

第 107 回関西実験動物研究会
難病克服への実験動物を用いたアプローチ

1. 家族性アミロイドポリニューロパチー、老人性全身性アミロイドーシスと疾患モデル動物
植田光晴、安東由喜雄（熊本大学大学院生命科学研究部 病態情報解析学分野）

トランスサイレチン（TTR）は、主に肝臓で産生される血清蛋白質であり、サイロキシン（T4）や、レチノール結合蛋白質との結合を介してビタミンAの運搬を担っている。本分子の遺伝子変異が原因となり、20～30 歳以降に全身の諸臓器にアミロイド線維が沈着し、家族性アミロイドポリニューロパチー（FAP）が生じることが広く知られている。本疾患は未治療の場合、発症後 10～15 年で死に至る難病である。以前は、限定された地域にのみ患者集積のある疾患と考えられていたが、診断技術の向上に伴い、世界に広く分布し、本邦でも全国各地に想像以上に多くの FAP 患者が存在していることが示されつつある。

本疾患の病原蛋白質である異型 TTR の 95%以上が肝臓で産生されていることから、1990 年 4 月にスウェーデンで肝移植が本疾患に対する治療法として初めて行われ、これまでに世界で計 1,600 件以上の肝移植が施行されてきた。また、本疾患患者の肝臓は変異型 TTR を産生する以外は正常の肝機能を有しているため、末期の肝不全患者に対し FAP 患者の肝臓を移植する「ドミノ肝移植」が実施されてきた。FAP は数少ない「治療法のある神経難病」のひとつとなったが、肝移植で本疾患が完全に治癒するわけではなく、症候の大部分は移植後も残存する。また、ドミノ肝移植で FAP 患者の肝臓を移植された第 2 レシピエントが、想定されたよりも移植後早期にアミロイドーシスを発症する場合があることも判明しつつある。

また、遺伝子変異を伴わない野生型の TTR も、高齢者の心臓を主体とした諸臓器にアミロイド沈着を形成し、心不全や不整脈などを来す老人性全身性アミロイドーシス（SSA）を生じることが注目されている。SSA は、野生型 TTR が原因となり生じる疾患であるため、肝移植の効果が見込めず、他にも効果的な治療法はない。

これらの疾患に対する病態解析や治療法開発を実施するため、これまでげっ歯類を主体としたモデル動物の開発が行われてきたが、これらのモデルではヒトの病態を反映したアミロイドーシスが生じにくいことが問題視されている。2008 年に、Nakamura らは高齢のアフリカミドリザルに TTR アミロイドーシスが自然発症することを報告した。本例は、ヒト以外で TTR アミロイドーシスが自然発症した初めての例である。これまで共同研究してきた結果をもとに、本サル種に TTR アミロイドーシスが生じる原因や病態解析を報告すると共に、霊長類が本疾患のモデル動物として有用であるか考察する。