

と予測している。

D. 結論

実験全体は順調に経過しているが、実験結果が得られるのは今後である。

E. 倫理面への配慮

実験に供したマウスの飼育状態が良好な環境になるように、また屠殺に際しては苦痛が最小限になるように配慮し、それぞれ名古屋大学動物実験指針に沿って行った。

H. 研究発表

論文発表

- a. Anunciado RVP, Horio F, Ohno T, Tanaka S, Nishimura M, Namikawa T: Characterization of hyperinsulinemic recombinant inbred (RI) strains (SMXA-5 and SMXA-9) derived from normoinsulinemic SM/J and A/J mice. *Exp Animals* 2000; 49: (in print)
- b. 西村正彦、志佐湊、日合弘：RI strain を用いた研究。 *Molecular Medicine* 1999; 36: 176-180.
- c. Sugahara Y, Akiyoshi S, Okazaki Y, Tanihata I, Nishimura M, Hayashizaki M: Application of the RLGS image analysis tool (RAT) to the construction of a genetic linkage map of recombinant inbred strain SMXA. *Mamm Genome* 1999; 10: 611-616.
- d. Mori M, Akiyoshi S, Mizuno Y, Okuizumi H, Okazaki Y, Hayashizaki Y, Nishimura M: Detailed genetic profile of the SMXA recombinant inbred mouse strain revealed with restriction landmark genomic scanning. *Mamm Genome* 9, 1998; 695-709.
- e. 森政之、西川哲、西村正彦：わが国が貢献したマウス、ラットの疾患遺伝子の情報。 *アニテックス* 1998; 10; 85-89.
- f. Pataer A, Nishimura M, Kamoto T, Ichioka K, Sato M, Hiai H: Genetic resistance to urethan-induced pulmonary adenomas in SMXA

recombinant inbred mouse strains. *Cancer Res* 1997; 57: 2904-2908.

- g. Ishih A, Nishimura M: Differential responses of SM/J and A/J mice to experimental *Angiostrongylus costaricensis* infection. *Intnat J Parasitol* 1997; 27: 1411-1414.
- h. 日合弘、阿不江パタール、賀本敏行、西村正彦：肺癌の感受性遺伝子。 *Molecular Medicine* 1997; 34: 676-681.

I. 知的所有権の取得状況

特許取得

無し

実用新案登録

無し

その他

無し

厚生科学科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）
アミロイドーシス抑制遺伝子の解析
分担研究報告書

老化アミロイドーシスの病理学的解析に関する研究

分担研究者 細川 昌則 京都大学再生医科学研究所

研究要旨 アミロイドーシス抑制遺伝子を解析するために、お互いに遺伝的に近縁でありながら、老年性アミロイド症を好発もしくは嫌発する、SAM P系統群およびSAM R系統群の各系統マウスのAAp o A I Iアミロイド細繊維感受性を検討した。またアミロイドーシス発症機構と酸化ストレスとの関連を検討するために、抗酸化機能を有するとされる食品の長期間摂食による老年性アミロイド症の抑制効果を検索した。

A. 研究目的

老年性心アミロイド症、アルツハイマー病、糖尿病性アミロイド症など高齢者に発症するアミロイド症（アミロイドーシス）の予防と治療は、健康で活動的な高齢者社会を創造するためには、重要な課題である。アミロイドーシス抑制遺伝子の同定と機能解析がこれまで有効な治療法の無かった同疾患にたいして、画期的な情報を与える事が期待される。

本研究ではアミロイドーシス抑制遺伝子の解析の一環として、(1) お互いに遺伝的に近縁でありながら、老年性アミロイド症を好発もしくは嫌発する、SAM PおよびSAM R系統群の各系統マウスの、AAp o A I Iアミロイド細繊維感受性ならびに、(2) アミロイドーシスの発症機構における酸化ストレスの役割

を明らかにするために、抗酸化機能を有するとされる食品の長期間摂食による、老年性アミロイド症の発症抑制効果を病理組織学的に検索した。

B. 研究方法

[研究 1]

老年性アミロイド症好発系、SAM P 1, P 2, P 7, P 9, P 10, P 11, 嫌発系, SAM P 6, SAM R 1, R 3 B, R 4, 中間系SAM P 3, P 8系統10週齢雄マウス7~10匹を用いた。

マウスはコンベンショナル条件下、CE-2, 水道水自由摂取で飼育した。

マウスの尾静脈より、AAp o A I Iアミロイド細繊維(1mg/ml)を静脈注射し、12週後に屠殺した。マウスより心臓、肝臓、脾臓、腎臓、腹部皮膚、

舌、胃、小腸を採取し、10%ホルマリ
ンで1週間固定後、定法通り光学顕微鏡
観察用標本を作製した。アミロイド沈着
はコンゴ赤染色標本を偏光顕微鏡下に観
察し、アミロイドインデックス法により
沈着の程度を半定量した。

[研究 2]

老年性アミロイド症好発系統SAMP
1マウスの雌雄を用いた。

抗酸化効果を有するとされる、AOB
(Antioxidant Biofactor) 10%添加CE-
2 (A群) ならびに対照として無添加
CE-2 (C群) を自由摂食させた。各
群26~29匹のマウスをコンベンショ
ナル条件下に飼育した。4週齢で被検食
を開始し、16週齢以降、8週齢毎に老
化度をGrading Score Systemにより判定し
た。死亡時まで飼育し、全身諸臓器の肉
眼的・顕微鏡的病理学的検索を、可能な
限り行った。

(倫理面への配慮) 実験に供したマウ
スの飼育状態が良好な環境になるように、
また屠殺に際しては苦痛が最小限になる
ように配慮し、それぞれ京都大学再生医
科学研究所動物実験指針に沿って行った。

C. 研究結果

[研究 1]

AAp o A I I アミロイド細繊維の尾
静脈注射が原因と考えられる死亡はいず
れの系統においても認めなかった。現時
点までにSAMP9, P7, P6, P3,
P8系統以外の屠殺が完了し、組織標本
の作製とアミロイド沈着の評価を進めて

いる。

[研究 2]

一日平均摂食量は350日齢まで雄(A
群; 3.5~3.8g、C群; 3.5~
3.7g)、雌(A群; 3.3~3.6g、
C群; 3.4~3.7g)で、特に雌雄
とも両群間に差を認めなかった。

体重は190日前後に、雄31g、C、
雌27gで定常状態になったが、増加期
間の体重は雌雄とも両群に差を認めな
かった。雄では350日齢以降A群27g、
C群25gとA群が大きかった。雌は両
群とも25g前後で寿命末期まで差を認
めなかった。

25%、50%、75%生存期間(日)
はそれぞれ、雄(A群; 271, 324,
377、C群; 248, 335, 374)
と両群に差を認めなかった。雌では(A
群; 283, 317, 361、C群; 2
46, 286, 330)とA群の寿命が
約11%延長する傾向を示した。

老化度は雌雄両群とも16週齢以降加
齢に伴い増加したが、両群間に差を認め
なかった。

肉眼的病理所見において、肺炎・膿瘍
など炎症は、雄(A群; 39%、C群;
43%)、雌(A群; 35%、C群; 36%)、
腎拘縮は、雄(A群; 32%、C群; 4
6%)、雌(A群; 35%、C群; 44%)、
消化管障害は、雄(A群; 4%、C群;
0%)、雌(A群; 0%、C群; 25%)、
胸腺リンパ腫など腫瘍は雄(A群; 25%、
C群; 25%)、雌(A群; 15%、C群;

52%)と、A群雌で消化管障害と腫瘍の発生が有意に抑制された。これを反映して、明らかな病変を認めなかったマウスは、雄(A群; 25%、C群; 14%)、雌(A群; 27%、C群; 4%)とA群に多かった。

現在組織標本の作製とアミロイド沈着の評価を進めている。

D. 考察

SAMP系統マウスはSAMR系統マウスと比較して、高い酸化ストレス状態を示す。SAMP1マウスのカロリー摂取量を60%に制限すると、平均寿命は24%、長命10%生存マウスの平均寿命は66%延長するが、成熟期体重は対照群約30gに対して、制限群が約20gと成長が制限される。今回抗酸化機能を有すると考えられる食品(AOB)の長期摂取は、雄では寿命延長効果を示さなかったが、雌では低体重を来すことなく寿命を延長した。この延長は腫瘍と腸管障害の発生を抑制したためによると考えられた。尿細管間質結合組織や血管壁へのアミロイド沈着によると考えられる腎拘縮はA群に少ない傾向を認め、AOBの長期摂取がアミロイド沈着を抑制することが期待される。

E. 結論

アミロイドーシス抑制遺伝子の解析の一環として、遺伝的に近縁でありながら、老年性アミロイド症の発症頻度の異なるSAM各系統マウスを用いて、A

ApOAIIアミロイド細繊維感受性を検索した。アミロイドーシス発症機構と酸化ストレスの関係明らかにするために、抗酸化機能を有するとされる食品(AOB)の長期間摂食による老年性アミロイド症の発症抑制効果を検索した。AOBは、雌マウスの特定の疾患の発症を抑制し寿命を延長した。

F. 研究発表

1. 論文発表

- a. Expression of *c-fos* gene induced by parathyroid hormone in bones of SAMP6 mice, a murine model for senile osteoporosis.
N.Takeda, T.Tsuboyama, R.Kasai, K.Takahashi, M.Shimizu, T.Nakamura, K.Higuchi and M.Hosokawa.
Mech. Ageing Devel. 108: 87-97, 1999
- b. Identification of quantitative trait loci that control low peak bone mass using a spontaneously osteoporotic mouse strain, SAMP6.
M.Shimizu, K.Higuchi, B.Bennett, C.Xia, T.Tsuboyama, S.Kasai, T.Chiba, H.Fujisawa, K.Kogishi, H.Kitado, M.Kimoto, N.Takeda, M.Matsushita, H.Okumura, T.Serikawa, T.Nakamura, T.E.Johnson and M.Hosokawa.
Mammalian Genome 10: 81-87, 1999.
- c. Aminoguanidine supplementation delays the onset of senescence in vitro in dermal fibroblast-like cells from Senescence-accelerated mice.

H.Fujisawa, T.Nishikawa, B.H.Zhu,
Y.Nishimura, M.Shimizu, M.Kimoto,
K.Higuchi and M.Hosokawa.

Gerontol. 54A: B276-282, 1999.

2. 学会発表

- a. 老化促進モデルマウス (SAM) に関する実験的研究 115. 骨格筋 Tubular aggregates のマウス系統間分布と加齢変化. 西川智文、高橋 潤、藤澤裕美、西村泰光、樋口京一、夏 晨、小岸久美子、橋本信夫、細川昌則。
第 88 回日本病理学会総会 (1999)
- b. 老化促進モデルマウス (SAM) に関する実験的研究 116. 変形性関節症の程度と軟骨細胞のアポトーシスの関係について. 木元光俊、松下隆寿、細川昌則、坪山直生、太田 明、清水基行、笠井宗一郎、中村孝志。
第 88 回日本病理学会総会 (1999)
- c. 骨格筋 Tubular aggregates のマウス系統間分布と加齢変化. 西川智文、高橋 潤、松下隆寿、西村泰光、樋口京一、橋本信夫、細川昌則。
日本基礎老化学会第 22 回大会 (1999)
- d. 変形性関節症の程度と軟骨細胞のアポトーシスの関係について—変形性顎関節症モデル SAMP 3 mice を用いた研究. 木元光俊、細川昌則、清水基行、笠井宗一郎。日本基礎老化学会第 22 回大会 (1999)
- e. 変形性関節症の程度と軟骨細胞のアポトーシスの関係について—変形性関節症

モデル SAMP 3 mice を用いた実験。
木元光俊、細川昌則、清水基行、
笠井宗一郎、中村孝志。

老化促進モデルマウス (SAM) 研究
協議会第 15 回大会 (1999)

- f. 老年性骨粗鬆症モデルマウス (SAMP 6) の骨における副甲状腺ホルモンによって誘発された *c-fos* 遺伝子の発現. 武田記和、坪山直生、笠井隆一、高橋健志郎、清水基行、中村孝志、細川昌則。第 17 回日本骨代謝学会 (1999)
- g. 老化促進モデルマウス SAM を用いた骨量制御遺伝子座の解析. 清水基行、坪山直生、松下 睦、笠井宗一郎、中村孝志、細川昌則、清水慶彦、樋口京一。第 1 回日本骨粗鬆症学会 (1999)

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
特に無し
2. 実用新案登録
特に無し
3. その他
特に無し

厚生科学研究費補助金 (長寿科学総合研究事業)
アミロイドーシス抑制遺伝子の解析
分担研究報告書

ヒト老化アミロイドーシス等の症例集積と臨床的・遺伝学的・生化学的解析

分担研究者 徳田隆彦 山本寛二；信州大学第三内科

研究要旨 ヒトのアミロイドーシスの発症を促進あるいは抑制する因子を検討する目的で、TTR型FAP患者の臨床データと生体試料を収集し、またMet30-TTR型FAP家系に認められる表現促進現象について遺伝学的に検討した。このような検討によりFAP患者の発症年齢には20-30歳代の早期発症型と50-60歳代の高齢発症型の2つのピークが存在すること、およびMet30-TTR型FAP家系における「真の表現促進現象」の存在が明らかになった。近年、FAPでは従来から知られている集積地の早期発症家系と遺伝的に関連のない散発的な高齢発症家系の存在が報告されている。今回の結果と併せて、FAPの原型はむしろ高齢発症型FAPであって、特定の集積地に存在する早期発症家系FAPにおいては発症年齢を早期化させる因子が加わっている可能性が考えられた。そのような因子の一つとしてFAP患者家系における表現促進現象の存在を確認した。

A. 研究目的

アミロイドーシスは線維化し不溶化したアミロイド蛋白が細胞外に沈着し、種々の臓器障害を生ずる病態である。ヒトのアミロイドーシスは全身性および限局性に分類され、家族性アミロイドポリニューロパチー(FAP)は全身性遺伝性アミロイドーシスの代表的な疾患であり、アミロ

イド原性蛋白であるトランスサイレチン(TTR)の点突然変異により産生された変異TTRが全身諸臓器に沈着する疾患である^{1,2)}。FAPは我が国に世界的な集積地が存在する常染色体性優性遺伝形式を取るアミロイドーシスであるが、以下の様なアミロイドーシスの発症を促進あるいは抑制する生物学的機序を考える上で興

味深い特徴を有している。それは、1) 日本では Met30-TTR を有する FAP 患者が最も多く存在するが、同じ点突然変異を有していても、患者の発症年齢が 20 歳から 70 歳代と多様であること^{1,3)}、2) FAP の集積地として知られている長野県と熊本県の FAP 家系では発症年齢が 20 歳から 30 歳代と早く、これらの集積地の家系と遺伝的関連がない全国的に散在する孤発的な家系では 50 歳以上の年齢で発症する高齢発症者が多いこと^{1,4)}、および 3) FAP が点突然変異が原因で発症する遺伝性疾患であるにもかかわらず、集積地の家系では世代を経るに従って発症年齢が早期化する表現促進現象が認められること⁵⁾、である。

今回の研究では、ヒトのアミロイドシスの発症を促進あるいは抑制する因子を検討する目的で、我々が従来からその臨床的および生化学的な知見を集積している長野県内の Met30-TTR を有する FAP 患者(主に日本国内の二大集積地の一つである小川村の患者とこの集積地の家系とは関連のない高齢発症家系)の臨床的なデータと生体試料を収集し、また Met30TTR 型 FAP 家系に認められる表現促進現象について遺伝学的に検討した。

B. 研究方法

対象および方法

①FAP 患者および高齢発症家系に属する FAP 患者の発症年齢および臨床症状の検討

信州大学第三内科で経過を観察している FAP 患者(Met30-TTR)100 例の臨床記録から、患者の初発年齢の分布を調べた。また長野県内に在住し集積地の早発家系と遺伝的な関連のない高齢発症の Met30-TTR FAP 家系の臨床症状を検討し、早発家系との臨床的所見の異同について検討した。

②早期発症家系における表現促進現象の検討

信州大学第三内科で遺伝子診断を行い Met30-TTR 型 FAP と診断した 38 家系のうち、発症年齢、死亡年齢、臨床症状についての情報収集を改めて行った 15 家系で 68 組の罹患親子を対象とした。

発端者を含む親子および近親婚による親子を除外した罹患親子の発症年齢を比較し、発症年齢が十分に明らかでない親子では死亡年齢および平均罹病期間から発症年齢を推定した。また祖先の絶対保因者および 50% リスク保因者の情報から推定される罹患親子関係も考慮に入れた。以上のようにして得られた罹患親子の発症年齢を比較する際に、家系調査に

における ascertainment bias を考慮する必要があり、不完全浸透率による bias および早期発症者の生物学的適応度の減少による bias を除くために、それぞれ、未発症保因者数および生殖年齢以前の発症による子供数の減少の程度を推定し、これらの bias を除去した上で罹患親子の発症年齢を比較した。

(倫理面への配慮)

今回の研究で臨床的な検討を行う対象とした患者は全て成人の発症者で信州大学第三内科を受診した患者である。また家系調査の際に未発症者に遺伝子診断を行う場合には、成人のみを対象として informed consent を得たのちに検査を施行し、未成年には施行しなかった。家系調査の対象とした FAP 家系の構成員には今回の研究の目的と方法を説明して同意を得た後に発症年齢などの臨床的データを収集した。

C. 研究結果

① FAP 患者 100 例の臨床症状および発症年齢分布

図 1 に FAP 患者 100 例の臨床症状を示す。四肢の感覚障害、筋萎縮・脱力、自律神経障害などが高頻度に認められた。図 2 に同じ 100 症例の発症年齢分布を示す。発症年齢分布からは、男性が女性よりも早く発症する傾向があること、また発症年齢

には 20-30 歳代と 50-60 歳代の 2 つのピークが存在することが明らかになった。

② 高齢発症家系に属する FAP 患者の臨床症状の検討

表 1 には今回臨床データを収集した高齢発症 FAP(Met30TTR)4 家系の発症年齢および臨床症状をまとめて示した。臨床的な検討では、高齢発症家系の FAP 患者と従来から知られている早期発症家系の FAP 患者との間には出現する臨床症状に大きな差は認められなかったが、症状の程度とくに自律神経症状の重症度が高齢発症家系に属する患者では軽度である傾向が認められた。

③ 早期発症家系における表現促進現象の検討

Met30-TTR 型 FAP15 家系 68 組の罹患親子について、家系調査に伴う ascertainment bias を可能な限り除外して、親子の発症年齢を比較した結果を表 2 に示す。表 2 に示したように bias を除外してもなお子の発症年齢が親の発症年齢よりも若年である親子 pair が両者の発症年齢が等しいかまたは親の発症年齢の方が若年である親子 pair よりも統計的に有意に多く存在し、Met30-TTR 型 FAP 家系における「真の表現促進現象」の存在が確認された。

D. 考察

今回の長野県在住の FAP 患者 100 例の発症年齢の検討では、長野県には世界的な FAP 患者の集積地が存在しこれらの患者は通常 20 歳から 30 歳代で発症するが、そのような一群とは別に 50 歳から 60 歳代で発症する高齢発症家系が存在することが明らかになった。また早期発症家系および高齢発症家系の FAP 患者の臨床的検討では、両者の間では、症状とくに自律神経症状の程度が異なるが、病変分布や臨床経過などには本質的な違いは認められなかった。従来、FAP は長野県および熊本県といった集積地に由来する患者の臨床的知見に基づいてその臨床像が理解されており、すなわち患者は 20 歳から 30 歳代で発症し約 10 年で臥床状態となって死亡するという画一的な臨床経過を取ると考えられてきた¹⁾。しかし近年、そのような集積地の家系とは遺伝的関連のない新規の TTR mutation による FAP 家系が長野県を含む日本全国から報告されており、それらの患者の多くは集積地の患者とは異なり 50 歳以上で発症する高齢発症者であることが知られている⁴⁾。以上のことおよび今回の我々の結果からは、新規の遺伝子変異を生じやすい蛋白質である TTR がそのアミロイド原性蛋白質である FAP のような疾

患の場合には、従来の考えとは異なり、むしろ新しく生じた高齢発症の FAP 患者こそが FAP の prototype と言うべき病態であって、特定の地域に存在する早期発症家系においては発症年齢という形質を変化させる何らかの病的因子が加わっているという仮説が成り立つと考えられる。

そのような病的因子の一つとして、今回我々は早期発症の Met30-TTR 型 FAP 家系には表現促進現象が存在することを明らかにした。表現促進現象に関しては、家系調査の方法的な限界から結果の判定に ascertainment bias が存在することが従来から指摘されていたが、今回の検討では可能な限りこの bias を除去して「真の表現促進現象」が存在することを示した。表現促進現象の分子生物学的な原因となる triplet repeat が TTR 遺伝子には存在せず、点突然変異が原因で発症する FAP にいかなる理由で表現促進現象が存在するかについては、今後 SAM mouse や TTR transgenic mouse などのアミロイドーシス動物モデル等による遺伝学的・分子生物学的検討が必要であると考えられる。

E. 結論

1. Met30-TTR 型 FAP には従来知られている早期発症家系とは

別に高齢発症家系が存在する。

2. 高齢発症家系が FAP の原型であり、早期発症家系では発症を促進する因子が作用している可能性がある。
3. そのような発症促進因子として表現促進現象が存在することを明らかにした。

F. 文献

1. Ikeda S, Hanyu N, Hongo M, et al. Hereditary generalized amyloidosis with polyneuropathy. A clinicopathological study of 65 Japanese patients. *Brain* 110: 315-37, 1987.
2. Tawara S, Nakazato M, Kangawa K, et al. Identification of amyloid prealbumin variant in familial amyloidotic polyneuropathy (Japanese type). *Biochem Biophys Res Commun* 116: 880-8, 1983
3. 池川, 荒木, 永田ら 家族性アミロイドポリニューロパシー(FAP)の臨床と治療に関する調査報告 *臨床神経* 26: 175-179, 1986
4. Misu K, Hattori N, Nagamatsu M, et al. Late-onset familial amyloid polyneuropathy type I (transthyretin Met30-associated familial amyloid polyneuropathy) unrelated to endemic focus in Japan. *Clinicopathological and genetic features. Brain* 122: 1951-62, 1999.
5. Drugge U, Andersson R, Chizari F, et al. Familial amyloidotic polyneuropathy in Sweden: a pedigree analysis. *J Med Genet* 30: 388-392, 1993.

G. 図の説明

図 1 Met30-TTR 型 FAP 患者 100 例の臨床症状

図 2 Met30-TTR 型 FAP 患者 100 例の発症年齢分布

表 1 高齢発症 Met30TTR 型 FAP4 家系の臨床像

表 2 Met30TTR 型 FAP 家系に見られる表現促進現象

発症年齢が確認された罹患親子(1)およびそれに発症年齢を死亡年齢から推定したデータ(2)と絶対保因者と 50%リスク保因者のデータ(3)を加えた罹患親子において表現促進現象が認められた。さらに家系調査における ascertainment bias を除去するために、不完全浸透率による未発症者の存在による bias(4)および早期発症者の生物学的適応度の減少による bias(5)を計算した。これらの bias を除去しても Met30TTR 型 FAP 患者には表現促進現象が認められた。

H. 研究発表

1. 論文発表

- a. Yamamoto K, Ikeda S, Hanyu N, et al. A pedigree analysis with minimised ascertainment bias shows anticipation in Met30-transthyretin related familial amyloid polyneuropathy. J Med Genet 35: 23-30, 1998.

2. 学会発表

無し

I. 知的所有権の取得状況

1. 特許所得

無し

2. 実用新案登録

無し

3. その他

無し

I. 末梢神経症状

- 四肢の感覚障害
- 四肢の筋萎縮・脱力
- 前胸腹部の感覚異常
- 顔面筋麻痺
- 味覚障害
- 球麻痺

II. 自律神経症状

- 交代性の便秘と下痢
- 食欲不振・悪心・嘔吐
- 陰萎
- 皮膚萎縮・発汗障害
- 起立性低血圧
- 排尿障害

III. その他の症状

- 巨舌
- 不整脈
- 甲状腺腫
- 緑内障
- 硝子体混濁
- うっ血性心不全
- 兔眼・角膜潰瘍
- シャルコー関節

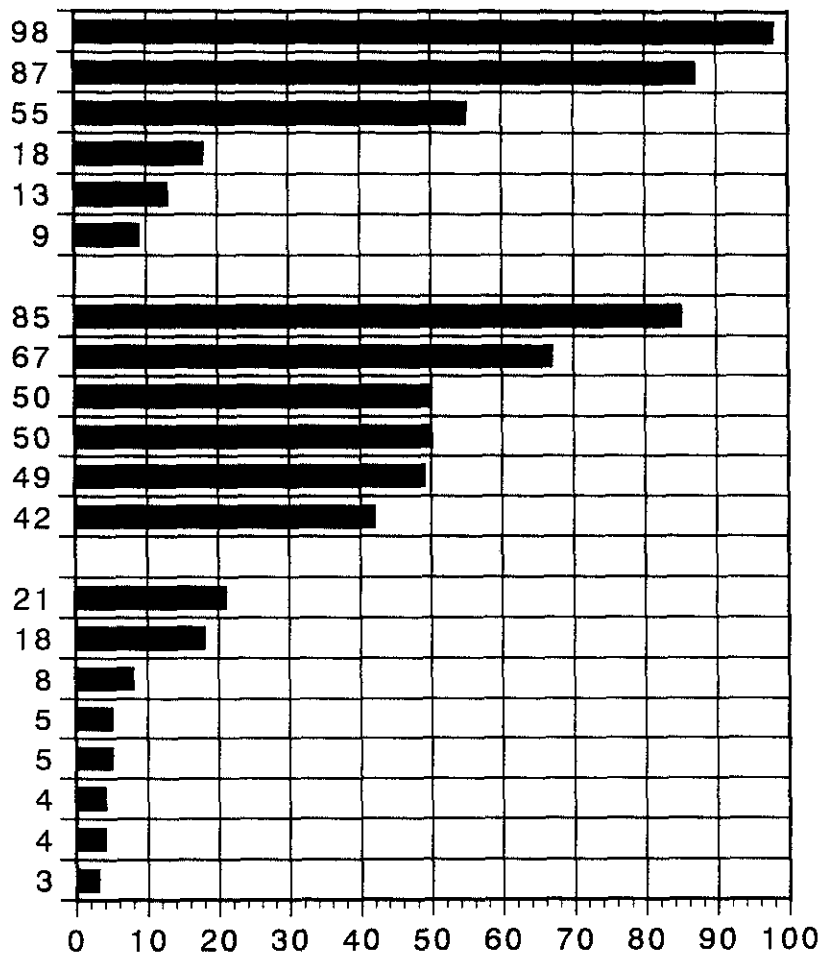


図1 Met30-TTR型FAP患者100例の臨床症状

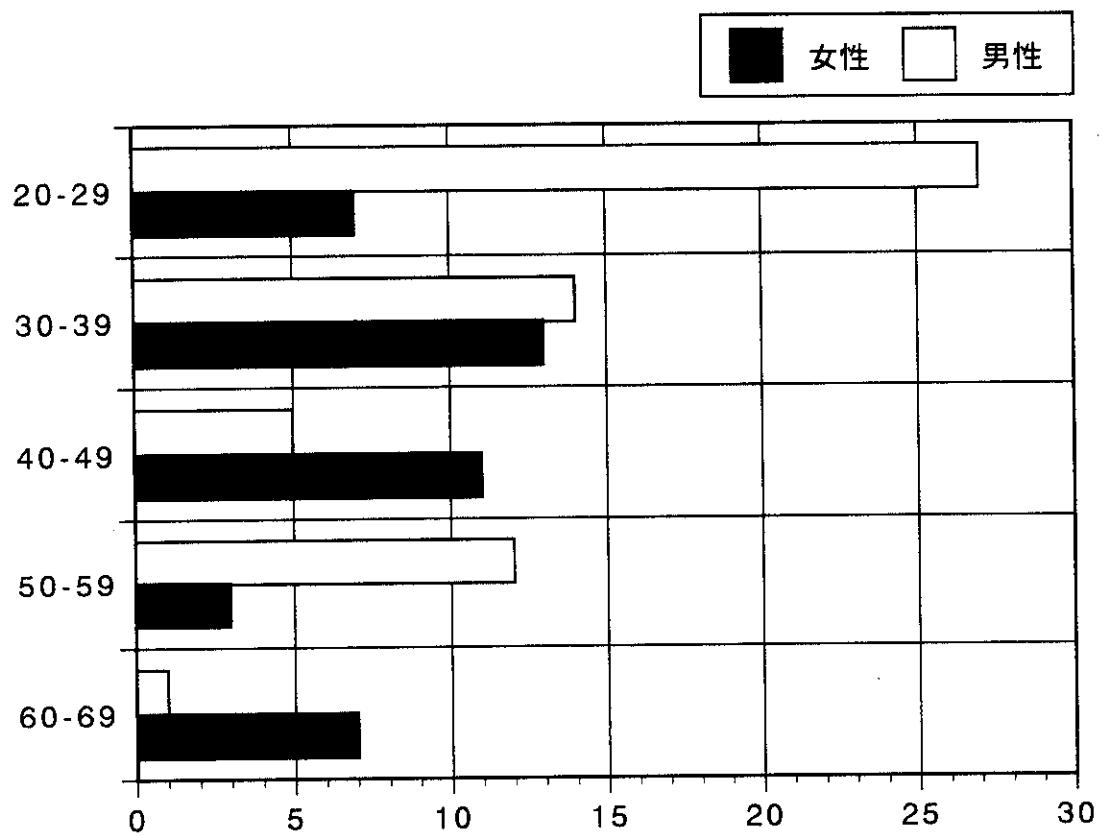


図 2 Met30-TTR 型 FAP 患者 100 例の発症年齢分布

表 1 高齢発症 Met30TTR 型 FAP4 家系の臨床像

家系 出身地	患者 性別	受診時 年齢	遺伝歴	初発 年齢	初発症状	多発神経炎症状	自律神経症状	TTR 異常
1. Kj 松本市	MK 男性	83	なし	81	足底のしびれ	感覚障害・麻痺 下肢 > 上肢	発汗障害 軽い排尿障害	Met30
2. Si 小諸市	KS 男性	69	なし	67	足底のしびれ	感覚障害・麻痺 下肢 > 上肢	発汗障害 軽い便秘	Met30
3. Ko 南信濃村	YK 男性	67	なし	64	足先のしびれ	感覚障害・麻痺 下肢 > 上肢	発汗障害 軽い便秘	Met30
4. Km 長野市 松代	SM 男性	67 (72歳死亡)	あり	62	左手のしびれ	感覚障害・麻痺 下肢 > 上肢 球麻痺	発汗障害 排尿障害 高度な便秘	Met30
	KN 女性(SMの姉)	77	あり	62	足底のしびれ	感覚障害・麻痺 下肢 > 上肢	発汗障害 高度な便秘	Met30

特記事項： 1) 交代性の便秘と下痢の繰り返し，悪気・嘔吐発作などの顕著な消化管症状を示す患者なし。
2) 起立性低血圧を示す患者はなく，逆に2名(MK,KS)が高血圧で降圧剤を服用している。

表 2 Met30TTR 型 FAP 家系に見られる表現促進現象

発症年齢が確認された罹患親子(1)およびそれに発症年齢を死亡年齢から推定したデータ(2)と絶対保因者と50%リスク保因者のデータ(3)を加えた罹患親子において表現促進現象が認められた。さらに家系調査における ascertainment bias を除去するために、不完全浸透率による未発症者の存在による bias(4)および早期発症者の生物学的適応度の減少による bias(5)を計算した。これらの bias を除去しても Met30TTR 型 FAP 患者には表現促進現象が認められた。

	罹患親子数		χ^2	p 値
	親>子	子>親		
1) 発症年齢が確認された罹患親子	11	0	7.33	< 0.01
2) 発症年齢を死亡年齢から推定した罹患親子のデータを加える	47	8	15.82	< 0.001
3) 絶対保因者と50%リスク保因者を加えた罹患親子	60	8	23.29	< 0.001
4) 不完全浸透率(未発症保因者)によるバイアスを除去	60	15	14.84	< 0.001
5) 早期発症者の生物学的適応度減少によるバイアスを除去	60	29.7	5.27	< 0.05

平成 1 1 年度研究事業報告

長寿科学総合研究事業

アミロイドーシス抑制遺伝子の解析 (H 11 - 長寿 - 028)

平成 11 年度研究事業報告

平成 11 年度班会議

日時：平成 12 年 2 月 22 日 14:30-18:00

場所：信州大学医学部附属病院東病棟会議室 (松本)

参加者：樋口京一 (主任研究者・信州大学)、
西村正彦 (分担研究者・名古屋大学)
細川昌則 (分担研究者・京都大学)
徳田隆彦 (分担研究者・信州大学)
森政之、中村明宏、是永龍巳、傅麗、郭占軍、Xing Yanming,
姚俊潔、(研究者・信州大学)
千葉卓哉 (研究者・京都大学)
上條千永子 (事務・信州大学)

- 内容：1. 平成 11 年度事業計画 及び今後の予定について
2. 研究発表 (内容は前掲)
1. 樋口 (14:30-15:00)
 2. 細川 (15:00-15:30)
 3. 西村 (15:30-16:00)
 4. 徳田 (16:00-16:30)
3. 研究打ち合わせ

平成 11 年度研究打ち合わせ

日時：平成 12 年 3 月 3 日 13:00-17:00

場所：京都大学再生医科学研究所西館 272 (京都)

参加者：樋口京一 (主任研究者・信州大学)、
西村正彦 (分担研究者・名古屋大学)
細川昌則 (分担研究者・京都大学)

内容：マウスの屠殺、解剖、組織切片の作成、アミロイド沈着の半定量法についての確認と技術習得

長寿科学総合研究事業
アミロイドーシス抑制遺伝子の解析
(H 11 - 長寿 - 028)

平成 11 年度班員名簿

	氏名	所属	職名
主任研究者	樋口京一	〒390-8621 松本市旭 3-1-1 信州大学医学部加齢適応研究センター 脈管病態分野 tel: 0263-37-2691 fax: 0263-36-3662 e-mail: khiguchi@sch.md.shinshu-u.ac.jp	教授
分担研究者	西村正彦	〒466-8550 名古屋市昭和区鶴舞 65 名古屋大学医学部附属動物実験施設 tel: 052-744-2466 fax: 052-744-2503 e-mail: nishim@med.nagoya-u.ac.jp	教授
分担研究者	細川昌則	〒075-0803 京都大学再生医科学研究所 再生統御部門 tel: 075-751-3871 fax: 075-751-4644 e-mail: hosokawa@frontier.kyoto-u.ac.jp	助教授
分担研究者	徳田隆彦	〒390-8621 松本市旭 3-1-1 信州大学医学部第三内科 tel: 0263-37-2673 fax: 0263-34-0929 e-mail: tokuda@hsp.md.shinshu-u.ac.jp	助手
事務局	上條千永子	〒390-8621 松本市旭 3-1-1 信州大学医学部加齢適応研究センター 脈管病態分野 tel: 0263-37-2693 fax: 0263-36-3662 e-mail: chiekok @sch.md.shinshu-u.ac.jp	

平成 11 年度

研究成果の刊行に関する一覧表

別紙 2

研究成果の刊行に関する一覧表

刊行書籍又は雑誌名、巻号数〔頁〕、論文名	刊行年月日	刊行書店名	執筆者氏名
Am J Pathol 155,1319-26: Mouse senile amyloid deposition is suppressed by adenovirus-mediated overexpression of amyloid-resistant apolipoprotein A-II.	1999	High Wire Press	Chiba T, Kogishi K, Wang J, Xia C, Matsushita T, Miyazaki J, Saito I, Hosokawa M, Higuchi K
Methods Enzymol 309, 674-86: The Senescence-Accelerated Mouse	1999	Academic Press	Higuchi K, Hosokawa M, Takeda T
J Gerontol B Biol Sci (in press): Wild Type ApoA-II Gene Does Not Rescue Senescence-Accelerated Mouse (SAMP1) from Short Life Span and Accelerated Mortality.	2000	National Academy on an Aging Society	Wang J, Matsushita T, Kogishi K, Xia C, Ohta A, Chiba T, Nakamura A, Mori M, Hosokawa M, Higuchi K(in press)
Mamm Genome 10, 235-238: Genetic typing of the senescence-accelerated mouse (SAM) strains with microsatellite markers.	1999	Springer-Verlag	Xia C, Higuchi K, Shimizu M, Matsushita T, Kogishi K, Wang J, Chiba T, Festing MF, Hosokawa M
Mamm Genome 10: 81-87: Identification of peak bone mass QTL in a spontaneously osteoporotic mouse strain.	1999	Springer-Verlag	Shimizu M, Higuchi K, Bennett B, et al.
遺伝子治療開発研究ハンドブック（日本遺伝子治療学会編）997-999：SAM マウス	1999	エヌ・ティ ー・エス	樋口京一、細川昌則
Amyloid and Amyloidosis 1998 (Kyle RA, Gertz MA eds) 56-58: AApoAII amyloid deposition is suppressed by adenovirus-mediated overexpression of type B apolipoprotein A-II gene in the mice.	1999	Parthenon Publishing	Chiba T, Kogishi K, Wang J, Xia C, Matsushita T, Hosokawa M, Miyazaki J, Saito I, Sasai Y, Higuchi K
Amyloid and Amyloidosis 1998 (Kyle RA, Gertz MA eds) 47-49: Fibrilization in mouse senile amyloidosis is fibril conformation dependent.	1999	Parthenon Publishing	Higuchi K, Kogishi, Wang J, Chen X, Chiba T, Matsushita T, Hoshii H, Kawano T, Ishihara T, Hosokawa M.