

我が国の慢性透析療法：透析歴別患者数

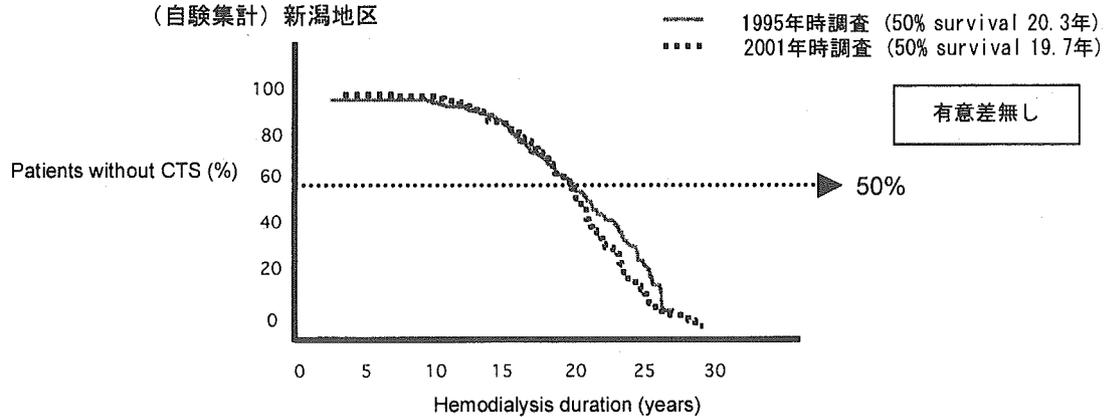
(2004年末現在)

透析歴	患者数 (人)
5年未満透析患者数	120,159
5年以上10年未満透析患者数	58,357
10年以上15年未満透析患者数	27,738
15年以上20年未満透析患者数	14,453
20年以上25年未満透析患者数	9,034
25年以上透析患者数	6,865
上記以外	11,560
(合計)	248,166

透析アミロイドーシスの発症頻度

手根管症候群の手術をend pointとする

(自験集計) 新潟地区



透析アミロイドーシスの診断：アミロイドスコア

アミロイドスコア

(1) 手根管症候群：手術歴なし：0点 1回：2点 2回：3点

(2) 骨透亮像：なし：0点

両側の手根管、肩関節股関節のX線像で明瞭な透亮像（直径が手根管で2mm、  
 他は5mm以上）を1個以上みるとき：各1点ずつ計3点まで

(3) 持続性の多関節痛：なし：0点 あり：1点

合計： 0-2点 透析アミロイドーシス発症の可能性が低い  
 3-7点 透析アミロイドーシス発症の可能性が高い

[演題名] II. アミロイドーシス各病型ごとの調査研究課題

4. 家族性アミロイドポリニューロパチー

[演者名] 氏名：安東由喜雄

所属：熊本大学大学院医学薬学研究部病態情報解析学

家族性アミロイドポリニューロパチー (Familial amyloidotic polyneuropathy: FAP) は、トランスサイレチン(TTR)、Apolipoprotein A I、ゲルソリンなどの点変異や欠失が原因となって起こる常染色体優性の遺伝性アミロイドーシスである。ゲルソリンの点変異によって起こる FAP はわが国に数家系、その存在が確認されているが、患者数は少ない。一方 TTR の遺伝子変異によって起こる FAP は、現在までに 100 種以上の変異が報告されているが、TTR の 30 番目のバリンがメチオニンに変異した FAP ATTR Val30Met は世界的で最も患者数が多く、本邦では長野県と熊本県北部に大きなフォーカスをもつことが知られている。遺伝性ニューロパチー班会議 (祖父江班) の疫学調査の結果、わが国でニューロパチーとしてはシャルコマリー・ツース病について多い疾患であることがわかってきた。本症は 30 歳代に発症する患者が最も多いが (熊本の Met30 患者:  $34.6 \pm 7.8$  歳)、最近、名古屋地方を中心に、高齢発症の個発例 (Met30 タイプ) (男女比 10 : 1) が多数発見されている。ハプロタイプ解析の結果、これらの患者の一部は熊本、信州の FAP 患者ものと異なるハプロタイプを持つことが確認されている。

TTR によって起こる FAP は、かつては末梢神経、自律神経系、心臓、腎臓、消化管、眼などにアミロイド沈着を来し、中枢神経系にはアミロイド沈着はほとんどないとされてきたが、最近の研究で、髄膜や脳実質の血管周囲にアミロイド沈着をきたし amyloid angiopathy を起こすタイプが存在することがわかってきた。また早期より心臓を中心にアミロイド沈着をきたすタイプ (心臓型)、眼のみに長期アミロイド沈着をきたすタイプなどが、さまざまな TTR の遺伝子変異により誘起されることが知られている。また TTR の遺伝子変異の中で、non-pathologic mutation が数種類発見されているが、Met119 や His104 はこの変異が Met30 に共存すると FAP の発症、進行に抑制的に働くことが明らかにされている。肝移植は FAP の全身症状の進行を抑制する有効な治療法であるが、眼や髄膜に沈着するアミロイドは抑制できず、今後の大きな問題となるものと考えられる。TTR のアミロイド沈着機構は依然不明な点も多いが、TTR の 4 量体としての構造が不安定となり、単量体となった後、mifolding が誘起されることが重要なステップとなることが明らかにされてきている。FAP の根治治療に関する研究は、以前は、吸着カラムや血漿交換で血中の異型 TTR を除去する方法が試みられてきたが、TTR の半減期は 1.9 日と短いため、本法では不可能である。スウェーデンは北部地方に約一万人の Met30 遺伝子保因者がいるが発症者は 200-300 人で日本やポルトガルの Met30 患者と浸透率が大きく異なる。環境要因 (発症に関する TTR 遺伝子以外の third factor) を突き止めることは本疾患の治療法を開発するための重要な観点である。治療研究では、異型 TTR の供給を完全にストップする手段として、遺伝子治療 (single stranded oligonucleotides, RNAi など)、4 量体の安定化を図る手段として NSAID 誘導体、クロム、misfolding の部分に対する抗体を誘導し、アミロイド沈着を抑える抗体治療、アミロイドに親和性のある物質による治療法などが考案され、成果を挙げてきている。

[演題名] II. アミロイドーシス各病型ごとの調査研究課題

4. 家族性アミロイドポリニューロパチー：『トランスサイレチン4量体を安定化する低分子化合物を用いた家族性アミロイドポリニューロパチーに対する薬物療法の開発』

[演者名] 氏名：関島良樹，池田修一

所属：信州大学医学部内科学（神経内科、リウマチ・膠原病内科）

### 【背景・目的】

現在のところ肝移植が家族性アミロイドポリニューロパチー（FAP）に対して唯一の有効な治療法であるが、高度の侵襲性、移植後の長期間の免疫抑制療法、高額な医療費、一部の患者における移植後のアミロイドーシスの進行などのいくつかの問題が存在している。本研究の目的は、より低侵襲で適応の広い、肝移植に代わる新しい薬物療法の開発である。

Diflunisal は1960年代に開発された消炎鎮痛剤で、40カ国以上で、関節リウマチ、骨関節症、腰痛症などに対する処方薬として使用されている。我々は、*in vitro* で diflunisal が TTR の4次構造を安定化し、TTR 単量体由来するアミロイド線維形成を抑制することを見いだした。そこで、diflunisal を用いた FAP 患者の治療の実用性を検討した。

### 【方法】

Diflunisal の *in vivo* での作用を検討するため、30名の健常者を対象に diflunisal 250, 500, 1000 mg/日を1週間投与し、diflunisal 投与前後の血液を採取した。この血液を利用して、diflunisal の血中濃度の測定、diflunisal の血中 TTR に対する選択的結合性の検討、diflunisal の血清 TTR 4量体に対する安定化作用を検討した。

### 【結果および考察】

1. Diflunisal 投与1週間後に測定した血中濃度は250 mg/日群で内服4時間後  $20.1 \pm 7.1 \mu\text{M}$ 、12時間後  $6.9 \pm 3.0 \mu\text{M}$ 、500 mg/日群で内服4時間後  $233.5 \pm 76.0 \mu\text{M}$ 、12時間後  $145.8 \pm 38.9 \mu\text{M}$ 、1000 mg/日群で内服4時間後  $517.0 \pm 79.5 \mu\text{M}$ 、12時間後  $421.9 \pm 78.1 \mu\text{M}$  であった。
2. Diflunisal の TTR に対する選択的結合性（TTR 4量体1分子当たりに結合する diflunisal）は、250 mg/日群で内服4時間後  $0.45 \pm 0.11$ （補正後 0.55）、12時間後  $0.31 \pm 0.12$ （補正後 0.40）、500 mg/日群で内服4時間後  $1.12 \pm 0.08$ （補正後 1.91）、12時間後  $0.95 \pm 0.13$ （補正後 1.75）、1000 mg/日群で内服4時間後  $1.51 \pm 0.09$ （補正後 1.98）、12時間後  $1.48 \pm 0.08$ （補正後 1.98）であった。
3. Diflunisal 投与後の血清 TTR は投与前の血清 TTR に比べ、尿素および酸性 pH（酢酸バッファー）による変性ストレスに対して安定であった。
4. Diflunisal (500mg/日) は多くの長期投与での安全性のデータが蓄積されており、また血中 TTR 4量体の T<sub>4</sub> binding site の約 90% に結合できるので、FAP 患者を対象とした臨床試験の投与量として適当と考えられた。

[演題名] II. アミロイドーシス各病型ごとの調査研究課題

5. 脳アミロイドーシス (i) アルツハイマー病

[演者名] 氏名：東海林幹夫

所属：岡山大学大学院医歯薬学総合研究科神経病態内科学

脳アミロイドーシスは A $\beta$  の凝集からなり、加齢とともに脳実質と脳血管に蓄積してくる。脳実質に A $\beta$  が大量に蓄積する病態は Alzheimer 病 (AD) に特異的であるが、AD ではさらに tau からなる神経原線維変化によって神経細胞の減少を引き起こして痴呆を引き起こしてくる。ここ 10 年間の AD 研究の進歩は、A $\beta$  の生理的な生成・凝集、代謝経路を明らかにして、家族性 AD で発見された遺伝子変異を手がかりに AD における A $\beta$  の代謝経路の異常が本質的な病態であることを明らかにしてきた。本講演では脳の A $\beta$  アミロイドーシスに焦点をあてて最新の成果を引用しながら、今後の展望を述べる。

1) 疫学

高齢少子化の急速な進展によって、現在の 170 万人とされる痴呆患者は 5 年後にほぼ倍増し、2050 年には約 400 万人、20 人に 1 人が痴呆患者となる。このうちの多くが AD である。最近では、AD の予備軍と考えられる軽度認知障害 (MCI) を考慮するとその頻度はさらに 2 倍となり、早急な対処が必要とされる。

2) 診療ガイドライン

AD の診断基準はこれまで米国精神医学会の基準が頻用され、本邦では最近の先端脳ゲノム班による診断基準が提案された。診療ガイドラインとしては米国および日本神経学会によるものが最近発表された。アミロイドーシス研究班ではすでに 1995 年に診断基準を明らかにしており、今後、研究班独自にエビデンスも基づくによる診療ガイドラインの再検討がなされるべきと考えられる。

3) 今後の調査研究の方向

A $\beta$  は生理的に存在する前駆体(BAPP)から BACE1, Presenilin complex によって生成され、ApoE によって輸送され、NEP, IDE と呼ばれる蛋白分解酵素によって代謝される。家族性 AD で明らかにされた原因遺伝子変異は A $\beta$ 42 の生成亢進や凝集促進に働くことが明らかにされた。ヒト脳や生体資料の解析では年齢依存性の A $\beta$  濃度変化と A $\beta$ 42dimer の lipidraft における蓄積が超早期変化であることが明らかにされた。現在、脳アミロイドモデル動物を用いた A $\beta$  蓄積抑制の薬剤スクリーニングが急速に進んでおり、この中で特に A $\beta$  oligomer に対する治療法の開発が期待される。診断マーカーではこれまで研究班で検討してきた脳脊髄液 A $\beta$  や tau が国際的なコンセンサスを得られるようになってきた。今後、血液マーカーなどの検討がさらに必要と考えられる。さらに、神経原線維変化を再現する動物モデルも使用可能となってきており、A $\beta$  amyloidosis による tauopathy 誘発阻止も治療のターゲットとして重要性と考えられる。

## II.3 脳アミロイドーシスの診断基準

### (1) アルツハイマー型痴呆

#### ① 概念

中高年者において、 $\beta$ 蛋白を主成分とするアミロイドが大脳皮質を中心に老人斑やアミロイドアングオパチーとして沈着し、神経原線維変化や神経細胞脱落に伴って痴呆を呈し、徐々に進行して死に至る疾患である。家族性のものがごくまれにある。

#### ② 主要事項

背景

- a. 主要症状：痴呆
- b. 脳の局所病変を示す神経学的徴候（麻痺，パーキンソンズム）

の欠如

- c. 痴呆様症状を来す他疾患の除外

#### ③ 参考事項

人格，鏡像認知障害，人形現象，

SPECT, MRI, ApoE4, CSF tau, A $\beta$ 42

厚生省特定疾患アミロイドーシス調査研究班  
1995年度研究報告書 石原得博班長

# 痴呆疾患治療ガイドライン2002

## 日本神経学会

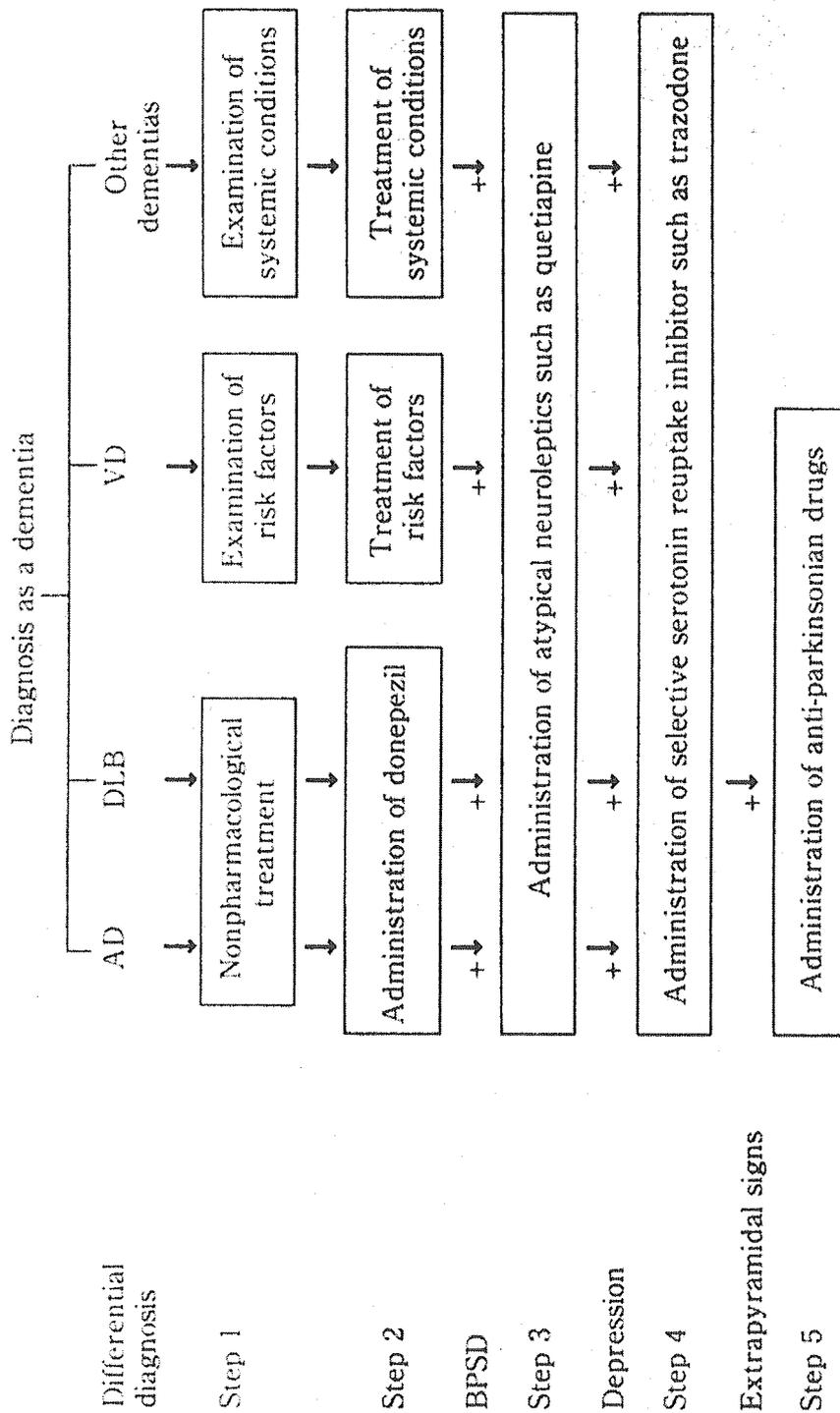


Fig. Flow chart of a guideline for the treatment of dementia

AD : Alzheimer's disease, DLB : dementia with Lewy bodies, VD : vascular dementia, BPSD : behavioral and psychological symptoms of dementia

中村重信, 臨床神経 2004

精神のケア	薬物療法
デイケア	ドネペジル
行動療法	リバスチグミン
回想法	ガラントアミン
疑似刺激	ピタミンE
Reality orientation	セレギリン
音楽療法	NSAID
適度な運動	ヒデルギン
介護者教育	エストロジエン
技術訓練	メラトニン
確認療法	銀杏の葉
	SSRI
	ハロペリドール
	ベンゾジアゼピン

A B B B B B B B B B A C C  
A B B B B B C~B C C

[演題名] II. アミロイドーシス各病型ごとの調査研究課題

5. 脳アミロイドーシス (ii) 脳アミロイドアンギオパチー

[演者名] 氏名：山田正仁

所属：金沢大学大学院医学系研究科 脳老化・神経病態学（神経内科）

1. 疫学：

脳アミロイドアンギオパチー（CAA）は高齢者やアルツハイマー病でしばしばみられる脳血管へのアミロイド沈着症であり、脳内出血、痴呆、白質脳症、脳血管炎などの病態と関連している。CAA の頻度は加齢と共に増加し、高齢者の約 20%（一般人口）～50%（老人病院）が CAA を有しているものと考えられる。CAA 関連脳内出血の疫学については、わが国において全国調査を行い、1 次調査で 755 例が見出され、現在、2 次調査が進行中である。

2. 診療ガイドライン：

CAA に関連する病態の全国調査にあたり、CAA 関連脳内出血の診断基準（表 1）、時に CAA に合併する中枢神経系限局性血管炎（IACNS）の診断基準（表 2）を策定した（アミロイドーシスに関する調査研究班・脳アミロイドーシス分科会（2003）<sup>1)</sup>）。CAA の治療ガイドラインとして公表されているものはないが、CAA 関連血管炎では免疫療法（ステロイド、シクロフォスファミドなどの免疫抑制薬）が有効であることが報告されている。

3. 今後の調査研究の方向：

今後、①CAAの疫学、CAA関連病態の全貌の解明（患者の大多数を占める孤発性Aβ型ばかりでなく、遺伝性TTR型などの稀なタイプを含む）、②CAAの臨床診断法の開発（発症前リスク診断を含む）、③CAAの予防・治療法の開発が必要である。

その目標を達成するために、①CAA臨床例の解析（疫学、臨床、画像（MRI、アミロイドイメージング開発など）、髄液・血液マーカー、遺伝子多型、脳病理・生化学など）②CAA実験モデル（in vitroおよびin vivo）の確立とそれを用いた研究を行う。それらにより、CAAの分子病態、臨床病態の解明し、診断法、予防・治療法を開発、臨床応用をめざす。ワークショップでは、CAAおよびCAA関連病態の発生機序の理解、それに基づく予防・治療法開発に関する現状と問題点、将来展望について論ずる。

文献：1) 山田正仁、廣畑美枝、吉田光宏、池田修一、玉岡晃、葛原茂樹、東海林幹夫、安東由喜雄、徳田隆彦：わが国における脳アミロイドアンギオパチーおよび中枢神経系限局性血管炎に関する第一次全国調査。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 平成 15 年度報告書。P49-53, 2004.

表 1. 脳アミロイドアンギオパチー (cerebral amyloid angiopathy: CAA) に関連する脳出血の診断基準\*

1. 確実 (definite CAA)

剖検による完全な脳の検索により以下の 3 点が証明される：

- (1) 脳葉型、皮質あるいは皮質皮質下出血、
- (2) CAA 関連血管変化\*\*を伴う高度な CAA、
- (3) 他の原因病変の欠除。

2. ほぼ確実 (生検組織の陽性所見を伴う) (probable CAA with supporting pathology)

臨床データおよび病理組織 (血腫吸引標本あるいは皮質生検) が以下の 3 点を示す：

- (1) 脳葉型、皮質あるいは皮質皮質下出血、
- (2) 標本内に CAA、
- (3) 他の原因病変の欠除。

3. 臨床的にほぼ確実 (probable CAA)

臨床データおよび MRI/CT が以下の 3 点を示す：

- (1) 脳葉型、皮質あるいは皮質皮質下に限局する多発性出血 (小脳出血を含む)、
- (2) 年齢 55 歳以上、
- (3) 他の出血の原因\*\*\*の欠除。

4. 疑い (possible CAA)

臨床データおよび MRI/CT が以下の 3 点を示す：

- (1) 脳葉型、皮質あるいは皮質皮質下の単発性出血、
- (2) 年齢 55 歳以上、
- (3) 他の出血の原因\*\*\*の欠除。

\*Knudsen *et al. Neurology* 56:537, 2001 を改変

\*\*CAA 関連血管変化：フィブリノイド壊死を伴う微小動脈瘤形成など

\*\*\*他の脳出血の原因：高血圧、ワーファリン過量 (INR>3.0)、頭部外傷、虚血性脳血管障害、脳腫瘍、血管奇形、血管炎、血液疾患あるいは凝固障害

表 2. 中枢神経系限局性血管炎 (isolated angiitis of the CNS: IACNS) の診断基準\*

1. 確実 (definite IACNS)

剖検あるいは生検によって得られた脳組織の検索により以下の2点が証明される：

- (1) 血管炎の所見が病理学的に確認されている。
- (2) 全身性の血管炎および他の原因疾患(膠原病、リンパ系腫瘍、敗血症、動脈硬化症、中毒など)が否定できる。

2. 臨床的にほぼ確実 (probable IACNS)

臨床所見、検査データおよび画像所見が以下の3点を満たす：

- (1) 急性または亜急性に出現する神経症状(意識障害、頭痛、幻覚、局所神経症状のいずれか2つ以上)を認める。
- (2) 脳血管撮影で複数箇所の動脈に求心性の狭窄病変を認める。
- (3) 全身性の血管炎および他の原因疾患(膠原病、リンパ系腫瘍、敗血症、動脈硬化症、中毒など)が否定できる。

3. 疑い (possible IACNS)

臨床所見、検査データおよび画像所見が下記の3項目を満たし、他の原因疾患が否定される：

- (1) 急性または亜急性に出現する神経症状(意識障害、頭痛、幻覚、局所神経症状のいずれか2つ以上)を認める。
- (2) 血沈の亢進あるいは髄液の蛋白増多(細胞増多、キサントクロミーを認めることもある)を認める。
- (3) 急性期のMRI/CTで以下の所見のいずれか1つを認める：
  - i) 皮質あるいは皮質下の腫瘤性病変、
  - ii) 多発性の白質病変、
  - iii) 皮質あるいは皮質下の出血性病変。

\* Fountain NB and Eberhard DA. *Neurology* 46: 190-197, 1996; Calabrese LH and Mallek JA. *Medicine(Baltimore)* 67: 20-39, 1988

[演題名] III. アミロイドーシス全体に関わる研究課題：現状と今後の方向性

1. アミロイドーシス線維形成・分解機序に着目した治療法開発

[演者名] 氏名：内木 宏延

所属：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

われわれはこれまでに、アルツハイマー病患者脳に沈着する A $\beta$ アミロイド線維、及び長期血液透析患者組織に沈着する $\beta_2$ -ミクログロブリン( $\beta_2$ -m)アミロイド線維等について、試験管内アミロイド線維形成反応系を開発し、線維形成過程を説明する重合核依存性重合モデル、及び線維伸長過程を説明する一次反応速度論モデルを構築して来た。これらの実験系を駆使して様々な生体分子および有機化合物が線維形成過程に及ぼす影響を解析し、アミロイドーシスの分子病態解明、及び治療法開発を目指している。最近の主な研究成果として、①表面プラズマ共鳴法を駆使し、A $\beta$ アミロイド線維形成・脱重合をリアルタイムで解析できる開放反応系を確立、線維伸長過程と共に脱重合過程も一次反応速度論モデルで説明できること<sup>1</sup>、② NDGA 等の抗酸化剤が A $\beta$ アミロイド線維形成を阻害するのみならず、既に存在する線維を不安定化すること<sup>2</sup>、③アポ E、ヘパリン、及び様々なプロテオグリカンが $\beta_2$ -m アミロイド線維に特異的に結合、線維を安定化させ脱重合を阻害すること<sup>3,4</sup>、④トリフルオロエタノール(TFE)を用いた中性 pH での $\beta_2$ -m 線維伸長反応系を構築、ヘパリンが濃度依存性に線維伸長を促進すること<sup>5</sup>、及び⑤生体脂質のモデル分子と考えられるドデシル硫酸ナトリウム(SDS)が、臨界ミセル濃度(CMC: 0.67 mM)近傍で、中性 pH における $\beta_2$ -m 線維の伸長反応を促進すること<sup>6</sup>を明らかにした。本レビューでは、最近のアミロイドーシス研究の爆発的進展を踏まえ、①アミロイドーシス発症の分子機構—アミロイド蛋白質のミスフォールディング、及び線維安定化をもたらす生体分子間相互作用、②蛋白質科学を始めとする、アミロイドーシスの理解に向けた多彩なアプローチ、③フォールディング病の治療法開発、以上三つのテーマに焦点を絞り、われわれの知見を中心に国内外の注目すべき研究成果も含め、現状と今後の方向性を紹介して行きたい。

<sup>1</sup> Hasegawa et al. *Biochemistry* 41(46):13489-13498, 2002

<sup>2</sup> Ono et al. *J. Neurochem.* 87(1):172-181, 2003

<sup>3</sup> Yamaguchi et al. *Biochemistry* 40(29):8499-8507, 2001

<sup>4</sup> Yamaguchi et al. *Kidney Int.* 64(3):1080-1088, 2003

<sup>5</sup> Yamamoto et al. *J. Am. Soc. Nephrol.* 15(1):126-33, 2004

<sup>6</sup> Yamamoto et al. *Biochemistry* 43(34):11075-11082, 2004

『アミロイドーシス 夏のワークショップ 2005』 抄録

[演題名] III.アミロイドーシス全体に関わる研究課題：現状と今後の方向性  
2.アミロイド イメージング

[演者名] 氏名：工藤 幸司

所属：東北大学先進医工学研究機構

アルツハイマー病 (AD) 特有の病理像、すなわち、 $\beta$ シート構造をとったアミロイド $\beta$ 蛋白 ( $A\beta$ ) を特異的選択的に認識するポジトロン標識低分子有機化合物 (=プローブ) を介して、 $A\beta$  の蓄積量の定量およびその空間的分布から AD を診断しようとするアミロイド イメージング法は、発症前診断を可能にするのではないかとの高期待のもとに その登場が待たれており、 $[^{18}\text{F}]\text{FDDNP}$ 、 $[^{11}\text{C}]\text{PIB}$  および  $[^{11}\text{C}]\text{SB-13}$  等、探索的臨床試験の実施されているプローブもある。演者らもまた 1997 年以来この課題に取り組み、 $A\beta$  または神経原線維変化の一方に比較的選択性の高いいくつかの興味あるプローブ群を見いだしている。アミロイドーシスについては山口大 石原先生より提供いただきました標本につき、我々のプローブによる染色結果を一部 紹介したい。将来像としてはアミロイドーシスのインビボ イメージングを目指したいと考えている。

[演題名] III. アミロイドーシス全体に関わる研究課題：現状と今後の方向性

3. アミロイドによるアミロイドーシス発症促進現象

[演者名] 氏名： 樋口京一

所属： 信州大学医学研究科・加齢生物学分野

従来プリオン病以外のアミロイドーシスは非伝播性アミロイドーシスと分類されてきた。しかし、両者には共通点が多く、Prusiner が提唱した体外から侵入した異常構造プリオン(PrP<sup>Sc</sup>)が生理的構造プリオン(PrP<sup>C</sup>)の構造変化を誘発し、異常構造プリオンの増大・蓄積を引き起すという「蛋白質仮説」がアミロイドーシスでも成立する可能性が指摘されてきた。実際、多くのアミロイド線維の試験管内形成が既存のアミロイド線維添加で加速される (**Seeding**)。最近では **seeding** がアミロイド線維であることを示す重要な条件の1つになりつつある。このような病理的構造 (アミロイド線維) を持つ蛋白質が、生理的構造の蛋白質 (アミロイド蛋白質) を自らと同一の構造へと変換することによって、アミロイド沈着が促進・誘発される、『異常構造蛋白質による**伝播 (Transmission)**』がアミロイドーシスの発症の基本的メカニズムであるという作業仮説が、2種のアミロイドーシスで証明されている。

マウス反応性(AA)アミロイドーシスや老化 (AApoAll) アミロイドーシスでは極微量のアミロイド線維の投与がアミロイド線維の沈着を促進する。このような促進はアミロイド線維の異常構造に依存しており、プリオン病と類似した伝播を示すことが生体で確認され、アミロイド線維の伝播という視点からアミロイドーシスの発症機構や予防・治療方法を検討する必要が生じて来ている。これらのアミロイドーシスでは、ヒトやマウスの各種天然アミロイド線維や試験管で合成した多種のアミロイド線維の投与もアミロイド沈着を誘導する。すなわちアミロイド線維が自己とは異なった種類のアミロイド蛋白質の線維形成を促進することが示されている。最近このような異なったアミロイド線維間の相互作用 (**Cross-seeding**) が、蛋白質化学的にも、疫学的にも、注目されている。アミロイドーシスの発症年齢、重症度などに見られる顕著な個人差の原因として、生活環境に由来するアミロイド線維による伝播が何らかの役割を果たす可能性があることを示唆している。

しかしながら (1) 家族性アミロイドポリニューロパチーのモデルマウスでは明確な伝播は認められない、(2) **Cross-seeding** の効率は非常に低い、(3) 環境中のアミロイド線維は極微量である。などの事実から、アミロイドーシス発症・予防における伝播機構の普遍性や意義についてはより詳細に検討する必要がある。

- [演題名] III. アミロイドーシス全体に関わる研究課題：現状と今後の方向性  
4. 家族性アミロイドポリニューロパチーモデルマウスの開発と発症機構の解析

[演者名] 氏名：前田 秀一郎

所属：山梨大学大学院医学工学総合研究部 生化学

筆者らは、アミロイド形成に関与する因子の検索や、治療法の試行のため、家族性アミロイドポリニューロパチー (FAP) のトランスジェニックマウスモデルやアミロイド関連蛋白質の遺伝子を改変したマウスを作製して研究を進めている。そこで、ワークショップでは以下のテーマにつき、筆者らの研究の現状と課題、今後の方向性を、世界の他の研究室における研究成果にも言及しながら考察したい。

- 1) FAP の疾患モデルマウスの開発
- 2) アミロイド沈着への血清アミロイド P 成分 (SAP; APCS) の関与の解析
- 3) アミロイド沈着に関与する環境中の因子の検索
- 4) 治療法の試行

## AL アミロイドーシス分科会

厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患克服事業  
アミロイドーシスに関する調査研究班  
主任研究者 山田正仁  
事務局 小野賢二郎、辻口悦子  
金沢大学大学院医学系研究科  
脳老化・神経病態学(神経内科学)  
〒920-8640 金沢市宝町13-1  
Tel 076-265-2293 Fax076-234-4253  
amyloid@med.kanazawa-u.ac.jp

## AL アミロイドーシス臨床試験検討会プログラム

日時：12月23日(金)午後1時～3時

場所：京都府立医科大学附属病院第6会議室

挨拶	金沢大学神経内科	山田正仁
議題		
1) 池田班における臨床試験の成績	信州大学第三内科	松田正之
2) 中等量メルファラン投与の経験	広島赤十字原爆病院	麻奥英毅
3) 新規臨床試験プロトコール検討	京都府立医科大学	島崎千尋
4) その他		

厚生労働省 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  
アミロイドーシスの画期的診断・治療法に関する研究班

平成 17 年度 合同研究報告会  
プログラム

日 時：平成 18 年 2 月 9 日（木） 9：45－16：30  
2 月 10 日（金） 9：30－16：15

場 所：KKR ホテル東京 11 階 孔雀の間  
東京都千代田区大手町 1-4-1  
TEL 03-3287-2921（代表）

アミロイドーシスに関する調査研究班

主任研究者 山田正仁

事務局：金沢大学大学院脳老化・神経病態学（神経内科）

〒920-8640 石川県金沢市宝町 13-1

TEL: 076-265-2293, FAX: 076-234-4253

E-mail: amyloid@med.kanazawa-u.ac.jp

アミロイドーシスの画期的診断・治療法に関する研究班

主任研究者 池田 修一

事務局：信州大学医学部内科学（神経内科、リウマチ・膠原病内科）

〒390-8621 松本市旭 3-1-1

TEL 0263-37-2673, FAX 0263-34-0929

E-mail: amyloid@hsp.md.shinshu-u.ac.jp

## 連絡事項

- ・発表時間は1演題につき発表10分、討論5分です。(時間厳守)
- ・○印は演者です。(演者は分担研究者の先生でもなくても結構です)
- ・太字は発表演題を中心となって推進した分担研究者、研究協力者です。
- ・発表は全て、あらかじめ送って頂きましたPower Point ファイルをWindows PC プロジェクターで投影して行います。
- ・分担研究者会議

アミロイドーシスに関する調査研究：2月9日 昼食時

アミロイドーシスの画期的診断・治療法に関する研究：2月10日 昼食時

各班の分担研究者、研究協力者の先生方は「11階鳳凰の間」にお集まり下さい。

2月9日(木)

アミロイドーシスに関する調査研究班 研究報告会

9:45 挨拶 厚生労働省健康局疾病対策課

9:50 挨拶 主任研究者 山田 正仁

I. AL アミロイドーシス (10:00~11:00)

座長 河野 道生

1. AL アミロイドーシスに対する治療法の基礎的研究 10:00  
—PPAR $\beta$  リガンドのスクリーニングとその増殖抑制作用—  
かわのみちお  
○河野道生、大津山賢一郎  
山口大学大学院医学系研究科・生体シグナル解析医学講座
2. 免疫グロブリン L 鎖 C 末端部分に対する抗体を用いた AL アミロイドーシス  
の生化学的および免疫組織化学的検討 10:15  
ほしいよしのぶ  
石原得博、○星井嘉信、小野龍宣、崔丹、河野裕夫  
山口大学医学部構造制御病態学講座(病理学第一講座)
3. 形質細胞異常症に対するメルファラン中等量療法の毒性と効果 10:30  
あさおくひでき  
○麻奥英毅<sup>1)</sup>、片山雄太<sup>2)</sup>  
広島赤十字・原爆病院・検査部<sup>1)</sup>、同第4内科<sup>2)</sup>
4. 原発性アミロイドーシスに対する中等量メルファランによる寛解導入療法と  
自家末梢血幹細胞移植療法：新規プロトコールの作成 10:45  
しまざきちひろ  
○島崎千尋<sup>1)</sup>、麻奥英毅<sup>2)</sup>、畑 裕之<sup>3)</sup>  
京都府立医科大学血液・腫瘍内科<sup>1)</sup>、広島赤十字原爆病院血液内科<sup>2)</sup>、  
熊本大学血液内科<sup>3)</sup>

II. FAP (11:00~12:30)

座長 安東 由喜雄

5. モデルマウスを用いた FAP 発症機構の解析—ATTR 沈着は seeding  
に依存しない? 11:00  
ふしゅうえい  
○付 笑影<sup>1)</sup>、巖 景民<sup>1)</sup>、是永 龍巳<sup>1)</sup>、姚 俊潔<sup>1)</sup>、張 桓宇<sup>1)</sup>、張 蓓茹<sup>1)</sup>、葛 鳳霞<sup>1)</sup>、  
澤下 仁子<sup>1)</sup>、森 政之<sup>1)</sup>、池田 修一<sup>2)</sup>、前田 秀一郎<sup>3)</sup>、樋口 京一<sup>1)</sup>  
信州大学大学院医学研究科加齢生物学分野<sup>1)</sup>、信州大学医学部第3内科<sup>2)</sup>、山梨大学大  
学院医学工学総合研究部<sup>3)</sup>
6. 変異 TTR の安定性と細胞の Quality Control System がアミロイドーシス発症に  
及ぼす影響の検討 11:15  
せきじま よしき  
池田 修一<sup>1)</sup>、○関島 良樹<sup>1,2)</sup>、J.W. Kelly<sup>2)</sup>  
信州大学医学部神経内科、リウマチ・膠原病内科<sup>1)</sup>、スクリプス研究所<sup>2)</sup>

7. 家族性アミロイドポリニューロパチーのアミロイド沈着過程におけるニトロソ化の役割 11:30  
 斉藤史織<sup>1)</sup>、○安東由喜雄<sup>2)</sup>、中村政明<sup>3)</sup>、植田光晴<sup>4)</sup>、金 在美<sup>5)</sup>、異島 優<sup>1)</sup>、赤池孝章<sup>6)</sup>、小田切優樹<sup>1)</sup>  
 熊本大学大学院医学薬学教育部・研究部 (薬物動態制御学<sup>1)</sup>、病態情報解析学<sup>2)</sup>、神経内科学<sup>4)</sup>、遺伝子機能応用学<sup>5)</sup>、微生物学<sup>6)</sup>)、国立水俣病総合研究センター<sup>3)</sup>
8. siRNA による FAP の遺伝子治療におけるインターフェロンの *in vivo* 誘導の回避の検討 11:45  
 ○久保寺隆行<sup>くほでらたかゆき</sup>、海野敏紀、仁科一隆、横田隆徳、水澤英洋  
 東京医科歯科大学脳神経病態学
9. FAP の肝臓移植の効果に関する検討—肝臓移植 10 年後に死亡した FAP ATTR V30M 患者の剖検例を通して 12:00  
 ○山下太郎<sup>やましたたろう</sup><sup>1)</sup>、姫野慎吾<sup>2)</sup>、植田光晴<sup>1)</sup>、岡本定久<sup>1)</sup>、孫続国<sup>2)</sup>、植田明彦<sup>1)</sup>、三隅洋平<sup>1)</sup>、三隅将吾<sup>3)</sup>、庄司省三<sup>3)</sup>、内野 誠<sup>1)</sup>、安東由喜雄<sup>2)</sup>  
 熊本大学大学院医学薬学研究部、神経内科学分野<sup>1)</sup>、同病態情報解析学分野<sup>2)</sup>、薬学生化学分野<sup>3)</sup>
10. FAP 患者肝を利用したドミノレシピエントの胃粘膜へのアミロイド沈着 12:15  
 池田修一<sup>たけいよういち</sup>、○武井洋一、矢崎正英  
 信州大学医学部神経内科、リウマチ・膠原病内科

12:30~13:30 昼 食

アミロイドーシスに関する調査研究 分担研究者会議  
 (11 階 鳳凰の間)

### Ⅲ. 脳アミロイドーシス (13:30~14:30) Part 1 座長 東海林 幹夫

11. 新たなガンマ・セクレターゼ調節因子の検索 13:30  
水澤英洋、○三條伸夫<sup>さんじょうのぶお</sup>  
東京医科歯科大学大学院脳神経病態学(神経内科学)
12. Beta-site APP cleaving enzyme 1 (BACE1)の発現に関する解析 13:45  
○玉岡 晃<sup>たまおか あきら</sup><sup>1)</sup>、原田祐嗣<sup>1)</sup>、石井一弘<sup>1)</sup>、荒木 亘<sup>2)</sup>  
筑波大学大学院人間総合科学研究科病態制御医学専攻神経病態医学分野(神経内科学)<sup>1)</sup>  
国立精神神経センター神経研究所疾病研究第六部<sup>2)</sup>
13. 脳 A $\beta$  42 選択的除去療法の検討 14:00  
東海林幹夫<sup>1)</sup>、○瓦林毅<sup>かわらばやし たけし</sup><sup>2)</sup>、神成一哉<sup>1)</sup>、松原悦朗<sup>3)</sup>、阿部康二<sup>2)</sup>  
弘前大学医学部脳神経統御部門<sup>1)</sup>、岡山大学大学院医歯薬学総合研究科  
神経病態内科学<sup>2)</sup>、国立長寿医療センター研究所・アルツハイマー病研究部<sup>3)</sup>
14. 遺伝性アルツハイマー病における脳内 A $\beta$  アミロイド沈着への  
血清アミロイド P 成分の関与に関する研究 14:15  
○前田秀一郎<sup>まえだしゅういちろう</sup><sup>1)</sup>、Henry Wati<sup>1)</sup>、河西あゆみ<sup>2)</sup>、伊藤禎洋<sup>いとう ちやうやう</sup><sup>1,3)</sup>、河野裕夫<sup>4)</sup>、  
石原得博<sup>4)</sup>、東海林幹夫<sup>5)</sup>、瓦林毅<sup>5)</sup>、松原悦朗<sup>5)</sup>  
山梨大学大学院医学工学総合研究部・生化学<sup>1)</sup>、分子情報伝達学<sup>2)</sup>、山梨大学総合分析実  
験センター<sup>3)</sup>、山口大学医学部構造制御病態学<sup>4)</sup>、岡山大学大学院医歯学総合研究科・神  
経病態内科<sup>5)</sup>

### Ⅳ. 脳アミロイドーシス (14:30~15:15) Part 2 座長 葛原 茂樹

15. アルツハイマー病患者の脳脊髄液は $\beta$ アミロイド線維形成を促進する 14:30  
山田正仁<sup>1)</sup>、○小野賢二郎<sup>おの けんじろう</sup><sup>1)</sup>、野口もえ子<sup>1)</sup>、松本泰子<sup>1)</sup>、柳瀬大亮<sup>1)</sup>、岩佐和夫<sup>1)</sup>、  
内木宏延<sup>2)</sup>  
金沢大学大学院脳老化・神経病態学(神経内科)<sup>1)</sup>、福井大学医学部病因病態医学講座・  
分子病理学領域<sup>2)</sup>
16. 我が国における脳アミロイドアンギオパチーに関する全国疫学調査 14:45  
山田正仁<sup>1)</sup>、○廣畑美枝<sup>ひろはた みえ</sup><sup>1)</sup>、吉田光宏<sup>1)</sup>、池田修一<sup>2)</sup>、玉岡晃<sup>3)</sup>、葛原茂樹<sup>4)</sup>、  
東海林幹夫<sup>5)</sup>、安東由喜雄<sup>6)</sup>、徳田隆彦<sup>7)</sup>、  
金沢大学大学院脳老化・神経病態学(神経内科)<sup>1)</sup>、信州大学医学部神経内科、リウマ  
チ・膠原病内科<sup>2)</sup>、筑波大学臨床医学系神経内科<sup>3)</sup>、三重大学医学部神経内科<sup>4)</sup>、岡山  
大学大学院神経病態内科学<sup>5)</sup>、熊本大学臨床検査医学<sup>6)</sup>、京都府立医科大学神経内科<sup>7)</sup>
17. 脳アミロイドアンギオパチーの脳脊髄液診断マーカー研究 15:00  
○伊藤伸朗<sup>いとうのぶお</sup><sup>1)</sup>、金丸和富<sup>2)</sup>、斎藤裕子<sup>3)</sup>、石黒幸一<sup>4)</sup>、村山繁雄<sup>5)</sup>、葛原茂樹<sup>1)</sup>  
三重大学大学院医学研究科神経病態内科学(神経内科)<sup>1)</sup>、東京都老人医療センター神  
経内科<sup>2)</sup>、東京都老人医療センター剖検病理科<sup>3)</sup>、三菱化学生命科学研究所<sup>4)</sup>、東京都老  
人総合研究所老年病のゲノム解析研究チーム(神経病理)<sup>5)</sup>