

2026 年8月 27 日

分野:生命科学・医学系

キーワード:アミロイドーシス、タンパク質、生物物理学、ペリスタルティック・ポンプ、せん断ストレス、生体内溶液流、SDGs

＼アミロイドーシス発症機構の現場に迫る／

# ペリスタルティック・ポンプと蛍光顕微鏡により アミロイド発生をリアルタイム観察 —過飽和の解消が引き起こす溶質から結晶相への相転移—

## 【研究成果のポイント】

- ◆ アミロイド生成の現場をリアルタイム観察することに成功し、「せん断ストレス※<sup>1</sup>」と「狭い流路」という 2 つの要素が重なった場所でアミロイド線維が発生することを解明
- ◆ 独自の小型ペリスタルティック・ポンプ※<sup>2</sup> やマイクロ流路と蛍光顕微鏡を組み合わせることによって、これまで困難だった生体内でのアミロイド形成の初期過程の観測が可能に
- ◆ 生体内でのアミロイド形成のトリガーを明らかにすることで、高齢化に伴って発症するアミロイドーシス※<sup>3</sup> 発症機構の解明、アミロイドーシス発症リスク評価などの研究への貢献にも期待

## ❖ 概要

大阪大学大学院工学研究科の後藤祐児特任研究員、山口圭一特任准教授(常勤)、荻博次教授、同産業科学研究所の和沢鉄一特任准教授、永井健治教授、新潟大学大学院医歯保健学研究科の山本卓教授らの研究グループは、蛍光顕微鏡で可視化できるペリスタルティック・ポンプのシステムを用い、アミロイド生成の現場をリアルタイム観察することに成功しました。

アルツハイマー病、パーキンソン病、透析アミロイドーシスなどのアミロイドーシスと総称される疾患では、それぞれの原因タンパク質がアミロイド線維を形成することで発症します。同グループでは、既に送液に用いるペリスタルティック・ポンプ(peristaltic pump)が引き起こすせん断ストレスがトリガーとなって、アミロイド線維を作り出すことを報告し、生体内でも類似の機構が働いていることを示唆してい

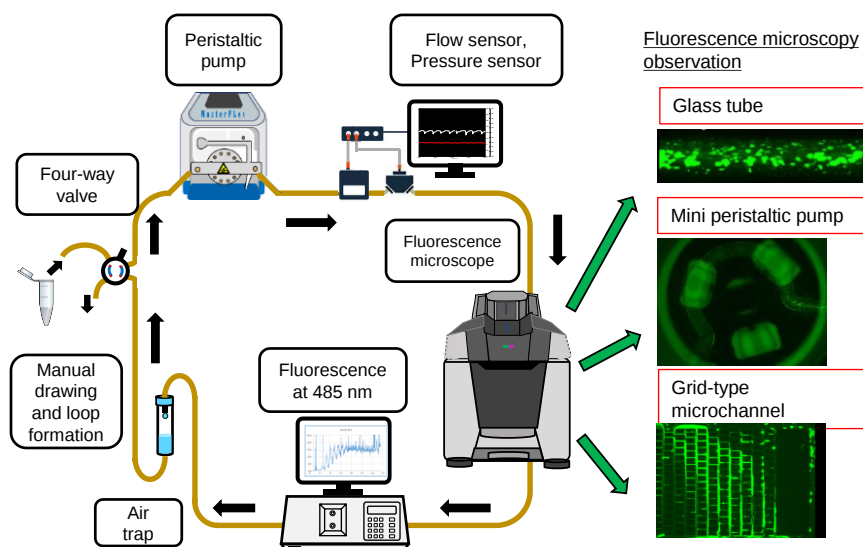


図1 ペリスタルティック・ポンプを用いたアミロイド形成装置の概要と、異なる手法によるアミロイド生成と沈着解析。

ましたが(npj Biosensing, [2025/2/25: ResOU](#))、ペリスタルティック・ポンプのどこで、どのようにアミロイド線維が形成するのかについては明らかになっていませんでした。

今回、同グループは内部が蛍光顕微鏡で可視化できるペリスタルティック・ポンプのシステムを用いた研究によって、VL ドメインのアミロイド線維は、ペリスタルティック・ポンプが引き起こすせん断ストレスと、狭い流路という 2 つの要素が重なったときに発生することを明らかにしました。用いたタンパク質は、前回対象としなかった AL アミロイドーシスの原因タンパク質である抗体 L 鎖の可変領域 VL ドメインです。発生したアミロイド線維は、流路の曲がり角に優先的に沈着し、更には流路を閉塞させていくことが分かりました。これらは、生体内の細い血管などで血栓ができる様子と似ており、アミロイド沈着の初期リスクが、生体内流路の閉塞、それによる虚血や組織の障害にあることを示唆し、アミロイド線維化リスクの評価、新たな予防や治療法の開発にもつながると期待されます。

本研究成果は、FEBS Journal オンライン版に8月25日(火)(欧州時間)に掲載されました。

#### 【後藤祐児特任研究員のコメント】

アミロイド線維の関連する毒性として一般的に考えられているのは、オリゴマーと呼ばれる小さな凝集体の細胞毒性です。他方、今回の研究はアミロイド凝集体が生体内のさまざまな細い流路を閉塞し、虚血や組織の障害をもたらす可能性を示しました。このような毒性発症機構は、一般的な血栓障害と共通しています。これまでのアミロイドーシス研究にはなかった視点であり、新たな予防や治療につながると期待できます。

### ❖ 研究の背景

アルツハイマー病、パーキンソン病、透析アミロイドーシスなどのアミロイドーシスと総称される疾患は、それぞれの原因タンパク質がアミロイド線維を形成することで発症します。原因蛋白質には 30 種類以上あることが知られています。アミロイドーシスは遺伝性と高齢化に伴って発症する孤発性に分類され、共に高齢化社会の深刻な問題となっています。

近年、クライオ電子顕微鏡の発展によってアミロイド線維の原子構造が次々と明らかになっており、タンパク質の物性研究から、アミロイド線維の形成は、原因となる変性タンパク質が過飽和状態を経て、溶液から結晶相へ相転移することが原因であるとされています。つまり、試験管内では攪拌や超音波によって過飽和を解消すると、アミロイド線維が析出されることが分かっています。

しかし、生体内で過飽和を解消するトリガーは不明でした。また、本研究グループは、送液に用いるペリスタルティック・ポンプを通すと、さまざまなタンパク質のアミロイド線維が極めて容易に形成されることを既に報告していますが、ポンプのどこで、どのようにアミロイド線維が形成するのかについては不明でした。

### ❖ 研究の内容

本研究では、ペリスタルティック・ポンプの内部やアミロイド沈着の初期過程が蛍光顕微鏡で可視化できるシステムを構築しました(図1)。用いたタンパク質は、前回対象としなかった AL アミロイドーシスの原因タンパク質である抗体 L 鎖の可変領域 VL ドメインです。AL アミロイドーシスの国内患者数は約数千人と推定されます。

まず、流路の片面が透明で流路直径が1cmのペリスタルティック・ポンプを用いることにより、ポンプの中でアミロイドが発生していく様子を動画撮影しました(図2)。アミロイドの観察は、これに結合して蛍光を発するチオフラビン T を、あらかじめ溶液に添加することによって行いました。アミロイドはせん断ストレスを強く受ける流路周辺で優先的に発生しました。発生したアミロイドは流路周辺を流れ、流路の曲がり角の外側に沈着しました。これは、河川でがれきが堆積する様子と似ています。

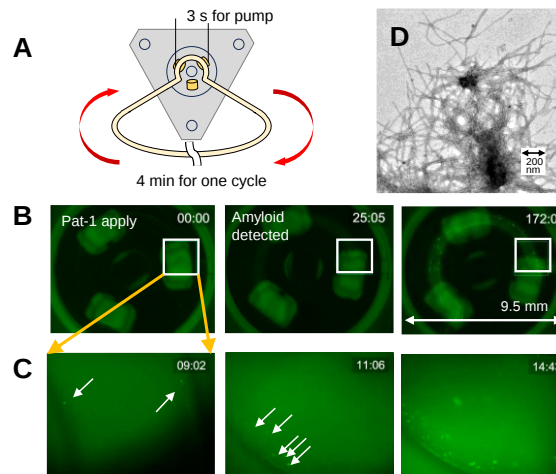


図2 ミニ・ペリスタルティック・ポンプを用いたアミロイド形成。A. ポンプの概要。B. アミロイド形成の映像。C. 拡大画像。初期に現われたアミロイドを矢印でしめす。D. 生成したアミロイド線維の電顕画像。

次に心臓微細動脈を模した格子状マイクロ流路を作製して実験を行いました(図3、[YouTube 動画](#))。外に設置したペリスタルティック・ポンプで発生したアミロイド線維は、マイクロ流路に流入・流出を繰り返します。アミロイド線維は流路の曲がり角に優先的に沈着し、更には流路を閉塞させていきました。これらは、生体内の細い血管などで血栓ができる様子と似ており、アミロイド沈着の初期リスクが、生体内流路の閉塞、それによる虚血や組織の障害にあることが考えられます。

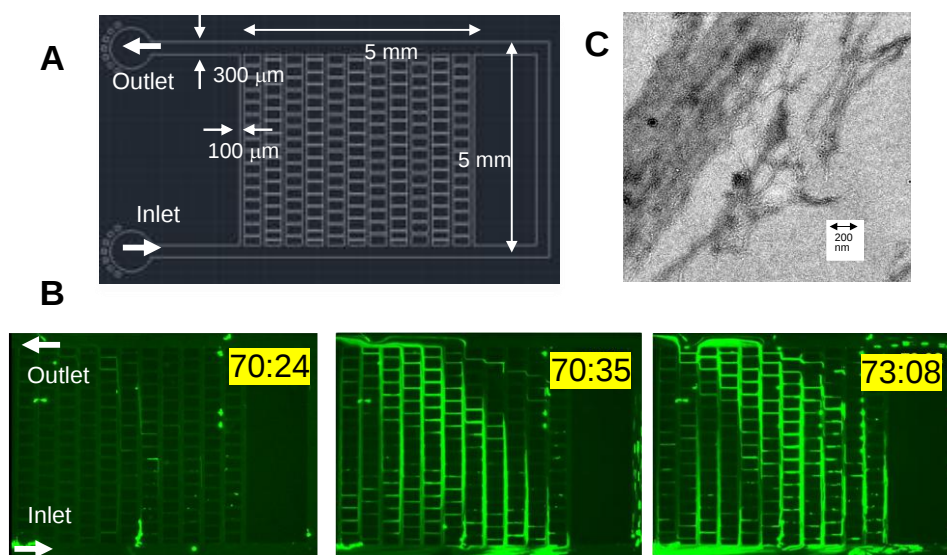


図3 格子状の流路を用いたアミロイドの流れと沈着の観察 A. 流路の概要。B. 外に設置したポンプで生成したアミロイドが流れていく様子。C. 生成したアミロイド線維の電顕画像。

#### ❖ 本研究成果が社会に与える影響(本研究成果の意義)

生体内には心臓の微細血管だけでなく、各組織の微細血管、リンパ毛細管、腎尿細管、脳脊髄液の経路などのさまざまな微小管網が存在します。他のさまざまなアミロイドーシスにおいても、これらの流路のぜん動運動や、打撲や圧迫などの力学的な刺激によってせん断ストレスが生じ、アミロイド線維の発生していることが考えられます。

アミロイド線維発症の現場をリアルタイムで示した本研究により、生体におけるアミロイド発症機構の理解が大きく進み、アミロイド線維化リスクの評価、新たな予防や治療法の開発にもつながると期待されます。

## ❖ 特記事項

本研究成果は、2026 年8月25日(火)(欧州時間)に欧州科学誌「FEBS Journal」(オンライン)([The FEBS Journal: Early View](#))に掲載されます。

タイトル: “Constrictions and shear stress are key determinants of amyloidogenic light chain (AL) amyloidosis”

著者名: Yuji Goto, Keiichi Yamaguchi, Kichitaro Nakajima, Ikuko Yumen, Ruiming He, Hirokazu Matsuda, Tetsuichi Wazawa, Takeharu Nagai, Nobuhiro Tsukada, Suguru Yamamoto, Johannes Buchner, and Hirotugu Ogi

DOI: <https://doi.org/10.1111/febs.70691>

なお、本研究は、株式会社ダイセルの出資により設立されたマイクロソノケミストリー共同研究講座(2022 年 6 月–2027 年 3 月)の成果であり、大阪大学蛋白質研究所共同研究(CR-24-02)、科学研究費助成事業(22H02584, 20K06580)の一環として行われました。また、日本赤十字社医療センター血液内科 塚田信弘部長、ドイツ・ミュンヘン工科大学 Johannes Buchner 教授の協力を得て行われました。

## ❖ 用語説明

### ※1 せん断ストレス

流体の壁面とそれと直交する位置で流れの速度に差があるとき、流体の内部で生じる単位面積当たりの力をせん断ストレスと呼び、さまざまな効果を引き起こすことが知られている。細い流路を溶液が流れる場合、粘性の効果により流路の中心の流れが速く、壁面は遅い。このため壁面からの位置に依存したせん断ストレスが作用し、流路内のタンパク質凝集体は形状に依存して、回転したり、方向がそれたり、あるいは形状が変形したりする。生体内においても微小血管、リンパ液、間質液などでせん断ストレスが生じている。

### ※2 ペリスタルティック・ポンプ

ぜん動ポンプとも呼ばれる。シリコンなどの軟質チューブをローラーでしごいて送液するポンプであり、チューブポンプ、ローラーポンプとも呼ばれる。溶液と接する箇所はチューブ内のみのため、汚染されず、無菌的に送液する事もできるため、生化学実験の他、医療現場でよく使われる。ペリスタルティック・ポンプは血液透析にも用いられている。

### ※3 アミロイドーシス

生体内でタンパク質がアミロイド線維と呼ばれる針状の異常な塊を作った時に引き起こされる病気の総称。アミロイドーシスの代表として、アルツハイマー病、パーキンソン病、AL アミロイドーシス、TTR アミロイドーシスなどが挙げられる。治療法が確立されていない難病が多く、その予防や治療は重要な研究課題となっている。AL アミロイドーシスと TTR アミロイドーシスではアミロイドの沈着が心臓に起きることが多く、その場合は心アミロイドーシスと呼ばれる。研究グループのこれまでの研究から、アミロイド線維の形成は、塩の結晶化や水が氷になると類似した反応であり、原因物質の過飽和状態(あるいは過冷却状態)が解消されて起きることがわかってきた。

## ❖ SDGs目標



❖ 参考 URL

後藤祐児 特任研究員 研究者総覧 <https://rd.iai.osaka-u.ac.jp/ja/4cc38461e3f42b32.html>

後藤祐児 特任研究員 HP <https://supersaturation.sakura.ne.jp/>

荻博次 教授 研究者総覧 <https://rd.iai.osaka-u.ac.jp/ja/b9973cefea8ff4b2.html>

工学研究科物理学系専攻・精密工学コース・量子計測領域(荻研究室) HP

<https://prec.eng.osaka-u.ac.jp/03>

マイクロソノケミストリー共同研究講座 研究室総覧

<https://www.eng.osaka-u.ac.jp/department/4610/>

産業科学研究所 生体分子機能科学分野(永井研究室) HP

<https://www.sanken.osaka-u.ac.jp/labs/bse/index.html>

山本卓 教授 研究者総覧 [https://researchers.adm.niigata-u.ac.jp/html/100000529\\_ja.html](https://researchers.adm.niigata-u.ac.jp/html/100000529_ja.html)

新潟大学医歯学総合病院 腎・膠原病内科 HP <https://www.med.niigata-u.ac.jp/nephrol/index.html>

❖ 本件に関する問い合わせ先

<研究に関するお問い合わせ>

大阪大学 大学院工学研究科 特任研究員 後藤祐児(ごとうゆうじ)

新潟大学 大学院医歯保健学研究科 教授 山本卓(やまもとすぐる)

E-Mail: [yamamots@med.niigata-u.ac.jp](mailto:yamamots@med.niigata-u.ac.jp)

<工学研究科の広報に関するお問い合わせ>

大阪大学 工学研究科総務課 評価・広報係

新潟大学 広報事務室

TEL: 025-262-7000

E-Mail: [pr-office@adm.niigata-u.ac.jp](mailto:pr-office@adm.niigata-u.ac.jp)