

論文審査の結果の要旨

報告番号	乙 第 1209 号	氏 名	丁 欣
論文審査担当者	主 査 竹 下 敏 一 副 査 山 田 充 彦 ・ 能 勢 博		

(論文審査の結果の要旨)

アミロイドーシスは可溶性の蛋白質が変性してアミロイド線維に重合、沈着し、組織障害を引き起こす疾患群である。マウス老化アミロイドーシスでは、アポリポタンパク質 A-II (ApoA-II・APOA2) が、アミロイド線維 (AApoAII) を形成し、全身に沈着する。AApoAII アミロイドーシスでは、発症したマウスから排出された糞、ミルク、唾液や筋肉を介してアミロイド線維が他の個体に取り込まれ、線維形成の seed として作用することによる伝播の可能性が示されてきた。今回、AApoAII アミロイドーシスの伝播機構をより詳細に解明するために、マウス AApoAII アミロイドーシスにおける白血球、赤血球、血漿のアミロイドーシス誘発活性を解析した。

アミロイド沈着程度の異なる 4、6、9、12 ヶ月齢の R1.P1-*Apoa2^C* マウスと AApoAII 投与による誘発がなく、アミロイド沈着のない 12 ヶ月齢 R1.P1-*Apoa2^C* 及び 2 ヶ月齢 *Apoa2* ノックアウト (R1-*Apoa2^{-/-}*) マウスから血液を採取し、血漿、白血球と赤血球分画に分離した。さらに、各血液成分から可溶性と不溶性分画を分離した。これらの分画をレシピエントマウスに投与し、アミロイドーシス伝播活性 (AIA) を解析した。また、9 ヶ月齢のマウスから分離した白血球と赤血球分画でアミロイドーシス誘発物質の特性を解析した。

その結果、丁欣は次の結論を得た。

- 1) 白血球分画や赤血球分画には、アミロイドーシスを発症したマウスにのみ、アミロイドーシス誘発活性を持つ物質の存在が示唆された。
- 2) 予想に反して、血漿にはアミロイドーシスの発症とは無関係にアミロイドーシス誘発活性を持つ物質の存在が示唆された。
- 3) 各分画のアミロイドーシス誘発活性は、タンパク質変性処理で消失した。
- 4) 白血球及び赤血球の誘発活性を持つ物質は不溶性分画に分布することが示唆された。
- 5) アミロイドーシス誘発活性を示した白血球の不溶性分画には、電子顕微鏡下でアミロイド線維様構造物が観察され、Western blot 解析で APOA2 抗体と反応するタンパク質バンドが観察された。

以上の結果より、AApoAII アミロイドーシスでは、血球を介した、臓器間あるいは個体間の伝播の可能性が示唆された。

以上のような、丁欣の研究成果は、アミロイドーシスの発症機構の解明や治療法の開発に重要であると考えられる。

よって主査、副査は一致して本論文を学位論文として価値があるものと認めた。