

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

アミロイドーシス沈着機構の解明；マウスモデルを用いた解析

分担研究者 樋口京一 信州大学医学部附属加齢適応研究センター
脈管病態分野

共同研究者 是永龍巳¹、付笑影¹、徳田隆彦²、池田修一²、松下隆壽³、
細川昌則³、馬場聡⁴、内木宏延⁵、石原得博⁶、河田康志⁷

¹信州大学医学部附属加齢適応研究センター脈管病態分野、

²信州大学医学部第3内科、

³京都大学再生医科学研究所再生統御、

⁴浜松医科大学第二病理、

⁵福井医科大学第二病理、

⁶山口大学医学部第一病理、

⁷鳥取大学工学部生物応用工学科

研究要旨 病的タンパク質構造（アミロイド線維）の伝播について、マウス老化アミロイドーシス (AApoAII) に加えて実験的続発性アミロイドーシス (AA) で検証した。AApoAII 好発系 R1.P1-*Apoa2^c* マウスにヒト及びマウスの各種のアミロイド線維を投与すると、線維によって差が見られたが、投与後3ヶ月より舌及び消化管にAApoAII アミロイド沈着を認め、6ヶ月後には沈着がさらに進行した。C57BL/6J マウスに1.0%硝酸銀水溶液の皮下投与によって炎症を惹起すると同時に各種アミロイド線維を投与した結果、10日後にAAアミロイド沈着を認めた。どちらのアミロイドーシスにおいても、投与線維とアミロイドタンパク質が一致した場合に最も強いアミロイドーシスの誘発が観察された。これらの結果は、アミロイド線維による伝播について、1) 共通した線維構造によるアミロイドーシスの種類を越えた誘発が可能である、2) 各種アミロイド線維に特有な構造が存在し、誘発程度には大きな差異が存在する、ことを示している。

A. 研究目的

マウスでは HDL のアポ蛋白質である apoA-II がアミロイド線維 (AApoAII) を形成し全身に沈着する。本研究班ではアミロイドーシスの発症機構とその予防・治療方法をマウス AApoAII アミロイドーシスを用いて解析してきた。特に、既存のアミロイド線維が外部から侵入し、生体内のアミロイ

ドタンパク質の構造を自らと同一の構造へ変換させながら線維を伸長させることによって、アミロイドーシスの誘発・促進を引き起こす「病的タンパク質構造の伝播」説を提唱し、検証してきた (図1)。本年度は①ヒト、マウス組織より精製、②リコンビナント蛋白質より作成、した各種のアミロイド線維を AApoAII 及び AA アミロイドーシ

スのモデルマウスに投与し、アミロイド線維による動物種、あるいはアミロイドタンパク質の種類を越えた伝播を検証し、各アミロイド線維間の相互作用を解析しようとした。

B. 研究方法

ヒト AA (甲状腺), ATTR (Met30Val, 心臓), AL (脾臓), A β ₂M (手根管靭帯) 及びマウス AA (肝臓), C 型 AApoAII (肝臓), A 型 AApoAII (小腸) の各種アミロイド線維を Prasらの方法で、水抽出分画として分離・精製した。合成 A β 1-40 (ヒト) ペプチドからアミロイド線維を作成した。またリコンビナントヒト α -synuclein, lysozyme, GroES からアミロイド線維を試験管内で作成した。2 ヶ月齢 R1.P1-Apoa2^c マウスにこれらのアミロイド線維を静注 (0.1 mg) し、3 ヶ月及び6 ヶ月経過後に屠殺し、全身の AApoAII 沈着をコンゴレッド及び免疫染色によって確認し、アミロイド沈着レベルの指標である Amyloid Index (肝、脾、心、胃、皮膚、舌、小腸のアミロイド沈着の評点の平均値) を求めた。また、2 ヶ月齢 C57BL/6 マウスに 1.0 %硝酸銀水溶液 (500 μ l) を皮下投与し、同時に各アミロイド線維を尾静脈に投与した。10 日後に屠殺し、全身の AA 沈着を調べた。沈着したアミロイド線維を常法によって抽出し Western blotting 法でアミロイド蛋白質を同定した。

マウスを用いた実験は信州大学医学部の動物実験に関する指針に基づいて行われた。(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、それぞれ信州大学医学部附属動物実験施設の動物実験に関する指針に沿って行った。

C. 研究結果

AApoAII アミロイドーシスを最も強く誘導したのは、R1.P1-Apoa2^c マウスに沈着した

アミロイドである C 型 AApoAII を投与した場合であった(図 2)。Amyloid Index は3 ヶ月で 2.2, 6 ヶ月で 3.2 に達する。沈着レベルは C 型 AApoAII 投与より軽度であるが、各種ヒトアミロイド線維投与でも、投与 6 ヶ月では全てのアミロイド線維でアミロイドーシス誘発能が認められた。Amyloid Index はヒト AA、ATTR, A β ₂M 投与でそれぞれ、2.2, 1.5, 0.8 であった。リコンビナント α -synuclein, lysozyme, GroES から形成された線維の投与でも 6 ヶ月後には 3 種ともアミロイド沈着を誘発した (Amyloid Index はそれぞれ 1.5, 0.5, 1.2)。これらの結果に対し非投与群ではアミロイド沈着が認められなかった。また、線維構造を持たないヒトアルブミン及びヒトトランスサイレチン投与群についても、投与後 3、6 ヶ月のどちらでもアミロイド沈着が認められなかった。沈着組織の免疫組織科学的研究や各組織から抽出したアミロイド線維画分の Western blotting の結果、AApoAII の沈着が確認された。

実験的 AA アミロイドーシスの場合はマウス AA アミロイド線維投与によるアミロイド沈着が最も強く、アミロイド沈着は脾臓、小腸、肝臓、心臓で観察された (Amyloid Index は 1.5)。ヒト AA、マウス C 型 AApoAII、リコンビナント α -synuclein, GroES と続き、アミロイド沈着は脾臓から開始した。Lysozyme アミロイド線維の投与では、アミロイドの誘発は認められなかった。いずれの場合も AA タンパク質の沈着が確認され、AApoAII の沈着は認められなかった。

D. 考察

昨年度の報告では、種々のヒト及びマウスアミロイド線維の投与がマウス AApoAII 沈着の促進を示すこと、すなわちアミロイド線維の種類を越えた、タンパク質の共通構造によるアミロイドーシスの誘発 (伝播) が起こる事を示した。本年度の研究ではリコンビナントタンパク質 (α -synuclein, lysozyme,

GroES) から作成したアミロイド線維を用いて、他の夾雑物の混入(他のタンパク質、核酸、微生物等)の可能性を除去した。さらに AApoAII アミロイドーシスに加えて AA アミロイドーシスでも同様な伝播が成り立つ可能性を示した。これらの結果は、AApoAII のみならず AA アミロイドーシスにおいても、アミロイド線維による伝播が起こりうる事が確認された。このような伝播はアミロイド線維とアミロイドタンパク質の一次構造が一致したときには最も強い発症促進効果が認められ、異なるときには促進効果が弱くなる。したがってアミロイドーシス伝播について、アミロイド線維構造には共通性と、特異性が存在する。色々なアミロイドーシスにおける発症を調節する一要因として、アミロイド線維の侵襲を考える必要があると考える。

E. 結論

アミロイド線維形成においては、アミロイド線維に共通する線維構造が線維形成を促進する可能性が示唆される。アミロイドーシス促進の程度はアミロイド線維とアミロイドタンパク質間の組み合わせによって変わる。

F. 健康危険情報

各種アミロイドーシス発症にアミロイド線維様物質の外部からの侵襲が関与する可能性が考えられる。食事や生活環境内にアミロイド線維が存在するかなど今後の検討が必要である。

G. 研究発表

1. 論文発表 (原書)

- 1) Xing Y, Nakamura A, Chiba T, Kogishi K, Matsushita T, Li F, Guo Z, Hosokawa M, Mori M, Higuchi K. Transmission of mouse senile amyloidosis. *Lab Invest* 81: 493-499, 2001.
- 2) Mori M, Toyokuni S, Kondoh S, Naiki H,

Toichi E, Hosokawa M, Higuchi K. Spontaneous loss-of-function mutations of the 8-oxoguanine DNA glycosylase gene in mice and exploration of the possible implication of the gene in senescence. *Free Rad Biol Med* 30: 1130-1136, 2001.

- 3) Fu L, Matsuyama I, Chiba T, Xing Y, Korenaga T, Guo Z, Nakayama J, Mori M, Higuchi K. Extra-hepatic Expression of Apolipoprotein A-II in Mouse Tissues: Possible Contribution to Mouse Senile Amyloidosis. *J Histochem Cytochem* 49: 739-748, 2001.
- 4) Mizutani J, Chiba T, Tanaka M, Higuchi K, Mori M, Unique mutation in mitochondrial DNA of Senescence-Accelerated Mouse (SAM) strains. *J Heredity. J Hered* 92: 352-355, 2001
- 5) Xing Y, Higuchi K. Amyloid fibril proteins *Mech Ageing Dev* 2002 (In press) (総説)
- 6) 樋口京一、森政之。老化促進マウス (SAM) の解析。 *BIO Clinica*16: 57-61, 2001
- 7) 樋口京一、梅澤眞樹子。SAMP とリポ蛋白質。 *Geriatric Medicine* 39 : 1399-1404; 2001
- 8) 森 政之、樋口京一。マウスを用いた老化・寿命の分子遺伝学的研究、基礎老化研究。 25; 77-82. 2001
- 9) 森 政之、樋口京一。老化疾患モデルマウス。 *現代医療* 34; 349-353. 2002
2. 学会発表
 - 1) Xing, Y, Fu X, Korenaga T, Nakamura A, Chiba T, Kogishi K, Matsushita,T, Fu L, Guo Z, Hosokawa M, Masayuki Mori M, Higuchi K. Transmission of mouse senile amyloidosis. IX th International Symposium on Amyloidosis (2001, 7) Budapest
 - 2) Xing Y, Fu X, Korenaga T, Nakamura A, Nakamura A, Kogishi K, Matsushita T, Guo

- Z, Hosokawa M, Mori M, Higuchi K. Transmission of mouse senile amyloidosis. CGGH Symposium (2001, 8) Sapporo
- 3) 付笑影、是永龍巳、付麗、松下隆壽、細川昌則、馬場聡、内木宏延、森政之、樋口京一：種を越えたアミロイドーシス誘発の可能性；マウスモデルを用いた解析。第 90 回日本病理学会総会（2001.4）東京
 - 4) 是永龍巳、森政之、付麗、松下隆壽、細川昌則、樋口京一：Apoa2a allele を持つマウスにおける老化アミロイド沈着とその誘導。第 90 回日本病理学会総会（2001.4）東京。
 - 5) 樋口京一、付笑影、是永龍巳、XingYanming、森政之、松下隆壽、細川昌則、馬場聡、内木宏延、石原得博：種を越えたアミロイドーシス誘発の可能性に関するマウスモデルを用いた解析。第 24 回日本基礎老化学会総会（2001.6）大阪
 - 6) 是永龍巳、森政之、付笑影、松下隆壽、細川昌則、倉本数直、朱宮正剛、田中慎、後藤佐多良、樋口京一：Apoa2c allele を持つマウスにおける老化アミロイド沈着 μ 2。第 24 回日本基礎老化学会総会（2001.6）大阪
 - 7) 郭占軍、森政之、姚俊潔、付笑影、XingYanming、是永龍巳、松下隆壽、細川昌則、樋口京一：マウス老化アミロイドーシス修飾遺伝子の解析。第 24 回日本基礎老化学会総会（2001.6）大阪
 - 8) 是永龍巳、樋口京一：マウス老化アミロイドーシス。第 17 回老化促進モデルマウス(SAM)研究協議会総会（2001.7）京都
 - 9) 郭占軍、森政之、姚俊潔、付笑影、XingYanming、是永龍巳、松下隆壽、細川昌則、樋口京一：マウス老化アミロイドーシス修飾遺伝子の解析。第 17 回老化促進モデルマウス(SAM)研究協議会総会（2001.7）京都
 - 10) 是永龍巳、付笑影、森政之、松下隆壽、細川昌則、樋口京一：マウス老化アミロイドーシスの伝播機構の解析；個体間、母子間の伝播第 6 回臨床ストレス蛋白質研究会(2001,11) 小樽
 - 11) 森政之、郭占軍、清水基行、樋口京一。SAMP 系マウスにおける多因子疾患の QTL 解析 第 18 回日本疾患モデル学会ワークショップ「多因子疾患モデルの解析」（2001.11）名古屋
- 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。

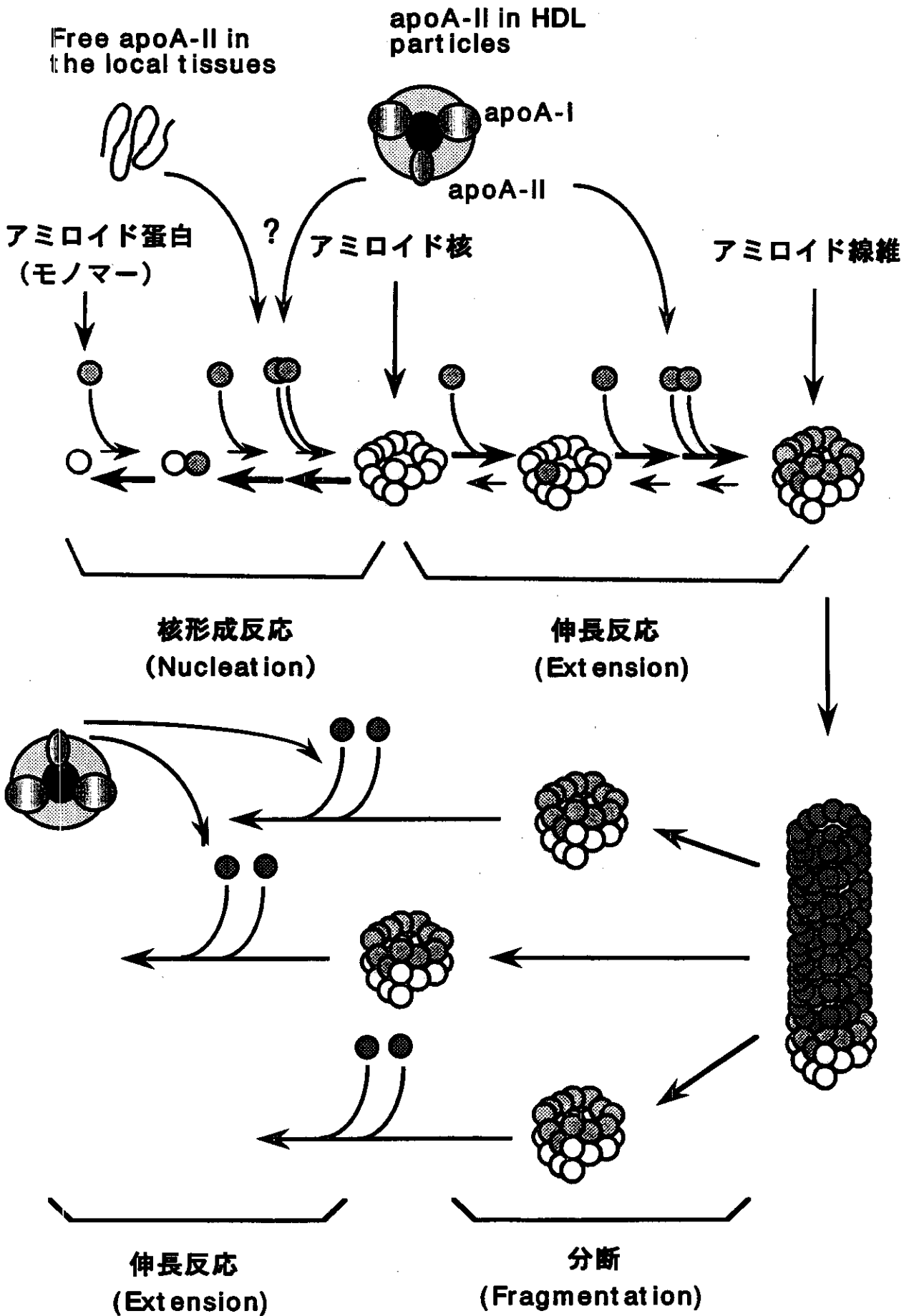


図1 Aβ₄₂アミロイド線維形成反応における核形成依存性重合モデル

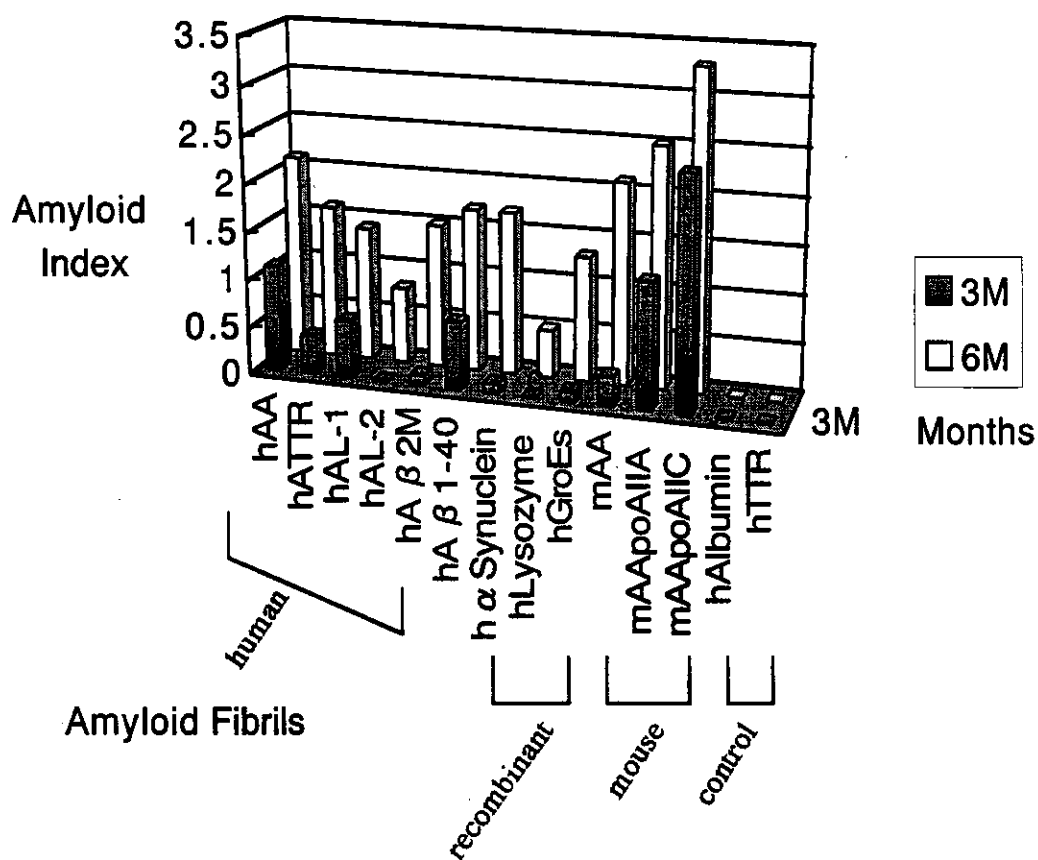


図2 各種アミロイド線維投与によるAApoAIIアミロイドーシスの誘発

[Ⅲ] 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

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
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) 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-	日本臨床免疫学会誌	24	319-326	2001
14) Sonoda T, Nagata Y, Ishida T, Mori M, Imai K.	Meta-Analysis of Multiple Myeloma and Benzene Exposure.	Journal of Epidemiology.	11	249-254	2001

15) Shoji M, Matsubara E, Murakami T, Manabe Y, Abe K, Kanai M, Ikeda M, Tomidokoro Y, Shizuka M, Watanabe W, Amari M, Ishiguro K, Takeshi Kawarabayashi T, Harigaya Y, Okamoto K, Nishimura T, Nakamura Y, Takeda M, Urakami K, Adachi Y, Nakashima K, Arai H, Sasaki H, Kanemaru K, Yamanouchi H, Yoshida Y, Ich K, Yoshida H, Toji, H Nakamura S, Hirai H.	Cerebrospinal fluid tau in dementia disorders: A large scale multicenter study by a Japanese study group.	Neurobiol Aging (in press)			
16) Shoji M and Kanai M	Cerebrospinal fluid A β 40 and A β 42: natural course and clinical usefulness.	Journal of Alzheimer's Disease	3	313-321	2001
17) Shoji M, Kanai M, Matsubara E, Tomidokoro Y, Shizuka M, Ikeda Y, Ikeda M, Harigaya Y, Okamoto K, Hirai S.	The levels of cerebrospinal fluid A β 40 and A β 42(43) are regulated age-dependently.	Neurobiol Aging.	22 (2)	209-15	2001
18) Murakami T, Iwatsuki K, Hayashi T, Sato K, Matsubara E, Nagano I, Manabe Y, Shoji M, Abe K.	Two Japanese CADASIL Families With a R141C Mutation in the Notch3 Gene	Internal Medicine	40 (11)	1144-8	2001
19) Manabe Y, Murakami T, Iwatsuki K, Narai H, Warita H, Hayashi T, Shoji M, Imai Y, Abe K	Nocturnal blood pressure dip in CADASIL.	J Neurol Sci.	193 (1)	13-6	2001

20) Takeda M, Tanaka T, Arai H, Sasaki H, Shoji M, Okamoto K, Urakami K, Nakashima K, Matsubayashi T, Sugita M, Yoshida H.	Basic and clinical studies on the measurement of β -amyloid(1-42) in cerebrospinal fluid as a diagnostic marker for Alzheimer's disease and related disorders: multi center study in Japan	Psychogeriatrics	1	56-63	2001
21) Dobrogowska DH, Vorbrodt AW, Wegiel J, Wang KC, Shoji M, Mondadori C, Polatis G, Giovanni A, Wisniewski HM.	Cytochemical study of the involvement of cell organelles in formation and accumulation of fibrillar amyloid in the pancreas of NORbeta transgenic mice.	Histol Histopathol	16 (4)	1047-56	2001
22) Paganelli AR, Ocana OH, Prat MI, Franco PG, Lopez SL, Morelli L, Adamo AM, Riccomagno MM, Matsubara E, Shoji M, Affranchino JL, Castano EM, Carrasco AE.	The Alzheimer-related gene presenilin-1 facilitates sonic hedgehog expression in Xenopus primary neurogenesis.	Mech Develop.	107 (1-2)	119-31	2001
23) Tomidokoro Y, Harigaya Y, Matsubara E, Ikeda M, Kawarabayashi T, Shirao T, Ishiguro K, Okamoto K, Younkin SG, Shoji M.	Brain Abeta amyloidosis in APPsw mice induces accumulation of presenilin-1 and tau.	J Pathol.	194 (4)	500-6	2001
24) 東海林 聡夫.	アルツハイマー病のマーカーの臨床的意義.	クリニシアン	492	48-51	2001
25) 東海林 聡夫	痴呆患者の診断と診断マーカー	Mebio	18	87-92	2001
26) 東海林 聡夫	アルツハイマー病の生化学的マーカーの可能性	Modern physician	21	421-424	2001
27) 東海林 聡夫	アルツハイマー病の研究の進歩	日本老年医学会雑誌	38	291-292	2001
28) 東海林 聡夫.	アルツハイマー病の生化学的診断法	Suzuken Medical	4	7-10	2001
29) 東海林 聡夫	痴呆患者の診断と診断マーカー	Mebio	18	87-92	2001
30) Yamaguchi I, Hasegawa K, Takahashi N, Gejyo F, Naiki H	Apolipoprotein E inhibits the depolymerization of β 2-microglobulin-related amyloid fibrils at a neutral pH.	Biochemistry	40	8499-8507	2001
31) Kazama J, Maruyama H, Gejyo F	Reduction of circulating β 2-microglobulin level for the treatment of dialysis-related amyloidosis.	Nephrol Dial Transp	16	31-35	2001

32) Yamaguchi I, Hasegawa K, Naiki H, Mitsu T, Matuo Y, Gejyo F	Extension of A β 2M amyloid fibrils with recombinant human β 2-microglobulin.	Amyloid	8	30-40	2001
33) Kazama J, Maruyama H, Gejyo F	Osteoclastogenesis and osteoclast activation in dialysis-related amyloid osteopathy.	AM J Kidney Dis	38	156-160	2001
34) Gejyo F	β 2-microglobulin amyloid.	Amyloid	7	17-18	2000
35) 橋本 義一, 内木 宏延, 吉田 治義, 下条 文武	実験的アミロイド線維伸長と AGE 化 β 2-m	腎と骨代謝	14	31-36	2001
36) 下条 文武	透析アミロイドーシス(1)ー手根管症候群ー	透析ケア	7	48-51	2001
37) 下条 文武	β 2-microglobulin と透析アミロイドーシス	臨床病理	49	244-248	2001
38) 大林 弘明, 丸山 弘樹, 下条 文武	透析アミロイドーシスへの対策	腎と透析	50	685-689	2001
39) 齋藤 徳子, 下条 文武	透析アミロイドーシス	内科	87	1242-1247	2001
40) 下条 文武	透析アミロイドーシス	Medical Technology	29	1161	2001
41) 下条 文武, 丸山 弘樹, 風間 順一郎	アミロイド骨関節障害の病態と対策 ー第 44 回日本透析医学会・第 42 回日本腎臓学会合同シンポジウムよりー	日本透析医学会雑誌	33	329-330	2000
42) 下条 文武, 高橋 直生	透析アミロイドーシス	日本内科学会雑誌	89	96-102	2000
43) 下条 文武	血液透析治療に伴うアミロイド症の病態解明と治療対策	新潟医学会雑誌	114	264-269	2000
44) Xing Y, Nakamura A, Chiba T, Kogishi K, Matsushita T, Li F, Guo Z., Hosokawa M, Mori M, Higuchi K	Transmission of mouse senile amyloidosis.	Lab Invest	81	493-499	2001
45) Fu L, Matsuyama I, Chiba T, Xing Y, Korenaga T, Guo Z, Nakayama J, Mori M, Higuchi K.	Extra-hepatic expression of apolipoprotein A-II in mouse tissues: Possible contribution to mouse senile amyloidosis.	J Histochem Cytochem.	49	739-748	2001
46) Mori M, Toyokuni S, Kondo S, Kasai H, Naiki H, Toichi H, Hosokawa M, Higuchi K.	Spontaneous loss-of-function mutations of the 8-oxoguanine DNA glycosylase gene in mice and exploration of the possible implication of the gene in senescence.	Free Radic Biol Med	30	1130-1136	2001
47) Mizutani J, Chiba T, Tanaka M, Higuchi K, Mori M.	Unique mutations in mitochondrial DNA of Senescence-Accelerated Mouse (SAM) strains.	J Hered	92	352-355	2001

48) Xing Y, Higuchi K.	Amyloid fibril proteins	Mech Ageing Dev		(In press)	2002
49) 樋口京一、森政之	老化促進マウス (SAM) の解析	BIO Clinica	16	57-61	2001
50) 樋口京一、梅澤眞樹子	SAMP とリポ蛋白質	Geriatric Medicine	39	1399-1404	2001
51) 森 政之、樋口京一	マウスを用いた老化・寿命の分子遺伝学的研究	基礎老化研究	25	77-82	2001
52) 森 政之、樋口京一	老化疾患モデルマウス	現代医療	34	349-353	2002
53) 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.	Biochem Biophys Res Commun	286	200-205	2001
54) 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.	Amyloid: J Protein Folding Disord	8	101-104	2001
55) 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
56) Hoshii H, Setoguchi M, Iwata T, Ueda J, Cui T, Kawano H, Gondo T, Takahashi M, Ishihara T	Useful polyclonal antibodies against synthetic peptides corresponding to immunoglobulin light chain constant region for immunohistochemical detection of immunoglobulin light chain amyloidosis.	Pathol Int	51	264-	2001
57) Matsutani H, Setoguchi T, Kawano H, Gondo T, Takahashi M, Yokota T, Ishihara T	Vascular amyloid unknown origin and senile transthyretin amyloid in the lung and gastrointestinal studies.	Pathol Int 51:326, 2001	51	326	2001
58) Inoue K, Takahashi M, Hamamot Y, Uto M, Ishihara T	An immunohistochemical study of cytokeratins in skin-limited amyloidosis.	Amyloid: Int J Exp Clin Invest	7	259-265	2000
59) Usui I, Kawano H, Ito S, Ishihara T, Maeda S	Homozygous serum amyloid P component-deficiency does not enhance regression of AA amyloid deposits.	Amyloid: J Protein Folding Disord	8	101-104	2001
60) 内野文彌、石原得博、高橋睦夫、横田忠明	網内系とアミロイドーシス ー研究の過去と現在ー	日本リンパ網内系	40	185-194	2001

61) Izumihara A, Ishihara T, Hoshii Y, Ito H,	Cerebral amyloid angiopathy associated with hemorrhage: Immunohistochemical study of 41 biopsy cases.	Neurol med-chir	41	471-478	2001
62) 石原得博	本邦臨床統計集 (2) 内分泌、栄養・代謝疾患 AA アミロイドーシス	日本臨床	59	372-377	2001
63) 石原得博、河野裕夫、星井嘉信	アミロイドーシス	現在医療	33	123-128	2001
64) 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, and Kanmatsuse K	A case of late onset cardiac amyloidosis with a new transthyretin variant (lysine 92).	Human Pathol	32	237-239	2001
65) 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	日本老年学会誌	38	501-506	2001
66) Yamada M, Itoh Y, Sodeyama N, Suematsu N, Otomo E, Matsushita M, Mizusawa H.	Senile dementia of the neurofibrillary tangle type: a comparison with Alzheimer's disease.	Dementia Geriat Cog Disord	12	117-125	2001
67) Kimura K, Nonaka A, Tashiro H, Yaginuma M, Shimokawa R, Okeda R, Yamada M	Atypical form of dural graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease: report of a postmortem case with review of the literature.	J Neurol Neurosurg Psychiatry	70	696-699	2001
68) Yoshikawa H, Satoh K, Yasukawa Y, Yamada M	Analysis of immunoglobulin secretion by lymph organs with myasthenia gravis.	Acta Neurol Scand	103	53-58	2001
69) Sodeyama N, Iwata T, Yamada M, Ishikawa K, Itoh Y, Matsushita M, Otomo E, Mizusawa H.	Very early onset AD with spastic paraparesis associated with a novel presenilin 1 mutation (Phe237Ile).	J Neurol Neurosurg Psychiatry	71	556-557	2001
70) Yoshita M, Taki J, Yamada M	A clinical role for [¹²³ I]MIBG myocardial scintigraphy in the distinction between dementia of the Alzheimer's-type and dementia with Lewy bodies.	J Neurol Neurosurg Psychiatry	71	583-588	2001.

71) Sodeyama N, Yamada M, Itoh Y, Matsushita M, Otomo E, Mizusawa H	Lack of association of neprilysin polymorphism with AD and AD type neuropathological changes.	J Neurol Neurosurg Psychiatry	71	817-818	2001
72) Yamada M, Sodeyama N, Itoh Y, Suematsu N, Otomo E, Matsushita M, Mizusawa H	No association of paraoxonase genotype or atherosclerosis with cerebral amyloid angiopathy	Stroke	In Press	In Press	2002
73) Nishida Y, Yamada M, Okeda R, Tsutsumi T, Mizusawa H	Creutzfeldt-Jakob disease after Janneta's operation with cadaveric dura mater graft: initial manifestations related to the grafted site.	J Neurol	In Press	In Press	2002
74) 山田正仁	脳アミロイドアンギオパチーの発症要因に関する研究。	日老医誌	38	487-488	2001
75) 山田正仁	プリオン病とその診断。	総合臨床	50	168-174	2001
76) 山田正仁	Creutzfeldt-Jakob 病をめぐる疾患群の定義とその異同および関連性。	Clin Neurosci	19	876-881	2001
77) 山田正仁	老年期の非アルツハイマー型痴呆—神経原線維変化型老年痴呆—。	脳と神経	53	1001-1008	2001
78) 山田正仁	本邦臨床統計集 (2) : 原発性 (AL) アミロイドーシス。	日本臨床	59	365-371	2001
79) Kametani F, Tanaka K, Usami M, Maruyama K, Mori H	Human wild presenilin-1 mimics the effect of the mutant presenilin-1 on the processing of Alzheimer's amyloid precursor protein (APP) in PC12D	J. Neurol. Sci.	188	27-31	2001
80) Pigino G, Pelsman A, Mori H, Busciglio J	Presenilin 1 mutations reduce cytoskeletal association, deregulate neurite growth and potentiate neuronal dystrophy and tau phosphorylation	J. Neurosci.	21	834-842	2001
81) Ishii K, Lippa C, Tomiyama T, Miyatake F, Ozawa K, Tamaoka A, Hasegawa T, Fraser PE, Shoji S, Nee LE, Pollen DA, St. George-Hyslop PH, Li K, Ohtake T, Kalaria RN, Rossor MN, Lantos PL, Cairns NJ, Farrer LA, and Mori H	Distinguishable effects of Presenilin-1 and APP717 mutations on amyloid plaque deposition	Neurobiol. Aging	22	367-376	2001

82) Takahashi K, Kamiya K, Urase K, Suga M, Takizawa T, Mori H, Yoshikawa Y, Ichimura K, Kuida K, Momoi T	Caspase-3-deficiency induces hyperplasia of supporting cells and degeneration of sensory cells resulting in the hearing loss	Brain Res.	894	359-367	2001
83) Park I-H, Jung MW, Mori H, Inhee M-J	Zinc enhances synthesis of presenilin 1 in mouse primary cortical culture	Biochem. Biophys. Res. Commun.	285	680-688	2001
84) 小坂 理、詫間 浩、森 啓	タウ蛋白異常症	日本老年医学会雑誌	38	600-604	2001
85) 森 啓	脳の老化と金属 -アルツハイマー病におけるアミロイド仮説-	金属	72	42-48	2002
86) Nakamura T, Baba S, Yamamura Y, Tsuruta T, Matsubara S, Tomoda K, Tsukano M	Combined treatment with cyclophosphamide and prednisolone is effective for secondary amyloidosis with SAA1 γ/γ genotype in a patient with rheumatoid arthritis.	Mod Rheumatol	10	160-164	2000
87) Baba S, Nakai H, Nakamura T, Miyamoto S, Ohta Y, Takahashi T, Kasama T, Tsutsui Y	Novel polymorphisms in the 5'-flanking region of the human serum amyloid A1 (SAA1) gene and an association with reactive AA-amyloidosis. (Abst.)	Amyloid: The Journal of Protein folding disorders	8 (Supp 1. 2)	41-42	2001
88) 中村 正、馬場 聡、山村雄治、鶴田敬郎、松原 三郎、友田邦彦、束野通志	慢性関節リウマチに合併する2次性アミロイドーシスの多様性に関する一考察	九州リウマチ	19	1-5	2000
89) Terazaki H, Ando Y, Nakamura M, Obayashi K, Misumi S, Shoji S, Yamashita S, Nakagawa K, Ishizaki T, Suhr O, Uemoto S, Inomata Y, Tanaka K	Variant transthyretin in blood circulation can transverse the blood-cerebrospinal barrier: qualitative analyses of transthyretin metabolism in sequential liver transplantation.	Transplantation	72	296-299	2001
90) Yoshioka A, Yamaya Y, Saiki S, Hirose G, Shimazaki K, Nakamura M, Ando Y	A case of familial amyloidotic polyneuropathy homozygous for the transthyretin Val30Met gene with motor dominant sensorimotor polyneuropathy and unusual sural nerve pathological findings.	Arch. Neurol.	58	1914-1918	2001

91) Ogawa H, Mizuno Y, Ohkawara S, Tsujita K, Ando Y, Yoshinaga M, Yasue H	Cardiac amyloidosis presenting as microvascular angina-a case report.	Angiology	52	273-278	2001
92) Suhr O.B, Lang K, Wikstrom L, Anan I, Ando Y, El-Salhy M, Holmgren G, Tashima K	Scavenger treatment of free radical injury in familial amyloidotic polyneuropathy: a study on Swedish transplanted and non-transplanted patients.	Scand. J. Clin. Lab. Invest.	61	11-18	2001
93) Sakashita N, Ando Y, Jinnouchi K, Yoshimatsu M, Terazaki H, Obayashi K, Takeya M	Familial amyloidotic polyneuropathy (ATTR Val30Met) with widespread cerebral amyloid angiopathy and lethal cerebral hemorrhage.	Pathol. Int.	51	476-480	2001
94) Ando E, Ando Y	Ocular amyloid involvement after liver transplantation for polyneuropathy.	Ann. Intern. Med.	135	931-932	2001
95) Anan I, El-Salhy M, Ando Y, Terazaki H, Suhr O.B	Comparison of amyloid deposits and infiltration of enteric nervous system in the upper with those in the lower gastrointestinal tract in patients with familial amyloidotic polyneuropathy.	Acta, Neuropathol.	102	227-232	2001
96) 安東由喜雄、大 林光念	家族性アミロイドポリニューロパチー (FAP) 患者の自律神経障害と肝移植.	自律神経	38	228-232	2001
97) Kyoko Miyawaki, Hiroyuki Nakamura, Sayoko Matsuno, Akira Tamaoka, Kunio Doi	Three-dimensional and fractal analysis of assemblies of amyloid b protein subtypes (Ab40 and Ab42(43)) in canine senile plaques.	Acta Neuropathol (in press)			
98) 原田祐嗣、望月 昭英、大越教夫、 玉岡 晃、庄司 進一	好酸球関連抗体にて好酸球の筋浸潤と脱顆粒所見を確認しえた好酸球性筋炎の1例	臨床神経	41	387-389	2001
99) Kazuhiro Ishii, Akira Tamaoka and Shin'ichi Shoji	A case of primary focal lingual dystonia induced by speaking	Eur J Neurol	8	507	2001
100) 星野幸子、大越 教夫、百床健太 郎、河野 豊、 吉澤利弘、林 明人、玉岡 晃、 庄司進一	胸腺腫合併重症筋無力症の治療経過における抗 titin 抗体 ELISA の推移	神経治療学	18	177-183	2001
101) 河野 豊、吉澤 利弘、大越教夫、 玉岡 晃、庄司 進一	緩徐に進行する運動ニューロン疾患様症状を呈した成人型 Sandhoff 病の1例	臨床神経	41	35-39	2001

102) Ishii K, Lippa C, Tomiyama T, Miyatake F, Ozawa K, Tamaoka A, Hasegawa T, Fraser PE, Shoji S, Nee LE, Pollen DA, St George-Hyslop PH, Li K, Ohtake T, Kalaria RN, Rossor MN, Lantos PL, Cairns NJ, Farrer LA, Mori H	Distinguishable effects of presenilin-1 and APP717 mutations on amyloid plaque deposition	Neurobiol Aging	22	367-376	2001
103) Sayoko Matsuno, Akira Tamaoka, Kazuo Yoshizawa, Masahiko Watanabe and Shin'ichi Shoji	A case with myasthenia gravis (MG) emerging after splenectomy for idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP): possible effects of thymectomy on autoantibodies	J Med	31	327-332	2001
104) Takahiko Tokuda, Akira Tamaoka, Sayoko Matsuno, Shunpei Sakurai, Hirohide Shimada, Hiroshi Morita, Shuichi Ikeda	Plasma levels of amyloid b proteins did not differ between subjects with and without taking statins	Ann Neurol	49	546-547	2001
105) 玉岡 晃	アルツハイマー病治療薬	医薬ジャーナル 新薬展望 2002 (増刊号)	38	119-125	2002
106) 玉岡 晃	アルツハイマー病の抗体療法	現代医療	34	237-244	2002
107) 玉岡 晃	痴呆症になり易いひとはいますか、一般的な気質や遺伝的にはどうですか。	CLINICIAN	506	40-43	2001
108) 玉岡 晃	痴呆症 早期発見と対処法	わくわくライフ いばらき	53	16-17	2001
109) 玉岡 晃	パーキンソン病と痴呆性疾患の最近の話題をめぐって - 臨床的側面を中心に -	真壁郡市医師会報	105	8-9	2001
110) 玉岡 晃	上肢のしびれの鑑別診断	Medical Practice	18	1032	2001
111) 玉岡 晃	アポE isoform と脳内過酸化脂質	Dementia Japan	15	47-55	2001
112) 玉岡 晃	アルツハイマー病	スズケンメディカル	4	4-5	2001
113) 玉岡 晃	アルツハイマー病	スズケンファーマ	4	5	2001
114) Takahiko Tokuda, Takashi Oide, Akira Tamaoka, Kazuhiro Ishii.	Moderate or high doses of prednisolone (30-60 mg/day) for diseases other than AD decreases amyloid β peptides in CSF	Neurology (in press)			

Sayoko Matsuno, Shu-ichi Ikeda					
115)原 茂子	透析アミロイドーシス治療対策	腎と骨代謝	14(1)	59-66	2001
116)Ishikawa H, Mahmoud MS, Fujii R, Abroun S, Kawano MM	Proliferation of immature myeloma cells by interleukin-6 is associated with CD45 expression in human multiple myeloma.	Leukemia and Lymphoma	39	51-55	2000
117)Ishikawa H, Tsuyama N, Abroun S, Liu S, Li F, Taniguchi O, Kawano MM	Requirement of src family kinase activity associated with CD45 for myeloma cell proliferation by interleukin-6.	Blood	99	(in press)	2002
118)石川秀明、河野道生	Pax-5 による B 細胞分化制御とリンパ腫	Molecular Medicine	38	790-796	2001
119)河野道生	Trance	分子細胞治療	2	540-542	2001
120)河野道生	外来における多発性骨髄腫の管理の実際	治療	84	295-300	2002
121)Yamaguchi I, Hasegawa K, Naiki H, Mitsu T, Matuo Y, Gejyo F	Extension of A β 2M amyloid fibrils with recombinant human β 2-microglobulin.	Amyloid	8	30-40	2001
122)Mori M, Toyokuni S, Kondo S, Kasai H, Naiki H, Toichi E, Hosokawa M, Higuchi K	Spontaneous loss-of-function mutations of the 8-oxoguanine DNA glycosylase gene in mice and exploration of the possible implication of the gene in senescence.	Free Radic Biol Med	30	1130-1136	2001
123)Yamaguchi I, Hasegawa K, Takahashi N, Gejyo F, Naiki H	Apolipoprotein E inhibits the depolymerization of β 2-microglobulin-related amyloid fibrils at a neutral pH.	Biochemistry	40	8499-8507	2001
124)Taniguchi T, Azuma H, Okada Y, Naiki H, Hollenberg MD, Muramatsu I	Endothelin-1-endothelin receptor type A mediates closure of rat ductus arteriosus at birth.	J Physiol	537	579-585	2001
125)長谷川一浩、 山口 裕、 内木宏延	アミロイド線維形成の分子機構と細胞毒性	細胞工学	20	1495-1501	2001
126)Ohhashi Y, Hagihara Y, Kozhukh G V, Hoshino M, Hasegawa K, Yamaguchi I, Naiki H, Goto Y	The intrachain disulfide bond of β 2-microglobulin is inessential for the immunoglobulin fold at neutral pH but essential for amyloid fibril formation at acidic pH.	J Biochem (Tokyo)	131	45-52	2002
127)Kozhukh G V, Hagihara Y, Kawakami T, Hasegawa K, Naiki H, Goto Y	Investigation of a peptide responsible for amyloid fibril formation of β 2-microglobulin by <i>Acromobacter</i> protease I.	J Biol Chem	277	1310-1315	2002
128)Ono K, Hasegawa K, Yoshiike Y,	Nordihydroguaiaretic acid potently breaks down preformed Alzheimer's β -amyloid fibrils in vitro.	J Neurochem		in press	2002

Takashima A, Yamada M, Naiki H					
129) Martsev S P, Dubnovitsky A P, Viasov A P, Hoshino M, Hasegawa K, Naiki H, Goto Y	Amyloid fibril formation of mouse VL domain under acidic pH.	Biochemistry		in press	2002
130) Mihara M, Kotoh M, Nishimoto N, Oda Y, Kumagai E, Takagi N, Tsunemi K, Ohsugi Y, Kishimoto T, Yoshizaki K, Takeda Y	Humanized antibody to human interleukin-6 receptor inhibits the development of collagen arthritis in monkeys.	Clin. Immunol.	98	319-326	2001
131) 杉本正道、西本憲弘、吉崎和幸	IL-6 を標的とした分子治療	Molecular Medicine	38	410-417	2001
132) 萩原圭祐、西本憲弘、吉崎和幸	IL-6 シグナルを阻害するヒト型化抗 IL-6 レセプター抗体 MRA	Molecular Medicine	38	692-697	2001
133) Nakamura Y, Yutani C, Nakazato M, Date Y, Baba T, Goto Y	A case of hereditary amyloidosis transthyretin variant Met 30 with amyloid cardiomyopathy, less polyneuropathy, and the presence of giant cells	Pathology International	49	898-902	1999
134) Saito F, Nakazato M, Akiyama H, Kitahara Y, Date Y, Iwasaki Y, Harasawa S, Hisaki R, Horie T, Kinukawa N, Watanabe T, Sakamaki T, Yagi H, Hoshii Y, Yutani C, Kanmatsuse K	A case of late onset cardiac amyloidosis with a new transthyretin variant (lysine 92)	Human Pathology	32	237-239	2001
135) Toshiyuki Yamada, Noriko Miyake, Kouichi Itoh, and Jun Igari	Further characterization of serum amyloid A4 as a minor acute phase reactant and a possible nutritional marker	Clin Chem Lab Med	39	7-10	2001
136) T Yamada, Y Okuda, K Takasugi, K Itoh, J Igari	Relative serum amyloid A (SAA) values: the influence of SAA1 genotypes and corticosteroid treatment in Japanese patients with rheumatoid arthritis	Ann Rheum Dis	60	124-127	2001
137) 山田 俊幸	キーとなる臨床検査：血清アミロイド A タンパク (SAA)	現代医療	33	246-250	2001
138) 高杉 潔	続発性アミロイドーシス (AA アミロイドーシス)	Rheumatology Clinical Update	No.8	21-24	2002 January

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
1) 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]	日本メディカルセンター	東京	2001	303-307
2) 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	医歯薬出版	東京	2001	70-73
3) 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	日本評論社	東京	2001	41-47
4) 深津 亮, 続 佳代	Non-A β component いわゆるアミロイド関連蛋白	松下正明, 三好好峰, 小坂憲司	「臨床精神医学講座」special issue 第9巻 アルツハイマー病	中山書店	東京	2000	306-318
5) 深津 亮, 続 佳代	アミロイド前駆体蛋白とアミロイド β 蛋白		KEY WORD 精神	先端医学社	東京	2000	144-147
6) 恵 以盛, 下条文武	アミロイド骨症の予防と治療	黒川 清 監修, 深川 雅史	透析骨病変-新しい考え方	日本メディカルセンター	東京	2000	255-263
7) 丸山弘樹, 下条文武	透析アミロイドーシス	飯田 喜俊, 二瓶 宏, 秋澤 忠男, 椿原 美治	EBM 血液浄化療法	金芳堂	京都	2000	326-333
8) 齋藤徳子, 下条文武	透析アミロイドーシスの概念と成因	酒井紀 監修, 秋澤 忠男, 五十嵐 隆, 北岡 健樹, 佐中 孜, 高橋 公太	腎と透析 vol.49 増刊号 慢性腎不全のすべて-2000	東京医学社	東京	2000	717-721
9) 風間順一郎, 丸山弘樹, 下条文武	AGEs とアミロイド線維	酒井紀 監修, 秋澤 忠男, 五十嵐 隆, 北岡 健樹, 佐中 孜, 高橋 公太	腎と透析 vol.49 増刊号 慢性腎不全のすべて-2000	東京医学社	東京	2000	722-724
10) 下条文武	アミロイドーシスの対策	酒井紀 監修, 秋澤 忠男, 五十嵐 隆, 北岡 健樹, 佐中 孜, 高橋 公太	腎と透析 vol.49 増刊号 慢性腎不全のすべて-2000	東京医学社	東京	2000	738-740
11) 丸山弘樹, 樋口 昇, 下条 文武	透析アミロイドーシスによる関節症の治療	伊藤 克己, 浅野 泰, 遠藤 仁, 御手 洗哲也, 東原 英二	Annual Review 腎臓	中外医学社	東京	2001	240-246