

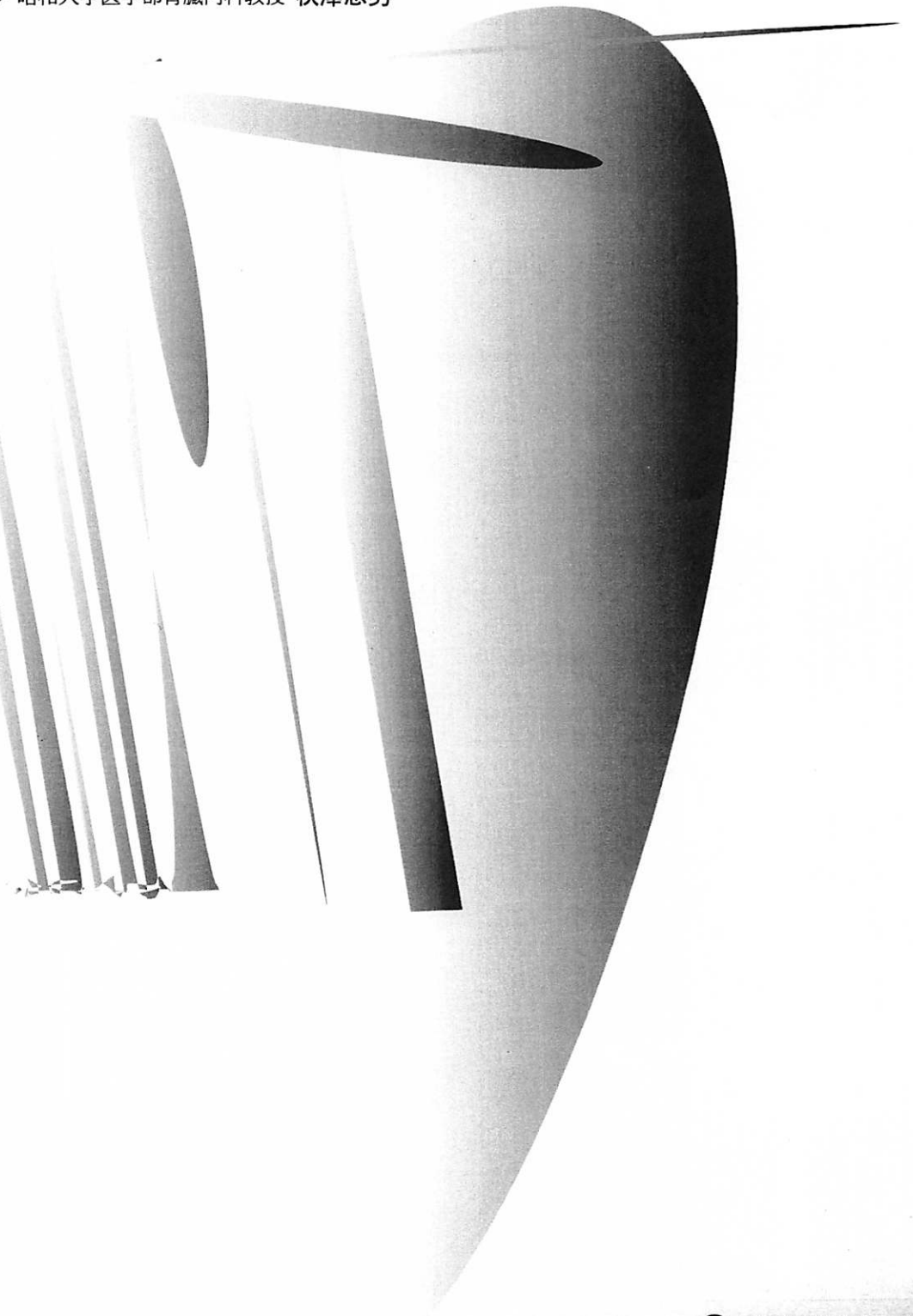
透析フロンティア No.70—No.84

# 透

## 析療法における 様々な疑問に答える

series 6

監修● 前田記念腎研究所理事長 前田貞亮／神奈川県立汐見台病院顧問 川口良人／大阪市立大学名誉教授 岸本武利  
信楽園病院顧問 鈴木正司／昭和大学医学部腎臓内科教授 秋澤忠男



## アミロイドーシスの成因

### —どこまでわかってきているか

山本 卓 (新潟大学大学院医歯学総合研究科内部環境医学講座腎・膠原病内科学分野)  
Suguru Yamamoto

下条 文武 (新潟大学)  
Fumitake Gejyo

#### はじめに

透析アミロイドーシスは、長期透析患者に高頻度に発症する特有な合併症である。透析アミロイドーシスを原因とする種々の骨関節障害により ADL ならびに QOL を損なうばかりでなく、時に重篤な臓器障害を来すこともある。本症の治療ならびに予防法を確立すべく、発症機序の解明について基礎的ならびに臨床的成果があげられている。本稿では透析アミロイドーシスの成因について、これまでの報告を中心に概説する。

#### 透析アミロイドーシスの概要

透析アミロイドーシスは、 $\beta_2$ -ミクログロブリン ( $\beta_2$ -m) を前駆蛋白質とし、骨関節組織に好発する全身性アミロイドーシスの1つである。アミロイドが沈着することにより手根管症候群、破壊性脊椎関節症、および嚢胞性骨病変などの骨関節障害を来し、また進行すると全身の諸臓器に沈着することにより臓器障害を来す。本症は透析患者に特有であり、透析期間が長いことや導入時年齢が高いことが発症のリスクファクターとしてあげられている。透析液およびダイアライザーの改善が続くなか、今後、透析期間の長期化および導入時年齢の高齢化は進行すると予測され、本症は今なお長期透析患者の深刻な合併症である。

#### 透析アミロイドーシスの成因

##### 1. 血中 $\beta_2$ -mの増加と中間体

透析アミロイドーシス発症のリスクファクターとして、①透析期間が長いこと、②導入時年齢が高い

こと、③透析液の純度が低いこと、④ low-flux 膜あるいは生体適合性の悪いダイアライザーによる治療<sup>1)</sup>、および⑤アポリポ蛋白質 E4 遺伝子<sup>2)</sup>、MCP-1 GG 遺伝子型<sup>3)</sup>を有すること、があげられている。血中 $\beta_2$ -m 値と透析アミロイドーシスの発症に相関は認められないが<sup>4)</sup>、透析患者における血中 $\beta_2$ -m 高値は発症の必要条件であると考えられる。近年、透析液、ダイアライザーの改良が進み、血中 $\beta_2$ -m の低下を認めるが、正常と比していまだ不十分である。また、透析アミロイドーシス発症例に対して $\beta_2$ -m 吸着カラムの使用が進められ、血中 $\beta_2$ -m 値の低下と症状の改善が認められているが<sup>5)</sup>、発症例のみの適応であり、現時点で予防にはつながらない。透析期間の長期化に伴い $\beta_2$ -m の蓄積が本症発症の原因の1つと考えられるが、近年、透析患者において正常な立体構造をとる $\beta_2$ -m のほかに一部変化した $\beta_2$ -m の存在が注目されている。Corlin らは透析患者血清で $\beta_2$ -m 99 残基の中で58残基 (lysine) が欠損している修飾された $\beta_2$ -m ( $\Delta$ K58- $\beta_2$ -m)が増加していることを明らかにした<sup>6)</sup>。さらに $\Delta$ K58- $\beta_2$ -m はポリスルホン膜ダイアライザーよりもキュブラアンモニウムレーヨン膜使用患者で高値を示し、透析によって除去されにくいことが明らかにされた。 $\Delta$ K58- $\beta_2$ -m が直接 $\beta_2$ -m アミロイド線維の主要構成蛋白となり得る可能性も期待されたが、透析アミロイドーシス発症例でのアミロイド線維からは検出されなかった<sup>7)</sup>。

これら中間体の立体構造をとる $\beta_2$ -m の本症発症・進展における意義の詳細についていまだ解明されていないが、大きく関与している可能性があり、今後の検討が待たれる。

## 2. 組織でのアミロイド線維形成

$\beta_2$ -m アミロイド線維をはじめ、試験管内におけるアミロイド線維形成反応を説明するモデルとして重合核依存性重合モデルが提唱されている<sup>8)</sup>。このモデルは、前駆蛋白質からの重合核形成過程、および線維伸長過程の2つの過程から構成される(図1)。重合核形成過程は熱力学的に起こりにくく、反応全体の律速段階となっている。一方、線維伸長過程は熱力学的に起こりやすく、重合核あるいはすでに存在する線維断端に、前駆蛋白質が立体構造を変化させながら次々に結合することにより速やかに起こる。そして、その線維伸長反応は、一次反応速度論モデルに従う。

$\beta_2$ -m アミロイド線維伸長反応は、pHは2.5~3.5と著しい酸性域<sup>9)</sup>、あるいはpH 7.5の中性域に低濃度のトリフルオロエタノール(TFE)<sup>10)</sup>あるいはドデシル硫酸ナトリウム(SDS)<sup>11)</sup>を添加すると促進される。酸性pH、低濃度のTFE、およびSDSは $\beta_2$ -mモノマーの立体構造を変化させ、また線維構造を安定化させることにより、線維伸長反応が促進されると考えられる。さらに近年、圧負荷による試験管内 $\beta_2$ -mアミロイド線維の安定化<sup>12)</sup>、ならびに超音波処理による $\beta_2$ -mアミロイド線維形成の促進が明らかにされた<sup>13)</sup>。また、最近 Sasaharaらは、

$\beta_2$ -mに熱負荷、アジテーションを行うことで、中性pHでのアミロイド線維形成反応が起こることを報告した<sup>14)</sup>。

また、純粋なアミロイド線維を中性pHでインキュベートすると、脱重合反応が促進される<sup>9)</sup>。そこで最初期沈着部位である軟骨、腱組織に豊富に含まれる、アポリポ蛋白質E、およびプロテオグリカンと、それを構成するグリコサミノグリカン(GAG)が、線維脱重合反応を抑制し、線維の安定化作用があることを示した。さらに数種のGAGは、TFEを加えた中性pHにおけるアミロイド線維伸長反応を増強することを明らかにした(図2)<sup>10)</sup>。GAGは静電的相互作用により $\beta_2$ -mアミロイド線維の周囲に結合し、アミロイド線維の安定化に作用すると考えられる。

## おわりに

以上の試験管内アミロイド線維形成反応など基礎研究の成果と本症における実際の生体内で起こっている反応との関連について、いくつか生体分子の候補があげられているが、そこから治療・予防法あるいはバイオマーカーの開発には至っておらず、発症のメカニズムについては不明である。さらに、アミロイド線維形成・沈着後の破壊性脊椎関節症に代表

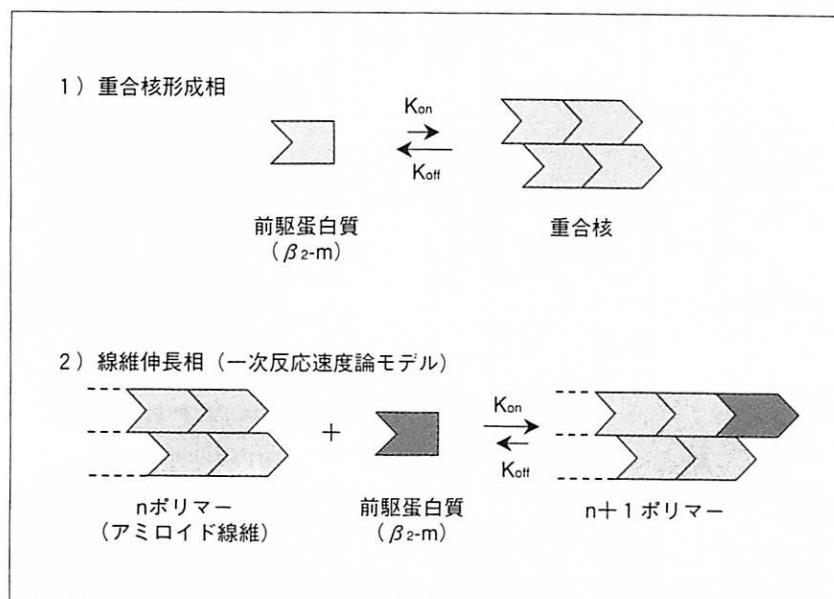


図1. アミロイド線維形成の重合核依存性重合モデル

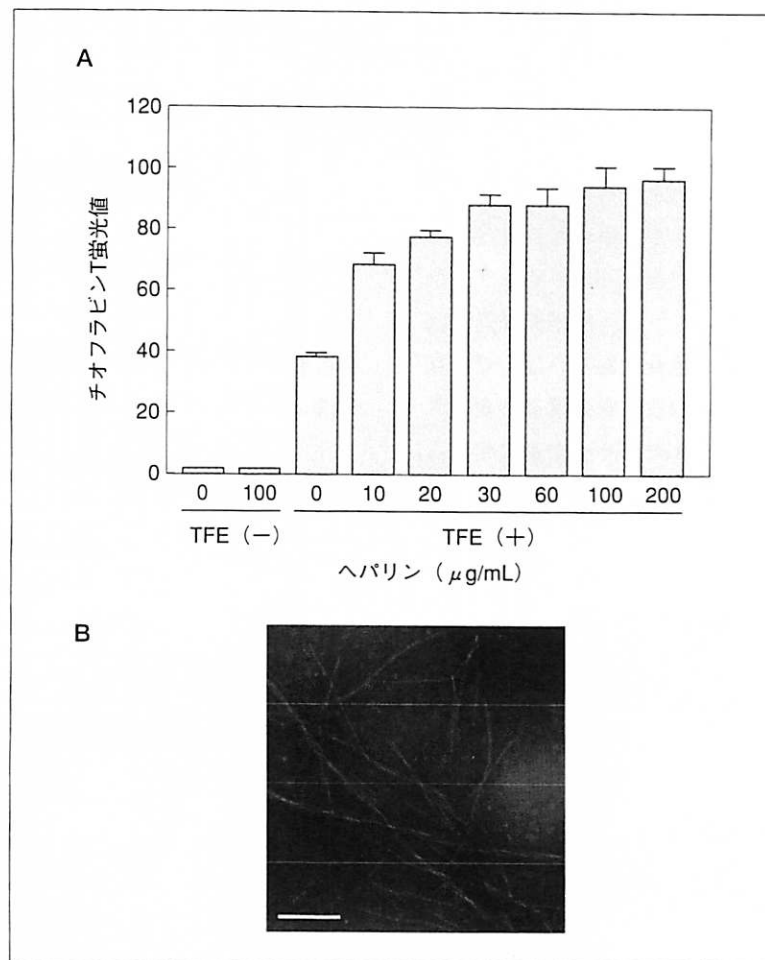


図2.  $\beta_2$ -mアミロイド線維伸長反応におけるGAGの増強効果

A: 超音波破碎した $\beta_2$ -mアミロイド線維に $\beta_2$ -mモノマー, 20% TFE, およびGAGの一種であるヘパリンを0~200mg/mL添加し, pH 7.5, 37°Cで48時間インキュベートし, チオフラビンT蛍光値でアミロイド線維量を測定した。

添加したヘパリンの濃度に依存してチオフラビンT蛍光値は増加し, アミロイド線維伸長反応は増強した。

B: 上記反応で100  $\mu$ g/mLヘパリンを用いた反応溶液を電子顕微鏡で観察するとアミロイド線維の伸長を認めた。基準線は250nm。

(文献10より改変)

される炎症反応の進展に関する機序についても不明な点が多い。これらの機序を解明することによる, 透析アミロイドーシスの予防, および治療の進歩が期待される。

## 文 献

- 1) Davison AM :  $\beta_2$ -microglobulin and amyloidosis ; who is at risk? Nephrol Dial Transplant 10 (Suppl.10) : 48-51, 1995
- 2) Gejyo F, Suzuki S, Kimura H, et al : In-

creased risk of dialysis-related amyloidosis in patients with the apolipoprotein E4 allele. Amyloid 4 : 13-17, 1997

- 3) Omori K, Kazama JJ, Song J, et al : Association of the MCP-1 gene polymorphism A-2518G with carpal-tunnel syndrome in hemodialysis patients. Amyloid 9 : 175-182, 2002
- 4) Gejyo F, Homma N, Suzuki Y, et al : Serum levels of  $\beta_2$ -microglobulin as a new form of amyloid protein in patients undergoing long-term

- hemodialysis. *N Engl J Med* 314 : 585-586, 1986
- 5) Gejyo F, Kawaguchi Y, Hara S, et al : Arresting dialysis-related amyloidosis ; a prospective multicenter controlled trial of direct hemoperfusion with a  $\beta_2$ -microglobulin adsorption column. *Artif Organs* 28 : 371-380, 2004
- 6) Corlin DB, Sen JW, Ladefoged S, et al : Quantification of cleaved  $\beta_2$ -microglobulin in serum from patients undergoing chronic hemodialysis. *Clin Chem* 51 : 1177-1184, 2005
- 7) Giorgetti S, Stoppini M, Tennent GA, et al : Lysine 58-cleaved  $\beta_2$ -microglobulin is not detectable by 2D electrophoresis in *ex vivo* amyloid fibrils of two patients affected by dialysis-related amyloidosis. *Protein Sci* 16 : 343-349, 2007
- 8) Naiki H, Gejyo F : Kinetic analysis of amyloid fibril formation. *Methods Enzymol* 309 : 305-318, 1999
- 9) Yamaguchi I, Hasegawa K, Takahashi N, et al : Apolipoprotein E inhibits the depolymerization of  $\beta_2$ -microglobulin-related amyloid fibrils at a neutral pH. *Biochemistry* 40 : 8499-8507, 2001
- 10) Yamamoto S, Yamaguchi I, Hasegawa K, et al : Glycosaminoglycans enhance the trifluoroethanol-induced extension of  $\beta_2$ -microglobulin-related amyloid fibrils at a neutral pH. *J Am Soc Nephrol* 15 : 126-133, 2004
- 11) Yamamoto S, Hasegawa K, Yamaguchi I, et al : Low concentrations of sodium dodecyl sulfate induce the extension of  $\beta_2$ -microglobulin-related amyloid fibrils at a neutral pH. *Biochemistry* 43 : 11075-11082, 2004
- 12) Chatani E, Kato M, Kawai T, et al : Main-chain dominated amyloid structures demonstrated by the effect of high pressure. *J Mol Biol* 352 : 941-951, 2005
- 13) Ohhashi Y, Kihara M, Naiki H, et al : Ultrasonication-induced amyloid fibril formation of  $\beta_2$ -microglobulin. *J Biol Chem* 280 : 32843-32848, 2005
- 14) Sasahara K, Yagi H, Naiki H, et al : Heat-induced conversion of  $\beta_2$ -microglobulin and hen egg-white lysozyme into amyloid fibrils. *J Mol Biol* 372 : 981-991, 2007

とうせきりょうほう      さまざま      ぎもん      こた  
**透析療法における様々な疑問に答える series 6**      定価 本体2,800円(税別)

2011年3月30日 第1版第1刷発行©

監修者／<sup>まえだ ていりょう</sup>前田貞亮・<sup>かわぐち よしひと</sup>川口良人・<sup>きしもと たけとし</sup>岸本武利・<sup>すずき まさし</sup>鈴木正司・<sup>あきざわ ただお</sup>秋澤忠男

発行者／松岡光明

発行所／株式会社メディカルレビュー社

〒541-0045 大阪市中央区道修町1-5-18 朝日生命道修町ビル  
 (編集部) TEL 06-6223-1556 FAX 06-6223-1414  
 editor1-k@m-review.co.jp

(販売部) TEL 06-6223-1469 FAX 06-6223-1245  
 sales@m-review.co.jp

振替／大阪 6-307302

〒113-0034 東京都文京区湯島3-19-11 湯島ファーストビル  
 TEL 03-3835-3041 FAX 03-3835-3063

URL <http://www.m-review.co.jp>

●本書に掲載された著作物の複写・複製・転載・翻訳・データベースへの取り込みおよび送信(送信可能化権を含む)・上映・譲渡に関する許諾権は(株)メディカルレビュー社が保有しています。

**JCOPY** <(社)出版者著作権管理機構 委託出版物>

本書の無断複写は著作権法上での例外を除き禁じられています。複写される場合は、そのつど事前に(社)出版者著作権管理機構 (TEL 03-3513-6969, FAX 03-3513-6979, e-mail: info@jcopy.or.jp) の許諾を得てください。

印刷・製本／第一印刷出版株式会社  
 乱丁・落丁の際はお取り替えいたします。

ISBN 978-4-7792-0716-7 C3047 ¥2800E