

氏 名	しん で あき よ 新 出 明 代
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学位記番号	論 医 博 第 1930 号
学位授与の日付	平 成 19 年 5 月 23 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	Nucleolar characteristics of reducing bodies in reducing body myopathy (還元小体ミオパチーに認められる還元小体は核小体の性質をもつ)

論文調査委員 (主査) 教授 真鍋俊明 教授 金子武嗣 教授 大森治紀

論 文 内 容 の 要 旨

還元小体ミオパチー (RBM) は筋線維内に還元小体という異常封入体が見られるまれな骨格筋疾患である。還元小体の構成成分は組織化学染色の結果より、ある種の還元作用を持つ蛋白であると推定されている。すなわち還元小体とは、患者生検骨格筋の α -glycerophosphate dehydrogenase の組織化学染色において、基質である α -glycerophosphate を反応溶液に加えなくても menadione 存在下で nitroblue tetrazolium を還元し、発色・同定されることからこの名前がつけられた。この還元能はスルフヒドリル基を含むタンパク質に起因していることが示唆されているが、正確な起源は明らかにされていない。その他、還元小体は RNA も含んでおり、電顕では顆粒状構造物が密に集合した像として観察される。この研究により、還元小体は核小体成分が細胞質に異常に出現したものと推定するに至った。検討した症例は33歳女性で、左下腿の筋萎縮が約10年で緩徐に進行した後に、約1年で両下肢の筋力低下が、その後約半年で両上肢の筋力低下が進行した。診察上頸部の rigid spine, 上肢近位と下肢遠位筋を中心とした筋力低下を認めた。生検筋の凍結切片を用いた組織学的検討では、Gomori-trichrome 変法染色で、筋線維内に深緑色の封入体を認めた。この封入体は上記の還元小体の性質を有したため、還元小体ミオパチーと診断した。電子顕微鏡下では、オスミウム親和性の楕円形のスポンジ様の構造物として認められ、従来の還元小体の微細構造と一致した。還元小体を核小体由来と証明するため、1) 電子顕微鏡下での核小体と還元小体の比較、2) 核小体におけるリボソーム RNA 合成に関与する好銀性タンパク質を、組織学的に検出する AgNOR 染色、3) 核小体、リボ核蛋白質に対するモノクローナル抗体を用いた免疫組織化学を行った。結果であるが、1) 還元小体を電子顕微鏡的に検討したところ、直径 6 -18nm の顆粒状の構造物と微細なフィラメントを認め、正常核小体構造物によく類似していた。2) AgNOR 染色では、還元小体が陽性に染色された。3) 還元小体は核小体、リボ核蛋白質に対するモノクローナル抗体で陽性に染色された。以上より、還元小体は核小体の構成成分を含むことが示された。AgNOR 法は主に悪性新生物の増殖能を評価する方法として用いられており、酸化還元電位を認識する反応である。従って、AgNOR 染色法は、基質非存在下の α -glycerophosphate dehydrogenase の組織化学染色と同じ意味を持つものかもしれない。電顕では、還元小体はしばしば正常な核に隣接したり、あるいは核を取り巻いたりしている像が観察される。このようなことより、還元小体は核の崩壊により核小体が細胞質に遊離しているのではなく、核からリボソーム前駆体として細胞質へ運搬された後の、リボソームの形成と会合の過程の異常によって引き起こされた可能性があると考えた。結論として、本研究により、リボソーム前駆体成分が還元小体を構成している可能性が示された。RBM はリボソーム RNA の適切なプロセッシングと会合の欠陥から生じる疾病であるかもしれない。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

還元小体ミオパチー (RBM) は筋線維内に還元小体 (RB) という異常封入体が見られるきわめて稀な骨格筋疾患である。本研究では RB の正確な起源を明らかにするため、筋病理学的検討を行った。対象症例は33歳女性で、生検筋の組織学的検

討でRBMと診断した。RBを形態学的に検討する手段として、1) 電子顕微鏡下での核小体とRBの比較、2) 核小体におけるリボソームRNA合成に関与する好銀性タンパク質を組織学的に検出するAgNOR染色、3) 核小体、リボ核蛋白質に対するモノクローナル抗体を用いた免疫組織化学を行った。その結果、1) 電子顕微鏡下の観察で、RBは正常核小体構造物に類似していた。2) AgNOR染色で、RBは陽性に染色された。3) RBは核小体、リボ核蛋白質に対するモノクローナル抗体で陽性に染色された。以上より、RBは核小体の構成成分を含むことが示された。さらに電子顕微鏡では、RBはしばしば正常な核に隣接していることから、核小体が核の崩壊により細胞質に遊離したためではなく、リボソーム前駆体が細胞質へ運搬された後に形成された可能性が高いと考えられた。これらの結果からRBMはリボソームRNAの適切なプロセシングと会合の欠陥から生じる疾病であるとの仮説を提唱した。

以上の研究は還元小体ミオパチーでみとめられる還元小体の起源の解明に貢献し、今後の還元小体ミオパチーの病態の解明に寄与するところが多い。したがって、本論文は博士(医学)の学位論文として価値あるものとみとめる。

なお、本学位授与申請者は、平成19年4月24日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。