

## 老化とアミロイドーシス

関島良樹

2018年の5月に、信州大学医学部内科学第三教室（脳神経内科，リウマチ・膠原病内科）の教授に就任致しました関島良樹です。私は1991年に信州大学医学部を卒業後，内科学第三教室に入局し，脳神経内科や遺伝医療を中心とした診療・研究に従事して参りました。

私は脳神経内科の中でも特にアミロイドーシスを専門としています。アミロイドは、「コンゴレッド染色で赤橙色（偏光顕微鏡下では緑色の複屈折）を呈する細胞外の沈着物」と定義されています。わかりやすく例えると，体内に蓄積したタンパク質のゴミのかたまりです。私は生体がタンパク質の品質管理ができなくなった状態がアミロイドーシスであると考えています。アミロイドーシスは稀な疾患と考えられがちですが，実は老化と密接に関連する common disease であることが最近明らかになってきています。最も頻度の高いアミロイドーシスはアミロイド $\beta$  (A $\beta$ ) 蛋白の沈着によるアルツハイマー病であり，脳に限局するアミロイドーシスです。アルツハイマー病が高齢者における common disease であることは皆さんに納得頂けると思いますが，まだほとんど知られていない老化に関連する重要なアミロイド蛋白があります。それは“トランスサイレチン (TTR)”です。

TTR はプレアルブミンとも呼ばれ，栄養状態の指標として臨床検査にもよく用いられている major な蛋白ですので，皆さんにも馴染みがあると思います。TTR 遺伝子変異は，“家族性アミロイドポリニューロパチー (FAP)”の原因として知られています。ご存じの方も多いと思いますが，FAP は末梢神経・自律神経・心臓・眼・消化管などが障害される常染色体優性の遺伝性疾患で，長野県に大きな患者集積地が存在することから，内科学第三教室では開設当初から FAP 研究に精力的に取り組んできました。1993年に，移植外科をはじめとする信州大学の多くの診療科の先生方と協力し，世界で初めて FAP に対する成人間の生体部分肝移植が信州大学で行われたことを記憶されている方も多いと思います。私自身は，肝移植の適応とならない FAP の患者さんを多く診療した経験から，より低侵襲で多くの患者さんに適応できる新しい治療法を開発したいと考えていました。そして，米国サンディエゴのスクリプス研究所に留学して TTR の本来の構造（天然構造）である四量体を安定化する治療法に関する基礎研究を始め，帰国後も国際共同治験を含む研究を継続してきました。途中いろいろな困難もありましたが，多くの共同研究者や患者さんにご協力頂き，この新規治療法（TTR 四量体安定化薬）を実用化し，世界中の患者さんに還元することができました。日本でも2013年にビンダケルという商品名で FAP に対して認可されています。

FAP は比較的稀な遺伝性疾患ですが，もう一つの TTR 蛋白によるアミロ

イドーシスである“老人性全身性アミロイドーシス（野生型 ATTR アミロイドーシス）”は、非常に頻度の高い疾患であると考えています。この老人性全身性アミロイドーシスは、FAPと同じTTR蛋白によるアミロイドが心臓を中心とする全身臓器に沈着する予後不良の疾患ですが、TTR遺伝子に変異はなく野生型のTTRが沈着します。剖検例の検討では80歳以上の12~25%にTTR蛋白を成分とするアミロイドの沈着が認められ、老人性全身性アミロイドーシスは高齢者におけるcommon diseaseではないかと予想されます。しかし、これまで有効な治療法が全く存在しなかったため積極的に臨床診断されることは少なく、最近私たちが実施した全国調査でも本邦で51名の患者が報告されたのみでした。おそらく、老人性全身性アミロイドーシスの病名すらご存じない医療関係者も多いのではないかと思います。私は、2019年はこの老人性全身性アミロイドーシスが大きな注目を集める年になると予想しています。それは、私たちが研究に取り組んできたTTR四量体安定化薬の老人性全身性アミロイドーシスに対する有効性が国際的な治験で証明され、日本を含む世界各国で認可される見込みだからです。本症は高齢者の心不全、心房細動などの不整脈、手根管症候群の主要な原因と考えられ、有効な治療薬が認可されれば一気に診断例が増えるはずで、私は、潜在的な患者数は数万人から数十万人と予想しています。ちなみに、長寿姉妹で有名な「ごんさん」の剖検を担当した病理医が執筆した書籍の中で、「ごんさんの病理解剖結果から診断した主な病名は、老人性全身性アミロイドーシスとアルツハイマー病の2つです」と記載されています。TTRとA $\beta$ は老化に密接に関連するアミロイド蛋白であり、ごんさんの剖検所見は平均寿命100歳時代を迎えるこれからの日本人高齢者の典型的な所見と言えるでしょう。

近年、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、脊髄小脳変性症など、従来神経変性疾患と呼ばれていた疾患は、アミロイドーシスと同様に異常なタンパク質凝集体の蓄積が原因であることが明らかになっています。本稿で紹介したATTRアミロイドーシスに加え、ALアミロイドーシス、AAアミロイドーシスなどの全身性アミロイドーシスは治療可能な時代になりましたので、脳のアミロイドーシス（異常蛋白質蓄積病）である神経変性疾患の克服も近いと思います。私は、老化による蛋白質の品質管理システムの破綻をいかにコントロールするかが、認知症をはじめとする神経変性疾患治療の鍵になると考えています。これまで信州大学で勉強させて頂いた、「アミロイドーシス」と「ゲノム医療」を切り口に、脳神経疾患にアプローチしていきたいと思っています。

(信州大学医学部内科学第三教室教授)