

# 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フォトンクス研究所 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

①症候からアミロイドーシスを疑う  
心症状（うっ血性心不全、不整脈）、腎症状（ネフローゼ症候群、腎不全）、消化器症状（呼吸不良症状、肝臓大など）、末梢神経・自律神経症状（多発ニューロパシー、手根管症候群、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）、甲状腺や副甲状腺の腫大など

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（低電位・V<sub>1</sub>～V<sub>3</sub>QSパターン・伝導ブロック・不整脈）、心臓超音波での左室肥厚及び高左室収縮、<sup>99m</sup>Tc-ピロリン酸心筋シンチ上の異常集積などの心障害所見、神経伝導検査や交感神経機能検査（交換神経皮膚反応、<sup>123</sup>I-MIBG心筋シンチほか）異常などの末梢神経・自律神経障害所見ほか  
ALアミロイドーシス：血清M蛋白、尿中Bence Jones蛋白、血清遊離軽鎖（FLC）  
AAアミロイドーシス：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生検でアミロイド沈着を証明する  
生検部位：消化管（胃、十二指腸、盲腸）、皮膚、腹壁脂肪（吸引生検）、腎臓、副腎神経など

④アミロイドーシスの病型を決定する  
特異抗体(AL, AA, ATTR,  $\beta_2$ -microglobulin( $\beta_2m$ )ほか)による生検組織の免疫組織化学  
AL陽性 AA陽性 ATTR陽性  $\beta_2m$ 陽性 陰性  
免疫染色を含む多発性骨髄腫の検査  
あり なし 基礎疾患の検査：関節リウマチなどの自己免疫疾患、結核などの慢性感染症、薬物性中毒など  
変異型ATTR 野生型ATTR  
通変性アミロイドーシス 全身性アミロイドーシス

Congo red染色  
& 偏光顕微鏡観察  
→ 青林橘色の可視化

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

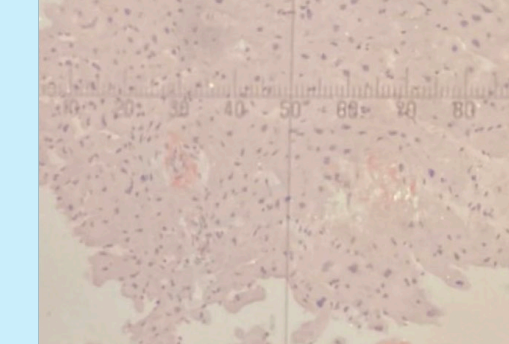
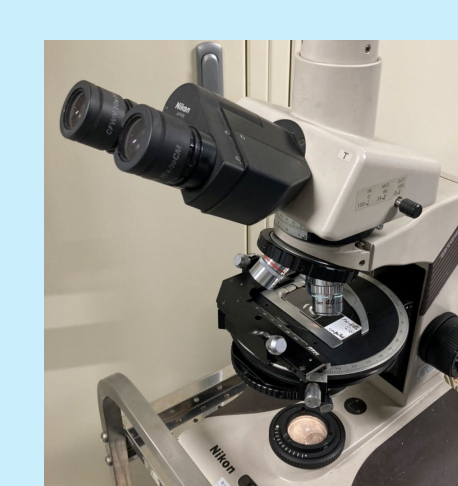
課題  
完全な確定診断方法がない。  
専門医と専門装置を用いるため手間と時間がかかる。

確定診断：数ヶ月～年

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

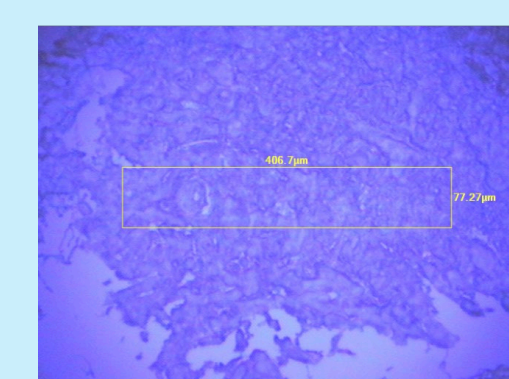
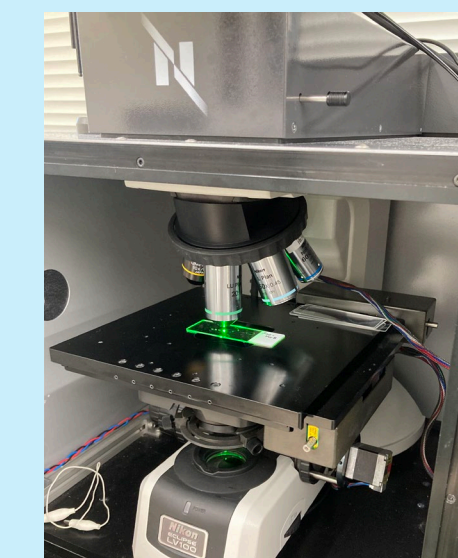
①光学/偏光顕微鏡でCongo red染色サンプルを観察



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



## アミロイドーシス (Amyloidosis)

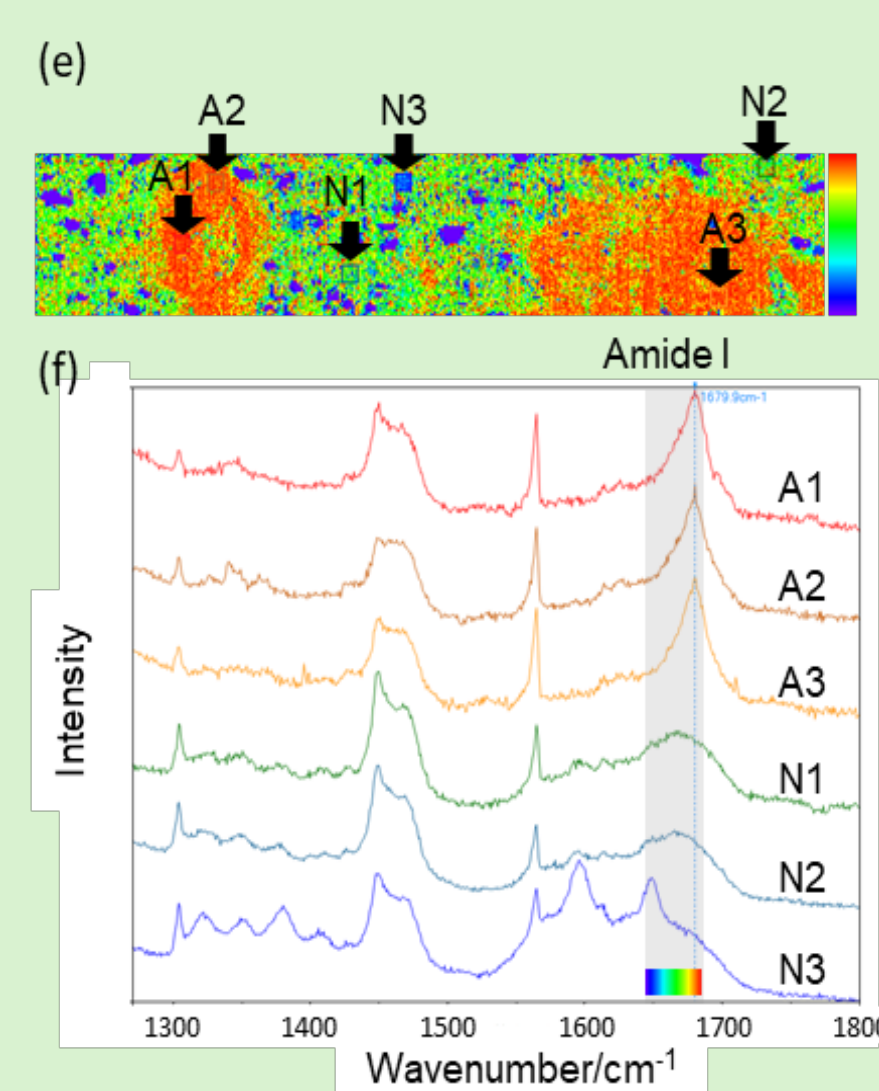
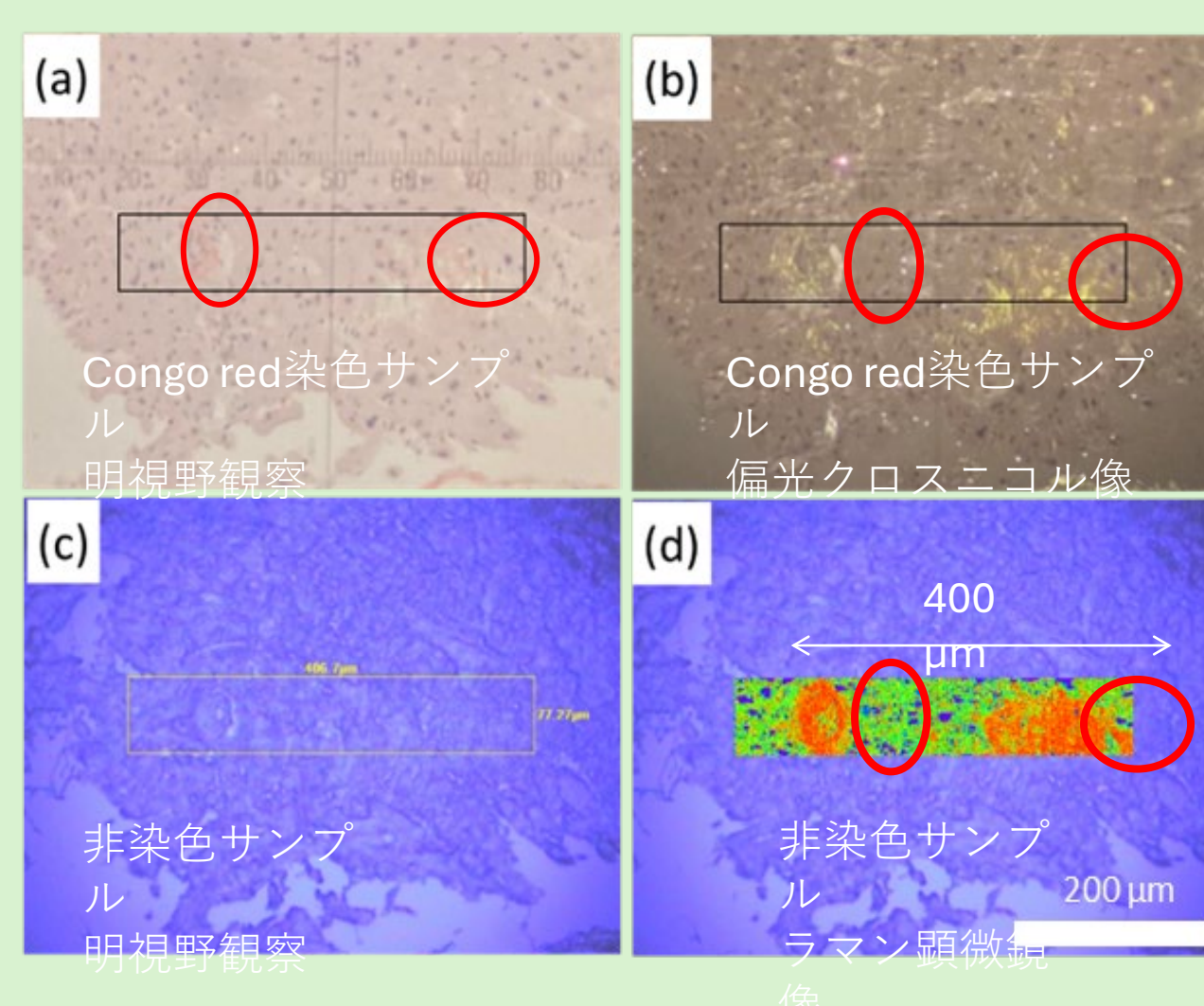
アミロイド (異常タンパク質) が臓器に沈着することで、機能障害を引き起こす病気の総称。

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

40種類以上

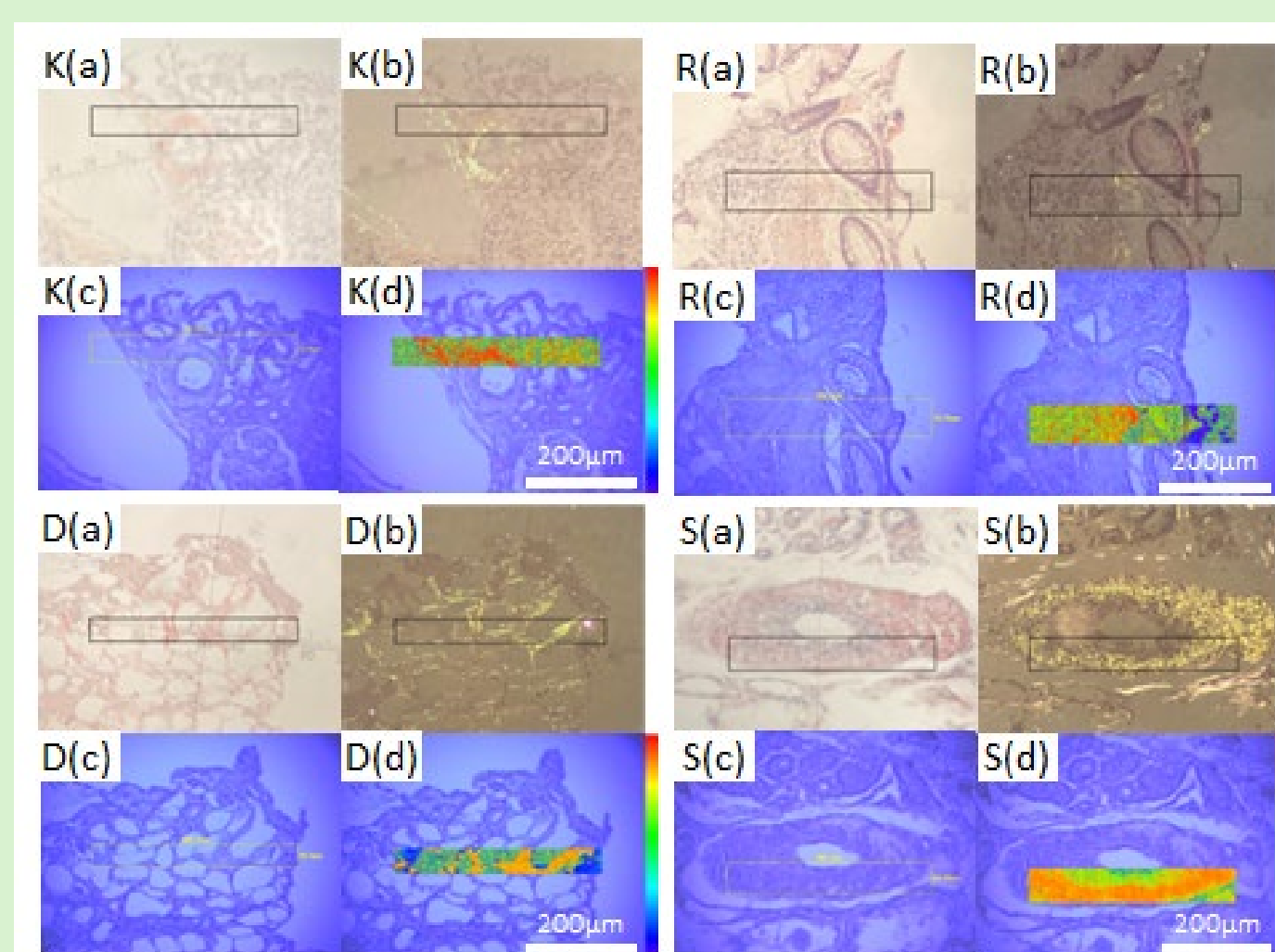
## 結果

### 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)

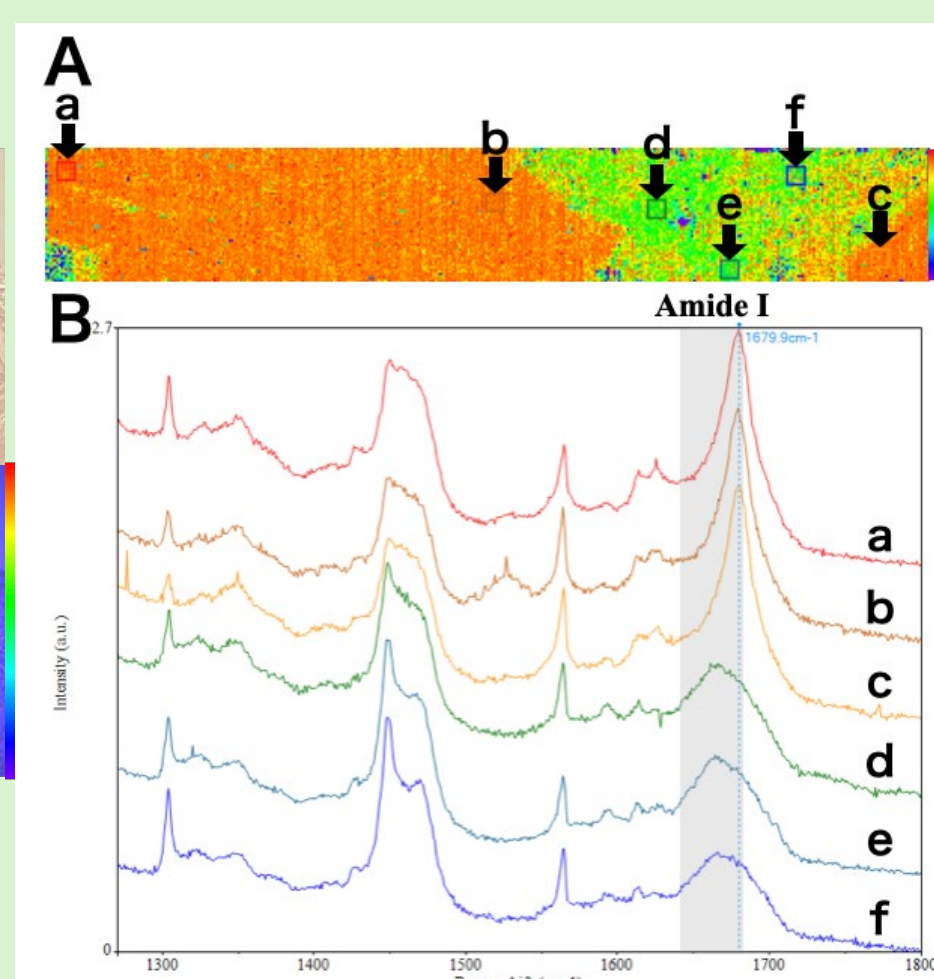
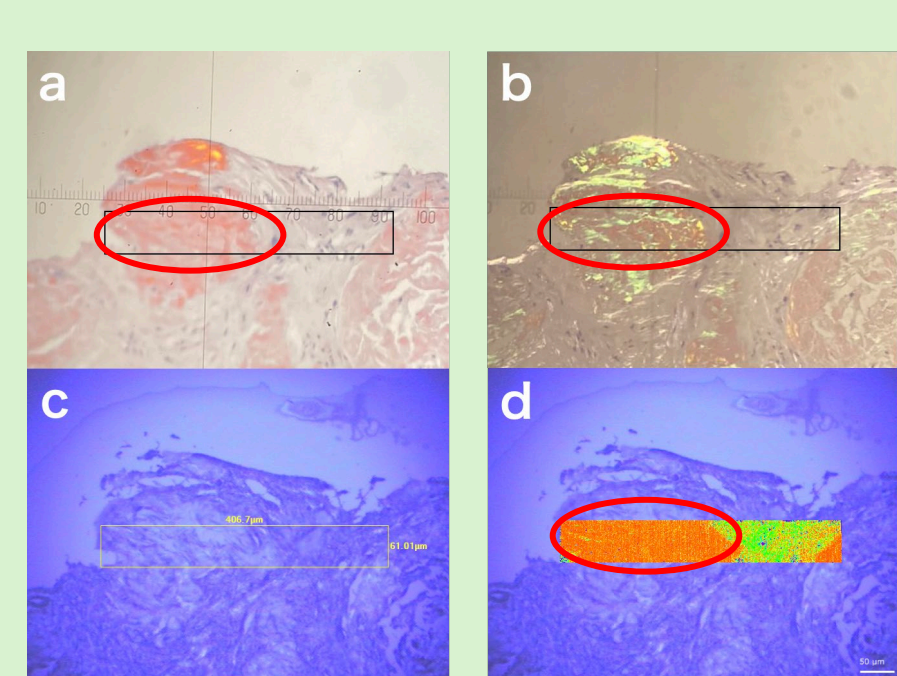
### 各臓器におけるアミロイド沈着部位の判別 (ALアミロイドーシス)



K: 腎臓  
R: 直腸  
D: 十二指腸  
S: 皮膚

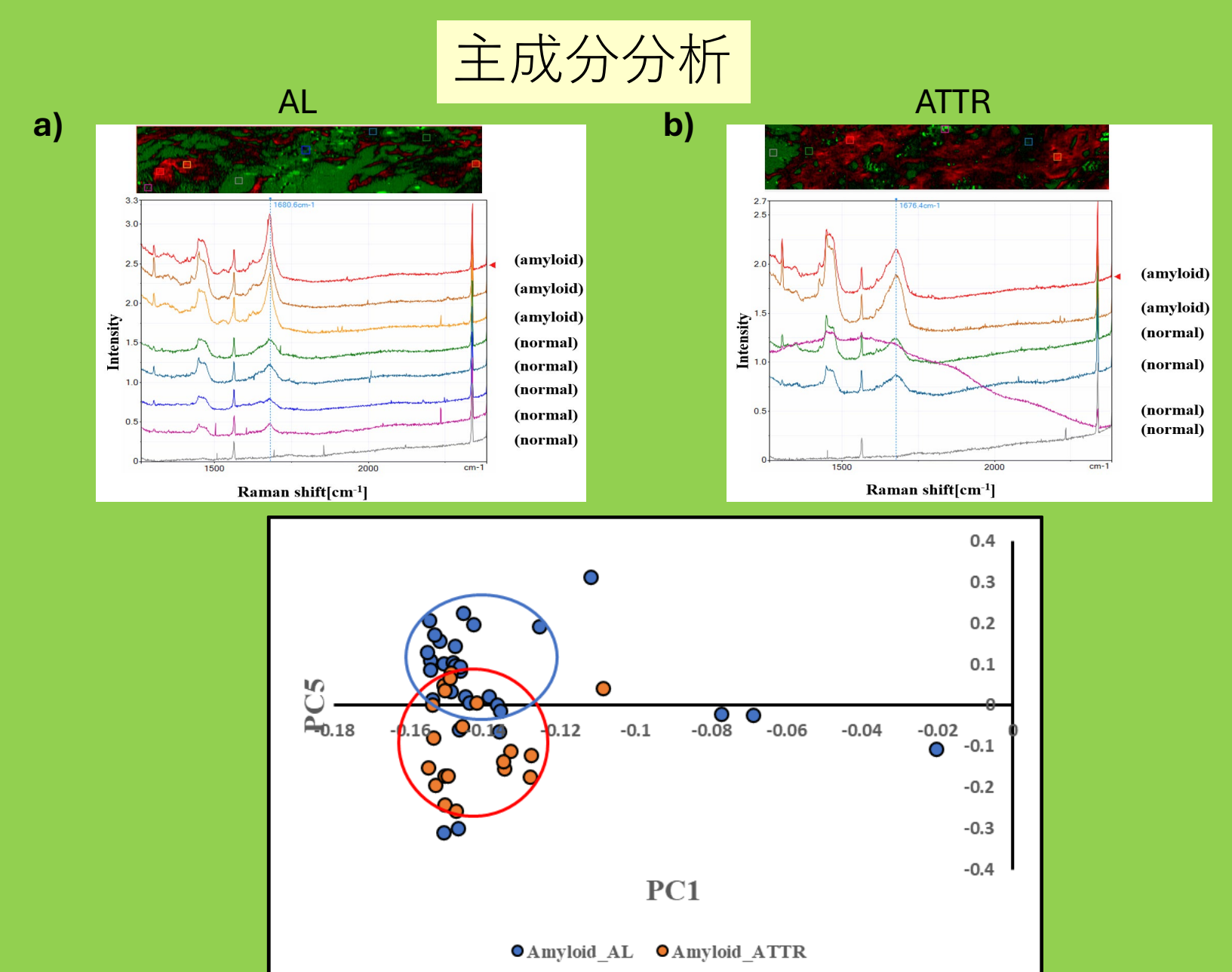
各臓器を同一条件で無染色イメージング可能

### 心臓/ATTRアミロイドーシス

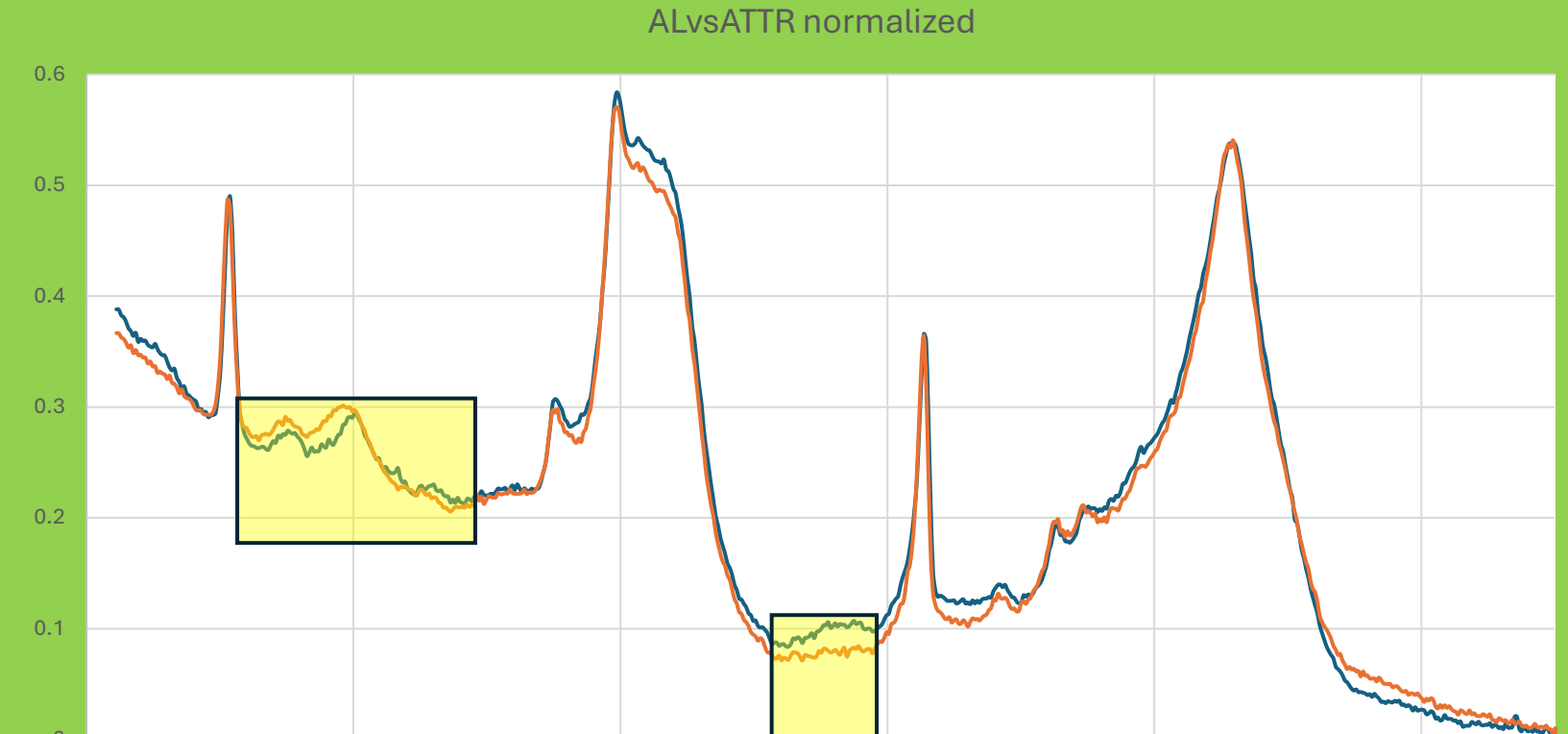


他のアミロイドーシス (ATTR, AA) でも同一条件(1640-1680 cm<sup>-1</sup> 範囲でのピーク位置のカラー化)によって沈着部位の判別可能

### AL or ATTR amyloidosisの判別



規格化したAL/ATTRスペクトルの比較



枠で示した領域がPC5で特徴づけられる範囲

	AL	ATTR	AA
四次構造			
一次構造	VLTPQPSASGTPGQRVTISCSGRSSNIGR NLVKWYQQFPGTAPKLLIYSNDQRP PDRFSGSKSGTSASLAVSLQSEDEADY YCAAWDATLNAWVFGGKTLTVLSQPKA APS	GPTGTGESKCLPMVKVLDAVRGSPAINVAV HVFRKAADDTWEPFASGKTSSEGLHGLT TEEEFVEGIYKVEIDTKSYWKALGISPFHEH AEVFTANDSGPRRYTIAALLSPYSYSTAVI TNPKE	GFFSFIGEAFQAGDMWRAYTDMKEAGWKDGD KYFHARGNYDAAQRGPGGVWAAEKISDARES FEFFGRGHEDTMADQE

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