

What's new? —研究室探訪—

バイオメディカル研究所神経難病学部門  
保健学科検査技術科学専攻生体情報検査学

矢崎 正英

当教室の主な研究テーマは、アミロイドーシスの病態解析とより効率的な診断法の開発です。アミロイドとは、生体内にあるタンパク質が様々な誘因で変性・凝集し、細胞外へ沈着する線維蛋白であり、これにより引き起こされる疾患がアミロイドーシスです。長野県は、トランスサイレチン (TTR) がアミロイド蛋白となる家族性アミロイドポリニューロパチー (FAP) の、国内における主要な患者集積地であるため、当大学は、ほかの大学と異なり、多くの患者さんに実際に接しながら臨床研究・基礎研究ができる環境にあり、当研究室では、常に患者さんの診療の向上に直結できる研究を心がけています。本稿では、その研究内容のいくつかを紹介いたします。

### 1. Laser microdissection を用いた微量蛋白の解析

バイオメディカル研究所創設後、Laser microdissection (LMD) を導入して頂き、微量な組織アミロイド蛋白が可能となり、アミロイドーシスの診断法の確実性が飛躍的に向上しました。LMD は、顕微鏡で組織を観察しながら、標的部位をレーザーカッターで切削する機器であり、組織内の核酸抽出と蛋白の抽出に優れています。沈着アミロイドは、コンゴレッド染色で赤く染色されるため、沈着量が微量であっても、容易に認識されやすく、LMD で高純度に回収することが可能です。我々は、まずLMDを用いて、ドミノ肝移植レシピエントにおける早期アミロイド病変の解析に成功しました。ドミノ肝移植は、肝移植時に摘出されたFAP患者の肝臓を、肝臓癌患者や肝硬変患者に移植する治療法ですが、FAP患者の肝臓が産生する変異型TTRが、レシピエントの体内でアミロイドとして沈着します。通常移植後5年以降で、アミロイド沈着が同定されていましたが、我々は移植後1年で、十二指腸粘膜にアミロイド沈着を認めた患者を同定し、その生化学的特徴を、LMDとタンデムマスを用いて解析することに成功しました。この時に確立した超微量アミロイド病変の解析法を用いて、現在、多くのドミノ肝移植レシピエントのアミロイド病変の解析を継続して行っており、アミロイド早期沈着機序の解明を目指しています。

### 2. LMD を用いたアミロイドーシス診断法：早期診断の確立

LMD 導入後、これまで本邦では報告のないフィブリノーゲン型アミロイドーシス患者を同定し、現在は世界的にも珍しいアミロイド病型の診断につなげています。微量なアミロイド蛋白の解析法を用いて、アミロイド沈着量が少ない病早期の患者でも確実にアミロイド病型診断が行えるよう研究を続けています。

### 3. アミロイド病変の turn over 機序の解析

以前は、アミロイド蛋白は、非常に難溶性で一度沈着すると、アミロイド病変はそのまま変化しないものと考えられていました。しかしながら肝移植などの治療後、組織によっては沈着アミロイドが減少したり、増加したりする現象を見出し、そのアミロイド蛋白の解析から、アミロイド蛋白は常に turn over し続けていることを同定しています。

### 4. 臓器内アミロイド蛋白の多様性の解析

従来の方法では、臓器ごとのアミロイド蛋白を解析していたので、臓器内の各部位でアミロイド蛋白の生化学的特徴に多様性があるかどうかは不明でしたが、現在一臓器の内でも部位ごとにアミロイド蛋白を、LMD を用いて切削・回収し、アミロイド蛋白の多様性について解析を行っています。

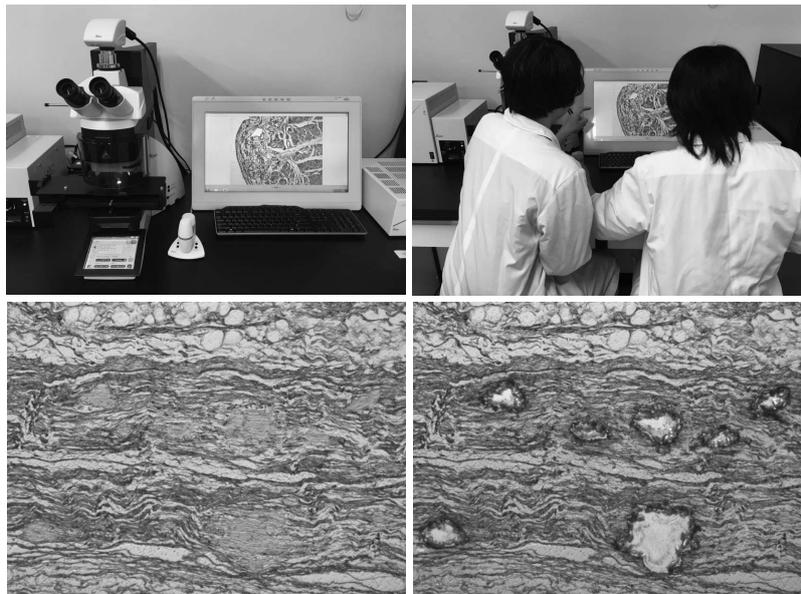


図 LMD を用いた実験風景

上段：保健学科検査技術科学専攻学生とのLMDを用いた卒業研究

下段：FAP患者の末梢神経アミロイドのLMDを用いた切削写真