

を有する場合にMP療法よりも予後不良になる傾向があった(図2)。

D. 考察

HDM療法は心臓疾患の有無に係らず、そのほかのVAD, MP療法および無治療に比べて良好な生存率であった。またVAD療法は心合併症を有する場合にMP療法よりも予後不良になる傾向があった。

E. 結論

大量メルファラン療法+自家末梢血幹細胞移植は、その他の治療法に比べ優れた治療効果が期待でき、適応がある場合には積極的に考慮すべきと考えられた。また心臓アミロイドーシス合併例に対するVAD療法は慎重に検討すべきと考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Hoshino J, Ubara Y, Ohashi K, Takemoto F, Takaichi K: Pathologic improvement after high-dose melphalan and autologous stem cell transplantation for primary systemic amyloidosis. *NDT Plus* 6:414-416, 2008.

2. 学会発表

1) 星野純一, 香取秀幸, 澤直樹, 曾川陽子, 諏訪部達也, 比嘉康志, 中西昌平, 乳原善文, 竹本文美, 前原晶子, 谷口修一, 高市憲明: 原発性アミロイドーシスに対する自家末梢血幹細胞移植と心臓MRIによる心機能改善の評価. 日本腎臓学会学術総会, 浜松, 5.26, 2007.

2) 星野純一, 香取秀幸, 澤直樹, 諏訪部達也, 比嘉康志, 中西昌平, 乳原善文, 竹本文美, 谷口修一, 大橋健一, 原茂子, 高市憲明: 組織学的改善が示唆された大量メルファラン自己末梢血幹細胞移植後 AL アミロイドーシスの一例. 日本腎臓学会東部学術大会, 大宮, 10.5, 2007.

3) 星野純一, 乳原善文, 澤直樹, 諏訪部達也, 中西昌平, 竹本文美, 大橋健一, 原茂子, 高市憲明: AL アミロイドーシスにおけるアミロイド沈着部位とネフローゼ症候群の関係について. 日本腎臓学会学術総会, 福岡, 6.1, 2008.

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:各治療群の患者背景 (虎の門病院)

	control	MP	VAD	HDM+SCT	<i>p</i>
n (male)	10 (60%)	17 (47%)	12 (67%)	11 (82%)	<i>n.s.</i>
age	61.1±9.2	57.1±9.1	56.9±9.7	53.5±9.5	<i>n.s.</i>
Alb (g/dL)	2.5±1.1	2.2±0.7	2.4±0.7	2.4±1.1	<i>n.s.</i>
Cr (mg/dL)	1.3±0.8	1.6±1.6	1.9±1.4	0.9±0.4	<i>n.s.</i>
蛋白尿(g/day)	3.8±4.1	4.3±3.5	4.1±3.2	6.0±3.8	<i>n.s.</i>
ネフローゼ*	4 (40%)	10 (59%)	5 (45%)	9 (75%)	<i>n.s.</i>
心臓	6 (60%)	7 (41%)	6 (50%)	5 (45%)	<i>n.s.</i>
肝臓	6 (60%)	5 (31%)	4 (33%)	3 (27%)	<i>n.s.</i>
消化管	8 (89%)	12 (71%)	8 (78%)	11 (100%)	<i>n.s.</i>
沈着臓器≥3	7 (70%)	10 (59%)	5 (42%)	7 (64%)	<i>n.s.</i>

図1:生存率 (治療法別)

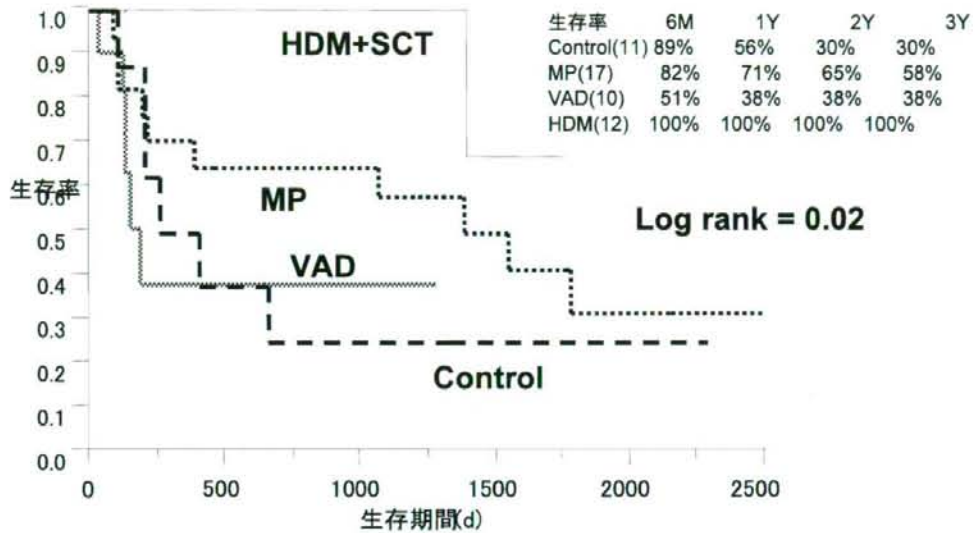
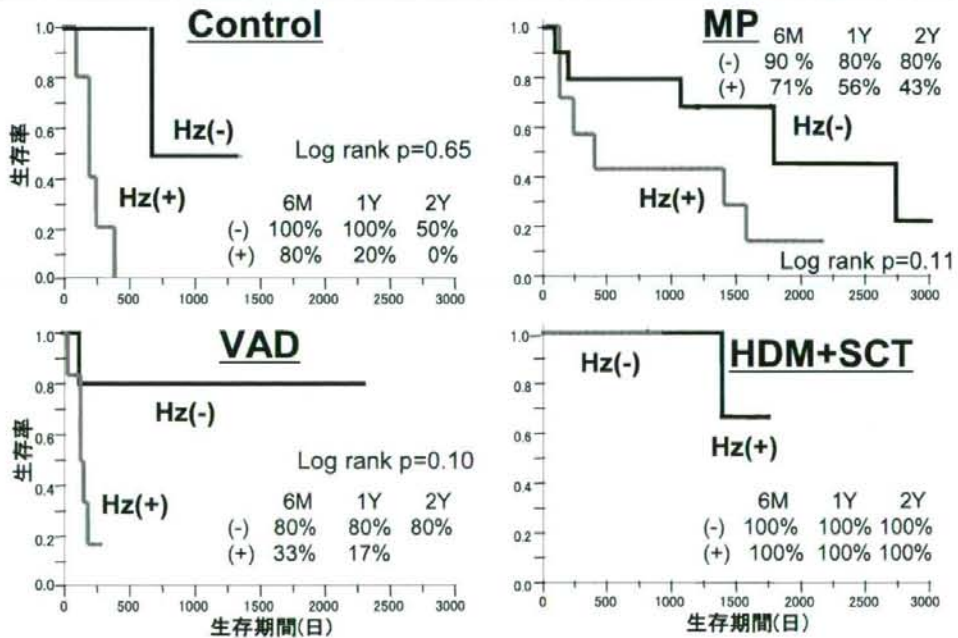


図2:心臓病変の有無による生存率の相違



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

AL アミロイドーシスに対する自家造血幹細胞移植療法の総括

研究分担者 麻奥英毅 広島赤十字・原爆病院検査部

共同研究者 片山雄太*、名越久朗*、湯浅博美*、木村朗子*、許泰一*、岩戸康治**

*広島赤十字・原爆病院第四内科、**同輸血部

研究要旨 全身性原発性 AL アミロイドーシスに対する安全で有効な自家移植療法 (ASCT) を確立することを目的とし、本班会議作成適応基準適格例 5 例、適応外 10 例を対象に後方視的検討をした。前治療 (VAD 療法) は PS の良い適格例には問題なく施行できたが、重篤な臓器障害例に対しては不利益が多かった。幹細胞採取においては G-CSF 単独動員で採取可能であり推奨される。Risk adapted approach により適応外患者に対しても ASCT が施行可能であったが、Melphalan の減量により寛解率の低下をきたす可能性が示された。安全性と治療強度の両立を目的とした Double ASCT は 4 例に行い 3 例に CR を得た。ASCT は 14 例に施行し CR 率 62%、3 年全生存率 76%、3 年無増悪生存率 59%であった。適応基準適格例は全例生存中である。適応外患者の内 ALP>3N の 2 例はいずれも予後不良であったが、65 才以上の高齢者については risk adapted approach で ASCT 可能であった。ASCT 時の体液管理において sivelestat sodium hydrate が有用であった。Risk adapted approach により ASCT の適応基準の拡大は可能であるが治療強度の確保のため前治療や後治療、double ASCT の検討が必要である。

A. 研究目的

全身性原発性 AL アミロイドーシスに対する自家造血幹細胞移植療法 (ASCT) の有効性は共通の認識するところとなってきたが、臓器障害を有する疾患であるが故に安全性の確保は大きな課題である。本班会議治療研究においてそのために必要な適応基準を設定したが、多くの適応基準外の患者が存在することも事実である。本疾患は予後が極めて不良であるため適応の枠をひろげつつ安全な自家移植療法を確立することが必要である。適応も含め安全で有効な自家移植療法を確立することを目的とする。

B. 研究方法

我々の施設で 2001 年から 2007 年までに治療を行った全身性 AL アミロイドーシス患者 23 例の内、ASCT 適応および適応基準外の原因性 AL アミロイドーシス患者で ASCT を行った患者 15 例を対象に、血液学的効果、効果持続期間、臓器障害の改善度、生存期間を後方視的に解析した。そして前治療の必要性、適切な造血幹細胞動員方法、risk adapted

dose modify および double transplant の有用性について検討した。また ASCT の支持療法として体液管理が重要であり、体液管理における sivelestat sodium hydrate の有用性について検討した。

(倫理面への配慮)

治療に当たっては繰り返し書面で説明し患者、家族の納得のうえ患者の自由意志による同意を文書で得た。

C. 研究結果

【対象 15 例の患者背景】 男性 10 例 女性 5 例。60 才以下 10 例、65 才以上 5 例。1 臓器障害例 8 例、2 臓器障害例 2 例、心臓を含む 3 臓器以上障害例 5 例。心不全を有する心アミロイドーシス例 6 例。収縮期血圧 90mmHg 以下の低血圧例 1 例。ALP 正常の 3 倍以上の上昇を認めた例 2 例。2.0mg/dl 以上の Cr 値を呈した例 2 例。Performance status (PS) 2 以下 10 例、3 以上 5 例。アミロイドーシス研究班 ASCT 適応基準適応患者 5 例、適応外 10 例 (表 1.)。

【治療状況】 前治療 (VAD 療法) 施行例 7 例、未

施行例8例。幹細胞採取における幹細胞動員方法はVP-16 + G-CSF3例、中等量 Melphalan(Mel) + G-CSF2例、G-CSF単独10例。G-CSF単独1例およびMel + G-CSF1例では幹細胞採取量が不十分で、G-CSF例は全身状態悪化のためASCTを断念。Mel + G-CSF例はG-CSF単独で追加採取を行った。G-CSF単独動員10例の平均幹細胞採取量は $2.39 \times 10^6/\text{kg}$ であった。

Mel大量療法における投与量は $80\text{mg}/\text{m}^2$ 2例、 $90\text{mg}/\text{m}^2$ 1例、 $100\text{mg}/\text{m}^2$ 1例、 $140\text{mg}/\text{m}^2$ 10例。適格患者は全例 $140\text{mg}/\text{m}^2$ で行った。Double transplantを4例に行った。

治療効果】血液学的治療効果は、完全寛解(CR)8例(62%)、部分寛解(PR)3例、早期死亡2例、治療前から評価可能なM蛋白を認めない評価不能1例であった。Mel $140\text{mg}/\text{m}^2$ 例10例中CR7例(70%)、評価可能Dose down例3例中CR1例(33%)。適応基準適格例5例中CR3例、PR2例、適応外9例中CR5例、PR1例、早期死亡2例、評価不能1例であった。前治療施行7例中CR6例、早期死亡1例。前治療未施行7例中CR2例、PR3例、早期死亡1例、評価不能1例であった。Double ASCT4例中CR3例、single ASCT10例中CRは5例であった。再発を2例(いずれもMel $140\text{mg}/\text{m}^2$ 症例)認めた。

臓器効果は、心アミロイドーシス6例中3例に明らかな心機能の改善を認め、腎アミロイドーシス11例中7例に尿蛋白の減少～消失を認めた。消化管アミロイドーシス患者では下痢の改善を、肺アミロイドーシス患者では肺陰影の改善を認めた。PSの改善を4例に認め、PS0～1で不変7例、悪化は3例であった(表2.)。

ASCTを施行できなかった1例を含め現在まで死亡4例、ASCT後早期死亡2例、再発後感染症で56ヶ月目に死亡1例である。観察期間中央値34ヶ月で3年全生存率76%、3年無増悪生存率59%である(図1.)。適格例は全例生存、適応外患者の3年全生存率は65%であった(図2.)。

支持療法】

以下の基準でsivelestat sodium hydrateを使用した。1)酸素投与下でSpO₂ 92%以下となった場合。2)carperitide, dopamine, furosemideの投与によっても利尿がはかれなかったり、体液貯留が著しい場合。3) 胸部単純レントゲン写真で肺水腫が疑わ

れる場合。3例に使用し全例著効を得た。

D. 考察

前治療の必要性について検討するため前治療の有無で寛解率を比較すると、前治療を行った例に寛解率が高い傾向が認められた(86% vs 29%)。しかしこの結果から前治療が有用であるとは言えない。なぜなら前治療施行例は全例Mel投与量が $140\text{mg}/\text{m}^2$ であったのに対し前治療未施行例は7例中4例がMel dose down例であったからである。Melの投与量と寛解率、生存率に関係があることは報告されており、今回の検討でも症例は少ないがdose down例に寛解率の低い傾向を認めている(70% vs 33%)。また1例は前治療期間中に心不全が悪化しASCTは行ったものの早期死亡の遠因となった。また同様の理由で前治療を途中で中止した例が2例あった。実際前治療を2コース完遂できたのは全例PS0で適応基準適格患者であった。しかしだからといって前治療が不要であるとも言えない。臓器障害が軽微で全身状態の良い患者においては前治療施行可能であり、それは寛解率向上に有利である可能性は否定できない。ただしVAD療法が前治療として最適であるかどうかは検討すべきである。より障害臓器への影響が少なく、効果発現までの期間が短い治療の検討が望まれる。

造血幹細胞動員方法については10例でG-CSF単独での動員を行い9例に必要な量の採取ができた。

障害臓器への影響、全身状態を考慮するとG-CSF単独動員が適当である。

適応基準適格患者5例は全例生存、適応外患者においても10例中9例にrisk adapted approachによるASCTを施行し3年全生存率65%と良好な結果であった。早期死亡1例と幹細胞不足および臓器障害の進行により移植を断念した1例はALP>3Nの肝アミロイドーシス患者であり、このような患者はASCTの適応とならない。他の早期死亡1例は前治療中急激に心アミロイドーシスが進行した例である。PS3以上の5例の内2例はCRで長期生存、1例はPRであったが臓器障害が進行し死亡。早期死亡が1例、移植断念が1例である。65才以上の5例のうち1例は移植断念例であるが他の4例はいずれも長期生存している。2001

年作成の適応基準は安全性の面で適正であると
考えられるが移植適応年齢は 70 才まで引き上げ
ても良いと思われた。

安全性の向上と治療強度の確保を目的とし、前
治療を行わず、1 回目 dose down Mel による ASCT、
2 回目 ASCT は障害臓器の改善を確認した後標準
量 Mel で行う double ASCT は、4 例に施行し 3 例
に CR を得た。いずれも安全性に問題はなく有望
な治療戦略としてさらに症例を蓄積し検討すべ
きであるとする。臓器障害を有する全身性 AL
アミロイドーシス患者の ASCT 療法において最も
注意を有するのは体液管理である。特に幹細胞採
取時と幹細胞輸注時に急激な体積貯留、体液コン
トロール不全をきたすことがある。これには好中
球エラスターゼの関与が疑われ、通常の体液管理
でコントロール不能となった時でも sivelestat
sodium hydrate が有効であることを示した。

E. 結論

前治療をせず、G-CSF 単独動員で幹細胞を採取
し、risk adapted approach による ASCT は適応外患
者に対しても施行できるが、治療強度が下がる
と寛解率の低下を招く可能性があり、治療強度の
確保のため double ASCT や前治療、後治療の工夫
が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1) 麻奥英毅: 重篤な臓器障害を有する原発性 AL
アミロイドーシスに対する自家造血幹細胞移植
法の検討. 第 70 回日本血液学会総会, 京都,
10.10-12, 2008.

2) 片山雄太: 原発性アミロイドーシスに対する自
家末梢血幹細胞移植における sivelestat sodium
hydrate の使用経験. 第 70 回日本血液学会総会, 京
都, 10.10-12, 2008.

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 患者背景

男 / 女	10/5
年齢 ~65	10
66~	5
主要障害臓器	
消化管	1
肺	2
腎	5
腎肝	1
心	1
心を含む多臓器	5
PS 0~2	10
3~4	5
sBP < 90 mmHg	1
ALP > 3N	2
Cr > 2.0 mg/dl	2
Alb < 2.5 g/dl	5

表 2 治療効果

血液学的効果	
CR	8
PR	3
評価不能	3
(早期死亡	2)
再発	3
臓器効果	
PS 改善	4
不変	7
悪化	3
心機能改善	3/6
蛋白尿改善	7/11

図 1 原発性 AL アミロイドーシス ASCT 施行例の生存曲線 (観察期間中央値 34 ヶ月)

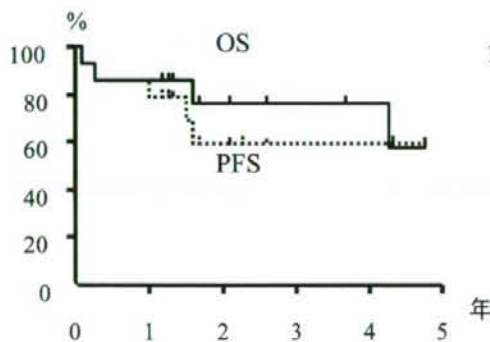
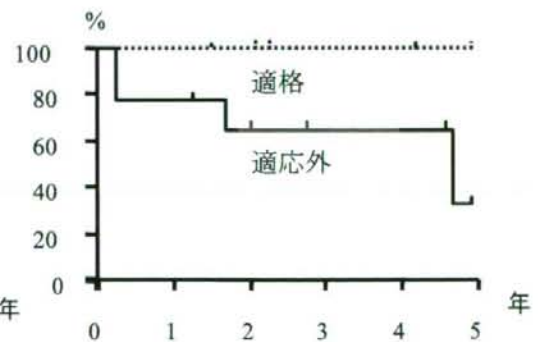


図 2 適応基準適格例と適応外例の全生存曲線



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

原発性 AL アミロイドーシスに対するボルテゾミブ・メルファラン・デキサメタゾン療法の実用性と有用性に関する研究

研究分担者 島崎千尋 京都府立医科大学血液・腫瘍内科

共同研究者 麻奥英毅*、安倍正博**、石田禎夫***、今井裕一****、奥村廣和*****、
 澤村守夫*****、鈴木憲史*****、松田正之*****、
 村上博和*****、畑裕之*****、原田直樹*****、
 山田正仁*****

*広島赤十字原爆病院血液内科、**徳島大学医学部血液内科、
 札幌医科大学第一内科、*愛知医科大学腎臓・膠原病内科、
 *****金沢大学血液内科、*****国立病院機構西群馬病院血液内科、
 *****日本赤十字医療センター血液内科、
 *****信州大学神経内科・リウマチ膠原病内科、
 *****群馬大学保健学科検査技術科、
 *****熊本大学血液内科、*****九州大学血液腫瘍内科、
 *****金沢大学神経内科

研究要旨 原発性 AL アミロイドーシスに対する新規治療法としてボルテゾミブ(BOR)、メルファラン、デキサメタゾンの3剤併用(BMD療法)による安全性と有用性を検証する臨床試験を立案した。対象は20歳以上65歳以下の既治療例とし、BORの安全性を確保するため適格基準を厳しく設定した。主要評価項目はBMD療法の安全性であり、副次的評価項目は6ヶ月後の血液学的効果および臨床効果(臓器効果)とした。予定症例数は10例で、全国11施設の多施設共同研究として実施を検討している。

A. 研究目的

原発性 AL アミロイドーシスに対する治療法の一つとして自家末梢血幹細胞移植が注目されており、本研究班でもその安全性と有用性につき検討してきた(平成17-19年度)。しかし、自家末梢血幹細胞移植の適応患者は心病変や起立性低血圧などのない全身状態の良い患者に限られる。そこで、新たな治療法の開発が望まれる。プロテアソーム阻害剤であるボルテゾミブ(bortezomib: BOR)は骨髄腫細胞に対し直接的にアポトーシスを誘導するほか、骨髄微小環境に作用しさまざまな機序で抗腫瘍効果を発揮し、化学療法抵抗例においても優れた効果を示す。骨髄腫と同様のクローン形質細胞性疾患である原発性 AL アミロイド

ーシスについても有効と考えられる。本研究ではBORの安全性と有用性を検証するための臨床試験を計画した。

B. 研究方法

本研究班に設立されたALアミロイドーシス分科会のメンバーで構成されるプロトコール検討会およびメールによる議論により臨床試験実施計画書を作成した。

(倫理面への配慮)

本試験はヘルシンキ宣言の理念に従うものであり、患者の自由意志による同意に基づいて行われる。患者に対する人権擁護の配慮、不利益や危

険性については文書による説明と同意を得、各施設の IRB (Institutional Review Board) の審査を経て実施することとした。また、多施設共同研究であることから、各症例の臨床データは臨床研究事務局に報告されるが、その際は患者の匿名化を行い、個人の情報が公表されることのないように配慮した。

C. 研究結果

原発性ALアミロイドーシスに対する化学療法の中でメルファラン (melphalan: MEL) とデキサメタゾン (dexamethasone: DEX) との併用はもっとも奏効率が高い。そこで、今回はMEL、DEXにBORを加えた3剤による新規プロトコールBMD (BOR, MEL, DEX) 療法を立案した。BORの原発性ALアミロイドーシスに対する報告はこれまで海外で2報みられるがいずれも後方視的解析であり、安全性については十分検討されていない。そこで、本試験ではBORの安全性を確認するためBORの投与量は1.0 mg/m²の4回 (d1, 4, 8, 11)/4週間で開始し、安全性が確認されれば1.3 mg/m²へ増量する臨床第I/II相試験とした。また、MELは8 mg/m²をd1-4、DEXはBORの投与日およびその翌日 (d1, 2, 4, 5, 8, 9, 10, 11) とした。BMD療法は4週間を1サイクルとして2サイクル実施し、中止基準を満たす有害事象がなければ最大4サイクル実施する。

対象は20歳以上65歳以下の既治療例であり、化学療法3コース以内の症例とした。適応基準として、血清クレアチニン \leq 2mg/dl、血清ALT、AST正常上限の2.5倍以下、血清AIP正常上限の3倍以下、血清直接ビリルビン \leq 2mg/dl、白血球 \geq 3000/ μ l (好中球 \geq 2000/ μ l)、血小板 \geq 75000/ μ lとした。さらにSkinnerらのリスク分類でpoor riskの症例は除外した。また、BORの神経毒性を考慮し、神経障害 (末梢神経障害、起立性低血圧、痙攣性イレウス) のある症例は除外した。さらに、BORの肺毒性を考慮し、肺合併症のある症例 (間質性肺炎、肺線維症、肺アミロイドーシスなど)、CTによる評価で異常のある症例、KL-6、SP-D、SP-A 高値を示す症例を除外するなど適格基準を厳しく設け安全性に配慮した。

主要評価項目は安全性であり、副次的評価項目は6ヶ月後の血液学的効果および臨床効果 (臓器効

果) とした。効果判定には第10回国際アミロイド、アミロイドーシスシンポジウム・コンセンサスオピニオンの効果判定基準を用い、血液学的効果の判定にはfree light chainの測定を行うこととした。実施施設は全国11施設で、予定症例数は10例とした。

D. 考察

原発性ALアミロイドーシスに対するBOR使用の報告はこれまで2報みられいずれも単剤あるいはDEX との併用である。奏効率は80-94%、完全奏効は15-44%と高い。特に効果発現が早いのが特徴であり、血液学的効果発現は0.9 ヶ月、臓器効果発現は4 ヶ月と報告されている。MEL/DEX との併用はいまだ報告されておらず新規性の高い治療法と考えられる。しかし BOR の過去の報告では有害事象も多く、本試験では安全性を確保するため用量設定試験とし、臨床第 I/II 相試験として立案した。

E. 結論

原発性 AL アミロイドーシスに対する新規治療法の開発を目的として、BMD 療法を考案した。今後、早急に実施体制を確立し臨床試験を開始することが期待される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Nakatsukasa M, Sotozono C, Tanioka H, Shimazaki C, Kinoshita S: Diagnosis of multiple myeloma in a patient with atypical corneal findings. *Cornea* 27:249-251, 2008.
- 2) Fuchida S, Shimazaki C, Hirai H, Akamatsu S, Yamada N, Uchida R, Okano A, Okamoto M, Inaba T, Taniwaki M: The effects of thalidomide on chemotactic migration of multiple myeloma cell lines. *Int J Laboratory Hematol* 30:220-229, 2008.
- 3) 島崎千尋: くすぶり型 (無症候性) 骨髄腫の臨床経過と予後. *内科* 101:795-796, 2008.
- 4) 島崎千尋: 多発性骨髄腫. 新規治療薬による造

血器腫瘍診療の変化. 診断と治療 96:956-962, 2008.

5) 島崎千尋: 多発性骨髄腫: 予後の層別化と治療法の選択. 血液・腫瘍科 56:484-490, 2008.

6) 島崎千尋: 多発性骨髄腫に対する研究的治療—同種造血幹細胞移植など—. 臨床腫瘍プラクティス 4:249-252, 2008.

7) 島崎千尋: 再発・再燃多発性骨髄腫に対するレナリドマイド+デキサメタゾン vs. デキサメタゾンの第 III 相試験. 血液・腫瘍科 57:486-494, 2008.

8) 内山人二, 島崎千尋: アミロイドーシス. 内科 101:1586-1589, 2008.

2. 学会発表

1) Shimazaki C: High-dose therapy for patients with multiple myeloma in Japan. Korea-Japan Multiple Myeloma Symposium. Seoul, Korea, 2.16, 2008.

2) 島崎千尋: 多発性骨髄腫治療の進歩. 第 6 回日本臨床腫瘍学会総会. 福岡, 3.21, 2008.

3) 谷口享子, 島崎千尋, 志村和穂, 大城宗生, 佐々木奈々, 山本未央, 山下美穂子, 藤本佳子, 古林勉, 内山人二, 黒田純也, 松本洋典, 稲葉亨, 堀池重夫, 谷脇雅史: Bortezomib による末梢神経障害とその発症因子に関する解析. 第 33 回日本骨髄腫研究会総会, 広島, 11.15, 2008.

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

[Ⅲ] 研究報告会、ワークショップ等プログラム

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 夏のワークショップ2008
プログラム

日 時：平成20年 8月21日(木) 14:15～18:00
8月22日(金) 8:45～12:45

場 所：金沢大学医学部記念館
石川県金沢市宝町13-1
TEL：076-265-2293、FAX：076-234-4253

KKR ホテル金沢 2階鳳凰の間
石川県金沢市大手町2-32
TEL：076-264-3261、FAX：076-224-3608

アミロイドーシスに関する調査研究班

研究代表者 山田正仁

事務局：金沢大学大学院脳老化・神経病態学（神経内科学）

〒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

平成 20 年 8 月 21 日 (木) (金沢大学医学部記念館)

[研究代表者挨拶] (14:15-14:25)

アミロイドーシスに関する調査研究班

研究代表者 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) 山田正仁

[シンポジウム I] アミロイド沈着のターンオーバーと除去

座長: 樋口京一
内木宏延

1. 実験的 AA アミロイドーシスにおけるアミロイドの沈着と吸収 (14:25-14:45)
(講演 20 分)

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 崔 丹、星井嘉信

- 指定発言: AAアミロイド大量沈着症例に対する消退・除去治療 (14:45-14:50)
(講演 5 分)

道後温泉病院リウマチセンター内科 奥田恭章
自治医科大学医学部臨床検査医学 山田俊幸

(14:50-14:55)
(質疑応答 5 分)

2. アミロイド沈着の turn-over と除去:FAP を中心に臨床的側面から (14:55-15:25)
(講演 25 分、質疑応答 5 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 池田修一

3. A β 蓄積制御とアルツハイマー病 (15:25-15:55)
(講演 25 分、質疑応答 5 分)

国立長寿医療センター (研究所)・アルツハイマー病研究部 松原悦朗

休 憩 (15:55-16:10)

4. 特別講演 (16:10-17:10)

(講演 50 分、質疑応答 10 分)

座長: 山田正仁

『タンパクの立体構造を制御する化合物をデザインする』

岐阜大学人獣感染防御研究センター 桑田一夫

[記念講演]

(17:10~18:00)

(講演 40 分、質疑応答 10 分)

座長：池田修一

『透析アミロイドーシス：一研究の始まりから将来一』

新潟大学 下条文武

(金沢大学から KKR ホテル金沢へ移動) (バス 10 分)

意見交換会 (KKR ホテル金沢 19:00~)

平成 20 年 8 月 22 日 (金) (KKR ホテル金沢 2 階鳳凰の間)

[シンポジウムⅡ] アミロイドーシス診療ガイドライン作成に向けて

(講演 15 分、質疑応答 5 分)

座長：山田正仁

1. 総論 (8:45~9:05)
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) 山田正仁

2. 老人性全身性アミロイドーシス (9:05~9:25)
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

座長：高市憲明

3. 透析アミロイドーシス (9:25~9:45)
新潟大学医歯学総合病院集中治療部 風間 順一郎
新潟大学教育研究院医歯学系第二内科 黒田 毅

4. AA アミロイドーシス (9:45~10:05)
大阪大学先端科学イノベーションセンター 吉崎和幸

休憩 (10:05~10:20)

座長：麻奥英毅

5. AL アミロイドーシス (10:20~10:40)
京都府立医科大学血液・腫瘍内科 島崎千尋

6. FAP (10:40~11:00)
熊本大学大学院医学薬学研究部病態情報解析学 安東由喜雄

座長：玉岡 晃

7. 脳アミロイドーシス (1)アルツハイマー病 (11:00~11:20)
弘前大学大学院医学研究科 脳神経内科学講座 東海林幹夫

8. 脳アミロイドーシス (2)脳アミロイドアンギオパチー (11:20~11:40)
金沢大学大学院脳老化・神経病態学 (神経内科学) 浜口 毅、山田正仁

[連絡事項] (11:40~11:50)

昼食 (11:50~12:45)

[演題名] シンポジウム I アミロイド沈着のターンオーバーと除去

1. 実験的 AA アミロイドーシスにおけるアミロイドの沈着と吸収

[演者] 氏名：○崔 丹¹⁾、星井嘉信¹⁾、河野裕夫¹⁾、高橋睦夫²⁾

所属：¹⁾山口大学大学院医学系研究科 情報解析医学系学域 病理形態学講座

²⁾ 山口大学大学院医学系研究科 生体情報検査学分野

我々は、マウスの AA アミロイドーシス実験モデルを用いて、アミロイド沈着の進行と吸収について形態学的に検討を行った。

アミロイドの進行：0.5 ml の 10% ミルクカゼインを 28 日間連日皮下投与し、アミロイドの沈着程度の検討のために脾臓と肝臓の部分摘出（生検）を行った。その後さらにカゼイン投与を継続した。生検 5 週間後、脾臓のアミロイド沈着量は生検時の 4.4 倍、肝臓のアミロイドは生検時の 4.8 倍であった。生検 15 週後、脾臓のアミロイドは生検時の 9.1 倍になり、諸臓器に多量のアミロイドの沈着がみられるようになった。

アミロイドの吸収：0.5 ml の 10% ミルクカゼインを 28 日間連日皮下投与した後、脾臓と肝臓の生検を行った。その後、カゼイン投与を中止し、経時的にマウスを屠殺し、脾臓と肝臓のアミロイドの変化を比較した。生検 16 週後、脾臓のアミロイドの吸収率は 68.85% であったのに対して、肝臓のアミロイドの吸収率は生検 12 週後には既に 97.35% に達した。脾臓では、生検時アミロイドが濾胞周辺帯に帯状均一に沈着していたが、生検 16 週後、アミロイドは小さく分割されていた。電顕的に形成期のアミロイド線維は束状に密に配列するのに対し、吸収期ではアミロイド線維に束状のものはなく、配列の疎な線維がいわゆるフェルト状を呈し、マクロファージの長い偽足によりアミロイドが分割され、マクロファージの細胞膜に接している部位のアミロイド線維構造が不明瞭になっていた。

薬剤の影響：中国で関節リウマチや全身性エリテマトーデスなどの治療薬として繁用されている漢方薬雷公藤の最も有効な成分である triptolide を炎症刺激と同時に投与すると、アミロイドの発症は完全に抑制され、アミロイドを発症したマウスに炎症刺激と同時に triptolide を投与すると、triptolide を投与しない群に比べアミロイドの進行はほとんどみられなかった。アミロイドを発症したマウスの炎症刺激を中止し triptolide の投与を開始すると、triptolide を投与しない群に比べ脾臓のアミロイドの吸収率は 35% から 55% に上昇した。

まとめ：実験的マウス AA アミロイドーシスにおいて、炎症刺激が継続する限りアミロイド沈着は進行する。アミロイド発症マウスの炎症刺激を中止すると、アミロイド沈着が徐々に減少し、特に肝臓では、12 週間でアミロイドがほとんど消失する。triptolide はアミロイドーシスの進行を阻止し、アミロイドの吸収も促進する。

[演題名] シンポジウム I アミロイド沈着のターンオーバーと除去

指定発言：AA アミロイド大量沈着症例に対する消退・除去治療

[演者] 氏名：奥田 恭章¹⁾、山田俊幸²⁾

所属：¹⁾道後温泉病院リウマチセンター内科

²⁾自治医科大学医学部臨床検査医学

AA アミロイドーシスの消退・除去療法として、glycosaminoglycan analog である Eprodisate のアミロイド線維の組織沈着阻害治療の試みが行われ注目されているが、現在は理論的かつ臨床的にもっとも有効な治療法は原疾患のコントロール、すなわち前駆物質 SAA の抑制治療であると考えられる。AA アミロイドーシスの原疾患の多くを占めるリウマチ性疾患は、抗サイトカイン療法を中心とする治療法の進歩により、SAA 産製の強力な抑制が可能になってきた。SAA の抑制効果は、TNF 阻害も有効であるが、IL-6 阻害はさらに強力であり、AA アミロイドーシス治療の中心的治療となる可能性が高い。本指定発言では、IL-6 阻害療法（抗 IL-6 レセプター抗体投与）による AA アミロイド大量沈着症例のアミロイド蛋白の消退を呈示し、その有用性を考察する。

[演題名] シンポジウム I アミロイド沈着のターンオーバーと除去

2. アミロイド沈着の turn-over と除去：FAP を中心に臨床的側面から

[演者] 氏名：○池田修一、東城加奈、鈴木彩子、矢崎正英、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

アミロイド沈着は水に不溶性の線維状蛋白が集積して形成され、長年不可逆性の病変と考えられていた。しかし近年、アミロイド沈着病変は可逆性であり、沈着アミロイドは常に代謝回転(Amyloid deposits do turn over)していると認識されるようになった。

マウスに炎症性刺激を一定期間加えることにより実験的 AA アミロイドーシスを誘発することが可能である。本動物モデルではアミロイドが肝臓、脾臓を中心に沈着するが、炎症性刺激を止めるとこれらの臓器へ沈着したアミロイドが徐々に退縮していくことが示されている。またヒトにおいても全身性 AA アミロイドーシスを引き起こしている基礎疾患を根治することで、アミロイドによる臓器障害の改善が見られたとの報告が散見される。われわれも solitary Castleman's lymphoma に併発した全身性 AA アミロイドーシスの 1 名を経験した。本患者において原因となるリンパ腫を外科的に全摘したところ、術後長期間の観察でアミロイド沈着で腫大した肝臓が縮小し、術前胃粘膜へ多量に沈着していたアミロイドが術後 10 年目の同部位の生検組織では完全に消失していた。同様な所見は RA 患者において続発性に起った全身性 AA アミロイドーシスを最近使用が可能となった抗サイトカイン作用を示す生物学的製剤で強力に治療した場合にも見られている。

さらに肝移植後長期間経過した FAP 患者においてもこの所見が観察された。即ち腹壁の脂肪組織へ沈着したアミロイドの量と蛋白組成を移植前後で比較検討すると、移植後 5 年前後から同組織におけるアミロイド沈着量は減少し、10 年目には検索した FAP 患者 8 名全てにおいて同組織のアミロイドはほとんど消失していた。また沈着アミロイドから TTR を抽出して野生型/変異型を検討したところ、移植後経過年数が長くなるにつれてアミロイドを構成する TTR の中で変異型の割合が減少して逆に野生型の割合が増加していることが判明した。本現象の解釈としては 1) 移植後沈着アミロイドの中から変異型 TTR のみが選択的に溶出した、2) 移植後野生型 TTR 由来のアミロイドがさらに沈着した、の二とおりが考えられる。形態学的には同部位におけるアミロイド沈着量が減少していることは確実であることより、1)の方が説明可能である。

以上よりアミロイド沈着病変は骨と同様に常に代謝回転が起っており、治療によりアミロイド前駆体の産生が抑えられればアミロイド沈着病変は退縮すると考えられる。しかしこのアミロイド退縮過程に関与する分子機構は全く不明である。

参考文献

1. Gillmore JD and Hawkins PN. Amyloidosis and respiratory tract. *Thorax* 1999;54:444-451.
2. Shimojima Y, Takei Y, Tazawa K, Gono T, Fushimi T, Matsuda M, Hoshii Y, Ikeda S. Histopathological regression of systemic AA amyloidosis after surgical treatment of a localized Castleman's disease. *Amyloid* 2006;13:184-186.
3. 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* 2008;14:563-570.

[演題名] シンポジウム I アミロイド沈着のターンオーバーと除去
3. A β 蓄積制御とアルツハイマー病

[演者] 氏名：松原悦朗

所属：国立長寿医療センター（研究所）・アルツハイマー病研究部

アルツハイマー病は、細胞内外への線維性構造物の蓄積を認める、いわゆる“原因蛋白の蓄積病”をその基本病態とする。このアルツハイマー病の病理過程でみられる最も早期の変化は細胞外に認められる β アミロイド(A β)を主要構成成分とする斑状の嗜銀性構造物(老人斑)である。アルツハイマー病患者脳においては、この本来可溶型の生理的 A β の産生・分解・クリアランスの代謝機構が何らかの原因で破綻し、不溶性の高まった病的 A β が脳実質に蓄積し、老人斑としての脳アミロイド沈着を形成すると考えられている。しかし最近、老人斑 A β アミロイド線維自体の発症病態への関与は低く、アミロイド線維形成して沈着・蓄積する前の中間分子(A β オリゴマー)こそがその本態(いわゆるシナプス機能障害を引き起こす病態惹起性神経毒性分子)で、アルツハイマー病の治療標的であることが認識されてきている。こうした A β オリゴマーの蓄積が引き金となり、二次的に神経細胞内にタウを主要構成成分とする嗜銀性構造物(神経原線維変化)蓄積をきたす神経変性(タウオパチー)・神経細胞死が引き起されアルツハイマー病の病像が完成すると考えられている(アミロイドカスケード仮説)。

本講演においては自験例を中心に、中枢・末梢 A β の生体内代謝動態に焦点をあて、A β 蓄積制御の側面からアルツハイマー病の病態解明を試みたい。

[演題名] シンポジウム I アミロイド沈着のターンオーバーと除去

4. 特別講演：タンパクの立体構造を制御する化合物をデザインする

[演者] 氏名：桑田 一夫

所属：岐阜大学人獣感染防御研究センター

Anfinsen のドグマによれば、タンパク質の立体構造はアミノ酸の一次構造により、一義的に決定される。しかし、プリオン (PrP) はこのドグマの例外であり、少なくとも細胞型 (PrP^C) とスクレイピー型 (PrP^{Sc}) が存在し、さらに PrP^{Sc} には '株 (Strain)' と呼ばれる多数の異なる立体構造が認められる。PrP^C の立体構造形成反応はマイクロ秒のオーダーで極めて速く進行するが、必ずしも安定性は高くない。むしろ、温度や圧力の変化などの様々な環境要因により、その立体構造が壊れやすい性質を持っている。我々は、NMR 緩和時間測定により、マイクロ秒からミリ秒のオーダーの構造揺らぎが PrP^C 表面の特定のポケット周辺に存在することを突き止めた。タンパク質にとってマイクロ秒からミリ秒の揺らぎというのは、まれに起きる地震のようなものであり、これにより安定な PrP^C 立体構造が突然、壊れる。しかし、全体として平衡状態にあるため、やがて安定な PrP^C に戻る。

このような立体構造の一次的な崩壊が、ある低い確率で不可逆的な立体構造変化を引き起こす可能性がある。そのメカニズムのひとつは、アミロイド形成反応にみられるもので、Generic Mechanism と呼ばれている。タンパク質の立体構造が崩壊した場合、タンパク質は一次的にランダム構造となるが、近くに '核' となりうる立体構造があれば、それとの相互作用により、核に似た立体構造をとるようになる (核依存性増殖反応)。この現象は、アミロイド伸長反応において線維の先端で起きている現象でもある。

これら一連の反応をどこかで止めることができれば、PrP^C から PrP^{Sc} への変換を抑制できる。戦略としては、(1) タンパク質の崩壊を防ぐ、(2) 核を除去する、(3) 核との相互作用を阻害する、(4) 自己増殖を阻害する、(5) 出来たアミロイド線維の分割を防ぐ、などが考えられる。我々は、このなかでも (1) に焦点を当てて研究を進めた結果、近年、PrP の中でも大きく揺らいで崩壊しやすい部位を補強し、その熱安定性を高める物質を論理的に創製することに成功した。具体的には、PrP^C の立体構造に基づき、壊れやすい部分に選択的に結合する化合物 (GN8) を計算機により設計した。次にこれを有機合成しプリオン感染細胞に投与した。その結果、GN8 が現時点において最も強い抗プリオン活性を有する物質であることが分かった。これは、家屋に対する耐震補強とよく似ている。

我々は、この一連の手法を「論理的創薬法」と命名し、上記抗プリオン化合物の最適化を進めると同時に、ALS 等の神経変性疾患、がん、AIDS やインフルエンザ等のウイルス感染症、免疫疾患、遺伝性疾患等の難病に対しても同様の手法で治療薬開発を進めている。