

て整理する。

- ① FAP診療の流れ
  - ② FAPの診療上の特徴と問題点
  - ③ 患者・家族が意思決定サポートを必要とする状況
2. 上記を踏まえて、FAPの遺伝子解析研究と臨床との接点における課題を考察する。

#### (倫理面への配慮)

症例を記述するに際しては、本質は変えないが個人や家族が特定できないよう改変するという倫理的配慮を行なった。

### C. 研究結果 および D. 考察

#### 1. FAP診療の流れ

FAP診療の流れは、3つの過程に分類された。

- ① FAP専門医への問い合わせから遺伝子診断に至るまでの過程(図1)

患者・家族がFAP専門外来を受診するまでには、2つのパターンがあった。ひとつは、患者・家族がインターネットで検索し、突然メールや電話で専門医に問い合わせをするパターンと、もうひとつは、患者・家族が患者会(熊本県にはFAP患者会「道しるべの会」があり、ホームページ開設、文集発行、講演会活動などを行っている)に相談し、患者会から専門医に連絡をするというパターンである。

患者会を通して連絡がある場合には、ある程度家族歴が明確なケースが多いが、突然県外から問い合わせがある場合には、家族歴が明確でないケースもあった。このような問い合わせに対して、我々は電話やメールで対応し、一度外来受診するように促した。

外来受診した場合は、疾患および遺伝に関する情報提供を行なった。FAPは常染色体優性遺伝であるため、疾患や遺伝の理解の程度を確認し、子ど

もに1/2の確率で遺伝するという情報を伝えたり、精神的なサポートを行なったりしながら遺伝子診断を受ける意思を確認した。希望があれば患者会の情報も提供した。

FAPの遺伝子診断は、発症前遺伝子診断、疾患確定のための遺伝子診断、ドナー候補のための発症前遺伝子診断の3つに分類された。

- ② 遺伝子診断を受けた後から治療法の選択に至るまでの過程(図2)

発症前遺伝子診断を受けた場合は、検査後の様子や次回予約の確認を行ないながら結果の告知まで精神的サポートを行なった。結果の告知から発症までに数年ある場合、精神的サポートが重要であり、発症を早期に発見するために、外来に半年または1年に一度来てもらうよう啓発した。発症すれば特定疾患を申請してもらい、治療法選択のサポートを行なった。肝移植を選択するのか、肝移植以外の方法を選択するのか、患者・家族の意思を確認しながらサポートしていった。このような場合、患者会が発行しているガイドブック「マイルストーン」も情報源として活用した。

疾患確定のための遺伝子診断については、遺伝子診断を受けて、その後、すぐに治療法の選択をしなければならぬため、結果の告知から治療法の選択まで時間的猶予があまりない場合が多い。特に、発症して3~4年経過している場合には、疾患確定の直後から肝移植の選択に至る場合が多いため、患者・家族は遺伝性疾患であるという告知を受けた後、子どもにも遺伝子を与えてしまったという罪責感を抱えながら、肝移植を受けるかどうか、また移植ドナーをどうするかなどについて大きな心理的負担を抱えていた。そのため、このような状況におかれた患者・家族を精神的にもサポートすることは重要であった(ドナー候補のための発症前遺伝子診断については後述した)。

### ③ 治療法選択後の過程(図3)

肝移植を受けたいと希望した患者に対しては、移植外科(移植外科医と移植コーディネータ)との連携を図った。しかし、我々は、移植外科と連携するまでに、患者・家族によっては数年にわたり関わってきたプロセスがあるため、情報の伝達・共有と遺伝に対する守秘義務に関して、どのように連携していくのが課題である。

また、FAPの場合、ドナー候補の選択が非常に難しいという問題がある。親族がドナー候補の場合は、発症前遺伝子診断が必要となる。血族だけではなく、例えばFAPの多発地域では、親族においても発症前遺伝子診断が必要となる場合もあった。そのため、ドナー候補への遺伝カウンセリングは、一つの大きな課題である。このようなプロセスを踏みながら、最終的には移植を受けることができる患者と、移植が受けられなかった患者にわかれていった。

もう一方で、最初から肝移植を受けないと選択する患者もいた。このような患者は症状が進行していくため外来でフォローするが、FAPは全身性の疾患であることから、そのフォローは神経内科だけでなく、眼科、泌尿器科、循環器内科、消化器内科、整形外科、皮膚科、腎臓内科、リハビリテーションなどとの連携が必要である。また、ADLが低下してくることや、症状が進行してくると入院ベッドの確保の問題があるため、熊本県難病連絡協議会の難病コーディネーターとの連携も重要となる。多くの科を受診すると、内服薬も多くなるため、薬剤師との連携も図る必要が生じる。

外来だけでなく、場合によってはペースメーカーを挿入することもあるので、病棟看護師や病棟医師との連携も必要となる。移植を受けた場合には、生涯にわたり移植外科との連携が必要となる。

加えて、こういった状況に患者・家族は置かれながら、子どもがいる場合は、子どもの発症の不安が

付きまわっていくことになる。

### 2. FAPの診療上の特徴と問題点(表1)

診療の流れを踏まえて、FAPの特徴と問題点を整理した。

FAPは、成人発症で緩やかではあるが進行性である。平均発症年齢が35歳で、中年期に発症するため、患者・家族が抱える経済的な問題が大きい。子どもは学齢期にある場合が多いので、経済的な問題は患者・家族のQOLを大きく左右する問題である。特定疾患ではあるが、配偶者は必然的に働かなければならない。さらに、子どもへの遺伝の不安は、言葉にならない程の重圧がある。

次に、FAPは浸透率90%以上であるが、必ずしも家族歴がはっきりしない人もいる。また、キャリアであっても発症しない人もいる。anticipationがあることから、発症していない親の遺伝子診断を行なうと、実はキャリアであったという場合もあった。

さらに、日本では24種類の遺伝子のmutationが確認されているが、mutationは同じでも、多彩なphenotypeがある。FAP ATTR Val30Metだけでも症状は異なっているが、mutationの違いによっても症状が異なるため、発症初期はFAPと気づかず、例えばいくつもの病院を受診したり、糖尿病性末梢神経炎と診断されたり、やっとFAP専門外来を受診したときには、すでに3年以上経過していた患者もいた。日本で発見されているmutationは24種類だが、世界では100以上のmutationが発見されていることから、今後日本でも更に新たなmutationを持ったFAP患者が発見される可能性が高いと考えられる。

現時点で実用化されている治療法は肝移植のみであり、発症後5年以内の移植が望ましい。海外での移植は、当初はスウェーデンやオーストラリアに依頼していたが、ドナー不足のため困難になった。

国内のFAPに対する脳死肝移植は、緊急性の面から2例のみに止まっており、現在は事実上生体肝移植に頼るしかない。また、ドナー候補者に対して、発症前遺伝子診断が必要な場合があるということも大きな特徴である。しかし、肝移植を受けても眼や髄膜に溜まるアミロイドは抑制できないし、発症後早期でない場合、症状が徐々に進行していくこともある。また、ドミノ移植を受けた第二レシピエントの発症が報告されたことも問題として浮上してきており、これらは今後注意深く情報収集・検討していなければならない。

### 3. 患者・家族が意思決定サポートを必要とする状況(表2)

日常診療から考えると、患者・家族が意思決定サポートを必要とする状況を、以下の如く5つに分けて検討を加え、具体的症例を通して考察した。

#### ① 病気について知らせる・知る場合

病気について知らせる・知る場合において、患者・家族が情報を得ることをためらう理由には、次のような事実があった。「1、2年前に夫がFAPで死亡、悲惨な最期だったので遺伝病であったことを子どもには知らせたくなかった」「10年前に母が死亡、病気のことを知るのが怖かった」「自分が発症しているかもしれないと1年以上思いつつ時が経過した」「息子は遺伝子検査で陰性だったが、その孫に隔世遺伝するのかと心配で、誰にも聞けず7年間悩み続けてきた」など、このような言葉は患者・家族の思いの極一部でしかない。こういった思いは、正確な遺伝情報の不足や親から子への病気の伝え方が多様であることに起因する。根底に、遺伝病への社会の偏見があることの現れだということが容易に推測できる。

本問題に対処するために、患者会「道しるべの会」は、年に3回会報誌(文集)を出したり、患者向けのガイドブック「マイルストーン」を発行したり、ホー

ムページを開設して情報発信および相談を受け付けたり、FAP専門医やFAPの診療・研究に関連した医師を招いて講演会を開催したりと、様々な面で患者・家族のサポートを行なっている。また、我々の研究グループでは、ホームページを開設し医学的な情報を公開している。診療技術の進展とともに、患者会と相互作用しながら患者・家族を支えていくという構図になっていた。

#### ② 遺伝子診断を受けるかどうかを決断する場合

20代後半で、母親と二人暮らしの女性は、父親が10年以上前にFAPで死亡していたが、病気のことは何も聞かされていなかった。この症例は、最初母親から連絡があった。「娘に付き合っている人がいるらしい。結婚を考えているみたいだ」ということであつた。母親は病気のことを伝えるべきが大変悩んでいた。しかし、「もし遺伝していたらどうしよう。でも父親の二の舞は絶対にさせたくない」という思いがあり、何度か母親とやりとりをしていく中で、母親から「娘に病気のことを伝えたが、自分は詳しく説明できなかったのも、是非専門医に病気のことを説明して欲しい」と依頼があり、外来受診した。娘は、母から病気のことを聞いたときが一番ショックだったと言っていた。その後、専門医より、遺伝学的なこと、肝移植も含めた治療法についてなど様々な説明を受けたが、発症前遺伝子診断を受けるかどうか悩んでいた。また、他のケースでは、結婚のことも含めて自分の将来との関係で、遺伝子診断を受けるならいつがいいのかなど迷っていたが、数回外来受診してもらった。県外であったため、外来受診以外は電話やメールで精神的サポートを行なった。

#### ③ 遺伝子診断の結果を聞く場合

20代前半のある女性は、遺伝子診断を受けたが、検査結果を待つ間、今は結果を聞きたくないと思変更改の連絡をしてきた。遺伝カウンセリングを行った上での採血であつたが、遺伝子診断の同意書にも

同意を取り消す自由が明記してあり、本人の意思通り結果は保留という状況となった。

#### ④ 治療法を選択する、ドナー候補を選ぶ、ドナーになる場合

20代後半で幼児と夫と3人暮らしの女性は、発症後2年経過しており、ドナー候補探しに苦慮していた。肝移植を希望したが、身近な家族に同じ血液型の者がいなかったため、海外での移植も検討したが困難であった。結局、親戚から猛反対を受けながらも、娘を助けたいという強い思いのもとで母親の再婚相手がドナーになる決心をした。患者本人の身体的・精神的ケアとともに、ドナーの意思決定プロセスへのサポートが必要であった。

20代後半の一人暮らしの男性は、外来受診時、すでに発症から5年経過しており、治療法の実行が限られていた。親族も含めて家族は多かったが、次弟は妹のドナーになり、血液型が一致するのは高齢の継母だけで、治療法の実行が限られたため、近医で経過を観察してQOL向上のために人工肛門を選択した。現在は、生存意義を求めてインターネット上で日記を執筆している。

50代前半で夫と子どもの3人暮らしの女性は、発症後2年経過しており、肝移植を受けたいができなかった。父と弟をFAPで亡くしていたが、弟が発症したのは20代後半だったので、50歳を過ぎた自分が発症するとは思っていなかったようである。しかし、FAPの確定診断を受け、子どもに病気のことをどのように伝えたらいいのか悩んでいた。子どもはまだ10代であり、子どものためにも生きたいと肝移植を希望したが、家族は血液型が全員不一致で、一致するのは70代後半の母親と音信不通の弟だけであった。県外だったため、初回の外来受診後は電話でやりとりし、患者の思いを整理していった。ドナーについては、母親から弟に意思確認してもらってはどうかと相談していたところ、しばらくして、母親から

弟に確認したらしい。弟は発症前遺伝子診断を受けたくないと言い、結果、移植の道は閉ざされてしまった。本患者は、近くの病院受診を継続してもらい、本人の希望を聞きながらこちらで定期的に電話をかけている。患者の中には、電話をかけてもらいたくないと思う人もいるかもしれないため、「また3ヶ月後ぐらいにお電話しますがいいでしょうか」と、本人の意思を確認しながらフォローをしている。

60代前半で夫と子ども二人の女性は、発症後2年経過しており、地元の病院でFAPと診断を受けて我々の外来を受診し、肝移植はしないと選択した。家族全員血液型は同じだったため、夫も子ども達も肝移植を希望していた。子ども達は、発症前遺伝子診断を受けると意思表示したが、患者本人は、60代という自分の年齢、発症前遺伝子診断を子ども達に受けさせることへの負担、自営業で肉体労働の子どもへの仕事への影響などを考慮し、肝移植は受けないと決断し地元の病院で継続して診療を受けている。

#### 4. 臨床現場における遺伝子診断の課題(図4)

FAP診療の流れと患者が意思決定サポートを必要とする状況を整理した結果、FAPの臨床現場における遺伝子診断については、発症前遺伝子診断、疾患確定のための遺伝子診断、ドナー候補となるための発症前遺伝子診断という3つの側面での課題を検討する必要があることがわかった。

発症前遺伝子診断のガイドラインとしては、遺伝医学関連10学会による「遺伝学的検査に関するガイドライン」があり、ほぼこれに従い診断活動を行っている。しかし、我々の専門外来には、近年関西、関東などの地域からの患者が急増しているため、課題となるのは、特に県外の人に対する対応であった。例えば、遺伝子診断を受けるかどうかの局面で取り上げた症例は、県外であったが4回ほど外来に来て

もらった。しかし、患者・家族は決して経済的に恵まれている人たちばかりではなく、何度も熊本に来てもらうことが困難な場合もある。そのような中で、初回の外来受診後は電話やメールを活用しているが、電話では声のトーンはわかるが表情がわからなかったり、メールでは言葉のニュアンスが伝わらなかったりすることがある。信州大学は、発症前遺伝子診断について、カウンセリングの回数とその内容を明記した自主ルールを作成しているが、県外という線では区切られていない。我々の外来には、今後県外から来る患者・家族の比重がますます大きくなることが予測されるため、熊本大学における自主ルールの中に、その対応を盛り込むことを検討しておく必要がある。

疾患確定のための遺伝子診断を行なった場合は、患者は結果の告知を受けて、すぐ治療法を選択することになる。移植をするならドナーの発症前遺伝子診断をどうするのかなど、次々に話しが進む。特に、ある程度症状が進行して移植を希望している患者に対しては、通常の遺伝カウンセリングだけではカバーできない。闘病生活を送りながら、限られた時間の中で肝移植への意思決定をするためには、どのようなサポートが必要となるのかなど、身体的ケアも含めたサポートについて検討しておく必要がある。

ドナー候補となるための発症前遺伝子診断は、FAPに特徴的なものである。「遺伝学的検査に関するガイドライン」には、発症前遺伝子診断は被験者が自発的に希望している場合に行うことが可能であると示されている。果たしてドナーになることそのものが発症前遺伝子診断を受けるための自発的意志とみなすことができるのか、また、ドナーになることを誰にも強要されていないと、どのようにして立証するのかなど、いくつかの重要な問題がある。医療スタッフは、どのように関わってドナー候補者の思いを確

認していくのかも重要な問題である。移植までの時間が限られている場合、ドナーをどのようにサポートしていくのか、移植外科との連携も含めて検討する必要がある。

以上のように、FAPの遺伝子診断には3つの側面があり、それぞれに課題を抱えているが、今まで整理した内容は、あくまで診療や遺伝カウンセリングを行なう立場から現状をみた場合の課題である。重要なのは、患者・家族の思いであるが、実際に患者・家族が遺伝子診断をどのように受け止めているかといった点の追跡調査は行われていない。我々の診療体制を整えるとともに、患者・家族に対して追跡調査を行い、患者・家族の視点も含めた自主ルール作りが今後の課題ではないかと考える。

#### 5. FAPの遺伝子解析研究と臨床との接点における課題

FAPの遺伝子解析研究を行なうための検体確保は、これまで述べてきた診療の流れの中で必然的に行われてきた経緯がある。

FAPの発症については、TTR以外の遺伝子の影響が考えられている。そのため、環境要因も含めてTTR以外の他の遺伝子を解析する必要があるが、場合によっては他の遺伝子変異が発見される可能性も否定できない。これに関して、どのような説明を行っていくのかも課題である。

また、遺伝子解析研究倫理指針によると、研究のために検体を得る場合には、事前にインフォームド・コンセントをすると明記されているが、今まで示してきたような状況の患者・家族に対して、心理的負担の少ない説明内容と時期についても検討しなければならないと考える。

日本とスウェーデンとは同じ遺伝子変異がありながらも発症年齢がかなり違っているが、このようなことを明らかにしていくためには、海外も含めた他施

設との共同研究が必須である。遺伝子解析研究倫理指針では、海外との共同研究のことも示唆してあるが、今後は本指針の内容を具体的に展開する方法が必要となってくるであろう。

最後に、研究実施前の研究試料の取り扱いに関する課題について述べる。B群試料は勿論であるが、特にC群試料の取扱いについては、大きな課題である。診療と研究が密接に結びついている疾患においては、検体はほとんど連結可能匿名化になっており、FAPも例外ではない。しかし、C群試料等の中には、亡くなって身内もはっきりしない場合もある。遺伝子解析研究倫理指針には同意を得るように書いてあるが、誰が、いつ、誰に対して、どのような形で同意を得ていくのかについても検討する必要がある。

以上のことを明らかにするためには、患者・家族の意識調査に加え、研究者の意識調査を行なうことが必要であり、次年度の課題としたい。

## E. 結論

FAP診療の流れと患者が意思決定サポートを必要とする状況を整理した結果、FAPの臨床現場における遺伝子診断については、発症前遺伝子診断、疾患確定のための遺伝子診断、ドナー候補となるための発症前遺伝子診断という3つの側面での課題を検討する必要があることがわかった。

発症前遺伝子診断については、県外の患者に対する対応策について自主ルールを明確にする必要がある。疾患確定のための遺伝子診断については、身体的ケアも含めて、治療法選択のための意思決定サポートを行うことが重要である。また、ドナー候補となるための発症前遺伝子診断については、ドナーの意思決定サポートの具体的方法について検討していく必要がある。

遺伝子解析研究においては、TTR以外の遺伝子

解析を行なう場合の説明方法、研究のために検体を得る場合のインフォームド・コンセントの適切な方法、海外を含めた他施設との共同研究の場合の具体的な展開方法、C群試料の取り扱い方法などが課題としてあげられた。

診療および研究に関するこれらの課題について自主ルールを作成するためには、患者・家族の意識調査および研究者の意識調査を行なうことが必要であることが示唆された。

## F. 健康危険情報

特になし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Motomiya Y, Ando Y, Haraoka K, Sun X, Morita H, Amano I, Uchimura T, Maruyama I. Studies on unfolded beta2-microglobulin at C-terminal in dialysis related amyloidosis *Kidney Int*, 67:314-320, 2005
- 2) 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 Ophthalmol* 89:684-648, 2005
- 3) Hirai T, Ando Y, Yamura M, Kitajima M, Hayashida Y, Korogi Y, Yamashita T, Yamashita Y. Transthyretin-related familial amyloid polyneuropathy: Evaluation of CSF enhancement on Serial T1-weighted and FLAIR images following intravenous contrast administration. *Am J Neuroradiol* 26:2043-2048, 2005
- 4) Nakamura M, Ando Y, Sasada K, Haraoka K,

- Ueda M, Okabe H, Motomiya Y. Role of extracellular superoxide dismutase (EC-SOD) in patients under maintenance hemodialysis. *Nephron Clin Pract* 101: c109-c115, 2005
- 5) Matsunaga N, Anan I, Rosenberg P, Nagai R, Lundstrom O, Horiuchi S, Ando Y, Suhr OB. Advanced glycation end product is implicated in amyloid-related kidney complications. *Scand J Clin Lab Invest* 65: 263-272, 2005
- 6) Saito S, Ando Y, Nakamura M, Ueda M, Kim J, Ishima Y, Akaike T, Otagiri M. Effect of nitric oxide in amyloid fibril formation on transthyretin-related amyloidosis. *Biochemistry* 44: 11122-11129, 2005
- 7) Kawaji T, Ando Y, Nakamura M, Yamamoto K, Ando E, Takano A, Inomata Y, Hirata A, Tanihara H. Transthyretin synthesis in rabbit ciliary pigment epithelium. *Exp Eye Res*, 81: 306-312, 2005
- 8) Nakamura M, Yamashita T, Ueda M, Obayashi K, Sato T, Ikeda T, Washimi Y, Hirai T, Kuwahara Y, Yamamoto MT, Uchino M, Ando Y. Neuroradiologic and clinicopathologic features of oculoleptomeningeal type amyloidosis. *Neurology* 65: 1051-1056, 2005
- 9) Terazaki H, Ando Y, Fernandes R, Yamamura K, Maeda S, and Saraiva MJ. Immunization in familial amyloidotic polyneuropathy: counteracting deposition by immunization with a Y78F TTR mutant. *Lab Invest*, 86: 23-31, 2005
- 10) Takei Y, Ikeda S, Ikegami T, Hashikura Y, Miyagawa S, Ando Y, and Japanese Liver Transplantation Society. Ten years of experience with liver transplantation for familial amyloid polyneuropathy in Japan: outcomes of living donor liver transplantations. *Intern Med* 44: 1151-1156, 2005
- 11) Mitsuhashi S, Yazaki M, Tokuda T, Sekijima Y, Washimi Y, Shimizu Y, Ando Y, Benson MD, Ikeda S. Biochemical characteristics of variant transthyretins causing hereditary leptomeningeal amyloidosis. *Amyloid* 12: 216-225, 2005
- Sato T, Ando Y, Susuki S, Mikami F, Ikemizu S, Nakamura M, Suhr O, Anraku M, Kai T, Suico MA, Shuto T, Yamagata Y, and Kai F. Chromium (III) ion and thyroxine cooperate to stabilize the transthyretin tetramer and suppress in vitro amyloid fibril formation. *FEBS Lett*, 580:491-496.2006
- 12) Ando Y, Nakamura M, and Araki S. Transthyretin related familial amyloidotic polyneuropathy. *Arch Neurol*, 62: 1057-1062, 2005
- 13) Ando Y. Liver transplantation and new therapeutic approaches for familial amyloidotic polyneuropathy (FAP). *Med Mor Morphol* 38: 142-154, 2005
2. 学会発表
- 1) Ando Y. Development of a transgenic rat for familial amyloidotic polyneuropathy. The 6th International Symposium on Familial Amyloidotic Polyneuropathy and Other Transthyretin Related Disorders & The 5th International Workshop on Liver Transplantation in Familial Amyloid Polyneuropathy, Aug 25, 2005
- 2) 安東由喜雄. ミスフォールディングとアミロイド蛋白. 第一回 飛鳥医療福祉研究会 プログラム、奈良, 3.17, 2005
- 3) 安東由喜雄. 微量蛋白の新たな解析法. 第52回

- 日本臨床検査医学会イブニングセミナー、福岡、11.17, 2005
- 4) 安東由喜雄. 遺伝子検査の方向性. 第1回九州遺伝子検査研究会、福岡、9.3, 2005
- 5) 安東由喜雄. 家族性アミロイドポリニューロパチーの新しい治療法の開発. 第46回日本神経学会総会シンポジウム「難治性ニューロパチーの新しい治療戦略」、鹿児島、5.21, 2005
- 6) 安東由喜雄. トランスサイレチンの遺伝子変異と免疫反応. 第15回日本臨床化学会九州支部会総会、久留米、2.18, 2005
- 7) 安東由喜雄. 血清蛋白とアミロイドーシス: 血液疾患のトピックスと検査医学. 第6回日本検査血液学会、長崎、7.28, 2005
- 8) 安東由喜雄. NSTと病院マネジメント. トランスサイレチンと検査医学. 第7回医療マネジメント学会、熊本、9.15, 2005
- 9) 安東由喜雄. トランスサイレチンと検査医学. 第52回日本臨床検査医学会シンポジウム「アミロイド蛋白と検査医学」、福岡、11.18, 2005
- 10) 安東由喜雄. 家族性アミロイドポリニューロパチー(FAP)の新たな診断・治療に関する研究. 第20回熊本県産学官技術交流会、熊本、1.24, 2006
- 11) 安東由喜雄. タスクフォースによる先端医学と社会の調和のための基礎整備」班会議ワークショップ、熊本、1.30, 2006
- H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)
1. 特許取得(申請中)
- (1)部位特異的遺伝子変換促進剤及び遺伝子治療剤
- (2)アミロイドーシスの予防及び治療のための医薬
2. 実用新案登録
- なし



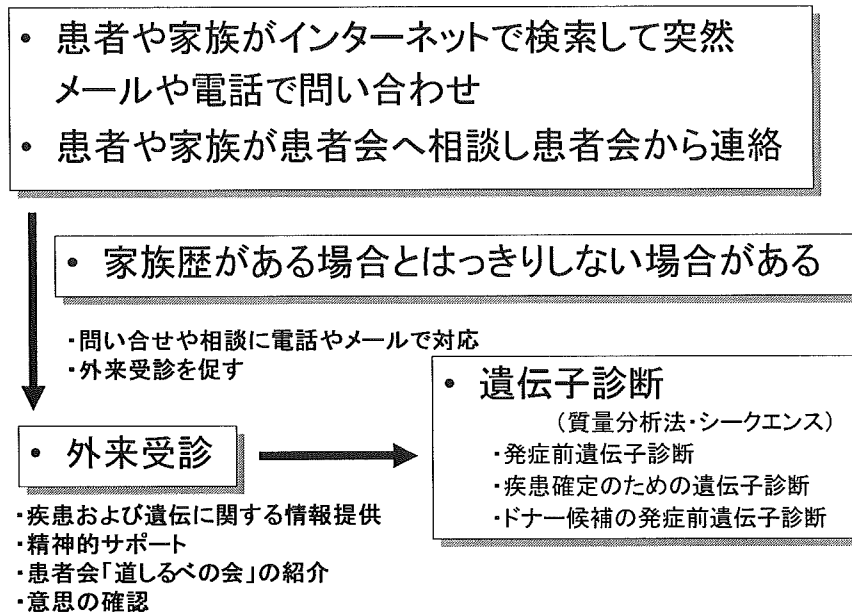


図1 診療の流れ（問い合わせから遺伝子診断を受けるまでの過程）

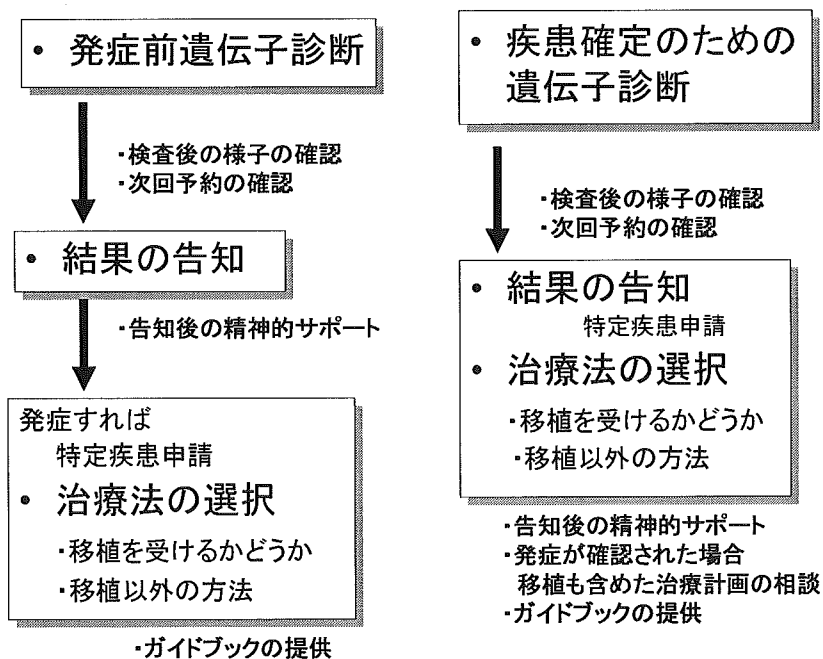


図2 診療の流れ（遺伝子診断後から治療法の選択に至るまでの過程）

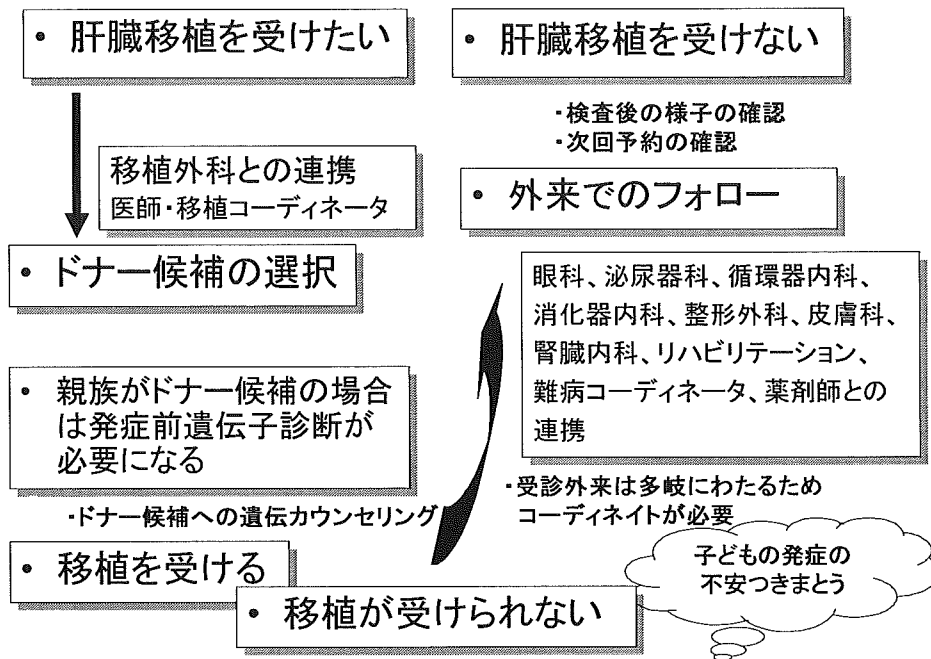


図3 診療の流れ（治療法選択後の過程）

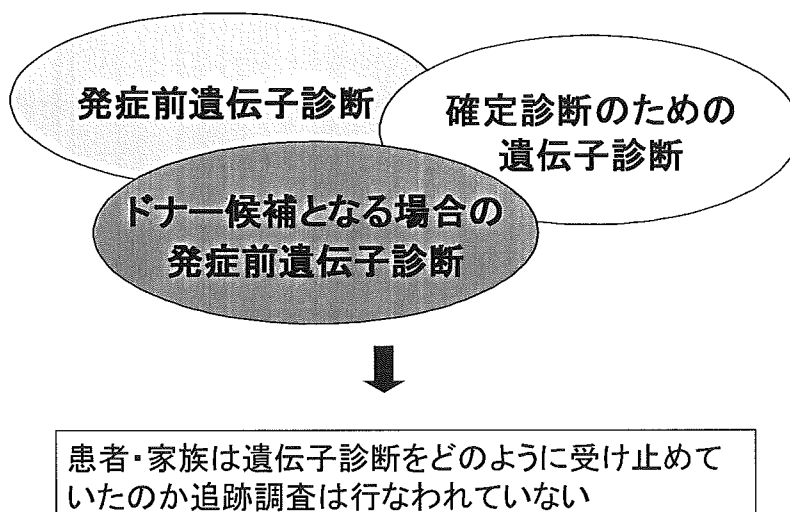


図4 臨床現場における遺伝子診断

表1 FAPの診療上の特徴と問題点

- 
1. 成人発症で緩徐進行性である。
    - ・平均発症年齢 35 歳である。
    - ・子どもへの遺伝の不安が大きい。
  2. 必ずしも家族歴がはっきりしない人もいる。
    - ・浸透率 90%以上である。
    - ・終生発症しない人もいる。
    - ・anticipation が認められる。
  3. 多彩な phenotype がある。
    - ・日本では 24 種類の遺伝子の mutation が確認されているが、症状が異なっている。
    - ・発症初期は FAP と気づかないことも多い。
    - ・今後も新たな mutation を持つ患者が発見される可能性が高い。
  4. 現時点で実用化されている治療法は肝移植のみである。
    - ・発症後 5 年以内の移植が望ましい。
    - ・海外での移植は困難。
    - ・国内の脳死肝移植は緊急性の面から可能性が低いいため、生体肝移植に頼るしかない。
    - ・ドナー候補に発症前遺伝子診断が必要な場合がある。
    - ・眼、髄膜に溜まるアミロイドは抑制できない。
    - ・ドミノ移植を受けた第二レシピエントの発症が報告された。
- 

表2 FAP患者・家族が意思決定サポートを必要とする状況

- 
- ・病気について知らせる・知る
  - ・遺伝子診断を受ける
  - ・遺伝子診断の結果を聞く
  - ・治療法を選ぶ
  - ・ドナー候補を選ぶ
  - ・ドナーになる
-

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
Ando Y	Familial amyloidotic polyneuropathy -History and perspective-	Ando Y		Kumamoto, Printop Co.	熊本	2004	全 78 ページ
Nakamura M, Ando Y, Ueda M, Kawaji T, Yamashita T, Kim J M, Haraoka K, Terazaki H, Nagahara S, Sano A, Saitoh S, Uchino M	Targeted conversion of the transthyretin gene in vitro and in vivo.	Grateau G, Kyle RA, Skinner M	In Amyloid and Amyloidosis 2004	CRC		2005	503-504
Ueda M, Ando Y, Haraoka K, Matsui, T, Takamune M, Saito S, Nakamura M, Terazaki H, Yamashita T, Xuguo S, Kim J, Tateishi T, Shoji S, Hoshi Y, Ishihara T, Otagiri M, Uchino M	Analyses of the amyloid fibrils in bovine amyloidosis in Hokaido district, Japan.	Grateau G, Kyle RA, Skinner M	In Amyloid and Amyloidosis 2004	CRC		2005	200-202
Yamashita T, Ando Y, Nakamura M, Haraoka K, Xuguo S, Terazaki H, Ueda M, Ikeda T, Saito S, Kawaji T, Hirai T, Washimi Y, Uchino M	Hereditary cerebral amyloid angiopathy associated with ATTR Tyr114Cys.	Grateau G, Kyle RA, Skinner M	In Amyloid and Amyloidosis 2004	CRC		2005	391-393
Terazaki H, Okuda A, Katase K,	A heterozygotic Japanese patient with familial Mediterranean fever	Grateau G, Kyle RA, Skinner M	In Amyloid and Amyloidosis	CRC		2005	278-280

Nakamura M, Ueda M, Kim JM, Haraoka K, Ando Y, Sasaki Y	(FMF) Pysin M694I.		2004				
Kawaji T, Ando Y, Nakamura M, Yamamoto K, Ando E, Fukushima M, Hirata A, Tanihara H	Pigmentd ciliary ephelium cells synthesized tranthyretin in the rabbit eye.	Grateau G, Kyle RA, Skinner M	In Amyloid and Amyloidosis 2004	CRC		2005	317-319
Ando Y	Genotype-phenotype correlations and management in transthyretin (TTR) related amyloidosis.	Grateau G, Kyle RA, Skinner M	In Amyloid and Amyloidosis 2004	CRC		2005	300-302
Motomiya Y, Haraoka K, Xuguo S, Morita H, Ando Y	Studies on unfolded $\beta$ 2-microglobulin C-terminal 92 to 99 in dialysis related amyloidosis.	Grateau G, Kyle RA, Skinner M	In Amyloid and Amyloidosis 2004	CRC		2005	426-428

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
丸山英二, 絵野沢伸 若林正, 小林英司	インフォームド・コンセント及び、 代諾をめぐる諸問題と政府指針(後 半)	Organ Biology	12巻1号	65-72	2005
若林正, 絵野沢伸 小林 英司	シリーズ「倫理問題」法学者ととも に考えるヒト由来研究試料に関す るインフォームド・コンセント③— インフォームド・コンセントをめぐ る諸問題—	再生医療	4巻2号	108-118	2005
丸山 英二	死と臓器移植をめぐる生命倫理	坂本百大・青木 清・山田卓生編 『生命倫理—21 世紀のグローバ ル・バイオエシッ クス』(北樹出版)	なし	125-139	2005
丸山 英二	個人情報保護法	分子細胞治療	4巻5号	67-70	2005
絵野沢 伸	ヒト胎児組織・細胞の研究利用に関 する現状と問題点の抽出	Organ Biology	12巻2号	137-145	2005
絵野沢 伸	ヒト組織を研究利用するためのイン フォームド・コンセントのあり方	臨床薬理	36巻3号	123-124	2005
絵野沢 伸	生体肝ドナー調査	Organ Biology	12巻1号	73-77	2005

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
Motomiya Y, Ando Y, Haraoka K, Sun X, Morita H, Amano I, Uchimura T, Maruyama I	Studies on unfolded beta2-microglobulin at C-terminal in dialysis related amyloidosis.	Kidney Int	67	314-320	2005
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	89	684-648	2005
Hirai T, Ando Y, Yamura M, Kitajima M, Hayashida Y, Korogi Y, Yamashita T, Yamashita Y	Transthyretin-related familial amyloid polyneuropathy: Evaluation of CSF enhancement on Serial T1-weighted and FLAIR images following intravenous contrast administration.	Am J Neuroradiol	26	2043-2048	2005
Nakamura M, Ando Y, Sasada K, Haraoka K, Ueda M, Okabe H, Motomiya Y	Role of extracellular superoxide dismutase (EC-SOD) in patients under maintenance hemodialysis.	Nephron Clin Pract	101	c109-c115	2005
Matsunaga N, Anan I, Rosenberg P, Nagai R, Lundstrom O, Horiuchi S, Ando Y, Suhr OB	Advanced glycation end product is implicated in amyloid-related kidney complications.	Scand J Clin Lab Invest	65	263-272	2005
Saito S, Ando Y, Nakamura M, Ueda M, Kim J, Ishima Y, Akaike T, Otagiri M	Effect of nitric oxide in amyloid fibril formation on transthyretin-related amyloidosis.	Biochemistry	44	11122-11129	2005
Kawaji T, Ando Y, Nakamura M, Yamamoto K, Ando E, Takano A, Inomata Y, Hirata A, Tanihara H	Transthyretin synthesis in rabbit ciliary pigment epithelium.	Exp Eye Res	81	306-312	2005
Nakamura M, Yamashita T, Ueda M, Obayashi K, Sato T, Ikeda T, Washimi Y, Hirai T, Kuwahara Y, Yamamoto MT, Uchino M, Ando Y	Neuroradiologic and clinicopathologic features of oculoleptomeningeal type amyloidosis.	Neurology	65	1051-1056	2005

Terazaki H, Ando Y, Fernandes R, Yamamura K, Maeda S, Saraiva MJ	Immunization in familial amyloidotic polyneuropathy: counteracting deposition by immunization with a Y78F TTR mutant.	Lab Invest	86	23-31	2005
Takei Y, Ikeda S, Ikegami T, Hashikura Y, Miyagawa S, Ando Y, Japanese Liver Transplantation Society	Ten years of experience with liver transplantation for familial amyloid polyneuropathy in Japan: outcomes of living donor liver transplantations.	Intern Med	44	1151-1156	2005
Mitsuhashi S, Yazaki M, Tokuda T, Sekijima Y, Washimi Y, Shimizu Y, Ando Y, Benson MD, Ikeda S	Biochemical characteristics of variant transthyretins causing hereditary leptomeningeal amyloidosis.	Amyloid	12	216-225	2005
Rimessi P, Spitali P, Ando Y, Mazzaferro V, Pastorelli F, Tassinari CA, Calzolari E, Salvi F, Ferlini A	Transthyretin RNA profiling in livers from transplanted patients affected with familial amyloidotic polyneuropathy and identification of a dual transcription start point.	Liver International			2006 in press
Sun X, Ueda M, Yamashita T, Nakamura M, Bergström, ZEledon-Raminez ME, Okajima M, Misumi S, Shoji S, Moyomiya Y, Ando Y	Lipid droplets are present in amyloid deposits in familial amyloidotic polyneuropathy and dialysis related amyloidosis.	Amyloid			2006 in press
Bergström J, Ueda M, Une Y, Sun X, Misumi S, Shoji S, Ando Y	Analysis of amyloid fibrils in the Cheetah ( <i>Acinonyx jubatus</i> ).	Amyloid			2006 in press
Ueda M, Ando Y, Haraoka K, Katsuragi S, Terasaki Y, Sugimoto M, Sun X, Uchino M	Aging and Transthyretin-related Amyloidosis: Pathologic Examinations in Pulmonary Amyloidosis.	Amyloid			2006 in press
Sato T, Ando Y, Susuki S, Mikami F, Ikemizu S, Nakamura M, Suhr O, Anraku M, Kai T, Suico MA, Shuto T, Yamagata Y, Kai F	Chromium (III) ion and thyroxine cooperate to stabilize the transthyretin tetramer and suppress in vitro amyloid fibril formation.	FEBS lett			2006 in press

Zeledon RME, Ando Y, Asonuma K, Nakamura M, Sun X, Ueda M, Fujii J, Inomata Y	Effect of tacrolimus and partial hepatectomy on transthyretin (TTR) metabolism in rats: the double-edged sword effect of the liver.	Transplant Int			2006 in press
本宮善恢、今井康 樹、中村政明、安 東由喜雄	酸化ストレス—貧血—そして“透 析ライフ”	医療ジャーナル 社	9	117-122	2005
Ando Y, Nakamura M, Araki S	Transthyretin related familial amyloidotic polyneuropathy.	Arch Neurol	62	1057-1062	2005
Ando Y	Liver transplantation and new therapeutic approaches for familial amyloidotic polyneuropathy (FAP).	Med Mor Morphol	38	142-154	2005
Ando Y, Nakamura M	Gene therapy by liver transplantation and single stranded oligonucleotides (SSOs) in familial amyloidotic polyneuropathy (FAP).	Pharmacol Nenet			2006 in press
安東由喜雄	アミロイドーシスと活性酸素障 害	検査技術	49	163-170	2005
安東由喜雄	家族性アミロイドポリニューロ パチー (F A P) と髄液	検査技術	49	415-418	2005
安東由喜雄	話題の医療「アミロイドーシス」	Medico	36	368-372	2005
安東由喜雄	トランスサイレチン	臨床病理	53	554-557	2005
安東由喜雄	アミロイド原因蛋白と検査医学	臨床病理			2006 in press
立石多貴子、中村政 明、植田光晴、姫野真 悟、山下太郎、山内露 子、西一彦、森邦子、 阿阿曾沼克弘、猪股裕 紀洋、安東由喜雄	栄養サポートチーム(NST)におけ る栄養アセスメント蛋白と炎症 マーカーの活用法の実際	臨床病理	53	825-831	2005
安東由喜雄	家族性アミロイドポリニューロ パチーの新たな診断・治療法の開 発	臨床神経	45	969-971	2005
中村政明、安東由 喜雄	診療現場における遺伝子検査の 最前線	生物試料分析	28	385-391	2005