

氏名（本籍）	曾 根 翠（徳島県）
学位の種類	博士（医学）
学位授与番号	乙第 930 号
学位授与日付	平成 6 年 11 月 16 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学位論文題目	Muscle histochemistry in the Prader-Willi syndrome
審査委員	（主査）教授 折 居 忠 夫 （副査）教授 高 見 剛 教授 森 秀 樹

### 論 文 内 容 の 要 旨

Prader-Willi 症候群は筋緊張低下、肥満、外性器形成不全、低身長、小さな手足、精神遅滞を主徴とする疾患で、その約60%に15番染色体の欠失を認め、genomic imprinting 現象が関与していることが最近注目されている。

本症の患児はしばしば新生児期に高度の筋緊張低下を呈するために、神経筋疾患を疑われて筋生検を施行される。

申請者は高度の筋緊張低下を理由として筋生検を受けた乳幼児259例の中から、その後の経過観察により本症と診断された症例11例（患者群）と精神遅滞以外に既知の神経筋疾患を認めなかった症例8例（対照群）を選び、筋組織化学的に検討し、本症の筋病理学的特徴をとらえた。

#### 研究方法

対象の生検筋はすべて上腕二頭筋から生検し、液体窒素中にいれたイソペンタンで急速冷凍した。そして厚さ10 $\mu$ mの連続切片を作成し、ヘマトキシリン・エオジン、Gomori トリクローム変法、NADH-tetrazolium reductase, コハク酸脱水素酵素, periodic acid Schiff, oil red O, ATPase, 非特異エステラーゼ, 酸フォスファターゼ, アルカリフォスファターゼ, アセチルコリンエステラーゼ, フォスフォフルクトキナーゼ, チトクロームc酸化酵素 (CCO), AMP deaminase の各染色を施し、組織化学的に検討した。ATPase 染色については routine, pH4.6, pH4.3の3種類のpHで前処理した後に染色を行い、同じ視野で写真撮影し、1000倍に拡大してタイプ1, 2A, 2B, 2C線維を分別した。

各症例の臨床症状は、国立精神・神経センター微細構造研究部に筋病理診断を依頼した医師にアンケートを送付して記入を依頼した。症例11は atypical Prader-Willi 症候群として報告されているものを採用した。

## 研究結果

- 1) ヘマトキシリン・エオジンと Gomori トリクローム変法では、軽度の筋線維の大小不同以外には明かな異常は認められなかった。
- 2) タイプ1線維とタイプ2線維の大小不同は全ての患者群に見られた。タイプ1線維の直径の標準偏差を対照群のものと比較すると、患者群の方が1%の危険率をもって対照群より有意に標準偏差が大きかった。
- 3) タイプ2B線維の欠損は4例に認められた。対照群では認めなかった。
- 4) タイプ2C線維の増加とタイプ2B線維の萎縮は患者群・対照群のどちらにも認めた。
- 5) NADHで筋原線維網の異常は認めなかった。その他の染色では患者群の1例にCCO活性の低下を認めた以外に異常はなかった。
- 6) 患者群のうち染色体異常のあった例となかった例の間に筋病理学的に差は認めなかった。

以上により本疾患の筋肉にはタイプ1線維の大小不同とタイプ2B線維欠損の2つの所見があることが判明した。そしてこれらの所見は対照群には認められないことも明らかになった。これらの所見はいずれも既知の神経筋疾患に該当する所見ではないが、約半数の症例に見られたタイプ2C線維増加も含めると、本疾患の患者の筋肉に未熟性が残っていると考えられる。

従来、本疾患の新生児期の筋緊張低下は中枢神経に起因するもので筋肉には異常がないとされてきた。今回の研究で得られた結果は、筋緊張低下の病態生理が従来の定説と異なるものであることを示唆している。今後は、更に症例を増やして本症の筋病理学的異常をより正確にとらえるとともに、こうした筋繊維タイプ異常と筋緊張との関係を、同様の所見を示す他疾患の例も含めて検討していくことで、本症の筋緊張低下の病態生理を明らかにしていきたい。

## 論文審査の結果の要旨

申請者 曾根 翠は、高度の筋緊張低下を理由として筋生検を受けた乳幼児259例の中からその後の経過観察により Prader-Willi 症候群と診断された11例と精神遅滞以外に既知の神経筋疾患を認めなかった8例（対照群）を選び、筋組織化学的に検討し以下の成績を得た。

本疾患児の筋肉にはタイプ1線維の大小不同とタイプ2B線維欠損という2つの新知見を明らかにした。この所見は従来本疾患の新生児期の筋緊張低下は中枢神経に起因して筋肉には異常がないという定説とは異なる結果である。

この研究は、小児科学ならびに臨床神経学の進歩に少なからず寄与するところが大きいものと認める。

---

[主論文公表誌]

Muscle histochemistry in the Prader-Willi syndrome

Brain & Development 1994 ; 16 : 183~188