博士（獣医学）　イグナシャS．ブラガⅢ

学位論文題名

Pathological Studies of Progressive Muscular Dystrophy in a Mutant Strain of Japanese Quail (*Coturnix coturnix japonica*)

（ニホンウズラ *Coturnix coturnix japonica* の突然変異体に認められた進行性筋ジストロフィーに関する病理学的研究）

学位論文内容の要旨

一次性（筋原性）ミオパチーの一つである筋ジストロフィーは遺伝性で、筋線維消失に至る進行性筋変性を特徴とする。ヒトの筋ジストロフィーは、遺伝形式、発症年齢、筋力低下の進行度、好発部位、特徴的病態によって数種の型に分類される。哺乳動物では、マウス、ハムスターに筋ジストロフィーが認められ、これらにはヒトのそれに類似するものもある。鳥類では、ニワトリ、七面鳥、ウズラにおいて遺伝性ミオパチーが知られ、これらのうちニワトリにおける筋ジストロフィーのみが筋緊張症を示す。

著者の所属する研究室において、ニホンウズラ（*Coturnix coturnix japonica*）の一系統に、筋緊張症を示す遺伝性筋疾患を見出した。この疾患は性差を示さない常染色体性優性遺伝で、ホモ致死である。著者は、その系統化された（Locked Wing Cross：LWC）ウズラの病態を明らかにするため本研究を実施した。

第一章では、ＬＷＣウズラの臨床学的ならびに病理学的特徴を明らかにする目的で研究を行った。研究材料としては、８から60週齢のLWCウズラ13羽と正常対照ウズラ7羽を用いた。

臨床的には、LWCウズラは羽を強制的に広げると（羽挙上試験）、正常例に比較しその角度が小さく、抵抗した。また、ＬＷＣウズラを仰向けに寝かせると（フリップテスト）起きあがることができなかった。

LWCウズラの *M. femorotibialis medius* の筋電図検査では、ミオトニア放電が認められ、これは *N. femoralis* を切断した後の本検査においても同様に認められた。ＬＷＣウズラの血清中の乳酸脱水素酵素（LDH）値、クレアチンフォスフォキナーゼ（CK）値、ならびにアルドラーゼ（ALD）値は、異常を示さず，正常ウズラのそれらの値との間に有意差はなかった。

骨格筋における、最も著明な肉眼的変化は *M. pectoralis thoracicus* に見られ、この筋は白色の線を混じた淡桃色を呈していた。また、その筋全体は持続的収縮をしているかのように固く、粗糙であった。組織学的には、全身から15ヶ所の骨格筋を採材して検索した。これらに認められた最も著明な変化は、ring fiber、 sarcoplasmic mass 、 central nucleation であった。組織化学的には、病変は II 型筋線維（αＲとαＷ）のみに見られ、I 型筋線維（βＲ）には異常はなかった。*M. pectoralis thoracicus* においては、IIB型筋線維の直径が小さかったのにたいし、IIA型筋線維の直径は大きくなっていた。年齢の高いLWCウズラでは、IIB型筋線維の脂肪性置換を伴う筋線維束内、筋線維束間の脂肪浸潤が種々の程度で見られた。

骨格筋以外では、LWCウズラの精巣は、変形、黄色化し、両側性そして非対称性に萎縮し、精巣の体重比重量は著明に減少していた。萎縮した精巣では、組織学的に精粗細胞の著明な減数、精子形成の停止を伴った精上皮変性が見られた。

また、検査した13羽のLWCウズラ中６羽に両側性の白内障が認められた。白内障は特に水晶体の輪状結節（annular pad）と水晶体皮質前部に認められた。網膜と角膜には病変は認められなかった。

以上の臨床症状と筋電図所見はニワトリの筋ジストロフィーで認められるそれらと類似していた。また、LWCウズラに見られた骨格筋と精巣ならびに眼の組織病変、さらに本ウズラの遺伝形式はヒトの筋緊張性ジストロフィー（MyD）と酷似していた。今回の検索において、末梢神経および筋紡錘に変化が見られなっかたことから、本病変は一次性（筋原性）のミオパチーであることが示唆された。

第二章では、LWCウズラに見られる骨格筋の組織病変の経時的な発達過程について研究した。検索には19羽のLWCウズラと18羽の正常対照ウズラを用い、これらを20日齢から10日間隔で70日齢まで経時的に検

索した。40日齢以上のLWCウズラは、羽挙上試験とフリップテスト陽性例を材料として、30日齢未満のLWCウズラは任意に選択して材料とした。これらの骨格筋から最大18ヶ所の筋肉を採材し、組織学的並びに組織化学的に検索した。

検索した全ての日齢のLWCウズラにおいて、最も優勢に見られた変化は sarcoplasmic mass であった。この病変は羽挙上とフリップテストに大きな影響を与える躯幹近位の筋に優勢に認められ、特にこれは胸筋で重度であった。LWCウズラの日齢が進むに従い、病変は胸部遠位と脚でより著明となった。筋線維型との関係では、病変はⅡB型筋線維よりⅡA型筋線維に多く見られたが、ⅡA型筋線維に優勢な例と、逆にⅡB型筋線維に優勢な例とがあった。この二つの異なった病変の分布様式は、組織化学的染色を用いなくても識別することができ、*M. pectoralis thoracicus* の浅層部の筋束においてはその識別が最も容易になされ得た。なお、I型筋線維には病変は見られなかった。次に、20日齢のLWCウズラの *M. pectoralis thoracicus* の筋線維の形態計測では、同日齢の対照正常ウズラと比較して、IIB型筋線維が異常に太かった。この筋線維はその後、正常例とは逆に太さを減じ、70日齢時には20日齢時の約半分の太さになった。筋線維束内脂肪組織浸潤と萎縮したIIB型筋線維の脂肪細胞による置換は、60日齢から明瞭に認められた。また、LWCウズラの日齢、臨床症状および筋病変の程度との間には関連性は認められなかった。

以上のように、LWCウズラの骨格筋病変の発達と日齢は平行せず様々であったが、病変自身は進行性であった。したがって、このLWCウズラの筋病変は筋緊張症を示す進行性筋ジストロフィーの一つの型に分類され、ヒトのMyDに酷似するものであつた。

学位論文審査の要旨

主　査　教　授　板　倉　智　敏
副　査　教　授　橋　本　　晃
副　査　教　授　渡　辺　智　正
副　査　教　授　岩　永　敏　彦

学位論文題名

Pathological Studies of Progressive Muscular Dystrophy in a Mutant Strain of Japanese Quail (*Coturnix coturnix japonica*)

（ニホンウズラ *Coturnix coturnix japonica* の突然変異体に認められた進行性筋ジストロフィーに関する病理学的研究）

申請者は，ニホンウズラに自然発生し，常染色体性優性遺伝で系統維持されている筋疾患例（Locked Wing Cross: LWCウズラ）の病態を明らかにした．

本ウズラは，臨床的には翼の挙上力が乏しく，かつ仰向けに寝かせると自力で起き上がることができなかった．これらの症状は，人の筋緊張症の臨床的特徴に匹敵する所見と解された．また，胸筋について実施した筋電図検査では，筋緊張症の特徴とされているミオトニア放電が認められた．

筋の組織病変としては，ring fiber，sarcoplasmic mass，核の中心移動が特徴的であった．これらの病変の発現状況を70日齢まで経日的に検索した結果では，常にsacroplasmic massが優勢であった．上記の筋病変は胸筋で重度であったが，日齢と共に躯幹近位（胸部）から遠位（脚）の筋に進行性に重度化した．

組織化学的検索を実施して，筋線維型と病変発現との関係を調べた結果では，病変はⅡ型筋線維にのみ認められ，Ⅰ型筋線維には認められなかった．Ⅱ型筋線維では，病変はⅡB型筋線維よりもⅡA型筋線維に多く見られたが，例別によりⅡA型，ⅡB型いずれかに優勢であった．

胸筋の筋線維の形態計測では，20日齢ではⅡB型筋線維が異常に太かったが，70日齢ではその太さが約1/2となり（萎縮筋線維），この筋線維の脂肪性置換も認められた．

また，筋病変の進展は日齢とは必ずしも平行せず，様々であったが，病変自身は進行性であった．本ウズラの末梢神経および筋紡錘には変化が見られなかったことから，筋病変は筋原性であることが示唆された．

本ウズラの上記の臨床的，筋電図学的，筋の病理組織学的所見，遺伝形式，さら

に精巣萎縮，白内障の合併は，本ウズラが人の筋緊張性ジストロフィーに酷似していることを示し，そのモデル動物としての有用性が期待される．よって，審査員一同は，イグナシャ　S.　ブラガ Ⅲが博士（獣医学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと認めた．