

学位論文抄録

運動器疾患におけるアミロイドーシスの実態解明と病態解析
(Clinicopathological analyses of lumbar and knee amyloidosis associated with
musculoskeletal disorders)

柳澤 哲大

熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻運動骨格病態学

指導教員

水田 博志 教授

熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻整形外科学

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神経内科学

学位論文抄録

[目的] 近年、運動器疾患における組織中のアミロイド沈着の報告が散見され、加齢との関連が示唆されるが、アミロイド沈着の頻度や原因蛋白質の解析、病態との関与における詳細な検討はない。本研究では、腰部脊柱管狭窄症 (LSCS) と変形性膝関節症 (OA) におけるアミロイド沈着の発生頻度を解析した。また、これらのアミロイド前駆蛋白質を生化学的に解析し、病態との関連を検討した。

[方法] 手術を施行した LSCS 患者の黄色靭帯 (LF) 95 例を対象とした。コンゴ・レッド染色、抗 TTR 抗体を用いた免疫組織染色を行った。アミロイド沈着量はコンゴ・レッド陽性部位の面積を image J を用いて算出した。MRI の T1 強調冠状断像にて椎間関節レベルの黄色靭帯厚、単純 X 線の腰椎側面前後屈機能写にて隣接椎体終板角の差を計測した。血清 TTR 濃度測定および質量分析装置を用いた変異解析、ウエスタンブロッティングによるアミロイド中の断片化 TTR の解析を行った。

手術を施行した OA 患者の組織 138 例 (半月板 51 例、関節軟骨 35 例、滑膜 52 例) を対象とした。OA の評価には JOA スコア、VAS、KL 分類を用いた。コンゴ・レッド染色、抗 TTR 抗体と抗 Apo A-I 抗体を用いた免疫組織染色を行った。共陽性例にはプロテオーム解析を実施した。関節液 TTR 濃度測定および TTR 遺伝子検査、ウエスタンブロッティングによるアミロイド中の断片化 TTR の解析を行った。

[結果] LF 全 95 例にアミロイド沈着を認め、43 例で TTR 陽性であった。TTR 陽性例は陰性例と比べアミロイド沈着量が多く、平均年齢も高く、加齢に伴い沈着頻度も上昇した。TTR アミロイド沈着量と黄色靭帯厚、腰椎椎間不安定性に正の相関を認めた。アミロイドからプロテアーゼにより切断されたと考えられる断片化した野生型 TTR が検出された。TTR アミロイド沈着陽性例と陰性例で、血中 TTR 濃度に有意な差は認められなかった。

半月板は全 51 症例にアミロイド沈着を認め、18 例は TTR 陽性、11 例は Apo A-I 陽性、8 例は共陽性であった。プロテオーム解析の結果、TTR と Apo A-I 各々の陽性部位で、もう一方の蛋白質も共に上位に検出された。TTR 陽性例の平均年齢は Apo A-I 陽性例に比べ有意に高く、TTR 陽性例では加齢に伴い沈着率は上昇したが、Apo A-I 陽性例では減少傾向であった。アミロイド沈着量と、JOA スコア、VAS、KL 分類に有意な差は認められなかった。関節液 TTR 濃度に差はなかったが、アミロイド沈着から断片化した野生型 TTR が検出された。

[考察] LSCS 患者の LF における野生型 TTR アミロイドの沈着頻度は年齢と共に増加しており、加齢が病態に影響すると考えられた。TTR アミロイド沈着を有する LSCS 患者では、沈着量と LF 厚や腰椎椎間不安定性が相関しており、LSCS の病態にアミロイド沈着が関与している可能性がある。

OA 患者の半月板に対する野生型 TTR アミロイド沈着は、Apo A-I 由来に比べ頻度が高く、加齢に伴い沈着率も上昇することから、TTR アミロイド形成に加齢の影響があると考えられた。プロテオーム解析から TTR と Apo A-I の共存が確認され、OA 患者の膝関節におけるこれらのアミロイド形成は相互に影響している可能性がある。

[結論] 運動器疾患におけるアミロイド沈着は野生型 TTR によるものが多く、加齢が発症に影響している。また、本アミロイド形成は運動器疾患の病態へ関与している可能性がある。