

Title	ヒト筋緊張性ジストロフィー症ならびに実験的薬剤性筋緊張症におけるリンパ球異常について
Author(s)	平岡, 諦
Citation	
Issue Date	
oaire:version	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/33183">https://hdl.handle.net/11094/33183</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 <a href="#"></a> をご参照ください。

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

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

Osaka University

氏名・(本籍)	平岡諦
学位の種類	医学博士
学位記番号	第 5495 号
学位授与の日付	昭和 56 年 12 月 25 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	ヒト筋緊張性ジストロフィー症ならびに実験的薬剤性筋緊張症におけるリンパ球異常について
論文審査委員	(主査) 教授 垂井清一郎 (副査) 教授 橋本 一成 教授 木谷 照夫

### 論文内容の要旨

#### 〔目的〕

筋緊張性ジストロフィー症の原因は未だ不明であるが、最近、患者赤血球の異常、特に膜異常の存在が報告されて以来、全身的な膜系の変化が想定されている。患者の末梢白血球にも変化があるか否かをみるため、電顕形態学的に観察した所、リンパ球内に、高頻度に、膜系の変化を示唆する異常ミエリン様構造物を初めて見出した。

さらにこの変化と筋症状との関連をみるために、生体膜の重要成分であるコレステロールの合成阻害剤、20, 25-Diazacholesterol (DACと略)の投与によりラットで、drug-induced myotonia を発現せしめ、この時点での末梢白血球の変化を観察した。

#### 〔対象、方法ならびに成績〕

ヒト症例：検索した症例は12家系13例で、いずれも典型的な症例である。対照として健常者5例の他、進行性筋ジストロフィー症Duchenne型2例、肢帯型7例、先天性筋緊張症1例についても検索した。

Drug-induced myotonia：Wister系雄性ラットにDAC10mg/kg/dayを腹腔内投与した。1週毎に麻酔下に筋電図を施行し、股動脈より採血した。

電顕試料作製には、ヘパリン加採血後、デキストランにて白血球を分離し、2% glutaraldehyde 45分、1% OsO<sub>4</sub>後固定1時間後上昇エタノール系にて脱水し、エポン包埋を行った。酸性ホスファターゼ反応はGomoriの方法に準じた。

ヒト症例：筋緊張性ジストロフィー症13例中7例の末梢血リンパ球内に異常ミエリン様構造物がみ

られた。正常対照および進行性筋ジストロフィー症、先天性筋緊張症ではこの様なミエリン様構造物はみられなかった。異常ミエリン様構造物の出現頻度は、超薄切片上60個以上のリンパ球を観察し、多いものでは、4分の1のリンパ球に、また1個のリンパ球あたり3個の異常ミエリン様構造物がみられた。異常ミエリン様構造物の多くは細胞質内に遊離して存在する様に見える。しかし詳細に観察すると、その一部は粗面小胞体や核膜との連続がみられ、異常ミエリン様構造物が細胞内既存膜系に由来することが示唆された。また酸性ホスファターゼ反応陽性の一層の膜に取り囲まれたミエリン様構造物もみられ、これらが終りにはリソソーム内にとりこまれ、恐らく分解を受けるであろうことが示唆された。

**Drug-induced myotonia:** DAC投与5週後には全てのラットに筋電図上myotonic dischargeが明らかに観察された。この時点でのリンパ球内にヒトの症例と近似のミエリン様構造物が認められた。これらは対照ラットおよび投与開始4週後までは認められなかった。投与開始5週後の好中球、単球にも異常層状構造物がみられ、ヒトの症例ではこれらの血球には異常がみられず、ヒトの症例との違いを示した。

#### [総括]

筋緊張性ジストロフィー症の末梢血リンパ球内に、高頻度に、異常ミエリン様構造物がみられた。これは既存膜系に由来し、その病的変化の表現と考えられた。筋緊張性ジストロフィー症は筋症状の他に多くの臓器に異常のみられる系統的な疾患であるが、初めて、リンパ球の膜系の異常を示唆した。

DAC投与によりミオトニア現象の出現と平行して末梢血リンパ球内にミエリン様構造物の出現がみられたことは、ヒトの症例でのリンパ球の形態学的変化が、筋細胞でミオトニアをおこしている同一の膜異常に起因していることを示唆している。ヒトの症例と異なり、好中球、単球にも変化のみられたことは、生理、化学的成績から既に指摘されているように、DAC-induced myotoniaとヒト筋緊張性ジストロフィー症が、必ずしも全く同一の病態ではないことを示している。

Drug-induced myotoniaをおこす薬剤としては、DACの他にTriparanol, Chloroquine, Clofibrate等が報告されている。一方、Triparanol, Chloroquineをラットに投与することにより末梢血リンパ球にミエリン様構造物が出現することを既に観察している。このことはミオトニア現象とリンパ球内ミエリン様構造物の出現が、DAC投与のみに限られた現象ではないことを考えさせる。

### 論文の審査結果の要旨

本論文はヒト筋緊張性ジストロフィー症において、その白血球中に、形態学的に膜系の異常を認められた最初の報告である。患者に負担をかけることが最も少なく採取し得る流血中の細胞、特に有核細胞で一定の所見が得られたことは、本症の病因究明に基礎的な手懸りを与えるものである。実験的薬剤性筋緊張症での観察結果は、ヒト症例におけるリンパ球の変化が、本症における本質的な遺伝的異常の表現であることを示唆しており、非常に独創性に富む論文と判断する。