

# 透析アミロイドーシス

——歴史的回顧と今後の課題——

## 下條文武

新潟大学医歯学総合研究科/新潟薬科大学

key words: 透析アミロイドーシス,  $\beta_2$  ミクログロブリン, 手根管症候群,  $\beta_2$ -m 吸着カラム, 遺伝性  $\beta_2$ -m アミロイドーシス

## 要 旨

近年, 透析アミロイドーシスは  $\beta_2$ -m の体内蓄積を阻止する透析膜と治療技術の進歩と相まって, その発症を遅延させることに成功した. しかしながら, その発症メカニズムの詳細は未だ不明であり, 長期透析患者には依然として脅威の合併症である. 最近, フランスの Valleix らにより,  $\beta_2$ -m による遺伝性 (家族性) アミロイドーシス家系が発見された.  $\beta_2$ -m アミロイドーシスには透析関連性と遺伝性の 2 型が存在することになり, 両者の相違が新たな課題に浮上してきた.

## はじめに

1985 年, 当時 10 年を超える透析歴患者には, 様々な骨・関節症状が合併症し, この病変部には原因不明のアミロイド沈着が認められ, その解明が急務であった. そこで, 私どもは, 長期透析治療患者に合併する手根管症候群の手根管開放術時に腱鞘滑膜に沈着しているアミロイド結節を採取した. 私どもはそのアミロイド蛋白を分離・精製し, N 末端アミノ酸配列の分析から,  $\beta_2$  ミクログロブリン ( $\beta_2$ -m) であることを他に先駆けて同定することができた<sup>1)</sup>. 今からちょうど 30 年前のことである. また, 翌年の 1986 年に私どもは透析患者の血中の  $\beta_2$ -m 濃度は高値であるが, 発症の直接的な要因には位置づけられないことを明らかにした<sup>2)</sup>. 本稿では, 透析アミロイドーシス研究の 30 年の歩みを概述する.

## 1 発症リスク

透析アミロイドーシスは,  $\beta_2$ -m が構成蛋白となって透析患者に合併する全身性アミロイドーシスであるが, 今日までの 30 年間の臨床的・基礎的研究により, 多くのことが明らかにされてきた. その成果の概要は次のようである. すなわち,

- ① 血中の  $\beta_2$ -m 濃度が高いことは必要条件であるが, 十分条件ではない
- ② 透析期間が長いこと
- ③ 年齢が高いこと
- ④ 透析膜の生体適合性が不良, あるいは  $\beta_2$ -m 除去機能が少ないこと
- ⑤ 透析液の純度が低いこと
- ⑥ アポリポ蛋白 E4 $\epsilon$ 4 遺伝子, MCP-1 gene polymorphism A-2518G がリスクになること

などである.

また, 沈着したアミロイド蛋白が advanced glycation end products (AGEs) 化現象を起こし病態発症に関与することや, 試験管内でネイティブ  $\beta_2$ -m 分子がアミロイド線維を形成することなどが明らかにされた. 私どもは福井大学の内木宏延グループらとの共同研究により, 試験管内で native  $\beta_2$ -m 分子がアミロイド線維形成, 伸長反応し, これらに関与する分子群を明らかにしてきた<sup>3)</sup>. しかしながら,  $\beta_2$ -m 分子がいかにして生体内でアミロイド線維形成を起こし, 骨・関節を主病変部とするのかの詳細や, 特にアミロイドシ

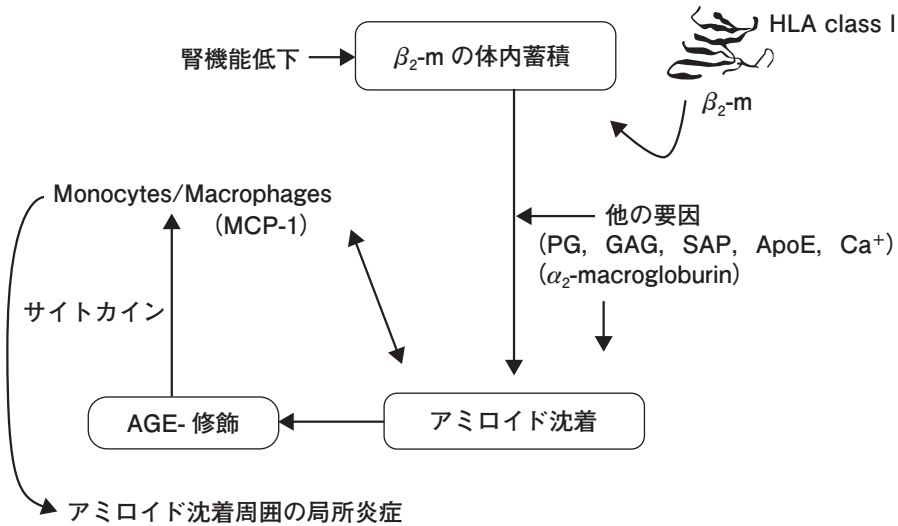


図1 透析アミロイドーシスの発症機序

ャペロンとされる関連分子の全貌は、依然として解明されていない。

$\beta_2\text{-m}$  は組織適合抗原のL鎖を形成する分子量11,800の小分子量蛋白質であるが、正常者では、腎尿細管細胞で代謝・分解されている。透析患者ではこの代謝機能が失われ、体内に蓄積した $\beta_2\text{-m}$ 分子がアミロイド線維を形成・沈着、発症に関与してくる。 $\beta_2\text{-m}$ タイプのアミロイドーシスは、透析期間の長期化に伴って骨・関節滑膜を侵し、特徴的な手根管症候群をはじめ破壊性脊椎関節症、骨嚢胞などを引き起こすと考えられる。その発症機序の概要を図1に示した。

## 2 治療対策

本症の治療対策として、 $\beta_2\text{-m}$ がその病因物質であることが明確になったことから、 $\beta_2\text{-m}$ の体内蓄積を阻止する高性能の透析膜の改良と普及が急速に進んだ。また、 $\beta_2\text{-m}$ 吸着カラム<sup>4)</sup>も臨床に应用され治療対策の手段になっている。

$\beta_2\text{-m}$ をより強力に体内から除去するには、透析より濾過法(HF)が威力を持つため、on-line HDFなどの治療法も導入され、より高い $\beta_2\text{-m}$ の除去能が期待されていた。実際、これらの透析治療が、アミロイド

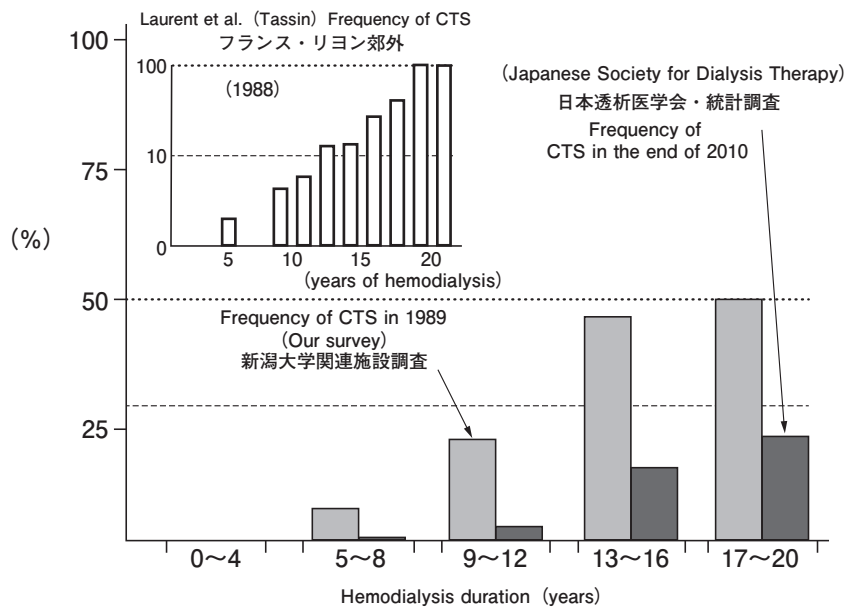


図2 透析期間とアミロイド骨関節症状(手根管症候群)の出現頻度

左上段：フランス Tassin グループの1988年，下段は1989年の新潟グループと2010年の日本透析医学会統計調査集計の頻度を比較して示した。

ーシスの発症予防につながる結果が明らかにされている。日本透析医学会の統計調査によると、low-flux 膜血液透析による透析アミロイドーシスの悪化リスクを1.00とすると、high-flux 膜血液透析の相対リスクは0.424であり、off-line HDFで0.104, on-line HDFで0.039, push/pull HDFで0.009,  $\beta_2$ -m 吸着カラム併用血液透析で0.039であった。しかしながら、血中  $\beta_2$ -m 値をどの程度の低さに維持すれば臨床効果があるのかについては未だ明確な結論が得られていない。

近年の日本透析医学会の統計調査によると、透析アミロイドーシスの典型的な症状である手根管症候群の合併は明らかに減少している。すなわち、1999年では透析歴20~25年では48%, 25年以上で71%の合併率であったのに対し、2010年ではそれぞれ23%, 52%に低下している。すなわち、同じ透析歴・年齢群において約1/2に減少している(図2)。これは、透析膜の改良や透析液の清浄化などをはじめとする透析技術の進歩の成果であり、我が国での長期透析患者が増加する中で、本症への治療対策が功を奏しつつあることは誠に嬉しいことである。

### 3 遺伝(家族)性 $\beta_2$ -m アミロイドーシス

これまで、 $\beta_2$ -m タイプのアミロイドーシスは透析患者にのみ発症すると考えられてきたが、最近、 $\beta_2$ -m による遺伝性(家族性)アミロイドーシス症例が発見された<sup>5)</sup>。フランスパリ第5大学の Valleix らは、アミ

ロイドーシス家系を解析し、遺伝的に  $\beta_2$ -m の76番目のアミノ酸変異(Asp76Asn)による  $\beta_2$ -m タイプであることを明らかにしたのである。

この家系症例は透析治療を受けていないし、腎機能の低下も認めず、血清クレアチニンと  $\beta_2$ -m 濃度はいずれも正常範囲である。家系図を図3に示すが、この家系症例は、剖検1例を含む5症例が数年にわたる下痢などの消化器症状や口腔乾燥症状、自律神経症状を呈していた。発端者で Case II-7 の生検しえた大腸と唾液腺にアミロイド沈着が確認された。姉の Case II-1 は70歳で死亡したが、剖検で大腸、唾液腺、脾、肝、神経組織に著明なアミロイド沈着が認められ、その主成分が Asp76Asn variant  $\beta_2$ -m であることが遺伝子解析により証明された。

Valleix らの報告は、本来の  $\beta_2$ -m が体内に過剰蓄積してアミロイド線維化するという  $\beta_2$ -m タイプの透析アミロイドーシスの発症概念を根本から揺るがすインパクトを与えた。現在のところ、 $\beta_2$ -m 分子が遺伝的に76番目のアミノ酸であるアスパラギン酸がアスパラギンに置換変異すると、その部分の分子表面が強い陽性荷電状態になり、 $\beta_2$ -m 分子同士が重合化・線維化を形成しやすくなり、腎機能が正常状態でも  $\beta_2$ -m タイプのアミロイドーシスが発症してくると理解される。

したがって、臨床的には  $\beta_2$ -m タイプのアミロイドーシスには透析性と遺伝性の2型が存在することにな

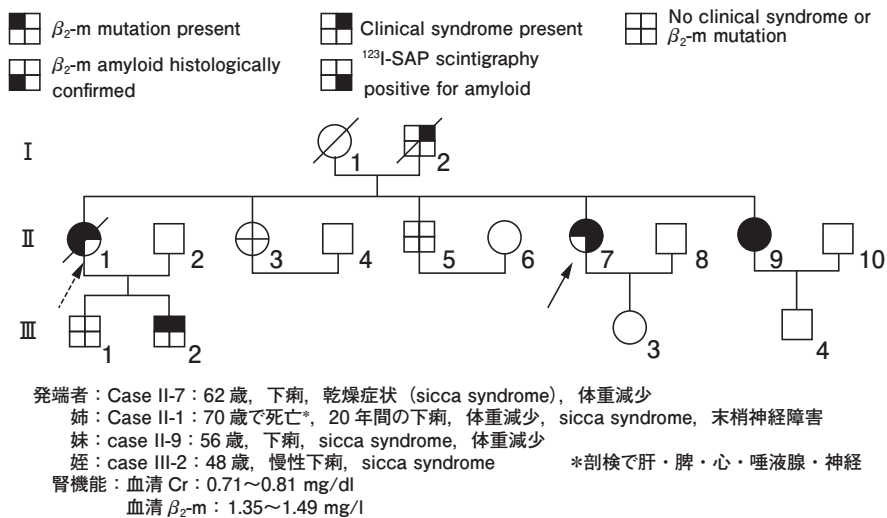


図3 遺伝性  $\beta_2$ -m アミロイドーシスの家系図

発端者(実線矢印) Case II-7 の生検し得た症例では大腸と唾液腺にアミロイド沈着を確認、姉の Case II-1 (破線矢印) は70歳で死亡、剖検で大腸、唾液腺、脾、肝、神経組織に著明なアミロイド沈着を認めた。(文献5より)。

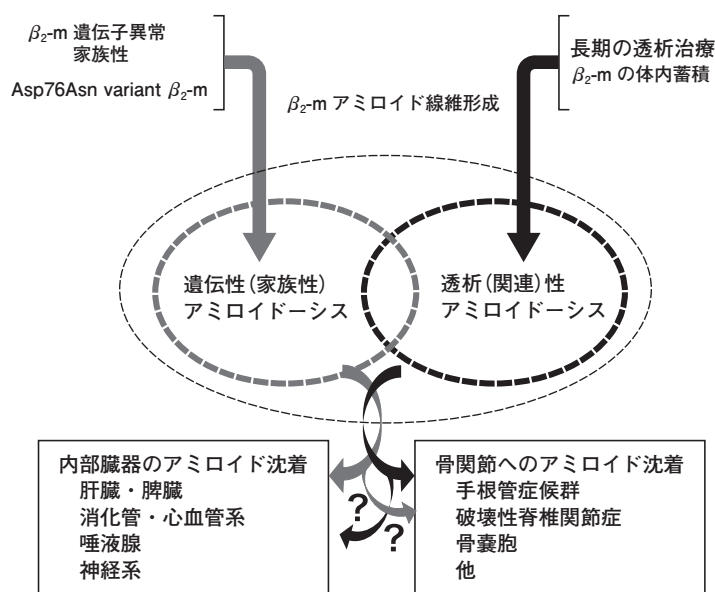


図4  $\beta_2$ -m アミロイドの遺伝性と透析性の2型の病態と臨床的特徴

った。両者とも全身性であるが、前者のアミロイド沈着が骨・関節滑膜を主とするのに対し、後者は主に内部諸臓器に沈着するという相違がある(図4)。しかしながら、前述のように、近年の治療対策の進歩により、透析アミロイドーシスに典型的な手根管症候群は明らかに発症遅延・減少傾向をみている。このことは明るい兆しといえるが、一方では、長期透析患者では内部諸臓器へのアミロイド沈着の進展が危惧される。実際そのような症例報告もみられる。

遺伝性 $\beta_2$ -mアミロイドーシスの発見により、透析性と遺伝性アミロイドーシスの差異と共通性についての臨床的な知見は貴重な意義をもってきた。すなわち、透析アミロイドーシス症例のなかに $\beta_2$ -m蛋白分子異常(遺伝性)の存在する可能性を検証しなければならない。また、 $\beta_2$ -m蛋白分子がアミロイドを形成してくる分子レベルからの機序解明への理解を促進させ、創薬研究進展への期待が大きくなったのである。この分野の研究の進歩は広く、高齢化に伴う蛋白ホールディング病の病態解明につながるものであり、さらなる研究の発展を願わずにはいられない。

#### 4 $\beta_2$ -mの新たな意義

$\beta_2$ -mは1968年、BerggårdとBearn<sup>6)</sup>により、ヒト尿中より分離同定された小分子量蛋白であるが、この蛋白が病因になる疾患はこれまで知られていなかった。腎機能が正常であれば、血中 $\beta_2$ -mのほとんどが糸球体で濾過され、その99.9%は尿細管で再吸収を受け

分解代謝されている。しかし、透析患者ではこの過程が障害され、 $\beta_2$ -mが体内に蓄積する。本症の発症に最も大きな要因は、長期にわたる $\beta_2$ -mの体内蓄積を引き金としてアミロイド沈着が起こってくると考えられる。

透析前の $\beta_2$ -m値と全死亡率との関連を示したHEMO studyにおいて、1,813例の解析で血中濃度42.5~50.0 mg/dlまでの $\beta_2$ -m値では、平均透析前 $\beta_2$ -m値と総死亡率との間で有意な相関が認められた<sup>7)</sup>(図5)。また、わが国の2009年末までの1年間の生命予後との関係について解析を行った日本透析医学会の統計調査において、透析前 $\beta_2$ -m濃度と生命予後との関係では、基礎的因子のみによる補正で透析前 $\beta_2$ -m濃度が高ければ高いほど死亡リスクが増大する傾向を示した。この傾向はKt/Vによる補正ではほとんど変化しなかった。すなわち、透析前 $\beta_2$ -m濃度と生命予後との関係は、小分子量に対する透析量とはほとんど関係しないことを示唆していた。一方、心血管系合併症と血中 $\beta_2$ -m値との関連を示す報告もみられる<sup>8)</sup>。

これらのことから、透析前 $\beta_2$ -m濃度が高いことと心血管系合併症と死亡リスクが高いことが明らかにされたが、その因果関係を裏付ける研究はみられなかった。しかし、最近、老化に関する神経科学分野において注目すべき研究が発表された。

Smithら<sup>9)</sup>は、若齢と老齢の動物の循環系をつなぎ合わせる異齢性並体結合(heterochronic parabiosis)を用いた実験により、老齢動物の血中を循環する老化



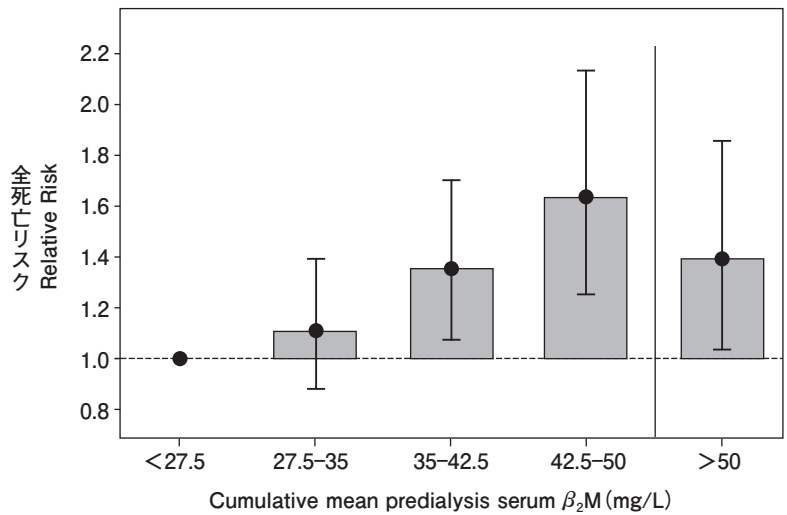


図5 透析前の $\beta_2$ -m値と全死亡率との関連 (HEMOstudy) (文献7より)

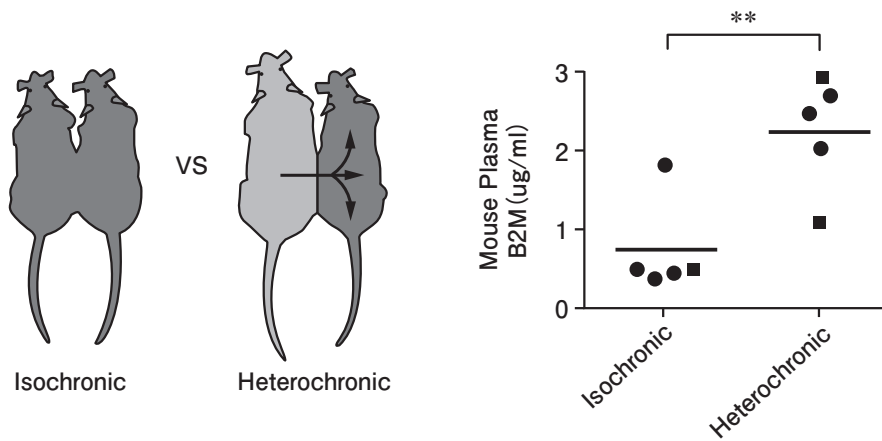


図6 若齢と老齢の動物の循環系をつなぎ合わせる異齢性並体結合 (heterochronic parabiosis) 実験

老齢動物の血中を循環する老化促進因子が脳の老化表現型を促進することが示された。本研究では、 $\beta_2$ mが、海馬における認知機能と再生能を年齢に依存した様式で負に調節する循環因子であることを見いだした。 $\beta_2$ mの血中レベルは老齢のヒトおよびマウスで上昇しており、老齢マウスの海馬および異齢性並体結合した若齢マウスの海馬でも上昇が見られた。(文献9より)

促進因子が脳の老化表現型を促進することを示した(図6)。彼らは、 $\beta_2$ mが、海馬における認知機能と再生能を年齢に依存した様式で負に調節する循環因子であることを見だし、 $\beta_2$ mの血中レベルは老齢のヒトおよびマウスで上昇していること、老齢マウスの海馬および異齢性並体結合した若齢マウスの海馬でも上昇が見られることを示した。若齢マウスで $\beta_2$ mを外から全身的に、あるいは海馬局所的に注入すると、海馬に依存する認知機能や神経新生が障害されることも明らかにした。 $\beta_2$ m 負荷や異齢性並体結合による負の影響は、*Tap1* (transporter associated with antigen processing 1) を欠失して細胞表面の MHC I の発現が

低下した若齢マウスの海馬では、部分的に軽減されることを示した。すなわち、内因性 $\beta_2$ mが発現しないと老齢マウスでの老化に関連した認知低下が見られなくなり、神経新生が増強された。このことから、老齢動物の血中での全身的な $\beta_2$ m蓄積が、老化に関連した認知機能障害を促進して神経新生を障害すること、障害の一部はMHC Iを介して起こることを明らかにしており、高齢者では $\beta_2$ mが治療標的になる可能性を示唆したのである。

おわりに

2015年9月に発行された欧州国際誌のNDTに、奇

しくも  $\beta_2$ -m アミロイドーシス 30 年の歩みを, “ $\beta_2$  microglobulin amyloidosis: an update 30 years later” として Jadoul と Drüeke<sup>10)</sup> による総説が発表された。彼らの総説でも述べられているように, 30 年の間の多くの研究成果により透析アミロイドーシス克服への光が射してきたことは喜ばしい限りである。

しかしながら, 依然として解決しなければならない課題もあり, この面については今後の研究の進歩を期待したい。

#### 文 献

- 1) Gejyo F, Yamada T, Odani S, et al. : A new form of amyloid protein associated with chronic hemodialysis was identified as  $\beta_2$ -microglobulin. *Biochem Biophys Res Commun* 1985; 129 : 701-706.
- 2) Gejyo F, Homma N, Suzuki Y, et al. : Serum levels of beta 2-microglobulin as a new form of amyloid protein in patients undergoing long-term hemodialysis. *N Eng J Med* 1986; 314 : 585-586.
- 3) Naiki H, Gejyo F : Kinetic analysis of amyloid fibril formation. *Methods in Enzymology* 1999; 309 : 305-318.
- 4) Gejyo F, Amano I, Ando T, et al. : Society of  $\beta_2$ -Microglobulin Adsorption Therapy : Survey of the effects of a column for adsorption of  $\beta_2$ -microglobulin in patients with dialysis-related amyloidosis in Japan. *Ther Apher Dial* 2013; 17 : 40-47.
- 5) Valleix S, Gillmore JD, Bridoux F, et al. : Hereditary systemic amyloidosis due to Asp76Asn variant  $\beta_2$ -microglobulin. *N Engl J Med* 2012; 366 : 2276-2283.
- 6) Berggård I, Bearn AG : Isolation and properties of low-molecular weight  $\beta_2$ -globulin occurring in human biological fluid. *J Clin Chem* 1968; 243 : 4095-4103.
- 7) Cheung AK, Rocco MV, Yan G, et al. : Serum  $\beta_2$ -m levels predict mortality in dialysis patients: Results of the HEMO study. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17 : 546-555.
- 8) Masuda M, Ishimura E, Ochi A, et al. : Serum  $\beta_2$ -microglobulin correlates positively with left ventricular hypertrophy in long-term hemodialysis patients. *Nephron Clin Pract* 2014; 128 : 101-106.
- 9) Smith LK, He Y, Park JS, et al. : Beta 2-microglobulin is a systemic pro-aging factor that impairs cognitive function and neurogenesis. *Nature Medicine* 2015; 21 : 932-937.
- 10) Jadoul M, Drüeke TB :  $\beta_2$  microglobulin amyloidosis : an update 30 years later. *Nephrol Dial Transplant* 2015; Sep 1. pii : gfv318.