

(甲)

学位論文抄録

家族性アミロイドポリニューロパチーのアミロイド線維形成と
基底膜の関連に関する研究

(Studies on the relationship between amyloid fibril formation and basement membrane
in familial amyloidotic polyneuropathy)

三隅 洋平

熊本大学大学院医学教育部博士課程臨床医科学専攻神経内科学

指導教員

内野 誠 教授

熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻神経内科学

安東 由喜雄 教授

熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻病態情報解析学

学位論文抄録

【目的】 家族性アミロイドポリニューロパチー (FAP) は、トランスサイレチン (TTR) の遺伝子変異により全身諸臓器にアミロイド沈着をきたす予後不良の疾患である。TTR のアミロイド線維形成機構に関してはこれまで主に *in vitro* での検討がなされ、TTR 四量体が単量体へ解離して自己重合するという作業仮説が有力視されている。一方、生体におけるアミロイド形成にはアミロイド沈着部位に存在する種々の因子が関与することが示されてきたが、アミロイド線維がどこで、どのように形成されるか、アミロイド沈着が組織環境にどのような影響を与えるか、など多くが未解明のままである。本研究では、TTR のアミロイド線維形成部位を特定し、アミロイド沈着組織の変化を明らかにすることを目的とした。

【方法】 1) 形態学的解析: FAP の剖検心筋組織 11 例を用いて病理組織学的解析を行った。パラフィン包埋切片を用いて、コンゴ・レッド染色、免疫組織染色 (IV 型コラーゲン、ラミニン、フィブロネクチン) を行った。また、透過型電子顕微鏡による超微細構造の解析を行った。2) 細胞培養系を用いた解析: 血清から抽出した TTR タンパク質を *in vitro* で重合させアミロイド線維を形成させた。得られた線維を血管平滑筋細胞株に投与し、基底膜関連タンパク質の mRNA 発現量の変化を RT-PCR 法で解析した。3) 血清中の IV 型コラーゲンの解析: 肝臓移植を受けていない FAP 患者、未発症キャリアー、および健常人の血清中の IV 型コラーゲン濃度を測定し、本タンパク質のアミロイド形成における役割を検討した。

【結果】 1) FAP 患者の剖検心筋組織では、心筋および血管平滑筋の基底膜にアミロイド線維沈着を認めた。沈着の初期には微細なアミロイド線維と非線維性 TTR 凝集体が優位に認められ、進行すると粗大なアミロイド線維が優位に観察された。アミロイドが沈着した基底膜は著明に肥厚し、基底膜関連タンパク質に対する免疫組織化学では、IV 型コラーゲン、ラミニン、フィブロネクチンがアミロイドと共局在しそれらの量が著明に増加していることが示された。2) 血管平滑筋細胞株に *in vitro* で形成した TTR アミロイド線維を投与すると、IV 型コラーゲン、ラミニンの mRNA 発現が有意に増加した。3) FAP 患者血清中の IV 型コラーゲン濃度は、未発症キャリアー、健常人と比し有意に高値であった。

【考察】 FAP の心筋組織におけるアミロイド線維形成・伸長が主に基底膜で起こっていることが示された。また、免疫組織化学および細胞培養系での解析からアミロイド沈着により基底膜成分の増加が誘導されることが示唆された。基底膜におけるアミロイド線維形成と、アミロイド沈着により誘導される基底膜成分の増加が連鎖反応を引き起こしていると考えられた。

【結論】 アミロイド線維形成と、基底膜成分の増加の連鎖反応は、FAP のアミロイド線維形成機構に重要な意義を持つと考えられた。