

アミロイドーシス誘発性関節炎モデル動物作出の研究

堀内 雅之

連合獣医学研究科獣医学専攻病態獣医学講座（博士課程1年）

1. 目 的

アミロイドーシスはアミロイドとよばれる異常な線維蛋白が細胞外に沈着することにより臓器・組織の機能障害を来す疾患群である。アミロイドは正常な生理活性物質（前駆蛋白）が β -構造を多く含む線維状蛋白に構造変換したものである。アミロイドは前駆蛋白の違いにより現在20種類以上に分類されているが、主なものとしては、免疫グロブリンに由来するALアミロイド、急性期炎症蛋白（SAA, Serum Amyloid A）に由来するAAアミロイド、プリオン蛋白（PrPc）に由来するアミロイド（PrPsc）などが知られている。急性期炎症蛋白に由来するAAアミロイドーシスは慢性炎症性疾患を背景に誘発され、過去においては結核等が基礎疾患として重要なものであったが、現在では関節リュウマチを基礎疾患として発生するものが大部分である。

アミロイドーシスの発症機構は不明であるが、マウスでは数週に渡り連日カゼイン等の炎症起因物質を接種することにより実験的にAAアミロイドーシスを作成することができる。この実験的アミロイドーシス作成過程にAEF（Amyloid Enhancing Factor）を前もって投与すると数日でアミロイドーシスを惹起できることが明らかとなった。又最近AEFはアミロイドそのものであり、プリオン病同様アミロイドが種の壁を越えて伝搬する可能性が示唆され始めており、ヒトのAAアミロイドーシス発症要因として経口的に摂取したアミロイドーシス牛由来のアミロイドがAEFとして作用する可能性も示唆されている。ウシのアミロイドがマウス以外の動物においてもAEFとして作用するかをウサギを用いて検討するとともに、ウサギで関節リュウマチ様病態を作成し本病態動物においてウシのアミロイドを投与してアミロイドーシスが誘因できるかを検索した。

2. 方 法

アミロイドーシス牛を病理解剖し、腎臓より水抽出法によりアミロイドを精製抽出する。病理解剖により得られたウシ軟骨より塩分別法を応用しII型コラーゲンを精製する。II型コラーゲンとFreund's complete adjuvantをウサギ（3羽）の皮下に接種し、1週間後にアミロイドを投与（静脈内）し、1週間後に病理解剖し、関節炎の有無とアミロイド沈着を病理組織学に検索する。

対照群としてアミロイド投与後カゼインを7日連続投与したウサギ（3羽）について同様に検索する。

3. 結 果

アミロイドーシス牛の腎臓より抽出した精製物はコンゴレッド染色で赤橙色に染色され、偏向



図1-1
抽出したアミロイドの電子顕微鏡写真



図1-2 抽出したアミロイドの偏光顕微鏡写真

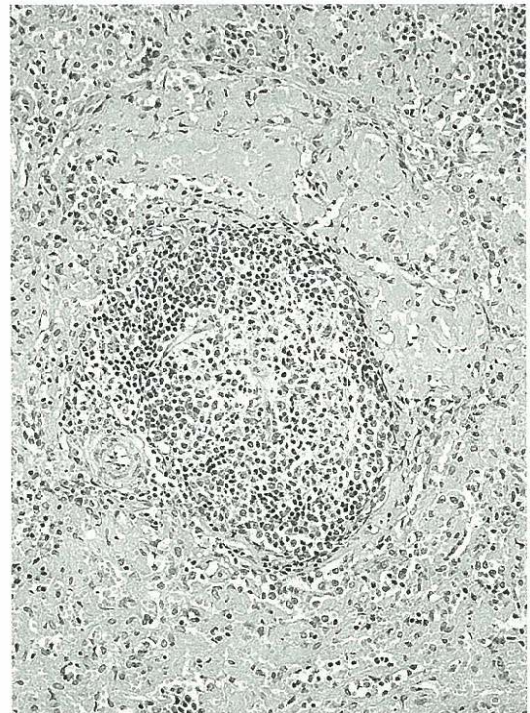


図2 実験的アミロイドーシス成功例
(脾臓に沈着したアミロイド)

観察により緑色の複屈折を示した。又ネガティブ染色試料の電顕観察において枝分かれない幅 $10\mu\text{m}$ の線維として観察され(図1)アミロイドであることが確認された。

ウシアミロイド投与後カゼインで炎症刺激を行ったウサギの全例の腎臓にアミロイドの沈着が認められた(図2)。コラーゲン投与群ではアミロイド沈着および関節炎の存在は認められなかった。

4. 考 察

アミロイドーシス牛の腎臓より抽出したアミロイドがウサギに対しても AEF 作用があることが対照群でみとめられたが、関節リュウマチモデル作成を試みたⅡ型コラーゲン接種例では関節炎様病変の誘発およびアミロイドーシスの誘発は出来なかった。Ⅱ型コラーゲンの接種によりマウスではリュウマチ様関節炎が誘発されることが報告されており、今後ウサギでの誘発には抗原量および免疫回数等を考慮して再検討の必要があるものと思われた。