

## 柳澤 哲大 氏の学位論文審査の要旨

### 論文題目

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)

運動器疾患関連組織へのアミロイド沈着が散見されているが、その頻度や病態との関連は解明されていない。申請者は、腰部脊柱管狭窄症(LSCS)と変形性膝関節症(OA)の手術から得られた組織を用いて、アミロイド沈着の頻度、程度、成因さらに病態との関連について検討を行った。

LSCS から得られた黄色靭帯(95 例)を対象に、コンゴ・レッド染色、抗トランスサイレチン(TTR)抗体による免疫組織染色を行った。コンゴ・レッド陽性面積測定によるアミロイド沈着定量評価、血清 TTR 濃度、TTR 変異解析、アミロイド中の断片化 TTR の解析を行い、MRI で評価した黄色靭帯厚と単純 X 線で評価した腰椎椎間不安定性を指標にした LSCS 病態との関連を検討した。一方、膝 OA の半月板(51 例)、関節軟骨(35 例)、滑膜(52 例)を対象に、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。関節液 TTR 濃度、TTR 変異解析、アミロイド中の断片化 TTR の解析を行い、JOA スコア、VAS、KL 分類を指標にした膝 OA 病態との関連を検討した。

LSCS 全症例の黄色靭帯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、陰性例に比較しアミロイド沈着量が多く、年齢に伴い沈着率も上昇したが、血清 TTR 濃度に差は認めなかった。TTR アミロイド沈着程度と黄色靭帯厚、腰椎椎間不安定性は正相関を認めた。蓄積したアミロイドから断片化した野生型 TTR が検出された。一方、膝 OA におけるアミロイド沈着は、半月板(51 例/51 例)、関節軟骨(27 例/35 例)、滑膜(34 例/52 例)であった。半月板に沈着したアミロイドは、TTR 陽性(18 例)、Apo A-I 陽性(11 例)、共陽性(8 例)であった。TTR 陽性例は、年齢に伴いアミロイド沈着率が上昇した。アミロイド沈着量、関節液 TTR 濃度と病態との有意な関連は認められなかった。蓄積したアミロイドから断片化した野生型 TTR が検出された。さらにプロテオーム解析により、TTR と Apo A-I 共沈着が検出された。

審査では、1) 運動器疾患関連組織へのアミロイド沈着病態と既存アミロイドーシスとの相違、2) アミロイド沈着の臓器特異性、3) アミロイド線維形成における野生型 TTR と変異型 TTR の相違、4)LSCS の原疾患によるアミロイド沈着の相違、5)加齢によるアミロイド沈着における性差や肥満の影響、6)組織へのアミロイド沈着と病態との因果関係、7) アミロイド沈着に関して変性疾患と炎症性疾患との相違等の質問がなされ、申請者から概ね適切な回答がなされた。

本研究は、加齢に伴う運動器疾患の病態に、野生型 TTR 由来のアミロイド沈着が関与している可能性を示した。さらに、組織へのアミロイド沈着において、前駆蛋白質の相互作用がアミロイド形成や病態の進行に関与する可能性を示した。アミロイドの沈着機序の解明につながる研究であり、学位の授与に値するものと評価した。

審査委員長 分子遺伝学担当教授

後池 雄一