

180731012A

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19年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 山田正仁

平成20(2008)年3月

目 次

[I] 総括研究報告

主任研究者 山田正仁	1
------------------	---

[II] 分担研究報告

1. 長期透析患者に合併した骨盤内巨大アミロイド腫瘍の画像的特徴	11
高市憲明 虎の門病院腎センター	
2. 献腎移植を行った透析患者における透析アミロイドーシスの臨床経過	17
下条文武 新潟大学大学院医歯学総合研究科内部環境医学講座(第2内科)	
3. 遊離脂肪酸による β 2-ミクログロブリンアミロイド線維の伸長反応促進効果の検討	19
内木宏延 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	
4. Apolipoprotein A-II (apoA-II) の部分ペプチドを用いたアミロイド線維形成機構	22
樋口京一 信州大学大学院医学系研究科加齢生物学分野	
5. Apolipoprotein A-IIの多型とマウス老化アミロイドーシス:	28
<i>Apoa2f</i> congenic マウスを用いた解析 樋口京一 信州大学大学院医学系研究科加齢生物学分野	
6. アミロイドーシスモデルマウスを用いたブドウ種子由来ポリフェノールの	33
アミロイドーシス発症抑制効果の解析 前田秀一郎 山梨大学大学院医学工学総合研究部生化学	
7. アミロイドーシス特有の病理像を認識するプローブの探索	39
工藤幸司 東北大学先進医工学研究機構高度情報通信分野	
8. 大腿の陳旧性血腫様病変に伴うアミロイドーシス	44
石原得博 山口大学大学院医学系研究科情報解析医学系学域病理形態分野	

9. 我が国における家族性アミロイドーシスの疫学 ……………	48
-新規集積地の同定とその臨床的特徴-	
山田正仁	
金沢大学大学院脳老化・神経病態学(神経内科)	
10. FAP患者における腹壁および胃アミロイドの野生型：変異型TTRの年齢別比率の検討……………	51
池田修一	
信州大学医学部脳神経内科、リウマチ・膠原病内科	
11. 血清アルブミンはトランスサイレチンのアミロイド形成を阻止する！ ……………	54
安東由喜雄	
熊本大学大学院医学薬学研究部 病態情報解析学	
12. Ultrasonicationを用いた生理的pH下でのトランスサイレチンのアミロイド形成 ……………	60
-in vitroでの治療研究の新たなツール-	
安東由喜雄	
熊本大学大学院医学薬学研究部 病態情報解析学	
13. Aph-1を介した γ セクレターゼ活性の調節メカニズムの解明……………	65
水澤英洋	
東京医科歯科大学大学院脳神経病態学(神経内科学)	
14. エストロゲンのアルツハイマー病 β アミロイド線維に対する抗アミロイド効果 ……………	69
山田正仁	
金沢大学大学院脳老化・神経病態学(神経内科)	
15. Transgenic mouse modelを用いた脳アミロイド蓄積機序の検討と治療法の開発 ……………	73
東海林幹夫	
弘前大学大学院医学研究科 脳研神経内科学講座	
16. アルツハイマー病の抗体治療 ……………	76
東海林幹夫	
弘前大学医学部脳研神経内科	
17. 典型的老人斑を欠く変異型アルツハイマー病アイオワ家系脳の生化学的解析 ……………	79
玉岡 晃	
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	
(臨床医学系神経内科)	
18. 慢性脳低灌流ラットにおけるアミロイド β 蛋白の発現 ……………	84
玉岡 晃	
筑波大学大学院人間総合科学研究科病態制御医学分野(神経内科学)	

19. cerebral amyloid angiopathyの画像診断に関する検討(続報)	87
葛原茂樹 国立病院機構精神神経センター武蔵病院	
20. 認知症脳におけるBRI関連蛋白の検索	92
中里雅光 宮崎大学内科学講座神経呼吸内分泌代謝学分野	
21. AAアミロイドーシスモデル動物の病態発症における雌雄差とその要因に関する検討	94
中里雅光 宮崎大学医学部神経呼吸内分泌代謝学講座	
22. 抗ヒトSAA1.83-95の作製およびヒトAAアミロイドに対する免疫組織化学的検討	97
石原得博 山口大学大学院医学系研究科情報解析医学系学域病理形態分野	
23. 生検消化管粘膜のAA定量	101
山田俊幸 自治医科大学 臨床検査医学	
24. 関節リウマチ続発性アミロイドーシスにおける腎アミロイド沈着の	104
パターン分類と臨床症状の相関について 佐伯 修 大阪府立大学 総合リハビリテーション学部 栄養学専攻	
25. メトトレキサートは日本人関節リウマチ続発性アミロイドーシスの予後を改善した	106
寺井千尋 東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター	
26. AAアミロイドーシス合併関節リウマチに対する抗サイトカイン療法の有用性	116
奥田恭章 道後温泉病院リウマチセンター内科	
27. AAアミロイドーシスのトシリズマブによる治療研究	120
2. AAアミロイドーシスの臨床研究会の発足 吉崎和幸 大阪大学保健センター	
28. ALアミロイドーシスに対する治療法の基礎的研究	125
-ALアミロイドーシスを含むMGUSにおける単クローン性形質細胞のNF- κ B活性について- 河野道生 山口大学・大学院医学系研究科・細胞シグナル解析学	

29. monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) 患者での 尿中Bence Jones 蛋白(λ型)と腎障害について 今井裕一 愛知医科大学 腎臓・膠原病内科	131
30. 全身性ALアミロイドーシスの組織学的改善の可能性 高市憲明 虎の門病院腎センター	137
31. ALアミロイドニューロパチー2例に対する自己末梢血幹細胞移植を併用した メルファラン大量療法の経験 池田修一 信州大学医学部脳神経内科、リウマチ・膠原病内科	143
33. ALアミロイドーシスに対する自家末梢血幹細胞移植併用メルファラン大量療法 石田禎夫 札幌医科大学医学部第一内科	147
34. 原発性AL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：中間解析 島崎千尋 京都府立医科大学血液・腫瘍内科	150
35. 2回のL-PAM大量療法後サリドマイド投与にて血液学的寛解が得られた 原発性アミロイドーシスの1例 麻奥英毅 広島赤十字原爆病院 検査部	153
[Ⅲ] 研究報告会、ワークショップ等プログラム	159
① AAアミロイドーシス分科会：第3回AA分科会プログラム (平成19年8月30日)	
② 夏のワークショッププログラムおよび抄録 (平成19年8月30日-31日)	
③ 平成19年度研究報告会プログラム (平成20年1月31日-2月1日)	
[Ⅳ] 研究成果の刊行に関する一覧表	183
[Ⅴ] 班構成員名簿	207

[I] 総括研究報告

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 山田正仁 金沢大学大学院脳老化・神経病態学（神経内科）教授

研究要旨 アミロイドーシス各病型[①AL、②AA、③家族性アミロイドポリニューロパチー（FAP）、④透析、⑤脳（アルツハイマー病（AD）、脳アミロイドアンギオパチー（CAA）]ごとの戦略および全病型に共通する基盤的研究により、疫学調査、治療プロトコル確立、新規診断・予防・治療法開発等を行った。臨床個人調査票に基づき、わが国の家族性アミロイドーシスの疫学を明らかにした。ALでは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からなる新規治療プロトコルによる全国多施設臨床試験を実施し有用性を評価し、他の治療オプション（同種ミニ移植など）の有用性を報告した。AAでは抗サイトカイン療法の有用性を示し、特にIL-6受容体抗体トシリズマブが優れていたことから、本剤によるAAアミロイドーシスに対する世界初の全国多施設臨床試験体制を確立した。FAPでは新規集積地であることが判明した石川県のTTR Val30Met型FAPの特徴を明らかにし、Val30Met型FAPでは加齢に伴い野生型TTR沈着が増加することを示し、更に治療薬開発に有用なin vitroのTTRアミロイド形成系を報告した。透析アミロイドーシスでは腎移植が症状の改善や進行の抑制に有用であることを明らかにし、遊離脂肪酸によるアミロイド形成促進を発見した。脳アミロイドーシスではAph-1を介した γ セクレターゼ活性の調節機構、エストロゲンの抗アミロイド作用、抗A β 40抗体の治療的有用性、皮質微小出欠のCAA診断上の意義等を明らかにし、有用なA β オリゴマー特異抗体およびモデル動物を作成した。老化アミロイドーシスマウスのApoA-IIアミロイド線維形成機構解明が進展した。アミロイドイメージング開発では、micro PETによるアミロイドーシスマodel動物におけるアミロイド画像化に成功し、臨床応用の段階に至った。

分担研究者

分担研究者		病院長	
下条文武	新潟大学大学院医歯学総合研究科 内部環境医学講座 教授	島崎千尋	京都府立医科大学大学院医学研究科 血液・腫瘍内科 講師
池田修一	信州大学医学部内科学脳神経内科、 リウマチ・膠原病内科 教授	吉崎和幸	大阪大学保健センター 教授
樋口京一	信州大学医学部大学院医学研究科 加齢生物学分野 教授	東海林幹夫	弘前大学大学院医学研究科附属脳神 経血管病態研究施設 脳神経内科学 講座 教授
玉岡 晃	筑波大学人間総合科学研究科病態制 医学専攻 教授	麻奥英毅	広島赤十字・原爆病院検査部 部長
高市憲明	虎の門病院腎センター内科 部長	石原得博	山口大学大学院医学系研究科情報解 析医学系学域病理形態分野 教授
山田俊幸	自治医科大学臨床検査医学 准教授	河野道生	山口大学大学院医学系研究科細胞シ グナル解析学分野 教授
前田秀一朗	山梨大学大学院医学工学総合研究部 生化学講座第一教室 教授	奥田恭章	道後温泉病院リウマチセンター内科 部長
内木宏延	福井大学医学部医学科病因病態学講 座分子病理学領域病理学 教授	安東由喜雄	熊本大学医学部大学院医学薬学研究 部病態情報解析学 教授
今井裕一	愛知医科大学医学部内科学講座腎臓 ・膠原病内科 教授	中里雅光	宮崎大学医学部内科学講座神経呼吸 内分泌代謝学分野 教授
葛原茂樹	国立精神・神経センター武蔵病院		

工藤幸司 東北大学先進医工学研究機構高度情報通信分野 教授
水澤英洋 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科脳神経病態学分野 教授

A. 研究目的

アミロイドーシスの分子病態に基づく早期診断・治療法の確立を目的とする。そのために、アミロイドーシス病型ごとの戦略並びに全病型共通の発症機構の基盤的研究により、本症の発症動向の把握と共に、早期診断、治療成績の向上、新規診断、予防・治療法の開発を行う。研究成果は、本症患者、さらには多数の発症リスク保有者に対する医療、保健に貢献する。

1) AL アミロイドーシス：従来報告されてきた本症診断後の 50 %生存は約 1 年である。本症に対する治療法として自家末梢血幹細胞移植併用療法が注目されている。本研究では、自己末梢血幹細胞移植併用療法の有用性を高める新規プロトコルを確立するために、新規プロトコルによる全国多施設臨床試験を実施する。さらに、その他の治療オプションの、AL の分子病態解明に基づく新規診断・治療法開発研究を行う。

2) AA アミロイドーシス：関節リウマチ (RA) 患者の 5-10%は本症を発症し、本症合併した場合の予後は不良である。リウマチ性疾患における本症発症の危険因子、予後規定因子の解明、早期診断・治療指針の作成、分子病態解明に基づく抗サイトカイン療法の確立をめざす。

3) 家族性アミロイドポリニューロパチー (FAP)：本症の根本治療には肝移植があるが、その有効性や問題点を明らかにすること、肝移植が適用できない患者にも応用可能な治療法の開発が必要である。本症の病態解明、トランスサイレチン (TTR) 沈着機構の解明とその制御により、新規予防・治療法開発をめざす。

4) 透析アミロイドーシス：長期透析患者数と共に本症は増加している。本症合併の危険因子同定、早期発見法確立、治療成績の向上、 β_2 -ミクログロブリン (β_2 -m) 線維形成過程の解明による新規治療法開発をめざす。

5) 脳アミロイドーシス：アルツハイマー病 (AD) は認知症の過半数を占め、脳アミロイドアンギオ

パチー (CAA) は高齢者の脳葉型出血の主要な原因である。本研究では AD、CAA 脳に蓄積するアミロイド β 蛋白 ($A\beta$) の沈着過程の分子病態解明を通じ、アミロイドを標的とした新しい早期診断マーカー、新規予防・治療法の開発を行う。

6) アミロイドーシスに共通する発症機構解明に基づく診断・予防・治療法開発およびその他のアミロイドーシス：各種アミロイドーシスに共通するアミロイド沈着機構を統合的に研究し、診断、予防・治療法への応用を行う。特に、特異的プローブを用いたアミロイドイメージングを開発し臨床診断への応用を行う。

B. 研究方法

1) アミロイドーシスの疫学：特定疾患治療研究事業の臨床調査個人票 (2003-2005 年度) を用い、本症の疫学、特に FAP 患者の全国分布を検討した (山田正仁)。

2) AL アミロイドーシス：

① 自家末梢血幹細胞移植併用新規プロトコルによる臨床試験及び他の治療法の検討：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による新しいプロトコルによる全国多施設臨床試験を実施した。さらに各施設における本療法による AL 治療経験例を検討した (島崎、高市、池田、石田ほか)。さらに、メルファラン大量療法後のサルベージ療法としてサリドマイドを投与した例、同種ミニ移植 (RIST) 実施例を検討した (麻奥)。

② BJP 蛋白の解析：AL を含む monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) 患者について尿中 Bence Jones 蛋白 (BJP) と腎障害の関連を検討した (今井)。

③ 抗 NF- κ B 療法の開発：アミロイド原性の免疫グロブリン L 鎖を産生する単クローン性形質細胞の抗 NF- κ B 活性について検討した (河野)。

3) AA アミロイドーシス：

① 臨床的研究：RA に合併する AA アミロイドーシスについて、腎臓のアミロイド沈着パターンと腎機能の予後との関係 (佐伯)、メトトレキサート治療導入の有無と治療予後との関係を検討した (寺井)。AA アミロイドーシスに対する抗サイトカイン療法 (インフリキシマブ、エタネルセブ

ト、トシリズマブ)の有用性を検討した(奥田)。抗IL-6受容体抗体(トシリズマブ)による全国多施設共同臨床試験を遂行するために、AAアミロイドーシス臨床研究会を発足させ、臨床試験プロトコールを作成した(吉崎ほか)。

② 基礎的研究: 本症の診断および発生病理の解明に有用な新規抗SAA抗体の開発を目的として、合成ペプチド(SAA1.83-95)を抗原とする抗SAA抗体の作製を試みた(石原)。本症の生検消化管粘膜からAAを定量する方法を確立し、病理所見との相関を検討した(山田俊幸)。AAアミロイドーシスマウスにおけるSAA生合成及び脂質代謝関連酵素発現の雌雄差を検討した(中里)。

4) FAP:

① FAPの病態及び肝移植治療に関する研究: 疫学研究により石川県がFAPの新規集積地として同定されたため、石川県のFAPを調査した(山田正仁)。Val30Met型FAP患者44名の腹壁脂肪吸引生検と13名の胃生検の沈着アミロイドについて、Congo red染色後のスライド標本よりアミロイド線維蛋白を抽出し、質量分析計(LC-MS/MS)により野生型TTR(V30)と変異型TTR(M30)の構成比を検索、さらに野生型と変異型の比について、発症年齢、生検時の年齢、罹病期間などの患者背景と比較検討した(池田)。

② FAPの発症機構解明および新規治療法開発に関する研究: 生体内に豊富に存在するヒト血清アルブミン(HSA)がTTRのアミロイド形成に与える影響を検討した(安東)。生理的pH下でultrasonicationを用いることによりTTRのアミロイド形成促進を試みた(安東)。

5) 透析アミロイドーシス:

① 臨床的研究: 献腎移植を行った維持透析患者32名について臨床経過を調査し移植の効果を検討した(下条)。骨盤内に形成された透析アミロイド腫瘍の画像的特徴を検討した(高市)。

② 基礎的研究: *In vitro* β 2-mアミロイド線維形成系を用い、遊離脂肪酸の β 2-mアミロイド線維伸長促進効果、機序を解析した(内木)。

6) 脳アミロイドーシス:

① A β アミロイド沈着分子病態解明とAD診断治療法開発: γ セクレターゼ構成因子の1つであるAph-1の量的変化がもたらす γ セクレターゼ活性

の変化を検討するために、HEK293細胞にAPP遺伝子導入したstable細胞にAph-1aLを遺伝子導入した場合、siRNAでノックダウンした場合等に、培養液中に産生されるA β 40及びA β 42の量的変化をELISA法にて測定した(水澤)。慢性脳虚血がA β 産生に与える影響を明らかにするために両側総頸動脈結紮モデルラット脳を検討した(玉岡)。疫学研究でホルモン補充療法を受けている女性ではAD発症率が低いことから、エストロゲンがA β 凝集過程および既成凝集体の不安定化過程に及ぼす効果を、生体条件試験管内モデルを用いて解析した(山田正仁)。AD病態惹起分子と考えられているA β オリゴマーに対する抗体を作成し、本抗体が認識するオリゴマーがAD脳に存在するかどうか、A β オリゴマーの神経毒性や線維形成能を中和するかどうかを検討した(東海林)。Tg2576マウスとpresenilin-1 L286Vマウスとのdouble transgenic (Tg) mouse、TgTau^{P301L}マウス、TgTau^{P301L}とTg2576のdouble Tgマウス、変異 α シヌクレイン発現モデルマウス(Tg α SYN)を用いてA β 、リン酸化タウ、リン酸化 α シヌクレインの蓄積を検討し、更に抗A β 40抗体投与による治療法開発を行った(東海林)。

② CAAに関する研究: MRI gradient-echo法(T2*)を用いて高齢者(60歳以上の連続548例)のcerebral microbleeds(CMBs)を検討した(葛原)。高度のCAAを呈し典型的老人斑を欠くアイオワ型APP変異(Asp23Asn)を有する家系の患者脳に沈着するA β 分子を解析した(玉岡)。

③ BRI2関連蛋白に関する研究: 家族性英国型あるいはデンマーク型認知症はBRI2遺伝子変異による常染色体優性早期発症認知症であるが、BRI2関連蛋白のADへの関与を明らかにするために、BRI2関連蛋白(BRI2および3の分泌部位)に対する抗体を作製しAD脳を免疫染色した(中里)。

7) アミロイドーシスに共通する発症機構解明に基づく診断・予防・治療法開発および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におけるApoA-IIアミロイド線維形成に関与するアミノ酸組成について検討した(樋口)。アミロイドイメーシング開発の目的で、アミロイドーシス動物モデルにアミロイド標識プローブとして¹¹C]BF-227を投与し、in vivo micro PET画像及び

ex vivo オートラジオグラフィを観察した(工藤)。老化アミロイドーシスモデル及びADモデルマウスにブドウ種子由来ポリフェノール (GSE) を投与し発症抑制効果を検討した (前田)。大腿の陳旧性血腫性病変に伴うアミロイドーシス7例について検討した (石原)。

(倫理面への配慮)

患者を対象とする臨床研究 (診断、治療、遺伝子解析等)、疫学研究等については各施設の倫理審査委員会の承認、それに基づく説明と同意を得て研究を実施した。遺伝子組み換え動物を含む動物実験に関しては、各施設の指針に基づき動物実験委員会等の承認を得た上で研究を実施した。

C. 研究結果

1) アミロイドーシスの疫学: 2003-2005 年度には受給者数は約 1000 名/年であった。家族性アミロイドーシスの都道府県別有病率 (人口 100 万対) の推計では、3 年とも長野(11.0-15.5)、熊本(10.1-10.3)、石川(3.5-4.2) の順であり、その他の都道府県は 2.0 以下であった。

2) AL アミロイドーシス:

①自家末梢血幹細胞移植併用新規プロトコールによる臨床試験及び他の治療法の検討: 本研究班 AL 分科会は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からなる原発性 AL アミロイドーシス治療プロトコールを作成、全国 11 施設からなる臨床試験体制 (班員 5 名及び研究協力者 9 名が参加) を構築し、6 名の患者を登録した。臓器病変は腎 (5 例)、消化管 (3 例)、神経 (2 例)、心臓 (1 例) であった。寛解導入療法において grade3 以上の重篤な非血液毒性はみられなかった。採取 CD34+細胞数は 2-5 回のアフレーシスで計 $0.08-2.27 \times 10^6/\text{kg}$ であり、6 例中 2 例でのみ目標 CD34+細胞数 ($2 \times 10^6/\text{kg}$) を採取し得た。採取不良例では他の幹細胞動員療法が行われ、6 例全例で自家末梢血幹細胞移植が行われた。移植後の血球回復は速やかで、全例が生存中である。移植後の血液学的効果は PR5 例、SD1 例で、臓器効果は 2 例にみられ、血清 free light chain の判定は効果判定に有用であった。

AL アミロイドーシス患者 4 例に対し自家末梢

血幹細胞移植療法併用メルファラン大量療法、経時的な腎組織評価を行い、3 例で臨床的改善、うち 1 例では組織学改善も認めた。末梢神経障害を主徴とする AL アミロイドーシス患者 2 例に対し自家末梢血幹細胞移植療法併用メルファラン大量療法を行い、血液学的寛解と共に末梢神経障害の改善を認めた。

メルファラン大量療法の非寛解例 4 例にサルベージ療法として、RIST を実施し寛解 (1 例)、サリドマイド投与にて寛解あるいは臨床効果 (3 例) を認めた。

②BJP 蛋白の解析: MGUS あるいは AL アミロイドーシス 12 例において腎障害と尿中軽鎖との関連を検討したところ、 λ 型軽鎖 2 量体 BJP 検出例はアミロイド沈着の有無に関わらず腎障害を認めた。

③抗 NF- κ B 治療法の開発: NF- κ B 活性、SDF-1 α 活性は細胞表面の CD54 蛋白発現と正の相関を示した。CD54 発現は AL を含む MGUS では極めて高く、一方、骨髄腫細胞株において有意に低かった。SDF-1 α 添加で単クローン性形質細胞を培養すると CD54 発現が上昇した。

3) AA アミロイドーシス:

①臨床的研究: AA 合併 RA について、アミロイド沈着が血管に限局する場合に較べて糸球体にある例では腎機能の予後が悪かった。AA 合併 RA に対するメソトレキセート導入後、AA アミロイドーシスの予後は改善しており、RA が抑えられた結果と考えられた。AA 合併 RA に対する抗サイトカイン療法の有用性の検討では、すべての抗サイトカイン療法は SAA を抑制し、臓器障害の進行もほぼ認められず、基本的に有用と考えられたが、特にトシリズマブは SAA 低下能、臨床症状改善能、組織学的改善能が優れていた。トシリズマブによる全国多施設臨床試験を円滑に遂行するための体制 (AA アミロイドーシス臨床研究会) を発足させ、第一段階の治療前観察期間のプロトコールを確立した。

②基礎的研究: 作製した抗 SAA1.83-95 抗体は本症 51 例中 37 例 (73%) のアミロイドを免疫染色した。本症の生検消化管粘膜から 4M グアニジン塩酸でアミロイドを可溶化し高感度 ELISA で AA を定量化する方法を確立した。本定量結果は病理

学的評価とよく相関し、本診断法はアミロイドの陽性、陰性の判定に有用であることが示された。本症モデルマウスの SAA1 血中濃度、エストロゲン受容体発現、肝リパーゼ遺伝子発現等は、雄に較べて雌に有意に高かった。

3) FAP :

①FAP の病態及び肝移植治療に関する研究：石川県の FAP11 家系 28 例は全て TTR 型であり、うち 10 家系 26 例は Val30Met 変異、他の 1 家系 2 例は Leu58Arg 変異であった。石川県の Val30Met 型 FAP は高齢発症で家族歴を高率に認めることが特徴であった。Val30Met 型 FAP のアミロイドの野生型 TTR(V30)と変異型 TTR(M30)の構成比をみると、腹壁脂肪では生検時年齢が高くなると野生型の比率が高くなったが、胃では一定の傾向は得られなかった。

②FAP の発症機構解明および新規治療法開発に関する研究：HSA の共存により、TTR のアミロイド形成が有意に抑制され、TTR 四量体の安定性が上昇した。また、HSA は変性 TTR に対し高い結合性を示した。Ultrasonication により生理的 pH 下における TTR アミロイド形成が促進され、CD スペクトル分析で ultrasonication は TTR の四量体の減少及び二次構造の変化をもたらすことが示唆された。

4) 透析アミロイドーシス：

①臨床的研究：献腎移植を受けた維持透析患者 32 例中 9 例はアミロイド関節症を合併しており、非合併例と較べ透析期間が長かった。移植は症状の改善、進行の抑制に有効であったが、1 例は移植後、腎機能が保たれている中で頸椎の破壊性関節症の手術を受けていた。透析アミロイドーシスのアミロイド腫瘍の MRI は T1 強調画像で筋肉と同程度の低信号、T2 強調画像で筋肉やよりも低信号を示した。

②基礎的研究：In vitro β 2-m アミロイド線維形成系を用い、遊離脂肪酸（ラウリル酸、ミリスチン酸、御レイン酸、リノール酸）が強い線維伸長効果を有することを明らかにした。血清アルブミン共存下でも線維伸長効果が認められた。

5) 脳アミロイドーシス：

①A β アミロイド沈着分子病態解明と AD 診断治療法開発：Aph-1aL の発現により Aph-1 の増加と

共に A β 40 および 42 産生量を増加がみられたが、プレセニリン、ニカストリン、Pen-2 などの因子に量的変化はなかった。一方、siRNA による Aph-1aL ノックダウンでは A β 40 および 42 産生量は減少した。慢性低灌流モデルラットでは A β 40/42、APP、BACE1 の沈着、高発現を認めた。エストロゲンは濃度依存性に A β 40 および 42 の重合・伸長反応を抑制し、既存凝集体を不安定化させたが、アンドロゲンには抗アミロイド効果はなかった。A β オリゴマー特異抗体は AD 脳内のオリゴマーと結合し、in vitro の系で A β 凝集を抑制し A β オリゴマーの神経細胞毒性を中和した。複数の transgenic AD モデルを駆使することにより、A β アミロイドーシスに伴いタウオパチを二次的に誘発し、A β 沈着のみならず、神経原線維変化、神経細胞死を再現することに成功した。また、Tg α SYN モデルで α シヌクレインの脳内蓄積を再現し得た。A β 40C 末特異抗体による免疫療法で脳アミロイド斑及び CAA の減少を認めた。

②CAA に関する研究：MRI gradient-echo 法(T2*)上、皮質・皮質直下のみに CMBs が認められる表在型 CMB パターンは皮質下出血例と AD 症例で有意に多かった。表在型 CMB の分布は後頭葉に多く、特に皮質分水嶺領域に多かった。高度な CAA を有するアイオワ型 APP 変異患者脳では、A β 23-Asp と A β 23-Asn の双方が沈着し、N-、C-両末端で切断され全ての Asp 残基が部分的な翻訳後修飾を受けていた。

③BRI 関連蛋白に関する研究：BRI 関連蛋白 (BRI2 および 3 の分泌部位) に対する抗体は AD 脳の老人斑などの A β 沈着部位に染色性を示した。

6) アミロイドーシスに共通する発症機構解明に基づく診断・予防・治療法開発および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における ApoA-II アミロイド線維形成に関与するアミノ酸組成の検討では、線維形成には 16 番目の Gln が最重要であり、次いで 5 番目の Gln が重要であることが示唆されたが、アミロイド好発性と抵抗性の違いをまだ十分説明できなかった。アミロイドーシス動物モデルにアミロイド標識プローブとして [¹¹C]BF-227 を投与し、in vivo micro PET 画像及び ex vivo オートラジオグラフィを観察し、両試験に

において脾臓への高い集積を確認し得た。老化アミロイドーシスモデル及びADモデルマウスにブドウ種子由来ポリフェノール(GSE)を投与した所、小胞体ストレス抑制効果を認めたが、アミロイド沈着に変化を認めなかった。大腿の陳旧性血腫性病変に伴う限局性アミロイドーシスのアミロイド蛋白は既知のアミロイド蛋白に対する抗体とは反応しなかった。

D. 考察

1) アミロイドーシスの疫学：近年の本症による特定疾患受給者数は約 1000 名/年であり、過去 20 年以上に渡り増加を続けている。都道府県によるデータの電子入力が遅れており、調査票の利用上制約があることが大きな問題になっている。本年度は昨年よりも入力が増加した 2003-2005 年度のデータ解析を行ったが、興味深いことには、家族性アミロイドーシスの都道府県別有病率（人口 100 万対）は、常に長野、熊本、石川の順で一定しており、石川は長野、熊本に次ぐ FAP の集積地であることが明らかになった。

2) AL アミロイドーシス：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からなる原発性 AL アミロイドーシスの新規治療プロトコールを作成し、全国 11 施設が参加する臨床試験を行った。中等量メルファランによる寛解導入療法は、安全性には問題ないこと、幹細胞採取効率や寛解導入効果の面では不十分であること、また血液学治療効果と臨床的効果（臓器反応性）がみられることが明らかになった。今後、より効率のよい幹細胞採取方法の確立、移植前処理の効果が期待される。また、最近、プロテアソーム阻害薬ボルテゾミブの有用性が報告されており、次期プロトコールとしてボルテゾミブを組み込んだ寛解導入と自家末梢血幹細胞移植の併用を検討している。

また、自家造血幹細胞移植併用メルファラン大量療法により臨床的寛解ばかりでなく組織学的改善（アミロイド沈着の減少）がみられることが示され、積極的治療の有用性が明確にされた。末梢神経障害を主徴とする AL アミロイドーシスにおいても、本療法は末梢神経障害の進行を停止させ、症状を改善させることが期待されることが示

された。

さらに、メルファラン大量療法の非寛解例に対するサルベージ療法として、サリドマイド療法、RIST（ミニ移植）が有力な治療選択肢になりうることを示したことは意義が大きい。

また、AL アミロイド沈着の有無に関わらず尿中軽鎖 2 量体（特に λ 鎖）が存在していることが腎障害に重要な役割を果たしている可能性が示唆された。

AL アミロイドーシスの新規治療戦略として、抗 NF- κ B 療法の開発をめざして研究が進行しているが、今後、形質細胞の生存能と NF- κ B 活性、p53 遺伝子変異の有無等の関係を解明していく必要がある。

2) AA アミロイドーシス：メソトレキセート導入後本症の予後が改善したこと、3 種の抗サイトカイン療法はいずれも本症の進行阻止に有用であること、その中で特にトシリズマブによる IL-6 阻害療法が他と較べてより有効性が高いことが示唆された。そこで、トシリズマブによる AA 合併 RA に対する全国多施設共同臨床試験を円滑に実施するために AA アミロイドーシス臨床研究会を設立した。治療開始前の観察期間のプロトコールに加え、今後、第 2 段階の投与期間におけるプロトコールを確立する。これは世界初の臨床試験であり、本治療により難治性の本症が完全に制御されるようになることが期待される。

また、本症の基礎的研究として、新しい抗 SAA1.83-95 抗体を作製したが、この抗体は昨年報告した抗 SAA1.81-93 抗体よりも免疫組織化学的診断能が優れていた。また、生検消化管粘膜から微量の AA を抽出し定量する方法を確立した。病理学的評価法を補足する有用な AA アミロイドの評価法と考えられる。また、AA アミロイドーシスのモデルで雌雄差の影響が明らかになり、エストロゲン及びエストロゲン受容体を介した抗炎症機構が本症の発症に寄与していることが考えられた。

3) FAP：わが国第 3 の集積地であることが判明した石川県の FAP は Val30Met 型が大多数であるが、その臨床的特徴（高齢発症で家族性発症）は二大集積地である長野、熊本（若年発症で家族性発症）あるいは全国に散在する非集積地の Val30Met 型

FAP例の特徴（高齢発症で孤発性で男性が多い）とは異なっていた。わが国の TTR Val30Met 型 FAP には(i)early-onset and endemic type（長野、熊本）、(ii)late-onset and endemic type（石川）、(iii)late-onset and non-endemic type（全国に散在）の3臨床病型が存在することが明らかになった。沈着アミロイドの解析により、Val30Met 型 FAP では加齢に伴い野生型 TTR の沈着が増加するが、それは臓器によって異なる可能性があることが示された。老人性 TTR アミロイドーシスでは野生型 TTR が沈着する。今後、FAP で野生型 TTR の沈着に関わる因子や臨床症状との関連などを明らかにしていく必要がある。

血中アルブミンが TTR のアミロイド形成に抑制的に働くことが示された。腎障害や疾患の進行に伴うアルブミンレベルの低下が病態をさらに進行させている可能性が示される。また、ultrasonication を用いれば、生理的 pH 条件下で TTR アミロイド形成が促進されることを示した。この *in vitro* の系は TTR 凝集抑制による治療薬開発に有用と考えられる。

4) 透析アミロイドーシス：献腎移植を受ける透析患者は長期透析例で透析アミロイドーシスを合併し、腎移植が症状の改善や進行の抑制に有効であることが示された。腎移植後に投与される免疫抑制薬の抗炎症作用によって透析アミロイドーシスの症状が改善している可能性もある。移植時進行例もあると考えられ、更なる治療法の確立が望まれる。また、透析アミロイドーシスではアミロイド腫瘍を形成しやすく、MRI がアミロイド腫瘍検出に有用であることが示された。

In vitro β 2-m アミロイド線維形成系を用いた実験で、昨年度リゾリン脂質が β 2-m 線維形成を促進する作用を有することを示したが、本年度、リゾリン脂質に加えて、遊離脂肪酸も透析患者の生体環境下で β 2-m 線維形成を誘起する可能性があることが明らかになった。これらはアミロイド沈着の危険因子として作用しており、それらの制御は本症の治療、予防につながる可能性がある。

5) 脳アミロイドーシス：A β 産生酵素である γ セクレターゼ活性を修飾する presenilin 複合体の構成因子 Aph-1 と結合し γ セクレターゼ活性を調節する因子の候補となる蛋白を発見したが（平

成17年度報告）、その結合の際の γ セクレターゼ活性を測定するシステムを構築することができた。Aph-1 が独自の A β 産生調整能を有している可能性が示唆され、今後、そのメカニズムを明らかにすることは AD の治療法開発の手がかりとなる可能性がある。

慢性低灌流ラットモデルで A β 産生が促進される結果が得られた。これは、脳血管障害が AD 発症に促進的に作用する修飾因子として作用する可能性を示唆する結果と考えられる。

女性ホルモンが A β 凝集抑制作用および不安定化作用を有することが明らかになり、女性ホルモンが生体内で AD 発症に抑制的に働いており、更年期以後の、そのバランス変化が AD 発症に促進的に作用する可能性が考えられた。

AD の病態に大きな役割を果たすと考えられている A β オリゴマーに対する特異抗体を作成し、本抗体がオリゴマーの神経細胞毒性中和作用を有すること、AD 患者脳に本抗体に結合する A β オリゴマーが存在することを示した。今後、本オリゴマー抗体は AD 治療抗体として有望と考えられた。

AD モデルマウスでの研究でリン酸化タウの沈着を伴う AD モデル、 α シヌクレイン蓄積モデルマウスの作成に成功した。これらは A β アミロイドーシス、タウオパチー、 α シヌクレイノパチーの治療法開発上有用なモデルとなる可能性がある。また、抗 A β 40 特異抗体の投与により脳内 A β 40 を選択的に可溶化しアミロイド斑コアと CAA を減少させることが示された。抗 A β 40 抗体は CAA に対する有力な治療法になる可能性がある。

MRI T2*画像の表在型の CMBs は CAA の診断に有用であることが確認され、感度は低いものの、比較的感度の高い診断マーカーと考えられた。後頭葉、特に皮質分水嶺領域に CMBs が多いことから CMBs の出現には虚血性機序が関与している可能性が考えられた。

アイオワ型 APP 変異例の脳にみられた A β 分子の生化学的多様性は、重合・沈着過程に関与し高度な CAA を示す病理像を形成するものと推測された。AD 脳のアミロイドが抗 BRI 抗体に反応したことから、AD の A β アミロイド沈着に BRI

が関与している可能性を今後検討する必要がある。

6) アミロイドーシスに共通する発症機構解明に基づく診断・予防・治療法開発および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における ApoA-II アミロイド線維形成機構のキーとなるアミノ酸組成が判明されたが、まだ未解明の部分も残った。本モデルはアミロイド蛋白の1次構造、アミロイド線維形成、アミロイドーシス発症・伝播の関連を解明するにあたり優れたシステムである。

アミロイドーシス動物モデルにおいて、アミロイド標識プローブ^{[11C]BF-227}によるアミロイドイメージングに成功した。現在、探索的臨床研究の倫理審査で承認を得た段階であり、来年度以降、患者への臨床応用を開始することが可能となった。

アミロイドーシスモデル動物においてブドウ種子由来ポリフェノール (GSE) のアミロイド沈着抑制効果は明らかではなく、さらに長期間に渡る詳細な検討が必要と考えられた。

大腿の陳旧性血腫性病変に伴うアミロイド沈着は *dysphoric* な限局性アミロイドーシスであり、未知のアミロイド蛋白による新しいアミロイドーシスの病型である可能性が考えられた。

E. 結論

アミロイドーシス病型ごとの戦略および全病型に共通する基盤的研究により、疫学調査、治療プロトコル確立、新規診断・予防・治療法開発等を行った。臨床個人調査票に基づき家族性アミロイドーシスの疫学を明らかにした。AL では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からなる新規治療プロトコルによる全国多施設臨床試験を実施し有用性を評価し、他の治療選択肢 (同種ミニ移植など) を検討し、さらに有用性の高い次期臨床試験プロトコルを提案した。AA では抗サイトカイン療法の有用性を示し、特に IL-6 受容体抗体トシリズマブが優れていたことから、本剤による AA アミロイドーシスに対する世界初の全国多施設臨床試験のための体制を確立した。FAP では新規集

積地であることが判明した石川県の TTR Val30Met 型 FAP の特徴を解明、Val30Met 型 FAP では加齢に伴い野生型 TTR 沈着が増加することを示し、さらに治療薬開発に有用な *in vitro* の TTR アミロイド形成系を報告した。透析アミロイドーシスでは腎移植が症状の改善や進行の抑制に有用であることを明らかにし、遊離脂肪酸によるアミロイド形成促進を発見した。脳アミロイドーシスでは Aph-1 を介した γ セクレターゼ活性の調節機構、エストロゲンの抗アミロイド作用、抗 A β 40 抗体の治療的意義、皮質 CMBs の CAA 診断上の意義等を明らかにし、有用な A β オリゴマー特異抗体およびモデル動物を作成した。老化アミロイドーシスマウスの ApoA-II アミロイド線維形成機構解明が進展した。アミロイドイメージング開発では、micro PET によるアミロイドーシスモデル動物におけるアミロイドの画像化に成功し、臨床応用の段階に至った。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

(主要原著論文のみを下に示す。発表の詳細は分担研究報告を参照のこと)

- 1) Nagai Y, Inui T, Popiel HA, Fujikake N, Hasegawa K, Urade Y, Goto Y, Naiki H, Toda T: A toxic monomeric conformer of the polyglutamine protein. *Nat Struct Mol Biol* 14:332-340, 2007.
- 2) Sato T, Susuki S, Suico MA, Miyata M, Ando Y, Mizuguchi M, Takeuchi M, Dobashi M, Shuto T, Kai H: Endoplasmic reticulum quality control regulates the fate of transthyretin variants in the cell. *EMBO J* 26:2501-2512, 2007.
- 3) Miyashita A, Arai H, Asada T, Imagawa M, Matsubara E, Shoji M, Higuchi S, Urakami K, Kakita A, Takahashi H, Toyabe S, Akazawa K, Kanazawa I, Ihara Y, Kuwano R: The Japanese Genetic Study Consortium for Alzheimer's Disease, Consortium Information: Genetic association of CTNNA3 with late-onset Alzheimer's disease in females. *Hum Mol Genet* 16: 2854-2869, 2007.
- 4) Yazaki M, Mitsunashi S, Tokuda T, Kametani F,

- Takei Y, Koyama J, Kawamorita A, Kanno H, Ikeda S: Progressive wild-type transthyretin deposition after liver transplantation preferentially occurs onto myocardium in FAP patients. *Am J Transplant* 7:235-242, 2007.
- 5) Inomata Y, Zeledon ME, Asonuma K, Okajima H, Takeichi T, Ishiko T, Ando Y: Whole-liver graft without the retrohepatic inferior vena cava for sequential (domino) living donor liver transplantation. *Am J Transplant* 7:1629-1632, 2007.
- 6) Yamamoto S, Wilczek H. E, Nowak G, Larsson M, Oksanen A, Iwata T, Gjertsen H, Söderdahl G, Wikström L, Ando Y, Suhr OB, and Ericzon B-G: Liver Transplantation for Familial Amyloidotic Polyneuropathy (FAP): A single center experience during 16 years. *Am J Transplant* 7:2597-604, 2007.
- 7) Nishikawa T, Hagihara K, Isobe T, Matsumura A, Song J, Tanaka T, Kawase I, Naka T, Yoshizaki K: Transcriptional complex formation of c-Fos, STAT3, and HNF-1 α is essential for cytokine-driven CRP gene expression. *J Immunol* 2008, in press.
- 8) Otsuyama K, Ma Z, Abroun S, Amin J, Shamsasenjan K, Asaoku H, Kawano MM: PPAR β -mediated growth suppression of baicalein and dexamethasone in human myeloma cells. *Leukemia* 21:187-190, 2007.
- 9) Yan J, Fu X, Ge F, Zhang B, Yao J, Zhang H, Qian J, Tomozawa H, Naiki H, Sawashita J, Mori M, Higuchi K: Cross-seeding and cross-competition in mouse apolipoprotein A-II amyloid fibrils (AApoAII) and protein A amyloid fibrils (AA). *Am J Pathol* 171: 172-180, 2007.
- 10) Aoyagi H, Hasegawa M, Tamaoka A: Fibrillogenic nuclei composed of P301L mutant tau induce elongation of P301L tau, but not wild-type tau. *J Biol Chem* 282:20309-20318, 2007.
- 11) Okamoto H, Kaneko, H, Terai C, Kamatani N: Protective effect of A at position - 168 in the type III promoter of the MHCIIA gene in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 66:1263-1264, 2007.
- 12) Yamashita T, Ando Y, Ueda M, Nakamura M, Okamoto S, Zeledon ME, Hirahara T, Hirai T, Ueda A, Misumi Y, Obayashi K, Inomata H, Uchino M: Effect of liver transplantation on transthyretin Tyr114Cys-related cerebral amyloid angiopathy. *Neurology* 70:123-128, 2008.
- 13) Wati H, Kawarabayashi T, Matsubara E, Kasai A, Hirasawa T, Kubota T, Harigaya Y, Shoji M, Maeda S: Transthyretin accelerates vascular A β deposition in a mouse model of Alzheimer's disease. *Brain Pathology* 2008, in press.
- 14) Matsunari I, Samuraki M, Chen W-P, Yanase D, Takeda N, Ono K, Yoshita M, Matsuda H, Yamada M, Kinuya S: Comparison of ¹⁸F-FDG PET and optimized voxel-based morphometry for detection of Alzheimer's disease: aging effect on diagnostic performance. *J Nucl Med* 48:1961-1970, 2007.
- 15) Kudo Y, Okamura N, Furumoto S, Tashiro M, Furukawa K, Maruyama M, Itoh M, Iwata R, Yanai K, Arai H: 2-(2-[2-Dimethylamino- thiazol -5-yl] ethenyl) -6-(2- [fluoro]ethoxy) benzoxazole: A novel PET agent for in vivo detection of dense amyloid plaques in Alzheimer's disease patients. *J Nucl Med* 48:553-561, 2007.
- 16) Sasahara K, Yagi H, Naiki H, Goto Y: Heat-induced conversion of β_2 -microglobulin and hen egg-white lysozyme into amyloid fibrils. *J Mol Biol* 372:981-991, 2007.
- 17) Yamamoto K, Yagi H, Ozawa D, Sasahara K, Naiki H, Goto Y: Thiol compounds inhibit the formation of amyloid fibrils by β_2 -microglobulin at neutral pH. *J Mol Biol* 376:258-268, 2008.
- 18) Takei Y, Gono T, Yazaki M, Ikeda S, Ikegami T, Hashikura Y, Miyagawa S, Hoshii Y: Transthyretin-derived amyloid deposition on the gastric mucosa in domino recipients of familial amyloid polyneuropathy liver. *Liver Transpl* 13:185-187, 2007.
- 19) Tsuchiya A, Yazaki M, Kametani F, Takei Y, Ikeda S: Marked regression of abdominal fat amyloid in patients with familial amyloid polyneuropathy during long-term follow-up after liver transplantation. *Liver Transpl*, in press.
- 20) Ge F, Yao J, Fu X, Guo Z, Yan J, Zhang B, Zhang H, Tomozawa H, Miyazaki J, Sawashita J, Mori M, Higuchi K: Amyloidosis in transgenic mice

expressing murine amyloidogenic apolipoprotein A-II (Apoa2C). *Lab Invest* 87: 633-643, 2007.

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許出願・取得

工藤幸司

1)ベンゾキサゾール誘導体 (PCT/JP2007/063350、平成 19 年 7 月 4 日出願)

2)フッ素およびヒドロキシ基で置換されたアルコキシ基を有する PET プローブ (特願 2007-176366、平成 19 年 7 月 4 日出願)

安東由喜雄

1)HMGB1 のアミロイドーシスへの保護作用 (特願 2007-034325、平成 19 年 4 月 1 日出願)

2)HMGB1 のアミロイドーシスへの保護作用 (C1-A0620、平成 19 年 6 月 1 日出願)

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

[II] 分担研究報告

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

長期透析患者に合併した骨盤内巨大アミロイド腫瘍の画像的特徴

分担研究者 高市憲明 虎の門病院腎センター

共同研究者 乳原善文、大橋健一*

虎の門病院腎センター、*同病理科

研究要旨 骨盤腔内に巨大腫瘍状アミロイド形成を認めた長期透析患者のMRIの所見と組織所見を対比することにより透析アミロイドの画像的特徴を検討した。

症例は血液透析 29 年の 58 歳女性。1989 年から 1991 年にかけて両側の手根管症候群に対して開放術を受け、 $\beta 2$ -Amyloid が証明された。2003 年下腹部の膨満感が出現し当院入院。骨盤腔に巨大な腫瘍を認めた。この腫瘍はMRIによるT2強調画像にて筋肉より低信号を、T1強調画像にて筋肉と同程度の低信号、Gdによる造影効果が乏しい特徴を示した。CTでは腫瘍内に散在する石灰化巣が確認された。さらに経腔的に施行した腫瘍生検では $\beta 2$ -microglobulinによるアミロイドが証明された。上記のMRI所見は骨関節領域に存在する $\beta 2$ -microglobulinによるアミロイドにも共通する所見であった。透析アミロイドを診断する上でMRIは有効な画像診断方法であると考えられた。

A. 研究目的

蓄積したアミロイドの量的診断は極めて困難である。巨大な透析アミロイド腫瘍を呈した患者の画像的を検討し透析アミロイドの画像的特徴を明らかにする。

B. 研究方法

骨盤腔内に巨大腫瘍状アミロイド形成を認めた長期透析患者のMRIの所見と組織所見を対比することにより透析アミロイドの画像的特徴を検討した。

(倫理面への配慮)

通常の日常臨床の範囲内

C. 研究結果

1例を提示する。症例は58歳女性。1974年に多発性嚢胞腎による末期腎不全で血液透析導入。1989年から1991年にかけて両側の手根管症候群に対して開放術を受け、 $\beta 2$ -Amyloidが証明された。2003年下腹部の膨満感が出現し当院入院(表1、表2)。CT検査にて膈と直腸の間に位置する9.0×6.0×5.0 cmの巨大腫瘍が発見された。腫

瘍内には散在する石灰化巣が確認された(図1)。この腫瘍はMRIによるT2強調画像にて筋肉より低信号を、T1強調画像にて筋肉と同程度の低信号、Gdによる造影効果が乏しい特徴を示した(図2)。血管造影検査では造影効果はほとんど認めず、血管に乏しい腫瘍であることが判明した(図3)。経腔的に施行した腫瘍生検では $\beta 2$ -microglobulinによるアミロイドが証明された(図4, 5, 6)。上記のMRI所見は整形外科的に証明された骨関節領域に沈着する $\beta 2$ -microglobulinによるアミロイドにも共通する所見であった

D. 考察

透析アミロイドの特徴はT2強調画像にて筋肉より低信号を、T1強調画像にて筋肉と同程度の低信号、Gdによる造影効果が乏しいことであった。

E. 結論

透析アミロイドを診断する上でMRIは有効な画像診断方法であると考えられた。

F. 健康危険情報

MRI 撮影での注意点に準じる。なお、当患者における Gd 造影は、腎機能低下患者に対する Gd 使用の注意勧告が FDA から出される以前に実施されたものである。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Okuda I, Ubara Y, Takaichi K, Kitajima I, Motoi N, Hara S, Kokubo T: Genital Beta 2-Microglobulin Amyloidoma in a Long-term Dialysis Patient. *Am J kidney Dis* 48:e35-9, 2006.

2) Ubara Y, Tagami T, Suwabe T, Sogawa Y, Hoshino J, Higa Y, Nomura K, Sawa N, Katori H, Takemoto F, Hara S, Watanabe T, Ohashi K, Takaichi K: Systemic AA-amyloidosis related to MPO-ANCA microscopic polyangiitis: A case report. *Amyloid* 13:178-183, 2006.

2. 学会発表

1) 高市憲明、竹本文美、乳原善文、香取秀幸、中西昌平、澤 直樹、野村和史、星野純一、比嘉康志、諏訪部達也、曾川陽子. 透析アミロイドーシス発症に関係する患者要因. 第 52 回 (社) 日本

透析医学会学術集会, 2007 年 6 月.

2) 野村和史、乳原善文、曾川陽子、諏訪部達也、比嘉康志、中西昌平、星野純一、澤 直樹、香取秀幸、竹本文美、喜多島出、原茂子、高市憲明. 手根管解放術の時期を end-point にした透析アミロイド発症進展因子の検討. 第 52 回 (社) 日本透析医学会学術集会, 2007 年 6 月.

3) 野村和史、乳原善文、曾川陽子、諏訪部達也、比嘉康志、中西昌平、星野純一、澤 直樹、香取秀幸、竹本文美、原茂子、大橋健一、高市憲明. 多発性嚢胞腎の慢性嚢胞感染によると考えられた二次性 AA アミロイドーシスの一例. 第 37 回日本腎臓学会東部学術大会, 2007 年 10 月.

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

特記すべきものなし

表 1 : 理学所見

- ・ 身長 : 148cm 体重 : 50.7kg 体温 : 36.3°C
脈拍 : 72/min整
- ・ 血圧 : 142/70 mmHg 脈拍 : 72/min regular
- ・ 胸部 : 心肺異常 (一)
- ・ 腹部 : 多発性肝腎嚢胞による上腹部膨隆(+)
- ・ 下肢 : 両下腿浮腫著明 (右>左)

表 2 : 検査所見

<血液>			<動脈血液ガス>		
WBC	6.9 /uL	Ca	4.5 mEq/L	pH	7.38
RBC	2.99 × 10 ⁶ /uL	P	4.1 mg/dL	HCO3	21 mmol/l
Hb	8.7 g/dL	AST	22 IU	BE	-3.7 mmol/l
Ht	27.9 %	ALT	17 IU	<感染症>	
Plt	183 × 10 ³ /μL	LDH	212 IU/L	HBs Ag	(-)
<生化学>		ALP	415 IU/L	HC Ab	(+)
TP	6.7 g/dL	γ-GTP	62 IU/L	LUES	(-)
Alb	3.1 g/dL	β 2MG	25 mg/L	<腹部CT> 肝腎に多発嚢胞認 めるもサイズ小さく腹水な し。下大静脈の閉塞像なし。	
T-Bil	0.3 mg/dL	ESR	78 mm/hr	<下肢静脈造影> 下腿静脈叢 の一部に軽度の閉塞像あり。	
UN	80 mg/dL	CRP	1.0 mg/dL	<下肢静脈エコー> 同上 *いずれも下腿浮腫の原因となる ほどの所見ではなかった。	
Cr	10.3 mg/dL	<内分泌>			
UA	7.2 mg/dL	BS	101 mg/dL		
T-Chol	169 mg/dL	HbA1c	3.6 %		
HDL-cho	47 mg/dl	i-PTH	225 pg/mL		
Na	143 mEq/L				
K	5.2 mEq/L				
Cl	104 mEq/L				