

全身性アミロイドーシスの診断・治療に向けた医光融合研究

ポストLEDフォトニクス研究所 准教授 柳谷伸一郎

全身性アミロイドーシスの診断ガイドライン



アミロイドーシス (Amyloidosis)

アミロイド（異常タンパク質）が臓器に沈着することで、機能障害を引き起こす病気の総称。

		原因タンパク（場所）	名称
Amyloidosis	局所性(localized)	Aβ (脳)	アルツハイマー
		Synuclein (脳)	パーキンソン病
	全身性(systemic)	immunoglobulin light chain transthyretin Serum amyloid A	AL amyloidosis ATTR AA

課題
完全な確定診断方法がない。
専門医と専門装置を用いるため手間と時間がかかる。

確定診断：数ヶ月～年

①症候からアミロイドーシスを疑う
心症状（うつ血性心不全、不整脈）、腎症（末梢神経障害群、腎不全）、消化器症状（呼吸不全症候群、脱糞、肝腫大など）、末梢神経：自律神経症候群（多発ニューロパチー）、末梢血管症候群、起立性低血圧、便秘、下痢、排尿障害）、出血症状（皮膚、消化管など）、甲状腺や唾液腺の腫大など

②アミロイドーシスを示唆する臨床検査初見をチェックする
アミロイド沈着による臓器障害の所見：蛋白尿などの腎機能障害所見、心電図異常（電位・V₁～V₅QSパターン・伝導ブロッカ・不整脈）、心臓音質での心筋肥厚及び高密度エコマーカ、^{99m}Tc-ピロリ・酸化心筋シグマの異常集積など心臓障害所見、神経伝子検査や交感神経機能検査（交換神経皮膚反応、¹²³I-MIBG・筋シグマほか）、異常などの末梢神経・自律神経障害所見ほか
ALアミロイドシズ：由来M蛋白、脛神経蛋白（Bence Jones蛋白、由来過剰蛋白（FLC）
AAアミロイドシズ：関節リウマチなどの慢性炎症性疾患の存在と血清CRP、SAA高値

③生後でアミロイド沈着を証明する
発現部位：消化管（胃、十二指腸、幽門）、皮膚、腹壁脂肪（吸引生検）、腎臓、膀胱神経など

Congo red染色
&偏光顕微鏡観察
→青リン桔色の可視化

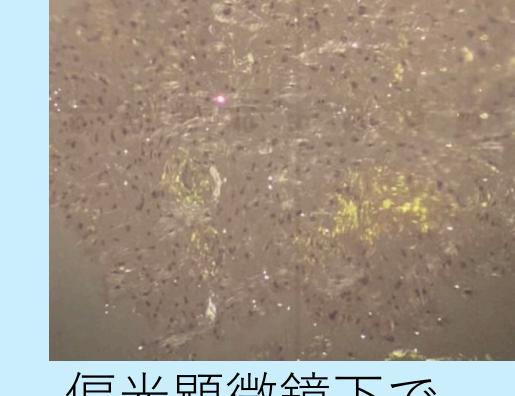
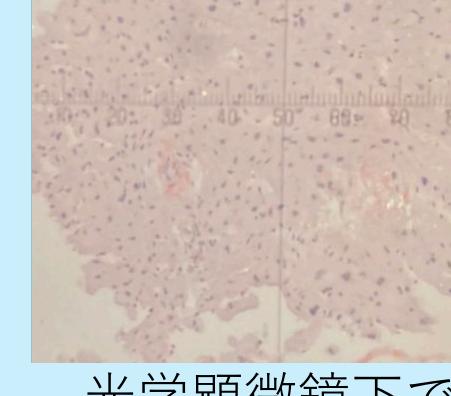
Congo red染色
&偏光顕微鏡観察
→アミロイド沈着の可視化
生検組織の免疫組織化学による病型決定

顕微ラマン分光法

出典：山田正仁ほか、アミロイドーシス診療ガイドライン2010、厚生労働科学研究補助金、難治性疾患克服研究事業アミロイドーシスに関する調査研究班（2010）。

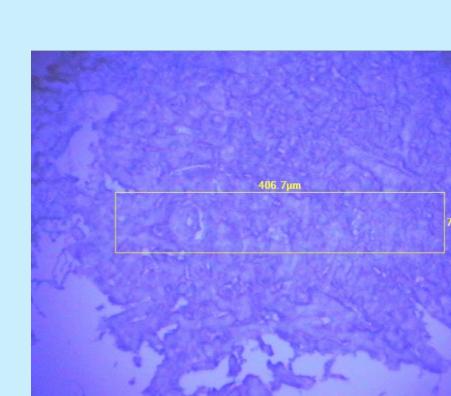
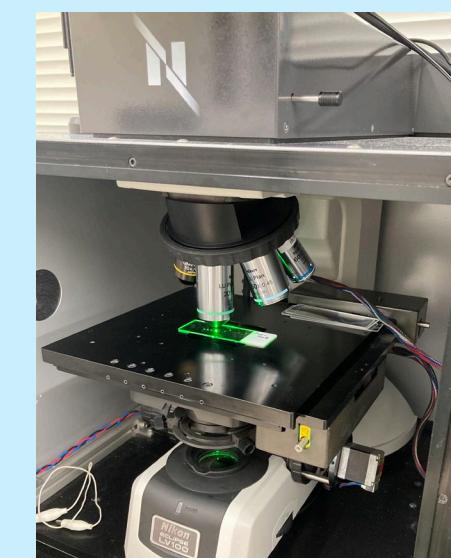
実験

①光学/偏光顕微鏡でCongo red染色サンプルを観察



光学顕微鏡下で赤紫色に染まる
偏光顕微鏡下で緑色の複屈折を示す

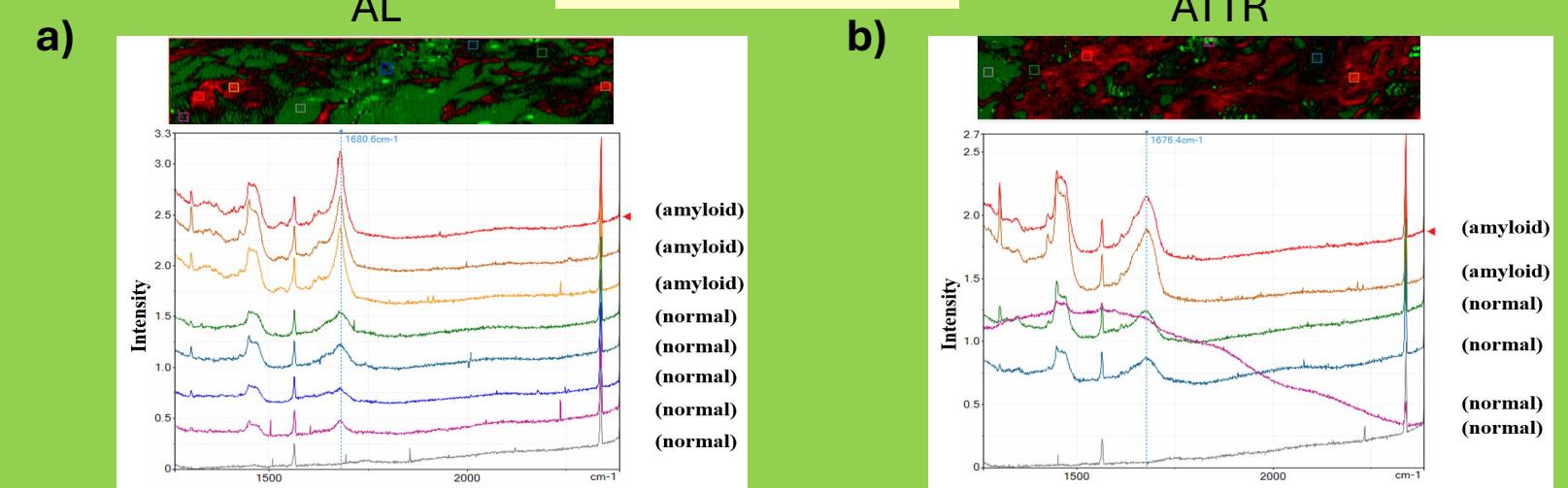
②ラマン顕微鏡で非染色のサンプルを観察と測定



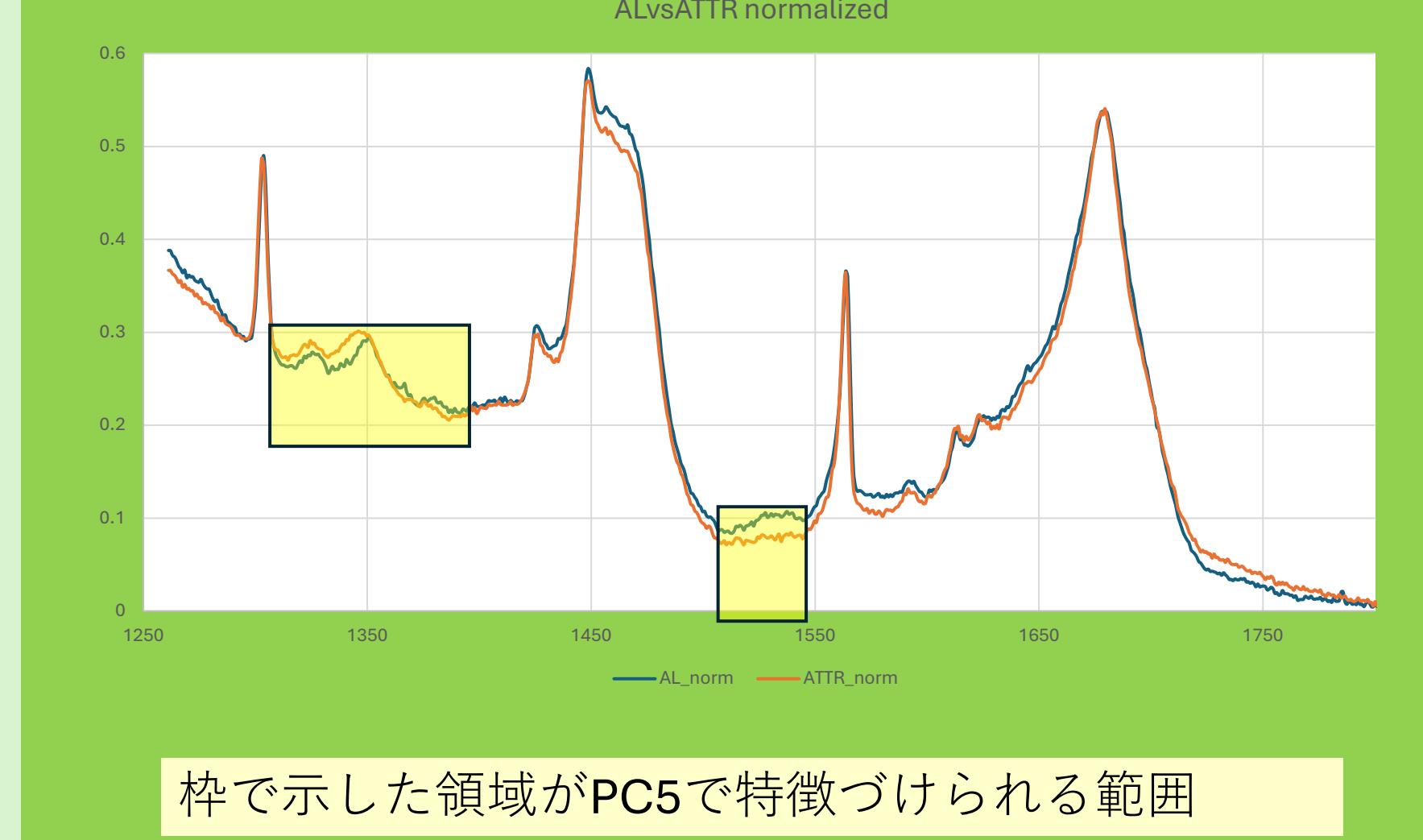
①と測定位置を合わせ、ラマンスペクトルとラマンイメージング（画像）を得る

AL or ATTR amyloidosisの判別

主成分分析

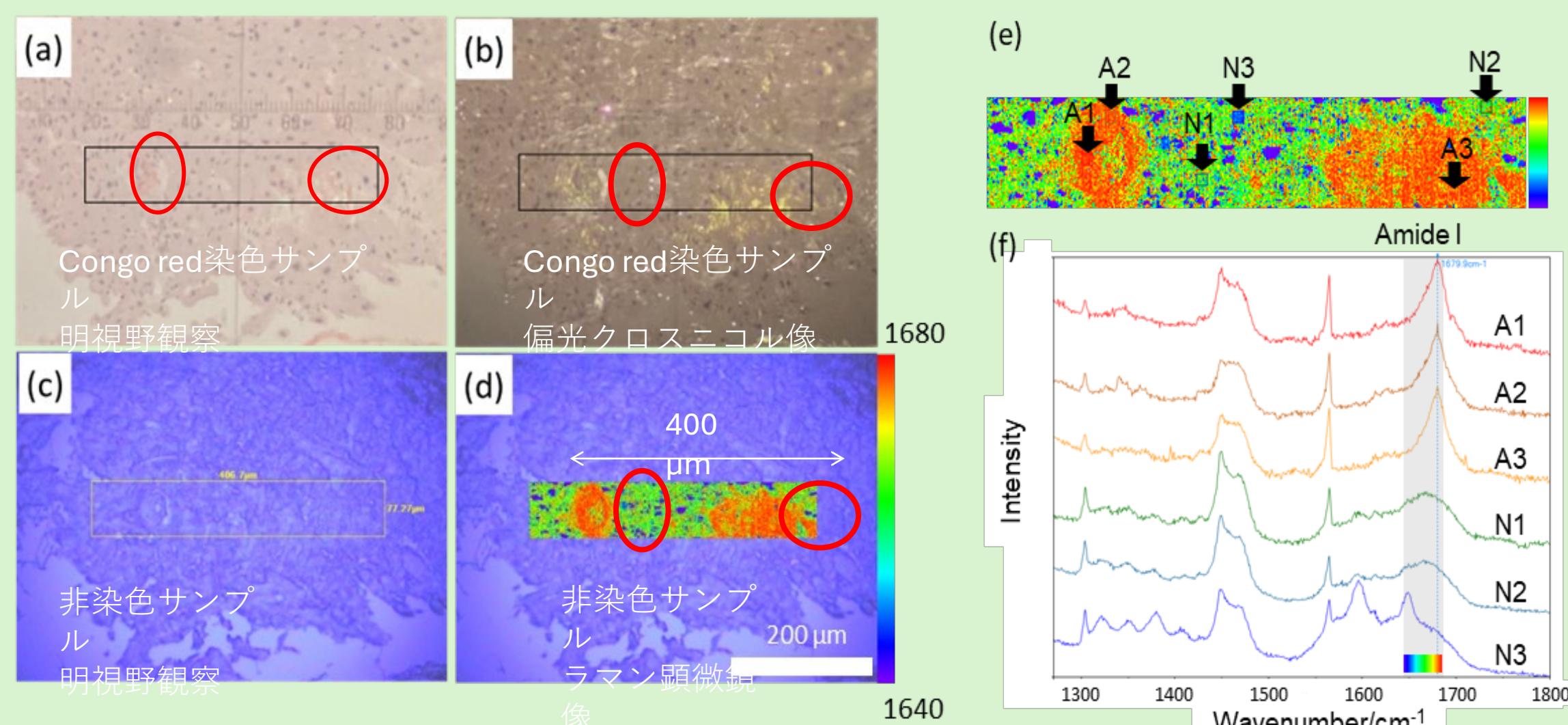


規格化したAL/ATTRスペクトルの比較



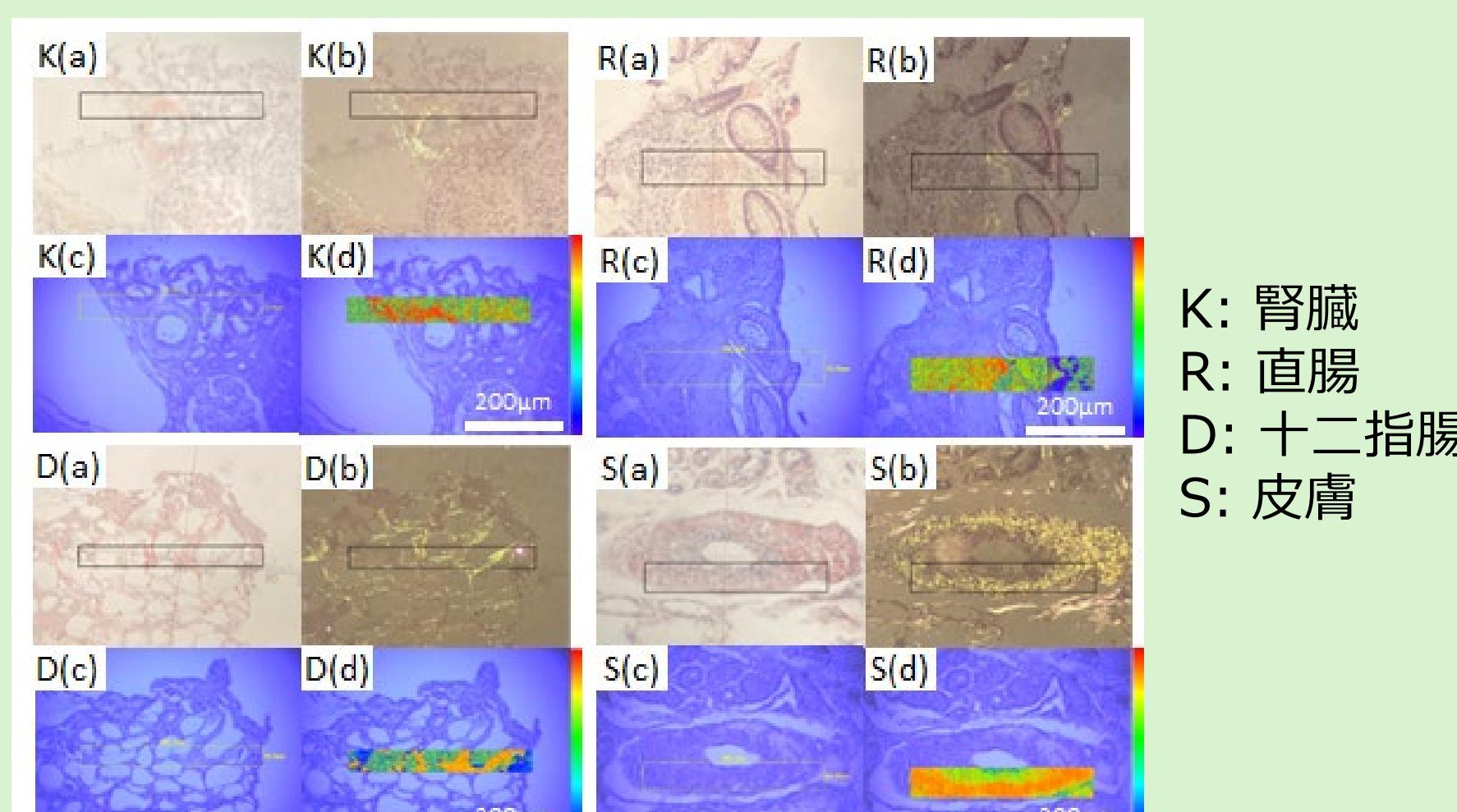
結果

心臓/ALアミロイドーシス



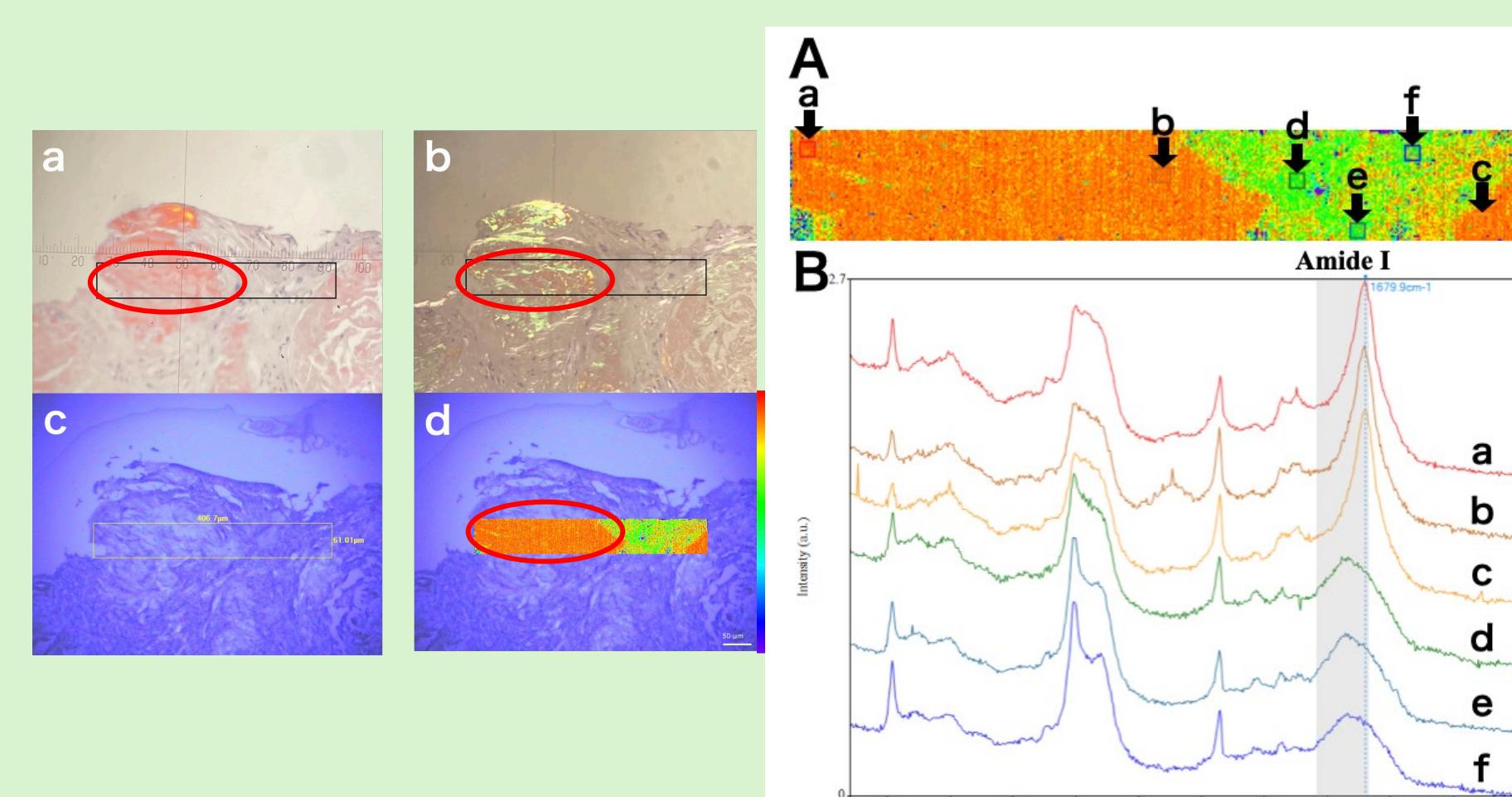
- 陽性場所は同じ位置にAmid-Iピークを持つ
- 非陽性部位（N1,N2）は低波数に幅広なピークを持つ
- N3:unknown（サンプル作成用試薬、パラフィン、ガラス基板）

各臓器におけるアミロイド沈着部位の判別（ALアミロイドーシス）



各臓器を同一条件で無染色イメージング可能

心臓/ATTRアミロイドーシス

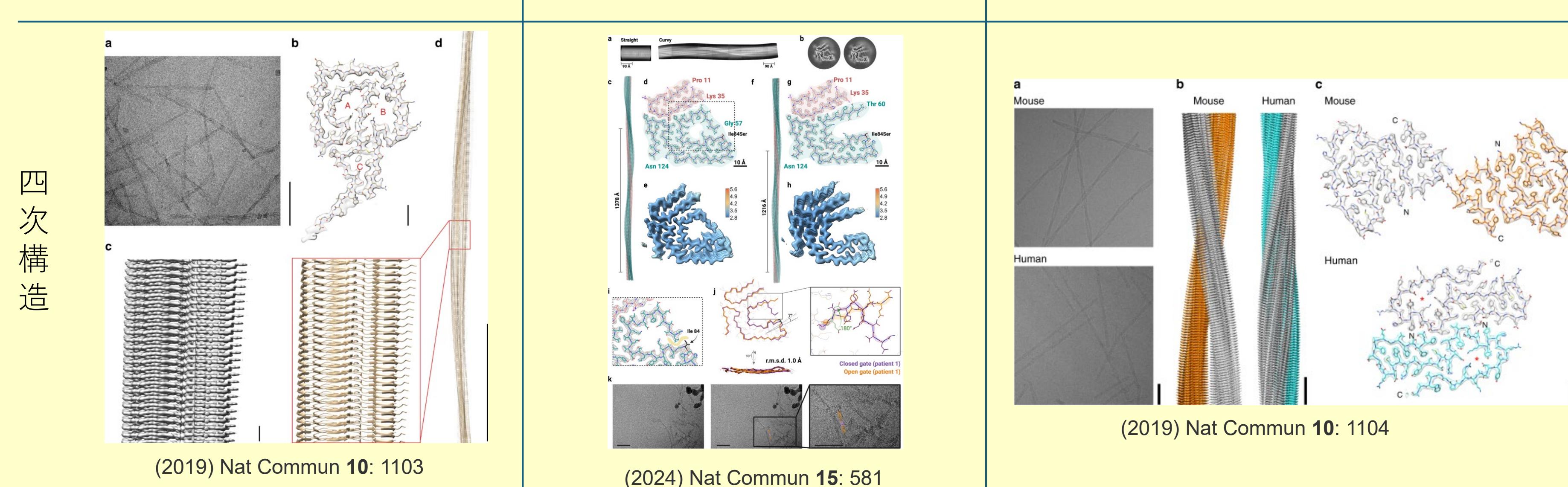


他のアミロイドーシス（ATTR, AA）でも同一条件(1640-1680 cm⁻¹範囲でのピーク位置のカラー化)によって沈着部位の判別可能

AL

ATTR

AA



原因蛋白質の異なるアミロイド線維の一次構造は異なるが、四次構造は似ている