アミロイド蛋白 AA と AL の酵素抗体法 による組織内証明

松 本 純 治

**Identification of amyloid protein AA and AL in formalin-fixed,
paraffin-embedded tissue section by immunoperoxidase method**

Junji Matsumoto

*Third Division, Department of Medicine, Kobe University School
of Medicine, Kusunoki-cho, Chuo-ku Kobe 650, Japan.*

【Summary】

Classification of amyloidosis of these major proteins has been recently undertaken. In our previous paper, we reported that immunoperoxidase method with anti-AA serum enabled us to identify protein AA even formalin fixed materials and its method was useful to make diagnosis of protein AA type of amyloidosis, so-called secondary amyloidosis. In this paper, we investigated protein AL derived from immunoglobulin light chain by the same method. We applied indirect immunoperoxidase method with anti-AA, anti-AL (κ), anti-AL (λ), anti-BJP (κ) and anti-BJP (λ) to 25 cases of amyloidosis and 14 cases of amyloidosis with plasma cell dyscrasia (PCD) consisting of primary amyloidosis and myeloma-associated one. The latter was divided into three groups. Group 1 consisted four cases which presented kappa determinant in the serum M-component and/or BJP (κ) in the urine. Group 2 included seven cases which presented lambda determinant in the serum M-component and/or BJP (λ) in the urine. Group 3 was three cases which were detected M-component neither in the serum nor in the urine.

(1) The most frequent underlying disease was found to be rheumatoid arthritis in 16 out of 25 cases of secondary amyloidosis. All cases of secondary amyloidosis were sensitive to Congo red stain after treatment of potassium permanganate reaction (Wright's method) and were weakly to strongly positive by means of immunoperoxidase method with anti-AA. (2) All cases of amyloidosis with PCD were resistant by Wright's method. Regarding group 1, one of four was weakly positive by anti-AL (κ), but all were negative by anti-BJP (κ). Regarding group 2, one of seven was weakly positive by anti-AL (λ), but all were negative by anti-BJP (λ). Regarding group 3, all were negative by both anti-ALs and anti-BJPs.

Therefore, we would like to emphasize that immunoperoxidase method with anti-AA serum

is quite desirable directly to identify protein AA. On the other hand, AL type amyloidosis was resistant by Wright's method and low frequency of positive cases by immunoperoxidase method with anti-AL sera. Our data suggest that making use of some kind of anti-AL sera for immunoperoxidase method enables us to identify protein AL in tissue sections.

Key words : protein AA, protein AL
immunoperoxidase method
secondary amyloidosis
plasma cell dyscrasia

【概 要】

アミロイドーシスの分類は、最近では主要蛋白による分類方法が行なわれており、前回我々は、抗 AA 血清による酵素抗体法によってホルマリン固定標本においても AA 蛋白は同定可能であり、AA 型アミロイドーシスの診断において有用な方法であることを述べた。今回、本論文においては、免疫グロブリン L 鎖由来のアミロイド AL に関しても同様の方法を用いて免疫組織化学的に検討した。

対象は、続発性アミロイドーシス群 25 例と PCD に伴うアミロイドーシス群 14 例。さらに後者を 3 群に区別し、第 I 群；血中 M 成分が L 鎖 κ を有するかまたは尿中に BJP (κ) を認めた 4 症例、第 II 群；血中 M 成分が L 鎖 λ を有するかまたは尿中に BJP (λ) を認めた 7 症例、第 III 群；血中と尿中に M 成分を証明できなかった 3 症例として比較検討した。

(1) 続発性アミロイドーシス群の基礎疾患として慢性関節リウマチが 64% と高頻度を占めた。また、過マンガン酸カリ処理アルカリコンゴレッド染色 (Wright's method) に全例感受性、抗 AA 血清を使用した酵素抗体法によって染色性の強弱は認められるものの全例 AA 蛋白を証明しえた。

(2) PCD に伴うアミロイドーシス群は Wright's method に抵抗性を示した。第 I 群は 4 症例中 1 例が抗 AL (κ) に陽性、抗 BJP (κ) は全例陰性を示した。第 II 群は 7 症例中 1 例が抗 AL (λ) に陽性、抗 BJP (λ) に全例陰性。第 III 群はすべての抗 AL、抗 BJP に陰性を示した。

以上より、AA 型アミロイドーシスは抗 AA 血清による酵素抗体法によって同定が可能であり、Wright's method で感受性を示す点において一致する。一方、AL 型アミロイドーシスは抗 AL 血清による陽性頻度は低いものの、subgroup ごとの抗 AL 血清を幾種類か組み合わせて使用すれば組織切片上において同定される可能性が示唆される。

I. 緒 言

アミロイドの分類は、① 臨床病型による分類^{1,2)}や ② アミロイドの主要蛋白による分類法³⁾がある。第 2 回国際アミロイドーシスシンポジウム (ヘルシンキ, 1976) においてアミロイド線維蛋白の命名法が定められた。また、第 3 回シンポジウム (ポルトガル, 1979) においてもこの命名法が確認されている。それらによるとアミロイド蛋白は次のように分類⁴⁾されている。

(1) Protein AL: 免疫グロブリン L 鎖⁵⁾由来で、 λ 型 (AL λ) と K 型 (AL κ) が存在し、いわゆる原発性アミロイドーシスや骨髄腫に伴うアミロイドーシスが認められている。

(2) Protein AA: いわゆる続発性アミロイドーシスと呼ばれ、慢性炎症に伴うものがあり、例えば、慢性

関節リウマチや結核などのほか家族性地中海熱に伴うものである^{6,7)}。

(3) ホルモン関連アミロイドーシス: 内分泌腺腫瘍から前駆体蛋白が産生され組織内にアミロイド沈着を示す。APUD (amine precursor uptake decarboxylase) アミロイドとも呼ばれるものである。これには甲状腺髄様癌に伴うアミロイド (AET⁸⁾) が含まれ、その場合に calcitonin が前駆体ではないかと考えられている。

(4) Senile cardiac amyloid (ASc₁)⁹⁾: 老人の心臓のみに沈着を認めるアミロイドーシスで、他のアミロイド蛋白と抗原性が異なっている。

(5) Familial amyloid polyneuropathy (AFJ; portuguese type I¹⁰⁾): 前駆体はプレアルブミンと考えられている。

以上のように、現在少なくとも 5 種類のアミロイド蛋

白が明らかになっている。しかしながら、アミロイド蛋白の同定をするには十分な量の未固定アミロイド組織が必要で、これからアミロイド蛋白を抽出しアミノ酸分析による方法がとられていて、普通の検査室レベルでの検索は不可能に近い。そこで我々は、アミロイド蛋白の中でも特に AL, AA の抗血清を使用して免疫組織学的にアミロイド蛋白の同定を試み、一応の成績を得たので報告する。

II. 材料および方法

1. 続発性アミロイドーシス群; 25 例
2. Plasma cell dyscrasia (PCD) に伴うアミロイドーシス群; 14 例
 - a. 第 I 群: 血中 M 成分が L 鎖 κ を有するか、または尿中に BJP (κ) を認めた 4 症例。
 - b. 第 II 群: 血中 M 成分が L 鎖 λ を有するか、または尿中に BJP (λ) を認めた 7 症例。
 - c. 第 III 群: 血中と尿中に M 成分を証明できなかった 3 症例。

さて、PCD¹¹⁾とは形質細胞の異常増殖を示し、その診断基準は、①免疫グロブリン産生細胞がみられ、②血中か尿中に免疫グロブリン M 成分の増加を認めるかまたは Bence-Jones 蛋白 (BJP) の出現を認め、③ M 成分以外のクラスの免疫グロブリンは正常かもしくは減少している、という基準を満足する疾患単位である。PCD の概念に含まれる疾患として骨髄腫やマクログロブリン血症があり、さらに原発性アミロイドーシスも含まれている。そこで原発性と骨髄腫に伴うアミロイドーシスを一括して PCD に伴うアミロイドーシス群¹²⁾とした。つぎに、PCD の診断基準を満たさず、何らかの基礎疾患を有するアミロイドーシスを続発性アミロイドーシス群とし、前回報告¹³⁾した 16 症例にさらに 9 症例を追加し 25 症例を検討した。

方 法

(a) — (1) アミロイド蛋白およびその抗血清の作製: アミロイド AA, AL (κ), AL (λ) 蛋白は, Pras¹⁴⁾らの方法に準じて患者のアミロイド組織より抽出した。なお、この組織は続発性アミロイドーシス群 25 例と PCD に伴うアミロイドーシス群 14 例に含まれない別の患者の組織である。次に、この抽出物を塩酸グアニジン Sephadex G-100 を用いてゲル濾過し純化してアミロイド蛋白を精製した。10% NaOH にて変性させ、Complete Freund's adjuvant を加え、ウサギに免疫して抗アミロイド血清を作製した。抗 AA の検討は既報¹⁵⁾に示す。抗 AL (κ) と抗 AL (λ) は Dr. Glenner¹⁶⁾ の好意により分

与を受けた。

(a) — (2) 抗 BJP の作製: BJP (κ) と BJP (λ) は、骨髄腫患者尿中より純化し、complete Freund's adjuvant を加え、ウサギに免疫して抗血清を作製した。なお、抗血清を作製するために用いた BJP は、PCD に伴うアミロイドーシス群 14 例とは別の患者より精製したものである。

(b) アルカリコンゴレッド染色。

(c) 過マンガン酸カリ処理アルカリコンゴレッド染色は Wright¹⁷⁾ らの方法を用いて行なった。

(d) 酵素抗体法: 標本は 10% 緩衝ホルマリン固定後、パラフィン包埋し、4~6 μ m の切片として使用し、Nakane¹⁸⁾の方法に準じて間接法で行なった。酵素抗体法は染色性の強弱により、(-): 陰性, (+): 弱陽性, (++) : 中等度陽性, (+++) : 強陽性として評価した。

III. 結 果

結果は表 1 および表 2 に示す。

(1) 続発性アミロイドーシス群:

年齢; 53.2 $\pm$ 13.1 歳, 男: 女 = 7: 18 と女性が優位を占めた。基礎疾患は慢性関節リウマチが 25 症例中 16 症例 (64%) と高頻度を示している。その他、肺疾患 5 例, 腎盂腎炎 + 子宮癌, 潰瘍性大腸炎, ベーチェット病各 1 例となる。また、Wright らの方法でコンゴレッド染色に全例感受性を示した。すなわち、コンゴレッドの染色性の消失と、偏光顕微鏡下で緑色偏光の消失を認めた。また、抗 AA 血清による酵素抗体法では染色性の強弱は認められたものの全例に AA 蛋白の同定が可能であった。表には示さないが抗 AL および抗 BJP に対して陰性を示した。

(2) PCD に伴うアミロイドーシス群:

年齢; 64.0 $\pm$ 10.1 歳, 男: 女 = 7: 7 と続発性アミロイドーシス群よりやや高齢である。Wright らの方法では、コンゴレッド染色に対して全例抵抗性を示し、抗 AA に対してすべて陰性を示した。

③ 第 I 群: 抗 AL (κ) に 4 症例のうち 1 症例が弱陽性を示した。しかし、抗 AL (λ), 抗 BJP (κ) 抗 BJP (λ) に対しては全例陰性であった。

④ 第 II 群: 抗 AL (λ) に 7 症例のうち 1 症例が弱陽性を示した。しかし、抗 AL (κ), 抗 BJP (κ), 抗 BJP (λ) に対して全例陰性であった。

⑤ 第 III 群: 抗 AL (κ), 抗 BJP (κ), 抗 AL (λ) 抗 BJP (λ) に対してすべて陰性であった。

以上より、抗 AL 血清による酵素抗体法では組織内のアミロイド AL の同定される頻度が低いことが明らかと

表 1 続発性アミロイドーシス群 25 例の基礎疾患とその組織化学的所見

症例	年齢	性	基礎疾患	過マンガン酸処理 アルカリコンゴレッド	酵素抗体法 (抗 AA)
1	45	男	RA	S	卅
2	63	女	RA	S	+
3	68	女	RA	S	+
4	53	女	RA	S	++
5	27	女	RA	S	++
6	52	女	RA	S	++
7	45	女	RA	S	卅
8	68	女	RA	S	++
9	30	女	RA	S	++
10	45	女	RA	S	++
11	62	女	RA	S	卅
12	39	女	RA	S	++
13	51	女	RA	S	卅
14	56	女	RA	S	卅
15	53	男	RA	S	卅
16	66	男	Caplan 症候群	S	++
17	70	女	肺結核	S	++
18	72	女	慢性気管支炎	S	++
19	58	男	気管支拡張症	S	++
20	26	男	肺化膿症	S	++
21	70	男	膿胸	S	卅
22	62	女	胆嚢炎	S	++
23	48	女	腎盂腎炎+子宮癌	S	++
24	46	女	潰瘍性大腸炎	S	卅
25	54	男	ベーチェット病	S	++

S: 感受性

なった。

次に症例を提示する。続発性アミロイドーシス群の症例で、表 1 中の症例 1 の肝臓を示した。

図 1 は、肝グリソン鞘の血管壁にコンゴレッド陽性を示す、図 2 は、同部位の偏光顕微鏡所見で、コンゴレッド陽性部位に一致して黄緑色偏光を示す。図 3 は、過マンガン酸カリ処理後のコンゴレッド染色で、コンゴレッドに対して染色性が消失し感受性を示す。図 4 は、抗 AA 血清を使用した酵素抗体法で同部位に AA 蛋白陽性を示す。次に、PCD に伴うアミロイドーシス群；表 2 の症例 7 の脾臓を示す。図 5 は、大量のアミロイド沈着により正常構造は保持されていない。酵素抗体法で抗 AL (λ) に陽性所見を認める。図 6 は、症例 6 の脾臓を示

し、抗 AL (λ) に陰性を示す。

IV. 考 案

アミロイド AA 蛋白の由来組織は結合組織中の線維芽細胞¹⁹⁾、肝^{20,21)}、顆粒球²²⁾ではないかと推定されているが、いまだに明らかにされていない。しかし、血中に存在する急性期蛋白として知られる SAA が前駆体蛋白であろう、と現在考えられている。ヒトの AA 蛋白は、表 3・表 4 に示すように、多くの報告例^{23~25)}で分子量 8,600 で 76 個のアミノ酸組成を示すのが主体である。ときにアミノ酸 45²⁶⁾ 個の小分子あるいは 83²⁷⁾ 個の大分子の AA 蛋白の報告例も散見される。しかしながら、AA 蛋白の N 末端からの一次構造は同じである。我々

表 2 Plasma cell dyscrasia に伴うアミロイドーシス群14 例の臨床検査成績と組織化学的所見

Group	症例	年齢	性	臨 床 診 断	血中M蛋白	尿中BJP	過マンガン酸処理 アルカリコンゴレッド	酵 素 抗 体 法				
								抗AA	抗AL(K)	抗BJP(K)	抗AL(λ)	抗BJP(λ)
I	1	58	女	骨 髄 腫	(-)	K	R	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
	2	56	男	骨 髄 腫	IgG (K)	K	R	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
	3	57	女	骨 髄 腫	(-)	K	R	(-)	(+)	(-)	(-)	(-)
	4	72	女	原発性アミロイドーシス	IgG (K)	K	R	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
II	5	81	男	骨 髄 腫	IgA (λ)	λ	R	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
	6	71	男	骨 髄 腫	IgA (λ)	λ	R	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
	7	72	女	原発性アミロイドーシス	(-)	λ	R	(-)	(-)	(-)	(+)	(-)
	8	65	女	Plasma cell dyscrasia	(-)	λ	R	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
	9	78	男	慢性リンパ性白血病	IgG (λ)	(-)	R	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
	10	69	男	骨 髄 腫	IgG (λ)	(-)	R	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
	11	62	女	原発性アミロイドーシス	IgG (λ)	(-)	R	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
III	12	43	男	出 血 傾 向	(-)	(-)	R	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
	13	54	男	黄 疸	(-)	(-)	R	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
	14	58	女	胃 癌	(-)	(-)	R	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)

R : 抵 抗 性

図 1 表 1 中の症例 1 の肝臓

コンゴレッド染色 (×100)

(Counter-stain; hematoxylin 染色)

血管壁にコンゴレッド陽性を示す。

は抗 AA を作製するためにアミノ酸 76 個の AA 蛋白を使用した。その結果、全例のホルマリン固定後の組織標本でも組織内に AA 蛋白を同定することが可能であった。ただ、染色性に強弱がみられることから、おそらくは 25 例のなかに小分子 AA 蛋白が存在していることが推定される。しかし、抗 AA を使用した酵素抗体法が直接 AA 蛋白を証明する方法として有用であることは明らかである。

図 2 図 1 と同部位の偏光顕微鏡所見

コンゴレッド陽性部位に黄緑色偏光を認める。(×100)

次にアミロイド AL に関して述べる。

Glenner ら²⁸⁾は自動アミノ酸 sequencer を用いて 30 番目までのアミノ酸分析を行なった結果、そのうち 28~29 個の配列が免疫グロブリン L 鎖 K の可変領域 N 末端に一致していることを見出した。さらに、アミロイド蛋白の分子量が 7,500~23,000 と種々認められることにより、Glenner らは、アミロイド蛋白は L 鎖の可変領域 N 末端を含む fragment が何らかの機序で組織内に

図 3 図 1 と同部位の過マンガン酸カリ処理
アルカリコンゴレッド染色 (×100)
(Counter stain; hematoxylin 染色×100
血壁のコンゴレッドの染色性の消失を示す。

図 4 酵素抗体法 (×100)
(Counter-stain; methyl green 染色)
図 1 と同部位の血管壁に抗 AA に対して陽性
を示す。

図 5 酵素抗体法
表 2 症例 7 の脾臓 (×100)
(Counter-stain; hematoxylin 染色)
抗 AL (λ) に陽性所見を示す。

図 6 酵素抗体法
表 2 症例 6 の脾臓 (×100)
(Counter stain; hematoxylin 染色)
抗 AL (λ) に陰性所見を示す。

表 3 アミロイド線維蛋白およびその前駆
体の血中成分の分子量

アミロイド蛋白と血中成分	分 子 量
AL (AL κ or AL λ) * (L-chain fragment)	7500 ~ 23000
Ig L-chain	22000
Protein AA **	8500
SAA ***	80000~120000

*文献 33

**文献 7

***文献 34

沈着するのがアミロイドーシスであると考えた。さらに Glenner ら²⁹⁾は, in vitro においてアミロイドの合成に成功している。すなわち, アミロイドーシスを伴わない症例より得た BJP (λ) を試験管内でペプシン処理し, V_L と C_L 部分に切断すると沈殿物はコンゴレッド陽性で, 電子顕微鏡にて線維構造を示し, peptide map で V_L 部分を示し C_L を認めないと報告している。

以上の事実より, アミロイド AL は L 鎖由来で可変領域を含み, 分子量に種々のものが存在することになる。また, 免疫グロブリンの可変領域は N 末端より 110~120 残基を含む領域で個々の免疫グロブリンで異なった一次構造をとっている。特性として抗原識別や結合特異性などと密接に関係する部分である。さらに, κ 鎖および λ 鎖の可変領域の相同性に一定の基準を設けて

表 4 アミロイド線維蛋白およびその前駆体の血中成分の N 末端から 10 番目までのアミノ酸配列

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
AL kappa *										
I	Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser
II	Asp	Ile	Val	Met	Thr	Glu	Ser	Pro	Leu	Ser
BJ-P I	Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser
II	Asp	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Leu	Ser
Ig L-chain (kappa)	Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser
(lambda)	Ser	Glu	Leu	Thr	Gln	Asp	Pro	Ala	Val	Ser
Prot. AA **	Arg	Ser	Phe	Phe	Ser	Phe	Leu	Gly	Glu	Ala
SAA ***	Arg	Ser	Phe	Phe	Ser	Phe	Leu	Gly	Glu	Ala

*文献 28

**文献 35

***文献 36

分類すると、現在のところ、少なくとも κ 鎖は V κ I, V κ II, V κ III, V κ IV の 4 型^{30,31)}型に、 λ 鎖は V λ I, V λ II, V λ III, V λ IV, V λ V³²⁾ の 5 型の subgroup に区別されることが知られている。上記の事実を考慮に入れて今回我々の行った結果を検討すると、酵素抗体法において抗 AL (κ) および抗 AL (λ) 各 1 例においてのみアミロイド AL を同定しえたにすぎず、染色性も弱陽性にとどまった説明が可能になる。すなわち、① L 鎖には $\kappa \cdot \lambda$ と多数種類の subgroup が存在すること、② AL は L 鎖の可変領域を含み、また症例により分子量が異なっている。以上の点が重要と思われる。AL を酵素抗体法的に証明する場合、subgroup ごとの抗 AL 血清を作製し、これを組み合わせて行なえば免疫組織化学的に証明しえるものと考ええる。

V. 結 語

- (1) 続発性アミロイドーシス群 25 例

PCD に伴うアミロイドーシス群 14 例

を免疫組織化学的に比較検討した。

- (2) 続発性アミロイドーシス群の基礎疾患は慢性関節リウマチが 25 例中 16 例 (64%) と高頻度を占めた。Wright らの方法に全例感受性を示し、抗 AA 血清による酵素抗体法において全例 AA 蛋白を証明しえた。
- (3) PCD に伴うアミロイドーシス群は Wright らの方法に全例抵抗性を示した。血中 M 成分が L 鎖 κ を有するか、または尿中に BJP (κ) を認めた 4 症例のうち 1 症例が抗 AL (κ) で同定され血中 M 成分が L 鎖 λ を有するか、または尿中に BJP (λ) を認めた 7 症例のうち 1 症例が抗 AL (λ) で同定された。以上より、AL 蛋白は subgroup ごとの抗 AL 血清を組み合わせた酵素抗体法によって同定される可能性が示唆される。最後に本研究を推進する上で終始御指導を賜った磯部敬助教授、藤田拓男教授に深謝いたします。

文 献

- Kyle, AR. and Bayrd, ED. : Amyloidosis. Review of 236 cases. Medicine 54 : 271, 1975.
- Isobe, T. and Osserman, EF : Patterns of amyloidosis and their association with plasma cell dyscrasia, monoclonal immunoglobulin and Bence-Jones protein. N.Engl. J. Med. 290 : 473, 1974.
- Glennner, GG. : Amyloid deposits and amyloidosis. The β -fibrilloses (second of Two Parts) N.Engl. J. Med. 302 : 1333, 1980.
- Glennner, GG. et al. : Amyloid and amyloidosis. Excerpta Medica, 1980.

- 5) Glenner, GG., Harbaugh, J., Ohma, JI., Harada, M. and Cuatrecasas, P.: An amyloid protein; the amino-terminal variable fragment of an immunoglobulin light chain. *Biophys. Res. Commun.* 41 : 1287, 1970.
- 6) Ein, D., Kimura, S., Terry, WD., Magnotta, J. and Glenner, GG. Amino acid sequence of an amyloid fibril protein of unknown origin. *J. Biol. Chem.* 247 : 5653, 1972.
- 7) Levin, M., Franklin, EC., Frangione, B. and Pras, M.: The amino acid sequence of a major nonimmunoglobulin component of some amyloid fibrils. *J. Clin. Invest.* 51 : 2773, 1972.
- 8) Sletten, K., Westermark, P., Natvig, JB.: Characterization of amyloid fibril proteins from medullary carcinoma of the thyroid. *J. Exp. Med.* 143 : 993, 1976.
- 9) Westermark, P., Natvig, JB. and Johansson, B.: Characterization of an amyloid fibril protein from senile cardiac amyloid. *J. Exp. Med.* 146 : 631, 1977.
- 10) Costa, PP., Figueira, AS., Brovo, FR.: Amyloid fibril protein related to prealbumin in familial amyloidotic polyneuropathy. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 75 : 4499, 1978.
- 11) Osserman, EF.: in textbook of Medicine 14th ed. Saunders, Philadelphia. 1535, 1975.
- 12) 磯部 敬, 山内康平, 松本純治, 伊東俊夫: Plasma cell dyscrasia とアミロイドーシス. *日本臨床* 37 : 3165~3169, 1979.
- 13) 松本純治, 磯部 敬, 他: アミロイド蛋白 AA の酵素抗体法による組織内証明. *日本臨床免疫学会誌* 5 : 59-65, 1982.
- 14) Pras et al: The characterization of soluble amyloid prepared in water. *J. Clin. Invest.* 47 : 924-933, 1968.
- 15) Isobe, T.: Significance of ionic strength in the immunodiffusion with anti-AA. *Amyloid and Amyloidosis*, ed by Glenner, GG., Excerpta Medica Amsterdam, 348-350, 1980.
- 16) Isobe, T. and Osserman, EF.: Effects of dimethylsulfoxide on Bence-Jones proteins, amyloid fibrils and casein-induced amyloidosis. In *amyloidosis*. 247, edited by O. Wegelius and A. Pasternack Academic press, London, 1975.
- 17) Wright, JR. et al: Potassium permanganate reaction in amyloidosis. *Lab. Invest.* 36 : 274-281, 1977.
- 18) Nakane, PK. and Pierce, GB., Jr.: Preparation and application for localization of antigen. *J. Histochem. Cytochem* 14 : 929-931, 1966.
- 19) Linder, E. et al: Connective tissue origin of the amyloid-related protein SAA. *J. Exp. Med.* 144 : 1336-1347, 1976.
- 20) Benson, MD. and Kleiner, E.: Synthesis and secretion of serum amyloid protein A (SAA) by hepatocytes in mice treated with casein. *J. Immunol.* 124 : 495-499, 1980.
- 21) Selinger, MJ. et al.: Monokine-induced synthesis of serum amyloid A protein by hepatocytes. *Nature* 285 : 498-499, 1980.
- 22) Rosenthal, CJ. and Sullivan, L.: serum amyloid A evidence for its origin in polymorphonuclear leukocytes. *J. Clin. Invest.* 62 : 1181-1186, 1978.
- 23) Benditt, EP., Eriksen, H., Hermondsen, MA. and Ericsson, LH.: The major proteins of human and monkey amyloid substance: Common properties including unusual N-terminal amino acid sequences. *FEBS Letters* 19 : 169, 1971.
- 24) Levin, M., Franklin, EC., Frangione, B. and Pras, M.: The amino acid sequence of a major non-immunoglobulin component of some amyloid fibrils. *J. Clin. Invest.* 51 : 2773, 1972.
- 25) Sletten, K. and Husby, G.: The complete amino acid sequence of non-immunoglobulin amyloid fibril protein AS in juvenile rheumatoid arthritis. *Europ. J. Biochem.* 41 : 117, 1974.
- 26) Ein, D., Kimura, S. and Glenner, GG.: An amyloid fibril protein of unknown origin: partial amino acid sequence analysis. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 46 : 498, 1972.
- 27) Møyer, K., Sletten, K., Husby, G. and Natvig, JB.: An unusually large (83 amino acid residues) amyloid fibril protein AA from a patient with Waldenström's macroglobulinemia and amyloidosis. *Scand. J. Immunol.* 11 : 549-554, 1980.
- 28) Glenner, GG., Terry, W., Harada, M., Isersky, C. and Page, D.: Amyloid fibril proteins: Proof

- of homology with immunoglobulin light chains by sequence analysis. *Science* 172 : 1150, 1971.
- 29) Glenner, GG. and Page, DL. : International review of experimental pathology. Academic press, New York, 15 : 1, 1976.
- 30) Milstein, C. : Linked groups of residues in immunoglobulin K chains. *Nature* 216 : 330, 1967.
- 31) Wang, AC., Fudenberg, HH., Wells, JV. and Roelcke, D. : A new subgroup of the kappa chain variable region associated with anti-Pr cold agglutinins. *Nature* 243 : 126, 1973.
- 32) Hood, L., Gray, WR., Sanders, BG. and Dreyer, WJ. : Light chain evolution. *Cold Spr. Harb. Symp. quant. Biol.* 32 : 133, 1967.
- 33) Glenner, GG., Harada, M., Isersky, C., Cuatrecasas, P., Page, D. and Keiser, H. : Human amyloid protein : Diversity and uniformity. *Biochem. Biophys. Reseach Commun.* 41 : 1013, 1970.
- 34) Husby, G. and Natvig, JB. : A serum component related to nonimmunoglobulin amyloid protein AS, a possible precursor of the fibrils. *J. Clin. Invest.* 53 : 1054, 1974.
- 35) Husby, G., Sletten, K., Michaelsen, TE. and Natvig, JB. : Alternative nonimmunoglobulin origin of amyloid fibrils. *Nature* 238 : 187, 1972.
- 36) Marhaug, G., Sletten, K. and Husby, G. : Primary structure of human amyloid-related serum protein SAA : Amyloid and amyloidosis. *Excerpta Medica*, 337-342, 1980.
-