

114Cys の中枢神経徴候に対し効果がある可能性もあるが、結論を出すには今後の経過観察、症例の蓄積が必要である。

#### D. 結語

FAP ATTR Tyr114Cys における中枢神経症状発現には脳アミロイドアンギオパチーが深く関与していることが示された。FAP ATTR Tyr114Cys における脳アミロイドアンギオパチーでは、脳血液関門が破綻していることが示された。FAP ATTR Tyr114Cys における脳アミロイドアンギオパチーのアミロイドの一部は、肝臓由来である可能性も示唆された。

#### E. 健康危険情報

なし

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Koga, T., Ando, E., Hirata, A., Fukushima, M., Kimura, A., Ando, Y., Negi, A., and Tanihara, H.: Vitreous opacities and outcome of vitreous surgery in patients with familial amyloidotic polyneuropathy. *Am J Ophthalmol* 121: 188-193 (2003)
- 2) Kimura, A., Ando, E., Fukushima, M., Koga, T., Hirata, A., Arimura, K., Ando, Y., Negi, A., Tanihara, H.: Secondary glaucoma in patients with familial amyloidotic polyneuropathy. *Arch Ophthalmol* 121: 351-356 (2003)
- 3) Ando, Y.: New therapeutic approaches for familial amyloidotic polyneuropathy (FAP). *Amyloid* 10: S55-S67 (2003)
- 4) Sobue G, Koike H, Mitsu K, Hattori N, Yomamoto M, Ikeda S, Ando Y, Nakazato M, Inukai A. Clinicopathologic and genetic features of early- and

late-onset FAP type I (FAP ATTR Val30Met) in Japan. *Amyloid* 10: S32-S39 (2003)

- 5) Ikeda S, Takei Y, Tokuda T, Nakazato M, Ando Y. Clinical and pathological findings of non-Val30Met TTR type familial amyloidotic polyneuropathy in Japan. *Amyloid* 10: S39-S48 (2003)
- 6) Ando Y, Haraoka K, Terazaki H, Tanoue Y, Ishikawa K, Katsuragi S, Nakamura M, Sun X, Nakagawa K, Ishizaki T, Takesako K, Sasaki Y, Doh-ura K. A novel tool for detecting amyloid deposits in systemic amyloidosis in vitro and in vivo. *Lab Invest*: 1751-1759 (2003).
- 7) Sun X, Ando Y, Haraoka K, Katsuragi S, Yamashita T, Yamashita S, Okajima M, Terazaki H, Okabe H. Role of VLDL/chylomicron in amyloid formation in familial amyloidotic polyneuropathy. *Biochem Biophys Res Commun*. 311: 344-350 (2003).
- 8) Ando Y, Terazaki H, Nakamura M, Ando E, Haraoka K, Yamashita T, Ueda M, Okabe H, Sasaki Y, Tanihara H, Uchino M, Inomata Y. A different amyloid formation mechanism: De novo oculoleptomeningeal amyloid deposits after liver transplantation. *Transplantation* . 77: 345-349 (2004).

2. 国際学会 Ando Y (招待) Amyloidosis and aging. 22nd World Congress of Pathology & Laboratory Medicine, 9.3 Busan (2003)

#### G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案  
FAP に対するクロム療法
3. その他  
なし

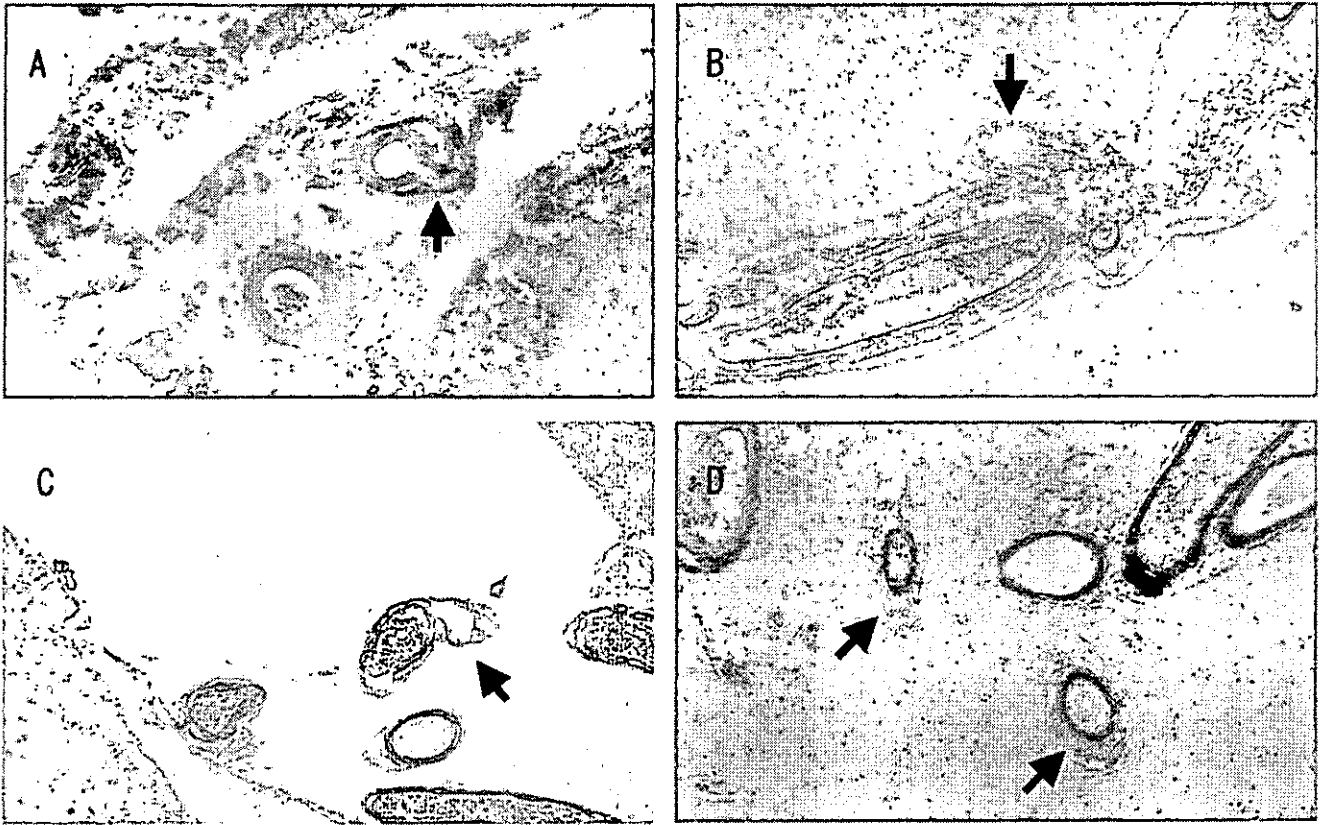


図1. FAP ATTR Tyr114Cys 患者における脳アミロイドアンギオパチーによる血管構造の破綻。Congo-red 染色。A: 脊髄、B, C, D 脳。血管構造の破綻 (A)、アミロイドの血管内から外への噴出 (B, C, D)、脳実質への沈着 (D) が認められた。

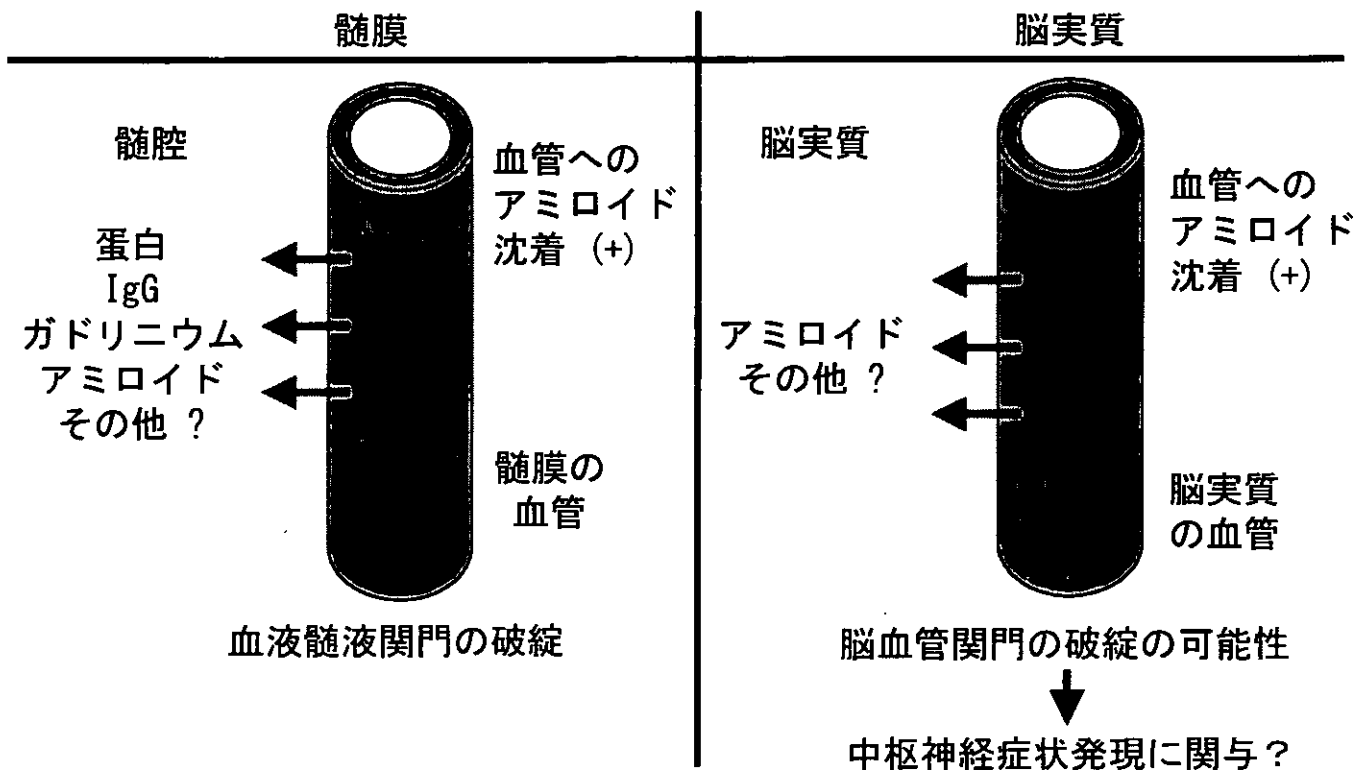


図2. FAP ATTR Tyr114Cys の中枢神経症状発現に脳アミロイドアンギオパチーによる脳血管関門の破綻が関与しているか？

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
アミロイドーシスに関する調査研究 分担研究報告書

非集積地におけるトランスサイレチン Val30Met 型  
アミロイドーシス患者の臨床像の特徴

分担研究者 中里雅光 宮崎大学医学部第三内科  
共同研究者 伊達 紫 宮崎大学医学部第三内科

研究要旨 過去5年間に診断依頼のあったFAP疑いの症例101例の遺伝子診断を行った。27例にTTR遺伝子変異を認め、16例がVal30Met型TTRであった。16例のVal30Met型TTRのうち、15例が非集積地の症例であったが、15例中3例は集積地の一つである荒尾市近郊に在住し、末梢神経症状や自律神経症状で発症する典型的なVal30Met型TTRの臨床像を呈していた。集積地の家系とは繋がりのない12例のVal30Met型TTRは、各地に散在し、いずれも高齢発症ではっきりした家族歴がなく、心症状を伴った例が多く見られた。本研究により、集積地のVal30Met型TTRアミロイドーシスと非集積地のVal30Met型TTRアミロイドーシスは、臨床像が大きく異なることが明らかになった。特に高齢発症で心アミロイドーシスを主体とする症例は、発症からの経過が急激で生前診断が困難な例もあり、TTR分子異常の検索が早期診断のために有用であると考えられる。

#### 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(TTR)分子異常に起因する遺伝性疾患で、現在までに80を超える遺伝子変異が報告されている。典型的な遺伝子変異はVal30Metで、長野県小川村と熊本県荒尾市がその二大集積地として知られている。今回私たちは、過去5年間に当科で診断した非集積地在住のVal30Met型FAP患者の臨床像について報告する。

#### B. 研究方法

過去5年間に診断依頼のあったFAP疑いの患者101例について、文書で同意を得た後、全血あるいはパラフィン組織よりDNAを抽出し、既報に基づき直接塩基配列法およびPCR-RFLP法にてTTR遺伝子解析を行った。Val30Met型FAPと診断した16名について臨床像および臨床経過を検討した。

#### C. 研究結果

検索した101例のうち、27例にTTR遺伝子異常を認めた。TTR変異は、すべて一塩基変異によるアミノ酸置換で、非集積地のVal30Met型FAPは15例であった。15例中3例は、集積地である荒尾市近郊に居住しており、30歳代半ばに典型的な末梢神経症状で発症し

ていた。残る12例は、集積地との家系の繋がりはなく、発症年齢は平均66.2歳で心アミロイドーシスでの発症が5例あった。失神発作を繰り返す心アミロイドーシス患者(Val30Met)の非侵襲的循環動態モニターでは、軽度の運動負荷で心拍数が全く上昇しないだけでなく、血圧や末梢血管抵抗が著しく低下した。

#### D. 考察

5年間(1999-2003)で27例のTTR型アミロイドーシスの遺伝子変異を同定した。末梢神経症状を呈するVal30Met型TTRが最も高頻度に検出されたが、集積地の家系と繋がりのない症例には、はっきりした家族歴がなく、高齢発症で心アミロイドーシスを伴った例が多く見られた。このような高齢発症で心症状を主体としたVal30Met型TTRでは、末梢神経症状を欠き、消化管生検でアミロイドを検出できないこともあり、TTRの分子異常の検索が有用である。

FAP症例での運動時循環動態の詳細な検討は、検索範囲内ではない。非侵襲的循環動態モニターの結果から、FAP症例では正常人に認められる運動時や起立時の反射性交感神経緊張による心臓への十分な還流増加が期待できず、末梢血管抵抗の低下に伴い血圧も低下し、失神を来すことが推察された。

## E. 結論

非集積地の Val30Met 型 FAP の臨床像は、明らかに集積地のものとは大きく異なっていた。特に高齢者の心アミロイドーシスでは生前診断が困難な例もあり、TTR 型アミロイドーシスの鑑別が必要である。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1) Sawabe M, Hamamatsu A, Ito T, Arai T, Ishikawa K, Chida K, Izumiyama N, Honma N, Takubo K, Nakazato M: Early pathogenesis of cardiac amyloid deposition in senile systemic amyloidosis: Close relationship between amyloid deposits and basement membranes of myocardial cells. *Virchows Arch* 442:252-257 (2003)

2) Gen S, Koike H, Misu K, Hattori N, Yamamoto M, Ikeda S, Ando Y, Nakazato M, Inukai A: Clinicopathologic and genetic features of early- and late-onset FAP type I (FAP ATTR Val30Met) in Japan. *Amyloid* 10:32-38 (2003)

3) Ikeda S, Takei Y, Tokuda T, Nakazato M, Ando Y: Clinical and pathological findings of non-Val30Met TTR type familial amyloid

polyneuropathy in Japan. *Amyloid* 10:39-47 (2003)

4) Imamura T, Nakazato M, Date Y, Komatsu H, Ashizuka S, Aoyama F, Sumi M, Tsuruda T, Ishikawa T, Hirayama N, Matsuo T, Eto T: Cardiac amyloidosis associated with a novel transthyretin aspartic acid-18 glutamic acid de novo mutation. *Circ J* 67:965-968 (2003)

5) Hattori T, Takei Y, Koyama J, Nakazato M, Ikeda S: Clinical and pathological studies of cardiac amyloidosis in transthyretin type familial amyloid polyneuropathy. *Amyloid*, in press

6) Jin K, Sato S, Takahashi T, Nakazaki H, Date Y, Nakazato M, Tominaga T, Itoyama Y, Ikeda S: Familial leptomeningeal amyloidosis with a transthyretin variant Asp 18 Gly representing repeated subarachnoid hemorrhages with superficial siderosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, in press

### 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

厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患克服研究事業)  
 アミロイドーシスに関する調査研究 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) に対する新たな治療法  
 —異型トランスサイレチンの cryptic epitope をターゲットにした免疫療法—

分担研究者 安東由喜雄 熊本大学大学院医学薬学研究部病態情報解析学

共同研究者 寺崎久泰、佐々木 裕 熊本大学大学院医学薬学研究部消化器内科

研究要旨 世界的なドナー肝不足の中で、家族性アミロイドポリニューロパチー (FAP) の肝移植が行われる折には同時にドミノ肝移植が行われるようになってきた。本研究では、ドミノ肝移植患者の病態解析とそれを基にした新しい治療法の開発を目的とした。組織にアミロイド沈着を来したトランスジェニックマウス ATTR V30M に対し、アミロイドに抗原性を持つ ATTR F78P 蛋白を免疫し、アミロイド量の変化の解析を行った。ATTR F78P 蛋白免疫後、6ヶ月目にはマウス血中に本蛋白に対する抗体が検出され、組織沈着アミロイド量も著減していた。異型蛋白には生体内で抗原性があり、それを利用して治療法を展開できる可能性が考えられた。

A. はじめに

近年、家族性アミロイドポリニューロパチー (FAP) の原因蛋白である異型トランスサイレチン (TTR) の cryptic epitope が、FAP のアミロイド形成過程に重要な役割を果たしていることが明らかになってきた<sup>1</sup>。そこで、この異型 TTR の cryptic epitope のみを認識する抗体を FAP 患者に惹起させることができれば、体内 TTR の代謝動態に影響を与えずに、アミロイド沈着を阻止することが可能と考えられた。本研究において、アミロイド形成過程で生じる cryptic epitope を可溶性状態でも露出する人工的な mutation、ATTR Y78P を作成し、FAP の疾患モデルマウスである Transgenic (Tg) mice ヒト ATTR Val30Met gene に免疫し、アミロイド沈着への影響を検討した。

B. 方法

- 1) 100 µg の ATTR Tyr78Phe<sup>2</sup>, ATTR Val30Met、PBS をそれぞれ生後、6, 9, 18ヶ月の Tg mice ヒト ATTR Val30Met gene<sup>3</sup> に免疫した。
- 2) 合計4回免疫後、4ヶ月目に、すべてマウスを屠殺し、免疫学的、組織学的検討を行った。
- 3) 免疫学的な検討：ELISA 法を用いて、ATTR Val30Met に対する抗体産生の有無を検討した。
- 4) 組織学的な検討：コンゴ赤染色、免疫組織染色

(TTR, CD 11b/CD18, CD45R/B220, CD 5) を行い、アミロイド、TTR 沈着の有無と種々の免疫細胞の関与を検討した。

(結果)

- 1) ATTR Y78P は PBS や ATTR V30M より有意に高い抗 ATTR V30M 抗体を Tg mice に惹起することができた。
- 2) PBS や ATTR V30M で免疫した Tg mice 群では、TTR の沈着が消化管に認められた。一方、ATTR Y78P で免疫した Tg mice 群では、有意な TTR の沈着の軽減が認められた。また、すでに TTR 沈着が存在する生後 18ヶ月の Tg mice 群においても、TTR 沈着の軽減が認められた。(Fig. 1-a and b)
- 3) 免疫組織学的解析において、Mac-1 陽性細胞の浸潤と多数の CD45 陽性細胞を含むリンパ節の増生を認めた。
- 4) TTR 産生臓器である、肝臓や脾臓、脈絡叢には、種々の細胞浸潤は認められなかった。(Fig. 2)

C. 考察

本研究から、ATTR Y78P は、ATTR V30M を高発現しているマウスに抗 ATTR V30M 抗体を惹起することができ、TTR 沈着を抑制することが明らかとなった。すでにアミロイドが沈着しているマ

に認められた。しかしながら、TTR を産生する細胞には、炎症細胞の浸潤や抗原-抗体反応が認められなかったことより、ATTR Y78P によって惹起された抗体は、アミロイドに特異的な epitope を認識するものと考えられた。

#### D. 結論

ATTR Y78P は、FAP 疾患モデルである Tg mice ヒト human ATTR V30M gene の TTR 沈着を抑制することが明らかとなった。さらに、この抗体の抗原認識領域を明らかにし、ヒト型特異的モノクローナル抗体を作成することができれば、肝臓移植にかわる FAP の治療に応用することができると考えられた。

#### E. 健康危険情報

なし

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Koga, T., Ando, E., Hirata, A., Fukushima, M., Kimura, A., Ando, Y., Negi, A., and Tanihara, H.: Vitreous opacities and outcome of vitreous surgery in patients with familial amyloidotic polyneuropathy. *Am J Ophthalmol* 121: 188-193 (2003)
- 2) Kimura, A., Ando, E., Fukushima, M., Koga, T., Hirata, A., Arimura, K., Ando, Y., Negi, A., Tanihara, H.: Secondary glaucoma in patients with familial amyloidotic polyneuropathy. *Arch Ophthalmol* 121: 351-356 (2003)
- 3) Ando, Y.: New therapeutic approaches for familial amyloidotic polyneuropathy (FAP). *Amyloid* 10: S55-S67 (2003)
- 4) Sobue G, Koike H, Mitsu K, Hattori N, Yomamoto M, Ikeda S, Ando Y, Nakazato M, Inukai A. Clinicopathologic and genetic features of early-

and late-onset FAP type I (FAP ATTR Val30Met) in Japan. *Amyloid* 10: S32-S39 (2003)

- 5) Ikeda S, Takei Y, Tokuda T, Nakazato M, Ando Y. Clinical and pathological findings of non-Val30Met TTR type familial amyloidotic polyneuropathy in Japan. *Amyloid* 10: S39-S48 (2003)
- 6) Ando Y, Haraoka K, Terazaki H, Tanoue Y, Ishikawa K, Katsuragi S, Nakamura M, Sun X, Nakagawa K, Ishizaki T, Takesako K, Sasaki Y, Doh-ura K. A novel tool for detecting amyloid deposits in systemic amyloidosis in vitro and in vivo. *Lab Invest*: 1751-1759 (2003).
- 7) Sun X, Ando Y, Haraoka K, Katsuragi S, Yamashita T, Yamashita S, Okajima M, Terazaki H, Okabe H. Role of VLDL/chylomicron in amyloid formation in familial amyloidotic polyneuropathy. *Biochem Biophys Res Commun*. 311: 344-350 (2003).
- 8) Ando Y, Terazaki H, Nakamura M, Ando E, Haraoka K, Yamashita T, Ueda M, Okabe H, Sasaki Y, Tanihara H, Uchino M, Inomata Y. A different amyloid formation mechanism: De novo oculoleptomeningeal amyloid deposits after liver transplantation. *Transplantation* . 77: 345-349 (2004).

2. 国際学会 Ando Y (招待) Amyloidosis and aging. 22nd World Congress of Pathology & Laboratory Medicine, 9.3 Busan (2003)

#### G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案  
FAP に対するクロム療法
3. その他  
なし

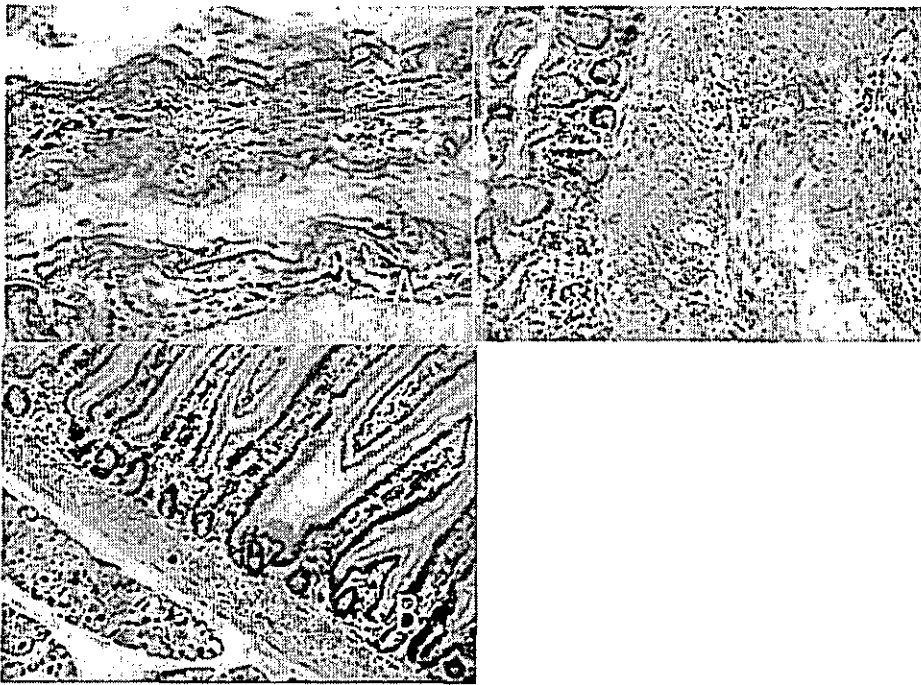


Fig.1-b: ATTR V30M で免疫した Tg mice のコンゴ赤染色

A: 生後 6 ヶ月目に ATTR V30M で免疫し、4 カ月後に屠殺した Tg mice の食道組織のコンゴ赤染色。

B: 生後 6 ヶ月目に ATTR V30M で免疫し、4 カ月後に屠殺した Tg mice の胃体部組織のコンゴ赤染色。

C: 生後 6 ヶ月目に ATTR V30M で免疫し、4 カ月後に屠殺した Tg mice の小腸組織のコンゴ赤染色。

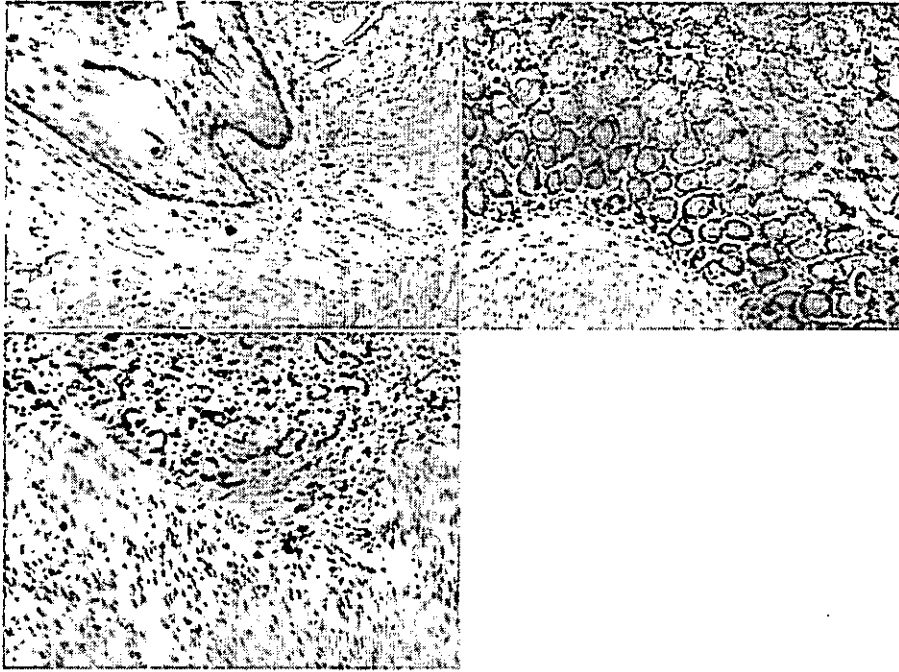


Fig. 1-a: ATTR Y78P で免疫した Tg mice のコンゴ赤染色

A: 生後 6 ヶ月目に ATTR Y78P で免疫し、4 カ月後に屠殺した Tg mice の食道組織のコンゴ赤染色。

B: 生後 6 ヶ月目に ATTR Y78P で免疫し、4 カ月後に屠殺した Tg mice の胃体部組織のコンゴ赤染色。

C: 生後 6 ヶ月目に ATTR Y78P で免疫し、4 カ月後に屠殺した Tg mice の回腸組織のコンゴ赤染色。



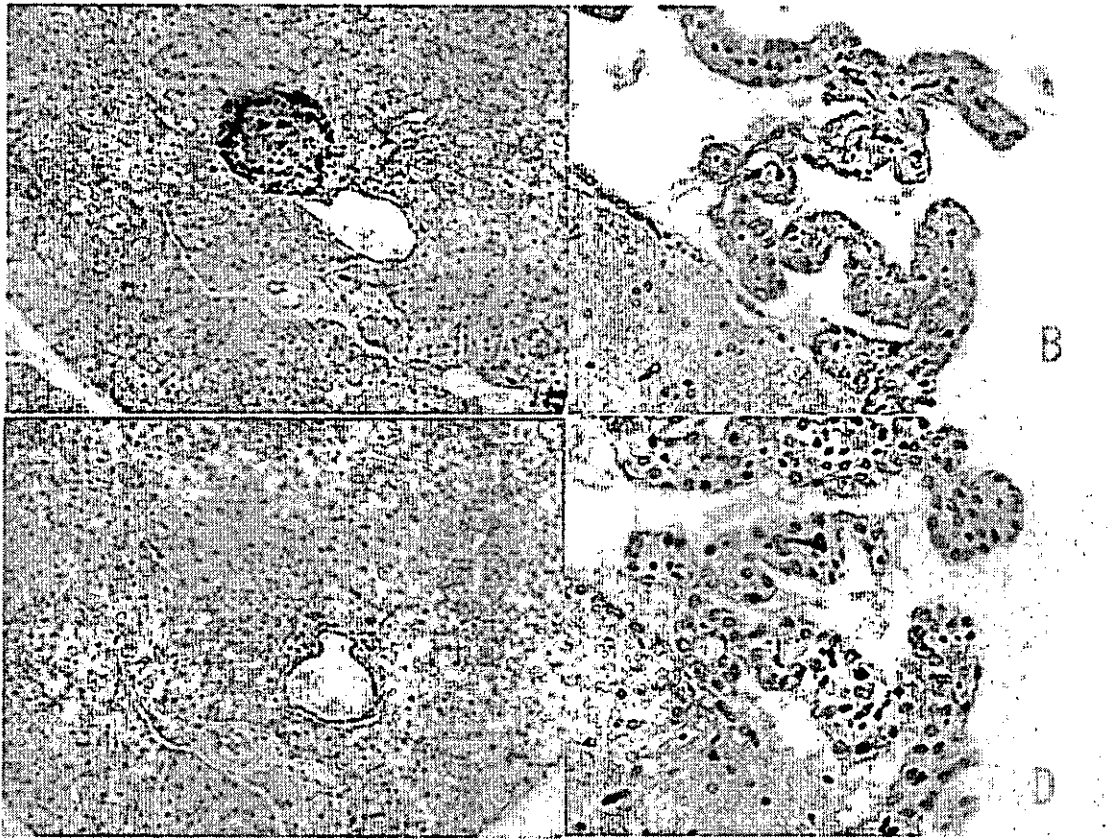


Fig. 2 ATTR Y78P で免疫した Tg mice の膵臓、脈絡叢組織における TTR の発現と抗マウス Ig G 抗体の有無

- A: 生後 18 ヶ月目に ATTR Y78P で免疫し、4 カ月後に屠殺した Tg mice の膵臓組織内のランゲルハンス細胞の抗ヒト TTR 抗体による免疫染色。
- B: 生後 18 ヶ月目に ATTR Y78P で免疫し、4 カ月後に屠殺した Tg mice の脈絡叢の上衣細胞の抗ヒト TTR 抗体による免疫染色。
- C: 生後 18 ヶ月目に ATTR Y78P で免疫し、4 カ月後に屠殺した Tg mice の膵臓組織内のランゲルハンス細胞の抗マウス Ig G 抗体による免疫染色。
- D: 生後 18 ヶ月目に ATTR Y78P で免疫し、4 カ月後に屠殺した Tg mice の脈絡叢の上衣細胞の抗マウス Ig G 抗体による免疫染色

厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患克服研究事業)  
アミロイドーシスに関する調査研究 分担研究報告書

## アポE を標的としたアミロイドーシス診断・治療の基礎検討

研究協力者 山田俊幸 順天堂大学医学部臨床病理学

共同研究者 染谷朋之介\*、小林まり子\*\*、藤田忍\*\*

\*順天堂大学医学部小児科、\*\*三菱化学生命科学研究所

**研究要旨** アポリポ蛋白 E は、全ての型のアミロイド沈着に存在していることから、体内診断や治療の標的となる可能性がある。本研究ではヒトアポリポ蛋白 E を発現するマウスに AA アミロイドーシスを惹起し、断片化同蛋白に対するマウスモノクロナル抗体をアイソトープ標識後、投与した。放射活性はアミロイド化臓器に多くカウントされ、抗体の有意な集積が示唆された。アミロイド沈着のイメージングや抗体療法の基礎となる成績と評価される。

### A. 研究目的

アミロイドーシスの治療の一つとしてアミロイド成分に対する抗体の応用が、アルツハイマー病などで試行されている。我々は全ての型のアミロイド沈着内に存在するとされるヒトアポリポ蛋白 E (アポ E) の断片部位を認識するマウスモノクロナル抗体 YK-2 を樹立しており、その生体応用を目指した研究に着手している。今回はアミロイド担マウスに投与された抗体が沈着臓器に到達するか否かをアイソトープ標識を利用して検討した。

### B. 研究方法

#### (1) マウス

マウスアポリポ蛋白 E ノックアウト/ヒトアポ E2 トランジェニックマウス (以下アポ E ノックインマウス)、雌 2 月齢を使用した。アミロイドーシスは、AEF 腹腔投与と Freund の完全アジュバント腹腔投与で誘導した。

#### (2) 抗体

クローン YK-2 はマウスにヒト AA アミロイド粗精製物を免疫して作製したものでエピトープ解析により、アポ E の 220 位付近を認識することが判明している。

#### (3) 検討内容

抗体 YK-2 をプロテイン G により IgG 分画にし、クロラミン T 法で <sup>125</sup>I 標識した。抗体は、ペプシン処

理により F(ab)2 分画にしたものも用いた。アミロイド誘発マウスと、非誘発コントロールマウスに抗体を静注、24 時間後に屠殺し、各臓器での放射活性をカウントした。また、YK-2 をビオチン標識し、アミロイド誘発マウス (コントロール) に投与し、マウス組織切片でのビオチンの局在をアビジン酵素法で検出した。

### C. 研究結果

全分子型抗体投与 1 日後の臓器グラムあたりの放射活性は、投与量に対し、脾臓でアミロイドマウス平均 9.9% (コントロール 1.7%)、肝臓 6.9% (3.7%)、腎臓 9.1% (4.1%)、小腸 3.6% (1.4%) とアミロイド臓器で高い集積を認めた。血液中の残存活性が高いため、F(ab)2 型抗体の応用を検討したところ、血中クリアランスは有意に短縮し、かつ全分子型と同様にアミロイド臓器で高い集積を認めた。ビオチン化抗体の局在はアミロイド組織で確認されたが、発色程度は弱く、かつ散在性であった。

### D. 考察

本検討により、抗体 YK-2 が少なくともアミロイド臓器に集積することが確認された。血流のバックグラウンドを考慮すると、今後のイメージングなどへの応用には F(ab)2 型抗体などの分子修飾が必要と思われた。抗体の血中クリアランスがア

ミロイドマウスで短縮することを期待したが、コントロールと差異はなく、投与量の調節など今後の検討が必要と考える。組織局在についても今回の方法は感度が低く、蛍光標識などの改善が必要と考える。今後は体表シンチによるアミロイド沈着のイメージング、抗体活性によるアミロイド吸収効果などを検討したい。

#### E. 結論

抗体 YK-2 は in vivo でアミロイド組織に結合することが示された。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Yamada T, Okuda Y, Takasugi K, Wang L, Marks D, Benson MD, Kluge-Beckerman B. An allele of serum amyloid A1 associated with amyloidosis in both Japanese and

Caucasians. *Amyloid: J Prot Fold Dis* 10:7-11, 2003

- 2) Yamada T, Wada A. Slower clearance of human SAA1.5 in mice: Implication for allele specific variation of SAA concentration in human. *Amyloid: J Prot Fold Dis* 10: 147-150, 2003

##### 2. 学会発表

- 1) 山田俊幸、奥田恭章、高杉潔. AA アミロイドーシス発症における年齢の影響. 第47回日本リウマチ学会総会. 東京. 2003年4月24日 (リウマチ 43:297, 2003)

#### 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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
アミロイドーシスに関する調査研究 分担研究報告書

## 肝腫瘍細胞株を用いた IL-6, IL-1, TNF $\alpha$ 刺激による SAA1 プロモーター発現機構の解析

分担研究者 吉崎和幸<sup>1,2</sup>

共同研究者 萩原圭祐<sup>2</sup>、西川哲平<sup>1</sup>、磯部智康<sup>2</sup>、宋健<sup>1</sup>

<sup>1</sup>大阪大学健康体育部健康医学第一部門

<sup>2</sup>大阪大学大学院医学系研究科分子病態医学専攻生理病態学

**研究要旨** 昨年までに我々は、SAA の発現抑制に IL-6 阻害が最も有効であり、リアルタイム定量的 RT-PCR で得られた結果から、転写調節レベルでの解析の有用性を報告した。IL-6 の gp130 を介するシグナル伝達系には、Ras-Raf-MAPK 系と Jak-Stat 系が知られる。今回我々は、何故 IL-6 阻害が最も有効なのかを明らかにするために、リアルタイム定量的 RT-PCR の系を用い IL-6 のいずれの伝達系が重要であるかを、Jak2 inhibitor-AG490、MEK1,2 inhibitor-U0126 によるサイトカイン誘導 SAA1 の発現抑制で検討した。その結果 IL-6 単独刺激での SAA1 の発現では、AG490 は約 36%の阻害効果を示したが、U0126 では阻害を示さなかった。IL-6+IL-1 刺激による、SAA1 の相乗効果発現を AG490 は約 66%阻害したが、U0126 では、まったく阻害がみられなかった。IL-6+IL-1 刺激による SAA2 の相乗効果発現を AG490 は約 34%阻害したが、U0126 は阻害を示さなかった。今回得られた結果から、サイトカインによる SAA1 の相乗効果発現において、IL-6 のシグナル伝達系では、Ras-Raf-MAPK 系よりも、Jak-Stat 系の関与の方が重要であることを示している。しかし、ヒトやマウスの SAA1 や SAA2 のプロモーター領域には STAT3 の明らかなコンセンサス配列は報告されていない。今後 STAT3がどのように SAA の転写活性に関与するのかに焦点を当て、解析をすすめる予定である。

### A. 研究目的

昨年までに我々は、リアルタイム定量的 RT-PCR の系で、サイトカインによる SAA1 の相乗効果発現において、IL-6 の重要性、およびその発現抑制に IL-6 の抑制が最も有効であることを 3 種類の肝腫瘍細胞株で確認したことを報告した。また、SAA1 のルシフェラーゼコンストラクトを用いた実験でも、IL-6 がサイトカイン誘導 SAA 相乗効果発現において必須であることを示し、リアルタイム定量的 RT-PCR で得られた結果は、転写調節レベルで解析の有用性を反映していることを報告した。

1993 年 Woo らによる SAA2 プロモーター解析では、相乗効果の発現は、NF- $\kappa$ B と C/EBP $\beta$  の作用によると報告されている。ところが、Alonzi らの肝臓特異的な STAT3 conditional mutant mice の結果では、C/EBP $\beta$  の発現は保たれていながら、LPS, IL-6 刺激によるマウス SAA1, SAA2 の誘導が生じない。しかしながら、ヒトやマウスの SAA1 と SAA2 のプロモ

ーター領域には STAT3 の明らかなコンセンサス配列は報告されていない。また、ヒト化抗 IL-6 レセプター抗体による SAA の正常化の臨床結果も踏まえ、IL-6 シグナル伝達機構における JAK-STAT 系の関与が重要であることが考えられる。そこで、まず、リアルタイム定量的 RT-PCR の系を用いて、Jak2 inhibitor-AG490、MEK1,2 inhibitor-U0126 を用いて阻害の有無を検討し、IL-6 のいずれのシグナル伝達系が関与するかを決定することを目的とした。

### B. 研究方法

#### 1. リアルタイム定量的 PCR

##### 1) 培養細胞・条件

HepG2 細胞を、10% heat inactivated FCS, 50 units/ml Penicillin, 50  $\mu$  g/ml Streptomycin, 2 mM L-glutamin 添加 Dulbecco's modified Eagle's medium (DMEM) を用い、6 穴 plate に  $5 \times 10^5$  / 5ml/well で 72 時間培養後、サイトカイン刺

激 30 分前に、あらかじめ決定した阻害有効濃度の AG490 100  $\mu$  M、U0126 10  $\mu$  M または DMSO を加え、IL-6 10ng/ml、IL-1 $\beta$  0.1ng/ml の刺激をそれぞれ行った。

## 2) リアルタイム定量的 PCR

昨年までの報告のとおりであるが、以下簡単に記載する。total RNA 2  $\mu$  g を使って逆転写反応を行い cDNA を得た。逆転写酵素には MMLV、プライマーには oligo DT を用いた。Gene Amp 5700 Sequence Detection System を用い、蛍光色素には SYBR Green Dye を使った。インターナルコントロールには  $\beta$ 2m を用いた。測定に用いた SAA1,2 の特異的プライマー、反応条件は平成 12 年度の報告書に示したとおりである。

### [倫理面への配慮]

本研究は in vitro で行うため倫理上の問題はまったく発生しない。

## C. 研究結果

### 1.リアルタイム定量的 PCR

サイトカインによる SAA1 の発現では、IL-6 単独刺激において、AG490 は約 36% の阻害効果を示したが、U0126 では阻害を示さなかった。IL-6+IL-1 刺激による SAA1 の相乗効果発現を AG490 は約 66% 阻害した (図 1)。一方、U0126 ではまったく阻害がみられなかった。SAA2 の発現でも、IL-6+IL-1 刺激による SAA2 の相乗効果発現を AG490 は約 34% 阻害したが、U0126 は阻害を示さなかった (図 2)。

## D. 考察

今回の結果では、SAA1 の相乗効果の発現に、従来言われていた NF- $\kappa$ B、C/EBP $\beta$  のみならず、JAK-STAT 系が強く関与することが考えられる。

ヒト化抗 IL-6 レセプター抗体を関節リウマチ患者に用いた臨床結果では、治療開始後高い血中レベルを示していた急性期タンパクである CRP と SAA は、ほぼ同様に減少し、正常化する。しかるに CRP のプロモーター領域には STAT3 と C/EBP $\beta$  のコンセンサス配列が存在し、IL-6 依存性であることはよく理解できる。一方 SAA のプロモーター領域には C/EBP $\beta$  のコンセンサス配列は存在するが、STAT3 のコンセンサス配列は存在しない (図 3)。この差異は何か問題提起される。我々の実験結果は、Alonzi

らの報告と一致し、臨床結果も実験結果を支持するものと考えられる。つまり、今後、SAA1 のプロモーター解析をすすめていく上で、最も重要な点は、STAT3 が、どのように転写活性化に関与しているかを明らかにすることである。新たな転写活性化機序が存在している可能性が高く、臨床の病態解明に直結すると考えられる。

## E. 結論

サイトカイン誘導 SAA1 の相乗効果発現において、NF- $\kappa$ B、C/EBP $\beta$  のみならず、JAK-STAT 系が強く関与することが示唆され、臨床的に IL-6 阻害が最も有効であることが裏付けられた。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Nishimoto N, Yoshizaki K, Maeda, K, Kuritani T, Deguchi H, Sato B, Imai N, Kakehi T, Takagi N, Suemura M, Kishimoto T: Toxicity, pharmacokinetics, and dose finding study of repetitive treatment with humanized anti-interleukin 6 receptor antibody, MRA, in rheumatoid arthritis -a phase I/II clinical study of MRA for rheumatoid arthritis in Japan-. J. Rheum. 30:1426-1435, 2003.
- 2) Hagihara K, Nishikawa T, Isobe T, Song J, Sugamata Y, Yoshizaki K: IL-6 plays a critical role in the synergistic induction of human serum amyloid A (SAA) gene when stimulated with proinflammatory cytokines as analyzed with an SAA isoform real-time quantitative RT-PCR assay system. Biochem. Biophys. Res. Commun. 314:363-369, 2004.
- 3) Mihara M, Shiina M, Nishimoto N, Yoshizaki K, Akamatsu K: Anti-interleukin-6 receptor antibody inhibits murine AA-amyloidosis. J. Rheum. 2004 (in press).

### 2. 学会発表

- 1) 萩原圭祐, 吉崎和幸: ヒト化抗 IL-6 受容体抗体による RA の治療. 第 13 回日本リウマチ学会近畿

- 支部学術集会シンポジウム. 大阪. 9月6日, 2003.
- 2) Nishimoto N, Yoshizaki K, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, Hashimoto J, Kishimoto T. Long-term safety and efficacy of anti-interleukin 6 receptor antibody (MRA; Atlizumab) in patients with rheumatoid arthritis. 67th National Annual Scientific Meeting of American College of Rheumatology. Orlando, USA. 10月23-28日, 2003.
- 3) Hagihara K, Nishikawa T, Isobe T, Song J, Yoshizaki K. Critical role of IL-6 in the synergistic induction of human SAA gene when stimulated with proinflammatory cytokines. Keystone Symposia: Jaks and Stats. Whistler, Canada. 4月15-20日, 2004 (予定).
- 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.SAA1 発現における阻害薬AG490、U0126の阻害効果

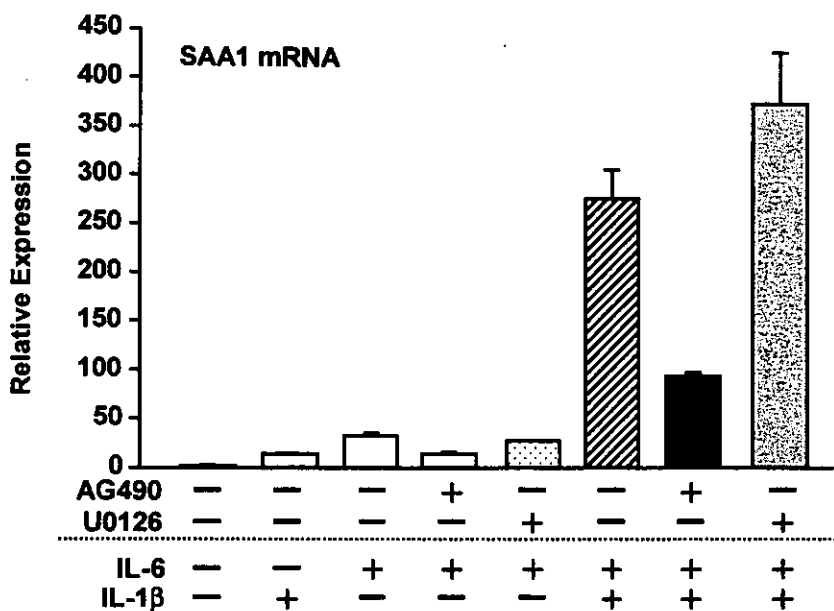


図2.SAA2 発現における阻害薬AG490、U0126の阻害効果

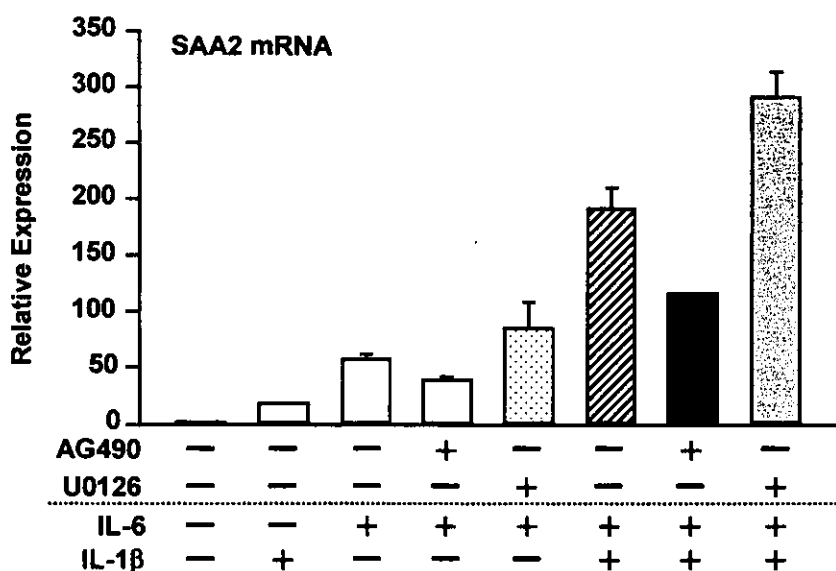
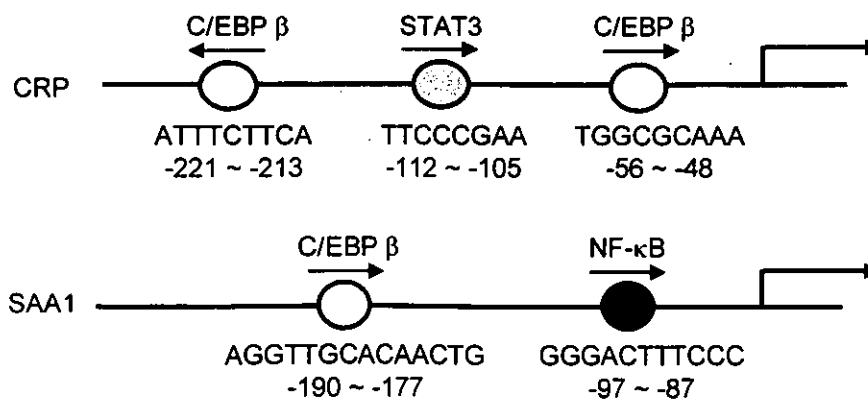


図3.Homo Sapiens SAA1, CRP遺伝子のプロモーター配列



厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患克服研究事業)  
アミロイドーシスに関する調査研究 分担研究報告書

## AA アミロイドーシス (AMY) を合併した関節リウマチ (RA) における SAA1,-13SNP (-13SNP) の生命予後及び臨床経過への影響

分担研究者 高杉潔 道後温泉病院リウマチセンター内科

共同研究者 奥田恭章\*、山田俊幸\*\*

\*道後温泉病院リウマチセンター内科、\*\*順天堂大学医学部臨床病理学

**研究要旨** SAA1,-13T アリルは RA における AMY の発症において危険因子と考えられる。さらに、-13SNP の相違が AMY 合併 RA の生命予後及び臨床経過に影響を及ぼすかを検討した。-13SNP を PCR-RFLP 法にて解析した AMY 合併 RA の 78 例を、TT 群の 26 例 (AMY 診断後平均観察期間 64 カ月)、TC 群の 41 例 (同 70 カ月)、CC の 11 例 (同 63 カ月) を対象とし、生命予後、臨床経過を比較検討した。Kaplan-Meier 法による 7 年生存率は、それぞれ、TT 群、51%、TC 群、68.9%、CC 群、83.3% であった。また、経過中に重度の消化管病変をきたした症例は、それぞれ、53.8%、24.4%、11% と有意に TT 群で高頻度であった ( $p=0.009$ )。-13SNP の相違は AMY 合併 RA の生命予後及び臨床経過に影響を及ぼしている可能性が示唆された。

### A. 研究目的

SAA1,-13T アリルは、RA における AA アミロイドーシスの発症において危険因子と考えられる。このアリルの危険因子としての意義は森口らにより提唱され、また、我々もこのアリルが本邦および USA Caucasian の共通の危険因子であることを Journal Amyloid に昨年発表した。すなわち、日本人においては SAA1 Exon3 多型の 1.3 が危険因子であるのに対して、日本人における防御因子である 1.1 が USA Caucasian では逆に危険因子であるという矛盾があったが、-13T アリルは双方に共通の危険因子であることを報告した。そこで、今回は、SAA1,-13SNP の相違が AA アミロイドーシス合併 RA の臨床経過及び生命予後に影響を及ぼすかいなかの検討を行った。

### B. 研究方法

#### 1. 対象

SAA1,-13SNP を PCR-RFLP 法にて解析した AA アミロイド合併 RA 78 例を対象とした。

#### 2. 方法

TT 群の 26 例、TC 群の 41 例、CC 群の 11 例の臨床背景及び生命予後を比較検討した。なお、全

例、exon3 多型も解析し、危険因子である 1.3 ホモに注目して同時に解析を行った。アミロイドーシス診断からの平均観察期間は、死亡例も含めて TT 群 64 カ月、TC 群 70 カ月、CC 群 63 カ月で、各群で 5 年以上の長期観察期間とであった。なお、RA 発症からアミロイド発症までの期間に有意差はなく、各群、平均 60 歳前半でアミロイドーシスの診断がなされていた。

### C. 研究結果

#### 1. 重症消化管病変 (表)

アミロイドーシスによると考えられる難治性下痢、麻痺性イレウス、虚血性腸炎を重症消化管病変と定義し、これらのいずれかが経過中に認められた症例数を示す。TT 群では 26 例中 14 例、53.8% と高頻度にイベントを認めたのに対し、TC 群では、41 例中 10 例、24.4%、CC 群では 11 例中 1 例のみにイベントを認め、TT 群において有意に重症消化管病変が生じた。なお、Exon3 多型の 1.3 ホモ 18 例では 11 例、61.1% とやはり高頻度に重症消化管病変を認めた。

#### 2. 腎機能の推移

TT 群においては 26 例中 6 例、23.1% に腎不全の



進行を認めた。このうち4例は透析に移行した。なお、Exon3多型1.3ホモでは、18例中5例、27.8%に腎不全の進行を認めた。TC群では41例中5例、12.2%に腎不全の進行を認め、このうち1例が透析に移行した。一方、CC群では、11例中1例のみに腎不全の進行を認め、透析移行例はなかった。

### 3. Exon3多型、-13SNPの関係

つぎに、TTと1.3ホモという2つの危険因子についてそれぞれExon3多型、-13SNPの関係を検討した。TTにおけるexon3多型の頻度では1.3ホモが12例、46%と半数近くに認められ、1.3のヘテロと合わせると、26例中22例、84%が1.3を有していた。強い連鎖不均衡にあるのが明らかとなった。逆に、1.3ホモにおける-13SNPの頻度では、TTを18例中12例、67%と3分の2の例に認め、Tのヘテロと合わせると18例中17例と1例を除きTを有していた。

### 4. 生命予後の検討(図)

-13SNP各群のカプランマイヤー法による生存曲線は、7年生存率で比較するとCC群83.3%、TC群、68.9%、TT群、57%とTT群で予後がもっとも不良であった。また、1.3ホモでの7年生存率は65.9%とTC群とTT群の中間の生存率を示した。1.3ホモの7年生存率が65.9%とかなり良好な長期予後を示したのは、早期診断、治療の進歩が予後の改善に関与していることが推測される。

### 5. 死亡症例の検討

CC群で11例中1例、9.1%、TC群で41例中12例、29.3%、TT群で26例中12例、46.2%と死亡例はTT群で高頻度だった。死亡例のアミロイド診断時年齢の平均は、TT群、61.2歳、TC群66.2歳、TT群75歳でTT群が若くアミロイドを発症しているにもかかわらず死亡例が多く、この点からもTTの予後は各群のなかでもっとも不良と考えられた。なお、CCでの死亡の1例は、75歳でアミロイドが診断され、80歳に胆嚢炎で死亡しており、死亡へのアミロイドの関与はほとんどなかった。

## D. 考察

TT群は、約半数に重度消化管病変を認め、また、腎不全の進行も約1/4の症例に認め、生命予後も各群の中でもっとも不良であり、-13Tアリルは、AAアミロイドーシスの臨床症状の出現、

進行、予後に関与する重要なアリルであると考えられる。しかし-13アリルがどのような機序でAAアミロイドーシス疾患感受性を規定しているかはまだ明らかでない。SAA1のプロモーター領域においてSAA合成の調整に関与していることがひとつの可能性として考えられる。しかし、exon3多型においては1.5アリルが血中濃度の上昇に関与している。したがって、1.3と強い連鎖不均衡にある-13TアリルはSAA血中濃度上昇に実際は関与していないと考えられる。-13アリルが疾患感受性を規定する機序については今後さらに検討してゆく必要がある。

## E. 結論

SAA1、-13SNPにおいてTTは、重篤な消化管障害や腎機能の進行例を多く認め、長期予後の不良例も多く、AAアミロイドーシスの進行に促進的に働い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

1) T Yamada, Y Okuda, K Takasugi, L Wang, D Marks, MD Benson, B Kluge-Beckerman: An allele of serum amyloid A1 associated with amyloidosis in both Japanese and Caucasians. *Amyloid: J Protein Folding Disord.* 10, 7-11, 2003

### 2. 学会発表

1) 奥田恭章、山田俊幸、高杉潔、武田政寛、難波滋、大西誠、山内勇人、平石宗之、高梨哲生: AAアミロイドーシス合併関節リウマチにおけるSAA1、-13SNPの生命予後及び臨床経過への影響。日本リウマチ学会総会・学術集会、東京、4月24日(リウマチ 43:297, 2003)

## 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

## 重症消化管病変のイベント

(難治性下痢、麻痺性イレウス、虚血性腸炎)

SNP	症例数
TT	14 / 26 (53.8%)
TC	10 / 41 (24.4%)
CC	1 / 11 (11.0%)
<b>1.3 / 1.3 11 / 18 (61.1%)</b>	
<b><i>p</i> = 0.0089</b>	

表 重症消化管病変イベント

経過中に重度の消化管病変をきたした症例は、それぞれ、53.8%、24.4%、11%と有意に TT 群で高頻度であった (p=0.009)。

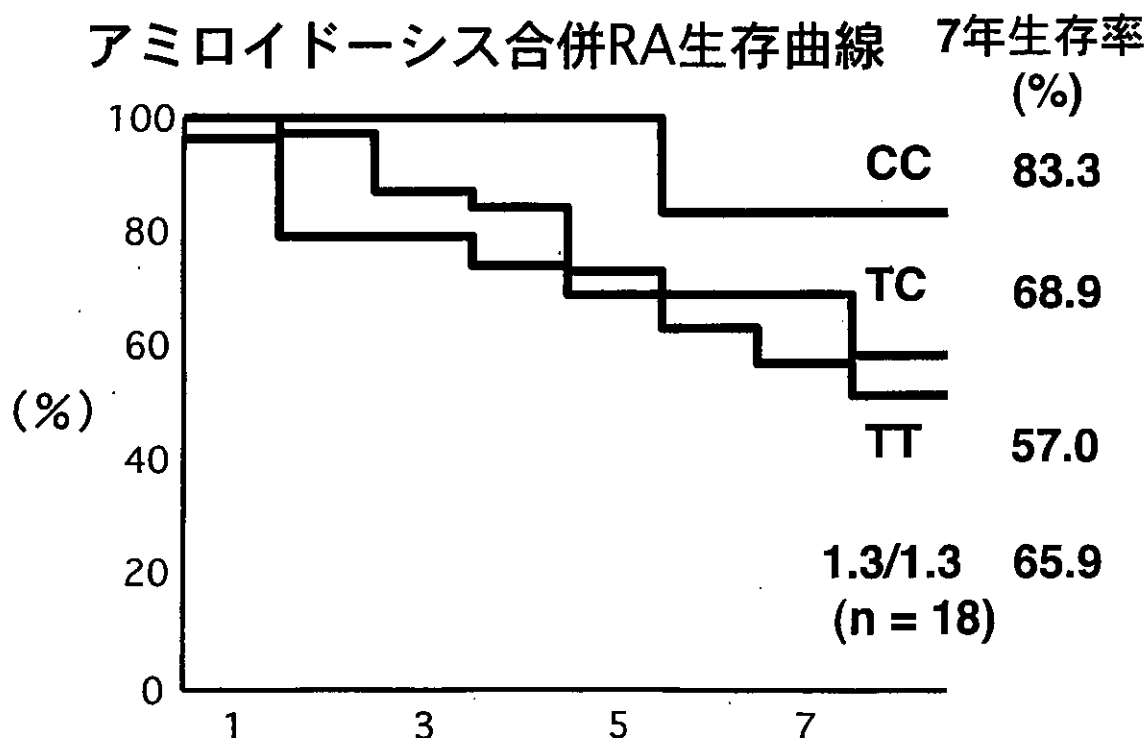


図 AA アミロイドーシス合併 RA 生存曲線

Kaplan-Meier 法による 7 年生存率は、それぞれ、TT 群、51%、TC 群、68.9%、CC 群、83.3%であった。

厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患克服研究事業)  
 アミロイドーシスに関する調査研究 分担研究報告書

関節リウマチによる反応性アミロイドーシス合併例の予後の解析

分担研究者 下条文武

新潟大学大学院医歯学総合研究科内部環境医学講座腎・膠原病内科学分野

共同研究者 黒田 毅<sup>1)</sup>、中野正明<sup>2)</sup>

1) 新潟大学大学院医歯学総合研究科内部環境医学講座腎・膠原病内科学分野、

2) 新潟大学医学部保健学科

**研究要旨** 反応性アミロイドーシスは進行期 RA の重要な合併症の一つであり、その予後は不良である。我々は、RA に伴うアミロイドーシスのアミロイドーシス診断時の血液、尿、生化学データ、および透析の有無、死亡年齢を含めた予後を検討した。対象は男性9例、女性71例であり、RA 発症年齢は平均45.4歳。RA 発症から、アミロイド検出までの期間は平均15.5年であった。アミロイドーシス発見時の年齢は平均60.9歳であり、生存は31例、死亡が49例であった。年間死亡率は14.6%、50%生存期間は67.4ヶ月であった。透析例は39例、非透析例は41例であり、透析導入年齢は40-75歳、平均64歳であり、導入後の予後は75%生存率が17日、50%生存率が212日であった。透析導入時の腎機能は、平均BUN 74mg/dl、Cr 5.0mg/dl、Ccr 7.1ml/minであった。透析群と非透析群の比較では、アミロイドーシス発見時からの予後に差はなかった。緊急に透析を導入した症例の生存率は、予定導入に比べて有為に低下していた。4分法による検討では、緊急導入を避けるためにはBUN54mg/dl、Cr2.4mg/dl、Ccr10.8ml/min程度での透析導入が必要と考えられた。対象のうち、等電点免疫電気泳動法でApoEの遺伝子多型が解析可能であった56例でApoE4遺伝子を検討した結果、非アミロイドーシスRA症例に比べて有為にApoE4遺伝子を有していた。このような情報を、アミロイドーシス合併の早期発見につなげることも重要と考えられた。

**A. 研究目的**

関節リウマチ (RA)は、関節のみならず多彩な関節外症状を来す疾患あり、反応性アミロイドーシスは進行期の RA の重要な合併症の一つであり、その予後は不良である。しかし、アミロイドーシス症例の予後や末期腎不全での透析導入に関しては未だに十分な検討がなされていない。我々は RA に伴うアミロイドーシスの予後を改善するため、アミロイドーシス診断時の血液、尿、生化学データ、および透析の有無、死亡年齢を含めた予後を検討した。

**B. 研究方法**

対象は当院外来および入院患者でアミロイドーシスを合併したRA80例でありアミロイドーシス診断時の血液、尿、生化学データ、および透析の有無、死亡年齢、透析の有無、死亡年齢を含めた予後をレトロスペクティブに検討した。

**C. 研究結果**

対象は男性9例、女性71例であり、RA発症年齢は平均45.4歳、アミロイド検出時の年齢は平均60.9歳であった。RA発症からアミロイド検出までの期間は平均15.5年であった。RAはStageIIが2例、IIIが12例、IVが66例であり、Class2が54例、3が30例、4が6例であり、進行例でADLが障害されている症例が多かった。生存者は31例、死亡は49例であり透析例が39例、非透析例が41例であった。アミロイドーシスの検索理由は血清クレアチニン(Cr)上昇が34例(42.5%)、消化器症状が20例(25.0%)、蛋白尿が12例(15.0%)であり、腎機能障害や下痢をはじめとする消化器症状を契機にアミロイドが検索されていた。診断組織は胃・十二指腸粘膜が51例(63.6%)、腎生検が13例(16.3%)であった。対象症例の死因を透析および非透析例で分けて検討を行った。透析例での死亡者は33例で心不全が14例で透析者全体のうち43.9%を占め、消化管

出血や穿孔の4例(12.5%)がこれに続く。非透析症例の死亡者17例では肺炎6例(35.2%)が最も多く、その他消化管出血や穿孔が4例(23.5%)であった。累積生存率の検討では、全体の年間死亡率は11.9%であり、75%生存期間は28.8ヶ月、50%生存期間は65.9ヶ月、25%生存期間は111.2ヶ月であった。アミロイドーシス診断から透析導入時期まで検討では、年間透析導入率は14.6%であり、性別、アミロイドーシス診断年齢、発症からアミロイドーシス診断迄の期間、RA診断時の年齢は透析導入と関係なかった。透析の有無による累積生存率の検討ではアミロイドーシス診断時からの生存率は透析群、非透析群に有意差を認めず、透析療法の導入により非透析群と同等の予後が期待できた。また、累積生存率の検討では、RAの若年発症例は、高齢例に比べて有意に長期生存しており、アミロイドーシスの若年発症例も高齢例に比べて有意に長期生存していた。また、RA発症からアミロイドーシス発症までの期間とアミロイドーシス発症後の生存期間とは関係なかった。Cox比例ハザードモデルを用いて血液生化学データ等を解析した結果、透析導入に関して、多変量解析で、Class, 尿糖で正の相関を認め、クレアチニン・クリアランス(Ccr)、ヘモグロビン量(Hb)で負の相関を認めた。死亡に関しては、IgG、ステロイド服薬量で正の相関を、Ccrで負の相関を認めた。透析導入症例群の生命予後の検討では、透析導入から死亡までの日数は、25%死亡率が17日、50%死亡率が212日であった。特に透析開始時の早期死亡が予後を悪化させていた。同モデルを用いて性別、透析開始年齢、RA発症からアミロイドーシス発症までの期間、アミロイドーシス発症から透析までの期間、RA発症から透析までの期間、透析が予定導入か緊急導入か、導入時の血清データ(BUN, Cr, UA, K, TP, Alb, CRP, RF)、血沈、検血データ(Ht, Hb)、尿異常(血尿、蛋白尿、尿量)、Ccr、 $\text{HCO}_3^-$ 、心胸比、肺鬱血の有無、胸水の有無、透析時間、1週間の透析回数、開始時血圧(収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧)、終了時血圧(収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧)、終了時の血清データ(BUN、Cr、UA)、Dry Weight、初回除水量、心エコー所見(EF、FS、心嚢水の有無)、IgG、IgA、IgM、C3、C4、CH50、抗核抗体の有無を解析した。単変量解析では、高齢者、透析緊急導入例の死亡率が高く、血液データでは、炎症反応が高いもの、血尿を認めるもの、導

入に際し週4回以上の透析が必要であったもの、終了時尿酸の高いものが予後不良であった。多変量解析では、導入時CRPが高いほど透析死亡率が上昇していた。透析導入群のうち緊急導入は20例、予定導入は19例であり、緊急導入では有意に生存率が低下しており、特に緊急透析の透析開始時の早期死亡が予後を悪化させていた(図1)。緊急透析導入時の死亡を減少させることが透析の予後を改善すると考え、各種透析導入時のパラメーターを検討した。同モデルを用い、透析導入時のBUN、Cr、K、Ccrの分布を、緊急導入と予定導入別に検討したが両群間で差がなかった。ROCカーブでも検討を行ったが特異点は認められなかった。透析導入のポイントの決定のため、4分法で透析導入時の各パラメーターを検討した。透析導入時の死亡が多い緊急導入症例で、25パーセントイルのCrは2.4mg/dlであり、Ccrは10.8ml/minであった(表1)。しかしCcrは4例に導入時のデータがなく、急激な病態の変化で緊急導入した症例が含まれている。今後、以上のようなデータを踏まえ、Cr2.4mg/dlを透析導入の指標として、透析を導入し予後の改善を検討する必要があると考えた。また、ApoEの遺伝子多型の検討では、RAアミロイドーシス症例は、非アミロイドーシスRA症例や対象に比べて有意に高頻度にApoE4のisoproteinを認めた(表2)。

#### D. 考察

RA 症例の胃・十二指腸粘膜生検のアミロイド陽性率は生検で10%前後、剖検で20%前後と言われている。近年RA症例の治療の強化によりアミロイドーシスの透析導入を減少させるという報告があり、活動性の高いRAに、免疫抑制剤を含めた積極的治療が有効と考えられる。また、フィンランドのRAアミロイドーシスの透析導入後の予後は1年生存率が82%、2年生存率が47%と当科の成績よりも良かったが、当科の症例では腎障害の進行した時点での緊急導入が多いため、導入直後血圧が維持できなくなり透析困難となる死亡例が多く、予後を悪化させていると考えられた。日本透析医学会の2002年末の資料では日本の透析患者全体の1年生存率が85.4%、2年生存率が77.6%であり、透析者全体と比較しても透析導入後の予後が不良であった。他国との比較ではフィンランドの1989年のRAアミロイドーシスの予後は75%生存が1.3年、50%生存は2.8年、25%生存は4.4年であ