

国立武蔵療養所神経センター一年報

第 7 号

昭和59年度

National Center for Nervous,  
Mental and Muscular Disorders

— 1984 —

# 国立武蔵療養所神経センター年報

第 7 号

昭和59年度

## は し が き

早いもので神経センターが発足してから満7年が経過した。野球でいえば一番大事なラッキー・セブン、子供の年齢でいえばもう小学校の2年も終って3年生、進学準備もしなければならない頃である。

昭和53年に8部16室で生れた神経センターは昭和56年には11部25室に成長し、一時中休みの状況であったが、昭和58年度から新しい実験動物研究棟2,800㎡の建設が始まった。9月には渡部恒三厚生大臣が神経センターを2時間余り熱心に視察し、10月には出来るだけ早く、センターを「国立神経センター」に昇格、移行させるという発表が行われた。

この方針の決定にそって久しぶりにかなりの前進がみられ、研究部門として新たにモデル動物開発部1部3室の増設が昭和60年度から認められ、12部28室に成長することになった。更にはこの大方針を受けて病院側にも国立神経センターへの移行を熱心に検討する機運が生まれ、将来計画委員会での熱心な討議が始まった。病院側も研究所側もそれぞれの案をもち寄り、最終的には国立センターの機構と内容をもりこんだ案がつくられたが、先ず国立神経センターに移行した上で、10年がかりで理想案の完成に近づけるのが順序であろう。

神経疾患研究委託費も昭和56年以来久しぶりに5千万円の増額をみて、総額4億5千万円となり、国立循環器病センターと同額となった。7年目にして盛り上った計画が遅くとも昭和61年度には「国立神経センター」という新しい舞台の上ののぼれるよう心から願っている。これは研究者のみならず患者からの声でもあり、この夢の実現が早いことを祈ってやまない次第である。

昭和60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. 1984の歩み	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	3
6. 目下の問題点	4

## II 研究業績

1. センター長	19
2. 疾病研究第1部	28
3. 疾病研究第2部	47
4. 疾病研究第3部	68
5. 疾病研究第4部	85
6. 疾病研究第5部	110
7. 疾病研究第6部	122
8. 診断研究部	135
9. 微細構造研究部	156
10. 機能研究部	179
11. 代謝研究部	188
12. 免疫研究部	197
13. 神経筋病棟報告要旨	204

III 中央施設	213
----------	-----

IV 診療概要	221
---------	-----

## 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	235
2. 神経センター流動研究員運営要領, 研究委員会内規	246
3. 神経センター併任研究員運営要領, 客員研究員に関する内規, 神経センター研究生研究見習生内規	249
4. 神経センター勤務心得	253
5. 神経疾患研究推進委員会規程	254
6. 研究部門将来計画	256

---

# I 神経センターの概要

---

## 神経センターの概要

### 1. 1984年の歩み

神経センターは昭和53年1月の発足以来満7年を経過した。8部16室で発足したセンターはその後着々と発展し、昭和56年度には11部25室と拡大、特殊診療棟の開設、昭和57年度にはリハビリテーション施設の完成、昭和58年度は手術棟と中央材料室の整備が終了し、研究部門にとっては念願の実験動物研究棟 2,800 m<sup>2</sup>の建設が始まった。実験動物研究棟は4年がかりの大工事で昭和59年度も継続して建設中である。

発足後7年目を迎えた神経センターを9月初旬渡部厚生大臣が数時間にわたって訪問視察され、11月大臣辞任の際“出来るだけ早い時期に本センターを国立神経センターに移行させたい”という発表を頂いた。この声明で神経センターのスタッフ一同は大変元気付けられ、将来への明るい期待を抱いて、国立武蔵療養所のスタッフと共に今後の将来計画について研究所の増設、新しい病院の整備、図書情報センターの設立など大きな夢をふくらませているのが現状である。

診療業務については昭和56年春より特殊診療棟で神経内科、小児神経科の診療が開始され、昭和58年度末に週4日の外来日を、昭和59年11月にやっと週5日、月曜から金曜迄の外来を行えるようになった。外来患者の数も増加し、病棟への入院患者も漸次増加の傾向にある。但し、重症患者の増加のためなかなか満床迄もって行けない状況にある。

神経センターの整備状況を昭和52年にまとめた国立神経センター設立準備委員会の中間報告による整備計画と比較すると、神経センター自体は第3次計画に入っており、昭和57年以来すえおきになっていた新しい研究部門の拡張が始まり、昭和60年度にはモデル動物開発部、1部3室の増設が認められ、昭和61年度に完成予定の実験動物研究棟の運営開始とともにその活動が注目されている。

それに引きかえ、診療部門（病院部門）の整備は大幅に遅れ、7年を経ても第1次計画の外来部門増設が行われていない（昭和52～53年度計画）。神経センターの研究と両輪をなすべき診療のレベルは設備、機構ともに未だに診療所並みの状況におかれているのは残念である。

神経疾患研究委託費は昭和56年来4億円とすえおきになっていたが、昭和60年度には5,000万円の増額が決定し、新たに老人性痴呆の総合的研究にあてられることになっている。

### 2. 組織

神経センターの組織、構成は表1、2の如く11部25室で、各部長については昨年と変りはない。但し疾病研究第3部の融部長が昭和60年4月1日より信州大学医学部の精神科教授として転出すること

になっており、後任の選考を開始している。

神経センターの定員はセンター長を含め部長職10名、室長25名、研究員2名の計37名となっているが、室長は研究員で14名を充足しており、実勢として、センター長、部長9名、室長11名、研究員16名、併任研究員21名、流動研究員24名、賃金研究員24名、研究助手8名、事務助手3名、企画調査係長1名の計118名となっている。この他に研究指導を頂いている客員研究員5名、研究生28名、などが加わり研究に協力している。

### 3. 研究活動

詳細は年報の各部門の報告および業績集を参考にして頂きたいが、各部門の状況について簡単に触れることとする。

疾病研究第1部は筋ジストロフィー症の発生機序と治療に関する研究が主体でE64の治療、クロロキン・ミオパチーの空泡変性に対する特異的効果、糖原病Ⅱ型ウズラの酵素学的研究、ブタ悪性高熱への治療実験など多彩な研究が行われている。疾病研究第2部は胎生期、発達期の脳障害の解明と予防を中心に研究が進んでおり、母体のアルコール摂取、カフェイン摂取、X線照射などの胎児脳に対する影響、殊にDNAへの影響、ウィルソン病、メンキス病の中枢神経障害の発生機序と新しい治療薬の研究、ニーマン・ピック病に対するDMSO治療などが試みられ、注目すべき成果をあげている。

疾病研究第3部では分裂病患者の剖検脳についてアミン、ペプチド、トランスミッターの分析が行われ、分裂病は生化学的疾患であるという仮説の裏付けが行われているが、薬剤による精神障害の発生機序も熱心に追求されている。疾病研究第4部は患者およびモデル動物を用いて脊髄小脳変性症の研究が行われ、脳蛋白、アミンの分析、TRHの作用機序のほか、中毒性神経障害、筋ジストロフィー症の赤血球膜の脂酸構成などの研究も行われている。疾病研究第5部はリソゾーム酵素欠損病の治療と診断を中心に研究が進められており、線維芽細胞を用いて $\beta$ -galactosialidosisなどの遺伝子に対する検討が始まっている。疾病研究第6部は脱髄による脳脊髄炎、末梢神経炎の研究が主体で、proteolipid proteinによるEAEやEAE transferの研究、protease inhibitorによる発生予防の研究が行われている。診断研究部ではクレチンについて有機酸代謝異常のスクリーニングの新しい装置の開発、神経ペプチドの測定、自閉症の薬物治療の研究が試みられている。微細構造では筋ジストロフィー病変の発生機序について多くの業績をあげているが、新しい筋ジストロフィー・マウスの確立、vacuolar myopathyの研究、胸腺のmyoid cellの役割などについて新しい成果があげられている。機能研究部では小沢部長の発見した筋成長因子、トランスフェリンの代謝と特異性の研究が引続いて行われており、注目をあびている。代謝研究部ではミエリン塩基性蛋白、脂質の脳発達時における

変遷、脳成分の研究、抗てんかん剤の作用機序が研究されている。免疫研究部では重症筋無力症患者血清中に抗Ach R抗体と異なる抗体のあることを見出し、臨床経過との関係を追求中であり、一方神経成長因子とノール・エビネフリンとの関係についても新しい事実を見出している。

流動研究員については昭和54年以来給与の値上げが行われず、給与が相対的にかなり悪くなったために優秀な若い研究者を得難くなってきているのは誠に残念で、この新しい制度設立の趣旨にそい難くなっている。今後早急に給与の改革を行う予定である。海外からの流動研究員としてはNIINのミエリン研究者Marian Kies博士が春1ヶ月、シアトルのワシントン大学・神経科および神経病理教授のMark Sumi教授が秋1ヶ月滞在し、研究の指導を行っている。

その他国内、外より多くの研究者が訪れ、種々のセミナーを行っており、その主なものは表3の如くで、3月末に行った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59年度神経疾患研究委託費は表5に示す16課題について研究委託が行われ、それぞれ十分な成果をあげている。昭和57年より発足した小児精神遅滞に関する基礎研究の塚田班、生田班、老年期脳障害に関する室伏班、筋ジストロフィー動物開発を行っている野村班の4班は2期目の満3年を経過し、昭和60年2月26日の評価委員会の席上、班長より報告が行われ、祖父江委員長のもとで内容について討議された。その結果、昭和60年度には4億5千万円の研究委託費を表8の如き研究課題について研究委託を行うこととなり、班長についても表の如く決定した。尚評価委員、および推進委員の任期については従来11月1日発令で2年間となっていたが、研究課題の評価や決定の時期とに多少ずれがあるため、今年度より3月31日迄の任期とし、2年ごしで各委員が4月1日発令となるように規則を改革し、調整した。

#### 5. 診療業務

神経センター関連の臨床部門も少しずつ整備が進み、発足7年目の昭和59年11月より週5日の外来診療を行えるようになった。神経内科および小児神経科の外来患者数は年々増加し、今年度も前年比13~14%の増加率を示し、神経内科は計9,079名、小児神経科では5,286名の患者総計数となっている。病棟の入院患者数も次第に増えてきつつあるが、車椅子患者および重症患者の割合が漸次増加してくるのが悩みである。外来および入院患者数、疾患の内訳は診療に関する項目で詳細にまとめてある。入院患者は成人ではパーキンソン病、脊髄小脳変性症などの変性疾患が増加の傾向にある。小児では発達障害を主訴とするものが大多数で、その基礎疾患の種類は紹介による代謝変性疾患も多く多



岐にわたっている。

## 6. 目下の問題点

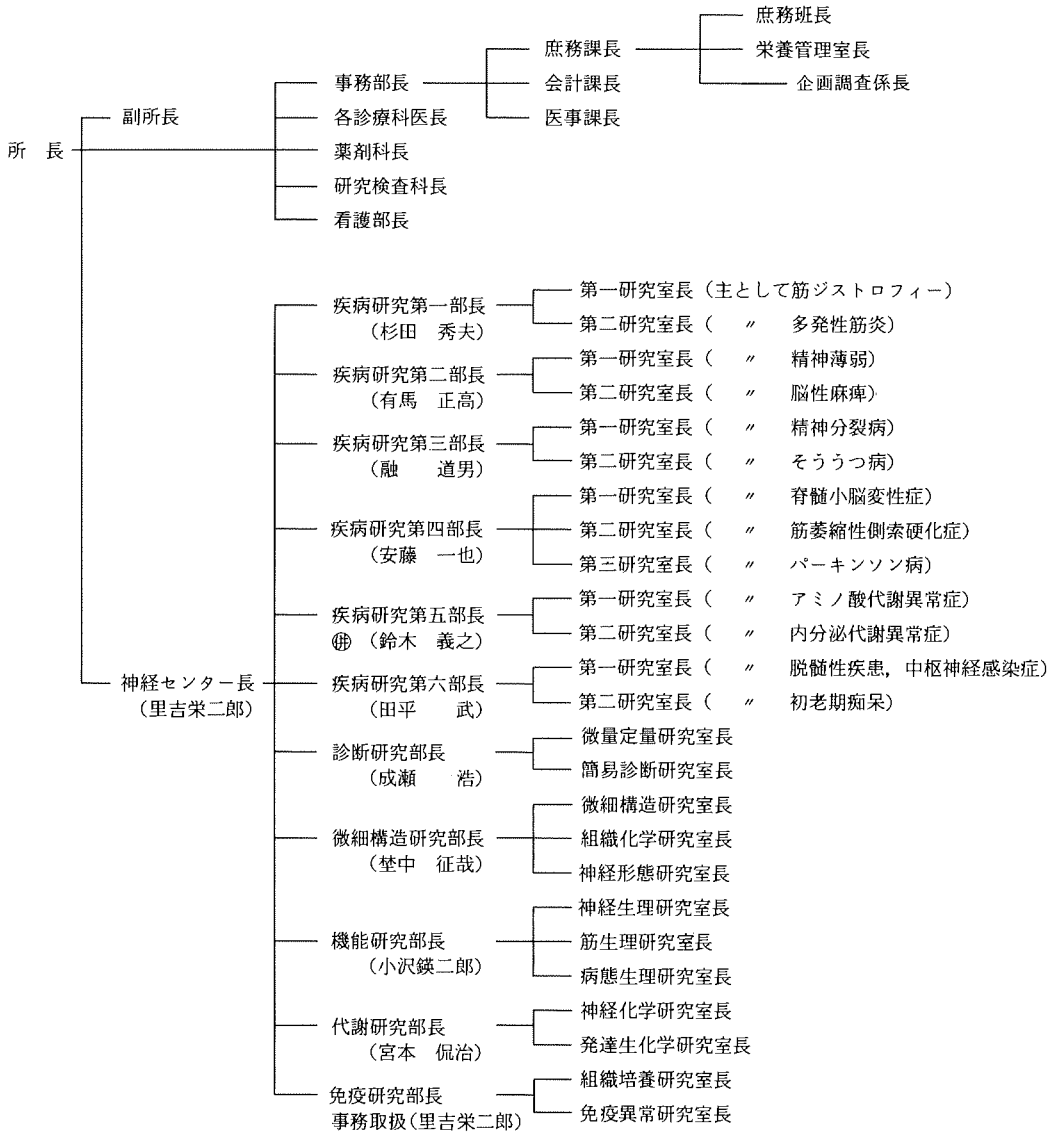
神経センターの整備は昭和52年度にまとめた中間報告にしたがって進んでおり、研究所については新たに1部門の新設が昭和60年度より始まることになっており、第3次計画に入っている。目下実験動物研究棟の建設が進んでいるが、増部に伴ったスペースの拡張がなかったために出来るだけ早く第2研究棟を造る必要にせまられている。

一方病院部門の整備は大変遅れており、第1次計画（昭和52年および53年の整備）が未だ終了していない。神経内科の患者に最も必要な、内科、外科、眼科、耳科などの関連診療科の欠けていることは数年来主張しているのに未だ全く整備されず、国立神経センターの診療内容としては極めて不十分な状況にある。一方備品の整備もここ2年は極めて悪く、新しい研究機器の購入は当センターにとっても大変重要である。

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

(59年度の計)

(表2) 神経センター組織

(昭和59年度) (59年4月1日～60年3月31日)

部 名	部 長	室 長	研 究 員	併任研究員	客員研究員	流動研究員	研 究 生	賃金職員○=研究員 * =研究助手
疾病研究第一部	杉田秀夫	高木昭夫 (59.12/31退)	石藤浦章一久 (59.12/31退)誠 荒木武(60.1/1探) 橋口逸郎(60.1/1探)	石山原傳幸明 山中瀬浩史 春池原建彦	高木昭夫	荒木誠 (59.12/31退)子 白杵扶佐久 (59.7/1探)久 藤田武(60.1/1探) 3/31退)	米鎌本恭三 佐野元哲 野田三子 規夫	○安部和子 (60.3/31退)子 ○小川敬治 ○安本治真 ○岡本
疾病研究第二部	有馬正高	田中晴美 桜川宣男	許斐博史 工藤英(史昭)	林利彦	猪俣賢一郎	吉田豊 (60.3/31退)充 佐藤藤雄 岩崎説	伊藤秀晴	*須野千恵子 ○中野一治 ○山口沢美昭 ○竹林一昭
疾病研究第三部	融道男 (60.3/31まで)		野田恭平 三ツ沙(59.4/1探)	金野山滋 市山谷治 浜野新男	渡部修三	小川篤子 小渡(59.4/1探) 6/30退) 車地唯生 (59.4/1探)	大西戸茂弘 西川徹	○保賀宣子 ○高嶋瑞夫
疾病研究第四部	安藤一也	向山昌邦 足立皓岑	吉田瑞子	橘井風児		松井京子 (60.3/31退)	山口鶴子	*佐藤高志子 ○大田由美子 *中保(60.2/2退) *天沼美千代 (60.2/4探)
疾病研究第五部	鈴木義之 (併任)	大村清 (59.11/1探)	桜庭均 桃井隆(59.10/31退)	飯田静夫 渡来春仁 妹尾春樹		古屋達子 加藤波栄(60.1/1探)	梶目時典 森規明	○稻山順子 ○柏谷由美子 ○宮沢(59.4/10探) ○新本(12/31退) (60.3/1探)美智枝
疾病研究第六部	田平武		並河正 国下龍英			酒井宏一郎 由村健夫 (59.11/14退) Marian Kies (59.4/30退) 鈴木聡 (59.12/2探)	山村隆	○遠藤真澄 *畑志津江
診断研究部	成瀬浩	林加藤司 藤進司		村上弘司		渡辺倫子 (60.3/31退) 永島茂夫 (59.4/1探)	上藤新秋 芝川井野 元子伊子 文平洋	○南(59.9/7退)子 ○増田郁子 (59.5/1探)子 60.1/31退)子 ○西(59.9/17探)典
微細構造研究部	壁中征哉	加茂功	菊池愛子 川久志	大有迫芳郎 亀馬邦正 井敦		赤堀宏 (60.3/31退)退) 寺田健三 田辺雄三 (59.4/1探) S.Mark Sumi (59.9/1探)探) 9/30退)	齊藤陽子 小林山和 松宮島本下 宮山和直 山萩伊藤 伊藤金福 仲平福 金福平織 田子原次 茂夫之	○神岡里子 ○岡田理美 ○藤沢加津美
機能研究部	小沢鉄二郎	木村藤一 斎公	萩原康子	若林健之 熟海佐保子		庄司明子 藤加代子 (59.9/1探)探) 60.3/31退)	佐藤公泰 藤田良一	*毛渡千夏 ○土居雅子 (59.4/2探)子 ○井上(5/22退)子 (59.6/22探)美
代謝研究部	宮本侃治	今沢正興	中嶋一行	永清素男 山野昌一	藤田哲也	大泉信行 (60.3/31退)退) 熊谷博道	阿部康二	○佐藤七枝 ○田口文子
免疫研究部	里吉栄二郎 (事務取扱)		古川昭栄		林恭三 (講師委嘱)	三井公彦 (59.9/30退)退) 遠藤昌孝 (59.10/1探)探) 60.3/31退)	遠藤斗志也	○古川美子 ○赤沢左衛子 ○橋本(59.4/1探)子
事務室	企画調査係長：望月久雄							土橋久子 桜井眞理子 (59.4/2より)
R I 室								*保川淳子 (59.4/11退)子 *内田史江
図書室								大槻美知子 (59.9/30退)
電顕室								○石井弘子
センター長室								大関桂子

(表3) 昭和59年度 神経センターセミナー

月 日	演 者 ・ 所 属	演 題	担 当
59年 5. 9	John P. Conomy Professor and Chairman, Department of Neurology, Cleveland Clinic Foundation Attending Neurologist, Uni- versity Hospital of Cleveland, Ohio, U. S. A.	"Cerebrovascular disease experiences at the Cleve- land Clinic Foundation " including NMR CT and subtraction angiography studies	センター長
6. 6	市 山 新 浜松医科大学第一生化学教授	末梢組織におけるセロトニン の生合成を中心に	疾病研究第三部 診 断 研 究 部
8. 28	John R. Richert Assistant Professor, Neurol- ogy, Georgetown University Hospital, Washington D. C., U. S. A.	Human T cell clones di- rected against measles virus and myelin basic protein in multiple scler- osis.	疾病研究第六部
10. 30	鍋 島 陽 一 癌研究所生化学	ミオン軽鎖遺伝子の構造	機 能 研 究 部
11. 5	William W. Schlaepfer Department of Pathology and Laboratory Medicine, University of Pennsylvania Medical School, Philadelphia, Pennsylvania, U. S. A.	Mechanism of neurofila- ment degradation	疾病研究第一部 微細構造研究部
11. 17	Richard H. Quarles Chief, Section on Myelin and Brain Development, NINCDS, NIH, Maryland, U. S. A.	Human and mouse mono- clonal antibodies reacting with the myelin-associated glycoprotein (MAG)	疾病研究第六部
60年 1. 21	Harish C. Agrawal Professor of Pediatrics and Neurology, Washington Uni- versity School of Medicine, St. Louis, Missouri, U. S. A.	The role of myelin proteins on demyelination and inhi- bition of myelin synthesis in tissue culture	疾病研究第六部
3. 28	S. M. Chou Cleveland Clinic 神経病理学教 授	多発性筋炎をめぐる諸問題	センター長 疾病研究第一部 微細構造研究部

(表 4) 昭和59年度神経センター研究発表会

昭和60年3月12日(火)

於：本館第二会議室

- |                   |                                              |                                    |      |
|-------------------|----------------------------------------------|------------------------------------|------|
| (1) 9:30 ~ 10:05  | 微細構造研究部                                      |                                    |      |
|                   | ・ X染色体性劣性遺伝をとる筋ジストロフィー (mdx) マウスの筋病理学的研究     |                                    | 田辺雄三 |
|                   | ・ 胸腺筋様細胞レクチンの作用                              |                                    | 加茂 功 |
| (2) 10:05 ~ 10:35 | 代謝研究部                                        |                                    |      |
|                   | ・ 培養オリゴデンドロサイトのミエリン蛋白                        | 熊谷博道, °佐藤七枝<br>今澤正興, 宮本侃治          |      |
|                   | ・ 培養オリゴデンドロサイトの細胞骨格                          | °熊谷博道, 佐藤七枝<br>宮本侃治, 田平 武<br>(第6部) |      |
|                   | ・ 脳のポリホスホイノシチドについて                           | 今澤正興, °田口文子<br>宮本侃治                |      |
| (3) 10:35 ~ 11:05 | 機能研究部                                        |                                    |      |
|                   | ・ トランスフェリンの培養筋細胞維持作用の検討                      |                                    | 庄司明子 |
|                   | ・ ニワトリ培養筋管細胞の電気刺激及び2~3の薬物による収縮について           |                                    | 斎藤公司 |
| (4) 11:05 ~ 11:35 | 診断研究部                                        |                                    |      |
|                   | ・ 部の研究概要                                     |                                    | 成瀬 浩 |
|                   | ・ うつ病におけるチロシンの生体内代謝                          |                                    | 島村道夫 |
|                   | ・ 抗てんかん薬及びTRH誘導体投与によるラット脳内ソマトスタチンの変動         |                                    | 永木 茂 |
| (5) 11:35 ~ 12:05 | 免疫研究部                                        |                                    |      |
|                   | ・ 重症筋無力症における, アセチルコリン受容体と異なる抗原物質の精製          | °赤沢左衛子, 古川昭栄<br>里吉栄二郎              |      |
|                   | ・ カテコールアミンによるマウス線維芽細胞(L-M)の神経成長因子(NGF)合成促進効果 | °古川美子, 古川昭栄<br>里吉栄二郎               |      |
|                   | ・ マウス脳アストロサイトに於ける神経成長因子(NGF)の合成と合成制御機構       | °古川昭栄, 古川美子<br>里吉栄二郎               |      |
| ..... 昼 食 .....   |                                              |                                    |      |
| (6) 13:00 ~ 13:30 | 疾病研究第4部                                      |                                    |      |
|                   | ・ 実験的 vincristine neuropathy                 |                                    | 向山昌邦 |

- ・ インタクト赤血球からのポリフォスホイノシタイドの抽出法 吉田瑞子
  - ・ 脊髄小脳変性症患者脳の生化学的分析 足立皓岑
  - ・ 運動失調と小脳C-GMP濃度との関連 松井京子
  - ・ 運動失調マウスのセロトニン代謝 大杉圭子
- (7) 13:30 ~ 14:00 疾病研究第5部
- ・ 昭和59年度リソゾーム病スクリーニングの成績 °大村 清, 粕谷淳子
  - ・ 合成開始部位欠失SV-40 遺伝子導入によるヒトGM1-ガン °古屋達子, 桃井 隆
  - グリオシドーシス線維芽細胞株の樹立
  - ・ 細胞認識と複合糖質 加藤梧郎
- (8) 14:00 ~ 14:30 疾病研究第6部
- ・ プロテオリピドプロテインによるモルモット慢性実験的アレルギー性脳脊髄炎(EAE) 由村健夫, 国下龍英
  - 遠藤真澄, °田平 武
  - ・ ミエリン塩基性蛋白反応性T細胞株の樹立とそれを用いた急性EAEの研究 °並河 正, 酒井宏一郎
  - 山村 隆, 田平 武
  - ・ ミエリン形成不全を示すハムスターの形態的生化学的研究 °国下龍英, 鈴木 聡
  - 田平 武
- (9) 14:30 ~ 15:00 疾病研究第1部
- ・ 実験的クロロキンミオパチー
  - … Rimmed vacuole を伴う distal myopathy との関係について… °佐野元規, 石浦章一
  - 杉田秀夫
  - ・ 日本ウズラ糖原病II型(成人型)のembryo期における酵素学的研究 °臼杵扶佐子, 藤田武久
  - 石浦章一, 杉田秀夫
  - ・ 悪性高熱感受性ブタ骨格筋のカフェイン拘縮及びダントロレンの影響 °荒木 誠, 高木昭夫
  - 藤田武久, 杉田秀夫
- …………… 休 憩 ……………
- (10) 15:15 ~ 15:45 疾病研究第2部
- ・ Cationic Amphiphilic Drugによる酸性スフィンゴリエリネースの活性低下について 吉田 豊, 桜川宣男
  - ・ 胎内X線照射のラット胎仔及び新生仔大脳DNAの量及び組成に及ぼす影響 岩崎説雄, 田中晴美
  - ・ Wilson病とMenkes病における銅の蓄積と結合蛋白 佐藤 充, 林 昭子
- (11) 15:45 ~ 16:10 小児神経科
- ・ Rett症候群6例の臨床的研究 鈴木文晴
  - ・ 脳白質変性症のポジトロンCT 豊田桃三
  - ・ 進行性筋ジストロフィー症の糖代謝異常 桜川宣男
  - ・ ニーマン・ピック病の薬物治療法 桜川宣男

I 神経センターの概要

- (12) 16:10 ~ 16:35 神経内科
- Cluttering 様言語障害を伴う歩行失行  
°亀井敦行, 春原経彦  
安藤一也, 里吉栄二郎
  - $^{11}\text{C}$ -pyruvate の合成と PET による中枢神経疾患への応用  
°横井風児, 安藤一也  
里吉栄二郎
  - 正常人, パーキンソン病における眼球-眼瞼の協調運動  
°富 英明, 春原経彦  
里吉栄二郎
- (13) 16:35 ~ 16:45 精神科
- Pick 病の一部検例における嗜銀球と神経細胞腫張の組織学的, 超微形態的比較検討  
有馬邦正
- (14) 16:45 ~ 17:15 疾病研究第3部
- 脳切片から遊出するドーパミンとペプチドを指標とした逆耐性現象の研究  
車地暁生
  - 抗精神病薬慢性投与後のラット脳内チロシン水酸化酵素の変化  
小川篤子
  - 躁うつ病治療薬による脳内神経伝達物質の変動  
三ツ汐洋

(表5) 昭和59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 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	千円 19,000	人 15	継続
2 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	16	〃
3 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長	15,000	21	〃
4 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長	20,000	11	〃
5 難治性てんかんの成因と治療に関する研究	和田豊治	国立療養所静岡東病院長	15,000	25	〃
6 末梢神経障害の病態とその治療に関する研究	中西孝雄	筑波大学臨床医学系神経内科教授	15,000	18	〃
7 筋ジストロフィー症解明のための遺伝子発現の基礎的研究	野々村禎昭	東京大学医学部薬理学教授	48,000	22	新規
8 筋ジストロフィー症の臨床、病態と成因に関する研究	杉田秀夫	国立武蔵療養所神経センター部長	46,000	39	〃
9 筋ジストロフィー症の疫学、病態および治療開発に関する研究	西谷裕	国立療養所宇多野病院副院長	46,000	46	〃
10 筋ジストロフィー症の療護に関する臨床および心理学的研究	青柳昭雄	国立療養所東埼玉病院院長	48,000	32	〃
11 発育期脳障害による精神遅滞の本態と発生子防に関する研究	嶋下重彦	自治医科大学小児科教授	38,000	38	〃
12 遺伝性代謝異常による中枢神経障害の成因と治療に関する研究	宮尾益英	徳島大学医学部長小児科教授	12,000	14	〃
13 精神分裂病の生物学的研究、特に慢性化の機構に関する研究	稲永和豊	久留米大学医学部神経精神科教授	20,000	14	〃
14 そううつ病の生化学的特性による分類と発生机序に関する研究	高橋良	東京医科歯科大学医学部神経精神科教授	15,000	12	〃
15 発生異常に基づく脊髄機能障害の予防と治療に関する研究	井上駿一	千葉大学医学部整形外科教授	14,000	14	〃
16 サイクロトロン核医学による中枢神経障害の発現機序に関する研究	井槌六郎	国立療養所中野病院副院長	10,000	11	〃
合計			400,000	348	



(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
稲永和豊	久留米大学医学部神経精神科教授	S.58.11.1～S.60.10.31
亀山正邦	京都大学医学部神経内科教授	〃
鴨下重彦	自治医科大学小児科教授	〃
中西孝雄	筑波大学医学専門学群臨床医学系神経内科教授	〃
三吉野産治	国立療養所西別府病院長	〃
野々村禎昭	東京大学医学部薬理学教授	S.59.11.1～S.62.3.31
西谷裕	国立療養所宇多野病院副院長	〃
岩崎祐三	東北大学医学部脳研脳微細構造部門教授	〃
後藤文男	慶応義塾大学医学部内科教授	〃
北川照男	日本大学医学部小児科教授	〃
高橋良	東京医科歯科大学神経精神科教授	〃
北川定謙	厚生省大臣官房科学技術審議官	関係行政機関等
大池眞澄	〃 保健医療局長	〃
小島弘仲	〃 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
飯塚礼二	順天堂大学医学部精神科教授	S.58.11.1～S.60.10.31(2年)
藪内百治	大阪大学医学部小児科教授	〃
勝沼信彦	徳島大学医学部酵素研究施設教授	〃
豊倉康夫	東京都養育院付属病院長	〃
江橋節郎	岡崎国立共同研究機構生理学研究所教授	S.59.11.1～S.62.3.31
祖父江逸郎	国立療養所中部病院長	〃
福山幸夫	東京女子医科大学小児科教授	〃
北川定謙	厚生省大臣官房科学技術審議官	関係行政機関等
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60年度 神経疾患研究委託費 研究課題一覧表

研究課題	委託先	班長	金額	備考
			千円	
1 難治性てんかんの成因と治療に関する研究	国立療養所 静岡東病院名誉院長	和田 豊 治	17,000	継続
2 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 神経内科教授	中西 孝 雄	17,000	〃
3 筋ジストロフィー症解明のための 遺伝子発現の基礎的研究	東京大学医学部 薬理学教授	野々村 禎 昭	48,000	〃
4 筋ジストロフィー症の臨床, 病態 と成因に関する研究	国立武蔵療養所 神経センター部長	杉 田 秀 夫	46,000	〃
5 筋ジストロフィー症の疫学, 病態 および治療開発に関する研究	国立療養所 宇多野病院副院長	西 谷 裕	46,000	〃
6 筋ジストロフィー症の療護に関する 臨床および心理学的研究	国立療養所 東 埼 玉 病 院 長	青 柳 昭 雄	48,000	〃
7 発育期脳障害による精神遅滞の本 態と発生予防に関する研究	東京大学医学部 小 児 科 教 授	鴨 下 重 彦	38,000	〃
8 遺伝性代謝異常による中枢神経障 害の成因と治療に関する研究	徳島大学医学部長 小 児 科 教 授	宮 尾 益 英	12,000	〃
9 精神分裂病の生物学的研究, 特に 慢性化の機構に関する研究	久留米大学医学部 神経精神科教授	稲 永 和 豊	20,000	〃
10 そううつ病の生化学的特性による 分類と発生機序に関する研究	東京医科歯科大学医 学部神経精神科教授	高 橋 良	15,000	〃
11 発生異常に基づく脊髄機能障害の 予防と治療に関する研究	千葉大学医学部 整 形 外 科 教 授	井 上 駿 一	15,000	〃
12 サイクロトン核医学による中枢 神経障害の発現機序に関する研究	国立療養所 中野病院副院長	井 植 六 郎	10,000	〃
13 筋ジストロフィー症モデル動物の 開発に関する研究	実 験 動 物 中 央 研 究 所 長	野 村 達 次	20,000	新規
14 脳発達障害の成因と予防に関する 開発的研究	東 邦 大 学 医 学 部 生 理 学 教 授	平 野 修 助	19,000	〃
15 発達期における脳循環障害の成因 と治療に関する研究	神 戸 大 学 医 学 部 脳 神 経 外 科 教 授	松 本 悟	19,000	〃
16 老年期の痴呆の病因, 病態, 治療 に関する総合的研究	順天堂大学医学部 精 神 科 教 授	飯 塚 礼 二	50,000	〃
17 ミエロパチーの病態と発症機構に 関する研究	東京大学医学部 脳研神経内科教授	萬 年 徹	10,000	〃
		合 計	450,000	

(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4,400㎡) 8研究部門発足 流動研究員, レジデント宿舎新設	神経・筋病棟新設(120床) 病理部門新設 外来部門増設 中央検査部門増設
第 二 次 計 画 (できるだけ 早い時期)	3研究部門を増設(計11部)	神経・筋病床を300床に増床す るために必要な病棟の改築, 整 備を行なう
第 三 次 計 画 (なるべく早 い時期)	7研究部門を増設(計18部) 大型動物室, 図書館, 研修部門の新設 当初予定の規模にするため約13,000 ㎡の増築を必要とする	必要部門の拡充, 整備, 改築を 行なう

---

## II 研 究 業 績

---

## 1. センター長

## A. 論文

## a. 原著

- 1) Sunohara N, Takagi A, Nonaka I, Sugita H, Satoyoshi E :  
Idiopathic hyperCKemia  
Neurology 34:544-547, 1984
- 2) Aikawa H, Watanabe I S, Furuse T, Iwasaki Y, Satoyoshi E, Sumi T,  
Moroji T :  
Low energy levels in thiamine-deficient encephalopathy  
J Neuropathol Exp Neurol 43 : 276 - 287, 1984
- 3) Nakanishi T, Sobue I, Toyokura Y, Nishitani H, Kuroiwa Y, Satoyoshi E,  
Tsubaki T, Igata A, Ozaki Y :  
The Crow-Fukase syndrome : A study of 102 cases in Japan  
Neurology 34 : 712 - 720, 1984
- 4) 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 6 : 397 - 409, 1984
- 5) Satoyoshi E, Mukoyama M :  
Ethambutol neuropathy and neurotoxicity of chloramphenicol  
Proceedings of the International Symposium on Peripheral  
Neuropathy ( International Congress Series No.662 )  
Excèrpta Medica, Amsterdam, p209-216, 1984
- 6) Kamo I, Nonaka I, Furukawa S, Satoyoshi E :  
Clonal heterogeneity of thymic muscle - cell precursors  
Biosci Reports 4 : 925 - 932, 1984
- 7) Sunohara N, Mano Y, Ando K, Satoyoshi E :  
Idiopathic dystonia-parkinsonism with marked diurnal fluctuation of symptoms  
Ann Neurol 17 : 39 - 45, 1985

## II 研究業績

- 8) Nonaka I, Sunohara N, Satoyoshi E, Terasawa K, Yonemoto K :  
Autosomal recessive distal muscular dystrophy :  
A comparative study with distal myopathy with rimmed vacuole formation  
Ann Neurol 17 : 51 - 59, 1985
  - 9) Sakuragawa N, Sato M, Yoshida Y, Kamo I, Arima M, Satoyoshi E :  
Effects of dimethylsulfoxide on sphingomyelinase in cultured human fibroblasts  
and correction of sphingomyelinase deficiency in fibroblasts from Niemann-Pick  
patients  
Biochem Biophys Res Comm 126 : 756 - 762, 1985
  - 10) 春原経彦, 高木昭夫, 埜中征哉, 富英明, 里吉栄二郎 :  
脊柱側彎症と悪性高熱  
臨床神経 24 : 1149 - 1154, 1984
  - 11) 桜川宣男, 松井晨, 河野義恭, 有馬正高, 里吉栄二郎, 飯尾正明 :  
 $^{14}\text{C}$ CO<sub>2</sub>のグルコースと尿素への固定：ポジトロン放出性化合物の迅速，分析法によるラット血液を用いた実験研究  
核医学 21 : 1429 - 1435, 1984
- b. 著 書
- 1) 里吉宮二郎 :  
内分泌性筋疾患他  
図説臨床整形外科講座14・神経・筋疾患（野島元雄，里吉宮二郎，米本恭三編）  
メディカルビュー，東京，p 234 他，1984
  - 2) 里吉宮二郎 :  
筋肉疾患と皮膚  
現代皮膚科学大系 2 D，全身と皮膚IV  
中山書店，東京，p 147 - 155, 1984
  - 3) 里吉宮二郎 :  
内科医から見た筋痛と筋痙縮  
骨格筋（小田木正男編）  
医事出版，東京，p 85 - 96, 1984

4) 里吉宮二郎：

アテトーンズ

日本大百科全書 全25巻, 小学館, 東京, p 398, 1984

5) 里吉宮二郎：

悪性腫瘍と神経障害

今日の治療指針 1985年版(日野原重明, 阿部正和編)

医学書院, 東京, p 202 - 203, 1985

6) 里吉宮二郎：

こむら返り

今日の診断指針 第1版(亀山正邦, 亀田治男, 高久史磨, 阿部令彦編)

医学書院, 東京, p 218 - 219, 1985

## c. 総 説

1) 里吉宮二郎：

CPK, CPKアイソザイム(これだけは知っておきたい検査のポイント・Ⅷ血液化学検査)

Medicina 21巻 臨時増刊号: 2426 - 2427, 1984

2) 里吉宮二郎：

副作用とは

Clinical Neuroscience(臨床神経科学) 3:125 - 126, 1985

3) 里吉宮二郎：

ミオパチーとは

Clinical Neuroscience(臨床神経科学) 3:267 - 269, 1985

## d. 症例報告

1) 富英明, 春原経彦, 向山昌邦, 安藤一也, 里吉宮二郎：

Kuru斑類似 plaque を伴った亜急性性海綿伏脳症の1例

臨床神経 24:367 - 370, 1984

## e. 班会議報告書

1) 里吉栄二郎, 春原経彦：

Myerson 徴候, その発現機序について

東京都特殊疾病(難病)に関する研究班

昭和58年度研究報告書, p 15 - 19, 1984



## II 研究業績

2) 里吉栄二郎, 春原経彦, 富英明 :

筋ジストロフィーを中心とする各種筋疾患に対するベスタチン投与後の経過報告

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58年度研究報告書, p131-142, 1984

3) 里吉栄二郎, 桜川宣男, 吉田豊, 加茂功, 有馬正高 :

線維芽細胞によるスフィンゴミエリナーゼ活性のモデファイアのスクリーニングについて

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58年度研究報告書, p27-36, 1984

4) 林恭三, 古川昭栄, 赤沢左衛子, 加茂功, 里吉栄二郎, 野元裕 :

ラット, サル, ヒト骨格筋のアセチルコリン受容体 (AChR) を抗原とした抗AChR抗体価の比較検討

厚生省特定疾患・免疫性神経疾患調査研究班

昭和58年度報告書, p289-292, 1984

5) 安藤一也, 横井風児, 里吉栄二郎, 末広牧子, 野崎正 :

$^{77}\text{Br}$ -bromperidol の合成とPETによる臨床応用について

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

昭和58年度研究報告書, p24-30, 1984

6) 安藤一也, 横井風児, 里吉栄二郎 :

脊髄小脳変性症のポジトロンCT像

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

昭和58年度研究報告書, p31-39, 1984

7) 安藤一也, 横井風児, 里吉栄二郎 :

アルツハイマー病のポジトロンCT

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

昭和58年度研究報告書, p40-45, 1984

8) 安藤一也, 横井風児, 里吉栄二郎 :

パーキンソン病の線条体におけるグルコース代謝について - ポジトロンCTによる検討

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

昭和58年度研究報告書, p46-49, 1984

- 9) 桜川宣男, 松井晨, 松坂哲應, 有馬正高, 里吉栄二郎 :

$^{11}\text{CO}_2$ による dynamic positron emission tomography (PST)の意義と臨床応用について  
—乳児交代性片麻痺について検討—

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58年度研究報告書, p50 - 55, 1984

f. その他

- 1) 里吉宮二郎, 松山春郎, 古和久幸, 竹内一夫 :

〔座談会〕 脳の感染をめぐる

Clinical Neuroscience (臨床神経科学) 2 : 738 - 749, 1984

- 2) 里吉宮二郎 :

〔質疑応答〕 脳血管障害

ドクターサロン 28 : 487 - 490, 1984

- 3) 里吉宮二郎 :

〔質疑応答〕 ホテリ症

ドクターサロン 28 : 1089 - 1092, 1984

B. 学会発表

a. 特別講演, シンポジウム

- 1) Satoyoshi E :

Progress and prospect of Neurological Science

Fifth International Symposium on Radiopharmaceutical Chemistry, Tokyo, July  
9 - 13, 1984

- 2) 里吉栄二郎 :

Myopathy

仙台フォーラム：臨床神経セミナー, 仙台, 8. 3 - 4, 1984

- 3) Furukawa Y, Furukawa S, Satoyoshi E, Hayashi K :

Synthesis and secretion of nerve growth factor by mouse heart cells in culture

Naito Foundation International Symposium on Natural Products and Biological  
Activities, Tokyo, Nov. 5 - 7, 1984

- 4) 桜川宣男, 佐藤充, 吉田豊, 加茂功, 有馬正高, 里吉栄二郎 :

DMSOによる人線維芽細胞のスフィンゴミエリナーゼ活性の誘導について（続報）

第7回生体膜と薬物の相互作用シンポジウム，東京，11.12-13, 1984

- 5) 吉田豊，佐藤充，桜川宣男，有馬正高，里吉栄二郎：

Amphiphilic cationic drug 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ナーゼの特異的活性低下

第7回生体膜と薬物の相互作用シンポジウム，東京，11.12-13, 1984

c. 一般学会

- 1) 向山昌邦，埜中征哉，春原経彦，一井本，里吉宮二郎：

Acanthocytosis を伴った mitochondrial encephalomyopathy の一部検例

第25回日本神経病理学会総会，東京，5.16-18, 1984（神経病理学5：275）

- 2) 亀井敦行，春原経彦，里吉宮二郎：

Cluttering を伴い特異な触覚刺激にて著明改善する歩行失行

第25回日本神経学会総会，札幌，5.30-6.1, 1984（臨床神経24：1322）

- 3) 埜中征哉，春原経彦，寺沢健二郎，里吉宮二郎，米本恭三：

Rimmed vacuole（RV）を伴う遠位型ミオパチーと遠位型筋ジストロフィー（三好型）の筋病理学的比較検討

第25回日本神経学会総会，札幌，5.30-6.1, 1984（臨床神経24：1331）

- 4) 春原経彦，富英明，安藤一也，里吉宮二郎，橋滋国：

Myerson 徴候 - その発現機構について -

第25回日本神経学会総会，札幌，5.30-6.1, 1984（臨床神経24：1377-1378）

- 5) 横井風児，河崎博，富英明，一井本，里吉宮二郎，古和久幸：

水溶性造影剤メトリザマイドの副作用について

第25回日本神経学会総会，札幌，5.30-6.1, 1984（臨床神経24：1387-1388）

- 6) 富英明，春原経彦，高木昭夫，埜中征哉，里吉宮二郎，北住映二：

側彎症と悪性高熱スキンドファイバー及び筋病理所見の検討

第25回日本神経学会総会，札幌，5.30-6.1, 1984（臨床神経24：1431-1432）

- 7) 亀井敦行，横井風児，春原経彦，向山昌邦，里吉宮二郎：

家族性アミロイドーシスの1剖検例

第89回日本神経学会関東地方会，東京，6.23, 1984（臨床神経25：96-97）

- 8) 古川昭栄，古川美子，里吉栄二郎，林恭三：

マウス脳グリア細胞による NGF 産生

第57回日本生化学会，東京，10.6-9, 1984 (生化学 56:1019)

9) 古川美子，古川昭栄，里吉栄二郎，林恭三：

マウス L-M細胞の NGF 生合成に及ぼすアドレナリン作働薬の効果

第57回日本生化学会，東京，10.6-9, 1984 (生化学 56:1019)

10) 野元裕，林恭三，高橋健治，古川昭栄，赤沢左衛子，里吉栄二郎：

サル骨格筋中のニコチン性アセチルコリン受容体 (AChR)

第57回日本生化学会，東京，10.6-9, 1984 (生化学 56:923)

11) 桜川宣男，吉田豊，加茂功，佐藤充，有馬正高，里吉栄二郎：

DMSOによる皮膚線維芽細胞 Sphingomyelinase 活性誘導について

第57回日本生化学会，東京，10, 6-9, 1984 (生化学 56:647)

12) 桜川宣男，春原経彦，里吉栄二郎，酒井純孝，有本潔：

X-linked ichthyosis and steroid sulfatase deficiency 2 家系 4 症例の比較検討：Genetic heterogeneityの可能性について

第27回先天代謝異常学会，札幌，10.11-13, 1984

13) 富英明，春原経彦，里吉栄二郎，橘滋国：

眼球-眼瞼協調運動の解析-パーキンソン病と正常人の比較

第14回日本脳波・筋電図学会，北九州市，11.7-9, 1984 (脳波と筋電図 13:10)

14) 富英明，北村純一，埜中征哉，向山昌邦，里吉栄二郎：

Early onset とと思われる Myotonic Dystrophy の一部検例

第91回日本神経学会関東地方会，東京，12.1, 1984 (臨床神経 25:479)

## C 班会議発表

1) 里吉栄二郎，春原経彦：

マイアーンソン徴候，その発現機序について

東京都特殊疾病（難病）に関する研究班

昭和58年度研究報告会，東京，6.2, 1984

2) 里吉栄二郎，桜川宣男，佐藤充，吉田豊：

ニーマンピック病の薬物療法：DMSOによるニーマンピック病皮膚線維芽細胞の欠損酵素の正常化について

## II 研究業績

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59年度班会議，東京，1.29，1985

3) 里吉栄二郎，富英明：

各種筋ジストロフィー症に対するNK 421 長期投与後の臨床経過報告

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58年度班会議，東京，3.8，1985

### D. 研究会など

1) 横井風児，一井本，向山昌邦，安藤一也，里吉宮二郎：

Ovarian carcinomaを伴い，非細菌性血栓性心内膜炎による multi - infarct dementia の1例

第12回三多摩神経疾患懇話会，立川，4.7，1984

2) 里吉栄二郎：

筋疾患のみかたと考えかた

北多摩医学講座，立川，4.28，1984

（小平市医師会ニュース・別刷 / 5月31日発行，北多摩医師会報・別冊 / 学術講演集第9号：24-34，1985）

3) 里吉宮二郎：

〔質疑応答〕 ホテリ症

日本短波放送，5.31，1984

4) 亀井敦行，春原経彦，安藤一也，里吉宮二郎：

Cluttering 様言語障害を伴う歩行失行

第5回三多摩パーキンソン病懇話会，立川，7.21，1984

5) 里吉栄二郎：

〔薬学の時間〕 こんな患者に薬局でどう対応するか

－突然起こる痙攣－

日本短波放送，9.6，1984

6) 富英明，春原経彦，高木昭夫，桒中征哉，里吉栄二郎：

側彎症と悪性高熱

第13回三多摩神経疾患懇話会，立川，9.22, 1984

7) 里吉宮二郎：

〔杏林シンポジア〕 多発性硬化症とは

日本短波放送，12.14, 1984

## 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（DMP）を中心とする遺伝性筋萎縮症を研究対象とする部門である。昭和59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（昭和60年1月虎の門病院神経内科に転出），〔研究員〕石浦章一（米国留学中），藤田武久（昭和60年1月，日本医科大学小児科に転出），樋口逸郎，〔流動研究員〕荒木誠（昭和59年11月研究員となる），臼杵扶佐子，〔兼任研究員〕石原傳幸，山口明，春原経彦（米国留学中），中瀬浩史，菊池建機〔研究生〕米本恭三，鎌倉恵子，佐野元親，猪飼哲夫，〔研究補助員〕安部和子，小川敬子，安楽治美，岡本真美，〔部長室〕野中由美子，安永康子，〔筋ジストロフィー研究班事務局〕光村征子

本年度は当部開設以来，最も人事異動の激しい年であった。高木室長は過去7年間当部の発展に大きな貢献をしてきたが，昭和60年1月1日付で，虎の門病院神経内科部長に転出し，その代りに荒木誠流動研究員が当部研究員となり skinned fiber 法の技術を継承していく事になった。又，藤田研究員も昭和60年1月1日付で母校日本医科大学第二病院小児科にもどり，その代りに鹿児島大学第三内科より樋口逸郎君が当部研究員となり主として形態学的方面を担当する事になった。石浦研究員は1年の米国留学を終え昭和60年2月1日より，当部に復帰した。この様に，当部は一度にスタッフが若返り，若いエネルギーに今後の発展を大いに期待したいと思っている。又，本年度より，部長は厚生省神経疾患研究委託費「筋ジストロフィー症の臨床，病態と成因に関する研究班」の班長，高木室長は運営幹事となり同班の事務局を置く事になった。

本年度疾病研究第一部の主要テーマ及び研究概要は次の様なものである。

#### (1) 筋ジストロフィー及び類縁疾患の病態，成因，治療に関する研究

##### a) 筋ジストロフィーの治療に関する研究

当部は厚生省薬務局新薬開発研究班に属しており（E-64：杉田，ロイペプチン：高木），筋ジストロフィーモデル動物や実験的筋萎縮症の筋壊死に対し，此等の薬剤の治療効果に関する研究を続けてきた，昭和59年5月より，E-64班では，杉田が世話役となりE-64-dの第Ⅱ期試験が行われつつある。

##### b) 実験的クロロキンミオパチーの研究

当部では，最近特に本邦で注目されている，rimmed vacuole を伴う遠位型ミオパチーのモデルと

して、ラットにクロロキンミオパチーを作成し、形態、生化学的研究を続けているが、リソゾームチオールプロテアーゼ、特にカテプシンB & Lがミオパチーの発症に重要な役割を果たしているという作業仮説を立て、チオールプロテアーゼ阻害剤であるE-64-d (60~90mg/kg/d)を併用する事により、クロロキンミオパチーの発症が殆んど完全に阻止出来る事を見出した。今後投与量を減らし、将来臨床応用を考慮している。

#### (2) 悪性高熱の病態に関する研究

本年度は悪性高熱感受性(MH)ブタ骨格筋を用い、ヒトの場合と同様低濃度のカフェインにより拘縮が発生する事を確認した。MHブタの病因は筋小胞体からのCa遊離の異常に基づくと考えられた。又、ダントロレンは臨床的に悪性高熱に有効であるが、その作用点は筋小胞体でカフェインが作用する前の段階と考えられる。

#### (3) Ca依存性中性プロテアーゼ(CANP)に関する研究

最近CANPはubiquitousな酵素であり細胞の蛋白代謝に関与していると考えられている。又、CANPにはm-及び $\mu$ -CANPの2つのisoformが存在する事が明らかになっている。本年度は末梢神経に $\mu$ -CANPが存在する事を直接証明した。

#### (4) 糖原病II型ウズラの研究

糖原病II型ウズラは当部で発見したヒト成人型II型糖原病のモデルである。

##### a) 糖原病II型ウズラ胚期の $\alpha$ -glucosidase活性

糖原病II型ウズラ胚期の $\alpha$ -glucosidase( $\alpha$ -G)活性を経時的に調べてみると酸性 $\alpha$ -Gは胚期からすでに正常の12~16%であり、発症ウズラと変りなかった。中性 $\alpha$ -Gは正常とほぼ同様の時間経過を示した。胚期より酸性 $\alpha$ -Gが低値を示すにもかかわらず発症が遅い事の説明には、今後中性 $\alpha$ -Gの経時的検索が必要である。

##### b) 糖原病IIウズラ筋の再生能

罹患筋の再生能をしらべる為に当部で以前より行っている塩酸ブピバカイン(BPC)による筋壊死を作成し、その後の再生能を検索した。糖原病II型ウズラ骨格筋でも正常と変らぬ貧食反応を伴う壊死筋崩壊に続く再生能がある事が明らかとなった。(部長 杉田秀夫)



2. 研究業績

A. 論文

a. 原著

- 1) Kobayashi N, Sugita H, Terada E, Ghoda A, Okudaira J, Ogita T, Miyamoto T :  
A solid-phase enzyme immunoassay for anti-acetylcholine receptor antibody in myasthenia gravis patients  
J Immunol Methods 73 : 267 - 272, 1984
- 2) Kwak S, Kanazawa I, Sugita H, Toyokura Y :  
Tridimensional distribution of markers of neurotransmitters within the "accumbens area" of normal human brains  
Neuroscience 13 : 717 - 731 1984
- 3) Imajoh S, Kawasaki H, Kisaragi M, Mukai M, Sugita H, Suzuki K :  
A 107-kDa inhibitor for calcium-activated neutral protease (CANP) purification from the human liver  
Biomed Res 5 : 481 - 488, 1984
- 4) Sugita H, Ishiura S, Kamakura K, Nakase H, Hagiwara K, Nonaka I, Tomomatsu K :  
Ca-activated neutral protease in physiological and pathological conditions  
Calcium Regulation in Biological Systems (edited by Ebashi S)
- 5) Takagi A, Ikai T, Fujita T, Sugita H :  
Release of creatine kinase in vitro from extensor digitorum longus muscle of the dystrophic hamster  
Biomed Res 5 : 311 - 316, 1984
- 6) Mizusawa H, Takagi A, Nonaka I, Sugita H, Toyokura Y :  
Muscular abnormalities in experimental hypothyroidism of rats with special reference to the mounding phenomenon  
Exp Neurol 85 : 480 - 492, 1984
- 7) Araki M, Takagi A, Fujita T, Matsubara T :  
Porcine malignant hyperthermia : caffeine contracture of single skinned muscle fibers  
Biomed Res 6 : 73 - 78, 1985

- 8) Ishiura S, Nonaka I, Nakase H, Tada A, Sugita H :  
Two-step mechanism of myofibrillar protein degradation in acute plasmocid-induced muscle necrosis  
B. B. A. 798 : 333 - 342, 1984
- 9) Nonaka I, Fujita T, Sugita H :  
Regenerative capability of skeletal muscle in chicken muscular dystrophy  
Muscle Nerve 7 : 400 - 407, 1984
- 10) Sunohara N, Takagi A, Nonaka I, Sugita H, Satoyoshi E :  
Idiopathic hyperCKemia  
Neurology 34 : 544 - 547, 1984
- 11) Kamakura K, Ishiura S, Suzuki K, Sugita H, Toyokura Y :  
Calcium-activated neutral protease in the peripheral nerve, which requires  $\mu\text{M}$  order  $\text{Ca}^{2+}$ , and its effect on the neurofilament triplet  
J Neuroscience Res 13 : 391 - 403, 1985
- 12) Kamakura K, Ishiura S, Fujita T, Nonaka I, Sugita H :  
Localization of calcium-activated neutral protease (CANP) in the peripheral nerve  
Muscle and Nerve 8 : 380 - 382, 1985
- 13) Sunohara N, Mano Y, Ando K, Satoyoshi E :  
Idiopathic dystonia - parkinsonism with marked diurnal fluctuation symptoms  
Ann Neurol 17 : 39 - 45, 1985
- 14) Nonaka I, Sunohara N, Satoyoshi E, Terasawa K, Yonemoto K :  
Autosomal recessive distal muscular dystrophy : a comparative study with distal myopathy with rimmed vacuole formation  
Ann neurol 17 : 51 - 59, 1985
- 15) 石原傳幸, 儀武三郎, 青柳昭雄, 埜中征哉, 杉田秀夫 :  
福山型先天性筋ジストロフィーの死因について  
臨床神経 24 : 968 - 974, 1984
- 16) 中里明彦, 七五三秀昭, 諸岡啓一, 埜中征哉, 高木昭夫 :  
悪性高熱類似の症候を呈した福山型先天性筋ジストロフィー症  
脳と発達 16 : 386 - 392, 1984

## II 研究業績

- 17) 高木昭夫, 猪飼哲夫, 春原経彦, 石原傳幸, 杉田秀夫 :  
筋ジストロフィーと悪性高熱症  
麻酔と蘇生 20 (別冊) : 127-133, 1984
  - 18) 春原経彦, 高木昭夫, 桮中征哉, 富英明, 大谷清, 北住映二 :  
側彎症と悪性高熱  
麻酔と蘇生 20 (別冊) : 121-126, 1984
  - 19) 春原経彦, 高木昭夫, 桮中征哉, 富英明, 里吉栄二郎 :  
脊柱側彎症と悪性高熱  
臨床神経 24 : 1149-1154, 1984
  - 20) 佐野元規, 杉田秀夫, 石浦章一, 松本容秋, 塚越廣 :  
Rimmed vacuoleを伴う distal myopathy におけるリソゾーム系酵素活性の検討  
神経内科 21 : 391-393, 1984
  - 21) 石原傳幸 :  
神経筋疾患生検筋における nonspecific esterase 染色の意義  
臨床神経 24 : 248, 1984
- b. 著 書
- 1) 高木昭夫 :  
進行性筋ジストロフィー  
図説臨床整形外科講座 14 神経筋疾患 (青木虎吉他編)  
メジカルビュー社, 東京, p188-201, 1984
- c. 総 説
- 1) 寺沢健二郎, 杉田秀夫 :  
筋疾患治療剤の臨床薬理  
Pharma Medica 2 (6) : 81-86, 1984
  - 2) 春原経彦, 杉田秀夫 :  
Ramsay Hunt 症候群 :  
カレントセラピー 2 : 1249-1251, 1984
  - 3) 杉田秀夫 :  
筋壊死と蛋白分解酵素  
神経内科 20 : 606-612, 1984

- 4) 杉田秀夫：  
筋疾患，とくに進行性筋ジストロフィー症研究の最近の進歩  
第8回運動療法研究会 講演論文集 30-33, 1984
- 5) 杉田秀夫：  
進行性筋ジストロフィー研究最近の進歩  
理学療法と作業療法 18:751-757, 1984
- 6) 杉田秀夫：  
筋疾患の成因と治療－進行性筋ジストロフィーを中心に－  
medicina 22:282-284, 1984
- 7) 埜中征哉，杉田秀夫，栗原照幸：  
筋疾患の臨床的問題点  
medicina 22:299-312, 1984
- 8) 杉田秀夫：  
運動ニューロン疾患と微量元素  
医学のあゆみ 132:765, 1985
- 9) 清水輝夫，杉田秀夫：  
細胞工学の筋疾患への臨床的応用  
細胞工学 14:245-263, 1985
- 10) 杉田秀夫，石原傳幸，清水輝夫，埜中征哉：  
進行性筋ジストロフィーと先天性ミオパチーをめぐって  
Clinical Neuroscience 3:324-336, 1985
- 11) 佐野元規，杉田秀夫：  
神経に関する臨床生化学の値  
Clinical Neuroscience 2:1161, 1984
- 12) Takagi A：  
Studies of single muscle fibers in s Duchenne muscular dystrophy  
Ital J Neurol ; Sci Suppl 3:57-62, 1984
- 13) 石原傳幸：  
医学講座 筋ジストロフィー症 最終回  
はげみ 175:58, 1984

## II 研究業績

### 14) 石原傳幸：

基礎知識 筋肉の動き

medicina 22：196, 1985

### d. 症例報告

#### 1) 猪谷泰史, 安保和俊, 柏木茂, 横谷進, 加藤和夫, 桮中征哉, 藤田武久, 三杉信子：

先天性筋緊張性ジストロフィー症の1新生児例－CT, 筋電図, 筋生検所見を中心に－

小児科臨床 37：1566－1570, 1984

#### 2) 富英明, 春原経彦, 向山昌邦, 安藤一也, 里吉堂二郎：

Kuru斑類似 plaque を伴った垂急性海綿状脳症の1例

臨床神経 24：367－370, 1984

#### 3) 一井本, 春原経彦, 亀井敦行, 横井風児, 柴崎啓一，

脊髄性間歇性跛行を呈した胸椎血管腫の1例

臨床神経 24：813－816, 1984

#### 4) 横地健治, 春原経彦, 桮中征哉：

良性な経過のミオパチー，いわゆる先天性筋ジストロフィー症の2女性例

臨床神経 24：884－890, 1984

### e. 班会議報告書

#### 1) 杉田秀夫, 桮中征哉, 江崎孝三郎：

遺伝性前・外側下腿筋群萎縮 (pma) マウスの病因に関する神経病理学的検討

－脊髄前根および坐骨神経内有髓神経線維の数量的検索を中心として－

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58年度研究報告書 p11－16, 1984

#### 2) 杉田秀夫, 貫名信行, 井原康夫, 豊倉康夫：

アルツハイマー病老人斑の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58年度研究報告書 p413－417, 1984

#### 3) 杉田秀夫, 佐野元規, 石浦章一, 藤田武久, 高木昭夫, 桮中征哉：

遺伝性筋疾患における筋蛋白分解の機序について

文部省特定研究「神経難病の発症機構」 p312－317, 1984

#### 4) 杉田秀夫, 佐野元規, 石浦章一：

実験的クロロキンミオパチー

－ Autolysosome の形態学的・生化学的検討

厚生省神経疾患・筋ジストロフィー症の臨床，病態と成因に関する研究班

昭和59年度報告書 p278－282, 1984

5) 高木昭夫, 荒木誠, 藤田武久, 杉田秀夫：

Duchenne 型筋ジストロフィーの筋小胞体機能（統報）

厚生省神経疾患・筋ジストロフィー症の臨床，病態と成因に関する研究班

昭和59年度研究報告書 p137－141, 1984

6) 高木昭夫, 藤田武久, 猪飼哲夫, 杉田秀夫, 埜中征哉：

筋ジストロフィーハムスターに対するベスタチン投与の効果

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58年度研究報告書 p61－65, 1984

7) 杉田秀夫, 藤田武久, 高木昭夫, 石浦章一：

糖原病Ⅱ型ウズラの酵素学的研究

文部省科学研究費補助金総合研究A・新しく発見された興味ある疾患モデル動物の育成に関する総合研究班

昭和58年度報告書 p 61－64, 1984

8) 里吉栄二郎, 春原経彦, 富英明：

筋ジストロフィーを中心とする各種筋疾患に対するベスタチン投与後の経過報告

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58年度研究報告書 p131－142, 1984

9) 里吉栄二郎, 春原経彦：

Myerson 徴候，その発現機序について

東京都特殊疾病（難病）に関する研究班

昭和58年度研究報告書 p 15－19, 1984

B. 学会発表

a. 特別講演, シンポジウム

1) 杉田秀夫 :

Biochemistry of muscular Disease

Annual meeting of All - China Collaborative Group of Neuroscience (全国肌病生化学研究会), 北京 (第一医学院, 人民解放军病院), 青島 (第一医学院, 海洋研究所), 上海 (生化学, 生理学研究所) 6. 10 - 24, 1984

b. 国際学会

1) Okuyama T, Ishiura S, Villet C.A. :

Phosphorylation of placental membrane proteins by a calcium, phospholipid-dependent protein kinase.

(Soc. Gynecologic Invest. 3.20, 1985, Phoenix. Az. U. S. A. )

c. 一般学会

1) 高木昭夫, 猪飼哲夫, 春原経彦, 石原傳幸, 杉田秀夫 :

Duchenne 型筋ジストロフィーの筋小胞体機能, とくに Ca 遊離について

第25回日本神経学会総会, 札幌, 5.30 - 6.1, 1984 (臨床神経 24 : 1353, 1984)

2) 富英明, 春原経彦, 高木昭夫, 埜中征哉, 里吉栄二郎 :

側彎症と悪性高熱, スキンドファイバー及び筋病理所見の検討

第25回日本神経学会総会, 札幌, 5.30 - 6.1, 1984 (臨床神経 24 : 1431, 1984)

3) 猪飼哲夫, 高木昭夫, 米本恭三, 杉田秀夫, 埜中征哉 :

マーカインによる急性筋融解の機序

第25回日本神経学会総会, 札幌, 5.30 - 6.1, 1984 (臨床神経 24 : 1357, 1984)

4) 鎌倉恵子, 石浦章一, 藤田武久, 杉田秀夫, 埜中征哉 :

Cytoskeleton 結合性の Ca<sup>2+</sup> - activated neutral protease

第25回日本神経学会総会, 札幌, 5.30 - 6.1, 1984 (臨床神経 24 : 1382, 1984)

5) 米永俊一郎, 荒木誠, 綱島康博, 片山宗一 :

パーキンソン病その他の変性疾患の免疫学的検討 - 抗脳神経細胞質抗体 -

第25回日本神経学会総会, 札幌, 5.30 - 6.1, 1984 (臨床神経 24 : 1297, 1984)

6) 藤田武久, 石浦章一, 埜中征哉, 杉田秀夫 :

急性筋崩壊及び再生に対するマクロファージの役割

- 第25回日本神経学会総会，札幌，5.30 - 6.1, 1984（臨床神経 24：1357, 1984）
- 7) 藤田武久，寺沢健二郎，埜中征哉，杉田秀夫，長尾秀夫：  
AMP deaminase 染色 - 生検筋 116 例の検討  
第26回日本小児神経学会，大阪，6.21 - 23, 1984
- 8) 埜中征哉，藤田武久，寺沢健二郎，杉田秀夫：  
筋ジストロフィー動物モデルとヒト筋ジストロフィーの比較検討  
第26回日本小児神経学会，大阪，6.21 - 23, 1984
- 9) 斉藤陽子，藤田武久，寺沢健二郎，埜中征哉：  
筋緊張，筋力低下を主症状とし既知の神経筋疾患に属さない乳幼児の筋組織化学的検討  
第26回日本小児神経学会，大阪，6.21 - 23, 1984
- 10) 藤野修，橋本清，釜范敏，藤田武久，古谷正伸：  
熱性痙攣における発熱と痙攣の時間的關係  
第26回日本小児神経学会，大阪，6.21 - 23, 1984
- 11) 津村治男，向後俊昭，平山恒夫，藤田武久，藤野修，埜中征哉：  
Preclinical stage の筋ジストロフィー症と思われる 1 例  
第 344 回日本小児科学会東京都地方会，東京，10.13, 1984
- 12) 佐野元規，石浦章一，萩原弘一，杉田秀夫：  
実験的クロロキンミオパチーの発症機序  
第25回日本神経学会総会，札幌，5.31, 1984
- 13) 石原傳幸，儀武三郎，青柳昭雄，杉田秀夫，石浦章一，青柳高明：  
生検筋における Carboxylesterase - 阻害剤を用いての検討 -  
第25回日本神経学会総会，札幌，5.31, 1984
- 14) 佐野元規，石浦章一，杉田秀夫：  
クロロキンミオパチーの生化学的研究  
第57回日本生化学大会，東京，10.9, 1984
- 15) 向山昌邦，埜中征哉，春原経彦，一井本，里吉宮二郎：  
Acanthocytosis を伴った mitochondrial encephalomyopathy の一剖検例  
第25回日本神経病理学会総会，東京，5.16 - 18, 1984（神経病理学 5：275）
- 16) 亀井敦行，春原経彦，里吉宮二郎：  
Cluttering を伴い特異な触覚刺激にて著明改善する歩行失行



- 第25回日本神経学会総会，札幌，5.30 - 6.1, 1984 (臨床神経 24:1322, 1984)
- 17) 埜中征哉，春原経彦，寺沢健二郎，里吉宮二郎，米本恭三：  
Rimmed vacuole (RV)を伴う遠位型ミオパチーと遠位型筋ジストロフィー（三好型）の筋病理学的比較検討  
第25回日本神経学会総会，札幌，5.30 - 6.1, 1984 (臨床神経 24:1331, 1984)
- 18) 春原経彦，富英明，安藤一也，里吉宮二郎，橋滋国：  
Myerson徴候—その発現機構について—  
第25回日本神経学会総会，札幌，5.30 - 6.1, 1984 (臨床神経 24:1377-1378, 1984)
- 19) 富英明，春原経彦，高木昭夫，埜中征哉，里吉宮二郎，北住映二：  
側彎症と悪性高熱スキンドファイバー及び筋病理所見の検討  
第25回日本神経学会総会，札幌，5.30 - 6.1, 1984 (臨床神経 24:1431-1432, 1984)
- 20) 亀井敦行，横井風児，春原経彦，向山昌邦，里吉宮二郎：  
家族性アミロイドーシスの1剖検例  
第89回日本神経学会関東地方会，東京，6.23, 1984
- 21) 富英明，春原経彦，里吉栄二郎，橋滋国：  
眼球—眼瞼協調運動の解析—パーキンソン病と正常人の比較  
第14回日本脳波・筋電図学会，北九州市，11.7-9, 1984
- 22) 桜川宣男，春原経彦，里吉栄二郎，酒井純孝，有本潔：  
X-linked ichthyosis and steroid sulfatase deficiency 2家系4症例の比較検討：Genetic heterogeneity の可能性について  
第27回先天代謝異常学会，札幌，10.11-13, 1984
- 23) 石原傳幸，儀武三郎，富安忠雄，埜中征哉，杉田秀夫，  
Ullrich 型先天性筋ジストロフィーの一剖検例  
第89回日本神経学会関東地方会，東京，6.23, 1984

### C. 班会議発表

- 1) 杉田秀夫，藤田武久，埜中征哉，臼杵扶佐子，高木昭夫：  
糖原病Ⅱ型ウズラ骨格筋の再生能  
文部省科学研究費補助金，総合研究A・新しく開発された興味ある疾患モデル動物の育成と利用に関する総合研究班

- 昭和59年度研究報告会，兼，第1回日本疾患モデル動物研究会，大阪，11.29 - 30, 1984
- 2) 杉田秀夫，埜中征哉，田辺雄三：  
X染色体性劣性遺伝形式をとるジストロフィーマウス（MDXウウス）の筋病理学的研究  
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59年度班会議，東京，12.6, 1984
- 3) 杉田秀夫，佐野元規，藤田武久，高木昭夫：  
実験的クロロキンミオパチーに対するESTの効果  
第7回E-64開発研究班会議，東京，2.27 - 28, 1985
- 4) 杉田秀夫：  
アルツハイマー病における補体BF，C<sub>2</sub>，C<sub>4</sub>の対立遺伝子頻度の分析  
厚生省特定疾患・免疫性神経疾患調査研究班会議，東京，1.25 - 26, 1985
- 5) 佐野元規，石浦章一，杉田秀夫：  
実験的クロロキンミオパチー - Autolysosome の形態，生化学的検討 -  
厚生省神経疾患・筋ジストロフィー症の臨床，病態と成因に関する研究班  
昭和59年度班会議，東京，12.1 - 2, 1984
- 6) 杉田秀夫，佐野元規，石浦章一：  
クロロキンミオパチーとリソゾーム酵素  
厚生省神経疾患・昭和59年度「筋ジストロフィー症」総合班会議，東京，1.27, 1985
- 7) 杉田秀夫：  
遺伝性神経筋疾患における骨格筋変性と蛋白分解酵素  
文部省科学研究費，計画研究，神経難病の発症機構第4班，遺伝性代謝病と神経系障害  
昭和59年度第1回班会議，大阪，8.31, 1984
- 8) 杉田秀夫，佐野元規：  
Rimmed vacuole (Rv)を伴う遠位型ミオパチーの筋崩壊機構  
同上 第2回班会議，東京，12.6, 1984
- 9) 杉田秀夫：  
臨床生化学的アプローチと将来展望  
文部省科学研究費，総合研究(B)，脳研究の動向と，わが国における研究の推進について  
昭和59年度第1回班会議，東京，8.23, 1984

## II 研究業績

- 10) 高木昭夫, 荒木誠, 藤田武久, 埜中征哉 :  
ジストロフィー筋よりの Creatine Kinase (CK) 遊離に対する各種薬剤の影響  
厚生省新薬開発・微生物の二次代謝産物に由来する難病治療薬 (ロイペプチン) 開発研究班  
昭和59年度班会議, 東京, 3.8, 1985
- 11) 高木昭夫, 荒木誠, 藤田武久, 石原傳幸, 杉田秀夫 :  
Duchenne 型筋ジストロフィーの筋小胞体機能 (続報)  
厚生省神経疾患・筋ジストロフィー症の臨床, 病態と成因に関する研究班  
昭和59年度班会議, 東京, 12.1-2, 1984
- 12) 高木昭夫 :  
筋小胞体機能  
厚生省神経疾患・昭和59年度「筋ジストロフィー症」総合症会議, 東京, 1.27, 1985
- 13) 里吉栄二郎, 春原経彦 :  
マイアーンソン徴候, その発現機序について  
東京都特殊疾病 (難病) に関する研究班, 昭和58年度研究報告会, 東京, 6.2, 1984

## D. 研究会など

- 1) 杉田秀夫 :  
進行性筋ジストロフィーの研究, 最近の進歩  
中野サンプラザにて講演, 東京, 10.20, 1984
- 2) 杉田秀夫 :  
ミオパチー  
東京大学医学部講義, 東京, 11.5, 1984
- 3) 杉田秀夫 :  
進行性筋ジストロフィーにおける筋蛋白の崩壊機構  
東京医科歯科大学医学部大学院講義, 東京, 1.22, 1985
- 4) 杉田秀夫 :  
免疫性神経疾患  
日本リハビリテーション医学会, 医師卒後教育研修会講義, 東京, 2.6, 1985
- 5) 杉田秀夫 :  
筋ジストロフィー

- 徳島大学医学部第一内科講義 徳島, 3.13, 1985
- 6) 杉田秀夫：  
進行性筋ジストロフィーの成因  
徳島大学医学部セミナー, 徳島, 3.14, 1985
- 7) 杉田秀夫：  
進行性筋ジストロフィーの成因  
医事新報内科懇話会, 東京, 3.18, 1985
- 8) 杉田秀夫, 石原傳幸, 清水輝夫, 埜中征哉：  
進行性筋ジストロフィーと先天性ミオパチーをめぐって  
Clinical Neuroscience 座談会, 東京, 10.26, 1984
- 9) 埜中征哉, 杉田秀夫, 栗原照章：  
筋疾患の臨床的問題  
医学書院, 座談会, 東京, 10.18, 1984
- 10) 高木昭夫：  
神経筋疾患  
東京慈恵医大講義, 6.22, 1984
- 11) 高木昭夫, 荒木誠, 米本恭三：  
悪性高熱や類似症例におけるスキンドファイバーのカフェイン拘縮  
第8回悪性高熱研究会, 大分, 12.8, 1984
- 12) 田中行夫, 宮地隆次, 大川岩夫, 熊沢光生, 高木昭夫：  
MHの一症例  
第8回悪性高熱研究会, 大分, 12.8, 1984
- 13) 荒木誠, 高木昭夫, 松原利光：  
悪性高熱感受性ブタ骨格筋のカフェイン拘縮およびダントロレンの影響  
第8回悪性高熱研究会, 大分, 12.8, 1984
- 14) 亀井敦行, 春原経彦, 安藤一也, 里吉宮二郎：  
Cluttering 様言語障害を伴う歩行失行  
第5回三多摩パーキンソン病懇話会, 立川, 7.21, 1984
- 15) 富英明, 春原経彦, 高木昭夫, 埜中征哉, 里吉栄二郎：  
側彎症と悪性高熱  
第13回三多摩神経疾患懇話会, 立川, 9.22, 1984

3. 主な研究報告

日本ウズラ糖原病II型(成人型)のembryo期における酵素学的研究

臼杵扶佐子, 石浦章一, 藤田武久, 杉田秀夫

目的

糖原病II型(成人型)のモデルとして日本ウズラの突然変異種が発見され, line化されている。糖原病II型(成人型)における酵素異常発現の時期は現在のところ不明である。そこで, 常染色体劣性遺伝を示し発症ウズラ同志の交配が可能であるこの系を用い, embryo期における酵素動態を検索し, 発症後のadultウズラとの比較検討を行った。

方法

両親発症を確認した糖原病II型ウズラembryo(孵卵14~17日目)各5~8個の胸筋をmince, sonicationし, 1万回転15分遠心後の上清を用い, 合成基質(4-Methylumbelliferyl化合物)により $\alpha$ -glucosidase,  $\beta$ -galactosidase,  $\beta$ -glucuronidase,  $\alpha$ -galactosidaseをmicroassay法にて測定した。Adult群としては3ヶ月齢ウズラを用いた。タンパク量測定はBio-Rad法によった。

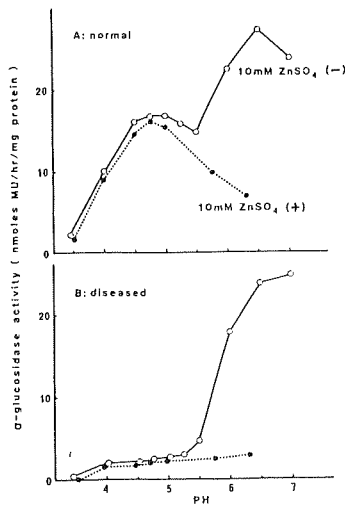
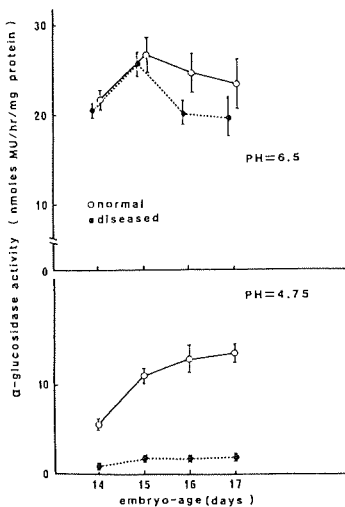
結果及び考察

Embryo期のacid  $\alpha$ -glucosidase活性は, 14日目:  $0.86 \pm 0.47$  nmoles MU/hr/mg protein (control群  $5.5 \pm 1.1$ ), 15日目:  $1.77 \pm 0.56$  ( $10.8 \pm 1.7$ ), 16日目:  $1.63 \pm 0.38$  ( $13.0 \pm 3.1$ ), 17日目:  $1.85 \pm 0.86$  ( $13.6 \pm 2.2$ )と, 14~17日目とも疾患群で正常群の約12~16%に減少していた(Fig.1)。3ヶ月齢の発症ウズラにおけるacid  $\alpha$ -glucosidase活性は正常の約15%であり, 従ってembryo期においてもadult期と同様なacid  $\alpha$ -glucosidase活性の低下が確認された。しかし

ながら, 14日目から15日目にかけて正常群でみられた約2倍の活性値の上昇は疾患群でも認められた。一方, neutral  $\alpha$ -glucosidase活性は3ヶ月齢ウズラ同様embryo期においても正常群と有意差はみられなかった。

Embryo期のneutral  $\alpha$ -glucosidase活性は10 mM  $ZnSO_4$  で90%抑制されるが, acid  $\alpha$ -glucosidase活性は抑制されないことが確認されている。そこで, hatch1日目の胸筋homogenateの測定系に10mM  $ZnSO_4$ を添加し $\alpha$ -glucosidase比活性のpH曲線を見ると,  $Zn^{++}$ によるneutral  $\alpha$ -glucosidase活性の減少はacid  $\alpha$ -glucosidase活性に何らの変化も与えず(Fig.2), 従って疾患群における約14%のacid  $\alpha$ -glucosidase活性はneutral enzymeのtailingではなく, 真の活性値であると思われる。また, 4 MU化合物を用いたacid  $\alpha$ -glucosidaseのkm値は, 疾患群で3.3 mM, 正常群で2.9-3.5 mMと, 同様の値を示した。他のlysosomal enzymeは, 3ヶ月齢疾患群では $\beta$ -galactosidase,  $\beta$ -glucuronidase,  $\alpha$ -galactosidase活性とも正常群の約2倍に上昇していたが, embryo期では正常群と有意差はみられなかった。

疾患ウズラの臨床症状発現はhatch後3-6ヶ月であるが, acid  $\alpha$ -glucosidase活性はembryo期よりすでに低値を示していた。症状発現の時期とacid  $\alpha$ -glucosidase活性低下出現の時期のdiscrepancyに関して, さらに検討が必要と思われる。



## 糖原病Ⅱ型ウズラ骨格筋の再生能

藤田武久, 臼杵扶佐子

骨格筋を壊死に陥らせる方法として局所麻酔剤である塩酸ブピバカイン (BPC) を直接筋注する方法がある。この方法によると再現性のある再生が得られる。筋の壊死・再生を主病変とする筋ジストロフィー鶏骨格筋にBPCを筋注すると壊死に続く再生がおこることが知られている。一方、同じ鳥類でも、糖原病Ⅱ型ウズラ骨格筋の主な病理所見は胞体内空胞化であり、壊死や再生はなく結合織の増加もない。このような蓄積症の筋に障害を与えると再生がおこるのかどうかを検討した。

## 対象と方法

ふ化後3か月目の糖原病Ⅱ型ウズラ30羽, 正常30羽を, エーテル麻酔下に無菌的に左後広背筋を露出し, 0.5% BPC 0.2 ml を筋注した。右側は対照とした。注射後48時間, 4日, 7日, 10日, 14日, 21日, 28日目に同筋を取り出し, 凍結連続切片を作製して各種の組織化学的染色を行なった。各個体より組織化学的に再生線維の特徴をもつ線維の直径を300本以上計測し, ヒストグラム用とした。尚, 糖原病Ⅱ型ウズラ骨格筋の酸性マルターゼ活性は正常の約10%に低下していた。

## 結果

正常ウズラ骨格筋にBPCを注射すると鶏と同様に広範な壊死が認められた。注射48時間後には貪食細胞が著明に出現し, 4日目には胞体が塩基好性で大型の核をもつ再生線維が認められ, それはATPase染色でタイプ2C反応を示した。7日目には再生線維は急速にその径を増し, 胞体の塩基好性は薄れ, 非再生筋の大きさに近似した。14日目にはタイプ2C線維はほとんど認められず, 筋線維タイプの分化が終ったと考えられた。

一方, 糖原病ウズラの場合も, 正常の場合と同

様に広範な壊死を認め, 4日目には再生線維が出現し, 7日目には再生線維は急速にその径を増して非再生筋と差がなくなり, 14日目には筋線維タイプ分化がほぼ完了した。

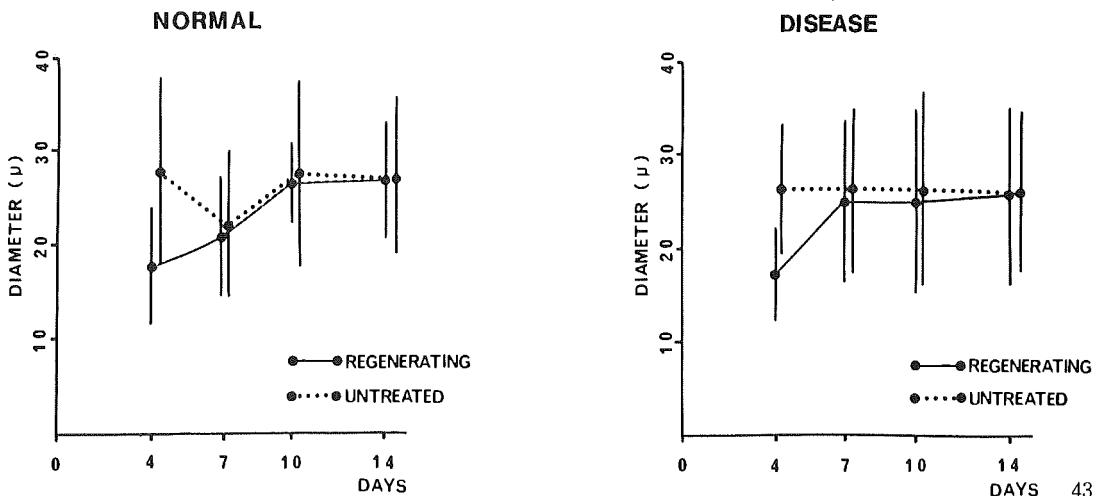
正常ウズラと糖原病ウズラにおける再生筋の筋線維径を図に示す。

## 考察

今回の検討で, 糖原病Ⅱ型ウズラの場合も, BPC筋注により, 貪食反応を伴う壊死性筋崩壊が生じ, それに続いて正常とほぼ同様に再生がおこることがわかった。この事実は, 糖原病Ⅱ型ウズラ骨格筋にも正常と変らぬ再生能があることを示唆している。

## 文献

1. 村上博彦, 高木昭夫, 埜中征哉, ほか  
日本ウズラに発見された糖原病Ⅱ型  
神経内科, 13; 326, 1980
2. Murakami H, Takagi A, Nonaka I, et al  
Type 2 glycogen storage disease in  
Japanese quails.  
In Muscular Dystrophy (ed. S. Ebashi)  
p. 37  
University of Tokyo Press, 1982
3. Nonaka I, Takagi A, Ishiura S, et al  
Pathophysiology of muscle fiber necrosis  
induced by bupivacaine hydrochloride  
(Marcaine)  
Acta Neuropathol (Berl) 60; 167, 1983
4. Nonaka I, Fujita T and Sugita H  
Regenerative capability of skeletal muscle  
in chicken muscular dystrophy.  
Muscle Nerve, 7; 400, 1984



## 悪性高熱感受性ブタ骨格筋のカフェイン拘縮およびダントロレンの影響

荒木誠, 高木昭夫, 藤田武久, 杉田秀夫

## はじめに

悪性高熱感受性ブタ(malignant hyperthermia susceptible, MHS swine)は, ヒト悪性高熱の研究にとって, 同一ではないとしても, 適当な動物モデルとされている。今回スキンドファイバー法をMHSブタに応用し, カフェイン拘縮の分析を中心に検討した。

## 対象と方法

MHSブタ2頭および正常ブタ2頭の薄筋を生検により採取し, 弛緩溶液中でmechanical skinned fiberを作製し, カフェイン拘縮の濃度・張力曲線を分析した。その概要は, まず一定濃度のカルシウムを含んだ溶液で, 筋小胞体にカルシウムを負荷した後, 洗條を繰り返す, 各種カフェイン濃度による拘縮をおこさせ, 40 mMカフェインによる最大拘縮に対する比を相対張力として検討した。筋線維タイプの分別は, カルシウムまたはストロンチウムに対する感受性から分類した。検索した筋線維は2本を除いてタイプ2に属した。残りの2本は中間型であった。0.5% Brij 58により筋小胞体を破壊したスキンドファイバーで, Caに対する収縮系の活性化を比較検討した。また最大張力( $P_o$ )に対する40 mMカフェインによる頂点張力の比をCa uptake indexとして比較検討した。さらに筋病理学的検討も行った。

## 結果

1 mM以上のカフェイン濃度でMHS群は, 正常群より有意に大きな拘縮を発生した(図1)。カフェイン拘縮をきたす閾値及びhalf maximum contractureをきたすカフェイン濃度はMHS群で有意に低値であった。ダントロレンはカフェイン拘縮に影響を与えなかった。収縮系のCaによる活性化及びCa uptake indexはMHS群と正常群で有意差を認めなかった。筋病理学的検索では, MHS群で筋線維直径の肥大化のみを認めた。

## 考案

ヒトの悪性高熱の場合と同様に, MHSブタの筋束はin vitroでハロセンやカフェインにより容易に拘縮を発生することが記載されている。ハロセンあるいはカフェインは主に筋小胞体機能に影響を与えることにより, MHSブタ骨格筋からの分離小胞体が分析されている。しかし, Ca摂取速度やCa摂取容量に関しては一致した見解が得られていない。今回のMHSブタスキンドファイバーによる実験により低濃度のカフェインにより拘

縮を発生した。収縮系のCaによる活性化の程度や, 筋小胞体のCa摂取容量に関しては, MHSブタと正常ブタの間に差は認められなかった。このような結果は, ブタMHの病因は筋小胞体からのCa遊離の異常に基ずくと考えられた。ダントロレンは, 直接に興奮収縮連関に作用するブロッカーとして知られており, 悪性高熱の予防, 治療に用いられている。今回のスキンドファイバーによる実験では, ダントロレンはカフェイン拘縮に影響を与えなかった。ダントロレンは, おそらく筋小胞体でカフェインが作用する前の段階で作用しているものと考えられた。

## 文献

Makoto Araki, Akio Takagi, Takehisa Fujita and Toshimitsu Matsubara: PORCINE MALIGNANT HYPERTHERMIA: CAFFEINE CONTRACTURE OF SINGLE SKINNED MUSCLE FIBERS, Biomedical Res. 6, 73-78, 1985

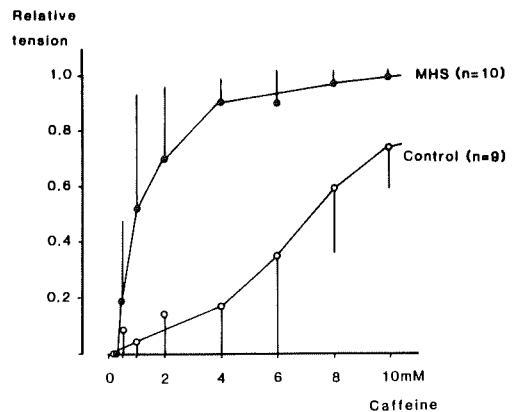


Fig. 1 The dose-response relationship of caffeine contracture was compared between MHS swines and controls. Values were larger in MHS (closed circles) than in controls (open circles) in caffeine concentrations above 1 mM. The difference was significant as given below. 1.0 mM ( $P < 0.01$ ); 2.0 mM ( $P < 0.001$ ); 4.0 mM ( $P < 0.001$ ); 6.0 mM ( $P < 0.004$ ); 8.0 mM ( $P < 0.003$ ); 10.0 mM ( $P < 0.006$ )

## 実験的クロロキンミオパチーにおけるE-64の効果

佐野元規, 石浦章一, 杉田秀夫

チオールプロテアーゼの特異的な阻害剤であるE-64-d投与により実験的クロロキンミオパチーの発症が抑えられるかどうか検討を加えたので報告する。

## 方法

雄のウィスター系ラット体重200gを各群30匹ずつ2群に分けた。第1群はクロロキン2リン酸を50mg/kg/dayの割合で連日腹腔内に投与し、普通の餌を与えた。第2群はクロロキン(50mg/kg/day)を腹腔内に連日投与すると同時に餌に混ぜたE-64-d(1.25%)を60~90mg/kg/dayの割合で投与した。

60日後に両群の体重及びひらめ筋の湿重量を測定し、ひらめ筋について組織化学的並びに生化学的に検討した。

## 結果

クロロキン単独投与群では後肢の麻痺を示すものが多かったが、E-64-d併用投与群では麻痺を呈しているものはなかった。60日後の体重及びひらめ筋の湿重量に有意差が見られた。

組織学的には、E-64-d併用投与群でrimmed vacuoleの出現率の著明な減少、壊死線維の減少が認められ、筋線維の直径も正常コントロール群と同程度まで増加していた。

生化学的には、各種リソゾーム酵素のうちCathepsin B & LがE-64-d併用群で正常コントロール群と同程度まで抑制されていた。同じリ

ソゾームチオールプロテアーゼであるCathepsin Hは、クロロキン単独投与群より抑制されていたが、正常コントロール群より高値を示していた。他のリソゾーム酵素活性はあまり抑制されていなかった(Table)。筋構造蛋白はE-64-d併用群で、クロロキン単独投与群と比較して有意に増加が見られ、正常コントロール群と同程度であった。

## 考察並びに結果

E-64-dにより、ひらめ筋においてCathepsin B & L活性がほぼ正常まで抑制されて、実験的クロロキンミオパチーの発症が抑えられたことにより、クロロキンミオパチーにおいては、筋蛋白分解にautolysosomeに存在するCathepsin B & Lが重要な役割を果すものと考えられる。

Rimmed Vacuoleを伴うdistal myopathy(DMRV)においても筋線維内のvacuoleの周辺がcathepsin B, Hの抗体で陽性に染色され、筋崩壊に筋細胞自体のリソゾームチオールプロテアーゼが関与していることが考えられる。したがってDMRVにおいてもE-64-dの効果期待される。

## 文献

1) 木南英紀, 勝沼信彦他: Rimmed Vacuoleを伴うdistal myopathyにおけるカテプシンB及びHの局在。

厚生省「神経疾患研究委託費」杉田班  
昭和59年度研究報告書, p 271, 1984

Effect of E-64-d on lysosomal enzyme activities in experimental chloroquine myopathy

Enzyme	Enzyme activity (mU mg)		
	chloroquine (n=13)	chloroquine&E-64-d (n=23)	control (n=10)
Cathepsin B&L <sup>1</sup>	230.0 ± 73.3	31.5 ± 10.1**	29.5 ± 7.2
Cathepsin B <sup>1</sup>	231.5 ± 76.6	35.5 ± 6.5**	n.d.
Cathepsin H <sup>1</sup>	53.2 ± 8.9	41.8 ± 6.1*	9.69 ± 0.80
Cathepsin D <sup>2</sup>	88.2 ± 19.3	56.1 ± 7.4*	24.8 ± 5.3
Acid phosphatase	1041 ± 157	869 ± 103*	278 ± 52
α-Galactosidase <sup>3</sup>	1.68 ± 0.24	0.90 ± 0.13*	0.316 ± 0.064
α-Glucosidase <sup>3</sup>	0.466 ± 0.072	0.394 ± 0.056*	0.209 ± 0.056

1 unit = 1 micromole/min

\* p < 0.01    \*\* p < 0.001

1: 1 microunit

2: 1 unit = the amount of the enzyme which catalyzed an increase of 1.0 absorbance at 280 nm

3: arbitrary unit



## ラット末梢神経における $\mu$ -Ca<sup>2+</sup>-activated neutral protease (CANP)

鎌倉恵子, 石浦章一, 杉田秀夫

我々はこれまでに末梢神経に二種のCa<sup>2+</sup>-activated neutral protease (CANP),つまりmM単位のCa<sup>2+</sup>で活性化するm-CANPと,  $\mu$ M単位のCa<sup>2+</sup>で活性化する $\mu$ -CANPが存在し, おおの軸索蛋白の一つであるneurofilament (Nf)に作用することを, incubation実験により推測してきた。今回は, カラムクロマトグラフィーとimmunoblotting法を用いて, 末梢神経内に $\mu$ -CANPが存在することを直接証明した。

### 方法

Wistar系ラット末梢神経より, 低張液を用いてNfをpelletとして抽出し, その上清に60%硫酸を加え沈澱を透析した。これを前回までは粗CANPとし, 直接Nfに作用させていた。今回, これをDE 52にかけ, NaCl濃度を段階的に増加し(0.1~0.4 N)蛋白を抽出した。各フラクションの蛋白濃度, CANP活性を測定した。

また, 各フラクションについて抗ニワトリm-CANP血清(ラットと交叉する。 $\mu$ -CANPと交叉する), avidin-biotin法を用いてimmunoblottingを行ないCANPの存在を確かめた。DE 52での第一のpeakのCANPをさらに, Phenyl-Sepharose, DE 52にかけ最終的に抽出したCANPについて, 種々のCa<sup>2+</sup>濃度での活性, Nfに対する作用を調べた。

### 結果

粗CANPはDE52で, 2つのCANP活性のピークにわかれた(図1)。第一のpeakは0.1N NaClで抽出されるが, peakとしては明確でなく, inhibitorのピークと一致していた。immunoblottingでみると, この第一のpeakおよび第二のpeakに一致して75Kのbandが得られた(図2)。

この第一のpeakをさらにPhenyl-Sepharose, DE 52とかけていくと, immunoblottingでbandが得られるが, 分子量は75Kから70Kへと変化していった。

種々のCa濃度で活性を調べると, 第一のpeakからのCANPはCa<sup>2+</sup>への感受性が高かった。第二のpeakはCa<sup>2+</sup>感受性からみてm-CANPであった。

第一peakからのCANPはNfにCa<sup>2+</sup>依存性に作用した。

### 考案

以上より末梢神経内に $\mu$ -CANPが存在し, Nf

に生理的Ca<sup>2+</sup>濃度に近い状態で作用していると思われる。Inhibitorとの分離はm-CANPに比し困難であった。

DE 52での第一のpeakがm-CANPが変性した結果の $\mu$ -CANP(derived  $\mu$ -CANP)の可能性は否定しきれないが, この段階では分子量に変化なく, 他の組織での $\mu$ -CANPの抽出位置とはほぼ一致するためnatural  $\mu$ -CANPと考えてよいと思われる。さらにカラム操作を加えるに従い分子量が低くなったが, これは $\mu$ -CANP自体のdegradationの結果と思われる。

種々組織内にubiquitousに存在する酵素であるが, 役割については不明である。

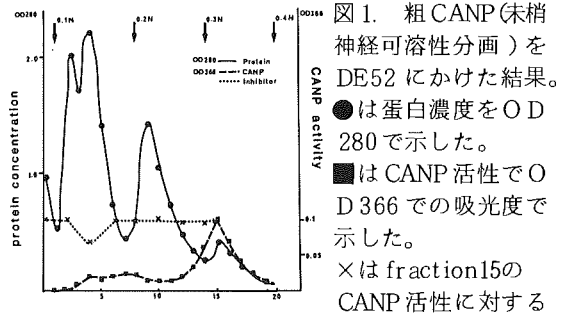


図1. 粗CANP(末梢神経可溶性分画)をDE52にかけた結果。●は蛋白濃度をOD 280で示した。■はCANP活性でOD 366での吸光度で示した。×はfraction15のCANP活性に対する抑制制度でinhibitor活性を示す。CANP活性は第一peak(4.5.6)と第二peak(13.14.15.16.17)とにわかれた。

第一peakのfractionはinhibitorの活性も強い。横軸はfraction numberを示し, 0.1~0.4 NはNaCl濃度を示す。

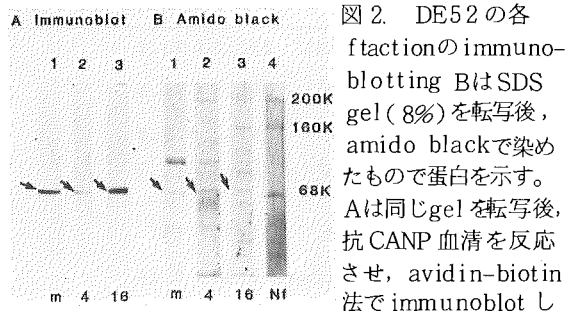


図2. DE52の各fractionのimmunoblotting BはSDS gel(8%)を転写後, amido blackで染めたもので蛋白を示す。Aは同じgelを転写後, 抗CANP血清を反応させ, avidin-biotin法でimmunoblotした結果で, 得られたbandはCANPを示す。mはラット筋肉より得られたm-CANP, 4, 16はDE52でのfraction numberを示す。4が $\mu$ -CANPと考えられる。

### 3. 疾病研究第2部

#### 1. 研究部一年の歩み

小児の精神運動発達障害の予防と治療の開発を使命としているが、特に、母体に起因する出生前脳障害の特徴、薬物やメタルに対する生体の反応、神経皮膚症候群を主とする発達異常の病態生理などについて、生化学的、細胞生物学的検討を続けてきた。また、本年度は、脳性小児麻痺の成因、遺伝性疾患の病態や有病率が、過去20年の間にどのような変化を示したかを臨床例について統計的に解析を行った。

昭和59年度に当部の研究活動に、直接または共同で参加したメンバーは以下の通りである。

〔室長〕田中晴美、桜川宣男（病院小児神経科と併任）、〔研究員〕工藤英昭、〔流動研究員〕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、林昭子、〔客員研究員〕猪俣賢一郎、〔併任研究員〕林利彦、〔研究生〕伊藤秀晴、〔研究補助〕須貝千恵子、久保田直美、石田浩子、〔小児神経科医師〕平山義人、松井晨、東条恵、松坂哲應、豊田桃三、鈴木文晴、志倉圭子、須貝研司、曾根翠。

昭和59年度に実施した具体的な研究内容についてはそれぞれの担当者から主な研究報告として紹介するが、項目を略記しておく。

#### (1) 母体環境による胎児脳障害の実験

母体の飲酒、X線照射、カフェイン飲用などに際しヒトの子供にどのような脳の変化が生ずるかを観察するために、モデル動物を用いて薬物動態、発育、脳の化学組成などの分析を継続した。また、複合して作用した時の変化、および、障害を軽減する薬剤についても比較検討を行った。

#### (2) 障害因子に対する細胞の反応と矯正因子についての検討

三環系抗精神薬を用いた時に生ずる酵素系の変化をヒトの培養細胞を用いて検索してきたが、DMSOによる酵素の回復に着目し、ニーマン・ピック病細胞の酵素低下を回復させることについて応用した。また、銅や砒素などのメタルが作用した時の細胞毒性、防禦反応としてのメタロチオネイン誘導などをヒトの培養細胞を用いて検討した。

#### (3) 神経皮膚症候群培養細胞の特性

前年度にひきつづき、結節性硬化症、レックリングハウゼン病などを主な対象として、損傷DNAの修復能などについて検索した。また、アミノ酸代謝阻害剤を添加して細胞増殖能を検討中である。

#### (4) 脳性小児麻痺、遺伝性代謝異常症などの成因、発生状況の経年的変遷

20年～30年間に、周産期の管理、低体重児出生率、近親婚率、出生数、母体年齢などが変化してき

## II 研究業績

たが、それが疾病構造におよぼす影響について統計的な分析を実施中である。

### (5) その他

精神遅滞を主とする発達障害児の成因分析、ポジトロンCTを用いた発達脳の代謝と循環動態の解析などを小児神経科の医師グループに協力して実施した。

### (6) 学会活動・その他

New Dehli で開催された国際精神薄弱研究協会世界大会に有馬および田中が出席し講演を行った。なお、有馬は本協会の理事に選出され、また、前期にひきつづいて国際小児科学会の障害児およびリハビリテーション部門専門委員会の議長を勤めることになった。

アジア地域における精神遅滞の予防と早期対策に関するWHO主催の会議に有馬も出席し、勧告案の作成に参加した。 (部長 有馬正高)

## 2. 研究業績

### A. 論文

#### a. 原著

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

Factors modifying the incidence and phenotypic expressions of mental retardtion and structural anomalies : Medical, social, and biological considerations

Developing Brain and Its Disorders, Proceeding of 4th International Symposium on Developmental Disabilities, (ed Arima, Suzuki, Yabuuchi), University of Tokyo Press, Tokyo 291 - 311, 1984

2) Tanaka H, Nakazawa K, Arima M, Iwasaki S :

Caffeine and its dimethylxanthines and fetal cerebral development in rat

Brain Dev 6 : 355 - 361, 1984

3) Tanaka H, Iwasaki S, Arima M, Nakazawa K :

Effects of combinations of maternal agents on the fetal cerebrum in rat - Ethanol or caffeine with X - irradiation in utero -

Brain Dev 7 : 10 - 20, 1985

4) Sakuragawa N, Sato M, Yoshida Y, Kamo I, Arima M, Satoyoshi E :

Effects of dimethylsulfoxide on sphingomyelinase in cultured human fibroblasts and correction of sphingomyelinase deficiency in fibroblasts from Niemann - Pick patients

Biochem Biophys Res Comm 126 : 756 - 762, 1985

- 5) 桜川宣男, 松井晨, 河野義恭, 有馬正高, 里吉栄二郎, 飯尾正明 :  
 $^{11}\text{CO}_2$ のグルコースと尿素への固定 : ポジトロン放出性化合物の迅速分析法によるラット血液を用いた実験研究  
核医学 21 : 1429 - 1435, 1984
- 6) 桜川宣男 :  
 $^{11}\text{CO}_2$ による Dynamic Positron Emission Tomography とその生化学的背景について  
神経研究の進歩 28 : 258 - 267, 1984
- 7) Konomi H, Hayashi T, Takehana Y, Arima M :  
Rapid and sensitive amino acid analysis of human collagens using high - performance liquid chromatography  
J Chromatogr 311 : 375 - 379, 1984
- 8) Konomi H, Hayashi T, Nakayasu K, Arima M :  
Localization of type V collagen and type IV collagen in human cornea, lung, and skin. Immunohistochemical evidence by anti - collagen antibodies characterized by immunoelectroblotting  
Amer J Pathol 116 : 417 - 426, 1984
- 9) 佐藤充, 林昭子, 伊藤秀晴, 東條恵, 有馬正高 :  
Menkes 病および Wilson 病患者由来の培養皮膚繊維芽細胞における銅レベルおよびメタロチオネイン様金属結合蛋白質  
Brain Nerve 36 : 1063 - 1068, 1984
- 10) Nakazawa K, Tanaka H, Arima M :  
The effect of caffeine ingestion on pharmacokinetics of caffeine and its metabolites after a single administration in pregnant rats  
J Pharmacobio - Dyn 8 : 151 - 160, 1985
- 11) Takehana Y, Hayashi T, Konomi H, Arima M :  
Determination of collagen band positions on polyacrylamide gel without staining  
Anal Biochem 145 : 188 - 191, 1985
- 12) Hayashi A, Yoshida Y, Tanaka H, Arima M, Ohno K :  
Variable radiosensitivity in fibroblasts from patients with tuberous sclerosis

- J Invest Dermatol 84 : 77 - 78, 1985
- 13) 土屋櫻, 田中稔, 中安清夫, 金井淳, 許斐博史, 林利彦 :  
正常および円錐角膜における型特異的コラーゲンとフィブロネクチンの分布について  
日眼会誌 89 : 270 - 278, 1985
- 14) Yasui N, Ono K, Konomi H, Nagai Y :  
Transitions in collagen types during endochondral ossification in human growth  
cartilage  
Clin Orthop Related Res 183 : 215 - 218, 1984
- 15) Hata R, Ninomiya Y, Sano J, Konomi H, Hori H, Sanada H, Tanaka S, Kabuki  
K, Nagai Y, Tsukada Y :  
Activation of collagen synthesis in primary culture of rat liver parenchymal cells  
(Hepatocytes)  
J Cell Physiol 122 : 333 - 342, 1985
- 16) Sawada H, Konomi H, Nagai Y :  
The basement membrane of bovine corneal endothelial cells in culture with  
 $\beta$  - aminopropionitrile : biosynthesis of hexagonal lattices composed of a 160 nm  
dumbbell - shaped structure  
Eur J Cell Biol 35 : 226 - 234, 1984
- 17) Ishiwata K, Ido T, Kawashima K, Yamada H, Takahashi T, Iwata R, Matsui A,  
Sakuragawa N :  
Placental transfer of positron - emitting radionuclides in metabolic substrates  
Int J Nucl Med Biol 12 : 33 - 36, 1985
- 18) Yoshida Y, Arimoto K, Sato M, Sakuragawa N, Arima M, Satoyoshi E :  
Reduction of acid sphingomyelinase activity in human fibroblasts induced by AY-  
9944 and other cationic amphiphilic drugs  
J Biochem 1985 in press
- 19) Yoshida Y, Hayashi A, Arima M :  
Rapid rejoining of X-ray - induced DNA single - strand breaks in tuberous sclerosis  
fibroblasts  
Mutation Res 1985 in press

20) Iwasaki S, Tanaka H, Nakazawa K, Arima M :

Quantitative high-performance liquid chromatography of bases and nucleosides in cerebral DNA of rat foetus

J Chromatogr 1985 in press

## c. 総 説

1) 有馬正高, 工藤英昭 :

先天性代謝異常症の有病率, 発生率および病像の修飾—Wilson 病の経験から—

小児内科 17 : 11 - 16, 1985

2) Ari ma M :

Children with mental retardation following exposure in utero to the atomic bomb

Bull Internal Pediat Ass 5 : 18 - 19, 1983

3) 田中晴美 :

胎児性アルコール症候群

家政学雑誌 35 : 505 - 507, 1984

4) 田中晴美 :

胎児性アルコール症候群

ファルマシア 20 : 774 - 777, 1984

## d. 症例報告

1) 東條恵, 松井晨, 桜川宣男, 平山義人, 有馬正高 :

CT上両側大脳基底核の進行性の低吸収化を示し舞踏病, アテトーゼ様不随意運動, 精神運動機能の退行を呈する幼児例

小児科臨床 37 : 2341 - 2348, 1984

2) 東條恵, 高田邦安, 河野義恭, 桜川宣男, 渡辺卓二 :

GM<sub>1</sub>-gangliosidosis と思われる  $\beta$ -galactosidase 欠損症の女児例

小児科臨床 37 : 2905 - 2910, 1984

## e. 班会議報告書

1) 有馬正高, 吉田豊, 林昭子, 竹花美博, 田中晴美 :

結節性硬化症培養線維芽細胞のX線感受性およびDNA一本鎖切断修復—

厚生省特定疾患・神経皮膚症候群調査研究班

昭和58年度研究報告書 p175 - 182, 1984

2) 有馬正高, 佐藤充, 林昭子 :

細胞生物学的手法による先天代謝異常症の病態解析, Wilson病および Menkes k  
厚生省神経疾患・遺伝性代謝異常による中枢神経障害の成因と治療に関する研  
昭和59年度研究報告書, p 16 - 20, 1985

3) 有馬正高, 田中晴美, 中澤一治 :

母体の外因による脳障害-妊娠ラットおよび胎仔におけるカフェインおよびその  
態と胎仔大脳発達との関連性-  
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  
昭和58年度研究報告書, p 7 - 11, 1984

4) 田中晴美, 岩崎説雄, 有馬正高 :

小頭症における脳障害のメカニズムに関する研究-母体複合外因による小頭症お  
化脂質, DNA の変化-  
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58年度研究報告書, p 47 - 52, 1984

5) 石渡喜一, 川島孝一郎, 井戸達雄, 桜川宣男, 松井晨, 松坂哲應, 有馬正高 :

ポジトロン標識薬剤の妊娠ラットにおける動態-胎仔への薬物の移行について-  
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  
昭和58年度研究報告書, p 251 - 254, 1984

6) 松井晨, 松坂哲應, 桜川宣男, 有馬正高, 石渡喜一, 川島孝一郎, 井戸達雄 :

低酸素症妊娠ラットにおける Fluorodeoxyglucose の代謝動態  
同上, p 255 - 262, 1984

7) 桜川宣男, 松井晨, 松坂哲應, 有馬正高, 里吉栄二郎 :

$^{14}\text{CO}_2$  による dynamic positron emission tomography (PST) の意義と臨床応用  
-乳児交代性片麻痺について検討-  
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  
昭和58年度研究報告書, p 50 - 55, 1984

8) 島藺安雄, 桜川宣男, 松坂哲應, 松井晨, 末広牧子, 渡辺裕行, 高沢直之 :

PMD患者の脂肪酸代謝について- $^{13}\text{C}$ -脂肪酸消化吸収試験による検討-  
厚生省神経疾患・筋ジストロフィー症の療護に関する総合的研究班  
昭和58年度研究報告書, p 397 - 400, 1984

9) 里吉栄二郎, 桜川宣男, 吉田豊, 加茂功, 有馬正高 :

線維芽細胞によるスフィンゴミエリナーゼ活性のモデファイアーのスクリーニングについて

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58年度研究報告書, p27-36, 1984

## f. その他

1) 有馬正高 :

Eponymについて

脳と発達 16 : 340, 1984

2) 有馬正高 :

臨床医学の展望, 小児神経学

日本医事新報 3176 : 13-18, 1985

3) 田中晴美 :

妊娠中の女性はアルコールを飲んではいけない?!

栄養と料理 50 : 156-157, 1984

## B. 学会発表

## a. 特別講演, シンポジウム

1) 有馬正高 :

ウィルソン病の病態

第4回微量元素研究会シンポジウム, 東京, 12.8, 1984

## b. 国際学会

1) Arima M :

Neurocutaneous syndrome

7th World Congress of the International Association for the Scientific Study of  
Mental Deficiency, New Delhi, Mar 24-28, 1985

2) Tanaka H, Arima M :

Prevention possibility for mental retardation induced by maternal alcohol

7th World Congress of the International Association for the Scientific Study of  
Mental Deficiency, New Delhi, March 24-28, 1985 (Abstracts p90)

3) Suehiro M, Sakuragawa N, Iio M :



<sup>13</sup>C-breath test in clinical neurology.

The 1984 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies, Honolulu,  
Hawaii, Dec. 16 - 21, 1984

c. 一般学会

1) 有馬正高, 吉田豊, 林昭子, 田中晴美 :

結節性硬化症培養線維芽細胞の X 線感受性および DNA - 本鎖切断修復 -  
第29回日本人類遺伝学会, 富山, 11.14 - 15, 1984

2) 有馬正高 :

精神遅滞の発生頻度に関する一考察

第19回日本精神薄弱研究協会研究大会, 筑波, 6, 13-14, 1984

3) 田中晴美, 中澤一治, 有馬正高 :

母体のカフェイン飲用様式と胎仔大脳発達との関連性に関する実験的研究

第26回日本小児神経学会総会, 大阪, 6.21 - 23, 1984

4) 田中晴美, 岩崎説雄, 有馬正高 :

単独あるいは複合母体外因による実験的小頭症: X 線, エタノール, カフェイン

第24回日本先天異常学会学術集会, 東京, 7.6 - 7, 1984 (Teratology 30:8A, 1984)

5) 桜川宣男, 松尾多希子, 紀平省悟, 松坂哲應, 松井晨, 有馬正高 :

Alternating hemiplegia in infancy (AHI) : 症例報告とその <sup>11</sup>CO<sub>2</sub> dynamic positron  
emission tomography (PET) の診断的意義。

第26回日本小児神経学総会, 大阪, 6.21 - 23, 1984

6) 桜川宣男, 工藤英昭, 豊田桃三, 築山節, 態川均, 坪川孝志, 飯尾正明 :

<sup>11</sup>CO<sub>2</sub> dynamic positron emission tomography (dPET) : その手技と臨床的意義

第24回日本核医学会総会, 福島, 10.18 - 20, 1984

7) 桜川宣男, 吉田豊, 加茂功, 佐藤充, 有馬正高, 里吉栄二郎 :

DMSO による皮膚線維芽細胞 sphingomyelinase 活性誘導について

第57回日本生化学会大会, 東京, 10.6 - 9, 1984

8) 桜川宣男, 佐藤充, 吉田豊, 加茂功, 有馬正高, 里吉栄二郎 :

DMSO による人線維芽細胞スフィンゴミエリナーゼ活性の誘導について (続報)

第7回生体膜と薬物の相互作用シンポジウム, 東京, 11.12 - 13, 1984

9) 桜川宣男, 春原経彦, 里吉栄二郎, 酒井純孝, 有本潔 :

X-linked ichthyosis and steroid sulfatase deficiency. 2家系4症例の比較検討：Genetic heterogeneityの可能性について

第27回日本先天代謝異常学会，札幌，10.11-13, 1984

- 10) 吉田豊，佐藤充，桜川宣男，有馬正高，里吉栄二郎：

Amphiphilic cationic drug 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ナーゼの特異的低下

第7回生体膜と薬物の相互作用シンポジウム，東京，11.12-13, 1984

- 11) 岩崎説雄，田中晴美，有馬正高：

胎内X線照射のラット胎仔及び新生仔大脳DNAの量及び組成に及ぼす影響

第27回日本神経化学大会，東京，11.16-17, 1984（神経化学 23：129-131, 1984）

- 12) 野口悦子：

ラット脳中性スフィンゴミエリナーゼと酸性スフィンゴミエリナーゼの同時精製法と分子量

第57回日本生化学会大会，東京，10.6-9, 1984

- 13) 野口悦子：

ラット脳中性スフィンゴミエリナーゼの精製と免疫学的性質

第27回日本神経化学会，東京，11.15-17, 1984

- 14) 竹花美博，許斐博史，有馬正高，林利彦：

レックリングハウゼン病等由来の繊維芽細胞によるコラーゲン合成の特徴

第16回日本結合組織学会，名古屋，7.5-6, 1984

- 15) 竹花美博，林利彦，許斐博史，有馬正高：

ヒト，コラーゲン各型の化学的微量分析方法

第57回日本生化学会，東京，10.6-9, 1984

- 16) 竹花美博：

DNA複製にともなうコラーゲンの54bpエクソンの重複

日本生物物理学会第22回，横浜，10.14-16, 1984

- 17) 酒井純孝，山田義男，河合信秀，本多洋，桜川宣男：

児に魚鱗癬発症を見たステロイドサルファターゼ欠損症の1例

第68回日本産婦関東連合総会，松本，10.14, 1984

- 18) 須貝研司，桜川宣男，埜中征哉：

乳児期に発症し特異な病理所見を呈した遺伝性非進行性運動感覚性ニューロパチーの1例

- 第26回日本小児神経学会総会，大阪，6.21 - 23，1984
- 19) 松坂哲應，河野義恭，桜川宣男，埜中征哉，有馬正高，中山宏，安藤蒸：  
重度精神運動発達遅滞，眼瞼下垂，網膜色素，上皮異常，多発性嚢胞腎，小脳虫部欠損，脳幹形成異常を呈した2剖検例  
第26回日本小児神経学会総会，大阪，6.21 - 23，1984
- 20) 東條恵，桜川宣男，埜中征哉：  
著明なるい瘦，筋萎縮，外眼筋麻痺，球症状，関節拘縮を呈した小児全身重症筋無力症の女児例  
第26回日本小児神経学会総会，大阪，6.21 - 23，1984
- 21) 松坂哲應，須貝研司，桜川宣男，有馬正高：  
精神運動発達障害，網膜色素変性，多発性嚢胞腎，小脳虫部欠損を伴う症候群：Dekaban - Arima 症候群の提唱について  
第91回日本神経学会関東地方会，東京，12.1，1984
- 22) 大西洋司，宮下光太郎，星充，桜川宣男：  
Multicore disease の1例  
第92回日本神経学会関東地方会，東京，2.23，1985
- 23) 岡成寛，鈴木康之，長博雪，松尾多希子，桜川宣男：  
筋緊張低下，不随意運動，呼吸障害を伴う退行現象を示した姉弟例：infantile neuronal degeneration との関連について  
第92回日本神経学会関東地方会，東京，2.23，1985
- 24) 鈴木文晴，紀平省悟，東條恵，松井晨，桜川宣男，有馬正高，辻省次：  
Adrenoleukodystrophy の交換輸血による治療の試み  
第26回日本小児神経学会総会，大阪，6.21 - 23，1984

### C. 班会議発表

- 1) 有馬正高，吉田豊，林昭子，竹花美博，田中晴美：  
神経皮膚症候群の細胞生物学的研究  
厚生省特定疾患・神経皮膚症候群調査研究班  
昭和59年度班会議，東京，11.8，1984，2.28，1985
- 2) 有馬正高，佐藤充，林昭子：

細胞生物学的手法による遺伝性神経疾患の病態解析

厚生省神経疾患・遺伝性代謝異常による中枢神経障害の成因と治療に関する研究班

昭和59年度第1回班会議，東京，9.1, 1984

3) 田中晴美：

母体の外因にもとづく精神遅滞の発生機序・予防に関する研究

厚生省神経疾患・発育期脳障害による精神遅滞の本態と発生予防に関する研究班

昭和59年度第1回班会議，東京，9.1, 1984

4) 田中晴美，中澤一治，岩崎説雄，有馬正高：

母体の外因にもとづく精神遅滞の発生機序・予防に関する研究

1. カフェインによる脳障害発生に関連する因子の検討

厚生省神経疾患・発育期脳障害による精神遅滞の本態と発生予防に関する研究班

昭和59年度第2回班会議，東京，2.1-2, 1985

5) 田中晴美：

小頭症における脳障害のメカニズムに関する研究－X線小頭症－

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59年度班会議，東京，2.2, 1985

6) 桜川宣男，工藤英昭，豊田桃三：

$^{11}\text{C}$ 炭酸ガス dynamic positron emission tomographyについて

厚生省神経疾患・サイクロトン核医学による中枢神経障害の発現機序に関する研究班

昭和59年度班会議，東京，9.29, 1984

7) 桜川宣男，工藤英昭，豊田桃三：

$^{11}\text{CO}_2$  dynamic positron emission tomographyの意義

同上，東京，2.23, 1985

8) 桜川宣男，松井晨，松坂哲應，石渡喜一，川島孝一郎，井戸達雄：

ポジトロン標識薬剤の妊娠ラットにおける動態（統報）

① Autoradiographyによる検討

② DMSOの薬剤効果について

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59年度班会議，東京，11.30, 1984

9) 島藺安雄，桜川宣男，松坂哲應，豊田桃三：

## II 研究業績

$^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$  呼吸テストによる PMD 患者の脂肪酸・糖代謝研究について

厚生省神経疾患・筋ジストロフィー症の療護に関する臨床および心理学的研究班

昭和59年度班会議，東京，12.5-6, 1984

10) 里吉栄二郎，桜川宣男，佐藤充，吉田豊：

ニーマン・ピック病の薬物療法：DMSOによるニーマン・ピック病皮膚線維芽細胞の欠損酵素の正常化について

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59年度班会議，東京，1.29, 1985

### D. 研究会など

1) Arima M：

Country profile：Mental retardation in Japan

Working Group on Mental Retardation, World Health Organization, Manila, Feb.

18-22, 1985

2) 有馬正高，吉田豊，林昭子，田中晴美：

結節性硬化症の細胞生物学的検討

第7回小児臨床遺伝懇話会，宇都宮，5.17, 1984

3) 有馬正高：

神経皮膚症候群

九州小児神経研究会，大分，7.29, 1984

4) 有馬正高：

発達障害の早期発見

肢体不自由児教育研究大会，東京，8.3, 1984

5) 田中晴美：

胎児性アルコール症候群（日母産婦人科アワー）

日本短波放送，6.4, 1984

6) 東條恵，桜川宣男，埜中征哉：

重症ネマリニンミオパチーの良好な長期臨床経過について

第12回三多摩神経疾患懇話会，東京，4.7, 1984

## 3. 主な研究報告

## ビタミンEによる胎生期X線小頭症の防護効果

田中晴美, 岩崎説雄

胎生期小頭症は精神発達遅滞の重要な指標である。本研究では妊娠ラットの全身照射X線による胎仔の小頭を、母体エタノール投与による小頭と比較し、母体投与ビタミンEによる防護効果を検討した。

## 方法

生後9週のウイスター系雌ラットを113日間、20%エタノールあるいは水道水を飲料水として投与後、同系の水飲用雄と交配、腔栓を確認した日を妊娠0日とした。妊娠中は妊娠前の水飲用母体は0.03%dl- $\alpha$ -酢酸トコフェロール飲用(V)と水飲用(W)の2群に、エタノール飲用母体はエタノール飲用(E)を継続した。3飲用群において、それぞれ妊娠13日、100RのX線照射群(X-100R)と同時間照射装置内で回転のみ行ったコントロール群(Sham)の2群を作製した。妊娠21日帝切により胎仔をとり出し、生物学的、生化学的な各種検討を、従来通りの方法で行った。生化学的定量は帝切後大脳をとり出し、たぐちにホモジナイズ、抽出後実施した。統計的検討はE、V、Wそれぞれの群において、照射と非照射間で、また照射において、あるいは非照射において、E、V、W間でt検定を行った。

## 結果

①照射、非照射に関係なく、ビタミンE投与は帝切1.5時間後の胎仔死亡を低下させた。妊娠母体の1日摂取平均ビタミンE量はE:2.0, V:38.5, W:3.5(mg/kg体重)であった。②胎仔体重はE群は照射、非照射に関係なく同程度に低下し、この低下は、VおよびW群のものと比較すると、照射、非照射群間でともに有意( $P < 0.01$ )であった。VあるいはW群ではX線照射により有意な低値を示したが、両群において、照射間あるいは非照射間では有意差はなかった。③胎仔大脳重量は、E、

V、W3群ともに照射では非照射に比し有意に低下した。非照射群間ではE群がVやW群より低下したがVとWに差はなかった。照射群間ではV群がEやW群より有意の増加を示したがEとWに差はなかった。④胎仔大脳DNA濃度はE、V、W3群ともX線照射では有意に低下したが、照射群間においてVとWに差はみなかった。RNA濃度は照射により、E、W群では変化しなかったが、V群では有意に増加した。蛋白濃度には全く差をみなかった。⑤新鮮な胎仔大脳における過酸化脂質(LP)生成は、照射により、W群では有意に増加したが、V群では増加しなかったため、照射群におけるビタミンE投与はLPを有意に低下させた。一方E群では、非照射でも照射とかわらず高値なので、非照射においてV、W群との間に有意差をみた。

## 考察

X線照射により生ずるfree radicalの生体膜への反応としては、多価不飽和脂肪酸の脂質過酸化反応がある。LPの生成はその組織に存在するradical scavengerとしてのsuperoxide dismutaseなどの酵素あるいは抗酸化剤であるビタミンEなどにより抑制されている。照射母体からの胎仔大脳におけるLPやビタミンEの効果に関する検討は他にない。本研究において、ビタミンE投与はX線の標的であるDNAの低下には効果を示さなかったが、LPの低下、大脳重量の増加などに良好な結果を得た。LP生成に関連する膜を中心にした異常がX線脳障害のメカニズムとして示唆される。さらに、エタノール投与によるLP生成の増加およびビタミンE摂取量の低下と大脳重量の関連は、小頭発生に関連して興味ある所見である。

## 複合母体外因(エタノールあるいはビタミンE投与とX線照射)の胎仔大脳への影響

	Cerebral weight (mg)	Lipid peroxide (nmol MDA/g wet wt)	DNA (mg/g wet wt)	RNA (mg/g wet wt)
E	X-100R 113 <sup>***</sup>	40.8	4.65 <sup>***</sup>	4.27
	Sham 133	43.2	5.08 <sup>**</sup>	4.33
V	X-100R 122 <sup>***</sup>	36.1	4.52 <sup>**</sup>	4.57 <sup>**</sup>
	Sham 143	33.2	4.89 <sup>**</sup>	4.22 <sup>**</sup>
W	X-100R 116 <sup>***</sup>	41.4	4.53 <sup>**</sup>	4.47
	Sham 149	34.0	4.93 <sup>**</sup>	4.46

\*\*\* $p < 0.01$ , \*\* $p < 0.02$

## 胎内X線照射による胎仔大脳DNAの塩基及びヌクレオシド組成の変化

岩崎説雄, 田中晴美

X線照射によるDNA塩基または糖鎖への影響については, *in vitro* 及び細胞レベルの実験では多くの知見が得られている。一方, 胎内X線照射により小頭症が引き起こされるが, その大脳DNAの構成成分の化学的变化を調べた報告はみられない。そこで胎内X線照射した胎仔大脳よりDNAを単離し, 照射に伴うDNAの塩基, ヌクレオシド組成の変化をHPLCにより検討した。

## 材料と方法

妊娠13日のウィスター系雌ラットにX線100Rを回転照射し, 対照には同時間回転のみ行い, 妊娠19日と21日に帝切により胎仔を摘出した。大脳DNAは分離核にSDS-クロロホルム処理, RNase, Pronase処理を行い単離した。DNAの塩基は塩酸により, ヌクレオシドはDNAase I, Phosphodiesterase I, Alkaline phosphataseによりそれぞれ分解し, 逆相HPLCにより分析した。

## 結果と考察

胎仔大脳DNAの酸及び酵素分解物のクロマトグラフには, 各塩基とヌクレオシドの主ピークがみられた。HPLCに注入したDNAの純度(乾燥重量当りのDNA量)は照射群で低い傾向を示した

(表1)。これには単離DNAに結合する蛋白量の割合が照射群で高いことも一つの要因として考えられる。総塩基濃度とGC含量(46-49%)には, 照射による顕著な変化はみられなかった。塩基組成では, 胎齢19日の照射群においてシトシンが有意に低値を示したが, 21日齢では明らかな変化はみられなかった(表1)。

ヌクレオシド組成と総濃度を表2に示した。総ヌクレオシド濃度は照射群で高い傾向がみられたが, 分散が大きく有意ではなかった。ヌクレオシド組成は, 胎齢19日においてd-シチジンがやや低下した他は変化がみられなかった。胎齢21日では, 照射群においてd-アデノシンの割合が有意に高く, チミジン, d-シチジンの割合が低下した。GC含量は37-41%で, 照射による影響はみられなかった。*in vitro*での実験から, X線または $\gamma$ 線照射により, チミン>シトシン>グアニン>アデニンの順に傷害を受け易いことが知られている。今回の結果ではチミンよりもシトシンまたはd-シチジン含量の低下傾向が観察されたが, 明確な結論は得られなかった。

Table 1. Base composition of fetal cerebral DNA

	Isolated DNA mg DNA/ mg wt (X)	Total bases (nmol/mg DNA)	Base composition(%)			
			Cyt	Gua	Thy	Ade
<gd 19>						
Control(6):	24.8	2919	25.5	21.4	27.6	25.6
X-100R(6):	23.4	2832	24.6*	21.7	28.2	25.8
<gd 21>						
Control(4):	33.7	2242	25.9	22.8	25.7	25.6
X-100R(4):	28.6	2742	25.2	23.1	26.7	25.2

Mean(No. of samples), \*: P&lt;0,05

Table 2. Nucleoside composition of fetal cerebral DNA

	Isolated DNA, mg DNA/ mg wt (X)	Total nucleosides (nmol/mg DNA)	Nucleoside composition(%)			
			dCyd	dGuo	dThd	dAdo
<gd 19>						
Control(6):	24.8	3138	22.2	15.9	32.7	29.3
X-100R(6):	23.4	2795	21.5	15.8	33.0	29.9
<gd 21>						
Control(4):	33.7	1961	22.4	16.8	31.6	29.3
X-100R(4):	28.6	2966	20.9	19.2	29.8	30.4*

Mean(No. of samples), \*: P&lt;0,05

## 子宮内X線被曝による実験的小頭症ラット胎仔の大脳中 Superoxide Dismutase (SOD) 活性

鈴木文晴, 田中晴美

先に我々は子宮内X線被曝による実験的小頭症ラット胎仔を作製し、胎仔大脳中のDNA, RNAの減少, 過酸化脂質の増加を報告した。X線による組織障害のメカニズムにおいて, free radical特に superoxide ( $O_2^-$ )は重要な役割を有していると考えられているが, 今回はその scavengerである superoxide dismutase (SOD)の胎仔大脳中の活性を測定し, 機構解明の一助とした。

### 材料と方法

妊娠13日のラットに100 RのX線全身照射を行った。妊娠19日及び21日に帝切により胎仔を取り出し, その体重, 大脳重量を測定, 大脳をホモジナイズ後, 粗ミトコンドリア分画とサイトゾール分画とに分け, 透析の後McCord & Fridovichの原法によりSOD活性を測定した。更に粗ミトコンドリア分画ではKCN感受性によりCu, Zn-SODとMn-SODとを分離して測定した。また成熟ラットに全身100 Rの照射を行ない, 照射後3, 6, 8日に大脳中SOD活性を同様の方法で測定した。

### 結果

胎仔体重は妊娠21日に被曝群で有意の低下をみた。胎仔大脳重量は妊娠19日, 21日とも被曝群で有意な低下をみた。表に粗ミトコンドリア分画のSOD活性及びKCN感受性を示す。SOD活性は妊娠19日から21日にかけて2倍以上に増加した。またそのSODの大部分はCu, Zn-SODであった。t検定では妊娠19日, 21日ともコントロール群と被曝群との間にSOD活性に差はなかったが, 妊娠19日のSOD活性は両群とも値に偏差が大きく,  $X^2$ 検定では両群間に有意の差を認めた(図)。サイトゾール分画のSOD活性はミトコンドリア分画に比べて極めて低く, また妊娠19日から21日にかけての増加は1.2倍であった。

成熟ラット大脳中のSOD活性の大部分はやはり粗ミトコンドリア分画にあり, その活性は妊娠21日の胎仔の4.3倍であった。KCN感受性ではその大部分がCu, Zn-SODであった。SOD活性は照射後3日にやや低下した後上昇し, 8日後には有意な上昇を示した。サイトゾール分画のSODはミトコンドリア分画に比して極めて低く, 被曝後も変化を示さなかった。

### 考案

1. 妊娠19日から21日にかけてのSOD活性の上昇は, 好氣的環境に適應するための胎仔の準備を示すものであると考えられた。
2. 発達途上にある胎仔の場合, 被曝後8日に比して被曝後6日ではSOD活性に偏差が大きく, X線照射が何らかの影響を残しているものと考えられた。
3. 成熟ラットでは被曝後経時的にSOD活性が変化し, X線照射がSOD活性に影響を与えていると考えられた。

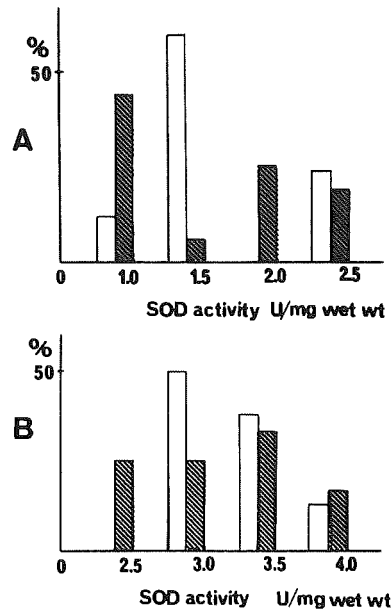


図 妊娠19日 (A) 及び21日 (B) のSOD活性  
白抜: コントロール, 斜線: X線照射群

### 表

SOD activity in mitochondrial fraction (U/mg wet wt) and KCN inhibition rate (%)			
gestational day	19 d	21 d	
control	SOD	1.38±0.53	3.01±0.32
	inhibition	96.4±1.5	98.3±0.47
X-R (+)	SOD	1.24±0.71	2.93±0.43
	inhibition	93.9±5.7	98.2±0.98



## 高速液体クロマトグラフィーによる生体中カフェイン及びジメチルキサンチン類の定量

中澤一治, 田中晴美

母体のカフェイン飲用と胎児大脳発達に関連に関する研究の一環として生体中のカフェインとその主要代謝産物であるジメチルキサンチン類の同時定量法を検討した。

## 方法

## 1. 分析条件

装置はLC-3A型高速液体クロマトグラフィー(HPLC), SPD-2A型UV検出器を使用した。定量はTseとSzetoの報告に準じ次の如く行った。 $\mu$ Bondapak C<sub>18</sub>分析カラムにCo: Pell ODSプレカラムを接続。移動相には0.005M酢酸ナトリウム緩衝液(pH5) - メタノール - アセトニトリル - テトラヒドロフラン(92.5:3.0:2.8:1.7, v/v)を使用し, 流速1.5 ml/min, 圧力105 kg/cm<sup>2</sup>, カラム温度は室温, 検出は波長280 nm, 感度0.01 AUFSで行った。定量は内部標準物質に対するピーク面積比より算出。

## 2. 試料調製

0.2 mlの血漿または唾液に0.02 mlの内部標準液(7-(2-ヒドロキシエチル)テオフィリン, 50 mg/l)を添加し, 2.5 mlのクロロホルム-イソプロパノール(75:25, v/v)で抽出後, 遠心分離し有機層を分取, 蒸発乾固後0.2 mlの酢酸緩衝液で溶解し, 0.02 mlをHPLCに注入した。肝臓, 胎盤, 大脳は0.9%生理食塩水にて10%ホモジネートとして後, この0.5 mlに5 mlのクロロホルム-イソプロパノール混液を加え抽出, 遠心後有機層を蒸発乾固し0.2 ml酢酸緩衝液で溶解後, 0.02 mlをHPLCに注入した。

## 結果と考察

血漿, 唾液中に目的成分と夾雑する妨害ピークは出現しなかったが, ラットの組織ホモジネート中ではテオブロミンと夾雑する未知物質があるためテオブロミンの定量には不適であった。また肝臓中には7-(2-ヒドロキシエチル)テオフィリンと夾雑する物質があるのでプロキシフィリンを内部標準として使用した。表に回収率を示した。生体液については92.5-108.3%, 組織ホモジネートでは95.0-109.2%の回収結果が得られた。また変動係数は生体液で2.1-8.4% 組織ホモジ

ネートで1.8-11.6%の結果を得た。検出限界は生体液で0.1-0.2  $\mu$ g/ml, 組織ホモジネートで1-2  $\mu$ g/g 湿重量であった。

ヒトにカフェインを3 mg/kg 経口投与した後3時間におけるカフェイン濃度は血漿中で4.9  $\mu$ g/ml, 唾液中で4.1  $\mu$ g/mlであった。またヒトでの主代謝産物であるパラキサンチンは血漿中で1.0  $\mu$ g/ml, 唾液中で0.8  $\mu$ g/mlであった。

0.04%カフェインを飲用していた妊娠ラットでは, 母体血漿中濃度と同程度の割合でカフェインが胎児大脳中に存在していたが, ジメチルキサンチン類は母体血漿の60-70%の割合で胎児大脳に存在していた。

本HPLC法によるカフェインとジメチルキサンチン類の定量はカフェインの生体内動態の把握に有益である。また妊娠中のカフェイン代謝の変化を知る上でカフェイン飲用妊婦のモニターに応用が可能である。

## 表

Recoveries of caffeine and dimethylxanthines added to biological materials

Biological Fluids	Added $\mu$ g/ml	Caffeine		Theophylline		Paroxanthine		Theobromine	
		Recovery %	C.V. %	Recovery %	C.V. %	Recovery %	C.V. %	Recovery %	C.V. %
Human plasma	2.0	99.5	4.8	95.0	6.5	96.5	6.6	99.0	6.7
	10.0	92.5	8.3	108.3	6.5	94.2	6.6	102.7	7.0
Human saliva	2.0	96.5	4.2	100.6	4.0	96.0	4.8	101.4	5.3
	10.0	102.0	8.2	101.6	2.1	103.8	2.4	101.4	3.0
Rat plasma	2.0	93.5	5.9	96.5	2.8	97.5	3.0	106.5	8.4
	10.0	100.8	2.7	99.0	2.7	97.5	3.1	102.7	5.1
Tissues	$\mu$ g/g wet wt.								
Rat liver	2.0	107.4	10.4	97.7	8.2	95.5	8.8	-	-
	10.0	95.0	6.0	103.9	2.6	108.6	3.6	-	-
Rat placenta	2.0	95.3	5.4	100.7	5.4	103.3	2.6	-	-
	10.0	109.2	3.8	101.3	2.3	104.4	2.4	-	-
Rat fetal cerebrum	2.0	99.5	4.4	104.0	5.6	109.0	11.6	-	-
	10.0	98.3	4.2	103.9	1.8	104.4	2.8	-	-

Each value represents the mean of five or six separate experiments. C.V. : Coefficient of variation

## ニーマン・ピック病の薬物療法：Me<sub>2</sub>SO および関連薬剤によるニーマン・ピック病皮膚線維芽細胞の欠損酵素の修復について

桜川宣男, 佐藤充, 吉田豊, 加茂功, 里吉栄二郎

ニーマン・ピック病 (N-P病) は, 酸性スフィンゴミエリナーゼ (Sph'ase) 活性の欠損を特徴とする遺伝性脂質代謝異常症である。我々は dimethyl sulfoxide (Me<sub>2</sub>SO) が培養皮膚線維芽細胞の活性を上昇させる作用があり, 酵素活性の誘導を行っている可能性を示唆した。この事実をもとにして, 関連薬剤のスクリーニングを行った結果, 他の三種類の薬剤が同様にかつより強力な作用を有する事を見出した。そこで N-P 病の各タイプの皮膚線維芽細胞について, これらの薬剤効果を調べたので報告する。

### 方法

N-P病皮膚線維芽細胞は Institute of Medical Research より入手。対照の皮膚線維芽細胞は皮膚生検を行って培養した。他のタイプ C (K, H) は大村 (疾病研究第 5 部) の提供による。25cm<sup>2</sup>あるいは 75cm<sup>2</sup>のプラスチックフラスコの中で, 10% FCS, 100 units/ml PN, 100 μg/ml SM 含有の Dulbecco's modified Eagle 培地を用いて 5% CO<sub>2</sub> 下, 37°C 培養を行った。実験は主に confluent に達した細胞を実験に用いた。各種の薬物は指定の濃度を培地に直接溶解して用いた。酵素活性測定: 細胞はラバーポリスマンにより剥離後, 氷冷下生理的食塩水で 2 回洗浄する。蒸留水中に懸濁し, 超音波処理および凍結融解によりホモジネート作成し酵素液とした。Sph'ase は, <sup>14</sup>C-スフィンゴミエリンを基質とした Pentchev et al の方法にて測定した。他のライソゾーム酵素活性は 4-MU glycosides を基質に用いて測定した。

### 結果と考察

正常人皮膚線維芽細胞は 2% Me<sub>2</sub>SO, 4 日間の処理によって, Sph'ase の活性値は対照の 212% に増加した。N-P 病, タイプ B では 275% の増加であるが, タイプ C では 250-413% と増加し, その活性値は正常対照より高くなった。またタイプ A では Sph'ase 活性が測定不能レベルであったのが, 薬剤投与の結果軽度ながら活性値が出現した。また他薬剤のスクリーニングを行った結果, gene expression の誘導剤である dimethyl acetamide (DMA, 1%), tetramethyl urea (TMU, 0.5%) および hexamethylene bisacetamide (HMB, 0.5%) が同様の効果を発現する事が判明した。特に HMB の効果が最大であり, Sph'ase 活性の増加はタイプ C で最大 10 倍に及んだ。

Me<sub>2</sub>SO による Sph'ase 活性増加についての酵素的な研究は別報予定であるが, km, 温度安定性, pH プロフィールについては変化は認めていない。他の薬剤 (約 20 種類) についてもスクリーニングを行った結果, 上記の 4 種類が Sph'ase 活性の上昇をきたす事が判明している。これらは gene expression の誘導剤である事が共通している。Me<sub>2</sub>SO の作用機序として, 細胞骨格の変化にひきつづいての遺伝子発現の転換が考えられている事から推測すると, Sph'ase 活性変動が, RNA および蛋白合成レベルにも関連している可能性もありうる。今後は N-P 病の治療薬物として, これらの薬剤の in vivo 効果と臨床応用に期待がもてる。

Table . Effects of various inducers of gene expression on sphingomyelinase activities of cultured skin fibroblasts from Niemann-Pick patients

	No addition	Me <sub>2</sub> SO	DMA	TMU	HMB
Control	103.0(100)	218.7(212)	170.6(166)	181.5(176)	210.8(205)
GM 112(Type A)	N.D.	0.25	0.77	3.12	2.55
GM 3393( B )	6.6(100)	18.1(275)	10.9(165)	9.6(145)	27.5(417)
GM 3123( C )	68.6(100)	161.4(247)	293.7(423)	352.0(513)	396.0(577)
GM 0110( C )	34.9(100)	144.3(413)	212.1(608)	211.7(607)	420.3(1204)
K. H. ( C )	40.1(100)	158.4(395)	218.9(546)	160.4(400)	318.9(795)

Enzyme activities expressed as n mol/mg prot/h. Parenthesis indicated percent of controls. Me<sub>2</sub>SO; dimethyl sulfoxide. DMA; dimethyl acetamide. TMU; tetramethyl urea. HMB; hexamethylene bisacetamide.

低酸素症における妊娠ラットおよび胎仔中の<sup>18</sup>F-FDGの代謝動態と double autoradiography による検討

松井晨, 桜川宣男, 松坂哲應, 井戸達雄\*, 石渡喜一\*, 川島孝一郎\*

生体構成成分の胎盤透過性について, 短半減期 RI 標識化合物を用いて検討した結果, 糖およびアミノ酸は比較的良好に透過するのに対して, 透過性の悪い物質 (<sup>11</sup>C-adenine, <sup>11</sup>C-Coenzyme Q<sub>10</sub> および <sup>11</sup>C-S-adenosyl-L-methionine) が認められた。即ち物質によって胎盤透過性に一種のバリアー (placental barrier) の存在が示唆された<sup>(1)</sup>。そこで我々は <sup>18</sup>F-FDG および 4-iodo (N-methyl-<sup>14</sup>C) antipyrine (<sup>14</sup>C-IAP) を用いて, 低酸素症妊娠ラットにおけるこれら物質の動態を調べた。結果として, 低酸素症により胎盤透過性が変化をする事を認めたので報告する。

方法

酸素を10%混合した窒素ガスを実験箱に環流して低酸素環境を作製。その中に妊娠ラットを, <sup>18</sup>F-FDG 投与前後の種々の時間 (0~90分および12時間) 暴露し, 低酸素状態 (低酸素症) のおおよぼす FDG の代謝動態への効果を調べた。また <sup>18</sup>F-FDG と <sup>14</sup>C-IAP を同一ラットに投与し, double autoradiography を作成し比較検討した。短半減期 RI 標識化合物作成法および, 資料作成と RI カウント法は別法のごとくである。

結果

急性低酸素症実験 (低酸素症90分) では, 母体および胎仔共に脳と心臓への <sup>18</sup>F-FDG の蓄積が認められた。さらに胎盤への <sup>18</sup>F-FDG の集積性が高まり, 胎盤中の FDG の濃度に比例して, 胎仔中への FDG の移行・集積が認められた。

慢性低酸素症実験 (低酸素症12時間) でも, ほぼ同様の結果が得られた。

Double autoradiography について: 対照における <sup>14</sup>C-IAP の分布は, 母体側胎盤に高濃度であり, 胎仔側と区画されるが, 低酸素症において

は, その区画が不明瞭となり, 胎仔側に斑状に分布するようになった (図1)。<sup>18</sup>F-FDG の分布は (図2), 対照と比較して低酸素症では, 胎仔脳・心で高い集積を示し, 臓器の RI カウント実験とは一致した結果を示した。

考案

胎児の成長・発育には materno-feto-placental unit の働きが重要である。低酸素症において <sup>18</sup>F-FDG の胎仔脳への取り込み増大と <sup>14</sup>C-IAP の胎盤透過性増大の意味は, これらの物質の胎盤透過性の変化を示唆すると考えられる。さらに本来胎盤透過性の悪い <sup>14</sup>C-IAP が低酸素症で著明に胎仔側に移行した事は, 胎盤バリアーの機能的変化も考えられる。すなわち胎仔にとって不利な代謝環境が形成されるために, 低酸素症では胎盤バリアーの良好な機能の維持が必要である。そのため治療法の開発も低酸素症から胎仔を守る意味では大切なアプローチとなるだろう。

文献

1. Ishiwata K, Ido T, Kawashima K, Yamada H, Takahashi T, Iwata R, Matsui A, and Sakuragawa N. Placental transfer of Positronemitting metabolic substrates. Int. J. Nucl Med Biol. Accepted for publication.
2. Matsui A, Sakuragawa N, Matsuzaka T, Kono Y, Ido T, Ishiwata K, and Kawashima K. Placental transfer of <sup>18</sup>F-FDG and <sup>14</sup>C-IAP in hypoxic rats. CYRIC annual report, 1984. Accepted for publication.
3. \* 東北大学サイクロトロン・RIセンター (所属)

図1 <sup>14</sup>C-IAPのオートラジオグラフィ (胎仔)

a. 対照

b. 低酸素症

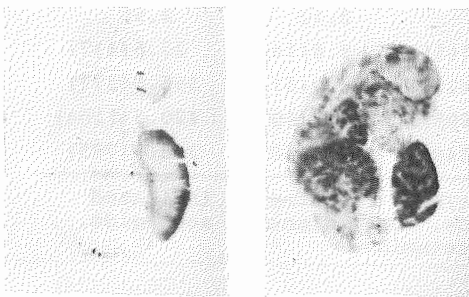
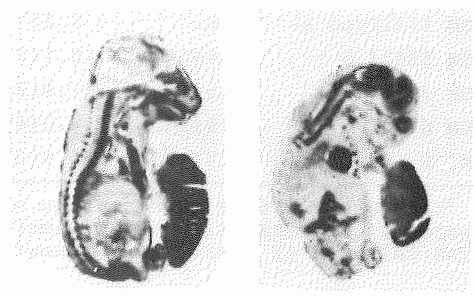


図2 <sup>18</sup>F-FDGのオートラジオグラフィ (胎仔)

a. 対照

b. 低酸素症



## 脳性麻痺発症の危険因子の分析

工藤英昭

生活水準、医療技術の向上は従来、脳性麻痺（CP）発症上の危険因子（RF）とされている低出生時体重、重症黄疸、新生児仮死等を減少せしめている。最近の報告でもCPは減少している。この研究の目的は発症に至ったCPを対象にRFの推移を追いRFが減少しているか、減少していれば何がCP発症率低下に寄与しているかを知り、今後CP予防上、何が重要かを知る事にある。対象は東京小児療育病院、みどり愛育園に入院の既往を持つ昭和30年以後出生のCP児678名。同施設は乳幼児療育を主体とし妊娠、分娩、新生児期状況等、分析対象とした情報を得易く、既に30年の歴史も有り経年的推移を追うに適している。カルテより氏名、生年月日、性、診断名、妊娠、分娩、新生児期状況、在胎週数、出生児体重、仮死、中程度以上の黄疸の有無、同胞数、近親婚、神経精神筋疾患の家族歴の有無に関する情報を得た。CP児平均出生時体重は2,690gで全出生の平均体重を下回り経年的変化はない。2,500g以下の低出生体重児頻度も35%強で高率で不変、仮死はCP児の52%に見られた。正常出生体重児、在胎36週以上の成熟児群で仮死は高率だが、この群では昭和46年以後、仮死率は低下（表1）。中程度以上の黄疸は37.6%のCPに認めた。黄疸は低体重、未熟児で高率。正常体重群では黄疸は46年以後減少し、核黄疸を含む最重症型は36年以後著減した。何らかの妊娠異常を認めた者は52%に上っ

た。具体的異常としては性器出血、切迫流産、浮腫、蛋白尿が高頻度であった。分娩異常は80%弱に見られた。分娩は成熟児で正常の事が多く、成熟、未熟に拘らず分娩正常であれば仮死は減少する。未熟児の分娩異常と仮死の合併率は50%だが成熟児では70%弱に上る。具体的異常としては微弱陣痛、前・早期破水が高頻度であった。正常妊娠の率は35年以前が高率であったが以後著変なく正常分娩歴の頻度にも経年的変化はない。低出生体重、重症黄疸、仮死等、CP発症上の主要RFは少なくとも増加していない。全出生に占める低出生体重児頻度の低下（10%→5%）、CP児中の低出生体重児頻度（35%強で不変）、近年のCP発症率低下（2.4/1000→1.4/1000）、及び正常出生体重CPでの仮死率の低下（65%→45%）から概算すると低出生体重児がCPになる危険率は過去、現在共約1%と不変で正常出生体重児CP減少の40%弱は仮死減少によると推計される。仮死減少の為にも分娩障害の防止が重要であろう。RF保有率が減少すれば原因不明のCPの相対的増加がみられる。近親婚率、同胞危険率、神経精神筋疾患家族歴保有率を前述3つのRFを持たない群と何れかを持つ群で比較した。近親婚率は前者11.3%、後者4.3%、同胞危険率は前者7.8%、後者1.4%、家族歴保有率は前者9.4%、後者5.3%と何れも原因不明群で高率で、原因不明群の一部に何らかの遺伝的素因の関与が示唆された。

Change of the Rate of Asphyxia

Period of Birth	~1960	1961~1965	1966~1970	1971~1975	1976~	Total
Birth Weight ≥ 2501g						
Asphyxic Cases/Total Birth	9/22	74/108	62/90	33/81	21/40	199/341
% of Asphyxic Cases	40.9%	68.5%	68.9%	40.7%	52.5%	** 58.4%
Birth Weight ≤ 2500g						
Asphyxic Cases/Total Birth	2/9	28/60	18/46	16/38	10/27	74/180
% of Asphyxic Cases	22.2%	46.7%	39.1%	42.1%	37.0%	** 41.1%
% of Asphyxic Cases (Total)	35.5%	60.7%	58.8%	41.2%	46.3%	52.4%
Period of Birth	~1970		1971~			
% of Asphyxic Case						
Birth Weight ≥ 2501g	**65.6%		(145/220)		**44.6%	(54/121)
Birth Weight ≤ 2500g	41.7%		(48/115)		40.0%	(26/65)

\*\*P&lt;0.01

## ラット脳中性スフィンゴミエリナーゼは神経成熟の指標酵素か？

野口悦子

中性スフィンゴミエリナーゼ (Sph'ase) は脳に活性が高く、膜結合性の酵素である。今回本酵素の脳細胞下画分における分布をショ糖密度勾配遠心法により調べ、更に発達脳による変動を検討して以下の結果を得た。

## 方法

細胞下画分の実験についてはウイスター系成熟ラットの大脳皮質を用い Sobue らの方法により各画分を得た。発達脳においては生後 1 日、5 日、15 日、成熟 (250 g) のラットの全脳を 0.32M ショ糖でホモジネートし 10% ホモジネートとして用いた。上清として各発達段階におけるホモジネートの 17,700 × g, 30 分の遠心によって粗シトコンドリア画分を除いたものを用いた。中性 Sph'ase は今までの報告と同じく Penchev らの方法を応用して測定した。細胞下各画分においてはミトコンドリアのマーカー酵素であるコハク酸デヒドロゲナーゼも測定した。

## 結論

本酵素の精製の研究において、本酵素活性は測定時のトリトン濃度により著しく変化することを見出した。従って細胞下各画分や発達脳の研究においてもトリトンの至適濃度を詳しく調べて活性値を得ることが重要と思われた。本実験で用いた標品は 0.05% から 0.15% のトリトンの範囲で最大活性が得られた。Table 1 に示したようにシナプトゾーム (B), ミエリン画分 (A) の順に高い活性を示しミトコンドリア画分 (C) にはほとんどなかった。B を更に低調処理して分離し、シナプス膜 (B<sub>3-4</sub>) にもミクロゾームの本酵素活性とほぼ等しい活性があることを見出した。シナプトゾームのミトコンドリア (B<sub>5-6</sub>) にはやはり活性はほとんどなかった。トリトンの至適濃度は各発達段階において変わらなかった。ホモジネートでは 0.10%, 上清では 0.06% であった。ホモジネートの本酵素活性は生後 1 日目より 15 日目において著しい増大を示した。(Fig 1)。ミエリン、シナプトゾーム、ミトコンドリアを除いた上清の本酵素活性 (即ち、ミクロゾームの中性 Sph'ase 活性) は発達に伴う変動は見られなかった (Fig 2)。神経細胞の成熟期に一致して神経の膜画分の比活性が上昇していくという今回のこの知見は脳の発達という面から意義深い。

Table 1. Subcellular distribution of neutral sphingomyelinase in rat brain cerebrum

Fraction	Neutral sphingomyelinase activity (nmol/hr/mg protein)	Succinic dehydrogenase activity (μmol/hr/mg protein)
A	173	0.16
B	369	0.78
C	44.0	1.85
B <sub>1-2</sub>	n.d.	0.16
B <sub>3-4</sub>	473	1.04
B <sub>5-6</sub>	54.0	3.00

Fig. 1. Neutral sphingomyelinase activity in rat brain homogenate at various stages of development

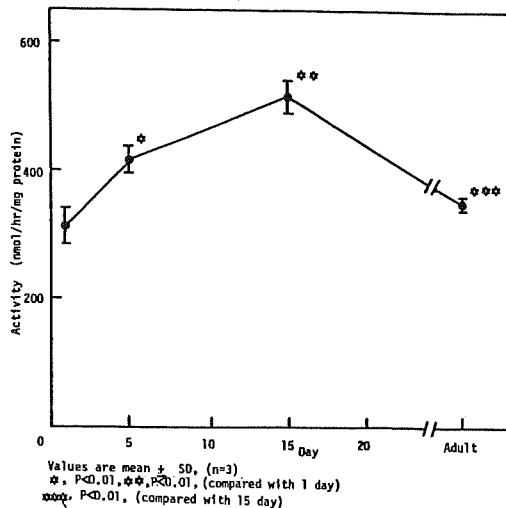
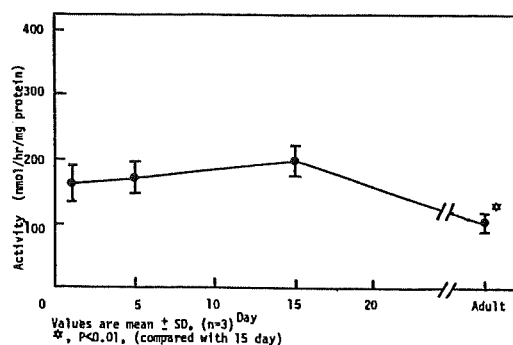


Fig. 2. Neutral sphingomyelinase activity in rat brain supernatant at various stages of development



## レックリングハウゼン病培養細胞の検討

林 昭子

レックリングハウゼン病(NF)は、皮膚の色素性病変、皮膚および神経系を主とした多発性神経線維腫、種々の神経系腫瘍、骨病変その他の多彩な症候を伴う遺伝性疾患である。しかしこれらの異常の成因は明らかではなく、近年その本態を知る手がかりとして培養細胞を用いた実験が行なわれているが、特定の性質は確認されていない。我々はレックリングハウゼン病が腫瘍を作りやすいという観点から、細胞増殖能の促進、X線感受性、また神経堤由来細胞の腫瘍であることから、チロシン、トリプトファン類似体に対する感受性を調べた。

用いた細胞の起源は、患者の正常皮膚部、同一患者の腫瘍部(全て神経線維腫とされ、手術摘除された組織の一部)、およびMutant Cell Repository保存の細胞である。なお、これらの細胞は、いずれも線維芽細胞と考えられるが、腫瘍由来のものは大型で増殖が緩やかであり、皮膚正常部由来の線維芽細胞とは形態的にも区別された。

細胞増殖能は、代数5代から8代の細胞をまき、6時間後にPBSで洗浄後、Dulbecco's modified Eagle mediumに1%または15%牛胎児血清(FBS)を加えた培地に交換、4日目に交換前の細胞数の何倍に増殖したかをCoulter counterで算定した。1%FBS添加では、正常細胞、NFの正常皮膚、腫瘍由来の細胞の3群において有意差はなかった。15%FBS添加では、いずれの群においても細胞増殖がみられたが、NFの腫瘍由来の細胞は増殖の程度が少なく、他の2群より有意

に増殖能が低かった(図1)。

X線感受性はコロニー形成能により調べた。多くの細胞が正常細胞の感受性の範囲にはいたっていたが、3例(うち2例は腫瘍部由来細胞)が少し高い感受性を示した。なお、同一患者の正常部の皮膚と腫瘍部由来細胞の感受性を比較し得た2例においては、腫瘍部由来細胞の方が高感受性を示した。

チロシン、トリプトファン類似体として、3-ニトロチロシン、チラミン、5-フルオロトリプトファンを用い、これらによる細胞増殖抑制効果を調べた。Eagle's minimum essential mediumに10%のFBSを添加した培地に細胞をまき、24時間後に培地を交換し、その片方に薬剤を添加し3日後に細胞数を算定した。阻害剤無添加の細胞数を100としてtest cellの細胞数の比を求め、その薬剤の増殖抑制効果とした。3-ニトロチロシン添加では、正常細胞とNF正常皮膚由来細胞では有意差はなく、腫瘍部由来細胞に抵抗性を示す傾向があった(図2)。チラミン、5-フルオロトリプトファン添加でも同じ傾向にあった。NFの腫瘍部由来細胞はこれらの薬剤に対し、増殖抑制を受けにくいことが明らかにされたが、この現象は、増殖速度が緩やかであり代謝回転が緩やかな細胞であったことを反映した可能性がある。

腫瘍部由来細胞の形態的差異、増殖速度および一部のX線感受性の増加傾向などの特性は、腫瘍化した部位に何らかの修飾が生じていたことを物語るものと考えられた。

図1 Cell growth

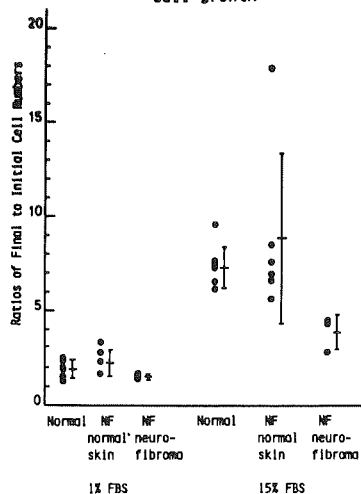
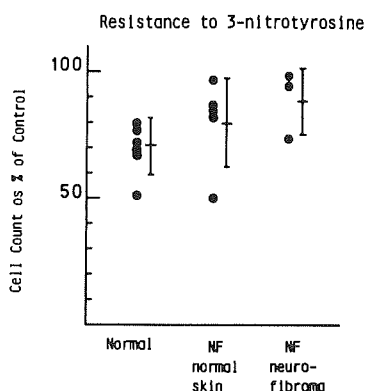


図2



## 4. 疾病研究第3部

### 1. 研究部一年の歩み

当部では内因性精神病（精神分裂病，躁うつ病）の生物学的成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，主として生化学，薬理学的手法により研究を行っている。この他に精神病のさいにはほとんど必発する睡眠障害の起こる生化学的機序についても研究をすすめている。またこのような精神機能の変化する背景に存する神経伝達物質ニューロンの相互作用について脳の局所破壊実験あるいは脳切片灌流実験による研究も開始した。

59年度の人事異動としては，4月に渡部修三室長が都共済清瀬病院医長として転出し，三ツ汐洋が研究員となった。また東京医科歯科大学より車地暁生が流動研究員として採用された。1年間研究生として研究に従事し，学位を取得した小渡敬は4月から3カ月間流動研究員となり，7月に藤田学園保健衛生大学に復帰した。研究生には都立梅ヶ丘病院より市川宏伸の他，11月に2年半フランスサンテラボ研究所に留学していた西川徹が研究生として研究に復帰した。研究見習生としては，東邦大学薬学部より伊藤由佳，同じく理学部より千葉あずさが研究に参加した。なお併任研究員には従来よりの市山新（浜松医科大学），渋谷治男（東京医科歯科大学），金野滋（同）が，客員研究員として渡部修三が加わった。

今年度の主な研究概要を次に記す。

#### (1) ドーパミン受容体に関する研究

脳内ドーパミン神経伝達を調節していると思われる線条体黒質路あるいは手綱脚路を破壊し，ハロペリドール慢性投与時にみられるD<sub>2</sub>受容体の増加に対する影響を調べている。

#### (2) 分裂病死後脳の生化学的分析

今年度は頭頂・後頭葉皮質6部位を取り出し，グルタミン酸，GABA，ドーパミン，コリンアセチル基転移酵素，サブスタンスP，コレシストキニン， $\alpha$ -ネオエンドルフィン，メチオニンエンケファリン，カイニン酸結合などを測定した。

#### (3) 抗精神病薬の作用機序

ヒト被殻膜標品のD<sub>2</sub>受容体に対する抗精神病薬の阻害効果を検索した。抗精神病薬としてはこの種のデータが報告されていないものを選んだ。すなわち，ブチロフェノン系のチミペロン，フェノチ

アジン系のレボプロマジン，チエピン系のゾテピン，イミノジベンジル系のカルピプラミン，クロカプラミン，インドール系のオキシペルチンである。

#### (4) 感情調整剤の作用機序

躁うつ病相予防作用のあるカルバマゼピンの長期間経口投与による，脳内アミノ酸，アミン，ペプチドの変化を測定し，またラットの概日リズムに及ぼす影響について検討した。

#### (5) 多動症候群モデルラットの研究

これまでいくつかの神経伝達物質および受容体について調べてきたが，メタンフェタミンに対する反応から，関与の推定されるセロトニン系の動きについてレセプターおよび代謝回転について検索中である。

#### (6) 睡眠発現機序の生化学的研究

断眠後の睡眠時の脳内セロトニン代謝の亢進の機序に関してトリプトファンの取りこみについて脳切片とシナプトゾームを用いて検討中である。また，ノルアドレナリン代謝についても検討した。

#### (7) スライス灌流法を用いた神経伝達物質の研究

線条体スライスを用いて高カリウム液によるドーパミンとメチオニンエンケファリンの遊出反応を測定し，抗精神病薬やメタンフェタミン投与動物での反応の変化について研究を行っている。

(部長 融 道 男)

## 2. 研究業績

### A. 論文

#### a. 原著

##### 1) 融道男：

精神分裂病に対する dopamine 仮説からのアプローチ

精神神経学雑誌 86(4)；275-285, 1984

##### 2) Toru M, Mitsushio H, Mataga N, Takashima M, Arito H：

Increased brain serotonin metabolism during rebound sleep in sleep-deprived rats.

Pharmacol Biochem and Behav 20：757-761, 1984

##### 3) Toru M, Takashima M：



## II 研究業績

Haloperidol in large doses reduces the cataleptic response and increases noradrenaline metabolism in the brain of the rat.

Neuropharmacol 24 : 231 - 236, 1985

4) Semba J, Toru M, Mataga N :

Twenty-four hour rhythms of norepinephrine and serotonin in nucleus suprachiasmaticus, raphe nuclei, and locus coeruleus in the rat.

Sleep 7 : 211 - 218, 1984

5) 融道男, 渋谷治男, 三ツ汐洋, 野田恭平, 高嶋瑞夫, 俣賀宣子, 小川篤子, 渡部修三,  
市川宏伸 :

精神分裂病死後脳側頭葉および辺縁系の神経伝達物質の生化学的分析

精神神経学雑誌 86 : 827 - 840, 1984

6) 三ツ汐洋, 俣賀宣子, 高嶋瑞夫, 融道男 :

感情障害の再発予防作用をもつ薬物に関する研究

精神薬療基金研究年報 16 : 152 - 160, 1985

### b. 著 書

1) 融道男 :

精神分裂病死後脳の生化学的分析

分裂病とはなにかー生物学的成因と病態(島蘭安雄・稲永和豊編),

東京大学出版会, 東京, p271 - 292, 1984

2) 渋谷治男 :

感情障害の病態生理と治療

新しい精神医学(高橋良, 壹弘監修), ヘスコインターナショナル, p83 - 93, 1985

### c. 総 説

1) 融道男 :

抗精神病薬による悪性症状群ーその病因と治療におけるドーパミンの関与ー

最新医学 39 : 1177 - 1182, 1984

2) 融道男, 市川宏伸 :

精神分裂病における神経伝達物質および神経ペプチド

蛋白質・核酸・酵素 29 : 1838 - 1854, 1984

3) 融道男 :

## 脳内物質とこころ

こころとからだの科学

精神医学入門シリーズ 1: 23-29, 1984

4) 融道男 :

意識の生化学

Clinical Neuroscience 2: 1191-1193, 1984

5) 融道男 :

分裂病に関する2つのメチル基転移仮説

医学のあゆみ 131: 648-649, 1984

6) 融道男 :

抗精神病薬療法の神経化学的基礎

精神科MOOK 9: 83-100, 1984

7) 融道男 :

精神疾患とドーパミン

代謝 22: 145-155, 1985

8) 融道男 :

うつ病の生物学的基盤

治療学 14: 159-166, 1985

9) 渋谷治男 :

精神障害と脳ペプチド

病態生理 4: 206-213, 1985

## d. 班会議報告書

1) 融道男, 野田恭平, 高嶋瑞夫 :

精神分裂病の思春期発症に関する神経化学的研究

厚生省・発達神経学的にみた自閉症の予防と治療に関する研究

昭和58年度研究総括報告書, p63-70, 1984

2) 融道男, 三ツ汐洋, 車地暁生, 俣賀宣子, 高嶋瑞夫, 小川篤子, 西川徹 :

慢性分裂病死後脳頭頂・後頭葉皮質の生化学的分析

厚生省神経疾患・慢性分裂病の神経伝達機構に関する研究

昭和59年度報告書, p69-83, 1985

B. 学会発表

a. 特別講演, シンポジウム

1) 融道男 :

精神機能と神経伝達物質

第2回高砂香料シンポジウム「匂いと脳」, 東京, 5.16, 1984

2) 融道男 :

生化学的所見から分裂病の治療を考える

第80回日本精神神経学会シンポジウム「精神分裂病の治療・現状と展望」

福岡, 5.21 - 23, 1984

3) 融道男 :

ヒト死後脳を用いた伝達物質, 受容体の研究 - 臨床の立場から -

第14回日本精神薬理研究会年会前夜祭: GABAシンポジウム, 名古屋, 9.26, 1984

4) 融道男 :

精神分裂病の生化学的成因をめぐって

第38回東北精神神経学会総会特別講演, 山形, 10.7, 1984

5) 融道男, 渡部修三, 小渡敬, 西川徹 :

脳内ドーパミンの変化と行動

発達神経科学シンポジウム「脳幹・中脳及び間脳と行動」, 東京, 11.3 - 4, 1984

6) 融道男 :

脳の機能と神経伝達

第5回日本脳神経外科コンgres, 東京, 2.10 - 12, 1985

7) 融道男 :

精神分裂病死後脳の生化学

第20回脳のシンポジウム, 岡山, 3.9 - 10, 1985

b. 国際学会

1) Toru M, Takashima M, Mataga N, Noda K, Mitsushio H, Nishikawa T :

Hyperdopaminergic and hypoglutamatergic states in postmortem schizophrenic brain.

XIV CINP Congress Satellite Meeting, Schizophrenia : an integrative view, Milan,

6.15 - 18, 1984

- 2) Mitsushio H, Nishikawa T, Noda K, Takashima M, Toru M :  
Increased substance P- like immunoreactivity in postmortem brains of schizophrenic patients.  
XIV CINP Congress Satellite Meeting, Milan, 6.15 - 18, 1984
- 3) Mitsushio H, Takashima M, Toru M :  
Effects of carbamazepine, haloperidol and trihexyphenidyl on substance P- like immunoreactivity in rat brain.  
14 th CINP Congress, Florence, 6.19-23, 1984
- 4) Toru M, Mitsushio H, Mataga N, Takashima M, Arito H :  
Increased brain serotonin metabolism during rebound sleep after total sleep deprivation in rats.  
14 th CINP Congress, Florence, 6.19 - 23, 1984
- 5) Odo S, Nakazawa T, Toru M :  
Behavioral and biochemical changes in mice with tolerance or reverse tolerance to methamphetamine.  
14 th CINP Congress, Florence, 6.19 - 23, 1984
- 6) Shibuya H, Noda K, Mitsushio H, Takashima M, Toru M :  
Increased met-enkephalin immunoreactivity in prefrontal cortex of post-mortem brains from schizophrenic patients.  
14 th CINP Congress, Florence, 6.19 - 23, 1984
- 7) Toru M, Takashima M :  
High dosage haloperidol reduces cataleptic response with an increased noradrenaline metabolism in the rat brain areas.  
14 th CINP Congress, Florence, 6.19 - 23, 1984

## c. 一般学会

- 1) 三ツ汐洋, 車地暁生, 市川宏伸, 高嶋瑞夫, 融道男 :  
カルバマゼピンの脳内神経伝達物質に対する影響  
第14回精神薬理研究会年会, 名古屋, 9.27 - 28, 1984 (講演要旨集 p38)
- 2) 深間内文彦, 渋谷治男, 高橋良, 融道男 :  
向精神薬投与のラット脳のCCK免疫活性への影響

第14回精神薬理研究会年会，名古屋，9.27-28, 1984（講演要旨集 p48）

- 3) 車地暁生，三ツ汐洋，俣賀宣子，高嶋瑞夫，融道男，渋谷治男：

脳切片灌流法によるモノアミンとペプチドの相互作用に関する研究

第14回精神薬理研究会年会，名古屋，9.27-28, 1984（講演要旨集 p79）

- 4) 西川徹，Scatton B：

反屈束を介するラット脳内ドーパミンニューロンの抑制性制御

第27回日本神経化学会，東京，11.15-17, 1984（神経化学 23：90-92）

- 5) 三ツ汐洋，高嶋瑞夫，融道男：

向精神薬投与後のラット脳内サブスタンスPの変化

第27回日本神経化学会，東京，11.15-17, 1984（神経化学 23：406-408）

- 6) 渋谷治男，深間内文彦，高橋良，三ツ汐洋，野田恭平，高嶋瑞夫，融道男：

精神分裂病死後脳，前頭前野，側頭葉，辺縁系のコレシストキニン免疫活性

第27回日本神経化学会，東京，11.15-17, 1984（神経化学 23：409-411）

- 7) 市川宏伸，三ツ汐洋，野田恭平，高嶋瑞夫，俣賀宣子，小川篤子，渡部修三，融道男，松尾寿之：

精神分裂病死後脳，側頭葉，大脳辺縁系のdynorphin関連ペプチドおよび神経伝達物質の分析

第27回日本神経化学会，東京，11.15-17, 1984（神経化学 23：412-414）

- 8) 高嶋瑞夫，車地暁生，融道男：

ラットの側脳室灌流法による神経伝達物質相互作用の研究

第8回神経科学学術集会，大阪，11.23-25, 1984（予稿集 p131）

- 9) 三ツ汐洋，俣賀宣子，高嶋瑞夫，融道男：

感情障害の再発予防作用をもつ薬物に関する研究

第16回精神神経系薬物治療研究報告会，大阪，12.3, 1984（抄録集 p21）

### C. 班会議発表

- 1) 融道男，三ツ汐洋，車地暁生，俣賀宣子，高嶋瑞夫，小川篤子，市川宏伸，西川徹，渋谷治男：

慢性分裂病死後脳頭頂・後頭葉皮質の生化学的分析

精神分裂病の生物学的研究，特に慢性化の機構に関する研究

昭和59年度研究報告会，東京，2.22, 1985

- 2) 融道男，西川徹，Scatton B：

手綱脚路による脳内モノアミンニューロンの調節

厚生省心身障害研究費・発達神経学的にみた自閉症の予防と治療に関する研究

昭和59年度研究報告会，東京，3.16, 1985

#### D. 研究会など

1) 融道男：

脳の病態と neurotransmitter

浜松医科大学脳神経外科研究会，浜松，4.20, 1984

2) 融道男：

精神と物質

六本木フォーラム，東京，5.23, 1984

3) 融道男：

精神分裂病死後脳の生化学的分析

福岡県精神病院協会学術講演会，福岡，6.29, 1984

4) 融道男：

精神分裂病と生化学

墨東病院セミナー，東京，7.18, 1984

5) 融道男：

慢性分裂病脳の生化学と抗精神病薬

沖縄県精神病院協会学術講演会，那覇，9.7, 1984

6) Toru M：

Monoamines as sleep-related substances

大阪大学蛋白質研究セミナー「睡眠物質と睡眠」，大阪，10.19, 1984

7) 融道男：

(討論参加) 日仏協力筑波国際シンポジウム “ Les Voies des Connaissances ”

筑波，11.6-10, 1984

8) 融道男：

錐体外路症状の神経薬理

久留米大学医学部脳研セミナー，1.17, 1985

## II 研究業績

### 9) 融道男：

抗精神病薬の作用と精神分裂病脳の生化学

徳島神経精神医学研究会，徳島， 2.23, 1985

### 3. 主な研究報告

#### 精神分裂病死後脳，前頭前野，側頭葉および辺縁系のコレシストキニン免疫活性

渋谷治男，三ツ汐洋，高嶋瑞夫，野田恭平，融道男

中枢神経系のコレシストキニン(CCK)は機能的，解剖学的にドーパミンと密接な関連を有しており，CCKの欠乏がドーパミン系の過活動状態を引き起こし，分裂病の病態に連なるとの推察がある。臨床的にはセルレイン投与が慢性分裂病者の接触性の障害，非協調性，自発性の減退，感情鈍麻などの症状を改善すると報告された<sup>1)</sup>。しかし，その後のセルレイン，CCK-8，CCK-33を用いての分裂病治療の試みは，有効・無効の報告が相半ばしている。脳組織を水抽出すると主にCCK-8が，酸抽出で主にCCK-33が得られることを確認したので，両抽出法を用いて分裂病者死後脳のCCK-8免疫活性およびCCK-33免疫活性を測定した。

#### 方法

分裂病群は13例，平均年齢60.5才。うち死亡直前35日間以上にわたり抗精神病薬を服用していない症例は非服薬群とした。対照群は10例で，平均年齢66.7才。

前頭前野皮質は内側前頭皮質，眼窩前頭皮質，眼窩皮質，眼球運動領域に分けた。側頭葉皮質は上側頭回，中および下側頭回，外側後頭側頭回を取り出した。梨状葉皮質は前部と後部に分けた。海馬は歯状回，アンモン角，海馬支脚，海馬後部の4部位に分け，扁桃体は基底外側核と皮質内側核について測定した。

脳組織は3倍容の0.32M蔗糖を加えてホモジナイズした後，100℃で15分間煮沸。さらに10倍容の水を加え超音波破碎後，遠心して上清を得，これを水抽出液とした。沈渣に0.5M酢酸を加え超音波破碎，遠心して得た上清を酸抽出液とし，両抽出液のCCK免疫活性をRIAで測定した。CCK抗血清と放射能標識抗原については前年度報告書の通りである。

#### 結果と考察

ヒト脳の水抽出液および酸抽出液をHPLCで分画採取し，そのCCK免疫活性(CCK-LI)を測定すると，水抽出液のCCK-LIの74%がCCK-8，21%がCCK-33，5%がその他の物質であった。酸抽出液については67%がCCK-33，20%がCCK-8，13%がその他の物質であった。

前頭前野皮質については，眼窩前頭皮質の水抽出液CCK-LIが分裂病群で有意に増加していた。

酸抽出液中のそれは分裂病非服薬群で減少していた。側頭葉皮質については，中および下側頭葉皮質の水抽出液CCK-LIは分裂病服薬群で増加していた。酸抽出液のCCK-LIは外側後頭回皮質で減少，特に服薬群で減少していた。梨状葉前部の酸抽出液CCK-LIは分裂病服薬群で減少していた。海馬の水抽出液のCCK-LIは両群間で有意な違いはなかったが，海馬支脚の酸抽出液CCK-LIは分裂病非服薬群，服薬群ともに有意に減少していた。扁桃体の皮質内側核についても，分裂病群，とくに服薬群の酸抽出液CCK-LIは有意に低下していた。島皮質のそれは両群間で差をみなかった。

次に，以上の部位について同一組織の水抽出液CCK-LIと酸抽出液CCK-LIの比を検討した。分裂病群の眼窩前頭皮質で有意な高値を示した。側頭葉皮質については全部で分裂病群で高値を示し，特に外側後頭側頭回で有意であった。海馬支脚および扁桃体の皮質内側核群でも有意に高い値を認めた。

Ferrierら<sup>2)</sup>は分裂病死後脳を酢酸抽出してCCK免疫活性を測定すると側頭葉皮質で低下をみた。とくに陰性症状を示した患者脳では海馬，扁桃体で減少していたと報告している。我々の所見でもCCK-33が大部分を占める酸抽出液CCK-LIは，側頭葉皮質，辺縁系で減少傾向を示し，それらの一部では有意な低下を認めた。一方，CCK-33に比較してより多く脳に含まれるCCK-8について，水抽出法を用いて測定すると，全脳領域で分裂病群の方が高い傾向を示した。特に眼窩前頭皮質，中・下側頭回皮質では有意に増加している所見を得た。それ故，分裂病脳では対照脳に比較してCCK-8とCCK-33の比率が大きく変化しており，分裂病でのCCK代謝の異常が推察される。未治療分裂病者髄液中のCCK免疫活性が低いとの報告があり，今回得た結果は，分裂病脳のCCK代謝の低下を反映する所見であると推察される。

#### 文献

- 1) Morozi, T. et al: Arch. Gen. Psychiatry 39; 485, 1982
- 2) Ferrier, I.N. et al; Life Sci. 33; 475, 1983



抗精神病薬慢性投与のラット脳内チロシン水酸化酵素活性への影響

小川篤子, 本橋伸高, 融道男

各種抗精神病薬は、精神症状に対する作用や副作用において異なる特徴を持っている。Guidottiは、ハロペリドール (HAL) 慢性投与で青斑核のチロシン水酸化酵素 (TH) のVmax が上昇するが、クロザピンでは対照と差がないことを報告した<sup>1)</sup>。そこで、本研究では定型抗精神病薬のHAL、非定型抗精神病薬のスルピリド (SUL)、オキシペルチン (OX) を慢性投与したラットにおいて、カテコールアミン合成の律速酵素であるTHの活性の変化を調べることに、抗精神病薬の作用機序の解明を試みた。

方法

飼育開始時 100 - 120 g の Wistar 系雄性ラットを抗精神病薬を含んだ飼料で38日間飼育した。飼育中の薬物摂取量はHAL 4, SUL 500, OX 35 mg/kg/日であった。その後通常の飼料に戻し、HAL 1, SUL 100, OX 20 mg/kg を7日間腹腔内投与し、7日間の休薬後断頭した。対照群は期間中通常の飼料で飼育し、生理的食塩水を腹腔内に注射した。ラット脳各部位は0.2% Triton X-100を含むTris-HCl緩衝液(pH 6.0)でホモジナイズし、その遠心上清のTH活性を、0.5 mM テトラヒドロbiopterinを補酵素として用い、Watanabeらの方法<sup>2)</sup>に従って測定した。

結果

ドーパミン (DA) 系、ノルアドレナリン (NA) 系の細胞体または神経終末を多く含む部位でTH活性を測定した(表1)。腹側被蓋野において、HAL慢性投与群、OX群ともに対照群に比較して有意なTH活性の増大が見られ、SUL群においても、活性の増大傾向が示された。そこで各個体からの腹側被蓋野抽出液を等量ずつ混合したものを

酵素標品として、補酵素テトラヒドロbiopterin濃度を展開して活性を測定した(図1)。これより求めたKm値は対照群76, HAL群80, SUL群79, OX群78 μMと有意な差はみられず、Vmaxについて対照群811に対し、HAL群956, SUL群934, OX群980 pmol/min/mg proteinと有意な増大を示した。

考察

腹側被蓋野は、DA及びNA含量からは3:2でDA系優位の部位であるが、ここで示されたTH活性のVmaxの増大がそのどちらの系に由来するものかを同定するためには、各代謝産物の測定等を行なう必要がある。この部位はDA細胞体を多く含み、その神経終末は前頭葉皮質や中脳辺縁系等に至っている。また腹側被蓋野へは青斑核由来及び外側被蓋由来のNAニューロンが投射している。今回、前頭葉皮質、中脳辺縁領域、青斑核において、TH活性は増加しなかった。腹側被蓋野でのみTH活性増大が示され、対応するDA神経終末又はNA起始核において活性増大が見出されなかったのは、薬物投与から活性測定までの時間的要因によるものとも考え得るが、さらに、外側被蓋系NAニューロンの関与についても考慮する必要がある。

Guidottiの報告と異なり青斑核でのTH活性増大は示されなかったが、これについては薬物投与方法等さらに検討の必要がある。

文献

- 1) Guidotti, A., Adv. Biochem. Psychopharmacol. Vol. 24, 1-8, 1980
- 2) Watanabe, S. et. al. J. Neurochem. 36, 266 - 275, 1981

表1 抗精神病薬慢性投与後のチロシン水酸化酵素活性の変化

	Tyrosine hydroxylase activity (p mol/min/mg protein)			
	Control	Haloperidol	Sulpiride	Oxypertine
Frontal cortex	10.9 ± 0.4	11.5 ± 0.6	10.5 ± 0.6	12.6 ± 0.5*
Hippocampus	66.8 ± 2.3	3.5 ± 0.2	3.0 ± 0.2	3.9 ± 0.2
Striatum	923.9 ± 48.5	789.7 ± 50.7	792.5 ± 42.2	877.4 ± 35.4
Mesolimbic area	460.8 ± 12.4	486.8 ± 17.8	459.4 ± 14.4	508.7 ± 8.5*
Amygdala	18.0 ± 0.9	18.8 ± 1.1	16.7 ± 0.8	17.5 ± 1.6
Thalamus	11.1 ± 0.6	13.3 ± 0.8	12.4 ± 0.6	14.3 ± 0.7**
Hypothalamus	66.8 ± 2.3	70.0 ± 2.2	70.9 ± 2.3	73.3 ± 3.3
Substantia nigra	517.0 ± 23.8	580.0 ± 25.4	492.3 ± 24.7	498.7 ± 18.8
Ventral tegmental area	677.3 ± 35.0	870.0 ± 51.6**	765.1 ± 21.1*	900.2 ± 36.3**
Nucleus raphe dorsalis	87.1 ± 3.9	105.4 ± 6.1	96.1 ± 5.9	90.5 ± 5.5
Locus coeruleus	127.7 ± 4.2	117.9 ± 7.0	121.4 ± 6.9	109.6 ± 3.9

N=12, \*:P<0.1 \*\*:P<0.05

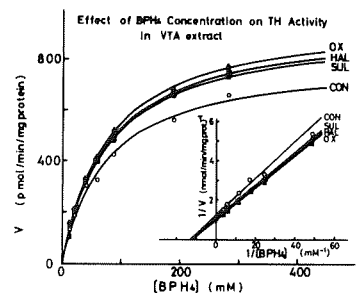


図1 腹側被蓋野のチロシン水酸化酵素活性。補酵素濃度の展開とそのLineweaver - Burkプロット

## 脳切片から遊離するドーパミンとペプチドを指標とした逆耐性現象の研究

車地暁生, 俣賀宣子, 融道男, 渋谷治男

Methamphetamine を慢性投与したラットの、少量の methamphetamine 再投与で常同行動が出現する逆耐性現象は、精神分裂病の再発準備性に関する動物モデルと考えられている。また、methamphetamine とストレスの互換性についても注目されており、このストレスには methionine-enkephalin などの opioid peptide が深く関与している。

## 方法

Wistar 系成熟雄性ラットを用い、線条体からの、高カリウムの脱分極作用による内因性 dopamine 及び methionine-enkephalin の遊離をみるために、山田、稲永らの方法〔神経化学, 22; 297-299 (1983)〕に準じて、脳切片灌流実験を行なった。

ラット脳は、断頭後ただちに線条体を取り出し、氷冷 Krebs-Ringer 液の中で、マイクロサイザーにより 350  $\mu\text{m}$  の切片を作成し、灌流用チェンバーの中に入れた。(約 3 mg 蛋白相当) 灌流液は常に 37°C に保つように灌流液自身を加温し、同時にチェンバーをドライバスにより保温した。95%  $\text{O}_2$ , 5%  $\text{CO}_2$  で飽和した Krebs-Ringer 液を流速 0.6 ml / 分で灌流することにより、4-8 分毎に分画液を得た。dopamine の遊離実験では、灌流液中に ascorbic acid 1 mM, pargyline 0.1 mM を加え、分画液はアルミナ抽出した後、電気化学的検出器付高速液体クロマトグラフィーで測定した。methionine-enkephalin の遊離実験では、thiorphan 0.1  $\mu\text{M}$  を加え、分画液は凍結乾燥した後、RIA 法で測定した。

methamphetamine は、6 mg/kg/day を 14 日間連続して腹腔内投与し、7 日以上休薬期間において実験に用いた。コントロール群には生食を投与した。

ストレスは、拘束用ケージにラットを入れ、さらに 25°C の水に 30 分間浸し、拘束水浸ストレスを加えた。

## 結果

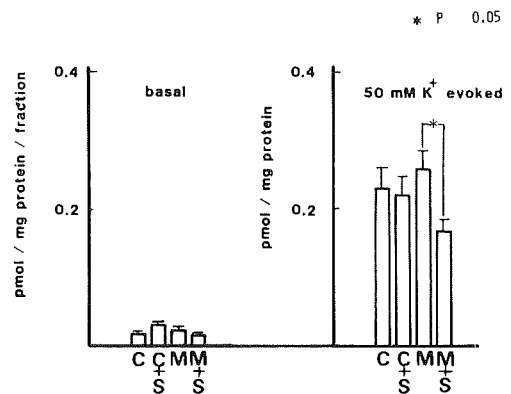
① dopamine 遊離：高カリウムの脱分極作用によるラット線条体切片からの dopamine 遊離は、20 mM  $\text{MK}^+$  より自発性遊離量に比べて著明に増大し、40 mM  $\text{MK}^+$  ではほぼ最大値を示した。また、この高カリウムによる dopamine 遊離は、灌流液中の  $\text{Ca}^{2+}$  を除くと、著明に減少し、 $\text{Ca}^{2+}$  依存性であった。

また dopamine 遊離は、C ; コントロール群、

C + S ; コントロールにストレスを加えた群、M ; methamphetamine 慢性投与群、M + S ; methamphetamine を慢性投与しストレスを加えた群、の各 4 群間において、自発性遊離及び 50 mM  $\text{MK}^+$  による遊離のいずれも差がなかった。また、灌流実験後の線条体切片 dopamine 組織量においても差はなかった。

② methionine-enkephalin 遊離：高カリウムによる遊離は、dopamine 遊離と同様に、 $\text{Ca}^{2+}$  依存性であった。図に示すとおり、自発性遊離では各 4 群間に差はなかったが、50 mM  $\text{MK}^+$  による遊離において、M + S ; methamphetamine を慢性投与しストレスを加えた群が、M ; methamphetamine 慢性投与群に比べて、有意 ( $P < 0.05$ ) な減少がみられた。また、灌流実験後の線条体切片組織量においても同様に有意な減少 ( $P < 0.05$ ) がみられた。

## Release of met-enkephalin from rat striatal slices



## 考察

methamphetamine 慢性投与したラットでは、拘束水浸ストレスにより、線条体切片からの 50 mM  $\text{MK}^+$  による methionine-enkephalin 遊離が有意に減少していた。このことから、methamphetamine 慢性投与したラットにおいて、methionine-enkephalin ニューロンのストレス反応性における異常が示唆された。さらに、ストレス負荷直後の methionine-enkephalin 組織量や鎮痛閾値を含めて検討していくことが必要であると思われる。

## 精神分裂病死後脳 頭頂・後頭葉皮質におけるアミン、アミノ酸の変化

高嶋瑞夫, 俣賀宣子, 車地暁生, ミツ汐洋, 融道男

精神分裂病死後脳の生化学的分析の一環として、アミン、 $\gamma$ -アミノ酸 (GABA), グルタミン酸を頭頂・後頭葉皮質について測定した。

## 方法

対象は分裂病群11例 (左脳3例, 全例利き手は右) は, 男6例, 女5例であり, 死亡時年齢は41~75歳 (平均 59.5 歳) で, DSM-III分類で, 解体型7, 緊張型1, 妄想型1, 未分化型2例から成る。うち2例は死亡前35日および40日以上, 4例は3か月以上にわたり抗精神病薬を服用していなかったのを非服薬群 (off drug case,  $\Delta$ 印) とし, 他の5例は服薬群 (on drug case,  $\blacktriangle$ 印) とした。対照群は男7例, 女3例から成る10例 (左脳2例) で神経疾患は含まず, 死亡時年齢は52~74歳 (平均 66.7 歳) である。なお, 両群とも死亡前に人工呼吸器を使用した例はなかった。

## 脳の分割 (図1)

クライオカットに載せるまでの操作は前回の年報の通りである。

頭頂葉は外側面では, 前方は中心溝によって前頭葉と, 後方は頭頂後頭溝と後頭前切痕を結ぶ弧線によって後頭葉と区別した。下方は外側溝とその後端から頭頂後頭溝と後頭前切痕を結ぶ弧線の中点を結ぶ線によって側頭葉と区別した。また内側面においては, 帯状溝及び頭頂下溝によって辺縁系と, 頭頂後頭溝によって, 後頭葉と区別した。

後中心回 (SEN) は中心溝と後中心溝にはさまれる部分とし (Brodmann 1, 2, 3, 5, 43 野) 上頭頂小葉及び楔前部 (PAR; 5, 7, 3, 1 野) は頭頂間溝により下方の下頭頂小葉と区別した。この下頭頂小葉はさらに頭頂間溝を前後2等分して前方を縁上回 (MAR; 40野) 後方を角回 (ANG; 39野) として切り出した。

後頭葉は, 1500  $\mu$ m 毎の前額切片を作り, 3枚目毎に 300  $\mu$ m の薄い切片を作り, これを室温で溶かして, Gennari 線を有する皮質を確認しつつ, 線条を含む皮質を一次視覚領野 (POP; 17野), 含まない部位を二・三次視覚領野 (SOP; 18, 19野) として切り出した。

## 結果

## 1. アミン

ドーパミンは今回測定した6部位中二・三次視覚領野でのみ検出され, 分裂病群と対照群の間に有意な変化はみられなかった。ノルアドレナリンはい

ずれの部位でも測定感度以下であった。

2.  $\gamma$ -アミノ酪酸 (GABA)

頭頂葉4部位, 後頭葉2部位で測定したが, 両群間に差はみられなかった。

## 3. グルタミン酸

頭頂・後頭葉6部位で測定し, 頭頂葉の角回において, 分裂病群の値が有意に ( $P < 0.02$ ) 低かった。

## 考察

今回測定の対象とした部位でカテコールアミンを検出できたのは二・三次視覚領野だけであり, それもドーパミンに限られていた。分裂病群の値は対照群と差はなかったが, 代謝物を測定して検討する必要がある。 $^3\text{H}$ -WB4101 特異結合 ( $\alpha$ -ノルアドレナリン受容体を反映する) はかなり感度よく測定できるのに, ノルアドレナリンが測定できないのは, 大脳皮質のアミン類が死後変化によって失われるためかもしれない。

$\gamma$ -アミノ酪酸は全部位で測定したが両群間に差はみられなかった。グルタミン酸も全部位で測定したが, 角回において分裂病群の値が有意に低かった。死亡時年齢や死後凍結までの時間と有意な相関関係はなかったことから, 分裂病脳では神経伝達物質として働くグルタミン酸のプールに減少があるのではないかと考えるわれわれの推定<sup>1)</sup>を反映しているものと解することができる。

## 文献

- 融道男: 精神分裂病に対する dopamine 仮説からのアプローチ, 精神神経誌 86; 275-285 (1984)

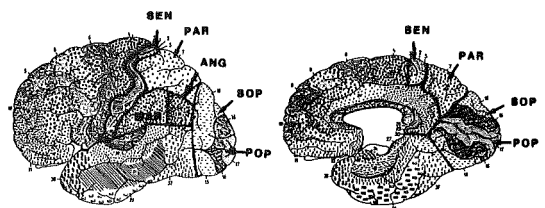


図1 頭頂・後頭葉皮質の分割法

SEN: somesthetic cortex, PAR: superior parietal cortex, MAR: supramarginal gyrus, ANG: angular gyrus, SOP: visual area II, III, POP: visual area I

左図-外側面, 右図-内側面

## 精神分裂病死後脳 頭頂・後頭葉皮質のサブスタンスP, メチオニン・エンケファリン, $\alpha$ -ネオエンドルフィン含量

市川宏伸, ミツ汐洋, 車地暁生, 高嶋瑞夫, 融通男

精神分裂病死後脳研究の一環としてこれまでに前頭葉皮質, 大脳基底核, 視床, 脳幹部, 大脳辺縁系のペプチド含量について報告してきたが, 今回は頭頂, 後頭葉皮質 6 部位について上記 3 種の分析を行った。頭頂連合野は, 身体, 視空間, 触覚の失認, 失行, 言語障害などの症状が知られている。後頭葉の損傷では, 視覚障害, 幻視, 時間, 運動の知覚障害などが生じる。局所脳血流量測定の所見から, 慢性分裂病患者では後頭, 頭頂葉にかけて増加しており, これが知覚の過剰を反映している可能性が示唆されている。

対象および脳の切り出し方はアミノ酸・アミンの分析の項の通りである。測定方法はサブスタンスP (SP),  $\alpha$ -ネオエンドルフィン ( $\alpha$ -NE) は前年度の年報に報告したとおり, メチオニン・エンケファリン (M-Enk) は脳ホモジネートに終濃度 2 規定になるよう酢酸を加え, 20 分間煮沸した後, 超音波破碎した。この一部を蛋白測定用に取り分けた後, 遠心分離 (8,800  $\times$ g, 60 分間) した上清を凍結乾燥してラジオイムノアッセイ法で測定した。

### 結果

SP 様免疫活性は 6 部位すべてで測定したが分裂病群で高い傾向があったが対照群との間に有意差はみられなかった。M-Enk は分裂病群でやや上昇傾向がみられたが, 対照群との間に有意差はみられなかった。 $\alpha$ -NE は二・三次視覚領野, 上頭頂小葉皮質において, 分裂病群, 非服薬群で対照群との間に有意の低下がみられた。(p < 0.02: Mann-Whitney U test)

### 考察

SP の値は, 以前報告した前頭前野皮質の値と

ほぼ同程度 (20~30 fmol/mg protein) で, 脳内でも低濃度の部位に属する。Cooper らは頭頂葉皮質について報告 (7.2  $\pm$  0.7 pmol/g tissue) しており, ほぼ我々の値と一致していた。後頭葉についての報告は今回が初めてである。今回の測定では死亡時年齢との間に上頭頂小葉皮質で  $r = -0.475$ ,  $p < 0.03$ ,  $n = 21$  と負の相関があった。死後脳凍結までの時間,  $-80^{\circ}\text{C}$  での保存期間の間に有意の関連は認められなかった。

M-Enk は一昨年の年報に報告した前頭前野皮質に比べて高い値が得られたが, 測定法に若干の変更があるため, 直接の比較はできない。頭頂後頭葉皮質で測定されたのはこれが初めてである。前頭前野では 3 部位において分裂病群で有意に高い値が得られたが, 今回の 6 部位では両群に差は見出せなかった。この事実は, 以前前頭前野で得られた高値が, 分裂病の異常を反映している可能性があり, 興味深い。

$\alpha$ -NE も頭頂後頭葉皮質で測定されたのは初めてである。他の 2 つのペプチドとは逆に分裂病群で低下あるいは低下傾向がみられた。これは我々がこれまで報告してきた他の脳内部位についても同様である。昨年度報告した側頭葉皮質での値と大きな違いは見られなかった。今回二, 三次視覚領野, 上頭頂小葉皮質において分裂病群, 非服薬群で対照群に比し有意の低下がみられた。対照群の SE が大きいと, その意味づけについては慎重に検討を行いたい。 $\alpha$ -NE は最近, ドーパミン系との関係が注目を浴びており, この点から今後の研究の発表を見守りたい。

AREA		substance P	met-enkephalin	$\alpha$ -necendorphin	off drug on drug
somesthetic cortex	C	20.9 $\pm$ 2.33 (10)	49.4 $\pm$ 7.45 (10)	79.5 $\pm$ 4.67 (10)	
	S	22.7 $\pm$ 3.71 (11)	54.1 $\pm$ 9.79 (11)	16.5 $\pm$ 1.90 (11)	
supraparietal cortex	C	20.9 $\pm$ 2.36 (10)	45.8 $\pm$ 5.21 (10)	181.3 $\pm$ 138 (9)	
	S	28.7 $\pm$ 3.46 (11)	46.9 $\pm$ 4.53 (11)	12.3 $\pm$ 2.90 (11)	*10.7 $\pm$ 2.9 (6) 14.2 $\pm$ 5.8 (5)
supramarginal cortex	C	24.9 $\pm$ 1.95 (10)	41.1 $\pm$ 6.19 (10)	215.1 $\pm$ 133 (10)	
	S	27.7 $\pm$ 3.52 (11)	46.6 $\pm$ 5.53 (11)	17.8 $\pm$ 5.40 (11)	
angular gyrus	C	22.3 $\pm$ 3.32 (10)	33.0 $\pm$ 6.24 (9)	150.6 $\pm$ 87.1 (10)	
	S	30.4 $\pm$ 4.03 (11)	38.1 $\pm$ 4.93 (9)	13.6 $\pm$ 2.80 (11)	
visual cortex I	C	20.0 $\pm$ 1.15 (10)	37.7 $\pm$ 7.57 (9)	244.5 $\pm$ 135 (10)	
	S	23.0 $\pm$ 2.51 (11)	52.0 $\pm$ 9.89 (10)	31.5 $\pm$ 6.70 (11)	
visual cortex II	C	28.6 $\pm$ 2.43 (10)	49.1 $\pm$ 4.03 (10)	240.7 $\pm$ 124 (10)	
	S	31.4 $\pm$ 2.61 (11)	56.4 $\pm$ 10.1 (11)	18.7 $\pm$ 3.80 (11)	*14.8 $\pm$ 2.4 (6) 23.5 $\pm$ 7.9 (5)

\*\* : p < 0.02 vs. controls mean  $\pm$  se ( fmol/mg protein )

精神分裂病死後脳 頭頂・後頭葉皮質における<sup>3</sup>H-カイニン酸結合の変化

西川徹, 高嶋瑞夫, 融道男

精神分裂病者の頭頂・後頭葉における興奮性アミノ酸神経伝達機能を検討する目的で, 死後脳を用いてグルタミン酸 (Glu) 感受性<sup>3</sup>H-カイニン酸 (KA) 結合を行った。

方法

<sup>3</sup>H-KA 結合は既報の通り<sup>1)</sup>, LondonとCoyleの方法を改変して行った。対照群の皮質における<sup>3</sup>H-KA 結合は親和性の異なる結合部位からなることが示唆されたため, アッセイに用いる<sup>3</sup>H-KAの濃度は主に高親和性結合部位を反映すると考えられる10 nMと定めた。特異的結合は1 mM L-Gluの存在下, 非存在下における<sup>3</sup>H-KA結合の差としてもとめた。

結果 (図1, 2)

角回においては分裂病群の方が有意に高い<sup>3</sup>H-KA特異結合値を示し (+38%, P<0.025), 服薬群でも39%の増加 (P<0.025) が認められた。非服薬群では38%の増加が見られたが, 統計学的有意差はなかった。後中心回, 上頭頂小葉, 一次視覚領野では服薬群で対照群よりも有意な高値が認められ, 増加率はそれぞれ45% (P<0.025), 45% (P<0.025), 33% (P<0.05)であった。これらの3部位では, 非服薬群のみあるいは分裂病群全体としては有意な差異は見られなかった。縁上回および二・三次視覚領野では, 両群のあいだに有意な変化はなかった。各部位で, <sup>3</sup>H-KA結合と年齢あるいは死亡から脳凍結までの時間との間に有意な相関は見い出せなかった。

考察

以上のように, 角回, 後中心回, 上頭頂小葉, 第一次視覚領野において分裂病服薬群が対照群より有意に高い<sup>3</sup>H-KA結合値を示した。いずれの部位でも非服薬群と対照群の間には有意な差がみられないこと, 角回および後中心回では非服薬期間と<sup>3</sup>H-KA結合の間に負の相関が認められたことなどから, こうした<sup>3</sup>H-KA結合の増大は抗精神病薬によってもたらされた可能性が考えられる。L-Gluで置換される<sup>3</sup>H-KA結合は興奮性アミノ酸受容体の一亜型を示すと推測されており, <sup>3</sup>H-KA結合の増加は脳内興奮性アミノ酸神経伝達の低下にもとづく代償性変化とみなすこともできる。ラットの線条体を用いた実験では, 抗精神病薬の慢性投与後にGluニューロンの活動性が抑制されることを示す所見が得られており<sup>2)</sup>, 抗精神病薬を慢性投与した動物で<sup>3</sup>H-KA結合の変化を確認する必要がある。また, 今回測定した6部位では非服薬群でも<sup>3</sup>H-KA結合が増加している傾向があること, 以前報告した内側前頭葉皮質および眼球運動領野では服薬状況とは関係なく分裂病群で<sup>3</sup>H-KA結合値が有意に高かったこと<sup>1)</sup>などから, 服薬の影響については症例数をふやして更に詳細な検討をすべきと思われる。

- 1) Nishikawa, T. et al. Neuroscience Lett. 40; 245-250 (1983)
- 2) Kerwin, R.W. et al. Neuroscience, 11; 205-210 (1984)

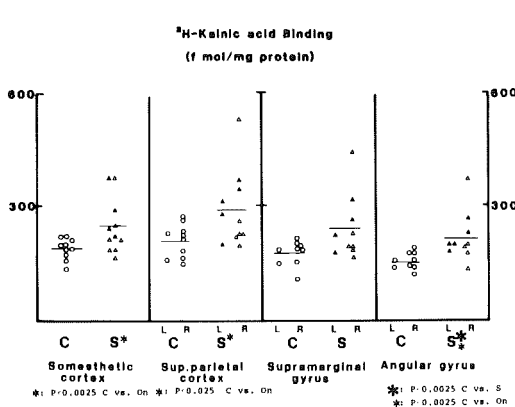


図1

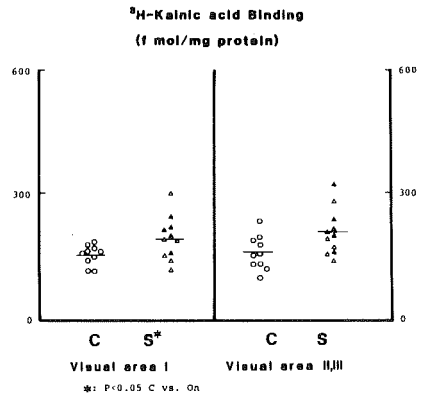


図2

## 精神分裂病死後脳 頭頂・後頭葉皮質のコリンアセチル基転位酵素活性

小川篤子, 三ツ汐洋, 車地暁生, 高嶋瑞夫, 融道男

精神分裂病死後脳の生化学的研究の一環として、アセチルコリン合成酵素であるコリンアセチル基転位酵素 (CAT) の活性を頭頂、後頭葉皮質について測定した。

## 方法

対象および組織の切出し方はアミノ酸の分析の項のとおりである。

脳のショ糖ホモジネートに EDTA (終濃度 10 mM) を加え超音波破碎処理した懸濁液を酵素標品として用い、Fonnumの方法<sup>1)</sup>に従って測定した。

## 結果

頭頂葉 4 部位のうち角回において服薬群が対照群に比し有意に ( $P < 0.02$ ) 高値を示した。後頭葉皮質においては 2 部位とも、分裂病群が対照群よりも有意に ( $P < 0.05$ ) 高値を示し、この差は服薬群と対照群との間でより顕著であった。各群の活性の平均値は、一次視覚領野：対照群  $1.45 \pm 0.11$ , 非服薬群  $1.58 \pm 0.15$ , 服薬群  $2.39 \pm 0.30$ , 二・三次視覚領野：対照群  $1.57 \pm 0.10$ , 非服薬群  $1.66 \pm 0.12$ , 服薬群  $2.51 \pm 0.24$  (nmol アセチルコリン/hr/mg 蛋白, 平均  $\pm$  SE) であった。よって対照群と分裂病群との間の有意差は、服薬によってひきおこされた CAT 活性上昇を反映したものであると思われる。各部位とも、測定値と年齢、死後凍結までの時間との間に有意な相関はみられなかった。

## 考察

分裂病患者の CAT 活性については 1973 年に Domino ら<sup>2)</sup>が 5 例の慢性分裂病患者の内側扁桃体で有意に高いと報告し、McGeer ら<sup>3)</sup>も 11 例の分

裂病の側坐核、尾状核、被殻、海馬で有意な高値を認めている。しかし、1979 年に Bird ら<sup>4)</sup>は 15 ~ 54 例の分裂病患者について 9 ~ 67 例の対照群と比較し、被殻、尾状核、側坐核、前有孔質、中隔、海馬、扁桃体中心核、同基底核と副核、大脳皮質 Brodmann 32 野、同 4 野、同 38 野、小脳皮質、オリブ核など 13 部位で CAT を測定し、どの部位でも差がなかったと報告した。今回の測定では角回と後頭葉皮質 2 部位で分裂病群が有意な高値を示したが、これは服薬群の高値を反映していると思われる。抗精神病薬の反復投与により線条体の CAT 活性が上昇することが報告されている<sup>5)</sup>ので、分裂病に関する従来の所見の矛盾も抗精神病薬の影響という点から再検討する必要があると思われる。

## 文献

- 1) Fonnum, F. Research Methods in Neurochemistry (Marks, N. and Rodnight, R. eds) Vol. 3, pp. 253 - 275, Plenum Press, New York (1975)
- 2) Domino, E. F., et al. Arch. Gen. Psychiat., 29, 195 - 201 (1973)
- 3) McGeer, P. L. and McGeer, E. G. Arch. Gen. Psychiat., 34, 1319 - 1323 (1977)
- 4) Bird, E. D., et al. Brain, 102, 347 - 360 (1979)
- 5) Lloyd, K. G., et al. Adv. Biochem. Pharmacol. (Costa, E. and Cessa, G, eds) Vol. 16., pp. 409 - 415, Raven, New York (1977)

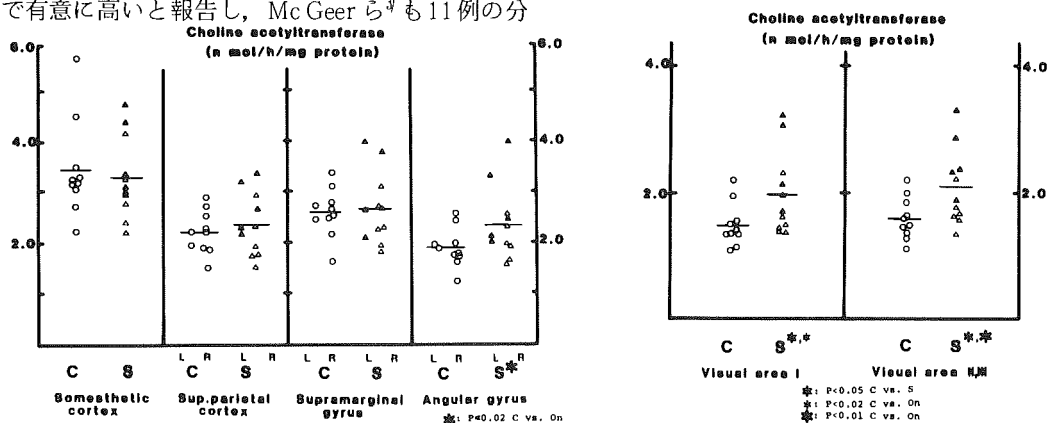


図1 頭頂葉 (左図) および後頭葉 (右図) におけるコリンアセチル基転移酵素活性

C : 対照群, S : 分裂病群 (黒くぬりつぶした三角が服薬群), L : 左半球, R : 右半球

## 感情障害の再発予防作用をもつ薬物に関する研究

三ツ汐洋, 俣賀宣子, 高嶋瑞夫, 融道男

感情障害の再発予防作用をもつ薬物としてリチウムとカルマゼピン (CBZ) が知られているが, リチウムに関しては, 自由継続した概日リズムに対する延長効果と慢性投与後の脳内サブスタンス P (SP) の増加が報告されている。そこでCBZについても同様の作用があるかどうかについて検討した。

## 方法

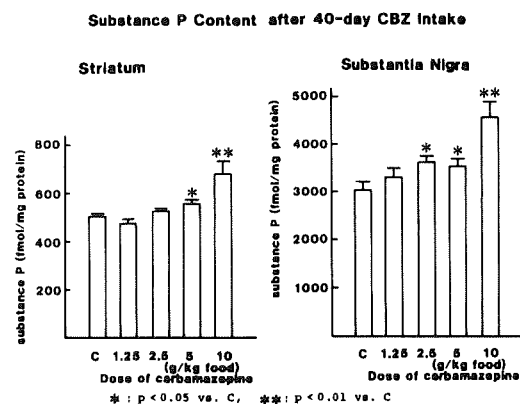
Wistar系雄性ラット12匹を用い, 4月から7か月間にわたり恒暗条件下で飼育し, 行動および飲水量を記録した。自由継続リズムが見られたのち, 飼料1kgに対しCBZを1.5, 3.25, 5gの割合で混じて投与し, 一定期間飼育したのち再び普通の飼料に戻し, 概日リズムの変動を観察した。同じくWistar系雄性ラットを用い, 急性群としてCBZ 50 mg/kg, haloperidol (HAL) 1 mg/kgを単独あるいは併用で腹腔内投与し, 2時間後に断頭した。慢性群として飼料1kgにCBZ 1.25, 2.5, 5, 10 g, HAL 50 mgの割合で混じり, 40日間あるいは80日間投与後断頭した。脳は $-80^{\circ}\text{C}$ で保存しておき, 前年度年報に従って線条体, 黒質, 縫線核領域を切り出し, SP, グルタミン酸, GABA, ドーパミンおよび代謝物 (DOPAC, HVA), トリプトファン, セロトニン, および代謝物 (5 HIAA) を測定した。

## 結果および考察

ラットでは概日周期は $24.17 \pm 0.042$  時間 (MEAN $\pm$ SD, N=6) を示した。CBZの影響は個体差が大きく, ほとんど変化を示さないラットもあったが, 半数例では投与時には変化がみられないが, 投与中止後に6分から14分の概日周期の短縮が認められた。すなわち, リチウムと同様にCBZも概日リズムに影響を及ぼし, 投与中止後の周期の短縮が認められ, 作用の方向としては両薬物は同方向であると考えられた。脳内の神経伝達物質の変化については, SPは急性投与では変化がなく, 慢性投与で線条体および黒質において用量依存性の増加がみられた (図) が, 縫線核領域では変化はなかった。HALの併用投与はこれに拮抗していた。アミンの変化としては線条体において, ドーパミン, DOPAC, HVAは変化がなく, セロトニン, トリプトファンも変化がなかったが, 5 HIAAが用量依存性に軽度増加していた。アミノ酸ではグルタミン酸は線条体および

黒質で変化がなかったが, 黒質においてGABAが用量依存性に増加していた。したがってCBZ慢性投与時の脳内神経伝達機構の変化としては, DAニューロンに対して促進的に働くSPニューロンの活動が強まるとともに, 抑制的に働くGABAニューロンの活動も強まっており, その結果DAニューロンの活動には変化がみられない状態となっていることが推定された。リチウムにおいても12日間の投与で中脳においてGABAの合成と代謝回転が上昇することが報告されており, CBZの結果と一致するものと考えられた。

CBZは臨床的な作用として, 抗てんかん作用, 躁うつ病発現防止作用, 鎮痛作用の3つの面を持っているが, GABAの増加作用は抗てんかん作用と, SP増加作用は鎮痛作用と関連のある現象と考えることもできるが, 最も興味深いのは, リチウムと共通の作用として概日周期の延長とSPおよびGABAの増加を生ずることであろう。このことはこれらの現象が躁うつ病相発現の機構と強い関連を持つことを示唆するものと考えられた。



## 5. 疾病研究第4部

### 1. 研究部一年の歩み

本研究部は中枢神経変性疾患の病態と治療開発についての研究をおこなっている。本年度の研究活動に参加したメンバーは（部長）安藤一也，（室長）向山昌邦，足立皓岑，（研究員）吉田瑞子，（流動研究員）松井京子，（併任研究員）横井風児，（賃金研究員）大杉圭子，（賃金研究助手）佐藤高志，中村昌子，保坂由美子（～59，2），天沼美千代（59，2～）である。

本研究部でのこの一年間の主な研究は以下のようなものである。

#### 1. 中枢神経変性疾患の脳・脊髄における TRH およびアミノ酸含量についての研究

愛知医大・満間助教授との共同研究で筋萎縮性側索硬化症の脳・脊髄各部位の TRH を radioimmunoassay にて測定し，脊髄前角でのみ対照に比し低下をみとめたが，上位運動ニューロンでは低下はみられなかった。脊髄小脳変性症では小脳系で TRH の低下をみるものがあったが，遊離アミノ酸の各部位での変化は症例ごとにより異なっていた（足立）。

#### 2. 運動失調マウスの生化学的薬理的検討

各種運動失調マウスの小脳ではいずれもセロトニン代謝の亢進がみられるが，脳幹でのトリプトファン水酸化酵素活性は動物種により異なった値を示し，小脳あたりのセロトニンとその代謝物の総量は対照マウスと差のないことから小脳低形成に伴う二次的变化と推定された（大杉）。

運動失調と小脳 cyclic GMP 濃度との関連が注目されているが，Rolling mouse Nagoya, Weaver, cytosine arabinoside による薬物性失調マウスでは加齢による小脳の c-GMP 濃度の変化と運動失調の程度との間に相関性がみとめられた。しかし，PCD ではこの相関性はみとめられなかった（松井）。

#### 3. 実験的薬物性末梢神経障害の病理学的研究

昨年に引き続き vincristine によるラットの末梢神経障害の形態学的変化について検討し，病変は脊髄前角，後根神経節と遠位部末梢神経（足底神経）に強く，dying back 型ニューロパチーに合致することをみとめた（向山）。

#### 4. 細胞膜の生化学的研究



## II 研究業績

ヅジャンヌ型筋ジストロフィー症の細胞膜異常の原因の究明にはイノシトール燐脂質代謝についての検討が重要であることはこれまでに明らかにしたが、本年度はこの研究に必要なインタクト赤血球からポリホスホイノシタイドを抽出し分離することに成功した（吉田）。

### 5. Positron Emission Tomography (PET)

PET による脳血流量および酸素消費量測定の簡便法,  $^{11}\text{C}$ -pyruvate の中枢神経疾患のPETへの応用について研究した（横井）。

### 6. 臨床的および臨床病理学的研究

重症スモンの中で不可逆的な起立・歩行不能に陥った症例の重症化要因, スモンの異常知覚の発現機序, パーキンソン病における痴呆の発現要因についての研究（安藤）, 中枢神経変性疾患剖検例の病理学的検索, 筋ジストロフィー症の遺伝・疫学・病理についての研究（向山）などをおこなった。

（部長 安藤一也）

## 2. 研究業績

### A 論文

#### a. 原著

##### 1) 黒岩義五郎, 安藤一也ほか:

Tiapride のジスキネジアに対する多施設二重盲検法による臨床評価

—パーキンソニズムに伴うジスキネジアおよびその他のジスキネジアについて—

臨床評価 12 : 137-194, 1984

##### 2) Muramoto O, Sugishita M, Ando K :

Cholinergic system and constructional praxis : a further study of physostigmine in Alzheimer's disease

J Neurol Neurosurg Psychiatry 47 : 485 - 491, 1984

##### 3) 加瀬正夫, 新城之介, 安藤一也ほか:

Parkinson病の levodopa 療法による12年間の治療経過の解析

神経進歩 28 : 681 - 691, 1984

##### 4) 安藤一也, 田代邦雄ほか:

Tiapride の dyskinesia に対する長期使用の臨床的有用性

臨床医薬 1 : 91 - 102, 1985

- 5) Sunohara N, Mano Y, Ando K, Satoyoshi E :  
Idiopathic dystonia-parkinsonism with marked diurnal fluctuation of symptoms  
Ann Neurol 17 : 39 - 45, 1985
- 6) 野手とし子, 安藤一也, 上田敏 :  
脊髄小脳変性症患者における立ちあがり動作の分析  
リハ医学 22 : 97 - 99, 1985
- 7) 向山昌邦, 檜沢一夫ほか :  
Duchenne 型筋ジストロフィー症の寿命, 死因, 病理解剖所見に関する研究  
-15施設 125 剖検例の集計  
神経内科 20 : 377 - 380, 1984
- 8) 向山昌邦, 安藤一也, 安藤丞ほか :  
Huntington 舞踏病の神経病理学的研究  
1, Common form と Rigid form との比較  
2, CT 像 との関連  
神経病理学, Supplement 2 : 35 - 40, 1984
- 9) Satoyoshi E, Mukoyama M :  
Ethambutol neuropathy and neurotoxicity of chloramphenicol  
Proceedings of the International Symposium on Peripheral  
Neuropathy (International Congress Series No. 662)  
Excerpta Medica, Amsterdam, p 209 - 216, 1984
- 10) 富英明, 春原経彦, 向山昌邦, 安藤一也, 里吉宮二郎 :  
Kuru 斑類似 Plague を伴った亜急性海綿状脳症の 1 例  
臨床神経 24 : 367 - 370, 1984
- 11) Mitsuma T, Nogimori T, Adachi K, Mukoyama M, Ando K :  
Concentrations of immunoreactive thyrotropin-releasing hormone in spinal  
cord of patients with amyotrophic lateral sclerosis  
Am J Med Sci 287 : 34 - 46, 1984
- 12) 松井京子, 安藤一也 :  
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

実験動物 33:465-469, 1984

- 13) 紀平為子, 足立皓岑, 向山昌邦, 安藤一也, 満間照典:

6-aminonicotinamide 投与による脊髄性麻痺ラットにおける組織学的・生化学的検討と TRH 投与の影響

臨床神経 24:1108-1116, 1984

- 14) 紀平為子, 向山昌邦, 安藤一也, 八瀬善郎:

高周波プラズマ (ICP) 発光分光分析法による中枢神経系の Ca 定量

—測定条件の検討と ALS 脊髄内 Ca 濃度の測定—

臨床神経 24:498-504, 1984

- 15) 横井風児, 安藤一也, 飯尾正明:

パーキンソン病患者の脳内グルコース代謝

—抗パーキンソン剤服用時及び断薬時におけるポジトロン CT による検討—

北里医学 14:431-439, 1984

b 著 書

- 1) 安藤一也:

Charcot-Marie-Tooth 病

神経・筋疾患, 図説整形外科講座14 (野島元雄編), メジカルビュー, 東京, P 130-135, 1984

- 2) 安藤一也:

姿勢異常と不随意運動を呈する疾患

今日の内科学 (宮本昭正ほか編), 医歯薬出版, 東京, P 115-1123, 1984

- 3) 安藤一也:

筋収縮性頭痛の治療法, 心因性頭痛, けいれん

心身症診療 Questions & Answers (小此木啓吾ほか編), 六法出版, 東京, P 312-313, 318-319, 350-351, 1984

- 4) 安藤一也:

神経・筋

内科 医師国家試験対策シリーズ1 (梅田博道編), 改訂3版, 金芳堂, 京都, P 295-339, 1984

- 5) 安藤一也:

過換気症候群

臨床循環器病学（戸嶋裕徳ほか編），3 B 心血管の疾患，中外医学社，東京，P 640 - 647，  
1985

6) 安藤一也：

本態性振戦

今日の治療指針，Vol 27，医学書院，東京，P 193，1985

7) 安藤一也：

不随意運動

今日の診断指針，第1版（亀山正邦ほか編），医学書院，東京，P 215 - 218，1985

8) 安藤一也，高橋和郎，萬年徹：

老人の神経疾患

日常診療のための老年医学（吉利和監修），日本メルク萬有，東京，P 407 - 434，1985

9) 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8回らい医学夏期大学講座教本（大西基四郎編），東京，P 144 - 147，1984

c 総 説

1) 安藤一也：

パーキンソン病治療の問題点

神経内科治療 1：5 - 11，1984

2) 安藤一也：

Parkinson 病，Huntington's chorea，進行性核上性麻痺，Creutzfeldt - Jakob 病，筋萎縮性側索硬化症と痴呆

老年医学 22：73 - 78，1984

3) 安藤一也：

心因性神経症候

日本医師会誌 92：1148 - 1153，1984

4) 安藤一也：

パーキンソン病の最近の治療

Therapeutic Research 1：403 - 407，1984

5) 安藤一也：

## II 研究業績

抗パーキンソン薬－合成コリン薬，アマンタジンなど

Clinical Neuroscience 2 : 1306 - 1307, 1984

6) 安藤一也 :

抗パーキンソン薬 (副作用の特徴とその対策)

Clinical Neuroscience 3 : 169 - 171, 1985

7) 安藤一也 :

パーキンソン病の治療における最近の問題点

医学と薬学 13 : 249 - 255, 1985

8) 横井風児, 安藤一也 :

中枢神経変性疾患とPET

神経進歩 28 : 297 - 307, 1984

d 班会議報告書

1) 塚越廣, 椿忠雄, …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 昭和58年度研究業績, P 226 - 233, 1984

2) 安藤一也, 豊倉康夫ほか :

重症スモン－失明スモン症例の要因について－ (プロジェクト研究)

厚生省特定疾患・スモン調査研究班 昭和58年度研究業績, P 234 - 242, 1984

3) 池田久男, 椿忠雄, …安藤一也ほか :

若年発症スモン患者の実態 (Ⅱ) (プロジェクト研究)

－アンケート調査による社会活動および神経症状の現況－

厚生省特定疾患・スモン調査研究班 昭和58年度研究業績, P 248 - 253, 1984

4) 安藤一也, 西谷裕ほか :

スモン患者の実態調査 (昭和58年度) (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58年度研究業績, P 379 - 391, 1984

5) 花籠良一, 中里興一, …安藤一也ほか :

58年度におけるスモン患者の治療と評価 (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58年度研究業績, P 398 - 405, 1984

6) 岩下宏, 西谷裕, …安藤一也ほか :

スモン患者, その同胞者および配偶者の合併症に関する研究 (第1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58年度研究業績, P 412 - 417, 1984
- 7) 西谷裕, 安藤一也ほか:  
スモン患者療養の経年的変化について (プロジェクト研究)  
厚生省特定疾患・スモン調査研究班 昭和58年度研究業績, P 434 - 438, 1984
- 8) 祖父江逸郎, …安藤一也ほか:  
脊髄小脳変性症に対する T R H - T 錠の有効性安全性に関する研究  
- 内服剤の二重盲検比較対照試験について -  
厚生省新薬開発・脊髄小脳変性症治療剤開発研究班 昭和58年度研究業績, P 31 - 36, 1984
- 9) 安藤一也, 松井京子:  
各種運動失調マウスに対する T R H とアセチルコリン系薬剤の併用効果  
厚生省新薬開発・脊髄小脳変性症治療剤開発研究班 昭和58年度研究業績, P 134 - 137,  
1984
- 10) 安藤一也, 足立皓岑, 大杉圭子, 満間照典:  
遺伝性運動失調マウスにおける神経伝達物質と小脳タンパク質分析  
厚生省特定疾患・運動失調症調査研究班 昭和58年度研究報告書, P 132 - 136, 1984
- 11) 安藤一也, 紀平為子, 八瀬善郎, 向山昌邦:  
高周波プラズマ ( I C P ) 発光分光分析法による A L S 脊髄内 Ca 濃度の測定  
厚生省特定疾患・神経変性疾患調査研究班 1983年度研究報告書, P 112 - 117, 1984
- 12) 安藤一也, 河崎博, 下田文幸, 三本美智子:  
パーキンソン病の知能障害  
厚生省神経疾患・老年期脳障害の臨床・発生機序・治療に関する研究 昭和58年度  
研究成果報告書, P 137 - 144, 1984
- 13) 安藤一也:  
異常知覚の臨床的研究 - 現在のスモン患者の異常知覚と疼痛についての検討 -  
文部省特定研究・神経難病の発症機構 (1) 昭和59年度研究業績集, P 486 - 491, 1985
- 14) 安藤一也, 横井風児, 里吉栄二郎, 末広牧子, 野崎正:  
<sup>71</sup>Br - bromperidol の合成と P E T による臨床応用について  
厚生省神経疾患・中枢神経障害に対するサイクロトロン核医学の応用に関する研究 昭和58年  
度研究報告書, P 24 - 30, 1984
- 15) 安藤一也, 横井風児, 里吉栄二郎:

脊髄小脳変性症のポジトロンCT像

厚生省神経疾患・中枢神経障害に対するサイクロトロン核医学の応用に関する研究 昭和58年度研究報告書, P 31 - 39, 1984

16) 安藤一也, 横井風児, 里吉栄二郎 :

アルツハイマー病のポジトロン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 昭和58年度研究報告書, P 40 - 45, 1984

17) 安藤一也, 横井風児, 里吉栄二郎 :

パーキンソン病の線条体におけるグルコース代謝について  
ーポジトロンCTによる検討

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58年度研究報告書, P 46 - 49, 1984

18) 向山昌邦 :

実験的 Vincristine neuropathy の病理学的研究

厚生省神経疾患・末梢神経障害の病態とその治療に関する研究班 昭和58年度研究報告書, P 66 - 71, 1984

19) 向山昌邦, 椿忠雄 ほか :

Duchenne 型筋ジス患者の寿命の年代別推移

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58年度研究報告書, P 242 - 246, 1984

20) 向山昌邦, 百済さち :

保健所との連携による神経難病の地域ケア

厚生省特定疾患・難病の治療, 看護に関する研究班 昭和58年度研究報告書, P 271 - 275, 1984

21) 向山昌邦, 左奈田精孝 ほか :

B T型らいの大耳神経の病理組織学的研究

厚生省科学研究・末梢および中枢神経系のらい病変における神経血管関門の研究班 昭和58年度研究報告書, P 14 - 15, 1984

22) 椿忠雄, 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

23) 吉田瑞子, 安藤一也 :

インタクト赤血球からのPPI抽出分離法と筋ジストロフィー症赤血球への応用  
厚生省神経疾患・筋ジストロフィー症の臨床, 病態と成因に関する研究  
昭和59年度研究報告書, P 133 - 136, 1984

## e その他

1) 安藤一也 :

抗パーキンソン剤中止による悪性症候群 (質疑応答)  
日医新報 3131 : 134 - 135, 1984

2) 安藤一也 :

パーキンソン病の流涎と口渇の治療法 (Question & Answer)  
カレントセラピー 2 : 131 - 132, 1984

3) 安藤一也 :

神経内科での正確な診断が必要 (健康相談室)  
すこやかファミリー 112 : 27, 1984

4) 安藤一也 :

パーキンソン病の薬事情  
びいぶる 2, No. 7 : 96 - 101, 1984

5) 安藤一也 :

老年期痴呆の薬物療法  
Medicament News 1087 : 1 - 2, 1984

6) 安藤一也 :

頻回に起こることむらがえり  
クリニシャン No. 334 : 58 - 59, 1984

7) 安藤一也 :

注射後のしびれ (健康相談室)  
暮しと健康 39, No. 11 : 76 - 77, 1984

8) 安藤一也 :

私の処方 (血管性パーキンソニズム)  
Medical Tribune 18, No. 4, 5 : 16, 1985

9) 伊藤斉, 八木剛平, 安藤一也, 上島国利 :



## II 研究業績

(座談会) 神経系治療薬の副作用をめぐって

Clinical Neuroscience 3 : 192 - 206, 1985

10) 安藤一也 :

神岡におけるスモン調査の思い出

神岡鉦山病院創立五十周年記念誌, P 50 - 52, 1984

11) 安藤一也 :

スモン治療法研究の現況

スモン研究班の先生方からお話しを聞く会報告集, P 2 - 9, 1985

12) Mukoyama M, Mano Y, Ando K :

The effect of afloqualone on various neurologic diseases with spasticity

Afloqualone (Ref. No. HQ-495-0046), Tanabe Seiyaku Co. Ltd., Osaka,

P 1 - 8, 1984

13) 向山昌邦 :

神経内科領域におけるケトプロ「カプセル」の投与効果

基礎と臨床 18 : 4527 - 4529, 1984

14) 向山昌邦 :

日常出会う神経内科疾患

小平市医師会ニュース 第125号 別冊 P 1 - 4, 1984

## B 学会発表

### a 特別講演シンポジウム

1) 安藤一也 :

本邦における神経難病の実態 (総合指定シンポジウム: 神経難病の包括医療とその展望)

第39回 国立病院療養所総合医学会, 大阪, 11. 8, 1984 (特別講演, 総合指定シンポジウム 抄録: 51)

### b 国際学会

1) Suehiro M, Yokoi F, Nozaki T, Kubo K, Iwamoto M :

Synthesis and biomedical studies of  $^{75}\text{Br}$  (or  $^{77}\text{Br}$ ) - bromperidol

International Conference on Radiopharmaceuticals and Labelled Compounds,

Tokyo, Oct. 22 - 26, 1984

## c 一般学会

- 1) 河崎博, 安藤一也 :  
パーキンソン病における脳波所見と知的機能  
第25回日本神経学会総会, 札幌, 5. 30, 1984 (臨床神経 24 : 1296)
- 2) 野手とし子, 増田国雄, 平山義人, 安藤一也ほか :  
脊髄小脳変性症患者における立ち上がり動作の分析  
第21回日本リハビリテーション医学会総会, 松山, 7. 7, 1984 (リハ医学 21 : 422)
- 3) 和田育穂, 渋谷誠二, 岡安裕之, 若山吉弘, 安藤一也 :  
高齢者でL-Dopa 治療中に dipbasic dyskinesia を呈した Parkinson 液の1例  
第91回日本神経学会関東地方会, 東京, 12. 1, 1984 (臨床神経 25 : 484)
- 4) 向山昌邦, 埜中征哉, 春原経彦, 一井本, 里吉栄二郎 :  
Acanthocytosis を伴った mitochondrial encephalomyopathy の1剖検例  
第25回日本神経病理学会総会, 調布, 5.18, 1984 (神経病理学 5 : 275)
- 5) 向山昌邦, 近藤喜代太郎 :  
Duchenne 型筋ジストロフィー症患者の寿命に関する研究  
第25回日本神経学会総会, 札幌, 5. 31, 1984 (臨床神経 24 : 1354-1355)
- 6) 臼井康臣, 向山昌邦 :  
Ophthalmoplegia plus の臨床病理学的研究  
—— 中枢神経, 末梢神経, 筋, 内分泌系に多彩な病変を認めた1剖検例 ——  
第25回日本神経学会総会, 札幌, 6. 1, 1984 (臨床神経 24 : 1423)
- 7) 杉山由樹, 岡本進, 向山昌邦ほか :  
遺伝性感覚性ニューロパチーII型の1例  
第49回日本神経学会東海北陸地方会, 浜松, 7. 14, 1984 (臨床神経 25 : 125)
- 8) 大原総一郎, 吉野佳一, 向山昌邦ほか :  
痴呆, 難聴, 運動失調を伴った Sensory neuropathy の1例  
第90回日本神経学会関東地方会, 東京, 9. 29, 1984 (臨床神経 25 : 228)
- 9) 富英明, 北村純一, 埜中征哉, 向山昌邦, 里吉栄二郎 :  
Early onset とされる Myotonic dystrophy の1剖検例  
第91回日本神経学会関東地方会, 東京, 12. 1, 1984 (臨床神経 25 : 479)
- 10) 足立皓岑, 大杉圭子, 満間照典, 安藤一也 :

遺伝性運動失調マウスの小脳タンパク分析と神経伝達物質について

第25回日本神経学会総会, 札幌, 6. 1, 1984 (臨床神経 24:1394)

- 11) 紀平為子, 足立皓岑, 向山昌邦, 安藤一也, 満間照典 :

6 - aminonicotinamide 投与による脊髄性麻痺ラットにおける組織学的, 生化学的検討とTRH投与効果について

第25回日本神経学会総会, 札幌, 6. 1, 1984 (臨床神経 24:1408)

- 12) 満間照典, 野木森剛, 足立皓岑, 向山昌邦, 安藤一也 :

筋萎縮性側索硬化症脊髄中のTRH濃度

第25回日本神経学会総会, 札幌, 6. 1, 1984 (臨床神経 24:1409)

- 13) 吉田瑞子, 多田嘉春, 笠原芳正, 安藤一也, 里吉栄二郎 :

洗滌ヒト赤血球のCa量について

第57回日本生化学会大会, 東京, 10. 7, 1984 (生化学 56:885)

- 14) 松井京子, 安藤一也 :

運動失調マウスに対するTRHとアセチルコリン系薬剤の併用効果

第25回日本神経学会総会, 札幌, 5. 30, 1984 (臨床神経 24:1304)

- 15) 加藤進昌, 渡辺倫子, 成瀬浩, 松井京子, 安藤一也, H. G. Friesen :

新生児期に軽度甲状腺機能低下症を経過したラットにおける多動症について

第14回精神薬理研究会年会, 名古屋, 9. 28, 1984

- 16) 松井京子, 安藤一也 :

各種遺伝性運動失調マウスの週齢別TRH投与効果について

第58回日本薬理学会総会, 東京, 3. 27, 1985

- 17) 横井風児, 河崎博, 富英明, 一井本, 里吉栄二郎, 古和久幸 :

水溶性造影剤メトリザマイドの副作用について

第25回日本神経学会総会, 札幌, 6. 1, 1984 (臨床神経 24:1387-1388)

- 18) 亀井敦行, 横井風児, 春原経彦, 向山昌邦, 里吉栄二郎 :

家族性アミロイドーシスの1剖検例

第89回日本神経学会関東地方会, 東京, 6. 23, 1984 (臨床神経 25:125)

## C 班会議発表

1) 安藤一也 :

Dyskinesia, up-down & on-off (Parkinsonismの薬物療法の問題点)

厚生省特定疾患・神経変性疾患調査研究班 昭和59年度ワークショップ, 東京, 8. 24,  
1984

2) 安藤一也, 足立皓岑, 大杉圭子, 向山昌邦, 満間照典 :

筋萎縮性側索硬化症の上位運動ニューロンの生化学的分析

厚生省特定疾患・神経変性疾患調査研究班 昭和59年度研究報告会, 東京, 2. 1, 1985

3) 安藤一也, 松井京子, 名川雄児, 榊原俊平 :

TRHアナログの運動失モデル動物に対する効果 (TRHアナログおよび代謝物の中枢神経作用)

厚生省新薬開発・脊髄小脳変性症治療剤開発研究班 昭和59年度ワークショップ, 東京,  
10. 5, 1984

4) 安藤一也, 松井京子 :

運動失調モデルマウスの加齢によるTRH効果の変化

—小脳 cyclic nucleotide との関連—

厚生省新薬開発・脊髄小脳変性症治療剤開発研究班 昭和59年度総会, 東京, 2. 28, 1985

5) 安藤一也, 松井京子 :

Rolling mouse Nagoya の運動失調に対する新しいTRHアナログの効果

厚生省新薬開発・脊髄小脳変性症治療剤開発研究班 昭和59年度総会, 東京, 2. 28, 1985

6) 安藤一也 :

異常知覚の臨床的研究—現在のスモン患者の異常知覚と痛みについての検討—

文部省特定疾患・神経難病 第6班研究報告会, 東京, 12. 8, 1984

7) 塚越廣, 椿忠雄, …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 昭和59年度班会議, 東京, 2. 21, 1985

8) 安藤一也, 豊倉康夫ほか :

重症スモン—不可逆的な起立, 歩行不能例の要因について— (プロジェクト研究)

厚生省特定疾患・スモン調査研究班 昭和59年度班会議, 東京, 2. 21, 1985

9) 池田久男, 椿忠雄, …安藤一也ほか :

## II 研究業績

若年発症スモンの予後に影響した因子の検討－神経障害の重症度と服用キノホルム量との関係を中心に－（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59年度班会議，東京，2. 21，1985

10) 安藤一也，西谷裕ほか：

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 昭和59年度班会議，東京，2. 22，1985

11) 花籠良一，中里興文，安藤一也ほか：

スモン後遺症者医受領の実態と治療評価－59年度における成績－（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59年度班会議，東京，2. 22，1985

12) 岩下宏，西谷裕，安藤一也ほか：

スモン患者，その同胞者および配偶者の合併症に関する研究（第2報）（プロジェクト研究）

厚生省特定疾患・スモン調査研究班 昭和59年度班会議，東京，2. 22，1985

13) 西谷裕，安藤一也ほか：

スモン患者の長期療養の実態（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59年度班会議，東京，2. 22，1985

14) 安藤一也，祖父江逸郎ほか：

スモン患者の地域医療体制に関する予備的研究（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59年度班会議，東京，2. 22，1985

15) 安藤一也：

パーキンソン病における痴呆について

厚生省神経疾患・老年期脳障害調査研究班 昭和59年度研究報告総会，東京，2. 8，  
1985

16) 安藤一也，横井風児，原敏彦：

HEADTOM-11による脳血流量及び酸素消費量の簡便法について

厚生省神経疾患・サイクロトロン核医学による中枢神経障害の発現機序に関する研究  
昭和59年度第1回研究報告会，東京，9. 29，1984

17) 安藤一也，横井風児，原敏彦：

$^{11}\text{C}$ -Pyruvate の中枢神経疾患への応用について

厚生省神経疾患・サイクロトロン核医学による中枢神経障害の発現機序に関する研究  
昭和59年度第2回研究報告会，東京，2. 23，1985

- 18) 向山昌邦, 埜中征哉, 富英明 :  
透明中隔欠損, 脳室拡大, 頸推後縦靱帯骨化を認めた若年発症の Myotonic dystrophy の 1 剖  
検例  
厚生省神経疾患・筋ジストロフィー症の疫学, 病態および治療開発に関する研究班  
昭和59年度班会議, 東京, 12. 4, 1984
- 19) 近藤喜代太郎, 藤木慶子, 向山昌邦ほか :  
我国の Duchenne 型筋ジストロフィーの遺伝, 疫学 - 資料の特質と臨床的特徴 -  
厚生省神経疾患・筋ジストロフィー症の疫学, 病態および治療開発に関する研究班  
昭和59年度班会議, 東京, 12. 3, 1984
- 20) 斉田恭子, 向山昌邦ほか :  
筋緊張性筋ジストロフィー症の遺伝, 疫学  
厚生省神経疾患・筋ジストロフィー症の疫学, 病態および治療開発に関する研究班  
昭和59年度班会議, 東京, 12. 3, 1984
- 21) 檜沢一夫, 向山昌邦ほか :  
筋ジストロフィー症剖検例の集計および筋, 神経系, 諸臓器の検索  
厚生省神経疾患・筋ジストロフィー症の疫学, 病態および治療開発に関する研究班  
昭和59年度班会議, 東京, 12. 4, 1984
- 22) 三吉野産治, 向山昌邦ほか :  
筋ジストロフィー症の遺伝対策  
厚生省神経疾患・筋ジストロフィー症の疫学, 病態および治療開発に関する研究班  
昭和59年度班会議, 東京, 12. 3, 1984
- 23) 福山幸夫, 向山昌邦ほか :  
先天性筋ジストロフィー症の問題点  
厚生省神経疾患・筋ジストロフィー症の疫学, 病態および治療開発に関する研究班  
昭和59年度班会議, 東京, 12. 3, 1984
- 24) 檜沢一夫, 向山昌邦ほか :  
筋ジストロフィー症剖検例の集計および筋神経系, 諸臓器の検索  
厚生省神経疾患・筋ジストロフィー症総合班会議 昭和59年度総会, 東京, 1. 27, 1985
- 25) 向山昌邦 :  
実験的 Vincristine neuropathy の病理学的研究 - 足底神経の病変を中心に -

## II 研究業績

- 厚生省神経疾患・末梢神経障害の病態とその治療に関する研究班 昭和59年度班会議，東京，  
2. 15, 1985
- 26) 向山昌邦，伊藤妙子ほか：  
在宅神経難病患者の日常生活動作の障害度－通院パーキンソン病患者について－  
厚生省特定疾患・難病治療，看護調査研究班 昭和59年度班会議，東京， 2. 5, 1985
- 27) 向山昌邦：  
Evans blue による血管神経関門の研究－実験的 Vincristine neuropathy について－  
厚生省科学研究・末梢および中枢神経系のらい病変における神経血管関門の研究班  
昭和59年度班会議，清瀬， 3. 13, 1985
- 28) 足立皓岑，大杉圭子，向山昌邦，安藤一也，満間照典，野木森剛：  
脊髄小脳変性症患者脳の生化学的分析  
厚生省特定疾患・運動失調症調査研究班 昭和59年度総会，東京， 2. 16, 1984
- 29) 満間照典，足立皓岑，向山昌邦，安藤一也ほか：  
脊髄小脳変性症の脳組織における T R H 濃度について  
厚生省新薬開発・脊髄小脳変性症治療剤開発研究班 昭和59年度総会，東京， 2. 28, 1985
- 30) 吉田瑞子，安藤一也：  
インタクト赤血球からの P P I 抽出分離法と筋ジストロフィー症赤血球への応用  
厚生省神経疾患・筋ジストロフィー症の臨床，病態と成因に関する研究班 昭和59年度班会議，東京， 12. 2, 1984
- 31) 原敏彦，飯尾正明，井樋六郎，横井風児：  
 $^{11}\text{C}$ -Pyruvate の合成法  
厚生省神経疾患・サイクロトロン核医学による中枢神経障害の発現機序に関する研究班  
昭和59年度班会議，東京， 2. 23, 1985

## D 研究会など

- 1) 安藤一也：  
不定愁訴をめぐる診断と治療  
国分寺市医師会学術講演会，国分寺， 4. 17, 1984
- 2) 安藤一也：  
老年期痴呆の診断と対策

- 三鷹市医師会学術講演会, 三鷹, 4. 18, 1984
- 3) 安藤一也 :  
スモン治療法研究の現状  
スモンの会全国連絡協議会, 東京, 5. 25, 1984
- 4) 安藤一也 :  
パーキンソン病とその治療  
全国パーキンソン病友の会武蔵野ブロック講演会, 武蔵野, 6. 2, 1984
- 5) 安藤一也, 高橋和郎, 萬年徹 :  
老人の神経疾患 (座談会)  
日本短波放送「日常診療のための老年医学」, 6. 8, 1984
- 6) 安藤一也 :  
老年期痴呆の診断と治療  
東久留米市医師会学術講演会, 東久留米, 6. 15, 1984
- 7) 亀井敦行, 春原経彦, 安藤一也, 里吉栄二郎 :  
Cluttering 様言語障害を伴う歩行失行  
第5回三多摩パーキンソン病懇話会, 立川, 7. 21, 1984
- 8) 安藤一也 :  
老年期痴呆の診断と治療  
市川市医師会学術講演会, 市川, 7. 26, 1984
- 9) 安藤一也 :  
くすりと神経障害  
スモン基金設立記念シンポジウム「人間とくすり」, 東京, 8. 3, 1984
- 10) 安藤一也 :  
老年期痴呆の診断と治療  
調布市医師会学術講演会, 調布, 9. 20, 1984
- 11) 安藤一也 :  
変性性中枢神経疾患とその研究の現状  
武蔵療養所看護研究会, 10. 3, 1984
- 12) 安藤一也 :  
日常診療にみられる頭痛について



太田市医師会学術講演会，太田，10. 24，1984

13) 安藤一也：

筋収縮性頭痛の診断と治療

ミオナル研究報告会 特別講演，名古屋，11. 15，1984

14) 安藤一也：

筋収縮性頭痛の診断と治療

北陸ミオナル研究会 特別講演，金沢，12. 1，1984

15) 安藤一也：

パーキンソン病の診断と治療

神奈川県保健医協会学術講演会，横浜，12. 8，1984

16) 安藤一也：

老年期痴呆の問題点と治療対策

東京都医師会学術講演会，東京，12. 13，1984

17) 安藤一也：

神経系難病の疫学

在宅難病患者訪問相談指導事業関係機関連絡会（青梅保健所），青梅，3. 27，1985

18) 向山昌邦：

パーキンソン病の治療と日常生活

田無保健所パーキンソンの会，田無，6. 5，1984

19) 向山昌邦：

末梢神経障害の臨床と病理

第8回らい医学夏期大学講座，清瀬，8. 24，1984

20) 向山昌邦：

神経内科症例について

小平医師会学術講演会，小平，9. 21，1984

21) 向山昌邦：

100才まで生きよう，健康と長生きの秘訣

小平市昭和59年度シルバー大学，小平，9. 25，1984

22) 向山昌邦：

神経内科領域でのペルジピン使用経験

- ベルジピン研究会，武蔵野，11. 17, 1984
- 23) 向山昌邦：  
神経内科領域に於けるメレックスの使用経験  
メレックス研究講演会，立川，12. 1, 1984
- 24) 向山昌邦，三輪和雄：  
私の脳が消えていく－難病と戦う女性の記録－（知られざる世界）  
日本テレビ，12. 23, 1984
- 25) 向山昌邦：  
うつ状態の診断と治療  
東大和市医師会学術講演会，東大和，2. 22, 1985
- 26) 横井風児，一井本，向山昌邦，安藤一也，里吉栄二郎：  
Ovarian carcinoma を伴い，非細菌性血栓性心内膜炎による multi - infarct dementia の 1 例  
第12回三多摩神経疾患懇話会，立川，4. 7, 1984
- 27) 横井風児，向山昌邦，安藤一也：  
卵巣 cystadenocarcinoma, non-bacterial thrombotic endocarditis, 全身諸臓器  
の multiple infarcts を認めた中年女性例  
第9回 C C N (臨床神経学懇話会)，東京，7. 14. 1984

## 3. 主な研究報告

## 脊髄小脳変性症患者脳における遊離アミノ酸の検討

足立皓岑, 向山昌邦, 安藤一也

脊髄小脳変性症 (SCD) の病態解明, 治療法の開発への手掛りとして, SCDにおける神経伝達物質の分析は重要な方法の一つと考えられる。今回, 我々は孤発例のSCD 3例において遊離アミノ酸の分析を行った。

## 対象患者

3例の患者の臨床経過ならびに病理学的所見は表I, IIの如くであった。即ち患者-1は臨床病理学上multiple system atrophy, 患者-2はdentato-rubro-pallido-luysian atrophy, 患者-3はmultiple system atrophyと診断された。

## 方法

凍結保存した脳組織より小脳皮質, 前頭葉皮質, オリーブ核, 歯状核, 線条体を採取して分析した。遊離アミノ酸は過塩素酸処理し遠心分離にて得られた試料をクエン酸リチウムバッファーにて流しニンヒドリン反応を利用した高速液体クロマトグラフィーにて測定した。

今回, 検討対象としたアミノ酸はアスパラギン酸, グルタミン酸, タウリン, GABA, グリシンである。コントロール値は各部位につき5~8例にわたって得た結果を使用し, 異常値の判断はコントロール値のrangeをはずれる症例を異常とした。

## 結果

- (1) 患者-1では全部位(小脳, 前頭葉, オリーブ核, 歯状核, 線条体)においてアスパラギン酸の有意な低下を認めた。更に線条体においてGABA, グリシンの低下も認めた。
- (2) 患者-2では小脳皮質, 前頭葉皮質においてグルタミン酸の有意な低下を認め, 線条体においてGABAの低下も認めた。オリーブ核, 歯状核においてはすべて正常範囲内であった。
- (3) 患者-3では全部位においてGABAの有意な低下を認めた。更に前頭葉皮質でアスパラギン酸, グルタミン酸の有意な低下を認めた。歯状核ではグルタミン酸, グリシン, 線条体ではグリシンが逆に有意に増加していた。

## 考察およびまとめ

今回, 我々の孤発例のSCD 3例での脳組織における遊離アミノ酸の分析の結果, 3例ともそれぞれの症例において主として障害されるアミノ酸

の種類が存在し, それに少しづつ程度の差はあれ他のアミノ酸の障害が加わって遊離アミノ酸異常を形成しているようにも考えられた。即ち症例-1でのアスパラギン酸, 症例-2でのグルタミン酸, 症例-3でのGABAのように主として障害されるアミノ酸の存在が推測された。

従来, 遺伝歴を有する症例においてアミノ酸の分析を行った報告が数例みられる。いずれの報告もアミノ酸の変化の原因として, それぞれのアミノ酸を神経伝達物質として含有する神経細胞の特異的脱落による異常が指摘されている。しかし我々の孤発例での分析結果では必ずしもそのようではない可能性が示唆されたと考えられた。種々な要因を考慮してのデータ蓄積が必要と思われた。

表 I 対象患者

	P-1	P-2	P-3
性別	女	男	女
発病年齢	62才	46才	47才
死亡年齢	67才	59才	51才
初発症状	歩行障害	身体のふらつき	突進現象
病型	MSA	DRPLA	MSA
全経過	5年	14年	4年
遺伝歴	なし	なし	なし
死後経過	2時間	2時間	9時間

表 II 病変部位

	P-1	P-2	P-3
小脳皮質	+	±	++
前頭葉皮質	-	±	±
歯状核	±	++	+
オリーブ核	++	±	++
淡蒼球	+	++	-
線条体	++	-	++
赤核	+	++	-
ルイ体	+	++	-
視床下部	±	+	+
黒質	+	+	++
青斑核	+	+	++
橋核	++	+	++

(+: moderate, ++: severe)

## 運動失調マウスの中枢セロトニン代謝

大杉圭子 足立皓岑, 安藤一也

運動失調マウスの中枢でのセロトニン(5-HT)代謝を検索した。運動失調マウスのカテコールアミン代謝に関する検討は数多く報告されているが、同じモノアミンの一つである5-HT代謝の検討はほとんど行われていない。しかし5-HTニューロンは縫線核から小脳皮質、小脳核にのびていることから中枢神経、特に小脳での5-HT代謝の検討を行う目的で5-HTとその代謝物5-hydroxy-indoleacetic acid(5-HIAA)量を小脳と大脳で求め、合成酵素 tryptophan hydroxylase (TrpOH)活性を縫線核の存在する脳幹部で測定した。

## 対象と方法

動物：遺伝性運動失調マウス reeler, staggerer, weaver, PCD, 薬物性運動失調マウス ara-C (cytosine arabinosideをICR系マウスの生後2,3,4日目に50mg/kg皮下投与し作成)を用いた。対照群には各マウスの littermateを用いた。各マウスは6または7週令とした。

測定法：5-HT, 5-HIAA 検索は電気化学検出法を用いた高速液体クロマトグラフィー(HPLC-ECD)にて行った。TrpOH活性測定はtryptophanを基質とした酵素反応後生成された5-hydroxytryptophan(5-HTP)をHPLC-ECDで検出した。

## 結果

5-HT, 5-HIAA 濃度は小脳では各マウスとも有意に増加しており、大脳でも増加の傾向が認められた。しかし脳幹でのTrpOH活性はreeler, staggerer, ara-Cで低下し、weaver, PCDでは増加していたが有意差はreelerのみに認められた(Table I)。運動失調マウスは小脳の低形成を特色としており、対照小脳の $\frac{1}{2}$ ~ $\frac{1}{4}$ の重量しかない。また発育の点でも劣ることより脳全体の大きさも対照群に比べてやや小さい。このような組織重量差を考慮して各測定値を組織当りの量に換算して表わしたのがTable IIである。小脳での有意差が認められるのはreelerとPCDの5-HT含量とreelerの5-HIAA含量のみであった。

## 考察

運動失調マウスの中脳中の5-HT, 5-HIAA濃度は著しく対照群に比して増加しているが、小脳組織当りの5-HT, 5-HIAA含量としては対照群と差は認められず、また小脳での5-HTの合成を行っている脳幹でのTrpOH活性にも対照群

に対して差が認められないことより、運動失調マウスの中脳での5-HT, 5-HIAA濃度の著しい亢進は、小脳の低形成における二次的な現象であると推測される。今回の実験でreelerのみがTrpOH活性に有意の低下がみられ、かつ小脳での5-HT代謝亢進がおこなっているという他のマウスとは異った結果が得られたが、使用した運動失調マウスのreeler以外のものは、小脳組織成分の部分的脱落を伴っていることを特色とするがreelerは層構築の逆転が小脳のみならず大脳皮質などにもおこなっている。このことが今回の結果に関連があるかは今後の検討課題である。

TABLE I  
5-HT and 5-HIAA concentrations and TrpOH activity

		Cerebellum		Cerebrum		Brain stem
		5-HT (ng/g ww)	5-HIAA (ng/g ww)	5-HT (ng/g ww)	5-HIAA (ng/g ww)	TrpOH ( $\frac{5-HTP}{ng/min/g ww}$ )
Reeler	affected	1216 $\pm$ 36**	298 $\pm$ 31**	1702 $\pm$ 26	312 $\pm$ 18	138 $\pm$ 12*
	control	270 $\pm$ 12	66 $\pm$ 4	1573 $\pm$ 26	285 $\pm$ 12	182 $\pm$ 9
Staggerer	affected	1526 $\pm$ 75**	576 $\pm$ 39**	1799 $\pm$ 84	384 $\pm$ 29	120 $\pm$ 15
	control	296 $\pm$ 10	87 $\pm$ 4	1785 $\pm$ 53	314 $\pm$ 11	178 $\pm$ 14
Weaver	affected	1055 $\pm$ 68**	245 $\pm$ 12**	1720 $\pm$ 72	336 $\pm$ 25	143 $\pm$ 14
	control	283 $\pm$ 19	105 $\pm$ 8	1539 $\pm$ 37	314 $\pm$ 18	134 $\pm$ 17
PCD	affected	522 $\pm$ 45**	128 $\pm$ 13	1826 $\pm$ 70	289 $\pm$ 11	92 $\pm$ 7
	control	288 $\pm$ 10	112 $\pm$ 10	1742 $\pm$ 52	347 $\pm$ 24	67 $\pm$ 6
Ara-C treated mouse	affected	705 $\pm$ 18**	198 $\pm$ 20**	1538 $\pm$ 31	346 $\pm$ 18	120 $\pm$ 15
	control	242 $\pm$ 29	65 $\pm$ 3	1728 $\pm$ 97	330 $\pm$ 13	178 $\pm$ 14

Mean  $\pm$  S.E.

\*\* P&lt;0.001, \* P&lt;0.005

TABLE II  
Total contents of 5-HT and 5-HIAA and total TrpOH activity in the organ

		Cerebellum		Cerebrum		Brain stem
		5-HT (ng/organ)	5-HIAA (ng/organ)	5-HT (ng/organ)	5-HIAA (ng/organ)	TrpOH ( $\frac{5-HTP}{ng/organ}$ )
Reeler	affected	19.8 $\pm$ 1.6**	4.8 $\pm$ 0.5*	473.5 $\pm$ 9.1	87.0 $\pm$ 5.6	6.0 $\pm$ 0.6**
	control	12.8 $\pm$ 0.5	3.1 $\pm$ 0.5	489.0 $\pm$ 11.1	88.8 $\pm$ 4.3	9.2 $\pm$ 0.5
Staggerer	affected	11.0 $\pm$ 0.7	4.2 $\pm$ 0.3	464.3 $\pm$ 18.5	100.5 $\pm$ 7.5	3.1 $\pm$ 0.5
	control	12.4 $\pm$ 0.4	3.6 $\pm$ 0.1	532.9 $\pm$ 16.0	93.7 $\pm$ 3.7	4.7 $\pm$ 0.5
Weaver	affected	15.6 $\pm$ 1.3*	3.6 $\pm$ 0.3	464.7 $\pm$ 21.7	90.7 $\pm$ 6.7	6.4 $\pm$ 0.9
	control	11.7 $\pm$ 0.5	4.4 $\pm$ 0.3	484.6 $\pm$ 15.4	98.9 $\pm$ 6.2	6.5 $\pm$ 0.9
PCD	affected	16.5 $\pm$ 1.3	4.0 $\pm$ 0.4	507.0 $\pm$ 13.7	80.6 $\pm$ 2.5	4.0 $\pm$ 0.4
	control	13.5 $\pm$ 0.5	5.2 $\pm$ 0.4	517.2 $\pm$ 13.4	103.0 $\pm$ 6.9	3.2 $\pm$ 0.3
Ara-C treated mouse	affected	14.3 $\pm$ 0.7	3.9 $\pm$ 0.3	455.1 $\pm$ 10.8	102.1 $\pm$ 5.0	6.7 $\pm$ 1.2
	control	14.2 $\pm$ 1.7	3.8 $\pm$ 0.2	579.6 $\pm$ 34.8	107.1 $\pm$ 5.3	11.0 $\pm$ 1.1

Mean  $\pm$  S.E.

\*\* P&lt;0.001, \* P&lt;0.005

## 運動失調マウスの加齢による運動失調の変化と小脳c-GMPとの関連について

松井京子, 安藤一也

病理組織学的に小脳の顆粒細胞の減少を特徴とする遺伝性運動失調マウスのWeaverマウスとcytosine arabinoside投与による薬物性運動失調マウス(Ara-C)を対象とし, 加齢に伴う運動状態の変化について検討した。さらに, 運動失調発現の生化学的メカニズムを検索するために, 小脳における second messengerと考えられる c-GMP 濃度変化についても検討を行なった。

### 方法

行動学的観察: 各マウスの4, 8, 12週齢時にopen-field上で移動量と転倒回数を15分間にわたって計測後, 運動失調状態の把握のために転倒指数(転倒回数/移動量)を算出した。

小脳c-GMP濃度の測定: 各マウスの4, 12週齢時にmicrowave照射後, ただちに小脳を取りだし, ヤマサc-GMPキットでradio immunoassay法により測定した。

1. 移動量の変化: 4, 8および12週齢時のWeaverマウスの移動量(57±10, 69±21, 69±18)は加齢による明確な変化はみとめられなかった。Ara-Cマウスでは4週齢時(174±27)に比べ8, 12週齢時で移動量の低下傾向(110±18, 134±27)が認められた。

2. 転倒回数の変化: 4, 8および12週齢時のWeaverマウスの転倒回数(38±13, 13±5, 9±4)は4から12週齢時にかけて漸減した。Ara-Cマウスの転倒回数(97±22, 55±12, 58±15)は4週齢時(97±22)に比べ, 8週齢時(55±12)で漸減し, 8から12週齢時(58±15)では明確な変化はみとめられなかった。

3. 転倒指数の変化: 4, 8および12週齢時のWeaverマウスの転倒指数(0.60±0.17, 0.30±0.12, 0.18±0.09)は加齢により有意な低下がみられた(P<0.01, P<0.05)。Ara-Cマウスの加齢による転倒指数(0.55±0.05, 0.54±0.09, 0.48±0.09)の変化には明確な差はみとめられなかった(図1)。

4. 小脳c-GMP濃度の変化: 4および12週齢時のWeaverマウスのc-GMP濃度(88±13, 156±25)は加齢により有意(P<0.05)な差がみとめられた。Ara-Cマウス(71±16, 117±25)では明確な差はみとめられなかった。両マウスとも4および12週齢においては各コントロールマウスに比べ有意(P<0.001)な低下をみとめた(図2)。

以上の結果からWeaverマウスは加齢により運動失調の改善がみられたが, Ara-Cマウスでは改善はみられなかった。各マウスは正常歩行を呈するコントロールマウスに比べ, 小脳c-GMP濃度は低値であり, 運動失調の改善のみられたWeaverマウスではコントロールマウスと同様に加齢により小脳c-GMP濃度の増加がみられたことから, 運動失調の程度と小脳c-GMP濃度との相関性があると思われる。今後, プルキンエ細胞欠損のあるマウスについても検討を重ねる必要があると思われる。

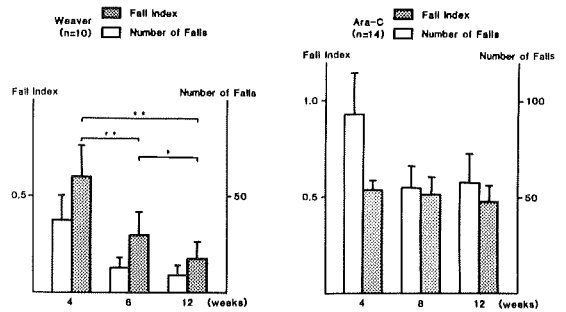


図1. 転倒回数と転倒指数の変化

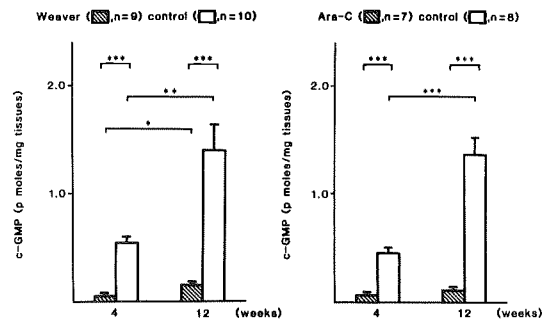


図2. 小脳c-GMP濃度の変化

## 実験的 vincristine neuropathy の病理形態学 —— 足底神経病変を中心に ——

向山昌邦

vincristine による末梢神経障害の形態学的変化を検索した。末梢神経系のうちで、とくに遠位部の病変について精査した。

### 材料と方法

10週齢の雄wistar rat (体重約 300 g) 15匹に vincristine 0.9mg/kg を週 1回ずつ腹腔内投与した。臨床像を観察し、一定期間ごとに灌流固定した各例から、足底神経、脛骨神経、坐骨神経、L<sub>5</sub>後根神経節、L<sub>5</sub>前角を採取し、形態学的変化を調べた。また末梢神経の各部位について計測学的研究をおこなった。

### 結果

#### 1) 臨床像

vincristine 投与後 2日目から水分、食物の摂取量低下、体重減少、下痢を認めた。殆んど例は 4～5日目から食欲が増し、体重が少しずつ回復した。つぎの vincristine 投与により再び食欲低下、体重減少がみられ、数日後に回復をはじめるといった経過を示した。臨床経過中両後肢の完全運動麻痺は 0週、2週、3週、5週に各 1例と 9週に 2例の計 6例に認めた。

#### 2) 電顕的研究

足底神経の軸索内に大小の空胞形成、neurofilaments や neurotubules の断裂と配列異常、髄鞘内層の loosening などを認めた。これらの所見は麻痺群に顕著であった。同様の所見は脛骨神経や坐骨神経にも認めたが、その程度は足底神経に比べると軽度であった。後根、前根での病変は目立たなかった。L<sub>5</sub>後根神経節や L<sub>5</sub>前角の神経細胞では、短期投与（急性毒性）例においては神経細胞々体内の空胞形成、rough ER の増加、核膜の不明瞭化などの所見が目立ち、長期投与（慢性中毒）例においては neurofilaments の増加、蓄積や lipofuscin 顆粒の出現を認めた。

#### 3) 形測学的研究

単位面積当りの脊髄神経線維数は症例ごとにかんりのばらつきを認めた。麻痺群（6例）と非麻痺群（9例）の 2群に分けて平均値を計算した結果では、末梢神経のどの部位においても、対照群との間に有意差は認めなかった。9週間の長期投与後に後肢麻痺を認めた 2例のみを 1群として検討すると（表 1）、対照群との間に足底神経（ $P < 0.025$ ）、脛骨神経、坐骨神経（ともに  $P < 0.05$ ）

とも有意の減少を認めた。後根、前根では有意差を認めなかった。ヒストグラムでは、大径有髄神経線維群の減少した例や全体に小径化を示す例、また再生神経線維と思われる小径線維の著増した例を認めた。これらの所見は足底神経で顕著であった。ときほぐし線維法では myelin ovoids の連った神経線維や短い髓節を持つ神経線維を認めた。その出現頻度は足底神経に高かった。

### 考察とまとめ

本研究の結果、vincristine による末梢神経障害は臨床像、病理像とも個体差が目立つことがわかった。また末梢神経系の病理学的変化が比較的軽く、しばしば電顕レベルでの変化に留まる例を認めた。しかし 9週間の長期投与後に後肢麻痺を認めた 2例のみを 1群として検討した結果では、対照群との間に病変の程度に差を認め、また有髄神経線維密度、ヒストグラム、ときほぐし線維法でも統計学的に有意差を認めた。末梢神経系のうちでは、神経細胞（前角および後根神経節）と遠位部末梢神経（足底神経）での病変が強かった。これらの所見より vincristine neuropathy は従来云われている dying back 型 neuropathy に合致すると考えられる。

### 文献

- 1) 向山昌邦：実験的 vincristine neuropathy の病理学的研究。国立武蔵療養所神経センター年報第 6号，P. 104, 1984
- 2) Uy QL et al: Vincristine neurotoxicity in rodents. Johns Hopk Med 121: 349, 1967
- 3) Schlaepfer WW: Vincristine-induced axonal alterations in rat peripheral nerve. J Neuropath Exp Neurol 30: 488, 1978

表 1. 末梢神経各部位における有髄神経線維密度（ $/mm^2$ ）。長期投与後に後肢麻痺を認めた 2例（Case 14 & 15）と対照群との比較

	Case 14&15 n=2	Control n=3
Plantar nerve	9,468* ± 2,100	14,376 ± 1,536
Tibial nerve	19,940** ± 1,190	22,693 ± 1,264
Sciatic nerve	21,101** ± 896	23,675 ± 1,203
Posterior root	20,582 ± 903	22,968 ± 1,969
Anterior root	13,574 ± 390	13,453 ± 1,376

\*  $P < 0.025$  \*\*  $P < 0.050$

## インタクト赤血球からの P P I 抽出分離

吉田瑞子

インタクト赤血球から、ポリホスホイノシタイド (P P I) を抽出し分離する方法は、現在迄ない。それは血色素から P P I を分離出来ないためである。今迄はゴーストより P P I の抽出を行っていた。しかし、イノシトールリン脂質系の代謝回転は非常に速く、その含量を調べるには、いち早く酵素活性を失活させねばならない。したがってゴーストを調整する間に P P I は代謝し、正確な赤血球の P P I 量を知ることは出来ない。そこで私達はインタクト赤血球より P P I の抽出を試みた。

### 方法

新鮮血液より赤血球を分離し、それを 0.9mM- $\text{Ca}^{2+}$  を含むリン酸緩衝食塩水で 3 回洗滌し、43~45%ヘマトクリット浮遊液とした。

P P I 抽出: 1.5ml 赤血球浮遊液より C : M = 2 : 1 (60  $\mu$  mole/g cells を含む) で、P P I 以外のリン脂質を抽出し、総リン脂質量の試料とした。その時に生じた残渣を P P I 抽出の試料とした。茶黒色の残渣に 17 倍量の 0.25% 濃塩酸を含む C : M = 2 : 1 を加え P P I を抽出した。全抽出液をその 1/5 量の 1N-HCl で洗滌し、上層と buffy coat を除去した。下層をその 1/5 量の C : M : 1N-HCl = 3 : 48 : 47 で 2 回洗滌した。その下層に、C : M = 2 : 1 になるように、MeOH を加え、 $\text{NH}_4\text{OH}$  で中和した。中和した P P I 抽出液を、その 1/5 量の 0.1M-KCl で洗滌し下層を得た。その下層を  $\text{N}_2$  気流中で蒸発乾固し、C : M :  $\text{H}_2\text{O}$  = 75 : 25 : 2 に溶解し、固型物を除去した後、薄層クロマトグラフ用の試料とした。

P P I 分離: P P I 分離はシリカゲル 60 薄層クロマト板を用い、二次元展開法で行なった。そのシリカゲル 60 薄層クロマト板 (TLC) は、1% しょう酸カリウム液を含ませ、 $110^\circ\text{C}$  で 1 時間乾燥したものを用いた。茶黒色の P P I 抽出溶液を TLC 板上に、写真 A の如くプロットし、一次元展開 (展開液は C : M : 28% Am = 65 : 35 : 5) を行なった。一次元展開を数回繰返すと写真 B の如く色素は移動した。色素が原点より充分離れた後、二次元展開 (展開液は C : A : Me : Ac :  $\text{H}_2\text{O}$  = 40 : 17 : 15 : 12 : 8) を行なった。

P P I 検出と定量: ジホスホイノシタイド (DPI) とトリホスホイノシタイド (TPI) の検出はヨード蒸気中で行った。その定量はスポットをかき取

り、バートレット法を改良したリン定量法で行なった。

### 結果と討論

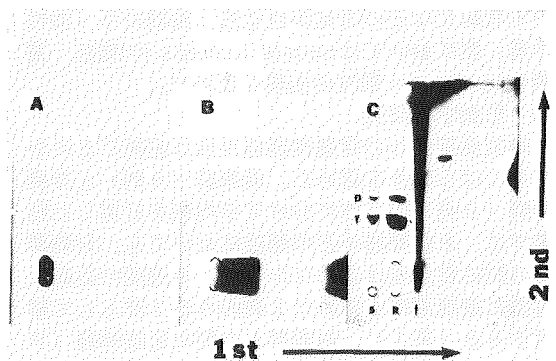
中和した P P I の抽出液を 0.1M-KCl で洗滌し、下層を乾固し、C : M :  $\text{H}_2\text{O}$  = 75 : 25 : 2 の溶液で溶解すると黒い沈澱物が生じた。この沈澱物を TLC で二次元展開を用いて、P P I 存在を調べたが検出されなかった。P P I は最終的にシリカゲル 60 TLC で、その一次元展開を繰返すことにより、血色素より分離出来た。次いで二次元展開で写真 C に示すように DPI, TPI を分離することが出来た。収率はミッチェルがゴーストより分離した DPI と TPI 量に比較して、DPI は約 60% 減少し、TPI は 300% に増加した。これはインタクト赤血球状で酵素活性を失活し、P P I を抽出することができたため、TPI の分解を防ぐことができたと考える。

### まとめ

インタクト赤血球より P P I を酸性クロロホルム-メタノール抽出後、0.1M-KCl で洗滌し、シリカゲル 60 TLC で一次元展開の繰返し操作を行い、二次元展開により DPI, TPI の抽出分離に成功した。

### 写真:

インタクト赤血球から抽出した P P I のシリカゲル 60 TLC による二次元展開  
 A : P P I 抽出液のスポット (原点)  
 B : 一次元展開 (2 回目)  
 C : 二次元展開 D (DPI), T (TPI), S (標準物質), R (赤血球)



## $^{11}\text{C}$ -ピルビン酸の合成とPETによる脳梗塞への応用

横井風児, 原 敏彦\*, 飯尾正明\*, 井植六郎\*, 安藤一也, 里吉栄二郎

サイクロトロン核医学の発展には新しいポジトロン放出核種標識化合物の開発が必要であるが、我々は新しい標識化合物として $^{11}\text{C}$ -ピルビン酸の合成・精製に成功し、これを脳梗塞患者に投与しpositron emission computed tomography (PET) による検討を行った。

### 方法及び対象

#### 1) $^{11}\text{C}$ -ピルビン酸の合成及び精製

酪酸菌の酵素ピルビン酸・フェレドキシン酸化還元酵素を利用したピルビン酸のカルボキシル基と $^{11}\text{CO}_2$ の交換反応により、ピルビン酸のカルボキシル基を $^{11}\text{C}$ で標識した。酵素は下記の方法で調整する。酪酸菌を、Wolfe and O' Kane の培地で培養し遠心により菌体を分離。分離後アルゴン気流下にて超音波破碎施行後、菌体抽出液を小バイアルに分注し、アルゴンガスを同時に封じ-60°Cにて凍結保存する。酵素反応の基質液は、小バイアル中に0.2Mピルビン酸ナトリウム、10  $\mu\text{M}$  CoA, 0.2Mメルカプトエタノール、50  $\mu\text{M}$  ビタミンB<sub>12</sub>、0.2Mリン酸カリウム緩衝液PH6.5で、総量2mlに調節、アルゴンガスと共に封入し-60°Cにて凍結保存する。メルカプトエタノール及びビタミンB<sub>12</sub>は酸素吸収のための還元剤として加える。約100 mCiの $^{11}\text{CO}_2$ をサイクロトロンにて製造、0.01N NaOHにて $^{11}\text{CO}_2$ をトラップし、 $^{11}\text{CO}_2$ 溶解液に酵素及び基質液を混合し、37°C10分間保存する。反応終了後、減圧乾固した上記混合物に少量のリン酸をスプレーして $^{11}\text{C}$ -ピルビン酸を揮発性にする。密閉した滅菌容器内を減圧し、ドライアイスアセトンで冷却した上記容器内の滅菌内筒に揮発性の $^{11}\text{C}$ -ピルビン酸を付着させた後、 $^{11}\text{C}$ -ピルビン酸を内筒壁より3ml滅菌水で滅菌ビーカー内へ洗い落とし、重炭酸水素ナトリウムでPH7.0に調整して注射液とする。合成・精製時間35~40分、収率50%で約10mCiの $^{11}\text{C}$ -ピルビン酸水溶液が得られる。

#### 2) 対象及び検査法

このようにして得られた $^{11}\text{C}$ -ピルビン酸を7名の、あらかじめX-CT検査により脳梗塞部位を確認しておいた脳梗塞患者に静脈内投与して、同じ脳梗塞部をPETにより検討した。7名の脳梗塞患者の内、4名は脳梗塞発症後2~7ヶ月後に $^{11}\text{C}$ -ピルビン酸を投与し、他の3名は発症後3~7年後に $^{11}\text{C}$ -ピルビン酸を投与しPET検査を行

った。 $^{11}\text{C}$ -ピルビン酸静脈内投与後5分~15分間ポジトロンカメラ(Headtome II)にて撮影した。

### 結果

発症後7ヶ月以内の脳梗塞4例においては、いずれもX-CT上の低吸収領域に一致して高い $^{11}\text{C}$ の集積が見られた(図1)。一方発症後3年以上経過している陳旧性脳梗塞患者においてはX-CT上の低吸収領域において他の健常部位に比してより低い $^{11}\text{C}$ の集積像を呈した(図2)。

### 考察

動物を用いた虚血実験では、glycolysisは亢進し、その結果、脳内のADP、AMP、Pi等が増加し、逆にATP値は減少し、乳酸の著明な蓄積がみとめられる。一般に脳内においては、ピルビン酸の細胞内取り込みは脳血流量に比例していると考えられ、更に、今回使用した $^{11}\text{C}$ -ピルビン酸はカルボキシル基に標識してあるため、健常部位では脱炭酸され、 $^{11}\text{CO}_2$ は急速に細胞外より血中へ放出される。しかし、脳虚血部位では、取り込まれた $^{11}\text{C}$ -ピルビン酸は、代謝されて大部分 $^{11}\text{C}$ -乳酸になり、虚血部位に貯留するため、PET画像上脳虚血部位に一致して $^{11}\text{C}$ の蓄積が多くなると考えられる。一方、陳旧性脳梗塞では大部分の正常神経細胞は失われ、神経膠細胞が増殖し、あるいは多くのcystが形成されているが、これらの部位では、 $^{11}\text{C}$ -ピルビン酸の取り込みや、その代謝は正常例に比して低下していると考えられ、その結果PET画像上の $^{11}\text{C}$ の蓄積が低下していると考えられる。

### 図の説明

図1：比較的新しい脳梗塞例中の1例のPET像。左大脳頭頂部~前頭部の脳梗塞部位に一致して $^{11}\text{C}$ の高い貯留が見られる。

図2：陳旧性脳梗塞例中の1例のPET像。右大脳頭頂部~前頭部の脳梗塞部位においては、 $^{11}\text{C}$ の貯留は他の健常部位に比して低い。

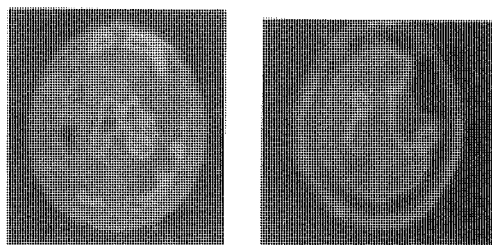


図1

図2

(\* 国療中野病院)



## 6. 疾病研究第 5 部

### 1. 研究部一年の歩み

本研究部の研究対象は、遺伝情報の障害によって生ずる先天性代謝異常であり、その多くは小児期にみられる脳障害という形をとる。その中で、細胞内小器官の 1 つであるリソゾームの機能障害と病気との関係を主要研究テーマとして仕事を行っている。

59年度の研究スタッフは以下の通りである。部長：鈴木義之（併任）。室長：大村清（59年11月就任）。研究員：桜庭均（59年10月退職）、桃井隆。流動研究員：古屋達子、加藤梧郎、難波英二（60年1月就任）。併任研究員：飯田静夫、妹尾春樹、渡来仁。研究生：櫛泰典、目時規公也、岡明。賃金研究員：稲山順子、粕谷淳子、宮沢由美子。

具体的な研究内容はリソゾーム病患者の診断、病因病態の解析、治療法の開発という臨床研究と、その裏づけとなるリソゾーム機能の生理と病態、更には中枢神経系における代謝機能の検索もはじめている。

#### 1) リソゾーム病の診断

本年度は測定検査項目を追加し、Krabbe 病、Niemann-Pick 病、Hunter 病など、特殊な酵素基質が必要な疾患も診断が可能となった。尿の分析も、ムコ多糖、オリゴ糖についてはルーチン化され、依頼検体数が増加すると共に、貴重な症例の経験を蓄積しつつある。これらの疾患の臨床像の発生、経過を知ること、診断のみならず、治療を考える上でも重要である。

#### 2) $\beta$ -ガラクトシダーゼとその異常による疾患

ヒト胎盤、肝、線維芽細胞中に存在する  $\beta$ -ガラクトシダーゼを分離精製し、特にチオール基との関係において、その物理化学的性質を分析した。その結果は、この酵素が細胞内でどのような動きをしているかという酵素分子自体の代謝についての新しい知見を生み出した。

$\beta$ -ガラクトシダーゼ欠損症として、GMI ガングリオシドーシス及びガラクトシアリドーシスが我々の主要研究対象となっているか、それぞれの病気の多数症例の臨床分析、培養細胞を用いた細胞学的生化学的分析をおこなった。酵素分子の異常と病型との相関、診断に直接結びつく  $\beta$ -ガラクトシダーゼの血清内での時間的変化など、これらの病気の診断、原因を考察する上に重要な成果が得られた。

## 3) リソゾーム酵素のレセプター

マンノース-6-リン酸認識レセプターの物理化学的性質が明らかにされ、先天性代謝異常、特に I-cell 病における輸送機構の障害のメカニズムにかかわる研究がおこなわれた。この研究を通して、これまでに知られている以外に他の輸送経路も存在することの新しい実験データも得られ、リソゾーム酵素分子が合成された後にも、種々の複雑な変化をうけることが分った。

## 4) 培養線維芽細胞の新しい増殖株の樹立

合成開始部欠損 SV40 を線維芽細胞に導入することにより、元来の酵素異常という性質を失なうことなく、活発な分裂をくり返す変異増殖株をつくることができた。数種類のリソゾーム酵素欠損症はすべて長期間の維持が可能であり、今後、この種の病気の研究に有用な材料として使用できるようになることが期待される。

## 2. 研究業績

## A 論文

## a. 原著

- 1) Sakuraba H, Suzuki Y, Kobayashi N, Yoshitake K, Kaneshi K, Takahashi K, Naito M :

Glycogenesis II : Comparative biochemical and electron microscopic studies on infantile and late onset patients

Acta Paediat Jpn 26 : 3-9, 1984

- 2) Furuya T, Suzuki Y :

GMI-gangliosidosis : A molecular abnormality of acid  $\beta$ -galactosidase in fibroblasts

J Inher Metab Dis 7 : 145-146, 1984

- 3) Okamura-Oho Y, Yamanaka T, Suzuki Y, Akagi M, Kobayashi T :

A simple enzymatic determination of urinary sialic acid - its significance in the diagnosis of disorders of sialic acid metabolism

Clin chim Acta 144 : 263-267, 1984

- 4) 柯佑民, 鈴木義之 :

遺伝性  $\beta$ -ガラクトシダーゼ欠損症に対する酵素補充療法の実験的研究 第1編 Aspergi-

## II 研究業績

llus 由来  $\beta$ -ガラクトシダーゼについての検討

日本小児科学会雑誌 89: 117-124, 1985

5) 柯佑民, 鈴木義之 :

遺伝性  $\beta$ -ガラクトシダーゼ欠損症に対する酵素補充療法の実験的研究 第2編 ヒト臓器由来  $\beta$ -ガラクトシダーゼについての検討

日本小児科学会雑誌 89: 553-559, 1985

6) 大和田操, 北川照男, 有馬正高, 衛藤義勝, 折居忠夫, 楠智一, 鈴木義之, 多田啓也, 重井清一郎, 藪内百治 :

我が国における先天性代謝性蓄積症の実態

産婦人科の世界 37: 9-15, 1985

7) Furuya T, Momoi T, Suzuki Y, Sato H, Yamaguchi N :

Establishment of human fibroblast cell lines with lysosomal enzyme deficiency by transformation with origin-minus SV40 DNA

J Inher Metab Dis, in press, 1985

8) Sakuraba H, Iimori Y, Suzuki Y, Kint JA, Akagi M :

Galactosialidosis: Low  $\beta$ -galactosidase activity in serum after long-term clotting

Ann Neurol, in press, 1985

9) Kato G, Suzuki Y :

Phosphomannosyl receptor in bovine and human tissues determined by a sensitive radioimmunoassay method

J Appl Biochem, in press, 1985

10) Momoi T, Furuya T, Suzuki Y, Sato H, Yamaguchi N :

In Vitro establishment of human fibroblasts of lysosomal diseases, GM1-gangliosidosis and Sandhoff disease, by transformation with origin-minus SV40 DNA

Bioscience Reports 5: 267-273, 1985

### b. 著 書

1) 鈴木義之 :

Fabry (ファブリー) 病, Gaucher (ゴーシェ) 病, 異染性ロイコジストロフィー (metach-

romatic leukodystrophy), Niemann-Pick (ニーマン・ピック) 病, Wolman (ウォールマン) 病

図説臨床小児科講座 5 先天性代謝異常・染色体異常 - 奇形 (多田啓也編), メジカルビュー社, 東京, P 140 - 154, 1984

2) 鈴木義之 :

小児の反射とその臨床のみかた

こどもの発達のみかた (大国真彦編), ライフサイエンスセンター, 東京, P 130 - 139, 1984

3) Suzuki Y, Sakuraba H, Yamanaka T, Ko Y-M, Iimori Y, Okamura Y, Hoogeveen AT :

Galactosialidosis : A Comparative study of clinical and biochemical data on 22 patients

The Developing Brain and Its Disorders ( ed by Arima M, Suzuki Y and Yabuuchi H), Univ Tokyo Press, Tokyo, P 161 - 175, 1984

c. 総 説

1) 鈴木義之 :

遺伝性疾患の治療・予防とその影響

小児科Mook 32 : 78 - 85, 1984

2) 鈴木義之 :

細胞生物学からみた遺伝性酵素欠損症の病態

日本小児科学会雑誌 88 : 405 - 408, 1984

3) 鈴木義之 :

解決すべき小児疾患 神経疾患

日本医師会雑誌 91 : 1954 - 1956, 1984

4) 鈴木義之 :

Sialidosis

医学のあゆみ 129 : 1016, 1984

5) 鈴木義之 :

ムコ多糖および糖蛋白質代謝異常

蛋白質核酸酵素 29 : 1759 - 1769, 1984

## II 研究業績

### 6) 鈴木義之：

酵素活性化蛋白とリピドーシス

小児内科 17：89 - 92, 1985

### 7) 五十嵐隆, 水谷修紀, 別所文雄, 竹内治子, 鈴木義之, 小林登：

血栓性血小板減少性紫斑病の成因（仮説）

医学のあゆみ 131：363 - 364, 1984

## d. 症例報告

### 1) 島田克博, 新名正由, 下村裕, 石橋明, 鈴木義之：

$\beta$ -ガラクトシダーゼ・ノイラミニダーゼ欠損症の1例

臨床整形外科 19：725 - 729, 1984

## e. 班会議その他報告書

### 1) 鈴木義之：

小児期脳変性疾患の病因ならびに病態に関する遺伝生化学的細胞学的研究

文部省一般研究（B）昭和59年度研究成果報告書, 1985

### 2) 鈴木義之, 古屋達子, 桃井隆：

GMI ガングリオシドーシスにおける酵素異常

厚生省神経疾患・遺伝性代謝異常による中枢神経障害の成因と治療に関する研究班

昭和59年度報告書, P 51 - 53, 1985

### 3) 鈴木義之, 柯佑民：

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・酵素障害に基づく代謝異常治療薬の開発研究班 昭和58年度研究報告書, P 37 - 42, 1985

### 4) 鈴木義之, 岡村祐子, 山中龍宏：

リゾゾーム病における臨床系のチェックポイントシステムによる分析

厚生省心身障害研究・発達障害児の早期発見, 早期療育のシステム化に関する研究班

昭和58年度研究成果報告書, P 156, 1984

### 5) 鈴木義之, 桜庭均, 柯佑民：

遺伝性 $\beta$ -ガラクトシダーゼ欠損症における酵素の細胞内病態に関する研究

文部省計画研究「神経難病」・遺伝性代謝病と神経障害班 昭和59年度研究業績集, P 318 - 324, 1985

6) 鈴木義之, 加藤梧郎 :

リソゾーム酵素のレセプター

文部省総合研究(A) 遺伝性複合糖質代謝異常症研究班 昭和59年度研究報告書, P 60-65, 1985

## f. その他

1) 鈴木義之 :

小児代謝研究会

小児科の進歩 4 : 285 - 286, 1984

## B 学会発表

## a. 特別講演, シンポジウム

1) 鈴木義之 :

高速液体クロマトグラフィーの先天性代謝異常への応用

第1回診断クロマトグラフィー シンポジウム, 東京, 4 : 28, 1984

2) 鈴木義之 :

酵素の翻訳後の変化と遺伝病

日本人類遺伝学会第29回大会シンポジウム, 「ヒト遺伝病の新しい解析法」, 富山, 11, 14 - 16, 1984

## c. 一般学会

1) 岡村祐子, 山中龍宏, 鈴木義之, 末広牧子, 飯尾正宏 :

<sup>13</sup>C標識トリオクタノイン負荷による小児期脂肪代謝の評価法

第87回日本小児科学会学術集会, 宇都宮, 5, 18 - 20, 1984

2) 戸島健治, 黒田泰弘, 武田英二, 渡辺俊之, 伊藤道徳, 宮尾益英, 山中龍宏, 鈴木義之 :

血小板および培養皮膚線維芽細胞を用いたビルビン酸脱水素酵素複合体部分欠損症の酵素診断

第87回日本小児科学会学術集会, 宇都宮, 5, 18 - 20, 1984

3) 鈴木義之 :

ガラクトシアリドーシスにおける分子異常

第25回日本神経学会, 札幌, 5, 30 - 6, 1, 1984

4) 森秀生, 林明人, 佐藤猛, 鈴木義之 :

成人型 $\beta$ -galactosidase, neuraminidase 欠損症における組織生検の検討

第25回日本神経学会, 札幌, 5, 30-6, 1, 1984

5) 桜庭均, 鈴木義之 :

ガラクトシアリドーシスにおける“矯正因子”効果

第26回日本小児神経学会総会, 大阪, 6, 21-23, 1984

6) 小幡一夫, 俊雄, 於保祐子, 山中龍宏, 五十嵐隆, 鈴木義之, 西田秀太郎 :

赤血球HGPRの著明な低値を示した若年性痛風の1例

第343回日本小児科学会東京都地方会講話会, 東京, 9, 8, 1984

7) 目時規公也, 桃井隆, 粕谷淳子, 桃井真里子, 鈴木義之, 多田啓也 :

稀突起膠細胞に表現される神経-免疫系共通抗原

第57回日本生化学会大会, 東京, 10, 6-9, 1984

8) 加藤梧郎, 鈴木義之 :

ホスホマンノシルレセプター (PMR) とリソゾーム酵素の細胞内局在化機構

第57回日本生化学会大会, 東京, 10, 6-9, 1984

9) 桃井隆, 古屋達子, 鈴木義之, 佐藤弘子, 山口宜夫 :

合成開始部位欠損SV40-DNAの導入によるヒトGMI-ガングリオシドーシス線維芽細胞株の樹立

第57回日本生化学会大会, 東京, 10, 6-9, 1984

10) 桜庭均, 鈴木義之, Kint JA :

血清 $\beta$ -ガラクトシダーゼ活性の血液凝固に伴う変化-ガラクトシアリドーシスにおける検討

第27回日本先天代謝異常学会, 札幌, 10, 11-13, 1984

11) 柯佑民, 鈴木義之 :

遺伝性 $\beta$ -ガラクトシダーゼ欠損症に対する酵素補充療法の実験的研究-ヒト臓器由来 $\beta$ -ガラクトシダーゼについての検討-

第27回日本先天代謝異常学会, 札幌, 10, 11-13, 1984

12) 加藤梧郎, 鈴木義之 :

ヒトにおけるホスホマンノシルレセプター (PMR) の発現と機能について

第27回日本先天代謝異常学会, 札幌, 10, 11-13, 1984

13) 古屋達子, 目時規公也, 桃井隆, 鈴木義之, 多田啓也 :

SV-40 DNA (合成開始部位欠失) 導入による遺伝性疾患 (先天性代謝異常) 線維芽細胞株の樹立

第27回日本先天代謝異常学会，札幌，10，11-13，1984

### C 班会議発表

1) 鈴木義之：

ガラクトシアリドーシスの臨床像と病態

文部省計画研究「神経難病」遺伝性代謝病と神経系障害班 昭和59年度第1回班会議，大阪，  
8，31，1984

2) 鈴木義之：

ガラクトシアリドーシスの本態と治療に関する遺伝生化学的研究

厚生省神経疾患研究・発育期脳障害による精神遅滞の本態と発生予防に関する研究班  
昭和59年度班会議，東京，9，1，1984

3) 鈴木義之：

遺伝性 $\beta$ -ガラクトシダーゼ欠損症における酵素の細胞内動態について

文部省計画研究「神経難病」遺伝性代謝病と神経系障害班，昭和59年度第2回班会議，東京，  
12，6，1984

4) 鈴木義之，阿部知子，於保祐子：

ライソゾーム病症例用の臨床プロトコール使用成績

厚生省心身障害研究・心身障害の早期発見，早期療育システム班 昭和59年度班会議，東京，  
1，18，1985

5) 鈴木義之，古屋達子：

GMI ガングリオンドーシスにおける酵素異常

厚生省神経疾患研究・遺伝性代謝異常による中枢神経障害の成因と治療に関する研究班  
昭和59年度班会議，東京，1，27，1985

6) 鈴木義之，大村清，難波栄二：

遺伝性 $\beta$ -ガラクトシダーゼ欠損症に対する酵素療法の実験的研究

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的研究班 昭和59年度班会議，  
東京，1，29，1985

7) 鈴木義之，柯佑民，桜庭均，加藤梧郎：

遺伝性 $\beta$ -ガラクトシダーゼ欠損症における欠損酵素の動態について

厚生省神経疾患研究・発育期脳障害による精神遅滞の本態と発生予防に関する研究班



昭和59年度班会議，東京，2，1-2，1985

8) 鈴木義之，加藤梧郎：

リソゾーム酵素のレセプター

文部省総合研究（A）遺伝性複合糖質代謝異常症の研究班 昭和59年度班会議，名古屋，2，1，1985

9) 鈴木義之，加藤尚彦：

酵素的サイクリング法による自動分析装置の開発

厚生省先天異常のモニタリング研究・発生調査に関する研究小委員会 昭和59年度班会議，大阪，2，6，1985

10) 鈴木義之，桃井隆：

合成開始部欠損SV40 DNA（ori-）導入によるヒトGMI-ガングリオシドーシス線維芽細胞株の樹立

文部省総合研究（A）細胞の構築と識別反応に関与する糖脂質の解析班 昭和59年度班会議，東京，2，22-23，1985

11) 鈴木義之：

酵素的サイクリング法による自動分析装置の開発

厚生省先天異常のモニタリングに関する研究班 昭和59年度総合班会議，大阪，2，25，1985

12) 桃井隆：

ラットミエリン・オリゴデンドログリア細胞に表現される脳-免疫担当細胞共通抗原，糖脂質アシアロGMI

厚生省神経疾患研究・発育期脳障害による精神遅滞の本態と発生予防に関する研究 昭和59年度第2回総会，東京，昭和60年 2，1-2，2

13) 桃井隆：

合成開始部位欠損SV40 DNA導入によるヒトGMI-ガングリオシドーシス線維芽細胞株の樹立

文部省科学研究総合（A）多細胞システムにおける複合糖質のもつ分子情報の特性とその生物医学的意義 東京，昭和60年

## 3. 主な研究報告

## 昭和59年度リソゾーム病診断システムの実績

大村清, 桜庭均, 粕谷淳子, 鈴木義之

我々は白血球, 血漿, 尿ないし培養皮膚線維芽細胞を用いた先天性リソゾーム酵素異常症の診断システムをつくり, 昭和57年度よりこれを実施してきた。ここでは, 昭和59年度の実績を報告する。

## 方法

リソゾーム病患者診断のための検体は, 東京周辺の病院の場合はヘパリン血10mlを室温のまま, 遠方の病院の場合は白血球と血漿に分離したものを凍結して届けてもらった。ムコ多糖症ないしムコリビドーシスを疑がわれる症例では, 同時に尿100mlを凍結して送ってもらい, また症例によっては, 線維芽細胞培養のため, 皮膚生検組織を培養液に入れて送ってもらった。ルーチンには主に4 MU誘導体を基質として9つのリソゾーム酵素を白血球で測定し, 症例により, これに尿の分析や他の酵素の測定を加えた。胎児診断は培養羊水細胞が25cm<sup>2</sup>カルチャー・ボトルにひとつないし数個増殖した段階で酵素の測定を行った。

## 結果

リソゾーム病が疑われ検体を送られて来た症例は151例であり, 神経内科の医師からの検体が増加の傾向にある。そのなかで, 表1に示す12例の患者が見出された。胎児診断は表2に示すように3例で行われ, Tay-Sachs病の1例が患児と診断された。

今年度から, 酵素診断用に, 2つの新しい基質を使用した。ひとつは, Tay-Sachs病診断のための4 MU-NAc- $\beta$ -glucosamine-6-sulfateである。この基質はヘキササミニダーゼA分画にだけ特異的であり, この基質の使用により, 電気泳動ないしカラムによるA, Bイソザイムの分画が省略できた。もうひとつは, Sanfilippo症候群A型診断のための, ヘパリンから精製した<sup>3</sup>HラベルのN-sulfated disaccharideであり, 半減期の短い<sup>35</sup>Sラベルのヘパリンに代って有用であった。

## 考察

我々のところに送られた検体を用いて, 実際に生化学的に診断を下せた症例は, 全症例の1割にも達しない。しかし, 送られて来る症例のなかには, 確たる診断名は不明ながら, 同胞発症が認められる症例など遺伝性疾患の可能性が強いものが少なくない。そのような症例への先天性代謝異常

の立場からのアプローチが我々の目ざすところであり, 今後, このリソゾーム病診断システムをさらに充実させて行きたい。最後に, 貴重な症例を紹介して下さった多くの先生方に深謝いたします。

表1

Result of screening for lysosomal disease  
(Apr. 1984 - Mar. 1985)

Samples total	151
Lysosomal diseases detected	
G <sub>M1</sub> -gangliosidosis	2
Galactosialidosis	1
Tay-Sachs disease	1
Gaucher disease	2
Fabry disease	2
Krabbe disease	1
Sanfilippo A	1
Sanfilippo B	2
<hr/>	
Total	12

表2

Prenatal diagnosis of lysosomal disease  
(Apr. 1984 - Mar. 1985)

Pregnancy at risk	Prenatal diagnosis
1 Tay-Sachs disease	normal
2 Tay-Sachs disease	affected
3 Krabbe disease	normal

SV40 DNA (合成開始部位欠失) 導入による遺伝性疾患 (先天代謝異常) 線維芽細胞株の樹立

古屋達子, 桃井隆, 鈴木義之

従来より, 種々のヒト遺伝性疾患における成因に関する基礎的研究の多くは, 患者由来の線維芽細胞が用いられているが, これらの細胞の多くは, 増殖率も低く, 継代に伴ない形質変換・形態変化を起こす可能性が高くなるなど, 分子生物学的レベルでの研究を進める上で, いくつかの問題点を含んでいる。我々は, これらの問題を克服するため, 合成開始部位欠失SV-40DNA (以後, SV-40 (Ori-)DNAと略す。)を, ヒト各種遺伝性疾患由来線維芽細胞へ導入し, 増殖率が高く, かつ形質の安定した線維芽細胞株の樹立に成功した。

材料と方法

正常線維芽細胞 (IMR-90), GMI-ガングリオシドーシス (乳児型) 3例, ゴーシェ病 1例, ファブリ病 1例及びサンドホッフ病 1例の線維芽細胞は, 10%牛胎児血清を含むF-10培地中で培養され, リソゾーム酵素活性は, メチルウンベリフェロン誘導体を基質として, 蛍光法により測定された。Wiglerらの方法に従い, カルシウム・リン酸法により, SV-40 (ori-)DNAを線維芽細胞にトランスフェクションし, 24時間後, 1週間後, さらに2週間後, 生き残る細胞を別のディッシュに移し, できた数十個のfociよりクローニング, さらにサブクローニングを行なった。

結果

ファブリ病, ゴーシェ病, サンドホッフ病, GMI-ガングリオシドーシス及び, IMR-90線維芽細胞より, SV-40 (ori-)DNAを導入して得られた各細胞株において, SV-40DNAがコードするT抗原がプラスである事が, 間接的蛍光抗体法により確認された。これらのトランスフォームした各細胞株のリソゾーム酵素活性は, 親株と同様に, それぞれ, ゴーシェ病線維芽細胞よりトランスフォームした細胞では,  $\beta$ -グルコシダーゼ活性の低下, ファブリ病線維芽細胞よりトランスフォームした細胞では,  $\alpha$ -ガラクトシダーゼ活性の低下, サンドホッフ病よりトランスフォームした細胞では,  $\beta$ -N-アセチルヘキサミンダーゼ活性の低下, GMI-ガングリオシドーシス線維芽細胞よりトランスフォームした細胞では,  $\beta$ -ガラクトシダーゼ活性の低下が示された (表1)。また, これらのトランスフォームした細胞株は, 親株に対して, 3~4倍増殖率が高く, cell densityとして, 5~10倍高い事が示された (図

1)。この増殖率は, 120分裂回数以上を経た後も, 減少しない事がgeneration curveより, 示された。

考察

これらの結果は, SV-40 (ori-)DNAの導入により, 親株の遺伝形質を保ちつつ, ヒト線維芽細胞をトランスフォームする事ができる事を示している。現在, 我々は, リソゾーム病以外の遺伝性疾患由来線維芽細胞についても同様に, 形質の安定した, 無限増殖性細胞株の樹立に成功しており, 今後, これらの細胞を用いての遺伝性疾患解明の分子生物学的研究の進展が期待される。

図1

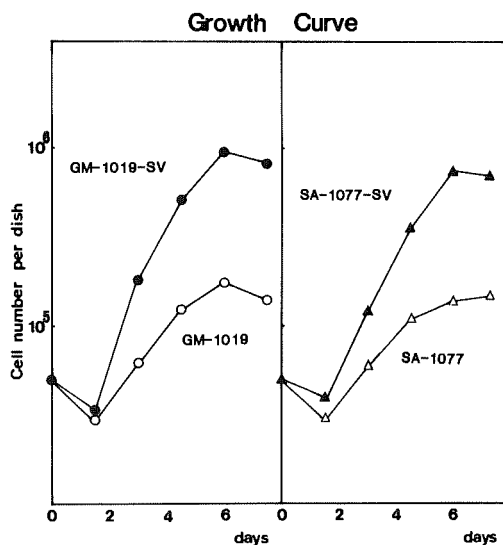


Table 1 Activities of lysosomal enzymes in fibroblasts before and after transformation with SV40 ori(-) DNA

Cell Line	$\alpha$ -Glucosidase	$\alpha$ -Galactosidase	$\beta$ -glucosidase	$\beta$ -Galactosidase	$\alpha$ -Nannosidase	$\beta$ -N-Acetylhexosaminidase
Normal						
IMR-90	37.5 $\pm$ 1.56	57.2 $\pm$ 0.72	111.2 $\pm$ 5.00	660.9 $\pm$ 22.39	71.3 $\pm$ 1.62	9021 $\pm$ 542.7
IMR-90-SV	35.9 $\pm$ 1.87	65.9 $\pm$ 3.26	103.0 $\pm$ 8.82	675.6 $\pm$ 4.84	46.3 $\pm$ 3.74	11802 $\pm$ 948.3
Gaucher's disease						
GA-15	77.0 $\pm$ 2.81	22.7 $\pm$ 0.41	797.6 $\pm$ 23.78			7696 $\pm$ 936.7
GA-15-SV	49.5 $\pm$ 3.40	17.7 $\pm$ 0.68	748.5 $\pm$ 81.89			4226 $\pm$ 224.8
Fabry's disease						
FA-1073		2.3 $\pm$ 0.13		1396 $\pm$ 41.1		9180 $\pm$ 304.3
FA-1073-SV		4.1 $\pm$ 0.07		537.3 $\pm$ 53.53		4762 $\pm$ 761.1
Sandhoff disease						
SA-1077	115.7 $\pm$ 4.32	33.8 $\pm$ 1.98		612.5 $\pm$ 30.79		51 $\pm$ 2.4
SA-1077-SV	68.9 $\pm$ 2.12	43.5 $\pm$ 0.24		582.6 $\pm$ 4.35		44 $\pm$ 2.4
GMI-1019						
GMI-1019-SV				14.2 $\pm$ 0.83	46.9 $\pm$ 2.81	8954 $\pm$ 192.4
GMI-22				6.3 $\pm$ 0.31	39.2 $\pm$ 2.49	9832 $\pm$ 192.4
GMI-22-SV				32.3 $\pm$ 1.04	60.0 $\pm$ 3.08	12490 $\pm$ 937.0
GMI-1024				7.8 $\pm$ 0.34	28.6 $\pm$ 1.43	7750 $\pm$ 201.8
GMI-1024-SV				18.6 $\pm$ 0.96	172.5 $\pm$ 16.34	17402 $\pm$ 525.8
GMI-1028				4.6 $\pm$ 0.27	82.0 $\pm$ 11.32	6346 $\pm$ 228.8

Enzyme activity: nmol/mg protein/h

## リソゾーム酵素の細胞内輸送機構——alternate pathwayを探る

加藤梧郎, 鈴木義之

リソゾーム酵素は、酵素糖鎖中のマンノース-6-リン酸 (M6P) を認識するレセプター (PMR) によって、他の膜結合型や分泌型タンパクと区別されてリソゾームへ運搬されると考えられている。しかし、酵素は正常に存在しながらも PMR を保有しない細胞株があることや、酵素糖鎖のリン酸化が遺伝的に起こらない I-cell 病患者臓器中のリソゾーム酵素活性が正常レベルであることから、PMR系とは別の輸送経路 (alternate pathway) が存在すると考えられる。我々はヒトの正常及び I-cell 病肝膜の酵素の結合特異性を種々の糖に関して調べ、PMR以外の糖結合タンパクが酵素の sorting 及び translocation に関与するか否か検討した。

## 方法

ヒト肝細片を 0.25 M sucrose (Tris-HCl 緩衝液中 pH 7.0) でホモジナイズし、800 Xg 10 分遠心後、上清を 105000 Xg 1 時間遠心して膜画分を集めた。更に膜画分を 0.5% サポニン処理し遠心洗浄を繰返して endogenous な酵素を除去した。このサポニン処理膜を pH 4 及び種々の糖を含む緩衝液 (pH 7.0) に suspend し、4 °C 6 時間処理後遠心し、上清の酵素量を測定した。

## 結果

正常 (白) 及び I-cell 病 (斜線) サポニン処理肝膜を酸処理して可溶化した酵素 (ASE) の量は同レベルであった。次に N-アセチル-β-グルコサミニダーゼ (β-NAG) は、正常肝膜の場合 10 mM M6P で最も多く解離し、ASE の 71% ほどを占めた。その他の糖は、10 mM ガラクトース (GAL) が 14%、50 mM マンノース (MAN) が 10%、同フコース (FUC) が 7% といずれも低値であった。ところが I-cell 病肝膜の場合 10 mM M6P ではほとんど解離しない (3.4%) かわりに 50 mM FUC が 56%、同 MAN が 40%、同 N-アセチル-D-グルコサミン (GN) が 27% β-NAG を解離させた。

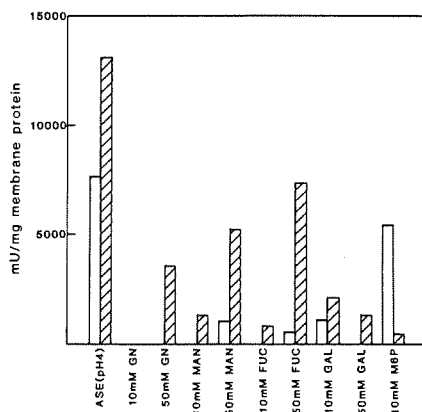
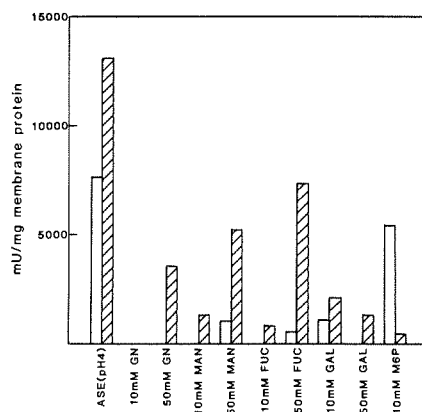
## 考察

以上の結果は alternate pathway のメカニズムの解明への突破口となると思われる。I-cell 病肝 ASE 中の β-NAG は牛肝 PMR と全く結合せず、また 10 mM M6P でほとんど解離せず、FUC, MAN, GN で解離することから、I-cell 病肝膜では β-NAG は FUC 結合たんぱく

か MAN たんぱく、或いはまた両者に類似の別の糖結合たんぱくと結合していると考えられる。これら結合たんぱくは、PMR とともに正常細胞においても、小胞体→ゴルジ体→リソゾームと連なる構造体中で酵素糖鎖のプロセッシングまたは輸送に関与しているのかもしれない。I-cell 病の様に M6P 含有リガンドが欠失した状態においては、PMR の細胞内分布に変化が生じ (1)、他の結合たんぱく群による新たなプロセッシング及び細胞内輸送システムが構築されると思われる。

## 文献

- (1) W. J. Brown and M. G. Farquhar. Accumulation of coated vesicles bearing mannose 6-phosphate receptors for lysosomal enzymes in the Golgi region of I-cell fibroblasts. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81 5135 - 5139.



## 7. 疾病研究第6部

### 1. 研究部一年の歩み

疾病研究第6部は発足から2年目を迎え、人員も充実し、研究成果が少しずつ上り始めた。流動研究員の由村健夫が米国セントルイスのワシントン大学へ留学した。

〔部長〕田平武，〔研究員〕並河正，国下龍英，〔流動研究員〕MW Kies（1984, 4まで），酒井宏一郎，由村健夫（1984, 10まで），鈴木聡（1984, 12より），〔研究生〕山村隆，〔賃金研究員〕遠藤真澄，〔賃金研究助手〕畑志津江，〔研究員助手〕立川由紀，中菌祿美

#### (1) 多発性硬化症（MS）の原因究明と治療法開発の研究

MS患者の剖検脾，髄液細胞（各1例）より自己抗原反応性T細胞のクローニングを試みたが，成功しなかった。この研究には高価なヒトIL<sub>2</sub>が大量に要ること，HLA-D Rが同型の抗原提示細胞が常時得難い事とその要因であり，改善策を検討中である。

武蔵療養所，宇多野病院，九州大学神経内科の多数のMS患者髄液のIgG，oligoclonal bandを検査し，プロテオリピド抗体の測定を行なった（データ整理中）。

11月田平はフィリピン神経学会で招待講演を行ない，その際再発型Bal<sup>o</sup>病を初めて見出した。

MSのメチルプレドニゾロンによるパルス療法の研究会を行なった。

#### (2) 実験的アレルギー性脳脊髄炎（EAE）の研究

i) ミエリン塩基性蛋白（BP）反応性T細胞ラインをマウス，ラットで樹立した。これを用いてマウスのEAEがIa遺伝子産物のA領域の拘束を受けることを示した（酒井研究員）。またラットでは抗Ia抗体がBPに対するT細胞の反応の初期の過程をブロックすることを見出した（並河研究員）。

ii) モルモットの慢性再発性EAEでは慢性初期において再発を示す動物の抗ガラクトセレブロシド抗体，抗ガングリオシド抗体が有意に高値であることを見出した（遠藤研究員）。

iii) マウスはウシ，ウサギ，モルモットのBPに反応するT細胞ラインのいずれを用いても1回の移入で慢性再発性EAEをおこすことを見出した（酒井研究員）。

iv) ミエリンの主蛋白であるプロテオリピドの起炎性については長く論争があったが，当研究部は極めて純度の高い抗原を精製し，モルモットに広汎な脱髄斑を有する慢性EAEを誘起することを初めて見出した（由村，国下研究員）。

v) BP反応性T細胞株は末梢神経ミエリン蛋白であるP<sub>1</sub>蛋白に良く反応するが，末梢神経病変をひ

きおこさないことを見出した（酒井研究員）。

vi) EAEを用いた治療法開発研究の一環として、ワクチネーション、モノクローナル抗体の作製を開始した。

(3) ミエリンの基礎的研究

- i) ミエリン内糖鎖の局在を電顕組織化学的に明らかにした（田平研究員）。
- ii) 中枢神経ミエリン形成不全を示す突然変異ハムスターを見出し、形態学的、生化学的に検討した（国下，田平研究員）。

(4) 老化の研究

老年期・初老期痴呆の発症機序解明・予防・治療法の開発に関する抄読会と予備的研究に着手した。

（部長 田平 武）

## 2. 研究業績

### A 論文

#### a. 原著

- 1) Tabira T, Itoyama Y, Kuroiwa Y :  
Necessity of continuous antigenic stimulation by the locally retained antigens in chronic relapsing experimental allergic encephalomyelitis  
J Neurol Sci 66 : 97 - 106, 1984
- 2) Tabira T, Endoh M :  
Humoral immune response to myelin basic protein, cerebroside and ganglioside in chronic relapsing experimental allergic encephalomyelitis of the guinea pig  
J Neurol Sci 67 : 201 - 212, 1985
- 3) 田平武 :  
多発性硬化症（MS）をめぐる諸問題，6，実験動物による免疫学的解析－急性及び慢性再発性EAE  
臨床神経 24 : 1229 - 1231, 1984
- 4) Yoshimura T, Kunishita T, Sakai K, Endoh M, Namikawa T, Tabira T :  
Chronic experimental allergic encephalomyelitis in guinea pigs induced by proteolipid protein

## II 研究業績

J Neurol Sci 69:47 - 58, 1985

- 5) Sakai K, Namikawa T, Kunishita T, Yoshimura T, Tabira T :

Ia restriction of murine encephalitogenic T-cell lines in vitro and in vivo

J Neuroimmunol 9: 281 - 291, 1985

- 6) Sakai K, Takase S, Kumagai K, Shimizu F :

Decreased binding of insulin to erythrocytes in myotonic dystrophy

Tohoku J Exp Med (in press)

- 7) 黒岩義五郎, 立石潤, 田平武 :

多発性硬化症 (MS) をめぐる諸問題, 3, 同心円硬化症 (Balō), フィリピンで多発した急性脱髄炎特殊型

臨床神経 24: 1217 - 1219, 1984

### b. 著 書

- 1) 田平武 :

神経疾患と自己免疫

新免疫学叢書 (13) 自己免疫 (畔柳武雄, 大高裕一, 松橋直編集), 医学書院, 東京,

1984, P 134 - 142

- 2) Ledeen RW, Kunishita T, Wu P-S, Haley JE, Novak GP :

Phospholipid synthesis in myelin: Putative role of the axon

Phospholipids in the nervous system (2) Physiological roles (Horrocks LA

et al.) Raven Press, New York, 1985, P 329 - 340

### c. 総 説

- 1) 田平武 :

神経免疫学的アプローチ

臨床のあゆみ 4: 25 - 26, 1984

- 2) 田平武, 並河正 :

実験的アレルギー性脳脊髄 (EAE)

神経研究の進歩 28: 910 - 918, 1984

- 3) 田平武 :

多発性硬化症の治療

神経内科治療 1: 207 - 214, 1984

4) 並河正, 田平武 :

脱髄の機構－急性・慢性再発性実験的アレルギー性脳脊髄炎

蛋白質核酸酵素 29 : 1723 - 1734, 1984

5) 国下龍英, 服部浩, 原厚, 武富保 :

神経系磷脂質の代謝および機能をめぐる主たる問題点

蛋白質核酸酵素 29 : 1130 - 1145, 1984

## d. 症例報告

1) 由村健夫, 志田堅四郎, 田中博司, 加藤元博 :

急性一酸化炭素中毒後遺症例における聴性脳幹誘発反応の検討

臨床脳波 26 : 731 - 735, 1984

2) 由村健夫, 小林卓郎, 加藤元博, 後藤幾生, 黒岩議五郎 :

患者と保因者に  $\beta$ -galactosidase 活性低下を示した adrenoleukodystrophy の一家系

臨床神経 25 : 601 - 605, 1985

3) 鈴木聡, 北口哲雄, 石本進士, 後藤幾生, 黒岩義五郎 :

筋萎縮性側索硬化症候群 (Amyotrophic lateral sclerosis syndrome) を呈した偽性副甲状腺機能低下症の 1 例

臨床神経 25 : 282 - 287, 1985

4) Suzuki S, Kobayashi T, Goto I, Kuroiwa Y :

Dietary therapy of adrenoleukodystrophy

Neurology (in press)

5) 山村隆, 藤田真佐之, 北原義介, 宮崎元滋, 調輝男 :

ミエログラフィーで hypertrophic neuropathy の合併が明らかになった S L E の 1 例

臨床神経 24 : 993 - 1000, 1984

6) 山村隆, 藤田真佐之, 名取克郎, 山崎修道 :

EV70 感染による末梢性顔面神経麻痺の疑診例

神経内科 21 : 104 - 105, 1984

7) 山村隆, 藤田真佐之, 宮崎元滋 :

上腕神経叢炎に引き続いて painful tonic seizure を生じた 1 例

住友医誌 11 : 127 - 131, 1984

8) 山村隆, 西村公孝, 梶山幸司, 北原義介, 藤田真佐之 :



若年発症で禿頭と変形性脊椎症を伴う Progressive subcortical vascular encephalopathy (Binswanger type) 一症例報告と類似7例の検討  
臨床神経 25:606 - 613, 1985

## B 学会発表

### a. 特別講演, シンポジウム

1) 田平武 :

シンポジウム・多発性硬化症 (MS) をめぐる諸問題, 6, 実験動物による免疫学的解析—急性及び慢性再発性 E A E

第25回日本神経学会総会, 札幌, 5, 31, 1984

2) 黒岩義五郎, 立石潤, 田平武 :

シンポジウム・多発性硬化症 (MS) をめぐる諸問題, 3, 同心円硬化症 (Baló)-フィリピンで多発した急性脱髄炎特殊型—

第25回日本神経学会総会, 札幌, 5, 31, 1984

3) Tabira T :

Experimental allergic encephalomyelitis: animal model of multiple sclerosis

6th Annual Scientific Convention of Philippine Neurological Assoc, Manila,

Nov 24, 1984

### c. 一般学会

1) 田平武, 立石潤, 黒岩義五郎 :

同心円硬化症 (Baló) の2例

第25回日本神経病理学会総会, 調布, 5, 18, 1984

2) 立石潤, 田平武, 大西晃生, 黒岩義五郎 :

フィリピンに多発する同心円硬化症 (Baló病) の8例

第25回日本神経病理学会総会, 調布, 5, 18, 1984

3) 並河正, 田平武, MW Kies :

髄鞘塩基性蛋白 (BP) /不完全フロイドアジュバント (IEA) 感作脾細胞による実験的アレルギー性脳脊髄炎 (EAE) の transfer

第25回日本神経学会総会, 札幌, 5, 31, 1984

4) 国下龍英, Ledeen RW :

ラット脳ミエリンの ethanolamine kinase と phosphatidylethanolamine 合成酵素活性の発育に伴う変化

第25回日本神経学会総会, 札幌, 5, 31, 1984

5) 由村健夫, 国下龍英, 田平武 :

プロテオリピッドアポ蛋白によるモルモット実験的アレルギー性脳脊髄炎

第23回日本神経化学会, 東京, 11, 17, 1984

6) 鈴木聡, 小林卓郎, 後藤幾生, 黒岩義五郎 :

Very long chain fatty acids-free diet による adrenoleukodystrophy の食事療法

第25回日本神経学会総会, 札幌, 5, 31, 1984

7) 酒井宏一郎, 並河正, 田平武 :

マウスにおける実験的アレルギー性脳脊髄炎 (E A E) - E A E 誘起性 T 細胞株の樹立

第14回日本免疫学会総会, 大阪, 12, 4, 1984

8) 遠藤真澄, 田平武 :

慢性再発性 E A E における各種血清抗体価と再発寛解との関連についての検討

第25回日本神経学会総会, 札幌, 6, 1, 1984

9) 山村隆, 宮崎元滋, 藤田真佐之, 西川嘉郎, 北原義介 :

頸椎椎間板ヘルニアによる Brown-Séguard 症候群の検討

第25回日本神経学会総会, 札幌, 5, 30, 1984

10) 山村隆, 藤田真佐之, 北原義之, 梶山幸司 :

Bartter 症候群を伴った motor polyradiculoneuritis の 1 症例

第40回日本神経学会近畿地方会, 大阪, 6, 9, 1984

## C 班会議発表

1) 田平武, 酒井宏一郎, 山村隆, 並河正 :

マウスにおける実験的アレルギー性脳脊髄炎 (E A E) - E A E 誘起性 T 細胞株の遺伝的拘束

厚生省特定疾患・免疫性神経疾患調査研究班, 昭和59年度研究報告会, 東京, 1, 25, 1985

2) 田平武, 由村健夫, 国下龍英 :

プロテオリピッド蛋白による脱髄を伴うモルモット慢性実験的アレルギー性脳脊髄炎

厚生省特定疾患・(免疫性神経疾患調査研究班, 昭和59年度研究報告会, 東京, 1, 25, 1985

3) 田平武, 酒井宏一郎, 国下龍英, 植村慶一 :

## II 研究業績

ミエリン塩基性蛋白 (BP) 反応性T細胞ラインの末梢神経ミエリン蛋白 (P<sub>1</sub>, P<sub>2</sub>) に対する  
反応性

厚生省神経疾患・(末梢神経障害の病態とその治療に関する研究班, 昭和59年度研究)  
報告会, 東京, 2, 15, 1985

4) 田平武, 熊谷博道, 宮本保治:

迅速凍結置換法によるミエリンとオリゴデンドログリアの形態学的研究

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59年度研究報告会, 東京, 11, 30, 1984

## D 研究会など

1) 田平武:

免疫性神経疾患の治療－多発性硬化症

第2回神経内科治療研究会, 東京, 9, 1, 1984

2) 田平武:

多発性硬化症について

第611回東京武蔵村山ロータリークラブ例会, 東京, 8, 22, 1984

3) 田平武:

神経難病と神経免疫

東村山医師会神経難病検診10周年記念学術講演会, 東京, 9, 21, 1984

4) 田平武:

脱髄の機構

北里大学医学部眼科学セミナー, 東京, 3, 14, 1985

5) 国下龍英, 田平武, 梅沢英彦, 水谷誠, 勝家康富:

振戦を伴うシリアンハムスター (CBB) の中枢神経系ミエリンの生化学, 形態学的検討: 中  
枢神経系髄鞘形成遅滞モデル

第1回日本疾患モデル動物研究会総会, 大阪, 11, 29, 1984

6) 田平武:

多発性硬化症のメチルプレドニソロンによるパルス療法－概説

免疫性神経疾患のメチルプレドニソロンパルス療法に関する研究会, 東京, 3, 16, 1985

## 3. 主な研究報告

## 中枢および末梢神経ミエリン内多糖体の局在：TSC-Ag 染色による電顕的観察

田平武

ミエリン内に存在する多糖体を有する物質は糖脂質・糖蛋白である。これらの物質の局在はレクチン標識法、生化学的標識法、免疫組織化学的方法により検討されてきたが、未だ電子顕微鏡レベルでその局在を明確に示したものはない。Thiosemicarbazide-protein-silver (TSC-Ag)染色法は Seligman ら<sup>1)</sup>、1965; Thiéry, 1967<sup>2)</sup>により報告された染色法であり、PAS染色の原理を利用したものである。本法をミエリンに応用し興味ある知見を得た。

## 方法

グルタルアルデヒド固定、オスミウム酸後固定した中枢・末梢神経をエポキシ包埋した。超薄切片をニッケルメッシュ上に拾い、1) 1%過ヨウ素酸40分、2) 1%チオセミカルバジド10%酢酸溶液40分、3) 1%プロテイン銀溶液40分染色し電顕的に観察した。グルタルアルデヒドが染色されている可能性を否定する為に固定または未固定の資料を急速凍結置換法を用いてエポキシに包埋し同様に染色した。

結果<sup>3)</sup>

銀粒子はグリコーゲン、細胞膜、細胞小器官の膜に存在し、特にER、軸索膜、ミエリン特に外層・内層、tongue processesの近傍、Schmidt-Lanterman切痕の近傍に特に強く見られた。微小管、細線維、膠原線維、基底膜、核は染色されなかった。

ミエリンでは中枢神経ミエリンは intraperiod lineのみが陽性であり major dense line は陰性であったが、末梢ミエリンでは intraperiod line と major dense lineの両方が陽性であった。(図1,2)。特異的染色を得る為には過ヨウ素酸処理が不可欠であった。急速凍結置換法により作られた未固定標本はグリコーゲンを特異的に染色し、長い染色時間(2h)によりミエリンも染色された。グルタルアルデヒド固定、急速凍結置換した標本は未固定のそれと差がなかった。

## 考察

TSC-Ag染色は過ヨウ素酸により近接グリコール基がアルデヒド化され、シフ試薬の代りにチオセミカルバジドと銀を用いるもので、非特異的糖質の染色法と考えられる。未固定急速凍結標本

においてグリコーゲンが特異的に染色されたことからその理論は正しいと考えられる。中枢神経ミエリンでは糖蛋白・糖脂質の糖は intraperiod lineに片寄って存在しているものと思われる。一方末梢神経ミエリンでは intraperiod lineと major dense lineの両方に存在する。これは末梢神経ミエリンにはPo蛋白と呼ばれる糖蛋白が存在する為と思われる。

## 文献

- 1) Seligman AM et al (1965) Histochemical demonstration of some oxidized macromolecules with thiocarbohydrazide (TCH) or thiosemicarbazide (TSC) and osmium tetroxide, J Histochem Cytochem 13, 629 - 639.
- 2) Thiéry J-P (1967) Étude comparative des quatre techniques de mise en évidence des polysaccharides sur du tissu hépatique embryonnaire, J Microscopie 6, 997 - 1018.
- 3) Tabira T (1985) Electron microscopic demonstration of polysaccharides in central myelin by thiosemicarbazide-protein-silver staining, J Neurocytol (in press)

## 図の説明

中枢神経1)と末梢神経2)ミエリンのTSC-Ag染色  
ax: axon, S-L: Schmidt-Lanterman incisure, arrow heads: major dense line



## ラット・アレルギー性脳脊髄炎誘起性T細胞株の性状とその活性化の機構

並河正, 山村隆, 酒井宏一郎, 国下龍英, 田平武

実験的アレルギー性脳脊髄炎 (EAE) は髄鞘塩基性蛋白 (BP) に対する細胞性免疫で誘起される自己免疫性炎症性中枢神経疾患であるが、その発症と制御機構のより詳細な解析を目指して、EAE誘起性T細胞lines (EAE/TL)を確立したので、その性状と活性化機構を検討した。<sup>1)</sup>

## EAE/TLの作製方法

ルイス・ラットをモルモットBPと完全フロイント・アジュバントで免疫し、11日後、所属リンパ節細胞 (LNC) をBPと3日間培養し、その後、T細胞成長因子 (ラット脾細胞をCon Aで刺激して得た) で継代培養した。この間、適時抗原刺激を加えた。EAE/TLのEAE誘起能をみる時は、抗原又はCon A刺激を加えた。上記刺激の際には、正常同系ラットの胸腺細胞を3,000 R照射して、抗原提示細胞 (APC) とした。

## 結果と考察

LNCは免疫に用いた抗原であるモルモットBP, PPDを始め、Con A, LPS, BN胸腺細胞に反応し増殖したが、EAE/TLはBPとCon Aに対してのみ増殖し、PPD, LPS, BN細胞に対する反応性は消失した。又、牛BPとは交叉反応しなかった。EAE/TLの間接蛍光染色法による表面表現型はヘルパーT細胞であった (W3/13<sup>+</sup>: 96%, W3/25<sup>+</sup>: 92%, OX-8<sup>+</sup>: <5%, s-Ig<sup>+</sup>: <5%)。非刺激のEAE/TLはEAEをtransferできないが、BP又はcon Aで刺激した場合は、正常又は1,000 R全身照射した同系ラットに病気をtransferできた。10<sup>6</sup>個の細胞数で重症EAEをtransferできる事より、primary cultureのLNCより10倍近いencephalitogenicityを有し、recipient側の放射線感受性細胞を介さずして病気を起こし得る事より、そのinitiatorとなっていると示唆される。EAE/TLは抗原特異的に増殖する際には、同系又はF1 (Lew×BN)のAPCを必要とし、この反応は抗Ia抗体 (OX-3)で完全に抑制された。con Aによる非特異的増殖には、異系のBN細胞も補助細胞として働き、この反応は抗Ia抗体では部分的にしか抑制されなかった (以上、表1)。抗Ia抗体は、培養開始の約18時間以内に培養中に添加されなければ、EAE/TLの抗原特異的増殖反応を阻止できなかった (表2)。以上の事より、EAE/TLの抗原特異的増殖 (活性化) は、主

要組織適合抗原系のClass II抗原に拘束されているが、con Aによる非特異的増殖には、この様な拘束がみられない事、又、抗Ia抗体は抗原提示を阻止する事で、EAE/TLの活性化を抑制しているものと考えられた。

## 文献

1) Namikawa T, Yamamura T et al: Analysis of activation mechanisms of effector cells in experimental allergic encephalomyelitis with T-cell lines in Lewis rats, Internat Arch Allergy Appl Immunol (inpress)

表 1

ANTIGEN-SPECIFIC STIMULATION OF EAE/TL NEEDS SYNGENEIC OR SEMISYNGENEIC APC, BUT ALLOGENEIC CELLS CAN REPLACE THEM IN THE CASE OF MITOGEN INDUCED STIMULATION

Antigen or Mitogen	The Origin of APC	OX-3 (Anti-Ia) in Culture (mean cpm ± SE)			
		(-)	(+)		
(-)	LEW	1,221.0 ±	77.8	nd	
"	F1	1,322.3 ±	218.1	nd	
"	BN	103.3 ±	32.3	nd	
GPBP	(-)	154.0 ±	27.0	nd	
"	LEW	44,873.5 ±	926.5	1,459.3 ±	547.4
"	F1	205,128.3 ±	15,753.1	363.0 ±	60.2
"	BN	119.7 ±	24.1	508.0 ±	103.2
Con A	(-)	14,002.7 ±	725.8	nd	
"	LEW	102,271.3 ±	10,047.2	82,141.0 ±	24,696.6
"	F1	205,157.0 ±	22,156.3	99,537.0 ±	10,655.5
"	BN	45,558.3 ±	20,479.3	38,119.0 ±	9,816.0

表 2

TIME COURSE OF THE EFFECT OF ANTI-IA ANTIBODY IN CULTURE ON ANTIGEN-INDUCED PROLIFERATION OF EAE/TL

EAE/TL	LEW/APC	GP BP	OX-3	Time of Addition into Culture (hrs)	c.p.m. ± SE
+	+				265.0 ± 103.7
+	+	+			8,686.0 ± 446.1
+	+	+	+	0	69.3 ± 13.5
+	+	+	+	2	75.3 ± 10.3
+	+	+	+	4	787.3 ± 132.4
+	+	+	+	18	3,318.0 ± 248.7
+	+	+	+	48	10,343.7 ± 2,398.9

## 振戦を伴うシリアンハムスターの中枢神経系ミエリンの生化学, 形態学的検討

国下龍英, 田平武, 梅沢英彦\*, 水谷誠\*, 勝家康富\*

振戦を伴うCBB系ミュータント(ee BB bt bt)はB系(EE BB bt bt)とCN系(ee bb Bt Bt)のF<sub>2</sub>として得られる<sup>1)</sup>。変異の遺伝様式は常染色体劣性であり, 振戦は生後2週前後から観察される。今回はこのミュータントのミエリン形成能に焦点をあて検討を加えた。

## 方法

中枢・末梢神経系を光顕・電顕的に観察した。生化学的には大脳を対象に脳・ミエリンの脂質・蛋白組成およびCNPase活性を調べた。

結果<sup>2)</sup>

1) ミエリン低形成は中枢だけにみられた。: 中枢のミエリン形成および収率は, 46日令で正常の20~30%, 150日令で30~40%であった(図1)。直径0.6μ以下の小径軸索に存在するミエリンは3~4%であった(対象40%)。

2) 形成されたミエリンは正常であった。: 形成されたミエリンは形態的に正常であり, 脂質, 蛋白組成(図2)およびCNPase活性も正常であった。またショ糖連続密度勾配法により脳顆粒画分の分布を調べた結果, ミエリン画分の減少は見られたものの, その他は正常と一致した。

3) 大脳では組成変化が示された。: 大脳では脂質の減少が約10%見られた。特にコレステロール(10%減), 糖脂質(21%減), プラスマロージュン・エタノールアミン(54%減)が顕著であり, 代償的にリン脂質の相対濃度の増加がみられた。CNPase活性はミュータントで56%の減少が見られた。

## 考察

以上の知見からCBBミュータントに見られる中枢神経系ミエリン形成異常は, 以下に示す二つの主たる原因に起因するものと予想される。1) ミエリン形成開始に必要な軸索とオリゴデンドログリア(オリゴ)の細胞間認識部位に修飾が起きている。このためミエリン形成開始はスムーズに運ばないが, 一旦認識がうまく行なわれると, ミエリンは正常に形成される。もしそうであるならば, 小径線維ほど認識部位における修飾が著しいと予想される。2) オリゴにおけるミエリン構成物合成系で活性の低下が起これり, 部分的なミエリン形成しか行なえない。あるいは常染色体遺伝では考えにくい, 個々のオリゴでの合成系の活性に差異がみられ, 正常にミエリンを形成するもの

とそうでないものが存在する。

CBBミュータントはミュータントマウスでみられるミエリン形成不全と形態学的, 生化学的に異なっている。したがって, 今後CBBミュータントの詳細な研究を行なうことにより, ミエリン形成機序の解明に役立つものと想像される。

## 文献

1) 勝家康富ら(1983)シリアンハムスターの振戦を伴うミュータントの遺伝子分析, 第18回実験動物学会

2) Kunishita T, Tabira T, et al.: A new myelin-deficient mutant hamster: Biochemical and morphological studies, J Neurochem (in press)

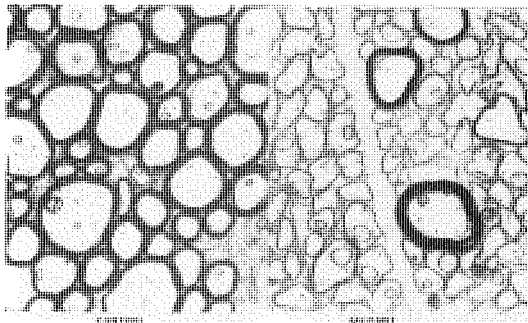


図1 視神経の電顕像

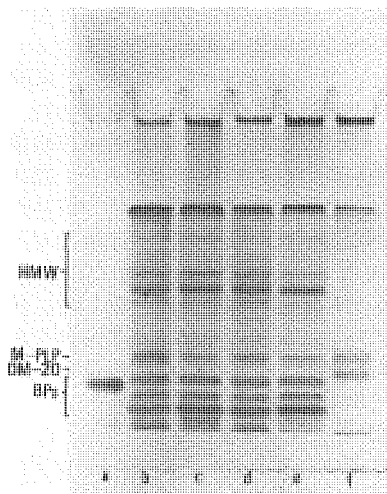


図2 ミエリンのSDS-PAGE

a.牛BP, b.ミュータント(46日), c.正常(46日), d.ミュータント(140日), e.正常(140日), f.牛PLP

\* 日生研

プロテオリピド蛋白による脱髄を伴うモルモット慢性実験的アレルギー性脳脊髄炎

由村健夫, 国下龍英, 田平武

EAEは多発性硬化症のモデルとして研究されているが、髄鞘塩基性蛋白(BP)単独では脱髄を起こし得ない。モルモットにおいて脱髄を伴ったEAEが引き起こされるのは、感作に白質、髄鞘、脱脂髄鞘、BP-脂質ハプテンを用いた場合である。特に脱脂髄鞘で脱髄が生じることはBP以外の髄鞘蛋白が脱髄に強く関与していることを示している。そこで本研究は、髄鞘蛋白の一つプロテオリピド蛋白(PLP)に注目し、その脱髄活性を検討することを目的とした。

方法

1) 抗原：ウシ脊髄からFolchの方法により粗PLPを得、メチルセファデックスにより脱脂蛋白を得た。Major PLPとDM-20を当量含む画分を感作に用いた。この画分へのBPの混入量の判定は①抗BP抗体②マウスBP特異T細胞ラインの反応度により行ない、セレブロシドのそれはGLCでの糖定量によった。

2) 感作：上記抗原または抗BP抗体のアフィニティーカラムで処理したPLP 250 μg/匹をハートレー系モルモットに投与した。

結果<sup>1)</sup>

混入可能なBP、セレブロシドの量は一匹あたりそれぞれ35 ng以下、325 ng以下であった。感作後約45日で3/11(Nos 3, 4, 8; 図1)が完全対麻痺を示し、改善傾向や再発は見られなかった。発症は動物の成熟度に関連なく、アフィニティー処理したPLPでも起こった(No. 8)。病理学的には、脊髄全般にわたり脱髄巣が観察され、特に後索に強かった。また、側、前索および軟膜直下に帯状の脱髄巣が認められた(図2)。臨床症状を呈さなかったNo. 5では、脊髄後索、視神経、大脳脳室周囲に脱髄斑がみられた。脱髄のみられたNos. 3, 4, 5, 8はいずれも60日までにPLP抗体の増加を示し発症時期とはほぼ一致した。抗BP、抗セレブロシド抗体の増加は認められなかった。皮内反応は対PLPについてのみ全ての動物で陽性であった。

考察

感作に用いたPLPへのBP、セレブロシドの混入が極めて微量であり、後者に対する抗体の増加が見られないこと。また対BP皮内反応が陰性であること等は、本研究における脱髄を伴うEAEがPLP自体により引き起こされた可能性を

強く示唆している。PLPによるEAEの報告は50年代よりなされているが、ほとんどの例でBPの混入が考えられ、症状も急性で脱髄所見は不明である。一方、Williamsら<sup>2)</sup>Cambiら<sup>3)</sup>により報告されたウサギEAEは信頼度の高いもので、彼らはBP混入0.008%以下のPLPを用い我々と同様の結果を得ている。PLPが慢性EAEを惹起する機序については明らかではないが、抗PLP抗体が脱髄に何らかの役割を果たしている可能性が示唆される。

文献

- 1) Yoshimura Y et al (1985) J Neurol Sci 69:47-58
- 2) Williams RM et al (1982) J Neuropathol Exp Neurol 41:508-521
- 3) Cambi F et al (1983) Ann Neurol 13:303-308

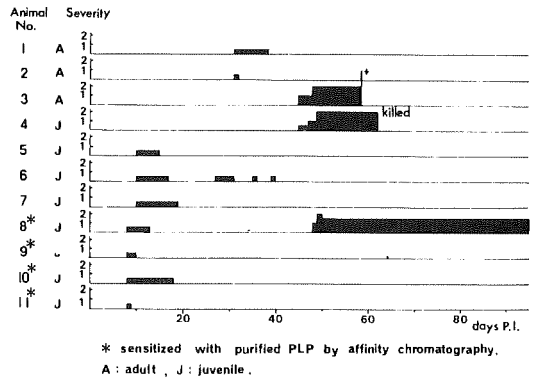


図1 PLP感作モルモットの臨床経過

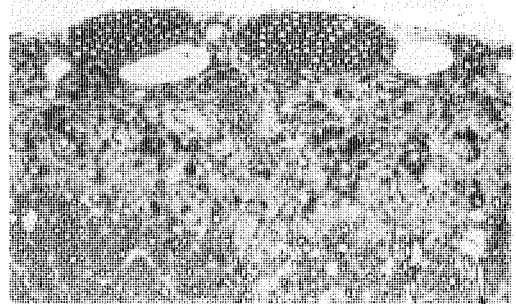


図2 脊髄前索の光顕像

## マウス E A E 誘起性 T 細胞の遺伝的拘束

酒井宏一郎, 並河正, 国下龍英, 田平武

多発性硬化症の実験モデルである実験的アレルギー性脳脊髄炎 (E A E) の発症機序を解明する目的で, S J L マウス由来の髄鞘塩基性蛋白 (B P) 反応性 T 細胞長期培養株を用い, *in vitro* 及び *in vivo* における遺伝的拘束について検討した。

## 方法

動物は全て 6-8 週齢の雌のマウスを用いた。長期培養 T 細胞株は, ラット B P 及び完全 Freund's adjuvant により感作された S J L マウスのリンパ節細胞より, I L<sub>2</sub> 存在下に長期に亘り継代し, その間適宜, 抗原刺激を加えることにより樹立した。In vitro の実験においては, X 線 (3,000 R) 照射脾細胞存在下に 50 µg/ml の B P で 96 h 刺激し, harvest 直前 18 h の <sup>3</sup>H-thymidine 取り込みにより増殖活性を調べた。In vivo の実験においては, X 線 (3,000 R) 照射同系脾細胞存在下に抗原刺激した T 細胞を, X 線 (800-1000 R) 照射した recipient に尾静脈より移入し, その後毎日臨床症状の観察を行ない, 重症度を五段階で行なった。

## 結果と考察

T 細胞株は, 同系抗原提示細胞 (A P C) 存在下に, B P に特異的に増殖活性を示す。この増殖活性は, 同系マウスの A P C 以外にも A S W/Sn (K<sup>S</sup> I<sup>S</sup> D<sup>S</sup>), A. T H (K<sup>S</sup> I<sup>S</sup> D<sup>D</sup>) 及び D D D / 1 (K<sup>S</sup> I<sup>S</sup> D<sup>non-S</sup>) の A P C の存在下においても認められるが, B A L B / c (K<sup>D</sup> I<sup>D</sup> D<sup>D</sup>), C 3 H / H e (K<sup>k</sup> I<sup>k</sup> D<sup>k</sup>), A / J (K<sup>k</sup> I<sup>k</sup> D<sup>d</sup>), A. T L (K<sup>S</sup> I<sup>k</sup> D<sup>d</sup>) の各マウスの A P C 存在下では認められない (Table 1)。更に T 細胞株の増殖活性は, 抗 I-A<sup>S</sup> モノクローナル抗体により特異的に block された。以上の結果より, *in vitro* における B P-特異的 T 細胞の抗原認識は, マウス組織適合抗原 (H-2) の I 領域, その中でも I-A 亜領域に拘束されることが明らかになった。

この T 細胞株は, 抗原刺激後 3 × 10<sup>6</sup> 個の細胞を静注することにより, 同系マウスに対して全例に重症の E A E を誘発することができる。T 細胞株を抗原で刺激した後, rejection を防ぐ目的で 800-1000 R の X 線を照射された同系及び異系マウスに対し, 細胞移入を試みた。In vitro の実験において, その A P C が T 細胞株に対して抗原提示し得なかった B A L B / c, C 3 H / H e, A /

J, A. T L の各マウスでは, 10 × 10<sup>6</sup> 個の T 細胞によっても E A E を惹起することはできなかった。一方, I-A 亜領域が T 細胞株の donor である S J L マウスと同一の haplotype を示し, その A P C が T 細胞株に対して抗原提示し得る A. S W / S n 及び D D D / 1 の各マウスにおいては, E A E を誘発し得た (Table 2)。以上の結果は, *in vivo* においてもまた, B P 特異的 T 細胞株は, H-2 の I 領域遺伝子産物により遺伝的拘束を受けていることを示している。換言するならば, E A E の発症に際して, effector T 細胞は生体の I a 抗原単独, 或いは I a 抗原 + B P を認識する必要があることを示唆する。自己の I a 抗原単独では反応を認めないクローン化 T 細胞によっても E A E を惹起し得ることより, I a 抗原単独の認識は否定的と考えられ, 生体内において T 細胞が I a + 抗原を認識し, 再活性化される機構が示唆される。

## 文献

- 1) Sakai K, Namikawa T et al: Ia restriction of murine encephalitogenic T-cell lines *in vitro* and *in vivo*, J Neuroimmunol 9: 281-291, 1985

Table 1

GENETIC RESTRICTIONS OF ANTIGEN PRESENTATION TO THE ENCEPHALITOGENIC T-CELL LINES IN VITRO <sup>a</sup>

Irradiated spleen cells <sup>b</sup>	H-2 alleles					Proliferative response to antigen		
	K	I				D	Δ cpm ± SE <sup>d</sup>	SI <sup>e</sup>
		A <sub>u</sub>	A <sub>g</sub>	E <sub>β</sub>	E <sub>α</sub>			
SJL	s	s	s	(s)	(s) <sup>f</sup>	s	152642 ± 5403	175.8
BALB/c	d	d	d	d	d	d	-1702 ± 4844	0.8
C3H/He	k	k	k	k	k	k	1201 ± 9983	1.1
A/J	k	k	k	k	k	d	-748 ± 306	0.4
A.SW/Sn	s	s	s	(s)	(s) <sup>f</sup>	s	129187 ± 5389	127.6
A.TL	s	k	k	k	k	d	-100 ± 636	1.0
DDD/1	s	s	s	(s) <sup>f</sup>	?	g <sup>h</sup>	83782 ± 3938	47.7

<sup>a</sup> Cells of the lines (4 × 10<sup>6</sup>) were cultured in 0.2 ml of medium with or without rat BP (10 µg) for 96 h.

<sup>b</sup> Two million irradiated (3000 R) spleen cells from the strains of mice indicated were added at the beginning of the culture period.

<sup>c</sup> § non-4, D region of DDD/1 mice was determined by Manuko et al. (1983).

<sup>d</sup> Results are expressed as cpm of [<sup>3</sup>H]TdR incorporation.

<sup>e</sup> Stimulation Index.

<sup>f</sup> It is known that H-2<sup>d</sup> mice do not express both I-E alpha and beta chains (Steinmetz et al. 1982).

Table 2

GENETIC RESTRICTIONS OF ANTIGEN PRESENTATION TO THE ENCEPHALITOGENIC T-CELL LINES IN VITRO <sup>a</sup>

Irradiated spleen cells <sup>b</sup>	H-2 alleles					Proliferative response to antigen		
	K	I				D	Δ cpm ± SE <sup>d</sup>	SI <sup>e</sup>
		A <sub>u</sub>	A <sub>g</sub>	E <sub>β</sub>	E <sub>α</sub>			
SJL	s	s	s	(s)	(s) <sup>f</sup>	s	152642 ± 5403	175.8
BALB/c	d	d	d	d	d	d	-1702 ± 4844	0.8
C3H/He	k	k	k	k	k	k	1201 ± 9983	1.1
A/J	k	k	k	k	k	d	-748 ± 306	0.4
A.SW/Sn	s	s	s	(s)	(s) <sup>f</sup>	s	129187 ± 5389	127.6
A.TL	s	k	k	k	k	d	-100 ± 636	1.0
DDD/1	s	s	s	(s) <sup>f</sup>	?	g <sup>h</sup>	83782 ± 3938	47.7

<sup>a</sup> Cells of the lines (4 × 10<sup>6</sup>) were cultured in 0.2 ml of medium with or without rat BP (10 µg) for 96 h.

<sup>b</sup> Two million irradiated (3000 R) spleen cells from the strains of mice indicated were added at the beginning of the culture period.

<sup>c</sup> § non-4, D region of DDD/1 mice was determined by Manuko et al. (1983).

<sup>d</sup> Results are expressed as cpm of [<sup>3</sup>H]TdR incorporation.

<sup>e</sup> Stimulation Index.

<sup>f</sup> It is known that H-2<sup>d</sup> mice do not express both I-E alpha and beta chains (Steinmetz et al. 1982).



## 慢性再発性 E A E におけるプロテオリピドアポ蛋白抗体と再発との相関

遠藤真澄, 田平武, 国下龍英

## 目的

モルモット慢性再発性 E A E の臨床経過とミエリン塩基性蛋白 (B P) に対する遅延型過敏症及び抗体価は全く相関しない。一方, ガラクトセレブロシド及びガングリオシド抗体価は, 慢性初期においてのみ再発群に有意に高い。最近我々は, Hartley 系モルモットにプロテオリピドアポ蛋白 (P L P) 単独で慢性 E A E を起こし得ることを報告し, E A E の惹起と抗体との相関を示唆した<sup>1)</sup>。そこで, 脊髄で感作した strain 13 モルモット慢性再発性 E A E において, 血清中の P L P 抗体価と臨床経過との比較検討を行なった。<sup>2)</sup>

## 方法

幼若 strain 13 モルモットを同種脊髄で免疫し, 感作後 11 日から 371 日後に血清を採取した。ウシ脊髄より精製した P L P を抗原として E L I S A 法にて抗体を測定した。アフィニティ精製標準抗体を用いて, 抗体価の比較を行なった。

## 結果

抗体価の全般的な推移をみると, 感作後 40 日目頃より上昇し 140 日前後で最高に達した後, 徐々に減少している (Fig.)。病態を 5 つの stage に分類して抗体価を比較すると, 第 4 期において再発群の抗体価が非再発群に比べ有意に高かった (Table)。しかし, 個々においては, 抗体価と再発との間に直接的相関はみられなかった。病理所見との相関も検討したが, 抗体価と脱髄の有無との間に, 相関はみられなかった。

## 考察

今回我々が用いた E L I S A 法は高感度で特異性も高く, B P と cross react しないことが予備実験により確認された。これを用いて抗体価を測定した結果, 動物が最も高頻度に再発を示す第 4 期 (感作後 100 - 199 日) に再発群で有意に上昇していた。慢性再発性 E A E の再発の機序は未だ不明であるが, 今回の結果は, P L P に対する液性免疫が再発に何らかの関与を及ぼしている可能性を示唆する。しかし, 直接的相関や病理像との相関が明確ではないことより, 再発に他の因子が関与している可能性も否定できない。

## 文献

1) Yoshimura T, Kunishita T et al (1985) Chronic experimental allergic encephalomyelitis in guinea pigs induced by proteol-

lipid protein, J Neurol Sci 69:47-58, 1985  
2) Endoh M, Tabira T & Kunishita T (1985) Antibodies to proteolipid apoprotein in chronic relapsing experimental allergic encephalomyelitis of the guinea pig, J Neurol Sci (Submitted)

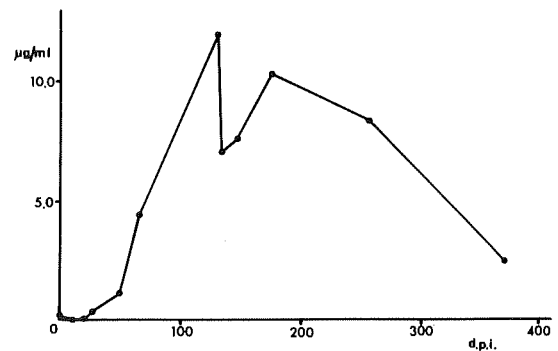


Table  
PLP ANTIBODY TITERS AND CLINICAL CORRELATION  
AT DIFFERENT STAGES

Stage (d.p.I.)	relapse	n	$\bar{X} \pm S.D.$ ( $\mu\text{g/ml}$ )
I (10-19)	+ -	0 4	— 0 ± 0
II (20-39)	+ -	0 8	— 2.21 ± 4.35
III (40-99)	+ -	10 5	9.28 ± 17.76 1.26 ± 1.80
IV (100-199)	+ -	19 4	9.85 ± 6.34* 2.51 ± 1.89
V (200-400)	+ -	7 4	9.74 ± 5.46 5.96 ± 6.95
Control		9	0.26 ± 0.42

\* p &lt; 0.001

## 8. 診断研究部

### 1. 研究部一年の歩み

当部は、精神神経疾患の診断に関する研究を目的として研究を続けており、現在、発達障害の早期診断の研究、精神神経疾患の生化学診断の研究、の2つの柱としている。59年度のスタッフは、以下の如くである。

〔部長〕成瀬浩、〔室長〕林時司、加藤進昌、〔流動研究員〕島村道夫、渡辺倫子、永木茂、〔賃金研究員〕増田郁子、南恭子（9月迄）、西典子（10月以降）、〔研究費雇用職員〕熊田淳子、伊藤俊江である。さらに、厚生省（母子衛生課）日本公衆衛生協会より、新生児スクリーニング精度管理の事業が委託されており、その事業のために、鈴木恵美子、花房和子、小牧真理、滝川早苗が研究に参加した。また、東邦大学第一内科上芝元が研究生として常時研究に従事し、埼玉医大精神科湊川文子、東京都精神医学研新井平伊・萩野洋子が非常勤研究生として、国立武蔵療養所村上弘司が併任研究生として、研究に協力された。以下、研究の概要を報告する。

#### (1) 発達障害早期発見の研究

代謝異常あるいは甲状腺機能低下による発達障害などのスクリーニング法の開発改良の研究が続いている。ただ、昨年度迄は、クレチン症スクリーニング実施不可能な地域より、多数の検体が当部に送られ、これが研究の進展に役立っていた。しかし、我々の開発したE I A法が正式に新生児スクリーニングに使用可能となり、各地域でクレチン症スクリーニングが開始されたため、研究材料の不足による研究の発展の障害がある。

59年度より、新しく、Biotinidase欠損症のスクリーニングの研究に着手した。これは、早期診断し、ビオチン（ビタミンH）を与えれば、脳障害などを予防しうる疾患である。E I Aの開発研究も引き続き行われている。クレチン症スクリーニングで、我々の開発したT S H測定法と、カナダで始められたT 4測定法の優劣の比較は、去年度で終了したが、この結果を国際会議で報告した。最近アメリカでも我々の結果を見て、改めて、T 4測定の可否を問う大きなプロジェクトが始まったとのことである。精度管理については、59年度より、クレチン症スクリーニングについても全国スクリーニングセンターの正確さについての精度管理を行うこととなった。

#### (2) 安定同位体を用いる生体内代謝分析

先天代謝異常の分析、あるいは精神神経疾患の代謝障害の分析のため、安定同位体標識物質を用い

て、アミノ酸アミン代謝を分析する研究も継続している。うつ病において、チロジン代謝障害のあることを先に報告したが、59年度は、その障害部位の分析を続け、チロジントランスアミナーゼ経路の活性低下があること、さらに、うつ病患者でチラミン生成が低下していることを見出した。いずれも全く今迄に見出されていなかったため、この現象の意義について解析を急いでいる。自閉症についても、芳香族アミノ酸トランスポート異常であることを報告したが、59年度の研究において、去年予測した如く、自閉症児では、脳セロトニンが低下している可能性がより確からしくなった。そのため、自閉症児に脳セロトニン・カテコールアミンを増加させる治療を行ったところ、著明な効果が得られた。このため、我々の仮説は妥当なものでないかと考え研究を継続している。

### (3) 神経ペプチドの研究

昨年に引き続き、神経ペプチドについて、独自の定量法を開発しつつ、各種ペプチドと脳機能変化との関連を追究している。まず、デルタ睡眠誘発ペプチド(DSIP)については、その脳内分布、及び断眠による変化について、我々の開発したEIA法での分析を行った。

また、最近、分裂症との関係が云々された、コレシストキニン(CCK)についても、新しくEIAを開発し、分析を行い、ハロペリドール長期投与により、CCKの増加が見られ、殊にドーパミンニューロンの終末とされる部位で著明な増加があることを発見した。これは分裂症とCCKとの関連を考える一つの手掛りと思われる。また、けいれんとソマトスタチンの関連についての研究も進展しており、この物質が、何等の形でけいれん発生に関与するものとの印象をつよめている。

(部長 成瀬浩)

## 2. 研究業績

### A. 論文

#### a. 原著

- 1) Naruse H, Suzuki E, Irie M, Tsuji A, Takasugi N, Fukushi M, Matsuura N, Shimozawa K :  
Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia in Japan  
Ann N.Y. Acad Sci, in press
- 2) Suwa S, Naruse H, Oura T, Takesada M, Yamazaki K, Mikuni M :  
Influence of pimozide on hypothalamo – pituitary function in children with behavioral disorders

- Psydconeuroendocrinology 9 : 37 - 44, 1984
- 3) 成瀬浩他 (ベントキシフィリン研究会)  
小児行動異常 (自閉症を含む) に対する Penoxifylline の効果  
診療と新薬 21 : 639 - 666, 1984
  - 4) Tada K, Naruse H. et al :  
Follow up study of a nation-wide neonatal metabolic program in Japan  
(Europ J Pediatr 142 : 204 - 207, 1984 )
  - 5) 坂井由美, 原田裕美子, 入江実, 石井澄和, 成瀬浩 :  
乾燥糸紙血液中の T S H 値に与えるヘマトクリットの影響と安全性  
ホルモンと臨床 4 : 411 - 415, 1985
  - 6) Todoriki H., Hayashi T., Naruse H. :  
High-performance liquid chromatographic method for screening disorders of  
aromatic acid metabolism using a multi-detection system  
J Chromatogr 310 : 273 - 281, 1984
  - 7) Tsuchiya H, Hayashi T., Sato M, Tatsumi M, Takagi N :  
Simultaneous separation and sensitive determination of free fatty acids in  
blood plasma by high-performance liquid chromatography  
J Chromatogr 309 : 43 - 52, 1984
  - 8) Tsuchiya H, Tatsumi M, Agawa T, Osada N, Takagi N, Hayashi T. :  
Stability of salivary  $\alpha$ -Keto acids.  
J Gifu Dent Soc 11 : 553 - 558, 1984
  - 9) Tsuchiya H, Hayashi T., Tatsumi M, Fukita T, Takagi N :  
Simplified procedure for specific determination of imino acids in human blood  
plasma by high-performance liquid chromatography  
J Chromatogr 339 : 59 - 65, 1985
  - 10) 林時司, 島村道夫, 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, 生化学領域の応用 (V) L-Tryptophan-3, 3-d 2  
の合成と生体内トリプトファン代謝の分析への利用  
医用マス講演集 9 : 147 - 150, 1984
  - 11) 等々力英美, 林時司, 赤松隆 :

- 高速液体クロマトグラフィーによるグリオキサル酸の高感度定量  
分析化学 34 : 100 - 104, 1985
- 12) Kato N, Honda Y, Ebihara S, Naruse H, Takahashi Y :  
Development of enzyme immunoassay for delta-sleep inducing peptide (DSIP)  
and determination of metabolic clearance rate of DSIP administered to dogs.  
Neuroendocrinology 39 : 39 - 44, 1984
- 13) Nagaki S, Kato N :  
Delta sleep-inducing peptide-like material in rat brain as determined by enzyme  
immunoassay : Effect of sleep deprivation. Neurosci Lett 51 : 253 - 256, 1984
- 14) 加藤進昌, 渡辺倫子, 五十嵐良雄, 樋口輝彦 :  
ハロペリドール長期投与によるラット脳内コレシストキニン様物質と血中プロラクチン値の変  
動  
精神薬療基金研究年報 16 : 109 - 115, 1985
- 15) 山崎治, 樋口輝彦, 高沢彰, 大島浩伸, 山崎潤, 湊川文子, 五十嵐良雄, 野口拓郎, 加藤進昌,  
永木茂, 渡辺倫子, 斉藤寿一 :  
抗てんかん薬のキニドリング抑制効果と脳内ソマトスタチン, バゾプレシンの変化  
精神薬療基金研究年報, 16 : 52 - 57, 1985
- 16) Shimamura M, Endo T, Inoue Y, Inoue S, Kambara H :  
Fish egg polysialoglycoproteins : Structure of new Sialooligosaccharide chains  
isolated from the eggs of Oncorhynchus keta (Walbaum). Fucose-containing units  
with oligosialyl groups  
Biochemistry 23 : 317 - 322, 1984
- 17) Shimamura M, Inoue Y, Inoue S :  
Reductive cleavage of Xaa-proline peptide bonds by mild alkaline borohydride  
treatment employed to release O-glycosidically linked carbohydrate units of  
glycoproteins.  
Arch Biochem Biophys 232 : 699 - 706, 1984
- 18) Shimamura M, Inoue Y, Inoue S :  
Evidence for the unique homologous peptide sequences around the glycosylated

seryl and threonyl residues in polysialoglycoproteins isolated from the unfertilized eggs of pacific salmon, Oncorhynchus keta  
Biochemistry, in press

## b. 著 書

1) 成瀬浩 :

乳幼児期における特定の疾患のスクリーニング

新小児医学大系, 26巻, 小児社会医学, 中山書店, 東京, p403~411, 1985

2) 鈴木恵美子, 成瀬浩 :

マスキングとその結果

新小児医学大系, 7巻, C出生前小児科学Ⅲ, 中山書店, 東京, p233~252, 1985

3) 加藤進昌 :

精神遅滞の成因と治療

「新しい精神医学」(松下正明, 貝谷寿宣, 岡崎祐士, 南光進一郎編) ヘスコインターナショナル, 東京, p 164-173, 1985

4) 野口拓郎, 五十嵐良雄, 湊川文子, 加藤進昌, 永木茂 :

神経ペプチドの抗精神病作用, 中枢作用と分裂病

「分裂病とはなにかー生物学的成因と病態」(島藺安雄, 稻永和豊編) 東京大学出版会, 東京, p 223-234, 1984

## c. 総 説

1) 成瀬浩 :

先天代謝異常による精神遅滞

臨床精神医学 13 : 651 - 663, 1984

2) 成瀬浩, 鈴木恵美子 :

新生児スクリーニング

臨床検査 29 : 55 - 61, 1985

3) 成瀬浩 :

先天代謝異常症

周産期医学 14 : 臨時増刊 287 - 294, 1984

4) 成瀬浩 :

先天性副腎過形成に関するシンポジウム

## II 研究業績

ホルモンと臨床 33 : 55 - 58, 1985

5) 高橋康郎, 加藤進昌 :

睡眠物質の臨床応用

神経精神薬理 6 : 235 - 246, 1984

6) 上芝元, 入江実 :

下垂体

臨床と研究 62 : 761 - 763, 1985

### e. 班会議報告書

1) 成瀬浩, 林時司, 鎌田智, 高橋良, 高城昭紀 :

安定同位体を用いたアミン関連物質の生体内代謝の分析とうつ病への応用

厚生省神経疾患・そううつ病の生物学的成因, 特に代謝障害に関する研究

昭和58年度研究報告書, P 25-32, 1984

2) 成瀬浩, 林時司, 等々力英美 :

有機酸代謝異常スクリーニングの経験と新しいスクリーニング用機器の開発

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

昭和58年度研究報告書, P 57-64, 1984

3) 成瀬浩, 鈴木恵美子, 花房和子 :

新生児スクリーニングシステムの研究

厚生省心身障害・マススクリーニングに関する研究 昭和58年度研究報告書, P 11-14,  
1984

4) 成瀬浩, 熊田淳子 :

TSH・T<sub>4</sub> 両者測定によるクレチン症スクリーニング

厚生省心身障害・マススクリーニングに関する研究 昭和58年度研究報告書, P 81-83,  
1984

5) 成瀬浩, 鈴木恵美子, 坂井由美 :

酵素免疫測定法によるクレチン症スクリーニング

厚生省心身障害・マススクリーニングに関する研究 昭和58年度研究報告書, P 90-92,  
1984

6) 成瀬浩, 鈴木恵美子, 辻章夫 :

先天性副腎過形成症のスクリーニング

厚生省心身障害・マスキリーニングに関する研究 昭和58年度研究報告書, P 243-245, 1984

- 7) 野口拓郎, 樋口輝彦, 五十嵐良雄, 渡辺倫子, 永木茂, 加藤進昌 :

Cholecystokinin octapeptide (CCK - 8) 定量の基礎的検討とその応用

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58年度研究報告書, P 97-109, 1984

- 8) 加藤進昌, 永木茂, 樋口輝彦, 五十嵐良雄 :

扁桃核キンドリングにおける脳内ソマトスタチンの関与について

厚生省神経疾患・難治性てんかんの成因と治療に関する研究班 昭和58年度研究報告書,

P 31-35, 1984

f. その他

- 1) 成瀬浩 :

第10回医用マス研究会を迎えるにあたって (GC/MS 巻頭言)

GC/MS, 12 : 150 - 151, 1984

B. 学会発表

a. 特別講演, シンポジウム

- 1) Naruse H, Irie M :

Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia in Japan.

Symposium on Advances in Congenital Adrenal Hyperplasia,

New York, July 7-9, 1984

- 2) Naruse H, Nakajima H, Inomata H, Irie M :

Result of parallel assay of TSH and T4 in the same samples for five years.

Symposium on Neonatal Screening For Congenital Hypothyroidism ( Satellite

Symposium of 7th International Congress of Endocrinology ),

Quebec, July 3, 1984

- 3) Fukushi M, Takasugi N, Naruse H, Kato M, Kunita N, Maeda S, Irie M :

Neonatal hypothyroid screening by enzyme immunoassay

Symposium on Neonatal Screening For Congenital Hypothyroidism.

Quebec, July 3, 1984



( Satellite Symposium of 7th International Congress of Endocrinology)

4) Naruse H :

Tray scanner application.

Newborn Screening with Tray Scanning,

Austin, Texas, Dec. 4 - 5, 1984.

5) Kato N, Naruse H :

Enzyme immunoassay for TSH and T4 in dried blood spot.

International Symposium on Iodine Nutrition, Thyroxine and Brain Development,

New Delhi, Feb. 23 - 28, 1985.

6) 成瀬浩 :

安定同位体を用いたうつ病における in situ アミノ酸アミン代謝

第20回脳のシンポジウム, 岡山, 3. 8 - 9, 1985

7) 林時司, 小牧真理, 等々力英美, 成瀬浩 :

有機酸代謝異常症の新しいスクリーニング法の開発

日本臨床化学会年会, 仙台, 11. 29 - 30, 1984

8) 林時司, 小牧真理, 成瀬浩 :

地域スクリーニングのための新しい分析機器の開発

代謝異常スクリーニング研究会, 徳島, 11. 30 - 12. 1, 1984

9) Kato N, Nagaki S, Takahashi Y, Namura I, Saito Y :

DSIP-like material in rat brain, human CSF and plasma as determined by enzyme immunoassay : Molecular heterogeneity and change of plasma DSIP during sleep in humans.

8th International Symposium of Brain Sciences, The Taniguchi Foundation,

Katata, Otsu, October 21 - 25, 1984.

b. 国際学会

1) Inomata H, Nakajima H, Naruse H, Irie M :

Comparison of TSH and T4 assay in neonatal screening for congenital hypothyroidism.

7th International Congress of Endocrinology,

Quebec, July 1 - 7, 1984

- 2) Naruse H, Takasugi N, Kunita N, Maeda O, Shirane H :  
Neonatal thyroid screening by enzyme immunoassay measuring TSH in dried  
blood spots.  
7th International Congress of Endocrinology,  
Quebec, July 1-7, 1984

## c. 一般学会

- 1) 成瀬浩, 熊田淳子, 鈴木恵美子, 辻章夫, 前田昌子, 塚田和弘, 佐藤義弘 :  
新しい E I A スクリーニング法の開発  
第12回代謝異常スクリーニング研究会, 徳島, 11. 30 - 12. 1, 1984 (抄録集 P 24)
- 2) 林時司, 島村道夫, 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  
(V) L-Tryptophan-3, 3-d<sub>2</sub> の合成と生体内トリプトファン代謝の分析への応用  
第9回医用マス研究会, 東京, 10. 18 - 20. 1984
- 3) 成瀬浩 :  
クレチン症スクリーニングの精度管理  
第12回代謝異常スクリーニング研究会, 徳島, 11. 30 - 12. 1, 1984
- 4) 花房和子, 鈴木恵美子, 滝川早苗, 熊田淳子, 成瀬浩, 皆川進 :  
未熟児・ハイリスク児のスクリーニングの結果  
第12回代謝異常スクリーニング研究会, 徳島, 11. 30 - 12. 1, 1984 (抄録集 P 10)
- 5) 鈴木恵美子, 花房和子, 滝川早苗, 江頭友子, 成瀬浩, 熊田淳子, 入江実, 大浦敏明 :  
最近の新生児スクリーニング精度管理  
第12回代謝異常スクリーニング研究会, 徳島, 11. 30 - 12. 1, 1984 (抄録集 P 11)
- 6) 増田郁子, 林時司, 成瀬浩 :  
乾燥ろ紙上血液中のアミノ酸分析  
第12回代謝異常スクリーニング研究会, 徳島, 11. 30 - 12. 1, 1984 (抄録集 P 32)
- 7) 赤松隆, 楠本昌子, 鎌田紘八, 等々力英美, 佐藤喜宣, 梶原正弘, 永盛肇, 林時司 :  
アルコール負荷による生体影響-血中有機酸並びにアミノ酸分画を中心として-  
日本アルコール医学会総会, 浜松, 9. 20 - 9. 22, 1984
- 8) 等々力英美, 鎌田紘八, 植本昌子, 赤松隆, 林時司 :  
H P L C 法による乳幼児における尿中  $\alpha$ -ケト酸値の検討

- 日本公衆衛生学会, 大阪, 10. 31 - 11. 2, 1984
- 9) 加藤進昌, 渡辺倫子, 成瀬浩, 松井京子, 安藤一也, H. G. Friesen :  
新生児期に軽度甲状腺機能低下症を経過したラットにおける多動症について  
第10回精神薬理研究会, 名古屋, 9. 27 - 28. 1984
- 10) 永木茂, 渡辺倫子, 加藤進昌, 樋口輝彦 :  
Sodium valproate (DPA) および Carbamazepine (CBZ) 投与のラット脳内ソマトスタチン  
におよぼす影響  
第18回日本てんかん学会, 宇都宮, 10. 5 - 6. 1984
- 11) 永木茂, 渡辺倫子, 加藤進昌 :  
DN-1417 および TRH-T 投与のラット脳内ソマトスタチンにおよぼす影響  
第18回日本てんかん学会, 宇都宮, 10. 5 - 6. 1984
- 12) 山崎治, 樋口輝彦, 高沢彰, 大島浩伸, 山崎潤, 湊川文子, 五十嵐良雄, 野口拓郎, 加藤進昌,  
永木茂, 渡辺倫子, 齊藤寿一 :  
Carbamazepine による扁桃核キンドリングけいれんの抑制と脳内ソマトスタチン濃度の変化  
第18回日本てんかん学会, 宇都宮, 10. 5 - 6. 1984
- 13) 加藤進昌, 渡辺倫子, 大箸信一, 国分友邦, 沢野真二 :  
ソマトスタチン14 (SS-14) およびソマトスタチン28 (SS-28) の酵素免疫測定法 (EIA)  
第57回日本分秘学会秋季大会, 神戸, 11. 1 - 2. 1984
- 14) 島村道夫, 林時司, 成瀬浩, 飯田芳男 :  
負イオン化学イオン化質量分析法によるチラミンの超微量定量法—安定同位体トレーサー法への  
応用—  
日本化学会, 第51春季年会, 東京, 4. 1 - 4. 1985
- 15) 井上康男, 野元裕, 島村道夫, 北島健, 井上貞子, 岩崎万里子 :  
魚卵ポリシアロ糖タンパク質の構造研究で明らかにされた3つの特異的な反応と生成物につい  
て  
第9回糖質シンポジウム, 大阪, 8. 27 - 28. 1984 (要旨集 P 26 - 27)
- 16) 島村道夫, 井上康男, 井上貞子 :  
サケ卵ポリシアロ糖タンパク質の糖ペプチドの単離と化学構造 (I)  
第57回日本生化学会, 東京, 10. 6 - 9. 1984 (生化学 P 1056)

## C. 班会議発表

- 1) 成瀬浩, 林時司, 島村道夫, 湊川文子 :  
安定同位体を用いたうつ病における in vivo のアミノ酸・アミン代謝の分析 (Ⅲ)  
厚生省神経疾患・そううつ病の生化学的特性による分類と発生機序に関する研究班  
昭和59年度研究報告会, 東京, 2. 15, 1985
- 2) 成瀬浩 :  
有機酸代謝異常症地域スクリーニング確立の基礎的研究  
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59年度研究報告会,  
東京, 2. 2, 1985
- 3) 成瀬浩, 武貞昌志 :  
小児自閉症に対するテトラヒドロバイオプテリン試用経験  
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59年度総会, 東京,  
1. 29, 1985
- 4) 成瀬浩, 鈴木恵美子, 花房和子, 滝川早苗 :  
新生児スクリーニングシステムの問題点  
厚生省心身障害・先天代謝異常マススクリーニング研究班 昭和59年度研究報告会, 名古屋,  
2. 9, 1985
- 5) 成瀬浩, 鈴木恵美子, 江頭友子, 滝川早苗, 熊田淳子, 入江実 :  
クレチン症スクリーニングの精度管理から明らかとなった問題点  
厚生省心身障害・クレチン症に関する研究班 昭和59年度研究報告会, 東京, 1. 26, 1985
- 6) 成瀬浩, 鈴木恵美子, 熊田淳子, 辻章夫, 塚田和弘 :  
先天性副腎過形成症スクリーニングのためのE I A法の改良  
厚生省心身障害・新しいマススクリーニングの開発に関する研究班 昭和59年度研究報告会,  
東京, 1. 27, 1985
- 7) 林時司 :  
安定同位元素トレーサー法による生体内セロトニン代謝の研究  
厚生省心身障害・自閉症の本態, 原因と治療法に関する研究班 昭和59年度研究報告会, 神  
奈川, 2. 16, 1985
- 8) 加藤進昌, 永木茂, 渡辺倫子, 樋口輝彦, 山崎治, 高橋彰, 斉藤寿一 :  
抗てんかん薬の脳内神経ペプチド, 特にソマトスタチンに及ぼす影響

## II 研究業績

厚生省神経疾患・難治性てんかんの成因と治療に関する研究班 昭和59年度研究報告会，東京，1. 11, 1985

9) 入江実，上芝元，林時司，成瀬浩：

HPLCによる濾紙血中のステロイドの定量に関する研究

厚生省心身障害・新しいマススクリーニングの開発に関する研究班 昭和59年度研究報告会，東京，1. 27, 1985

### D. 研究会など

1) 成瀬浩：

安定同位体を用いた生体内アミノ酸アミンの分析—先天代謝異常，うつ病，小児自閉症への応用

東海医学会講演会，4. 23, 1984

2) 成瀬浩：

アミノ酸代謝障害と精神と経疾患

国立公衆衛生院研修会，6. 15, 1984

3) 成瀬浩：

障害児の超早期発見・診断について

千葉県障害児指導者研修会，3. 29, 1985

3. 主な研究報告

新しいE I Aスクリーニング法の開発

鈴木恵美子, 熊田淳子, 辻章夫\*, 成瀬浩, 塚田和弘\*\*

我々が開発した酵素免疫測定法は, 新生児スクリーニングに広く応用されているが, さらに高感度化および方法の簡易化をはかり研究を続けている。59年度は, グルコースオキシターゼ (GOD) を標識酵素とする17-OHP, T<sub>4</sub>のE I A法を改良しマススクリーニングへの応用のための研究を行なった。

方法

第2抗体を試験管にcoatingした系を用い, GODと17-OHPおよびT<sub>4</sub>とのconjugateは辻らの方法により作製した。17-OHP抗体は帝国臓器, T<sub>4</sub>抗体は三共製薬提供のものを使用した。酵素活性の測定には, glucoseを基質として生成するH<sub>2</sub>O<sub>2</sub>をHRP-4-hydroxy phenyl acetic acid (HPAA)系による蛍光測定を行なった。スクリーニングへの応用としては, 千葉県的一般新生児の血液濾紙検体についての測定を行なった。

結果と考察

1) 17-OHP測定

直径3mmの血液ディスク1枚で10~250pg/disc

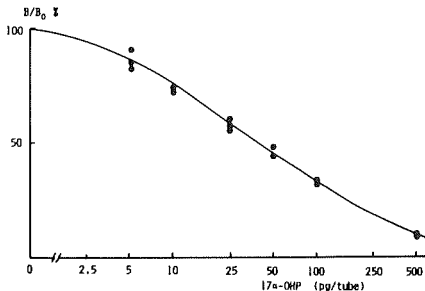


図1 17-OHP標準曲線

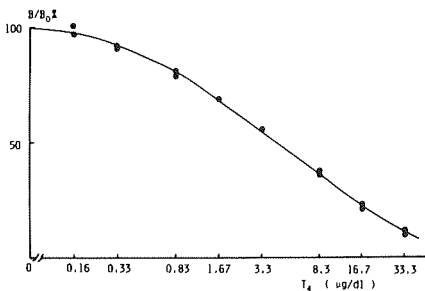


図2 T<sub>4</sub>標準曲線

の17-OHPが測定可能であった(図1)。10pg/discのB/B<sub>0</sub>が75%, 50pg/discが45%, 250pg/discが20%であり, 17-OHP-HRP conjugateを用いた既報に比べ測定範囲が広がっており, 更に方法も簡素化された。17-OHP測定の再現性については第1表に示した。測定時の平均が50pg/disc付近のsample 1の測定内変動は5.6%, 100pg/disc付近のsample 2では10.8%であった。測定間変動は, sample 1は9.9%, sample 2では12.7%であった。本分析系を一般新生児検体の測定に応用し, 充分使用可能であることを確認した。既にこの方法は, 他のスクリーニングセンターで追試されている。

2) T<sub>4</sub>測定

3mmディスク1枚で0.8~20μg/dlのT<sub>4</sub>が十分に測定可能であり, 以前の成瀬, 辻らの報告に比べ著しい感度の改善がみられた(図2)。0.8μg/dlのB/B<sub>0</sub>は80%, 3.3μg/dlは55%, 16μg/dlは20%であり, RIAよりも良好な感度であった。第1表にT<sub>4</sub>測定の際の再現性を示した。測定値の平均が3μg/dl付近のsample 1の測定内変動は12.5%, 8μg/dl付近のsample 2では10.2%であった。測定間変動は, sample 1は9.5%, sample 2では10.2%であった。

一般新生児検体についてT<sub>4</sub>測定を行なった結果, 測定値はRIAによる方法と同様の正規分布を示した。今までT<sub>4</sub>測定のためのE I A法は, 感度が不十分であり, 3mmディスク2枚を使用していたが, この方法により3mmディスク1枚で測定可能であり, 現実に使用可能と考えられる。

表1 再現性

		17-OHP pg/disc		
		n	mean ± S.D.	C.V.(%)
Intra assay				
sample 1	10	46.80 ± 2.61	5.6	
sample 2	10	98.50 ± 10.60	10.8	
Inter assay				
sample 1	10	45.90 ± 4.55	9.9	
sample 2	10	100.95 ± 12.86	12.7	
		T <sub>4</sub> μg/dl		
		n	mean ± S.D.	C.V.(%)
Intra assay				
sample 1	10	2.88 ± 0.36	12.5	
sample 2	10	7.95 ± 0.81	10.2	
Inter assay				
sample 1	10	3.27 ± 0.31	9.5	
sample 2	10	7.48 ± 0.76	10.2	

\* 昭和大学薬学部  
\*\* 三共株式会社研究所

## 有機酸代謝異常スクリーニングのための新しい分析機器の開発

林時司, 小牧真理, 成瀬浩

有機酸代謝異常の場合には障害部位(欠損酵素)に応じて、数種の有機酸の蓄積あるいは尿中への大量排泄が認められる。そこで、これらの異常有機酸を分析同定し、代謝障害部位を推定することが一次スクリーニングの内容となる。しかし、血中に存在あるいは尿中に排泄される可能性のある有機酸の種類は極めて多いため、その同定は決して容易ではない。そのため、有機酸代謝異常症の研究には、定性的情報量の多いGC/MSが最もよく利用されてきた。しかし、スクリーニングの手段としてGC/MSを利用することは、検体処理能力、費用等の諸点で問題が残し、極めて難しいと考えられる。我々は有機酸代謝異常のスクリーニングあるいは精査のための、簡便で多数検体の処理が可能な方法の開発研究を行ってきた。今年度は、昨年試作したGas chromatograph/multi-detection IR system (GC/MDIR) について検討を加え実用性のある機器であることを確認した。

図1にはGC/MDIRの原理を示した。仮りに、ある有機酸を内部標準物質とともにTMS誘導体にしGCで分離し、異なった複数の波長での吸収を同時に測定したとすると、保持時間の他に各波長でのピーク高さ  $Ph_{\lambda 1}$ ,  $Ph_{\lambda 2}$ ,  $Ph_{\lambda 3}$ ,  $Ph_{\lambda 4}$  が測定できる。ここで  $Ph_{\lambda 2}$ ,  $Ph_{\lambda 3}$ ,  $Ph_{\lambda 4}$  の  $Ph_{\lambda 1}$  に対するピーク高さ比をとると、それぞれの波長での分子吸光係数の比になり、Lambert-Beerの法則が成立する濃度範囲であれば、個々の有機酸に固有の定数となる。そこで、尿中に排泄される可能性のある有機酸の標品について、あらかじめ保持時間(内部標準物質との相対値が適当と考えている)とピーク高さ比を測定しておき、実サンプルを分析し、異常に強いピークのデータと標品についての表と比較すれば、尿中に異常量排泄された有機酸を同定できることになる。今年度は50種余りの有機酸についてGC/MDIRのデータを測定したところ、ピーク成分の識別能が高い方法であることが確かめられた。表1には保持時間が近接していた有機酸のGC/MDIRのデータを例として示した。

次に、有機酸代謝異常症の尿試料を実際に分析し、GC/MSの結果と同じ結果が得られるかどうかを試みた。すなわち、尿試料に塩酸ヒドロキシルアミンを加え、オキシム処理をした後、酢

酸エチルで抽出し、乾固後TMS処理を行ないGC/MDIRで分析を行なった。この際得られたクロマトグラムには、3本の異常に強いピークが観察され、これらのピークのデータを整理し、標準データと比較してみると、ピーク成分は、p-hydroxy-phenylacetic acidのTMS誘導体、p-hydroxy-phenyllactic acidのTMS誘導体、p-hydroxy-phenylpyruvic acidのオキシムのTMS誘導体に対応することが分かった。これらの結果は、GC/MSで分析した際の結果と一致するものであった。

このように、GC/MDIRはピーク成分の同定能力に優れ、簡便な分析手段であることから、有機酸代謝異常症のスクリーニングには適していると考えられる。機器の改良、標準データの集積を進め、地域的なスクリーニングに役立てたいと考えている。

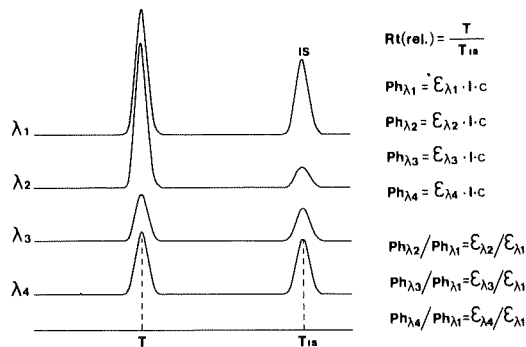


図1 GC/MDIRの原理

Organic Acid	Rt(rel.)	$\frac{Ph_{\lambda 24}}{Ph_{\lambda 16}}$	$\frac{Ph_{\lambda 32}}{Ph_{\lambda 16}}$	$\frac{Ph_{\lambda 44}}{Ph_{\lambda 16}}$
m-Hydroxybenzoic	0.79	1.02	0.39	0.81
Pyroglutamic	0.80	0.34		0.43
Pimeric	0.80	0.77	0.30	0.80
o-Hydroxyphenylacetic	0.81	1.02	0.34	0.79
Phenyllactic	0.81	1.01	0.27	0.83
u-Ketoglutaric	0.81	0.75	0.29	0.46
trans-Cinnamic	0.82	0.56	0.59	0.70

表1 GC/MDIRの標準データ

## 生体内トリプトファン代謝の研究

林時司, 島村道夫, 成瀬浩, 長谷川宏幸\*

## 目的

うつ病, 小児自閉症をはじめとする種々の精神疾患とトリプトファン代謝, 特に, セロトニンの脳内代謝との関係には多大の注目が払われ, 多数の研究が報告されてきている。それらの多くはセロトニンおよび関連物質の量的変動と病態との関係を検討したものであるが, 未だ明確な結論は得られていない。

我々は, 生体内におけるトリプトファン, セロトニンならびに関連物質の生体内代謝をより詳細に検討する目的で, 負イオン化学イオン化質量分析法の高感度性と安定同位体標識化合物の利用とを組み合わせた安定同位体トレーサー法の研究を進めてきた。昨年までにトリプトファン, セロトニン, トリプタミン等の高感度分析法を確立するとともに, トレーサーとして用いるトリプトファンの安定同位体標識化合物の合成法を開発してきた。

今年度は, ヒト生体内におけるトリプトファン代謝の詳細を検討する目的で, 安定同位体トレーサー法を実施し興味深い結果を得ることができた。

## 方法

L-Tryptophan-3, 3-d<sub>2</sub> (Trp-d<sub>2</sub>)を経口的に健康成人に投与(10mg/kg)し, 経時的に採血, 採尿を行ない, Trp-d<sub>2</sub>および代謝されて生ずる5HT-d<sub>2</sub>, TA-d<sub>2</sub>等の追跡を実施した。

## 結果と考察

Fig. 1には血しょう中トリプトファンの追跡結果を示した。Trp-d<sub>2</sub>の血中レベルは経口服用後約40分で極大に達し, その後, 徐々に減少していく。Fig. 2には尿中に排泄されたセロトニンの結果を示した。トレーサー由来の5HT-d<sub>2</sub>のmgクレアニン当りの排泄量は経口服用後1~2時間で最大となり, 内因性の5HT-d<sub>0</sub>の数パーセントにも達していることが確認できた。また, 尿中へのTAの排泄も5HTの場合と極めて類似していた。しかし, 全血試料ではTrp-d<sub>2</sub>由来の5HT-d<sub>2</sub>, TA-d<sub>2</sub>は確認できなかった(5HT-d<sub>0</sub>, TA-d<sub>0</sub>の2~3%以下と推定される)。このように, 尿中に排泄された5HT-d<sub>2</sub>, TA-d<sub>2</sub>量は最大排泄時にはd<sub>0</sub>体の数パーセントにも達しているにもかかわらず, 全血中ではd<sub>0</sub>体と比較して著しく少ないという結果は, 腎において, 尿への排泄に関係している血中画分中の5HT, TAのレベル

は極めて低いということを示唆している。すなわち, 尿中の5HT-d<sub>2</sub>, TA-d<sub>2</sub>の追跡をすることによって, 生体内のセロトニン代謝の活発な部位の代謝の様子を推測できる可態性を示している。そこで我々は, マウスにTrp-d<sub>2</sub>を腹腔内投与し, 30~90分後頸椎脱臼させ殺し, 各臓器における5HT-d<sub>2</sub>の定量を行なったところ, 脳以外の組織では5HT-d<sub>2</sub>の著明な生成を観察することはできなかった。もちろん, 数少ない動物実験の結果をヒトの場合に適応し, 議論を進めることには問題は残るものの, 以上の結果から, トレーサー由来の尿中5HT-d<sub>2</sub>は脳内で, Trp-d<sub>2</sub>から5HT-d<sub>2</sub>に代謝されたものである可能性が高いと考えられる。詳細については次年度の研究課題としたい。

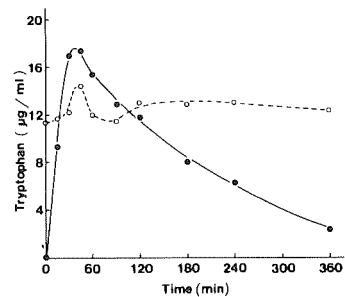


Fig.1 Plasma levels of L-tryptophan-d<sub>0</sub>(--○--) and -d<sub>2</sub>(—●—) in a normal adult after oral administration of L-tryptophan-d<sub>2</sub>(10 mg/kg)

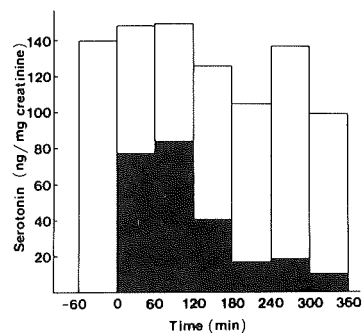


Fig.2 Urinary levels of serotonin-d<sub>0</sub>(□) and -d<sub>2</sub>(■) in a normal adult after oral administration of L-tryptophan-d<sub>2</sub>(10 mg/kg)

\* 浜松医科大学学生化学



## うつ病におけるチロシン代謝系の異常の分析

島村道夫, 湊川文子\*, 林時司, 成瀬浩

従来から精神疾患の病因を脳内神経伝達物質の代謝異常の面から追求した様々な研究がなされてきている。我々はある時点における物質の濃度を調べるよりも、その物質の代謝回転速度を測定した方がより明確に異常をとらえることができるのではないかと考え、放射線被爆の心配のない安定同位体トレーサー法を用いるという分析方法を確立してきた。その結果、単極性うつ病患者においてチロシンの代謝回転が顕著に抑制されているという興味深い知見を得ている。本研究の目的はこの様な代謝異常の本態を明らかにすることであり、昨年から引き続きチロシン以後の代謝について検討を加えた。測定の対象としてチロシンの異なる代謝経路の流れを見ることができるよう種々の技術的問題を考慮に入れHVA、VMA、P-ヒドロキシフェニル酢酸（PHPA）及びP-チラミンの4種の物質を選んだ。

## 方法

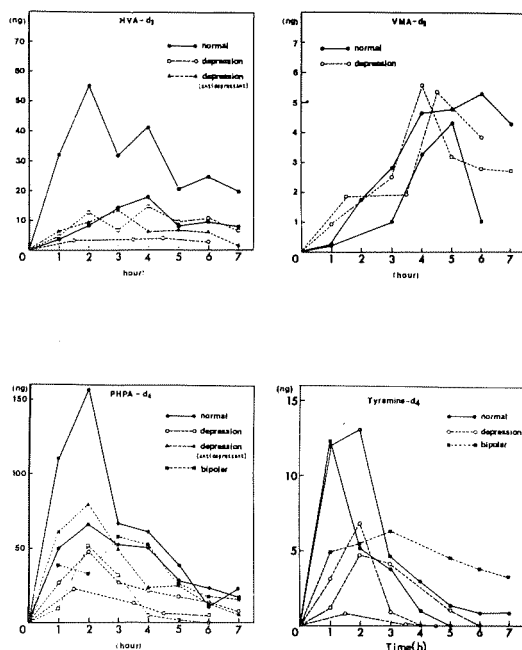
Phe-d<sub>5</sub> (5 mg/kg)を経口投与後経時的に採尿し、尿中の重水素標識代謝物をペンタフルオロベンジル誘導体化し、ガスクロマトグラフィー/負イオン化学イオン化質量分析法により定量した。

## 結果と考察

図には今回測定した4種類のチロシン代謝物の重水素標識体が尿中へどの様に排泄されるか経時的に測定した結果を示した。まずドーパミンの主要代謝産物であるHVAではコントロールに大きな巾があり、うつ病患者との差異を断定することができなかった。ノルエピネフリン、エピネフリンの主要代謝産物のひとつであるVMAにおいてはうつ病患者と正常者とで同じような排泄パターンを示した。一方PHPAでは抗うつ剤による治療を受けた者を除くうつ病患者ではコントロールと比較して、代謝回転の低下が認められた。次にチロシンの直接の代謝産物であり、ニューロモデュレーターとしての機能が指摘されてきているP-チラミンについて検討を加えたところ、うつ病群では明らかに代謝回転の低下が認められた。

以上の実験結果から、うつ病患者ではフェニルアラニンからチロシンを経由し、P-チラミンに至る代謝経路の流れが抑制されている可能性が示唆された。今後、今回得られた結果を確認すべく例数を増やしていくとともにこの様な末梢に現われた物質の流れの変化が中枢での異常をどの様に

反映しているのかという問題を解決していかなくてはならないが、うつ病の本態を物質の代謝異常としてとらえるためのひとつの大きな手掛かりが得られたものと考えている。



(図) Phe-d<sub>5</sub> 投与後の尿中への重水素標識代謝物の排泄パターン

\* 埼玉医大, 精神科

## 生体内代謝研への安定同位体トレーサー法の応用——チロシンの新しい代謝経路の証明

島村道夫, 林時司, 成瀬浩

安定同位体トレーサー法は近年の質量分析法の技術的進歩に伴う感度の向上により実用性が高まり, また従来から行なわれているR Iトレーサー法とは異なり放射線被曝の危険性がないため, 人間に適用可能であるという大きな利点を有する。このため我々はこれを用いて精神疾患におけるアミノ酸代謝異常について調べてきた。今回この研究過程でチロシンの代謝において従来動物体内では証明されていなかったP-ヒドロキシフェニルピルビン酸 (PHPPA) からP-ヒドロキシフェニル酢酸 (PHPA) への代謝経路が存在していることを明らかにした。

### 方法

Phe-d<sub>5</sub> (5 mg/kg) を経口的に健康男子に投与し, 尿中に排泄されたPHPPA及びP-チラミンについて内因性のd<sub>0</sub>体とPhe-d<sub>5</sub>に由来するd<sub>4</sub>体の比(d<sub>4</sub>/d<sub>0</sub>)をガスクロマトグラフィー/負イオン化学イオン化質量分析法(GC/NICIMS)により経時的に測定した。

さらにPHPPA-d<sub>3</sub>をラット腹腔内に注射後, 尿中に排泄されたPHPPA及びP-チラミンについてd<sub>3</sub>体のd<sub>0</sub>体に対する比(d<sub>3</sub>/d<sub>0</sub>)をGC/NICIMSにより測定した。PHPPA-d<sub>3</sub>は重水素化したP-ヒドロキシベンズアルデヒドをヒダントインと縮合後窒素気流下, 水酸化カリウムの重水溶液中で加水分解して得た。

### 結果と考察

PHPPAは動物体内ではP-チラミンの脱アミノ化を経て生合成されることが知られている(図1)。しかしながらPhe-d<sub>5</sub>を投与したときに排泄されたPHPPA及びP-チラミンにおけるd<sub>4</sub>/d<sub>0</sub>比の経時変化を調べたところ, P-チラミンの方が小さい値を示した(図2)。P-チラミンからPHPPAができるとするこの比はP-チラミンの方が大きくなるべきではない。従って上記の事実はチロシンからP-チラミンを経由せずにPHPPAに至る別の代謝経路が存在していることを意味している。

我々はこれをPHPPAからPHPPAへの経路が存在しているためであると仮定し, このことを証明するためPHPPAの重水素標識体をラットに与えて重水素の動向を分析した。その結果を表1に示す。重水素標識はPHPPAに取り込まれ, 予測した代謝経路の存在が確かめられた。このこ

とからPHPPAの代謝量はP-チラミンの代謝量のみを反映するのではなくトランスアミナーゼ経由の代謝をも反映するものと考えられる。今回明らかにした代謝経路には, これを特異的に触媒する酵素が存在しているか否かは明らかではないが, ビルビン酸の代謝と同様な酵素系が関与しているものと考えられる。今後安定同位体トレーサー法は本研究において示された様に人における代謝研究の有力な手段となるものと考えられる。

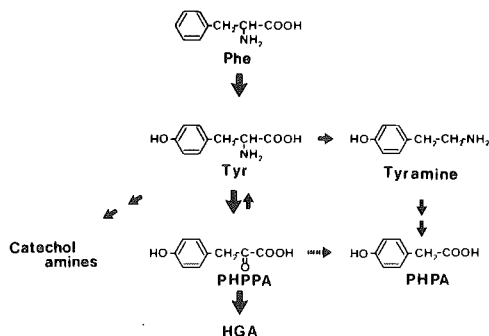


図1 チロシン代謝系路

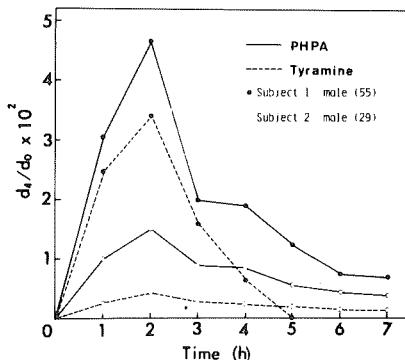


図2 Phe-d<sub>5</sub>投与後, 尿中へ排泄されたPHPPA及びP-チラミンの同位体希釈率の経時変化

表1 PHPPA-d<sub>3</sub>投与後尿中へ排泄されたPHPPA及びP-チラミンにおける同位体希釈率(d<sub>3</sub>/d<sub>0</sub>)の値。

	-0 h	0-4 h	4-20 h
PHPPA	0	0.94	0.04
Tyramine	0	0.04	0.06

## 小児自閉症の新しい治療法の開発

成瀬浩, 林時司, 武貞昌志\*

### 目的

われわれは、先に、安定同位体標識アミノ酸を用いた研究により、小児自閉症児で、芳香族アミノ酸のトランスポートの異常が存在することを報告した。それに基づいて、小児自閉症児では、発育中に、脳内カテコールアミン、セロトニンの代謝の低下があるのではないかという仮説をたてた。しかし、今迄、小児自閉症では、血中セロトニンが高いことが知られており、このため、脳内でもセロトニンが高いのではないかと推定されていた。しかし、われわれは、別項で述べた如く、血中セロトニン代謝は、脳セロトニンとは大巾に異っていることを証明した。そこで、上述の仮説は、妥当性があると考え、この仮説に基づいた新しい治療の研究を開始した。初めは、セロトニン、カテコールアミンの前駆物質の5-ハイドロキシトリプトファン(5HTP)とL-DOPAを与え、次いで、芳香族アミノ酸水酸化酵素補酵素のテトラヒドロバイオプテリン(BH4)を与えて効果を見た。

### 結果と考察

#### 1) 5HTP・L-DOPA投与

小児行動評価研究会評価表により、典型的と考えられる小児自閉症例10例を選び、研究の目的を説明し、保護者の同意を得られた例に、5HTP 1~3mg/kg, L-DOPA(2.5~10mg/kg)を投与した。3例については、5HTP投与により、常同症、固執癖、他児との交流不能などの症状が著明に改善された。また、言語理解面での改善もみられている。2例については、主として、L-DOPAにより、多動が改善され、意欲面での改善、発語の増加などが見られた。たゞ、他の例では、症状の悪化があり、いずれも、これら薬剤の過剰投与によるものと推定された。これらのアミン前駆物質の効果はあるが、有効量は個体差があり、適量決定が困難であった。

#### 2) BH4投与

脳内では、このBH4が、セロトニン、カテコールアミンの生成を調整する可能性がある。殊に、前駆物質の供給が少く、セロトニンカテコールアミン生成が少いとすれば、BH4の投与により、これらの生成の増加が見られる筈である。幸い、厚生省新薬開発研究班班長の早石修氏よりBH4が提供されたので、2例の典型例に試用した。この物

質の投与により著しく症状が改善され、中止により悪化し、再投与によりまた改善されることを証明した(第1・2図)。目下、BH4の効果判定のための二重盲検試験の準備が行なわれている。

第1表 第1例 治療効果

	治療前	L-DOPA投与	5HTP投与	5HTP(II) L-DOPA投与	BH4(2.5) 5HTP(II) L-DOPA投与	BH4(25)	BH4(II) 5HTP(II)	5HTP投与	BH4(II)
多動性	++	++	++	++	++	++	+	++	+
情緒不安定	++	++	++	++	++	++	+	++	+
固執性	++	++	++	++	++	++	+	++	+
拒否	++	++	++	++	++	++	+	++	+
言語理解障害	++	++	++	++	++	++	+	++	+
反響性	++	++	++	++	++	++	+	++	+
言語理解障害	++	++	++	++	++	++	+	++	+
対人関係障害	++	++	++	++	++	++	+	++	+
遊びの障害	++	++	++	++	++	++	+	++	+
場面適応障害	++	++	++	++	++	++	+	++	+
常同行為	++	++	++	++	++	++	+	++	+
同一性保持	++	++	++	++	++	++	+	++	+
睡眠障害	++	++	++	++	++	++	+	++	+
改善度		悪化	中等改善	改善	中等改善	改善	悪化	中等改善	改善

第2表 第2例 治療効果

	治療前	L-DOPA投与	5HTP(II) L-DOPA投与	BH4(II)	BH4(II) 5HTP(II)	中止後	BH4(II) 5HTP(II)
多動性	++	++	++	++	++	++	++
情緒不安定	++	++	++	++	++	++	++
固執性	++	++	++	++	++	++	++
拒否	++	++	++	++	++	++	++
言語理解障害	++	++	++	++	++	++	++
反響性	++	++	++	++	++	++	++
言語理解障害	++	++	++	++	++	++	++
対人関係障害	++	++	++	++	++	++	++
遊びの障害	++	++	++	++	++	++	++
場面適応障害	++	++	++	++	++	++	++
常同行為	++	++	++	++	++	++	++
同一性保持	++	++	++	++	++	++	++
睡眠障害	++	++	++	++	++	++	++
改善度		中等改善	改善	著明改善	極めて改善	悪化	極めて改善

\* 大阪市立小児保健センター

## ハロペリドール長期投与によるラット脳内コレシストキニン様物質の変動

渡辺倫子, 加藤進昌, 樋口輝彦\*

われわれは、酵素免疫測定法（EIA）を応用した cholecystokinin octapeptide（CCK-8）の測定法を開発し、発表したが、今回は、本法を用いて代表的な抗精神病薬であるハロペリドール（HAL）の長期投与による、ラット脳内 CCK-8 免疫活性（IR-CCK8）の変化の有無を検討した。この際、浸透圧ミニポンプによる持続投与と、腹腔内注射による間歇投与にわけて比較した。

## 方法

ウイスター系雌性ラットを用い、HAL を 1.0 および 0.3 mg/kg/day の投与量となるように充填した浸透圧ミニポンプを背部皮下に植込んで14日後にマイクロウェーブ照射にて屠殺した（持続投与群）。別に、HAL 1 mg/kg を 1 日 1 回 14 日間連続して腹腔内投与したラットを 2 群作成し、1 群は最終投与後 1 時間、他の 1 群は 24 時間後に屠殺した。屠殺後とり出した脳を分別し、0.1N 酢酸で抽出した上清中の IR-CCK8 量を EIA によって測定し、vehicle を投与した対照群における値と比較検討した。

## 結果

14 日後のポンプの状態はいずれも良好で、別に radioimmunoassay によって測定した血中濃度からも、十分量が注入されていると考えられた。

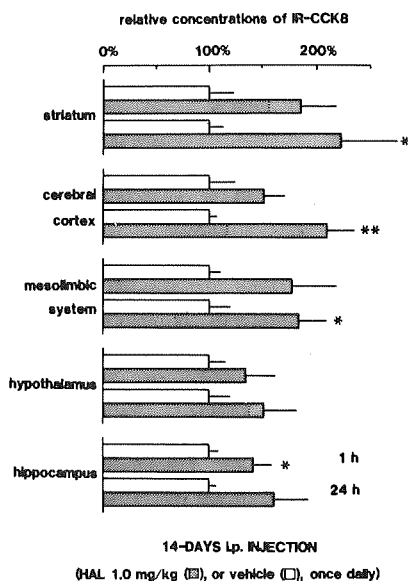
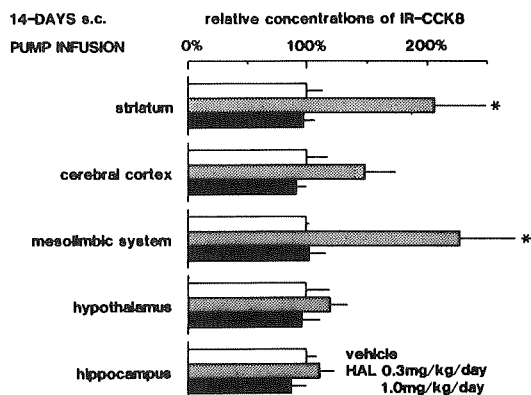
上図は、HAL 持続投与群における脳内各部位の IR-CCK8 の相対的濃度を対照群を 100% として表示したものである。0.3 mg/kg/day 投与群で、線条体、辺縁系皮質の IR-CCK8 の有意の上昇を認めしたが、1 mg/kg 投与群ではいずれの部位でも有意差は認めなかった。他方、注射による間歇投与群では、最終投与 24 時間後に屠殺した群で、線条体、大脳皮質、辺縁系皮質にいずれも有意の上昇がみられた（下図）。しかし、投与 1 時間後では、この IR-CCK8 濃度の上昇は必ずしもはっきりしなかった。

Sephadex G-50 (1.5 x 75cm) カラムによる検討により、HAL 投与によって上昇する脳内 CCK 様物質は、おそらく CCK-8 が主であろうと推測された。

## 考察

HAL の長期投与により脳内 CCK-8 の含量が増加し、かつその変化がドパミン・ニューロンの線維終末とされる部位に顕著であったことは、

HAL の作用機序にドパミンとともに CCK-8 がからむことを示唆するものであり、分裂病と CCK-8 の関連を検討する上で手がかりを与えるものと思われる。



\* 埼玉医科大学精神科

## ラット脳におけるデルタ睡眠誘発ペプチドの分布と断眠による変化について

永木茂, 加藤進昌, 渡辺倫子, 成瀬浩

デルタ睡眠誘発ペプチド (DSIP) は, 睡眠に直接関連して発見された唯一のペプチドで, その静脈内あるいは脳室内投与によって, 睡眠の増加することがいくつかの動物で証明されている。われわれは, このDSIPの酵素免疫測定法を開発し, 発表したが, 今回は本法を用いて, ラット脳内の内因性DSIPの分布様式および断眠による変化について検討した。

## 方法と結果

ラット脳各部位の0.1N酢酸抽出液中のDSIP様免疫活性 (IR-DSIP) の分布を表1に示す。全体に低濃度であるが, 側坐核その他の辺縁系に比較的多いDSIP量が検出された。この結果は最近発表された脳内DSIPの組織化学所見に一致するものである。

さらに, ハンドリングによって24時間断眠させたラット (sleep-deprived), その後30分間の睡眠を与えたラット (rebound-sleep) の2群を作成し, 無処置の対照群と比較して, 脳内DSIP量の変化を検討した結果を表2に示す。いずれの脳部位においても, 断眠あるいはrebound sleepによるIR-DSIP量の変化はみられなかった。

## 考察

われわれは, これまでに本法を用いてヒト血液, 尿, 髄液中にDSIP様物質が存在することを証明し, ヒト血中では午前に比べ, 午後が高いことなど, DSIP濃度に日内変動のある可能性についても指摘してきた。そして, 本法により測定されたDSIP様物質は, 殆ど大部分遊離型DSIPであることがSephadex G-25 (1.5 x 75 cm) カラムを用いた検討から考えられた。にもかかわらず, ラット脳ではDSIPの含量は低濃度で, 断眠による変化も認められない結果であった。断眠の方法などの検討が必要と思われる。最近, DSIPの7位のセリンの部位がリン酸化されたDSIP-Pが注目されつつあるが, 今回用いた抗体はこのDSIP-Pと交叉しないことが予備的検討で明らかになっており, この点についても, さらに検討を続ける必要があるものと思われる。

TABLE I

REGIONAL DISTRIBUTION OF IR-DSIP CONCENTRATIONS IN THE RAT BRAIN

Region	IR-DSIP (ng/g tissue wet wt.)
Cerebellum	0.86 ± 0.04
Pons-medulla	0.71 ± 0.11
Striatum	0.61 ± 0.14
Nucleus septum	2.30 ± 0.48
Amygdala	2.18 ± 0.12
Hypothalamus	2.13 ± 0.09
Thalamus	1.88 ± 0.21
Midbrain	1.03 ± 0.23
Cerebral cortex	0.66 ± 0.13
Hippocampus	1.48 ± 0.23
Nucleus accumbens	3.21 ± 0.12
Piriform cortex	2.81 ± 0.13
Entorhinal cortex	2.53 ± 0.06

TABLE II

CHANGES OF IR-DSIP CONCENTRATIONS IN THE RAT BRAIN FOLLOWING 24-h SLEEP DEPRIVATION

n = 5 in each group.

Region	IR-DSIP (ng/g tissue wet weight)		
	Control	Sleep-deprived	rebound sleep
Pons-medulla and midbrain	0.89 ± 0.31	0.91 ± 0.30	0.91 ± 0.10
Striatum	1.05 ± 0.13	1.13 ± 0.28	1.30 ± 0.27
Hypothalamus	2.11 ± 0.27	2.10 ± 0.35	2.53 ± 0.42
Thalamus	1.81 ± 0.37	1.83 ± 0.36	2.10 ± 0.44
Cerebral cortex*	0.58 ± 0.06	0.67 ± 0.33	0.54 ± 0.07
Hippocampus	1.41 ± 0.10	1.60 ± 0.26	1.58 ± 0.09

\*The region designated as "cerebral cortex" contains limbic structures such as piriform and entorhinal cortex and amygdala besides neocortex.

## 抗けいれん剤投与のラット脳内ソマトスタチンに対する影響

永木茂, 加藤進昌, 渡辺倫子

carbamazepine (CBZ), sodium valproate (VPA), phenytoin (PHT) は、いずれも抗けいれん剤として広範囲に用いられている。今回、我々は、抗けいれん剤の作用機序解明の一助として、実験的にけいれん発現機序との関連が報告されている脳内ソマトスタチン (SRIF) に対するCBZ, VPA, PHT投与の影響をラットで検討した。

## 方法

1) CBZ投与群は、ウィスター系雄ラット(190~210g)各6~7匹にCBZ 50mg/kg, 200mg/kgを、トラガントゴム液に懸濁して経口投与した。1日1回15日間連続投与し、最終投与後1hで断頭、マイクロウェーブ処理した。対照群には、トラガントゴム液のみを投与した。

2) VPA投与群は、ウィスター系雄ラット(225~250g)各5~6匹にVPA 50mg/kg, 200mg/kgを腹腔内投与した。1日1回11日間連続投与し、最終投与後1hでマイクロウェーブ処理した。対照群には、生食を投与した。

3) PHT投与群は、ウィスター系雄ラット(200~280g) 5匹にPHT 50mg/kgを腹腔内投与した。1日1回13日間連続投与し、最終投与後1hでマイクロウェーブ処理した。対照群には、生食を投与した。分別した脳各部位の0.1N酢酸抽出液中のSRIF濃度をradioimmunoassay (RIA)にて測定し、対照群との値と比較検討した。

## 結果

1) CBZ投与群では、200mg/kgの慢性投与により海馬におけるSRIFの減少がみられた(上図)。

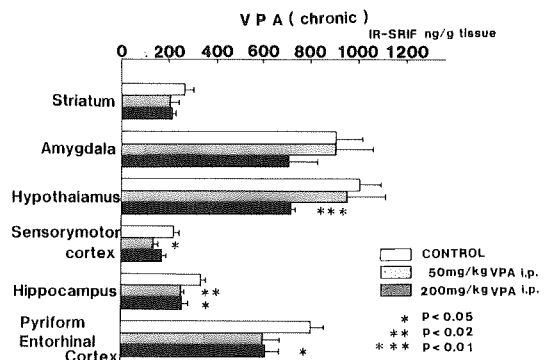
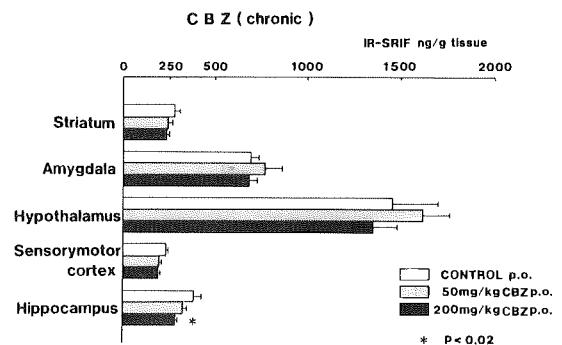
2) VPA投与群では、50mg/kgの慢性投与により、皮質知覚運動野、海馬、200mg/kgの慢性投与により、視床下部、海馬、大脳辺縁系皮質にそれぞれSRIFの減少を認めた(下図)。

3) PHT投与群では、対照群と比較してSRIFの有意の変化は認められなかった。

## 考察

CBZ, VPA, PHTの抗けいれん剤は、脳内GABAを変化させることが知られているが、それらの抗けいれん作用機序は、まだ十分に解明されていない。本研究において、正常ラットに抗けいれん剤を投与すると、CBZ, VPAでは、脳内SRIF濃度が減少した。CBZでは、大脳

辺縁系でのSRIFの減少がみられたのに対して、VPAはむしろ新皮質に属する領域に変化が著しい所見を呈した。一方、PHTでは、SRIFの変化がみられなかった。このことは、CBZ, VPAが脳内GABAを上昇させ、PHTが減少させるという知見と対応する所見かもしれない。又、扁桃核キンドリングラットにCBZを投与すると、全てのけいれんが抑制され、側頭葉皮質のSRIF濃度が減少していたとの報告がある。以上のことは、抗けいれん作用発現機序の一部に、SRIFがGABA代謝とともに関与している可能性を示唆するものと考えられる。



## 9. 微細構造研究部

### 1. 研究部一年の歩み

本研究部では進行性筋ジストロフィーを中心とした各種神経筋疾患の病理形態，組織培養を中心とした細胞生化学，中毒化学物質を使用しての中樞神経系の実験病理学を三本の柱として研究が進められている。

本年度の人事移動としては相川研究員の留学（Albert Einstein 大学神経病理）が1年延期になったこと，4月より田辺雄三が千葉大小児科より流動研究員として加わったこと，賃金研究員の岡田理美が12月に退職したことなどがあげられる。また多田愛子が9月に目出たくゴールインして菊池姓となった。短期間の流動研究員としてWashington大学のS.M. Sumi 教授が来られたことは我々研究室に大きな刺激となった。

#### (1) 進行性筋ジストロフィー筋に関する病理学的研究

進行性筋ジストロフィーには活発な再生があるのに病気は名のごとく進行し止るところを知らない。再生現象は本症の病態を解く重要な鍵を握っているといっても過言でない。本年度は遠位型筋ジストロフィーにおける再生について検討し，それがrimmed vacuoleを伴う遠位型ミオパチーと異なることを明らかにした（埜中）。また実験的にはラットのヒラメ筋を壊死に陥らせ，その後の再生状態について電子顕微鏡的，組織化学的に追求した。この基礎的所見を以下にのべる筋ジストロフィー動物での形態学的研究に役立てている（寺沢）。

#### (2) 神経筋疾患モデル動物に関する研究

X染色体性劣性遺伝をとる筋ジストロフィーマウス（mdx マウス）につき形態学的特徴が詳しく検討され，それはハムスター筋ジストロフィーと似ること，ヒト筋ジストロフィーとは多少異なることが明らかにされた（田辺）。この動物は生後15～20日目まで筋線維の発育分化が対照と変わらず，壊死線維がみられない。20～30日目になるとどの筋にも広汎で強い壊死巣がみられるようになる。現在，筋線維の発育，分化と壊死につきその相関関係を検索している（禹）。この関係が明らかとなれば筋ジストロフィーで“なぜ筋線維が壊死するか”その解決の糸口がつかめるのではないかと期待されている。

総腓骨神経が欠如したために内反足をみる先天異常（pma）マウスにつき培養系での検討を行い筋側に一次的原因があるのか神経側に異常があるのか追求している。現在のところ萎縮筋も培養系では

正常と変わらず分裂，増殖し筋管細胞を作る能力の欠落はないことが判明した（菊池）。

### (3) 胸腺筋様細胞の生物学的意義

胸腺内に存在する筋様細胞を培養し，それがレクチンを産生していることを明らかにした。さらにこのレクチンの生化学的，生物学的特性につき研究を進め，これが脾臓リンパ球に対しmitogenicityを示すこと，IL1と共に作用させると胸腺リンパ球は著しく増殖が促進された（加茂）。

### (4) Thy - 1 抗原の局在と経時的変化

細胞表面の抗原の中には細胞内にも存在する例がある。筋細胞や astrocyte を対象にして筋芽細胞の分化の指標のひとつである Thy - 1 抗原につき研究が進められている（菊池）。培養細胞の表面と細胞内の抗原を ELISA法によって測定する方法を確立し，Thy - 1 抗原の表現の経時的変化を追求している。

### (5) その他

微細構造研究部では各種神経筋疾患の生検材料による組織学的検索を行い，病理学的診断を行なっている（斉藤）。依頼検数は年々急増し，全国主要施設より送られ，昨年は200検体近くになっている。筋病理学の研修のため数月間在室する人も多く，その間に多発生関節拘縮症の筋組織化学（福岡大内田），先天性筋ジストロフィーの病理学的研究（和歌山医大紀平）などの研究がなされ，何れも英文論文として外国雑誌に掲載されることになった。最近ではこのような短期研修の希望者が多く，全ての希望者を受理できない状態となっている。週1～2回研究室を訪れる人は多く，林は皮膚腫瘍の培養を，宮本は筋組織の電子顕微鏡的観察を，平沢は組織化学的検索を行っている。

（部長 埜中征哉）

## 2. 研究論文

### A. 論文

#### a. 原著

##### 1) Nonaka I, Fujita T, Sugita H :

Regenerative capability of skeletal muscle in chicken muscular dystrophy  
Muscle Nerve 5 : 400 - 407, 1984

##### 2) Nonaka I, Sunohara N, Satoyoshi E, Terasawa K, Yonemoto K :

Autosomal recessive distal muscular dystrophy :



- A comparative study with distal myopathy with rimmed vacuole formation  
Ann Neurol 17 : 51 - 59, 1985
- 3) Okada S, Nonaka I, Chou S M :  
Muscle fiber type differentiation and satellite cell populations in normally grown and neonatally denervated muscles in the rat  
Acta Neuropathol (Berl) 65 : 90 - 98, 1984
- 4) Ninomiya N, Matsuda I, Matsuoka T, Iwamasa T, Nonaka I :  
Demonstration of acid  $\alpha$ -glucosidase in different types of Pompe disease by use of an immunochemical method  
J Neurol Sci 66 : 129 - 139, 1984
- 5) Mizusawa H, Takagi A, Nonaka I, Sugita H, Toyokura Y :  
Muscular abnormalities in experimental hypothyroidism of rats with special reference to the mounding phenomenon  
Exp Neurol 85 : 480 - 492, 1984
- 6) Sunohara N, Takagi A, Nonaka I, Sugita H, Satoyoshi E :  
Idiopathic hyperCKemia  
Neurology 34 : 544 - 547, 1984
- 7) Maekawa K, Shimizu H, Eto Y, Nonaka I :  
McArdle disease: Familial variety of muscle phosphorylase activity in two siblings  
Acta Paediatr Jpn 26 : 10 - 15, 1984
- 8) Miike T, Nonaka I, Ohtani Y, Tamari H, Ishitsu T :  
Behavior of sarco-tubular system formation in experimentally induced regeneration of muscle fibers  
J Neurol Sci 65 : 193 - 200, 1984
- 9) Miike T, Ohtani Y, Tamari H, Ishitsu T, Nonaka I :  
An electron microscopical study of the T-system in biopsied muscles from Fukuyama type congenital muscular dystrophy  
Muscle Nerve 7 : 629 - 635, 1984

- 10) Matsuishi T, Hirata K, Terasawa K, Kato H, Yoshino M, Ohtaki E, Hirose F, Nonaka I, Sugiyama N, Ohta K :  
Successful carnitine treatment in two siblings having lipid storage myopathy with hypertrophic cardiomyopathy  
Neuropediatrics 16 : 6 - 12, 1985
- 11) Zeviani M, Nonaka I, Bonilla E, Okino E, Moggio M, Jones S, DiMauro S :  
Fatal infantile mitochondrial myopathy and renal dysfunction caused by cytochrome c oxidase deficiency : Immunological studies in a new patient  
Ann Neurol, in press
- 12) 石原傳幸, 儀武三郎, 青柳昭雄, 埜中征哉, 杉田秀夫 :  
福山型先天性筋ジストロフィーの死因について  
臨床神経学 24 : 968 - 974, 1984
- 13) Kihira S, Nonaka I :  
Congenital muscular dystrophy : A histochemical study with morphometric analysis on biopsied muscles  
J Neurol Sci, in press
- 14) Uchida T, Nonaka I, Yokochi K, Kodama K :  
Arthrogryposis multiplex congenita : A histochemical study on biopsied muscles  
Pediat Neurol, in press
- 15) Yokochi K, Tanaka T, Nonaka I :  
Congenital muscular dystrophy with severe infantile scoliosis  
Brain Dev, in press
- 16) Kamo I, Nonaka I, Furukawa S, Satoyoshi E :  
Clonal heterogeneity of thymic muscle-cell precursors  
Biosci Rep 4 : 925 - 932, 1984
- 17) 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 6 : 397 - 409, 1984

- 18) Sakuragawa N, Sato M, Yoshida Y, Kamo I, Arima M, Satoyoshi E :  
Effects of dimethylsulfoxide on sphingomyelinase in cultured human fibroblasts and correction of sphingomyelinase deficiency in fibroblasts from Niemann-Pick patients  
Biochem Biophys Res Comm 126 : 756 - 762, 1985
- 19) Kamo I, Tada-Kikuchi A, Furukawa S, Iwasaki Y, Nonaka I, Satoyoshi E,  
Ito T :  
Effects of thymic myoid cell culture supernatant on cells from lymphatic tissues  
Cell Immunol, in press
- 20) Tada-Kikuchi A, Kamo I, Ito T, Nonaka I :  
Astrocyte growth enhanced by culture supernatant of a cloned rat thymic myoid cell  
Brain Res, in press
- 21) Aikawa H, Watanabe I, Furuse T, Iwasaki Y, Satoyoshi E, Sumi T, Moroji T :  
Low energy levels in thiamine - deficient encephalopathy.  
J Neuropathol Exp Neurol 43 : 276 - 287, 1984
- 22) Aikawa H, Suzuki K, Ito N, Iwasaki Y, Nonaka I :  
6 - Aminonicotinamide - induced hydrocephalus in suckling mice.  
J Neuropathol Exp Neurol 43 : 511 - 521, 1984
- 23) Aikawa H, Suzuki K :  
Atypical Alzheimer's disease with spastic paresis and staxia.  
Ann Neurol 17 : 297 - 300, 1985
- 24) Aikawa H, Suzuki K :  
Enteric gliopathy in niacin deficiency induced by CNS gliotoxin  
Brain Res, in press
- 25) Saito Y :  
Muscle fiber type differentiation and satellite cell population in Werdnig-Hoffmann disease  
J Neurol Sci 68 : 75 - 87, 1985
- 26) 赤堀宏, 白倉治郎 :  
極低温試料急速凍結装置の開発 ( I )  
電子顕微鏡 19 : 135 - 138, 1984

- 27) 赤堀宏, 白倉治郎：  
極低温試料急速凍結装置の開発（II）  
電子顕微鏡 19：213-220, 1985
- 28) 赤堀宏, 鈴木叶, 米原勝久：  
TEMとSEMのための簡易蒸着法  
医生物走査電顕 13：10-11, 1984
- 29) Matsuishi T, Ono E, Terasawa K, Nonaka I, Sugiyama N, Nakamura Y, Tanaka K, Yamashita F：  
Fatal lipid storage disorder  
Brain Dev 6：339-344, 1984
- 30) Matsuishi T, Yano E, Inanaga K, Terasawa K, Ishihara O, Shiotsuki Y, Katafuchi Y, Aoki N, Yamashita F：  
A pilot study on the anticonvulsive effects of a thyrotropin-releasing hormone analog in intractable epilepsy  
Brain Dev 5：421-428, 1983
- 31) Ishii H, Suzuki K, Aikawa H, Nonaka I：  
Internodal microvillus-like Schwann cell fingers in myelinated fibres in mouse spinal roots  
J Neurocytol, in press
- c. 総 説
- 1) 埜中征哉：  
Rimmed vacuoleによる筋変性の特異性  
神経内科 20：622-630, 1984
- 2) 埜中征哉：  
進行性筋ジストロフィー，遠位型  
Clinical Neuroscience 3：301-303, 1985
- 3) 埜中征哉：  
先天性ミオパチー  
Medicina 22：235-238, 1985
- 4) 加茂功：

## II 研究業績

抗アセチルコリンレセプターモノクローナル抗体の臨床応用

免疫と疾患 8 : 773 - 777, 1984

5) 寺澤健二郎, 杉田秀夫 :

筋疾患治療剤の臨床薬理

Pharma Medica 2 : 81 - 86, 1984

### d. 症例報告

1) Takamoto K, Hirose K, Uono M, Nonaka I :

A genetic variant of Emery - Dreifuss disease ; Muscular dystrophy with humeropelvic distribution, early joint contracture, and permanent atrial paralysis

Arch Neurol 41 : 1292 - 1293, 1984

2) Hamano K, Kawashima K, Jogamoto M, Nonaka I :

Muscle involvement in a case with oculocutaneous albinism

Neuropediatrics, in press

3) 横地健治, 春原経彦, 埜中征哉 :

良性的経過のミオパチー, いわゆる先天性筋ジストロフィー症の2女性例

臨床神経 24 : 884 - 890, 1984

4) 中野義澄, 伊藤直樹, 平山恵造 :

Rimmed vacuoleを伴う遠位型慢性多発性筋炎と思われる2例

神経内科 20 : 493 - 500, 1984

### e. 班会議報告書

1) 埜中征哉, 石浦章一, 加茂功, 寺澤健二郎, 岡田理美 :

塩酸ブピバカイン (マーカイン) 処理による筋崩壊と筋再生に対するベスタチンの影響

厚生省新薬開発・微生物の二次代謝産物に由来する難病治療薬 (ロイペプチン) の開発研究

班 昭和58年度研究報告書, P 67 - 72, 1984

2) 高木昭夫, 藤田武久, 猪飼哲夫, 杉田秀夫, 埜中征哉 :

筋ジストロフィーハムスターに対するベスタチン投与の効果

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

班 昭和58年度研究報告書, p 61 - 65, 1984

3) 埜中征哉, 内田智子, 岡田理美 :

先天性多発性関節拘縮症の病因に関する病理学的研究

厚生省神経疾患・筋ジストロフィー症の臨床，病態と成因に関する研究班

昭和59年度研究報告書， p 35 - 38, 1985

- 4) 木南英紀，勝沼信彦，伊井邦雄，檜澤一夫，杉田秀夫，埜中征哉：

Rimmed vacuole を伴う distal myopathy におけるカテプシンB及びHの局在

厚生省神経疾患・筋ジストロフィー症の臨床，病態と成因に関する研究班

昭和59年度研究報告書， p 271 - 274, 1985

- 5) 杉田秀夫，埜中征哉，江崎孝三郎：

遺伝性前・外側下腿筋群萎縮 (pma) マウスの病因に関する神経病理学的検討

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58年度研究報告書， p 11 - 16, 1984

- 6) 加茂功，多田愛子，埜中征哉

胸腺筋細胞の多様性と産生される諸因子について

厚生省特定疾患・免疫性神経疾患調査研究班 昭和58年度報告書， p 255 - 261, 1984

- 7) 林恭三，古川昭栄，赤沢左衛子，加茂功，里吉栄二郎，野元裕：

ラット，サル，ヒト骨格筋のアセチルコリン受容体 (AChR) を抗原とした抗AChR抗体価の比較検討

厚生省特定疾患・免疫性神経疾患調査研究班

昭和58年度報告書， p 289 - 292, 1984

- 8) 平山恵造，小宮山純，伊藤直樹，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：①胸腺腫例での治療効果，

②経時的抗AChR抗体価減少率

厚生省特定疾患・免疫性神経疾患調査研究班

昭和58年度報告書， p 434 - 440, 1984

#### f. その他

- 1) 埜中征哉：

筋病理組織アトラス1 正常筋組織(1)

Medical Way 1(1)：12 - 15, 1984

- 2) 埜中征哉：

筋病理組織アトラス2 正常筋組織(2)

Medical Way 1(2)：6 - 9, 1984

## II 研究業績

- 3) 埜中征哉 :  
筋病理組織アトラス 3 筋線維の壊死・再生  
Medical Way 1(4):6-9, 1984
- 4) 埜中征哉 :  
筋病理組織アトラス 4 進行性筋ジストロフィー(1)  
Medical Way 1(6):4-7, 1984
- 5) 寺澤健二郎, 埜中征哉 :  
筋病理組織アトラス 5 進行性筋ジストロフィー(2)  
Medical Way 1(7):4-7, 1984
- 6) 埜中征哉 :  
筋病理組織アトラス 6 進行性筋ジストロフィー(3)  
Medical Way 1(8):4-7, 1984
- 7) 埜中征哉 :  
筋病理組織アトラス 7 遠位型ミオパチー  
Medical Way 2(1):2-5, 1985
- 8) 埜中征哉 :  
筋病理組織アトラス 8 筋緊張性ジストロフィー  
Medical Way 2(2):2-5, 1985

## B. 学会発表

### b. 国際学会

- 1) Aikawa H, Suzuki K :  
Experimental pellagra ; 6-aminonicotinamide lesion in the brain, skin and intestine in suckling mice  
American Society of Clinical Pathologists, 1985 Spring Meeting, Chicago, 1985
- 2) Aikawa H, Suzuki K :  
Aqueductal lesion in experimental hydrocephalus induced by a CNS glio-toxin  
61st Annual Meeting of American Association of Neuropathologists, Boston, 1985

### c. 一般学会

- 1) 埜中征哉, 春原経彦, 寺澤健二郎, 里吉富二郎, 米本恭三 :

Rimmed vacuole (RV) を伴う遠位型ミオパチーと遠位型筋ジストロフィー（三好型）の筋病理学的比較検討

第25回日本神経学会総会，札幌，5.30 - 6.1，1984

2) 齊藤陽子，埜中征哉：

Werdnig - Hoffmann 病罹患筋の電子顕微鏡的研究

第25回日本神経学会総会，札幌，5.30 - 6.1，1984

3) 岡田理美，埜中征哉：

ラット骨格筋の発育分化に対する神経の関与

第25回日本神経学会総会，札幌，5.30 - 6.1，1984

4) 寺澤健二郎，齊藤陽子，埜中征哉，松石豊次郎：

福山型先天性筋ジストロフィー症の骨格筋再生能に関する病理学的検討

第25回日本神経学会総会，札幌，5.30 - 6.1，1984

5) 猪飼哲夫，高木昭夫，米本恭三，杉田秀夫，埜中征哉：

マーカインによる急性筋融解の機序

第25回日本神経学会総会，札幌，5.30 - 6.1，1984

6) 藤田武久，石浦章一，埜中征哉，杉田秀夫：

急性筋崩壊及び再生に対するマクロファージの役割

第25回日本神経学会総会，札幌，5.30 - 6.1，1984

7) 富英明，春原経彦，高木昭夫，埜中征哉，里吉宮二郎，北住映二：

側彎症と悪性高熱 スキンドファイバー及び筋病理所見の検討

第25回日本神経学会総会，札幌，5.30 - 6.1，1984

8) 埜中征哉，藤田武久，寺澤健二郎，杉田秀夫：

筋ジストロフィー動物モデルとヒト筋ジストロフィーの比較検討

第26回日本小児神経学会総会，大阪，6.21 - 23，1984

9) 長尾秀夫，森本武彦，佐野のぞみ，高橋貢，羽原心治，松田博，埜中征哉：

筋型 acid maltase 欠損症の1家系 - 末梢白血球の形態学的及び生化学的变化による保因者検索の可能性 -

第26回日本小児神経学会総会，大阪，6.21 - 23，1984

10) 山口洋一郎，山下裕史朗，松石豊次郎，片渕幸彦，塩月由子，寺澤健二郎，埜中征哉：

全眼筋麻痺を伴わない特異的病理所見をもたない先天性ミオパチーの1例



- 第26回日本小児神経学会総会，大阪， 6.21 - 23, 1984
- 11) 北住映二，榎本省子，横地健治，桮中征哉  
Central core 病の3例  
第26回日本小児神経学会総会，大阪， 6.21 - 23, 1984
- 12) 二瓶健次，南川逸雄，藤田美雪，渋井展子，内藤春子，阿部知子，工藤英昭，桮中征哉：  
片側痙攣，片側麻痺を主症状とするmitochondrial encephalomyopathyの3例  
第26回日本小児神経学会総会，大阪， 6.21 - 23, 1984
- 13) 林照恵，中島正夫，多賀俊明，折居忠夫，桮中征哉：  
錐体路症状を伴った顔面肩甲上腕型神経原性筋萎縮症と考えられる一例  
第26回日本小児神経学会総会，大阪， 6.21 - 23, 1984
- 14) 東條恵，桜川宣男，桮中征哉：  
著明なるい瘦，筋萎縮，外眼筋麻痺症状，関節拘縮を呈した，小児全身型重症筋無力症の女児  
例－臨床像の特異性について  
第26回日本小児神経学会総会，大阪， 6.21 - 23, 1984
- 15) 横地健治，豊福照子，児玉和夫，桮中征哉：  
Escobar 症候群2同胞例の筋病理学的検討  
第26回日本小児神経学会総会，大阪， 6.21 - 23, 1984
- 16) 須貝研司，桜川宣男，桮中征哉：  
乳児期に発症し特異な病理所見を呈した遺伝性進行性感覚性ニューロパチーの一例  
第26回日本小児神経学会総会，大阪， 6.21 - 23, 1984
- 17) 斉藤陽子，藤田武久，寺澤健二郎，桮中征哉：  
筋緊張，筋力低下を主症状とし既知の神経筋疾患に属さない乳幼児の筋組織化学的検討  
第26回日本小児神経学会総会，大阪， 6.21 - 23, 1984
- 18) 紀平省悟，有馬正高，桮中征哉，田中朋子，竹下研三，横地健治，長尾秀夫：  
いわゆる先天性筋ジストロフィー症（非福山型）の生検筋における組織化学的研究  
第26回日本小児神経学会総会，大阪， 5.21 - 23, 1984
- 19) 寺澤健二郎，斉藤陽子，紀平省悟，桮中征哉：  
筋ジストロフィー各種病型（いわゆる非福山型，福山型，Duchenne 型）における筋再生につ  
いて  
第26回日本小児神経学会総会，大阪， 5.21 - 23, 1984

- 20) 藤田武久, 寺澤健二郎, 埜中征哉, 杉田秀夫, 長尾秀夫 :  
AM Pdeaminase染色－生検筋 116 例の検討－  
第26回日本小児神経学会総会, 大阪, 5.21 - 23, 1984
- 21) 内田智子, 埜中征哉, 横地健治, 児玉和夫 :  
先天性多発性関節拘縮症 (AMC) の組織学的研究  
第26回日本小児神経学会総会, 大阪, 5.21 - 23, 1984
- 22) 松島宏, 衛藤義勝, 前川喜平, 埜中征哉 :  
Brindle mouse の形態学的研究－heterozygote に着目して－  
第26回日本小児神経学会総会, 大阪, 5.21 - 23, 1984
- 23) 松坂哲應, 河野義恭, 桜川宣男, 埜中征哉, 有馬正高, 中山宏, 安藤丞 :  
重度精神運動発達障害, 眼瞼下垂, 網膜色素上皮異常, 多発性嚢胞腎, 小脳虫部欠損, 脳幹形成異常を呈した2剖検例  
第26回日本小児神経学会総会, 大阪, 5.21 - 23, 1984
- 24) 向山昌邦, 埜中征哉, 春原経彦, 一井本, 里吉宮二郎 :  
Acanthocytosis を伴った mitochondrial encephalomyopathy の一剖検例  
第25回日本神経病理学会総会, 東京, 5.16 - 18, 1984
- 25) 加茂功 :  
二種の胸腺由来筋細胞の性状について  
第43回日本癌学会総会, 福岡, 10.3 - 5, 1984
- 26) 加茂功, 伊藤恒敏 :  
胸腺筋細胞が産生する生物活性因子  
第14回日本免疫学会総会, 大阪, 12.4 - 6, 1984
- 27) 桜川宣男, 吉田豊, 加茂功, 佐藤充, 有馬正高, 里吉宮二郎 :  
DMSO による線維芽細胞 sphingomyelinase 活性透導について  
第57回日本生化学会総会, 東京, 10.6 - 9, 1984
- 28) 赤堀宏, 肥高洋, 石井弘子, 埜中征哉 :  
高分解能 SEM 試料のためのメタルコーティング法  
第40回日本電子顕微鏡学会総会, 仙台, 6.27 - 29, 1984
- 29) 石井弘子, 埜中征哉, 赤堀宏 :  
Large replica 法の応用

第40回日本電子顕微鏡学会総会，仙台， 6.27 - 29, 1984

30) 小宮山純，河村満，平山恵造：

Marinesco - Sjögren 症候群：成人症例における筋病変の意義

第25回日本神経学会総会，札幌， 5.30 - 6.1, 1984

31) 林葉子，肥田野信，埜中征哉：

皮膚筋炎

第169回日本皮膚科学会研究地方会，東京， 3.16, 1985

C. 班会議発表

1) 埜中征哉，田辺雄三：

mdx マウスに対するロイペプチン，ベスタチンの投与効果

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  
班 昭和59年度班会議，東京， 3.8, 1985

2) 高木昭夫，荒木誠，藤田武久，埜中征哉：

ジストロフィー筋よりのcreatine kinase (CK) 遊離に対する各種薬剤の影響

厚生省新薬開発・微生物の二次代謝産物に由来する難病治療薬（ロイペプチン）の開発研究  
班 昭和59年度班会議，東京， 3.8, 1985

3) 埜中征哉，内田智子：

先天性多発性関節拘縮症の病因に関する病理学的研究

厚生省神経疾患・筋ジストロフィー症の臨床，病態と成因に関する研究班

昭和59年度班会議，東京， 12.1 - 2, 1984

4) 木南英紀，勝沼信彦，伊井邦雄，檜澤一夫，杉田秀夫，埜中征哉：

Rimmed vacuoles を伴う distal myopathy におけるカテプシンB及びHの局在

厚生省神経疾患・筋ジストロフィー症の臨床，病態と成因に関する研究班

昭和59年度班会議，東京， 12.1 - 2, 1984

5) 杉田秀夫，埜中征哉，田辺雄三，江崎孝三郎：

X染色体性劣性遺伝形式をとるジストロフィーマウス (mdx マウス)の筋病理学的研究

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59年度班会議，東京， 12.6, 1984

6) 加茂功，古川昭栄，赤沢左衛子，藤沢加津美，菊池愛子，埜中征哉：

ラット胸腺筋の GalNAc binding lectin

厚生省特定疾患・免疫性神経疾患調査研究班

昭和59年度班会議，東京，1.18-19, 1985

- 7) 平山恵造，小宮山純，古川昭栄，加茂功，伊藤直樹：

非アセチルコリン受容体抗原に対する重症筋無力症患者血清中の抗体：臨床症状及び抗アセチルコリン受容体抗体との相関

厚生省特定疾患・免疫性神経疾患調査研究班

昭和59年度班会議，東京，1.18-19, 1985

- 8) 加茂功：

二種の胸腺筋細胞によるレクチン及びインターロイキン1様因子の産生とその作用

文部省がん特1，細胞増殖因子の作用機構とトランスホーメーションの研究班

昭和59年度班会議，東京，7.27, 1984. 2.15, 1985

- 9) 平山恵造，小宮山純，古川昭栄，加茂功，伊藤直樹：

非アセチルコリンレセプター抗原に対する重症筋無力症患者血清中の抗体：臨床症状及び抗アセチルコリンレセプター抗体との相関

厚生省特定疾患・免疫性神経疾患調査研究班

昭和59年度班会議，東京，1.25, 1984

## 3. 主な研究報告

遠位型筋ジストロフィー（三好型）とrimmed vacuole  
を伴う遠位型ミオパチー（RV型）の比較検討

埜中征哉，寺澤健二郎

骨格筋の病変は神経原性と筋原性に二大別されている。一般に筋原性疾患では軀幹近位筋が主として侵されるが、まれに遠位の筋が侵されることがある。それは一括して遠位型ミオパチーと総称されているが、病理学的には筋ジストロフィーを含め多くの所見があり、多因性疾患と考えられている。その中でSwedenに多い常染色体優性遺伝をとる型は古くからWelander型として一疾患単位の位置を占めている。本邦では常染色体性劣性遺伝をとり組織学的に筋ジストロフィーの所見を呈するもの（三好型）と、rimmed vacuole(RV)を主所見とする（RV型）二種の存在が知られている。この二者の相異をより明らかにするため検索した。

## 対象と方法

三好型4例（17-29歳）、RV型4例（25-29歳）で、発症年齢は何れの群でも20歳前後であった。初発症状は歩行に関するもので、三好型では腓腹筋が、RV型では前脛骨筋が好んで侵されていた。CK値は前者で高く（4,000-106,200mU/ml）、後者は軽度上昇（104-5,310mU/ml）（正常：110mU/ml以下）をみた。生検筋は凍結切片によるものと、電子顕微鏡的による方法で検索した。

## 結果と考察

三好型では筋線維の大小不同に加え、多数の壊死と再生線維を認めた。中心核線維も軽度増加していた。罹患の強い所では結合織の増加がみられ、脂肪織に置換されていた。筋線維のタイプの分布で特記すべきことは未分化で再生の示標であるタイプ2C線維の増加で（18.5-47.2%）あった。やはり再生の活動性を示すといわれる筋衛星細胞も16.0-18.6%（正常対照：4.4±1.8%）と増加していた。

RV型では筋線維の大小不同著明であり、小径線維は群をなして存在する傾向にあった。最も顕著な変化はHEで好塩基性、Gomoriトリクロム染色で赤染する顆粒で縁どられたRVの存在であった。また壊死、再生の所見には乏しかった。再生の示標であるタイプ2C線維は0.3-8.0%と少なく、筋衛星細胞も2.3-7.5%と少なかった。

三好型はCK値が高く、病理学的には筋線維の

壊死、再生を主病変として筋ジストロフィー（特にDuchenne型）と質的差はなかった。一方RV型では筋の壊死、再生所見に欠けていてRV形成がみられたことは、RV形成が筋の変性過程に重要な役割を果たすと考えられた。三好型とRV型は臨床的には似ていても、その病変過程は大きく異なることが示された。表1に三好型、RV型の相異をDuchenne型と対比させまとめた。

## 文献

- 1) Nonaka I, Sunohara N, Ishiura S, Satoyoshi E: Familial distal myopathy with rimmed vacuole and lamellar (myeloid) body formation. J Neurol Sci 51: 141-155, 1981.
- 2) Nonaka I, Sunohara N, Satoyoshi E, Terasawa K, Yonemoto K: Autosomal recessive distal muscular dystrophy; A comparative study with distal myopathy with rimmed vacuole formation. Ann Neurol 17: 51-59, 1985.

表1 遠位型筋ジストロフィー（三好型）、RV型  
遠位型ミオパチー、デュシャンヌ型筋ジ  
ストロフィーの比較

		三好型	RV型	Duchenne型
臨床的 特徴	遺 伝	常染色体性劣性	常染色体性劣性	X染色体性劣性
	発 症 時 期	15~30歳	15~30歳	3~5歳
筋病 理	罹 患 筋 (初 期)	腓腹筋	前脛骨筋	軀幹近位筋
	仮 性 肥 大	—	—	+
	高 CK 血 症	高度	正~軽度	高度
筋病 理	筋 線 維 壊 死	+	+	+
	再 生 線 維	+	+	+
	rimmed vacuole	—	+	—
	タイプ1線維優位	?	+	+

## 胸腺筋様細胞のレクチン

加茂功, 古川昭栄, 赤沢左衛子, 藤沢加津美, 菊池愛子, 埜中征哉

これまでラット胸腺よりThy 1(+)と(-)の二つの異なる筋様細胞をクローン化樹立した。特にThy 1(+)筋様細胞はヘパリンやGalNAcによって阻害されるレクチンを多量に産生していることがわかった。本研究においては本レクチンを精製し、その性状と生物学的作用について追求し、本細胞の胸腺内での役割を明確にすることを目的とする。

## 材料と方法

Thy 1(+)筋様細胞株 R 615 B2 を RPMI 1640 + 10% FCS の条件下で 3 ~ 4 日培養し、full sheet 直前に RPMI 1640 + 10% Horse serum + 2% FCS に交換し、さらに 3 ~ 4 日培養して -PBS で 4 ~ 5 回洗浄後、3 M ラクトース、2 mM EDTA、10 mM 2 ME の入った 0.01 M, PH 8.6 の PBS で、細胞を回収した。この細胞を約 10 倍量の上記バッファーに浮遊させ超音波で細胞を破碎した。この細胞抽出液を 100,000 G × 1 h の条件で遠心し、その上清をさらに 4 ~ 5 倍に希釈しペリスタポンプを使用してヘパリンカラムに吸着させた。溶出は 0.4 M NaCl, 0.1% Triton X-100, 0.55 M NaCl, 0.7 M NaCl, 1.0 M NaCl, 3 M NaCl と塩濃度を順次上げることで行なった。レクチン活性はトリプシン・グルタール・エタノール処理したウサギ赤血球に対する凝集活性で判定した。レクチンの純度測定には SDS のポリアクリルアミドゲル電気泳動を行い決定した。リンパ球への影響は BALB/C, C3H/He, ヌードマウス, ウィスターラット等の胸腺リンパ球や、脾臓リンパ球に対する、Mitogenicity の有無を 3H-TdR の取り込みで測定した。

## 結果

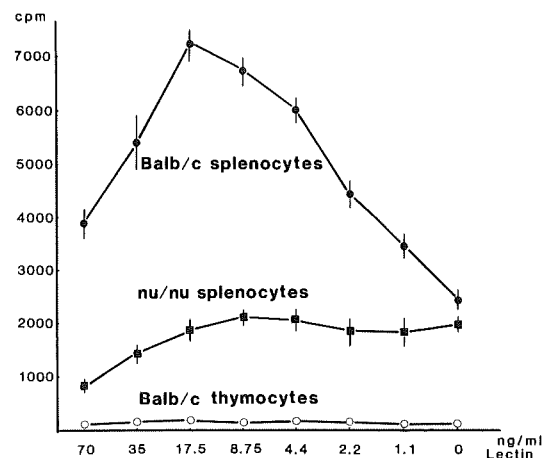
約 50% に及ぶ活性が 2.5 M NaCl で溶出される画分に見出された。この画分を SDS-ポリアクリルアミドゲル電気泳動を行うと、Mw, 10000, 13000, 13700, 14600 の 4 つの蛋白バンドが染め出された。これらの蛋白はセファデックス G 150 を用いたゲルろ過では全て void に回収されることから aggregated form をとっていることが

推測された。このレクチンのウサギ赤血球に対する凝集反応はヘパリン 5  $\mu$ g/ml, GalNAc 10 mM, ManNAc 25 mM, D-glucuronic acid 25 mM 等で約 50% 抑制がみられた。

本レクチンは図 1 にみられるごとく数 ng/ml のレベルで、ヌードマウスを除く、ラットやマウスの脾臓リンパ球に対してマイトジェニシティを示したが、胸腺リンパ球に対してはごくわずかの反応をひきおこせる程度だった。しかしながら胸腺リンパ球も、ヒト又はマウス由来の IL 1 と共に作用させると、IL 1 単独時にくらべ、著しい増殖促進効果を発期した。なお、このようなレクチン作用は、R615B2 の培養上清中にも認められた。

## 考察

胸腺筋細胞のもつ生物学的役割の可能性についてこれまで株化した筋様細胞を用いて、実験を行ってきたところ、IL 1 様活性因子、colony stimulating factor の存在が明らかとなったが、今回さらに、レクチンがごく少量でリンパ球の増殖に深く関わっていることを明らかにした。



## pma (peroneal muscular atrophy) マウスの培養筋細胞の検討

菊池愛子, 藤沢加津美, 埜中征哉

## はじめに

pma マウス (以下 pma) は江崎・安田によって開発された。常染色体劣性遺伝形式を有する総腓骨神経支配下の前, 外側下腿筋群の選択的萎縮を伴う。ヒト内反足に似た足変形があり, 両足を引きずるようにして歩く特徴をもつ。pma はヒト先天性多発性関節拘縮症のモデル動物として注目されている。私たちはこれまで組織化学的検討を行ない, pma の筋は未分化で神経支配がなく胎生早期の特徴を持すること, 更に本来萎縮筋と接合するはずの脊髄前角, 前根, 総腓骨神経分岐部より中枢側には形態学的には神経に異常がないことを明らかにした。私たちは pma の萎縮筋に神経支配が欠如する原因を培養系で検討するにあたり, まず筋細胞の増殖や分化に異常があるか CK, LDH, 蛋白量の経時的变化を検討を試みた。また筋単独では未熟というだけで異常がないとすれば神経との相互関係において, 萎縮筋には運動神経にたいしてそのレセプターあるいは運動神経誘導能を欠くのかどうか co-cultivation 等を試みた。

## 方法

生後 1~3 日の pma より萎縮筋, 非萎縮筋, 及び脊髄神経をとりだし, 細切, 酵素処理後, 別々に RPMI1640 + 10% FBS で培養した。

## 結果

1. pma の萎縮筋は, 図 1 に示すように, 非萎縮筋とくらべ, 細胞内の LDH 活性は差がないが, 細胞内 CK 活性は高値を示した。蛋白量には差がなく, 萎縮筋は増殖と筋管形成能は劣らないことが示唆された。
2. 培養細胞の顕微鏡観察では, 萎縮筋の収縮運動と筋管形成の時期 (培養経過日数) は劣らずむしろ早い傾向があった。筋管は, 図 2 に示すような発達を示した。
3. 培養 7 日後に, 図 3 のように, pma の萎縮筋と非萎縮筋をそれぞれ脊髄神経細胞と co-cultivation した結果は, 萎縮筋は非萎縮筋に比べ神経筋の接合が少なく, また神経線維の伸張が劣る傾向があった。

## 考察

本研究はまだ予備実験的段階にあるが, 少なくとも培養系でも萎縮筋の筋管形成は非萎縮筋に劣らず寧ろすぐれているといえる。所で, 筋衛星細胞が組織学的にみても多いとされる筋が必ずしも筋

管形成能と平行しない。筋本来に筋管形成に係わるなんらかの遺伝学上の既定や表現の方式がそなわっているとすれば, pma の萎縮筋は, 単に筋衛星細胞が多いだけでなく胎生早期の細胞のまま保持されて筋本来としても筋管形成においては病的筋といえないのではないかと考えられた。筋神経接合の筋およびその周囲の問題にかんしてはアセチルコリンレセプターの分布や集合を指標として, 細胞表面, 液性因子の両面から検討していきたい。所で, pma の後根神経節を, 培養基の底面に gelatin, collagen, 変性 collagen でコートして, 更にそれぞれ NGF 存在下と非存在下で培養した。コート材としては collagen が最も神経線維の発達がよく非コート群に比べ 3 倍, NGF を加えるとさらに 2 倍 (計 6 倍) となり, 相乗効果があった。今後運動神経についても, 筋細胞やシュワン細胞, 脳細胞のホモジネート, 培養上清 (運動神経生長因子を含むとされる) を神経細胞に与えたときの神経の伸張を EIA 法で検討する実験を進めている。

図 1.

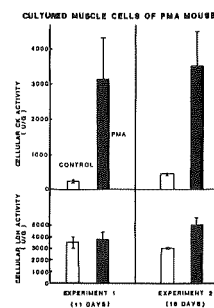


図 2.



図 3.



## 代謝拮抗剤による実験的水頭症の病理

相川久志, 鈴木衣子\*

\* Dept. of Neuropathology, Albert Einstein College of Medicine.

中脳水道狭窄は人間の先天性水頭症の最大原因である。病理学的に、これは炎症性変化や反応性グリオシスを伴わない中脳水道の閉塞として特徴づけられている。

我々はニコチン酸の代謝拮抗剤を使い、人間の先天性水頭症に類似する病変を作製したので報告する。

## 方法

ICR系統のみマウスを使用した。生後5日目のマウスに、ニコチン酸の代謝拮抗剤、6-Amino-nicotinamide (6-AN) を、25 mg/kg of body weight の量で腹腔内注射した。形態学検索のため、灌流固定を行い、神経系のみならず、皮膚、腸管、肝を電顕的に検索した。

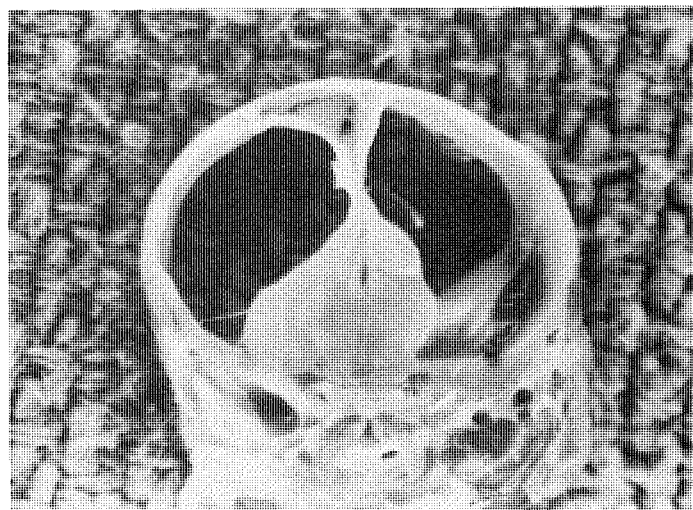
## 結果

6-AN投与マウスは、投与後3日目より、下痢、皮膚炎及び神経症状（失調、痙性歩行）を呈した。投与7日後より頭囲が拡大し、水頭症を示した（Fig 1）。投与マウスは約1ヶ月間、生存した。病

理的には、神経系におけるグリア細胞の浮腫性変化が特徴であった。これに加えて、上衣細胞も又浮腫性変化を示し、中脳水道狭窄の原因となっていた。これら浮腫性変化は、投与後20日より次第に消退し、投与後30日では、中脳水道閉塞のみが残っていた。閉塞部では、上衣細胞が剥離、消失していた。反応性グリオシスは認められなかった。

## 考察

急性期の病理像はグリア細胞、上衣細胞の浮腫性変化に基づく閉塞性水頭症であるが、後期には、浮腫性変化は消退し、反応性グリオシスを伴わない中枢水道閉塞のみとなっていた。上衣細胞は消失し、一見、形成異常の像を呈しており、人間の先天性水頭症に極めて類似していた。これらの結果から、人間の先天性水頭症のあるものは、周産期におけるtoxinにより惹起させる可能性を示唆していると思われる。





## 塩酸プピバカインの局注による骨格筋の壊死・再生の関する研究 — 筋衛星細胞の役割を中心に

寺澤健二郎, 埜中征哉

### 目 的

筋線維は様々な原因で壊死に陥り、その後、筋衛星細胞 (Satellite cell, SC) の活発な分裂・増殖により再生することは以前から知られている。また、壊死再生を主病変とする筋ジストロフィーや多発性筋炎などでは、その数は著明に増加しており筋の再生が恒常的におこっているものとされている。一本の筋線維が壊死に陥った後、どのような経過で再生してゆくかを観察することは大変興味深いことではあるが、実際には困難である。そこで、我々は筋形質膜に特異的な細胞毒性を持つ局所麻酔剤である塩酸プピバカインを筋注する方法を用い、筋肉の均一な壊死病変を作り、引き続いて起こる筋再生過程を経時的に観察した。

### 方 法

200~250 gの雄のウィスター系ラット40匹をエーテル麻酔し、下腿部に無菌的な切開を加えヒラメ筋を露出させ、同時に0.5%塩酸プピバカインを0.5 ml注射して皮膚を縫合した。その後、1, 2, 3, 5, 7, 10, 15, 30日目に5匹ずつ屠殺し、筋注を施行したヒラメ筋を摘出した。一部は電顕試料としてグルタルアルデヒド、ランタナム加オスミウム酸による二重固定をし、残りは光顕用凍結標本とした。光顕では筋肉の連続横断切片に各種の組織学的・組織化学的染色を施した。電顕では筋肉の横断・縦断面を観察して、壊死から再生に至る過程を継時的に追った。とくにSCの動態に注目して様々な数量的検討も加えた。

### 結 果

① すべての筋線維は、注射後24時間以内に形質膜を失い変性していたが、血管・神経・基底膜な

どには変化はなかった。

② 48時間経つと既存の筋線維は殆んど失われ、貪食細胞や分裂増殖したSCと思われる多数の単核細胞を認めた。

③ 3日目には早くも未熟な再生線維を認め、基底膜下には筋管細胞, SC, 貪食細胞などが複雑に入り組んでいた。

④ 5日目になると多量の筋原線維を有する筋線維となり、SCも基底膜下に分布していた。

⑤ それ以後、10, 15, 30日目では、筋線維径の増大が主な変化であった。

⑥ SCの数量的検討に関しては、SC出現頻度 (最底200本の筋線維について、SC総核数を基底膜下核総数で除した値を%表示したもの) は、5日以後急速に減少し7日目には正常コントロールとの差を認めなかった (図1)。横断切片で見ると一本の筋線維あたりに存在する筋核数もやはり7日以後一定であった (図2)。

### 結 論

① 塩酸プピバカインのヒラメ筋への局注により均一な壊死再生像を得ることができた。

② SCの筋線維再生への直接的関与は7日目までに終わり、その後は“dormant myoblast”として基底膜下に存在することが明らかとなった。

### 文 献

Jirmanova I: Ultrastructural study of experimental muscle degeneration and regeneration in the adult rat, Z. Zellforsch. 131, 77-97 (1972)

図1. 筋衛星細胞出現頻度の経時的变化

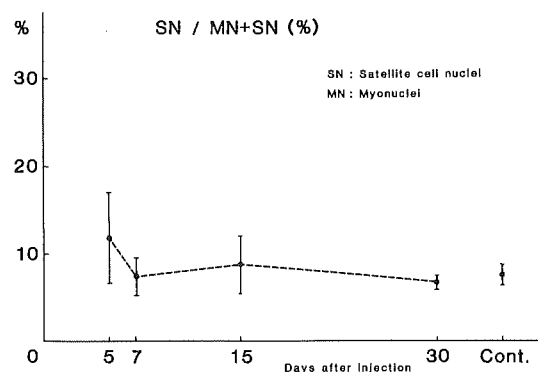
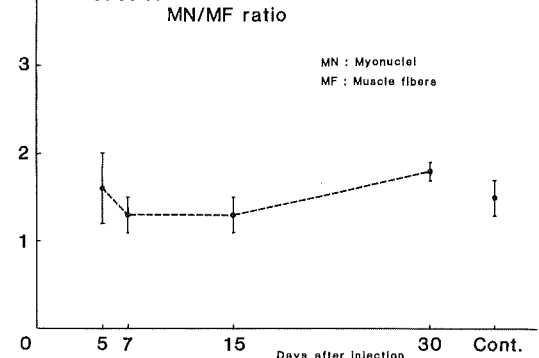


図2. 横断面における筋線維あたりの筋核数の経時的变化



## mdx マウス骨格筋の病理学的研究

田辺雄三, 埜中征哉

## 目的

ヒト筋ジストロフィーの研究は自ずから諸種の制約を伴う事より、近年各種の筋ジストロフィー動物が開発供給され多くの知見が得られてきた。しかしながら Duchenne 型の如く X 染色体劣性遺伝をとり、かつ継代的に全例で homozygote が得られるモデル動物は未だなく、その開発が期待されていた。Bulfield らにより発見確立された mdx マウスはこれらの特徴を有する新たなモデル動物である。本研究の目的は mdx マウス骨格筋の形態的特徴を明らかにしモデル動物としての位置づけをする事にある。

## 対象・方法

mdx マウス、対照マウス両者共出生直後より 180 日目に至るまで経時的に体重変化、臨床症状について調べた。さらに主に EDL 筋、soleus 筋をとり出し連続凍結切片を作製し各種組織化学的染色を行った。又対側の soleus 筋のエボン包埋電顕用標本より semithin section を得、横断面での総線維数、平均線維径を測定した。

## 結果

経時的体重変化は mdx マウス、対照マウスで差はなかった。180 日目に至るまで、筋力低下などの明らかな臨床症状は示さなかった。

前記の如く、ヒラメ筋を対象に 5 日目より 30 日目における平均線維径並びに総線維数の推移について検討した。まず総線維数は両者共大きな差異はなく、5 日目より 30 日目に至るまでしだいに増加して行き、mdx マウスにおいて筋線維数の減少は認められなかった。平均線維径について見るとやはり同様に 20 日目までは差異なく次第にその径が増大していった。しかしながら 30 日目となると mdx マウスの方が小となった。(P < 0.05)

組織学的・組織化学的所見については 180 日目のヒラメ筋では本マウスの典型的病理所見をみた。すなわち明らかな筋線維大小不同、染色性に乏しい壊死線維、単核の貪食細胞の出現があった。それに加えやや大型核で胞体が basophilic な、いわゆる再生線維の存在があり、しかもその再生線維はしばしばグループを成して存在するのが特徴であった。また多くの線維は中心核線維で、中には肥大線維、fiber splitting の所見も見られた。その時期でも endomysial fibrosis は軽度に留まり、脂肪織の増加はなかった。group atrophy, small

angulated fiber などの神経原性変化や空胞変性は認められなかった。酸フォスファターゼ染色では壊死、再生線維に一致して高活性を示す線維が存在した。

これらの変化は長指伸筋にも同等に認められ、赤筋、白筋間に明らかな差異はなかった。

次に経時的に見て病理変化がいつ頃から明らかになってくるかについて、主に、ヒラメ筋、長指伸筋、前脛骨筋について調べた。生後すぐでは、筋線維は大型の核を持ち胞体が basophilic な細胞が互いに融合し合った幼若な像を呈しており、生後 5 日目では細胞境界が明らかとなり、大型核は少数となっているがいまだ壊死線維の存在は明らかでなかった。20 日目では、壊死再生線維が多くは、集塊を作り現れていた。

更に 30 日目頃になると壊死再生の変化に加え中心核線維が多数認められ、肥大線維も出現していた。以後これらの変化は、先に示した 180 日目の病理像へと続いていた。

## 結語

mdx マウスは臨床に著明な筋力低下はなく、筋病理上もほぼ完全な再生が認められこの点ヒト筋ジストロフィーと大きな差異を示した。しかし確実にホモが得られるため治療実験、再生筋の研究などに応用が期待される。

COMPARATIVE MUSCLE HISTOCHEMISTRY IN ANIMAL MUSCULAR DYSTROPHIES

	mdx dy/dy		Chick	Hamster
Progressive muscle weakness	±	+	+	±
Cardiac muscle involvement				+
NECROTIC FIBERS	±*	+	+	±*
Variation in fiber size	+	+	+	+
Opaque fibers	+	+	±	+
Calcium-loaded fibers	+	+	±	+
VACUOLATED FIBERS			+	
Hypertrophic fibers	+		+	
REGENERATING FIBERS	±*	+	+	±*
FIBROSIS	±	+	+	
Adipose tissue		+	+	
AFFECTED MUSCLE	W+R	W+R	W	W+R
	W: white R: red			* frequently seen in large groups

MUSCLE HISTOCHEMISTRY IN mdx MOUSE

	0	5	10	20	30	60	90	120 days
NECROTIC FIBERS								
Variation in fiber size								
Opaque fibers								
Hypertrophic fibers								
REGENERATING FIBERS								
Internal nuclei								
Fiber splitting								
Fibrosis								
Adipose tissue								

## X染色体性劣性遺伝をとる筋ジストロフィー (mdx) マウス骨格筋の発育と分化

禹満, 岡田理美, 田辺雄三, 埜中征哉

## 目的

進行性筋ジストロフィーの骨格筋には壊死が起こる以前にすでに異常があり, 筋線維の発育と分化の遅延が存在するのではないかと考えられている。筋ジストロフィー鶏では形態, 生化学何れの検索でも, 筋線維の分化の遅れが証明されている。我々は, 新しく見出されたX染色体性劣性遺伝をとる筋ジストロフィー (mdx) マウスについて, 同様な事実があるか否か組織学的に検討した。

## 対象・方法

mdxマウスと, それと同系統のマウス (C57 Bl/10 ScSn) を対照として使用した。mdxマウスは, ホモとヘミの交配が可能であるので, それより得たホモを使用した。両者とも経時的 (新生仔, 5, 10, 15, 20, 30 日目) に各々5匹ずつより得たヒラメ筋につき, その形態, 直径, 線維タイプ分布をみ, さらに電顕的検索により, 筋管細胞や筋衛星細胞の頻度を算出し, 分化の状態を判定した。

## 結果

生後10~15日目より壊死線維が出現し, それと同時に再生線維も出現したので15日目以内を重点的に検討した。

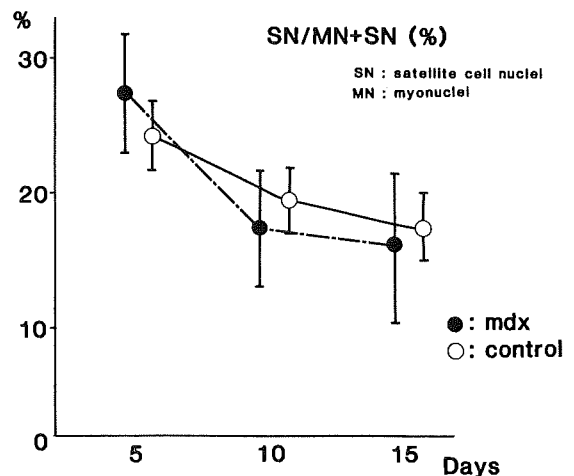
- ① 筋線維径: mdx, 対照とも生後15日目までは両者間に有意な差はなく次第に増大した。15日目以降は, mdxに小径の再生線維が群をなして出現した。
- ② 組織化学的变化: 20日目まではNADH-TR, ATPase 染色でみる限り, 非壊死部では筋線維タイプの分布に差はなかった。
- ③ 電子顕微鏡的検索: 5日目頃までは両者に筋管細胞を多く認めたが, 10日目頃には消失した。筋衛星細胞の頻度を, 筋衛星細胞核数 / 筋核数 + 筋衛星細胞核数 × 100 % で算出すると, 5日目

は両者とも平均24~27%に分布し, 10日目では18%内外, 15日目には17%内外で, 両者間に有意差はなかった。20日目以降は, mdxで壊死・再生がみられるために, その数は増加したが, 個体差, 部位によりその値は大きく変動した。(表1)

## 結論

mdxマウスでは, 生後15~20日目まで筋線維の発育と分化に異常はなく, これは筋ジストロフィーマウス (C57 Bl 6 J/dy) や鶏 (line 413) とは著しく異なる点であった。また, 生後15日目頃より壊死・再生が開始し, 15日目まで筋衛星細胞の形態, 頻度は対照と差はなかった。発育, 分化途上筋は壊死に陥りにくいと考えられる。

表1. 筋衛星細胞の経時的頻度



## 悪性線維性組織球腫における筋組織

林葉子, 菊池愛子, 埜中征哉

悪性線維性組織球腫MFHは、線維芽細胞様細胞(F cell)と組織球様細胞(H cell)が、種々の割合で混在する未分化多形性の肉腫である。その組織発生はなお明確でなく、組織球由来説、線維芽細胞由来説、未分化間葉細胞由来説の3つがある。電顕的にはF cellとH cellの他に、筋様線維芽細胞の存在が指摘されているが、本体は不明である。今回我々は、筋様線維芽細胞に焦点をしばり、病理学、組織化学、電顕、組織培養にて同室を行ない、その生物学的機能、MFHの起源につき検討した。

## 方法

36才男性の右下顎に生じた32×35×20mmの紫紅色、半球状腫瘍を広範囲切除し、検査材料とした。病理学では、ホルマリン固定後のパラフィン切片に、H-E, Masson's trichrome, Van Gieson, silver, PTAH, PAS, Sudan III染色施行し、凍結切片にNADH-TR, MAG, oil red O, NSE, acid phosphatase染色を、脱パラ後の切片にS-100, actin, myosin, myoglobin染色を施行した。微細構造は、材料を1mm<sup>3</sup>に細切し、2.5%グルタルール固定後、2%オスミウムにて後固定、エタノールで脱水後、エポン812に包埋した。超薄切片を酢酸ウランとクエン酸鉛で二重染色し、日立HL-12A透過型電顕にて観察した。組織培養は、材料から皮膚と顔面筋を完全に取り除き、腫瘍中央部を1mm<sup>3</sup>に細切し、60mmプラスチック皿(Falcon)に植えた。週2~3回、10%FBS-D-MeM培養液の交換を行ない、位相差顕微鏡にて培養細胞を観察した。組織材料と同様の方法で、培養細胞の電顕観察も施行した。

## 結果

病理学、組織化学、電顕にて、腫瘍はF cellとH cellを主とした細胞よりなり、多形性異形性に富み、MFHと診断された。これとは別に、エオジン強陽性の紡錘形細胞が混在し、PAS, NADH-TR, MAG強陽性、PTAH, S-100, actin陽

性、myosin, myoglobin陰性であった。電顕では、両極性に細長い胞体内に筋原線維が縦走し、Zバンドに相当するデンスの暗小体が多数認められた。組織培養でもH cell, F cellの他に、中央厚みのある紡錘形細胞が増生し、細胞間接触が認められたが、細胞融合はおこらなかった。培養は12日目にトリプシン処理し、継代培養したが、紡錘形細胞は増数するも、筋管形成には至らなかった。電顕にてグリコーゲン顆粒、桿状ミトコンドリア、Zバンドを有する筋原線維が、胞体内に多数認められ、核は辺縁部ヘテロクロマチンに富み、融合前の単一単核の筋芽細胞と固定された。

## 考察

我々の筋肉の組織培養法に従うと、これまでの実験では重症のcytochrome c oxidase deficiencyを除いて正常、各種筋疾患由来の筋細胞についてすべて筋管形成に成功しているが、MFHでも融合がうまく行なわれなかった。MFHの筋芽細胞が通常では筋形成をしにくい、たとえば未分化細胞な腫瘍そのものから発生している細胞とも考えられる。cytochrome c oxidase deficiencyの筋管形成を促進するため我々の開発したchemically defined mediumで培養したところ、MFHの紡錘形細胞も融合し、多核の筋管を多数形成した。電顕的にもZバンドを有する筋原線維を認め、MFHの紡錘形細胞は、横紋筋芽細胞系であることが証明された。筋芽細胞の存在は、MFHの未分化間葉細胞由来説を支持するものである。

単核の筋芽細胞は、動物で、脳、胸腺、視神経等に見つかっており、growth factorやlectinを分泌するといわれている。筋細胞が他の線維芽細胞などよりそうした活性が強いとすれば筋芽細胞の、MFHの腫瘍内における生物学的機能についても大変興味あるところである。

## マウス脊髄根における Internodal Schwann Cell Fingers

石井弘子, 鈴木衣子, 埜中征哉

### はじめに

有髄神経の Ranvier 絞輪には, シュワン細胞から生じた Microvilli が, 神経線維の直径に応じて太い線維には多く, 細い線維には少なく存在する事が, 最近明らかにされた。<sup>1), 2)</sup> 我々は Microvilli を含むシュワン細胞の突起が Ranvier の絞輪以外にも正常マウスの脊髄根有髄神経に存在する事を見出し, この突起の存在部位と微細形態を調べた。

### 方法

成熟 ICR, C57BL/6J マウスを還流固定し, 前根は L1~L5, 後根は L2 と L5, 末梢は坐骨神経を取り出し, 更に L1 と L2 は中枢側と末梢側に分け, L3~L5 については, 中枢側, 中間部, 末梢側に分け, 後固定後, 常法通り脱水, 包埋して電子顕微鏡観察した。

### 結果

この Internodal Schwann Cell Fingers (ISCF) は, 正常マウスの前根 L1~L5 のすべての部位に観察され, 後根の有髄神経にも存在した。しかし, 坐骨神経には見い出せなかった。又, ISCF は正常な成熟 ICR, C57BL/6J マウスの両種に観察された。その形態学的特徴は,

- 1) ISCF は有髄神経の走向に対し直角方向に卵形に突出し, 神経線維の走向と平行  $0.7\sim 1.9\ \mu\text{m}$ , 直角に  $0.4\sim 0.7\ \mu\text{m}$  の大きさであった。
- 2) Microvilli は ISCF の主たる構成成分であり,

コイル状又は分枝状の構造をなし, シュワン細胞の胞体から突出し, シュワン細胞の原形質膜に続く二重膜で囲まれていた。この Microvilli には, 数本のマイクロフィラメントが内在し, このマイクロフィラメントの直径は, アクチンのそれと同じであった。Microvilli 全体は, 基底膜で覆われていた。

3) Microvilli と Microvilli, Microvilli と基底膜との間には, 電子密度の高い構造が観察された。

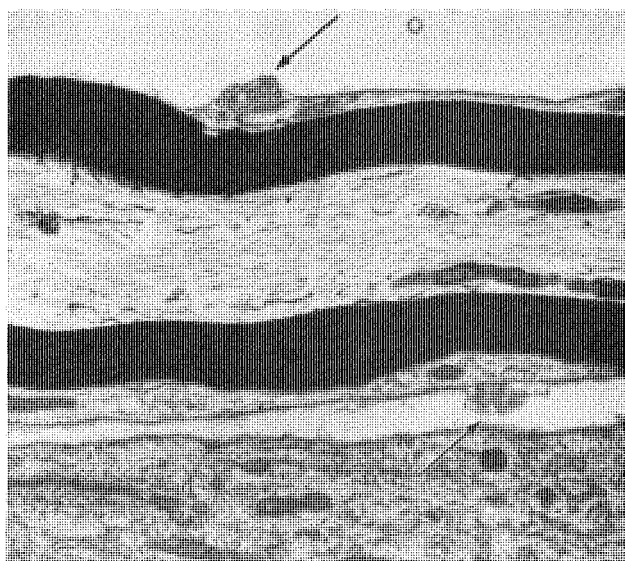
### 考察

ISCF は Nodal Schwann Cell Fingers (NSCF) と形態学的特徴が類似している。

NSCF は, 跳躍伝導における重要な役割を演じていると考えられているが,<sup>3)</sup> ISCF の役割については, 存在頻度, 発達との関係, 他動物での存在の有無などと共に不明である。

### 文献

- 1) Berthold c.-H. & Rydmark M. (1983) J. Neurocytol. 12, 475-505.
- 2) Raine C.S. (1982) J. Neurocytol. 11, 935-947.
- 3) Wiley C.A. & Ellisman M.H. (1980) J. Cell Biol. 84, 261-280.
- 4) Ishii H, Suzuki K, Aikawa H & Nonaka I J. Neurocytol. in press



ISCF (arrows) in L4 anterior spinal root

## 10. 機能研究部

### 1. 研究部一年の歩み

昭和59年度において、本研究部で研究にたずさわったのは、小沢鏝二郎、木村一郎、斎藤公司、萩原康子、庄司明子、斎藤加代子であり、毛涯千夏、土居雅子、井上千代美がこれを補助した。その他併任研究員として、熱海佐保子（山梨医科大学解剖学教室、教授）および若林健之（東京大学理学部物理学教室、助教授）が、研究生として松田良一（東京都立大学理学部生物学科発生学研究室）と佐藤公泰（帝京大学医学部薬理学教室）が参加した。

斎藤加代子は、東京女子医科大学卒業後、同大学、小児科大学院を昭和55年卒業した。昭和54年より国立予防衛生研究所ウィルスリケッチャ部、東京女子医科大学小児科、米国テネシー州立大学記念研究所、麒麟麦酒株式会社開発科学研究所において研究を行い、昭和59年9月より本研究部流動研究員として研究にたずさわった。なお昭和60年3月31日で退職、4月1日より東京女子医科大学小児科に勤務する。松田良一は、東京都立大学理学部生物学科卒業、千葉大学にて修士、東京都立大学にて理学博士を得た。米国カリフォルニア大学バークレー校動物学教室に留学、昭和57年9月より東京都立大学理学部生物学教室に勤務した。昭和59年7月より本研究部研究生となった。佐藤公泰は、帝京大学医学部卒、現在同大大学院学生であるが、昭和59年9月より昭和60年3月迄研究生として研究にたずさわった。

本研究部の目標の一つに、筋変性症の生物学を明らかにすることにある。われわれは既に培養筋細胞を用いて、試験管内で筋の変性と治療を行わせることに成功していた。この際の鍵物質がトランスフェリンであり、その欠乏により変性が、補給により治癒が起る。庄司はこの変化が、蛋白質の代謝に原因があると考え、ヌクレオチドや蛋白質のメタボリズムをトランスフェリンの有無の条件下で検討し、トランスフェリンが欠乏すると細胞はRNAの合成が低下し、その結果として蛋白合成の低下があり、これが変性をもたらすことを示したが、これはトランスフェリンの効果を分子レベルで明らかにしたものである。

トランスフェリンは鉄を細胞に与えることが知られているが、斎藤加代子は種々の含鉄物質やこれに近縁の非鉄物質の筋細胞への影響のスペクトラムを調べることによって、トランスフェリンの作用を確認した。

斎藤公司は、発生時期の筋細胞の収縮の生理学の研究を行っているが、アセチルコリンやカフェインなどを用い、主として筋小胞体の研究を行った。

対外的活動としては、小沢は東京大学医学部、東京医科歯科大学医学部に於いて、また木村は東京

## II 研究業績

大学教養学部に於いて、非常勤講師として教育に参画した。また小沢は、国際細胞生物学会のシンポジウム、国際筋発生シンポジウムをオーガナイズした。斎藤はイタリア、スポレトで行われた国際哺乳類脊髄発生シンポジウムに招待され講演を行った。小沢は、厚生省神経疾患研究委託費、筋ジストロフィー症解明のための遺伝子発現の基礎的研究班の運営幹事、および文部省特定研究。多細胞体制の形成機構・生体因子による制御班の班長をつとめた。

(部長 小沢 鉄二郎)

## 2. 研究業績

### A. 論文

#### a. 原著

- 1) Shimada Y, Ozawa E :  
Myogenesis  
Cell Struc Funct 9 : Suppl s111-116, 1984
- 2) Atsumi S, Sakamoto H, Fujiwara T, Hagiwara Y, Ozawa E :  
Partial streaming of the Z band in cultured myotubes from hamsters with hereditary myopathy  
Biomed Res 6 :29-34, 1985
- 3) Hagiwara Y, Ozawa E :  
Toxicity of local anaesthetics on myogenic cells in culture  
J Pharmacobio-Dyn 8 :106-113, 1985
- 4) Kimura I, Hasegawa T, Ozawa E :  
Molecular intactness of transferrin recycled in a myogenic chicken cell culture  
Cell Struc Funct 10 :17-27, 1985
- 5) Ii I, Kimura I, Ozawa E :  
Promotion of myoblast proliferation by hypoxanthine and RNA in chick embryo extract  
Develop Growth Differen 27 :101-110, 1985

#### b. 著書

- 1) Ozawa E :  
Trophic and myogenic effects with special reference to transferrin  
Gene Expression in Muscle (ed by Strohmman RC and Wolf S)

Plenum Publishing Corporation, p123 - 127, 1985

c. 総説

1) 木村一郎, 小沢鏝二郎 :

トランスフェリンの成長促進作用－筋成長促進作用を中心に

最新医学 40 : 554 - 559, 1985

e. 班会議報告書

1) 小沢鏝二郎 :

骨格筋の成長にかかわる生体因子, 特にトランスフェリンについて

文部省科研費特定研究・多細胞体制の形成研究班

昭和59年度ニュースレター, No. 4 : p 23, 1985

2) 小沢鏝二郎 :

筋変性モデルに関する一考察

厚生省神経疾患・筋ジストロフィー症解明のための遺伝子発現の基礎的研究班

昭和59年度研究報告書 p 59 - 62, 1985

3) 小沢鏝二郎, 萩原康子, 北村忠久 :

E - 64の培養筋細胞への入りこみの測定についての試み

厚生省新薬開発・E - 64開発班

昭和59年度研究報告書 p 71-74, 1985

B. 学会発表

a. 特別講演, シンポジウム

1) Ozawa E :

Introduction to myogenesis

3rd International Congress on Cell Biology, Tokyo, 8.30, 1984

( Abstract p 144 )

2) Shimo - Oka T, Ozawa E :

“ Class specificity ” of transferrin as a myotrophic factor

Symposium on Myogenesis : Cellular and Molecular Bases, Tokyo, 9.1, 1984

( Abstract p 2 )



## II 研究業績

3) Saito K, Ozawa E:

An attempt to investigate excitation-contraction coupling in cultured chick myotubes  
Symposium on Myogenesis : Cellular and Molecular Bases, Tokyo, 9.1, 1984  
(Abstract p 5)

4) Saito K, Ito S, Seno N, Kitazawa T, Ohga H :

Development of spinal reflex discharges in the rat fetus  
International Symposium on Development and Plasticity of the Mammalian  
Spinal Cord, Spoleto, 9.17, 1984

5) Ozawa E :

Myodifferentiation is supported by inorganic iron as by iron-bound transferrin  
(Fe-Tf)  
UCLA Symposium on Molecular and Cellular Biology, 3.16, 1985  
(J Cell Biochem, Suppl 9B:40)

### b. 国際学会

1) Kimura I, Ozawa E :

Molecular intactness of transferrin recycled in chicken myogenic cell culture  
3rd International Congress on Cell Biology, Tokyo, 8.30, 1984  
(Abstract p 327)

2) Ii I, Ozawa E :

Myoblast proliferation factor from chick embryo extract which delays myoblast fusion  
3rd International Congress on Cell Biology, Tokyo, 8.30, 1984  
(Abstract p 440)

3) Shimo-Oka T, Shoji A, Ozawa E :

Class specificity of transferrin as a myotrophic factor  
3rd International Congress on Cell Biology, Tokyo, 8.30, 1984  
(Abstract p 441)

4) Hagiwara Y, Saito K, Atsumi S, Ozawa E :

Inorganic iron supports chick myogenic cell differentiation in vitro  
3rd International Congress on Cell Biology, Tokyo, 8.30, 1984  
(Abstract p 441)

- 5) Saito K, Ozawa E :  
An attempt to investigate excitation-contraction coupling in cultured chick myotubes  
3rd International Congress on Cell Biology, Tokyo, 8.30, 1984  
(Abstract p508)
- 6) Saito K, Ozawa E :  
Differentiation in electrical and mechanical activity of cultured chick myotubes is independent of protein moiety of transferrin  
IUPHAR 9th International Congress of Pharmacology, London, 7.30 - 8.3, 1984 (Abstract 1911 P)
- 7) Ozawa E, Ii I, Kimura I :  
Myoblast proliferation factor from chick embryo extract (EE)  
IUPHAR 9th International Congress of Pharmacology, London, 7.30 - 8.3, 1984 (Abstract 1917 P)

## c. 一般学会

- 1) 斎藤公司, 小沢鏝二郎 :  
ニワトリ培養骨格筋細胞から同時記録された膜電位変化と収縮との関係について  
第97回日本獣医学会, 東京, 4.7 - 9, 1984
- 2) 小沢鏝二郎, 斎藤公司, 萩原康子 :  
筋細胞分化における鉄イオンと鉄結合トランスフェリンの作用  
第17回日本発生物学会, 熊本, 5.12 - 14, 1984
- 3) 木村一郎, 長谷川孝幸, 小沢鏝二郎 :  
リサイクリングに伴うトランスフェリンの分子性状変化  
第55回日本動物学会大会, 盛岡, 9.27 - 29, 1984
- 4) 斎藤公司, 小沢鏝二郎 :  
ニワトリ培養骨格筋細胞の二, 三の薬物による収縮について  
第58回日本薬理学会総会, 東京, 3.26 - 29, 1985

## C. 班会議発表

- 1) 小沢鏝二郎, 下岡正志, 萩原康子 :  
筋成長因子としてのFeトランスフェリンの網特异性

## II 研究業績

文部省科研費特定研究・多細胞体制の形成機構：生体因子による制御班

昭和59年度班会議，大阪，9.20，1984

2) 小沢鏝二郎：

骨格筋の成長にかかわる生体因子，特にトランスフェリンについて

文部省科研費特定研究・多細胞体制の形成機構総括班

昭和59年度班会議，名古屋，9.25，1984

3) 小沢鏝二郎：

筋変性モデルに関する一考察—トランスフェリン欠乏による筋変性

厚生省神経疾患・筋ジストロフィー症解明のための遺伝子発現の基礎的研究班

昭和59年度班会議，東京，12.7，1984

4) 小沢鏝二郎：

筋ジストロフィー研究のための細胞生物学的アプローチ

厚生省神経疾患・筋ジストロフィー症総括班

昭和59年度班会議，東京，1.27，1985

5) 小沢鏝二郎，萩原康子，北村忠久：

E-64の培養筋細胞への入りこみの測定についての試み

厚生省新薬開発・E-64開発班

昭和59年度班会議，東京，2.28，1985

## D. 研究会など

1) Ozawa E：

Effect of transferrin on developing myogenic cells

Seminar at Universität Konstanz, Fakultät für Biologie, Konstanz 8.6, 1984

## 3. 主な研究報告

## ニワトリ培養筋管細胞に対するアセチルコリン・カフェインの作用

斎藤公司, 小沢鉄二郎

骨格筋の収縮機構については成長した筋線維で詳細に調べられているが、成長途上にある筋細胞では殆んど調べられていなかった。我々は、筋収縮機構がどのように発達してくるのかを調べることを企て、これまでに、細胞膜が興奮性を獲得する前に収縮能が現れること、また収縮をひき起すCaイオンは細胞内の貯蔵部位から供給されることを示してきた。今回は、神経-筋伝達物質アセチルコリン、及び成筋で筋小胞体からのCa遊離をおこすカフェインを用い、ニワトリ培養筋管のアセチルコリン受容体の性質、及び筋小胞体の性質を調べた。

## 方法

位相差顕微鏡下で筋管細胞上にガラス小粒をのせ、この小粒の、収縮に伴う動きをホトトランジスタで検出・記録した。必要に応じてマイクロ電極を刺入し、通電刺激・膜電位変化の記録を行った。筋管細胞を収縮させる薬物は、ガラス細管から圧パルスをかけて筋管細胞上に適用し、他の薬物は培養皿をかん流している液中に加えた。

## 成績と考察

アセチルコリン (0.01~1mM) を、圧パルスの時間 (10 msec ~ 1 sec) をかえて適用すると、短時間では脱分極のみをおこした (図1)。時間を長くすると脱分極は大きくなり活動電位を生じ収縮した。カフェイン (10~25 mM) は、短時間で適用部位に局所的な収縮をおこし、膜電位には影響を与えなかった。時間を長くすると収縮は大きくなり、収縮開始後に脱分極が現れ活動電位を生ずることもあった (図1)。このときの収縮は筋管細胞全体に伝播した。またこの脱分極は収縮によって膜が伸張されたために生じたものと思われる。アセチルコリンの効果はクラレー (0.1 mM) で、カフェインの効果はプロカイン (1 mM) で遮断され、成筋における効果と同様であった。重水中でも成筋における同様カフェインの効果は大きく抑制されたが、高濃度を適用した場合に生ずる最大収縮は変らなかった。脱分極筋 (かん流液中のNaClをKClで置換) に繰返しカフェインを適用すると、通常液中と変わらず拘縮を生ずる標本、初めは拘縮を生ずるがのちには消失する標本及び初めから拘縮を生じない標本があった (図2)。

後二者の例では、筋小胞体がまだ発達しきっておらず、Ca貯蔵能の低いことが示唆された。

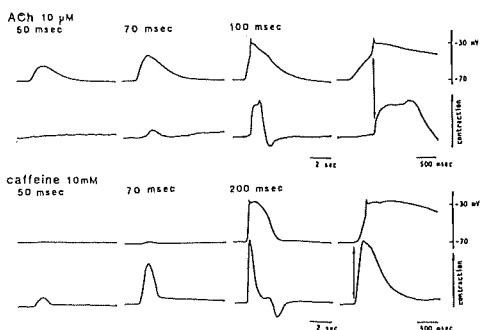


図1. アセチルコリンとカフェインの効果。薬物を適用する圧パルスの時間を長くすると薬物の濃度は高くなり表示値に近づく。一番右のトレースはその左隣りの反応を時間軸を速めて記録したものの

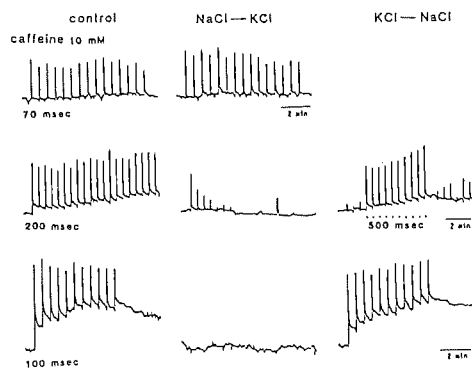


図2. 脱分極筋 (NaCl→KCl) におけるカフェインの効果。KCl→NaClで再びかん流液中のKClをNaClに置換し回復させた。中段の標本は圧パルスを長くしてはじめて回復した (・印)。

## トランスフェリン (Tf) 除去による培養筋管細胞における RNA 合成の抑制

庄司明子, 小沢鏝二郎

Tf は培養系において筋芽細胞の増殖, 分化に必須の因子であり, また myotube 形成後 Tf を培地中より除去すると, 形態学的に明らかな変性像が観察されること, creatine kinase の活性低下が認められること等から, その維持にも必要であることが明らかになっている。今回, 我々は, Tf 除去後の myotube の変性過程を核酸及び蛋白質レベルで検討した。

## 材料と方法

筋芽細胞は11日目ニワトリ胚胸筋より調整し, 10 $\mu$ g/mlのニワトリTf存在下で, ほぼ confluent となり太い myotube が形成されるまで (9th day, day 0) 培養した。その時点で medium change し, Tf を含む培地 (Tf(+) myotubes) と含まない培地 (Tf(-) myotubes) でさらに4日間培養し, 比較した (day 4)。probeとして, 我々が11日目ニワトリ胚 thigh muscle より分離した myosin heavy chain clone pAF-5及び鍋島博士(ガン研)より分与された myosin light chain clone pSMA<sub>1</sub>-1を用いた。Northern blotting, DNA excess filter hybridization等は常法に従って行った。

## 結果

1. Total DNA, RNA量の変化。medium change後3~4日間は, 両myotube共そのDNA量にはほとんど変化がなかった。しかし, Total RNA量は, Tf(+) myotubeの場合でも, day 4にはday 0の約 $\frac{1}{2}$ に減少したが, Tf(-) myotubeではその減少はより著明で, Tf除去後4日で約 $\frac{1}{4}$ となった。

2. mRNA量の変化。pAF-5とhybridizeする26S mRNA (MHC mRNA)量の変化をNorthern blottingを用いて検討したところ, Tf(+) myotubeにおいては, day 4までほとんど変化がなかったが, Tf(-) myotubeではその量は著しく減少し, day 4では検出限界以下になった(図1)。各laneにはそれぞれ100 mm dish 1枚から分離したRNAをapplyした。

3. RNAの合成量の変化。各時期におけるRNAの合成量を, 細胞を<sup>3</sup>H uridineでlabelした後, DNA excess filter hybridizationの手法を用いて調べた。Tf除去後, 約3日で MHC-mRNA, MLC-1 mRNAともその合成量はday 0の $\frac{1}{2}$ 以下に減少していたが, Tf存在下で培養

を続けた場合には, ほとんど減少がみられなかった(図2)。

4. 蛋白合成の変化。以上のRNAの変化が蛋白質の合成に反映しているかどうかを調べた。<sup>35</sup>S methionimeのTCA不溶画分へのとり込みは, Tf(-) myotubeではTf(+) myotubeに比較して少なく, 4日目では後者の約 $\frac{1}{2}$ となっていた。また, 両蛋白質を2次元電気泳動で展開後 autoradiogramをとったところ, Tf(-) myotubeでは, actin, tropomyosin, myosin light chain 1をはじめ, 多くの蛋白質の合成は減少していたが, 特に低分子領域に, Tf(+)では検出されなかった spot がいくつか出現していた。

## 考察

以上の結果より, myotube形成後, 培養液からのTfの除去によって惹き起こされる形態的変化は, その多くの部分を, RNA合成低下によるRNA量の減少, それに伴う蛋白合成の減少によっていと考えられる。しかし, 同時にRNA degradation processの変化, <sup>3</sup>H uridineの細胞へのとり込みの減少等も観察されており, Tfの除去による変性の過程は, 必ずしも単一の原因によるものではないと推察される。すなわち, Fe-Tfが複数の標的を持っている可能性があるといえる。また, Tf除去後に合成の高まる蛋白質が存在することは, 各蛋白質のmRNA合成に, Tf欠乏に対する感受性の差があることを示唆している。

図1. mRNAの変化

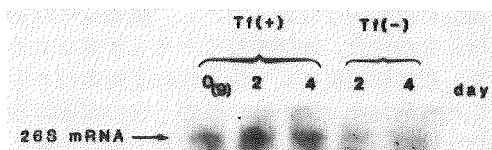
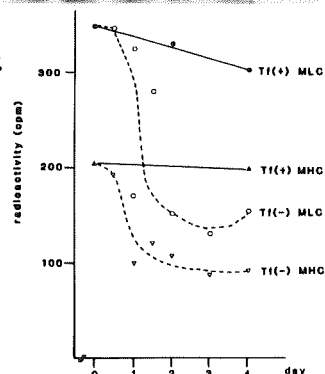


図2. mRNAの合成量の変化



## ヘモグロビンの筋原細胞成長促進作用

齋藤加代子, 小澤鉄二郎

培養骨格筋細胞の成長に, トランスフェリン (Fe-Tf) が必要であり, 鉄イオンがその中心的役割を演じていることを我々は明らかにしてきた。鉄を含む物質として, ヘモグロビン (Hb), ミオグロビン (Mb), hemin を, 筋原細胞に投与し, CK値を指標として, 細胞の成長を鉄を含まないコントロールと比較した。また,  $^{125}\text{I}$ -Hb を用いて細胞内への取り込みを調べた。

## 材料と方法

9日齢ウズラ胚の胸筋細胞を用いて, primary cultureを行なった。培地としては, Eagle's MEM, 15%ウマ血清を基礎培地として, ヒトHb ウシHb, ニワトリHb, Mb, hemin, biliverdin, protoporphyrin (PP), porphobilinogen (PBG),  $\delta$ -aminolevulinic acid ( $\delta$ -ALA)を各濃度で投与し, Fe-Tf投与の場合と比較した。

9日齢ウズラ胚の胸筋細胞のsecondary cultureを用いて  $4^\circ\text{C}$ ,  $37^\circ\text{C}$ における  $^{125}\text{I}$ -Hbの取り込みを調べた。細胞表面に結合した  $^{125}\text{I}$ -Hbは  $0.2\text{ M}$  酢酸・ $0.5\text{ M}$  NaCl溶液で細胞を洗ってカウントし, 細胞内の  $^{125}\text{I}$ -Hbは  $2\text{ N}$  NaOHで溶解してカウントした。また,  $^{125}\text{I}$ -Hbの細胞内取り込みを知るために,  $^3\text{H}$ -inulinと  $^{125}\text{I}$ -Hbを細胞に同時に加え,  $37^\circ\text{C}$ で培養し, 経時的にカウントして, 細胞内に取り込まれた  $^{125}\text{I}$ -Hbを計算した。

## 結果

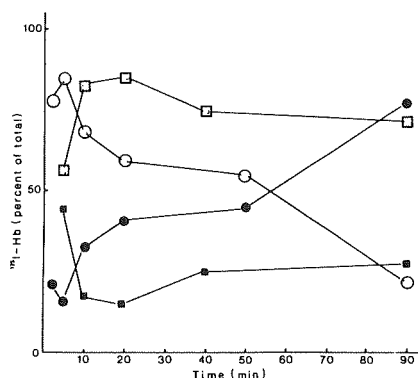
筋原細胞の成長の量的な指標として, CK値を用いた。ニワトリ, ウシ, ヒトのHbでは,  $30\mu\text{M}$ 以上の濃度で明らかな成長効果がみられ, Mbでは  $300\mu\text{M}$ , heminでは  $10\mu\text{M}$ 以上で認められた。いずれも濃度がさらに高くなると成長効果は抑制された。biliverdin, PBG,  $\delta$ -ALA, PPでは, 成長促進効果は認められなかった。

$4^\circ\text{C}$ ,  $37^\circ\text{C}$ における  $^{125}\text{I}$ -Hbの細胞内分布に関して,  $37^\circ\text{C}$ では細胞表面に結合しているHbは, 経時的に減少し, 細胞内に取り込まれることを示し,  $4^\circ\text{C}$ では細胞表面のHbは90分後も変化なく, 細胞内にも僅かしか取り込まれないことを示している (図1)。  $37^\circ\text{C}$ での  $^3\text{H}$ -inulinを用いての細胞内への  $^{125}\text{I}$ -Hbの取り込みは, 経時的に増加している (図2)。

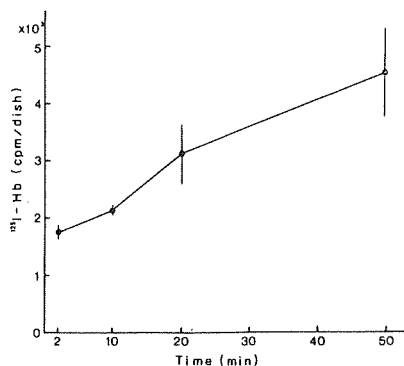
## 考察

鉄を含む化合物がTfと同様に筋原細胞の成長に *in vitro*で有効であることがわかったが, Tfの

の  $100\sim 1,000$  倍の濃度が必要であること, より高濃度になると, 成長促進効果は少なくなること, Tfと異なり網特異性がないことがわかった。  $^{125}\text{I}$ -Hbの取り込みは, リセプターを介して取り込まれるTfと同様に温度依存性があり,  $37^\circ\text{C}$ では細胞表面に結合し, さらに internalizeされると考えられる。Hbでは網特異性がないこと, Tfより高濃度が必要なこと, 競合が認められなかった (data not shown) ことより, Hbの細胞内取り込みはリセプターを介さず, pinocytosis によると考えられる。

図1.  $^{125}\text{I}$ -Hbの  $4^\circ\text{C}$ ,  $37^\circ\text{C}$ における細胞内分布

細胞表面結合 {  $4^\circ\text{C}$  □—□  
 $37^\circ\text{C}$  ○—○  
 細胞内取り込み {  $4^\circ\text{C}$  ■—■  
 $37^\circ\text{C}$  ●—●

図2. 細胞内への  $^{125}\text{I}$ -Hbの経時的取り込み

## 11. 代謝研究部

### 1. 研究部一年の歩み

中枢神経系の細胞および生体膜の発達とその障害の生化学的研究を続行中である。現在、細胞としてはミエリン形成細胞とされるオリゴデンドロサイト(OLG)を脳の発達期間中に分離し、培養した細胞内のミエリン構成蛋白および細胞骨格蛋白について、細胞成熟過程に伴う生合成を検討中である。生体膜としてはミエリンについて、その構成蛋白・脂質の代謝とミエリン形成の関連性を追究中である。

一方、脳発達障害にしばしば伴うてんかんについて、その発現機序と抗てんかん薬の作用機序の生化学的研究を続行中である。現在、脳の生体膜とイオンの関係、レセプター、生体膜脂質などの関連性から追究中である。

現在進行中の研究課題を群別するとつぎのとおりである。

#### (1) ミエリン形成とオリゴデンドロサイト(OLG)の蛋白系

ミエリン形成細胞とされるOLG中のミエリン構成成分の生合成と、ミエリン形成過程の関連性を追究中である。Percoll法により分離したニワトリ胚脳OLGを培養し、ミエリン構成蛋白である2',3'-cyclic nucleotide 3'-phospho diesterase (CNP)とミエリン塩基性蛋白(MBP)を指標にして検討した。ミエリン形成期の脳より得たOLGのCNP活性は、ミエリン形成以前の脳よりのものに比し、著明に増加する。一方、MBP量の増加はCNP活性の増加に比し、ミエリン形成期においてもあまり著明でない。このことは成熟のための何らかの調節因子の存在を推測させ、ミエリン形成との関連性を追究する予定である。この研究の一部は日本生化学会、日本神経化学会に報告した。

またOLG中の細胞骨格としては、チューブリン、アクチンが主成分であり、10 nmフィラメントの構成成分としてのビメンチンは認められなかった。また間接蛍光抗体法により微小管は突起部分に、アクチンは細胞体表面近くに分布することが認められ、同時にOLGチューブリンの各種薬物に対する性質が検討された。この研究の一部は日本生化学会、日本神経化学会、3rd Internat'l Cong. on Cell Biol. に報告し、J. Biochem. に発表した。

#### (2) 生体膜脂質と抗てんかん薬作用

てんかんの発現および抑制機序についての生化学的研究を続行中である。抗てんかん薬の特異的結

合部位をラット脳の生体膜画分に見出し、その精製を試み、その性質を検討中である。脳から分離された生体膜脂質の中でポリホスホイノシチドが結合部位の活性に対し影響を与えることを認めため、現在イシチドサイクル活性、 $\text{Ca}^{2+}$  イオンの影響についての検討を行いつつある。またキンドリングモデル動物を用いての検討を清野、西村ら（静岡東病院，てんかんセンター）と共同研究中である。この研究の一部は16 th Epilepsy Internat'l Cong.に報告予定である。

脳生体膜のリン脂質を主とし、その他スフィンゴ脂質、コレステロールエステルなどを分離し、ガスクロマトグラフィー質量分析（GC-MS）などを用いた分析を行ってきた。リン脂質としては従来分析が困難であったプラズマローゲンおよび微量成分である酸性リン脂質のホスファチジン酸、イノシトールリン脂質の分離・定量法を高速液体クロマトグラフィー（HPLC）やGC-MSなどを用いて確立した。この研究の一部は日本生化学会に報告した。

別にロイコジストロフィー患者の剖検脳の脂質分析を向山ら（疾病第4部）と、脳虚血時の脂質代謝を阿部（東北大，神内）と共同研究中である。

本年の人事の動きとしては、流動研究員としての期間を終えた大泉信行が転出した（昭57.4-60.3）。新しく流動研究員として島村道夫（東京大，理学部，大学院卒）が診断研究部の流動研究員から転じ、また準職員研究員として奥村展枝（昭60.3，明治薬大卒）が参加した。島村は糖蛋白の研究および診断研究部での安定同位元素を用いたカテコールアミン代謝の研究を行ってきた。また研究生として阿部康二（東北大，神経内科，大学院）が在籍した（昭60.3）。

（部長 宮本侃治）

## 2. 研究業績

### A. 論文

#### a. 原著

- 1) Miyamoto K, Imazawa M, Nishimura S:

Binding selectivity of the PHT binding sites in rat brain

Folia Psychiat Neurol Jpn 38:221-224, 1984

- 2) Mori A, Miyamoto K:

Biochemical approaches to epilepsy: Epileptogenic disorders involving neurotransmitters in the brain

Folia Psychiat Neurol Jpn 38:195-196, 1984



## II 研究業績

3) Miyamoto K, Imazawa M :

The specific binding sites for an antiepileptic drug (PHT) in the rat brain  
Neurosci Lett Suppl 17 : S 28, 1984

4) Kumagai H, Imazawa M, Miyamoto K :

Developmental changes in components of chick brain microtubule-associated protein-1 (MAP-1) and tau proteins  
J Biochem 97 : 529 - 532, 1985

5) Kotani S, Nishida E, Kumagai H, Sakai H :

Calmodulin inhibits interaction of actin with MAP-2 and tau, two major microtubule-associated proteins  
J Biol Chem, in press

### c. 総 説

1) 西村成子, 鷺坂昌史, 清野昌一, 宮本侃治 :

抗てんかん薬のHPLCによる測定法  
神経精神薬理 6 : 281 - 288, 1984

2) 宮本侃治 :

抗てんかん薬血中濃度の応用  
神経内科治療 1 : 291 - 297, 1984

3) 田口文子, 宮本侃治 :

血中薬物濃度の測定はなぜ必要か  
検査と技術 13 : 139 - 143, 1985

### e. 班会議報告書

1) 宮本侃治, 今澤正興, 大泉信行 :

抗てんかん薬と脳生体膜脂質  
厚生省神経疾患・難治性てんかんの成因と治療に関する研究班, 昭和59年度研究報告書,  
p 169 - 173, 1985

2) 宮本侃治, 熊谷博道, 今澤正興 :

細胞成熟過程における培養オリゴデンドロサイトのエリニリン蛋白と細胞骨格蛋白  
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59年度研究報告書,  
p 87 - 93, 1985

3) 宮本侃治, 今澤正興, 大泉信行, 熊谷博道 :

抗てんかん薬の脳内レセプターの生化学的研究

文部省科研費一般研究(B), 昭和59年度研究報告書, p 1-10, 1985

## f. その他

1) 清野昌一, 大田原俊輔, 宮本侃治, Wolf P :

症例呈示によるてんかん薬物治療の検討

京滋てんかん懇談会記録, 1985

2) 宮本侃治 :

薬物血中濃度を測定して何がわかるのか

TDXニュース No.12, 1985

## B. 学会発表

## a. 特別講演, シンポジウム

1) 佐藤光源, 宮本侃治 :

てんかんへの生物化学的接近—— Kindling の生化学的側面

第18回日本てんかん学会スペシャルセッション, 宇都宮, 10.5-6, 1984

2) 宮本侃治 :

抗てんかん薬作用機序への生化学的接近

第20回脳のシンポジウム, 日本学術会議脳研連主催, 岡山, 3.8-9, 1985

## b. 国際学会

1) Kumagai H, Sato N, Imazawa M, Miyamoto K :

Microtubule proteins in chick oligodendrocytes

3rd International Congress on Cell Biology, Tokyo, August 26-31, 1984

## c. 一般学会

1) 今澤正興, 田口文子, 宮本侃治 :

脳のポリホスホイノシチド (PPI) の簡便分離法

第57回日本生化学会, 東京, 10.6-9, 1984 (生化学 56:739)

2) 熊谷博道, 佐藤七枝, 今澤正興, 宮本侃治 :

ニワトリ脳オリゴデンドロサイトの微小管蛋白

第57回日本生化学会, 東京, 10.6-9, 1984 (生化学 56:957)

## II 研究業績

- 3) 熊谷博道, 佐藤七枝, 今澤正興, 宮本侃治 :  
単離オリゴデンドロサイトのCNPaseとMBPについて  
第57回日本生化学会, 東京, 10.6-9, 1984 (生化学 56:1071)
- 4) 中嶋一行, 今澤正興, 宮本侃治 :  
多様性を認めたニワトリ脳のミエリン塩基性タンパク (第2報)  
第57回日本生化学会, 東京, 10.6-9, 1984 (生化学 56:1071)
- 5) 熊谷博道, 佐藤七枝, 今澤正興, 宮本侃治 :  
ニワトリ脳の単離オリゴデンドロサイトの培養とそのミエリン塩基性蛋白 (MBP) と2', 3'-cyclic nucleotide 3'-phosphodiesterase (CNPase) の発達に伴う変動  
第27回日本神経化学会, 東京, 11.15-17, 1984 (神経化学 23:345-347)
- 6) 西村成子, 石田孜郎, 八木和一, 清野昌一, 宮本侃治 :  
キンドルドラット脳におけるモノアミンの変動 (第1報)  
第18回日本てんかん学会, 宇都宮, 10.5-6, 1984
- 7) 熊谷博道, 今澤正興, 宮本侃治 :  
オリゴデンドロサイト (OLG) の培養とそのMBPおよびCNPaseについて  
第8回神経科学学術集会, 大阪, 11.23-25, 1984
- 8) 今澤正興, 宮本侃治 :  
脳ミエリンの酸性リン脂質について  
第8回神経科学学術集会, 大阪, 11.23-25, 1984

## C. 班会議発表

- 1) 宮本侃治, 熊谷博道 :  
発達過程における脳蛋白合成とその障害  
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59年度班会議, 東京, 2.2, 1985
- 2) 宮本侃治, 今澤正興 :  
抗てんかん薬と脳生体膜脂質  
厚生省神経疾患・難治性てんかんの成因と治療に関する研究班 昭和59年度班会議, 東京, 1.11, 1985

## 3. 主な研究報告

## ミエリン形成期のオリゴデンドロサイト (OLG)

熊谷博道, 佐藤七枝, 中嶋一行, 今澤正興, 宮本侃治

ミエリンは脳神経系に特異的な生体膜であり, 多くの精神・神経疾患においてミエリン形成不全や脱髄が報告されている。中枢神経系においては, OLGがミエリン形成・維持に関与する細胞として知られている。またOLG内にミエリン構成蛋白質(ミエリン塩基性蛋白質MBP, プロテオリピッド蛋白質PLP, CNPase, ミエリン糖蛋白MAGなど)を含むこと<sup>1)</sup>が免疫化学的手法により示されている。現在ニワトリ胚脳よりOLGを単離, 培養し<sup>2)</sup>, その培養系におけるOLG成熟機構について蛋白構成成分の面から検討をすすめている。

## 材料と方法

ニワトリ14日胚および17日胚の脳を用いた。OLGの単離はPercoll法により行い, 単離OLGは10~20%ウマ血清を含むEagle's MEM中で培養した。培養にはpoly-L-lysineコートしたディッシュを使用した。MBP定量はEIA法により行い, CNPase活性は反応生成物である2'-AMPからアルカリホスファターゼにより遊離されるリン酸を定量して測定した。

## 結果と考察

ミエリン形成開始前に相当する14日胚脳, およびミエリン形成開始時の17日胚脳よりOLGを単離し, 培養系に移した。培養9日目の位相差顕微鏡像(図1)では, よく伸展した突起が相互にからみあった像が多数観察された。これら培養のOLG細胞の成熟度を検討する目的で, MBP含量, CNPase活性を培養経過に伴って測定した。図2は17日胚脳より得られたOLGを用いて行った実験結果を示した。細胞あたりのCNPase活性は培養3-5日に著明に増大し, その後も徐々に増加した。MBP含量は培養3日目までわずかに増加したが, その程度はCNPase活性と比べ少なかった。一方14日胚脳より得られたOLGではCNPase活性の増加の程度も17日胚のものに比べ著しく小さかった。これらの結果はMBP, CNPaseの発現が単離OLGの成熟の程度に依存していることを示唆し, OLG成熟化因子の存在を想定させる。14日胚脳OLGの培養系に同時期のニワトリ胚脳の粗膜画分を添加してCNPase活性の増加が認められたことから, 脳膜画分中にこの成熟因子が存

在することが示唆された。またニワトリMBPは多様性を示し, 従来報告されている(MBP<sub>1</sub>)ほかに, 分子量のやや大きいMBP<sub>2</sub>が認められた。そこでOLG成熟過程において2種のMBPがどのように発現するかを現在検討中である。

## 文献:

1. Sternberger N H et al :  
Proc Natl Acad Sci USA 751 : 2521-2524, 1978
2. 熊谷博道, 佐藤七枝, 今澤正興, 宮本侃治 :  
神経化学 23 : 345-347, 1984

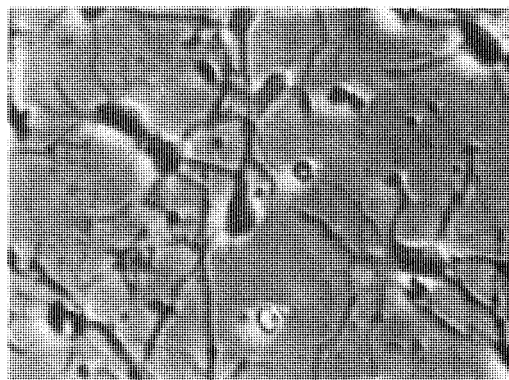


図1. 培養OLGの位相差顕微鏡像  
14日胚脳からのOLG, 培養9日目

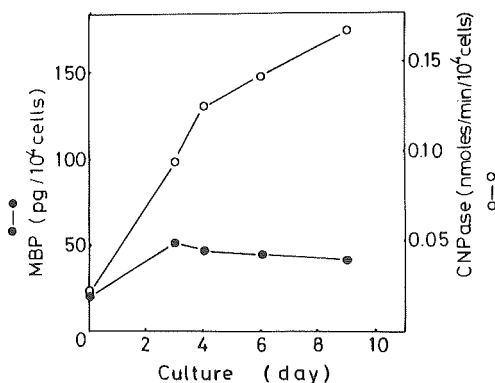


図2. OLGの培養経過中におけるCNPase, MBPの変化 ○ CNPase ● MBP

## オリゴデンドロサイト (OLG) の細胞骨格

熊谷博道, 佐藤七枝, 今澤正興, 宮本侃治

動物細胞において細胞骨格を形成している微小管, マイクロフィラメント, 10 nm フィラメントは相互に作用しながらダイナミックに変化し, 細胞増殖, 物質輸送などに関与している。神経系においても, 興奮性の発現, 軸索輸送, 神経伝達物質の分泌などに関与することが知られている。また短期記憶との関連についての仮説も提唱されている<sup>1)</sup>。

ミエリン形成期のOLGの突起内に多数の微小管が観察され, ミエリン形成に対する細胞骨格成分の関与も推測されている。

## 材料と方法

孵卵 14 日, 17 日のニワトリ胚脳より, Percoll 法を用いてOLGを単離し, 10%ウマ血清を含む Eagle's MEM を用いて培養した。蛍光抗体法はまず細胞を 1%グルタルアルデヒドにより固定後, 0.5% Triton X-100 処理を行った。つぎに抗チューブリン, または抗アクチン血清と反応させ, 2次抗体として FITC-抗ウサギ IgG を用いて行った。細胞骨格成分の単離は培養OLGを 0.2% Triton X-100 を含む微小管安定化 buffer 中でインキュベートし, 非可溶性画分として細胞骨格成分を得た。さらに 2 mM CaCl<sub>2</sub> 処理を行い, 微小管画分を可溶化した。

## 結果と考察

培養OLGの細胞骨格成分を SDS-PAGE により解析すると, 主成分はチューブリンおよびアクチンであり, 10 nm フィラメントの構成成分であるビメンチンなどは認められなかった (図 1)。抗チューブリン血清を用いた蛍光抗体法より, 微小管はOLGの突起内に多数存在することが示され (図 2), 電顕観察によっても同様の結果が確認された。in vitro において微小管脱重合をひきおこすコルヒチン, Ca<sup>2+</sup>イオン, 低温処理を行うと, OLG には低温処理に対して安定な微小管が存在することが示唆された。一方, アクチンフィラメントの電顕による確認はまだ行われていないが, 間接蛍光抗体法により, アクチンは細胞の表面近くに分布していることが観察された。アクチンフィラメントの脱重合をひきおこし, また他の構造物との相互作用を抑制することが知られているサイトカラシン B および D<sup>2)</sup> の添加により, OLG の突起形成が促進することが認められた。サイトカラシンの突起形成に対する効果はアクチン

フィラメントと他の構造物の相互作用が阻害されることにより突起形成の促進作用がおこることを推測し, 現在検討中である。

## 文献

1. Crick F:  
Trends Neurosci 5: 44-46, 1982
2. Flanagan M D, Lin S:  
J Biol Chem 255: 835-838, 1980

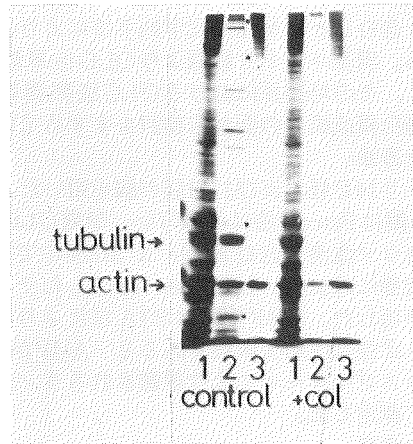


図 1. 培養OLGの細胞骨格蛋白の SDS-PAGE

+col: 細胞骨格単離前 3 h に 10  $\mu$ M colehicine により処理。

(1) 0.2% TX-100 可溶性画分; (2) TX-100 不溶画分を 2 mM CaCl<sub>2</sub> により可溶化 (微小管蛋白を含む); (3) CaCl<sub>2</sub> 不溶画分。

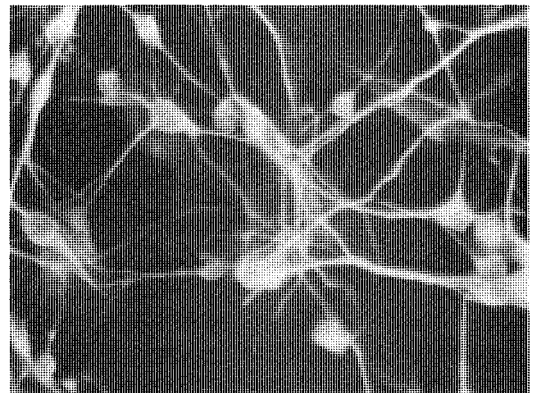


図 2. 抗チューブリン血清による間接蛍光抗体法 (14 日胚脳からの OLG, 培養 7 日目)

## 脳のリホスホイノシチドについて

今澤正興, 田口文子, 宮本侃治

中枢神経系の発達とその障害時における生体膜の脂質について研究を行いつつある。脳のリン脂質について、プラズマローゲンの微量分析法、および従来分析が困難であった酸性リン脂質（セリン-, イノシトール-リン脂質, ホスファチジン酸, カルジオリピン）の分析法を確立した。今回は、現在酵素およびレセプターの作用機序との関連の面から、その機能が注目されているポリホスホイノシチド (PPI) [トリホスホイノシチド (TPI), ジホスホイノシチド (DPI)] の分離・分析法を確立した。この方法により従来微量リン脂質で、取り扱いが困難なため良い分析法が無かった脳の PPI の分離・定量を可能とした。

## 材料と方法

マイクロウェーブ照射後、ラット脳を摘出し、Hauser 法<sup>1)</sup>により PPI を含む粗分画を抽出し、CMセルロースカラムクロマトグラフィにより PPI を精製した (表 1)。得られた PPI を TSK-TMS 250 カラムを用いた高速液体クロマトグラフィ (HPLC) により TPI, DPI に分離した (図 1)。溶出は pH 5.0 の酢酸緩衝液とアセトニトリル混液を用い、アセトニトリル濃度勾配による溶離を行った。リン脂質の定量は脂質中のリンの分析によった。

## 結果と考察

CMセルロースカラムクロマトグラフィ、および高速液体クロマトグラフィにおける PPI の回収率は両者とも定量的であった。成熟ラット脳の PPI の含量を従来の報告と比較すると、TPI について従来の約 2 倍の値を示した (表 2)。また構成脂酸の分析を行うと、イノシトールリン脂質に特徴的なアラキドン酸 (20:4) が、TPI, DPI ともに約 45% を占め、従来の報告値 (25-30%) より高値を示した。本方法は過酸化等による変性を起こさず、PPI を単離する優れた方法である。また脳中には従来報告されているよりも多量の PPI が存在することが本法により認められた。今後、神経系における PPI の機能を検討する予定である。

## 文献

1. Hauser G, Eichberg J:  
Biochem Biophys Acta 326:201-209,  
1973

Solvent composition <sup>a)</sup>	Lipids eluted
1) CHCl <sub>3</sub> -MeOH (1:1, v/v)	pigments and a small part of acidic lipids other than PPI
2) CHCl <sub>3</sub> -MeOH-H <sub>2</sub> O (5:10:4, v/v)	TPI and DPI

a) Seven bed volumes of each eluent were used.

表 1. PPI の CM セルロースによる分離

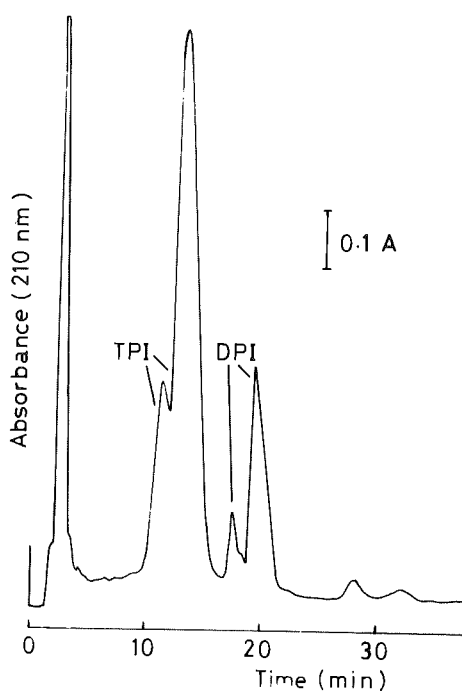


図 1. HPLC による TPI と DPI の分離

	TPI	DPI
	( nmol/wet g )	
present work	700 ± 30	270 ± 20
Palmer <sup>a)</sup>	380 ± 10	250 ± 20

a) J. Lipid Res., 22, 1296 (1981)

表 2. ラット脳の PPI 量

抗てんかん薬作用機序と脳生体膜脂質

大泉信行, 田口文子, 今澤正興, 宮本侃治

てんかん発作の発現とその抑制の機序に対する生化学的研究を行いつつある。現在は抗てんかん薬による発作抑制機序と脳生体膜機能との関連性を追索中である。

代表的抗てんかん薬の一つであるフェニトイン (PHT) について, ラット脳の膜画分にその特異的結合部位を見出した<sup>1)</sup>。その結合部位の可溶化と精製を試み, 結合選択性について<sup>2)</sup>の検討をすすめた。この結合部位にポリホスホイノシチド (PPI) が結合することが示唆されたため, イノシチドサイクル,  $Ca^{2+}$  イオンとの関連性を検討中である。

材料と方法

ラット脳の膜画分を用い, 凍結-融解後, 疎水性カラムクロマトグラフィー, ブタノール処理などにより部分精製し, 特異的結合部位とした。結合活性測定は<sup>3</sup>H-PHTを用いる前報<sup>1)2)</sup>によった。脳のPPIの分離, 精製はCMセルロースカラムクロマトグラフィー, 高速液体クロマトグラフィーを用いる今澤らの方法によった。その他カルモジュリン依存性(Ca / CaM キナーゼ), リン脂質 / ジグリセリド依存性 (Cキナーゼ), cAMP 依存性 (Aキナーゼ) の各蛋白キナーゼの部分精製を行った。

結果と考察

種々のクロマトグラフィーを検討し, フェニルセファローズまたは疎水性PHTアフィニティーカラムクロマトグラフィーが, PHT特異的結合部位についてよい回収率を示した。しかし比活性の上昇は著明でなかったため, ブタノール処理を加えて比活性が10倍以上に上昇することを認めた。そこでラット脳より分離した各種脂質と, 上記の部分精製したPHT結合部位に対する影響を検討した(表1)。トリホスホイノシチド (TPI) およびジホスホイノシチド (DPI) はともに結合活性

を阻害し, TPIは脳内濃度とほぼ等しい0.8 mM濃度により結合活性を30%程度にまで減少させることを認めた。これはPPIがこの結合部位に対し強い結合親和性をもつことを示している。一方, イノシチドサイクルと関連性をもつとされるCa/CaM-, およびC-キナーゼとともにA-キナーゼに対する抗てんかん薬の影響を検討した。PHTとジアゼパムはCa/CaMキナーゼに対してのみ阻害する傾向を示した。

現在けいれん促進と抑制の機序に対するイノシチドサイクル,  $Ca^{2+}$ , Ca/CaMキナーゼの関連性を追索中である。

文 献

- 1) Miyamoto K, Nishimura S, Imazawa M : Adv. in Epileptology (eds. Akimoto H, et al), Raven Press, p 273 - 276, 1982
- 2) Miyamoto K, Imazawa M, Nishimura S : Folia Psychiat Neurol Jpn 38 : 221 - 224, 1984

lipids	binding activity (%)	lipids	binding activity (%)
control	100		
phosphatidylcholine	100	sphingomyelin	112
phosphatidyl-ethanolamine	100	cerebroside	117
phosphatidylserine	89	sulfatide	118
phosphatidic acid	91		
cardiolipin	77		
triphosphoinositide	30		
diphosphoinositide	47		

表1. PHT結合活性に対する各種脳脂質の影響

## 12. 免疫研究部

### 1. 研究部一年の歩み

本研究部では、自己免疫疾患の重症筋無力症に関する研究と、神経系に作用する因子である神経成長因子の研究を行っている。研究にたずさわったのは、センター長里吉栄二郎，研究員古川昭栄，古川美子，赤沢左衛子であり，客員研究員として林恭三（岐阜薬科大学教授），研究生として遠藤斗志也（群馬大学工業短大部助手）が加わった。主な研究の概要は次の通りである。

#### (1) 重症筋無力症における未知抗原の検索と同定

重症筋無力症（MG）患者の重症度と血清中の抗アセチルコリン受容体（AChR）抗体価の高低は必ずしも一致しないことから，AChR以外にも未知の抗原物質が存在し，その抗体が病因の一つである可能性がある。この観点から検討を進め，ヒト，サル，ラット，ニワトリの骨格筋のPBS抽出物中にMG患者血清と高頻度に反応する抗原物質があることを認めた。そこでラット骨格筋を材料として，この抗原物質の精製を進めたところ，AChRとは全く異なる分子多様性の高い物質であることが判明し，いくつかの成分についてほぼ均一に精製することができた。現在この物質に対するモノクローナル抗体を作製しており，これを用いて抗原の組織分布，物質としての同定を行う。

#### (2) 重症筋無力症における非AChR抗原に対する抗体価と臨床像との相関性の検討

(1)で示した抗原に対する抗体価をELISA法で測定し，臨床像，抗AChR抗体価などと比較した結果，① 抗AChR抗体価とは相関性を示さないこと，② 胸腺腫例で高頻度かつ高値を示すこと，③ 非胸腺腫例では病型，重症度にかかわらず約半数で陽性であること，④ 抗AChR抗体陰性の眼筋型MGで高率に陽性を示すこと，など明らかにした。

#### (3) カテコールアミンによる神経成長因子の生合成促進効果

本研究部でのこれまでの研究により，末梢臓器由来の線維芽細胞が神経成長因子（NGF）を合成，分泌することが明らかになっている。本年度はNGFの生合成を神経側から制御する機構を想定し，アドレナリン作動神経の伝達物質であるカテコールアミンのNGF生合成におよぼす影響を調べた。その結果，カテコールアミンは著しいNGF合成誘導作用をもつこと，作用発現のためにはカテコール環構造が必須であることを明らかにした。



(4) アストロサイトにおける神経成長因子の合成、分泌とその制御機構

これまで神経成長因子（NGF）は末梢知覚および交感神経系にのみ作用するとされてきた。本研究部では中枢神経系におけるNGFの役割を検討する目的でマウス脳のアストロサイトを培養し、NGFの合成、分泌の有無を調べた。その結果、末梢線維芽細胞と同レベルのNGFを合成することを見出した。しかもアストロサイトのNGF合成は細胞増殖期に高く、静止期に低い（約50分の1）こと、カテコールアミンは細胞増殖期のNGF合成を抑制し、かつ、静止期での合成を促進することを見出した。これらの現象の発見は、神経発生、神経再生の際に発揮される広い意味での神経成長因子の役割を解明するに有用な知見となるものと思われる。

（事務取扱 里吉栄二郎）

## 2. 研究業績

### A. 論文

#### a. 原著

- 1) 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 6 : 397 - 409, 1984

- 2) Kamo I, Nonaka I, Furukawa S, Satoyoshi E :

Clonal heterogeneity of thymic muscle-cell precursors

Bioscience Rep 4 : 925 - 932, 1984

- 3) Hayashi K, Nomoto H, Kurobe M, Nishimuro S, Hiratani H, Furukawa S :

A sensitive two-site enzyme immunoassay for human epidermal growth factor-urogastrone

Biochem Int in press

- 4) Itoh A, Furukawa S, Satoyoshi E, Sakurai H :

Kinetic studies on neurotoxin binding inhibitory antibodies in myasthenia gravis

Clin Chim Acta in press

#### b. 著書

- 1) 古川昭栄, 林恭三 :

Nerve growth factor

細胞成長因子（日本組織培養学会編），朝倉書店，東京，p8 - 20, 1984

2) 林恭三, 古川美子, 古川昭栄 :

神経系に作用する成長因子

最新組織培養応用研究法 (山根績, 遠藤浩良編) ソフトサイエンス社, 東京, p 27 - 40, 1985

3) Furukawa Y, Furukawa S, Satoyoshi E, Hayashi K :

Synthesis and secretion of nerve growth factor by mouse heart cells in culture

Natural Products and Biological Activities (ed by Imura H, Goto T, Nakajima T and Murachi T) Univ. Tokyo Press, Tokyo, in press

## c. 総 説

1) 林恭三, 古川昭栄 :

神経成長促進因子の生化学

最新医学 40 : 487 - 502, 1985

## B. 学会発表

## a. 特別講演, シンポジウム

1) Furukawa Y, Furukawa S, Satoyoshi E, Hayashi K :

Synthesis and secretion of nerve growth factor by mouse heart cells in culture

Naito Foundation International Symposium on Natural Products and Biological Activities, Tokyo, 11.5 - 7, 1984

## c. 一般学会

1) 古川昭栄, 古川美子, 里吉栄二郎, 林恭三 :

マウス脳グリア細胞による NGF 産生

第57回日本生化学会, 東京, 10.6 - 9, 1984 (生化学 56 : 1019)

2) 古川美子, 古川昭栄, 里吉栄二郎, 林恭三 :

マウス L - M 細胞の NGF 合成に及ぼすアドレナリン作動薬の効果

第57回日本生化学会, 東京, 10.6 - 9, 1984 (生化学 56 : 1019)

3) 黒部真章, 野元裕, 林恭三, 西室悟司, 平谷一, 古川昭栄 :

ヒト尿および血中の上皮細胞増殖因子 (h-epidermal growth factor) のレベル

第57回日本生化学会, 東京, 10.6 - 9, 1984 (生化学 56 : 1020)

4) 野元裕, 林恭三, 高橋健治, 古川昭栄, 赤沢左衛子, 里吉栄二郎 :

サル骨格筋中のニコチン性アセチルコリン受容体 (AChR)

## II 研究業績

第57回日本生化学会，東京，10.6-9, 1984（生化学 56：923）

- 5) 遠藤斗志也，中西守，古川昭栄，林恭三，Joubert FJ，田宮信雄：

蛍光ストップフロー法による神経毒タンパクとアセチルコリン受容体の結合過程の解析

第57回日本生化学会，東京，10.6-9, 1984（生化学 56：633）

### C. 班会議発表

- 1) 加茂功，古川昭栄，赤沢左衛子，藤沢加津美，菊池愛子，埜中征哉：

ラット胸腺筋のGalNAc binding lectin

厚生省特定疾患・免疫性神経疾患調査研究班，昭和59年度班会議，東京，1.25-26, 1985

- 2) 林恭三，野元裕，古川昭栄，高橋禮子：

サル骨格筋アセチルコリン受容体の単離とシビレエイ受容体の糖鎖について

厚生省特定疾患・免疫性神経疾患調査研究班，昭和59年度班会議，東京，1.25-26, 1985

- 3) 平山恵造，小宮山純，古川昭栄，加茂功，伊藤直樹：

非アセチルコリン受容体抗原に対する重症筋無力症患者血清中の抗体：臨床症状及び抗アセチルコリン受容体抗体との相関

厚生省特定疾患・免疫性神経疾患調査研究班，昭和59年度班会議，東京，1.25-26, 1985

### D. 研究会など

- 1) 林恭三：

脳グリア細胞における神経成長促進因子の産生

京都大学霊長類研究所研究会，犬山，12.14, 1984

## 3. 主な研究報告

## 重症筋無力症患者血清中の骨格筋成分に対する抗体価の測定と抗原物質の精製

古川昭栄, 赤沢左衛子, 林恭三, 里吉栄二郎

重症筋無力症 (MG) の患者血清中には、高頻度に抗アセチルコリン受容体 (AChR) 抗体が検出される。AChR 以外の骨格筋成分に対する抗体の存在も認められているが、その実態は明らかにされていない。我々は、骨格筋から PBS で抽出された画分に、MG 患者血清と高頻度に反応する物質の存在を認め、この物質が AChR ではないことが判明したので、血清抗体価の測定と、この物質の精製を行った。

## 方法

抗原の調整： ラット骨格筋に 4 倍重量の冷 PBS ( $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$  free) を加え、ホモジナイズし、 $10 \times 10^4 \text{ g}$  で 60 分間遠心し、沈澱に対し同操作を繰り返す。順次上清を集め、最も抗原活性の高い 2 回目と 3 回目の上清を抗原として用いた。

血清抗体価の測定法： アビジン-ビオチン系を用いたパーオキシダーゼ酵素免疫測定法 (ELISA) で行った。

抗原物質の精製： 2 回目の上清を加圧濃縮後、Sepharose CL-6B カラム ( $2.2 \times 100 \text{ cm}$ ) でゲルろ過を行い、抗原活性を示す画分をさらに、東洋曹達 TSK-DEAE 5PW カラムを用いて分画した。

## 結果と考察

正常人 48 人、MG 患者 55 人の血清抗体価を測定した結果、正常値は  $0.77 (M + 2SD = 0.039 + (2 \times 0.019))$  以下となり、MG 患者の 33 人が陽性 (60%) となった。胸腺腫の有無による検討では、非胸腺腫例 41 人中 22 人 ( $M = 0.154$ , 51.7%)、胸腺腫例 14 人中 12 人 ( $M = 0.915$ , 85.7%) が陽性で、胸腺腫例において高頻度かつ高値を示す傾向が認められた (図)。病型と重症度別による検討では、各群とも陽性率は近似 (50~70%) しており、非胸腺腫の方で、重症例に高値を示す傾向が認められた。

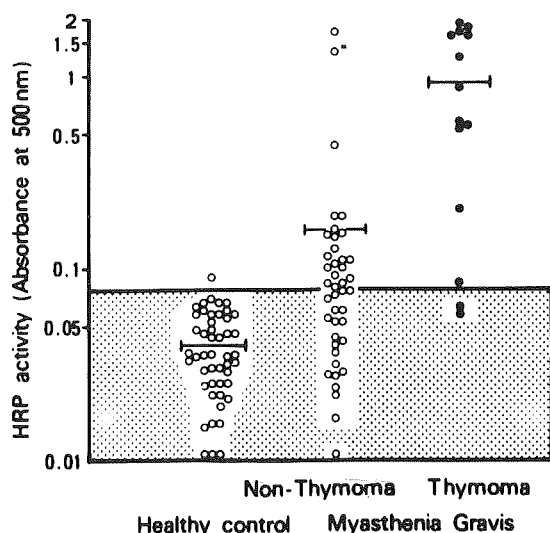
抗 AChR 抗体価との相関性は、認められなかったが、抗 AChR 抗体価が低値の血清で、本抗体価も低値を示す傾向がみられた。

PBS 抽出液の Sepharose CL-6B のクロマトグラフィーでは、抗原活性は大きく 3 つに分けられ、それぞれ H-I, H-II, L 画分とした。各画分の抗原性を調べるため、各画分を希釈した後、患者血清とインキュベートし、あらかじめ各画分をコートしたプレートに加え、ELISA を行った。その結果、全画分に同程度の相互阻害活性がみられ、3 つの画分の抗原物質は、同一の抗原性を有すると推定された。

3 つの画分中最も活性の高い H-II を使って高速液体クロマトグラフィー (HPLC) を行った。ELISA の結果、多くの活性ピークがみられ、わずかな荷電の違いによる heterogeneity が高い物質であることがわかった。

現在、この抗原に対するモノクローナル抗体の作製を試みており、今後、この抗体を使って、抗原物質の同定、組織内分布等を研究する予定である。

図



マウス線維芽細胞の神経成長促進因子合成に及ぼす交感神経伝達物質の効果

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, 個体の成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 を合成し, 神経末端の NGF 受容体を介して NGF を細胞内に逆軸索輸送し, 神経支配を維持しているものと想定されている。我々は, マウスの種々の臓器の線維芽細胞を培養すると NGF を合成分泌すること, また株化線維芽細胞であるマウス L-M 細胞, Balb/3T3 細胞を培養しても NGF を合成分泌することを明らかにした。このような結果から, 我々は, 交感神経支配臓器において NGF 合成を担っているのは線維芽細胞であろうと考えている。本年度は, 逆に, 神経側が臓器での NGF 合成に何らかの影響を及ぼしているのではないかと考え, 交感神経伝達物質であるノルエピネフリン (NE), エピネフリン (EN) を培養線維芽細胞の培養液に加え, その影響をみた。

NGF 産生線維芽細胞としては L-M 細胞を用いた。L-M 細胞は 0.5% バクトペプトンを含む 199 培地で培養維持し, NE, EN の効果を調べる時には 0.5% ウシ血清アルブミンを含む培養液におきかえた。NGF 量の測定は酵素免疫測定法 (EIA) によった。

図 1 は, NE, EN を横軸に示した濃度に加え, 24 時間培養した時に, 培養液中に分泌される NGF 量を調べたものである。縦軸は, NE あるいは EN 無添加の場合の NGF 量を 100% とした時の数値で表わしているが, NE, EN を加えると培養液中に分泌される NGF 量は約 20 倍にまで増加することがわかった。タンパク合成阻害剤であるジクロヘキシミドを培養液に 5  $\mu\text{g}/\text{ml}$  加えるとこの現象がほぼ完全に抑えられること, NE あるいは EN による NGF 量増加効果は, 数時間の lag time の後認められることから, NE, EN は NGF 合成の促進をひきおこすものと考えられた。また L-M 細胞は, 合成した NGF を速やかに細胞外に分泌するため, 細胞内 NGF 量は一定であった。

NE, EN は, フェノール環の 3, 4 位に OH 基が存在するカテコール核にアミンの結合したカテコラミンである。そこで, 種々のカテコラミン類似体, 誘導体およびピロカテコールの効果

を調べた。表 1 は, 化合物各々 0.1 mM の濃度になるように培養液に加えて 24 時間培養し, 培養液中に分泌されてくる NGF 量を測定した結果を示しているが, カテコール環を持つ化合物すべてに NGF 合成促進効果のあることが明らかになった。このことから, NGF 合成促進は, 主として NE, EN 分子中のカテコール核による効果であると考えられた。

コリン作働薬 (メタコリン, カルバミルコリン, ニコチン酸) をはじめ, 他の神経伝達物質 (セロトニン, ヒスタミン, GABA, グルタミン酸) では, このような NGF 合成促進効果は認められなかった。

以上の結果は, 交感神経支配臓器の線維芽細胞が NGF を合成分泌して神経細胞の生存, 機能維持に働き, 一方, 神経細胞より遊離される伝達物質が, 臓器での NGF 合成を制御している可能性を示唆するものである。

図 1

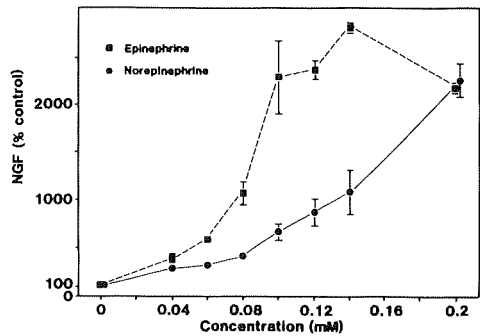
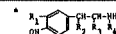


表 1

Treatment	Structure*				NGF content (%)
	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	
None (Control)					100 ± 7.1
<i>l</i> -Epinephrine	OH	OH	H	CH <sub>3</sub>	1283 ± 126
<i>l</i> -Norepinephrine	OH	OH	H	H	748 ± 24.2
Dopamine	OH	H	H	H	1391 ± 81.3
<i>l</i> -DOPA	OH	H	COOH	H	894 ± 20
Epitriptan	OH	H	H	CH <sub>3</sub>	1386 ± 106
<i>l</i> -Isoproterenol	OH	OH	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	823 ± 168
<i>dl</i> -Synephrine	H	OH	H	CH <sub>3</sub>	109 ± 14.5
<i>dl</i> -Octopamine	H	OH	H	H	121 ± 13.8
Tyramine	H	H	H	H	126 ± 3.4
<i>l</i> -Tyrosine	H	H	COOH	H	110 ± 4.2
<i>dl</i> -Necanephrine	CH <sub>3</sub> O	OH	H	CH <sub>3</sub>	116 ± 10.3
<i>dl</i> -Hormetanephrine	CH <sub>3</sub> O	OH	H	H	108 ± 8.6
3-Methoxytyramine	CH <sub>3</sub> O	H	H	H	100 ± 9.1
<i>dl</i> -3-Methoxytyrosine	CH <sub>3</sub> O	H	COOH	H	89.5 ± 13.8
Pyrocatechol					313 ± 71.4



## アストロサイトにおける神経成長因子(NGF)の合成・分泌とその制御機構

古川昭栄, 古川美子, 林恭三, 里吉栄二郎

これまでNGFは知覚または交感神経支配を受けている末梢臓器で合成, 分泌され, ひき続いて神経細胞へ逆軸輸送されたのち, 神経細胞の生存, 機能維持に働くと考えられてきた。中枢神経系の神経細胞にNGFが作用するかどうかは議論の多いところであるが, 今までは明確になっていない。そこで本研究部では神経細胞の周辺に存在して種々の神経栄養的作用を示すと言われるグリア細胞, 特にアストロサイトに着目し, NGFの生合成を調べた。

## 方法

マウス(1週令)の脳を細断し, 0.25%トリプシンで30分間保温したのちピペットでほぐし, 10%仔牛胎児血清を含むDulbecco's MEM培養液で培養した。1~2週間後, 培養器に密に生育した細胞を0.25%トリプシン処理後, 新しい培養器に移して実験に供した。NGF量はマウス顎下腺 $\beta$ NGFに対するtwo-site enzyme immunoassay法で測定した。

## 結果

この方法で得られた細胞は97%がglial fibrillary acidic protein陽性であり, ほとんどがアストロサイトから成る細胞集団であった。培養上清中には明らかにNGF様免疫交叉活性が認められたので, 分子量, 等電点, 生物活性, 抗原性を調べたところ, マウス顎下腺 $\beta$ NGFと同じであった。すなわち, アストロサイトがNGFを合成, 分泌することが証明された。

培養液中に分泌されるNGF量と細胞増殖の関係を調べると, NGFは細胞が対数増殖期にあるとき最も多く合成され, 細胞密度の上昇による接触阻害や, 培養液からの血清の除去などによって静止期に入ると約50分の1にまで合成量が低下した。この事実はNGF合成がアストロサイトの細胞周期依存性であることを示している。

NGF合成におよぼすカテコールアミンの影響をみるために, 対数増殖期と静止期にあるアストロサイトをそれぞれカテコールアミンまたはその誘導体を含む培養液で培養し, 培養液中に分泌されたNGF量を調べた。対数増殖期のアストロサイ

トによるNGF合成はカテコールアミン存在下で抑制され(図1), 静止期のNGF合成は逆にカテコールアミン存在下での促進された(図2)。この作用はカテコールアミンの3-deoxyや3-met hoxyタイプ化合物では見られず, カテコールアミンに特異的であった。

以上, アストロサイトのNGF合成は少なくとも①細胞周期, ②神経伝達物質であるカテコールアミン, の2つの異なる因子によって調節, 制御されていることが示唆された。今後, これらの点を詳細に検討する予定である。

図1

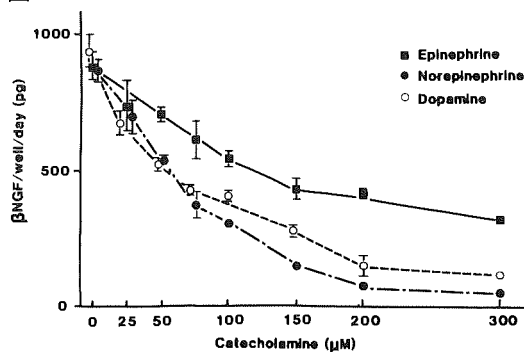
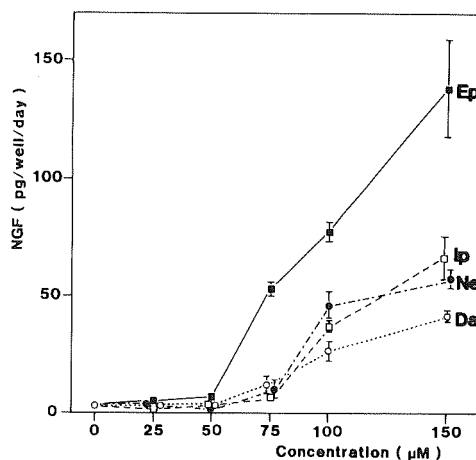


図2



### 13. 神経筋病棟報告要旨

#### Ovarian carcinomaを伴い、非細菌性血栓性心内膜炎によるmulti-infarct dementia の1例

横井風児, 一井本, 向山昌邦  
安藤一也, 里吉宮二郎

57才女性。入院1年前より性格変化, 意欲低下出現し, その後3回の多発性脳硬塞を伴いDIC併発した一部検例。病理所見では, 1) 多発性脳硬塞(塞栓および血栓) 2) 非細菌性血栓性心内膜炎(両心室) 3) 左卵巣癌(serous cysto adenocarcinoma) 4) 多発性硬塞一肺, 心, 脾, 腎, 副腎, 甲状腺を認めた。

(第12回三多摩神経疾患懇話会)

#### Clutteringを伴い特異な触覚刺激にて著明改善する歩行失行

亀井敦行, 春原経彦, 里吉宮二郎

cluttering 様言語障害を伴った歩行失行の2例(61才男, 51才女)を報告した。上肢, 顔面, 座位や臥位での下肢の運動は正常。立位時足をそろえて立てず, 磁石の同極が反発し合うような現象を示す。歩行時は, wide baseでおよび腰姿勢を示し, すぐに物に掴まろうとする。支持なしではほとんど歩行不能だが, 調子が合うと2~3歩歩行可能で, 歩幅は大。姿勢反射は良好で転倒傾向は全くない。少々の支持では正常歩行可能, 本症の歩行失行はcluttering 様言語障害の病的機構と密接な関連性が示唆され, ある一定の病巣に基づく一症候群と思われた。本症は他の疾患と誤診される可能性が大で, この点からも他の歩行失行とは区別して扱われるべきと考えた。

(第25回日本神経学会総会)

#### Myerson 徴候—その発現機構について—

春原経彦, 富英明, 安藤一也  
里吉宮二郎, 橋滋国

Blink reflex時には, 眼瞼はR<sub>2</sub>より下降し, Myerson 徴候の発現は, R<sub>2</sub>-habituation の欠如によると考えられてきた。今回, Blink reflexと眼瞼運動を同時に記録し検索した結果, Myerson

徴候陽性でありながらR<sub>2</sub>-habituation を示す例や, Myerson徴候陰性でありながらR<sub>2</sub>-habituationのない例が多数あること, 眼瞼はR<sub>1</sub>より下降しはじめることが実証された。Myerson徴候の発現には, R<sub>2</sub>-habituationの欠如ではなく, R<sub>1</sub>-reflexの著明な亢進が関与していると考えた。又, 反復刺激で同程度のR<sub>1</sub>が出現しているのに, 眼瞼が徐々に下降しなくなる点は, 拮抗筋である眼瞼挙筋の関与を示唆し, 眼瞼挙筋のreciprocal inhibitionの持続も, Myerson徴候発現の重要な因子と考えられた。(第25回日本神経学会総会)

#### パーキンソン病における脳波所見と知的機能

河崎博, 安藤一也

34例のパーキンソン病患者と脳波所見から3群に分けた。全汎性 $\delta$ 波をみるA群, 基礎波の徐化か $\theta$ 波の混入増多または局在性 $\delta$ 波をみるB群, 正常パターンを示すC群である。この3群間で臨床所見と脳CT所見および知能検査結果を比較検討した。無動・固縮・静止振戦のどの症状とも脳波異常は強い相関性を認めたが, 検査時年齢や脳CT所見における脳萎縮とも弱い関連性があった。3種の知能検査を施行したが, WAISと脳波異常とは強い相関性がみられたが, 長谷川式DRスケールとBender Gestalt検査では3群間に有意差はなかった。この結果からパーキンソン病の脳波異常は臨床症状の強さとともに, 知的機能とも強い相関性をもつことが確認された。

(第25回日本神経学会総会)

#### 水溶性造影剤メトリザマイドの副作用について

横井風児, 河崎博, 富英明, 一井本  
里吉宮二郎, 古和久幸\*

水溶性造影剤メトリザマイドによる脊髄造影を施行した9例中8例に脳波異常を認め, さらに脳波異常は2群に分類された。すなわち, 1群:メトリザマイド注入後, 24時間後に目立つ脳波異常で, 大脳全体あるいは一側性ないし両側性の側頭葉領域に短時間持続する非特異的な徐波( $\theta$ 波が多い)が出現する群, 2群:メトリザマイド注入後4時間後に目立つ脳波異常で, spike, sharp,

wave, spike and wave などの、てんかん波あるいは両側対称性の  $\delta$  バーストが出現し、強い意識障害、痙攣、asterexis 等を伴うことが多い、さらに 9 例中 2 例に asterexis を認めたが、その共通点として意識障害のレベルが軽度であり、脳波異常の型は 2 群に属することがあげられる。

(第25回日本神経学会総会)

\* 北里大内科

### 側弯症と悪性高熱スキンドファイバー及び筋病理所見の検討

富英明, 春原経彦, 高木昭夫  
埜中征哉, 里中宮二郎, 北住映二\*

脊柱側弯症の 7 例について、skinned fiber による caffeine 感受性テストを施行した。7 症例中 1 例は central core 病であり、この例では悪性高熱と同様の高度の異常を示した。他の 6 例は特発性側弯症で、2 例に異常線維が認められた。central core 病を含むこれら 3 例には、先天性股関節脱臼や斜頸が認められたり、筋病理学的検索で、筋線維の小径化が認められた。脊柱側弯症、先天股脱や斜頸などの病因や、central core、筋線維の小径化などの筋病理学的異常と悪性高熱発現の要因とに密接な関連があると考えられた。また悪性高熱素因者の発見は、臨床症状や一般検査では困難であり、術前に筋生検所見や skinned fiber テストの異常の有無を検索する事が必要と考えた。

(第25回日本神経学会総会)

\* 心身障害児総合医療養育センター

### 家族性アミロイドーシスの一例検例

亀井敦行, 横井風児, 春原経彦  
向山昌邦, 里中宮二郎

典型的な Familial Amyloid Polyneuropathy に、Sick Sinus syndrome 及び急性腹症を思わせる激しい嘔気、嘔吐発作を呈した 1 例の臨床症状と病理所見を比較検討した。症例は 37 才、女で長野県小川村出身であり、母、姉に同様症状あり。Sick sinus syndrome は心房中隔特に右房の内膜下に著明なアミロイドの沈着を認め、Sinus も同様のアミロイド沈着が想定された。嘔吐発作は胃、大腸の粘膜筋板及び粘膜下組織の血管壁、腸間膜中の神経、腰部の spinal ganglion、交感神経節にアミロイドの沈着を認めたこと、及び起立性低血圧

等の自律神経症状発現後に嘔吐発作が出現していることより、自律神経系のアミロイド沈着による可能性が強く考えられた。

(第89回日本神経学会関東地方会)

### Cluttering 様言語障害を伴う歩行失行

亀井敦行, 春原経彦, 安藤一也  
里中宮二郎

Cluttering 様言語障害を伴った歩行失行の 2 症例 (61 才男, 51 才女) を報告した。上肢、顔面、坐位や臥位での下肢の運動はほぼ正常。立位時足をそろえて立てず、磁石の同極が反発し合うような現象を示す。歩行時は、wide-base でおよび腰姿勢を示し、すぐに物を捕ろうとする。支持なしではほとんど歩行不能だが、調子が合うと 2~3 歩歩行可能で、歩巾は大。姿勢反射は良好で転倒傾向は全くない。少々の支持ではほぼ正常歩行可能。本症の歩行失行は Cluttering 様言語障害の病的機構と密接な関連性が示唆され、ある一定の病巣に基づく一症候群と思われた。本症は他の疾患と誤診される可能性が大で、この点からも他の歩行失行とは区別して扱われるべきと考えた。

(第 5 回三多摩パーキンソン病懇話会)

### early onset とと思われる Myotonic Dystrophy の一例検例

富英明, 北村純一, 埜中征哉,  
向山昌邦, 里中宮二郎

精神発達遅延、四肢筋力低下の 39 才男。血族結婚(-)。母弟に同病の疑い(+)。現病歴：仮死分娩、精神運動発達遅延(+)。数年前より急速に筋力低下進行。39 才で突然死。生前所見：前頭部禿頭、両眼瞼下垂、白内障、テント状上唇、高口蓋(+)。IQ 20~30、び慢性萎縮、筋力低下、強直現象(+)。DTR 低下、病的反射(-)、知覚障害(-)。ECG で心室性期外収縮、左脚 block、EMG は筋原性、myotonic discharge(+), MCV, SCV 軽度低下。剖検所見：頸椎 OPLL、心筋。洞房結節内の線維化、睾丸萎縮。筋では、著明な大小不同、中心核 type 1 predominance, sarcoplasmic mass、神経系では、脳重 1210 g、脳室拡大、透明中隔欠損、視床 intracytoplasmic inclusion、脊髄前角、後根神経節細胞脱落を認めた。

(第91回日本神経学会関東地方会)



## 重症ネマソンミオパチーの良好な長期臨床経過について

東條恵, 桜川宣男, 桗中征哉

良好な知的発達状況で生存している, 最重症ネマソンミオパチーの5歳女児のこれまでの臨床経過を報告した。生直後, 重度仮死にて蘇生を受けた。脳性麻痺はないが, 筋力低下故の寝たきり, 嚥下不能の状態, チューブ栄養を続けている。肺炎を過去6回, うち2回は気管内挿管を必要とした。体重増加不良, 5歳時約9kgであった。粗大運動発達では2歳半にて頸定が可能となり, 4歳で坐位を好む様になり, 20分位は頭部を垂直に保てたが, 四肢の粗大運動はほぼ不可であった。知的には2歳半より単音であるが数種の歌のメロディーをほぼ正確に歌える様になった。また単音での会話で意志の疎通が可能となり, 以後発達は比較的良好である。

(第12回三多摩神経疾患懇話会)

## Alternating hemiplegia in infancy の2女児例

松尾多希子, 桜川宣男

Alternating hemiplegia in infancy (AHI) の2例を報告した。症例1は5歳女児, 症例2は2歳女児。突然の四肢の片側又は両側の弛緩性麻痺が周期的にみられる。その他に強直性の発作がみられる。診察所見では, 筋緊張の低下, 精神運動発達遅滞がみられた。発作中の脳波はslow waveが続くが, spikeはみられなかった。脳血管写は異常なし。AHIはVerret & Steeleらにより報告されているが, Aicardiは症状などをまとめ, ①18カ月以前に発症, ②両側のくり返す片麻痺, ③tonic spellなどの他の突発的な症状, ④mental低下, 神経学的な異常を特徴を示している。hemiplegic migraineとの関係もいわれ, 脳幹の機能的な血管障害と考えられている。自験例も器質的な異常は認められず, AHIと考えた。

(第10回米子セミナー)

同胞に同疾患を思われる家族歴を有しchoreoathetosisを伴い, 言語理解に比し, 著明な運動退行をきたした女児例。

志倉圭子, 桗中征哉

症例は4才4ヶ月女児。仮死があり, 乳児早期より表情に乏しいことに気付かれていた。生後6ヶ月より, 熱発・喘鳴のエピソードをくり返した。発達の遅れはあったが, 2才時歩行可・言語理解1才半位であった。3才すぎより, 言語理解に比しchoreoathetosis, 低緊張を伴う運動の退行をきたした。現在, 寝たきりで嚥下障害のために著明なるいそうを示している。高乳酸・高ビルビン酸血症を時に示すが, 筋生検ではragged-red fiberを認めなかった。CTでは前角の拡大があり被殻の萎縮を思わせた。姉に同疾患を思わせる既往があり, 剖検で基底核の神経細胞の脱落をみた。家族歴を有し, stratum necrosisを疑わせる女児例を経験したのでここに報告した。

(第10回米子セミナー)

Alternating hemiplegia in infancy (AHI): 症例報告とその $^{14}\text{CO}_2$  dynamic positron emission tomography (dPET) の診断的意義桜川宣男, 松尾多希子, 紀平省悟  
松坂哲應, 有馬正高

AHIは乳幼児期より周期的に発作性に片麻痺又は両麻痺が出現する疾患であり, 本症の2例を報告する。 $^{14}\text{CO}_2$  dPETおよび $\text{C}^{15}\text{O}_2$ イメージより片側の脳血流量の低下が示唆されたので, その病態について考察する。症例1: 4才女児。1才頃より突然泣き出し弛緩性片麻痺(又は両麻痺)が出現する発作を反復。通常何時間後に急速に回復。他に全身強直性発作認める。精神運動発達遅滞, 筋トーンス低下, CT・脳血管写正常。脳波は麻痺出現時に3-4Hzが優位となるが発作波なし。 $^{14}\text{CO}_2$  dPETにて右半球全体にRI集積不良。 $\text{C}^{15}\text{O}_2$ イメージも同じ所見。第2例は2才女児。同様の臨床経過と検査所見である。AHIの現症の一つとして, 脳血流量の変動が関与している可能性が示唆された。

(第26回日本小児神経学会総会)

## 著明なるい瘦，筋萎縮，外眼筋麻痺，球症状関節拘縮を呈した小児全身性重症筋無力症の女児例

東條恵，桜川宣男，埜中征哉

特異な小児重症筋無力症の13歳女児例を報告した。児は13歳時，著明なやせと持続する咳嗽を主訴に来院。特徴は以下の如し。(1)著明なヤセ(28kg)で，全身の筋萎縮がありつつも筋力は保たれている。頸部屈筋は3-と低下。(2)関節拘縮が，脊椎上部に前屈制限として存在。(3)眼瞼下垂なく，左右，上方への眼球運動制限がある。(4)球症状がある。(5)反復運動にて筋の易疲労性がみられない。(6)テンシロン試験は陽性だが，陰性のこともある。プレドニン隔日80mg投与開始後，高値を示していた血清抗アセチルコリン受容体抗体は，2週目で正常化し，眼球運動制限の改善，肺活量の増加が，急速に得られた。重症筋無力症の球麻痺，筋萎縮型の特異な例と思われた。

(第26回日本小児神経学会総会)

## 重度精神運動発達障害，眼瞼下垂，網膜色素変性，多発性嚢胞腎，小脳虫部欠損，脳幹形成異常を示した2剖検例

松坂哲應，河野義恭，桜川宣男，埜中征哉  
有馬正高，中山宏，安藤丞

2症例とも乳児期早期より視力障害で気付かれ，眼瞼下垂，精神運動発達遅滞，筋緊張低下，異常眼球運動，眼振，網膜変性を認めERG無反応。腎機能障害による高度貧血，等張多尿。頭部CTで小脳虫部欠損，脳幹低形成を認めた。腎不全で2症例とも死亡。剖検にて小脳虫部欠損，脳幹低形成，形成異常(錐体路，オリブ核，赤核，黒質)，乳児型多発性嚢胞腎が認められた。この2症例以外に4例が現在まで報告されており，これらの症例はOculo-cerebro-renal症候群の中の新しい型と考えられた。

(第26回日本小児神経学会総会)

## Adrenoleukodystrophyの交換輸血による治療の試み

鈴木文晴，紀平省悟，東條恵，松井晨  
桜川宣男，有馬正高，辻省次\*

Adrenoleukodystrophyの一例に交換輸血による治療を試みた。血中長鎖脂肪酸は交換輸血により急速に低下して正常になったが，直後より上昇して7日後には病的水準にもどっていた。4回交換輸血を行なったが，いずれも同じ結果であった。臨床的にも神経学的退行を阻止することはできず，無効であった。カルニチンの大量内服による治療も試みたが，やはり全く無効であった。

(第26回日本小児神経学会総会)

\* 東京都臨床医研代謝研究室

## フェニトン散剤のbioavailability

— 本邦3製剤の比較検討 —

鈴木文晴，平山義人，有馬正高  
岡成寛\*，小出博義\*\*，諸岡啓一\*\*

本邦で市販されている3種のフェニトン散剤について，年齢別に分けてそのbioavailabilityを検討した。この結果3社間には明らかな差が認められ，その差は最大では2.0倍にも達した。このような問題は临床上重要であるにもかかわらず，厚生省や各病院で問題とされることは少ない。よりbioavailabilityが高く，かつ小児に内服しやすい製剤の開発が期待される。

(第26回日本小児神経学会総会)

\* 東京小児療育病院小児科

\*\* 埼玉医大小児科

## 乳児期に発症し特異な病理所見を呈した遺伝性進行性運動感覚性ニューロパチーの1例

須貝研司，桜川宣男，埜中征哉

乳児期に発症し，加齢と共に運動機能が徐々に改善してきた運動感覚性ニューロパチーの11歳女児例について，病態および治療を検討した。神経伝導速度はほぼ導出不能，腓腹神経生検で有髄神経線維が極めて乏しいにもかかわらず筋力低下なく，congenital hypomyelination neuropathyと考えられ，乳児期発症で非進行性，細胞質を持たない二層の基底膜が有髄神経線維およびnaked axonの周囲を層状にとり囲む，の2点が最も特異な所見であり，Schwann細胞の異常に基づくdysmyelinationが本態であり，再生を伴う常染色体劣性遺伝性疾患と考えられた。ATP・ニコチン酸大量点滴静注療法を試み，伝導速度は改善しなかったが，感覚障害には有効であった。

(第26回日本小児神経学会総会)

著明な顔面筋罹患を特徴とした先天性筋線維タイプ不均等症の一例

志倉圭子, 埜中征哉

症例は1才8ヶ月の女児で, 家族歴はなく, 胎動初覚の遅れ, 羊水混濁を伴い, 新生児期より特異な顔貌とfrog leg postureを指摘されていた。3ヶ月半入院時, 表情はきわめて乏しく, 全身の筋力低下が著明だった。高口蓋・耳介低位があり, 右横隔膜の挙上とCTでシルビウス溝・脳室の拡大と左硬膜下腔の存在を認めた。11ヶ月半の筋生検で, 小径のタイプ1線維とタイプ1線維優位の傾向, タイプ2C線維の残存を認めた。1才半より歩き出し, 発語を除き言語理解は正常であるが, 表情はあいかわらず乏しく, 筋力低下は四肢末端を残すのみである。運動発達のcatch upに比べ, 著明な顔面筋罹患を残した先天性筋線維タイプ不均等症の1例を経験したのでここに報告した。

(第90回日本神経学会関東地方会)  
(第5回三多摩小児神経集談会)

X-linked ichthyosis and steroid sulfatase deficiency 2家系4症例の比較検討: Genetic heterogeneityの可能性について

桜川宣男, 春原経彦, 里吉栄二郎  
酒井純考\*, 有本潔\*\*

X-linked ichthyosisにsulfatase欠損症を伴う症例2家系4症例の比較検討した。第一家系は53才と47才の兄弟。両者共に生后1才頃より全身性魚鱗癬が出現。幼児期より嗅覚欠如, 視力低下, 第二性徴なし。身体所見は共通で, 低身長, 全身性魚鱗癬, 嗅覚欠如, 水平性眼振, 角膜色素低下, 眼底異常。血清コレステロールサルフェートは8~12倍増加。下垂体ゴナドトロピン, テストステロンなど低下。白血球と線維芽細胞中のsteroid sulfatase著減。第2家系は5ヶ月と7ヶ月男児(いとこ同志)。両者共に生后1~2ヶ月頃より魚鱗癬出現。生長発育は正常。白血球中のsteroid sulfataseは著減。両家系共に同一酵素欠損症を示すが臨床経過が異なる事より, 本症の遺伝性多様性が考えられる。

(第27回日本先天異常学会)

\* 三井記念病院産婦人科  
\*\* 東邦大学医学部小児科

$^{14}\text{CO}_2$  dynamic positron emission tomography (dPET): その手技と臨床的意義

桜川宣男, 工藤英昭, 豊田桃三, 築山節\*  
熊川均\*, 坪川考志\*, 飯尾正明\*\*

$^{14}\text{CO}_2$  吸入法をdPETに応用し,  $^{14}\text{CO}_2$ の動態イメージが時間と共に変化する事を見出した。その方法につき検討し,  $^{14}\text{CO}_2$  dPETの意義と臨床応用につき報告する。

$^{14}\text{CO}_2$ の混合空気(10~20 mCi)を瞬時に吸入させ, 20秒間の呼吸停止の後, 20秒間隔で約5分間データ収集を行う。一方橈骨動脈カテーテルより連続採血して血流のクリアランス曲線を求めた。Cerebral malignant lymphomaの $^{14}\text{CO}_2$  dPETイメージは, 最初の3イメージまで病巣部のRI集積が不良だが以後は病巣部がむしろ集積増加を示した。前半イメージが $\text{C}^{15}\text{O}_2$ (rCBF)イメージと全く異なっていた事より, 病的脳における $\text{C}^{15}\text{O}_2$ イメージをrCBFと解釈する事には要注意であると推測した。(第24回日本核医学会総会)

\* 日本大学医学部脳外科  
\*\* 国立療養所中野病院

日内変動を伴う進行性筋ジストリアの1例

松尾多希子, 桜川宣男

日内変動を伴う進行性筋ジストリアの1例を報告した。症例は11歳女児。それ迄は全く健康であったが, 7歳頃より運動後に歩行障害を訴え, その後増悪していた。朝は異常なく下校時には歩行障害が著明となる日内変動がみられた。膝関節が曲がりやすく, 母趾背屈のジストニアがみられ, それによる歩行障害と思われた。血液検査, CT異常なし。L-DOPAを投与したところ症状は消失した。症状治療に対する効果より, 瀬川病に一致すると思われる。若年性パーキンソン病のうちの若年発症例として報告されているものとも類似点があり, 同じ疾患ではないかとも思われる。症状又L-DOPAが効果があったことより, 大脳基底核の機能的異常が考えられた。

(第5回三多摩小児神経集談会)

### 急性の経過をとりインターフェロン療法が有効であったSSPEの1例

曾根翠，桜川宣男

6歳，男児。1歳時麻疹に罹患。6歳2ヶ月時，手の微細運動障害で発症し，1ヶ月後にいかなる刺激にも無反応で除皮質硬直の姿勢をとるに至った。脳波にSSPE Complexを認め，髄液中 $\gamma$ -globulin分画の上昇と麻疹抗体価の上昇を認めたことよりSSPEと診断し，インターフェロン療法（連日7日間インターフェロン300万単位静注，ひき続き連日7日間インターフェロン100万単位髄注）を施行した。髄注第1日より筋緊張が軽度低下し，髄注第4日より痛覚刺激に対する反応が出現した。以後徐々に痛覚，光，音刺激に対する反応に改善が認められた。以上より，本例ではインターフェロン療法が有効であったと考え，報告した。（第5回三多摩小児神経集談会）

### 精神運動発達障害，網膜色素変性，多発性嚢胞腎，小脳虫部欠損を伴う症候群：Dekaban - Arima症候群の提唱について

松坂哲應，須貝研司

桜川宣男，有馬正高

眼瞼下垂を伴う重度精神運動発達遅滞，Leber's Congenital amaurosis（重度視力障害，ERG無反応），多発性嚢胞腎（等張多尿，貧血，高BUN，クレアチニ血症），筋緊張低下，水平性眼振，頭部CTで小脳虫部欠損を認めた2症例が腎不全で死亡した（12才，13才）。剖検にて小脳虫部欠損，脳幹形成不全（錐体路走行異常，オリブ核，赤核，黒質などの形態異常），乳児型多発性嚢胞腎を認めた。この2例は有馬らが初めて報告した症例とclinico-pathologicalに一致するものであり，本症候群の独立性を強調した。

（第91回日本神経学会関東地方会）

---

III 中 央 施 設

---

## I 実験動物研究棟建設進行状況

国立神経センター化にともない疾患モデル動物専用の実験動物研究棟が建設されることになった。実験動物研究棟は一般研究棟からの感染や、地理的条件を考慮し、現神経センターに隣接した場所が選ばれた。初年度予算（昭和58年）では、総延床面積（基準法上）2,929,787 m<sup>2</sup>、3階建の鉄筋コンクリートの枠組みが完了した。第2年度予算の工事では、外装と建物内部の電気、給排水用の配管、エレベーター設置等の工事が終了した。第3年度予算では内装、ならびに、オートクレーブ等大型機器の設置、空調設備の設置が施行される予定である。厚生省当局も本研究棟建設には極めて積極的に取り組んでおり、外観も現在の研究棟とは比較にならないモダンな建物となり、完成すれば疾患モデル動物専用の研究施設としては世界に誇るべきものとなる。

完成後の建物内部の内訳は飼育部門、管理部門、実験部門からなり、飼育部門は、犬2室、サル1室、ミニブタ1室、山羊1室、ネコ1室、ウサギ、モルモット1室、ニワトリ2室、ハムスター2室、スナネズミ1室、コンベンショナルマウスラット5室、SPFマウスラット6室、無菌動物1室、感染動物2室からなり、実験室部門には生理実験室、生化学実験室、電気生理実験室、動物処理室、手術室等が設置される予定である。この他にエネルギーセンター等の管理部門を有する。以上の諸設備を利用し、精神・神経・筋・発達障害等の諸疾病の発症機構や治療についての動物実験が行われる。なお、これら諸疾病の研究、特に神経・筋などの難病の治療研究にはヒトの症状と類似するモデル動物が必要とされ、その研究のためモデル動物開発部が新たに設置された。同部はモデル動物診断室、動物遺伝解析室、動物生産室の3室を有し、異常動物の収集、遺伝解析、繁殖、供給を行なう予定である。又、自然発症異常動物以外に遺伝子操作の手法等を駆使して、モデル動物を開発していただけるよう無菌動物室、感染実験室等が初年度設備費で整備の予定である。他の飼育部門も早期使用開始にむけて、二段階にわけて整備中である。

（動物研究棟建設委員会委員長 杉田秀夫）

## II RI 研究施設

当センターのRI研究施設（270 m<sup>2</sup>+焼却施設24 m<sup>2</sup>）は、現在11研究部、計56名の研究者が共同使用している。RI施設使用の当初から各部選任のRI委員によりRI委員会をもち、具体的な運営の問題を討議決定している。

当RI研究施設の管理運営は、放射線障害防止法（昭和55.5改訂）に基づき、厚生省病院、療養所放射線障害予防規定（昭和50.5改訂）、および国立武蔵療養所放射線予防細則（昭和57.3）に従って行われている。当センターのRI取扱主任者は昭和57.4月より今澤代謝研究部室長が併任し、昭和58.4月より加藤診断研究部室長および古川免疫研究部研究員が副主任者として補佐を行なっている。ま

### III 中央施設

たRI施設管理のための選任職員がいないため、現在でもRI排水処理、RI管理区域内表面汚染検査、RI機器整備・使用法の監督などの業務は各部ならびにRI委員会で分担している。RI使用研究の増大とともにRI研究施設の管理・監督業務も増大し、主任者免許を有する専任職員を確保することが急務である。それまでの間、少なくとも放射線取扱主任者の資格を取得した複数の研究者が主任者を交替して、主任者の業務の負担の軽減を図るべきである。

従来からの懸安事項であったRI使用核種の変更が昭和59年12月21日付で科学技術庁により承認された。従来使用されていた $^3\text{H}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{32}\text{P}$ 、 $^{35}\text{S}$ 、 $^{45}\text{Ca}$ 、 $^{125}\text{I}$ 、 $^{131}\text{I}$ に加え、 $^{59}\text{Fe}$ 、 $^{64}\text{Cu}$ 、 $^{77}\text{Br}$ 、 $^{18}\text{F}$ が新たに使用可能となった。その他の懸安であったRI有機廃液燃焼装置および焼却棟が昭和58年度予算で整備され、上記科学技術庁のRI施設変更申請許可により使用可能となり、昭和60年1月より焼却が開始された。さらに本年度は、RI施設内に組織培養室、遺伝子工学実験室が設置され、これも上記科学技術庁の承認により使用が開始され、RIを用いた細胞生化学および遺伝子工学の実験が可能となった。現在のRI実験施設は、RI実験の必要性和使用頻度、使用者数から考えて非常に手狭となり、研究の支障をきたすようになった。現在計画中の神経センター第二研究棟RI研究施設の早急の実現が望まれる。

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59年度購入RI 機器（昭和56年度年報 p.263 表1 参照）

〔D〕培養機器・無菌装置等

安全キャビネット Nu Aire社 707 FM 400型

（RI委員会委員長 宮本侃治）

### III 電子顕微鏡室

#### 1) 施設及び機器

当センター3階に位置し、30㎡の3室を透過型電子顕微鏡室、走査型電子顕微鏡室、暗室として利用している。設置されている機種は従来通り、透過型として日立H 700、日立H 600、日立H 300であり、走査型はS 700、日立S 430である。又、暗室には、Durst L1200、Durst L138 S が設置され、自動現像機と共に電子顕微鏡写真の引伸しに共同利用されている。

#### 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、年間約七百万円を要している。電子顕微鏡の使用年数の増加と利用者の増加にともない、保守管理に要

する費用は増加している。

### 3) 利用状況

現在までの使用者は約35名であり、透過型は予約制で、利用頻度も高い。

### 4) 今後の問題点

操作手順が簡単で、最も利用頻度の高い透過型H 300は、すでにメーカーの保障する耐用年数を過ぎ、修理費が増加している。コスト面からも新しい電子顕微鏡の更新が望まれる。又、建物全体から発する震動音が年々増加しており、各装置固有の分解能をを發揮するに至らず、防震対策に苦慮している。

(電子顕微鏡委員会委員長 埜中征哉)

## IV 安全委員会

安全委員会は昨年に引きつづき次のメンバーであった。

- 委員長 小 沢 鉄 二 郎 (機能研究部)  
 委 員 鈴 木 義 之 (疾病研究第五部)  
 田 平 武 (疾病研究第六部)  
 古 川 昭 栄 (免疫研究部)  
 野々村 禎 昭 (東大医学部薬理)  
 亀 山 恒 夫 (順天堂大医学部生化)  
 細 川 克 己 (事務部長)

また実務面での安全主任者は木村一郎(機能研究部)が当たった。

昭和59年7月19日に委員会を開き、5件の許可申請を審査し、何れも認可された。

(安全委員会委員長 小沢鉄二郎)

## V 図 書 室

昭和59年度において、図書室事務にたずさわったのは、大槻美知子と土橋久子(センター事務)であるが、大槻美知子は8月末日に退職した。

本年度の定期購入誌は、58年度に引続きの雑誌の他に、日本神経科学会のofficial journalであるNeuroscience Researchを追加し、Cell Membraneを中止したので、洋雑誌は総計158種、和雑誌は11種となった。以下にそのリストを示す。なお洋雑誌のうち無印は1968年以降のバックナンバーの存在が、↑印はバックナンバーが存在するが欠本のあるものを示す。\*印はバックナンバーがまだ未購入のものである。

(図書委員会委員長 小沢鉄二郎)



欧文雜誌名

- |                                                     |                                                                                            |
|-----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. Acta Histochemica et Cytochemica                 | 33.† Cell                                                                                  |
| 2.* Acta Neurologica Scandinavica                   | 34.* Cell Differentiation                                                                  |
| 3.* Acta Neuropathologica                           | 35.* Cell Biology :International Reports                                                   |
| 4. Acta Physiologica Scandinavica                   | 36. Cellular Immunology                                                                    |
| 5. American Journal of Anatomy                      | 37.* Cell Motility                                                                         |
| 6. American Journal of Human Genetics               | 38. Cell & Tissue Research                                                                 |
| 7.* American Journal of Medical Genetics            | 39. Cell & Tissue Kinetics                                                                 |
| 8. American Journal of Pathology                    | 40. Cellular & Molecular Neurobiology                                                      |
| 9. American Journal of Physiology                   | 41. Chemical Reviews                                                                       |
| 10. Analytical Biochemistry                         | 42. Chemical Titles                                                                        |
| 11.* Annals of Neurology                            | 43. Clinical Chemistry                                                                     |
| 12. Annals of New York Academy of Science           | 44. Clinical Genetics                                                                      |
| 13. Anatomical Record                               | 45. Clinical Neuropathology                                                                |
| 14. Anatomy & Embryology                            | 46. Clinica Chimica Acta                                                                   |
| 15. Archives of Biochemistry & Biophysics           | 47. Cytogenetics & Cell Genetics                                                           |
| 16. Archives of Neurology                           | 48. Developmental Brain Research                                                           |
| 17.* Archives of Pathology and Laboratory Medicine  | 49. Developmental Biology                                                                  |
| 18. Biochimica Biophysica Acta                      | 50. Differentiation                                                                        |
| Bioenergetics                                       | 51.* Electromyography & Clinical Neurophysiology                                           |
| Biomembranes                                        | 52. The EMBO Journal                                                                       |
| General Subjects                                    | 53. Endocrinology                                                                          |
| Gene Structure and Expressions                      | 54. European Journal of Biochemistry                                                       |
| Lipids and Metabolism                               | 55. European Journal of Cell Biology                                                       |
| Molecular Cell Research                             | 56.* European Journal of Immunology                                                        |
| Protein Structure and Molecular Enzymology          | 57. European Journal of Pharmacology                                                       |
| Reviews on Biomembrane                              | 58. Experientia                                                                            |
| Reviews on Bioenergetics                            | 59. Experimental Brain Research                                                            |
| Reviews on Cancer                                   | 60.* Experimental Cell Biology                                                             |
| 19. Biochemical Journal                             | 61. Experimental Cell Research                                                             |
| 20. Biochemical Society Transactions                | 62. Experimental Neurology                                                                 |
| 21. Biochemical Pharmacology                        | 63.* Experimental Pathology                                                                |
| 22. Biochemical Biophysical Research Communications | 64. FEBS Letters                                                                           |
| 23. Biochemistry                                    | 65. Federation Proceedings of the Federation of American Societies of Experimental Biology |
| 24. Biochemistry International                      | 66. Histochemistry                                                                         |
| 25. Biological Psychiatry                           | 67. Human Genetics                                                                         |
| 26. Biomedical Mass Spectrometry                    | 68. Hoppe-Seyler's Zeitschrift für Physiologische Chemie                                   |
| 27. Biomedical Research                             | 69. Immunology                                                                             |
| 28. Bioscience Reports                              | 70.* Immunology Today                                                                      |
| 29. Biophysical Journal                             | 71. Infection & Immunity                                                                   |
| 30. Brain                                           | 72.* International Journal of Biochemistry                                                 |
| 31. British Journal of Pharmacology                 | 73.* International Journal of Neuroscience                                                 |
| 32. Cancer Research                                 | 74.* In Vitro                                                                              |

75. Journal of American Chemical Society
76. Journal of Anatomy
77. Journal of Biochemistry
78. Journal of Biological Chemistry
79. Journal of Cell Biology
80. Journal of Cell Science
81. Journal of Cellular Physiology
82. Journal of Chromatography
83. Journal of Comparative Neurology
84. Journal of Electron Microscopy
85. Journal of Experimental Medicine
86. Journal of General Physiology
87. Journal of Histochemistry & Cytochemistry
88. Journal of Immunology
89. Journal of Immunological Methods
90. Journal of Inherited Metabolic Disease
91. Journal of Laboratory Investigation
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. Neuroscience Research
136. New England Journal of Medicine
137. Nucleic Acids Research
- 138\* Pathology
139. Pediatric Research
140. Peptides
- 141\* Pflügers Archiv /European Journal of Physiology
142. Pharmacological Reviews
- 143\* Pharmacology Biochemistry & Behavior
144. Physiological Reviews
145. Proceedings of Japan Academy
146. Proceedings of National Academy of Sciences
- 147\* Proceedings of Royal Society of London Ser. B: Biological Science
148. Psychopharmacology
149. Revue Neurologique
150. Roux's Archives of Developmental Biology
151. Sciences
- 152\* Studia Biophysica
- 153\* Trends in Biochemical Sciences
- 154\* Trends in Neurosciences
- 155\* Trends in Pharmacological Sciences
- 156\* Tissue & Cell
- 157\* Virchows Archiv A: Pathological Anatomy & Histology
- 158\* Virchows Archiv B: Cell Pathology

### III 中央施設

#### 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，春原経彦医長，亀井敦行医師，横井風児医師，富英明医師が病棟医として診療にたずさわり，北村純一医師がレジデントとして研修した。又春原医長は昭和59年7月よりクリーブランド・クリニック神経内科に留学中であり，亀井医師が医長代行をつとめた。病棟回診は里吉栄二郎センター長が行った。その他神経センターからは，安藤一也部長，杉田秀夫部長，田平武部長，高木昭夫室長，向山昌邦室長，並河正医師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，6-1および6-2病棟（重心病棟）は平山義人医長が担当した。東條恵医師，松井晨医師が病棟医として診療にたずさわったが，それぞれ昭和59年5月及び9月に退職し，代って5月より，豊田桃三医師が，また10月より，鈴木文晴医師が担当した。レジデントとして須貝研司医師，松尾多喜子医師，志倉圭子医師に加えて，昭和59年4月より，曾根翠医師が，また11月より萩野谷和裕医師が研修に従事した。神経センターからは，有馬正高部長が外来および病棟回診をおこなった。

両科とも，毎週総回診，抄読会，新患紹介・ケースカンファレンス（表1）を行っており，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，熱心な研究活動を進めてきている。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5回づ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，延数は神経内科9,079名（前年比130%増），小児神経科5,286名（前年比127%増）と前年度に比べさらに増加した。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，7-2病棟（40床），7-3病棟（40床）を使用している。小児神経科病棟は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。両科の月別入退院患者数および疾患別内訳は表3，表4，表5の通りで，前年度に比べかなり増加を示した。

#### (3) 対 外 活 動

神経内科，神経小児両科では各スタッフが分担して，近隣の小平，田無，東久留米，青梅，五日市，立川などの保健所と連携して神経難病の検診，乳幼児の特殊検診にたずさわった。

（医長代行 亀井敦行，医長 桜川宣男）

表1 ケースカンファレンス一覧表

1. 神経内科		
59. 4. 3	Orarian carcinomaを伴い、非細菌性血栓性心内膜炎による multi-infarct dementia の一例	横井 風児
59. 5. 23	①側弯症と悪性高熱スキンドファイバー及び筋病理所見の検討 ②水溶性造影剤メトリザマイドの副作用について ③Clutteringを伴い、特異な触覚刺激にて著明改善する歩行失行 ④Myerson徴候 — その発現機構について —	富 英明 横井 風児 亀井 敦行 春原 経彦
59. 6. 19	家族性アミロイドーシスの1剖検例	亀井 敦行
59. 9. 26	進行性痴呆とパーキンソニズムを呈する中年男性例	北村 純一
59. 10. 24	39才で死亡したearly onset myotonic dystrophy の男性例	富 英明
59. 10. 31	眼球・眼瞼協調運動の解析 — パーキンソン病と正常人の比較 —	富 英明
59. 11. 21	Korsakoff 症候群	北村 純一
59. 11. 28	Early onset と思われるMyotonic dystrophy の一剖検例	富 英明
60. 3. 27	白内障、知能低下、小脳性失調症、dystonic 等多彩な症状を呈した若年発症男子例	北村 純一
2. 小児神経科		
59. 5. 9	進行性視力障害、痙攣、ミオクローヌス、知的退行を示した11歳男児例	松尾多希子
59. 5. 16	6-2病棟重症心身障害児19例のまとめ — 症状・CT・EEG一覧表	須貝 研司
59. 5. 23	EIEE with suppression burst の3ヶ月男児例	松尾多希子
59. 5. 30	運動発達遅滞、発語の少なさ、表情の乏しさを主訴とする1歳9ヶ月女児例	松坂 哲應
59. 6. 6	知的退行、強直間代痙攣、ミオクローヌス、歩行障害、筋緊張低下を示し、兄が同様の経過で死亡している10歳男子例	豊田 桃三
59. 6. 13	小児神経学会予行 — 桜川・松坂・鈴木・須貝	
59. 7. 4	動揺歩行、筋力低下を呈する13歳男子例	松尾多希子
59. 7. 11	動作時の後方への転倒、歩行障害、言語発達遅滞を呈する6歳女児例	曾根 翠
59. 9. 5	運動負荷により歩行障害をきたす10歳女児例	松尾多希子
59. 9. 12	神経眼科 — 特に上斜筋マイオキミア, ocular lateropulsion (日大眼科)	石川 弘
59. 9. 19	精神運動退行、多毛、低血糖を呈する4歳女児例	松尾多希子
59. 10. 3	嘔吐、意識障害、不全片麻痺をくり返す5歳女児例	松坂 哲應
59. 10. 17	精神運動遅滞と退行、不随意運動を呈する2歳男子双生児例	豊田 桃三
59. 10. 24	反復する視力障害、四肢筋力低下、知覚障害、ミオクローヌスを呈する9歳女児例	曾根 翠
59. 10. 31	突発性の歩行障害を示す9歳女児例	松尾多希子
59. 11. 15	呼吸障害、精神運動発達遅滞と退行を示し、姉が同様の経過で死亡している7歳男児例	松尾多希子
59. 12. 12	重度精神運動発達遅滞があり、3歳より運動退行を示した4歳女児例	曾根 翠
59. 12. 19	咳嗽、呼吸困難、嘔吐をくり返す7歳女児例(他院症例) (日大小児科)	津田 正彦
60. 1. 16	精神運動発達遅滞、運動のみの退行、進行性痙性両麻痺、筋緊張低下を示す1歳男児例	須貝 研司
60. 2. 6	亜急性の筋力低下を示す7歳女児例	須貝 研司
60. 2. 20	反復する呼吸障害、重度精神運動発達遅滞、痙性四肢麻痺、難治性てんかんを示す2歳男児例	松井 晨
60. 3. 13	眼瞼下垂、複視、走力低下、眼球突出、多汗、甲状腺腫を呈する12歳女児例	須貝 研司
60. 3. 20	顔面・上肢帯の筋力低下、歩行障害、精神発達遅滞を示す7歳女児例	松坂 哲應

60. 3. 27 四肢脱力，跛行，ふらつきを示す13歳女児例 萩野谷和裕

### 3. 小児神経科・神経内科合同ケースカンファレンス

59. 4. 25 重度の神経症状を呈したWilson病の2例 — 特に治療について 志倉 圭子  
 59. 7. 18 不随意運動，運動退行を示す17歳女児例 松坂 哲應  
 59. 11. 7 時々足がもつれて歩けなくなる9歳女児例 松尾多希子

### C P C

59. 6. 4 重度精神運動発達遅滞，眼瞼下垂，網膜色素変性，多発性嚢胞腎，小脳中 松坂 哲應  
 部欠損を呈し，慢性腎不全で死亡した13歳男子例 (病理) 中山 宏  
 60. 2. 25 反復する呼吸障害，重度精神運動発達遅滞，痙性四肢麻痺，難治性てんかん 松井 晨  
 があり，呼吸停止で突然死した2歳男児例 (病理) 明石 俊雄

表2 昭和59年度神経内科及び小児神経科外来患者数推移

診療月	神 経 内 科			小 児 神 経 科		
	新 来	再 来	計	初 来	再 来	計
年 月	人	人	人	人	人	人
59. 4	60	684	744	29	354	383
5	55	636	691	36	365	401
6	69	700	769	35	362	397
7	65	749	814	42	405	447
8	49	819	868	34	427	461
9	56	670	726	36	378	414
10	67	772	839	31	413	444
11	54	694	748	44	442	486
12	40	763	803	35	469	504
60. 1	69	633	702	26	418	444
2	46	669	715	38	410	448
3	60	600	660	28	429	457
計	690	8,389	9,079	414	4,872	5,286

表3 昭和59年度入退院患者数月別推移

月別	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	
年 月	入 院	退 院	入 院	退 院	入 院	退 院	入 院	退 院	入 院	退 院
59. 4	10	8	2	2	6	8	1		1	
5	6	5	7	6	12	9				
6	8	9	4	3	9	8				
7	7	6	5	7	8	14				
8	3	4	10	7	18	18	1	1		
9	7	7	2	7	14	6			1	
10	5	3	9	7	8	12				
11	3	2	5	4	7	6				
12	5	7	4	5	8	13				
60. 1	6	3	7	3	10	4				
2	5	4	6	7	12	8				
3	4	3	8	6	13	13				
計	69	61	69	64	125	119	2	1	2	0



表 4 神経内科外来及び入院患者内訳（新患）

	外 来	入 院	
		7-2病棟	7-3病棟
筋ジストロフィー症	11	6	1
その他の筋疾患	50	4	13
運動ニューロン疾患	14	7	2
脊髄小脳変性症	31	11	9
パーキンソン症候群	67	9	12
ハンチントン病・不随意運動症	31		
脱髄疾患	14	7	6
末梢神経疾患	37	5	3
脳変性疾患	5	3	6
脊椎変形症・脊髄疾患	73	7	2
中毒性神経疾患	10		
先天性奇型	1		
脳血管障害	93	3	5
てんかん	28		
脳性麻痺	3		
頭痛症	70		
頭部外傷	16	1	1
脳腫瘍	6		1
神経感染症・脳症	5	4	2
神経症	28		
精神運動発達遅滞	4	1	
その他	93	1	6
合 計	690	69	69

表 5 小児神経外来及び入院患者内訳（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	15	15		
その他の筋疾患	11	3		
運動ニューロン疾患	1			
脊髄小脳変性症				
パーキンソン症候群	1	1		
ハンチントン病・不随意運動症	3	4		
脱髄疾患	1	1		
末梢神経疾患	8	1		
脳変性疾患	7	11		
脊椎変形症・脊髄疾患	1	2		
中毒性神経疾患				
先天性奇型	16	9		
精神運動発達遅滞	88	4	2	2
代謝異常症	4	11		
脳血管障害	4	5		
皮膚神経症候群	3	1		
染色体異常症	5	2		
てんかん・熱性けいれん	116	39		
脳性麻痺	20	6		
頭痛症	8			
頭部外傷	5	1		
脳腫瘍	3	1		
神経感染症・脳症	6	2		
小児精神疾患	31	3		
神経症	1			
その他	56	3		
合 計	414	125	2	2

## 理学診療科

昭和59年度は、平山義人医長（小児神経科医長併任）、野手とし子医師、酒井和江OT（6-2、小児神経外来）、若井克史PT（6-1、小児神経外来）、増田国男PT、山勝裕久OT（新規採用）、駒沢愛子助手の計6名のスタッフで診療が開始された。途中5月より松本栄子PT（非常勤、小児神経外来）が昨年度転出の小児担当のPTにかわって加わり、7月野手とし子医師が国立伊東重度心身障害者センターに転出し、篠塚直子医師が国立療養所東京病院より転勤し、業務を引き継いだ。3月には若井克史PTが退職した。

今年度は特にOTの新規採用に伴ない、作業療法部門の整備がすすめられ、昭和60年1月1日付にて新しく特診棟作業療法部門が、東京都より認可された。器材等は徐々に整備されつつあるが、開設直後からOT診療件数は200件/月前後に上り、今後更に充実発展させてゆきたい部門である。

診療科全体としての診療総件数は別表の如くで、大巾な増加を認めた昨年度をも上まわり10,000件の大台を越えた。これを訓練士1人当たりの件数で見ると、昨年度より5.2件/日の増加と実質的には更に大巾な増加であることが御理解頂けると思う。スタッフの定員の充実化が切に望まれるところである。

病棟関係では7-1、7-2、7-3病棟との定期的リハビリテーションカンファレンス、診療会議並びに症例検討、抄読会も定着しつつある。また今年度より当科専任医師は7-2、7-3病棟で計5床を受け持ち、中央診療業務のみでなく病棟業務にも当科として関与するようになった。

対外的には、昨年度に引き続いて田無、小平、青梅その他の保健所の依頼を受け、神経内科、小児神経科の医師に協力して神経難病検診、機能訓練指導、乳児発達検診等に参加した。

研究活動としては別記の如く論文、学会発表を行った。 (医師 篠塚直子)

## 論 文

- 1) 野手とし子、安藤一也、上田敏：脊髄小脳変性症患者における立ち上がり動作の分析  
リハビリテーション医学22：97-99, 1985
- 2) 松本栄子：脳血管障害者の杖と歩行  
理学療法と作業療法18：365～369, 1984
- 3) 平山義人：脳性麻痺、図説臨床整形外科講座14、メジカルビュー社、東京p37-67, 1984
- 4) 平山義人：運動発達の遅れ。Medical Way 1(3)：61～64, 1984
- 5) 平山義人、大澤真木子：小児重症筋無力症のクリーゼ。  
小児内科16：1990～1994, 1984

学会発表

- ① 野手とし子, 安藤一也, 上田敏：脊髄小脳変性症患者における立ち上がり動作の分析（第1報）  
第21回日本リハビリテーション医学会，愛媛，7.6～7，1984
- ② 篠塚直子, 門嶋満，上田敏他：脳卒中片麻痺患者の体力に関する検討（第5報）  
第21回日本リハビリテーション医学会，愛媛，7.6～7，1984

(別表)

簡単………簡単な運動療法  
 複雑………複雑な運動療法

昭和59年度月別診療延人数 (291 診療日)

	7-1 病棟		7-2 病棟		7-3 病棟		6 病棟		その他		外 来				小 計		合 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	簡単	複雑				
59. 4		15		225		101	205	100		4			110		61	205	616	821
5		38		189		90	256	114	5			122		98	256	648	904	
6		29		199		116	296	136	4	18		120	1	105	315	738	1053	
7		33		169		146	24	538	31			133		80	24	1130	1154	
8	2	37	2	207		112	299	103	23		4	140		57	307	679	986	
9	13	30		107		107	174	44	7			157		101	194	550	744	
10	3	45		174		98	118	126	11		3	156	1	92	125	702	827	
11		46		201		107	69	104	16			121		117	69	712	781	
12		55	8	129		98	25	111	7		1	103		81	34	742	776	
60. 1		56	7	170		65	67	57	5			129		68	74	624	698	
2		173	3	128		116	49	100			7	121		64	59	702	761	
3		75	6	218		128	36	105	4			116		55	42	697	739	
	18	632	26	1999		1284	1918	1638	29	110	15	1528	2	979	1704	8540	10244	

## 医療社会事業

小児神経科，神経内科で扱う神経・筋疾患は疾病の原因が不明で，治療法も未確立な，いわゆる難病に属するものが多い。適切な治療法のない疾患に対する患者，家族の社会的・経済的・家庭的・心理的面で煩悶は正視に耐えられないものがある。

この中でのMSWの役割は長期療養による医療費，生活費など経済的問題と身体障害者手帳の申請手続きや車椅子，下肢装具などの補装具申請，身体障害に伴う職業・住宅など社会的問題，家族関係の調整，などへの援助があげられる。

又，自宅療養者とその家族に対して少しでも負担や不安が軽減するよう保健婦の訪問援護とホームヘルパーの派遣依頼など社会資源（福祉制度）が有効にかつ速やかに適用され，キメ細かいサービスが受けられるよう援助することである。

特に患者・家族の悩み・苦しみを真に理解し，社会的にも心理的にもできる限りの援助を行ない，患者・家族を側面から支えることである。

治療を阻害する因子を適確に把握し，できる限り社会環境を整えることが重要である。MSWは医師・看護職員・理学療法士など他のメディカル・スタッフとも連携・協力し合って動いている。

医師や看護職員からのケース紹介・福祉事務所などの関係機関や家族からの相談に応じて面接を行ない疾病の背景要因の把握，職業・住居・家族などの環境調査を実施し，外来・病棟での患者の治療プログラムを作成する参考資料にしている。

診療部門での医療社会事業は昨年につづき，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，小児神経科ともそれぞれ週5回ずつ相談に応じている。外来は医師よりのケース紹介が多い。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692例，小児神経科は1,200例であった。相談内容は下記の表の通りで神経内科では受診・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，情緒，制度利用が多い。小児神経科，神経内科に共通する援助として患者本人，家族との面接の他に福祉事務所，保健所などの関係機関との協議，連絡も行なっている。対外的には，MSW大塚が公的扶助研究会関東ブロックの児童部会に助言者として参加し，小平保健所の地域難病事業連絡協議会に神経センター田平部長と共にMSW下田がメンバーとなっている。

（小児神経科MSW 大塚雅，神経内科MSW 下田文幸）

昭和59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) (7-3病棟)	外 来	入 院 (7-1病棟)
医療費，経済問題	43	58	17	40
制度利用	86	82	66	69
施設利用	6	22	45	60
入退院，転院について	118	71	53	84
家族問題	37	24	88	72
病気について	67	31		
職業，住宅について	28	19		
療育問題			334	181
情緒問題			58	33
合 計	385	307	661	539

昭和59年度援助の方法・手段（延数）

方 法	神 経 内 科		小 児 神 経 科	
	外 来	入 院 (7-2病棟) (7-3病棟)	外 来	入 院 (7-1病棟)
面接（本人，家族）	198	132	395	265
電 話	114	109	168	182
書 信	25	27	21	18
関係機関との協議	52	39	91	110
訪 問	8	※ 24	5	2
合 計	397	331	680	577

※外部受診援助含む。

---

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応じて、厚生省は昭和39年以降、筋ジストロフィーおよび重症心身障害の専門病床の整備を進めるとともに、「進行性筋ジストロフィーの成因と治療」「心身障害の発生予防」の研究の強化を計り、また昭和47年度以後には、重症筋無力症、筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症などの神経系難病の研究を推進して今日に至っている。しかし、その成果は必ずしも満足すべきものではないとして、これらの難治疾患の原因解明と治療開発をより一層推進するために、医学のみならず、関連諸科学を含めた大規模な総合的研究機構を、国家的見地に立って建設する必要があることが各方面から要望された。

このような状況のもとで、昭和43年には国立脳・神経センターの構想が国立武蔵療養所から厚生省に提出され、さらに昭和48年からは患者家族と研究者の協力により、この種の研究機構の構想が検討された。昭和49年には厚生大臣官房科学技術審議官室が、精神・神経・筋・発達障害研究体制検討会(委員長森山豊)を設置し、昭和50年に中間報告をまとめた。翌昭和51年、国立精神・神経・筋・発達障害センター(仮称)発足のための施設整備費が認められ、具体化の第一歩を踏み出した。昭和51年1月、本センター設立準備委員会の設置が決まり、16名の委員が厚生省事務次官より委嘱された(表1)。

本委員会は昭和51年1月から8月迄に8回(その他小委員会2回)開催され、毎回長時間の熱心な討議が行なわれた。細部についてはまだ十分検討が加えられていない憾みがあるが、現在迄に得られた本委員会の結論の大綱をここに報告する。

## 2. 目標と使命

本センターが対象とする精神疾患、神経・筋疾患、発達障害は各種の解明困難な疾患を含んでるが、おおよそ次の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舎を設置する。

### (4) 運 営 部

庶務、会計、医事、調査、企画、図書、研修などの部局をおき、センター運営にあたる。

## 5. 職 員

本センターがその使命を達成するためには、高度の医療と研究の水準を確保するのに十分な人材をもつことが不可欠の条件である。そのためには、医学および関連諸科学の優秀な研究者は勿論、その他情報部門（図書館司書を含む）、共同利用部門、実験動物管理部門に、専門技術と経験をもった技術者を充足することが必要である。また病院については、検査、リハビリテーション、ソシアルワーク、心理などのパラメディカル部門の職員を十分に持つことが必要である。

さらに重要なことは、流動研究員、併任研究員などの制度を活用して、全国の関連する医療・研究機関との交流を推進することである。

## (1) 研 究 所

各研究部には次の職員を置くものとする。

部 長	1 名
室 長（主任研究員）	2 - 4 名
研究員	4 - 8 名
技術員（研究助手）	6 - 10 名
事務員（秘書その他）	1 - 2 名
計	14 - 25 名

その他に流動研究員若干名，併任職員若干名を置く。

## (2) 病 院

部長，医長，専任医員の他にレジデントを置き，病棟および外来の診療にあたるものとする。医師，看護師，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  $m^2$  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  $m^2$ （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 of 患者、家族の方々はもとより、医療関係者、研究者、さらには広く国民各位の一層の理解と支援を願ってやまない。

昭和52年 1月

国立神経センター（仮称）設立準備委員会

委員長 秋 元 波留夫

副委員長 里 吉 栄二郎

表 1. 国立神経センター(仮称)設立準備委員会委員名簿

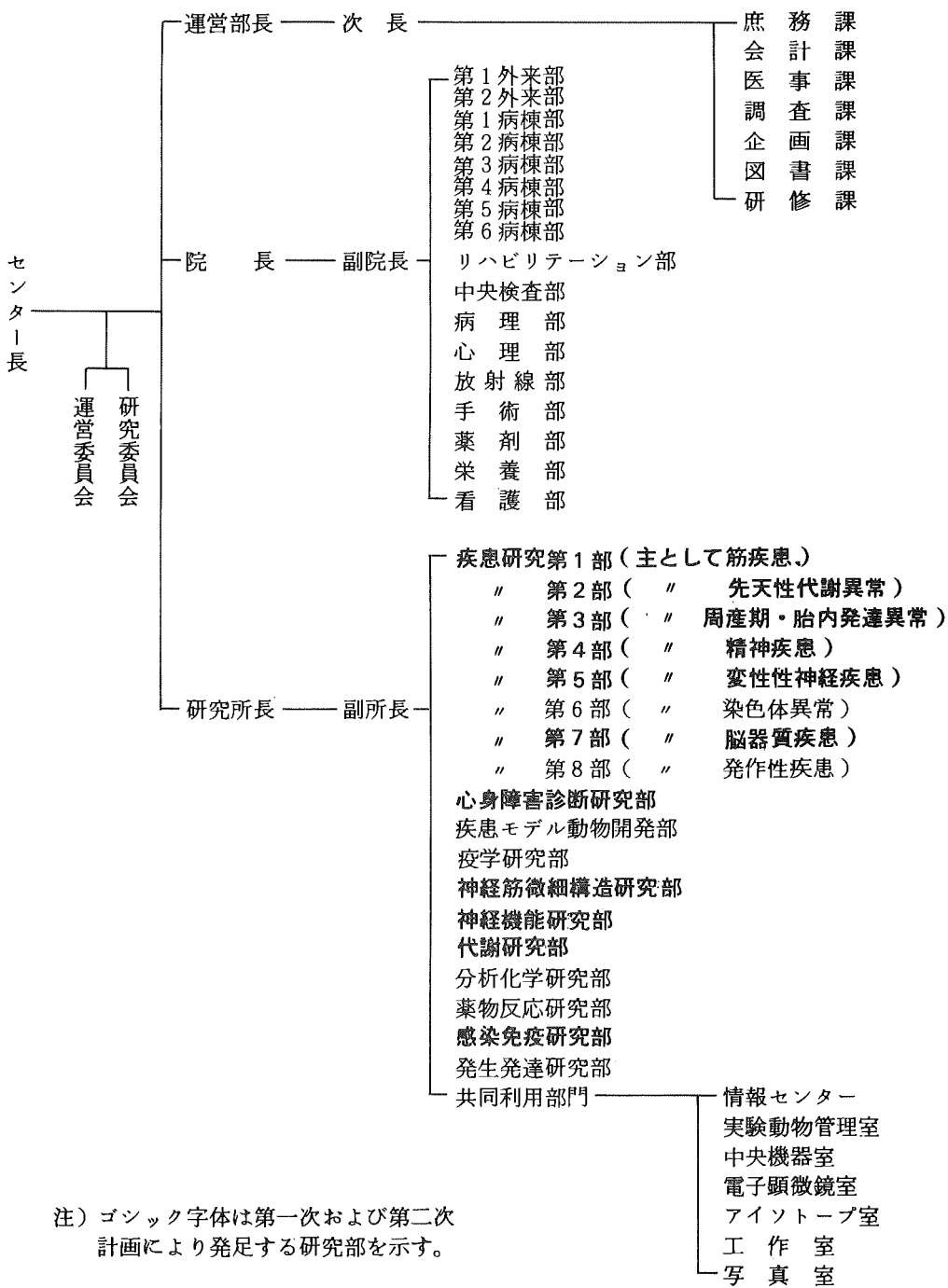
氏 名	所 属
◎ 秋 元 波留夫	国立武蔵療養所々長
○ 里 吉 栄二郎	東邦大学医学部教授(神経内科)
島 蘭 安 雄	東京医科歯科大学教授, 附属病院長(精神科)
椿 忠 雄	新潟大学医学部教授, 脳研究所長(神経内科)
豊 倉 康 夫	東京大学医学部教授, 附属脳研究施設長(神経内科)
祖父江 逸 郎	名古屋大学医学部教授, 附属病院長(神経内科)
成 瀬 浩	国立精神衛生研究所優生部長
森 山 豊	日本母性保護医協会長
福 山 幸 夫	東京女子医科大学教授(小児科)
塚 田 裕 三	慶応義塾大学医学部教授(生理学)
勝 沼 信 彦	徳島大学教授, 附属酵素研究施設長(生化学)
江 橋 節 郎	東京大学医学部教授(薬理学)
生 田 房 弘	新潟大学脳研究所教授(実験病理学部)
黒 岩 義五郎	九州大学教授, 脳神経病理研究施設長(神経内科)
山 中 和	厚生省大臣官房科学技術審議官
石 丸 隆 治	厚生省医務局長

備 考：事務局 厚生省医務局国立療養所課

◎ 委員長

○ 副委員長

表2. 国立神経センター（仮称）の組織



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 $m^2$ の増築を必要とする	必要部門の拡充, 整備, 改築を行なう

### 国立神経センター（仮称）設立準備委員会経過

- 第 1 回 51. 1.16 厚生省高木事務次官より本センターへの抱負開陳および委員委嘱  
精神・神経・筋・発達障害研究体制検討会の中間報告説明  
委員長に秋元委員を選出し、委員長より里吉委員に副委員長を委嘱  
センターの基本構想の検討
- 第 2 回 51. 2. 6 センターの基本方針の検討
- 第 3 回 51. 2.24 センターの将来構想案決定
- 第 4 回 51. 3.12 国立武蔵療養所視察  
研究所の第一次計画（11 研究部）検討  
病院拡充，整備案（神経・筋病棟 120 床新設）の検討
- 第 5 回 51. 3.27 研究所，病院の第一次計画検討，決定
- 第 6 回 51. 4.16 基礎研究部門，疾患研究部門別に各部門の面積配分，必要人員などの  
細部検討
- 第 7 回 51. 5.11 研究所の必要機器の検討  
病棟新設（神経・筋病棟）に併せて，検査部，病理部，外来の増設決  
定
- 小委員会 51. 7.16 昭和52年度予算要求案の定員および機器予算額の検討
- 小委員会 51. 7.23 同上検討継続
- 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。

(別項2)

## 2-B 研究委員会内規

神経センター流動研究員運営要領に基づき、流動研究員の採否、格付け、及びその評価を行なうため、下記の研究委員会を設ける。

研究委員会は神経センター長、各部部長をもって構成し、センター長が運営の任にあたる。

委員会の決定は多数決による。

流動研究員を段階にわけ、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。

V 別 項

( 別項 3 )

### 3 - B 客員研究員に関する内規

1. 本神経センターに客員研究員をおくことができる。
2. 客員研究員は、各研究部に属し当該部長の責任において研究に従事するものとする。
3. 客員研究員は、大学に所属するものは教授、助教授または研究歴十年以上の講師とし、研究所に所属するものは部長、室長または研究歴十年以上の主任研究員とし、その他研究歴十年以上の研究者で研究委員会で適当と認められた者とする。
4. 任期は1年以内とし、再任を妨げない。
5. 客員研究員を受け入れようとする部長は、神経センター客員研究員申請書（様式1）を所長あてに提出する。
6. 任命は、研究委員会の決定に基づき任命しようとする者の所属先の同意を得た後、所長が之を行う。
7. 客員研究員の事故等については、補償を行わない。

〔附 則〕

この内規は昭和59年11月26日より施行する。



(別項3)

## 3-C 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。

(別項4)

#### 4. 神経センター勤務心得

昭和56年4月1日制定

1. 神経センターの勤務者(以下「勤務者」という。)は、研究者としての責務を自覚し、旺盛な研究心をもって対象疾病の研究に努めなければならない。
2. 勤務者はそれぞれの所属部(室)の機能に応じて業務を分担してこれを行う。
3. 勤務者は勤務時間外あるいは出張・休暇の際、自己の研究体制に落度のないよう心掛ける。
4. 勤務者の出勤および退勤は、所定位置の名札の表裏によって明瞭にしなければならない。
5. 勤務者は勤務時間中、自己の所在位置を明瞭にしなければならない。
6. 庁外に対し、個人的意見の発表は良識にしたがって、慎重を期さなければならない。
7. 神経センターの研究において得られた技術が、特許権・実用新案権または意匠権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。

(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保健医療局長が委嘱する。

- (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** 委員の任期は原則として2年とする。

2. 委員は、原則として、継続した再任は認めない。
3. 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保健医療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、保健医療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、必要に応じ保健医療局長が招集する。

(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保健医療局長が会長と協

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保健医療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。

(附 則)

この規程は、昭和59年11月1日から施行する。

(別項6)

## 6. 研究部門将来計画

部	室 名	主として行う研究テーマ
疾病研究第1部 (主として筋疾患)	1. 筋ジストロフィー 2. 筋炎および筋無力症 3. 先天性筋疾患	筋ジストロフィーの病因の解明と治療法の研究 筋炎および筋無力症の病因, 病態生理, 治療法の研究 先天性筋疾患の分類, 成因, 代謝, 治療の研究
疾病研究第2部 (主として発生・発達障害疾患)	1. 精神遅滞 2. 運動感覚発達障害 3. 奇形症候群	精神遅滞の機序の生化学, 形態学, 症候学的研究と対策 運動感覚発達障害の生化学, 形態学, 症候学的研究と対策 脳奇形および随伴症状の発現機序の研究と予防対策
疾病研究第3部 (主として精神疾患)	1. 精神分裂病 2. 躁うつ病 3. 非定型精神病	精神分裂病の成因の生化学的および薬理学的研究 躁うつ病の成因の生化学的および薬理学的研究 非定型精神病の病態と成因に関する生理学および生化学的研究
疾病研究第4部 (主として変性性神経疾患)	1. 脊髄小脳変性症 2. 運動ニューロンおよび末梢神経疾患 3. 錐体外路疾患	脊髄小脳変性症の成因, 病態の解明と治療法の研究 運動ニューロン・末梢神経疾患の成因, 病態の解明と治療法の研究 パーキンソン病などの錐体外路疾患の原因, 病態の解明と治療法の研究
疾病研究第5部 (主として先天代謝異常症)	1. 遺伝生化学 2. 分子病 3. 治療開発	先天代謝異常症の遺伝生化学に関する研究 酵素蛋白異常などを伴ういわゆる分子病の本態解明に関する研究 先天代謝異常症の治療の開発に関する研究
疾病研究第6部 (主として脳器質疾患)	1. 第1研究室 2. 第2研究室 3. 第3研究室	多発性硬化症などの脱髄性疾患, 中毒性神経疾患, 脳炎などの中枢神経感染症, 脳血管障害, 脳腫瘍, 脳外傷, 初老期および老年期などの多くの脳器質

部	室 名	主として行う研究テーマ
		疾患につき適時これらの疾患の本態および治療法につき研究する
疾病研究第7部 (主として染色体異常性疾患)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 常染色体異常症</li> <li>2. 染色体切断症候群</li> <li>3. 染色体構造</li> </ol>	<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"> <li>1. 本態性てんかん</li> <li>2. 症候性てんかん</li> <li>3. 発作性脳幹障害</li> </ol>	<p>原因不明(本態性)てんかんの成因に関する生理学的および生化学的研究</p> <p>種々の脳障害に基づくてんかん, 特に難治性てんかんの本態, 治療に関する研究</p> <p>ナルコレプシーなど脳幹性の意識・睡眠障害の本態, 治療に関する研究</p>
診断研究部	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 微量定量</li> <li>2. 新生児スクリーニング</li> <li>3. 発達異常診断開発</li> </ol>	<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"> <li>1. モデル動物診断</li> <li>2. モデル動物遺伝解析</li> <li>3. モデル動物生産</li> </ol>	<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"> <li>1. 疾患統計調査</li> <li>2. 遺伝疫学</li> <li>3. 実験疫学</li> </ol>	<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. 発生活理	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7号〔昭和59年度〕

発行 昭和60年3月31日  
発行者 里吉栄二郎  
編集者 安藤一也  
田平武  
印刷 (株)太陽美術

---

国立武蔵療養所神経センター  
〒187 東京都小平市小川東町4-1-1  
電話 0423 (41) 2711

---