

にも適用できるものと思われた。CSF tauのoriginは大脳の障害と考えられた。

結 論

これらの2つの大規模多施設共同研究GTT2, GTTOは、脳脊髄液tau, A β 1-40とA β 1-42(43)の測定がADの臨床診断と鑑別に現実の臨床場面で有用であることを示している。世界的に提唱された厳密な基準を世界で初めて満たした研究であり、今後の世界的な普及と新たなに開発されつつある治療法を客観的に効果し、一日も早いADの根本的な治療法の確立に役立つことが期待される。

文 献

- 1) Matsubara E, Hirai S, Amari M, et al. α 1-antichymotrypsin as a possible biological marker for Alzheimer-type dementia. *Ann Neurol* 1990;28: 561-567.
- 2) Harigaya Y, Shoji M, Nakamura T, Matsubara E, Hosoda K, Hirai S. α 1-antichymotrypsin levels in cerebral fluid is closely associated with late onset Alzheimer's Disease. *Internal Medicine* 1995;34: 481-484.
- 3) Shoji M, Golde TE, Ghiso J, et al. Production of the Alzheimer Amyloid β protein by normal proteolytic processing. *Science* 1992;258: 126-129.
- 4) Nakamura T, Shoji M, Harigaya Y, et al. Amyloid β protein levels in cerebrospinal fluid are elevated in early-onset Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1994; 36: 903-911.
- 5) Tamaoka A, Sawamura N, Fukushima T, et al. Amyloid β protein 42(43) in cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer's disease. *J Neurol Sci* 1997;148: 41-45.
- 6) Shoji M, Matsubara E, Kanai M, et al. Combination assay of CSF Tau, A β 1-40 and A β 1-42(43) as a biochemical marker of Alzheimer's disease. *J Neurol Sci* 1998;158: 134-140.
- 7) Kanai M, Matsubara E, Isoe K, et al. Longitudinal study of cerebrospinal fluid levels of tau, A β 1-40 and A β 1-42(43) in Alzheimer's disease: A study in Japan. *Ann Neurol* 1998;44: 17-26.
- 8) Growdon JH. To Tap or Not to Tap: Cerebrospinal Fluid Biomarkers of Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1998;44: 6-7.
- 9) Mori H, Hosoda K, Matsubara E, et al. Tau in the cerebrospinal fluids: establishment of the sandwich ELISA with antibody specific to the repeat sequence in tau. *Neurosci Lett* 1995;186: 181-183.
- 10) Nishimura T, Takeda M, Nakamura Y, et al. Basic and clinical studies on the measurement of tau protein in cerebrospinal fluid as a biological marker for Alzheimer's disease and related disorders: multicenter study in Japan. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1998;20:227-235.
- 11) Aoki M, Abe K, Oda N, et al. A presenilin-1 mutation in a Japanese family with Alzheimer's disease and distinctive abnormalities on cranial MRI. *Neurology* 1997;48: 1118-1120.

Study of diagnosis and treatment of Alzheimer's disease.
-Analysis of the result of 2 large scale multicenter cooperative study-

by

Mikio SHOJI*

Mitsuyasu KANAI*, Etsuro MATSUBARA*, Yasuo HARIGAYA*,

Koich OKAMOTO*, Shunsaku HIRAI**

from

*Department of Neurology, Gunma University School of Medicine

**Tokyo Metropolitan Neurological Hospital

New large scale multicenter study consisted of 236 cerebrospinal fluid samples in Gunma-Tottori-Tohoku study in Japan (GTT1) with additional 92 new samples were reevaluated to confirm the clinical usefulness of measuring CSF tau, A β 1-40 and A β 1-42(43) for diagnostic makers of Alzheimer's disease (GTT2). Total of 328 subjects consisting of 116 patients with Alzheimer's disease (AD), 71 normal controls, 48 patients with non-AD dementia, and 93 with other neurological diseases were examined by ELISA of tau, A β 1-40, and A β 1-42(43). The AD group showed a significantly higher level of tau , increased A β 1-40/1-42 ratio and AD index than the normal control group (P < 0.001). The diagnostic sensitivity was 78% and specificity was 80% and an improvement in sensitivity (to 93%) was obtained in the longitudinal evaluation. Another large scale multicenter study (Gunma-Tottori-Tohoku-Oosaka study in Japan: GTTO) consisted of 704 cerebrospinal fluid samples for measuring CSF tau revealed identical sensitivity 53% and specificity 80% as seen in GTT2 for diagnostic marker of AD. No significant increase of CSF tau in various diseases with neurofibrilally tangles (Tauopathy) and other non-AD type dementia. These 2 large scale multicenter study revealed the clinical usefulness of combination assay for CSF tau, A β 1-40 and A β 1-42(43) in CSF. Contribution for development of treatment and worldwide usage would be hoped.

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—

研究者 内 木 宏 延* 下 条 文 武** 上 田 孝 典***
池 田 修 一**** 長谷川 一 浩***** 山 口 格*****

目 的

ALアミロイドーシスは、日本におけるヒトアミロイドーシスの約半数を占めるが、他のアミロイドーシスと同様、有効な治療法はおろか発症機構の詳細は未だ解明されていない。われわれは本研究で、ALアミロイド線維沈着機構の解明、および沈着阻害剤の開発を目指し、全身性ALアミロイドーシス患者から得た臓器沈着ALアミロイド線維、およびAL蛋白質を用い、試験管内ALアミロイド線維形成を反応速度論的に解析する実験系を確立、さらに同実験系を用い、アミロイド線維形成を阻害する生体分子、および非ペプチド性重合阻害剤を探索する。

我々はこれまでに、蛍光色素チオフラビンT (ThT)を用いた、アミロイド線維の分光蛍光定量法を世界に先駆けて開発した¹⁾。さらに種々のヒト、およびマウスアミロイドーシスにおいて、アミロイド線維伸長の一次反応速度論モデル^{2,4)}、およびアミロイド線維形成の重合核依存性重合モデル^{5,6)}を確立し、アポリポ蛋白質E等の生体分子、および抗酸化剤などの有機化合物が持つアミロイド線維形成

阻害機構を反応速度論的に解析して来た^{5,6)}。

3年計画の初年次には、ALアミロイド線維形成の試験管内解析系を確立し、線維形成の反応速度論モデルを構築する。第2年次には上記モデルを用い、線維形成阻害因子を探索し、合わせて臨床例の蓄積による線維形成モデルの一般化を図る。第3年次には、合成展開により高性能非ペプチド性重合阻害剤を開発し、合わせて前駆蛋白質の構造/線維形成能と臨床的諸因子、特にアミロイド沈着の臓器分布パターンとの相関解析を行う。

今回は本研究の第一歩として、臨床材料から得たヒトALアミロイド線維の試験管内分光蛍光定量法について報告する。

方 法

- (i)ALアミロイド線維は、全身性ALアミロイドーシス剖検例(67歳女性、IgG λ 型)の新鮮凍結肺内リンパ節(3.2g)より、Pras法にて粗抽出後、10⁵ × g超遠沈、及び50~60%不連続ショ糖密度勾配超遠沈により精製した。透析アミロイド線維は、別に記述してあるように精製した⁴⁾。
- (ii)精製ALアミロイド線維の形態は、1%燐タンゲステン酸(pH 7.0)でネガティブ染色後、透過電顕(HITACHI H-7000)にて観察した。
- (iii)精製ALアミロイド線維の蛋白組成は、還元条

*福井医科大学医学部病理学第二講座

**新潟大学医学部内科第二講座

***福井医科大学医学部内科学第一講座

****信州大学医学部内科学第三講座

*****福井医科大学医学部臨床検査医学講座

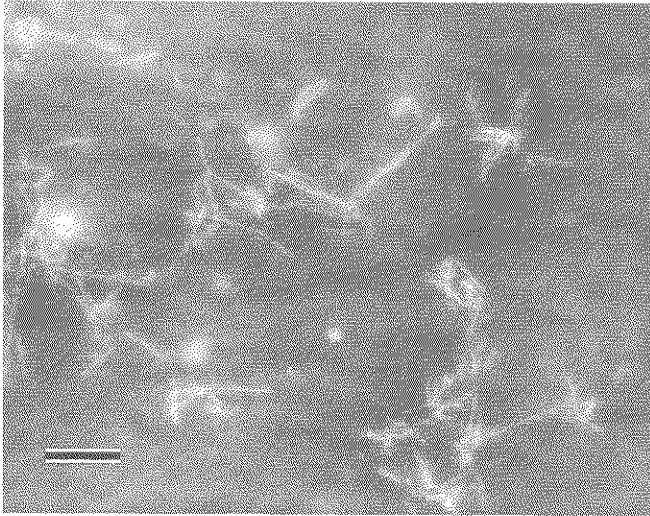


図1 精製したALアミロイド線維のネガティブ染色後の電顕像。スケールは100 nmを示す。

- 件下にTricine-SDS-PAGE法により解析した。
- (iv)分光蛍光定量のための反応溶液は容量1.0 mlで、0 ~ 5 μ M ThT (和光純薬), 及び50 mM glycine-NaOH, pH 8.5を含んでいた。
- (v)分光蛍光定量は、HITACHI F-3010分光蛍光度計を用い、レシオ・モード、25 $^{\circ}$ Cで行った。
- (vi)蛋白定量は、ウシ γ -グロブリンをスタンダードに、Lowry法で行った。

結果及び考察

- (i)図1に示す様に、電子顕微鏡を用いた形態学的観察により、幅約10 nm, らせん構造を持つ典型的ALアミロイド線維を確認した。
- (ii)SDS-PAGEにて、分子量約7, 15, 及び36 kDaのバンドを認めた。抗ヒト γ 鎖抗体等を用いたWestern blotは現在進行中である。
- (iii)ALアミロイド線維に結合したThTの極大励起・蛍光波長は、各々445 nm, 490 nmであった。これは、これまでに解析した種々のヒト、及びマウスアミロイド線維の極大励起・蛍光波長(Ex: 446~455 nm, Em: 482~490 nm)とほぼ同じであり¹³⁴⁾、ThTがアミロイド線維の共通構造に結合して蛍光を発すると考えられる。
- (iv)2.5 μ g/mlのALアミロイド線維に対しThT濃度を変化させると蛍光は双曲線を描いて増加し、プラトーに達した。双曲線よりThTのKd値を求めると、約300 nMであった。これまでに解

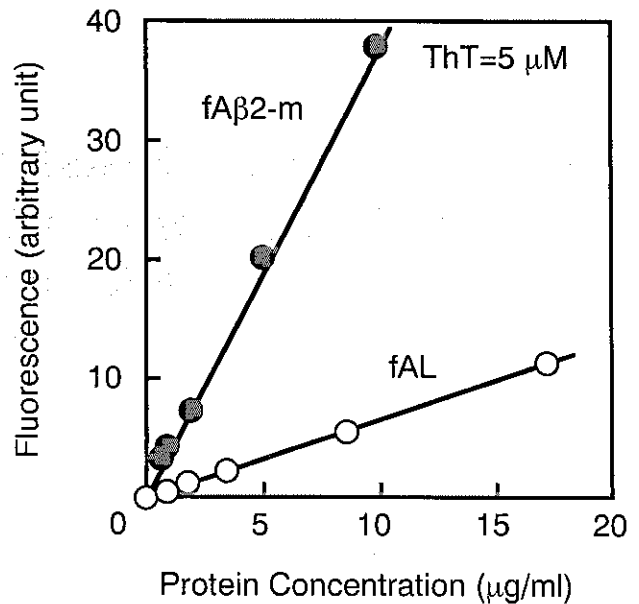


図2 ALアミロイド線維(fAL), 及び透析アミロイド線維(fA β ₂-m)定量のための標準曲線。反応溶液は5 μ M ThT, 50 mM glycine-NaOH, pH 8.5, 及び図に示す濃度のアミロイド線維を含んでいた。fAL, 及びfA β ₂-mの励起・蛍光波長は、それぞれ445-490 nm, 及び455-485 nmであった。

- 析した種々のヒト、及びマウスアミロイド線維のKd値は35~1100 nMであり¹³⁴⁾、今回解析したALアミロイド線維は、ThTに対し比較的親和性が高いと考えられる。また上に述べた共通結合部位の微妙な立体構造の違いが、種々のアミロイド線維間のKd値の違いをもたらしていると考えられる。
- (v)図2に示す様に、5 μ MのThTに対しALアミロイド線維濃度を変化させた場合、蛍光強度は直線的に変化し、これよりALアミロイド線維定量のための標準曲線を作成した。
- (vi)5 μ MのThTに対し、同じ蛋白濃度の透析アミロイド線維、及びALアミロイド線維が発する蛍光強度を比較すると、前者が後者の約6倍の強度を示した(図2)。両アミロイド線維とThTとの結合状態の違いが、上記蛍光強度の差をもたらしていると考えられる。

結語、及び今後の課題

今回我々は、ThTを用いたヒトALアミロイド線維の試験管内分光蛍光定量法を確立した。今後の

課題として、抽出したALアミロイド線維からAL蛋白質（モノマー）を精製し、ALアミロイド線維伸長の一次反応速度論モデル、及び重合核依存性重合モデルを構築する。また、全身性ALアミロイドーシスにおいては、症例ごとに沈着したAL蛋白質の一次構造が異なる。そこで剖検症例を集積し、上記モデルの一般化を図る。

文 献

- 1) Naiki H, Higuchi K, Hosokawa M, Takeda T. Fluorometric determination of amyloid fibrils in vitro using the fluorescent dye, thioflavine T. *Anal Biochem* 1989;177:244-249.
- 2) Naiki H, Higuchi K, Nakakuki K, Takeda T. Kinetic analysis of amyloid fibril polymerization in vitro. *Lab Invest* 1991;65:104-110.
- 3) Naiki H, Nakakuki K. First-order kinetic model of Alzheimer's β -amyloid fibril extension in vitro. *Lab Invest* 1996;74:374-383.
- 4) Naiki H, Hashimoto N, Suzuki S, Kimura H, Nakakuki K, Gejyo F. Establishment of a kinetic model of dialysis-related amyloid fibril extension in vitro. *Amyloid* 1997;4:223-232.
- 5) Naiki H, Gejyo F, Nakakuki K. Concentration-dependent inhibitory effects of apolipoprotein E on Alzheimer's β -amyloid fibril formation in vitro. *Biochemistry* 1997;36:6243-6250.
- 6) Naiki H, Hasegawa K, Yamaguchi I, Nakamura H, Gejyo F, Nakakuki K. Apolipoprotein E and antioxidants have different mechanisms of inhibiting Alzheimer's β -amyloid fibril formation in vitro. *Biochemistry* 1999;(in press).

Fluorometric determination of AL-type amyloid fibrils *in vitro*, using the fluorescent dye,
Thioflavin T

by

Hironobu NAIKI*

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

from

*Second Department of Pathology, Fukui Medical University

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

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

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

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

In order to make clear the mechanisms of amyloid fibril deposition in patients with systemic AL amyloidosis as well as to develop the inhibitors of amyloid fibril deposition *in vivo*, we have made a three-year project where 1) we collect the fresh-frozen organs with heavy amyloid burden from the autopsy cases of systemic AL amyloidosis; 2) we purify AL-type amyloid fibrils (fAL) and their monomeric constituents (AL) from these organs; 3) we develop a kinetic experimental system to analyze the formation of fAL *in vitro*; 4) utilizing this system, we search the physiologic inhibitors as well as the non-peptide antagonists of fAL formation *in vitro*. As a first step of this project, we purified fAL from the pulmonary lymph node of the patient with systemic AL amyloidosis (67 years old, female, non-myeloma type, IgG λ type). We performed electron-microscopic analysis and optimized the condition for the fluorometric determination of fAL *in vitro* with thioflavin T (ThT). Typical amyloid fibrils were purified. Amyloid-bound ThT exhibited the fluorescence with the excitation and emission maxima at 445 and 490 nm, respectively. At a constant ThT concentration (5 μ M), the fluorescence intensity was linear to the fAL concentration. Thus, we obtained the standard curve to quantify fAL *in vitro*.

平成10年度

研究事業報告

厚生省特定疾患 代謝系疾患調査研究班
アミロイドーシス分科会 平成10年度研究事業報告

1. 平成10年度班員全員懇談会

日時：平成10年12月2日 12：30～13：30

場所：京大会館（京都）

参加者：分科会長，班員，研究協力者，計20名

議事：1. 平成8,9,10年度研究成果のまとめ
2. 研究班の今後の在り方について
3. その他

2. 平成10年度総会

日時：平成10年12月1日 14：00～17：30

平成10年12月2日 9：00～15：30

場所：京大会館（京都）

参加者：分科会長，班員，研究協力者，および評価委員他，計43名

内容：1. 挨拶
厚生省保険医療局疾病対策課，中谷課長（分科会長代読）
2. 研究発表（内容は前掲）－班員及び研究協力者

3. 平成10年度評価委員会

日時：平成10年12月2日 16：00～17：00

場所：京大会館（京都）

参加者：分科会長，評価委員

平成10年度

代謝系疾患調査研究班
アミロイドーシス分科会
会員名簿

アミロイドーシス分科会

| 区 分 | 氏 名 | 所 属 | 職 名 |
|--------------------------|-----------|--|---------|
| 分 科 会 長 | 石 原 得 博 | 山口大学医学部第一病理 | 教 授 |
| 分 科 会 員 | 今 井 浩 三 | 札幌医科大学第一内科 | 教 授 |
| | 下 条 文 武 | 新潟大学医学部第二内科 | " |
| | 榊 佳 之 | 東京大学医科学研究所 ヒトゲノム解析センター ゲノム解析分野 | " |
| | 中 里 雅 光 | 宮崎医科大学第三内科 | 講 師 |
| | 樋 口 京 一 | 信州大学医学部附属 加齢適応研究センター | 教 授 |
| | 前 田 秀 一 郎 | 山梨医科大学第一生化学 | " |
| (監 事) | 池 田 修 一 | 信州大学医学部第三内科 | " |
| 研 究 協 力 者 | 麻 奥 英 毅 | 広島赤十字原爆病院第四内科 | 副部長 |
| | 安 東 由 喜 雄 | 熊本大学医学部臨床検査医学 | 助 手 |
| | 河 野 道 生 | 山口大学医学部寄生体学 | 教 授 |
| | 坂 下 直 実 | 熊本大学医学部第二病理 | 助 手 |
| | 篠 田 友 孝 | 東京都立大学理学部化学教室 | 教 授 |
| | 玉 岡 晃 | 筑波大学医学専門学群内科学 (神経) | 助 教 授 |
| | 馬 場 聡 | 浜松医科大学第二病理 | 助 教 授 |
| | 原 茂 子 | 虎ノ門病院腎センター血液浄化療法部 | 部 長 |
| | 森 啓 | 大阪市立大学医学部老年医学研究部門, 脳・神経系分野 | 教 授 |
| | 山 田 正 仁 | 東京医科歯科大学附属病院神経内科 | 講 師 |
| | 横 田 忠 明 | 小倉記念病院検査部 | 病 理 部 長 |
| 難 病 特 別 研 究 員 | 東 海 林 幹 夫 | 群馬大学医学部神経内科 | 講 師 |
| (事 務 局) 経 理 事 務 担 当 者 | 河 野 裕 夫 | 山口大学医学部病理学第一講座 〒755-8505 宇部市南小串1丁目1-1 TEL (0836)22-2220 FAX (0836)22-2219 | 講 師 |

平成10年度

研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

【雑 誌】

| 著者名 | 論文題目 | 雑誌名 | 巻：頁,西暦年号 |
|---|--|--------------------------------|-------------------------|
| Cui D, Hoshii Y, <u>Ishihara T</u> , et al. | An immunohistochemical study of amyloid P component, apolipoprotein E and ubiquitin in human and murine amyloidosis. | Pathol Int | 1998;48:362-367. |
| Setoguchi M, Hoshii Y, <u>Ishihara T</u> , et al. | Case report : Conjunctival AL amyloidosis associated with a low-grade B-cell lymphoma. | Pathol Int | 1998;48:362-367. |
| Ramos-Vara JA, Takahashi M, <u>Ishihara T</u> , et al. | Intestinal extramedullary plasmacytoma associated with amyloid deposition in three dogs : An ultrastructural and immunoelectron microscopic study. | Ultrastruct Pathol | 1998;22: (in press). |
| Kato S, Gondo T, <u>Ishihara T</u> , 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. |
| Izumihara A, <u>Ishihara T</u> , Iwamoto N, Yamashita K, Ito H. | Postoperative outcome of 37 patients with lobar intracerebral hemorrhage related to cerebral amyloid angiopathy. | Stroke | (in press). |
| Takahashi M, Hoshii Y, <u>Ishihara T</u> , 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. |
| Takahashi M, Hoshii Y, <u>Ishihara T</u> , 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. |
| 草野真暢、伊東文生、 <u>今井浩三</u> | クローン病の成因をめぐって | 消化器科 | 1997;24(2):140-145. |
| 伊東文生、 <u>今井浩三</u> 他 | クローン病にアミロイド沈着を伴った2症例 | 輸液・栄養ジャーナル(JJPEN) | 1996;18(1):73-74. |
| Honda S, Itoh F, Yoshimoto M, Hinoda Y, <u>Imai K</u> . | Changes in morphology of neuroblastoma cells treated with all-trans retinoic acid combined with transfer of the C-terminal region of amyloid precursor protein. | J Clin Lab Anal | 1998;12:172-178. |
| Itoh F, Suzuki A, Hinoda Y, <u>Imai K</u> . | Double determinant immuno-polymerase chain reaction for detecting soluble Intercellular Adhesion Molecule-1. | Artificial Organs | 1996;20(8):898-901. |
| <u>下条文武</u> | CTSの治療—私の対策—血液浄化療法 | 透析フロンティア | 1998;13(25):55-59. |

| 著者名 | 論文題目 | 雑誌名 | 巻：頁,西暦年号 |
|---|---|---|--------------------------|
| Yamada T, Ozawa T, Geiyo F, et al. | Decreased serum apolipoprotein AII/AI ratio in systemic amyloidosis. | Ann Rheum Dls | 1998;57:249-251. |
| 橋本儀一、 <u>下条文武</u> | アミロイドーシス、透析アミロイドーシス | Medical Technology | 1998;26(8):884-888. |
| <u>下条文武</u> | 透析アミロイドーシス症は内科的にここまで治療できる—リクセルR使用経験を中心に— | 腎と透析44別冊 腎不全外科 | 1998;44:17-20. |
| <u>下条文武</u> | 透析アミロイドーシス | MEDICO | 1998;28(8):26-29. |
| Sato S, Kamino K, <u>Sakaki Y</u> , et al. | Splicing Mutation of Presenilin-I Gene for Early-Onset Familial Alzheimer's Disease. | Human Mutation Spplement 1 | 1998;S91-S94. |
| Tsukahara F, Urakawa I, <u>Sakaki Y</u> , et al. | Molecular characterization of the Mouse mtpd Gene, a Homologue of Human TPRD: Unique Gene Expression Suggesting Its Critical Role in the Pathophysiology of Down Syndrome. | J Biochem | 1998;123:1055-1063. |
| Sudoh S, Kawamura Y, <u>Sakaki Y</u> , et al. | Presinilin 1 Mutation Linked to Familial Alzheimer's Disease Increase the Intracellular Levels of Amyloid β -protein 1-42 and its N-Terminally Truncated Variant(s) Which Are Generated at Distinct Site. | J Neurochem | 1998;71(4):1535-1543. |
| <u>中里雅光</u> | 家族性アミロイドポリニューロパチーの臨床像と分子異常 | 神経内科 | 1998;48:528-534. |
| Ikeda K, Kinoshita M, <u>Nakazato M</u> , et al. | Bulbar palsy in senile onset familial amyloid polyneuropathy (30Val→Met): transthyretin-amyloid deposits in the hypoglossal nerve root. | Eur J Neurol | 1998;5:211-214. |
| Nakamura Y, Yutani C, <u>Nakazato M</u> , Date Y, Baba K, Goto Y. | A case of hereditary amyloidosis transthyretin variant, Met30, with amyloid cardiomyopathy, less polyneuropathy, and the appearance of giant cells. | | (submitted). |
| <u>Higuchi K</u> , Kogishi K, Wang J, et al. | Fibrilization in mouse senile amyloidosis is fibril conformation dependent. | Lab Invest | 1998;78(12): (in press). |
| <u>Higuchi K</u> , Hosokawa M, Takeda T. | The Senescence-Accelerated Mouse. | Meth Enzym (Amyloid and other protein deposition) | 1998; (in press). |
| Shoji M, Okada M, Ohta A, <u>Higuchi K</u> , Hosokawa M, Honda Y. | A morphological and morphometrical study of the retina in aging SAM mice. | Ophthal Res | 1998; 30(3):172-179. |
| Han XS, Hosokawa M, <u>Higuchi K</u> , 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(3): 97-104. |

| 著者名 | 論文題目 | 雑誌名 | 巻：頁,西暦年号 |
|--|--|--------------------------------|-----------------------|
| 樋口京一、夏晨、清水基行、北戸春雄、細川昌則 | 老化促進モデルマウス (SAM) を用いた長寿科学への分子的アプローチ | Molecular Medicine | 1998; 35(5): 608-615. |
| Honda S, Harada N, Ito S, Takagi Y, <u>Maeda S.</u> | Disruption of sexual behavior in male aromatase-deficient mice lacking exons 1 and 2 of the cyp19 gene. | Biochem Biophys Res Commun | 1998; (in press). |
| Isoe S, Naganuma H, <u>Maeda S.</u> , et al. | Resistance to growth inhibition by transforming growth factor- β in malignant glioma cells with functional receptors. | J Neurosurg | 1998;88(3):529-534. |
| <u>池田修一</u> | FAPに対する治療 | 神経内科 | 1998;48:541-546. |
| <u>池田修一</u> | 家族性アミロイドポリニューロパチーの臨床像とその遺伝子診断 | Medical Technology | 1998;26:889-895. |
| Sekijima Y, <u>Ikeda S.</u> Tokuda T, et al. | Prevalence of dementia of Alzheimer type and apolipoprotein E phenotypes in aged patients with Down's syndrome. | Eur Neurol | 1998;39:234-237. |
| Yamamoto K, <u>Ikeda S.</u> Hanyu N, Takeda S, Yanagisawa N. | A pedigree analysis with minimised ascertainment bias shows anticipation in Met30-transthyretin related familial amyloid polyneuropathy. | J Med Genet | 1998;35:23-30. |
| Tokuda T, Kondo T, <u>Ikeda S.</u> et al. | A selective transthyretin-adsorption column for the treatment of patients with familial amyloid polyneuropathy. | Amyloid: Int J Exp Clin Invest | 1998;5:111-116. |
| Terazaki H, <u>Ando Y.</u> Suhr O, et al. | Post-translational modification of transthyretin in plasma. | Biochem Biophys Res Commun | 1998;249:26-30. |
| Suhr O, <u>Ando Y.</u> Holmgren G. | Improvement in the polyneuropathy associated with familial amyloid polyneuropathy after liver transplantation. | Neurology | 1998;51:926-927. |
| Suhr B, <u>Ando Y.</u> Olsson P, et al. | Investigation into thiol conjugation of transthyretin in hereditary transthyretin amyloidosis. | Eur J Clin Invest | 1998;28:687-692. |
| Sakashita N, <u>Ando Y.</u> Marklund SL, et al. | Familial amyloidotic polyneuropathy Type I with extracellular superoxide dismutase mutation: A case report. | Hum Pathol | 1998;13:845-850. |
| Ohnishi A, Yamamoto T, <u>Ando Y.</u> et al. | Denervation of eccrine glands in patients with familial amyloidotic polyneuropathy type I. | Neurology | 1998;51:714-721. |
| Fowler CJ, <u>Ando Y.</u> Tiger G. | Comparison of hydrogen peroxide, 4-hydroxy-2-nonenal and β -amyloid (25-35) upon calcium signaling. | Neurochem Int | 1998;33:161-172. |
| <u>Ando Y.</u> Anan I, Suhr O, Holmgren G, Costa PM. | Detection of a variant protein in the hair: A new diagnostic method in familial amyloidotic polyneuropathy (FAP) (Met30). | Br Med J | 1998;316:1500-1501. |

| 著者名 | 論文題目 | 雑誌名 | 巻：頁,西暦年号 |
|---|---|--------------------------------|------------------------|
| Suhr O, <u>Ando Y</u> , Holmgren G, Wikstrom L, Friman S, Ericzon BG. | Liver transplantation in familial amyloidotic polyneuropathy (FAP). A comparative study of transplanted and non-transplanted patient's survival. | Transplant Int | 1998;11:S160-163. |
| <u>Ando Y</u> , Brannstron T, Nyhlin N, et al. | A lipid peroxidation product is found in Alzheimer amyloid. | J Neurol Sci | 1998;156:172-176. |
| <u>Ando Y</u> , Suhr O, Salhy ELM. | Oxidative stress and amyloidosis. | Histol Histopathol | 1998;13:845-850. |
| 山下太郎, <u>安東由喜雄</u> , 安藤正幸, 内野誠 | FAPのアミロイド形成と活性酸素傷害 | 神経内科 | 1998;48:535-540. |
| 田島和周, <u>安東由喜雄</u> , 宇山英一郎, 内野誠 | 遺伝性アミロイドーシス(Hereditary amyloidosis). | 日本臨床 | 1998;636-639. |
| Mahmoud MS, Ishikawa H, Fujii R, <u>Kawano MM</u> . | Induction of CD45 expression and proliferation in U-266 myeloma cell line by interleukin-6. | Blood | 1998;92(10):3887-3897. |
| Ishikawa H, <u>Kawano MM</u> . | Biological significance of heterogeneity in human myeloma cells. | Int J Hematol | 1998;68:363-370. |
| Fujii R, Ishikawa H, Mahmoud MS, Asaoku H, <u>Kawano MM</u> . | 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). |
| 石川秀明, <u>河野道生</u> | 形質細胞の腫瘍化とPax-5遺伝子 | 血液・腫瘍科 | 1998;36(5):440-448. |
| <u>河野道生</u> | 骨髄腫に対するインターフェロン療法 | 別冊・医学のあゆみ 血液疾患 ver.2 | 1998;382-385. |
| 石川秀明, <u>河野道生</u> | Pax-5とB細胞分化 | アレルギー科 | 1998;6(1):63-69. |
| 石川秀明, <u>河野道生</u> | 多発性骨髄腫 1 増殖動態研究の進展 | 血液・免疫・腫瘍 | 1998;3(4):105-110. |
| 石川秀明, <u>河野道生</u> | 症候・病態の分子メカニズム 免疫グロブリン産生腫瘍 | Molecular Medicine | 1998;35(12):311-312. |
| <u>Sakashita N</u> , Ando Y, Marklund SL, et al. | Familial amyloidotic polyneuropathy type I with extracellular superoxide dismutase mutation: a case report. | Hum Pathol | 1998;29(10):1169-1172. |
| Yoshimatsu S, Ando Y, <u>Sakashita N</u> , et al. | Endoscopic and pathological manifestations of the gastrointestinal tract in familial amyloidotic polyneuropathy type I (Met30). | J Int Med | 1998;243(1):65-72. |
| Isobe T, Kametani F, <u>Shinoda T</u> . | V-domain deposition of λ 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(2):117-120. |
| <u>篠田友孝</u> | ベンスジョーンズ蛋白の構造特性 | 臨床検査 | 1998;42(1):29-39. |
| Alim MA, Yamaki S, <u>Shinoda T</u> , et al. | Structural relationship of lambda type light chains with AL amyloidosis. | Clin Immunol & Immunopathol | (in press). |

| 著者名 | 論文題目 | 雑誌名 | 巻：頁,西暦年号 |
|--|---|-----------------------|-----------------------|
| Mawenyega K, Hara Y, <u>Shinoda T</u> , et al. | Characterization of three human immunoglobulin κ amyloidogenic light chains of different structure. | Amyloid & Amyloidosis | (in press). |
| Takeda K, Hossain S, <u>Shinoda T</u> , et al. | Interaction of NACP/ α -synuclein with β /A4 and effect on the fibril formation in vitro. | Amyloid & Amyloidosis | (in press). |
| Hoshino S, <u>Tamaoka A</u> , Takahashi M, et al. | Emergence of Immunoreactivities for phosphorylated-tau and amyloid- β protein in chronic stage of fluid-percussion injury in rat brain. | Neuroreport | 1998;9:1879-1883. |
| <u>Tamaoka A</u> , Fraser PE, Ishii K, et al. | Increased long isoforms of amyloid- β -protein in brain of subjects with presenilin I mutations and Alzheimer's disease. | Mol Brain Res | 1998;56:178-185. |
| Funato H, Yoshimura M, <u>Tamaoka A</u> , et al. | Quantitation of Amyloid β -Protein (A β) in the Cortex during Aging and in Alzheimer's Disease. | Am J Pathol | 1998;152:1633-1640. |
| <u>玉岡 晃</u> | アルツハイマー病におけるアミロイド β 蛋白 (A β) 分子種の意義—ELISAによる血漿、髄液、脳のA β 分子種の解析— | 日老医誌 | 1998;35:273-277. |
| Ono S, Matsuno S, Shimizu N, Shoji S, <u>Tamaoka A</u> . | Presence of amyloid β protein in skin biopsies of patients with amyotrophic lateral sclerosis (ALS) and non-ALS controls. | Lancet | 1998;351:956-957. |
| <u>玉岡 晃</u> | β シート形成阻害剤はアミロイドーシスのラット脳モデルにおいて線維形成を抑制する | Dementia Japan | 1998;12(2):219-221. |
| <u>玉岡 晃</u> | アルツハイマー病診断におけるアポリポタンパクE遺伝子多型の有用性 | 内科 | 1998;82:1177-1179. |
| <u>玉岡 晃</u> | α 1アンチキモトリプシン | 内科 | 1998;81:1533-1535. |
| <u>玉岡 晃</u> | シスタチンC (γ -trace) | 内科 | 1998;81:1536-1537. |
| <u>玉岡 晃</u> | 髄液TAU (τ) タンパク | 内科 | 1998;81:1538-1539. |
| Okochi M, Ishii K, <u>Mori H</u> , et al. | Proteolytic processing of presenilin-1 (PS-1) is not associated with Alzheimer's disease with or without PS-1 mutations | FEBS Lett | 1997; 418:162-166. |
| Yamamoto A, Takagi H, <u>Mori H</u> , et al. | Deficiency in Protein L-isoaspartyl Methyltransferase Results in a Fatal Progressive Epilepsy. | J Neurosci | 1997;18:2063-2074. |
| Zhang J, Kang DE, <u>Mori H</u> , et al. | Subcellular distribution and turnover of presenilins in transfected cells. | J Biol Chem | 1998;273:12436-12442. |
| Mitani K, Furiya Y, <u>Mori H</u> , et al. | Increased CSF tau protein in corticobasal degeneration. | J Neurol | 1998;245:44-46. |

| 著者名 | 論文題目 | 雑誌名 | 巻：頁,西暦年号 |
|--|---|-------------------------------|---------------------|
| Tamaoka A, Fraser PE, <u>Mori H</u> , et al. | Amyloid- β -protein isoforms in brain of subjects with PSI-linked, β APP-linked and sporadic Alzheimer's disease. | Mol Brain Res | 1998;56:178-185. |
| Arawaka S, Saito Y, Murayama S, <u>Mori H</u> . | Lewy body in neurodegeneration with brain iron accumulation type (NBIA 1) is immunoreactive for α -synuclein | Neurology | 1998;51:887-889. |
| Lippa CF, Nee LE, <u>Mori H</u> , George-Hyslop P. | A β -42 deposition precedes other changes in PS-1 Alzheimer's disease | The Lancet | 1998;352:1117-1118. |
| Sodeyama N, Itoh Y, <u>Yamada M</u> , 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(4):548-551. |
| <u>Yamada M</u> , Itoh Y, Sodeyama N, et al. | Aging of the human limbic system: observations of the centenarian brains and analyses of genetic risk factors for the senile changes. | Neuropathology | 1998;18(2):228-234. |
| Itoh Y, <u>Yamada M</u> , Suematsu N, Matsushita M, Otomo E. | An immunohistochemical study of centenarian brains: A comparison. | J Neurol Sci | 1998;157(1):73-81. |
| <u>Yamada M</u> , Sodeyama N, Itoh Y, et al. | Association of α 1-antichymotrypsin polymorphism with cerebral amyloid angiopathy. | Ann Neurol | 1998;44(1):129-131. |
| Sodeyama N, Ishida K, <u>Yamada M</u> , et al. | Pattern of epitopic reactivity of the anti-Hu antibody on HuD with and without paraneoplastic syndrome. | J Neurol Neurosurg Psychiatry | (in press). |
| Sodeyama N, <u>Yamada M</u> , Itoh Y, et al. | Lack of genetic associations of α 1-antichymotrypsin polymorphism with Alzheimer type neuropathological changes or sporadic Alzheimer's disease. | Dement Geriatr Cog Disord | (in press). |
| <u>Yamada M</u> , Sodeyama N, Itoh Y, et al. | Butyrylcholinesterase K variant and cerebral amyloid angiopathy. | Stroke | (in press). |
| <u>Yamada M</u> , Tomimitsu H, Yokota T, et al. | Involvement of the spinal posterior horn in Gerstmann-Straussler-Scheinker's disease (PrP P102L). | Neurology | (in press). |
| Tsunemi T, Yokota T, <u>Yamada M</u> , et al. | Nonsystemic vasculitic neuropathy presenting with truncal segmental sensory disturbance and hyperhidrosis. | Muscle Nerve | (in press). |
| 山田正仁、伊藤嘉憲、未松直美 | 神経原線維変化型老年痴呆 | 老年期痴呆 | 1998;12(1):1-4. |
| 山田正仁 | 脳アミロイド・アンギオパチー | Clin Neurosci | 1998;16(2):128-129. |
| 山田正仁、伊藤嘉憲、未松直美 | 脳アミロイドアンギオパチーにみられる痴呆 | 老年期痴呆 | 1998;12(2):107-110. |
| 水澤英洋、山田正仁 | 脊髄小脳変性症の定義と歴史 | 難病と在宅ケア | 1998;3(12):44-47. |

| 著者名 | 論文題目 | 雑誌名 | 巻：頁,西暦年号 |
|---|---|---------------------------------------|-------------------------------|
| 山田正仁 | 症候群事典：Gerstamann-Straussler-Scheinker syndrome | 診断と治療 | 1998;86(suppl): 71-72. |
| 山田正仁、伊藤嘉憲、 未松直美 | 感染性プリオン病 | 老年期痴呆 | 1998;12(3): 227-230. |
| 山田正仁 | 無症状で経過する良性の家族性脊髄性筋萎縮症 | 神経内科 | 1998;49(suppl.1): 108-109. |
| 山田正仁 | 大脳皮質の老年変化 | 神経進歩 | 1998;42(5): 826-832. |
| 山田正仁 | アミロイドアンギオパチー | Clin Pharmacotherapy | 1998;4(4):367. |
| 山田正仁 | 神経原線維変化型老年痴呆 | 現代医療 | 1998;30(11):2896- 2900. |
| 伊藤嘉憲、山田正仁、 未松直美 | 辺縁系および黒質に神経細胞脱落を認める老年期痴呆(辺縁系黒質変性症) | 老年期痴呆 | 1998;12(4): 351-354. |
| Shoji M, Kawarabayashi T, Sato M, et al. | Accumulation of amyloid β protein transgenic Mice. | Neurobiol Aging | 1998;19: S59-63. |
| Shoji M, Matsubara E, Kanai M, et al. | Combination assay of CSF Tau, A β 1-40 and A β 1-42(43) as a biochemical marker of Alzheimer's disease. | J Neurol Sci | 1998;158: 134-140. |
| Kanai M, Matsubara E, Shoji M, et al. | Longitudinal study of cerebrospinal fluid levels of tau, A β 1-40 and A β 1-42(43) in Alzheimer's disease: A study in Japan. | Ann Neurol | 1998;44:1-26. |
| Nishimura T, Takeda M, Shoji M, et al. | Basic and clinical studies on the measurement of tau protein in cerebrospinal fluid as a biological marker for Alzheimer's disease and related disorders: multicenter study in Japan. | Methods Find Exp Clin Pharmacol | 1998;20(3):227- 235. |
| Isoe K, Urakami K, Shoji M, Nakashima K. | Intracranial calcification with IgG lambda M-proteinaemia: a case report. | J Neurol Neurosurg Psychiatry | 1998;64:561-563. |
| Kano S, Watanabe M, Shoji M, et al. | A Japanese family with adrenoleukodystrophy with a codon 291 deletion: a clinical, biochemical, pathological, and genetic report. | J Neurol Sci | 1998;158: 187-192. |
| Mizushima K, Watanabe M, Shoji M, et al. | Analysis of spinocerebellar ataxia type 2 in Gunma Prefecture in Japan: CAG trinucleotide expansion and clinical characteristics. | J Neurol Sci | 1998;156: 180-185. |
| Shizuka M, Watanabe M, Shoji M, et al. | Spinocerebellar ataxia type 6: CAG trinucleotide expansion, clinical characteristics and sperm analysis. | Euro J Neurol | 1998;5:381-387. |
| Tomidokoro Y, Ishiguro K, Shoji M, et al. | Carboxyl-terminal fragments of presenilin-1 are closely related to cytoskeletal abnormalities in Alzheimer's brains. | Biochem Biophys Res Commun | (in press). |

| 著者名 | 論文題目 | 雑誌名 | 巻：頁,西暦年号 |
|---|---|------------------------|------------------------|
| 東海林幹夫 | せん妄 | 総合臨床 | 1998;47: 57-60. |
| 東海林幹夫 | 健忘症候群 | 老年医学 | 1998;36: 828-832. |
| 東海林幹夫 | アルツハイマー病の最近の知見 | Medical Technology | 1998;12: 896-901. |
| 東海林幹夫 | 老年病と遺伝、アルツハイマー病と遺伝 | 老化と疾患 | 1998;11: 1159-1166. |
| 東海林幹夫 | アルツハイマー病におけるアミロイド β 蛋白の神経毒性を介する細胞内蛋白 | Brain and Nerve | 1998;9: 5. |
| 針谷康夫、瓦林毅、 東海林幹夫 | 痴呆モデルマウス | Bio Clinica | 1998;13: 40-45. |
| 針谷康夫、東海林幹夫 | 遺伝性アルツハイマー病、 β APPの点突然変異と関連する家族性アルツハイマー病 | 老年期痴呆 | 1998;12: 261-267. |
| 針谷康夫、瓦林毅、 東海林幹夫 | アルツハイマー病と動物モデル | 現代医療 | 1998;30: 2835-2841. |
| 石黒幸司、東海林幹夫 | アルツハイマー型痴呆の多様性 - 分子病態からみた多様性 - | 老年精神医学雑誌 | 1998;9: 1169-1174. |
| 金井光康、東海林幹夫 | 痴呆の臨床指標、生化学的マーカー | 老年精神医学雑誌 | 1998;9: 511-516. |
| 金井光康、東海林幹夫 | アルツハイマー型痴呆の臨床 (髄液) | 検査研究 Dementia Japan | 1998;12:19-27. |
| Naiki H, Hasegawa K, Yamaguchi I, Nakamura H, Gejyo F, Nakakuki K. | Apolipoprotein E and antioxidants have different mechanisms of inhibiting Alzheimer's β -amyloid fibril formation in vitro. | Biochemistry | (in press). |

【単行本】

| 著者名 | 題名 | 書名 | 編集者名 | 発行社名 | 発行西暦年号,頁 |
|---|--|-------------------------|--------------|--------------------------------------|-----------------|
| 石原得博 | 肝アミロイドーシス | 肝臓学 | 戸田剛太郎、清澤研道 他 | 医学書院 | 1998;468-475. |
| 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). |
| 下条文武 | 11-9アミロイドーシス | 血液浄化療法ハンドブック 改訂第2版 | 透析療法合同専門委員会 | 共同医書出版社 | 1998;388-394. |
| Nakazato M, Date Y, Matsukura S. | Detection of transthyretin gene mutations in amyloid cardiomyopathy by analysis of DAN extracted from formalin-fixed and paraffin-embedded tissue. | Amyloid and Amyloidosis | | Parthenon Publishing Group, New York | (in press). |
| Nakazato M, Kishikawa M, Shimizu A. | Twelve abnormal transthyretins in systemic amyloidosis in Japan. | Amyloid and Amyloidosis | | Parthenon Publishing Group, New York | (in press). |
| 樋口京一 | アミロイドーシス | 新老年学(第二版) | 折茂肇 | 東京大学出版社 (東京) | 1998;47-51. |
| 前田秀一郎 | アミロイドーシス (2版) | 図説 分子病態学 | 一瀬白帝、鈴木宏治 編著 | 中外医学社(東京) | 1998;363-370. |
| 篠田友孝 | 「脳をきたえる」遺伝子が解き明かすボケの秘密 | | 丁子淳 | 東京書籍 (東京) | 1998;1-264. |
| Baba S, Miyamoto S, Kawashima M, et al. | Serum amyloid A gene polymorphism and AA-amyloidosis. | Amyloid and Amyloidosis | | Parthenon Publishing Group, New York | (in press). |
| 馬場 聡 | 血清アミロイド A (SAA) 多型と AA-アミロイドーシス—新しく発見された SAA1 γ は AA-アミロイドーシスの危険因子である— | リウマチセミナー IX | 七川欽次 監修 | 永井書店 (大阪) | (印刷中). |
| 馬場 聡、筒井祥博、澤口聡子 他. | 血清アミロイド A 遺伝子多型：人種差および AA-アミロイドーシスとの関連 | DNA 多型 Vol. 7 | 日本DNA多型学会 編 | 東洋書店 (東京) | (印刷中). |
| 松浦雅人、玉岡 晃 | Creutzfeldt-Jacob 病 | ハイパー臨床内科 | | 中山書店 | 1999. |
| 伊藤嘉憲、山田正仁 | 非高血圧性脳出血 | 脳血管障害シリーズ I. 脳血管障害の成因 | 矢崎義雄 監修 | 現代医療社 (東京) | 1998;113-121. |
| 東海林幹夫 | アルツハイマー病の病理と成因 | 老化の仕組みと疾患 | 平井俊策 編 | 羊土社 | 1998;88-95. |