

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^y および NC 老齢マウス

宮本 秀 樹¹⁾ 西村 正 彦²⁾

浜松医科大学 微生物¹⁾, 同 動物実験施設²⁾

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^{1,2)}。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^y 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^y, 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-Red³⁾, 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⁴⁾, マルタ十字像, β -細線維 (幅 150 Å) の電顕像⁵⁾ 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⁶⁾ 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^y 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⁴⁾ が, B6-A^y (*A^ya BB CC*, 黄色)²⁾ 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⁴⁾。肝 Grisson 鞘, 肝小葉 Disse 腔で無数のⒶ沈着と多数の Amyloid Star (AS)⁴⁾ 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⁴⁾。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²⁾) 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⁴⁾。

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⁴⁾。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¹⁾, 舌・S 状結腸粘膜下, 卵巣白体にも強い

Ⓐ沈着を認めた⁴⁾。

3) A^y, A 遺伝子の多面発現 (Pleiotropism)^{2,4)}: 第 2 染色体の野生色 (Agouti) A の変異遺伝子として A^y (黄色致死), A^{vy} (生存黄色) 等が, a の変異遺伝子として a¹ 等が知られている¹⁻⁴⁾。糖代謝正常系 B6 に A^y を導入した B6-A^y 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⁵⁾。ブドウ糖 (1 mg/g 体重) を絶食後投与すると NC, B6-A^y は 1~2 時間後に尿糖・血糖値が著増する⁵⁾。かくして A^y, A は多様な遺伝子作用を呈する。

考 察 宮本¹⁻³⁾ 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) F₁, F₂ 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Ⓐ症感受性遺伝子 *Amd-1* (第 2 染色体の A に連鎖) と *Amd-2* (第 12 染色体の *Igh-1^a~6^a*, *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^y, *Amd-1* に焦点を当て A-congenic の B6-A^y, 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^y 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⁴⁾。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⁴⁾。

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¹⁻³⁾。A^y は黄色毛, 致死 (A^yA^y), 肥満, 糖尿病重症化や全身性Ⓐ症^{2,4)} と, A^{vy} は肝癌²⁾ の自然発生 (C3H-A^{vy}), A はメチルコラシレンによる発癌²⁾ (C3H×B6 F₁, F₂) とも連関している⁴⁾。よって, A^y, 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²⁾ 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⁴⁾。

他方, B6-A^y 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⁴⁾, 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⁴⁾, 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)