

診断の重要性を強調した。限局性アミロイドーシスに関与している形質細胞のモノクローナリティーを証明した<sup>9)</sup>。多発性骨髄腫患者において、総コレステロール、トリグリセライド高値例に多くアミロイド沈着を認め、これらが骨髄腫合併アミロイドーシスの指標となる可能性を示唆した。

2) アミロイド原性L鎖可変領域(NIG93V)の遺伝子を構築し、組み換え体NIG93V 大量調整を可能とし、*in vitro*での線維形成能の分析法を確立した。アミロイド原性L鎖の一次構造を明らかにし<sup>6,8)</sup>、アミロイド原性L鎖を標的として遺伝子治療の基礎的検討を開始した。全身性ALアミロイドーシスにおけるBence-Jones蛋白の解析、*in vitro* fibrillogenesisについて報告した。*in vitro*の実験系はALアミロイド沈着に関わる因子の解明、その制御法の開発に有用と考えられる。

3) ヒト骨髄腫細胞株<sup>9,10)</sup>をSCID-hIL6 トランスジェニックマウスの腹腔内への移植することが可能となり、実験的にALアミロイドーシスを惹起する可能性を示唆した。犬にALアミロイドーシスが発症することを明らかにした<sup>12)</sup>。

### 3. 家族性アミロイドポリニューロパチー(FAP)

1) FAP I型の新たな病態を明らかにした<sup>13-16)</sup>。九州において熊本県荒尾地区のMet30型のFAP患者153例に加えて、最近Ile50型の患者が福岡県糟屋郡(22例)、Cys114型の患者が長崎県国見町(23例)に発見された。

2) Cys114型のFAPにおいて、TTRのmutationにより立体構造が変化し、TTR抗体への反応性も変化している。未発症者において検出されたTTR Cys114のピークが発症とともに検出できる現象は、FAPの発症にCys114を介したmodificationが関与していること、さらにグルタチオンなどのチオール化合物の治療的可能性を示唆した。

3) 質量分析法を用いたFAP関連変異トランスサイレチン(TTR)の検出法の確立と5種類の新たなTTR分子異常を発見した。また、一方のアレルに54番目のコドンのグルタミン酸がリジンに置換した新たな症例を報告した<sup>17)</sup>。

4) 屍体肝移植本邦例の移植後の臨床病態について明らかにした<sup>18-21)</sup>。生体部分肝移植を施行したFAP患者11名の術前、術後の臨床経過の検討より、本疾患において生体肝移植が治療効果があることを証明し、また移植手術を安全に施行でき、かつ術後の回復も良好と考えられる適応基準を確立した<sup>22,23)</sup>。

5) トランスジェニックマウスを用いてアミロイド形成と環境要因について検討し、遺伝子的要因以外に環境要因の存在を示唆し、またVal→Met置換による高次構造の変化にともない、フリーになったCys10の-SH側鎖の存在がアミロイド形成の促進因子であることを示した。

### 4. 透析アミロイドーシス

1) 虎ノ門病院で開発した逆濾過ダイアライザーは、従来の透析方法で簡便に $\beta_2$ -mの除去率を、血液濾過透析と同等に増加させることが出来、透析医会コンセンサス会議で第3のダイアライザーとして認められた。Etidronate disodium剤により骨嚢胞の進展が一部の症例ではあるが抑制されることを証明した。

2) チオフラビンT蛍光定量法による*in vitro*実験系により、 $\beta_2$ -mアミロイド線維伸長反応の特性を明らかにし、*in vitro*のアミロイド線維伸長反応モデルを確立した。透析患者組織におけるアミロイド沈着部位のadvanced glycation end products(AGEs)修飾現象がアミロイド線維に如何なる役割を持つかをアミロイド伸長モデルにより検討した。AGEs化 $\beta_2$ -mの効果はnative  $\beta_2$ -mによるアミロイド線維伸長重合モデルに対し反応を阻害することを明らかにした。リコンビナント $\beta_2$ -mを用いても、上記アミロイド線維伸長が起こることが確認され、このモデルが透析アミロイド線維形成機構の解明につながると考えられる。

### 5. 脳アミロイドーシス

1) 脳A $\beta$ アミロイドーシスとしてのアルツハイマー病の生物学的マーカーを確立した。脳脊髄液tau, A

$\beta$  40/42の生理的変動を明らかにするとともに、その診断や治療効果の臨床的評価に有用であることを示した<sup>24,25)</sup>。アルツハイマー病では、対照に比べて、血漿中のA $\beta$ 分子種には変化がみられないが、髄液中のA $\beta$ 分子種ではA $\beta$  42の有意な減少が認められ、アルツハイマー病の診断マーカーの一つになりうることを示唆した。

- 2) アルツハイマー病脳内アミロイドの沈着に関する分子機構を探ってきた<sup>26-29)</sup>。特に、剖検脳の直接的分析によって脳内アミロイド沈着に早期発症型原因遺伝子(プレセニン1, APP)および危険因子(apoE)が如何に制御するかについて、分析を進めてきた。その結果、早期発症型原因遺伝子がアミロイド2成分であるA $\beta$  1-42/43の沈着亢進と連動していること、apoEがA $\beta$  1-40の沈着亢進に相関していることを明らかにした<sup>30-34)</sup>。プレセニンが生理的条件下ではN末端/C末端/APP複合体を形成してA $\beta$  42の生成を調節していること、病的条件下ではC末端が神経原線維変化とともに蓄積していることを明らかにした。ELISAや免疫組織化学的検索の結果において、プレセニン1(PS1)変異脳では、変異部位によってはA $\beta$  40も孤発性アルツハイマー病に比べて増加傾向を示すことが明らかとなり、APP717変異とPS1変異とでは、A $\beta$ 代謝に対する作用様式が異なる可能性を示唆した。
  - 3) アルツハイマー病の開始因子としてのA $\beta$  42を過剰産生するトランスジェニックマウスを作製して脳アミロイド沈着機序を検討した。10ヶ月のトランスジェニックマウスで脳内A $\beta$ は著明に増加し、大脳皮質にびまん性老人斑を認めるとともに皮質内血管壁にもA $\beta$ 沈着が認められ、脳内A $\beta$ 過剰生成は脳アミロイドの沈着を引き起こすことを証明した<sup>35)</sup>。
  - 4) 最近増加しつつある高齢者の脳アミロイドアンギオパチー(CAA)による脳皮質下出血症例の臨床病理学的検討を行った<sup>36-39)</sup>。高齢者CAAの孤発性の遺伝的危険因子を検討し、PS1遺伝子イントロン7の多型がCAAに関連すること、 $\alpha$ 1-antichymotrypsinのシグナルペプチドの多型がアルツハイマー病に合併するCAAの程度と関連することを初めて明らかにした。
6. その他のアミロイドーシス
- 1) 反応性AAアミロイドーシスの前駆体蛋白であるserum amyloid A(SAA)について検索し、新しく同定したSAA1の多型、SAA1 $\gamma$ がAAアミロイドーシスの危険因子であることを明らかにした<sup>40)</sup>。また、SAAの遺伝子頻度には人種差があり、SAA1 $\gamma$ は日本人の6割、中国人の7割が少なくとも1つの遺伝子を有するが、豪州イギリス系白人、ハンガリー人には非常に稀な多型である。AAアミロイドーシスの危険因子のSAA1 $\gamma$ は日本人にとって重要な危険因子であることを示唆した。
  - 2) 免疫組織化学的および免疫電顕的検索によりソマトスタチン由来のアミロイドを発見した<sup>41)</sup>。心房アミロイド(IAA)を免疫組織化学的および免疫電顕的に検索し、一部のアミロイドは心房利尿ペプチドの合成あるいは分泌機構の障害による心筋細胞の胞体小器官内で形成されることを証明した<sup>42)</sup>。
  - 3) 原発性皮膚アミロイドーシスおよび脂漏性角化症に伴うアミロイドについて免疫組織化学的に検索し、それぞれサイトケラチンに対する反応が若干異なるが、アミロイドがサイトケラチン由来であることを示唆した。
7. アミロイドーシスの新分類が普及し、教科書にも掲載された<sup>43,44)</sup>。
8. 重症度分類を作成した(ALアミロイドーシスおよびFAP)。
9. アメリカ合衆国メイヨ・クリニックで開催された第8回国際アミロイドーシス・シンポジウムにおいて、分科会の班員および研究協力者の多くが研究成果を発表した<sup>45)</sup>。
10. 患者からの特定疾患申請をもとにした日本のアミロイドーシスの各都道府県別の疫学的調査を行った。平成8年度は840人で、対前年度増加は219人であった。また、疫学班と協力しての全国疫学調査を行う(1999年2月)。

## 文 献

- 1) Han XS, Hosokawa M, Higuchi K, et al. Age-related changes in blood pressure in senescence-accelerated mouse(SAM); aged SAMP1 mice manifest hypertensive vascular diseases. *Lab Anim Sci* 1998;48:97-104.
- 2) Higuchi K, Hosokawa M, Takeda T. The senescent-accelerated mouse. *Meth Enzym* (in press).
- 3) Higuchi K, Kogishi K, Ishihara T, et al. Fibrilization in mouse senile amyloidosis is fibril conformation dependent. *Lab Invest* 1998;78:1535-1542.
- 4) Cui D, Hoshii Y, Ishihara T, et al. An immunohistochemical study of amyloid P component, apolipoprotein E and ubiquitin in human and murine amyloidosis. *Pathol Int* 1998;48:362-367.
- 5) Setoguchi M, Hoshii Y, Ishihara T, et al. Case report: Conjunctival AL amyloidosis associated with a low-grade B-cell lymphoma. (submitted).
- 6) Isobe T, Kametani F, Shinoda T. V-domain deposition of  $\lambda$  Bence Jones protein in the renal tubular epithelial cells in a patient with the adult Fanconi syndrome with myeloma. *Amyloid: Int J Exp Clin Invest* 1998;5:117-120.
- 7) Alim MA, Yamaki S, Shinoda T, et al. Structural relationship of lambda type light chains with AL amyloidosis. *Clin Immunol & Immunopathol* (in press).
- 8) Mawenyega K, Hara Y, Shinoda T, et al. Characterization of three human immunoglobulin  $\kappa$  amyloidogenic light chains of different structure. *Amyloid & Amyloidosis* (in press).
- 9) Mahmoud MS, Ishikawa H, Fujii R, Kawano MM. Induction of CD45 expression and proliferation in U-266 myeloma cell line by interleukin-6. *Blood* 1998;92:3887-3897.
- 10) Ishikawa H , Kawano MM. Biological significance of heterogeneity in human myeloma cells. *Int J Hematol* 1998;68:363-370.
- 11) Fujii R, Ishikawa H, Mahmoud MS, Asaoku H, Kawano MM. MPC-1-CD49e-immature myeloma cells included CD45+ subpopulations that could proliferate in response to IL-6 in human myelomas. *Br J Haematol* 1999; (in press).
- 12) Ramos-Vara JA, Takahashi M, Ishihara T, et al. Intestinal extramedullary plasmacytoma associated with amyloid deposition in three dogs: An ultrastructural and immunoelectron microscopic study. *Ultrastruct Pathol* 1998;22: (in press).
- 13) Ohnishi A, Ando Y, Hoshii Y, et al. Denervation of eccrine glands in patients with familial amyloidotic polyneuropathy type I. *Neurology* 1998;51:714-721.
- 14) Ando Y, Anan I, Suhr O, et al. Detection of variant protein in the hair: A new diagnostic method in familial polyneuropathy(FAP)(Met 30). *Br Med J* 1998;316:1500-1501.
- 15) Sakashita N, Ando Y, Takahashi K, et al. Familial amyloidotic polyneuropathy Type I with extracellular superoxide dismutase mutation: A case report. *Hum Pathol* 1998;13:845-850.
- 16) Ando Y, Suhr O, Salhy ELM. Oxidative stress and amyloidosis. *Histol Histopathol* 1998;13:845-850.
- 17) Nakazato M, Kishikawa M, Shimizu A, et al. Twelve abnormal transthyretins in systemic amyloidosis in Japan. *Amyloid and Amyloidosis* (in press).
- 18) Suhr O, Ando Y, Holmgren G, et al. Liver transplantation in familial amyloidotic polyneuropathy (FAP). A comparative study of transplanted and non-transplanted patient's survival. *Transplant Int* 1998;11:S160-163.
- 19) Suhr O, Ando Y, Holmgren G, et al. Improvement in the polyneuropathy associated with familial amyloid polyneuropathy after liver transplantaion. *Neurology* 1998;51:926-927.
- 20) Adams D, Samuel D, Nakazato M, et al. Liver transplantaion in familial amyloidotic polyneuropathy: Study of cohort of 40 patients. (submitted).
- 21) Schmidt HHJ, Nashan B, Nakazato M, et al. Familial amyloidotic polyneuropathy as a model for domino liver transplantation. (submitted).
- 22) Ikeda S, Takei Y, Yanagisawa N, et al. Partial liver transplantation from living donors in familial amyloid

- polyneuropathy. *Amyloid: Int J Exp Clin Invest* 1997;4:18-23.
- 23) Ikeda S, Takei Y, Yanagisawa N, et al. Peripheral nerves regenerated in familial amyloid polyneuropathy after liver transplantation. *Ann Int Med* 1997;127: 618-620.
  - 24) Kanai M, Matsubara E, Shoji M, et al. Longitudinal study of cerebrospinal fluid levels of tau, A  $\beta$  1-40 and A  $\beta$  1-42(43) in Alzheimer's disease: A study in Japan. *Ann Neurol* 1998;44:1-26.
  - 25) Shoji M, Matsubara E, Kanai M, et al. Combination assay of CSF Tau, A  $\beta$  1-40 and A  $\beta$  1-42(43) as a biochemical marker of Alzheimer's disease. *J Neurol Sci* 1998;158:134-140.
  - 26) Hoshino S, Tamaoka A, Takahashi M, et al. Emergence of immunoreactivities for phosphorylated-tau and amyloid- $\beta$  protein in chronic stage of fluid-percussion injury in rat brain. *Neuroreport* 1998;9:1879-1883.
  - 27) Funato H, Yoshimura M, Tamaoka A, et al. Quantitation of amyloid  $\beta$ -protein(A  $\beta$ ) in the cortex during aging and in Alzheimer's disease. *Am J Pathol* 1998;152:1633-1640.
  - 28) Ono S, Matsuno S, Tamaoka A, et al. Presence of amyloid  $\beta$  protein in skin biopsies of patients with amyotrophic lateral sclerosis (ALS) and non-ALS controls. *Lancet* 1998;351:956-957.
  - 29) Takeda K, Hossain S, Shinoda T, et al. Interaction of NACP/ $\alpha$ -synuclein with  $\beta$ /A4 and effect on the fibril formation in vitro. *Amyloid & Amyloidosis* (in press).
  - 30) Sudoh S, Kawamura Y, Sakaki Y, et al. Presenilin 1 mutations linked to familial Alzheimer's disease increase the intracellular levels of amyloid  $\beta$ -protein 1-42 and its N-terminally truncated variant(s) which are generated at distinct sites. *J Neurochem* 1998;71:1535-1543.
  - 31) Tamaoka A, Fraser PE, Mori H, et al. Amyloid-beta-protein isoforms in brain of subjects with PS1-linked, betaAPP-linked and sporadic Alzheimer's disease. *Mol Brain Res* 1998;56:178-185.
  - 32) Sodeyama N, Itoh Y, Yamada M, et al. The presenilin 1 intronic polymorphism is not associated with Alzheimer type neuropathological changes or sporadic Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64:548-551.
  - 33) Sato S, Kamino K, Sakaki Y, et al. Splicing mutation of presenilin-1 gene for early-onset familial Alzheimer's disease. *Human Mutation Supplement 1* 1998;S91-S94.
  - 34) Sodeyama N, Yamada M, Itoh Y, et al. Lack of genetic associations of  $\alpha$ 1-antichymotrypsin polymorphism with Alzheimer type neuropathological changes of sporadic Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* (in press).
  - 35) Shoji M, Kawarabayashi T, Hirai S, et al. Accumulation of amyloid  $\beta$  protein transgenic mice. *Neurobiol Aging* 1998;19:S59-63.
  - 36) Yamada M, Sodeyama N, Itoh Y, et al. Association of  $\alpha$ 1-antichymotrypsin polymorphism with cerebral amyloid angiopathy. *Ann Neurol* 1998;44:129-131.
  - 37) Kato S, Gondo T, Ishihara T, et al. Confocal observation of senile plaques in Alzheimer's disease: Senile plaque morphology and relationship between senile plaque and astrocytes. *Pathol Int* 1998;48:332-340.
  - 38) Yamada M, Sodeyama N, Itoh Y, et al. Butyrylcholinesterase K variant and cerebral amyloid angiopathy. *Stroke* (in press).
  - 39) Izumihara A, Ishihara T, Iwamoto N, Yamashita K, Ito H. Postoperative outcome of 37 patients with lobar intracerebral hemorrhage related to cerebral amyloid angiopathy. *Stroke* 1999;30:29-33.
  - 40) Baba S, Miyamoto S, Kawashima M, et al. Serum amyloid A gene polymorphism and AA-amyloidosis. *Amyloid & Amyloidosis* (in press).
  - 41) Takahashi M, Hoshii Y, Ishihara T, et al. Multihormone-producing islet cell tumor of the pancreas associated with somatostatin-immunoreactive amyloid. Immunohistochemical and immunoelectron microscopic studies. *Am J Surg Pathol* 1998;22:360-367.
  - 42) Takahashi M, Hoshii Y, Ishihara T, et al. Ultrastructural evidence for the formation of amyloid fibrils within cardiomyocytes in isolated atrial amyloid. *Amyloid: Int J Exp Clin Invest* 1998;5:35-42.

- 43) 石原得博. 肝アミロイドーシス. 肝臓病学 (戸田剛太郎、清澤研道他) 医学書院1998;pp468-475.
- 44) 石原得博. アミロイドーシス. 内科学教科書 (黒川清、松澤佑次) 文光堂 1999;(印刷中).
- 45) VIII International Symposium on Amyloidosis. August 7-11, 1998. Mayo Clinic Rochesta, Minnesota, USA.

# 平成10年度分担研究報告

## 目 次

皮膚アミロイドーシスの免疫組織化学的検討	
—原発性皮膚アミロイドと脂漏性角化症に伴うアミロイドについて— .....	47
山口大学医学部病理学第一講座	石原 得博, 星井 嘉信, 河野 裕夫
同 皮膚科	井上 佳代
同 附属病院病理部	瀬戸口美保子
アミロイドーシスの共存蛋白に関する病理組織学的検討	
—ヒトおよびマウスのアミロイドーシスにおける amyloid P component, apolipoprotein E および ubiquitin の検討— .....	51
山口大学医学部病理学第一講座	石原 得博, 河野 裕夫, 崔 丹, 星井 嘉信
同 附属病院病理部	高橋 睦夫
同 医療短期大学部	岩田 隆子
ユビキチンのamyloid enhancing factor (AEF) 効果についての病理学的研究 .....	
社会保険 小倉記念病院 病理科	横田 忠明
山口大学医学部病理学第一講座	石原 得博, 河野 裕夫, 権藤 俊一, 星井 嘉信
山口大学医学部附属病院病理部	瀬戸口美保子, 高橋 睦夫
マウス老化アミロイドーシスの伝播機構 .....	
信州大学医学部加齢適応研究センター脈管病態分野	樋口 京一, 森 政之, 千葉 卓哉, 中村 明宏, 傅 麗
京都大学再生医科学研究所再生誘導研究分野	松下 隆壽, 小岸久美子, 夏 晨, 細川 昌則
血清アミロイド A 遺伝子多型: AA-アミロイドーシスとの関連および人種差 .....	
浜松医科大学医学部病理学第二教室	馬場 聡, 筒井 祥博
山口大学医学部病理学第一講座	石原 得博, 星井 嘉信, 河野 裕夫
アミロイドと反応するAM34抗体と補体制御蛋白H因子の関連についての検討 .....	
札幌医科大学医学部内科学第一講座	今井 浩三, 伊東 文生, 吉本 満, 本多 佐保
多発性骨髄腫に伴うアミロイドーシスの臨床的検討	
—アミロイドーシス合併の危険因子— .....	73
広島赤十字・原爆病院第四内科	麻奥 英毅
同 第七内科	田利 晶
同 病理部	栗原 寛治, 藤原 恵

ALアミロイドーシス発症に関する骨髓腫細胞の細胞生物学的研究	
2. SCID-hIL6 transgenic mouseへの骨髓腫細胞株の移植系の確立	77
山口大学医学部寄生体学	河野 道生, 石川 秀明, 藤井 龍一, Maged S. Mahmoud
ALアミロイドーシスにおけるBence-Jones蛋白の解析および <i>in vitro</i> fibrillogenesis	80
東京医科歯科大学医学部神経内科	山田 正仁, 袖山 信幸, 坂本 昌巳, 入岡 隆, 原 健, 塩尻 俊明, 横田 隆徳, 水澤 英洋
東京医科歯科大学医学部保健衛生学科	窪田 哲朗
東京医科歯科大学医学部病理	大橋 健一
アミロイド原性L鎖可変領域遺伝子の構築と大腸菌での発現	84
東京都立大学大学院理学研究科化学専攻	篠田 友孝, 小池 守, 芹川久美子, K マウエニエガ, 梶 裕之
<i>In vitro</i> 透析アミロイド ( $\beta_2$ -m) 線維形成モデルの解析	88
新潟大学医学部内科学第二講座	下条 文武
福井医科大学医学部臨床検査医学講座	山口 格, 長谷川一浩
福井医科大学医学部附属病院検査部	橋本 儀一
福井医科大学医学部病理学第二講座	内木 宏延
透析アミロイドーシスの骨病変に対するetidronate disodiumによる治療の試み	92
虎の門病院腎センター	原 茂子, 乳原 善文, 山田 明
慢性腎不全透析方法と透析アミロイドーシス臨床病理学的検討	95
虎の門病院腎センター	原 茂子, 乳原 善文
同 病理	高川 竜子, 原 満
変異導入マウスを用いたアミロイドーシス発症機構の解析	99
山梨医科大学医学部生化学第一講座	前田秀一郎, 碓井 郁夫, 伊藤 禎洋
山梨医科大学医学部解剖学第一講座	加藤 靖子, 大野 伸一
山口大学医学部病理学第一講座	河野 裕夫, 石原 得博
I型FAPアミロイド形成の分子メカニズムと環境要因について	104
東大医科研・ヒトゲノム解析	榊 佳之, 高岡 裕
熊大・医・遺伝発生研	大田 美香, 鈴木 操, 山村 研一
熊大・医・二病理	宮川 和久, 高橋 潔



家族性アミロイドポリニューロパシー (FAP) のアミロイド沈着機構におけるAmyloid $\beta$ (A $\beta$ ), Amyloid $\beta$ precursor protein (A $\beta$ PP) の役割 .....	110
熊本大学臨床検査医学講座 安東由喜雄	
同 第一内科 寺崎 久泰, 大林 光念, 安藤 正幸	
同 神経内科 山下 太郎, 内野 誠	
アミロイド心筋症の頻度ならびに変異TTR型アミロイド心筋症の臨床診断上の問題点 .....	114
宮崎医科大学第三内科 中里 雅光	
パラフィン切片からの家族性アミロイドポリニューロパシーの遺伝子診断 .....	117
宮崎医科大学第三内科 中里 雅光	
家族性アミロイドポリニューロパシー (FAP) (Cys114) におけるCysteineの重要性について —治療的観点からの検討 .....	120
熊本大学臨床検査医学講座 安東由喜雄	
同 第一内科 寺崎 久泰, 大林 光念, 安藤 正幸	
同 神経内科 山下 太郎, 内野 誠	
家族性アミロイドポリニューロパシー(FAP(TTR Ile50))の臨床病理学的解析 .....	124
熊本大学医学部第二病理 坂下 直実, 高橋 潔	
同 臨床検査医学講座 安東由喜雄	
同 第一内科 大林 光念, 寺崎 久泰, 安藤 正幸	
同 神経内科 山下 太郎	
原三信病院 武井実根雄	
家族性アミロイドポリニューロパシー (FAP) (TTR Met30) 患者に対する正常トランスサイレチン (TTR) 大量投与による異型TTR産生抑制効果の検討 .....	128
熊本大学医学部第二病理 坂下 直実	
同 神経内科 山下 太郎, 内野 誠	
同 臨床検査医学講座 安東由喜雄	
同 第一内科 寺崎 久泰, 大林 光念, 安藤 正幸	
吉富製薬株式会社 橋本 元範	
国際試薬株式会社 上村 八尋	
皮膚温ならびに末梢神経生検像から見たFAPに対する肝移植の治療効果 .....	132
信州大学医学部第三内科 池田 修一, 森田 洋, 武井 洋一, 佐藤 俊一, 矢崎 正英, 小林佐千夫	

A $\beta$ 沈着阻害 (Sequestration) 機構	
—ヒト剖検腎におけるトランスサイレチンの役割に関する検討—	137
札幌医科大学医学部内科学第一講座	今井 浩三, 伊東 文生
札幌医科大学医学部微生物学講座	続 佳代, 藤井 暢弘
埼玉医科大学精神医学講座	深津 亮
$\alpha$ -synuclein (NACP) のプロセッシングとA $\beta$ 線維化への影響	141
東京都立大学大学院理学研究科化学研究室	篠田 友孝, 武田 和也, HOSSAIN S, SADIK G
東京都立精神医学総合研究所神経化学	上田 健治
脳アミロイドアンギオパチーとbutyrylcholinesterase遺伝子多型との関連	144
東京医科歯科大学神経内科	山田 正仁, 袖山 信幸, 水澤 英洋
浴風会病院	伊藤 嘉憲, 末松 直美, 大友 英一
東京都精神医学総合研究所神経病理	松下 正明
アルツハイマー病原因遺伝子産物プレセニン1と A $\beta$ アミロイド前駆体タンパクとの関連性について	148
大阪市立大学医学部脳神経科学	森 啓, 佐原 成彦
東京都精神医学総合研究所・分子生物学	亀谷富由樹, 田中喜久子, 大河内正康
プレセニン1 (PS1)・A $\beta$ 前駆体 (APP) 変異を有する家族性アルツハイマー病 (FAD) 脳における アミロイド $\beta$ 蛋白 (A $\beta$ ) 分子種の免疫組織化学的解析	152
筑波大学臨床医学系神経内科	玉岡 晃, 石井 一弘, 宮武 史子, 庄司 進一
大阪市立大学医学部老年医学研究部門脳・神経系分野	森 啓
アルツハイマー型痴呆を伴うダウン症候群脳におけるプレセニン1の発現様式の検討	157
信州大学医学部第三内科	池田 修一
豊科赤十字病院神経内科	関島 良樹
東京都精神医学総合研究所分子生物研究部門	亀谷富由樹, 田中喜久子
大阪市立大学老年医学研究部門脳神経系分野	森 啓
アミロイド $\beta$ 蛋白沈着機序の研究	
—家族性アルツハイマー病の原因遺伝子を発現するトランスジェニックマウスによる検討—	162
群馬大学医学部神経内科	東海林幹夫, 針谷 康夫, 金井 光康, 松原 悦朗, 瓦林 毅, 池田 将樹, 岡本 幸市
都立神経病院	平井 俊策

アルツハイマー病の診断および治療法の研究 —2つの大規模多施設共同研究結果の解析— …… 166  
群馬大学医学部神経内科 東海林幹夫, 金井 光康, 松原 悦郎,  
針谷 康夫, 岡本 幸市  
都立神経病院 平井 俊策

試験管内ALアミロイド線維形成機構の反応速度論モデルの開発, および生理的重合阻害分子ならびに  
非ペプチド性重合阻害剤の探索 I

—蛍光色素チオフラビンTを用いた, ヒトALアミロイド線維分光蛍光定量法の確立— …… 171

福井医科大学医学部病理学第二講座 内木 宏延  
新潟大学医学部内科学第二講座 下条 文武  
福井医科大学医学部臨床検査医学講座 長谷川一浩, 山口 格  
福井医科大学医学部内科学第一講座 上田 孝典  
信州大学医学部内科学第三講座 池田 修一

## CONTENTS

An immunohistochemical study of cytokeratins in primary cutaneous amyloidosis and secondary localized amyloidosis associated with seborrheic keratosis .....	47
Tokuhiro ISHIIHARA*	
Kayo INOUE**, Yoshinobu HOSHII*, Mihoko SETOGUCHI***, Hiroo KAWANO*	
*First Department of Pathology, Yamaguchi University School of Medicine	
**Department of Dermatology, Yamaguchi University School of Medicine	
***Department of Surgical Pathology, Yamaguchi University School of Medicine	
Immunohistochemical studies of amyloid associated proteins in human and murine amyloidosis ...	51
Tokuhiro ISHIIHARA*	
Hiroo KAWANO*, Dan CUI*, Yoshinobu HOSHII*, Mutsuo TAKAHASHI**, Takako IWATA***	
*First Department of Pathology, Yamaguchi University School of Medicine	
**Department of Surgical Pathology, Yamaguchi University School of Medicine	
***The School of Allied Health Science, Yamaguchi University	
Pathological examination of amyloid enhancing factor activity of ubiquitin .....	55
Tadaaki YOKOTA*	
Tokuhiro ISHIIHARA**, Hiroo KAWANO**, Toshikazu GONDO** Yoshinobu HOSHII**, Mihoko SETOGUCHI***, Mutsuo TAKAHASHI***	
*Department of Pathology, Kokura Memorial Hospital	
**First Department of Pathology, Yamaguchi University School of Medicine	
***Department of Surgical Pathology, Yamaguchi University School of Medicine	
Transmission of Mouse Senile Amyloidosis .....	59
Keiichi HIGUCHI*	
Masayuki MORI*, Takuya CHIBA*, Akihiro NAKAMURA*, Fu LI*, Takatoshi MATSUSHITA**, Kumiko KOGISHI**, Chen XIA**, Masanori HOSOKAWA**	
*Department of Aging Angiology, Research Center on Aging and Adaptation, Shinshu University School of Medicine	
**Department of Medical Embryology, Institute for Frontier Medical Sciences, Kyoto University	
Serum amyloid A gene polymorphism: Association with risk for AA-amyloidosis and comparison among ethnically defined human populations .....	63
Satoshi BABA*	
Yoshihiro TSUTSUI*, Tokuhiro ISHIIHARA**, Yoshinobu HOSHII**, Hiroo KAWANO**	
*Second Department of Pathology, Hamamatsu University School of Medicine	
**First Department of Pathology, Yamaguchi University School of Medicine	

Relation of Factor H and AM34 antibody which react with amyloid deposits .....	68
Kohzoh IMAI	
Fumio ITOH, Mitsuru YOSHIMOTO, Saho HONDA	
The First Department of Internal Medicine, Sapporo Medical University School of Medicine	
Clinical investigation on amyloidosis associated with multiple myeloma -Risk factor- .....	73
Hideki ASAOKU*	
Akira TARI**, Kanji KURIHARA***, Megumu FUJIWARA***	
*Fourth Department of Internal Medicine, Hiroshima Red Cross Hospital & Atomic-bomb Survivors Hospital	
**Seventh Department of Internal Medicine, Hiroshima Red Cross Hospital & Atomic-bomb Survivors Hospital	
***Division of Pathology, Hiroshima Red Cross Hospital & Atomic-bomb Survivors Hospital	
Biological Study of Myeloma cells in AL amyloidosis	
2. Establishment of <i>in vivo</i> system of transplantation of human myeloma cell lines into SCID-hIL6 transgenic mice. ....	77
Michio M. KAWANO	
Hideaki ISHIKAWA, Ryuichi FUJII, Maged S. MAHMOUD	
Department of Immunohematology, Yamaguchi University School of Medicine	
Analysis of Bence Jones protein and <i>in vitro</i> fibrillogenesis in AL amyloidosis .....	80
Masahito YAMADA*,	
Tetsuro KUBOTA**, Nobuyuki SODEYAMA*,	
Masami SAKAMOTO*, Takashi IRIOKA*, Ken HARA*,	
Toshiaki SHIOJIRI*, Takanori YOKOTA*,	
Ken-ichi OHASHI***, Hidehiro MIZUSAWA*	
*Departments of Neurology, Tokyo Medical and Dental University	
**Departments of Allied Health Sciences, Tokyo Medical and Dental University	
***Departments of Pathology, Tokyo Medical and Dental University	
Construction of a synthetic gene for variable- region of amyloidogenic light-chain (AL) and its expression in <i>E.coli</i> .....	84
Tomotaka SHINODA	
Mamoru KOIKE, Kumiko SERIKAWA, Kuwasi MAWENYEGA	
Laboratory of Biochemistry, Department of Chemistry, Graduate School of Science, Tokyo Metropolitan University	

Analysis of dialysis-related ( $\beta_2$ -m) amyloid fibril formation model <i>in vitro</i> .....	88
Fumitake GEJYO*	
Itaru YAMAGUCHI**, Kazuhiro HASEGAWA**	
Norikazu HASHIMOTO***, Hironobu NAIKI ****	
*Second Department of Internal Medicine, Niigata University School of Medicine	
**Department of Clinical and Laboratory Medicine, Fukui Medical University	
***Department of Clinical and Laboratory, Fukui Medical University	
****Department of Pathology, Fukui Medical University	
The management by etidronate disodium for dialysis-related amyloidosis .....	92
Shigeko HARA	
Yoshifumi UBARA, Akira YAMADA	
Kidney Center, Toranomon Hospital	
The investigation of risk factors on the progression of dialysis amyloidosis by the clinicopathological study of dialysis amyloidosis on HD and CAPD patients .....	95
Shioyeko HARA*	
Yoshihumi UBARA* , Ryuuko TAKAGAWA**, Mituru HARA**	
*Kidney Center , Toranomon Hospital	
**Department of Pathology, Toranomon Hospital	
Molecular basis of familial amyloidotic polyneuropathy: Analysis by using the mice carrying targeted mutations .....	99
Shuichiro MAEDA*	
Ikuo USHII*, Yasuko KATO**, Hiroo KAWANO***,	
Sadahiro ITO*, Shinichi OHNO**, Tokuhiko ISHIHARA ***	
*Department of Biochemistry, Yamanashi Medical University	
**Department of Anatomy, Yamanashi Medical University	
***Department of Pathology, Yamaguchi University School of Medicine	
Cysteine is a key factor of amyloidogenesis and importance of environment factor in type I familial amyloidotic polyneuropathy: Implications for developing an innovative therapy for amyloidosis ...	104
Yoshiyuki SAKAKI*	
Yutaka TAKAOKA*, Mika OHTA**, Misao SUZUKI**,	
Ken-ichi YAMAMURA**, Kazuhisa MIYAKAWA***, Kiyoshi TAKAHASHI***	
*Human Genome Center, Institute of Medical Science, University of Tokyo	
**IMEG, Kumamoto University School of Medicine	
***Department of Pathology, Kumamoto University School of Medicine	

Role of amyloid $\beta$ precursor protein (A $\beta$ PP) in amyloid formation mechanism of familial amyloidotic polyneuropathy (FAP) .....	110
Yukio ANDO*	
Hisayasu TERASAKI**, Konen OBAYASHI**, Taro YAMASHITA***, Makoto UCHINO***, Masayuki ANDO**	
*Department of Clinical Laboratory Medicine, Kumamoto University School of Medicine	
**First Department of Internal Medicine, Kumamoto University School of Medicine	
***Department of Neurology, Kumamoto University School of Medicine	
Incidence of amyloid cardiomyopathy and diagnosis of transthyretin-related amyloid cardiomyopathy .....	114
Masamitsu NAKAZATO	
Third Department of Medicine, Miyazaki Medical College	
Detection of transthyretin gene mutations in familial amyloidotic polyneuropathy by analysis of DNA extracted from formalin-fixed and paraffin-embedded tissues .....	117
Masamitsu NAKAZATO	
Third Department of Medicine, Miyazaki Medical College	
Biochemical characterization of normal and variant transthyretins (TTRs) of familial amyloidotic polyneuropathy (FAP Cys114) .....	120
Yukio ANDO*	
Hisayasu TERASAKI**, Konen OBAYASHI**, Taro YAMASHITA***, Makoto UCHINO***, Masayuki ANDO**	
*Department of Clinical Laboratory Medicine, Kumamoto University School of Medicine	
**First Department of Internal Medicine, Kumamoto University School of Medicine	
***Department of Neurology, Kumamoto University School of Medicine	
Familial amyloidotic polyneuropathy (TTR Ile50): The first autopsy case report .....	124
Naomi SAKASHITA*	
Yukio ANDO**, Konen OBAYASHI***, Hisayasu TERAZAKI***, Masayuki ANDO***, Taro YAMASHITA****, Mineo TAKAI*****, Kiyoshi TAKAHASHI*	
*Second Department of Pathology, Kumamoto University School of Medicine	
**Department of Clinical Laboratory Medicine, Kumamoto University School of Medicine	
***First Department of Internal Medicine, Kumamoto University School of Medicine	
****Department of Neurology, Kumamoto University School of Medicine	
*****Division of Urology, Hara-Sanshin Hospital	

Negative feedback for variant transthyretin (TTR) synthesis by administration of a large amount of normal TTR in familial amyloidotic polyneuropathy (FAP) (TTR Met30) patient .....	128
Naomi SAKASHITA*	
Taro YAMASHITA**, Yukio ANDO***, Hisayasu TERAZAKI****, Konen OBAYASHI****, Motonori HASHIMOTO*****, Yahiro UEMURA*****, Makoto UCHINO**, Masayuki ANDO*****	
*Second Department of Pathology, Kumamoto University School of Medicine	
**Department of Neurology, Kumamoto University School of Medicine	
***Department of Clinical Laboratory Medicine, Kumamoto University School of Medicine	
****First Department of Internal Medicine, Kumamoto University School of Medicine	
*****Yoshitomi Pharmacy Corporation	
*****International Reagent Corporation	
Effect of liver transplantation for familial amyloid polyneuropathy: in the viewpoint of skin temperature and histopathological examination of sural nerve biopsies. ....	132
Shu-ichi IKEDA	
Hiroshi MORITA, Yo-ichi TAKEI, Shun-ichi SATOH, Masahide YAZAKI, Sachio KOBAYASHI	
Department of Medicine (Neurology) , Shinshu University School of Medicine	
Study of sequestration mechanism for amyloid $\beta$ -the role for transthyretin, sequestering protein in normal human kidney- .....	137
Kohzoh IMAI*	
Kayo TSUZUKI**, Ryo FUKATSU***, Fumio ITOH*, Nobuhiro FUJII**	
*The First Department of Internal Medicine, Sapporo Medical University, School of Medicine	
**Department of Microbiology, Sapporo Medical University, School of Medicine	
***Department of Neuropsychiatry, Saitama Medical School	
Processing of NACP/ $\alpha$ -synaclin and effect on the A $\beta$ fibril formation <i>in vitro</i> .....	141
Tomotaka SHINODA*	
Kazuya TAKEDA*, Shahanara HOSSAIN*, Goram SADIK*, Kenji UEDA**	
*Department of Chemistry, Graduate School of Science, Tokyo Metropolitan University	
**Neurochemistry, Tokyo Institute of Psychiatry	
Butyrylcholinesterase K variant and cerebral amyloid angiopathy .....	144
Masahito YAMADA*	
Nobuyuki SODEYAMA*, Yoshinori ITOH**, Naomi SUEMATSU**, Eiichi OTOMO**, Masaaki MATSUSHITA***, Hidehiro MIZUSAWA*	
*Department of Neurology, Tokyo Medical and Dental University	
**Yokufukai Geriatric Hospital	
***Department of Neuropathology, Tokyo Institute of Psychiatry	



Presenilin 1 affects the metabolism of C-terminal fragment derived from Alzheimer's amyloid precursor protein (APP) in PC12 cells .....	148
Hiroshi MORI*	
Fuyuki KAMETANI **, Kikuko TANAKA **, Mihoko USAMI**, Masayasu OKOCHI **, Naruhiko SAHARA *	
*Department of Neuroscience, Osaka City University	
**Department of Molecular Biology, Tokyo Institute of Psychiatry	
Distinguishable effects of presenilin-1 and APP717 mutations on cerebral A $\beta$ 42 and A $\beta$ 40 deposition in seniles plaque and meningeal vessels .....	152
Akira TAMAOKA*	
Kazuhiro ISHII*, Fumiko MIYATAKE*, Shin-ichi SHOJI*, Hiroshi MORI**	
*Department of Neurology, Institute of Clinical Medicine, University of Tsukuba	
**Osaka City University Medical School	
Expression of presenilin-1 in brains of aged Down's syndrome patients with dementia of Alzheimer's type. ....	157
Shu-ichi IKEDA*	
Yoshiki SEKIJIMA**, Fuyuki KAMETANI****, Kikuko TANAKA ***, Hiroshi MORI****	
*Department of Medicine (Neurology), Shinshu University School of Medicine	
**Department of Neurology, Toyoshina Red Cross Hospital	
***Department of Molecular Biology, Tokyo Institute of Psychiatry	
****Department of Neuroscience, Osaka City University, Medical School	
Study of mechanism of amyloid $\beta$ protein amyloidosis	
-Analyses of transgenic mice overexpressing genes cause familial Alzheimer's disease. ....	162
Mikio SHOJI*	
Yasuo HARIGAYA*, Mitsuyasu KANAI*, Etsuro MATSUBARA*, Takeshi KAWARABAYASHI*, Masaki IKEDA*, Koichi OKAMOTO*, Shunsaku HIRAI**	
*Department of Neurology, Gunma University School of Medicine	
**Tokyo Metropolitan Neurological Hospital	
Study of diagnosis and treatment of Alzheimer's disease.	
-Analysis of the result of 2 large scale multicenter cooperative study- .....	166
Mikio SHOJI*	
Mitsuyasu KANAI*, Etsuro MATSUBARA*, Yasuo HARIGAYA*, Koich OKAMOTO*, Shunsaku HIRAI**	
*Department of Neurology, Gunma University School of Medicine	
**Tokyo Metropolitan Neurological Hospital	

Hironobu NAIKI\*

Fumitake GEJYO\*\*, Takanori UEDA\*\*\*\*, Shu-ichi IKEDA\*\*\*\*\*,  
Kazuhiro HASEGAWA\*\*\*, Itaru YAMAGUCHI\*\*\*

\*Second Department of Pathology, Fukui Medical University

\*\*Second Department of Internal Medicine, Niigata University School of Medicine

\*\*\*Department of Clinical and Laboratory Medicine, Fukui Medical University

\*\*\*\*First Department of Internal Medicine, Fukui Medical University

\*\*\*\*\*Third Department of Internal Medicine, Shinshu University School of Medicine

皮膚アミロイドーシスの免疫組織化学的検討

—原発性皮膚アミロイドと脂漏性角化症に伴うアミロイドについて—

研究者 石原 得 博\* 井上 佳 代\*\* 星井 嘉 信\*  
瀬戸口 美保子\*\*\* 河野 裕 夫\*

はじめに

皮膚限局性アミロイドーシスには原発性皮膚アミロイドーシス(PCA)と二次性皮膚アミロイドーシス(SCA)と、稀ではあるがamyloidosis cutis nodularis atrophicansが存在する。PCAとSCAでは、臨床的に“痒み”という点で大きく異なり、PCAは激しい痒みを有するが、SCAは伴わないことの方が多い。

両者のアミロイドは表皮を認識する抗サイトケラチン(CK)抗体でその病変部表皮、アミロイドともに染色されることから、同一の物質であるとの報告があり<sup>1)</sup>、前駆体蛋白は、表皮ケラチンであるとする説が有力である。しかしその発生病理については不明な点が多い<sup>2)</sup>。

二次性皮膚アミロイドーシスには基底細胞癌、日光角化症、ポーエン病、脂漏性角化症等に合併するものが知られている。その合併頻度については基底細胞癌以外ではほとんど報告がない。

研究の目的は、1) 脂漏性角化症においてアミロイドの合併頻度を検索すること、2) 種々の抗CK抗体を用いて皮膚のアミロイドを免疫染色することで前駆体蛋白を同定すること、また、3) アミロイド前駆体蛋白の由来細胞を明らかにすること

とである。さらに、SCAとは臨床像の異なるPCAについても免疫組織化学的に検索した。

方 法

1978年から1987年までの10年間に当院皮膚科外来を受診し、皮膚生検で脂漏性角化症と診断された325検体(299症例)についてアミロイド沈着の有無をコンゴ赤染色と偏光顕微鏡で検索した。さらに陽性例について、11種類の抗CKモノクローナル抗体; 34βB4(CK1), OV-TL12/30(CK7), C-51(CK8), DE-K10(CK10), AE8(CK13), LL002(CK14), DC10(CK18), RCK108(CK19), IT-Ks20.8(CK20), 34βE12(CK1,5,10,14), MNF116(CK5,6,8,17)を用いて免疫染色を行った。また、PCA19検体(lichen amyloidosis:16検体, macular amyloidosis:3検体)についても同様の検索を行った。

表1 免疫染色の結果

Antibody	SK	PCA
CK1	0/35	0/19
CK7	0/34	0/19
CK8	0/35	0/19
CK10	16/34(48.5%)	1/19(5.3%)
CK13	0/32	0/19
CK14	0/33	0/19
CK18	0/35	0/19
CK19	0/33	0/19
CK20	0/33	0/19
CK1,5,10,14	31/37(83.8%)	19/19(100%)
CK5,6,8,17	30/33(90.9%)	5/19(26.3%)

SK; 脂漏性角化症 PCA; 原発性皮膚アミロイドーシス

\* 山口大学医学部病理学第一講座

\*\* 同 皮膚科

\*\*\* 同 附属病院病理部

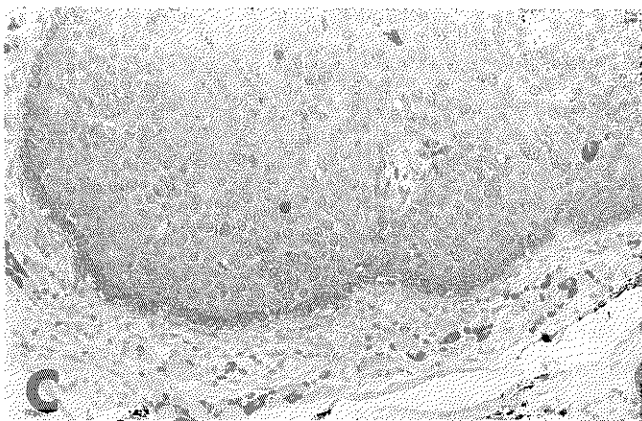
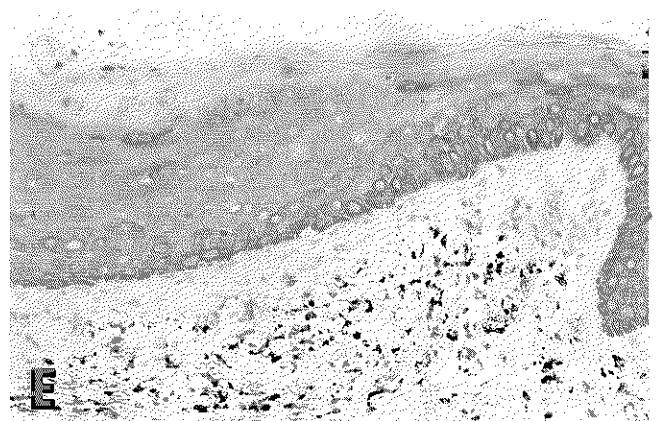
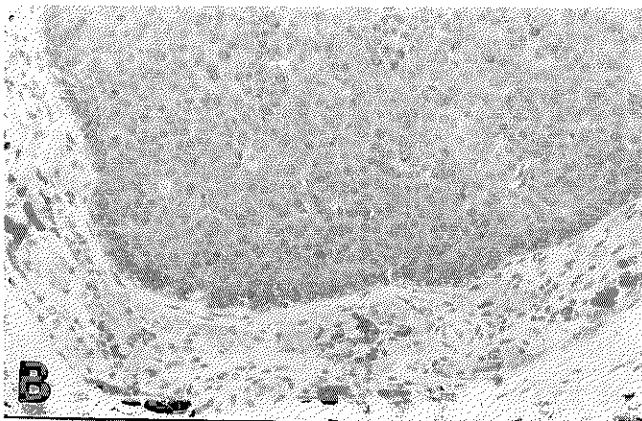
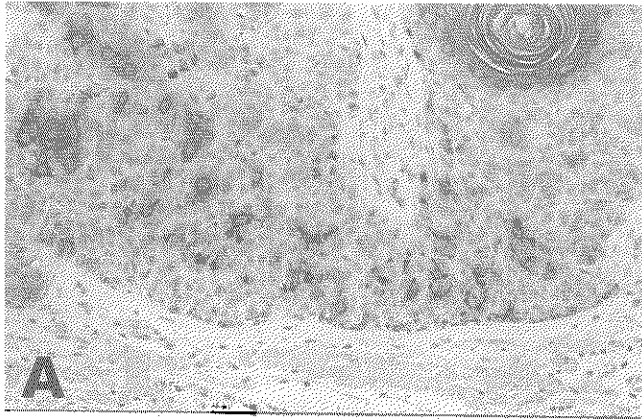


図1 抗サイトケラチン抗体を用いた皮膚アミロイドの免疫染色  
 A,B,C: 脂漏性角化症に沈着するアミロイド  
 D,E: 原発性皮膚アミロイドーシス  
 A: 抗CK10抗体, B,D: 抗CK1,5,10,14抗体,  
 C,E: 抗CK5,6,8,17抗体

## 結 果

脂漏性角化症の325例中39例 (12%) にアミロイド沈着を認めた。

免疫組織化学的検索の結果 (表1) ではアミロイド物質に対し, 抗CK抗体のうち, 脂漏性角化症ではDE-K10で34例中16例 (48.5%), 34βE12で37症例中31例 (83.8%), MNF116で33例中30例 (90.9%)に陽性であった (アミロイドの沈着が少量で, 免疫染色を行った標本中にアミロイドが認められないものは, 判定不能例として除外した) (図

1 A,B,C)。また, PCAではDE-K10で19例中1例 (5.3%), 34βE12で全例(100%), MNF116で19例中5例(26.3%)のアミロイドに陽性であった (図1 D,E)。また, 34βB4およびDE-K10の抗体で脂漏性角化症の腫瘍細胞での発現分布が正常表皮と異なっており, 正常では発現されないはずの基底細胞においても発現がみられた (図1 A)。しかし同様の抗体でPCAの表皮は正常表皮と同じ発現分布を示した。