



Title	酵素漏出の機構と自律神経系
Author(s)	大原, 俊樹
Citation	大阪大学, 1976, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/31730">https://hdl.handle.net/11094/31730</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> 大阪大学の博士論文について

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

## [12]

氏名・(本籍)	大原俊樹
学位の種類	医学博士
学位記番号	第 3693 号
学位授与の日付	昭和 51 年 7 月 28 日
学位授与の要件	学位規則第 5 条第 2 項該当
学位論文題目	<b>酵素漏出の機構と自律神経系</b>
論文審査委員	(主査) 教授 西川 光夫 (副査) 教授 伴 忠康 教授 中川 八郎

## 論文内容の要旨

## 〔目的〕

血清 creatine kinase 値が筋肉や心臓疾患の指標になるものとされていたが、その上昇は急性精神病や脳卒中などの中枢神経性疾患に於ても認められ、これら疾患時の血清酵素がいずれも筋肉組織由来と報ぜられた (Dubois, 1967. Meltzer, 1970.) ため、血清 creatine kinase 値の上昇が一体何を意味するものか近時疑義がもたれている。

一方筋ジストロフィー症の発症機作を説明するものに自律神経障害説 (呉, 沖中ら, 1930) があり、筆者らも一連の成績をもとに、そこに自律神経性因子の関与を想定していたが、以上の知見を踏え、酵素漏出も自律神経性障害を背景におこっているのではないかと考え、以下の検討を行ってみた。

## 〔方法ならびに成績〕

## A. 視床下部の電気刺激と血清酵素

## I 刺激後の血清酵素活性値

3 kg の雄性家兎を用い、黒津・伴らの b 交感帯または c 副交感帯に、30秒持続、30秒休止の電気刺激 (100 Hz, 0.1 m sec, 5 V) を30分間続けた。そして経時的に採血し、血清中の creatine kinase, LDH, aldolase の各活性値を測定したところ、3 酵素の活性は、いずれも刺激直後から上昇し、6—12時間後に最高値をとり、以後漸減した。これに対して c 副交感帯の刺激では上昇は殆んど認められなかった。

## II 刺激後の血清酵素の Isozyme

creatine kinase : 2 種の単量体 (B型, M型) からなる二量体として存在しており、脳には

B B型, 心筋にはM B型, 白筋にはMM型が含まれている。電気刺激後最高値をとる血清ではMM型が増量していた。

LDH : 2種の単量体 (H型, M型) からなる四量体として存在しており, 心筋ではH<sub>4</sub>型が, ヒラメ筋(赤筋)では主としてH<sub>2</sub>M<sub>2</sub>型が, 背筋, 腹筋(白筋)ではM<sub>4</sub>型がそれぞれ含まれている。電気刺激後最高値をとる血清ではM<sub>4</sub>型のみが強く染色された。

aldolase : 3種の単量体 ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ) からなる四量体として存在していて, A ( $\alpha_4$ ) - B ( $\beta_4$ ) set, A ( $\alpha_4$ ) - C ( $\gamma_4$ ) set, B ( $\beta_4$ ) - C ( $\gamma_4$ ) setのisozymeがみられる。筋肉組織が共通してA型, 脳, 神経組織ではA-C set, その他の体内臓器にはA-B setからなるisozymeが含まれている。電気刺激後最高活性値をとる血清では, 背筋抽出液のバンドに一致する部位 (A型) が濃染された。

## B. 自律神経剤と血清 creatine kinase 値

### I 自律神経剤と家兔の血清 creatine kinase 値

$\alpha$ -Stimulator (norepinephrine, 1 mg) を家兔(♂)に皮注し, その後6時間毎に採血して, 血清 creatine kinase 値を追跡してみたところ, MB型とMM型, またはMM型のみの酵素の増量がもたらされた。♀では上昇するもの, しないものがあり一定した傾向は認められなかった。

$\beta$ -Stimulator (isoproterenol, 0.2mg) を皮注し, その後6時間毎に採血して, 血清 creatine kinase 値を追跡してみたところ, 影響は認められなかった。この点♀でも同様であった。

雄性家兔に estrogen (エストラジオール・ウンデセノエート, 5 mg) を筋注し, その1週間後, ならびに2週間後で,  $\alpha$ -Stimulator (norepinephrine, 1 mg) を皮注してみたところ,  $\alpha$ -Stimulatorによる血清 creatine kinase 値の上昇は殆んど惹起されなかった。

### II 自律神経剤と Duchenne 型筋ジストロフィー症の血清 creatine kinase 値

Duchenne型患者3名に $\beta$ -Blocker剤 (alprenolol; 25mg) を連日1週間経口投与し, 投与前後で血清 creatine kinase 値を比較したところ, 差はほとんど認められなかった。一方患者の母親2名に連日1週間, また3名に連日2週間投与したところ, 軽度ではあるが, 全例に上昇を認めた。

Duchenne型患者9名について, ephedrine (40mg/日, 経口投与) 単独, estrogen (ethinyl estradiol-3 methylether-mestranol 0.02mg/2日, 経口投与) 単独, 両者の併用などの効果をみたところ, 両者の併用で血清 creatine kinase 値は著明に減少し, その中断で上昇をみた。

#### 〔総括〕

- A. 視床下部の b 交感帯の電気刺激によって, creatine kinase, LDH, aldolase の血清酵素値が上昇したが, 由来臓器を isozyme pattern で求めたところ, その血清酵素は脳, 肝臓, 腎臓などの組織ではなく, 筋肉組織とりわけ白筋線維に由来していた。
- B. 自律神経剤を投与して, 血清 creatine kinase 値を追跡したところ, 筋肉からの酵素の漏出はある種の  $\alpha$  系優位な雄性個体でおこり,  $\beta_1$ ? 優位と estrogen の存在下では抑制されるものと想定され

た。Duchenne型患者は生来ある種の $\alpha$ 系優位な体質を保持しているのかも知れない。

### 論文の審査結果の要旨

血清CPK値は筋肉や心臓疾患の指標になるものとされてきたが、中枢神経性疾患においても上昇することがあり、その際の血清酵素がいずれも筋肉由来と報ぜられたため、近時血清CPK値の意義づけに疑義がもたれていた。

本論文は、家兎の視床下部のb交感帯を刺激すると、CPK、LDH、Aldolaseの血清酵素活性値が上昇し、そのisozymeの解析から、それらの血清酵素がいずれも筋肉型であったとしている。しかし、同じ条件下のc副交感帯の刺激では、血清酵素値の上昇は認められていない。

筋肉酵素の漏出はまた、 $\alpha$ -Stimulatorの皮注によっても起こり、それが女性ホルモンの前投与によって抑制されている。そして、この知見を臨床の場に応用し、estrogen剤とephedrineの併用が、男性発症をみるDuchenne型筋ジストロフィー症の血清CPK値を低下させるとしている。

本論文は、筋肉酵素の漏出の機構を解明している点で興味深いが、また同時に筋ジストロフィー症の発症機構にも新知見を加えているものとして、価値あるものと認める。