

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

総括 研究報告書

アミロイドーシスに関する調査研究

主任研究者 池田修一 信州大学医学部 教授

研究要旨 臨床病理学的に多様性を有するアミロイドーシスに対して、個々の病態に即した適切な診断法と治療法の確立を目指して研究を遂行している。本年度はAAアミロイドーシス患者の治療実態が明らかにされた。患者は1:8で圧倒的に女性が多く、基礎疾患の大部分が関節リウマチ(RA)である。平均発症年齢は54歳、RA発症から平均15年の罹患歴があった。AAアミロイドーシスの治療としては副腎皮質ステロイドホルモンの増量が多く用いられていた。また本症患者では約半数が診断後短期間で透析導入を必要とした。脳アミロイドアンギオパチー(CAA)および本病態に合併しうる中枢神経系限局血管炎(isolated angiitis of the CNS: IACNS)の初めての疫学調査がわが国で行われた。一次調査の段階でCAA関連脳出血例715例、CAAに関連した他の病態21例、IACNS63例が見出された。AL、FAP、透析関連アミロイドーシスの領域でも治療法を中心に有用な知見が報告された。

分担研究者名

今井浩三 (札幌医科大学・教授)
 東海林幹夫 (岡山大学医学部・助教授)
 下条文武 (新潟大学医学部・教授)
 樋口京一 (信州大学医学部加齢適応研究センター・教授)
 前田秀一郎 (山梨大学医学部・教授)
 石原得博 (山口大学医学部・教授)
 中里雅光 (宮崎大学医学部・教授)
 安東由喜雄 (熊本大学医学部・講師)
 山田正仁 (金沢大学医学部・教授)
 葛原茂樹 (三重大学医学部・教授)
 満屋裕明(熊本大学医学部・教授)
 徳田隆彦 (信州大学医学部・助教授)
 玉岡 晃 (筑波大学臨床医学系・助教授)
 原 茂子 (虎の門病院健康管理センター・部長)
 麻奥秀毅 (広島赤十字原爆病院・副部長)
 河野道生 (山口大学医学部・教授)
 吉崎和幸 (大阪大学健康体育部・教授)
 内木宏延 (福井医科大学医学部・教授)
 高杉 潔 (道後温泉病院リウマチセンター・理事長)

を目的とする。具体的には、1) ALアミロイドーシス：早期診断法がなく、本症患者の確定診断後の余命は1,2年である。形質細胞異常症の細胞特性を明らかにし、有効な化学療法を早急に普及する必要がある。自己末梢血幹細胞移植(Auto-PBSCT)を併用したメルファラン大量静注療法は従来の化学療法に比してその有効性が際だっており、この化学療法を標準化して広める必要がある。2) AAアミロイドーシス：RA患者の致命的合併症として重要である。近年、RA患者を定期的に検査することにより本病型のアミロイドーシスを比較的早い段階で見出すことが可能となった。そこで本アミロイドーシスを合併した患者に対して、副腎皮質ステロイドホルモン・免疫抑制剤による薬物療法を行い、このアミロイドーシスの病態を緩解に導く。3) FAP：本邦では熊本県と長野県に世界で三番目の規模の患者集積地があり、またこれらとは血縁のない40数FAP家系が国内に存在する。FAPの根治療法としての肝移植が定着して来たが、患者全員が移植を受けられるわけではなく、また異常遺伝子キャリアーの発病を未然に防ぐ方法も必要である。このため薬物療法の開発は不可欠である。4) 透析アミロイドーシス：本邦では腎移植の件数が少なく、本アミロイドーシスを併発する患者は年々増加

A. 研究目的

種々なアミロイドーシスの発生機序を分子レベルから解明し、有効な治療法を確立すること

している。この数年間、透析膜の改良、薬物療法等が導入されているが、こうした治療法の有効性は判定されていない。5) 脳アミロイドーシス：人口の急激な高齢化により Alzheimer 病に代表される脳アミロイドーシス患者は増加している。本アミロイドの沈着機序は分子レベルから相当開明され、疾患モデル動物(transgenic mice)も作成されている。そこでこうした *in vitro* または *in vivo* の系を用いて本アミロイドの産生を抑える薬物療法の開発が急務である。6) マウス老化アミロイドーシス：アミロイドーシス発症に関与する後天的因子を検索するのに有用である。

平成 15 年度は 1) AL-アミロイドーシス患者に対する Auto-PBSCT を併用したメルファラン大量静注療法を班員が所属する施設で広めること、2) 国内の AA-アミロイドーシス患者に対する薬物療法の現状を把握すること、3) 脳アミロイドアンギオパチー(CAA)および本病態に合併しうる中枢神経系限局血管炎(isolated angiitis of the CNS: IACNS)のわが国で初めての疫学調査を行うことを主眼とした。

B. 研究方法

- 1) AL アミロイドーシス：アミロイド惹起性の免疫グロブリンを産生する骨髄腫細胞の細胞生物学特性を知るために、悪性度別に三群に分けた細胞の表面抗原をフローサイトメトリーを用いて検索した(河野)。免疫グロブリン κ 鎖可変領域に対する抗体およびアミロイド特異的抗トランスサイレチン抗体を作成し、両蛋白由来のアミロイドをどの程度認識するかを検討した(石原)。欧米で行われている Auto-PBSCT を併用した強力な化学療法をわが国の患者に施行した(池田、麻奥、下条、今井、満屋)。
- 2) AA アミロイドーシス：アポEを指標とした本アミロイドーシスの診断・治療の基礎的データの収集が開始された(山田俊)。本アミロイドーシスを合併した RA 患者の予後調査を腎障害との関連で検討し(下条)、同様に本病態に対する SAA1、-13SNP の生命予後に対する影響も検討された(高杉)。ヒト肝細胞を用いて SAA1 発現に対する複数のサイトカインの相乗効果を、RT-PCR にて検討した(吉崎)。

分科会を組織して、AA アミロイドーシスに対する薬物療法の国内の現状把握が行われた(吉崎、池田、今井、下条、高杉)。

- 3) 家族性アミロイドポリニューロパチー (FAP) : FAP 患者に対する肝移植以外の治療法の開発(安東)。非定型的な臨床像を呈する家族性アミロイドーシス患者の TTR 遺伝子の解析を実施した(中里)。中枢神経病変を主体とする家族性 TTR アミロイドーシスの臨床像と遺伝子異常の検討が行われた(徳田)。
- 4) 透析アミロイドーシス： *In vitro* で $\beta 2$ microglobulin 由来のアミロイド線維形成に対する中性 pH でのドデシル硫酸ナトリウムの影響を検討した(内木)。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像の調査を行い(下条)、また本病態への etidronate disodium の長期治療効果を検討した(原)。
- 5) 脳アミロイドーシス：赤ワイン関連ポリフェノールの A β アミロイド線維の分解作用(山田)、BACE-1 抗体の作成とヒト脳における局在ならびに頭部外傷ラットにおける慢性期の A β 定量の検討が行われた(玉岡)。またヒト血液中における抗脳アミロイド抗体(東海林)、アミロイド前駆蛋白を指標とした Alzheimer 病診断のための血清マーカーの検索が行われた(葛原)。脳アミロイドアンギオパチー(CAA)および本病態に合併しうる中枢神経系限局血管炎(isolated angiitis of the CNS: IACNS)のわが国で初めての疫学調査を企画した(山田、玉岡、東海林、徳田、葛原、安東、池田)。
- 6) その他のアミロイドーシス：マウス老化アミロイドーシスの伝播防止処理効果の検討が行われた(樋口)。

(倫理面への配慮)

本研究の対象となる患者に対しては研究の主旨を十分説明し(インフォームドコンセントを行う)、その後同意が得られた患者のみに適応外の薬剤投与を行う。知的障害を伴う Alzheimer 病患者の人権に配慮して、患者とともに配偶者、家族にも十分説明し、種々な検査時には書面で確認をとる。さらに特殊な療法を行う際にはそれぞれの属する施設の倫理委員会の承認を前提とする。動

物実験の場合は各施設の動物実験委員会の許可を得て行う。

C. 研究結果

- 1) AL アミロイドーシス：満屋は本疾患の治療法として小胞体ストレス誘導療法の可能性を検索した。河野はアミロイドーシスを合併したヒト骨髄腫細胞の細胞表面抗原を検索し、CD45+細胞は VDAC-1 を強く発現してストレスに高感受性であることより、治療への strategy があると考察した。今井は本疾患に対する遺伝子治療の一環として、L 鎖 V 領域の CDR 配列を標的に作成した siRNA を培養骨髄腫細胞へ導入することで、L 鎖産生抑制を示すことが出来た。麻奥は心障害が目立つ AL アミロイドーシス患者を Auto-PBSCT を併用した大量の化学療法で治療し、症状が改善した例を報告した。石原は L 鎖可変領域に対する抗体を作成して、AL アミロイドの免疫組織化学的反応性を検討し、従来の L 鎖定常領域に対する抗体では陰性例が陽性反応を示すことを確認した。池田は腎尿路に局限する AL アミロイドーシス 3 例の臨床病理像を報告した。
- 2) AA アミロイドーシス：山田はアポEを指標とする新たな本疾患の診断法の検討を開始した。吉崎は肝芽腫由来の HepG2 細胞を用いて、種々なサイトカイン刺激と SAA1 産生との関連を検索し、SAA1 相乗効果の発現に NF- κ B、C/EBP β 系のみならず、JAK-STAT 系も強く関与していることを証明した。高杉は本病態を合併した RA 患者の予後に -13SNP 表現型が影響していること、下条は本病態で透析導入を行った患者の予後は非透析例とほぼ同じであることを報告した。原は本病態による腎不全を併発した Castleman 病患者に Auto-PBSCT を行い、透析からの離脱を含む病態が改善した例を報告した。吉崎は分科会報告として、AA-アミロイドーシス患者に対する薬物療法の国内調査では副腎皮質ステロイドホルモン使用が最も多く、次いで免疫抑制剤の追加であることを明らかにした。
- 3) 家族性アミロイドポリニューロパチー (FAP)：前田は transgenic mice を用いた実験から、外来性の ATTR 経口摂取では FAP 類似病態の発生がないことを報告した。安東は FAP に対する新たな治療法として ATTR Y78P の免疫療法が有用であること、FAP ATTR Tyr114Cys 患者における中枢神経症状の発現機序として脳アミロイドアンギオパチーが重要であることを明らかにした。中里は非集積地における ATTR Val30Met の臨床像を報告した。徳田は中枢神経症状を主体とする TTR 型 FAP 患者 5 名の血清中 TTR の動態が通常の TTR 型 FAP とは異なることを明らかにした。
- 4) 透析アミロイドーシス：内木は *in vitro* での β 2 microglobulin 由来のアミロイド線維形成には本蛋白の部分変性が必要であり、これに何らかの生体界面活性物質が作用することが重要であることを明らかにした。下条は 30 年以上の長期透析患者に起った透析アミロイドーシスの臨床像を検討して、手根管症候群、骨関節病変などに対して外科的手術が必要な例が多いことを報告した。原は本病態の骨嚢胞に対して etidronate disodium 治療が有用であることを示した。
- 5) 脳アミロイドーシス：山田は赤ワイン関連ポリフェノールが A β アミロイド線維の形成抑制のみならず、既に沈着した本アミロイドの分解作用を有することを明らかにした。玉岡は頭部外傷後ラットモデルでは慢性期に脳内 A β 濃度が増加すること、BACE1 はヒト脳では神経細胞に発現しており、Alzheimer 病では神経細胞当たりの BACE1 発現量が増加していることを示した。東海林はヒト血清中には A β 40 の monomer と dimer、A β 42 の monomer に対する抗体が一定の比率であることを明らかにした。葛原は血小板由来の β APP を指標とした AD の診断法を検索し、また臨床的には Binswanger 型脳血管性痴呆を呈した患者において cotton wool 老人斑を無数に認めた例を報告した。山田は脳アミロイドアンギオパチー(CAA)および本病態に合併しうる中枢神経系局限血管炎 (isolated angiitis of the CNS: IACNS) の一次調査の段階で CAA 関連脳出血例 715 例、CAA に関連した他の病態 21 例、IACNS 63 例が見出されたことを報告した。

6) その他のアミロイドーシス：樋口はヒト Val30MetTTR 遺伝子を組み込んだ transgenic mice に ATTRVal30Met ならびに ATTRAsp38Ala アミロイド線維を経口的に投与を繰り返したが、アミロイドーシスの発症促進効果は得られなかったことを報告した。

D. 考察

今年度は昨年度に引き続いてアミロイドーシス全般の治療と予後に関する検討が行われた。AL アミロイドーシスに対する Auto-PBSCT を併用した大量化学療法は班員が所属する複数の施設で実施された。同様に標準化した薬物療法が AA アミロイドーシスに関しても研究班内で検討が始まっており、今年度は副腎皮質ステロイドホルモン、免疫抑制剤の使用状況が明らかとなった。この分野は基礎疾患である RA の治療薬が年々新たに開発されており、新薬の導入により AA アミロイドーシス併発の減少が期待される。FAP については肝移植以外の治療法が模索されている。また透析関連アミロイドーシスでは骨嚢胞の進展を阻止する薬物療法、長期経過を有する患者への外科的治療法の検討結果が明らかにされた。Alzheimer 病に代表される脳アミロイドーシスでは A β アミロイドの沈着とそれを阻止する機序の検索が行われ、同時に脳アミロイドアンギオパ

チー(CAA)の実態調査が開始された。一次調査の段階だが、わが国には予想以上の数の本症患者がいることが推測される。アミロイドーシスの分子発生機序については種々な病型で *in vitro* における検索が開始されているが、結論を得るにはまだ時間が必要である。

E. 結論

1) アミロイドーシスの発生機序については AL、AA アミロイドーシス、FAP を中心に進歩が見られた。2) AA-アミロイドーシス、透析関連アミロイドーシスの長期予後が明らかにされた。3) わが国における AA アミロイドーシスの治療の実態と脳アミロイドアンギオパチー(CAA)および本病態に合併しうる中枢神経系限局血管炎(isolated angiitis of the CNS: IACNS)の一次調査の結果が示された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

分担研究報告参照。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

総括 研究報告書

アミロイドーシスに関する調査研究

主任研究者 池田 修一 信州大学医学部 教授

研究要旨 臨床病理学的に多様性を有するアミロイドーシスに対して、個々の病態に即した適切な診断法と治療法の確立を目指して研究を遂行している。本年度は全身性アミロイドーシスに対する治療実態をまとめた。AL アミロイドーシス 12 名に自己末梢血幹細胞移植(Auto-PBSCT)を併用した大量化学療法が行われ、11 名でM蛋白消失を含む寛解が得られた。Auto-PBSCT の適応外患者 7 名には VAD 療法 2 クールのみ行い、4 名で血液学的寛解が得られた。蛋白濾出性胃腸症を伴う AA アミロイドーシス 2 名に消化管ホルモンのアナログである octoreotide が投与され、著効がみられた。FAP については過去 11 年間に国内で 43 名の患者に対して肝移植が行われた。男女比は 21:22、手術時の年齢は 40±9 歳であり、手術様式は生体移植が 41 名、脳死体からが 2 名、遺伝子変異は Val30MetTTR 型が 36 名、non-Val30MetTTR 型が 6 名であった。最長生存者は術後 11 年、10 年生存率は 78%である。また TTR 分子を安定化させる薬物療法、組織へ沈着したアミロイドを標的とした免疫抗体療法も開発段階にある。

分担研究者名

今井浩三 (札幌医科大学・学長)
東海林幹夫 (岡山大学医学部・助教授)
下条文武 (新潟大学医学部・教授)
樋口京一 (信州大学大学院医学研究科・教授)
前田秀一郎 (山梨大学医学部・教授)
石原得博 (山口大学医学部・教授)
中里雅光 (宮崎大学医学部・教授)
安東由喜雄 (熊本大学医学部・講師)
山田正仁 (金沢大学医学部・教授)
葛原茂樹 (三重大学医学部・教授)
満屋裕明(熊本大学医学部・教授)
徳田隆彦 (信州大学大学院医学研究科・助教授)
玉岡 晃 (筑波大学臨床医学系・助教授)
原 茂子 (虎の門病院健康管理センター・部長)
麻奥秀毅 (広島赤十字原爆病院・部長)
河野道生 (山口大学医学部・教授)
吉崎和幸 (大阪大学健康体育部・教授)
内木宏延 (福井医科大学医学部・教授)
高杉 潔 (道後温泉病院リハビリセンター・理事長)
山田俊幸 (順天堂大学医学部・助教授)

A. 研究目的

種々なアミロイドーシスの発生機序を分子レ

ベルから解明し、有効な治療法を確立することを目的とする。具体的には、1) AL アミロイドーシス：早期診断法がなく、本症患者の確定診断後の余命は 1,2 年である。形質細胞異常症の細胞特性を明らかにし、有効な化学療法を早急に普及する必要がある。自己末梢血幹細胞移植 (Auto-PBSCT)を併用したメルファラン大量静注療法は従来の化学療法に比してその有効性が際だっており、この化学療法を標準化して広める必要がある。2) AA アミロイドーシス：RA 患者の致命的合併症として重要である。近年、RA 患者を定期的に検査することにより本病型のアミロイドーシスを比較的早い段階で見出すことが可能となった。また発生機序として複数のサイトカインの動態が注目されている。3) FAP：本邦では熊本県と長野県に世界で三番目の規模の患者集積地があり、またこれらとは血縁のない 50 数 FAP 家系が国内に存在する。FAP の根治療法としての肝移植が定着して来たが、患者全員が移植を受けられるわけではなく、また異常遺伝子キャリアーの発病を未然に防ぐ方法も必要である。このため肝移植以外の治療法の開発は不可欠である。4) 透析アミロイドーシス：本邦では腎移植の件数が少なく、本アミロイドーシスを併発する患者は

年々増加している。この数年間、透析膜の改良、薬物療法等が導入されているが、こうした治療法の有効性は判定されていない。5) 脳アミロイドーシス：人口の急激な高齢化により Alzheimer 病に代表される脳アミロイドーシス患者は増加している。本アミロイドの沈着機序は分子レベルから相当開明され、疾患モデル動物(transgenic mice)も作成されている。そこでこうした *in vitro* または *in vivo* の系を用いて本アミロイドの産生を抑える薬物療法の開発が急務である。6) マウス老化アミロイドーシス：アミロイドーシス発症に関与する後天的因子を検索するのに有用である。

平成 16 年度は 1) AL-アミロイドーシス患者に対する Auto-PBSCT を併用したメルファラン大量静注療法を班員が所属する施設で広めること、2) 国内の AA-アミロイドーシス患者の臨床像の変移を把握すること、3) 脳アミロイドアンギオパチー(CAA)の治療法開発を主眼とした。

B. 研究方法

- 1) AL アミロイドーシス：アミロイド惹起性の免疫グロブリンを産生する骨髄腫細胞の細胞生物学特性を知るために、悪性度別に三群に分けた細胞の表面抗原をフローサイトメトリーを用いて検索した(河野)。免疫グロブリンκ鎖可変領域に対する抗体およびアミロイド特異的抗トランスサイレチン抗体を作成し、両蛋白由来のアミロイドをどの程度認識するかを検討した(石原)。欧米で行われている Auto-PBSCT を併用した強力な化学療法をわが国の患者に施行した(池田、麻奥、下条、今井、満屋)。
- 2) AA アミロイドーシス：アポEを指標とした本アミロイドーシスの診断・治療の基礎的データの収集が開始された(山田俊)。本アミロイドーシスを合併した RA 患者の臨床像の変異、予後調査を腎障害との関連で検討し(高杉、下条)。ヒト肝細胞を用いて SAA1 発現に対する複数のサイトカインの相乗効果を、RT-PCR にて検討した(吉崎)。
- 3) 家族性アミロイドポリニューロパチー (FAP)：FAP 患者に対する肝移植の過去 10 年間における治療効果の評価ならびに薬物療法、免疫抗体療法の開発も行った(安東、池田)。非定型的

な臨床像を呈する家族性アミロイドーシス患者の TTR 遺伝子の解析を実施した(中里)。中枢神経病変を主体とする家族性 TTR アミロイドーシスの臨床像と遺伝子異常の検討が行われた(徳田)。

- 4) 透析アミロイドーシス：*In vitro* でβ2 microglobulin 由来のアミロイド線維形成に対する安定化因子の検討を行った(内木)。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像の調査を行い(下条)、また骨病変への外科治療効果を検討した(原)。
- 5) 脳アミロイドーシス：Aβアミロイド線維の *in vitro* での形成阻害薬、分解薬の開発(山田)、transgenic mice を用いた新薬の開発(東海林)を行った。また酸化ストレスと Aβアミロイドの関連(玉岡)、神経変性疾患における Aβ 関連物質の検索が行われた(葛原)。
- 6) その他のアミロイドーシス：マウス老化アミロイドーシスの伝播防止処理効果の検討が行われた(樋口)。

(倫理面への配慮)

本研究の対象となる患者に対しては研究の主旨を十分説明し(インフォームドコンセントを行う)、その後同意が得られた患者のみに適応外の薬剤投与を行う。知的障害を伴う Alzheimer 病患者の人権に配慮して、患者とともに配偶者、家族にも十分説明し、種々な検査時には書面で確認をとる。さらに特殊な療法を行う際にはそれぞれの属する施設の倫理委員会の承認を前提とする。動物実験の場合は各施設の動物実験委員会の許可を得て行う。

C. 研究結果

- 1) AL アミロイドーシス：満屋は本疾患の治療法として小胞体ストレス誘導、血管新生阻害、autophagy 誘導療法の可能性を検索した。河野はアミロイドーシスを合併したヒト骨髄腫細胞の細胞表面抗原を検索し、CD45+細胞が漢方薬の一部に強い感受性があることを見出した。今井は本疾患に対する遺伝子治療の一環として、L鎖V領域の CDR 配列を標的に作成した siRNA を培養骨髄腫細胞へ導入することで、L

- 鎖産生抑制を示すことが出来た。麻奥は AL アミロイドーシス患者に Auto-PBSCT を併用した大量化学療法で治療し、心症状が改善した例を報告した。石原は L 鎖可変領域に対する抗体を作成して、AL アミロイドの免疫組織化学的反応性を検討し、従来の L 鎖定常領域に対する抗体では陰性例が陽性反応を示すことを確認した。池田は AL アミロイドーシス 8 名に自己末梢血幹細胞移植(Auto-PBSCT)を併用した大量化学療法が行われ、8 名全員で M 蛋白消失を含む寛解が得られた。Auto-PBSCT の適応外患者 7 名には VAD 療法 2 クールのみ行い、4 名で血液学的寛解が得られた。
- 2) AA アミロイドーシス：山田はアポ E ノックアウトマウスを用いて AA アミロイドーシスの発病の有無を検討した。吉崎は肝芽腫由来の HepG2 細胞を用いて、IL-6、IL-1、TNF α 刺激と SAA1 産生との関連を明らかにした。高杉は 1990～2003 年間に前半と後半の 7 年ごとに分けて、本病態を合併した RA 患者の頻度を検討した。前半が 7.83%、後半が 5.74%で、明らかに低下傾向が見られた。
- 3) 家族性アミロイドポリニューロパチー (FAP)：前田は transgenic mice を用いた実験から、外来性の ATTR 経口摂取では FAP 類似病態の発生がないことを報告した。池田は過去 11 年間に国内で 43 名の患者に対して肝移植が行われ、最長生存者は術後 11 年、10 年生存率は 78%であることを報告した。また TTR 四量体分子の安定化作用を示す diflunisal が FAP の治療薬として使えることを示した。安東は FAP に対する新たな治療法として ATTR Y78P の免疫療法が有用であることを述べ、クロムその他の新たな治療薬についても言及した。中里は非集積地における ATTRVal30Met の臨床像を報告した。徳田は中枢神経症状を主体とする TTR 型 FAP 患者 5 名の血清と髄液中 TTR の動態が通常の TTR 型 FAP とは異なることを明らかにした。
- 4) 透析アミロイドーシス：内木は *in vitro* での $\beta 2$ microglobulin 由来のアミロイド線維形成には本蛋白の部分変性が必要であり、これにグルコサミノグリカン等が作用することが重要であることを明らかにした。下条は 30 年以上の長

期透析患者に起った透析アミロイドーシスの臨床像を検討して、手根管症候群、骨関節病変などに対して外科的手術が必要な例が多く、これらには個体の加齢現象が強く影響していることを報告した。原は本病態の破壊性脊椎症に対して外科治療が有用であることを示した。

- 5) 脳アミロイドーシス：山田はニコチン、赤ワイン関連ポリフェノール、クルクミン等が A β アミロイド線維の形成抑制のみならず、既に沈着した本アミロイドの分解作用を有することを明らかにした。玉岡は APOE4 が酸化ストレスの増強、脳内 A β の神経毒性を増すことを示し、東海林はメラトニンが transgenic mice において A β アミロイドの産生抑制を示すことを明らかにした。葛原は神経変性疾患における A β とその関連物質を測定したが、疾患との間に一定の傾向は得られなかった。6) その他のアミロイドーシス：樋口はマウス ApoAII アミロイドーシスの伝播を防ぐ方法として、アミロイド線維をオートクレーブ、高濃度アルカリ処理などが有効であることを報告した。

D. 考察

今年度は昨年度に引き続いてアミロイドーシス全般の治療と予後に関する検討が行われた。AL アミロイドーシスに対する Auto-PBSCT を併用した大量化学療法は班員が所属する複数の施設で実施され、その有効性が示された。FAP については肝移植以外の治療法が模索されている。特に既に市販薬として海外で使用されている diflunisal は、近日中に日米欧で大規模な臨床試験が開始される予定である。また透析関連アミロイドーシスでは骨嚢胞の進展を阻止する薬物療法、長期経過を有する患者への外科的治療法の検討結果が明らかにされた。Alzheimer 病に代表される脳アミロイドーシスでは A β アミロイドの沈着とそれを阻止する機序の検索が行われ、実用薬としてのメラトニンは今後、臨床試験等を行う価値がある。アミロイドーシスの分子発生機序については種々な病型で *in vitro* における検索が開始されているが、結論を得るにはまだ時間が必要である。

E. 結論

1) アミロイドーシスの発生機序については AL、AA アミロイドーシス、FAP を中心に進歩が見られ、また治療実態が明らかにされた。2) FAP、脳アミロイドーシスで治療薬として使える具体的薬品が出てきたことの意義は大きい。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

分担研究報告参照。

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

[Ⅱ] 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	ページ	出版年
Gono T, Matsuda M, Dohi N, Sekijima Y, Tada T, Sakashita K, Koike K, Kadosaka S, Ikeda S	Gastroduodenal lesions in primary AL amyloidosis	Gastrointestinal Endoscopy	56	503	2002
Ikeda S	Clinical picture and outcome of transthyretin-related familial amyloid polyneuropathy(FAP) in Japanese patients	Clin Chem Lab Med	40	1257-1261	2002
Ikeda S, Nakazato M, Ando Y, Sobue G	Familial transthyretin-type amyloid polyneuropathy in Japan	Neurology	58	1001-1007	2002
Ikegami T, Kawasaki S, Ohno Y, Chisuwa H, Urata K, Nakazawa Y, Hashikura Y, Terada M, Miyagawa S, Takei Y, Tokuda T, Ikeda S	Temporary auxiliary liver transplantation from a living donor to an adult recipient with familial amyloid polyneuropathy	Transplantation	73	628-630	2002
Oide T, Ohara S, Yazawa M, Inoue K, Itoh N, Tokuda T, Ikeda S	Progressive supranuclear palsy with asymmetric tau pathology presenting with unilateral limb dystonia	Acta Neurol	104	209-214	2002
Oide T, Tokuda T, Takei Y, Takahashi H, Ito K, Ikeda S	Serial CT and MRI findings in a patient with isolated angiitis of the central nervous system associated with cerebral amyloid angiopathy	Amyloid : J Protein Folding Disord	9	256-262	2002
Takei Y, Hattori T, Gono T, Tokuda T, Saitoh S, Hoshii Y, Ikeda S	Senile systemic amyloidosis presenting as bilateral carpal tunnel syndrome	Amyloid : J Protein Folding Disord	9	252-255	2002
Kotani N, Hattori T, Yamagata S, Tokuda T, Shirasawa A, Yamaguchi S, Kobayashi S, Ikeda S	Transthyretin Thr60Ala Appalachian-type mutation in a Japanese family with familial amyloidotic polyneuropathy.	Amyloid: J Protein Folding Disord	9	31-34	2002
Tokuda T, Oide T, Tamaoka A, Ishii K, Matsuno S, Ikeda S	Prednisolone (30-60 mg/day) for diseases other than AD decreases amyloid β peptides in CSF.	Neurology	58	1415-1418	2002
池田修一	アミロイドーシス, Fabry 病(FAP)	Modern Physician	22	607-612	2002
池田修一	アミロイドニューロパチー	脳と神経	54	657-665	2002
Ohno S, Yoshimoto M, Honda S, Miyachi S, Ishida T, Itoh F, Endo T, Chiba S, Imai K	The antisense approach in amyloid light chain amyloidosis: identification of monoclonal Ig and inhibition of its production by antisense oligonucleotides in in vitro and in vivo models	J Immunol	169	4039-4045	2002
Satoh Y, Hayashi T, Takahashi T, Itoh F, Adachi M, Fukui M, Kuroki M, Kuroki M, Imai K, Hinoda Y.	Expression of CD66a in multiple myeloma.	J Clin Lab Anal	16	79-85	2002

Matsubara E, Shoji M, Murakami T, Abe K, Frangione B, Ghiso J.	Platelet Microparticles as Carriers of Soluble Alzheimer's Amyloid beta (sAbeta).	Ann N Y Acad Sci.	977	340-8	2002
Abe K, Murakami T, Matsubara E, Manabe Y, Nagano I, Shoji M.	Clinical Features of CADASIL.	Ann N Y Acad Sci.	977	266-72	2002
Kamada H, Sato K, Iwai M, Zhang WR, Nagano I, Manabe Y, Shoji M, Abe K.	Spatiotemporal changes of free cholesterol and neutral lipids after transient middle cerebral artery occlusion in rats.	Ann N Y Acad Sci.	977	115-22	2002
Jin G, Omori N, Li F, Sato K, Nagano I, Manabe Y, Shoji M, Abe K.	Activation of cell-survival signal Akt by GDNF in normal rat brain.	Brain Res.	958	429-33	2002
Li F, Omori N, Sato K, Jin G, Nagano I, Manabe Y, Shoji M, Abe K.	Coordinate expression of survival p-ERK and proapoptotic cytochrome c signals in rat brain neurons after transient MCAO.	Brain Res.	958	83-8	2002
Omori N, Jin G, Li F, Zhang WR, Wang SJ, Hamakawa Y, Nagano I, Manabe Y, Shoji M, Abe K.	Enhanced phosphorylation of PTEN in rat brain after transient middle cerebral artery occlusion.	Brain Res	954	317-22	2002
Sasaki A, Shoji M, Harigaya Y, Kawarabayashi T, Ikeda M, Naito M, Matsubara E, Abe K, Nakazato Y.	Amyloid cored plaques in Tg2576 transgenic mice are characterized by giant plaques, slightly activated microglia, and the lack of paired helical filament-typed, dystrophic neurites.	Virchows Arch.	441	358-67	2002
K. Wang SJ, Omori N, Li F, Zhang WR, Jin G, Hamakawa Y, Sato K, Nagano I, Shoji M, Abe K.	Enhanced expression of phospho-Akt by electro-acupuncture in normal rat brain.	Neurol Res.	24	719-24	2002
Ohta Y, Manabe Y, Sasaki C, Shiote M, Hayashi T, Shoji M, Abe K.	A case of paroxysmal kinesigenic dyskinesia with spastic paraparesis.	Neurol Res.	24	684-6	2002
Sato K, Murakami T, Hamakawa Y, Kamada H, Nagano I, Shoji M, Takata H, Nobukuni K, Ihara Y, Namba R, Hayabara T, Hirose S, Abe K.	Selective colocalization of transglutaminase-like activity in ubiquitinated intranuclear inclusions of hereditary dentatorubral-pallidoluysian atrophy.	Brain Res.	952	327-30	2002
Wang SJ, Omori N, Li F, Jin G, Zhang WR, Hamakawa Y, Sato K, Nagano I, Shoji M, Abe K.	Potentiation of Akt and suppression of caspase-9 activations by electroacupuncture after transient middle cerebral artery occlusion in rats.	Neurosci Lett.	331	115-8	2002

Sato K, Iwai M, Nagano I, Shoji M, Abe K.	Temporal and spacial changes of BrdU immunoreactivity in amygdala kindling development.	Neurol Res.	24	593-6	2002
Warita H, Manabe Y, Murakami T, Shiote M, Shiro Y, Hayashi T, Nagano I, Shoji M, Abe K.	Tardive decrease of astrocytic glutamate transporter protein in transgenic mice with ALS-linked mutant SOD1.	Neurol Res.	24	577-81	2002
Sato K, Iwai M, Nagano I, Shoji M, Abe K.	Changes of localization of highly polysialylated neural cell adhesion molecule (PSA-NCAM) in rat hippocampus with exposure to repeated kindled seizures.	Brain Res.	946	323-7	2002
Ohta Y, Hayashi T, Sasaki C, Shiote M, Manabe Y, Shoji M, Abe K.	Cauda equina syndrome caused by idiopathic sacral epidural lipomatosis.	Intern Med.	41	593-4	2002
Manabe Y, Nagano I, Gazi MS, Murakami T, Shiote M, Shoji M, Kitagawa H, Setoguchi Y, Abe K.	Adenovirus-mediated gene transfer of glial cell line-derived neurotrophic factor prevents motor neuron loss of transgenic model mice for amyotrophic lateral sclerosis	. Apoptosis.	7	329-34	2002
Manabe Y, Warita H, Murakami T, Shiote M, Hayashi T, Omori N, Nagano I, Shoji M, Abe K.	Early decrease of the immunophilin FKBP 52 in the spinal cord of a transgenic model for amyotrophic lateral sclerosis.	Brain Res.	935	124-8	2002
Prat M, Adamo AM, Gonzalez SA, Affranchino JL, Ikeda M, Matsubara E, Shoji M, Smith MA, Castano EM, Morelli L.	Presenilin 1 overexpressions in Chinese hamster ovary (CHO) cells decreases the phosphorylation of retinoblastoma protein: relevance for neurodegeneration.	Neurosci Lett.	326	9-12	2002
Manabe Y, Narai H, Warita H, Hayashi T, Shiro Y, Sakai K, Kashihara K, Shoji M, Abe K.	Benign adult familial myoclonic epilepsy (BAFME) with night blindness.	Seizure.	11	266-8	2002
Sato K, Iwai M, Nagano I, Shoji M, Abe K.	Expression of highly polysialylated neural cell adhesion molecule in rat subventricular zone with exposure to repeated kindled seizures.	Neurosci Lett.	323	244-6	2002
Shoji M, Matsubara E, Murakami T, Manabe Y, Abe K, Kanai M, Ikeda M, Tomidokoro Y, Shizuka M, Watanabe M, Amari M, Ishiguro K, Kawarabayashi T, Harigaya Y, Okamoto K, Nishimura T, Nakamura Y, Takeda M, Urakami K, Adachi Y, Nakashima K.	Cerebrospinal fluid tau in dementia disorders: a large scale multicenter study by a Japanese study group.	Neurobiol Aging.	23	363-70	2002

Arai H, Sasaki H, Kanemaru K, Yamanouchi H, Yoshida Y, Ichise K, Tanaka K, Hamamoto M, Yamamoto H, Matsubayashi T, Yoshida H, Toji H, Nakamura S, Hirai S.					
Iwai M, Sato K, Omori N, Nagano I, Manabe Y, Shoji M, Abe K.	Three steps of neural stem cells development in gerbil dentate gyrus after transient ischemia.	J Cereb Blood Flow Metab.	22	411-9	2002
Shizuka-Ikeda M, Matsubara E, Ikeda M, Kanai M, Tomidokoro Y, Ikeda Y, Watanabe M, Kawarabayashi T, Harigaya Y, Okamoto K, Maruyama K, Castano EM, St George-Hyslop P, Shoji M.	Generation of amyloid beta protein from a presenilin-1 and betaAPP complex.	Biochem Biophys Res Commun. 2002	292	571-8	2002
Shoji M.	Cerebrospinal fluid Abeta40 and Abeta42: natural course and clinical usefulness.	Front Biosci.	7	d997-1006	2002
Wahrle S, Das P, Nyborg AC, McLendon C, Shoji M, Kawarabayashi T, Younkin LH, Younkin SG, Golde TE.	Cholesterol-dependent gamma-secretase activity in buoyant cholesterol-rich membrane microdomains.	Neurobiol Dis.	9	11-23	2002
Matsubara E, Shoji M, Abe K, Frangione B, Ghiso J.	Vascular Amyloidosis in neurodegenerative conditions.	Drug News & Perspective	15	439-444	2002
Matsubara E, Bryant-Thomas T, Pacheco J, Henry TL, Poeggeler B, Manjon M, Herbert D, Cruz-Sanchez F, Chyan Y-J, Shoji M, Abe K, Leone A, Grundke-Ikbal I, Wilson G, Ghiso J, Williams C, Refolo LM, Pappolla MA.	Melatonin Increases survival and inhibits oxidative and amyloid pathology in a transgenic model of Alzheimer's disease.	J Neurochem (in press)			
塩手美冬, 木戸由紀子, 林健, 松原悦朗, 真邊泰宏, 東海林幹夫, 阿部康二	亜急性の痴呆で発症した一酸化炭素の一例.	臨床神経学	42	212-215	2002
東海林幹夫	脳脊髄 Aβ40 と Aβ42 : 自然経過と臨床的有用性	神経研究の進歩	46	819-825	2002
東海林幹夫	アルツハイマー病の生物学的マーカー	総合臨床	51	73-80	2002
東海林幹夫	Alzheimer 病-updata. 生物学的マーカー	Clinical Neurosci	20	692-694	2002

東海林幹夫	Aβワクチン療法	Demetia Japan	16	62-65	2002
東海林幹夫	診療の秘訣. 振り返り徴候.	モダンフィジシャン	22	1159	2002
東海林幹夫	アルツハイマー病のアミロイドβペプチドワクチン療法	Cognition and Dementia	1	118-121	2002
東海林幹夫	神経内科学からみた痴呆に関する基礎研究の重要課題—痴呆研究の諸問題	Cognition and Dementia	1	28-32	2002
東海林幹夫	神経難病—その診断から福祉まで. C.神経難病各論. アルツハイマー病 (AD)	モダンフィジシャン	22	631-635	2002
東海林幹夫	家族性アルツハイマー病の原因遺伝子変異とAβによって誘発される神経細胞死を抑制する因子	Brain & Nerve	12	5	2002
東海林幹夫	血液リポ蛋白非結合型Aβの解明と臨床応用 平成12~13年度科学研究費補助金. 基盤 (C) (2) 12670592,	研究成果報告書			2002
村上哲郎, 松原悦朗, 永野功, 東海林幹夫, 阿部康二	第10回カテコールアミンと神経疾患研究会. パーキンソン病およびmultiple system atrophyにおけるα-synuclein, Parkinの免疫染色による検討	Progress in Medicine	22	2989-2994	2002
阿部康二, 東海林幹夫, 永野功, 塩手美冬	特集 内科 この1年の進歩. 中枢神経疾患	内科	90	1047-1053	2002
瓦林毅, 東海林幹夫	国際学会の動向からみた老年学. アルツハイマー病の研究の方向と進歩	Geriatric Medicine	40	49-5	2002
松原悦朗, 東海林幹夫, 阿部康二.	パーキンソン病治療薬—アデノシンA2A受容体拮抗薬 (KW-6002) など—	日本臨床	60	112-116	2002
東海林幹夫	私の処方. アルツハイマー病.	モダンフィジシャン	22	1050-1052	2002
Gejyo F	Award Lecture β2-microglobulin and dialysis-related amyloidosis: pathogenic and therapeutic consideration.	Blood Purification	20	192	2002
Takahashi N, Suzuki E, Gejyo F	Reactive amyloidosis and Familial Mediterranean Fever (FMF).	Internal Medicine	41	329-330	2002
Kuroda T, Tanabe N, Sakatsume M, Nozawa S, Mitsuka T, Ishikawa H, Tohyama CT, Nakazono K, Murasawa S, Nakano M, Gejyo F	Comparison of gastroduodenal, renal and abdominal fat biopsies for diagnosing amyloidosis in rheumatoid arthritis.	Clinical Rheumatology	21	123-128	2002
Omori K, Kazama J, Song J, Goto S, Takada T, Saito N, Sakatsume M, Narita I, Gejyo F	Association of the MCP-1 gene polymorphism A-2518G with Carpal-tunnel syndrome in hemodialysis patients.	Amyloid: Int J Exp Clin Invest	9	175-182	2002
西慎一, 長谷川進, 下条文武	透析患者のアミロイド症	治療	84	103-107	2002
高橋直生, 丸山弘樹, 下条文武	透析アミロイドーシス	内科創立100周年記念号	89	1241-1245	2002

下条文武	透析アミロイドーシスの病因としての β 2-ミクログロブリン	日本内科学会雑誌	91	68-70	2002
高橋直生、風間順一郎、丸山弘樹、下条文武	透析アミロイドーシス	臨床と研究 79	79	108-112	2002
伊藤聡、鈴木真美子、熊谷由美子、竹中千恵、渡辺順子、小柳明久、和田庸子、黒田毅、中野正明、下条文武	RA・アミロイドーシスにおける口腔内感染症の検討	腎と透析	53	211-215	2002
Xing Y, Nakamura A, Korenaga T, Guo Z, Yao J, Fu X, Matsushita T, Kogishi K, Hosokawa M, Kametani F, Mori M, Higuchi K.	Induction of protein conformational change in mouse senile amyloidosis.	J. Biol. Chem.,	277	33164-33169	2002
Xing Y, Higuchi K	Amyloid Fibril Proteins	Mech Ageing Dev	123	1625-1636	2002
Kato G, Maeda S	Production of mouse ES cells homozygous for Cdk5-phosphorylated site mutation in <i>c-src</i> alleles.	J Biochem		In press	
Miyagawa S, Fukumoto T, Tsukaguchi N, Hoshii Y, Ishihara T	Myeloma-associated systemic amyloidosis presenting as digital nodules.	Br J Dermatol	147	602	2002
Nakazato M, Matsukura S	Aged onset amyloidosis caused by transthyretin gene mutations.	Geriatrics Gerontol Int	38	501-506	2002
原田俊英、石崎文子、十河正典、山下拓史、新田耕作、伊達 紫、中里雅光、山崎安弘、中村重信	愛媛県出身のI型家族性アミロイドポリニューロパチーの1家系	脳と神経	54	615-619	2002
Haraoka K, Ando Y, Ando E, Sun X, Terazaki H, Musumi S, Tanoue Y, Nakamura M, Tajiri T, Shoji S, Ishizaki T, Okabe H, Tanihara H	Presence of variant transthyretin in aqueous humor of a patient with familial amyloidotic polyneuropathy after liver transplantation	Amyloid: Int J Exp Clin Invest	9	247-251	2002
Koike H, Misu K, Ikeda S, Ando Y, Nakazato M, Ando E, Yamamoto M, Hattori N, Sobue G	Type I (transthyretin Met30) familial amyloid polyneuropathy in Japan: Early- vs late-onset form.	Arch Neurol	59	1771-1776	2002
Matsunaga N, Anan I, Forsgren S, Nagai R, Rosenberg P, Horiuchi S, Ando Y, Suhr OB	Advanced glycation end products (AGE) and the receptor for AGE are present in gastrointestinal tract of familial amyloidotic polyneuropathy patients but do not induce NF-kappaB activation.	Acta Neuropathol	104	441-447	2002
Eneqvist T, Olofsson A, Ando Y, Miyakawa T, Katsuragi S, Jass J, Lundgren E, Sauer-Eriksson AE	Disulfide-bond formation in the transthyretin mutant Y114C prevents amyloid fibril formation in vivo and in vitro.	Biochemistry 41	41	13143-13151	2002

Tajiri T, Ando Y, Hata K, Kamide K, Hashimoto M, Nakamura M, Terazaki H, Yamashita T, Kai H, Haraoka K, Imasato A, Takechi K, Nakagawa K, Okabe H, Ishizaki T	Amyloid formation in rat transthyretin: effect of oxidative stress.	Clin Chim Acta	323	129-137	2002
Niraula TN, Haraoka K, Ando Y, Li H, Yamada H, Akasaka K	Decreased thermodynamic stability as a crucial factor for familial amyloidotic polyneuropathy.	J Mol Biol	320	333-342	2002
Haraoka K, Ando Y, Ando E, Sandgren O, Nakamura M, Tajiri T, Tanoue Y, Sun X, Okabe H, Tanihara H	Amyloid deposition in ocular tissues of patients with familial amyloidotic polyneuropathy (FAP).	Amyloid: Int J Exp Clin Invest	9	183-189	2002
Ando Y, Nakamura M, Kai H, Katsuragi S, Terazaki H, Nozawa T, Okuda T, Misumi S, Matsunaga N, Tajiri T, Shoji S, Yamashita T, Haraoka K, Obayashi K, Matsumoto K, Ando M, Uchino M	A novel localized amyloidosis associated with lactoferrin in the cornea.	Lab. Invest.	82	757-766	2002
Nyhlin N, Anan I, El SM, Ando Y, Suhr OB	Reduction of free radical activity in amyloid deposits following liver transplantation for familial amyloidotic polyneuropathy.	J Intern Med	251	136-141	2002
安東由喜雄, 中村政明	遺伝性神経疾患の遺伝子検査	臨床病理レビュー	123	163-170	2002
安東由喜雄	全身性アミロイドーシスの新たな診断法	同仁ニュース	104	1-5	2002
安東由喜雄	家族性アミロイドポリニューロパチー(FAP)の発症におけるトランスサイレチンの脂質過酸化反応による修飾の役割	リボ蛋白研究会誌	26	33-36	2002
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	33	896-900	2002
Nanri K, Utsumi H, Yamada M, Takada Y, Matsumura A, Kougo K, Sekine S, Ogawa D, Toyoda M	Transthyretin Val 107 in a Japanese patient with familial amyloid polyneuropathy.	J Neurol Sci	198	93-96	2002
Ono K, Hasegawa K, Yoshiike Y, Takashima A, Yamada M, Naiki H	Nordihydroguaiaretic acid potently breaks down pre-formed Alzheimer's β -amyloid fibrils in vitro.	J Neurochem	81	434-440	2002
Ono K, Hasegawa K, Yamada M, Naiki H.	Nicotine breaks down preformed Alzheimer's β -amyloid fibrils in vitro.	Biol Psychiatry	52	880-886	2002
Yamada M	Risk factors for cerebral amyloid angiopathy in the elderly.	Ann N Y Acad Sci	977	37-44	2002

Hasegawa K., Ono K, Yamada M, Naiki H	Kinetic modeling and determination of reaction constants of Alzheimer's β -amyloid fibril extension and dissociation using surface plasmon resonance	Biochemistry	41	13489-13498	2002
Grammas P, Yamada M, Zlokovic B	The cerebrovasculature: a key player in the pathogenesis of Alzheimer's disease.	J Alzheimer Dis	4	217-223	2002
Ishii K, Klunk WE, Arawaka S, Debnath ML, Furiya Y, Sahara N, Shoji S, Tamaoka A, Pettegrew JW, Mori H	Chrysamine G and its derivative reduce amyloid beta-induced neurotoxicity in mice	Neurosci Lett	333	5-8	2002
Watanabe M, Yamamoto N, Ohkoshi N, Nagata H, Kohnno Y, Hayashi A, Tamaoka A, Shoji S	Corticosteroid- responsive asymmetric neuropathy with a myelin protein zero gene mutation	Neurology	59	767-9	2002
Matsuno S, Watanabe M, Ohkoshi N, Anno I, Matsumaru Y, Tamaoka A, Shoji S	Enhanced magnetic resonance angiography of a spinal dural arteriovenous fistula	Arch Neurol	59	1185	2002
Takahiko Tokuda,, Takashi Oide, Akira Tamaoka, Kazuhiro Ishii, Sayoko Matsuno, Shu-ichi Ikeda	Moderate or high doses of prednisolone (30-60 mg/day) for diseases other than AD decreases amyloid β peptides in CSF	Neurology	58	1415-8	2002
Fujita Y, Yoshizawa T, Sakata N, Okoshi N, Yamamoto N, Tamaoka A, Hommura S, Shoji S	Pictures in clinical medicine. Fungal endophthalmitis and Churg-Strauss syndrome	Intern Med	41	167	2002
Kyoko Miyawaki, Hiroyuki Nakamura, Sayoko Matsuno, Akira Tamaoka, Kunio Doi	Three-dimensional and fractal analyses of assemblies of amyloid β protein subtypes (A β 40 and A β 42(43)) in canine senile plaques	Acta Neuropathol (Berl)	103	228-36	2002
藤田祐之、望月昭英、玉岡 晃、庄司進一	一過性脳虚血発作により limb shaking を繰り返した内頸動脈閉塞症の1例	日本内科学会誌	91	229-31	2002
吉田秀明、林 明人、橋本明子、大越教夫、望月昭英、玉岡 晃、庄司進一	10数年の経過により著明な筋膜肥厚と自律神経障害を呈し、ステロイドが奏効した diffuse fasciitis with eosinophilia の1例	JMMD	12	43-47	2002
吉田秀明、林 明人、吉澤利弘、玉岡 晃、庄司進一	Clavicle brace (鎖骨固定バンド) が運動及び呼吸機能の改善に有効であった筋萎縮性側索硬化症の一例	JMDD	12	37-41	2002
古庄健太郎、渡邊雅彦、大越教夫、玉岡 晃、庄司進一	Bowen 病を合併した神経周膜炎の1例	臨床神経	42	527-9	2002
玉岡 晃	アルツハイマー病の抗体療法	現代医療	34	237-44	2002

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 (S1)	119-26	2002
松下正明、今井幸充、玉岡 晃、鳥羽研二	痴呆における精神症状のコントロール	Cognition and Dementia	1	75-83	2002
shikawa 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	2172-2178	2002
Ishikawa H, Tsuyama N, Mahmoud MS, Fujii R, Abroun S, Liu S, Li F, Kawano MM	CD19 expression and growth inhibition of tumours in human multiple myeloma.	Leuk Lymphom	43	613-616	2002
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
河野道生	多発性骨髄腫—最近の進歩	Currents in Hematoimmunology	18	4-9	2002
河野道生	総論 Mタンパク血症の概念—骨髄腫とMGUS(良性Mタンパク血症)—	血液フロンティア	12	577-581	2002
河野道生	検査計画法：血液疾患編：9. 血漿蛋白異常症	総合臨床	51	1719-1723	2002
河野道生	特集：内科 100年のあゆみ（血液）： Ⅲ. 主要疾患の歴史：8. 多発性骨髄腫	日本内科学会雑誌	91	152-159	2002
Mihara M, Nishimoto N, Yoshizaki K, Suzuki T	Influences of anti-mouse IL-6 receptor antibody on immune responses in mice.	Immunol. Lett.	84	223-229	2002
Okazaki M, Yamada Y, Nishimoto N, Yoshizaki K, Mihara M	Characterization of anti-mouse IL-6 receptor antibody.	Immunol. Lett.	84	231-240	2002
Choy EH, Isenberg DA, Garrod T, Farrow S, Ioannou Y, Bird H, Cheung N, Williams B, Price R, Yoshizaki K, Nishimoto N, Kishimoto T, Panay GS	Therapeutic benefit of blocking interleukin-6 activity with an anti-interleukin 6 receptor monoclonal antibody in rheumatoid arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation trial.	Arthritis Rheum	46	3143-3150	2002
Iwamoto M, Nara H, Hirata D, Minota S, Nishimoto N, Yoshizaki K	Humanized monoclonal anti-interleukin 6 receptor antibody for treatment of intractable adult-onset Still's disease.	Arthritis Rheum.	46	3388-3389	2002
Yoshizaki K, Nishimoto N, Kishimoto T	IL-6 blocking therapy with humanized anti-IL-6 receptor antibody (MRA) in rheumatoid arthritis.	Rheuma21st.com (web journal)		http://www.rheuma21st.com	2002
中原英子, 吉崎和幸	ヒト型化抗 IL-6R 抗体療法最近の動向	感染・炎症・免疫	32	130-133	2002
萩原圭祐, 西本憲弘, 吉崎和幸.	Castleman 病と IL-6	メディカル・サイエンス・ダイジェスト	28	170-173	2002

吉崎和幸, 奥畑聡子, 中原英子, 萩原圭祐, 西本憲弘	慢性関節リウマチに対する抗体療法	Bio ベンチャー	2	67-74	2002
菅又泰博, 西本憲弘, 吉崎和幸	Interleukin 6 による急性期蛋白の産生機序	臨床検査	46	1015-1-19	2002
吉崎和幸, 緒方篤	慢性関節リウマチと抗 IL-6 レセプター抗体	炎症と免疫	10	554-559	2002
吉崎和幸, 奥畑聡子	内科 100 年のあゆみ (アレルギー・膠原病) : II 日本人の貢献 : サイトカインおよびサイトカインレセプター	日本内科学会誌	91	2621-2626	2002
萩原圭祐, 西本憲弘, 吉崎和幸	ヒト型化抗 IL-6 受容体抗体 (MRA) の有用性	日本臨床	60	2401-2407	2002
吉崎和幸	IL-6	救急医学	26	1801-1805	2002
中原英子, 吉崎和幸	IL-6 レセプター	臨床検査	46	1431-1485	2002
中原英子, 吉崎和幸	ひとロメモ : ヒト化抗 IL-6 レセプター抗体、MRA	臨床検査	46	1485-1486	2002
杉本正道, 吉崎和幸	IL-6 の多様な生理活性とシグナル伝達機構	治療学	36	1259-1263	2002
Ono K, Hasegawa K, Yoshiike Y, Takashima A, Yamada M, Naiki H	Nordihydroguaiaretic acid potently breaks down preformed Alzheimer's β -amyloid fibrils in vitro.	J Neurochem	81	434-440	2002
Martsev SP, Dubnovitsky AP, Vlasov AP, Hoshino M, Hasegawa K, Naiki H, Goto Y	Amyloid fibril formation of mouse VL domain under acidic pH.	Biochemistry	41	3389-3395	2002
Hoshino M, Katou H, Hagihara Y, Hasegawa K, Naiki H, Goto Y	Mapping the core of the β_2 -microglobulin amyloid fibril by H/D exchange.	Nat Struct Biol	9	332-336	2002
Hong D, Gozu M, Hasegawa K, Naiki H, Goto Y	Conformation of β_2 -microglobulin amyloid fibrils analyzed by reduction of the disulfide bond.	J Biol Chem	277	21554-21560	2002
Ono K, Hasegawa K, Yamada M, Naiki H	Nicotine breaks down preformed Alzheimer's β -amyloid fibrils in vitro.	Biol Psychiatry	52	880-886	2002
Kamatani A, Takahashi S, Masamura K, Iwasaki T, Hattori H, Naiki H, Yamada K, Suzuki J, Miyamori I, Sakai J, Fujino T, Yamamoto TT	Remnant lipoprotein particles are taken up into myocardium through VLDL receptor-a possible mechanism for cardiac fatty acid metabolism.	Biochem Biophys Res Commun	293	1007-1013	2002
Katou H, Kanno T, Hoshino M, Hagihara Y, Tanaka H, Kawai T, Hasegawa K, Naiki H, Goto Y	The role of disulfide bond in the amyloidogenic state of β_2 -microglobulin studied by heteronuclear NMR.	Protein Sci	11	2218-2229	2002
Takahashi N, Hasegawa K, Yamaguchi I, Okada H, Ueda T, Gejyo F, Naiki H	Establishment of a first-order kinetic model of light chain-associated amyloid fibril extension in vitro.	Biochim Biophys Acta	1601	110-120	2002