

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

表 1. Baseline patient characteristics

Patient	Age/sex	Organ involvement	Light chain isotype	PS	Ccr (ml/min)	EF (%)	Prior therapy
1	48/M	duodenum, kidney	lambda	0	84	68	VAD
2	54/F	duodenum, heart	kappa	1	62	51	VAD
3	65/M	kidney	kappa	0	57	65	VAD
4	63/F	kidney	kappa	0	104	74	VAD
5	71/M	kidney	lambda	0	26	59	VAD
6	74/F	kidney, rectum	lambda	0	21	74	-
7	73/F	kidney, heart	lambda	0	131	62	-

表 2. High-dose melphalan therapy, hematological response

Patient	Melphalan (mg/m <sup>2</sup> )	CD34 ( $\times 10^6$ cells /kg)	Response	Posttreatment
1	140	8.1	NR	salvage therapy
2	180	1.1	NE	dead on day 42
3	180	2.3	CR	no treatment
4	180	1.6	NR	salvage therapy
5	140	1.8	NR	salvage therapy
6	180	2.0	NR	salvage therapy
7	140	1.8	CR	dead on day 159

NR: no response, NE: not evaluated, CR: complete response

表 3. Best hematological response

Patient	salvage therapy	Response	Survival		Symptom on final visit
			Status	Days	
1	RIST	CR	alive	2134	Remission of NS
2	-	NE	dead	42	Exacerbation of CHF
3	-	CR	alive	1395	Stable Cr level (~1.3 mg/dl)
4	tandem melphalan+thalidomide	CR	alive	1209	No improvement proteinuria
5	thalidomide	PR	alive	437	Stable Cr level (~2.5 mg/dl)
6	thalidomide	NR	alive	426	Proteinuria decreased by 46%
7	-	CR	dead	159	Proteinuria decreased by 80%

NS: nephrotic syndrome, CHF: congestive heart failure

図1

case 4 63 F  
NR after tandem HDM

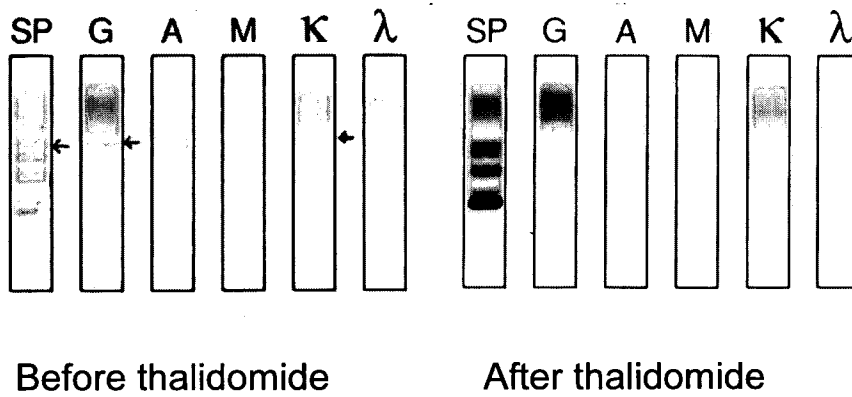
Immunofixation of urine



図2

case4

Immunofixation of serum



### [Ⅲ] 研究報告会、ワークショップ等プログラム

## 第3回 AA 分科会

AA アミロイドーシスの臨床治療の研究を開始するにあたり、第3回 AA 分科会にご出席下さり有難うございます。前回からの経過をご報告すると共に研究遂行にあたっての検討を行いたいので、活発なご意見を頂きたいと存じます。

### 記

日時：2007年8月30日（木）12：30～14：00

場所：山口大学医学部霜仁会館 2階 共用室

議題： 1. 経過報告

2. 今後の研究組織について

1) AA アミロイドーシス臨床研究会の設立と今後の運営

2) 会則の了解

3) 会則における役割者の決定

3. その他

以上

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  
アミロイドーシスの画期的診断・治療法に関する研究班

アミロイドーシス 夏のワークショップ2007  
プログラム

日 時：平成19年 8月30日(木) 14:20～17:20  
8月31日(金) 8:45～12:30

場 所：山口大学医学部霜仁会館三階多目的室  
山口県宇部市南小串1丁目1-1  
TEL：0836-22-2220、FAX：0836-22-2219  
あいお荘会議室  
山口県山口市秋穂東768-13  
TEL：083-984-2201・0120-84-2202、FAX：083-984-2279

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(脳神経内科、リウマチ・膠原病内科)

〒390-8621 長野県松本市旭3-1-1

TEL：0263-37-2673、FAX：0263-37-3427

E-mail：amyloid@hsp.md.shinshu-u.ac.jp

平成 19 年 8 月 30 日 (木) (山口大学医学部霜仁会館三階多目的室)

[主任研究者挨拶] (14:20~14:30)

(1) アミロイドーシスに関する調査研究班

主任研究者 金沢大学大学院脳老化・神経病態学 (神経内科) 山田正仁

(2) 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 信州大学医学部内科学 (脳神経内科、リウマチ・膠原病内科) 池田修一

[シンポジウム I] 全身性アミロイドーシスの“伝播”：どこまで解明されたか。

座長：池田修一

1. アミロイドーシス発症要因としての伝播 (14:30~15:20)

(講演 40 分、質疑応答 10 分)

信州大学大学院医学系研究科加齢生物学分野 樋口京一

2. 牛アミロイドの伝達実験 (ウサギを中心に) (15:20~16:10)

(講演 40 分、質疑応答 10 分)

帯広畜産大学獣医学科病態獣医学講座 松井高峯

休 憩 (16:10~16:20)

[記念講演] (16:20~17:20)

(講演 50 分、質疑応答 10 分)

座長：下条文武

厚生労働省特定疾患「アミロイドーシス」の研究の歴史

—実験的 AA アミロイドーシス発症機序の解明を中心に—

山口大学大学院医学系研究科情報解析医学系病理形態学分野 石原得博

(山口大学からあいお荘へ移動) (バス 50 分)

意見交換会 (あいお荘 19:00~)



平成 19 年 8 月 31 日 (金) (あいお荘会議室)

[シンポジウムⅡ] アミロイド形成機序とその制御

座長：山田正仁

内木宏延

1. イントロダクション-重合核依存性重合モデルからの展開 (8:45-9:05)

(講演 15 分、質疑応答 5 分)

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 内木宏延

2. 『特別講演』 アミロイド構造生物学の新たな地平 (9:05-10:05)

(講演 50 分、質疑応答 10 分)

大阪大学蛋白質研究所 後藤祐児

『指定発言』 アミロイド線維形成機序：仮説 (10:05-10:20)

(講演 10 分、質疑応答 5 分)

愛知医科大学医学部 腎臓・膠原病内科 今井裕一

休憩 (10:20-10:30)

3. TTRアミロイド形成の制御とその臨床応用 (10:30-11:20)

(講演 40 分、質疑応答 10 分)

信州大学医学部内科学 (脳神経内科、リウマチ・膠原病内科) 関島良樹

4. 総合討論 (11:20-11:30)

[アミロイドーシスに関する調査研究班事務局より]

患者および医師に対するアミロイドーシスに関する情報提供サービスの向上について

(11:30-11:45)

昼食 (11:45-12:30)

[演題名][シンポジウム I] 全身性アミロイドーシスの“伝播”：どこまで解明されたか。

1. アミロイドーシスの発症要因としての“伝播”

[演 者] 氏名：樋口京一

所属：信州大学大学院医学系研究科加齢生物学分野

プリオン病では Prusiner が提唱した体外から侵入した異常構造プリオンが生理的構造プリオン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「タンパク質仮説」が広く受け入れられている。Prusiner は異常構造として、必ずしもアミロイド線維を指していたのではないが、Lunsbury らは、核依存性重合モデルがプリオンやアミロイド線維形成の基本的反応モデルであることを提示した<sup>1)</sup>。また試験管内のモノマー反応溶液中に既存のアミロイド線維を添加すると、線維形成がラグタイム無しに誘発される事が多くのタンパク質で報告されている。このような現象を表す言葉としては、「伝播」(“transmission” or “propagation”)、「感染」(infection)、「誘発」(induction)、「促進」(acceleration)などが用いられているが、アミロイド線維というタンパク質の病理的構造がタンパク質間、あるいは生物個体間で伝えられて行くイメージで“伝播”(transmission)という言葉が適当と思われる。それではアミロイドーシスの発症に“伝播”はどのように関与するのであるか？ 現在までに明らかになっている事実と問題点について報告する。

1) “伝播”が関与すると考えられるアミロイドーシス a) マウス AApoAII アミロイドーシス：微量の AApoAII アミロイド線維の体外からの侵襲（血中、経口投与、母乳、唾液等）がアミロイドーシスの発症を著しく促進することが示された<sup>2)</sup>。 b) AA アミロイドーシス：アミロイド促進因子（AEF; amyloid enhancing factor）の一つが AA アミロイド線維であることが示され、マウス AA アミロイドーシスでプリオン類似の伝播が起ることが報告された<sup>3)</sup>。 c) A $\beta$  アミロイドーシス：アミロイド線維が沈着した A $\beta$  トランスジェニックマウスの脳ホモジネートの脳内投与が A $\beta$  の沈着を促進した<sup>4)</sup>。

2) アミロイドーシスにおける“伝播”の問題点 a) “伝播”のメカニズム：様々なアミロイド線維の形成過程や伝播の詳細なメカニズムはほとんど不明である。 b) アミロイドーシス発症への“伝播”の関与：環境や食品中にアミロイド線維が存在するのか？ それらの線維が種を超えてアミロイドーシス発症を誘発する可能性はあるのか？の検証が必要である。

1) Jarrett JT, Lansbury PT Jr: Cell (1993) 73: 1055. 2) Korenaga T, et al. Am J Pathol (2006) 168: 898. 3) Lundmark K, et al. Proc Natl Acad Sci USA. (2005) 102: 6098. 4) Meyer-Luehmann M, et al. Science. (2006) 313: 1781

[演題名][シンポジウム I] 全身性アミロイドーシスの“伝播”：どこまで解明されたか。

2. 牛アミロイドの伝達実験（ウサギを中心に）

[演 者] 氏名：松井高峯

所属：帯広畜産大学獣医学科病態獣医学講座

共同研究者 堀内雅之<sup>1)</sup>、古林与志安<sup>1)</sup>、山田 学<sup>2)</sup>

帯広畜産大学<sup>1)</sup>、動物衛生研究所<sup>2)</sup>

アミロイドーシスの発生機構の詳細は不明であるが、マウスにおいては実験的に AA アミロイドーシスを作成できる。この実験的アミロイドーシスにおいて AEF (Amyloid Enhancing Factor) を投与すると作成過程が大幅に短縮され、アミロイド線維自体にも AEF 効果があることが知られて来た。またアミロイドによる AEF 効果は種の壁を越えて作用することも知られてきている。

牛のアミロイドーシスは末期的な病状として頑固な下痢、低蛋白血症、高度の蛋白尿などにより診断は可能であるが、未発症牛に対する早期診断は現状においては不可能とされている。アミロイドーシス牛の病変は肉眼的には腎臓が顕著であるが、組織学的には肝臓、消化管粘膜、副腎、甲状腺、筋肉、乳腺、心臓等の実質臓器、そして脾臓を含めた全身に分布する小血管壁（脳の血管は含まれない）に AA アミロイドの沈着が認められる。

未発症アミロイドーシス牛に由来する食肉を人が摂取する可能性が考えられるため、牛のアミロイドがマウス以外の動物に対しても AEF 効果を有するのかをウサギを用いて検討した。

アミロイドーシス牛の腎臓よりアミロイドを抽出し、ウサギに接種し様々な条件で炎症刺激を行いアミロイドーシスの誘発を試みた。341 羽について実験を行い 28 羽 (8%) に発症が認められた。その際、飛節潰瘍罹患 (SH) ウサギにおいて発生が効率的であることが観察された。

SH ウサギを収集・購入し誘発実験を試みた。5 回の炎症刺激後アミロイドを静脈内投与した群では 1 日目より脾臓あるいは腎臓にアミロイドの沈着が認められた (19/19)。炎症刺激後アミロイド非投与群では沈着は認められなかった (0/9)。また炎症刺激後アミロイド投与した正常（飛節潰瘍非罹患）ウサギにおいても沈着は認められなかった (0/9)。

5 回の炎症刺激後、アミロイドを経口投与した SH ウサギにおいてもアミロイド投与後 1 日目より脾臓あるいは腎臓にアミロイド沈着が認められた (16/16)。

ウサギ以外にマウス、ヌードマウス、ラット、モルモット、ニワトリ、ウズラ、ヤギ等で誘発実験を試みたが SH ウサギにおけるような良好な結果は得られていない。

[演題名] 厚生労働省特定疾患「アミロイドーシス」の研究の歴史  
—実験的 AA アミロイドーシス発症機序の解明を中心に—

[演 者] 氏名： 石原得博

所属：山口大学大学院医学系研究科情報解析医学系専攻

アミロイドーシスの研究の進歩には目覚ましいものがあり、それは多くの疾患の発症機序を解明するための研究手法の手本ともなってきた。アミロイドーシスの研究について世界や日本の主たる研究の時代背景とともに我々の教室の成果を報告する。アミロイドは1853年にVirchowにより命名され、1959年にCohenにより線維状であることが電顕的に証明された。そのアミロイド線維形成過程の解明には我々の教室を中心に形態学的研究、特に電顕的研究が大きな役割を果たした。肝臓におけるアミロイドーシスの発症機序としてはアミロイド線維がKupffer細胞で産生されるという仮説をたて、その成果の一部を内野が日本病理学会A演説で、細川が宿題報告で報告した。1971年にGlennnerらがアミロイドを抽出・精製し、免疫グロブリン由来のアミロイドを確証し、その後、生化学的研究が加速され、現在では24種類の異なったアミロイド蛋白が発見されている。次に、分子生物学的研究が加わり、この分野における日本人研究者の活躍は素晴らしく、1975年に発足した厚生省特定疾患アミロイドーシス調査研究班が大きな役割を果たしてきた。

実験的マウスアミロイドーシスがAAアミロイドーシスであり、その前駆体蛋白が肝細胞で産生されるSAA (Serum amyloid A)であることが明らかとなった。実験的アミロイドーシスの発症機序に対する前述の我々の仮説を大きく修正せざるを得なくなり、免疫組織化学的手法を加えて再度マウスを用いて詳細な実験を行った。その成果については高橋と横田が網内系学会のシンポジウムで、また内野が網内系学会の特別講演で報告した。その発症機序の概要は次の様である。実験的AAアミロイドーシスではアミロイド惹起物質の投与によりSAAが肝細胞の粗面小胞体で合成され、各細胞小器官が関与し、細胞外へ分泌されてDisse腔を介して血流に入る。これらのSAAが局所に運ばれ、生理的には104個のアミノ酸よりなるSAAが酵素などによりdegradationされ処理される。しかし病的状態ではdegradationが不完全となり、重合して約76(15~83)のアミノ酸よりなるアミロイド線維となり沈着する。アミロイド沈着後にamyloid P componentやapolipoprotein E等がアミロイド線維に吸着する。また、アミロイド促進因子amyloid enhancing factor (AEF)については横田が日本病理学会のA演説で報告した。AAアミロイドーシスを発症させるためにはカゼイン投与では約1ヶ月、Ramらの方法でも約1週間必要であるが、AEFを投与するとさらに短期間(数時間から2、3日)で発症する。AEFの本態は明らかでないが、soluble AEFとinsoluble (fibril) AEFがある。我々の検索ではsoluble AEFは好中球に活性があることが明らかとなった。Fibril AEFについてはアミロイドーシスの伝播との関係があると考え、現在研究を進行中である。近い将来、アミロイドーシス発症機序の解明により、ALおよびAAアミロイドーシスを予防するのみでなく、アルツハイマー病痴呆の発症を予防することができるようになるかと確信している。

[演題名] シンポジウムⅡ アミロイド形成機序とその制御

1. イントロダクション-重合核依存性重合モデルからの展開

[演 者] 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 $\beta$ アミロイドーシス、及び長期血液透析患者に発症する $\beta$ 2-ミクログロブリン ( $\beta$ 2-m) アミロイドーシスをモデル疾患に選び、アミロイド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、さまざまな生体分子および有機化合物の線維形成過程に及ぼす影響を解析して来た。本シンポジウムでは、重合核依存性重合モデルの医学的意味、及びこのモデルにより明らかになった $\beta$ 2-m アミロイド線維形成・沈着における生体分子間相互作用を概観し、後藤祐児教授の特別講演『アミロイド構造生物学の新たな地平』へのスムーズな橋渡しを行いたい。

重合核依存性重合モデルは重合核形成相および線維伸长相より成り、前者が全体の律速段階となり、後者は一次反応速度論形式に従う。一次反応速度論形式は、重合核あるいは線維断端が触媒となり、それらを鋳型として前駆蛋白質が立体構造を変化させながら次々に重合し、線維伸長が起こることを示している。このモデルにより、プリオン病やアミロイドーシスの伝播機構、あるいは prion strains と言った興味深い現象の理解が可能となる。また重合核形成相が相対的に極めて起こりにくい段階であることにより、アミロイドーシス発症におけるラグタイムの理解が可能となる。一方 $\beta$ 2-m やトランスサイレチン (TTR) などの天然球状蛋白質は、アミロイド線維という異常構造蛋白質の複合体に組み込まれる前に、いったんその天然構造を“ほぐす”必要がある。この過程をもたらす生体分子群の解明は、アミロイドーシス発症機構の理解や、創薬ターゲットの同定に不可欠である。さらに前駆蛋白質の構造安定化は有望な創薬ターゲットであり、さまざまな変異 TTR の構造安定性を踏まえた関島博士らの発表に注目したい。

後藤教授は、 $\beta$ 2-m アミロイドーシスを「医学の進歩による思いもかけなかった病気」と呼んだ。最近われわれは、長期血液透析患者の血中 $\beta$ 2-m が著明に増加することにより、既存の多様な生体分子と $\beta$ 2-m との間に「思いもかけなかった分子間相互作用」が生じ、その結果として $\beta$ 2-m アミロイド線維の形成、組織沈着が起こることを明らかにしつつある。本シンポジウムでは、脂質分子 (lysophospholipids, free fatty acids) を中心に最新の成果を発表する。

[演題名] シンポジウムⅡ アミロイド形成機序とその制御

2. 『特別講演』 アミロイド構造生物学の新たな地平

[演者] 氏名：後藤 祐児

所属：大阪大学蛋白質研究所

医学の重要な対象ではあるが謎の多かったアミロイドーシスとアミロイド線維の研究は、今日の蛋白質科学との連携によって、急速な発展を続けている。90年代、蛋白質工学や、蛋白質の発現、フォールディング研究の展開の過程で、蛋白質の凝集や沈着が大きな問題となった。これに伴い、クロスβ構造を基本とする規則的な凝集体であるアミロイド線維は、蛋白質の構造や物性の研究者の興味の対象となっていた。アミロイドーシスを中心に、フォールディング病(あるいはコンフォメーション病)という用語が使われるようになった。1995年、英国で発見された変異型牛海綿状脳症のヒトへの感染や、高齢化社会の代表的疾患であるアルツハイマー病におけるアミロイド線維沈着もこのような研究の流れを加速した。蛋白質の構造や物性の研究者の参入によって、アミロイド研究は90年代後半から著しい発展を見せた。現在、固体および溶液NMR、蛍光顕微鏡をはじめとする構造生物学的手法、生化学、生物物理、分子生物学的手法を駆使して、アミロイド線維の原子構造、形成機構、構造物性などに関する蛋白質科学的研究が、世界的に活発に行われている。「アミロイド構造生物学」の台頭を実感する。

本発表では、以上の蛋白質科学的立場からの世界的な研究状況を紹介すると共に、発表者らが、β2ミクログロブリンやアミロイドβペプチドを用いて行ってきた、①アミロイド線維形成反応のリアルタイム直接観察[1]、②線維の構造や構造安定性のアミノ酸残基レベルでの解析[2]、③線維の構造伝播に関する研究結果を紹介する。アミロイド線維の形成機構やその役割を、蛋白質の原子構造や物性によって理解することは、もう、手の届くところにきているようである。今後、蛋白質科学と医学が連携した研究をさらに推進することによって、①アミロイドーシスの予防と治療の基盤の確立、②蛋白質の構造・物性のより包括的な理解とそれに基づく高機能蛋白質の開発、③アミロイド線維を利用した高機能材料の開発などにおいて、大きな貢献をすることが期待できる[3]。

文献：[1] Ban, T. *et al.* Direct observation of amyloid fibril growth, propagation, and adaptation. *Acc. Chem. Res.* **39** (9), 663-670 (2006). [2] Iwata, K. *et al.* 3D Structure of amyloid protofilaments of β2-microglobulin fragment probed by solid-state NMR. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **103** (48), 18119-18124 (2006). [3] 後藤祐児 (監修). 特集：アミロイドの謎は解けるか？プリオン病・アルツハイマー病、透析アミロイドーシスなどの病態を紐解く. *細胞工学* **26** (2) (2007)

[演題名] シンポジウムⅡ アミロイド形成機序とその制御  
2. 『指定発言』 アミロイド線維形成機序：仮説

[演者] 氏名：今井裕一、菅 憲広、山田晴生、西川和裕  
所属：愛知医科大学腎臓・膠原病内科

はじめに

アミロイド線維は、直径約 50-150 Å、長さ 600-800 Å の線維構造をしている。原子の大きさは約 1 Å であり、アミノ酸分子の大きさは約 5-10 Å であることを考えると、アミロイド線維の横径は約 10-20 個程度のペプチドで形成されていることが推測される。今回、アミロイド線維形成に関して、公開されている PubMed のデータベースを使用して作業仮説を立て検討する。

方法

PubMed Central (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>) の、【Structure】から【amyloidosis】でデータを抽出し、3次元構造とアミノ酸配列を検討する。

結果

1. 仮説 1：βシート構造の中でも、逆パラレルシート構造が重要

Ely KR, Herron JN, Harker M, Edmundson AB: Three-dimensional structure of a light chain dimer crystallized in water. Conformational flexibility of a molecule in two crystal forms J. Mol. Biol. v210, p.601-615 の論文の BJP-λ の構造の中で、パラレルシート部分を抽出すると、rf-S-g-S-k-S-g の部分と g-S-v-T-I-S-atn の部分が逆パラレルシートになり、向かい合っている。

2. 仮説 2：

- ① パラレルβシート内の Serine と threonine が基本的な反応基
- ② 向かい合ったシート内に類似した構造
- ③ 基本構造は、-S/T-O-△-□-S/T-；-S/T-間は、奇数個のアミノ酸
- ④ S/T 部分が、上下のβシートの接着因子

3. 検証

- ① Amyloidogenic light chain (κ鎖): rf-S-ask-S-gt, elg-S-ial-S-as 構造：合致
- ② Amyloidogenic Transthyretine: ry-T-iaall-S-py, n-T-vvait-S-ys 構造：合致
- ③ Amyloidogenic lysozyme: -T-gyd-T-sr-dg, -S-gyn-T-ratnyna 構造：合致

まとめ

奇数個のアミノ酸をはさんだ-S/Tがアミロイド線維形成に重要な役割を担っている。

[演題名] シンポジウムⅡ アミロイド形成機序とその制御

3. TTRアミロイド形成の制御とその臨床応用

[演者] 氏名：関島 良樹

所属：信州大学医学部脳神経内科，リウマチ・膠原病内科

トランスサイレチン (TTR) は全身性のアミロイドーシスをきたす代表的なタンパク質である。生体内では主に血清および髄液中に四量体として存在し，サイロキシンとビタミンA・レチノール結合蛋白複合体の輸送を行っている。TTR 遺伝子の変異は家族性アミロイドーシス(FAP)の原因であり，これまでに約 100 種類の変異が報告されている。TTR アミロイドーシスの臨床像は変異の種類により大きく影響される。例えば，L55P 変異は 10 歳代に発症する非常に重症な全身性アミロイドーシスをきたすが，V122I 変異を有する患者は 60 歳以降に発病する。一方，T119M 変異はアミロイドーシスの発症に対して抑制的に作用する。野生型 TTR もアミロイド原性を有しており，80 歳以上の剖検例では約 25%に野生型 TTR の心臓への沈着を認めることが報告されている。TTR の変異はアミロイドーシスの臓器特異性にも影響を及ぼす。通常は肝臓で産生された血清中の TTR が全身組織に沈着し末梢神経障害や心筋障害を発症するが，D18G や A25T 変異は脳の脈絡層で産生された髄液中の TTR が髄膜や脳に沈着し中枢神経障害を発症する。変異 TTR がこのように多彩なアミロイドーシスを発症させるタンパク質・細胞レベルでの機序はこれまで不明であったが，最近，変異 TTR のエネルギー学的な安定性が *in vitro* でのアミロイド原性と細胞からの分泌効率を規定し，生体でのアミロイドーシスの重症度と臓器特異性に深く関与していることが明らかになった。

これらの知見を基に，タンパク質のネイティブな四量体構造を安定化させる低分子化合物を用いてアミロイドーシスを治療するという全く新しい薬物治療 (Native state stabilization) の有効性が *in vitro* で証明され，臨床試験の段階に入っている。この他にも様々な新たな治療法の研究が進行中である。変異 TTR の発現を遺伝子レベルで抑制する試みとしては，アンチセンス核酸，リボザイム，RNA 干渉を利用した変異 TTR 遺伝子の選択的な発現抑制，RNA/DNA キメラオリゴヌクレオチドを用いた遺伝子修復などが検討されている。産生された TTR をタンパク質レベルで除去する試みとしては，血漿交換療法や TTR 吸着カラムを用いた血液浄化療法が検討された。しかし，TTR の半減期が短いため有意な効果は認められず，医療費や患者の負担が大きいことから臨床的な応用は不可能と結論された。形成されたアミロイドの進展阻害・分解・除去を目的とした治療法としては，BSB，IDOX，Doxyclinene などの化合物を用いる方法や，ワクチンや抗体を用いた免疫療法が研究されている。



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 19 年度 合同研究報告会

プログラム

日 時：平成 20 年 1 月 31 日（木） 8：50－16：55

2 月 1 日（金） 9：00－16：45

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（脳神経内科、リウマチ・膠原病内科）

〒390-8621 松本市旭 3-1-1

TEL 0263-37-2673, FAX 0263-37-3427

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、研究協力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および研究協力者です。
- ・発表は全て、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：1月31日（木）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1日（金）昼食時

各班の分担研究者の先生方は「11階鳳凰の間」にお集まり下さい。

- ・意見交換会

日時：1月31日（木）17:30~

場所：KKR ホテル東京 11階 白鳥の間

会費：5,000円

1月31日(木)

アミロイドーシスに関する調査研究班 研究報告会

8:50 挨拶 主任研究者 山田 正仁

8:55 挨拶 厚生労働省健康局疾病対策課

I. 透析アミロイドーシス (9:00~9:45) 座長 下条 文武

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 9:00  
高市憲明<sup>1)</sup>、○<sup>うばらよしふみ</sup>乳原善文<sup>1)</sup>、大橋健一<sup>2)</sup>  
虎の門病院腎センター<sup>1)</sup>、虎の門病院病理部<sup>2)</sup>
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 9:15  
下条文武<sup>1)</sup>、○<sup>やまもと すぐる</sup>山本 卓<sup>1)</sup>、西 慎一<sup>2)</sup>、風間順一郎<sup>3)</sup>、丸山弘樹<sup>4)</sup>、成田一衛<sup>1)</sup>、  
諏訪通博<sup>5)</sup>、中川由紀<sup>5)</sup>、齋藤和英<sup>5)</sup>、高橋公太<sup>5)</sup>  
新潟大学大学院医歯学総合研究科内部環境医学講座 (第二内科)<sup>1)</sup>、新潟大学医歯学総合病院血液浄化療法部<sup>2)</sup>、新潟大学医歯学総合病院集中治療部<sup>3)</sup>、新潟大学大学院医歯学総合研究科腎医学医療センター寄附講座<sup>4)</sup>、新潟大学大学院医歯学総合研究科腎泌尿器病態学 (泌尿器科)<sup>5)</sup>
3. 遊離脂肪酸による $\beta$ 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 9:30  
内木宏延<sup>1)</sup>、○<sup>はせがわかずひろ</sup>長谷川一浩<sup>1)</sup>、大越忠和<sup>1)</sup>、後藤祐児<sup>2)</sup>  
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<sup>1)</sup>、大阪大学 蛋白質研究所<sup>2)</sup>

II. SAM 関連及びその他のアミロイドーシス (9:45~11:00)

座長 樋口 京一

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 9:45  
樋口京一、○<sup>さわしたじんこ</sup>澤下仁子、張 倍茹、銭 金澤、森 政之  
信州大学大学院 医学研究科 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 : *Apoa2<sup>f</sup>* congenic マウスを用いた解析 10:00  
樋口京一<sup>1)</sup>、○<sup>ちよう ばいよう</sup>張 倍茹<sup>1)</sup>、付 笑影<sup>1)</sup>、張 鵬堯<sup>1)</sup>、銭 金澤<sup>1)</sup>、友澤 寛<sup>2)</sup>、  
森 政之<sup>1)</sup>  
信州大学医学研究科加齢適応医科学系加齢生物学分野<sup>1)</sup>、信州大学ヒト環境科学研究支援センター生命科学分野<sup>2)</sup>

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アミロイドーシス発症抑制効果の解析 10:15  
 前田秀一郎<sup>1)</sup>、○川上佳紀<sup>1)</sup>、竹本恵子<sup>1)</sup>、久本雅嗣<sup>2)</sup>、奥田 徹<sup>2)</sup>、付 笑影<sup>3)</sup>、張 鵬堯<sup>3)</sup>、樋口京一<sup>3)</sup>  
 山梨大学大学院医学工学総合研究部 (生化学)<sup>1)</sup>、山梨大学ワイン科学研究センター<sup>2)</sup>、信州大学大学院医学系研究科 (加齢生物学)<sup>3)</sup>
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 (2) 10:30  
 ○工藤幸司<sup>1)</sup>、森 雅憲<sup>1),2)</sup>、岡村信行<sup>2)</sup>、谷内一彦<sup>2)</sup>、古本祥三<sup>1)</sup>、樋口真人<sup>3)</sup>、星井嘉信<sup>4)</sup>、石原得博<sup>4)</sup>、山田正仁<sup>5)</sup>  
 東北大学先進医工学研究機構・高度情報通信分野<sup>1)</sup>、東北大学大学院医学系研究科・機能薬理学分野<sup>2)</sup>、放射線医学総合研究所分子イメージング研究センター分子生態研究チーム<sup>3)</sup>、山口大学医学部構造制御病態学講座 (病理学第一講座)<sup>4)</sup>、金沢大学大学院脳老化・神経病態学 (神経内科学)<sup>5)</sup>
8. 大腿の陳旧性血腫様病変に伴うアミロイドーシス 10:45  
 石原得博<sup>1)</sup>、○星井嘉信<sup>1)</sup>、伊東和恵<sup>1)</sup>、崔 丹<sup>1)</sup>、河野裕夫<sup>1)</sup>、平田 健<sup>2)</sup>  
 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 (病理学第一講座)<sup>1)</sup>、光市立光総合病院<sup>2)</sup>

### III. FAP (11:00~12:00)

座長 安東 由喜雄

9. 我が国における家族性アミロイドーシスの疫学 11:00  
 - 新規集積地の同定とその臨床的特徴 -  
 山田正仁<sup>1)</sup>、○本崎裕子<sup>1)</sup>、小野賢二郎<sup>1)</sup>、島 啓介<sup>1)</sup>、森永章義<sup>1)</sup>、町谷知彦<sup>1),2)</sup>、野崎一朗<sup>1)</sup>、浜口 歩<sup>1)</sup>、柳瀬大亮<sup>1),2)</sup>、石田千穂<sup>1)</sup>、坂尻顕一<sup>3)</sup>  
 金沢大学大学院脳老化・神経病態学 (神経内科学)<sup>1)</sup>、公立能登総合病院神経内科<sup>2)</sup>、石川県立中央病院神経内科<sup>3)</sup>
10. FAP 患者における腹壁および胃アミロイドの野性型：変異型 TTR の年齢別比率の検討 11:15  
 池田修一<sup>1)</sup>、○土屋彩子<sup>1)</sup>、矢崎正英<sup>1)</sup>、亀谷富由樹<sup>2)</sup>、武井洋一<sup>1)</sup>、関島良樹<sup>1)</sup>  
 信州大学医学部内科学 (脳神経内科、リウマチ・膠原病内科)<sup>1)</sup>、東京都精神医学総合研究所<sup>2)</sup>
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！ 11:30  
 安東由喜雄<sup>1)</sup>、○齋藤史織<sup>2)</sup>、釘宮智江<sup>2)</sup>、三隅洋平<sup>3)</sup>、植田光晴<sup>1)</sup>、小田切優樹<sup>2)</sup>  
 熊本大学大学院医学薬学研究部・教育部 (病態情報解析学<sup>1)</sup>、薬物動態制御<sup>2)</sup>、神経内科学<sup>3)</sup>)
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 -in vitro での治療研究の新たなツール- 11:45  
 安東由喜雄<sup>3)</sup>、○三隅洋平<sup>1)</sup>、金 在美<sup>2)</sup>、齋藤史織<sup>2)</sup>、植田光晴<sup>3)</sup>、大林光念<sup>3)</sup>、山下太郎<sup>1)</sup>、内野 誠<sup>1)</sup>  
 熊本大学大学院 医学薬学研究部・教育部 (神経内科学<sup>1)</sup>、薬物動態制御学<sup>2)</sup>、病態情報解析学<sup>3)</sup>)