

## 7. 全身性アミロイド症の自然発生モデルとしての C57BL/6-A<sup>y</sup> および NC 老齢マウス

宮本 秀 樹<sup>1)</sup> 西村 正 彦<sup>2)</sup>

浜松医科大学 微生物<sup>1)</sup>, 同 動物実験施設<sup>2)</sup>

**目 的** ヒトのアミロイド症 (Ⓐ症) は国際分類 (1980) で原発性・骨髄腫型 (AL 蛋白), 続発性 (AA), 遺伝・家族性 (AF) の全身性と, 老年性 (AS), 内分泌性 (AE), 皮膚性 (AD) の局所型に大別される<sup>1,2)</sup>。そのうち続発性Ⓐ症ではマウスを誘発モデルとして実験的Ⓐ症が研究され, 他のⒶ症では動物モデルはほとんど未開発である。そこで A-congenic で肥満型糖尿病の C57BL/6-A<sup>y</sup> と自己免疫性皮膚炎の NC マウス等を用い, 加齢とともに自然発生する全身性, 老年性Ⓐ症の病因について検討した。

**材料・方法** 1) マウス: A-carrier で実験的Ⓐ症高発系の NC, C3H/HeN, CBA/J, BALB/c Cr, Icr, Ⓐ症低発系 C57BL/6 (B6), B10, A/He, 糖尿病の B6-ob, -db, -A<sup>y</sup>, NOD, 自然ループスの MRL/l, H-2-congenic B10 系, *Igh*-congenic の 3 系統等を生後 1~1.5 年間繁殖飼育して用いた。

2) 体重・尿糖測定: 体重と体腔内・外の脂肪重量より肥満度を, テステープ・比色計により尿糖・尿蛋白・血糖を測定した。

3) 病理学的検索: マウスの主要臓器を摘出し, ホルマリン固定・パラフィン包埋後, その切片標本を H-E, Congo-Red<sup>3)</sup>, PAS, Azan, Sudan III 染色を施し, 偏光顕微鏡・透過顕微鏡により観察した。Ⓐ物質は Congo-Red 陽性, 黄緑色の複屈折性<sup>4)</sup>, マルタ十字像, β-細線維 (幅 150 Å) の電顕像<sup>5)</sup> により同定した。

4) 免疫蛍光と抗血清: 上記切片標本を間接免疫蛍光抗体法<sup>6)</sup> により抗マウス AA 蛋白, 抗マウス IgG, IgM, Igs 各 1 次血清と, FITC 標識各 2 次血清で処理し蛍光観察を行った。

**結 果** 1) 老齢 B6-A<sup>y</sup> の自然発生・全身性Ⓐ症: 老齢の B6, H-2-congenic B10 系, *Igh*-congenic マウス, NOD, B6-ob, -db, MRL/l 等では主要臓器へのⒶ沈着はほとんど見ない<sup>4)</sup> が, B6-A<sup>y</sup> (A<sup>y</sup>a BB CC, 黄色)<sup>2)</sup> で中度肥満 (体重 40~50 g), 軽度尿糖 (+1) とともに肝・腎・脾・膵・副腎・舌・大腸・肺等にⒶ沈着を全例 (15/15 匹) に認めた<sup>4)</sup>。肝 Grisson 鞘, 肝小葉 Disse 腔で無数のⒶ沈着と多数の Amyloid Star (AS)<sup>4)</sup> を, 脾リンパ濾胞周辺帯では輪状のⒶ沈着と多数の AS を, 腎尿管細管, 副腎皮髄境界部, 舌・S 状結腸粘膜下層では著明なⒶ沈着を見た<sup>4)</sup>。AS は複屈折性のマルタ十字を呈し, 老年性Ⓐ症 (老年痴呆・Alzheimer 病<sup>2)</sup>) の大脳老人斑芯部のⒶ物質と同様であった。だが発症マウスの大脳実質では動脈・軟膜を除いてまったくⒶ沈着を認めなかった<sup>4)</sup>。

2) 老齢 NC の自然発生・全身性Ⓐ症: 老齢 NC (AAbbCC, シナモン色) では高度蛋白尿・軽度糖尿 (±~+1) を呈し, 主要臓器への AA 蛋白によるⒶ沈着を半数例 (5/10 匹) に認めた<sup>4)</sup>。肝小葉, 腎尿管, 脾リンパ濾胞周辺帯, 膵・副腎・心・肺の動脈外膜・中膜<sup>1)</sup>, 舌・S 状結腸粘膜下, 卵巣白体にも強い

Ⓐ沈着を認めた<sup>4)</sup>。

3) A<sup>y</sup>, A 遺伝子の多面発現 (Pleiotropism)<sup>2,4)</sup>: 第 2 染色体の野生色 (Agouti) A の変異遺伝子として A<sup>y</sup> (黄色致死), A<sup>vy</sup> (生存黄色) 等が, a の変異遺伝子として a<sup>1</sup> 等が知られている<sup>1-4)</sup>。糖代謝正常系 B6 に A<sup>y</sup> を導入した B6-A<sup>y</sup> では尿糖が顕性化し血糖も著増し, 糖代謝異常系 NC でも尿糖・血糖が増加する<sup>5)</sup>。ブドウ糖 (1 mg/g 体重) を絶食後投与すると NC, B6-A<sup>y</sup> は 1~2 時間後に尿糖・血糖値が著増する<sup>5)</sup>。かくして A<sup>y</sup>, A は多様な遺伝子作用を呈する。

**考 察** 宮本<sup>1-3)</sup> はⒶ蛋白 AA, 前駆体 SAA による続発性Ⓐ症のモデルとして各種近交系, (C3H×B6) F<sub>1</sub>, F<sub>2</sub> でカゼイン反復投与により実験的Ⓐ症を誘発し, 免疫遺伝学的解析から① 2 個の常染色体性・共優性・同義のⒶ感受性遺伝子 *Amd-1* (第 2 染色体の A に連鎖) と *Amd-2* (第 12 染色体の *Igh-1*<sup>a</sup>~6<sup>a</sup>, *Pre-1* に連鎖) の存在と, ② カゼインの免疫応答遺伝子 *Ir-Cas* と *Amd-1, 2* によるⒶ症多段階発生説を提唱してきた。そこで A, A<sup>y</sup>, *Amd-1* に焦点を当て A-congenic の B6-A<sup>y</sup>, NC 等で自然発生の全身性Ⓐ症の有無を見たところ, 老齢 B6-A<sup>y</sup> 全例の主要組織にⒶ沈着, AS を多数認め, A, A, *Amd-1* または連鎖遺伝子が続発性, 自然発生, 全身性, 老年性Ⓐ症の発症に重要であることが実証された<sup>4)</sup>。老齢 NC でも A 領域が AA 蛋白による続発性, 老年性Ⓐ症の自然発生に必要なことが示唆された<sup>4)</sup>。

A, a は褐色メラニン合成・毛内分布を決定し, 組織適合抗原 *H-3, -6, -13* や野生マウス赤血球抗原 *Ea-1* の免疫応答 *Ir-2* とも密接に連鎖している<sup>1-3)</sup>。A<sup>y</sup> は黄色毛, 致死 (A<sup>y</sup>A<sup>y</sup>), 肥満, 糖尿病重症化や全身性Ⓐ症<sup>2,4)</sup> と, A<sup>vy</sup> は肝癌<sup>2)</sup> の自然発生 (C3H-A<sup>vy</sup>), A はメチルコラシレンによる発癌<sup>2)</sup> (C3H×B6 F<sub>1</sub>, F<sub>2</sub>) とも連関している<sup>4)</sup>。よって, A<sup>y</sup>, A は褐色メラニン合成・分布の構造遺伝子としてよりも調節遺伝子として多面発現<sup>2)</sup> を及ぼし, その一表現型としてⒶ症発生に関与していると考えられた<sup>4)</sup>。

他方, B6-A<sup>y</sup> と NC は糖代謝異常のため易感染性で, AA 蛋白による全身性Ⓐ症が加齢とともに続発性に自然発生すると考えられ<sup>4)</sup>, 両者は続発性・遺伝性 (家族性地中海熱) の全身性Ⓐ症ばかりでなく老年性Ⓐ症の自然発生モデルとしても有用で<sup>4)</sup>, かつ難病のⒶ症の病因の遺伝学的解明に大いに役立つと考えられた。

**文 献** 1) 宮本秀樹, ほか: 難治疾患のモデルと動物実験, 京極方久編, ソフトサイエンス社, p. 553 (1984) 2) 宮本秀樹: 免疫と疾患, 7 (4), 123 (1984) 3) 宮本秀樹, ほか: 医学のあゆみ, 123 (1), M-20 (1982); 京極方久ほか編: 血管炎の疾患モデル, 医歯薬出版, p. 19 (1983) 4) 宮本秀樹, ほか: 厚生省原発性アミロイドーシス調査研究班 58 年度報告書, p. 283, 383 (1984) 5) 西村正彦: 実験動物の遺伝的コントロール, 近藤恭司監修, ソフトサイエンス社, p. 184 (1983)