The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Familial amyloid polyneuropathy associated with transthyretin Gly42 mutation : a quantitative light and electron microscopic study of the peripheral nervous system
Author(s)	豊岡, 圭子
Citation	大阪大学, 1996, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/39524
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、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

【 86 】

氏　　名	豊　岡　圭　子（とよおか　けいこ）
博士の専攻分野の名称	博　士（医学）
学位記番号	第　12234　号
学位授与年月日	平成8年2月7日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文名	Familial amyloid polyneuropathy associated with transthyretin Gly42 mutation : a quantitative light and electron microscopic study of the peripheral nervous system （グリシン42変異トランスサイレチンに伴う家族性アミロイドポリニューロパチーにおける末梢神経病変の定量的光顕・電顕的研究）
論文審査委員	（主査） 教授　柳原　武彦 （副査） 教授　青笹　克之　　教授　荻原　俊男

論文内容の要旨

【目　的】

家族性アミロイドポリニューロパチー（FAP）は末梢性感覚自律神経障害を主徴とする遺伝性全身性アミロイドーシスであり，臨床的に神経障害が下肢に初発するI型のものが最も多い。I型FAPの病因として沈着アミロイド物質の前駆体蛋白であるトランスサイレチン（TTR）遺伝子の一塩基置換によるアミノ酸変異（TTRMet30）が大部分を占める。しかし近年，Met30以外に多数の異なった変異TTRが見出されている。一方末梢神経系のアミロイド沈着と神経病変を定量的手法を用いて解析した報告はMet30例において少数見られるにすぎず，これ以外での変異例の解析は皆無である。本研究ではI型の表現型を示した TTR Gly42 のFAP症例の末梢神経病変を形態計測的に検討し，アミロイド沈着と神経変性の関係をMet30例との異同の観点から明らかにすることを目的とした。

【方　法】

TTR遺伝子解析により42番目のGluからGly異変が生じ，ヘテロ接合体であることが解明された2例の兄弟の剖検例を用いた。症例はそれぞれ41，35歳時下肢筋力低下にて発症し，進行性の運動障害，解離性感覚・自律神経障害を呈し，6および8年の経過で死亡した。死後3，11時間で剖検を施行し，脳，脊髄，正中神経近位部3分の2，腰髄後根神経節，腰仙髄神経叢，坐骨神経を一連に採取した。各組織においてコンゴレッド染色を含む一般組織化学や抗ヒトTTR抗体を用いて免疫組織化学，UEA－1 を用いてレクチン組織化学を施行した。また末梢神経は10cmごとに3～5cm長の神経束を採取し，グルタールアルデヒド固定後オスミウム酸後固定し，ときほぐし標本およびエポン包埋準超薄切片，超薄切片を作成し，光顕・電顕的に観察した。形態計測的検討としては，正中神経，腰髄前根，後根，脊髄神経，腰仙髄神経叢，坐骨神経の各神経束において，画像解析装置を用い有髄・無髄神経線維密度（／mm2）を算定し，再生線維の評価としてclusterの個数（／mm2）を算定した。また各レベルで1cm長の神経線維をときほぐし法によりコンデイション分類した。対照として48,65 歳の非神経疾患剖検例で同様の方法を行い比較検討した。

【成　績】

1. 本症例の末梢神経系でのアミロイド沈着は神経節，および末梢神経の全走行（近位部優位）の主として神経内膜内

にみられ，コンゴレッドで緑色偏光を呈し抗TTR抗体陽性であった。

2. 神経線維は根レベルでは比較的保たれていたが脊髄神経・神経叢レベルで高度に脱落，正中・坐骨神経起始部以下で無髄・有髄線維ともほとんど消失していた。
3. 電顕的にアミロイド細線維はシュワン細胞形質膜および軸索膜に接し一部は軸索膜を破壊しており，アミロイド沈着による直接的な軸索障害が示された。
4. 後根神経節で高度のアミロイド沈着と細胞脱落がみられ，UEA－1 レクチン陽性の小型神経節細胞および投射路である脊髄膠様質の神経終末が消失していた。これは病初期の解離性感覚障害に対応する所見と考えられた。
5. 神経線維ときほぐし法では，主に近位部で脱髄・軸索変性所見ともにみられたが，脱髄の頻度と線維脱落に相関はなく，脱髄は軸索脱落に本質的に関与しないと考えられた。
6. 軸索再生像はI型FAP（Met30）に比し近位部においても著しく乏しいことから，本異変アミロイドは軸索再生を強く阻害すると考えられ，本例の特徴である病初期からの運動神経障害を説明し得ると考えられた。

【総　括】

TTR Gly42 異変症例の末梢神経病変は，I型FAP（Met30）と比しアミロイド沈着の分布と程度は類似しているが，アミロイド細線維の直接的軸索障害がより強く，神経再生の阻害も強いと考えられた。またレクチン組織化学的に，DRG由来の無髄線維の脆弱性が示された。本変異TTRに伴うFAPでは神経節細胞変性と近位部での軸索変性が末梢神経病変の本態であることを明らかにした。

論文審査の結果の要旨

変異トランスサイレチンを前駆体とする家族性アミロイドポリニューロパチーにおいて，末梢神経のアミロイド沈着と神経病変についての系統的解析は，TTR Met30 例以外ではなされていない。本研究は TTR Gly42 例の末梢神経病変を，形態計測的手法によって詳細に解析したものである。その結果，神経節細胞変性と近位部での軸索障害がその本態であることを明らかにし，またアミロイド細線維によるシュワン細胞及び衛星細胞の基底膜破壊のみならず，直接的に軸索膜を破壊している像を，初めて電顕的に明らかにした。これは従来のFAPの末梢神経病変の病態解析に新たな観点を付加した意味で有意義であり，学位に値すると考える。