

(59)

氏名(生年月日)	アル 有	ガ 賀	エツ 悦	ヨ 子
本籍				
学位の種類	博士(医学)			
学位授与の番号	乙第1405号			
学位授与の日付	平成5年11月19日			
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当(博士の学位論文提出者)			
学位論文題目	<b>Macromolecules that are colocalized with deposits of <math>\beta_2</math>-microglobulin in hemodialysis-associated amyloidosis</b> (透析アミロイドーシスにおける $\beta_2$ -ミクログロブリン沈着物とその共存物質の形態学的研究)			
論文審査委員	(主査) 教授 太田 和夫 (副査) 教授 二瓶 宏, 相川 英三			

### 論文内容の要旨

#### 目的

アミロイドーシスは前駆体蛋白から誘導された不溶性アミロイド線維が細胞外に沈着する代謝性疾患である。前駆体蛋白は異なった複数のもが知られているにもかかわらず、コンゴレッド陽染、 $\beta$ シート構造など形態学的共通性を持つこと、ならびに沈着物中に共通成分が認められることより、これらが線維形成に重要な役割を担っていると注目されるようになってきた。われわれは  $\beta_2$ -ミクログロブリン ( $\beta_2$ -M) を前駆体蛋白とする透析アミロイドーシスにおいてアミロイド沈着物と glycosaminoglycan, プロテアーゼインヒビター、炎症性蛋白との関連を沈着物の構成成分として組織学的に検討した。

#### 方法

材料としては透析患者で手根管症候群と診断された28名より手術時に得られた滑膜を用いた。パラフィンおよび凍結切片をコンゴレッド染色するとともに  $\beta_2$ -M 抗体, hyaluronic acid binding protein (HABP), heparan sulfate glycosaminoglycan (HS-GAG) 抗体, chondroitin sulfate proteoglycan (CSPG) 抗体, dermatan sulfate proteoglycan (DSPG) 抗体,  $\alpha_1$ -anti-chymotrypsin ( $\alpha_1$ -ACT) 抗体,  $\alpha_1$ -antitrypsin ( $\alpha_1$ -AT) 抗体, inter  $\alpha$ -trypsin inhibitor (ITI) 抗体, haptoglobin 抗体, ubiquitin 抗体を用いて labelled streptavidin-biotin 法, peroxidase-

antiperoxidase 法にて染色した。HABP, CSPG に対しては消化実験を行い、HS-GAG に対してはアミロイド線維水抽出後ウェスタンブロットティング法にて存在を確認した。

#### 結果

$\beta_2$ -M は全例コンゴレッド陽性部位に一致して染色された。HS-GAG は  $\beta_2$ -M 沈着物に一致して染まり、ウェスタンブロットティング法にて16kDa の位置にバンドが1本認められた。HABP は  $\beta_2$ -M 沈着物の周囲、同一部位、やや離れた部位と3種類の染色性を示した。CSPG も同様に一部の沈着物に一致したのみであった。DSPG,  $\alpha_1$ -ACT,  $\alpha_1$ -AT, ITI, haptoglobin, ubiquitin は陰性であった。

#### 考察

これまで、透析アミロイドーシスの沈着物中にはHSは検出されず、HAとCSのみが認められたとされてきた。これはアミロイド線維を水抽出後に酵素消化実験を行うという生化学的手法を用いているため、線維外の glycosaminoglycan の混入は否定できない。われわれは直接染色することによって局在を検討することができた。その結果、HS-GAG は沈着物の構成成分の一つとして  $\beta_2$ -M と共存すると判明し、他のアミロイドーシスと同様に線維形成に大きな役割を果たしていると考えられた。また、HAやCSは滑膜内で  $\beta_2$ -M 沈着物の周囲に存在することから、線維形成そのもの

よりむしろ滑膜の炎症を反映しているものと思われた。

結語

われわれは透析アミロイドーシスにおいて、HSは $\beta_2$ -Mと共存すること、およびHAやCSは滑膜の間質に多く存在することを発見した。

## 論文審査の要旨

本研究は、透析患者に発生する $\beta_2$ ミクログロブリン由来のアミロイドーシスにおいて、アミロイドに heparan sulfate glycosaminoglycan が共存していることを示したもので、学術上、価値あるものである。

### 主論文公表誌

Macromolecules that are colocalized with deposits of  $\beta_2$ -microglobulin in hemodialysis-associated amyloidosis

(透析アミロイドーシスにおける $\beta_2$ -ミクログロブリン沈着物とその共存物質の形態学的研究)

Laboratory Investigation Vol. 69 No. 2  
223-230頁 (1993年8月発行) Aruga E

### 副論文公表誌

- 1) 特異的IgG免疫吸着材の基礎的および臨床的評価. 人工臓器 18 (3):1360-1363 (1989) 有賀悦子, 早坂勇太郎, 阿岸鉄三, 峰島三千男, 鈴木利昭, 高橋公太, 太田和夫
- 2) 透析患者の手根管症候群におけるヒアルロン酸の病理学的検討—アミロイド沈着物と他の共存

物質との関係—腎と透析 別冊1992 (ハイパフォーマンスメンブレン'92):185-188 (1992)

有賀悦子, 小篠 栄, 堀田 茂, 太田和夫

- 3) 各種ダイアライザーの膜表面に吸着するタンパク質の分析. 腎と透析 別冊1992 (ハイパフォーマンスメンブレン'92):8-11 (1992) 小篠 栄,

高良雅弘, 太田雅昭, 土屋直樹, 土屋真佐雄, 荒川正憲, 安井英一, 千葉明恵, 遠藤敏行, 幾島睦子, 有賀悦子, 太田和夫

- 4) メチルプレドニゾロン誘導体 u-67, 590A の免疫抑制効果に関する基礎的検討. 今日の移植 5 (4):397-402 (1992) 早坂勇太郎, 高橋公太, 八木沢隆, 有賀悦子, 山田和彦, 中沢速和, 寺岡 慧, 東間 紘, 阿岸鉄三, 太田和夫