

三隅 洋平 氏の学位論文審査の要旨

論文題目

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)

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序に関しては、*in vitro* での検討から、TTR 四量体が単量体へ解離して自己重合するという説が有力であるが、生体内におけるアミロイド線維の形成過程や臓器親和性については十分に解明されておらず、さらにアミロイド沈着が組織環境に与える影響については殆ど検討されていない。申請者は、FAP 剖検心筋組織の解析を主体として、TTR 沈着における基底膜の関与について解析を加え、生体内におけるアミロイド沈着機構について検討を行った。

FAP の剖検心筋組織 11 例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) を行うとともに、透過型電子顕微鏡による超微細構造の解析を行った。その結果、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染色では、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。つぎに、TTR タンパク質を *in vitro* で重合させたアミロイド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 発現を RT-PCR 法で解析すると、IV 型コラーゲン、ラミニンの mRNA 発現が有意に増加した。さらに、FAP 患者、未発症キャリアーならびに健常人の血清中の IV 型コラーゲン濃度を測定すると、FAP 患者において、未発症キャリアーおよび健常人に比し有意に高値であった。以上の結果から、FAP の心筋組織におけるアミロイド線維の形成と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、申請者は、アミロイド線維形成と基底膜成分の増加の連鎖反応が、FAP のアミロイド線維形成機構に重要な意義を持つと結論した。

審査では、心筋組織や血管平滑筋におけるアミロイドの沈着部位とその機序、電顕観察におけるアミロイドの同定法、アミロイドやその前駆物質が細胞毒性を示す機序、アミロイドと関連を示す基底膜関連蛋白の種類、他のアミロイドーシスでも基底膜との関連性があるのかどうか、血清中の IV 型コラーゲンの由来と FAP 患者で上昇する理由、本研究成果に基づいた治療戦略の可能性などについての質疑がなされ、申請者からは適切な回答がなされた。

本研究は、FAP におけるアミロイドの沈着機序について、アミロイド線維と基底膜成分の増加の連鎖反応が関与するという事実を明らかにし、治療への応用可能性を示した点で、学位の授与に値すると評価された。

審査委員長 細胞病理学担当教授

三隅 洋平

審査結果

学位申請者名：三隅 洋平

専攻分野：神経内科学

学位論文題名：

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)

指導： 内野 誠 教授
安東 由喜雄 教授

判定結果：

可 不可

不可の場合：本学位論文名での再審査

可 不可

平成22年 2月 5日

審査委員長 細胞病理学担当教授

竹屋元裕

審査委員 機能病理学担当教授

伊藤隆明

審査委員 神経精神科学担当教授

池田学