内科学の展望 (第4回)

筋疾患を中心として

座長 徳島大学医学部第一内科 三好 和夫

(8) ミオパチーの生化学

東京大学脳研・神経内科

杉田 秀夫

REVIEW ON INTERNAL MEDICINE, 1976—MUSCULAR DISEASES

Chairman: Kazuo MIYOSHI, MD

The First Department of Internal Medicine, School of Medicine, Tokushima University

(8) BIOCHEMICAL STUDY OF PROGRESSIVE MUSCULAR DYSTROPHY

Hideo SUGITA, MD

Department of Neurology, Institute of Brain Research, Faculty of Medicine,
University of Tokyo, Tokyo

はじめに

1959年Ebashiらにより進行性筋ジストロフィー症 (DMP) 患者の血清中に creatine phosphokinase (CPK) が著しく高値を示す事が報告された。

この発見は次の三つの点において極めて大きな貢献をなしたと言えよう。すなわち

1) 血清CPKを応用して本症患者の早期診断を行なう。

2) Duchenne型DMPの保因者発見に応用する。

3) 血清CPKはDMPとくにDuchenne型において著しく高値を示すが、同じ筋萎縮症でも神経原性筋萎縮症、例えば筋萎縮性側索硬化症(ALS)では筋萎縮はかなり急速に進行するが、高値を示さない。この事実に基づいてDMPとALSの生化学的差異を追求することから、DMPの病態生理を明らかにする。

本項ではとくに 3) についてわれわれの研究結果を中心に、本症の病態生理について概説してみたいと思う。

I. 肉漿酵素

1. DMPにおいて血清中に高値を示す酵素

1949年Sibley, Lehningerにより血清中に解糖系酵素であるaldolaseが増加することが報告され、1959年CPKの増加がより特異的であることが発表されたが、DMPにおいて血中に高値を示す酵素は局在的にどんな特徴があるだろうか。

血中に高値を示す酵素は当然筋肉中に多量に含まれているはずであるが、骨格筋に最も特異的な酵素はCPKではなくadenylic acid deaminase (AAD)である。この酵素は、

の反応を可逆的に促進する酵素であり、生体内含有量の99.6%は骨格筋に含まれている。

図1はCPKが著しく高値を示しているDuchenne型DMP患者の血清AAD活性である。

CPKが全例高値を示しているにもかかわらずAADは全て正常範囲内であつた¹⁾。この事実は骨格筋に多量に含まれている酵素が全て血中に高値を示すとは限らない事を示し、この理由の一つと

図1. 各種神経筋疾患における血清adenylic acid deaminase活性. 文献(1)より引用.

して筋細胞内における酵素の局在が重要である事を示唆している。

Aldolase, CPKは何れも肉漿中に含まれているがAADは構造蛋白であるmyosinとかなり強く結合している故に前者は血中に遊出し、後者は血中に出ないと考えられよう。つまり血中に高値を期待出来る酵素は肉漿酵素であるといえよう。

次に血清CPKが高値を示すDuchenne型DMPと増加しないALS患者の生検筋について生化学的分析を行なつてみた。

2. Duchenne型DMPおよびALS罹患筋の生化学的特徴

表1に示される如く、DMPでは肉漿酵素は血中に増加するので当然罹患筋で低下する事が想像されるが、non-collagenous proteinをreferenceとすると以外に低下が少ない。神経原性筋萎縮では血中で増加せぬが、罹患筋では軽度に低下している。

ミトコンドリア酵素であるsuccinic dehydrogenaseは両者においてほぼ正常であつた。

構造蛋白の大部分をしめるactomyosinのATPase活性およびmyosin ATPase活性はとくに前

表1. DMPおよび神経性筋萎縮症の生化学的特性の比較. 文献(1)より引用.

enzyme disease	sarcoplasmic enzymes	mitochondria enzymes	microsome enzymes	myofibril enzymes
DMP	↓	—~↑	↑	↓
neurogenic atrophy	↓	—	—	—~↓

— no change ↓ decrease ↑ increase

者の低下が目立つた。ALSではかなり値のパラッキがあるが、統計的に有意の低下は示さなかつた。

次にミクロゾーム分画についてみると、両者の間に明らかな差異の認められることがわかる。すなわちミクロゾーム分画の Mg^{++} イオンで活性化されるATPase活性は著しく高値を示し、かつATP存在下のCa結合能は低下していた。一方ALS筋のミクロゾーム分画についてみると、コントロールとの間にMg-ATPase活性およびCa結合能は差異を認めなかつた。

ミクロゾーム分画のMg-ATPaseが高値を示し、Ca結合能が低下する事は何を意味するのであろうか。

家兎よりミクロゾーム分画を抽出し、適当な温度下におき種々の変性を起こさせATPase活性およびCa結合能を経時的に調べてみると、ATPase活性は一旦コントロールに比し明らかに増加し、ついで低下して来る。一方Ca結合能は経時的に低下する事が分かつた¹⁾。従つて上記のDMPにおけるミクロゾーム分画について得られた結果は、DMP罹患筋のミクロゾーム分画の変性を示唆するものと思われる。

ミクロゾーム分画の大部分をしめるのは細胞内膜系とくに筋小胞体であるから、筋小胞体の変性している事がわかる。この変化はALSでは認められないから、この膜系の異常はDMPにかなり特徴的なものといえる。では膜系の変化から血清CPKの異常高値を説明出来るであろうか。

3. 実験的な膜系の変性と血清酵素

この問題をより明らかにするために生化学的、および免疫学的方法を用いて筋細胞の膜系を変性させ、その際の血清CPKの変動を調べた。

筋小胞体の40%はリピッドであり、その約2/3はレシチンであるから、フォスホリパーゼAを用いてレシチンの分解を行なった。

すなわちハブ毒を加熱しプロテアーゼ活性を失活させた残りの主成分がフォスホリパーゼAである事を応用して、家兎の大腿部に加熱ハブ毒の一定量を注射し、経時的に血清CPKを測定すると図2に示される様に急激、かつ著明なCPK活性の増加が認められ、約2週間で注射前値にもどる²⁾。次に注射6時間後注射部位の筋肉を対側をコントロールとして生化学的分析を行なつてみると、表2に示される様に明らかな変化はミクロゾーム分画に認められる。

すなわちMg-ATPaseは1/2.5に低下し、Ca結合能は約1/3に低下を示していた。すなわち実質的にDMP罹患筋に認められたと同じ変化であり、かつ血清CPKが著明に増加していたことが注目される。

図2. 加熱ハブ毒注射後の血清CPKの経時的変化
文献(2)より引用。

表2. 加熱ハブ毒注射局所筋の生化学分析. 文献(2)より引用。

	Affected muscle	Control muscle
Ca-Binding cpm/mg NCP	5.5	17.0
Mg-ATPase μmoles Pi/mg NCP	0.4	1.0
Actomyosin-ATPase μmoles Pi/mg NCP	3.5	4.1
Myosin-ATPase μmoles Pi/mg NCP	8.1	6.2
SDH ΔOD/mg NCP	0.045	0.04

次に免疫的テクニックを用いて、まずニワトリ筋肉より筋小胞体およびアクトミオシンを抽出し、おのおのをアジュバントと共に家兎に注射し、血清CPKを経時的に調べてみると、ミクロゾーム分画を注射した家兎では一定期間の潜伏期の後に明らかに血清CPKの増加が認められた。一方アクトミオシンを注射した群では血清CPKは不変であつた。この実験はまだpreliminaryであるが、ミクロゾーム分画を注射された家兎では、家兎にニワトリミクロゾームに対する抗体が作製され自己免疫的機序により膜系の変化が現われ、その結果血清CPKが増加したとして説明出来る様に思われる²⁾。

最近高木らはDMP罹患筋を用い筋小胞体を抽出し、Mg-ATPase活性およびoxalate存在下、非存在下のCa結合能の測定を行なっているがMg-ATPaseはDMPにおいて殆ど不変、しかしCa結合能は約1/4に低下していた。ALSではCa結合能は正常範囲内にあつた。またCa結合の時間経過をみるとhalf maximum uptakeに要する時間は正常が 3.9 ± 0.3 minであるのに対し、DMPでは 9.5 ± 7.3 minと著しいdelayが認められている。筋小胞体膜蛋白のSDSゲル電気泳動パターンでは三つのmajor bandはコントロールとの間に有意差はないが、minor bandに差が認められている⁸⁾。

SarcolemmaにかんしてはMawatariらはplasma膜に高いspecific activityを持つadenyl cyclaseを測定し、Duchenne型、およびFSH型DMPにおいてbasal activityはコントロールとの間に差は認め

られないが, epinephrineによる活性増強度はコントロールの約30%, またNaFによる増強度はコントロールの約1/2であり, 本症におけるplasma膜の異常を示唆する結果を得ている⁴⁾.

さらに形態的には, Mokriらにより本症の比較的初期の罹患筋で, basement膜はintactであるが, plasma膜が欠損していることを報告している. またperoxidase法を用い一見正常と考えられるDMP筋肉で, 外側を底辺とするクサビ形にperoxidaseが侵入して行く像が認められている.

最近筋肉の膜系だけでなく, 赤血球の膜系の異常が注目されている⁵⁾. 1967年BrownらによりDMP赤血球膜のNa・K ATPaseのouabain感受性の異常が報告され, その後幾つかの追試が行なわれている⁶⁾. Mawatariらによると, 赤血球膜のadenyl cyclaseのbasal activityはコントロールよりも高値であり, epinephrineに対する感受性はコントロールが2~3倍に増加を示したが, DMPでは増加を示していない⁷⁾.

また走査電顕ではDMP赤血球にechinocyteの存在する事が報告されている⁸⁾.

以上の結果を総合してみると, DMP罹患筋では膜系の異常が認められ, このことが血清CPK増量と密接な関連を持つものと思われる.

この膜系の異常はかなりprimary的な変化であることが想像されるが, 一方では膜系の異常は単に骨格筋のみでなく, 赤血球およびその他の細胞に共通にみられる変化である可能性が残されている.

II. 構造蛋白

1. アクトミオシン

アクトミオシンATPase活性は図3の示す如く著しく低下しており, non-collagenous proteinをreferenceとするとコントロールの約1/2に減少している. ミオシンATPase活性も低下しているが, アクトミオシン程顕著ではない⁹⁾.

Furukawaらはアクトミオシンをreferenceとしてコントロール筋では $0.81 \pm 0.04 \mu\text{moles pi/mg/min}$ であるが, DMPでは0.58であり約3/5に低下

$\mu\text{moles Pi/mg NCP}$

図3. アクトミオシンATPase活性. 文献(9)より引用.

していることを報告している¹⁰⁾.

超沈殿は試験管内の筋収縮に相当する現象である. Furukawaらによると図4に示される如く, DMP筋ではコントロールに比し濁度増加が著しく遅延しており, 濁度増加度の遅延はアクトミオシンATPaseの低下に対応するものと思われる¹⁰⁾.

2. トロポニン, トロポミオシン系

図4. DMP罹患筋の超沈殿. 文献(10)より引用.

表3. 罹患筋のトロポニン・トロポミオシン活性
文献11)より引用.

疾患	No.	NT %	mean value %
正 常	1	11.6	22.9
	2	12.8	
	3	36.2	
	4	31.2	
筋萎縮性側索硬化症	1	15.3	17.3
	2	19.2	
	3	15.4	
	4	19.3	
DMP (Duchenne)	1	42.0	47.5
	2	41.7	
	3	55.6	
	4	59.6	

トロポニン, トロポミオシン複合体は筋収縮弛緩には直接関係しないが, 収縮, 弛緩の調節蛋白として重要な役割をはたしている. 表3に示される様に, コントロール筋ではGEDTA存在下でアクトミオシンATPaseは平均23%に低下するが, DMP筋では平均47.5%と明らかに減少度が少なく, トロポニン, トロポミオシン複合体の変性を示唆している¹⁰⁾.

またトロポミオシンについては表4に示す様に, コントロール筋では0.026mg/mg NCPであり, 5例のDuchenne型DMPでは0.01mg/mg NCPと約1/3に減少していた¹¹⁾.

トロポニンについてはFurukawaらはCa-binding法によりトロポニン活性を測定しているが, コントロール筋では 12.68×10^{-7} moles Ca/gアクトミオシンであり, Duchenne型DMPでは平均 3.96×10^{-7} と約1/3に減少している.

表4. 罹患筋のトロポミオシン量

疾患	NCP mg/G.W.W.	トロポミオシン	
		mg/G.W.W.	mg/mg NCP
正 常	125.3	3.7	0.029
正 常	137.6	3.8	0.028
正 常	182.5	3.7	0.020
正 常	178.4	4.8	0.027
筋萎縮性側索硬化症	125.2	2.6	0.021
筋萎縮性側索硬化症	136.0	4.4	0.032
DMP (Duchenne)	95.6	1.0	0.010
DMP (Duchenne)	34.6	0.459	0.013
DMP (Duchenne)	44.3	0.3	0.0068
DMP (Duchenne)	33.2	0.28	0.008
DMP (Duchenne)	54.0	0.67	0.012

[注] G.W.W.=湿性重量, 文献41)より引用.

興味あるのは筋炎において, 全て正常値を示していることである¹⁸⁾.

表5に筋構造蛋白の変化を一括して示してある. ALSでは筋構造蛋白の異常は認められず, DMPではアクトミオシン系に最も著明な変化が認められ, ついでトロポニン・トロポミオシン系の減少が見出されている¹⁸⁾.

3. SDS電気泳動法による筋構造蛋白の変化

Weber, Osbornに従って筋構造蛋白をSDS電気泳動法を用いて調べてみると, 主体をなす変化はmyosinのheavy chainの幅がせまくなり, かつbandの一部が低分子側にsplitすることである.

ニワトリから抽出したミオシンに微量のトリプシンを加え分解すると, ミオシンが低分子側に

表5. 神経筋疾患における筋構造タンパクの変化 文献13)より引用.

Structural protein	Method of determination	Neurogenic atrophy (ALS)	Myogenic atrophy (DMP)
Actomyosin	Actomyosin ATPase	— ~ ↓	↓
Myosin	Myosin ATPase	— ~ ↓	↓
Tropomyosin	Viscosity increase in the presence of rabbit troponin	—	↓
Native tropomyosin	GEDTA effect of actomyosin ATPase	—	↓
Troponin	Ca-binding	—	↓
α -actinin (in the circulating blood)	α -actinin antibody	(-)	(+)

↓; decrease, —; no change, (-); absence, (+); presence

splitすることが認められるので、DMP筋におけるミオシンの変化は変性に対応するものと想像出来る。ミオシンについて α -actininのbandが薄くなり、最後には α -actininのbandはほとんど同定出来なくなる。 α -actininの変化は、電顕的にZ帯が比較的初期からジグザグ状などに変化することと関連を持つものと思われる。

トロポミオシン、およびトロポニンT-(TN-T)は比較的安定でありアクチンは最も安定である。

4. トロポニン亜分画の変化

トロポニン (TN) はTN-T, TN-I, TN-Cの三つの亜分画よりなり、TN-Tはトロポミオシンと強い親和性を持ち、TN-Iはトロポミオシンの存在下でアクチンとミオシンの相互作用を抑制し、TN-CはCaイオンと強い親和性を持つ分画であり、トロポニンがその生理作用を発揮するためにはこの三つの分画の共存が必要である。

ヒト生検筋よりトロポニン・トロポミオシン、複合体の形で抽出しSDSゲル電気泳動を行なうと三つの分画をおのおの同定出来る。その分子量はおのおの38,000, 24,500, および19,000である。

ニワトリの脱神経後の萎縮筋のトロポニン亜分画パターンは、白筋であるPLD, 赤筋であるALD共に異常を示していない¹⁴⁾。

次にDuchenne型DMP罹患筋についてみると、機能度2度、比較的軽症患者の腓腹筋 (G) と大腿四頭筋 (Q) についてみると、Gのトロポニン亜分画パターンはほぼ正常であるがQではTN-Tは比較的良く残存しているが、TN-IおよびTN-C分画の著しい低下が認められた。しかしこの筋肉のミオシンはほぼ正常と同じパターンを示していた (図5)。

神経原性筋萎縮症 およびDMP以外のミオパシー、例えば多発性筋炎、筋強直性ジストロフィー症ではコントロールとの間に有意差を認めなかつた。

多発性筋炎の症例は中等度の筋力低下、筋萎縮を有し、血清CPKもかなり上昇していたが大腿筋のトロポニン亜分画パターンはほとんど正常と変

図5. 罹患筋のトロポニン・サブユニットパターン¹⁵⁾. DMP G: 腓腹筋, Q: 大腿四頭筋. 文献(11)より引用

りがなく、この結果はFurukawaらのCa-bindingによるトロポニン活性のdataと一致する。

2例のALS, 1例のパーキンソン病, 多発性神経炎では全く正常と同じパターンを示した。

筋強直性ジストロフィー症の1例を全く正常パターンを示した。

従つて検索した範囲内ではTNの変化はDuchenne型DMPにおいてのみ認められ、その特徴はTN-Tが比較的良く残存し、TN-I, およびTN-C分画が相対的に低下ないし消失することにあると言える。

さてTN亜分画の異常パターンはどの様にして起こつたにのであろうか。

正常サルグリセリン筋に3~5 μ g/mgのトリブシンを加え3~5分間incubateした後TNを抽出

し、その亜分画パターンを調べてみると、3 $\mu\text{g}/\text{mg}$ のトリプシンを加えた場合3分後にはTN-Iが減少し、5分後にはTN-I, TN-Cは全く消失していた。すなわちこのパターンは本質的にはDMP罹患筋に認められたパターンと一致するわけであり、この事実はDMP罹患筋の分解に何らかの蛋白分解酵素の関与を示唆するものである。DMPの場合に如何なる蛋白分解酵素が働くのであろうか。

筋ジストロフィーチキンではIodiceらにより酸性プロテアーゼ、cathepsinの増加が報告されている¹⁶⁾。

ヒトDMPの場合にはPearson Karによるとcathepsinは著明には増加せず、たかだか1.5倍程度であり、他の神経筋疾患との間に有意差は認められていない¹⁷⁾。従つてDMPにおいてはトロポニンの分解にcathepsinが重要な役割をはたしているとは考えにくい。そこでわれわれは1972年Buschらにより報告されたCa-stimulated sarcoplasmic factor(CaSF)ないしはCa-stimulated neutral proteaseに注目した。Buschらの抽出したCaSFは 10^{-4} モル以上のCaイオンの存在下に作動し、選択的にZ帯を消化する作用がある。家兎骨格筋よりBuschらの方法に従つて粗CaSFを抽出した。そしてCaイオン濃度を 10^{-8} 以下、 10^{-6} 、 10^{-5} 、 10^{-4} 、 10^{-3} モルとし、蛋白量の1/5のCaSFを加え、25°C、20時間incubateしモルの亜分画パターンを調べてみると、 10^{-8} モル以下、 10^{-6} モルのCa存在下では亜分画パターンは正常であるが、 10^{-5} モル以上濃度のCaイオンの存在下でTNの亜分画のうちTN-I, TN-Cは分解され、かつその変性バンドを認めることが出来る。この亜分画パターンはDMPにおいて認められたパターンと同じである。

TNのproteaseに対する反応は、TN-T、およびTN-Iがproteaseに対する感受性が強く、TN-Cは最も抵抗性があることが知られている。しかしDMP筋ではTN-T分画が比較的良く残存していた。かかる現象は次の様に説明することができる。

すなわちTN-Tは生体内ではトロポミオンと

強く結合しているためにproteaseに対して相対的にresistantになつたとして説明出来る。TN-Cにかんしては恐らくTN-Iがまず分解され、そのためTN-IとTN-Cとの結合がはずれ、TN-Cは遊離しそのためにTN-I, TN-C分画が減少すると説明出来るよう。

またBuschらが述べている様にZ帯が選択的にdigestされることから考え、 α -actininが遊離するはずである。

実際に 10^{-4} モルのCa存在下でサルのグリセリン筋にCaSFを25°C、30分間作用させ上清をとり、その沈殿からTNを抽出し、両者をSDSのslab電気泳動でみると、上清に α -actininに相当するバンドとTN-Cに一致するバンドが同定出来る。

5. Duchenne型DMP患者血清中の α -actinin

Buschらによつて報告されたCaSFが、本当にDMP罹患筋で作動していると考えると、当然 α -actinin, TN-Cが血中に遊離していることが想像される。

この方面は今後の問題であるが、 α -actininの抗体を作り沈降反応を応用して血中の α -actininの測定を行なつてみると、preliminary的dataではDuchenne型のDMPおよび多発性筋炎の1例において高値を示した。

TN-CがDMP血清中で高値を示しているか否かは今後に残された課題である。

III. DMPの病態生理

さて先に述べた様にDMPにおける血清CPKの増加の背景には、膜の異常の存在する可能性が大きいという幾つかの事実と関連して、筋構造蛋白の分解も膜の異常ということで一元的に説明出来るであろうか。

われわれは次の様な作業仮説を立てた。

すなわち本症のprimaryの変化は恐らく筋細胞膜系多分sarcolemmaにあり、何らかの構造上の異常が存在すると考える。そして膜の異常のため、細胞外のCaイオンの細胞内へのinfluxの増加が起こる。具体的には本来 10^{-8} モル程度存在する遊離Ca²⁺イオン濃度が 10^{-5} またはそれ以上に増加し、

その結果CaSFは活性化され、まずproteaseに最も弱いトロポニンのうちTN-Iがdigestされ、TN-Cは遊離し、またZ-bandに存在する α -actininは遊離する。またミオシンのheavy chainもdigestされ、低分子側にsplitする。かくして筋構造蛋白が崩壊しその結果筋萎縮、筋力低下が進行すると考えられる。

勿論膜系の異常のため肉漿酵素は血中へ遊出し、またCaSFは筋小胞体をも分解しこのことはまた細胞内の遊離Caイオン濃度を上昇させ蛋白分解酵素をstimulateする方向に働くと考えられるわけである。

勿論この仮説を実証するためには今後行なうべき多くの課題が残されていることは当然である。

あとがき

進行性筋ジストロフィー症の病態生理にかんして、主として著者らの実験結果を基に膜系の異常を中心とする作業仮説およびその根拠について概説した。

本症の原因にかんしては筋肉自体にその原因を求める筋原説以外に、神経説、血管説があり、それぞれの理由を持つていることも事実であり、今後多方面からの追求が望まれる処である。

なお学術集会において発表したネマリンミオパチーの桿状物質にかんする事項は、紙面の都合上全て割愛したことをおゆるしねがいたいと思う。そしてこの方面に興味をお持ちの方は筆者の最近の総説を参照していただきたいと思う¹⁸⁾。

文 献

- 1) 杉田秀夫：進行性筋ジストロフィー症における代謝異常。代謝，2：549，1965。—2) 杉田秀夫：進行性筋ジストロフィー症の酵素学的研究。第17回日本医学会総会講演集，IV：1038，1967。—3) Takagi, A, et al: Sarcoplasmic reticulum in Duchenne muscular dystrophy. Arch Neurol 28: 380,

- 1973。—4) Mawatari, S, et al: Adenyl cyclase in normal and pathologic human muscle. Arch Neurol 30: 96, 1974。—5) Mokri, B and Engel, AG: Duchenne dystrophy: Electron microscopic findings pointing to a basic or early abnormality in the plasma membrane of the muscle fiber. Neurology 25: 1111, 1975。—6) Brown, HD et al: Erythrocyte abnormality in human myopathy. Science, 175: 1577, 1976。—7) Mawatari, S, et al: Biochemical abnormality of erythrocyte membranes in Duchenne dystrophy. Arch Neurol 33: 489, 1976。—8) Matheson, DW and Howland, JL: Erythrocyte deformation in human muscular dystrophy. Science 184: 165, 1974。—9) Sugita, H et al: Biochemical alterations in progressive muscular dystrophy with special reference to the sarcoplasmic reticulum. In "Exploratory concept in muscular dystrophy and related disorders", (edited by Milhorat, AT), Harriman, New York, 1966, p 321。—10) Furukawa, T and Peter, JB: Superprecipitation and adenosine triphosphatase activity of myosin B in Duchenne muscular dystrophy. Neurology 21: 920, 1971。—11) 杉田秀夫：筋ジストロフィー症の生化学。神経内科，3：123，1975。—12) Furukawa, T and Peter, JB: Muscular dystrophy and other myopathies. Troponin activity of natural actomyosin from skeletal muscle. Arch Neurol 26: 385, 1972。—13) 杉田秀夫：ミオパチーと収縮蛋白。第18回日本医学会総会会誌 1411，1972。—14) 杉田秀夫，米本恭三：神経支配と筋蛋白。神経研究の進歩 19：195，1975。—15) Sugita, H and Toyokura, Y: Alteration of troponin subunits in progressive muscular dystrophy. I. Pattern of troponin subunits in DMP. II. Mechanism of the alteration of troponin subunits in DMP. Proc Japan Acad 52: 256, 1976。—16) Iodice, AA, et al: Role of the cathepsin in muscular dystrophy in "Muscle diseases", Amsterdam, Excerpta Medica Foundation, p 313, 1970。—17) Pearson, CM and Kar, NC: Hydrolytic enzyme studies in normal and diseased human muscle. in "Clinical studies in myology", p 89, 1973。—18) 杉田秀夫：ネマリン・ミオパチー，神経研究の進歩 20：37，1976。

(8) ミオパチーの生化学 討論要旨

追加 徳島大(医)酵素研 勝沼信彦

徳大第一内科との協同研究で“筋ジストロフィ

一症”における筋中プロテアーゼの異常とそれによる筋構成蛋白パターン変化の関係をやっている。ライソゾーム中のカテプシン群は2～3倍の軽度上昇にすぎない。われわれが発見し単一まで精製した新セリール中性プロテアーゼは“筋ジストロフィー症”では全例10～20倍上昇していた。ALSでは軽度上昇（2～3倍）でありまたデナーベーションした筋では3倍程の軽度上昇がある。“筋ジスマウス”でも10倍程上昇している。正常ラットでは胎性期に極めて強く、生まれると急速に低下する。この事は“筋ジストロフィー症”を発生分化の上で考えるのに興味あるデータと考える。

追加

東海大内科 有森 茂

わたくしは重症筋無力症の全身性エリテマトーデス、自己免疫性溶血性貧血の成因にかんして、生体膜上での抗原抗体反応を基調にした“membranopathy膜異常症”を提唱してきた。本日石川春律助教授の筋細胞と神経細胞の発生学の話がうかがい、臓器個有と共通の抗原性の問題を考え、杉田先生のお話で筋ジストロフィー症での膜や構造蛋白の特異な蛋白抗原の存在を知った。発生学にどの分化の過程での障害かを考える時には、単に生体膜上での抗原抗体反応にとどまらず、酵素学を含めた広い生化学的視野での問題解決の態度が必要であることを改めてお教えいただき感激いたしました。