



低リン血症性くる病ラットの筋組織に関する形態学的研究

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2014-10-23 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 西村, 信哉 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/881

学位論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨

学位記番号	医博第 28号	学位授与年月日	昭和61年 3月26日
氏名	西村信哉		
論文題目	低リン血症性くる病ラットの筋組織に関する形態学的研究		

論文の内容の要旨

〔目的〕低リン血症状態が生体に及ぼす影響として、腎におけるビタミンDの活性化の促進、骨の石灰化障害、筋の機能障害などが報告されているが、その機序については未だ不明な点が多い。そこで、低リン血症状態における骨格筋のエネルギー代謝を解明すべく実験的研究を行った。

〔材料と方法〕実験系として、低リン血症性ラットを作製し、そのヒラメ筋に対して組織化学的および電顕的に検索した。

実験動物としては、4週令Sprague Dawley系雌ラットを用い、5匹に餌としてリンを0.05%と正常食の1/10に制限した低リン食を与え実験群とした。他の5匹には正常食を与え対照群とした。各々12週間飼育後、エーテル麻酔下に採血を行い、血清リン、カルシウム、アルカリフォスファターゼ値を計測した。脛骨は軟X線撮影後、エチレンジアミン四酢酸にて脱灰しヘマトキシリン-エオジン(hematoxylin-eosin:HE)染色標本作製した。採取したヒラメ筋は急速凍結させ、この凍結切片に対してアデノシントリリン酸アーゼ(adenosine triphosphatase:ATPase)染色を行い、筋線維タイプ分類をした後、タイプ別筋線維数および筋線維直径について画像解析を行った。電顕的には神経筋接合部の集積している中樞側中1/3の部分筋肉クランプにて採取して標本に供した。

〔結果〕体重は、対照群 272 ± 18 gに対して実験群 103 ± 8.8 gと明らかな差を認めた。対照群に比し実験群の血清リン値は低下し、血清アルカリフォスファターゼ値は上昇していた。実験群の脛骨軟X線像では、対照群に比し骨端線の拡大、盃状変形および骨皮質の非薄化を認め、脱灰HE染色標本では、骨端軟骨層の肥大と軟骨細胞の配列異常が見られた。以上より、実験群における低リン血症性くる病の発症が確認された。

ヒラメ筋のHE染色標本では、実験群に特記すべき所見は認めなかった。ATPase染色による組織化学的検索では、実験群においてタイプ2線維数の増加がみられ、タイプ1、タイプ2線維直径はともに減少を示した。ヒストグラム上の筋線維直径の分布は、対照群に対して実験群では幅が狭まり、両タイプ直径共均一化する傾向がみられた。筋組織の微細構造は、一般筋組織については実験群に特記すべき所見は認めなかった。筋紡錘については、その基本構造において実験群に変異はみられなかったが、異常ミトコンドリアが錘内筋に散見された。このミトコンドリアは内部に整配列構造物を持ち、これはミトコンドリア内膜クリスタの変性像と考えられた。実験群の神経筋接合部では、前シナプス、シナプス下ひだおよびシナプス下ひだ周囲の終板形質の萎縮像を認めた。

〔考察〕筋組織の通常の成熟過程においては、タイプ1線維の占める割合が増加するとされている。しかし、この実験系では、タイプ2線維数の増加がみられ、筋組織の幼若化、脱分化が示唆される。

錘内筋に散見されたミトコンドリアの形態異常は、しばしば観察される封入体などと異なり、内膜クリスタの縮合というミトコンドリアの基本構造の変性を意味している。クリスタを含めたミトコンドリアの膜系には、ATP産生の源である電子伝達系が機能局在しており、低リン血症状態における細胞レベルでのエネルギー代謝障害が示唆される。もっとも、この異常ミトコンドリアが錘内筋のみに出現していることは特異な所見である。これは、筋紡錘内筋の特殊な分化形態に関連があると思われる。

また神経筋接合部の変性像については、神経筋接合部に隣接する筋組織内の小器官には変性所見を認めなかったことより、神経原性の要因の関与も考えられる。

本実験条件下での低リン血症状態の筋組織においては、脱分化がみられ、ミトコンドリア由来のエネルギー代謝障害が示唆された。そしてこれらの要因としてなんらかの神経原性の機序が想定された。

論文審査の結果の要旨

低リン血症性くる病あるいは骨軟化症における骨の変化については詳細な研究がある。しかし、骨格筋の形態学的検索は、臨床的に機能障害が存在するにもかかわらず、殆ど行なわれていない。

申請者は、低リン血症性くる病を実験的に作製し、骨格筋にいかなる形態学的変化をきたすかについて詳細に検索した。

4週齢SD系ラットに低リン食を与え、12週後に屠殺し、そのヒラメ筋を先ず組織化学的にATPaseを指標として観察し、次のような新しい知見を得た。

1. タイプ1の筋線維が対照群で80%を占めるに対し、実験群ではタイプ1が58%、タイプ2が42%となり、著しいタイプ1の減少を認めた。
2. 筋線維の直径をタイプ1、2各々について計測すると、タイプ1、2両者とも筋線維の直径の減少と均一化が認められた。
3. この筋線維の変化は、単なる廃用のため見られるのではなく、筋線維の幼若化が起こっているものと解釈された。

次に実験群のヒラメ筋を電顕的に検索し、次のような新知見を得た。

1. 筋線維の変化は認められなかったが、筋紡錘における異常mitochondria様小体を見いだした。この本体は不明であるが、mitochondriaの変性によって生じたものと推定される。
2. 筋線維に存在する神経筋接合部において、presynapseの萎縮とそのmitochondriaの空胞化や、筋細胞膜におけるsecondary cleftの萎縮が認められた。この神経筋接合部の萎縮変性は、低リン血症性骨軟化症患者にみられる、筋力低下、易疲労性などの臨床症状を説明するのに好都合である。

これらの知見は、詳細な電子顕微鏡的検索の後初めて発見されたものであり、高い評価を与えることについて全員の同意を得た。

一方、次のような問題点が指摘され、質疑討論が行なわれた。

1. タイプ2筋線維の増加、タイプ1の減少という現象にどの程度の特異性があるのか。
2. 筋線維の変化を幼若化と解釈する理由は何か。
3. 異常mitochondria様小体は本当にmitochondriaの変性したものか。
4. この小体が何故通常の筋線維に認められず、筋紡錘にのみ観察されるのか。
5. Presynapseの変性があるのなら、末梢神経には変性像はないのか。また、その変性の発生原因は何か。

これらの質疑に対して、申請者から概ね適切な回答がなされ、今後解決すべき問題も浮き彫りにされた。

以上の審査の結果、本委員会は本論文が学位授与に値する十分の内容を備えているものと、全員一致で判定した。

論文審査担当者	主査	教授	喜納	勇			
	副査	教授	井上	哲郎	副査	教授	白澤春之
	副査	助教授	藤井	正子	副査	助教授	星野知之