

Neuroscience 2009, Chicago, USA, Oct. 17-21, 2009.

8) 玉岡 晃：アルツハイマー病の分子病態と治療—アミロイドβ蛋白を中心に—。渋谷区神経内科連携の会、東京、9.30、2009.

9) 玉岡 晃：アルツハイマー病の危険因子と治療—コレステロール代謝を含めて—。アラウンドデメンチアセミナー、米子、9.12、2009.

10) 玉岡 晃：アルツハイマー病の分子病態と治療—アミロイドβ蛋白を中心に—。第11回山陰認知症研究会、米子、7.31、2009.

11) 白石伸子、星野幸子、大越教夫、玉岡 晃：認知症のBPSD症状に対するバルプロ酸ナトリウムの効果～臨床症状別の検討～。第50回日本神経学会総会、仙台、5.20、2009.

12) 富所康志、玉岡 晃、Jorge Ghiso：家族性アルツハイマー病Iowa変異家系脳におけるAβ分子種の可溶性に関する解析。第50回日本神経学会総会、仙台、5.20、2009.

13) 上野友之、矢口雅江、河野 豊、富所康志、永田博司、玉岡 晃：慢性脳虚血ラットモデルにおけるBACE1の発現。第50回日本神経学会総会、仙台、5.20、2009.

14) 塩谷彩子、富所康志、保坂 愛、辻 浩史、渡邊雅彦、玉岡 晃：脳生検にて確定診断した中枢神経限局性血管炎の検討。第50回日本神経学会総会、仙台、5.20、2009.

15) 織田彰子、荒木 亘、玉岡 晃：酸化ストレスによる脂質ラフトのプリセニリン1発現増加。第50回日本神経学会総会、仙台、5.21、2009.

16) 荒木 亘、久米秀明、織田彰子、玉岡 晃：βセレクターゼの脂質ラフトへの局在化機序。第50回日本神経学会総会、仙台、5.21、2009.

17) 玉岡 晃：アルツハイマー病の分子病態と治療—アミロイドβ蛋白を中心に—。第14回福井の認知症を考える会、福井、4.25、2009.

18) 玉岡 晃：認知症の診断と治療—早期発見から高度認知症の対処法について—。野田市医師会学術講演会、野田、4.22、2009.

19) Tomidokoro Y, Tamaoka A, Revesz T, Ghiso J: Pyroglutamate formation at the N-terminal of Aβ molecules in familial British dementia is not restricted to the central nervous system. The 11th Meeting of Hirosaki International Forum of Medical

Science, Hirosaki, March 28, 2009.

20) 玉岡 晃：正しく知ろう 認知症—認知症の早期発見と治療—。流山市北部地域包括支援センター認知症予防講演会、流山、2.21、2009.

21) 玉岡 晃：アルツハイマー病の分子病態と治療—アミロイドβ蛋白を中心に—。学術講演会、旭川、2.27、2009.

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

図1. SH-swAPP細胞における、EA負荷によるPS1蛋白レベルの変化

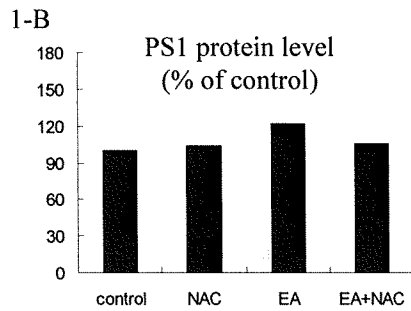
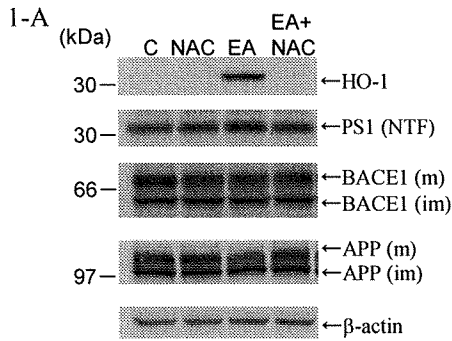


図2. EA負荷による培養上清中のAβレベルの変化

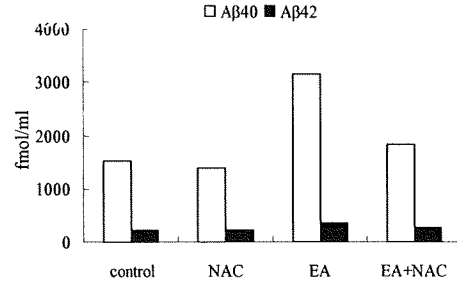


図3. 酸化ストレスとAβの間の悪性サイクル仮説

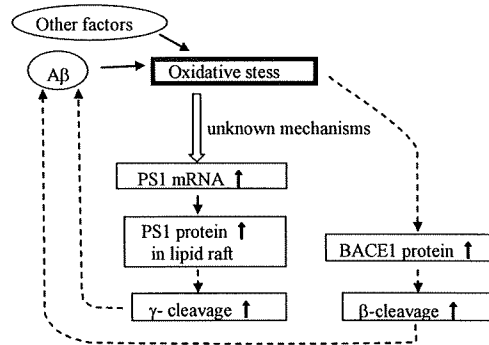


図1. SH-swAPP細胞における、EA負荷によるPS1蛋白レベルの変化

1-A. ウェスタンブロット解析: EA負荷により、酸化ストレスマーカーであるHO-1蛋白と共にPS1蛋白レベルが増加した。BACE1, APPには著変を認めなかった。EAによるPS1の増加はNACにより抑制された。NTF;N terminal fragment, m;mature, im;immature

1-B. AにおけるPS1の定量: EA負荷により、PS1蛋白レベルが対照と比べ約130%に増加し、NACによりこの増加は抑制された。

図2. EA負荷による培養上清中のAβレベルの変化

サンドイッチELISA解析: EA負荷により対照と比べAβ40レベルが約2倍、Aβ42レベルが約1.5倍に増加し、NACによりこの増加は抑制された。

図3. 酸化ストレスとAβの間の悪性サイクル仮説

酸化ストレスがPS1 mRNAを増加させ、脂質ラフトのPS1蛋白レベルが増加する。そしてγ切断が増加してAβ産生が増加する可能性がある。また、他の報告からβ切断の増加も報告されており、それによりAβ産生が増加する可能性もある。その結果増加したAβがまた酸化ストレスを誘導し、悪循環を形成する可能性がある。

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

BRI 関連蛋白の機能解析に関する研究

研究分担者 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
 共同研究者 塩見一剛、京楽 格
 宮崎大学内科学講座神経呼吸内分泌代謝学分野

研究要旨 英国およびデンマークで発見された家族性認知症を呈する疾患はいずれも BRI 遺伝子の変異に起因していることが明らかとなった。これらの遺伝子異常はまだ国内では報告されていない。BRI 関連遺伝子は 3 種類が同定されており、これまで報告された認知症を来すものは BRI2 遺伝子異常によるものである。BRI 関連蛋白は A β 蛋白生成や凝集形成との関連が報告されており、アルツハイマー病の発症に関連している可能性が示唆されている。BRI 関連蛋白がアミロイド形成にどのように関与しているのかを解明するため、免疫組織学および生体内での動態について検討した。BRI に対する抗体による免疫染色では神経細胞内に染色性を認めるとともに、老人斑の A β 染色陽性の周囲に染色性を認めた。確立した BRI2 測定系の感度は 30fmol/tube で ABri および ADan はそれぞれ BRI2 に対する抗体とは交差反応を示さなかった。この系を用いてアルツハイマー病や他の神経変性疾患における髄液中 BRI2 の検索を行なった。髄液中に存在する BRI2 の分子型は、分泌型は少なく BRI2 そのものあるいはより大きな分子型が存在することが示された。髄液中の BRI2 はアルツハイマー病において他の神経変性疾患に比べて高い傾向を示し、また年齢とともに高くなる傾向にあった。BRI2 はアルツハイマー病における発症の機序に関与している可能性が示唆された。

A. 研究目的

Familial British dementia (FBD)は英国で報告された脳血管および間質のアミロイド沈着による家族性認知症で、BRI 遺伝子の変異に起因している。また BRI 遺伝子の他の変異も Familial Danish dementia(FDD)を発症する。いずれも C 末端のアミノ酸残基が延長しアミロイド ABri と ADan を形成する。近年 FDD の原因ペプチド ADan と A β の共沈着が報告されており、また FBD や FDD の前駆蛋白である BRI 関連蛋白がアミロイド前駆蛋白 (APP) のプロセッシングに影響してアミロイド型 A β ペプチドの産生を抑制すると報告がある。今回 FBD や FDD の診断法の確立と BRI の機能解明のためアルツハイマー脳における BRI 関連蛋白について検討するためにその測定系を開発した。

B. 研究方法

FBD および FDD の原因ペプチドの正常前駆蛋白である BRI2 の C 末端に対する抗体を作成した。

これらの抗体を用いて免疫組織学的検索を行うとともに、RIA による BRI 測定系を作成しアルツハイマー病や神経変性疾患における髄液中の濃度を測定した。また BRI の髄液中の分子型についてウエスタンブロットにて検討した。

(倫理面への配慮)

研究に際しては、宮崎大学・医の倫理審査委員会の審査、承認を得た。

C. 研究結果

BRI2に対する抗体は神経細胞に染色性を示した。また、アルツハイマー病における老人斑において、抗A β 抗体陽性のアミロイド沈着部位では中心のアミロイドを取り囲むようにBRI2の染色性を示した。この抗体を用いたRIAにより感度 30fmol/tubeの測定系を確立した。

髄液中に存在する BRI2 の分子型は、分泌型は少なく BRI2 そのものあるいはより大きな分子型

が存在することが示された (図 1)。

各疾患における髄液中の濃度はアルツハイマー病において、パーキンソン病とその関連疾患および筋萎縮性側索硬化症などの変性疾患よりも高い傾向を示した (図 1)。また年齢との相関はアルツハイマー病では正の相関を示したが、他の疾患では負の相関の傾向を示した (図 2)。

D. 考察

アルツハイマー病において老人斑において抗 A β 抗体陽性のアミロイドの部位に BRI 蛋白が共沈していることが示された。アミロイド前駆蛋白が A β の凝集に関与する可能性が示唆され、アミロイド形成に関わっている可能性が示された。これまでの報告では、*in vitro* の実験では BRI はアミロイド前駆蛋白のプロセッシングについては抑制的に働くとの報告ほか、BRI の存在下で A β 蛋白のアミロイド形成を促進するという報告がある。A β 蛋白のアミロイド形成を阻害したとの報告もある。BRI が髄液に存在することが証明され、分泌型以外にも前駆体そのものも存在することが明らかになった。アルツハイマー病では年齢とともに増加傾向にあり、その他の疾患と逆の相関を示すことから、アルツハイマー病の発症に何らかの関与が示唆される。今後も症例を増やして検討するとともに動物モデルでの解析が必要と考えられる。

E. 結論

BRI 関連蛋白はアルツハイマー病においてアミロイド形成に関与している可能性が示唆され、今後は生体内での動態や作用についてさらに検討する必要があると考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

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

図-1

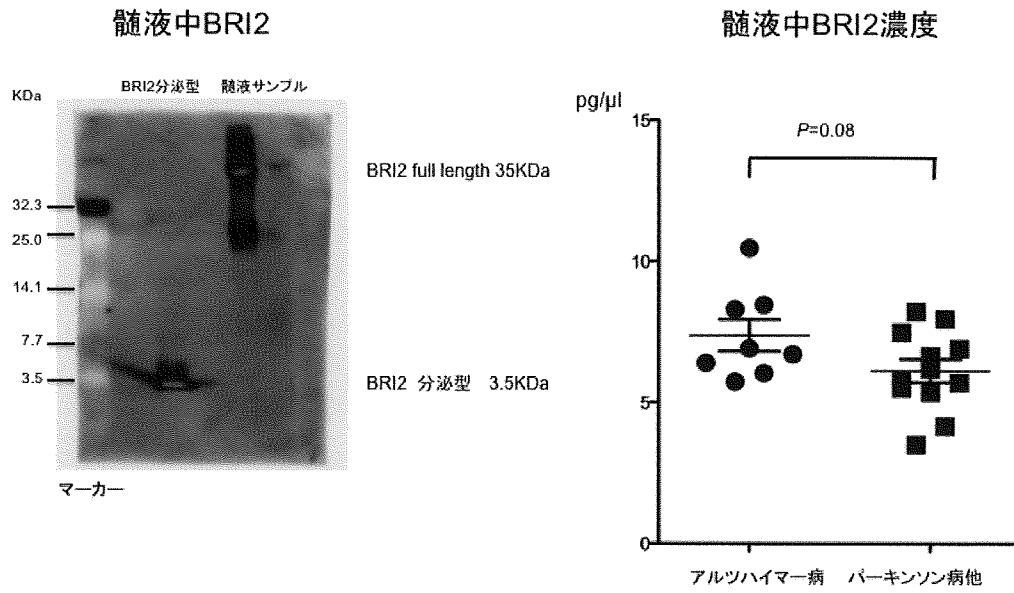
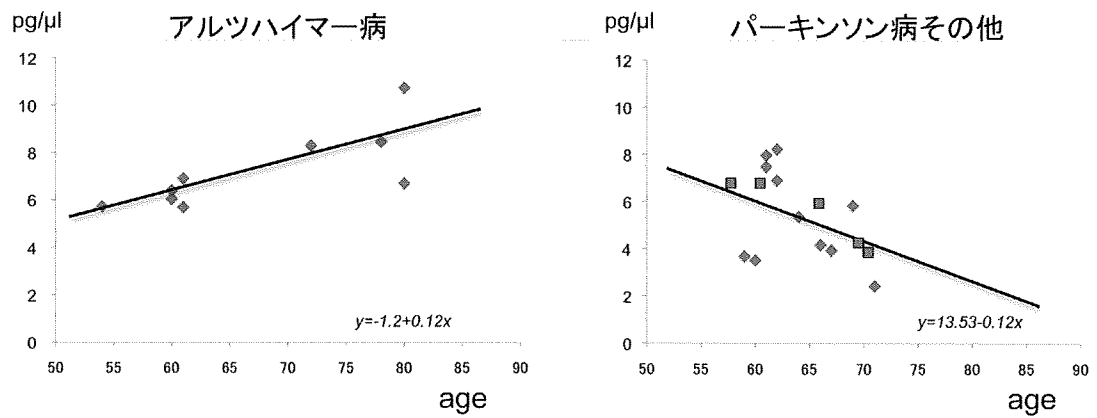


図-2

髄液中BRI2と年齢との相関関係



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

Familial British Dementiaにおける ABri アミロイド分子 N 末端の ピログルタミン酸生成は中枢神経系に限定されない

研究分担者 玉岡 晃 筑波大学大学院人間総合科学研究科疾患制御医学専攻 (神経内科)

共同研究者 富所康志*、Blas Frangione**、Jorge Ghiso**

*筑波大学大学院人間総合科学研究科疾患制御医学専攻 (神経内科)、

**ニューヨーク大学医学部病理

研究要旨 家族性英国型認知症(FBD)は常染色体優性遺伝形式の認知症であり、神経病理学的に AD に類似する。FBD は BRI2 遺伝子変異に関連し、変異特異的に新たに ABri アミロイド分子を生成する。血中の可溶性 ABri 分子は 34 アミノ酸残基からなり、その N 末端はグルタミン酸残基である(ABri1-34E)。一方、脳の可溶性並びに不溶性 ABri 分子は、そのほとんどが N 末端にピログルタミン酸残基を有する(ABri1-34pE)。ピログルタミン酸生成は、ABri 分子が沈着する場所で生じることが示唆される。FBD が全身性アミロイドーシスでもあることから、ABri 分子の沈着機序を明らかにするため、ABri 分子を骨格筋や子宮平滑筋、腓、心筋など末梢組織から抽出し、免疫沈降や質量分析、Western blot 等を組み合わせて生化学的に解析した。末梢組織においても、可溶性、線維性不溶性 ABri 分子ともに重合しており、ABri1-34pE の比率が高かった。ABri 分子の N 末端のピログルタミン酸生成は、その沈着過程の早期の段階から生じ、蛋白老化よりは QC あるいはその isoenzyme など何らかの酵素の関与が示唆された。末梢組織の ABri 沈着の検索は、FBD におけるピログルタミン酸生成抑性等の新規の治療戦略を評価する上で良い標的であり、AD を含めた同様の翻訳後修飾を有する神経変性疾患の新規治療法開発にも有用であると思われた。

A. 研究目的

N 末端にピログルタミン酸(pyroGlu/pE)残基を有するアミロイド分子は、アルツハイマー病 (Alzheimer's disease; AD)等の脳アミロイドーシスの進展に重要であり、蛋白老化によって生成されるともグルタミニル・シクラーゼ (glutaminyl cyclase; QC)によって触媒されて生成されるとも考えられている。家族性英国型認知症(Familial British dementia; FBD)は常染色体優性遺伝形式の認知症であり、神経病理学的に大脳皮質のアミロイドとプレアミロイド沈着、著明な血管アミロイド、神経原線維変化によって特徴づけられ、AD の神経病理学的特徴によく類似する。FBD は BRI2 遺伝子の stop→Arg 変異に関連し、変異特異的に新たに ABri アミロイド分子を生成する。本アミロイド分子は FBD 脳に沈着するが健常人には存在しない。BRI2 遺伝子変異保持者の血中の可溶性

ABri 分子は 34 アミノ酸残基からなり、その N 末端は Glu 残基である(ABri1-34E)。一方で、FBD 脳の可溶性並びに不溶性 ABri 分子は、そのほとんどが N 末端にピログルタミン酸残基を有する(ABri1-34pE)。本ピログルタミン酸残基生成は、ABri 分子が沈着する場所で生じていることが示唆される。FBD が全身性アミロイドーシスでもあることから、ABri 分子の沈着機序を更に明らかにするため、ピログルタミン酸生成が中枢神経系外でも生じているか検討した。

B. 研究方法

ABri 分子を骨格筋や子宮平滑筋、腓、心筋など末梢組織から抽出し、免疫沈降や質量分析、Western blot 等を組み合わせて生化学的に解析した。

(倫理面への配慮)

検体は英国ロンドンの Institute of Neurology, University College of London からのものであり、解析は米国 New York University で行われた。其々の機関における倫理委員会の承認を得て行われた。

C. 研究結果

末梢組織においても、可溶性、線維性不溶性ABri分子ともに重合しており、ABri1-34pEの比率が高かった。ABri1-34pEの比率は特にギ酸抽出を必要とする場合に高く、アミロイド沈着の安定化に関与している可能性が考えられた。

D. 考察

ABri分子のN末端のピログルタミン酸生成は、中枢神経系に限らず FBD アミロイド分子沈着過程の早期の段階から生じていることが明らかとなった。

本研究では大量のピログルタミン酸が可溶性分画に見出され、本研究で見出された量のピログルタミン酸が蛋白老化にて生じるには数十年を要すると予想されることから、ABri分子N末端のピログルタミン酸生成は、末梢組織においても蛋白老化による変化よりはQCあるいはそのisoenzymeなど何らかの酵素が関与していることが示唆された。

ADでは、N末端にピログルタミン酸残基を有するA β -pEの重合性や細胞毒性がより高いとされている。近年、QC阻害剤が、遺伝子改変アルツハイマー病モデルマウスにおいて脳アミロイドーシスの進展を抑制し、学習機能障害も改善することが報告されており、QCはAD脳において重要な役割を果たしていると考えられ、注目されてきている。QC抑制療法はADの根本的治療法となる可能性があるが、末梢における分布や生理的機能、其の制御などは未解明である。FBDは、ADにおけるQC抑制療法の有用性の検証と、これらの酵素の解析に有用なツールであると思われる。

E. 結論

末梢組織は脳血管関門などを有さず、中枢神経系に比べアクセスも容易である。生検による末梢組織のABri沈着の検索は、FBDにおけるピログ

ルタミン酸生成抑性等の新規の治療戦略を評価する上で良い標的であり、ADを含めた同様の翻訳後修飾を有する神経変性疾患の新規治療法開発にも有用であると思われる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Oda A, Tamaoka A, Araki W: Oxidative stress up-regulates presenilin 1 in lipid rafts in neuronal cells. *J Neurosci Res*, in press.
- 2) Hirohata M, Yoshita M, Ishida C, Ikeda S-I, Tamaoka A, Kuzuhara S, Shoji M, Ando Y, Tokuda T, Yamada M: Clinical features of non-hypertensive lobar intracerebral hemorrhage related to cerebral amyloid angiopathy. *European J of Neurology*, in press.
- 3) Tamaoka A, Arai M, Itokawa M, Arai T, Hasegawa M, Tsuchiya K, Takuma H, Tsuji H, Ishii A, Watanabe M, Takahashi Y, Goto J, Tsuji S, Akiyama H: TDP-43 M337V Mutation in Familial Amyotrophic Lateral Sclerosis in Japan. *Intern Med*, in press.
- 4) Nakamura Y, Nakamagoe K, Kawachi Y, Hosaka A, Mukai H, Chiba S, Ohtsuka F, Tamaoka A: Intravascular large B cell lymphoma with neurological symptoms diagnosed on the basis of a senile angioma-like eruption. *BMJ Case Reports*, March 26, 2009.
- 5) Nakamagoe K, Watanabe M, Takeda T, Mizutani T, Tamaoka A: Parkinsonism with organophosphate poisoning. *BMJ Case Reports*, August 13, 2009.
- 6) Nakamagoe K, Tamaoka A: Cerebral single photon emission computer tomography in thalamic lacunar infarction presenting with amnesia. *BMJ Case Reports*, September 28, 2009.
- 7) Nakamagoe K, Furuta J, Shioya A, Tamaoka A: A case of vitiligo vulgaris showing a pronounced improvement after treatment for myasthenic gravis. *BMJ Case Reports*, December 9, 2009.
- 8) Saitoh Y, Ogawa M, Naito Y, Komatsuzaki Y, Tagaya H, Arima K, Tamaoka A, Kitamoto T, Murata

M: Discordant clinicopathological phenotypes in a Japanese kindred of fatal familial insomnia. *Neurology* 74:86-89, 2010.

9) Yokota O, Tsuchiya K, Arai T, Yagishita S, Matsubara O, Mochizuki A, Tamaoka A, Yoshida H, Terada S, Ishizu H, Kuroda S, Akiyama H: Clinicopathological characterization of frontotemporal lobar degeneration with ubiquitin-positive inclusions and Pick's disease. *Acta Neuropathol* 117:429-444, 2009.

10) Araki W, Kume H, Oda A, Tamaoka A, Kametani F: IGF-1 promotes β -amyloid production by a secretase-independent mechanism. *Biophys Biochem Res Commun* 380:111-114, 2009.

11) 玉岡 晃: 認知症の薬物治療の実際. *Medical Practice* 26:2095-2098, 2009.

12) 玉岡 晃: アルツハイマー病の治療薬について教えてください. *Modern Physician* 30:187-191, 2009.

13) 富所康志、玉岡 晃: BRI 遺伝子変異に伴う家族性認知症—典型的老人斑に乏しい, あらたな Alzheimer 病のモデル—. *医学のあゆみ* 229: 415-420, 2009.

14) 玉岡 晃: 認知症臨床の実際. *MEDICAL IMAGING TECHNOLOGY* 28:3-7, 2009.

2. 学会発表

1) 玉岡 晃: 認知症の診断と治療の実際. 平成 22 年度日本内科学会生涯教育講演会、大阪、2.7、2010.

2) 玉岡 晃: 認知症の診断と治療の実際. 2009 年度老人性認知症研修会、伊勢原、11.26、2009.

3) 富所康志、玉岡 晃、Jorge Ghiso: 典型的老人斑を欠く病理学的非典型アルツハイマー病 Iowa 家系脳における可溶性 A β 分子の N-/C-末端側の不均一性. 第 28 回日本認知症学会、仙台、11.21、2009.

4) 織田彰子、荒木亘、玉岡 晃: 酸化ストレスは脂質ラフトのプレセニリン 1 発現を増加させ、A β 産生を促進する. 第 28 回日本認知症学会、仙台、11.21、2009.

5) 荒木 亘、久米 秀明、織田 彰子、本木 和美、玉岡 晃: β セクレターゼの脂質ラフト局在

と shedding のパルミチル化による制御. 第 28 回日本認知症学会、仙台、11.21、2009.

6) 玉岡 晃: 高度アルツハイマー病の診断と治療. ひたちなか認知症講演会、ひたちなか、11.11、2009.

7) Tomidokoro Y, Tamaoka A, Holton JL, Lashley T, Rostagno A, Revesz T, Ghiso J: Pyroglutamate formation at the N-termini of A β molecules in familial British dementia is not restricted to the central nervous system. Annual meeting of Society for Neuroscience 2009, Chicago, USA, Oct. 17-21, 2009.

8) 玉岡 晃: アルツハイマー病の分子病態と治療—アミロイド β 蛋白を中心に—. 渋谷区神経内科連携の会、東京、9.30、2009.

9) 玉岡 晃: アルツハイマー病の危険因子と治療—コレステロール代謝を含めて—. アラウンドデメンチアセミナー、米子、9.12、2009.

10) 玉岡晃: アルツハイマー病の分子病態と治療—アミロイド β 蛋白を中心に—. 第 11 回山陰認知症研究会、米子、7.31、2009.

11) 白石伸子、星野幸子、大越教夫、玉岡 晃: 認知症の BPSD 症状に対するバルプロ酸ナトリウムの効果～臨床症状別の検討～. 第 50 回日本神経学会総会、仙台、5.20、2009.

12) 富所康志、玉岡 晃、Jorge Ghiso: 家族性アルツハイマー病 Iowa 変異家系脳における A β 分子種の可溶性に関する解析. 第 50 回日本神経学会総会、仙台、5.20、2009.

13) 上野友之、矢口雅江、河野 豊、富所康志、永田博司、玉岡 晃: 慢性脳虚血ラットモデルにおける BACE1 の発現. 第 50 回日本神経学会総会、仙台、5.20、2009.

14) 塩谷彩子、富所康志、保坂 愛、辻 浩史、渡邊雅彦、玉岡 晃: 脳生検にて確定診断した中枢神経限局性血管炎の検討. 第 50 回日本神経学会総会、仙台、5.20、2009.

15) 織田彰子、荒木 亘、玉岡 晃: 酸化ストレスによる脂質ラフトのプリセニリン 1 発現増加. 第 50 回日本神経学会総会、仙台、5.21、2009.

16) 荒木 亘、久米秀明、織田彰子、玉岡 晃: β セクレターゼの脂質ラフトへの局在化機序. 第 50 回日本神経学会総会、仙台、5.21、2009.

17) 玉岡 晃: アルツハイマー病の分子病態と治療—アミロイド β 蛋白を中心に—. 第 14 回福

井の認知症を考える会、福井、4.25、2009.

18) 玉岡 晃：認知症の診断と治療—早期発見から高度認知症の対処法について—。野田市医師会学術講演会、野田、4.22、2009.

19) Tomidokoro Y, Tamaoka A, Revesz T, Ghiso J: Pyroglutamate formation at the N-terminal of ABri molecules in familial British dementia is not restricted to the central nervous system. The 11th Meeting of Hirosaki International Forum of Medical Science, Hirosaki, March 28, 2009.

20) 玉岡 晃：正しく知ろう 認知症—認知症の早期発見と治療—，流山市北部地域包括支援センター認知症予防講演会、流山、2.21、2009.

21) 玉岡 晃：アルツハイマー病の分子病態と治療—アミロイドβ蛋白を中心に—。学術講演会、旭川、2.27、2009.

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

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

アルツハイマー病における頭部 MRI, 脳血流 SPECT, FDG-PET, 脳脊髄液マーカー検査の陽性率

研究分担者 山田正仁 金沢大学大学院脳老化・神経病態学 (神経内科)

共同研究者 森永章義¹⁾²⁾、池田篤平¹⁾、池田芳久¹⁾、島啓介¹⁾、柳瀬大亮¹⁾、小野賢二郎¹⁾、
吉田光宏¹⁾、岩佐和夫¹⁾、篠原もえ子¹⁾³⁾、松本泰子¹⁾³⁾、佐村木美晴¹⁾⁴⁾、
松成一朗⁵⁾

¹⁾金沢大学大学院脳老化・神経病態学 (神経内科)、²⁾独立行政法人国立病院機構
医王病院 神経内科、³⁾石川県立中央病院 神経内科、⁴⁾恵寿総合病院 神経内科、
⁵⁾先端医学薬学研究センター

研究要旨

〔目的〕 Alzheimer 病 (AD)における頭部 MRI, 脳血流 SPECT, FDG-PET, 脳脊髄液マーカー検査での特徴的所見の陽性率を明らかにする。

〔方法〕対象は2001年6月から2008年6月までに金沢大学病院もの忘れ外来を受診し、NINCDS-ADRDAの診断基準により probable ADと診断された207名(男性84名, 女性123名)。頭部MRIでの海馬萎縮, ^{99m}Tc-ECDによる脳血流 SPECTでのADに特徴的な血流パターン(後部帯状回血流低下あるいは側頭頭頂葉血流低下), ¹⁸F-FDG-PETでのADに特徴的な代謝パターン(後部帯状回代謝低下あるいは側頭頭頂葉代謝低下), 脳脊髄液アミロイドβ(1-42)蛋白(Aβ42), 総タウ蛋白(T-tau), リン酸化タウ蛋白(P-tau)を検討した。

〔結果〕平均年齢は72.9歳。CDR0.5が30名(男性9名, 女性21名), CDR1が144名(男性62名, 女性82名), CDR2が33名(男性13名, 女性20名)であった。頭部MRIでの海馬萎縮の陽性率はCDR0.5, 1, 2でそれぞれ65.5%, 76.4%, 93.3%, 脳血流 SPECTで特徴的な血流パターンの陽性率は80.8%, 79.6%, 89.7%, FDG-PETでの特徴的代謝パターンの陽性率は71.4%, 96.7%, 100%であった。脳脊髄液マーカーのうちいずれか一つでも異常を示す割合は90.0%, 95.5%, 100%であり, Aβ42異常の陽性率は65.0%, 83.3%, 85.7%, T-tau異常の陽性率は86.7%, 82.9%, 100%, P-tau異常の陽性率は85.7%, 86.5%, 100%, P-tau/Aβ42比異常の陽性率は75.0%, 96.2%, 100%であった。

〔結論〕 CDR0.5から脳脊髄液マーカー異常の陽性率は高く, CDR1以上ではFDG-PETのADに特徴的な代謝パターンの陽性率も高い。

A. 研究目的

Alzheimer 病(AD)は認知症の原因として最も多く, その診断は臨床症状や経過に基づいて行われている。一方, 頭部 MRI での海馬萎縮や脳血流 SPECT・FDG-PETでの後部帯状回や側頭頭頂葉の血流低下・代謝低下, 脳脊髄液でのアミロイドβ(1-42)蛋白(Aβ42)の低下, 総タウ蛋白(T-tau)やリン酸化タウ蛋白(P-tau)の上昇は AD の補助検査と

して有用であることが広く知られている。これらの個々の有用性は多く検討されているものの, これらを比較検討したものは少ない。今回我々はADにおける頭部MRI, 脳血流 SPECT, FDG-PET, 脳脊髄液マーカー検査での特徴的所見の陽性率を比較検討した。

B. 研究方法

対象は2001年6月から2008年6月までに金沢大学病院もの忘れ外来を受診し、NINCDS-ADRDAの診断基準により probable ADと診断された207名(男性84名, 女性123名)。ただし、初診時に Clinical Dementia Rating (CDR)が0.5であり軽度認知障害と判断された群については probable ADへと進行したものを対象とした。頭部MRIでの海馬萎縮(median temporal lobe atrophy scale 2以上), ^{99m}Tc -ECDによる脳血流SPECTでのADに特徴的な血流パターン(後部帯状回血流低下あるいは側頭頭頂葉血流低下), ^{18}F -FDG-PETでのADに特徴的な代謝パターン(後部帯状回代謝低下あるいは側頭頭頂葉代謝低下), 脳脊髄液アミロイド β (1-42)蛋白(A β 42), 総タウ蛋白(T-tau), リン酸化タウ蛋白(P-tau)を検討した。

(倫理面への配慮)

対象全例に対して書面でのインフォームドコンセントを取得した。

C. 研究結果

平均年齢は72.9歳。CDR0.5が30名(男性9名, 女性21名), CDR1が144名(男性62名, 女性82名), CDR2が33名(男性13名, 女性20名)であった。頭部MRIでの海馬萎縮の陽性率はCDR0.5, 1, 2でそれぞれ65.5%, 76.4%, 93.3%, 脳血流SPECTで特徴的な血流パターンの陽性率は80.8%, 79.6%, 89.7%, FDG-PETでの特徴的代謝パターンの陽性率は71.4%, 96.7%, 100%であった。脳脊髄液マーカーのうちいずれか一つでも異常を示す割合は90.0%, 95.5%, 100%であり, A β 42異常の陽性率は65.0%, 83.3%, 85.7%, T-tau異常の陽性率は86.7%, 82.9%, 100%, P-tau異常の陽性率は85.7%, 86.5%, 100%, P-tau/A β 42比異常の陽性率は75.0%, 96.2%, 100%であった。

D. 考察

今回の我々の検討では、全体では脳脊髄液マーカーとFDG-PETが高い陽性率を示した。しかしながら、CDR0.5では脳脊髄液マーカーのみが比較的高い陽性率を示すにとどまった。

頭部MRIでは既報告通り、CDR0.5では陽性率

が低く、病状が進行するにつれ陽性率は上昇した。脳血流SPECTとFDG-PETを直接比較した検討では、診断能は同等またはFDG-PETがわずかにまさるとの報告されているが、我々の検討では脳血流SPECTの陽性率はそれほど高くならなかった。これは、先の報告が核種としてIMPを用いているのに対して我々がECDを用いたことが関連しているのかも知れない。今回の我々の検討では、脳脊髄液マーカーはCDR0.5で特にT-tau, P-tauで陽性率が高かったのに対し、A β 42では比較的低位にとどまり、CDR1や2に進行すると陽性率が85%程まで上昇した。病状の進行と脳脊髄液マーカーの推移については複数の検討がなされているが、現時点ではまだ結論は出ておらず今後の検討が必要である。

E. 結論

CDR0.5から脳脊髄液マーカー異常の陽性率は高く、CDR1以上ではFDG-PETのADに特徴的な代謝パターンの陽性率も高い。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hamaguchi T, Morinaga A, Tsukie T, Kuwano R, Yamada M: A novel presenilin 1 mutation (L282F) in familial Alzheimer's disease. *J Neurol* 256:1575-1577, 2009.
- 2) Hamaguchi T, Ono K, Murase A, Yamada M: Phenolic compounds prevent Alzheimer's pathology through different effects on the amyloid β aggregation pathway. *Am J Pathol* 175:2557-2565, 2009.
- 3) Hirohata M, Ono K, Morinaga A, Ikeda T, Yamada M: Anti-aggregation and fibril-destabilizing effects of sex hormones on α -synuclein fibrils in vitro. *Exp Neurol* 217:434-439, 2009.
- 4) Hirohata M, Yoshita M, Ishida C, Ikeda S, Tamaoka A, Kuzuhara S, Shoji M, Ando Y, Tokuda T, Yamada M: Clinical features of non-hypertensive lobar intracerebral hemorrhage related to cerebral amyloid angiopathy. *Eur J Neurol*, in press.

- 5) Kojima Y, Sakai K, Ishida C, Asaka T, Hamaguchi T, Nozaki I, Fukushima K, Tsuchiya A, Kametani F, Yazaki M, Okino S, Yamada M: Hereditary rimmed vacuole myopathy showing interstitial amyloid deposition in muscle tissue. *Muscle Nerve* 40:472-475, 2009.
- 6) Noguchi-Shinohara M, Tokuda T, Yoshita M, Kasai T, Ono K, Nakagawa M, El-Agnaf OMA, Yamada M: CSF α -synuclein levels in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Brain Res* 1251:1-6, 2009.
- 7) Morinaga A, Ono K, Yamada M: New therapeutic strategy for amyloidosis. *Future Neurol* 4:287-289, 2009.
- 8) Hamaguchi T, Ono K, Yamada M: Curcumin and Alzheimer's disease. *CNS Neurosci Ther*, in press.
- 9) 小野賢二郎、山田正仁：限局性アミロイドーシス—特に脳アミロイドーシスについて。血液フロンティア 19:1375-1379, 2009.
- 10) 山田正仁：アミロイドーシス UPDATE—はじめに—。医学のあゆみ 229:303, 2009.
- 11) 本崎裕子、山田正仁：トランスサイレチン (TTR)アミロイドーシス：家族性アミロイドーシス (FAP) の分子疫学。医学のあゆみ 229:357-362, 2009.
- 12) 小野賢二郎、山田正仁： $A\beta$ 凝集機序とその制御。医学のあゆみ 229:405-408, 2009.
- 13) 廣畑美枝、山田正仁：脳アミロイドアンギオパチーの疫学と病態。医学のあゆみ 229:409-414, 2009.
- 14) 浜口 毅、山田正仁：アミロイドーシスの理解に必要な最新の基礎知識 20。医学のあゆみ 229:441-445, 2009.
- 15) 山田正仁：科学的根拠に基づく MCI 段階での AD 早期診断をめざして。Dementia Jpn 23:1-5, 2009.
- 16) 山田正仁：脳アミロイドアンギオパチー。Psychiatry Today 21:23-25, 2009.
- 17) 山田正仁：開発中の認知症治療薬—その有望性と将来展望—。Medical Practice 26:2047-2051, 2009.
- 18) 柳瀬大亮、山田正仁：アルツハイマー病の危険因子としての common diseases. Geriat Med 47:59-63, 2009.
- 19) 吉田光宏、山田正仁：脳アミロイドアンギオパ

チー：病態と診断の進歩。医学のあゆみ 231:445-451, 2009.

20) 山田正仁：原発性 (AL) アミロイドーシスに伴うニューロパチーをどう治療するか。岡本幸市、棚橋紀夫、水澤英洋 (編) EBM 神経疾患の治療 2009-2010, 中外医学社, 東京, pp462-467, 2009.

21) 山田正仁、石田千穂：脳アミロイドアンギオパチー。篠原幸人、小川 彰、鈴木則宏、片山泰朗、木村彰男 (編) 脳卒中治療ガイドライン 2009, 協和企画, 東京, pp261-262, 2009.

2. 学会発表

1) 池田芳久、吉田光宏、町谷知彦、山田正仁、初坂奈津子、樋口正法、賀戸 久：アルツハイマー病(AD)における開閉眼自発脳磁場の検討。第50回日本神経学会総会、仙台、5.20-22、2009.

2) 小野賢二郎、コンドロン マーガレット、ホラップ、パシネッティ ジュリオ、テプロフ デービッド、山田正仁：Grape seed polyphenolic extract の $A\beta$ 凝集及び細胞毒性における効果。第50回日本神経学会総会、仙台、5.20-22、2009.

3) 篠原もえ子、徳田隆彦、吉田光宏、笠井高士、小野賢二郎、中川正法、山田正仁：レビー小体型認知症とアルツハイマー病における脳脊髄液 α シヌクレインの検討。第50回日本神経学会総会、仙台、5.20-22、2009.

4) 島 啓介、佐村木美晴、柳瀬大亮、篠原もえ子、駒井清暢、松成一朗、吉田光宏、小野賢二郎、山田正仁：アルツハイマー病における後部帯状回・頭頂側頭葉萎縮と代謝低下。第50回日本神経学会総会、仙台、5.20-22、2009.

5) 廣畑美枝、小野賢二郎、森永章義、池田篤平、山田正仁：女性ホルモンの α シヌクレイン蛋白凝集抑制作用。第50回日本神経学会総会、仙台、5.20-22、2009.

6) 廣畑美枝、小野賢二郎、森永章義、池田篤平、山田正仁：女性ホルモンは α -シヌクレイン蛋白凝集抑制作用および不安定化作用を有する。第28回日本認知症学会学術集会、仙台、11.20-22、2009.

7) 森永章義、浜口 毅、島 啓介、篠原もえ子、佐村木美晴、柳瀬大亮、松成一朗、吉田光宏、小野賢二郎、山田正仁：Alzheimer 病早期診断における MRI, 脳血流 SPECT, FDG-PET, 脳脊髄液マーカー

一の比較. 第50回日本神経学会総会、仙台、5.20-22、2009.

8) 柳瀬大亮、島 啓介、松成一朗、佐村木美晴、陳 偉萍、矢嶋一賀、吉田光宏、山田正仁：中年期および老年期における高血圧と脳ブドウ糖代謝の検討. 第50回日本神経学会総会、仙台、5.20-22、2009.

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

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

家族性アミロイドポリニューロパチーの線維形成と基底膜の 関連についての解析

研究分担者 安東由喜雄 熊本大学大学院生命科学研究部病態情報解析学

共同研究者 三隅洋平*、山下太郎*、植田光晴**、城野博史**、大林光念**

*熊本大学大学院生命科学研究部神経内科学、**同病態情報解析学

研究要旨 家族性アミロイドポリニューロパチー (FAP) の生体におけるトランスサイレチン (TTR) アミロイド線維形成には、アミロイド沈着臓器の組織環境が深く関わっていると考えられる。アミロイド沈着が好発する組織環境である基底膜におけるアミロイド形成の詳細な機構を明らかにするために以下の検討を行った。1) FAP の剖検心筋組織 11 例を用いて電子顕微鏡、免疫組織化学染色による病理組織学的解析を行った。2) 平滑筋細胞株を用いて TTR アミロイドが基底膜成分の発現に与える影響をリアルタイム RT-PCR 法により解析した。3) 肝臓移植を受けていない FAP 患者、未発症キャリア、および健常人の血清中の IV 型コラーゲン濃度を測定した。その結果、FAP 患者の心筋および血管平滑筋において、基底膜にアミロイド線維形成・沈着が起り、それと同時に基底膜は肥厚し、IV 型コラーゲン、ラミニン、フィブロネクチンなどの基底膜成分の増加が認められた。In vitro で形成した TTR アミロイド線維を血管平滑筋細胞株に投与すると、IV 型コラーゲン、ラミニンの mRNA 発現が有意に増加した。FAP 患者血清中の IV 型コラーゲン濃度は、未発症キャリア、健常人と比し有意に高値であった。基底膜におけるアミロイド線維形成と、アミロイド沈着による基底膜成分の増加が連鎖的に起こることが、FAP のアミロイド線維形成機構に重要な意義を持つ可能性が考えられた。

A. 研究目的

家族性アミロイドポリニューロパチー (FAP) は、トランスサイレチン (TTR) の遺伝子変異により全身諸臓器にアミロイド沈着をきたす予後不良の疾患である。アミロイド線維には TTR が主要な成分として含まれ、*in vitro* の極端な酸性条件下では TTR が単独で重合し、アミロイド線維に類似した線維構造を形成することが知られている。一方、生体におけるアミロイド形成にはアミロイド沈着部位に存在する種々の因子が関わることが示唆されているが、アミロイド線維がどこで、どのように形成されるか、アミロイド沈着が組織環境にどのような影響を与えるか、など多くが未解明である。本研究では、TTR のアミロイド線維形成部位を特定し、アミロイド沈着組織の変化を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

1) 形態学的解析: FAP の剖検心筋組織 11 例を用いて病理組織学的解析を行った。パラフィン包埋切片を用いて、コンゴ・レッド染色、免疫組織染色 (IV 型コラーゲン、ラミニン、フィブロネクチン) を行った。また、透過型電子顕微鏡による超微細構造の解析を行った。

2) 細胞培養系を用いた解析: 血清から抽出した TTR 蛋白を *in vitro* で重合させ線維を形成させた。得られた線維を血管平滑筋細胞株に投与し、基底膜関連蛋白の mRNA 発現量の変化を RT-PCR 法で解析した。

3) 血清中の IV 型コラーゲンの解析: 肝臓移植を受けていない FAP 患者、未発症キャリア、健常人の血清中の IV 型コラーゲン濃度を解析した。

(倫理面への配慮)

問題なし。

C. 研究結果

1) FAP の剖検心筋組織では心筋および血管平滑筋の基底膜内にアミロイド線維沈着を認めた。沈着の初期には微細なアミロイド線維と非線維性 TTR 凝集体が優位に認められ、進行すると粗大なアミロイド線維が優位に観察された。アミロイドが沈着した基底膜は著明に肥厚し、基底膜関連蛋白に対する免疫組織化学では、IV型コラーゲン、ラミニン、フィブロネクチンがアミロイドと共局在し、著明に増加していることが示された。

2) 血管平滑筋細胞株に *in vitro* で形成した TTR アミロイド線維を投与すると、IV型コラーゲン、ラミニン、フィブロネクチンの mRNA 発現が有意に増加した。

3) FAP 患者血清中のIV型コラーゲンは、未発症キャリア、健常人と比し有意に高値であった。

D. 考察

FAP の心筋組織におけるアミロイド線維形成・伸長が主に基底膜内で起こることが示唆された。また、免疫組織化学および細胞培養系での解析からアミロイド沈着により基底膜成分の増加が誘導されることが示唆された。生体内において基底膜におけるアミロイド線維形成と、アミロイド線維による基底膜成分誘導が連鎖反動的に進行している可能性が示された。また、基底膜の主要な構成成分である IV 型コラーゲンは、FAP 患者血清中で有意に増加していることが示され、今後 FAP 発症や病期進行の指標として応用できる可能性が示された。

E. 結論

基底膜でのアミロイド線維形成と、アミロイド線維による基底膜肥厚の連鎖反応が、FAP のアミロイド沈着機構において重要な意義を持つと考えられた。基底膜成分の発現を抑制し、本連鎖反応を断つことにより、アミロイド沈着の進展を抑制できる可能性がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Ueda M, Misumi Y, Mizuguchi M, Nakamura M, Yamashita T, Sekijima Y, Ota K, Shinriki S, Jono H, Ikeda SI, Suhr OB, Ando Y: SELDI-TOF Mass Spectrometry Evaluation of Variant Transthyretins for Diagnosis and Pathogenesis of Familial Amyloidotic Polyneuropathy. *Clin Chem* 55:1223-1227, 2009.

2) Uchiba M, Imamura T, Hata H, Tatetsu H, Yonemura Y, Ueda M, Wada Y, Mitsuya H, Ando Y: Excessive fibrinogenesis in AL-amyloidosis is induced by urokinase-type plasminogen activator from bone marrow plasma cells. *Amyloid* 16:89-93, 2009.

3) Uji Y, Motomiya Y, Ando Y: A Circulating $\beta(2)$ -Microglobulin Intermediate in Hemodialysis Patients. *Nephron Clin Pract* 111: c173-c181, 2009.

4) Susuki S, Sato T, Miyata M, Momohara M, Suico MA, Shuto T, Ando Y, Kai H: The endoplasmic reticulum-associated degradation of transthyretin variants is negatively regulated by BiP in mammalian cells. *J Biol Chem* 284:8312-8321, 2009.

5) Yamashita T, Ando Y, Ueda M, Okamoto S, Misumi Y, Nakamura M, Takashi O, Uchino M: A rapid and sensitive prenatal diagnosis of familial amyloidotic polyneuropathy. *Prenat Diagn* 29:930-933, 2009.

6) Koike H, Morozumi S, Kawagashira Y, Iijima M, Yamamoto M, Hattori N, Tanaka F, Nakamura T, Hirayama M, Ando Y, Ikeda SI, Sobue G: The significance of carpal tunnel syndrome in transthyretin Val30Met familial amyloid polyneuropathy. *Amyloid* 16:142-148, 2009.

7) Koike H, Ando Y, Ueda M, Kawagashira Y, Iijima M, Fujitake J, Hayashi M, Yamamoto M, Mukai E, Nakamura T, Katsuno M, Hattori N, Sobue G: Distinct characteristics of amyloid deposits in early- and late-onset transthyretin Val30Met familial amyloid polyneuropathy. *J Neurol Sci* 287:178-184, 2009.

8) Misumi Y, Ando Y, Ueda M, Obayashi K, Jono H, Su Y, Yamashita T, Uchino M: Chain reaction of amyloid fibril formation with induction of basement membrane in familial amyloidotic polyneuropathy. *J Pathol* 219:481-490, 2009.

9) Okamoto S, Wixner J, Obayashi K, Ando Y, Ericzon

- BG, Friman S, Uchino M, Suhr OB: Liver transplantation for familial amyloidotic polyneuropathy: impact on Swedish patients' survival. *Liver Transp* 15:1229-1235, 2009.
- 10) Kawaji T, Ando Y, Hara R, Tanihara H: Novel Therapy for Transthyretin-related Ocular Amyloidosis A Pilot Study of Retinal Laser Photocoagulation. *Ophthalmology*, in press.
- 11) Ando Y, Nakamura M, Ueda, M, Jono H: New therapeutic approaches for familial amyloidotic polyneuropathy (FAP), *Richardson SJ, Cody V. Recent Advances in Transthyretin Evolution, Structure, and Biological Functions. Springer* pp215-238, 2009.
- 12) Ando Y: Combined genetic and proteomic-based screening for hereditary amyloidosis mutations, Symposium on pathology, *Rowbotham B. In proceedings of The 25th World Congress of Pathology and Pathology update. Sydney, Australia*, in press.
- 13) 城野博史、安東由喜雄: β 2-ミクログロブリンの分子修飾. *腎と骨代謝* 22:13-20, 2009.
- 14) 植田光晴、安東由喜雄: 質量分析法を用いた臨床検査. *臨床化学* 38:74-80, 2009.
- 15) 山下太郎、安東由喜雄、内野誠: アミロイドーシス—総論. *神経内科* 70:125-128, 2009.
- 16) 安東由喜雄: 家族性アミロイドポリニューロパチー(FAP). *神経内科* 70:143-152, 2009.
- 17) 終中智恵子、安東由喜雄: 家族性アミロイドポリニューロパチー(FAP)の遺伝子診断ガイドライン作成に向けて. *熊本大学保健学科紀要* 5:79-90, 2009.
- 18) 安東由喜雄: トランスサイレチン: そのミラクルな機能と病原性. *臨床病理* 57:228-235, 2009.
- 19) 安東由喜雄: 家族性アミロイドポリニューロパチーの肝移植とその他の治療. *医学のあゆみ* 229:363-368, 2009.
- 20) 安東由喜雄: トランスサイレチン: その機能と病原性. *内科学会誌* 98:2006-2013, 2009.
- 21) 安東由喜雄: FAP—肝移植によらない新たな治療法の開発. *神経治療学* 26:300, 2009.
- 22) 大林光念、安東由喜雄: チーム医療と臨床検査「医療従事職種を知る—医師」*臨床病理* 144:9-11, 2009.
- 23) 終中智恵子、安東由喜雄: 「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」についての臨床医の認識. *日本遺伝看護学会* 7:59-67, 2009.
- 24) 内場光浩、安東由喜雄: 凝固補正試験を用いた凝固時間延長症例へのアプローチ; その応用と問題点. *臨床病理* 57:1004-1012, 2009.
- 25) 安東由喜雄、大林光念: 家族性アミロイドポリニューロパチー: 肝移植によらない新たな治療法の開発. *神経治療学* 26:785-789, 2009.
- 26) 安東由喜雄: 知って得する最新情報「家族性アミロイドポリニューロパチー (FAP)」. *Clinical Neuroscience*, in press.
- 27) 安東由喜雄、大林光念: 血清アルブミン—特にトランスサイレチン. *臨床と研究*, in press.
- 28) 大林光念、安東由喜雄: 神経・筋疾患. 濱崎直孝、高木 康、村田 満、木内祐二、立石正登(編) *薬学コアカリ対応 病態・薬物治療概論* 丸善 東京 pp335-369, 2009.
- 29) 安東由喜雄: 老人性全身性アミロイドーシス. 伊藤正男、井村裕夫、高久史麿(編) *医学大辞典* 医学書院 東京 pp2946, 2009.
- 30) 安東由喜雄: 家族性アミロイドーシス. *臨床検査データブック 2009-2010* 医学書院 東京 pp632, 2009.
- 31) 植田光晴、山下太郎、安東由喜雄: 家族性アミロイドポリニューロパチーには移植しかないのか. 岡本幸市、棚橋紀夫、水澤英洋(編) *EBM 神経疾患の治療 2009-2010* 中外医学社 東京 pp468-473, 2009.
- 32) 安東由喜雄: 家族性アミロイドポリニューロパチー (FAP) *今日の診断指針*, in press.

2. 学会発表

- 1) Ando Y: Combined genetic and proteomic-based screening for hereditary amyloidosis mutations. Symposium on pathology. The 25th World Congress of Pathology and Pathology update, Sydney, Australia, 3.5, 2009.
- 2) 安東由喜雄: トランスサイレチン, そのミラクルな作用と病原性. 第40回日本検査医学会、横浜、7.31、2009.
- 3) 安東由喜雄: 臨床検査医学の進歩と将来. 熊本保健科学大学特別セミナー、熊本、7.18、2009.
- 4) 安東由喜雄: 血漿タンパク質の遺伝子変異と機

能変化. 第 49 回日本臨床化学会、長崎、9.18、2009.

5) 安東由喜雄：映画に描かれた疾患を考える. 日本臨床化学会夏季セミナー「脂質・リポ蛋白」、長崎、9.20、2009.

6) 安東由喜雄：遺伝性アミロイドーシスの質量分析法の応用. 第 34 回日本医用マススペクトロメトリー学会、大阪、9.8、2009.

7) 安東由喜雄：遺伝性アミロイドーシスの質量分析法の実際. 日本自動化学会、横浜、10. 8、2009.

8) 安東由喜雄：遺伝子を通して実践する先進医療の推進と難病の病態解析. 第 6 回山口県遺伝子診療セミナー、宇部、1.15、2010.

9) 安東由喜雄：遺伝子を通して実践する先進医療の推進と難病の病態解析. 第 12 回外科代謝栄養学会、熊本、3.6、2010.

10) 安東由喜雄：FAP:肝移植によらない新しい治療法の開発. 第 27 回日本神経治療学会シンポジウム「神経アミロイドーシス」、熊本、6.11-12、2009.

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許出願

1) 発明の名称：アミロイド線維形成抑制剤およびその作用

出願番号：特願 2009-042102

出願日：2009 年 2 月 25 日

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

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

集積地 (長野県上水内郡小川村) 出身の FAP 患者の末梢神経障害の自然経過 -電気生理学的検討-

研究分担者 池田修一 信州大学脳神経内科、リウマチ・膠原病内科

共同研究者 小平 農*、下島吉雄**、森田 洋*

*信州大学脳神経内科、リウマチ・膠原病内科、**飯田市立病院神経内科

研究要旨 Val30Met 型家族性アミロイドポリニューロパチー (FAP) は末梢神経障害、自律神経障害、心障害を中心とした本邦に多い常染色体優性遺伝性疾患であるが、その末梢神経障害の自然経過は明らかではない。集積地 (長野県上水内郡小川村) 出身の FAP 患者の末梢神経障害の自然経過につき、未治療の FAP 患者 67 例の神経伝導検査結果 (脛骨神経および尺骨神経) を FAP の臨床病期および末梢神経障害出現からの期間と比較、検討した。神経伝導検査では遠位部最大感覚神経伝導速度 (SCV)、最大運動神経伝導速度 (MCV)、複合筋活動電位 (CMAP)、遠位潜時 (DL) を計測した。その結果、FAP の臨床病期は末梢神経障害出現後 5 年以内に stage II まで進行したが、stage I の段階でも下肢の感覚神経障害が強く、21% の症例で脛骨神経の SNAP が導出不能であった。また、stage I から stage II へ進行すると上下肢ともにすべてのパラメーターが異常となり、末梢神経障害が高度となった。全経過では下肢を中心とした軸索障害が急速に進行し、脛骨神経の感覚神経活動電位 (SNAP) は末梢神経障害出現後 6.5 年、CMAP は 7.7 年で半数が消失した。集積地出身の FAP 患者の末梢神経障害は下肢を中心に急速に軸索障害が進行、発症 5 年以内に stage II まで進行し、上下肢とも末梢神経障害が高度となり、約 7 年で半数例の下肢末梢神経機能が全廃する。

A. 研究目的

集積地 (小川村) 出身の FAP 患者の末梢神経機能障害の自然経過は明らかでない。多数例で施行した神経伝導検査により本症の末梢神経障害の自然経過を明らかにする。

これらのパラメーターを FAP の臨床病期および末梢神経機能障害発症からの期間と比較、検討した。

(倫理面への配慮)

信州大学医学部倫理委員会の承認を得て研究を行なった。

B. 研究方法

1981 年から 2009 年までに当科を受診した集積地 (長野県上水内郡小川村) 出身の FAP 患者 67 名 (男性 32 名、女性 35 名) の初診時の神経伝導検査を後ろ向きに検討した。神経伝導検査は脛骨神経、尺骨神経で施行し、遠位部 (3 趾-内頰間、5 指-手首間) 最大感覚神経伝導速度 (SCV)、最大運動神経伝導速度 (MCV)、複合筋活動電位 (CMAP) および遠位潜時 (DL) を計測した。本症は表面電極を用いた逆行法では早期より感覚神経活動電位 (SNAP) が導出不能となるため、感覚神経伝導検査は針電極を用いた near nerve 法で施行した。

C. 研究結果

対象患者の末梢神経障害発症年齢は 21~63 歳 (35.8 ± 9.4 歳) で、全例が下肢の解離性感覚障害もしくは自律神経障害で発症した典型的な集積地 FAP 患者の臨床像を呈していた。末梢神経障害発症からの期間は 0.4~10 年 (3.6 ± 2.4 年) で、FAP の臨床病期は stage 0 が 2 名、stage I が 34 名、stage II が 31 名、stage III が 0 名であった。

臨床病期と末梢神経障害を比較すると臨床病期とともに末梢神経障害は進行した (表)。Stage I では脛骨神経 SNAP は 21% の症例で導出不能であ

ったが、CMAPは1例を除いて全例で導出可能であった。Stage IIでは上下肢とも全てのパラメーターが異常となったが、脛骨神経のSNAPは48%、CMAPは38%の症例で消失した。

全経過で検討すると、脛骨神経においてはSCV、MCVはSNAP、CMAPが早期より多くの症例で消失するため、相関曲線を引くことができなかった。尺骨神経のSCV、MCVはそれぞれ0.9m/s/年、1.6m/s/年で低下した。尺骨神経のCMAPは0.73mV/年で低下、DLは0.40ms/年(脛骨神経)、0.16ms/年(尺骨神経)で延長した。脛骨神経のSNAPは末梢神経障害出現後6.5年、CMAPは7.7年で半数が消失した。

D. 考察

末梢神経障害と臨床病期との関係からは stage Iの段階でも下肢の感覚神経障害が強く、stage IIまで進行すると上下肢ともに末梢神経障害が高度となり、特に下肢の軸索障害が顕著となることが明らかとなった。Stage IIの神経伝導検査施行時の平均経過年数が5.1年であったことから、本症は発症5年以内に stage IIまで進行すると考えられた。

一方、全経過では下肢の末梢神経機能は発症約7年で半数が全廃した。また、長期経過の場合には、脛骨神経を中心としてDLも著明に延長したことから、末梢神経遠位部では軸索障害に伴う二次性脱髄も加わると考えられた。

現在、FAPに対してはジフルニサルなどの内服治療も試みられ、根本的な治療として肝移植が行なわれているが、術後も末梢神経障害は軽度改善するのみである。以前より早期治療の有用性が指摘されているが、末梢神経障害の観点からは、少なくとも発症5年以内の可能な限り早期に治療介入することが望ましいと考えられた。

E. 結論

集積地出身のFAP患者の末梢神経障害は下肢を中心に軸索障害が急速に進行、臨床病期は5年以内に stage IIまで進行し、上下肢とも末梢神経障害が高度となる。全経過では発症約7年で半数の下肢末梢神経機能が全廃する。

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) 小平 農、下島吉雄、森田 洋、橋本隆男、進藤政臣、浅和照子、池田修一、柳澤信夫: Val30Met TTR 型家族性アミロイドポリニューロパチーの末梢神経伝導機能の自然経過. 第50回日本神経学会総会、仙台、5.20-22、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 FAP の臨床病期と神経伝導検査のパラメーター

Tibial nerve						
Clinical stage	stage 0 (n = 2)	stage I (n = 34)	stage II (n = 31)	normal value	statistical difference between stage I and II	
duration of neuropathy (years) mean ± sd	1.5 ± 0.7	2.3 ± 1.7	5.1 ± 2.3		p < 0.001 ⁺	
SCV (m/s) mean ± sd	41.8* 50%	35.6 ± 5.6* 79%	31.1 ± 10.1* 52%	>35	p = 0.08 ⁺ p < 0.05 ⁺⁺	
MCV (m/s) mean ± sd	42.7 ± 3.7	41.8 ± 4.3*	38.8 ± 5.4*	>45	p < 0.05 ⁺	
CMAP (mV) mean ± sd	8.7 ± 0.5 100%	5.1 ± 4.4 97%	0.9 ± 1.9 62%	>6.2	p < 0.001 ⁺ p < 0.001 ⁺⁺	
DL (ms) mean ± sd	4.4 ± 0.3	4.8 ± 0.8*	6.7 ± 1.8*	<5.0	p < 0.001 ⁺	
Ulnar nerve						
SCV (m/s) mean ± sd	50.4 ± 0.6 100%	46.1 ± 4.9 100%	43.5 ± 9.1 100%	>50	p = 0.17 ⁺	
MCV (m/s) mean ± sd	55.3 ± 2.1	55.5 ± 5.3	50.4 ± 7.8*	>55	p < 0.005 ⁺	
CMAP (mV) mean ± sd	7.9 ± 4.1 100%	6.7 ± 2.0 100%	3.1 ± 2.5 97%	>4.9	p < 0.001 ⁺ p = 0.28 ⁺⁺	
DL (ms) mean ± sd	3.3 ± 0.4	3.3 ± 0.6	3.9 ± 1.1*	<3.2	p < 0.05 ⁺	

注：*は CMAP、SNAP の消失した例は除いた症例で計算した + students' t-test ++ chi square test
 FAP 臨床病期 stage0：自律神経障害のみ、stage I：多発神経炎は下肢に限局、ADL 障害なし、stage II：多発神経炎は上下肢、ADL 障害あり、stage III：車椅子またはベッド上の生活