

## 希少難病の克服を目指して



福井大学医学部 分子病理学  
内木宏延

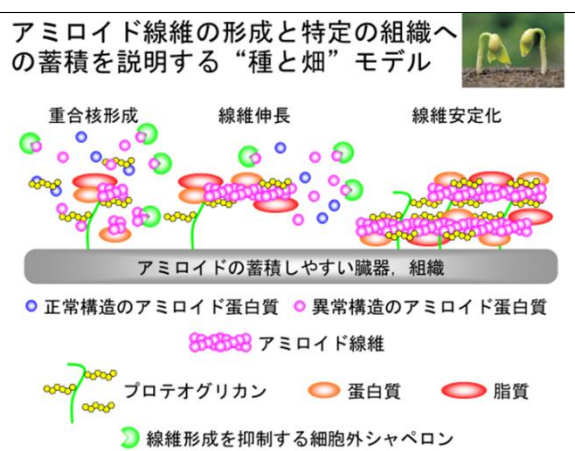
アミロイドーシスという病気は、普段血中を巡り様々な機能を担う蛋白質が、何かの拍子にアミロイド線維を形成し、体中の組織に蓄積する病気です。私たちの研究室では、正常な構造をした蛋白質が、どの様なきっかけでアミロイド線維を形成するのかを、試験管の中で精密に調べてきました。アミロイドーシスという病気の起こる仕組みが、この様に分子のレベルで明らかになることにより、今世紀に入るとアミロイド線維の形成を抑制する治療薬が開発され、もはやアミロイドーシスは不治の病ではなくなりつつあります。ここでは私たちの研究の歴史、今後の方向性について紹介します。

### ● はじめに

皆さんはアミロイドーシスという病気をご存じでしょうか？日本では毎年数百人しか発症しないまれな病気で、厚労省の指定難病です。1990年代以降、この病気の研究は飛躍的に進歩し、病気の起こる仕組みの理解や新しい治療法の開発により、この病気は治る様になりつつあります。わたしは1980年代、アミロイド線維の形成を試験管内で精密に調べる実験手法を確立し、以後ライフワークとして、この病気の発症する仕組みを分子レベルで解明してきました。以下にその仕組みを解説すると共に、後半では、現在わたしが研究代表者を務める厚労省アミロイドーシス調査研究班の活動を紹介します、この病気を総合的に診断する体制についても紹介します。

### ● アミロイドーシスの発症する仕組みとアミロイド線維の出来上がる仕組み

正常な構造をとり生理的な役割を担うアミロイド蛋白質は、様々なきっかけで異常な構造になり、重合してアミロイド線維を形成します。これが様々な臓器に蓄積し、様々な症状を引き起こします。アミロイド線維が出来上がり臓器に蓄積する各段階には、様々な分子が関与し、線維形成を促進したり抑制したりします。アミロイド蛋白質と体中の様々な分子は、いわば“種と畑”の関係にあります（図）。現在ヒトでは30種類以上のアミロ



イドーシスが知られ、それぞれの病気で蓄積するアミロイド蛋白質の種類に基づき分類されています。多くのアミロイドーシスは全身臓器にアミロイド線維が蓄積しますが、一部の臓器にのみ蓄積するアミロイドーシスも知られています。

わたしはまず、アミロイド線維の出来上がる様子を試験管内で精密に測定するため、蛍光色素チオフラビンTを用いたアミロイド線維の定量法を世界に先駆けて開発しました。その後この方法は、様々なアミロイド線維の研究に広く利用され、アミロイド研究のゴールドスタンダードとなりました。これらの研究により、アミロイド蛋白質はまず数個が集まって重合核を形成し、これにアミロイド蛋白質が次々に重合してアミロイド線維が伸長していくことが分かりました(図)。

### ● アミロイド線維形成・蓄積における生体分子の役割

わたしたちは上記実験手法を駆使し、アルツハイマー病患者の脳に認められるAβアミロイドーシス、および長期血液透析患者に発症するβ2-ミクログロブリン(β2-m)アミロイドーシスをモデル疾患に選び、アミロイド線維の形成・蓄積を引き起こす体中の分子を解明して来ました。ここでは後者を中心にお話します。β2-mは、健康な時には腎臓で分解されます。このため腎機能が低下すると血中濃度が上昇し、血液透析患者では正常の30~50倍にも上昇します。この様なアミロイド蛋白質の血中濃度上昇を基に、血液透析を始めて10年以上経過した患者さんの骨関節組織にβ2-mアミロイド線維が蓄積し、様々な骨関節の症状を引き起こします。β2-mアミロイド線維の蓄積が主に関節組織や腱組織に認められることは、β2-mがこれらを構成する種々の分子と相互作用を起こし、線維形成に至る可能性を示しています。このためβ2-mアミロイドーシスは、アミロイド蛋白質がある特定の臓器にのみ蓄積する仕組み、すなわち特定の臓器への蓄積を引き起こす生体分子をあきらかにするため、世界中で精力的に研究されて来ました。ここで皆さんに示すモデルは以下の通りです(図)。血中濃度の増加したβ2-mは、血中あるいは関節軟骨、腱組織などに存在するプロテオグリカンなど様々な分子と相互作用します。その過程でβ2-mは異常な構造になり、アミロイド線維を形成、組織に蓄積します。出来上がったアミロイド線維表面にも様々な分子が結合し、線維構造を安定化することによりアミロイド線維の蓄積を促進します。一方、細胞外シャペロンと言われる一群の蛋白質は、異常な構造になったアミロイド蛋白質を検知し、これを体の中から取り除くことにより、アミロイド線維の形成を抑制しています。この様にして臓器に蓄積したアミロイド線維は、様々な仕組みで細胞を傷つけ、病気を引き起こします。

### ● アミロイドーシスの病型診断に向けた診断体制の構築

厚労省アミロイドーシス調査研究班で行った疫学調査の結果、病型診断、すなわち組織に蓄積しているアミロイド蛋白質の種類を決めることが正確に行われていない症例が多く存在する実態が明らかになりました。現在アミロイドーシスは治すことが可能な疾患となり、それぞれの病型に合った治療をするためには、正確な病型診断が不可欠となりました。わたしたちは2018年4月より、アミロイドーシスの総合的診断体制をスタートしました(<http://amyloidosis-research-committee.jp/consultation/>)。この様にアミロイドーシスの診療体制を充実させると共に、前半でお話しした基礎研究を車の両輪の様に推進することにより、本邦のみならず世界のアミロイドーシスの診療水準向上に貢献したいと考えています。

第107回日本病理学会 宿題報告(平成30年度日本病理学賞)

「ヒトアミロイドーシス発症の分子機構」