

1月28日(木)

8:45 挨拶 研究代表者 山田正仁

8:50 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 (9:00~9:30) 座長 高市憲明

1. 透析アミロイドーシス診断基準の臨床的評価 9:00
○西^{にし}慎^{しんいち}一¹⁾、黒田²⁾ 毅²⁾、和田²⁾ 庸子²⁾、中野³⁾ 正明³⁾、大澤⁴⁾ 豊⁴⁾、惠⁵⁾ 以盛⁵⁾、大森⁶⁾ 健太郎⁶⁾、
新潟大学医歯学総合病院血液浄化療法部¹⁾、同 大学院医歯学総合研究科内部環境医学講座腎・膠原病内科学分野²⁾、同 医学部保健学科³⁾、新潟臨港病院⁴⁾、山東第二医院⁵⁾、大森内科医院⁶⁾
2. CAPD 患者における透析アミロイドーシスの発症要因の検討 9:15
高市¹⁾ 憲明¹⁾、○豊原^{とよはら}隆^{たか}文^{かみ}¹⁾、早見¹⁾ 典子¹⁾、与那覇¹⁾ 朝樹¹⁾木¹⁾、乳原¹⁾ 善文¹⁾
虎の門病院腎センター¹⁾

II. ALアミロイドーシス Part 1 (9:30~10:30) 座長 今井裕一

3. ALアミロイドーシスに対する治療法の基礎的研究 -NF-κB 活性の強弱、p53 遺伝子変異と傍血管局在について- 9:30
○河野^{かわのみちお}道¹⁾生¹⁾、大津¹⁾ 山賢¹⁾一郎¹⁾、権藤²⁾ 俊一²⁾
山口大学医学系研究科・細胞シグナル解析学¹⁾、山口大学医学部附属病院病理²⁾
4. 多施設共同研究によるALアミロイドーシスにおける線溶異常調査 9:45
畑^{うちば}裕^{みつひろ}之²⁾、○内¹⁾場¹⁾光¹⁾浩²⁾、島崎³⁾ 千尋³⁾、石田⁴⁾ 禎夫⁴⁾、松田⁵⁾ 正之⁵⁾、玉木⁶⁾ 茂久⁶⁾、植田⁷⁾ 光晴⁷⁾、安東⁷⁾ 由喜雄⁷⁾、満屋¹⁾ 裕明¹⁾
熊本大学医学部附属病院血液内科¹⁾、熊本大学医学部附属病院輸血細胞治療部²⁾、社会保険京都病院血液内科³⁾、札幌医科大学第1内科⁴⁾、信州大学医学部脳神経内科、リウマチ・膠原病内科⁵⁾、山田赤十字病院第4内科⁶⁾、熊本大学大学院医学薬学研究部病態情報解析学分野⁷⁾
5. ALアミロイドーシスの免疫組織化学的診断の標準化について 10:00
○星井^{ほしいよしお}嘉¹⁾信¹⁾、崔¹⁾ 丹¹⁾、河野¹⁾ 裕夫¹⁾、池田²⁾ 栄²⁾
山口大学大学院医学研究科病理形態学分野¹⁾
6. ALアミロイドーシス腎不全患者での血液透析膜による遊離軽鎖除去に関する検討 10:15
今井¹⁾ 裕一¹⁾、○菅^{すが} 憲^{のりひろ}広¹⁾、三浦¹⁾ 直人¹⁾、西川¹⁾ 和裕¹⁾、山田²⁾ 晴生²⁾
愛知医科大学病院腎臓・リウマチ膠原病内科¹⁾、かわな病院内科²⁾

Ⅲ. AL アミロイドーシス Part 2 (10:45~11:45) 座長 島崎千尋

7. 消化管限局 AL アミロイドーシスの臨床病理像 10:45
松田正之、○加藤修明^{かとうながあき}、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
8. 無症候性アミロイド沈着 MGUS 例の臨床的検討 11:00
○麻奥英毅^{あさおくひでき}¹⁾、片山雄太²⁾、藤原 恵³⁾
広島赤十字・原爆病院検査部¹⁾、同第4内科²⁾、同病理部³⁾
9. 全身性ALアミロイドーシスに対する自家末梢血幹細胞移植後の臨床経過と腎組織学的変化の検討 11:15
高市憲明^{ほしのじゅんいち}¹⁾、○星野純一¹⁾、澤 直樹¹⁾、広浜大五郎¹⁾、大橋健一²⁾、谷口修一³⁾
虎の門病院腎センター¹⁾、虎の門病院病理部²⁾、虎の門病院血液科³⁾
10. AL アミロイドーシスに対する Bortezomib/Dexamethasone 療法—臨床試験の実施にあたって— 11:30
○島崎千尋^{しまざきちひろ}、岡野 晃、初瀬真弓、村頭 智
社会保険京都病院血液内科

Ⅳ. その他のアミロイドーシス (11:45~12:30) 座長 内木宏延

11. マウス老化アミロイドーシスにおける熱ストレス反応の役割; HSF1 ノックアウト及びトランスジェニックマウスを用いた解析 11:45
樋口京一¹⁾、○銭金澤^{せん きんたく}¹⁾、弘瀬雅教²⁾、張 蓓茹¹⁾、王 耀勇¹⁾、付 笑影¹⁾、澤下仁子¹⁾、張 鵬堯¹⁾、友澤 寛³⁾、森 政之¹⁾、中井 彰⁴⁾
信州大学大学院医学系研究科加齢生物学分野¹⁾、同 分子薬理学講座²⁾、同 ヒト環境科学研究支援センター動物実験部門³⁾、山口大学大学院医学系研究科医化学分野生化学第二講座⁴⁾
12. マウス apoA-II 部分ペプチドによるアミロイド線維形成機構と伝播の解析 (第2報) 12:00
樋口京一¹⁾、○澤下仁子^{さわしたじんこ}¹⁾、長谷川一浩²⁾、亀谷富由樹³⁾、張 蓓茹¹⁾、王 耀勇¹⁾、内木宏延²⁾
信州大学大学院医学系研究科加齢生物学分野¹⁾、福井大学医学部病因病態医学講座・分子病理学領域²⁾、東京都精神医学総合研究所分子神経生物学研究チーム³⁾

○^{くどうゆきつか}工藤幸司¹⁾、福田順也^{1) 2)}、岡村信行^{1) 2)}、古本祥三²⁾、谷内一彦²⁾、古川勝敏³⁾、荒井啓行³⁾、星井嘉信⁴⁾、宇田裕史⁵⁾、佐伯 修⁵⁾、奥田恭章⁶⁾、中村 正⁷⁾、坂井勇仁⁸⁾、和田庸子⁸⁾、中野正明⁸⁾、佐藤弘恵⁹⁾、小関由美¹⁰⁾、田村裕昭¹¹⁾、神谷百合香¹²⁾、寺井千尋¹²⁾、江原重幸¹³⁾、檜崎雅司¹⁴⁾、吉崎和幸¹⁴⁾、山田正仁¹⁵⁾ 東北大学未来医工学治療開発センター¹⁾、東北大学医学系研究科機能薬理学分野²⁾、東北大学加齢医学研究所³⁾、山口大学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)⁴⁾、堺温心会病院内科⁵⁾、道後温泉病院リウマチセンター内科⁶⁾、熊本リウマチセンターリウマチ膠原病内科⁷⁾、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)⁸⁾、新潟県立リウマチセンター⁹⁾、東京女子医大付属膠原病リウマチ痛風センター¹⁰⁾、勤医協中央病院内科 (リウマチ・膠原病)¹¹⁾、自治医科大学付属さいたま医療センターアレルギーリウマチ科¹²⁾、神戸徳洲会病院¹³⁾、大阪大学先端科学イノベーションセンター¹⁴⁾、金沢大学大学院脳老化・神経病態学 (神経内科学)¹⁵⁾

12:30~13:30 昼食

国際シンポジウム (13:30~17:40)
*International Symposium on
 Amyloidogenesis and Anti-Amyloid Therapies*

別冊プログラム参照

18:00~ 意見交換会
 (11階 朱鷺の間)

1月29日(金)

V. 脳アミロイドーシス Part 1 (9:00~10:00) 座長 東海林幹夫

14. β アミロイド線維の核形成に及ぼす界面と攪拌の効果 9:00
内木宏延¹⁾、○長谷川一浩¹⁾、森永章義²⁾、山田正仁²⁾
福井大学医学部病因病態医学講座・分子病理学領域¹⁾、金沢大学大学院脳老化・
神経病態学(神経内科学)²⁾
15. β アミロイド蓄積に対するアポリポタンパクEアイソフォーム特異的効果の検討 9:15
岩坪 威¹⁾、○堀由起子²⁾、橋本唯史²⁾
東京大学大学院医学系研究科・神経病理学¹⁾、東京大学大学院薬学系研究科・臨
床薬学²⁾
16. Grape seed 由来ポリフェノールのA β 凝集抑制効果 9:30
○小野賢二郎^{1) 2)}、Lap Ho³⁾、Giulio M Pasinetti³⁾、David B. Teplow²⁾、
山田正仁¹⁾
金沢大学大学院脳老化・神経病態学(神経内科学)¹⁾、Department of Neurology、
David Geffen School of Medicine at UCLA²⁾、Department of Neuroscience、Mount
Sinai School of Medicine³⁾
17. フェノール化合物のアルツハイマー病理予防効果 9:45
○山田正仁、濱口 毅、小野賢二郎、村瀬篤史
金沢大学大学院脳老化・神経病態学(神経内科学)

Coffee Break 10:00~10:15

VI. 脳アミロイドーシス Part 2 (10:15~11:15) 座長 山田正仁

18. 脳脊髄液 tau は脳 tau 蓄積と相関する 10:15
東海林幹夫、○瓦林 毅、若佐谷保仁、渡辺有希子、渡辺光法、松原悦朗
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
19. 脳内A β 蓄積予測診断法の開発 10:30
東海林幹夫、○高村歩美、瓦林 毅、松原悦朗
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
20. アンジオテンシン受容体拮抗薬のアミロイド β 産生への影響とメカニズム 10:45
水澤英洋、○三條伸夫、金海峰、渡邊睦房、堀 匠
東京医科歯科大学大学院脳神経病態学
21. 酸化ストレスはプレセニリン1発現増加を介してA β 産生を促進する 11:00
玉岡 晃¹⁾、○織田彰子^{1) 2)}、荒木 亘²⁾
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病態医学分野(臨床医
学系神経内科)¹⁾、国立精神・神経センター神経研究所²⁾

VII. 脳アミロイドーシス Part 3 (11:15~12:00) 座長 玉岡 晃

22. BRI 関連蛋白の機能解析に関する研究 11:15
中里雅光、○塩見一剛^{しおみかずたか}、京楽 格
宮崎大学医学部内科学講座神経呼吸内分泌代謝学分野
23. 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。 11:30
玉岡 晃^{とみどころやすし}¹⁾、○富所康志¹⁾、Blas Frangione²⁾、Jorge Ghiso²⁾
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病態医学分野（臨床医学系神経内科）¹⁾、Department of Pathology、New York University School of Medicine²⁾
24. 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 11:45
山田正仁¹⁾、○森永章義^{もりながあきよし}^{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⁾
金沢大学大学院脳老化・神経病態学(神経内科)¹⁾、独立行政法人国立病院機構 医王病院神経内科²⁾、石川県立中央病院神経内科³⁾、恵寿総合病院神経内科⁴⁾、先端医学薬学研究センター⁵⁾

12:00~13:00 昼食 研究分担者会議 (11階 鳳凰の間)

VIII. FAP Part 1 (13:00~13:45) 座長 安東由喜雄

25. 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 13:00
安東由喜雄¹⁾、○三隅洋平^{みすみようへい}²⁾、植田光晴¹⁾、城野博史¹⁾、大林光念¹⁾、山下太郎²⁾
熊本大学医学薬学研究部 病態情報解析学¹⁾、熊本大学医学薬学研究部 神経内科学²⁾
26. 集積地（長野県上水内郡小川村）出身の FAP 患者の末梢神経機能障害の自然経過 13:15
池田修一¹⁾、○小平 農^{こだいら みのり}¹⁾、下島吉雄²⁾、森田 洋¹⁾
信州大学医学部脳神経内科、リウマチ・膠原病内科¹⁾、飯田市立病院神経内科²⁾
27. 肝移植を受けた FAP 患者 45 例の術後経過の検討 13:30
池田修一¹⁾、○鈴木彩子^{すずきあやこ}¹⁾、矢崎正英¹⁾、武井洋一²⁾、関島良樹¹⁾、信州大学医学部脳神経内科、リウマチ・膠原病内科¹⁾、まつもと医療センター中信松本病院神経内科²⁾

IX. FAP Part 2 (13:45~14:30)**座長 池田修一**

28. FAP 患者からの生体ドミノ肝移植症例の剖検病理所見 13:45
○^{こいけはるき}小池春樹¹⁾、飯島正博¹⁾、植田光晴²⁾、安東由喜雄²⁾、両角佐織¹⁾、冨田 稔¹⁾、川頭祐一¹⁾、渡辺宏久¹⁾、下山芳江³⁾、岡崎泰昌⁴⁾、木内哲也⁵⁾、祖父江元¹⁾
名古屋大学神経内科¹⁾、熊本大学医学部病態情報解析分野²⁾、名古屋大学附属病院臓器病態診断学³⁾、同 第一病理⁵⁾、同 移植外科⁵⁾
29. FAP における難治性眼アミロイドーシスの根治治療に関する研究 14:00
安東由喜雄¹⁾、○^{たさきまさよし}田崎雅義¹⁾、城野博史¹⁾、原 竜平²⁾、Alvarez Rene³⁾、川路隆博²⁾、森 由匡⁴⁾、植田光晴¹⁾、大林光念¹⁾、山下太郎⁵⁾
熊本大学大学院医学薬学研究部・病態情報解析学分野¹⁾、熊本大学大学院医学薬学研究部・視機能病態学²⁾、Alynlam Pharmaceuticals, Inc.³⁾、熊本大学大学院医学薬学研究部・製剤設計学分野⁴⁾、熊本大学大学院医学薬学研究部・神経内科学分野⁵⁾
30. siRNA 発現アデノ随伴ウイルスベクターを用いた家族性アミロイドポリニューロパチー (FAP) の遺伝子治療 14:15
水澤英洋¹⁾、○^{くぼでらたかゆき}久保寺隆行¹⁾、大平進嘉¹⁾、横田隆徳¹⁾、前田秀一郎²⁾、今村道雄³⁾、茶山一彰³⁾
東京医科歯科大学大学院・脳神経病態学¹⁾、山梨大学・学長²⁾、広島大学大学院・分子病態制御内科学³⁾

Coffee Break 14:30~14:45**X. AA アミロイドーシス Part 1 (14:45~15:30) 座長 山田俊幸**

31. マウス SAA 解析のための新規モノクロナル抗体作製とアミロイド吸収期の血中 SAA 濃度 14:45
○^{やまだとしゆき}山田俊幸¹⁾、佐藤純司¹⁾
自治医科大学臨床検査医学
32. 牛アミロイドーシスの病理と伝播 15:00
○^{まついたかね}松井高峯、村上智亮、渡辺謙一、古林与志安
帯広畜産大学・獣医病理学
33. 消化管 AA 定量の臨床的評価 15:15
○^{おくだやすあき}奥田恭章¹⁾、山田俊幸²⁾
道後温泉病院リウマチセンター¹⁾、自治医科大学臨床検査医学²⁾

XI. AA アミロイドーシス Part 2 (15:30~16:15)座長 吉崎和幸

34. 関節リウマチ症例のアミロイド沈着量と腎障害の関連性の検討 15:30
西 慎一¹⁾、○黒田^{くろだ たけし}毅²⁾、和田庸子²⁾、中野正明³⁾
新潟大学医歯学総合病院血液浄化療法部¹⁾、同 大学院医歯学総合研究科内部環境医学講座腎・膠原病内科学分野²⁾、同 医学部保健学科³⁾
35. 関節リウマチ合併 AA アミロイドーシスへの生物学的製剤治療 15:45
－腎機能改善の指標についての考察－
○中村^{なかむら ただし}正¹⁾、東 修一¹⁾、友田邦彦²⁾、東野通志²⁾、植田光晴³⁾、安東由喜雄³⁾
熊本リウマチセンター・リウマチ膠原病内科¹⁾、同・整形外科²⁾、熊本大学大学院医学薬学研究部・病態情報解析学³⁾
36. AA アミロイドーシスのトシリズマブによる治療研究 16:00
4. AA アミロイドーシス臨床研究会による治療継続
○吉崎^{よしざきかずゆき}和幸¹⁾、山田正仁²⁾、池田修一³⁾、安東由喜雄⁴⁾、今井裕一⁵⁾、奥田恭章⁶⁾、河野裕夫⁷⁾、工藤幸司⁸⁾、黒田 毅⁹⁾、高市憲明¹⁰⁾、中里雅光¹¹⁾、山田俊幸¹²⁾、江口勝美¹³⁾、寺井千尋¹⁴⁾、中村 正¹⁵⁾、蓑田清次¹⁶⁾、田中敏郎¹⁷⁾、稲田進一¹⁸⁾、公文義雄¹⁹⁾、小関由美²⁰⁾、佐伯 修²¹⁾、田村裕昭²²⁾、土橋浩章²³⁾、中野正明²⁴⁾、松原 司²⁵⁾、山名征三²⁶⁾、佐伯行彦²⁷⁾、
大阪大学先端科学イノベーションセンター¹⁾、金沢大学²⁾、信州大学³⁾、熊本大学⁴⁾、愛知医科大学⁵⁾、道後温泉病院⁶⁾、山口大学⁷⁾、東北大学⁸⁾、新潟大学⁹⁾、虎の門病院¹⁰⁾、宮崎大学¹¹⁾、自治医科大学¹²⁾、長崎大学¹³⁾、自治医科大学¹⁴⁾、熊本整形外科病院¹⁴⁾、自治医科大学¹⁶⁾、大阪大学¹⁷⁾、都立大塚病院¹⁸⁾、高知大学¹⁹⁾、東京女子医科大学²⁰⁾、堺温心会病院²¹⁾、勤医協中央病院²²⁾、香川大学²³⁾、新潟大学²⁴⁾、松原メイフラワー病院²⁵⁾、東広島記念病院²⁶⁾、国立病院機構大阪南医療センター²⁷⁾

16:15 終了挨拶 研究代表者 山田正仁

International Symposium on Amyloidogenesis and Anti-Amyloid Therapies

amyloidosis

January 28, 2010

KKR Hotel Tokyo, Tokyo, Japan

PROGRAM & ABSTRACTS

www.kanazawa-u.ac.jp

The Amyloidosis Research Committee
Research on Intractable Diseases
Health and Labour Sciences Research Grants
The Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan
Chairman : Masahito Yamada, MD, PhD
Kanazawa University Graduate School of Medical Science
Department of Neurology and Neurobiology of Aging

ACCESS

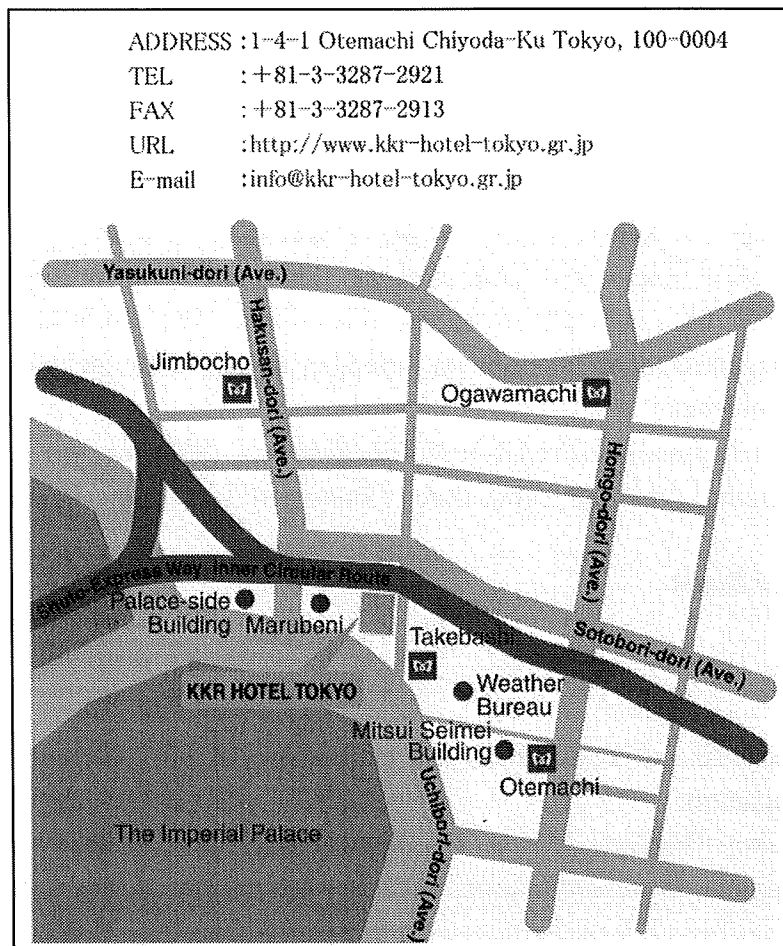
Accessing from nearby train stations

20 minutes on foot, 5 minutes by car from the Marunouchi north exit of Tokyo Station

Directly connected from Exit 3b of Takebashi Station on Tozai Line

5 minutes on foot from Exit C2 of Otemachi Station on Chiyoda Line

5 minutes on foot from Exit A9 of Jinbocho Station on Metro Subway



Copyright © 2004 KKR Hotel Tokyo. All rights reserved.

General Information

- Registration

Please visit our home page for registration :

<http://amyloid.umin.jp/>

Fee : Free

- Reception

Date : 18:00- , January 28

Place : KKR Hotel Tokyo, 11th Floor Banquet Room TOKI

Fee : JPY 6,000

Program

January 28, 2010

KKR Hotel Tokyo, 11th Floor Banquet Room KUJAKU

13:30~13:35 *Opening Remarks*

13:35~15:15

13:35~14:25 Molecular pathogenesis of β_2 -microglobulin-related amyloidosis: The past, the present and the future

Speaker: *Professor Hironobu Naiki (University of Fukui, Japan)*

Chairman: *Professor Keiichi Higuchi (Shinshu University, Japan)*

14:25~15:15 Pathogenesis of and therapeutic strategies to ameliorate the transthyretin amyloidoses

Speaker: *Associate Professor Yoshiki Sekijima (Shinshu University, Japan)*

Chairman: *Professor Yukio Ando (Kumamoto University, Japan)*

15:15~15:35 *Coffee Break*

15:35~17:35

15:35~16:35 Micelle-like structures during the early-stages of $A\beta(1-40)$ and $A\beta(1-42)$ association

Speaker: *Professor Michael G. Zagorski (Case Western Reserve University, USA)*

Chairman: *Professor Takeshi Iwatsubo (University of Tokyo, Japan)*

16:35~17:35 $A\beta$ immunisation for Alzheimer's disease: Clinical and neuropathological findings from the first trial in humans

Speaker: *Professor James A.R. Nicoll (University of Southampton, UK)*

Chairman: *Professor Masahito Yamada (Kanazawa University, Japan)*

17:35~17:40 *Closing Remarks*

18:00~ *Reception (KKR Hotel Tokyo, 11th Floor Banquet Room TOKI)*

Molecular pathogenesis of β_2 -microglobulin-related amyloidosis: The past, the present and the future

Hironobu Naiki

Division of Molecular Pathology, Department of Pathological Sciences, Faculty of Medical Sciences, University of Fukui, Fukui, Japan.

β_2 -Microglobulin-related (A β_2 M) amyloidosis is a common and serious complication in long-term hemodialysis patients. Although the retention of intact β_2 -microglobulin (β_2 -m), the precursor protein of this amyloidosis, in the plasma appears to be a prerequisite, the mechanism of the deposition of these amyloid fibrils is not fully understood. The extension of A β_2 M amyloid fibrils *in vitro* is optimum at pH 2.5 and does not occur at neutral pH. Rather, A β_2 M amyloid fibrils readily depolymerize into monomeric β_2 -m at neutral pH. To elucidate the molecular pathogenesis of A β_2 M amyloidosis, we considered it essential to identify biological molecules that induce and enhance the formation of A β_2 M amyloid fibrils as well as stabilize them at neutral pH. A β_2 M amyloid deposition takes place predominantly in the cartilaginous and tendinous tissues, suggesting that the specific interaction between β_2 -m and extracellular matrix molecules in these tissues, such as type I collagen, glycosaminoglycans (GAGs), and proteoglycans (PGs), causes A β_2 M amyloid deposition. We reported that various types of GAGs and PGs, as well as apolipoprotein E, a representative amyloid-associated protein stabilize A β_2 M amyloid fibrils and inhibit their depolymerization at neutral pH. We also reported that some GAGs, especially heparin, dose-dependently enhance the 2,2,2-trifluoroethanol-induced fibril extension at neutral pH. Various lipid molecules have been reported to induce conformational changes of amyloid precursor proteins, as well as to initiate their amyloid fibril formation *in vitro*. Recently, we reported that some lysophospholipids (LPLs), especially lysophosphatidic acid (LPA), as well as non-esterified fatty acids (NEFAs) induce the extension of A β_2 M amyloid fibrils at neutral pH, by partially unfolding the compact structure of β_2 -m to an amyloidogenic conformer, as well as by stabilizing the extended fibrils. We also observed that hemodialysis patients have significantly higher plasma concentrations of LPA than healthy subjects and that patient plasma samples with the highest LPA concentrations stabilize A β_2 M amyloid fibrils more potently than normal plasma samples. Moreover, in patients receiving hemodialysis regularly, administration of heparin results in an acute increase in plasma NEFA, largely by the activation of lipoprotein lipase. These results suggest possible roles of LPLs and NEFAs in the development of A β_2 M amyloidosis. We will discuss the diverse roles of various biological molecules in the pathogenesis of human amyloidosis.

Pathogenesis of and therapeutic strategies to ameliorate the transthyretin amyloidoses

Yoshiki Sekijima^{1,2}

¹Division of Clinical and Molecular Genetics and ²Department of Neurology and Rheumatology, Shinshu University School of Medicine, Matsumoto, Japan.

Transthyretin (TTR) is a homotetrameric serum and cerebrospinal fluid protein that transports both thyroxine (T₄) and the retinol-retinol binding protein complex (holoRBP). Rate-limiting tetramer dissociation and rapid monomer misfolding and misassembly of variant TTR results in familial amyloid polyneuropathy (FAP), familial amyloid cardiomyopathy (FAC), or familial central nervous system amyloidosis. Analogous misfolding of wild-type TTR results in senile systemic amyloidosis (SSA) characterized by sporadic amyloidosis in elderly populations. With the availability of genetic and immunohistochemical diagnostic tests, patients with TTR amyloidosis have been found in many nations worldwide. Recent studies indicate that TTR amyloidosis is not a rare endemic disease as previously thought. The only effective treatment for the familial TTR amyloidoses is liver transplantation; however, this strategy has a number of limitations, including a shortage of donors, a requirement for surgery for both the recipient and living donor, and the high cost. Furthermore, a large number of patients are not good transplant candidates. Recent studies focused on the *TTR* gene and protein have provided insight into the pathogenesis of TTR amyloidosis and suggested new strategies for therapeutic intervention. TTR tetramer (native state) kinetic stabilization by small molecule binding, immune therapy, and gene therapy with small interfering RNAs, antisense oligonucleotides, and single-stranded oligonucleotides are promising strategies based on our understanding of the pathogenesis of TTR amyloidosis. Among these, native state kinetic stabilization by diflunisal and Fx-1006A (tafamidis), a novel therapeutic strategy against protein misfolding diseases, are currently in Phase II/III clinical trials and evidence is accumulating that these drugs are effective in preventing disease progression.

Micelle-like structures during the early-stages of A β (1-40) and A β (1-42) association

Michael G. Zagorski

Department of Chemistry, Case Western Reserve University, Ohio, USA.

Background: Alzheimer's disease (AD) is characterized by the abundance of intraneuronal neurofibrillary tangles and the extracellular deposition of the A β peptide into amyloid plaques. The A β becomes neurotoxic to cortical cell cultures when aggregated as amyloid-like β -sheet structures, A β protofibrils, or other soluble aggregates such as ADDLs. Current thinking is that the soluble β -sheet aggregates, and not the insoluble amyloid plaques, are the real culprits responsible for AD-associated neuronal death. In this area, there is a dearth of detailed structural information.

Methods: We used SEC, NMR, CD, light scattering, surface tension, and cell based neurotoxicity assays. A unique approach of our research involves the use of NMR, which provides atomic level aspects of the structures and dynamics *in solution* that are not available with other low-resolution techniques.

Results: Our data demonstrate that the ADDL assemblies have micelle-like properties, in which the A β hydrophobic C-terminus becomes clustered around the center of the micelle. Because the monomeric A β peptides within the micelle have the same NMR chemical shifts, the micelle is symmetrical. A β peptides containing oxidized methionine-35 disrupt the micelle structure, presumably due to the increased polarity imparted at the C-terminus, and the A β (1-42) oligomers induce altered microglial morphology consistent with microglial activation.

Conclusions: The importance of the micelle-like properties toward the development of therapeutic compounds to block ADDL formation is discussed.

A β immunisation for Alzheimer's disease: Clinical and neuropathological findings from the first trial in humans

James AR Nicoll

Professor of Neuropathology, Division of Clinical Neurosciences, University of Southampton and Department of Cellular Pathology, Southampton University Hospitals NHS Trust, Southampton, United Kingdom.

Alzheimer's disease (AD) is the commonest cause of dementia and a major public health concern, particularly in ageing societies. AD pathology is characterised by abnormal aggregation in the brain of amyloid- β (A β) peptide and hyperphosphorylated tau, associated with neuronal and synaptic loss. The amyloid cascade hypothesis places abnormal aggregation of A β at an early point in the pathogenesis of the disease, upstream of tau aggregation, although how A β and tau interact in disease pathogenesis is unclear. In transgenic mouse models of AD A β 42 immunisation resulted in plaque removal with functional benefits. We have performed a long term clinical and neuropathological follow up of patients with AD who were actively immunised with A β 42 (Elan Pharmaceuticals). A total of 80 patients were enrolled in the study which started in the year 2000: 64 received A β 42 peptide plus adjuvant and 16 received adjuvant alone. Post mortem neuropathology has identified substantial changes in the AD process in immunised patients including (i) variable removal of A β plaques (ii) increased microglial activation and phagocytosis of A β (iii) increased A β in the cerebral vasculature (iv) increased microhaemorrhages (v) reduced hyperphosphorylated tau, particularly in neuronal processes. In demonstrating that A β immunisation can influence tau pathology the findings provide support for the amyloid cascade hypothesis. However, despite the evidence for removal of plaques almost all of the immunised AD patients studied at post mortem had severe end stage dementia prior to death. In conclusion, the findings show that A β immunisation can modify established AD pathology but this does not seem to prevent progression of the cognitive decline in AD.

[IV] 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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
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
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
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
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
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
Morinaga A, Ono K, Yamada M	New therapeutic strategy for amyloidosis.	Future Neurol	4	287-289	2009
Hamaguchi T, Ono K, Yamada M	Curcumin and Alzheimer's disease.	CNS Neurosci Ther			In press
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
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

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
小野賢二郎、山田正仁	Aβ 凝集機序とその制御	医学のあゆみ	229	405-408	2009
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
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
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
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
山田正仁	脳アミロイドアンギオパチー	Psychiatry Today	21	23-25	2009
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
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
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
Yoshida T, Zhang P, Fu X, Higuchi K, Ikeda S	Slaughtered aged cattle might be one dietary source exhibiting amyloid enhancing factor activity.	Amyloid	16	25-31	2009
Tsuchiya-Suzuki A, Yazaki M, Nakamura A, Yamazaki K, Agematsu K, Matsuda M, Ikeda S	Clinical and genetic features of familial mediterranean Fever in Japan.	J Rheumatol	36	1671-1676	2009
Ikeda S, Tojo K, Tsuchiya-Suzuki A, Akamatu T, Hashimoto T, Higuchi K	Significant deposition of wild type transthyretin-derived amyloid in the gastrointestinal tract of aged individuals.	Amyloid	16	174-177	2009

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Tazawa K, Katoh N, Shimojima Y, Matsuda M, Ikeda S	Marked shrinkage of amyloid lymphadenopathy after an intensive chemotherapy in a patient with IgM-associated AL amyloidosis.	Amyloid	16	183-185	2009
Katoh N, Matsuda M, Miyazaki D, Gono T, Yazaki M, Ikeda S	Rituximab therapy in nephrotic syndrome due to AH amyloidosis.	Amyloid	16	178-180	2009
Katoh N, Matsuda M, Yoshida T, Yazaki M, Morita H, Sakashita K, Ikeda S	Primary AL amyloid polyneuropathy successfully treated with high-dose melphalan followed by autologous stem cell transplantation.	Muscle Nerve	41	138-143	2009
池田修一	老人性全身性アミロイドーシスの病態と診断	医学のあゆみ	229	369-373	2009
池田修一	家族性アミロイドポリニューロパチーと自律神経障害：肝移植の治療効果について	自律神経	46	291-295	2009
池田修一	アミロイドニューロパチーと自律神経障害	神経内科	71	245-251	2009
池田修一	アミロイドニューロパチー：家族性ATTR型と原発性AL型の病態と治療法の相違点を中心に	神経内科	70	342-347	2009
池田修一	アミロイドニューロパチー：原発性AL型と家族性ATTR型の病態の比較	神経治療学	26	761-766	2009
Umezawa M, Higuchi K, Mori M, Matsushita T, Hosokawa M	Effect of dietary unsaturated fatty acids on senile amyloidosis in senescence-accelerated mice.	J Gerontol A Biol Sci Med Sci	64	646-652	2009
Sawashita J, Kametani F, Hasegawa K, Tsutsumi-Yasuhara S, Zhang B, Yan J, Mori M, Naiki H, Higuchi K	Amyloid fibrils formed by selective N-, C-terminal sequences of mouse apolipoprotein A-II.	Biochim Biophys Acta -Proteins & Proteomics	1794	1517-1529	2009
Chambers JK, Kanda T, Shirai A, Higuchi K, Ikeda SI, Une Y	Senile systemic amyloidosis in an aged savannah monkey (<i>Cercopithecus aethiops</i>) with tenosynovial degeneration.	J Vet Med Sc			In press

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
樋口京一、前田秀一郎	アミロイドーシスのモデル動物	医学のあゆみ	225	423-428	2009
樋口京一	アミロイドーシスの伝播 -プリオン病以外のアミロイドーシスは伝播するのか？	医学のあゆみ	225	436-440	2009
樋口京一	アミロイドーシスの伝播 ～チータのアミロイドーシスを例に～	血液フロンティア	19	1397-1402	2009
Araki W, Kume K, 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
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 Pick's disease versus frontotemporal lobar degeneration with ubiquitin/TDP-43-positive inclusions.	Acta Neuropathol	117	429-444	2009
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 Report, March 26			2009
Oda A, Tamaoka A, Araki W	Oxidative stress up-regulates presenilin 1 in lipid rafts in neuronal cells.	J Neurosci Res	88	1137-1145	2010
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
Tamaoka A, Arai M, Tonkawa 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

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Nakamagoe K, Watanabe M, Takeda T, Mizutani T, Tamaoka A	Parkinsonism with organophosphate poisoning.	BMJ Case Reports, August 13			2009
Nakamagoe K, Tamaoka A	Cerebral single photon emission computer tomography in thalamic lacunar infarction presenting with amnesia.	BMJ Case Reports, September 28			2009
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
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
玉岡 晃	認知症の薬物治療の実際	Medical Practice	26	2095-2098	2009
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
玉岡 晃	認知症診断の実際	Medical Imaging Technology	28	3-7	2009
玉岡 晃	アルツハイマー病・認知症	薬局	60	768-773	2009
Yamazaki O, Ubara Y, Suwabe T, Nakanishi S, Hoshino J, Sawa N, Hayami N, Yamanouchi M, Takemoto F, Takaichi K, Masuoka K, Oohashi K	Successful treatment of primary AL amyloidosis by VAD therapy, high-dose melphalan, and autologous peripheral stem cell transplantation.	Clin Exp Nephrol	13	522-525	2009
高市 憲明	透析アミロイドーシスの臨床病態	医学のあゆみ	229	384-387	2009
Yamada T, Someya T, Fujita S	Immunotargeting of apolipoprotein E in the amyloid: An initial trial in mice.	Ann Clin Lab Sci	39	134-137	2009
Yamada T, Sato J, Okuda Y	Differential affinity of serum amyloid A1 isotypes for high-density lipoprotein.	Amyloid: J Prot Fold Dis	16	196-200	2009