



Title	遺伝性前・外側下腿筋群萎縮マウス（pmaマウス）の研究
Author(s)	中村, 昌弘
Citation	大阪大学, 1984, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/34882">https://hdl.handle.net/11094/34882</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

氏名・(本籍)	なか	むら	まさ	ひろ
学位の種類	医	学	博	士
学位記番号	第	6660	号	
学位授与の日付	昭和	59	年	11月30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	遺伝性前・外側下腿筋群萎縮マウス (pmaマウス) の研究			
論文審査委員	(主査) 教 授 小野 啓郎			
	(副査) 教 授 近藤 宗平 教 授 塩谷弥兵衛			

## 論文内容の要旨

## (目的)

実験動物中央研究所で発見されたヒト内反足に似た後肢変形を有する歩容異常マウスは、常染色体上の一個の劣性遺伝子に強く支配されていることが明らかとなり、また腓骨筋群の萎縮が顕著なことから、その主遺伝子を peroneal muscular atrophy、遺伝子記号を pma と命名した。この pma マウスに関して以下の検索を行った。

1. 後肢の骨格筋、末梢神経および脊髄の解剖学的検索。
2. horseradish peroxidase (以下 HRP と略す) 法により前・外側下腿筋群を支配する運動神経の脊髄における起始核の検索。
3. 各 stage の胎仔を用いて発症時期の検索。

## (方法ならびに成績)

13~14週齢、体重約30gr の雄の pma マウスおよび10~11週齢、体重約30gr の雄の pma ヘテロマウスと CF1 マウスの 3 種類のマウスを実験材料とした。

1. 後肢の骨格筋、末梢神経および脊髄の解剖学的検索。

(方法) 実体顕微鏡下で各マウスの後肢骨格筋、末梢神経を観察した。つぎに各マウス 5~7 匹ずつ用いて、10%中性フォルマリンで灌流固定後、脊髄および一側後肢の前・外側下腿筋群をパラフィン包埋し、他側後肢は骨格筋や末梢神経の関係を見るために後肢を剥皮後、後肢全体を脱灰操作してパラフィンに包埋した。各々の切片を作製し、HE 染色を行い、かつ脊髄は Klüver-Barrera (以下 KB と略す) 染色も加えた。さらに各マウス 3 匹ずつ用いて、右側前・外側下腿筋群は神経筋終板検索のために新鮮

凍結切片にして Gerebtzoff 法によりコリンエステラーゼ染色を行い、左側の方は筋肉内神経を観察するために20%中性フォルマリンに2週間以上浸漬後、凍結切片を作製して鈴木法による渡銀染色を行った。

(結果) pma マウスの前・外側下腿筋群は著明な筋萎縮を示し、かつこの筋群を支配する総腓骨神経が肉眼的に認められない。脛骨神経と腓腹神経の走行異常はないが、pma ヘテロマウス、CF 1 マウスのそれらと比べ太い。脊髄には変性や炎症所見を見ない。前・外側下腿筋群の多くは脂肪組織に置換され、残存筋組織の大部分は large group atrophy の像を示す。しかし、これら残存筋組織中には、正常の形態と染色性を有する神経筋終板と神経が観察された。以上の実験で pma ヘテロマウスと CF 1 マウスの間に有意差のある所見は認められなかった。

## 2. HRP 法により前・外側下腿筋群を支配する運動神経の脊髄における起始核の検索。

(方法) 各マウス 6 ~ 7 匹ずつ用いて、右後肢の前・外側下腿筋群に HRP (Sigma type II) を体重 1 gr あたり 0.1 mg の割合で注入し、24 時間後にグルタル・ホルモール混液で灌流固定後、脊髄を各髄節毎に  $35\mu\text{m}$  の連続切片にして tetramethyl benzidine (TMB) 反応を行った。各髄節毎に HRP 標識細胞の分布・数・形状などを観察した。また CF 1 マウス 6 匹を用いて 3 匹は脛骨神経、残り 3 匹は総腓骨神経をそれぞれ二重結紮後に同様の操作で HRP 法を行った。

(結果) pma マウスで第 8 胸髄から第 1 腰髄で標識細胞数が著明に減少している。pma ヘテロマウスでは CF 1 マウスと比べ第 10, 11 胸髄での標識細胞数がやや減少している反面、反対側の前角細胞もかなり高頻度に標識された。結紮実験の結果、マウス前・外側下腿筋群は一部脛骨神経支配も受けていることが明らかとなった。

## 3. 各 stage の胎仔を用いて発症時期の検索。

(方法) pma マウスおよび CF 1 マウスの stage 19 から 24 までの胎仔を 10% 中性フォルマリン固定後にパラフィン包埋し、後肢の連続切片を HE およびボディアン染色した。

(結果) pma マウスでは、下腿筋の分化が起こる以前の胎生 13 日目 (stage 21) に既に腓骨神経が欠損している。

## (総括)

1. pma マウスの病因は、下位胸髄レベルにおける運動支配ニューロンの減少と総腓骨神経欠損によるものである。
2. 本形質発現に関与する因子は、常染色体上の一箇の主要な劣性遺伝子によると考えられているが pma ヘテロマウスにも胸髄レベルにおける支配ニューロンの減少や反対側の前角における支配ニューロンの増加などの異常が見られた。
3. 発症の時期は、下腿筋の分化が起こる胎生 16 日目 (stage 24) よりずっと以前の胎生 13 日目 (stage 21) で既に腓骨神経が欠損している。

## 論文の審査結果の要旨

pma マウスは常染色体劣性遺伝の先天異常マウスで生下時より内反尖足を示す。

本研究は pma マウスでは下位胸髄レベルにおける運動支配ニューロンの減少と総腓骨神経欠損により、前・外側下腿筋群が著明な筋萎縮に陥り、その結果足部変形が生じていることを明らかにした。

更に pma ヘテロマウスでは症状の発現はないものの胸髄レベルにおける支配ニューロンの減少と反対側の前角における支配ニューロンの増加などの異常があることを示した。

また胎仔の研究により pma マウス発症の時期は下腿筋の分化が起こる胎生16日目 (stage 24) より前の胎生13日目 (stage 21) すでに腓骨神経が欠損していることを明らかにした。本研究によって得られた結果は、pma マウスが先天性内反足のほか、先天性多発性関節拘縮症、Charcot-Marie-Tooth 病などの下位運動ニューロンの異常をきたす疾患を研究する上で貴重なモデル動物になることを示した価値ある論文である。