

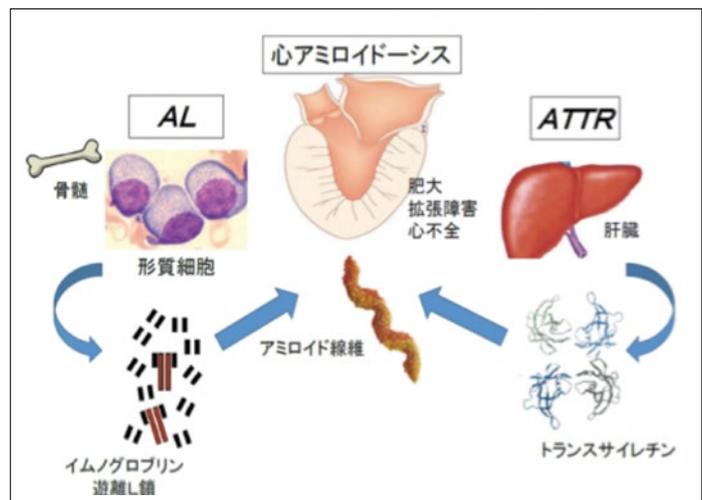
心アミロイドーシスの病態発症に関わる 分子メカニズムの解明

慶應義塾大学医学部循環器内科 特任講師 遠藤 仁



近年、心血管疾患の病態解明および治療開発が進歩し、多くの循環器疾患は何らかの治療手段を有することが多いです。しかし、いまだ病気のメカニズムが不明で、有効な治療手段の乏しい、予後不良な循環器疾患の一つに、心アミロイドーシスがあります。

アミロイドーシスは、特定の原因蛋白が立体構造の変化から重合凝集してアミロイド線維を形成し、細胞間質に沈着することで組織の機能障害を招く全身性疾患です。心臓にアミロイド沈着、機能的異常をきたした病態を心アミロイドーシスと呼称します。アミロイドの原料となるタンパク質には数多くの種類が存在しますが、心アミロイドーシスをきたす原因タンパク質は、イムノグロブリン遊離L鎖 (AL型) とトランスサイレチン (ATTR型) の主に二種類です。ALは、免疫を司る形質細胞の異常増殖また抗体の異常産生を原因とした多発性骨髄腫と類似する病態です。また、ATTRは、肝臓で合成されるTTR蛋白に変異をきたした遺伝性ATTR と、変異のない野生型ATTRが存在し、どちらもTTR蛋白の正常な折り畳みが障害されることで、アミロイド形成を引き起こしている疾患群です。AL、ATTRともにアミロイド沈着は全身の様々な臓器に認められますが、生命予後は心病変の重症度によって規定されており、本疾患の



早期診断・治療は極めて重要と考えられています。今日、本邦ではアミロイドーシスを循環器医が主科で診ることは少ないです。ALは形質細胞の異常であることから血液内科が、ATTRは病初期に神経症状を呈する症例があるので神経内科が診ています。しかし、AL、ATTRは心アミロイドーシスをきたすため、予後不良な「心疾患」として循環器医が主体的に携わる必要があり、我々の施設では本疾患の専門外来を開設しています。

AL、ATTRの両群は全く異なるタンパク質ですが、心臓に蓄積した際、その病像は類似しています。心臓の間質にアミロイド蛋白が蓄積することで、心肥大、左室の拡張障害主体の病態を呈するとともに、収縮障害や伝導障害、致命的な不整脈も引き起こします。また、予後についてはAL型の方が悪いですが、心不全の発症リスクについてはどちらも大きな違いはなく、ともに高いです (Circulation, 2014)。このように、心アミロイドーシスは、それぞれ異なる前駆蛋白により発症するが、特徴的な共通点と相違点を有していると考えられます。

我々は患者様の検査で得られた、または同意によりご提供頂いた生体サンプルを用いて、いくつかの研究を進めています。一つは生検で得られた心臓組織サンプルを用い、質量分析器による解析手法およびイメージング技術を応用し、アミロイド蓄積による組織局所の変化について解析することを行っています。病初期にわずかなアミロイドが沈着した際の間質環境の変化をとらえることができれば早期診断および診断率向上につながると考えています。質量分析器によるイメージング技術を用いると、アミロイドの前駆タンパク自体、またはそれに付随して動く蛋白や脂質などを直接画像化することも可能です。また、国内最高水準の分解能を有する質量分析器を本施設は所有しており、この分析器を用いることでnon Target解析も可能であり、アミロイド沈着とともに特異的に集積しているまったく未知の物質の同定も可能です。

また我々は疾患解析を目的として、特に野生型のATTRについて患者様の血液検体からiPS細胞を樹立することも目指しています。いわゆる老人性アミロイドーシスは変異のない正常のトランスサイレチンタンパクでありながら、異常なアミロイドを形成し、心臓間質に蓄積します。このような背景にはタンパク自体の問題より、蓄積する心臓の細胞側の要素も検討する必要があります。iPS細胞から肝臓細胞および心臓細胞をそれぞれ分化誘導すれば、肝臓細胞の培養液中のトランスサイレチンを分化した心臓細胞に添加することでそれぞれの病態に対する関わりが明確になると思います。また、これらの細胞は有効なお薬を探すドラッグスクリーニングへの応用も可能だと考えます。

モデル動物の構築は、特にATTRについてこれまで多くの検討がなされてきています。しかし、心アミロイドーシスを呈する実験動物は、いまだによりモデルが開発されていません。我々は、熊本大学の山村研一先生が作出された新規の野生型ATTRモデルを二系統ご供与いただき、動物実験を開始しています。過去のモデルに比べ、より実際の疾患に近い実験動物ですが、早老モデルマウスと交配する、または老化を促進する刺激（活性酸素、過酸化脂質、メタボリックストレス、ERストレス、炎症・補体）を加えることで、心臓にTTRが蓄積し障害をおこすかしらべています。また前述の組織解析・細胞実験によって得られた知見を動物実験に織り込めればと検討しています。

私たちは、これらの研究を通していまだ解明されていない本疾患の心障害のメカニズムを明らかにするとともに、病態の本質に迫る新たな治療戦略を創出したいと願っております。本研究費を助成していただいた難病医学研究財団には深く感謝申し上げます。

