

方法：

①硝子体アミロイド線維の解析

(i) 質量分析装置 (MALDI/ TOF-MS) を用いた解析

Ando Y.らの方法を用いて硝子体アミロイド線維を構成する TTR の翻訳後修飾および正常・異型 TTR の比率についての解析を行った。アミロイド線維は 6 M 塩酸グアニジン (含 20mM DTT)により可溶化し、約30倍量の50mM Tris-HCl (pH7.6) で希釈後、抗 TTR 抗体を 100 μ l 加え、TTR を pellet として単離した。得られたスペクトルのピークの比率から正常・異型 TTR の比率を算出した。

(ii) 2次元電気泳動を用いた解析

アミロイド線維を 8 M 尿素 (含 20mM DTT) により可溶化し、固定化 pH 勾配ゲルに添加後、等電点電気泳動を行った。泳動終了後、ゲルを 65mMDTT および 167mM ヨードアセトアミドで平衡化 (還元/メチル化) し、SDS-PAGE、PVDF 膜転写、抗 TTR 抗体を用いた免疫染色を行った。得られたバンドの濃度から正常・異型 TTR の比率を算出した。

②眼房水の解析

眼房水中の TTR の翻訳後修飾および正常・異型 TTR の比率について MALDI/ TOF-MS を用いて解析した。

C. 研究結果

(1) 眼組織の各アミロイド沈着部位の沈着頻度は、結膜 (88.9%)、毛様体・虹彩 (44.4%)、網膜および硝子体 (11.1%)、シュレム管 (11.1%) であった。この沈着頻度は、Ando E.らによって報告された、結膜血管異常 (75.7%)、瞳孔異常 (43.2%)、硝子体混濁 (5.4%)、緑内障 (5.4%) の割合とほぼ相関関係を示した。また、その他の部位へのアミロイド沈着頻度は、外眼筋 (85.7%)、強膜 (44.4%)、脈絡膜 (55.7%)、視神経鞘 (100%) であった。これらすべてを包括すると、眼組織には固有のアミロイド沈着パターンが存在することが明らかとなった。さらに、今回唯一結膜に沈着がみられなかった症例に

おいて、視神経鞘のみに大量のアミロイド沈着が認められた。

(2) ①可溶化硝子体アミロイド線維の質量分析装置による解析では、アミロイドを構成する TTR は、未修飾型の異型 TTR が主体であった。なお、2次元電気泳動を用いた解析では、異型 TTR と正常 TTR の比率は約 16:1 であった。

②同一患者の眼房水の質量分析装置による解析では、正常 TTR および異型 TTR の各未修飾型・システイン結合型の 4 大ピークが検出された。さらに、正常 TTR と異型 TTR の比率は約 1 : 1 であった。

D. 考察

今回の解析において、FAP 患者の眼組織へのアミロイド沈着には固有のパターンが存在し、アミロイド沈着と眼症状 (所見) には相関性がみられることが判明した。このことは、眼診察により、その患者の眼組織全体におけるアミロイド沈着様式がある程度予想可能であることを意味し、さらには、FAP の診断につながる新たな眼所見の発見につながる可能性もあると考えられる。

TTR の由来について言及すると、唯一結膜にアミロイドがみられなかった症例において視神経鞘に大量のアミロイドが存在していたことから、視神経鞘のアミロイドは髄液行性すなわち脳脈絡叢由来の TTR に由来する可能性が示唆された。また、肝移植後に新たに硝子体混濁が出現した患者の硝子体アミロイド線維が、血中にはほとんど存在しない異型 TTR から構成されていたことから、このアミロイドが血行性 (肝臓由来) ではない、網膜色素上皮由来の TTR から構成されていることを初めて実証した。さらに、同一患者の眼房水の解析では、異型 TTR が存在していたことから、眼房水中にも網膜由来の TTR が存在することが確認され、この TTR が緑内障の発症に大きく関与していることが示唆された。FAP 発症後の患者血清では有意に異型 TTR の比率が低下することが知られているが、眼房水中の正常 TTR と異型 TTR の比率はほぼ

1:1であったことから、眼には全身循環とは独立した固有のTTRの代謝動態システムが存在することが示唆された。

E. 結論

FAP患者の眼組織へのアミロイド沈着には固有のパターンが存在し、臨床所見との相関がみられた。また、硝子体混濁や緑内障は網膜色素上皮から産生されるTTRが原因となって生じることが判明した。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Ando E, Ando Y, Haraoka K : Vitreous amyloid is formed by transthyretin (TTR) from the retina in familial amyloidotic polyneuropathy (FAP). Ann. Intern. Med. 135: 931-932, 2001.

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

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

Ser50→Arg 型 FAP の臨床像に関する研究

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 本邦の3家系の全身性アミロイドーシス症例について、血清 TTR と TTR 遺伝子の解析により、Ser50→Arg 型 TTR を同定した。これらの家系間で初発症状、主病変および進行に差異を認めた。同一の TTR 遺伝子変異でも臨床像が異なることを明らかにした。

A. 研究目的

近年の分子遺伝的診断の進歩により、本邦では prototype の Met30 型以外にも、複数家系の存在するトランスサイレチン (transthyretin: TTR) 変異が見い出されている。FAP は末梢神経障害を主徴とするが、その遺伝的成因である 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¹⁾。われわれはすでに本邦および諸外国の FAP 患者から計 15 種類の TTR の分子異常を同定している。また遺伝歴が明確ではない高齢者のアミロイドーシスの中にも、TTR 変異に基づくものがあることを報告している^{2, 3)}。われわれはまた、血清異常 TTR を簡便にか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。最近本邦各地から見い出した Ser50→Arg 型 FAP について解析した。

B. 研究方法

コンゴー赤染色とアミロイド蛋白の免疫組織染色を行った。文書で同意を得た患者とその家族の血清 5 μ l を飛行時間型質量分析法 (TOF-MS) で分析し、血清変異型 TTR の検索を行った。さらに白血球から DNA を抽出し、既報 (J Neurol Sci 1997; 150: 143-148) に基づき、TTR の全エキソンの塩基配列を決

定した。さらに患者より血清 TTR を、既報 (Biochem Biophys Res Commun 1993; 194: 1090-1096) に準じて精製し、リジルエンドペプチダーゼでペプチドに断片化後、気相式シーケンサーにより、アミノ配列を決定した。(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

抗 TTR で陽性に染色されるアミロイドを生検組織で認めた。血清 TTR の質量解析により 69 dalton の質量増加を示す変異 TTR を認めた。血清総 TTR 濃度は 15~22 mg/dl で、正常型と変異型 TTR の比は約 3:2 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、Ser50→Arg 型変異 TTR のヘテロ例であることを同定した。患者家族にも、この変異 TTR を認めた。血清 TTR の一次構造解析でも Arg50 変異 TTR を同定した。今回解析した3家系は、下肢感覚障害で初発し自律神経障害と心アミロイドーシスを合併した例、自律神経障害が主症状となった同胞例および心アミロイドーシスで発症し末梢神

経障害が軽微な例があり、家系間に臨床像の変異を認めた。

D. 考察

血清 TTR と TTR 遺伝子の解析により、Ser50→Arg 型 TTR を同定した。これらの家系間で初発症状、主病変および進行に差異を認めた。同一の TTR 遺伝子変異でも臨床像が異なることを明らかにし、本邦では TTR 分子異常による FAP は、従来報告されているより広く存在している可能生が示唆された。

E. 結論

TTR 変異に基づく全身性アミロイドーシスでは、末梢神経障害を主症状とするものと心アミロイドーシスを主体とする病型があり、同一の変異でも臨床型が異なることがある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Saito F, Nakazato M, Akiyama H, Kitahara Y, Date Y, Horie T, Hisaki R, Imai S, Fujita H, Sato Y, Sugino K, Sakamaki T, Kinukawa N, Yagi H, Hoshii Y, Yutani C, Kanmatsuse K.: A case of late onset cardiac amyloidosis with a new

transthyretin variant (lysine 92). *Human Pathol* 2001; 32:237-239.

- 2) 中里雅光、松倉 茂：トランスサイレチン遺伝子変異による高齢発症のアミロイドーシス。老年医学会誌 2001; 38: 501-506.
- 3) 平塚雄聡、中里雅光：アミロイドーシス。看護のための最新医学講座 第7巻 代謝・内分泌疾患（編集：中尾一和）代謝第三章 疾患編 C. 蛋白・アミノ酸代謝異常 中山書店 印刷中

2. 学会発表

- 1) 中里雅光、伊達 紫、松倉 茂：正中神経障害を特徴とする家族性アミロイドポリニューロパチー (FAP)。第 42 回日本神経学会総会, 2001
- 2) 翠 健一郎、服部直樹、森 恵子、小池春樹、祖父江 元、池田修一、安東由喜雄、中里雅光：FAP TTR Met30 の臨床・遺伝学的検討-高齢発症例と若年発症例の対比。第 42 回日本神経学会総会, 2001

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

変異導入マウスを用いた遺伝性アミロイドーシス発症機構の解析

分担研究者 前田秀一郎 山梨医科大学 生化学 1

共同研究者 伊藤禎洋、河野裕夫**、石原得博**、杉山仁視*、久保田正春*、
神庭重信*、針谷康夫***、坂下直実****、安東由喜雄*****
山梨医大・生化学 1、*同・精神神経科、**山口大・医・病理 1
群馬大・医・神経内科、*熊本大・医・病理 2
*****同・臨床検査

研究要旨 (I) 先に作製した内在性のトランスサイレチン (*ttr*) 遺伝子に FAP の病因となる Met30 変異を持つマウス血中の異型 TTR タンパクの量と分子量を質量分析装置を用いて正常 TTR のものと比較した。この結果、内在性の *ttr* 遺伝子の双方に Met30 変異を持つマウスの血中には正常 TTR より分子量が 32 ダルトン大きい異型 TTR が存在していた。また、変異マウス血中の TTR 量は、野生型マウスのものとほぼ等量であった。従って、この変異マウスは、正常 *ttr* 遺伝子を組込んだ RNA/DNA キメラヌクレオチドを用いた遺伝子治療等の試行に有用な FAP のモデルマウスと考えられる。

(II) 家族性アルツハイマー病のトランスジェニックマウスモデル (APP トランスジェニックマウス) と我々が確立した無血清アミロイド P 成分 (SAP) マウスとを交配させて得た 12 カ月齢の SAP 欠損 APP トランスジェニックマウス 8 匹と対照野生型 APP トランスジェニックマウス 6 匹の学習能力を、shuttle avoidance test とモリス式水迷路により比較検討し、SAP 欠損 APP トランスジェニックマウスは、対照野生型 APP トランスジェニックマウスに比べ、学習能力が優れている傾向を認めた。このことは、SAP が脳内 A β アミロイド沈着を促進することを示唆する。しかし、これら SAP 欠損 APP トランスジェニックマウスと対照野生型 APP トランスジェニックマウスの脳内 A β アミロイド沈着の程度に明らかな差異を認めなかった。今後、より月齢の若い APP トランスジェニックマウスを用いて比較解析を行う必要がある。

A. 研究目的

本研究では、家族性アミロイドポリニューロパチー (FAP) に近似した優れたモデルマウスの作製を目指すとともに、既に作製している遺伝子欠損マウス、FAP や家族性アルツハイマー病のトランスジェニックマウスモデル等、種々の遺伝子改変マウスを用いて、

FAP や家族性アルツハイマー病におけるアミロイドの沈着機構を明らかにし、発症に関する因子を見出して、この遺伝性神経難病の治療法や予防法を確立することを目的とする。今回は、

(I) 先に作製した内在性のトランスサイレチン (*ttr*) 遺伝子に FAP の病因となる Met30

変異を持つマウス血中の異型 TTR タンパクの量と分子量を正常 TTR のものと比較する。また、変異マウスに沈着したアミロイドの主成分を明らかにする。

(II) 家族性アルツハイマー病のトランスジェニックマウスモデル (APP トランスジェニックマウス) と我々が確立した無血清アミロイド P 成分 (SAP) マウスとを用いて、家族性アルツハイマー病での A β アミロイドの沈着に SAP がどう関与するかを解析する。

B. 研究方法

(I) 内在性の *ttr* 遺伝子の双方のアレルに Met30 変異を持つマウスと対照野生型マウスの血中の TTR を質量分析装置を用いて解析する。また、24 カ月齢の Met30 変異を持つマウス 2 匹の種々の臓器に沈着したアミロイドの主成分を免疫組織化学的方法で調べる。

(II) APP トランスジェニックマウスと我々が確立した無 SAP マウスとを交配させて得た 12 カ月齢の SAP 欠損 APP トランスジェニックマウス 8 匹と対照野生型 APP トランスジェニックマウス 6 匹の学習能力を、shuttle avoidance test とモリス式水迷路により比較検討し、同時に脳内 A β アミロイドの沈着程度を免疫組織化学的に比較解析する。

C. 研究結果

(I) 内在性の *ttr* 遺伝子の双方に Met30 変異を持つマウスの血中には正常 TTR より分子量が 32 ダルトン大きい異型 TTR が存在していた。また、変異マウス血中の TTR 量は、野生型マウスのものとほぼ等量であった (図 1)。一方、内在性の *ttr* 遺伝子の一方のアレルに Met30 変異を持つ 24 カ月齢のマウス 2 匹の種々の臓器に沈着したアミロイドの主成分を、抗 AA 抗体、抗 IgG 抗体、抗 TTR 抗体を用いて免疫組織化学的に調べたが、反

応性を認めなかった。

(II) shuttle avoidance test では、SAP 欠損 APP トランスジェニックマウスは、対照野生型 APP トランスジェニックマウスに比べ、学習能力が優れている傾向を認めた。また、モリス式水迷路では、SAP 欠損 APP トランスジェニック雌マウス 5 匹と対照野生型 APP トランスジェニック雌マウス 3 匹との比較で、前者は後者に比べ、有意に空間認知能力が優れているという結果を得た。しかし、雄では差異を認めなかった。そこでこれら、計 14 匹のマウス脳内 A β アミロイド沈着の程度を比較解析したが、SAP 欠損 APP トランスジェニックマウスと対照野生型 APP トランスジェニックマウスの脳内 A β アミロイド沈着の程度に明らかな差異を認めなかった。

D. 考察

(I) Met30 点変異を導入した *ttr* 遺伝子と正常 *ttr* 遺伝子との発現量に差異は無いと考えられる。なお、ウェスタンブロット解析の結果、マウスの異型 TTR は、抗マウス TTR 抗体 と結合しにくいことを認めている。アミロイドの主成分を明らかにするためには、今後アミロイド線維を抽出して解析を進める必要があると考えられる。

(II) 行動実験では、SAP が脳内 A β アミロイド沈着を促進することを示唆する結果を得た。しかし、これら 12 カ月齢の SAP 欠損 APP トランスジェニックマウスと対照野生型 APP トランスジェニックマウスの脳内 A β アミロイド沈着の程度に明らかな差異を認めなかった。先に、SAP 欠損マウスでは、AA アミロイドの沈着開始時期が遅れることを見出している。そこで今後、より月齢の若い APP トランスジェニックマウスを用いて比較解析を行う必要があると考えられる。

E. 結論

(I) 内在性の *ttr* 遺伝子の一方のアレルに

Met30 変異を持つマウスに沈着したアミロイドが TTR 由来であることを未だ証明できていないが、この変異マウスは、正常 *ttr* 遺伝子を組込んだ RNA/DNA キメラヌクレオチドを用いた遺伝子治療等の試行に有用な FAP ヘテロ接合体症例の優れたモデルマウスと考えられる。

(II) SAP 欠損 APP トランスジェニックマウスと対照野生型 APP トランスジェニックマウスを用いた解析により、SAP が脳内 A β アミロイド沈着を促進することを示唆する結果を得たが、これら2種の APP トランスジェニックマウスの脳内 A β アミロイド沈着の程度に明らかな差異を認めなかった。今後、より月齢の若い APP トランスジェニックマウスを用いて比較解析を行う必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Soma M, Tamaoki T, Kawano H, Ito S, Sakamoto M, Okada Y, Kanba S, Hamada Y, Ishihara T, Maeda S: Mice lacking serum amyloid P component do not necessarily develop severe autoimmune disease.

1. Biochem. Biophys. Res. Commun. 286: 200-205, 2001.
- 2) Usui I, Kawano H, Ito S, Hamada Y, Ishihara T, Maeda S: Homozygous serum amyloid P component-deficiency does not enhance regression of AA amyloid deposits.
2. Amyloid: J. Protein Folding Disord. 8: 101-104, 2001.
- 3) Amagasaki K, Sasaki A, Kato G, Maeda S, Nukui H, Naganuma H: Antisense-mediated reduction in thrombospondin-1 expression reduces cell motility in malignant glioma cells. *Int. J. Cancer* 94: 508-512, 2001.

2. 学会発表

口頭発表

- 1) 前田秀一郎、石原得博: 遺伝子改変マウスを用いた家族性アミロイドーシスの発症機構の解析. 第74回日本生化学会大会 2001/10/27

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

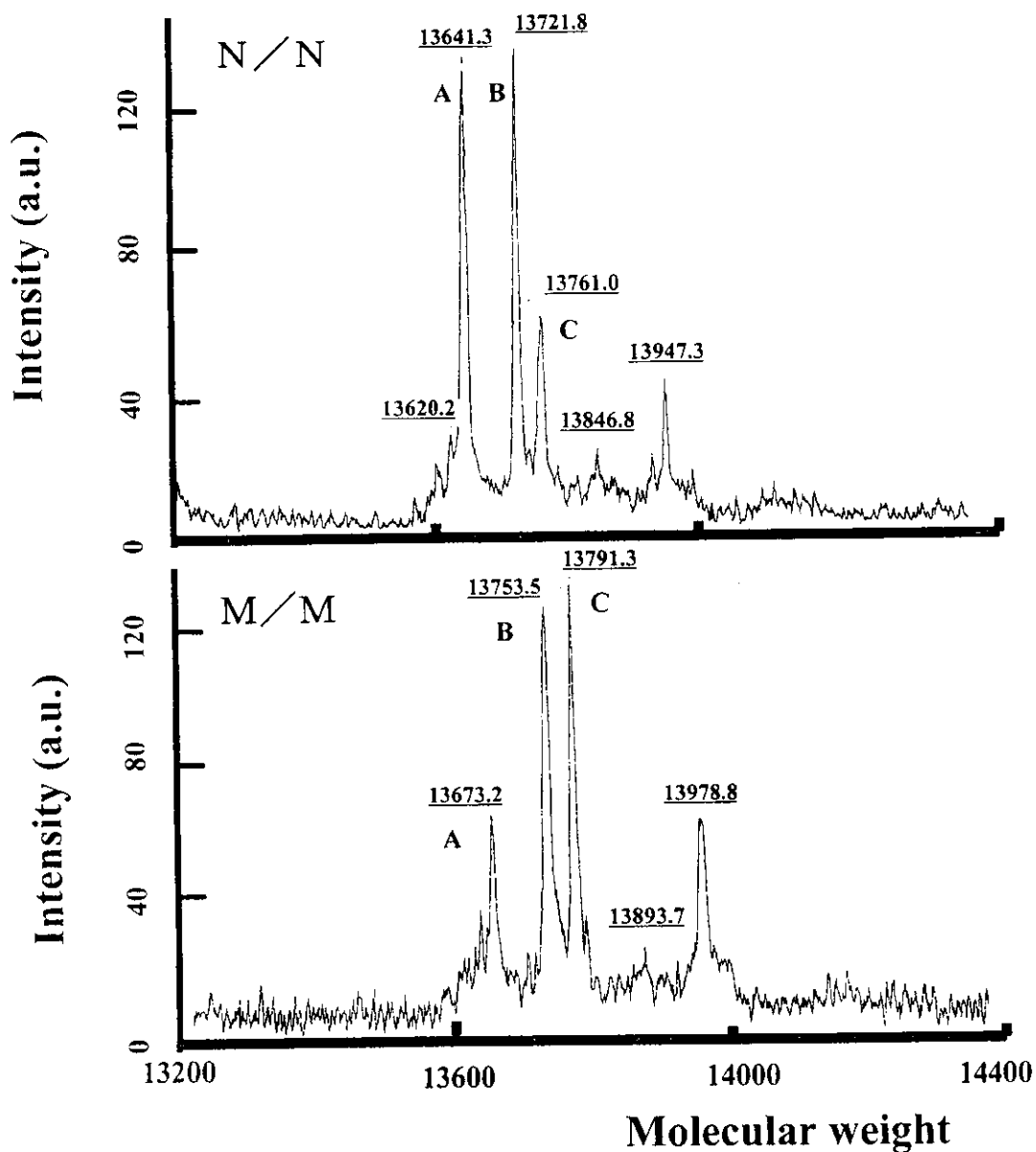
2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

Analysis of TTR's by mass spectrometry



A : free form
 B : sulfated form
 C : cysteine conjugated form

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

FAP 患者に対する補助的同所性部分肝移植 (APOLT) と ドミノ移植の経験

分担研究者 池田修一 信州大学医学部第三内科

共同研究者 武井洋一、服部 健、徳田隆彦

信州大学医学部第三内科

研究要旨 従来の成人間の生体部分肝移植では、十分なグラフト容量を得ることができずに移植を断念する例がすくなく存在した。今回二名の患者に APOLT と組み合わせ、進行期の肝細胞癌患者にドミノ移植を施行した。いずれの FAP 患者も、APOLT 後約二ヶ月の時点で右葉を摘出した。一例目の患者では APOLT 時に摘出した左葉を利用してドミノ移植を施行した。二例目は APOLT 時に摘出した左葉は利用せずに、グラフトの血流が安定した時点で取り出した右葉を利用してドミノ移植を施行した (時間差ドミノ)。肝移植を施行した FAP 患者、ドミノ移植を受けた肝細胞癌患者ともに術後の経過は良好であった。APOLT と同時、もしくは後日摘出する右葉を利用してのドミノ移植の施行も可能であることが証明された。今後さらに生体部分肝移植の治療法の可能性を検討する予定である。

A. 研究目的

我々は平成 5 年以来 16 名の FAP 患者に対し、生体部分肝移植を施行してきた。成人間の生体部分肝移植の問題点は、十分なグラフトを得ることができずに移植を断念する例も少なからず存在したことである。昨年、我々は補助的同所性部分肝移植 (APOLT) を施行することで、グラフト容量の問題が解決されることを発表した。今回は APOLT に際してのドミノ移植が可能であることを明らかにする。

B. 研究方法

対象 患者①: 42 歳 FAP 男性 平成 10 年から体重減少と下肢の易疲労感で発症し、平成 11 年 8 月から前脛骨部のしびれ、電撃痛を自覚し、さらに下痢も出現。平成 12 年 4 月に当院を受診し、直腸粘膜生検でアミロ

イド沈着を認め FAP と診断。

患者①のドナー: 44 歳の実姉。CT 上の肝容量測定では、グラフト容量はレシピエント標準肝容量の 31%であった。しかしレシピエントの体格が大きいことから、実際の移植では標準肝容量の 30%以下となる危険性が大きいと考え、APOLT を念頭に生体部分肝移植を施行した。

さらに APOLT を施行した時に取り出した左葉を用いて、ドミノ移植を計画した。ドミノレシピエントは 64 歳、C 型肝炎、肝硬変から多発性の肝細胞癌の患者。平成元年から肝障害に対して内科的に治療していたが、平成 11 年肝細胞癌を指摘され、TAE ならびに PEIT を施行。しかし平成 12 年 1 月の時点で AFP の上昇と、その後腹水を認めており、7 月の肝動脈造影で 18 個の HCC が発見されている。しかし、他の臓器への転移もなく、ド

ミノ移植を希望したため、FAP ならびにドミノ移植について、十分なインフォームドコンセントを行い、ドミノ移植となった。

患者②:27歳 FAP 男性 平成 11 年頃より両手指関節痛、足趾の痛みで発症。平成 12 年 2 月に胃生検でアミロイド沈着が証明され、FAP と診断された。神経学的所見では、握力の低下と両下肢遠位を中心に筋萎縮と筋力低下を認めた。肘以下、膝以下に温痛覚障害があり、インポテンス、起立性低血圧も認めた。

患者②のドナー:58 歳の実父。術前 CT 上の肝容量測定では、グラフト容量はレシピエント標準肝容量の 30%であった。実際の移植では 30%以下となる危険性が大きいと判断され、APOLT を念頭に生体部分肝移植を予定した。

FAP 患者の右葉を摘出するにあたり、ドミノレシピエントの候補者がおり、ドミノ移植となった。ドミノレシピエントは 61 歳男性で肝硬変、肝細胞癌患者。他の臓器への転移もなく、ドミノ移植を希望したため、FAP ならびにドミノ移植について、十分なインフォームドコンセントを行い、ドミノ移植となった。

(倫理面への配慮) すべての FAP 患者、ドナー、ドミノレシピエントに対して肝移植およびドミノ移植に際して、十分なインフォームドコンセントが行われた。ドミノ移植を受ける肝細胞癌患者に対しては、アミロイドーシス発症の危険性とその症状について、十分なインフォームドコンセントを行った。その上で、信州大学倫理委員会で検討され、各々の患者について肝移植治療が承認された。

C. 研究結果

患者①:平成 12 年 9 月 5 日に肝移植を施行。ドナーから取り出したグラフトの容量は予想どおり 390g と標準肝容量の 30%弱であ

ったため APOLT を選択した。APOLT 後の CT では、グラフトは徐々に増大し、10 月 27 日には 588cm³まで増大した。一方で残存している右葉は CT 上低吸収域となり、脂肪化が進行した。11 月 7 日に患者の右葉を摘出したが、高度な脂肪肝を呈していた。Total TTR に対する Met30TTR の比の経時的変化は、APOLT 後に Met30TTR は半減し、右葉摘出後に速やかに消失した。術後の全身状態は良好であり、平成 13 年 2 月に退院。

ドミノ肝移植を施行した肝細胞癌患者(ドミノレシピエント)では、肝移植直後から Met30TTR は血清中に出現していた。ドミノレシピエントは術後経過も良好で、ドミノ移植 3 ヶ月後に退院し、在宅療養中である。

患者②:平成 13 年 7 月 3 日生体部分肝移植を施行。実際のグラフト容量は 432g と標準肝容量の 37.6%あったがグラフトの門脈および肝動脈血流が不良であったため患者の安全性を考慮し APOLT のまま閉腹。この際、患者の右葉については門脈後区域を温存した。本例では門脈を温存しているため、CT 上 APOLT 後も右葉の脂肪肝の進行はほとんど認めなかった。一方グラフトの大きさは APOLT 後もほとんど変化はなかった。

APOLT 後、グラフトの血流障害およびそれに伴う肝細胞のダメージがほとんど認められなかった。このため肝血流が安定したと判断され、9 月 5 日 FAP 患者の残存右葉を摘出し、ドミノ移植を施行。FAP 患者、肝細胞癌患者のいずれも経過良好で平成 14 年 1 月初旬に退院となった。

D. 考察

信州大学では平成 11 年 2 月に APOLT、5 月にドミノ移植を施行して以来、平成 13 年 12 月までに APOLT 一例、ドミノ移植二例、今回発表した APOLT とドミノ移植を組み合わせた移植を二例施行した。APOLT を選択することにより、グラフト容量の問題が解決し、また肝動脈血栓等の合併症による生命の

危険性も低下すると考えられる。

APOLT に際してドミノ移植を施行することも可能であることが示されたが、APOLT 時に摘出した左葉を用いてのドミノ移植と、APOLT 時に門脈を温存できれば、さらにグラフト増大時に摘出する右葉を用いてのドミノ移植も可能である。従って APOLT を行う場合にドミノ移植を 2 回施行することが可能であることが示された。今後さらに一人の FAP 患者に対して左葉摘出時と右葉摘出時の 2 回にわたり時期をずらしてドミノ移植を施行することが可能と考えられ、移植グラフトが不足している現時点では有用な移植方法と考えられる。今後、以上に記したような生体部分肝移植の治療法の可能性について、さらに検討していく予定である。

E. 結論

1. FAP では生体部分肝移植を APOLT を施行することにより、グラフト容量の問題が解決された。2. APOLT 時に摘出する FAP 患者の左葉をグラフトとしてドミノ移植に利用することが可能である。3. APOLT 後に摘出する FAP 患者の右葉をグラフトとしてドミノ移植に利用することも可能である。4. APOLT を施行し、右葉と左葉を二期的にドミノ移植に利用できる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Mochizuki H, kamakura K, Masaki T, Hirata A, Tokuda T, Yazaki M, Motoyoshi K, Ikeda S: Nodular cutaneous amyloidosis and carpal tunnel syndrome due to amyloidogenic transthyretin His 114 variant. *Amyloid:J. Protein Folding Disord* 8:105-110, 2001
- 2) Owa M, Sakurai S, Sato S, Takei Y,

Katsuyama Y, Ohata S, Kawasaki S, Ikeda S: Tacrolimus related brady and tachyarrhythmias in a familial amyloid polyneuropathy patient who underwent partial liver transplantation. *Jpn J Pharm Health Care Sci* 27:495-498, 2001

- 3) Sekijima Y, Tokuda T, Kametani F, Tanaka K, Maruyama K, Ikeda S: Serum transthyretin monomer in patients with familial amyloid polyneuropathy. *Amyloid:J. Protein Folding Disord* 8:257-262 2001
- 4) Tokuda T, Tamaoka A, Matsuno S, Sakurai S, Shimada H, Morita H, Ikeda S: Plasma levels of amyloid b nproteins did not differ between subjects taking statins and those not taking statins. *Ann Neurol* 49:546-547, 2001
- 5) 池田修一: 家族性アミロイドポリニューロパチー(FAP) —その発生機序と新しい治療—, *脳の科学* 23:637-646, 2001
- 6) 池田修一: 遺伝性ニューロパチー アミロイドポリニューロパチー, *内科* 87:701-707, 2001
- 7) 池田修一: 家族性アミロイドーシスとアフェレシス、肝移植, *日本アフェレシス学会雑誌* 20:152-158, 2001
- 8) 池田修一: 代謝性疾患の肝移植と QOL, *肝臓* 42:76-32, 2001
- 9) 池田修一: 家族性アミロイドポリニューロパチー, *神経治療学* 18:107-115, 2001
- 10) 関島良樹, 池田修一: アルツハイマー病原因と危険因子, *からだの科学* 218:41-47, 2001
- 11) 関島良樹, 池田修一: アルツハイマー病の危険因子とその予防, *CLINICIAN* 498:18-24, 2001
- 12) 高津亜希子, 金井 誠, 北 直子, 小原みほ子, 長谷川晶子 芦田 敬, 千須和寿直, 川崎誠治, 池田修一, 小西郁生: Castleman リンパ腫による続発性アミロイドーシ

- ス合併妊娠. 日本産科婦人科学会 関東連合地方部会会報 38:371-376, 2001
- 13) 徳田隆彦: アルツハイマー型痴呆とアポリポ蛋白 E. 総合臨床 51:11-18, 2001
- 14) 松田正之, 池田修一: 免疫とアミロイドーシス -AL および AA アミロイドーシスについて-. 日本臨床免疫学会会誌 24:319-326, 2001
- 15) 池田修一: 家族性アミロイドニューロパチー(FAP). 市田文弘, 市田隆文編、臨床 肝臓病[改訂版 3 版]. pp303-307、日本メディカルセンター、東京、2001
- 16) 池田修一: 脳アミロイドアンギオパチー. 東儀英夫編、別冊 医学のあゆみ 脳血管障害 -臨床と研究の最前線. pp70-73、医歯薬出版、東京、2001
- 17) 関島良樹, 池田修一: アルツハイマー病原因と危険因子. 黒田敏正編、からだの科学. pp41-47、日本評論社、東京、2001
2. 学会発表
- 口頭発表
- 1) 池田修一: 家族性アミロイドニューロパチー: 肝移植後の末梢神経病変. 第 12 回日本末梢神経学術集会、大阪、8 月 25 日、2001
- 2) 小林佐千夫, 森田 洋, 橋本隆男, 武井洋一, 池田修一: 家族性アミロイドポリニューロパチー (FAP) に対する肝移植の治療効果に関する神経生理学的検討. 第 42 回日本神経学会総会、東京、5 月 11~13 日、2001
- 3) 徳田隆彦, 大出貴士, 池田修一, 中村明宏, 樋口京一: トランスサイレチンアミロイドに共沈着するアポリポ蛋白 E の主体はその C 末端断片ペプチドである. 第 42 回日本神経学会総会、東京、5 月 11~13 日、2001
- 4) 服部 健, 武井洋一, 徳田隆彦, 池田修一, 中里雅光, 安東由喜雄, 祖父江元: 本邦における non-Met30 型 FAP の臨床病理像. 第 42 回日本神経学会総会、東京、5 月 11~13 日、2001
- 5) 関島良樹, 徳田隆彦, 池田修一, 亀谷富由樹, 田中喜久子, 泉山洋子, 有馬邦正: トランスサイレチン (TTR) 部分ペプチドの TTR アミロイド線維形成抑制効果に関する検討. 第 42 回日本神経学会総会、東京、5 月 11~13 日、2001
- 6) 大出貴士, 徳田隆彦, 池田修一, 高橋均: 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. 第 42 回日本神経学会総会、東京、5 月 11~13 日、2001
- 7) 池田修一, 矢崎正英, 武井洋一: 成人型シトルリン血症の臨床像と肝移植の治療効果. 第 42 回日本神経学会総会、東京、5 月 11~13 日、2001
- 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

AL アミロイドーシスに対するアンチセンス治療法の開発

分担研究者 今井浩三 札幌医科大学医学部第一内科
 共同研究者 大野聡子*、吉本 満*、伊東文生*、続 佳代**
 札幌医科大学医学部、*第一内科、**微生物

研究要旨 AL アミロイドーシスの単クローン性 L 鎖に対する治療を目指し、臨床材料からの単クローン性 L 鎖の同定を試みた。また、アンチセンスオリゴヌクレオチド (AS-ODN) による L 鎖産生抑制について検討した。

骨髓腫細胞株 RPMI8226 から RNA を抽出し、V λ 領域に対応するプライマーを用いて RT-PCR を行った。約 330bp のバンドがみられ、塩基配列から V λ 領域と確認された。同様に骨髓腫および AL アミロイドーシス患者の骨髓液や末梢血から V λ mRNA を増幅することにより、単クローン性 L 鎖の塩基配列を同定し得た。次に RPMI8226 の V λ 塩基配列に基づいて AS-ODN を作製し、同細胞に導入すると、培養上清中の L 鎖濃度の低下が認められ、AS-ODN による L 鎖産生抑制が示唆された。現在動物モデルを用いた系で、さらに検討中である。

A. 研究目的

AL アミロイドーシスの予後は非常に不良で、平均生存期間は約 13 ヶ月といわれている。治療は骨髓腫と同様に主に抗癌剤を用いた化学療法が行われており、近年では末梢血幹細胞移植を併用した大量化学療法も試みられているが、アミロイド沈着が多臓器に及んだ症例では効果が少なく、生命予後も含めてその治療成績は十分とはいえない。従って治療成績をより改善するためには、更に別の機序からアミロイド原性 L 鎖の産生抑制をはかることが必要と考えられる。

我々は現在、アミロイド線維の主成分となっている単クローン性 L 鎖をクローニングして、そのアンチセンスを導入して L 鎖産生を抑制する、という方法を目指している。本研究では、V λ 鎖のうち比較的保存されている Framework (FR) 1 と FR4 に対応したプライマーを用いて RT-PCR を行い、細胞株およ

び臨床材料からの単クローン性 L 鎖のクローニングを試みた。また、このようにして決定した骨髓腫細胞株 RPMI8226 の V λ 領域の塩基配列を基にアンチセンス DNA を作成して、同細胞へ導入し、L 鎖産生量への影響を検討した。

B. 研究方法

1. 免疫グロブリンの塩基配列の決定

骨髓腫細胞株 RPMI 8226、多発性骨髓腫患者 3 例、AL アミロイドーシス患者 2 例の末梢血、骨髓液を用いた。骨髓腫細胞株および患者末梢血、骨髓液のリンパ球・単核球分画から total RNA を抽出し、 λ 鎖の中で比較的保存されている FR1 と FR4 に対応したプライマーを用いて、RT-PCR を行った。得られた PCR 産物を pGEM-T Easy ベクターに組み込みサブクローニングし、塩基配列を決定した。

2. 培養細胞系における AS-ODN の導入

RPMI 8226 の塩基配列の結果を基に、3 つの相補性決定領域 (complementarity determining region: CDR) にそれぞれ 21 塩基の長さの AS-ODN (AS oligo CDR-1, 2, 3) (図 1) を作製した。コントロールとしてセンス配列のオリゴヌクレオチドとランダム配列のオリゴヌクレオチドを作製した。これらを Lipofection 法により培養細胞 RPMI 8226 に導入し、上清中の遊離λ鎖濃度を ELISA 法にて測定した。

C. 研究結果

1. 骨髄腫細胞株 RPMI 8226 における Vλ mRNA の増幅

骨髄腫細胞株 RPMI 8226 から total RNA を抽出して RT-PCR を行い、Vλ の増幅産物として矛盾ない約 330 bp のバンドを得た。回収して塩基配列を決定すると FR-1~4、CDR-1~3 の構造を備えた Vλ の配列が得られた (図 1)。対照として胃癌細胞株 MKN45 についても同様に RT-PCR を行ったが、バンドは認められなかった。

2. 患者骨髄液、および末梢血からの Vλ mRNA の増幅 (表 1)

骨髄腫患者、AL アミロイドーシス患者の骨髄液、および末梢血を材料に RT-PCR を行い、同様に約 330 bp のサイズのバンドを得た。これらサブクローニングし、塩基配列を検索した。骨髄中の形質細胞が 41.4% と高い症例においては骨髄液から得た 9 クローン中 7 クローン、末梢血から得た 9 クローン中 5 クローンの配列が一致し、また両者の配列は一致していた。骨髄中の形質細胞が 10.0% であった AL アミロイドーシス症例においては、骨髄液から得た 30 クローン中 3 クローンの配列が一致していた。これらの結果より、骨髄中の形質細胞が 10% 以上の症例においては、単クローン性に増加している免疫グロブ

リンの塩基配列の同定が可能であった。

3. 培養細胞系におけるアンチセンスオリゴヌクレオチドの効果

RPMI8226 の Vλ cDNA 塩基配列に基づいて CDR-1, 2, 3 それぞれに対して AS-ODN を作製した (AS oligo CDR-1, 2, 3) (図 1)。ODN を培養細胞 RPMI 8226 に導入し、導入前後の培養上清中のλ鎖濃度を測定した。導入前と導入後 96 時間後を比較すると、2.4 μM の AS oligo CDR-1 では 14.7%、4.8 μM では 17.8% のλ鎖産生抑制が認められた (図 2(A))。また AS-CDR2 は 2.4 μM で 17.8%、4.8 μM で 26.9% のλ鎖産生抑制を示した (図 2(B))。AS CDR-3 では、明らかなλ鎖産生抑制効果は認められなかった (図 2(C))。センス ODN とランダム配列の ODN はλ鎖産生に影響を与えなかった。

D. 考察

今回の検討で、PCR 法によって簡便に、単クローン性 L 鎖を同定することが可能であることが示された。骨髄腫患者の骨髄液や末梢血などの臨床材料からも、単クローン性 L 鎖を同定することが可能であった。これによって、個々の患者毎に単クローン性 L 鎖を同定し、アンチセンス DNA を作製、導入するなどの応用が考えられる。そこで我々は、骨髄腫細胞株の Vλ 領域塩基配列を基にして AS-ODN を作製し、L 鎖産生の抑制を試みた。3 つの CDR 領域にそれぞれ、21 塩基の AS-ODN を作製して培養細胞へ導入したところ、CDR 1 および CDR2 に対する AS-ODN により L 鎖産生の減少が認められた。アンチセンス効果はターゲットとする mRNA と結合することにより蛋白の翻訳を阻害する他にも、複数のメカニズムが考えられており、これらの結果はアンチセンス効果を確定するためには実際に生物活性を試す必要があることを示している。最近、アンチセンス DNA のターゲットとなる mRNA の部位の選

扱に DNA チップを用いる方法が報告されており、有用性が期待される。

現在我々は、骨髄腫マウスモデルを作製し、AS-ODN による抑制効果について検討中である。臨床応用につなげるためには投与方法等について更なる研究が必要と考えられるが、本研究では AS-ODN による L 鎖産生抑制の可能性が示唆されており、治療への応用が期待される。

E. 結論

RT-PCR 法により、V λ 鎖のクローニングが可能であり、これによって臨床材料を用いて単クローン性 L 鎖の一次構造を決めることができた。次に骨髄腫細胞株の L 鎖の塩基配列に基づいて AS-ODN を作製し、培養細胞へ導入したところ、上清中 L 鎖の低下が認められ、AS-ODN の効果が示唆された。

F. 健康危険情報

とくになし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Honda S, Itoh F, Yoshimoto M, Ohno S, Hinoda Y, and Imai K: Association between complement regulatory protein factor H and AM34 antigen, detected in senile plaques. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 55A: M265-M264, 2000.
- 2) Tsuzuki K, Fukatsu R, Yamaguchi H, Tateno M, Imai K, Fuii N, and Yamauchi T: Transthyretin binds amyloid β peptides, A β_{1-42} and A β_{1-40} to form complex in the autopsied human kidney - possible role of

transthyretin for A β sequestration. *Neurosci Lett* 280: 171-174, 2000.

- 3) Sonoda T, Nagata Y, Ishida T, Mori M, Imai K: Meta-Analysis of Multiple Myeloma and Benzene Exposure. *J Epidemiol* 11: 249-254, 2001.

2. 学会発表

- 1) 大野聡子：AL アミロイドーシスの現状. 第 11 回北海道血液疾患研究会、札幌、1 月 21 日、2000 年.
- 2) 大野聡子、吉本満、石田禎夫、伊東文生、今井浩三：AL アミロイドーシスに対する遺伝子治療の開発. 第 25 回日本骨髄腫研究会総会、東京、11 月 18 日、2000 年.
- 3) 吉本 満、高橋 徹、辻崎正幸、風間美江、石井 卓、清水晴夫、遠藤高夫、今井浩三：原発性アミロイドーシスに伴う消化管病変の 1 例. 第 89 回日本消化器病学会北海道支部例会、札幌、9 月 21 日、2001 年.
- 4) 石田禎夫、大野聡子、吉本満、伊東文生、今井浩三：AL アミロイドーシスに対するアンチセンス治療の開発. 第 26 回日本骨髄腫研究会総会、山口県宇部市、10 月 27 日、2001 年.

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

Clinicopathological data and monoclonality of immunoglobulin light chain

Case	Clinicopathological diagnosis	Immunoglobulin (mg/dl)	% Plasma cell in bone marrow	Monoclonal amplification	
				bone marrow	peripheral blood
1	MM (IgG λ)	IgG 3588	41.4%	7/9 (78%)	5/9 (56%)
2	MM (IgG λ)	IgG 3040	35.4%	7/10 (70%)	5/10 (50%)
3	MM (IgG λ)	IgG 2740	28.0%	5/10 (50%)	3/10 (30%)
4	MM & AL (IgA λ)	IgA 952	10.0%	3/30 (10%)	1/30 (3%)
5	MGUS & AL (IgG λ)	IgG 2860	0.6%	Not done	0/20 (0%)

表1

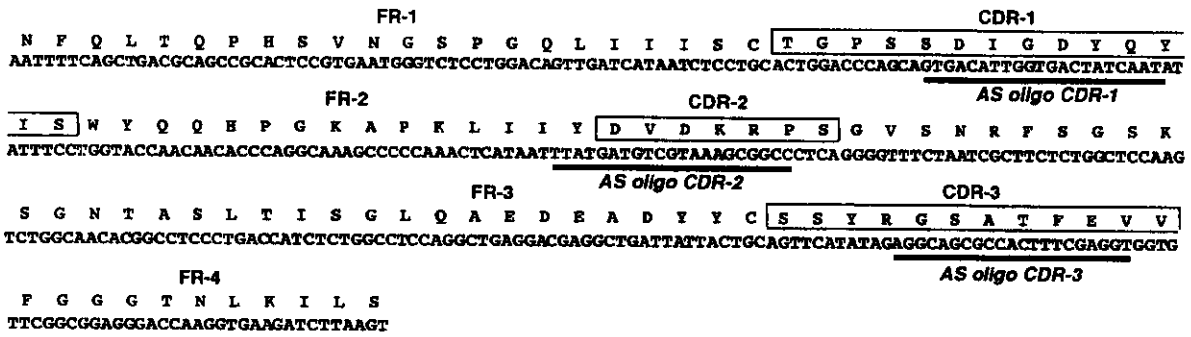


図 1

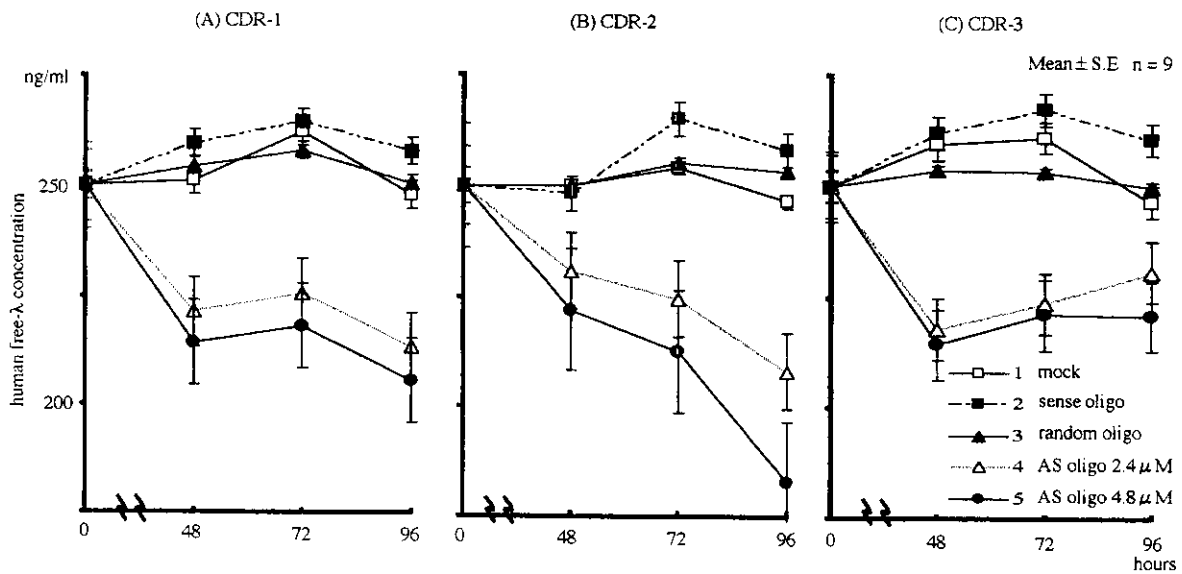


図 2

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

筋無力症状を呈した AL アミロイドーシス

分担研究者 山田正仁 金沢大学大学院脳老化・神経病態学（神経内科）

共同研究者 吉田光宏*、宮地裕文**、柳瀬大亮***、石田千穂***

*恵寿総合病院神経内科、*福井県立病院神経内科、

***金沢大学大学院脳老化・神経病態学（神経内科）

研究要旨 AL アミロイドーシスの筋力低下や心不全の原因として筋へのアミロイド沈着によるミオパチーや肥大型心筋症はよく知られている。今回我々は、アミロイドアンギオパチーに起因すると考えられた筋無力症状、心不全を呈した AL アミロイドーシスの 1 例を経験した。筋無力症状は筋末梢の小動脈、細動脈レベルにおける顕著なアミロイド沈着が原因となり、運動負荷により筋虚血がおこることによって生ずるものと推定された。対症療法として末梢循環改善薬の有用性が示唆された。

A. 研究目的

AL アミロイドーシスでは骨格筋へのアミロイド沈着に伴い筋症状がみられる。骨格筋に著明なアミロイド沈着をきたし筋力低下とともに筋仮性肥大様の所見を呈する例があることはよく知られている。一方で、筋の肥大をきたすことなく筋無力様症状を呈する場合は時にあり、その病態の理解は不十分であり、診断、治療法も確立していない。

今回、全身の筋無力症状を呈した AL アミロイドーシスの症例を検討した。

B. 研究方法

AL アミロイドーシスと診断された 59 歳男性について、筋生検を含む各種検索を実施した。

（倫理面への配慮）

患者のプライバシーの保護に万全を期した。

C. 研究結果

主訴は筋力低下と呼吸困難。既往歴では 20 歳で虫垂炎，34 歳でネフローゼ症候群で加療。家族歴では，類症は認めない。平成 12 年 3 月頃より第 V 指を除く両手先のじーんとしたしびれ感が出現し，徐々に増悪。5 月頃より労作時の息切れ，下肢の疲れ易さが出現。8 月頃から食事中に，徐々に顎が疲れて咀嚼しづらくなったり，固形物が飲み込みにくくなり，また満腹になると胸が苦しいといった症状が出現した。また同時期に大腿部が痩せてきているのに気づいたが，体重の変化なかった。その後，倦怠感・易疲労感の増悪を認め，11 月には，息切れと易疲労性のため，50m 以上の歩行は休養を必要とし，また，休まないで体を洗えず入浴時間が長くなった。平成 12 年 11 月 28 日心不全の診断で入院した。入院後，心臓カテテル所見，心臓エコー所見から拡張型心筋症と診断され，全身の筋の易疲労性，筋力低下の精査のため同年 12 月 13 日神経内科を紹介受診した。
[一般身体所見] 身長 171cm，体重 54.8kg。

血圧 98/68 mmHg, 脈拍 120/分 整, 体温 36.8 °C。眼瞼結膜貧血・軽度黄疸, 口腔内異常なし。甲状腺腫なし。リンパ節は触知しない。胸部は呼吸音に異常なし, 呼吸数 20/分。心尖部で II/VI の収縮期雑音を聴取。腹部は軟らかく平坦, 圧痛なし。肝を右季肋部で 2 横指触知。四肢には浮腫なし。両肩関節, 両股関節に軽度可動域制限。皮膚は色黒。

[神経学的所見] 意識清明, 見当識正常。脳神経系: 異常なし。運動系: 筋トーン: 正常。筋萎縮: 両側母指球筋と大腿に筋萎縮あり。筋力: 頸部, 体幹筋, 上肢遠位筋, 下肢近位筋に 4/5 程度の筋力低下。徒手筋力検査を繰り返すと著明に筋力は低下した。握力は 19/13 kg。深部腱反射: 上肢は正常、下肢は軽度亢進。病的反射 (-)。線維束攣縮なし。感覚系: 両側 I-III 指に表在覚の低下。両側 Tinel 徴候 (+)。協調運動系: 異常なし。歩行: 正常歩行。つぎ足歩行, 片足立ち可能。Romberg 徴候 (-)。Gowers 徴候 (-)。自律神経系: 数年前から勃起不能。膀胱直腸障害, 起立性低血圧, 発汗障害なし。

[検査所見] 検尿: 蛋白 (+) 以外異常なし。血算: WBC 2500, RBC 303 万, Hg 10.5 g/dl, Ht 30.9 %, MCV 102.0 fl, MCH 34.7 pg, CHC 34.0 %, PLT 17.8 万。一般生化学: 異常なし。HbA1c 5.5%, FT4 1.01 ng/dl, FT3 2.70 pg/ml, TSH 4.81 μ U/l, 抗核抗体 (-), 抗 AChR 抗体 (-), 抗 Jo-1 抗体 (-), IgG 961 mg/dl, IgA 127 mg/dl, IgM 67 mg/dl, 血清 Amyloid A protein 5.8。血清免疫電気泳動: 抗 λ 血清に M-bow。血清 haptoglobin < 12 mg/dl。尿免疫電気泳動: 抗 λ に M-bow, BJP (+)。腸骨骨髓生検: F/C: 3-4/1 の hypocellular marrow, plasma cell 1.6% (異型性なし), アミロイド沈着なし。神経伝導検査では、両側正中神経で、遠位部刺激での潜時の延長と振幅の低下を認めた。反復神経刺激テストは正常で、テンシロテストは陰性であった。

右三角筋生検: 筋内の小動脈、細動脈壁および周囲に顕著なアミロイド沈着を認める。

一方、筋内膜や周膜などの間質にはアミロイド沈着はなく、筋線維には軽度の大小不同を認めた。炎症細胞浸潤は認めなかった。免疫組織化学的検索では A λ 陽性で、A κ 、TTR、Amyloid A 蛋白、 β 2 ミクログロブリンは陰性であった。

^{99m}Tc-methylene diphosphate 骨シンチグラフィでは、両側肩関節と股関節に異常集積を認め、各関節の MRI では、骨頭及び骨幹部に骨浸食ないし、嚢胞性変化を認めた。

右下肢の動脈造影では、特に狭窄、閉塞などは認めず、運動を負荷により、血流速度は増加した。2 分間の足首の背屈、伸展運動の負荷の前後で測定した右第 1 趾の指尖脈波では、負荷前でも軽度振幅の低下を認めたが、負荷直後に明らかな振幅の低下を認めた。

[入院後経過] 下肢の易疲労性に対し、プロスタグランディン E1 誘導体の経口投与を行った。これにより休憩なしに可能な歩行距離は約 30 m 延長した。しかし食事にかかる時間や飲み込みにくさといった自覚症状には変化を認めなかった。プロスタグランディン E1 製剤の静脈投与は、Dyspnea の出現があり投与 2 日目に中止した。

3 月 13 日治療のため金沢大学神経内科へ転院した。転院後、上気道炎を併発し、多臓器不全のため 3 月 19 日死亡された。

D. 考察

本例は A λ 型のアミロイドーシスで、筋無力症状、拡張型心筋症様の心障害、両側手根管症候群を呈した症例である。

本例の筋病理所見では筋小血管における顕著なアミロイドアンギオパチーを認めた。また、血管造影検査では下肢の動脈には狭窄や閉塞は認めなかったが、下肢の指尖脈波では、運動負荷後に振幅の著明な低下を認め、末梢動脈の虚血が推測された。従って、本例の咬筋、嚥下、眼輪筋、口輪筋、四肢・体幹筋などにみられた全身の筋の易疲労性、筋無力様症状は、筋末梢の小動脈、細動脈レベル

における顕著なアミロイド沈着が原因となり、運動負荷により筋虚血がおこることによって生ずるものと推定された。また、対症療法として末梢循環改善薬の有用性が示唆された。

心臓においても心筋に肥大を認めず、核医学検査、負荷心電図検査からは虚血性心疾患と考えられ、拡張型心筋症が疑わてた。冠動脈造影では狭窄はないが、冠血管末梢のアミロイドアンギオパチーによる心虚血症状と考えられ、骨格筋における症状と同様の機序により起こったものと考えられた。

AL アミロイドーシスでは、本症例のように、末梢の小血管におけるアミロイドアンギオパチーが病態の中心となる例がある。このような例は、AL アミロイドーシスでよく知られている肥大型心筋症様所見や骨格筋仮性肥大などを認めず、虚血症状として狭心症、拡張型の心不全や、筋無力様症状、間欠跛行を呈することが特徴であり、診断上注意が必要である。

E. 結論

拡張型心筋症様病態、手根管症候群に加え、筋無力様症状を呈したALアミロイドーシスの1例を報告した。筋の易疲労性は、筋の末梢の小動脈、細動脈レベルにおける著明なアミロイド沈着による血流障害に起因し、運動

負荷により筋の虚血が起こるものと考えられた。筋無力症状はALアミロイドーシスの一症状として診断上重要であり、対症療法として末梢循環改善薬が有用である可能性がある。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 山田正仁：原発性（AL）アミロイドーシス。日本臨床 59:365-371, 2001.

2. 学会発表

1) Nanri K, Yamada M, Takada Y, Matsumura A, Kougo K, Toyoda M, Ogawa D, Utsumi H. Transthyretin Val107 in a Japanese patient with familial amyloid polyneuropathy. XVII World Congress of Neurology, London, June 17-22, 2001.

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。