



Title	Familial amyloid polyneuropathy related to transthyretin Gly 42 in a Japanese family
Author(s)	上道, 知之
Citation	大阪大学, 1992, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/37996">https://hdl.handle.net/11094/37996</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> 大阪大学の博士論文について

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏名	上道知之
博士の専攻	博士(医学)
分野の名称	
学位記番号	第10179号
学位授与の日付	平成4年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 医学研究科 内科系専攻
学位論文名	<b>Familial amyloid polyneuropathy related to transthyretin Gly 42 in a Japanese family</b> (家族性アミロイドポリニューロパシーの新しい一病因遺伝子の同定—トランスサイレチン (Gly 42) —)
論文審査委員	(主査) 教授 松沢 佑次 (副査) 教授 津本 忠治 教授 柳原 武彦

### 論文内容の要旨

家族性アミロイドポリニューロパシー (FAP) は中枢神経組織を除く全身臓器にアミロイド物質が沈着して、末梢神経障害および多臓器不全を来す優性遺伝性の疾患である。本研究では、日本人 FAP の一家系において患者の末梢神経組織の沈着アミロイドがトランスサイレチン (TTR) 関連蛋白であることを免疫組織学的に同定した。次に、患者の TTR 遺伝子はエクソン 2 領域の一塩基が置換された世界的にも報告のない異型 TTR 蛋白が存在することをアミノ酸配列解析によって証明した。本家系の臨床、病理像の詳細な分析を加えて報告する。

(方法ならびに成績)

#### (1) 症例

発端者である男性は41歳時、下肢筋力低下、陰萎に気付いた。続いて嚥下困難、下肢遠位部に優位の表在知覚の低下、慢性便秘、起立性低血圧が出現した。43歳時には筋力低下、筋萎縮および知覚障害が増悪し歩行不能となった。祖母、母、叔父、同胞 2 人に類症あり。

#### (2) 生検肺腹神経の病理的検討

生検肺腹神経のエポン包埋切片の観察で、無髓および有髓神経線維の高度な脱落を認めた。生検組織パラフィン切片を抗ヒト TTR 抗体、抗 AA 抗体などを用いて免疫組織学的検索を行った結果、アミロイド物質は抗ヒト TTR 抗体と特異的に反応した。

#### (3) TTR 遺伝子の解析

塩基配列解析：末梢血リンパ球から抽出したゲノム DNA を鋳型として polymerase chain reaction 法により TTR 遺伝子の各エクソン領域を增幅した。增幅エクソンを MI 3ベクターに組み込みクロー

ン化して Dideoxy 法によって塩基配列を決定した。エクソン 2 領域に A から G への一塩基置換があり、TTR の 42 番目のアミノ酸であるグルタミン酸のコドン (GAG) がグリシンのコドン (GGG) に変異していた。正常塩基配列遺伝子も存在し、本症例は TTR 遺伝子についてヘテロ接合体であった。制限酵素消化断片多型性 (RFLP) 解析：一塩基置換により変異 TTR 遺伝子エクソン 2 には制限酵素 Cfr 13I の新たな認識部位 (G/GGCC) が生ずる。事実 Cfr 13I 消化後のゲル電気泳動パターンには正常断片 (463bp) に加え、予想される二本の異常断片 (250bp, 213bp) が見られた。Allele specific oligonucleotide (ASO) 解析：エクソン 2 増幅断片をナイロン膜ヘドットプロットし、正常遺伝子、変異遺伝子のそれぞれと相補的な配列を持つ 19 塩基からなる 2 種類の  $^{32}\text{P}$  末端標識オリゴヌクレオチドをプローブとしてハイブリダイゼーションを行った。正常対照者 DNA は正常プローブのみと、患者 DNA は正常および変異プローブとハイブリダイズした。この一塩基置換は類症の同胞 2 名から認められ、無症状の父と正常対照者には存在しないことから、変異 TTR 遺伝子は本症の病因遺伝子であると考えられる。

#### (4) 血清 TTR の解析

アフィブルーカラムをもちいてアルブミンを除いた患者血清から、抗 TTR IgG をリガンドとした免疫吸着カラムおよび逆相 HPLC を用いて TTR を精製した。得られた TTR のリジルエンドペプチダーゼ消化産物を逆相 HPLC にて分離精製し、各ペプチドのアミノ酸配列を決定した。TTR の 42 番目のアミノ酸残基はグルタミン酸とグリシンであり、患者血清中に正常および異型 TTR が存在することが確認された。

#### (総括)

1. 本症例の蓄積アミロイド物質の前駆体蛋白はトランスサイレチンである。
2. 本症例は異型トランスサイレチン (TTR Glu42 → Gly) 遺伝子を病因遺伝子とする家族性アミロイドホリニューロパシーの新しい一型である。

### 論文審査の結果の要旨

本研究は末梢神経障害を主徴とする全身性アミロイドーシス症例において、その病因を解明する目的で免疫組織学的解析および遺伝子解析を行ったものである。

その結果、アミロイド前駆蛋白はトランスサイレチン (TTR) 蛋白であることを同定し、TTR 遺伝子の塩基配列解析からアミノ酸変異 (Glu42 → Gly) をきたす一塩基置換を見い出した。この遺伝子変異は本研究により世界で初めて見いだされたものである。さらにこの置換が本症に特異的であること、および変異遺伝子産物 (TTR Glu42) が血中に存在することを確認した。

本研究により現在明かにされていない家族性アミロイドホリニューロパシーの発症機構の解明が期待でき、学位に値するものと考える。