大学教授（小児科）
塚 田 裕 三	慶応義塾大学医学部教授（生理学）
勝 沼 信 彦	徳島大学教授，附属酵素研究施設長（生化学）
江 橋 節 郎	東京大学医学部教授（薬理学）
生 田 房 弘	新潟大学脳研究所教授（実験病理学部）
黒 岩 義五郎	九州大学教授，脳神経病理研究施設長（神経内科）
山 中 和	厚生省大臣官房科学技術審議官
石 丸 隆 治	厚生省医務局長

備 考：事務局 厚生省医務局国立療養所課

◎ 委員長

○ 副委員長

表2. 国立神経センター（仮称）の組織



注)ゴシック字体は第一次および第二次
計画により発足する研究部を示す。

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 m 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13,000 m ² の増を必要とする	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）
センターの設置について，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、下記左欄に示したものであったが、昭和52年1月右欄に示す内示があった。

	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。

2-A 神経センター流動研究員運営要領

(S 53. 5. 22 国立武蔵療養所)

1. 目 的

神経センターの研究体制の方針即ち

- ア. 本センターではプロジェクト研究を中心に研究を行う。
- イ. 共通の目的をもつ全国の大学、その他の医療機関と密接な連携を保ち、門戸を広く開放して施設の共同利用、人的交流をはかる。
- ウ. 独自の研究施設、組織、研究委託費を総合的に活用し、大型研究プロジェクトを全国的に推進できる中枢としての機能をもつ。

以上の方針のもとに、研究員制度として、流動研究員制度を設け、国内および国外からの研究者を受け入れるものとする。

2. 募集方法

公募とし、公務員以外の者を対象として、募集要綱(昭和53年度は別紙1のとおり)を関連する大学、試験研究機関等に配布し希望者を募集する。

3. 選 考

研究委員会で選考する。神経センター内に、所長の任命する委員で構成された「研究委員会」を設け、その任務の一つとして流動研究員の応募者(別紙2. 流動研究員採用申請書を提出させる)の審査、選考を行い、所長にその結果を報告する。

4. 定数、任命及び任用期間

毎年度その定める各研究課題毎の定数内において所長が任命する。

任用期間は6カ月以内の期間を定め任命する。

但し、研究成果に基き、さらに6カ月以内の延長を認めることができる。

5. 身 分

国家公務員で、非常勤職員とする。

6. 服 務

その任期内について、国家公務員法第3章第7節(服務)各条の適用者となる。

7. 勤務時間

週33時間とする。

8. 災害補償

国家公務員災害補償法の適用を受ける。

9. 給 与

非常勤職員手当と、給与法第22条の定めるところにより支給する。

1) その基準は下記のとおりとし、その格付は「研究委員会」において検討し、所長に上申する。

A級	時給	2,100 円	
	月給	311,000 円	教授クラス
B級	時給	1,800 円	
	月給	259,000 円	助教授クラス
C級	時給	1,600 円	
	月給	207,000 円	講師クラス
D級	時給	1,200 円	
	月給	155,000 円	助手クラス

2) 通勤手当、扶養手当、期末手当、勤勉手当等その他手当は一切支給しない。

3) 食事、厚生施設等は、所内施設の利用を認める。

10. 適用時期

この規程は、昭和53年4月1日から適用する。

ただし、給与に関する事項は昭和53年5月1日から適用する。

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たる。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。

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，大学卒業者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。

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. 背髄小脳変性症 2. 運動ニューロンおよび末梢神経疾患 3. 錐体外路疾患	背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	1. 超微構造 2. 微細組織化学 3. 生 体 膜	神経・筋組織における正常および病的構造の電子顕微鏡による研究 細胞・組織内の元素分布の変動の分析電顕による解析と構造・機能の関連に関する研究 生体膜の構造および抗原・レセプター分布の免疫学的手法による解析
機 能 研 究 部	1. 筋生理学 2. 神経生理学 3. 病態生理学	筋収縮およびそれに関連する機能の生理学的研究 神経の興奮・伝導およびそれに関連する機能の生理学的研究 神経系・筋疾患における機能変化の生理学的研究
代 謝 研 究 部	1. 神経化学 2. 発達生化学 3. 細胞化学	神経系の化学的構成および代謝機構の研究 神経系の発達に伴う生体物質の代謝機構の変動に関する研究 ニューロン・グリアなどの神経系の細胞における生化学的調節機構の研究
免 疫 研 究 部	1. 免疫発現機構 2. 免疫化学 3. 免疫異常	免疫発現機構の細胞学的および免疫化学的研究 免疫関連因子の化学的構造と機能に関する研究 神経・筋疾患における免疫異常の解析と制御機構に関する研究
分析化学研究部	1. 生体物質分析 2. 物質構造解析 3. 生物有機化学	未知の生体物質の分離および化学構造の研究 生体高分子物質の構造の X 線回析，核磁気共鳴電子スピン共鳴などによる研究 生体物質とその近縁物質の化学合成と，これを用いて生体物質の化学反応機構の研究
薬物作用研究部	1. 細胞薬理 2. 発生薬理 3. 薬物代謝	細胞内における薬物の反応機構に関する研究 発生，分化の過程における薬物作用の変動の研究 生体内における薬物代謝の機構に関する研究

部	室 名	主として行う研究テーマ
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的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5号〔昭和57年度〕

発行 昭和58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
