

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班 分担研究報告書

透析アミロイドーシスに関する研究

分担研究者 下条文武 新潟大学医学部第二内科

共同研究者 山本 卓*、長谷川一浩**、山口 格**、斎藤亮彦*、内木宏延**

*新潟大学医学部第二内科

**福井大学医学部医学科病因病態医学講座分子病理学領域

研究要旨 透析アミロイドーシスの病態解明と治療確立を目指して、基礎的ならびに臨床的研究を計画した。基礎的研究では、低濃度のトリフルオロエタノール (TFE)、およびドデシル硫酸ナトリウム (SDS) を用いた中性 pH でのアミロイド線維伸長反応系を開発した。また TFE を加えた中性伸長反応系は数種のグリコサミノグリカンにより増強された。また、メガリン発現性培養ラット L2 細胞がメガリン依存性に β 2-ミクログロブリン (β 2-m) の取り込みおよび代謝を行うことを見出した。さらに、L2 細胞をヌードマウスに皮下移植すると、L2 細胞腫は *in vivo* においても β 2-m を取り込み代謝することを見出した。臨床的研究では、関連施設における透析歴 30 年以上の患者 105 名についてアミロイドーシス合併の臨床像を検討した。導入時年齢は 27.3 ± 7.7 歳であり、手根管症候群に対する手術は 80 名に透析導入後 21.6 ± 5.5 年で行われた。アミロイドスコアは 3.5 ± 1.8 であり、その他、アミロイドーシスの関連した重篤な合併症を併発する症例など超長期透析症例のアミロイド合併の特徴を明らかにした。

A. 研究目的

透析アミロイドーシスは、長期透析患者の全身組織、特に骨関節組織に高率に発症する深刻な合併症の 1 つである。われわれは基礎的および臨床的研究により透析アミロイドーシスの発症に関与する分子間相互作用の解明と治療確立を目指している。

今回、我々はトリフルオロエタノール (TFE) およびドデシル硫酸ナトリウム (SDS) の中性 pH での β 2-ミクログロブリン (β 2-m) アミロイド線維伸長反応に及ぼす影響について検討した。またグリコサミノグリカン (GAG) の TFE 存在下での線維伸長反応におよぼす影響について検討した。

さらに β 2-m を持続的に代謝・除去するための細胞移植療法の開発を目指し、その基礎的検討を行った。

また近年透析歴 30 年以上の長期透析患者が増加する傾向にある。透析液や透析膜の改善が進む一方で、長期透析患者の増加、および導入時年齢の高齢化が進んでいる。そこで今回、我々は透析歴 30 年以上の透析患者における透析アミロイド

ーシスの臨床病態について調査した。

B. 研究方法

1. 中性 pH での試験管内アミロイド線維伸長過程に及ぼす TFE、SDS および GAG の効果の解析

β 2-m アミロイド線維 (シード)、 β 2-m を含む反応溶液 (pH 7.5) に 0-30% TFE または 0-10 mM SDS を添加し、37°C でインキュベートし、チオフラビン T (ThT) 蛍光値を測定し、反応溶液を電子顕微鏡で観察した。また TFE、SDS 存在下での β 2-m の CD スペクトルを測定した。さらに β 2-m アミロイド線維を含む反応溶液 (pH 7.5) に 0-30% TFE、0-10 mM SDS を添加し 37°C でインキュベートし、ThT 蛍光値にて脱重合反応を解析した。

2. メガリン発現細胞を用いた *in vitro* および *in vivo* における β 2-m 取り込み・代謝実験

エンドサイトーシス受容体メガリンを発現するラット L2 細胞が、 125 I 標識 β 2-m を取り込み代謝するか、またそれがメガリン依存性が検討した。さらにその細胞をヌードマウスの皮下組織に足

場タンパクと血管誘導因子を用いて移植し、腎不全を惹起した後、 ^{125}I 標識 $\beta 2\text{-m}$ の取り込み代謝能を検討した。

3. 30年以上の長期透析患者における透析アミロイドーシスの臨床病態に関する調査

関連施設での透析歴30年以上の患者の導入時年齢、アミロイドスコア、手根管症候群の手術の既往とその回数、時期などを調べた。

C. 研究結果

1. 線維伸長過程に及ぼす TFE、SDS および GAG の効果の解析

5-30% TFE または 0.2-1.0 mM SDS を添加すると、ThT 蛍光値の増加を認め、その反応は 20% TFE または 0.5 mM SDS で最も大きく現れた (図 1)。また電子顕微鏡により典型的なアミロイド線維が観察された。さらに、TFE を加えた線維伸長系に GAG を添加すると、ヘパリン、ヘパラン硫酸、デルマトン硫酸、コンドロイチン硫酸は ThT 蛍光値の増加を増強した。CD スペクトルにおいて TFE、SDS は $\beta 2\text{-m}$ の遠紫外域 CD を変化させた。20% TFE または 0.5、1.0 mM SDS は中性 pH での $\beta 2\text{-m}$ アミロイド線維の ThT 蛍光値の減少を抑制し、10 mM SDS は蛍光値の減少を促進した。

2. L2 細胞による $\beta 2\text{-m}$ 取り込み・代謝と移植実験

培養 L2 細胞は $\beta 2\text{-m}$ を特異的に取り込み代謝し、その経路はメガリンに依存することが判明した。その細胞をヌードマウスに移植し、腎不全を惹起すると、移植細胞において $\beta 2\text{-m}$ の取り込み・代謝が行われることがわかった (図 2)。

3. 30年以上の長期透析患者における透析アミロイドーシスの臨床病態に関する調査

患者は男性 71 名、女性 34 名、計 105 名であった。導入時年齢は 27.3 ± 7.7 歳であった。アミロイドスコアは 3.5 ± 1.8 であった。手根管症候群の手術の既往がある患者は 102 名中 80 名であり、手術の時期は透析導入後 21.6 ± 5.5 年であった。手根管症候群の手術回数は、2 回が 64 名と最も多く、中には 7 回施行された患者もいた。また 1 回目の手根管症候群の手術をエンドポイントとした 50% 生存率は 25.2 年であった (図 3)。

D. 考察

1. 中性 pH での試験管内アミロイド線維伸長過程に及ぼす TFE、SDS および GAG の効果の解析
低濃度の TFE および SDS は中性 pH で $\beta 2\text{-m}$ の立体構造を部分的に変化させ、線維を安定化させることにより、中性 pH で $\beta 2\text{-m}$ アミロイド線維伸長反応が起こると考えられた。また、ヘパリンをはじめとする GAG はアミロイド線維の表面に結合することにより、線維構造を安定化させ、TFE を加えた線維伸長反応を増強すると考えられた。SDS は生体内における陰イオン性界面活性物質、例えばリン脂質のアナログである。以上からのリン脂質、あるいは数種の GAG をはじめとする生体分子が $\beta 2\text{-m}$ アミロイド線維形成・沈着に関与している可能性がある。

2. メガリン発現細胞の $\beta 2\text{-m}$ 取り込み代謝能と細胞移植治療モデル

メガリン発現細胞はメガリンを介して $\beta 2\text{-m}$ を取り込み代謝する。腎不全あるいは透析患者に対して、そのような機能を有する細胞を皮下組織などに移植して、血液中の $\beta 2\text{-m}$ を代謝・除去すれば、透析アミロイドーシスの予防につながる可能性が示唆された。

3. 30年以上の長期透析患者における透析アミロイドーシスの臨床病態に関する調査

透析アミロイドーシスは、今なお長期透析患者において高率に整形外科的な治療を必要とする合併症の 1 つであった。一方、本症を発症しない患者も多いことが示され、導入時年齢が若年であることがその要因の 1 つであることが考えられた。本邦における長期透析患者の増加、および導入時年齢の高齢化は今後も続く予測される。

近年、透析膜や透析液などの透析医療の改善により透析アミロイドーシスの発症の減少、および軽症化が期待されるが、本症は患者の ADL を著しく低下させるため、今後これまで以上の予防法および治療法の開発がますます重要になる。

E. 結論

透析アミロイドーシスの発症および進展には、腎不全患者に特有の環境において GAG および TFE、SDS に代わる生体分子間相互作用が複雑に関与していると考えられる。

メガリン発現細胞の皮下移植により $\beta 2\text{-m}$ を代

謝・除去する治療モデルを開発した。

長期透析患者において透析アミロイドーシスは高率に発症し、QOLを増悪する合併症の1つであった。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Gejyo F, Kawaguchi Y, Hara S, Nakazawa R, Azuma N, Ogawa H, Koda Y, Suzuki M, Kaneda H, Kishimoto H, Oda M, Ei K, Miyazaki R, Maruyama H, Arakawa M, Hara M: Arresting dialysis-related amyloidosis: a prospective multicenter controlled trial of direct hemoperfusion with a β 2-microglobulin adsorption column. *Artif Organs*. 28: 371-380, 2004
- 2) Yamamoto S, Yamaguchi I, Hasegawa K, Tsutsumi S, Goto Y, Gejyo F, Naiki H: Glycosaminoglycans enhance the trifluoroethanol-induced extension of β 2-microglobulin-related amyloid fibrils at a neutral pH. *J Am Soc Nephrol* 15: 126-133, 2004
- 3) Kawabe S, Abe T, Kawamura H, Gejyo F, Abo T: Generation of B220low B cells and production of autoantibodies in mice with experimental amyloidosis: association of primordial T cell with this phenomenon. *Clin Exp Immunol*. 135: 200-208, 2004
- 4) Osawa Y, Kawamura K, Kondo D, Imai N, Ueno N, Nishi S, Iino N, Okada M, Suzuki Y, Hoshino S, Yamazaki H, Kishimoto H, Yamazaki H, Yamagishi T, Ishiyama T, Narita I, Gejyo F: Renal function at the time of renal biopsy as a predictor of prognosis in patients with primary AL-type amyloidosis. *Clin Exp Nephrol*. 8: 127-133, 2004
- 5) Yamamoto S, Hasegawa K, Yamaguchi I, Tsutsumi S, Kardos J, Goto Y, Gejyo F, Naiki H: Low concentrations of sodium dodecyl sulfate induce the extension of

beta2-microglobulin-related amyloid fibrils at a neutral pH. *Biochemistry*. 43: 11075-11082, 2004

2. 学会発表

- 1) Nishi S, Imai N, Ueno M, Iguchi S, Takahashi N, Yamamoto S, Arakawa M, Gejyo F: Ultrastructural and immunohistochemical studies on β 2-microglobulin amyloidosis- A comparison to renal amyloidosis associated with AL and AA types-. 8th Asia-Pacific Conference on Electron Microscopy (8APEM) in conjunction with the 60th Annual Meeting of the Japanese Society of Microscopy (Kanazawa, Japan, 6.7-11, 2004)
- 2) Gejyo F: β 2-microglobulin and amyloid disease in chronic dialysis. 1st Italian-Japanese Workshop (Pavia, Italy, 12.9-13, 2004)
- 3) Yamamoto S, Hasegawa K, Kazama J, Maruyama H, Narita I, Goto Y, Naiki H, Gejyo F: Low concentrations of sodium dodecyl sulfate induce the extension of β 2-microglobulin-related amyloid fibrils at a neutral pH. (American Society of Nephrology Renal Week 2004, St. Louis, USA, 10.27-11.1, 2004)
- 4) Saito N, Miyazaki S, Narita I, Saito K, Suzuki M, Morita T, Hirasawa Y, Gejyo F: The role of macrophage migration inhibitory factor (MIF) in β 2-microglobulin (β 2M) amyloidosis. (American Society of Nephrology Renal Week 2004, St. Louis, USA, 10.27-11.1, 2004)
- 5) 齋藤 徳子、宮崎 滋、鈴木 正司、森田 俊、平沢 由平、下条 文武: 透析アミロイドーシス滑膜病変における macrophage migration inhibitory (MIF)に関する検討. 第47回日本腎臓学会学術総会(栃木、5.27-29, 2004)
- 6) 齋藤 徳子、宮崎 滋、鈴木 正治、森田 俊、平沢 由平、下条 文武: 透析アミロイドーシス滑膜病変における macrophage migration inhibitory factor (MIF)に関する検討. 第49回日本透析医学会学術集会・総会(神戸、6.18-20, 2004)
- 7) 下条 文武: 教育講演 透析アミロイド症の病態と治療戦略: update. 第34回日本腎臓学会西部学術大会(岡山、10.1-2, 2004)

- 8) 山本 卓、風間順一郎、下条 文武: 中性 pH 環境での α_2 -ミクログロブリン関連アミロイド線維伸長に及ぼすオリフルオロエタノールとグリコサミノグリカンの影響. 第34回日本腎臓学会西部学術大会 (岡山、10.1-2, 2004)
- 9) 下条 文武: 教育講演 透析アミロイドーシスの病態と治療戦略: update. 第34回日本腎臓学会東部学術大会 (東京、11.5-6, 2004)
- H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)
1. 特許取得
なし。
 2. 実用新案登録
なし。
 3. その他
なし。

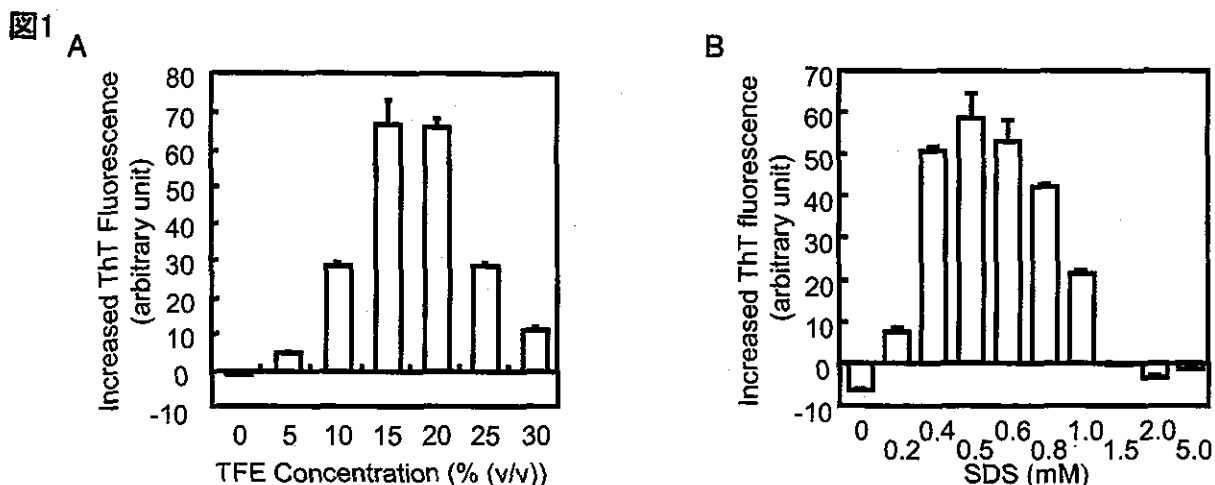


図1. β 2-mアミロイド線維伸長反応における(A)トリフルオロエタノール (TFE)および(B)ドデシル硫酸ナトリウム (SDS)の促進効果 A: 超音波破碎した β 2-mアミロイド線維に β 2-mモノマー、(A)0-30%トリフルオロエタノール、あるいは(B) 0-10 mM SDSを添加し、pH7.5、37°Cでインキュベートし、チオフラビンT蛍光値でアミロイド線維量を測定した。低濃度のTFEおよびSDSはアミロイド線維伸長反応を促進した。

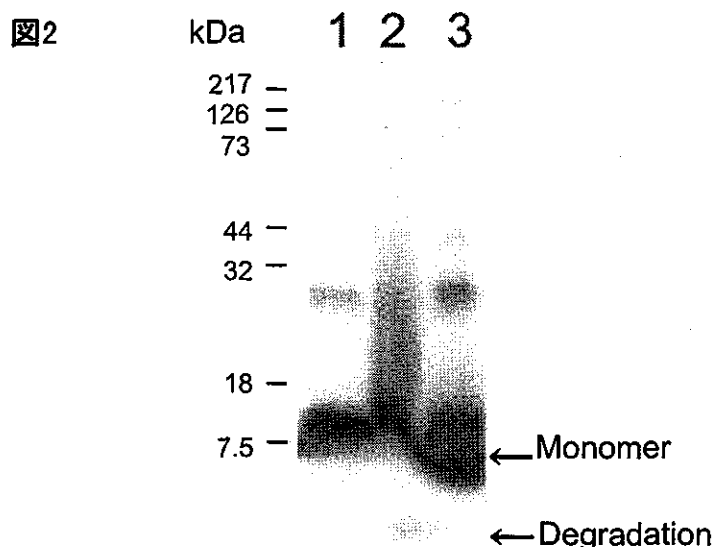
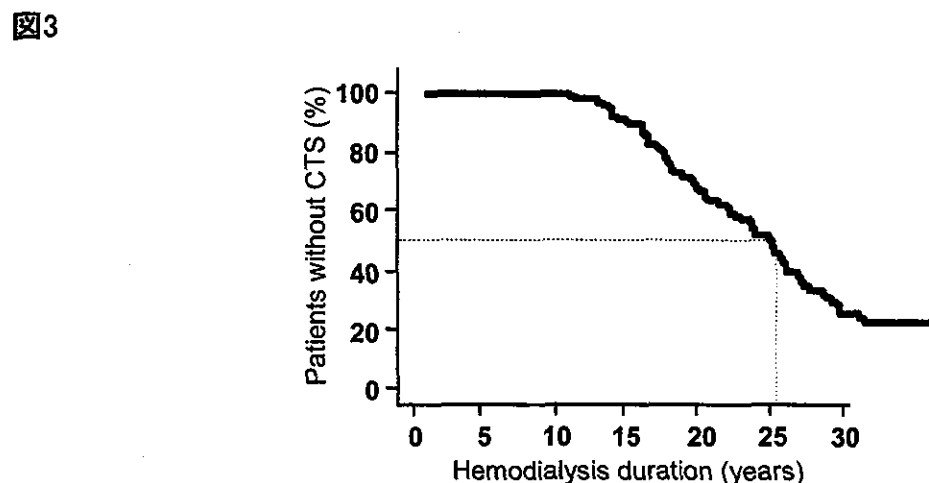


図2. ノードマウスにL2細胞を移植後、腎臓を摘出し、 ^{125}I 標識 β 2-mを腹腔内投与した。3時間後屠殺し、採血した後、生理食塩水を全身還流し、移植細胞塊を摘出した。以下のサンプルを可溶化し、SDS-PAGEに展開した後、オートラジオグラフィーを行った。1) ^{125}I 標識 β 2-m、2)移植細胞塊、3)血液。移植細胞は ^{125}I 標識 β 2-mを取り込み代謝する。



透析歴30年以上の透析患者105名の初回手根管症候群 (CTS) をエンドポイントとした累積生存曲線 (50%CTS incidence=25.2years)

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班 分担研究報告書

透析アミロイドーシスによる骨病変 (破壊性脊椎症・骨嚢胞) への治療 —薬物治療と外科治療の現況—

分担研究者 原 茂子 虎の門病院健康管理センター、腎センター*
共同研究者 乳原善文*、高市憲明*、三上凱久**、原 重雄***
虎の門病院 腎センター*、同 整形外科**、同 病理部***

研究要旨 透析アミロイドーシスによる破壊性脊椎症、骨嚢胞合併例に対して、骨嚢胞の形成進展に関与する破骨細胞を特異的に抑制する作用を有する Etidronate disodium(ED)を長期に使用し、破壊性脊椎症・骨嚢胞への進展抑制効果を X-P 所見および病勢のマーカーである血中 MMP-3(Matrix metalloproteinase-3)値の推移から検討した。維持透析例でED使用の18例では、透析期間、年齢をマッチングさせた非使用例に比し骨嚢胞の発症・進展が抑制された。MMP-3 値は使用例群では非使用例群に比し有意に低値を示し、MMP-3 値からも ED による薬物療法は有効であり、副作用は認められなかった。

頸椎および腰椎病変 (破壊性脊椎症、脊柱管狭窄症、すべり症など) への、整形外科治療はそれぞれ12例、13例に施行された。術後1年以内の死亡例はなく、平均40ヶ月後の長期予後は、日本整形外科学会のスコア評価では頸椎病変は66.6%で著明に改善を認め、軽度改善例もふくめると77.7%で改善がえられた。腰椎病変では著明改善は81.8%であり、軽度改善例も含めると100%で改善がえられた。日常活動性障害例、神経根症状出現例には積極的に整形外科的治療が適応となりQOLの向上がえられた。

A. 研究目的

透析アミロイドーシスによる破壊性脊椎症、骨嚢胞などの骨病変は、透析療法の長期化に伴いその頻度を増し、多関節痛、歩行障害、病的骨折の合併などから日常生活に支障をきたす。透析アミロイドーシスは未解決合併症であるが、破壊性骨病変は合併病変のなかでもADLの低下をきたすこと、頸椎病変では突然死の原因ともなり重篤である。

骨嚢胞形成の機序としては、関節靭帯に沈着したアミロイドに伴って浸潤した単球(リンパ球、マクロファージなど)により、サイトカインが誘導され、破骨細胞の活性化で骨嚢胞が増大化する。ダイアライザー、透析液、抗凝固剤など透析療法に伴う炎症反応およびサイトカインも関与する。治療としてアミロイドを構成する β_2 microglobulin(β_2m)を吸着除去するカラムが開発され、血液透析療法に併用することにより関節痛の軽減など、

その治療効果は認められている。しかしながら体外循環量の増加、長期使用には限界があり、その他の安全かつ有効な薬物療法が望まれる。本報告では破骨細胞を特異的に抑制し、さらに抗サイトカイン作用を有するEDを使用し、我々が従来提唱している透析アミロイドーシスの病勢指標マーカーである血中MMP-3値と対比し、治療効果の評価を5年間の長期で検討した。さらに近年施行されている頸椎・腰椎病変への整形外科治療とその長期予後を検討する。

B. 研究方法

当院での維持透析例で破壊性脊椎症、骨嚢胞を有する18例(透析期間11~34年で平均23.8年、男性12 女性6 例)でEDを200mg/日で3ヶ月ごとに、2週間内服継続。期間は4~5年で平均4.6ヶ月。透析期間および性別、原疾患をマッチングさせた非使用の当院維持透析18例をコント

ロール例とした。破壊性頸椎・腰椎症、骨嚢胞（手指骨、肩関節、股関節）はレントゲン所見で評価し、病変の改善、不変、新たな発症進展／悪化の3群に分類した。その推移と血中 MMP-3 値の推移を対比検討。

外科的治療例では、破壊性脊椎症、脊柱管狭窄症、脊椎すべり症など脊椎疾患の整形外科的治療例 21 例（年齢 44～80 歳 平均 60 歳。男 22 例、女 3 例。透析期間 10～35 年 平均 25 年）で、頸椎 12 手術例、腰椎 13 手術例である。手術方法は、椎弓切除術および脊椎固定術の併用である。手術時の病理所見では全例 $\beta 2m$ によるアミロイドが認められた。治療効果を術後 1 ヶ月ないしは退院時の短期と術後 1 年以上の長期で、日本整形外科学会(JOA)の改善率スコアで評価し予後を検討した。

C. 研究結果

ED使用による発症進展/悪化、不変、改善をX-Pで評価すると、経過観察期間は平均4.6年で図-1に示すごとくである。治療群ではDSAの発症進展/悪化は11.5%であり、不変は50%、X-P所見で改善がえられている頻度は38.5%である、一方コントロール例では発症進展/悪化例は55.6%にみられ、改善例は0%で、ED治療群では有意($p < 0.0001$)に発症進展/悪化が抑制され、さらに改善例も認められる。骨嚢胞（手指骨、上腕骨、大腿骨）所見では、ED治療群では、発症進展／悪化例は38.8%で、不変例は39.0%にみられ、改善例は22.2%であった。一方コントロール例では、発症進展／悪化例は77.8%であり、不変22.2%で、改善例は0%であった。ED治療群では有意($\chi^2 p < 0.0001$)に骨嚢胞の発症進展／悪化も抑制されている。ED療法はアミロイドーシスの治療として有効であった。長期使用による副作用は認められなかった。MMP-3値は、図-2に示すように、治療群では中間点で開始時にくらべ低値を示し、さらに最終時点でのMMP-3値は開始時に比しさらに有意に低値をしめした。コントロール例では、経過観察時、中間時点、および最終時点、ともに低下はみとめられなかった。

整形外科治療は、神経根症状出現例を手術適応とした。術後 1 ヶ月ないしは退院時評価では、頸椎病変 1 2 手術では、著明改善（50%以上の改善

率）は 6 例、軽度改善（改善率 50～25%）は 2 例、不変は 3 例で悪化例は 0 例である。軽度改善も含めると 77.7%に改善がえられた。腰椎病変 1 3 例では、著明改善は 1 1 例、軽度改善は 2 例、不変 0 例、悪化 0 例で、術後の改善は有意($P < 0.01$)である。術後 1 年以上の長期経過では、図-3に示すように頸椎病変での平均 40 ヶ月後で、著明改善は 6 例（66.6%）で、軽度改善は 11.1%で術後の改善がえられている。腰椎病変に関しても同様で平均 39.7 ヶ月後の推移でも改善はあきらかで、著明改善は 81.8%で、軽度改善は 18.2%で認められ、全例で改善がえられている($P < 0.001$)。

症例 SF 例は、術後には歩行障害は消失し、JOA 改善率 91%で社会復帰が可能となった（図-4）。神経根症状例では積極的に整形外科的治療により、改善がえられ。疼痛の改善と ADL の改善が認められた。

D. 考察

透析アミロイドーシスへの治療としては、アミロイド構成蛋白が $\beta 2m$ であることから、血中の $\beta 2m$ の低下を目的に $\beta 2m$ 吸着カラムが開発され血液透析療法に併用して関節痛などの効果が報告されている。しかしながら透析療法中の体外循環量増加で、血圧低下がみられ、継続が困難である例が少なくない。薬物療法として、我々は Etidronate Disodium(ED)を 5 年間の長期にわたり併用した。長期成績からも破壊性脊椎症、骨嚢胞の発症進展/悪化が抑制されることがあきらかにされた。透析アミロイドーシスの発症には、使用ダイアライザー、透析液のエンドトキシン濃度などにより発症率はことなることの報告がある。当院一施設内で、コントロール群と使用群で対比検討したこの成績はより信頼度が高い。本薬剤の作用機序に関しては、破骨細胞の活性化を特異的に抑制する作用、サイトカインや MMPs による滑膜や骨破壊を抑制する作用が報告されている。アミロイドが関節靭帯に沈着し、二次的に破骨細胞の浸潤や滑膜での MMPs (MMP-1, MMP-3, MMP-9)発現が組織学的にも同定されている。本薬剤使用で骨関節病変の進展抑制のみならず改善がえられさらに、血中 MMP-3 値が低値を示したことから、その治療効果は X-P 所見のみなら

ず血液中のマーカーからも明らかである。外科的治療として、従来透析アミロイドーシスによる手根管症候群に対する開放術ではリスクは少なく、汎用されている。近年では、透析アミロイドーシスのなかでも手根管症候群の発症は軽減、遅延し、破壊性頸椎症、腰椎症や脊柱管狭窄症から歩行障害、腰痛などで日常生活障害が高度でADLの低下が著しい。これらの病態への整形外科手術は、リスクがあり、積極的に施行されていない。また予後も不良であるとの報告が多い。当院ではこれらの病態による神経症状出現例に対して整形外科治療を施行している。今回の検討成績では、長期予後からも手術による改善率は高く、ADLの改善はあきらかであった。今後アミロイドーシスによる頸・腰椎疾患の増加をわれわれは示唆してきたが、それらへの整形外科的手術はでその予後を良好とする。積極的な適応検討が必要である。

E. 結論

1. Etidronate disodium は透析アミロイドーシスの発症・進展/悪化を抑制し、さらに改善への治療効果も認められた。さらに本薬剤は副作用が無く、長期使用も可能であった。透析アミロイドーシスの病勢指標である MMP-3 値は ED 使用で低値を示した。

2. アミロイド脊椎症が、高度に進展し神経症状を呈した症例では、積極的な脊椎外科手術によ

り、ADL 改善の成績からは、積極的な手術の選択が望ましい。

F. 健康危険情報

特記すべきものなし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 原 満、原 茂子：透析アミロイドーシス—今日の考え方。透析アミロイドーシスの病理診断。臨床透析 20(2)195-200、2004

2. 学会発表

1. 山川健次郎、乳原善文、澤 直樹、田上哲夫、星野純一、香取秀幸、竹本文美、高市憲明、
2. 元井紀子、原 重雄、原 茂子：小骨盤腔内に腫瘍性の透析アミロイドーシス沈着を来した1例。第49回日本透析医学会学術集会 2004.6.18-20

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得
なし。
2. 実用新案登録
なし。
3. その他
なし。

図-1

Etidronate disodium使用効果
— 透析730例の発症・進展抑制と改善 —

観察期間 4.6 ± 0.6年

病変の推移	発症進展/悪化	不変	改善
治療群 (n:18)			
DSA	11.5 (%)	50.0 (%)	38.5 (%)
骨嚢胞	38.8	39.0	22.2
非治療群 (コントロール群 n:18)			
DSA	55.6	44.4	0
骨嚢胞	77.8	22.2	0

X2検定 DSA: p<0.0001 骨嚢胞:p<0.0001

ED使用群では非使用群に比し、破壊性脊椎症、骨嚢胞ともに発症進展/悪化は抑制され、さらに改善例も認められている。

図-2

Etidronate disodiumによる治療群、非治療群におけるMMP-3値の対比

	治療群 (n:18)	非治療群 (n:18)	
開始時 (0)	264 ± 112	303 ± 142 (ng/ml)	n.s.
中間時 (2.5年目)	221 ± 88	338 ± 315	p=0.0052
最終時 (4.6年目)	194 ± 70	315 ± 154	p=0.00286

paired T test

ED使用に伴い、治療群では経年的にMMP-3値は低下がみられる。

図-3

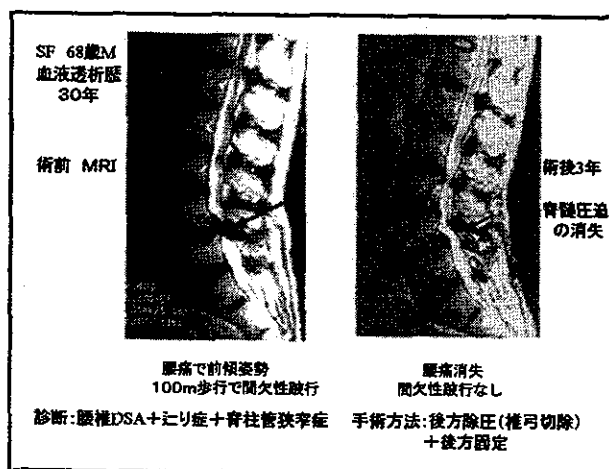
脊椎病変への外科的治療後の長期予後 (1年以上例)

	著明改善	軽度改善	不変	悪化	計
改善率	50%以上	50~25%	25~0%	0%	
頸椎	6	1	1	1	9
腰椎	9	2	0	0	11

改善率：日本整形外科学会評価による
術後観察期間
頸椎 16~78ヶ月 (平均40.1ヶ月)
腰椎 13~89ヶ月 (平均39.7ヶ月)

脊椎病変への整形外科治療による改善率でみると、頸椎、腰椎ともに長期成績では改善があきらかである

図-4



30年長期透析例における手術症例

[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	巻号	ページ	出版年
Ikeda S	Cardiac amyloidosis: heterogenous pathogenic backgrounds	Intern Med	43	1107-1114	2004
Gono T, Matsuda M, Shimojima Y, Ishii W, Koyama J, Sakashita K, Koike K, Hoshii Y, Ikeda S	VAD with or without subsequent high-dose melphalan followed by autologous stem cell support in AL amyloidosis: Japanese experience and criteria for patient selection	Amyloid: J Protein Folding Disord	11	245-256	2004
Fushimi T, Takei Y, Touma T, Kudoh S, Yamamoto K, Hoshii Y, Ishihara T, Ikeda S	Bilateral localized amyloidosis of the ureters: clinicopathology and therapeutic approaches in two cases	Amyloid: J Protein Folding Disord	11	260-264	2004
Mitsuhashi S, Yazaki M, Tokuda T, Yamamoto K, Ikeda S	MRI analysis on a patient with the V30M mutation is characteristic of leptomeningeal amyloid	Amyloid: J Protein Folding Disord	11	265-267	2004
Jin K, Takahashi T, Nakazaki H, Date Y, Nakazato M, Tominaga T, Itoyama Y, Ikeda S	Familial leptomeningeal amyloidosis with a transthyretin variant Asp18Gly representing repeated subarachnoid haemorrhages with superficial siderosis	J Neurol Neurosurg Psychiatry	75	1463-1466	2004
Yazaki M, Fushimi T, Tokuda T, Kametani F, Yamamoto K, Matsuda M, Shimojo H, Hoshii Y, Higuchi K, Ikeda S	A patient with severe renal amyloidosis associated with an immunoglobulin γ -heavy chain fragment	Am J Kidney Dis	43	e23-e28	2004
Yoshinaga T, Takei Y, Katayanagi K, Ikeda S	Postmortem findings in a familial amyloid polyneuropathy patient with homozygosity of the mutant Val30Met transthyretin gene	Amyloid: J Protein Folding Disord	11	56-60	2004
Koike H, Misu K, Sugiura M, Iijima M, Mori K, Yamamoto M, Hattori N, Mukai E, Ando Y, Ikeda S, Sobue G	Patholgy of early- vs late-onset TTR Met30 familial amyloid polyneuropathy	Neurology	63	129-138	2004
Iijima-Dohi N, Shinji A, Shimizu T, Ishikawa S, Mukawa K, Nakamura T, Maruyama K, Hoshii Y, Ikeda S	Recurrent gastric hemorrhaging with large submucosal hematomas in a patient with primary AL systemic amyloidosis: endoscopic and histopathological findings	Intern Med	43	468-472	2004

Matsubara E, Sekijima Y, Tokuda T, Urakami K, Amari M, Shizuka-Ikeda M, Tomidokoro Y, Ikeda M, Kawarabayashi T, Harigaya Y, Ikeda S, Murakami T, Abe K, Otomo E, Hirai S, Frangione B, Ghiso J, Shoji M	Soluble A β homeostasis in AD and DS: impairment of anti-myloidogenic protection by lipoproteins	Neurobiol Aging	25	833-841	2004
Fu X, Korenaga T, Fu Li, Xing Y, Guo Z, Matsushita T, Hosokawa M, Naiki H, Baba S, Kawata Y, Ikeda S, Ishihara T, Mori M, Higuchi K	Induction of AApoAII amyloidosis by various heterogenous amyloid fibrils	FEBS Lett	563	179-184	2004
Morimoto Y, Toyota M, Satoh A, Murai M, Mita H, Suzuki H, Takamura Y, Ikeda H, Ishida T, Sato N, Tokino T, Imai K.	Inactivation of class II transactivator by DNA methylation and histone deacetylation associated with absence of HLA-DR induction by interferon-gamma in haematopoietic tumour cells.	Br J Cancer.	90	844-852	2004
Satoh A, Toyota M, Ikeda H, Morimoto Y, Akino K, Mita H, Suzuki H, Sasaki Y, Kanaseki T, Takamura Y, Soejima H, Urano T, Yanagihara K, Endo T, Hinoda Y, Fujita M, Hosokawa M, Sato N, Tokino T, Imai K.	Epigenetic inactivation of class II transactivator (CIITA) is associated with the absence of interferon-gamma-induced HLA-DR expression in colorectal and gastric cancer cells.	Oncogene.	23	8876-8886	2004
Ueno M, Toyota M, Akino K, Suzuki H, Kusano M, Satoh A, Mita H, Sasaki Y, Nojima M, Yanagihara K, Hinoda Y, Tokino T, Imai K.	Aberrant methylation and histone deacetylation associated with silencing of SLC5A8 in gastric cancer.	Tumour Biol	25	134-140	2004
Ikeda M, Shoji M, Kawarai T, Kawarabayashi T, Matsubara E, Murakami T, Sasaki A, Tomidokoro Y, Ikarashi Y, Kuribara H, Ishiguro K, Hasegawa M, Yen SH, Davies P, Chishti M A, Harigaya Y, Okamoto K, Abe K, Carlson GA, St. George-Hyslop P, Westaway D	Accumulation of Filamentous Tau in the Cerebral Cortex of Human Tau R406W Transgenic Mice.	The American Journal of Pathology	166	521-531	2005

Asami-Odaka A, Obayashi-Adachi Y, Matsumoto Y, Takahashi H, Fukumoto H, Horiguchi T, Suzuki N, Shoji M	Passive Immunization of the A β 42(43) C-Terminal-Specific Antibody BC05 in a Mouse Model of Alzheimer's Disease.	Neurodegenerative Disease		(in press)	2005
Jin G, Hayashi T, Kawagoe J, Takizawa T, Nagata T, Nagano I, Shoji M, Abe K	Deficiency of PAR-2 gene increases acute focal ischemic brain injury.	Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism	Epub ahead of print		2005
Nagotani S, Hayashi T, Deguchi K, Nagano I, Shoji M, Abe K	Reduction of Cerebral Infarction in SHR-SP by Statins Associated with Amelioration of Oxidative Stress	Stroke		(in press)	2005
Matsubara E, Kurata T, Yokoyama M, Nagano I, Shoji M, Abe K	Improvement of SSPE by intrathecal infusion of α -IFN.	Neurology	64	402	2005
Moreira MC, Klur S, Watanabe M, Nemeth AH, Ber IL, Moniz JC, Tranchant C, Aubourg P, Tazir M, Schols L, Pandolfo M, Schulz JB, Pouget J, Calvas P, Shizuka-Ikeda M, Shoji M, Tanaka M, Izatt L, Shaw CE, M'Zahem A, Dunne E, Bomont P, Benhassine T, Bouslam N, Stevanin G, Brice A, Guimaraes J, Mendonca P, Barbot C, Coutinho P, Sequeiros J, Durr A, Warter JM, Koenig M	Senataxin, the ortholog of a yeast RNA helicase, is mutant in ataxia-ocular apraxia 2.	Nature Genetics	69	225-227	2004
Murakami T, Shoji M, Imai Y, Inoue H, Kawarabayashi T, Matsubara E, Harigaya Y, Sasaki A, Takahashi R, Abe K	Pael-R is accumulated in Lewy bodies of Parkinson's disease.	Ann Neurol	55	439-442	2004
Kawarabayashi T, Shoji M, Younkin L, Wen-Lang L, Dickson DW, Murakami T, Matsubara E, Abe K, Ashe KH, Younkin SG	Dimeric A β rapidly accumulates in lipid rafts followed by ApoE and phosphorylated tau as memory is impaired in the Tg2576 mouse model of Alzheimer's disease.	J Neurosci	24	3801-3809	2004

Matsubara E, Sekijima Y, Tokuda T, Urakami K, Amari M, Shizuka-Ikeda M, Tomidokoro Y, Ikeda M, Kawarabayashi T, Harigaya Y, Ikeda S, Murakami T, Abe K, Otomo E, Hirai S, Frangione B, Ghiso J, Shoji M	Soluble A β homeostasis in AD and DS: impairment of anti-amyloidogenic protection by lipoproteins.	Neurobiol Aging	25	833-841	2004
Ikarashi Y, Harigaya Y, Tomidokoro Y, Kanai M, Ikeda M, Matsubara E, Kawarabayashi T, Kuribara H, Younkin SG, Shoji M	Decreased level of brain acetylcholine and memory disturbance in APPsw mice.	Neurobiol Aging	25	483-490	2004
Ohyagi Y, Asahara H, Chui DH, Tsuruta Y, Sakae N, Miyoshi K, Yamada T, Kikuchi H, Taniwaki T, Murai H, Ikezoe K, Furuya H, Kawarabayashi T, Shoji M, Checler F, Iwaki T, Makifuchi T, Takeda K, Kira J, Tabira T	Intracellular A β 42 activates p53 promoter: a pathway to neurodegeneration in Alzheimer's disease.	The FASEB Journal		Epub ahead of print	2004
Morimoto N, Nagano I, Deguchi K, Murakami T, Fushimi S, Shoji M, Abe, K	Leber hereditary optic neuropathy with chorea and dementia resembling Huntington disease.	Neurology	63	2451-2452	2004
Kurata T, Matsubara E, Yokoyama M, Nagano I, Shoji M, Abe K	Improvement of SSPE by intrathecal infusion of α -IFN.	Neurology	63	398-399	2004
Yamashita T, Matsubara E, Nagano I, Shoji M, Abe K	Bilateral extraocular muscle atrophy in myotonic dystrophy type 1.	Neurology	63	759-760	2004
Li F, Omori N, Hayashi T, Jin G, Sato K, Nagano I, Shoji M, Abe K	Protection against ischemic brain damage in rats by immunophilin ligand GPI-1046.	Journal of Neuroscience Research	76	383-389	2004
Ohta Y, Nagano I, Niiya D, Fujioka H, Kishimoto T, Shoji M, Abe K	Nonparaneoplastic limbic encephalitis with relapsing polychondritis.	Journal of Neurological Science	220	85-88	2004
Hamakawa Y, Omori N, Ouchida M, Nagase M, Sato K, Nagano I, Shoji M, Fujita T, Abe K	Severity dependent up-regulations of LOX-1 and MCP-1 in early sclerotic changes of common carotid arteries in spontaneously hypertensive rats.	Neurological Research	26	767-773	2004
Saido TC, Takeda M, Urakami K, Shoji M, Ito N, Iwatsubo T, Tamaoka A, Kanemaru K	Discussion on role of neprilysin and degrading system.	Psychogeriatrics	4	13-18	2004

Matsuda K, Takeda M, Urakami K, Hasegawa M, Ishiguro K, Saido TC, Shoji M, Kanemaru-K, Tamaoka A, Iwatsubo T, Okamura N, Ito N	Discussion on laminin as possible biomarkers for neurodegenerative dementia.	Psychogeriatrics	4	39-44	2004
Urakami K, Ishiguro K, Saido TC, Iwatsubo T, Okamura N, Ito N, Kanemaru-K, Tamaoka A, Matsuda K, Hasegawa M, Shoji M, Takashima A, Iwatsubo T, Hamamoto M, Matsuda K, Arai H, Takeda M	Discussion on phosphorylated tau and other biochemical Markers.	Psychogeriatrics	4	45-50	2004
東海林幹夫, 桑野良三, 朝田隆, 今川正樹, 樋口進, 浦上克哉, 荒井啓行, 井原康夫	アルツハイマー病診断・評価基準試案文部科学省特定領域研究「先端脳」ゲノム班.	臨床神経学		(印刷中)	2005
東海林幹夫	老化と神経機能の低下, 老化に伴う疾患	医学と薬学		(印刷中)	2005
瓦林毅, 東海林幹夫	痴呆性疾患への新たなアプローチ 新たな治療法の可能性	クリニシアン		(印刷中)	2005
瓦林毅, 東海林幹夫	アルツハイマー病と血管因子-薬物治療.	脳と循環		(印刷中)	2005
瓦林毅, 東海林幹夫	アルツハイマー病研究の最前線-基礎と臨床 アルツハイマー病の疾患マーカー	神経研究の進歩		(印刷中)	2005
東海林幹夫	アルツハイマー病の biomarker	臨床神経学	44	771-773	2004
砂田典子, 出口健太郎, 永野功, 幡中邦彦, 山脇均, 藤木茂篤, 東海林幹夫, 阿部康二	片側顔面神経麻痺と舌下神経麻痺のみを呈した皮質梗塞の1例	脳と神経	56	801-804	2004
足立絵美, 松原悦朗, 塩手冬美, 東海林幹夫, 阿部康二	パーキンソンニズムで発症し SPECT で視床, 基底核脳血流変化を評価した神経梅毒の1例	神経内科	60	105~107	2004
東海林幹夫, 阿部康二	アルツハイマー病と血管性痴呆	成人病と生活習慣病	34	383-385	2004
東海林幹夫	新たな診断マーカー: 脳アミロイド蓄積の定量	Medical Briefs in Brain & Nerve	13	38354	2004

東海林幹夫	体液診断－脳脊髄液 Aβ と tau－	カレントセラピー	22	35-45	2004
東海林幹夫	Aβ ワクチン	Molecular Medicine	41	438-443	2004
東海林幹夫	アルツハイマー病の診断マーカー	ドクターサロン	48	73-76	2004
瓦林毅, 東海林幹夫	痴呆と血管病変 痴呆症 (AD と VD) の治療	分子脳血管病	3	403-410	2004
Yamamoto S, Hasegawa K, Yamaguchi I, Tsutsumi S, Kardos J, Goto Y, Gejyo F, Naiki H	Low concentrations of sodium dodecyl sulfate induce the extension of beta2-microglobulin-related amyloid fibrils at a neutral pH.	Biochemistry	43	11075-11082	2004
Gejyo F, Kawaguchi Y, Hara S, Nakazawa R, Azuma N, Ogawa H, Koda Y, Suzuki M, Kaneda H, Kishimoto H, Oda M, Ei K, Miyazaki R, Maruyama H, Arakawa M, Hara M	Arresting dialysis-related amyloidosis: a prospective multicenter controlled trial of direct hemoperfusion with a b2-microglobulin adsorption column.	Artificial Organs	28	371-380	2004
Yamamoto S, Yamaguchi I, Hasegawa K, Tsutsumi S, Goto Y, Gejyo F, Naiki H	Glycosaminoglycans enhance the trifluoroethano 1-induced extension of b2-microglobulin-related amyloid fibrils at a neutral PH.	Journal of the American Society of Nephrology	15	126-133	2004
Kawabe S, Abe T, Kawamura H, Gejyo F, Abo T	Generation of B220low B cells and production of autoantibodies in mice with experimental amyloidosis: association of primordial T cell with this phenomenon.	Clinical and Experimental Immunology	135	200-208	2004
Osawa Y, Kawamura K, Kondo D, Imai N, Ueno N, Nishi S, Iino N, Okada M, Suzuki Y, Hoshino S, Yamazaki H, Kishimoto H, Yamazaki H, Yamagishi T, Ishiyama T, Narita I, Gejyo F	Renal function at the time of renal biopsy as a predictor of prognosis in patients with primary AL-type amyloidosis.	Clinical and Experimental Nephrology	8	127-133	2004
Nishi S, Imai N, Ueno M, Iguchi S, Takahashi N, Yamamoto S, Arakawa M, Gejyo F	Ultrastructural and immunohistochemical studies on b2-microglobulin amyloidosis -A comparison to amyloidosis associated with AL and AA types-	8 th Asia-Pacific Conference on Election Microscopy (8APEM), in conjunction with the Japanese Society of Microscopy - Program and Abstract		30-31	2004

山本 卓、下条文武	合併症のケアまるわかり講座第1回 透析アミロイドーシス	透析ケア	10	49-53	2004
高橋直生、殷 熙安、下条文武	推薦処方とその解説 透析アミロイドーシス	今月の治療	12	104-106	2004
高橋直生、殷 熙安、下条文武	透析とアミロイドーシス	中部リウマチ	35	18-19	2004
本間則行、下条文武	血液浄化療法（下）ー基礎理論と最新臨床応用ー V.維持血液透析療法合併症とその対策 透析アミロイドーシス診断と治療	日本臨床	62	348-351	2004
下条文武	長期透析とアミロイド症の治療戦略	東北腎不全研究会誌	15	38355	2004
高橋直生、丸山弘樹、鈴木芳樹、下条文武	透析アミロイドーシス	腎と透析	56	699-704	2004
中野正明、長谷川尚、黒田毅、下条文武	続発性透析アミロイドーシス	リウマチ科	31	264-271	2004
高橋直生、殷 熙安、下条文武	透析アミロイド症とは	臨床透析	20	38672	2004
Korenaga T, Fu X, Xing Y, Matsusita T, Kuramoto K, Syumiya S, Hasegawa Z, Naiki H, Ueno M, Ishihara T, Hosokawa M, Mori M, Higuchi K.	Tissue Distribution, Biochemical Properties and Transmission of Mouse Type A AApoAII Amyloid Fibrils.	Am J Pathol	164	1597-1606	2004
Yazaki M, Fushimi T, Tokuda T, Kametani F, Yamamoto K, Matsuda M, Shimojo H, Hoshii Y, Higuchi K, Ikeda S.	A patient with severe renal amyloidosis associated with an immunoglobulin gamma-heavy chain fragment.	Am J Kidney Dis.	43	e23-28	2004
Wei L, Kawano H, Fu X, Cui D, Ito S, Yamamura K, Ishihara T, Tokuda T, Higuchi K, Maeda S.	Deposition of transthyretin amyloid is not accelerated by the same amyloid in vivo.	Amyloid	11	113-120	2004
樋口京一	アミロイドーシスと老化	日本アフェレシス学会雑誌	23(2)	143-150	2004
樋口京一、付笑影	老化アミロイドーシス	基礎老化研究	28(4)	38546	2004
Tamaoki T, Tezuka H, Okada Y, Ito S, Shimura H, Sakamoto M, Endo T, Ozaki Y, Kanba S, Maeda S	Avoiding the effect of linked genes is crucial to elucidate the role of <i>Apcs</i> in autoimmunity.	Nature Medicine	11	38668	2005

Wei L, Kawano H, Fu X, Cui D, Ito S, Yamamura K, Ishihara T, Tokuda T, Higuchi K, Maeda S	Deposition of transthyretin amyloid is not accelerated by the same amyloid <i>in vivo</i> .	Amyloid	11	113-120	2004
Nakamura M, Ando Y, Nagahara S, Sano A, Ochiya T, Maeda S, Kawaji T, Ogawa M, Hirata A, Terazaki H, Haraoka K, Tanihara H, Ueda M, Uchino M, Yamamura K	Targeted conversion of the transthyretin gene <i>in vitro</i> and <i>in vivo</i> .	Gene Therapy	11	838-846	2004
Sakata N, Hoshii Y, Nakamura T, Kiyama M, Arai H, Omoto M, Morimatsu M, Ishihara T	Colocalization of Apolipoprotein A1 in various kinds of systemic amyloidosis.	J Hischem Cytochem	53	237-242	2005
伊藤ゆり子、金澤順子、堀内正、岡輝明、星井嘉信、石原得博、日野治子	全身性アミロイドーシス(AL)の剖検例	皮膚科の病理	46	1129-1135	2004
Wei L, Kawano H, Cui D, Ishihara T, Tokuda T, Maeda S	Deposition of transthyretin amyloid is not accelerated by the same amyloid <i>in vivo</i> .	Amyloid:J Protein Folding Disord	11	113-120	2004
Ohmori H, Ando Y, Makita Y, Onouchi Y, Nakajima T, Saraiva M J M, Terazaki H, Suhr O, Sobue G, Nakamura M, Yamaizumi M, Munarques M, Inoue I, Uchino M, and Hata A	Common origin of the Val30Met mutation responsible for the amyloidogenic transthyretin type of familial amyloidotic polyneuropathy	J Med Genet	41	e51-e55	2004
Obayashi K, Ando Y, Nakamura M, Yamashita T, Ueda M, Haraoka K, Terazaki H, and Uchino M	Near-infrared spectrophotometry in assessment of autonomic dysfunction. -As a useful marker of autonomic dysfunction-	Neurology	63	164-166	2004
Ando Y, Terazaki H, Nakamura M, Ando E, Haraoka K, Yamashita T, Ueda M, Okabe H, Sasaki Y, Tanihara H, Uchino M, and Inomata Y	A different amyloid formation mechanism: De novo oculoleptomeningeal amyloid deposits after liver transplantation	Transplantation	77	345-349	2004
Ishikawa K, Doh-ura K, Kudo Y, Nishida N, Murakami-Kubo I, Ando Y, Sawada T, and Iwaki T	Amyloid imaging probes are useful for detection of prion plaques and treatment of transmissible spongiform encephalopathies.	J Gen Virol	85	1785-1790	2004

Yamashita T, Ando Y, Nakamura M, Obayashi K, Terazaki H, Haraoka K, Sun X, Ueda M, Uchino M	Inhibitory effect of α -tocopherol on methylmercury-induced oxidative stress.	Environ Health Prev Med	9	111-117	2004
Kitajima M, Horogi Y, Yamura K, Ikushima I, Hayashida Y, Ando Y, Uchino M, Yamashita Y.	Familial amyloid polyneuropathy: Hypertrophy of ligaments supporting the spinal cord.	Am J Neuroradiol	25	1599-1602	2004
Yamashita T, Ando Y, Katsuragi S, Nakamura M, Obayashi K, Haraoka K, Ueda M, Uchino M	Familial amyloid angiopathy with muscular amyloid angiopathy.	Muscle Nerve	31	41-45	2004
Motomiya Y, Ando Y, Haraoka K, Sun X, Morita H, Amano I, Uchimura T, and Maruyama I	Studies on unfolded beta2-microglobulin at C-terminal in dialysis related amyloidosis	Kidney Int	67	314-320	2005
Obayashi K, Hanyu O, Miida T, Ando Y, Nakamura M, Zhu Y, and Okada M.	Circadian rhythm of protein C in human plasma: Useful marker of autonomic function in liver	Clin Auton Res		in press	
Araki-Sasaki K, Ando Y, Nakamura M, Kitagawa K, Ikemizu S, Kawaji T, Yamashita T, Ueda M, Hirano K, Yamada M, Matsumoto K, Kinoshita S, Tanihara H.	Lactoferrin Glu561Asp Facilitates Amyloid Formation in the Cornea.	Brit J Ophthal		in press	
Nakamura M, Ando Y, Sasada K, Haraoka K, Ueda M, Okabe H, and Yoshihiro Motomiya Y.	Role of extracellular superoxide dismutase (EC-SOD) in patients under maintenance hemodialysis.	Nephron		in press	
Kawaji T, Ando Y, Ando E, Nakamura M, Hirata K, and Tanihara H	A case of vitreous amyloidosis without systemic symptoms in familial amyloidotic Polyneuropathy	Amyloid	11	257-259	2004
Nakamura M, and Ando Y	Application of gene therapy for FAP.	Expert Opin Ther Pat	10	1621-1627	2004
Ando Y, Nakamura M, and Araki S	Transthyretin related familial amyloidotic polyneuropathy	Arch Neurol,			in press
本宮善恢、原岡克樹、森田弘之、天野泉、孫続国、安東由喜雄	腎透析部門の新しい分子マーカー - 見えてきた β 2-microglobulin の misfolding -	日臨床病理	52	362-367	2004
中村政明、安東由喜雄	Single-stranded oligonucleotides (SSOs) による家族性アミロイドポリニューロパチーの遺伝子治療	臨床病理	52	804-812	2004