

β の伸長、および脱重合を解析することができた。また、線維伸長過程は重合と脱重合の動的平衡過程であることを直接示した。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 長谷川一浩、内木宏延 (2000) Alzheimer

病 β アミロイド線維形成の基礎、最新医学
55, 1590-1595

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

なし。

図1. 伸長反応速度のAβ蛋白濃度依存性 (一次反応形式)

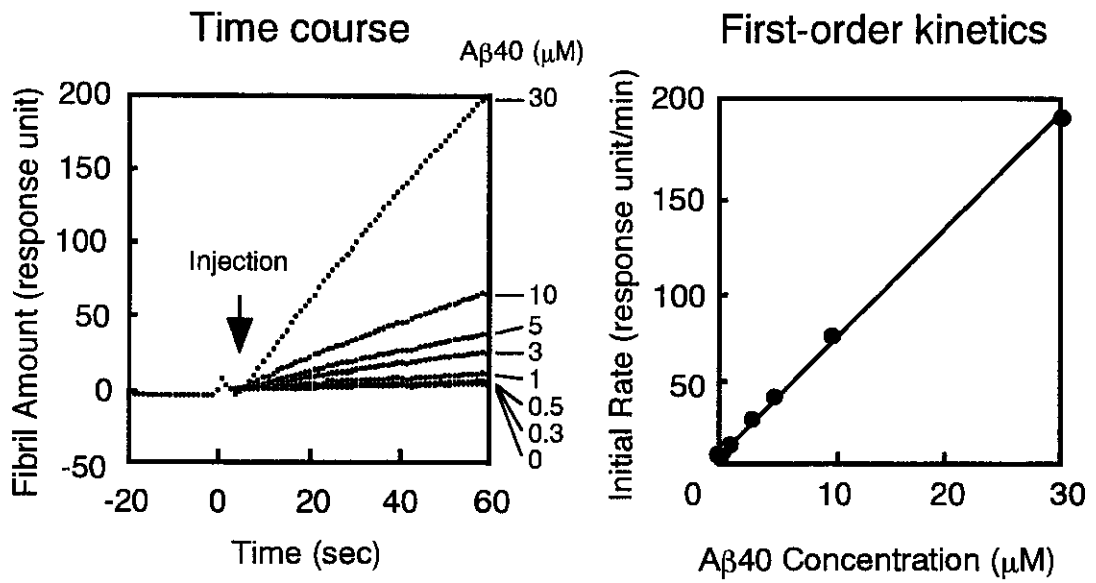
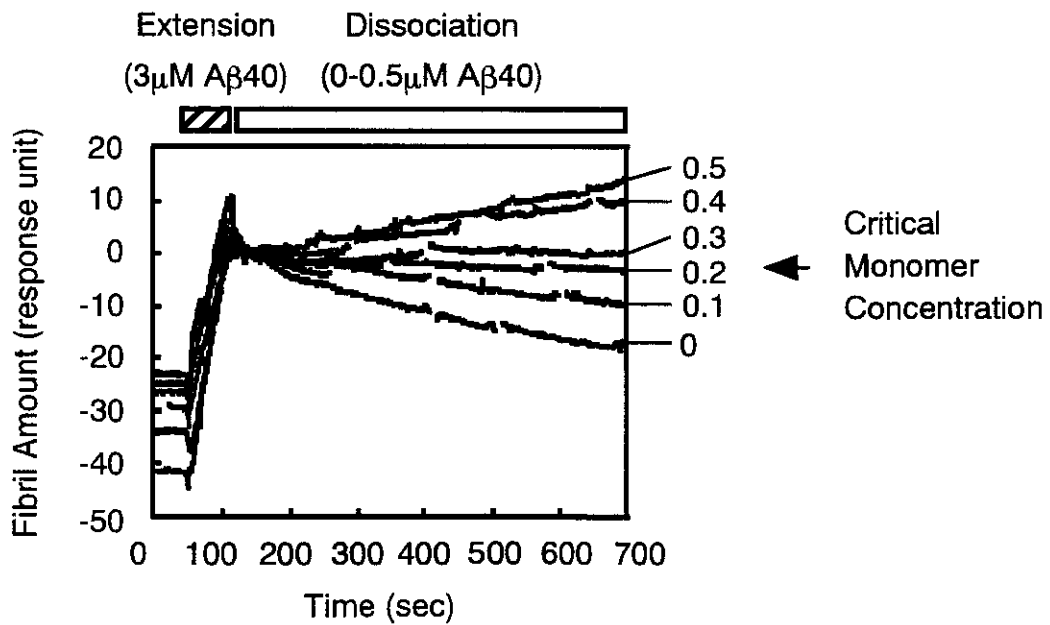


図2. 臨界モノマー濃度測定



厚生科学研究費補助金 (特定疾患対策研究事業)

アミロイドーシスに関する研究 分担研究報告書

中枢神経系血管炎を伴う脳アミロイドアンギオパチーの 臨床病理学的検討

分担研究者 池田修一 信州大学第三内科

共同研究者 大出貴士*、徳田隆彦*、高橋 均**、由谷親夫***、石原得博****

*信州大学第三内科、**新潟大学脳研究所、

***国立循環器病センター臨床検査部病理、

****山口大学第一病理

研究要旨 中枢神経系血管炎を伴う脳アミロイドアンギオパチーの臨床および病理学的特徴を明らかにする目的で、病理組織学的に孤発性 A β 型脳アミロイドアンギオパチーと診断されている 67 症例 (生検例 55、剖検例 12) について検討した。対象とした 67 例中の 1 例で大脳皮質のアミロイド沈着血管にリンパ球浸潤からなる中枢神経系血管炎の所見を認めた。この 1 例は臨床的に脳出血を認めず、進行性痴呆と痙攣を発症した例であり、CT および MRI 画像上 mass effect を伴う広範な白質病変が特徴的であった。病理組織学的にも皮質下白質の淡明化が著明で、血管炎に由来する虚血の結果と考えられた。一方、脳血管炎の合併を認めなかった他の 66 例はすべて脳葉型の脳出血を生じた例であった。中枢神経系血管炎を合併する脳アミロイドアンギオパチーは、これを伴わないアミロイドアンギオパチーとは異なる臨床病理学的特徴を有する可能性が考えられた。

A. 研究目的

脳アミロイドアンギオパチー(以下 CAA)は、再発性、多発性の脳出血で発症することが多く、高齢者の非高血圧性脳出血の原因として重要な疾患である。しかし、CAA に伴う脳血管障害としては、脳出血以外にも白質脳症が知られ、さらに少数例ではあるものの中枢神経系に限局した血管炎を合併する CAA の報告があり、その臨床病型は従来考えられていたよりも多彩であることが知られてきている。

これらのうち、中枢神経系に限局した

血管炎、すなわち primary angitis of the CNS (以下 PACNS)を合併する CAA は、その発生機序として脳血管に沈着したアミロイドに対する異物反応が考えられていることより、脳アミロイドに対する生体の免疫応答を考えるうえからも興味ある病態と考えられる。

今回の研究では PACNS を伴う CAA について臨床像、画像所見、および病理組織学的所見について検討し、これを PACNS を伴わない CAA と比較することで、その臨床病理学的特徴を解明することを目的とした。

B. 研究方法

1. 対象

生検または剖検で孤発性 A β 型 CAA と診断されている 67 症例（生検例 55、剖検例 12）を対象とした。患者性比は男性 27 対女性 40。年齢は 61 歳から 91 歳で、平均年齢 75.4 歳であった。

2. 臨床像

対象患者の病歴、臨床症状、および脳画像所見について検討した。

3. 病理組織学的検討

上記患者の脳組織標本を用いて病理組織学的検討を行なった。Hematoxylin-Eosin 染色, Kluver-Barrera 染色, Congo Red 染色と、抗 A β 抗体(4D12, from D.Allsop)、抗 A β 1-40 抗体(免疫生物研究所)、抗 A β 1-42 抗体(免疫生物研究所)、抗 cystatin C 抗体(DAKO)を用いた免疫組織化学を行ない、特に血管炎の有無に注意を払い検討した

（倫理面への配慮）

今回の研究対象者のうち、生検例は脳内血腫除去術に際して血腫とともに付随的に得られた脳組織、または脳腫瘍疑いで診断目的に施行された脳生検組織を用いた。これらの生検例では、治療または治療を前提とした診断目的に組織採取が行なわれており、その施行にあたっては患者家族に十分な説明を行なったうえで同意を得ている。剖検例を含めて患者の個人名が特定されないことがないように配慮した。

C. 研究結果

検討を行なった 67 例中 1 例に脳血管炎の合併を認めた。この 1 例は、脳出血を認めず、mass effect を伴う大脳白質病変を呈したことより脳腫瘍が疑われて生検を施行された例であり、その臨床像は今回検討を行なった他の CAA 症例と大きく

異なっていた。

以下に脳血管炎の合併を認めた CAA 1 例と、他の 66 例についての臨床および病理組織学的検討の結果を示す。

1. 脳血管炎を伴わない CAA について

今回対象とした CAA 67 例中 66 例では脳血管炎の合併を認めなかった。これらは全例が脳葉型の脳出血を生じ、このために死亡した例、または血腫除去術を受けこの際に生検を施行された例であった。これらの中には 61 歳で高度の脳血管アミロイド沈着を認めた例もあり、この例を含め 60 歳代症例が 8 例あった。病理組織学的には血管壁に沈着した β 蛋白は、1-40 分子種が 1-42 分子種に比べて優位であり、従来の報告に一致する結果であった。全例で血管壁のアミロイドは抗 cystatin C 抗体にも陽性を示した。

なお、血腫除去術および生検術が施行された 54 例について、術操作に起因する再出血を生じた例はなかった。

2. 脳血管炎を伴った CAA について

脳血管炎を合併した CAA は 1 例のみであった。この 1 例について、臨床および病理組織所見を以下に提示する。

患者は 73 歳の男性。高血圧歴はなく、また特記すべき家族歴を認めない。69 歳時にめまいで脳神経外科病院を受診した際の頭部 CT で両側側脳室周囲の白質低吸収域を指摘されていた。72 歳時から痴呆、徘徊が出現。頭部 CT, MRI で側脳室周囲白質病変の拡大を認め、Binswanger 型白質脳症が疑われた。73 歳時に全般性痙攣を生じて入院。頭部 MRI で白質病変の拡大を認め、病変は皮質下白質および一部では皮質まで及び、mass effect を伴っていた(図 1)。脳血管撮影では異常を認めず。脳腫瘍を疑われ脳生検が施行された結果、CAA と診断された。Kluver-Barrera 染色では皮質下白質の淡明化が顕著であった。この生検標本の連続切片を詳細に

検討したところ、大脳皮質のアミロイド沈着血管の一部にリンパ球浸潤による perivascular cuffing を認めた(図 2)。本例では全身の検索にて中枢神経系以外の臓器に血管炎を示唆する症候を認めないことより PACNS と診断した。

D. 考察

今回の検討では、対象とした CAA 67 例のうち 8 例が 60 歳代症例であった。孤発性 A β 型 CAA による脳出血は従来高齢者の疾患と考えられていたが、実際には初老期にも稀ならず起こりうる病態と考えられた。また、CAA の脳出血例に対する血腫除去術が行なわれた 55 例において周術期の脳出血再発例は 1 例もなく、脳出血を生じた CAA に対する血腫除去術は従来考えられていたよりも安全である可能性が示された。

今回の我々の検討では、PACNS を伴う CAA はこれを伴わない CAA とは異なる臨床病理学的特徴を有する可能性が示された。すなわち、PACNS を伴う CAA は‘卒中’ではなく痴呆に代表される進行性の大脳機能障害で発症し、画像上白質脳症または腫瘍様の空間占拠性病変を示し、病理組織学的にも皮質下白質の淡明化という特徴が認められた。これらの特徴は、血管炎に由来すると考えられる虚血性変化および炎症に伴う浮腫性変化に起因する可能性が推測された。

今回検討を行なった CAA 症例では、PACNS を伴った CAA は 1 例のみであり、上記特徴の一般性については論じ得ない。そこで、これまでに報告されている PACNS を伴った CAA 25 例について文献的検討を行なった。この結果、上記の個々の特徴については従来の報告例においてもしばしば記載がみられ、PACNS を伴う CAA にある程度普遍的な特徴であるものと考えられた。近年、PACNS を伴った CAA

において、副腎皮質ステロイド剤または免疫抑制剤の投与によって臨床症状に改善を認めたとする報告がみられる。PACNS を伴う CAA の診断には脳生検が不可欠であり、前述のような臨床症候および画像所見を認める症例については、治療の早期導入のため積極的に脳生検を試みる価値があるものと考えられた。

E. 結論

1. PACNS を伴う CAA は、これを伴わない CAA とは異なる臨床病理学的特徴を有する。

2. PACNS を伴う CAA は、痴呆に代表される進行性の大脳機能低下で発症し、画像的には白質脳症または脳腫瘍に類似の空間占拠性病変を示すものがある。

3. 病理組織学的には、脳実質および軟膜の小-中等大血管の血管炎所見に加え、皮質下白質の淡明化を認めるものがある。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yazaki M, Takei Y, Katoh M, Ikeda S. Postmortem findings in two familial amyloidosis patients with transthyretin variant Asp38Ala. *Amyloid: Int J Exp Clin Invest* 7:270-277, 2000.
- 2) Hoshi K, Yoshida K, Nakamura A, Tada T, Tamaoka A, Ikeda S. Cessation of cerebral hemorrhage recurrence associated with corticosteroid treatment in a patient with cerebral amyloid angiopathy. *Amyloid: Int J Exp Clin Invest* 7:284-288, 2000.
- 3) Yazaki M, Tokuda T, Nakamura A, Higashikata T, Koyama J, Higuchi K, Harihara Y, Baba S, Kametani F, Ikeda S. Cardiac amyloid in patients with familial

amyloid polyneuropathy consists of abundant wild-type transthyretin. *Biochem Biophys Res Commun* 274:702-706, 2000.

4) 池田修一. 遺伝性アミロイドーシス. 日本臨床. 領域別症候群シリーズ 29:514-523, 2000.

5) 池田修一. アミロイドーシスの診断基準・病型分類・重症度. 総合臨床 85:1498-1504, 2000.

6) 池田修一. 家族性アミロイドポリニューロパチーの発生機序と治療法.

医学のあゆみ 195:735-738, 2000.

2. 学会発表
なし。

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
なし。

2. 実用新案登録
なし。

3. その他
なし。

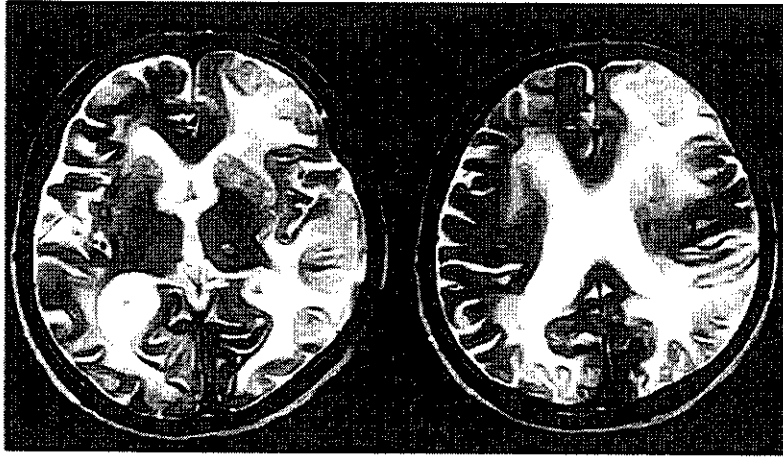


図 1



図 2

厚生科学研究費補助金 (特定疾患対策研究事業)
 アミロイドーシスに関する研究 分担研究報告書

中枢神経症状を呈した家族性アミロイドポリニューロパチー (FAP ATTR Tyr114Cys) の病態解析

分担研究者 安東由喜雄 熊本大学医学部臨床検査医学
 共同研究者 中村政明*、大林光念*、原岡克樹**、寺崎久泰**、安藤正幸**
 熊本大学医学部、*神経内科、**同第一内科

研究要旨 眼軟膜型アミロイドーシスを呈した FAP (ATTR Tyr114Cys) の 2 症例を報告する。症例 1 は硝子体混濁、多発神経炎、心肥大、間欠的な意識障害を呈した 53 歳女性で、肺炎のため死亡した。剖検時で得られた脳、脊髄を用いた病理学的検査にて、脳の軟膜下とクモ膜下の小動脈および上部頸髄の硬膜に広範なアミロイド沈着を認めた。本症例では SPECT で左側頭葉、前頭葉のトレーサーの取り込みの低下を認めたが、他の TTR 関連眼軟膜型アミロイドーシスでしばしば認められる水頭症や脳血管の狭窄や閉塞はみられなかった。これらのことから、FAP ATTR Tyr114Cys の中枢神経症状は、血管周囲のアミロイド沈着による血管腔から外腔への物質移送能および血管の自動調節能の障害による脳機能の低下が主要な原因と考えられた。症例 2 は 51 歳女性で、肝移植 15 ヶ月後に眼軟膜型アミロイドーシスが原因と考えられる間歇的な言語障害と右手のしびれがみられた。このことは、肝移植では眼軟膜型アミロイドーシスの進展は防ぐことが出来ないことを示唆しており、FAP ATTR Tyr114Cys の肝移植では、眼症状だけでなく眼軟膜型アミロイドーシスによる中枢神経症状にも注意してフォローする必要があると考えられた。

A. 研究目的

我々はこれまでに FAP (ATTR Tyr114Cys) が他のトランスサイレチン (TTR) の変異による FAP と比べて、眼病変や心病変が強く、髄液蛋白の異常高値や中枢神経症状を呈することを明らかにしてきたが、その原因は未だ不明である。今回、我々は FAP (ATTR Tyr114Cys) の中枢神経症状を呈する眼軟膜型アミロイドーシスの一例の剖検を経験し、その病態解析を行ったので報告する。また、肝移植を行ったにもかかわらず眼軟膜型アミロイドーシスをきたした貴重な症例

を経験したので、併せて報告する。

B. 研究方法

症例 1 は 53 歳女性。平成 2 年 (43 歳時) 頃より視力低下出現、平成 8 年 4 月硝子体混濁により vitrectomy を施行されたが、その折アミロイド沈着が確認され、遺伝子診断の結果 FAP (ATTR Tyr114Cys) と診断された。同年 5 月には完全房室ブロックのためペースメーカー埋め込み術が施行された。この頃より間欠的な意識障害が出現し、次第に全身症状も悪化してきたため、精査加療目的にて

平成 12 年 4 月 18 日当科入院となった。入院時より変動する意識障害を認め、原因解明のために、血液・生化、頭部 CT、髄液検査、ミエロ CT、SPECT、脳血管造影、脳室穿刺を行った。また、剖検時に得られた脳表のサンプルを用いて、Congo red 染色、抗ヒト TTR 抗体による免疫組織染色を行った。

症例 2 は 51 歳女性。49 歳時に左硝子体混濁、多発神経炎、軽度の心拡大をきたし、精査の結果 FAP (ATTR Tyr114Cys) と診断された。50 歳時に肝移植が行われたが、肝移植 15 ヶ月後に眼軟膜型アミロイドーシスが原因と考えられる間歇的な言語障害と右手のしびれがみられた。原因解明のために、心エコー、経食道心エコー、頭部 CT、MRI、MRA、diffusion MRI、SPECT、髄液検査、頸髄 MRI を行った。

C. 研究結果

症例 1 では、血液・生化、頭部 CT では特に異常を認めなかった。他の FAP (ATTR Tyr114Cys) の症例と同様、髄液蛋白異常高値(863.1mg/dl)を認め、ミエロ CT にて頸椎レベル (C1-C2) のアミロイドの沈着によると考えられる硬膜の肥厚及び脊椎管狭窄を認めた。ミエロ CT の所見は、剖検で得られた頸髄及び硬膜の Congo red 染色、抗ヒト TTR 抗体による免疫組織染色で確認された。SPECT では左側頭葉、前頭葉のトレーサーの取り込みの低下がみられ、血管造影では明らかな血管狭窄を認めなかったが、循環時間の延長による皮質領域の描出の遅延を認めた。脳表のサンプルを用いて、Congo red 染色、抗ヒト TTR 抗体による免疫組織染色による解析を行ったところ、脳表の血管周囲にのみアミロイドの沈着及び同部位に一致した TTR の陽性像を認めた。

症例 2 では、脳血管障害の精査として

心エコー、経食道心エコー、頭部 CT、MRI、MRA、diffusion MRI、SPECT を行ったが、明らかな異常所見は認められなかった。症例 1 と同様、髄液蛋白異常高値(368.2 mg/dl)を認め、頸髄 MRI では著明な meningeal enhancement がみられた。

D. 考察

症例 1 で髄液蛋白異常高値を認めたが、ミエロ CT および病理所見より頸椎レベル (C1-C2) のアミロイドの沈着によると考えられる硬膜の肥厚及び脊椎管狭窄を認めたことから、本現象は頸椎レベルでの髄液循環障害に起因すると考えられた。SPECT では左側頭葉、前頭葉のトレーサーの取り込みの低下がみられ、血管造影では循環時間の延長による皮質領域の描出の遅延を認めたが明らかな血管狭窄を認めず、脳表の血管周囲にアミロイドの沈着及び同部位に一致した TTR の陽性像を認めたことから、血管周囲のアミロイド沈着による血管腔から外腔への物質移送能が障害された可能性が考えられ、脳血管造影の所見は、これにより脳機能の低下が生じ、代償的に脳血管が拡張（脳血管容積が増加）し、循環時間が延長したために生じたと考えられた。これらのことから、FAP ATTR Tyr114Cys の中枢神経症状は、血管周囲のアミロイド沈着による血管腔から外腔への物質移送能および血管の自動調節能の障害による脳機能の低下が主要な原因で、さらに髄液循環障害が関与している可能性も考えられた。

症例 2 でみられた中枢神経症状は、心エコー、経食道心エコー、頭部 CT、MRI、MRA、diffusion MRI、SPECT の結果から脳血管障害の可能性は低く、髄液蛋白の異常高値や頸髄 MRI での著明な meningeal enhancement といった他の眼軟膜型アミロイドーシスでみられる所見を認めたことから、眼軟膜型アミロイドーシスにより生

じたと考えられた。このことは、肝移植では眼軟膜型アミロイドーシスの進展は防ぐことが出来ないことを示唆しており、FAP ATTR Tyr114Cys の肝移植では、眼症状だけでなく眼軟膜型アミロイドーシスによる中枢神経症状にも注意してフォローする必要があると考えられた。

E. 結論

1. FAP ATTR Tyr114Cys の中枢神経症状は、血管周囲のアミロイド沈着による血管腔から外腔への物質移送能および血管の自動調節能の障害による脳機能の低下が主要な原因と考えられた。

2. FAP ATTR Tyr114Cys の肝移植では、眼症状だけでなく眼軟膜型アミロイドーシスによる中枢神経症状にも注意してフォローする必要があると考えられた。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

外国語原著

- 1) Takashi Nishizaki*, Keishi Kishikawa*, Tomoharu Yoshizumi*, Hideaki Uchiyama*, Shinji Okano*, Toru Ikegami*, Koji Hashimoto*, Kenich Nomoto*, Mitsuo Shimada*, Katsuhiko Yanaga*, Kenji Takenaka*, Keizo Sugimachi*, Yukio Ando, Masayuki Ando. (*九州大学第2外科)
Domino liver transplanatation from a living related donor.
Transplantation 70: 1236-1239, 2000
- 2) Sho-ichi Katsuragi*, Taihei Miyakawa*, Yukio Ando, Hisayasu Terazaki. (*熊本大学精神神経科)
High resolution ultrastructure of amyloid fibrils in familial amyloid olynuropathy. Acta Neuropathol, 49: 579-581, 2000
- 3) Nils Nyhlin*, Intissar Anan*, Magdy El-Salhy*, Yukio Ando, Ole Suhr*. (*ウメオ大学内科)
Endocrine cells in the upper gastrointestinal tract in relation to gastrointestinal dysfunction in patients with familial amyloidotic polyneuropathy. Amyloid 6: 192-198, 2000
- 4) Taro Yamashita*, Yukio Ando, Konen Obayashi, Hisayasu Terazaki, Naomi Sakashita**, Koji Uchida***, Masayuki Ando, Makoto Uchino*. (*熊本大学神経内科, **熊本大学第2病理, ***名古屋大学農学部)
Oxidative injury is present in the Purkinje cells in patients with olivopontocerebellar atrophy (OPCA).
J Neurol Sci 175: 107-110, 2000
- 5) Yukio Ando, Yuki Ohtsu*, Hisayasu Terazaki, Kazuhiko Kibayashi*, Masaaki Nakamura**, Eiko Ando***, Noriko Matsunaga****, Konen Obayashi, Makoto Uchino**, Masayuki Ando, Shigeyuki Tsunenari*. (*熊本大学法医学, **熊本大学神経内科, ***熊本大学眼科, ****熊本大学薬学部)
Japanese monozygotic twins with familial amyloidotic polyneuropathy (FAP) (ATTR Val30Met).
Amyloid 7: 133-136, 2000
- 6) Nils Nyhlin*, Yukio Ando, Ryoji Nagai**, Ole Suhr*, Magdy El-Salhy*, Hisayasu Terazaki, Taro Yamashita, Masayuki Ando, Seiko Horiuchi**. (*ウメオ大学内科, **熊本大学第2生化学)
Advanced glycation end product in familial amyloidotic polyneuropathy (FAP).
J Intern Med. 247: 485-492, 2000.
- 7) Naomi Sakashita*, Yukio Ando, Konen

- Obayashi, Hisayasu Terazaki, Taro Yamashita**, Mineo Takei***, Mitsuru Kinjo****, Kiyoshi Takahashi*.
Familial amyloidotic polyneuropathy (ATTR Ser50Ile): the first autopsy case report.
Virchows Arch 436:345-50, 2000. (*熊本大学第2病理, **熊本大学神経内科, ***原三信病院泌尿器科, ****琉球大学第1病理)
- 8) Charles Mambule, Yukio Ando, Intissar Anan*, Gosta Holmgren*, Ola Sandgren**, Torgny Stigbrandt*, Kazuhiro Tashima***, Ole Suhr*. (*ウメオ大学内科, **ウメオ大学眼科, ***熊本大学神経内科)
Enhancement of AA-amyloid formation in mice by transthyretin amyloid fragments and polyethylene glycol.
Biochim Biophys Acta. 1474: 331-336, 2000
- 9) Maria R.E. Almeida*, Hisayasu Terazaki, Yukio Ando, Maria Joao Saraiva*. (*ポルト大学生化学)
Comparative studies of two transthyretin variants with protective effects on familial amyloidotic polyneuropathy: TTR R104H and TTR T119M.
Biochem Biophys Res Commun. 270: 1024-1028, 2000
- 10) Konen Obayashi, Yukio Ando, Hisayasu Terazaki, Sonoka Yamashita*, Kazuko Nakagawa*, Masaaki Nakamura**, Taro Yamashita**, Morotaka Suga, Takashi Ishizaki*, Makoto Uchino**, Masayuki Ando. (*熊本大学薬学部, **熊本大学神経内科)
Effect of sildenafil citrate (Viagra) on erectile dysfunction in a patient with familial amyloidotic polyneuropathy ATTR Val30Met. J Auton Nerv Syst. 80: 89-92, 2000
- 11) Konen Obayashi, Yukio Ando, Kazuhiro Tashima*, Taro Yamashita*, Hisayasu Terazaki, Makoto Uchino*, Masayuki Ando. (*熊本大学神経内科)
Amyloid dependent disturbance of endothelium-dependent vasodilatation in patients with familial amyloidotic polyneuropathy Type I (Met30).
Muscle Nerve 23: 1084-1088, 2000
- 12) Konen Obayashi, Yukio Ando, Hisayasu Terazaki, Taro Yamashita*, Masaaki Nakamura*, Moritaka Suga, Makoto Uchino*, Masayuki Ando. (*熊本大学神経内科)
Mechanism of anemia associated with autonomic dysfunction in rats.
Auton Neurosci. 82: 123-129, 2000
- 13) Ken-ichiro Misu*, Naoki Hattori*, Yukio Ando, Shu-ichi Ikeda**, Gen Sobue*. (名古屋大学神経内科, **信州大学第3内科)
Anticipation in early-but not late-onset familial amyloid polyneuropathy (TTR Met 30) in Japan. Neurology 55: 451-452, 2000
- 総説
- 1) 安東由喜雄
家族性アミロイドポリニューロパチーにおけるアミロイド沈着機構の解析とその治療.
臨床病理. 48: 425-428. 2000.
- 2) 安東由喜雄, 中村政明*. (*熊本大学神経内科)
閉塞性血栓性血管炎 (Buerger 病). 神経症候群.
日本臨床. 29: 322-324, 2000.
- 3) 安東由喜雄
遺伝性疾患: 遺伝するということ.
メディカルQOL2001 in press.

- 4) 安東由喜雄, 中村政明* (*熊本大学神経内科) 本大学薬学部)
 アミロイドポリニューロパチー.
Clinical Neuroscience in press
- 日本語原著
- 1) 大林光念, 安東由喜雄, 中村政明*, 寺崎久泰, 内野 誠*. (*熊本大学神経内科)
 家族性アミロイドポリニューロパチー (FAP) (ATTR Val30Met) 患者の勃起不全に対するクエン酸シルデナフィルの効果.
 自律神経 37: 425-430, 2000.
- 2) 水野雄二*, 泰江弘文*, 小川久雄*, 辻田賢一*, 吉村道博*, 安東由喜雄, 大河原道雄*, 吉永 秀**. (*熊本大学循環器内科, **熊本大学病理学第一講座)
 微小血管障害による狭心症で発症した心アミロイドーシスの一例
 Heart View 4: 101-107, 2000.
- 単行書
- 1) 安東由喜雄
 sympathetic flow response (SFR).
 自律神経検査法. 日本自律神経学会編.
 文光堂 p232-235, 2000.
- 2) 寺崎久泰, 安東由喜雄.
 皮膚、粘膜生検.
 自律神経検査法. 日本自律神経学会編.
 文光堂 p372-375, 2000.
2. 学会発表
- 1) 大林光念, 安東由喜雄, 中村政明*, 寺崎久泰, 内野 誠*, 安藤正幸. (*熊本大学神経内科)
 家族性アミロイドポリニューロパチー (FAP) 患者における起立時超早期脈拍変動の検討.
 第 53 回日本自律神経学会総会. 2000. 11. 9-10. 東京.
- 2) 寺崎久泰, 安東由喜雄, 中村政明*, 大林光念, 田島和周*, 山下園加**, 松永典子**, 内野 誠*, 安藤正幸. (*熊本大学神経内科, **熊本大学薬学部)
- 家族性アミロイドポリニューロパチー (FAP) 患者の摘出肝を用いたドミノ肝移植
 第41回日本神経学会総会. 2000. 5. 24-26. 松本市.
- 3) 安東由喜雄, 寺崎久泰, 中村政明*, 大林光念, 田島和周*, 山下園加**, 松永典子**, 内野 誠*, 安藤正幸. (*熊本大学神経内科, **熊本大学薬学部)
 FAP のアミロイド沈着機構における TTR 及びアミロイド線維 post translational modification (PTM) の重要性.
 第41回日本神経学会総会. 2000. 5. 24-26. 松本市.
- 4) 山下園加*, 安東由喜雄, 中川和子*, 寺崎久泰, 中村政明**, 松永典子*, 石崎高志*, 内野 誠**, 安藤正幸. (*熊本大学薬学部, **熊本大学神経内科)
 家族性アミロイドポリニューロパチー (FAP) 患者のトランスサイレチン (TTR) 代謝におけるリポ蛋白質の重要性について.
 第41回日本神経学会総会. 2000. 5. 24-26. 松本市.
- 5) 田島和周*, 安東由喜雄, 寺崎久泰, 大林光念, 山下太郎*, 内野 誠*, 安藤正幸. (*熊本大学神経内科)
 家族性アミロイドポリニューロパチー (FAP ATTR V30M) 患者の臨床症状の違い—日本とスウェーデンの比較—.
 第41回日本神経学会総会. 2000. 5. 24-26. 松本市.
- 6) 松永典子*, 安東由喜雄, 中川和子*, 山下園加*, 寺崎久泰, 中村政明**, 石崎高志*, 内野 誠**, 安藤正幸. (*熊本大学薬学部, **熊本大学神経内科)
 本邦初の家族性アミロイドポリニューロパチー (FAP) の compound heterozygote (FAP ATTR Val30Met/ATTR Arg104His).
 第41回日本神経学会総会. 2000. 5. 24-26. 松本市.
- 7) 中村政明*, 安東由喜雄, 寺崎久泰, 大林光

念、内野 誠*、安藤正幸 (*熊本大学神経内科)

Baculovirus 発現システムを利用したトランスサイレチン (TTR) 4 量体の分離の試み.

第 41 回日本神経学会総会. 2000. 5. 24-26. 松本市.

- 8) 大林光念、安東由喜雄、寺崎久泰、田島和周*、中村政明*、内野 誠*、安藤正幸 (*熊本大学神経内科)
自律神経障害に伴う貧血の発現機構に関する解析.

第 41 回日本神経学会総会. 2000. 5. 24-26. 松本市.

- 9) 安東由喜雄、大林光念、寺崎久泰、中村政明*、岡部紘明** (*熊本大学神経内科、***熊本大学臨床検査医学)
家族性アミロイドポリニューロパチー (FAP) の新たなフォーカスの発見と病

態解析.

第47回日本臨床病理学会総会. 2000. 11. 2-4. 郡山市.

- 10) 大林光念、安東由喜雄、寺崎久泰、中村政明*、岡部紘明** (*熊本大学神経内科、***熊本大学臨床検査医学)

自律神経障害に伴う貧血の発現機構に関する解析.

第47回日本臨床病理学会総会. 2000. 11. 2-4. 郡山市.

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
なし。
2. 実用新案登録
なし。
3. その他
なし。

厚生科学研究費補助金 (特定疾患対策研究事業)

アミロイドーシスに関する研究 分担研究報告書

家族性アミロイドポリニューロパチー (FAP) のトランスサイレチン (TTR) 代謝におけるリポ蛋白の重要性について

分担研究者 安東由喜雄 熊本大学医学部部臨床検査医学講座

共同研究者 山下園加*、中川和子*、石崎高志*、原岡克樹**、寺崎久泰**、
安藤正幸**、中村政明***、大林光念***

熊本大学薬学部、*薬物治療学、同大学医学部、**第一内科、

***同神経神経内科

研究要旨 FAP 患者の脂肪組織には早期よりアミロイドが沈着する。そこで脂肪組織と TTR の親和性を検討するために FAP 患者及び健常者の血清よりリポ蛋白を分離し、リポ蛋白が TTR に与える影響について検討した。ELISA 法による各リポ蛋白中の TTR レベル測定では、FAP 患者及び健常者ともにカイロミクロン (CM) が最も高いレベルを示した。なおリポ蛋白中の TTR を質量解析装置で解析した結果、CM 中のシステイン結合型 TTR の割合が、血中に比し有意に増加していた。またカラムを用いた TTR とリポ蛋白との親和性の検討では、CM・HDL において高い親和性がみられた。さらに *in vitro* におけるアミロイド線維形成実験では、CM が共存することにより TTR の線維形成が著明に亢進した。これらのことから、リポ蛋白、特に CM が FAP のアミロイド沈着機構に重要な役割を果たしていることが示唆された。

A. 研究目的

FAP の組織学的診断には腹壁脂肪吸引法が広く用いられているが、これは脂肪組織の周囲にアミロイドが早期より沈着することに起因している。FAP においては、アミロイド沈着には臓器特異性があり、この中でも特に脂肪組織への沈着機構を探求することは、アミロイド沈着機構全体の解明につながるものと考えている。そこで脂肪組織と TTR の親和性について以下の方法で検討した。

B. 対象および方法

対象

本研究の対象者は、FAP ATTR Val30Met

ヘテロ接合体患者 (以下ヘテロ患者) 7 名 および健常者 8 名であった。

方法

1. リポ蛋白の分離および ELISA 法による TTR レベルの測定

ヘテロ患者および健常者より、空腹時及びバター摂取 3 時間後に採血し、リポ蛋白を超遠沈により分離後、サンドイッチ ELISA 法により各分画のリポ蛋白に含まれる TTR の量を測定した。

2. カラムを用いた ¹²⁵I-TTR とリポ蛋白の親和性の検討

TTR の各リポ蛋白への結合能を解析するために、¹²⁵I で標識した正常・異型 TTR と、ヘテロ患者及び健常者から分離した

各リポ蛋白を、37°Cで1時間振盪混和後、セファクリル S-200 カラム (Pharmacia Biotech, Uppsala, Sweden)を用いて混合液の分画を行なった。なお各リポ蛋白中の蛋白は分光光度計 (OD280) により検出した。

3. 質量分析装置を用いたリポ蛋白中の TTR の質的解析

リポ蛋白に含まれる TTR の翻訳後修飾を検討するため、ヘテロ患者/健常者の血清/リポ蛋白から免疫沈降により TTR を分離後、質量分析装置(MALDI/TOF-MS: Bruker Franzen Analytik GmbH, Bremen, Germany) を用いて解析した。さらにヘテロ患者においては正常・異型 TTR の比率を算定し、血清およびリポ蛋白での比較を行なった。

4. チオフラビン T 法による TTR のアミロイド線維形成に対するリポ蛋白の影響の検討

リポ蛋白が TTR のアミロイド線維形成に与える影響について、チオフラビン T 法を用いて検討した。各リポ蛋白中の TTR 濃度を一定にした状態で、pH 7.3 および pH 3.5 (37°C) 下で一定期間 incubate した。コントロールとしてリポ蛋白 (-) の TTR を用いた。

C. 研究結果

1. 各リポ蛋白中に含まれる TTR レベル

FAP 患者および対象群ともに、リポ蛋白に含まれる TTR 量は空腹時、バター摂取後ともにカイロミクロン (CM) 中に最も多く含まれていた。次いで HDL 中に多く TTR が検出され、VLDL、LDL 中にも極微量であるが TTR が存在していた。

2. ¹²⁵I-TTR とリポ蛋白の親和性

CM、HDL と ¹²⁵I-TTR は完全に一致したピークを認め、また LDL では他にもピークを認めたものの、¹²⁵I-TTR と同一のピークがみられ、これらのリポ蛋白と

TTR が親和性を持つことが明らかになった。一方 VLDL と ¹²⁵I-TTR ピークは全く一致しなかった。これらの結合能は、ヘテロ患者及び健常者のリポ蛋白で有意差はなく、正常及び異型 TTR でも同様であった。

3. リポ蛋白中の TTR の質的解析

今回リポ蛋白の中で、CM のみ TTR が検出可能であったため、CM 中の TTR についての解析結果を以下に示す。ヘテロ患者、健常者ともに血清中 TTR に比して CM 中の TTR では、システイン(Cys)結合型 TTR の比率が有意に上昇していた。さらにヘテロ患者では異型 TTR の比率が有意に上昇していた。

4. リポ蛋白のアミロイド線維形成に対する影響

コントロールに用いた TTR は酸性領域で線維形成したが、CM 共存下では線維形成が著明に亢進した。また HDL も CM には及ばないものの線維形成を促進した。しかし VLDL、LDL では有意な線維形成の促進作用はみられなかった。

なお、中性領域では、コントロール、リポ蛋白共存 TTR ともに線維形成は全くみられなかった。

D. 考察

TTR は全てのリポ蛋白中に検出され、これらリポ蛋白と結合して全身を循環する TTR の存在が示唆された。この中でも TTR は CM、HDL、特に CM 中に多く含まれ、実際親和性の検討でも両リポ蛋白との強い親和性が確認された。

FAP 患者においては発症前に比して発症後で Cys 結合型 (酸化型) TTR の比率が有意に上昇するが、今回のリポ蛋白中の TTR の質量分析装置による解析では、VLDL、LDL、HDL での検討は不可能であったが、CM 中での Cys 結合型 TTR の比率の上昇がみられた。さらに、リポ蛋

白のなかで特に CM 共存下で、TTR のアミロイド線維形成が著明に促進することが確認された。これらのことは、リポ蛋白に結合した TTR が FAP の発症に重要な役割を果たす可能性を示唆するものである。

FAP においては発症年齢の早期化 (anticipation) がみられ、この原因に生活習慣因子や環境因子の変化が指摘されている。CM のように食事内容に直接的に影響を受けるリポ蛋白がアミロイド線維形成促進作用を示したことは、FAP の anticipation に、食事という生活習慣因子の変化が関与している可能性を示唆するものである。

E. 結論

FAP 患者及び健常者ともにカイロミクロン、LDL と HDL と TTR は親和性があり、血中のこれらの中に TTR が存在することが確認された。特にカイロミクロンと結合した TTR は FAP のアミロイド沈着機構に重要な役割を果たしていることが示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

外国語原著

- 1) Takashi Nishizaki*, Keishi Kishikawa*, Tomoharu Yoshizumi*, Hideaki Uchiyama*, Shinji Okano*, Toru Ikegami*, Koji Hashimoto*, Kenich Nomoto*, Mitsuo Shimada*, Katsuhiko Yanaga*, Kenji Takenaka*, Keizo Sugimachi*, Yukio Ando, Masayuki Ando. (*九州大学第 2 外科)
Domino liver transplantation from a living related donor.

- Transplantation 70: 1236-1239, 2000
- 2) Sho-ichi Katsuragi*, Taihei Miyakawa*, Yukio Ando, Hisayasu Terazaki. (*熊本大学精神神経科)
High resolution ultrastructure of amyloid fibrils in familial amyloid polyneuropathy. Acta Neuropathol, 49: 579-581, 2000
- 3) Nils Nyhlin*, Intissar Anan*, Magdy El-Salhy*, Yukio Ando, Ole Suhr*. (*ウメオ大学内科)
Endocrine cells in the upper gastrointestinal tract in relation to gastrointestinal dysfunction in patients with familial amyloidotic polyneuropathy. Amyloid 6: 192-198, 2000
- 4) Taro Yamashita*, Yukio Ando, Konen Obayashi, Hisayasu Terazaki, Naomi Sakashita**, Koji Uchida***, Masayuki Ando, Makoto Uchino*. (*熊本大学神経内科, **熊本大学第 2 病理, ***名古屋大学農学部)
Oxidative injury is present in the Purkinje cells in patients with olivopontocerebellar atrophy (OPCA). J Neurol Sci 175: 107-110, 2000
- 5) Yukio Ando, Yuki Ohtsu*, Hisayasu Terazaki, Kazuhiko Kibayashi*, Masaaki Nakamura**, Eiko Ando***, Noriko Matsunaga****, Konen Obayashi, Makoto Uchino**, Masayuki Ando, Shigeyuki Tsunenari*. (*熊本大学法医学, **熊本大学神経内科, ***熊本大学眼科, ****熊本大学薬学部)
Japanese monozygotic twins with familial amyloidotic polyneuropathy (FAP) (ATTR Val30Met). Amyloid 7: 133-136, 2000
- 6) Nils Nyhlin*, Yukio Ando, Ryoji Nagai**, Ole Suhr*, Magdy El-Salhy*, Hisayasu Terazaki, Taro Yamashita, Masayuki Ando, Seiko Horiuchi**. (*ウメオ大学内科, **

- 熊本大学第2生化学)
Advanced glycation end product in familial amyloidotic polyneuropathy (FAP).
J Intern Med. 247: 485-492, 2000.
- 7) Naomi Sakashita*, Yukio Ando, Konen Obayashi, Hisayasu Terazaki, Taro Yamashita**, Mineo Takei***, Mitsuru Kinjo****, Kiyoshi Takahashi*.
Familial amyloidotic polyneuropathy (ATTR Ser50Ile): the first autopsy case report.
Virchows Arch 436:345-50, 2000. (*熊本大学第2病理, **熊本大学神経内科, ***原三信病院泌尿器科, ****琉球大学第1病理)
- 8) Charles Mambule, Yukio Ando, Intissar Anan*, Gosta Holmgren*, Ola Sandgren**, Torgny Stigbrandt*, Kazuhiro Tashima***, Ole Suhr*. (*ウメオ大学内科, **ウメオ大学眼科, ***熊本大学神経内科)
Enhancement of AA-amyloid formation on amyloid fragments and polyethylene glycol.
Biochim Biophys Acta. 1474: 331-336, 2000
- 9) Maria R.E. Almeida*, Hisayasu Terazaki, Yukio Ando, Maria Joao Saraiva*. (*ポルト大学生化学)
Comparative studies of two transthyretin variants with protective effects on familial amyloidotic polyneuropathy: TTR R104H and TTR T119M.
Biochem Biophys Res Commun. 270: 1024-1028, 2000
- 10) Konen Obayashi, Yukio Ando, Hisayasu Terazaki, Sonoka Yamashita*, Kazuko Nakagawa*, Masaaki Nakamura**, Taro Yamashita**, Morotaka Suga, Takashi Ishizaki*, Makoto Uchino**, Masayuki Ando. (*熊本大学薬学部, **熊本大学神経内科)
Effect of sildenafil citrate (Viagra) on erectile dysfunction in a patient with familial amyloidotic polyneuropathy ATTR Val30Met. J Auton Nerv Syst. 80: 89-92, 2000
- 11) Konen Obayashi, Yukio Ando, Kazuhiro Tashima*, Taro Yamashita*, Hisayasu Terazaki, Makoto Uchino*, Masayuki Ando. (*熊本大学神経内科)
Amyloid dependent disturbance of endothelium-dependent vasodilatation in patients with familial amyloidotic polyneuropathy Type I (Met30).
Muscle Nerve 23: 1084-1088, 2000
- 12) Konen Obayashi, Yukio Ando, Hisayasu Terazaki, Taro Yamashita*, Masaaki Nakamura*, Moritaka Suga, Makoto Uchino*, Masayuki Ando. (*熊本大学神経内科)
Mechanism of anemia associated with autonomic dysfunction in rats.
Auton Neurosci. 82: 123-129, 2000
- 13) Ken-ichiro Misu*, Naoki Hattori*, Yukio Ando, Shu-ichi Ikeda**, Gen Sobue*. (名古屋大学神経内科, **信州大学第3内科)
Anticipation in early-but not late-onset familial amyloid polyneuropathy (TTR Met 30) in Japan. Neurology 55: 451-452, 2000
- 総説
- 1) 安東由喜雄
家族性アミロイドポリニューロパチーニおけるアミロイド沈着機構の解析とその治療.
臨床病理. 48: 425-428. 2000.
- 2) 安東由喜雄, 中村政明*. (*熊本大学神経内科) 閉塞性血栓性血管炎 (Buerger病). 神経症候群.
日本臨床. 29: 322-324, 2000.
- 3) 安東由喜雄
遺伝性疾患 遺伝するということ.

メディカルQOL2001 in press.

- 4) 安東由喜雄, 中村政明* (*熊本大学神経内科)

アミロイドポリニューロパチー.

Clinical Neuroscience in press

日本語原著

- 1) 大林光念, 安東由喜雄, 中村政明*, 寺崎久泰, 内野 誠* (*熊本大学神経内科)

家族性アミロイドポリニューロパチー (FAP) (A1TR Val30Met) 患者の勃起不全に対するクエン酸シルデナフィルの効果.

自律神経 37: 425-430, 2000.

- 2) 水野雄二*, 泰江弘文*, 小川久雄*, 辻田賢一*, 吉村道博*, 安東由喜雄, 大河原道雄*, 吉永 秀** (*熊本大学循環器内科, **熊本大学病理学第一講座)

微小血管障害による狭心症で発症した心アミロイドーシスの一例

Heart View 4: 101-107, 2000.

単行書

- 1) 安東由喜雄

sympathetic flow response (SFR).

自律神経検査法. 日本自律神経学会編. 文光堂 p232-235, 2000.

- 2) 寺崎久泰, 安東由喜雄.

皮膚、粘膜生検.

自律神経検査法. 日本自律神経学会編. 文光堂 p372-375, 2000.

2. 学会発表

- 1) 大林光念, 安東由喜雄, 中村政明*, 寺崎久泰, 内野 誠*, 安藤正幸. (*熊本大学神経内科)

家族性アミロイドポリニューロパチー (FAP) 患者における起立時超早期脈拍変動の検討.

第 53 回日本自律神経学会総会. 2000. 11. 9-10. 東京.

- 2) 寺崎久泰, 安東由喜雄, 中村政明*, 大林光

念, 田島和周*, 山下園加**, 松永典子**, 内野 誠*, 安藤正幸. (*熊本大学神経内科, **熊本大学薬学部)

家族性アミロイドポリニューロパチー (FAP) 患者の摘出肝を用いたドミノ肝移植.

第 41 回日本神経学会総会. 2000. 5. 24-26. 松本市.

- 3) 安東由喜雄, 寺崎久泰, 中村政明*, 大林光念, 田島和周*, 山下園加**, 松永典子**, 内野 誠*, 安藤正幸. (*熊本大学神経内科, **熊本大学薬学部)

FAP のアミロイド沈着機構における TTR 及びアミロイド線維 post translational modification (PTM) の重要性.

第 41 回日本神経学会総会. 2000. 5. 24-26. 松本市.

- 4) 山下園加*, 安東由喜雄, 中川和子*, 寺崎久泰, 中村政明**, 松永典子*, 石崎高志*, 内野 誠**, 安藤正幸. (*熊本大学薬学部, **熊本大学神経内科)

家族性アミロイドポリニューロパチー (FAP) 患者のトランスサイレチン (TTR) 代謝におけるリポ蛋白の重要性について.

第 41 回日本神経学会総会. 2000. 5. 24-26. 松本市.

- 5) 田島和周*, 安東由喜雄, 寺崎久泰, 大林光念, 山下太郎*, 内野 誠*, 安藤正幸. (*熊本大学神経内科)

家族性アミロイドポリニューロパチー (FAP A1TR V30M) 患者の臨床症状の違い—日本とスウェーデンの比較—.

第 41 回日本神経学会総会. 2000. 5. 24-26. 松本市.

- 6) 松永典子*, 安東由喜雄, 中川和子*, 山下園加*, 寺崎久泰, 中村政明**, 石崎高志*, 内野 誠**, 安藤正幸. (*熊本大学薬学部, **熊本大学神経内科)

本邦初の家族性アミロイドポリニューロパチー (FAP) の compound heterozygote (FAP A1TR

Val30Met/ATTR Arg104His).

第41回日本神経学会総会. 2000. 5. 24-26. 松本市.

- 7) 中村政明*, 安東由喜雄, 寺崎久泰, 大林光念, 内野 誠*, 安藤正幸. (*熊本大学神経内科) Baculovirus 発現システムを利用したトランスサイレチン (TTR) 4 量体の分離の試み.

第41回日本神経学会総会. 2000. 5. 24-26. 松本市.

- 8) 大林光念, 安東由喜雄, 寺崎久泰, 田島和周*, 中村政明*, 内野 誠*, 安藤正幸. (*熊本大学神経内科)

自律神経障害に伴う貧血の発現機構に関する解析.

第41回日本神経学会総会. 2000. 5. 24-26. 松本市.

- 9) 安東由喜雄, 大林光念, 寺崎久泰, 中村政明*, 岡部紘明**. (*熊本大学神経内科, ***熊本大学臨床検査医学)

家族性アミロイドポリニューロパチー

(FAP) の新たなフォーカスの発見と病態解析.

第47回日本臨床病理学会総会. 2000. 11. 2-4. 郡山市.

- 10) 大林光念, 安東由喜雄, 寺崎久泰, 中村政明*, 岡部紘明**. (*熊本大学神経内科, ***熊本大学臨床検査医学)

自律神経障害に伴う貧血の発現機構に関する解析.

第47回日本臨床病理学会総会. 2000. 11. 2-4. 郡山市.

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

なし。

厚生科学研究費補助金 (特定疾患対策研究事業)

アミロイドーシスに関する研究 分担研究報告書

手根管症候群を特徴とする家族性アミロイドポリニューロパチー

分担研究者 中里雅光 宮崎医科大学医学部第三内科

研究要旨 FAP は末梢神経障害を主徴とするが、その遺伝的原因であるトランスサイレチン(transsthyretin: TTR)の分子異常の種類により、異なる臨床像を呈することが知られている。両側手根管症候群を呈する FAP は、その臨床像の特徴から、かつては FAP type II と分類されていた。孤発例の手根管症候群をきたした本邦在住の FAP について、TTR の分子異常を解析した。手根管開放術で得られたアミロイド組織は、抗トランスサイレチン抗体に陽性であった。血清 TTR の一次構造解析ならびに遺伝子解析により、FAP の分子異常を同定した。今回の 3 例は家族歴がなく、高齢発症で手根管症候群と心アミロイドーシスが特徴的であった。TTR 遺伝子のミスセンス変異の種類により、両側正中神経障害を呈する FAP を報告した。遺伝歴のない手根管症候群には、TTR 変異型アミロイドニューロパチーが原因となる例がある。

A. 研究目的

家族性アミロイドポリニューロパチー (FAP) は、トランスサイレチン (transsthyretin: TTR) の遺伝子異常 (ミスセンス変異) により、異常 TTR がアミロイドを形成し、全身組織に沈着する常染色体優性遺伝疾患である。FAP には発症年齢や臨床経過の異なるいくつかのサブタイプの存在が明らかになっている。両側手根管症候群を呈する FAP は、その臨床像の特徴から、かつては FAP type II またはアパラチア型 FAP と分類されていた。われわれはまた、血清異常 TTR を簡便に且つ確実にスクリーニングする手法として、質量分析を用いた血清診断法を確立している。最近見出した正中神経障害を特徴とする FAP のサブタイプについて解析した。

B. 研究方法

両側性手根管症候群を呈した患者とその家族から文書で同意を得て、血清 5 μ l を飛行時間型質量分析法で分析し、血清変異型 TTR の検索を行った。さらに TTR の全エキソンの塩基配列を決定した。手根管開放術を施行した症例から得られた組織のコンゴ赤染色とアミロイド蛋白の免疫組織染色を行った。

(倫理面への配慮)

患者とその家族に十分な説明を行い、理解を得た後、文書にて同意を確認し、血清の TTR 解析ならびに TTR 遺伝子解析を行った。患者とその家族の情報が外部に漏洩しないように、十分な情報の管理を行った。

C. 研究結果

血清 TTR の質量解析により 30 dalton の質量低下を示す変異 TTR を認めた。血清総 TTR 濃度は 22 mg/dl で、正常型と変異