

## アミロイドーシス夏のワークショップ 2011 抄録

[ 演 題 名 ] 診断と病態解析の現状

[ 演 者 ] 氏名：山田俊幸

所属：自治医科大学臨床検査医学

[共同研究者] 氏名：佐藤純司

所属：自治医科大学臨床検査医学

氏名：奥田恭章

所属：道後温泉病院リウマチセンター

[目的] **A.** AA アミロイドーシスの診断、経過観察法として、胃十二指腸内視鏡生検試料を用いた AA 定量検査の有用性を検討する。

**B.** AA アミロイドーシスの病態理解として、SAA の代謝に注目し、種々の分子サイズの AA の出現・消退を検討する。

[方法] **A.** 生検材料を 4M グアニジン溶液中で超音波処理し、一晩可溶化して SAA 測定用の ELISA で定量した。

**B.** マウスに AEF と AgNO<sub>3</sub> 投与によりアミロイドーシスを惹起し、Day2 (沈着初期)、Day5 (沈着早期)、Day21 (安定沈着期)、Day55 (吸収期) に脾臓を採取し、イムノブロットにより SAA/AA の変化を検討した。担アミロイド動物に炎症を惹起した際の単核球における SAA/AA の出現を検討した。

[結果および考察]**A.** スクリーニング目的で行った例で、組織診陰性では定量値にして 10 ng/mg 以下となり、一方陽性例は 100 ng/mg 以上であったことから、スクリーニングとして応用可能と考えた。治療による変動では、多くは組織診の評価に一致したが、乖離する例もあり、詳細を検討中である。定量値は log 変換値での評価が妥当で、変動を数値化できる利点がある。

**B.** 経過を通して以下の4本のバンドが観察された。10.5K (intact SAA)、8.5K、7.8K、7.0K (AA76)、6.2K。臓器によってバンド種に特徴があるか検討したが、基本的には差はなかった。従来の理解通り、吸収期に AA76 が顕著で、他はほぼ消失傾向にあることから高分子サイズが AA76 に転換したことだけでなく、そもそも AA76 が吸収され難く、他はターンオーバーが速い可能性がある。最小バンド (6.2K) は沈着初期において顕著なのが特徴的で、初期線維の形成に関わっている可能性がある。マウスでの所見と違い、A (粘膜生検) で得られたヒト試料では AA76 が際立って多い。ヒトにおいて AA76 以外のバンドが見られないのは、真に AA76 のみに線維化能があるのか、他の成分の消長が速過ぎるのか興味深い。

正常マウス、担アミロイドーシスマウスにそれぞれ炎症を惹起後、末梢血単核球を採取して SAA/AA を調べたところ、担アミロイドーシスマウスのみ intact SAA と上記のアミロイド特徴的 AA を認めた。アミロイド負荷状態で SAA の代謝がアミロイド発生方向に変化していることが窺える。

[結論] **A.** 臨床的有用性をさらに追求していきたい。

**B.** アミロイド病因論だけでなく、SAA/AA の検出の診断学的意義を追及していきたい。

## アミロイドーシス夏のワークショップ 2011 抄録

[ 演 題 名 ] AA アミロイドーシス治療の現状

[ 演 者 ] 氏名：奥田恭章

所属：道後温泉病院リウマチセンター

[目的] 当院で2010年末までに診断されたリウマチ性疾患合併AAアミロイドーシスは418例である。RA治療は、1980年代、1990年代、2000年代と大きく変化・進歩し、診断時年齢も年代とともに高齢化し（それぞれ平均61歳、63.6歳、66.8歳、 $p=0.008$ ）、新規アミロイドーシス合併頻度は消化管スクリーニングを開始した1990年代前半以降5年毎の調査でそれぞれ7.8%、5.9%、5.4%、5.3%と低下した（ $P=0.03$ ）。また、診断時のRA活動性も低下を認め、それぞれ平均CRP値は、5.5mg/dl、5.4mg/dl、4.2mg/dl、2.7mg/dlと年代と共に有意に低下した（ $p<0.001$ ）。長期予後も、1980年代、1990年代、2000年代の症例群の5年生存率は、それぞれ46.2%、61.6%、78.7%と有意に改善を認めた（ $p<0.001$ ）。消化管生検スクリーニングによる早期診断は予後の改善に寄与していると考えられ、有症候例の5年生存率が55%にあるのに対して、無症候例の5年生存率は91%に達しており、ほぼ疾患コントロールを達成することができる。しかし、原疾患コントロールの難渋例、合併症を有する症例に対する強力な免疫抑制療法が感染症等を併発し、SAAの上昇からAAアミロイドーシスの進行を進める症例も存在する。

[方法] アミロイド症状無症候例、原疾患がアミロイド診断時ほぼコントロール出来ている症例は注意深い経過観察とともに、同様の治療を継続するのが原則である。原疾患コントロール不十分例には、免疫抑制剤や抗サイトカイン療法の導入し出来る限り早期よりのコントロールをはかる。今回は、1.高度の消化器症状を呈する症例、2.高度の蛋白尿を呈している症例、3.心不全・胸水を呈する症例、4.活動性B型肝炎を有する症例、5.抗サイトカイン療法二次無効例、6.難治性細菌感染症合併例等に対する治療について各症例呈示を行う。

[結果および考察] 個々の症例に応じて、補液及びステロイド中等量投与（急性期消化器症状等）、抗サイトカイン療法導入（腎障害等）、抗生剤・抗ウイルス剤投与後に抗サイトカイン療法を行い、SAA及び全身症状の沈静化（活動性B型肝炎等）、二次無効例には抗サイトカイン療法のswitching（主にトシリズマブへ）を行う。しかし、慢性難治性感染症合併例は治療に難渋する。

[結論] AAアミロイドーシスの原疾患のコントロールの進歩により、その予後及び治療法は大きく進歩しているが、難治性感染症等の合併症を有する症例等は今なお予後不良である。

## アミロイドーシス夏のワークショップ 2011 抄録

[ 演 題 名 ] アミロイドーシスの伝播に対する提言—  
どこまでわかっているのか? どう対処すべきか?

[ 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適応医科学系加齢生物学分野

[共同研究者] 氏名: 張蓓茹、銭金澤、王耀勇、田耕	所属: 信州大学医学系研究科加齢生物
氏名: 澤下仁子、森政之	所属: 信州大学医学系研究科加齢生物
氏名: 池田修一	所属: 信州大学医学部内科学
氏名: 宇根有美	所属: 麻布大学獣医学部病理学
氏名: 内木宏延	所属: 福井大学医学部分子病理学
氏名: 安東由喜雄	所属: 熊本大学病態情報解析学

[目的] アミロイドーシスは蛋白質が病的構造を取り、アミロイド線維として組織に沈着し障害を与える疾患群である(30種以上知られている)。従来アミロイドーシスはプリオンのような伝播性アミロイドーシスとその他の非伝播性アミロイドーシスに分類されていた。しかし試験管内での線維形成機構の解析から、多くのアミロイド蛋白質で、既存のアミロイド線維が seed となって、アミロイド線維形成を誘導・促進することが報告されるようになった (seeding 効果)。最近では AApoAII や AA 等の全身性アミロイドーシスやパーキンソン病やポリグルタミン病でも seeding 効果によるアミロイド構造の伝播(transmission)が、病態の発症と拡散に重要な役割を果たすことが示唆されている。モデル動物を用いて、アミロイドーシスに共通する原理としての「伝播」の実態の解明を目指す。

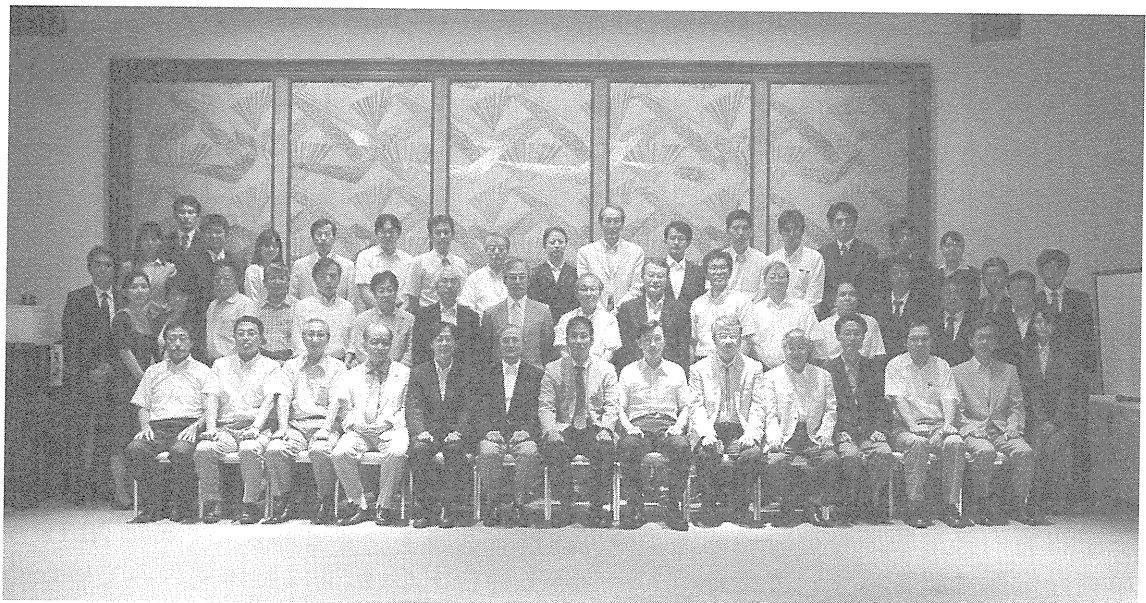
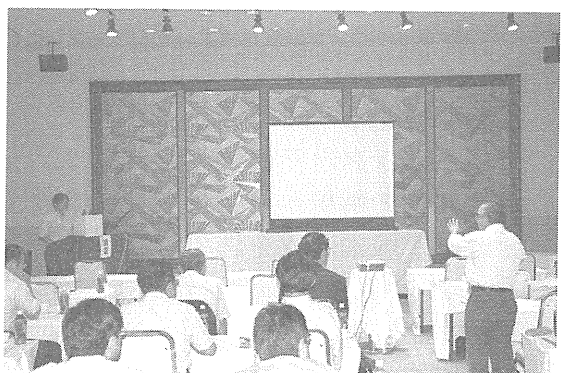
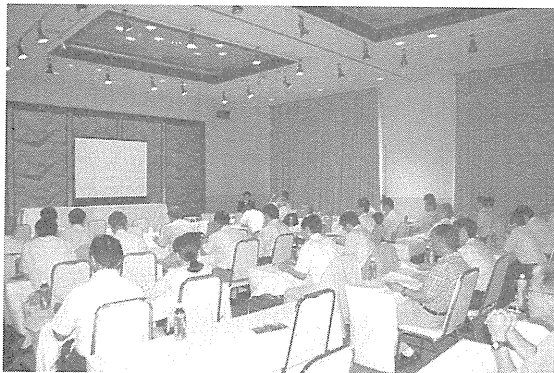
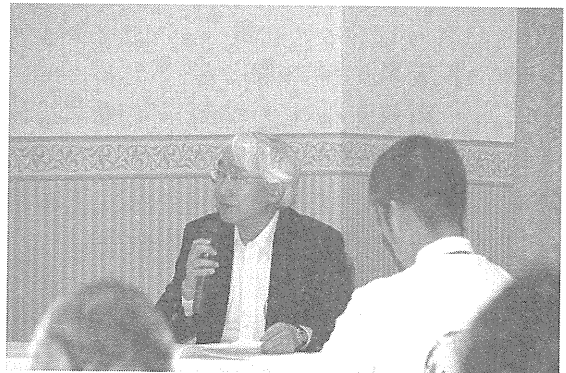
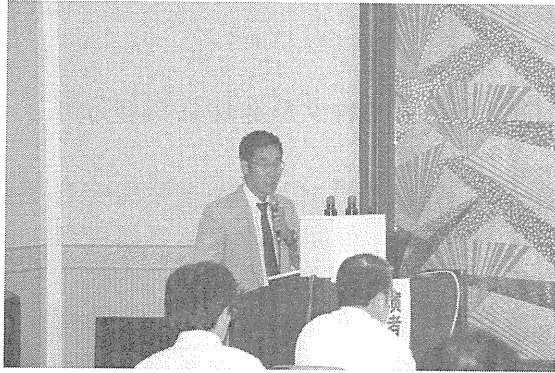
[方法] マウス老化アミロイドーシス(AApoAII)、マウス、チーター、ウシの反応性アミロイドーシス(AA)、家族性アミロイドポリニューロパチー(FAP:ATTR)、及び透析アミロイドーシス(DRA;Aβ2M)のモデル動物を用いて解析を行った。

[結果および考察] 血清 ApoA-II がアミロイド線維を形成し全身性に沈着する AApoAII アミロイドーシスでは、体内に侵入した微量なアミロイド線維が seed となってアミロイドーシスの発症を誘発・促進することを明らかにした<sup>1)</sup>。さらに糞、母乳、唾液、骨格筋等を介して個体間で伝播する可能性を示した。またマウスやチーター等のモデル動物を用いて、血清急性期蛋白質である SAA がアミロイド線維を形成して全身性に沈着する AA アミロイドーシスでも、「プリオン様伝播; prion-like transmission」が重要な病態制御機構であることを明らかにした<sup>2)</sup>。また高齢牛では腎臓等に AA アミロイド沈着が認められる個体が存在することが明らかになった<sup>3)</sup>。一方では血清中の変異型 TTR(V30M)やヒト β2m 濃度が、患者以上に高濃度を示すトランスジェニックマウスに、患者から採取したアミロイド線維を投与してもアミロイドーシスの誘発は起こらなかった<sup>4,5)</sup>。

[結論] AApoAII や AA アミロイドーシスでは個体間の伝播が起こる可能性は否定できず、アミロイド蛋白質の異常増加等を持つ個体では危険性を考慮すべきと考える。また ATTR や Aβ2M の様に単純な伝播は起こらないアミロイドーシスも存在する。伝播は個体間のみではなく細胞間、臓器間の病態拡大には基本的なメカニズムの一つであり、より詳細な解析が必要である<sup>6)</sup>。

<sup>1)</sup>Higuchi K et al. *Lab Invest* 1998, <sup>2)</sup>Zhang B et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008, <sup>3)</sup>Tohjo K et al. *Amyloid* 1995, <sup>4)</sup>Wei L et al. *Amyloid* 1995, <sup>5)</sup>Zhang P et al. *Amyloid* 2010, <sup>6)</sup>Aguzzi A. *Nature* 2009.

アミロイドーシス 夏のワークショップ 2011



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

平成 23 年度 研究報告会  
プログラム・抄録集

日 時：平成 24 年 1 月 19 日(木) 13：00－17：45  
20 日(金) 9：00－16：00

場 所：都市センターホテル 5階 オリオン  
東京都千代田区平河町 2-4-1  
TEL 03-3265-8211、FAX 03-3262-1705  
ホームページ <http://www.toshicenter.co.jp/>

アミロイドーシスに関する調査研究班  
研究代表者 安東由喜雄  
事務局：熊本大学大学院生命科学研究部病態情報解析学分野  
〒860-8556 熊本県熊本市本荘 1-1-1  
TEL 096-373-5283  
FAX 096-362-7540  
E-mail amyloid@kumamoto-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（演者は研究分担者、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、研究分担者および研究協力者です。
- ・ 発表は全て、PowerPoint ファイルを Windows PC プロジェクターで投影して行います。
- ・ 研究分担者会議：1月20日（金）昼食時

研究分担者の先生方は「5階 松」にお集まりください。

- ・ 意見交換会

日時：1月19日（木）18:00～

場所：都市センターホテル 5階 スバル

- ・ 会場までのアクセス



### 電車でお越しの場合

- ・ 東京メトロ 有楽町線、「麹町駅」半蔵門方面1番出口より徒歩4分
- ・ 東京メトロ 有楽町線・半蔵門線、「永田町駅」9b番出口より徒歩3分
- ・ 東京メトロ 南北線、「永田町駅」9b番出口より徒歩3分
- ・ 東京メトロ 丸の内線・銀座線、「赤坂見附駅」D出口より徒歩8分
- ・ JR 中央線、「四谷駅」麹町出口より徒歩14分

### 都バスでお越しの場合

- ・ 平河町2丁目「都市センター前」下車（新橋駅～市ヶ谷駅～小滝橋車庫前）

1月19日(木)

13:00 挨拶 研究代表者 安東由喜雄

13:05 挨拶 厚生労働省健康局疾病対策課

I. 老人性全身性アミロイドーシス (13:15~13:45) 座長 内木宏延

1. 整形外科領域における TTR 関連アミロイドーシスの解析 13:15

○柳澤<sup>やなぎさわあきひろ</sup>哲大<sup>1)</sup>、末吉貴直<sup>1)</sup>、植田光晴<sup>1)</sup>、田崎雅義<sup>1)</sup>、大嶋俊範<sup>1)</sup>、三隅洋平<sup>2)</sup>、山下太郎<sup>2)</sup>、城野博史<sup>1)</sup>、庄野信<sup>1)</sup>、大林光念<sup>1)</sup>、矢渡健一<sup>4)</sup>、入江弘基<sup>3)</sup>、瀬井章<sup>3)</sup>、井手淳二<sup>3)</sup>、水田博志<sup>3)</sup>、安東由喜雄<sup>1)</sup>

熊本大学大学院生命科学研究部病態情報解析学分野<sup>1)</sup>、熊本大学大学院生命科学研究部神経内科学<sup>2)</sup>、熊本大学大学院生命科学研究部運動骨格病態学分野<sup>3)</sup>、熊本整形外科病院<sup>4)</sup>

2. 老人性全身性アミロイドーシスの臨床像の検討 13:30

○関島<sup>せきしまよしき</sup>良樹<sup>1)</sup>、中川道隆<sup>1)</sup>、東城加奈<sup>1)</sup>、山崎恭平<sup>2)</sup>、池田修一<sup>1)</sup>  
信州大学医学部脳神経内科、リウマチ・膠原病内科<sup>1)</sup>、昭和伊南総合病院循環器内科<sup>2)</sup>

II. FAP (13:45~14:30) 座長 池田修一

3. 非集積地の高齢発症型 FAP ATTR Val30Met の自然歴に関する検討 13:45

○小池<sup>こいけはるまき</sup>春樹<sup>1)</sup>、橋本里奈<sup>1)</sup>、富田稔<sup>1)</sup>、川頭祐一<sup>1)</sup>、飯島正博<sup>1)</sup>、山本正彦<sup>2)</sup>、田中章景<sup>1)</sup>、藤竹純子<sup>3)</sup>、川並透<sup>4)</sup>、加藤丈夫<sup>4)</sup>、祖父江元<sup>1)</sup>

名古屋大学神経内科<sup>1)</sup>、愛知学院大学健康科学科<sup>2)</sup>、京都市立病院神経内科<sup>3)</sup>、山形大学第三内科<sup>4)</sup>

4. 家族性アミロイドポリニューロパチーの凝固・線溶異常 14:00

山田正仁<sup>1)</sup>、○高橋<sup>たかはしりょういち</sup>良一<sup>1)</sup>、小野賢二郎<sup>1)</sup>、池田篤平<sup>1)</sup>、赤木明生<sup>1)</sup>、能登大介<sup>1)</sup>、野崎一朗<sup>1)</sup>、坂井健二<sup>1)</sup>、朝倉英策<sup>2)</sup>、岩佐和夫<sup>1)</sup>

金沢大学大学院脳老化・神経病態学(神経内科学)<sup>1)</sup>、金沢大学附属病院高密度無菌治療部(第三内科)<sup>2)</sup>

5. LC-MS/MS を駆使した新規アミロイドーシス診断法の開発 14:15  
 大林光念<sup>1)</sup>、○頼高<sup>よりたか</sup>多久<sup>たくや</sup>也<sup>1)</sup>、田崎雅義<sup>1)</sup>、植田光晴<sup>1)</sup>、末永元輝<sup>1)</sup>、大嶋俊範<sup>1)</sup>、  
 星井嘉信<sup>2)</sup>、神力悟<sup>1)</sup>、庄野 信<sup>1)</sup>、城野博史<sup>1)</sup>、安東由喜雄<sup>1)</sup>  
 熊本大学大学院生命科学研究部病態情報解析学分野<sup>1)</sup>、山口大学大学院医学研究科  
 病理形態学分野<sup>2)</sup>

III. AL アミロイドーシス Part 1 (14:30~15:30) 座長 今井裕一

6. 市販の抗λ鎖抗体による AL アミロイドーシスの免疫組織化学的検討 14:30  
 ○星井嘉信<sup>ほしいよしのぶ</sup><sup>1)</sup>、高橋睦夫<sup>2)</sup>  
 山口大学医学部附属病院病理部<sup>1)</sup>、山口大学医学部保健学科<sup>2)</sup>
7. AL アミロイドーシスにおける線溶異常 14:45  
 ○畑 裕之<sup>はた ひろゆき</sup><sup>1)</sup>、内場光浩<sup>2)</sup>、河野和<sup>3)</sup>、藤原志保<sup>3)</sup>、和田奈緒子<sup>3)</sup>、満屋裕明<sup>1)</sup>、  
 植田光晴<sup>4)</sup>、大林光念<sup>5)</sup>、安東由喜雄<sup>4)</sup>  
 熊本大学医学部附属病院血液内科<sup>1)</sup>、熊本大学医学部附属病院輸血細胞治療部<sup>2)</sup>、  
 熊本大学大学院医学教育部血液内科学分野<sup>3)</sup>、熊本大学大学院生命科学研究部病態  
 情報解析学分野<sup>4)</sup>、熊本大学医学部附属病院中央検査部<sup>5)</sup>
8. 顔面限局 AL 型アミロイドーシスにおける BF227-PET、FDG-PET の検討 15:00  
 今井裕一<sup>1)</sup>、○菅 憲広<sup>すが のりひろ</sup><sup>2)</sup>、木村行宏<sup>1)</sup>、鷺野谷利幸<sup>3)</sup>、工藤幸司<sup>4)</sup>  
 愛知医科大学病院腎臓リウマチ膠原病内科<sup>1)</sup>、成田記念病院腎臓内科<sup>2)</sup>、総合南東  
 北病院放射線科<sup>3)</sup>、東北大学未来医工学治療開発センター前臨床応用部門<sup>4)</sup>
9. AL アミロイドーシスにおける PIC と FLC の有用性の検討 15:15  
 石田禎夫<sup>1)</sup>、○安井 寛<sup>やすい ひろし</sup><sup>1)2)</sup>、池田 博<sup>1)</sup>、高橋文彦<sup>3)</sup>、林 敏昭<sup>1)</sup>、篠村恭久<sup>1)</sup>  
 札幌医科大学医学部内科学第一講座<sup>1)</sup>、札幌医科大学道民医療推進学講座<sup>2)</sup>、市立  
 釧路総合病院<sup>3)</sup>

*Coffee Break ( 15:30~15:45 )*



#### IV. AL アミロイドーシス Part 2 (15:45~16:45)

座長 島崎千尋

10. 心機能障害を有する AL アミロイドーシス患者に対するベルケイド投与方法の検討 15:45  
○片山雄太<sup>1)</sup>、麻奥英毅<sup>2)</sup>、板垣充弘<sup>1)</sup>、岡谷健史<sup>1)</sup>、許鴻平<sup>1)</sup>、今中亮太<sup>1)</sup>、岩戸康治<sup>3)</sup>、許泰一<sup>1)</sup>  
広島赤十字・原爆病院 血液内科部<sup>1)</sup>、広島赤十字・原爆病院 検査部<sup>2)</sup>、  
広島赤十字・原爆病院 輸血部<sup>3)</sup>
11. 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 16:00  
療法安全性と有用性に関する研究：臨床第 I/II 相試験の進捗状況  
○島崎千尋<sup>1)</sup>、淵田真一<sup>1)</sup>、石田禎夫<sup>2)</sup>、澤村守夫<sup>3)</sup>、鈴木憲史<sup>4)</sup>、小谷岳春<sup>5)</sup>、今井裕一<sup>6)</sup>、麻奥英毅<sup>7)</sup>、安倍正博<sup>8)</sup>、宮本敏浩<sup>9)</sup>、畑 裕之<sup>10)</sup>、飯田真介<sup>11)</sup>、村上博和<sup>12)</sup>、安東由喜雄<sup>13)</sup>  
社会保険京都病院血液内科<sup>1)</sup>、札幌医科大学第一内科<sup>2)</sup>、国立病院機構西群馬病院血液内科<sup>3)</sup>、日本赤十字医療センター血液内科<sup>4)</sup>、金沢大学血液内科<sup>5)</sup>、愛知医科大学腎臓・膠原病内科<sup>6)</sup>、広島赤十字原爆病院血液内科<sup>7)</sup>、徳島大学血液内科<sup>8)</sup>、九州大学血液腫瘍内科<sup>9)</sup>、熊本大学血液内科<sup>10)</sup>、名古屋市立大学血液・化学療法内科<sup>11)</sup>、群馬大学保健学科<sup>12)</sup>、熊本大学大学院生命科学研究部病態情報解析学分野<sup>13)</sup>
12. 6年間で経験した全身性 AL アミロイドーシス全 75 例の治療別臨床効果 16:15  
○日下さやか<sup>1)</sup>、宮崎寛至、西山小百合、吉識由実子、阿部有、関根理恵子、中川靖章、塚田信弘、鈴木憲史  
日本赤十字社医療センター 血液内科
13. AL アミロイドーシスにおけるメルファラン大量療法後非寛解例と再燃例に対する 16:30  
追加化学療法の検討  
○松田正之<sup>1)</sup>、加藤修明、吉田拓弘、田澤浩一、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

#### V. 動物のアミロイドーシス Part 1 (16:45~17:15)

座長 宇根有美

14. マウスアポリポタンパク質 A-I の欠損はアポリポタンパク質 A-II の再分配と 16:45  
AApoAII アミロイドーシスの悪化を伴う  
○樋口京一<sup>1)</sup>、王 耀勇、澤下仁子、銭 金澤、張 蓓茹、田 耕、陈 磊、森 政之  
信州大学大学院 医学系研究科 加齢生物学分野

15. マウス AApoAII アミロイドーシスの発症はマウス F 型 apoA-II の C 末ペプチドで 17:00  
軽減できる

○澤下<sup>きわしたじんこ</sup>仁子<sup>1)</sup>、張 蓓茹<sup>1)</sup>、王 耀勇<sup>1)</sup>、長谷川一浩<sup>2)</sup>、森 政之<sup>1)</sup>、内木 宏延<sup>2)</sup>、  
亀谷富由樹<sup>3)</sup>、樋口京一<sup>1)</sup>

信州大学大学院 医学系研究科 加齢生物学分野<sup>1)</sup>、福井大学 医学部 医学科 病因病  
態医学講座<sup>2)</sup>、(財)東京都医学総合研究所 認知症・高次脳機能研究分野<sup>3)</sup>

VI. 動物のアミロイドーシス Part 2 (17:15~17:45) 座長 樋口京一

16. 霊長類トランスサイレチンの立体構造解析 17:15

○水口<sup>みずぐちみねゆき</sup>峰之<sup>1)</sup>、植田光晴<sup>2)</sup>、安東由喜雄<sup>2)</sup>

富山大学大学院医学薬学研究部<sup>1)</sup>、熊本大学大学院生命科学研究部病態情報解析学  
分野<sup>2)</sup>

17. 大型ネコ科動物におけるアルツハイマー病関連病変 17:30

○宇根<sup>うねゆみ</sup>有美<sup>1)</sup>、高橋映里佳<sup>1)</sup>、鈴木拓也<sup>1)</sup>、栗林大幸<sup>1)</sup>、芹沢省吾<sup>1)</sup>、チェンバース・  
ケン<sup>2)</sup>

麻布大学獣医学部病理学研究室<sup>1)</sup>、東京大学大学院農学生命科学研究科獣医病理学  
研究室<sup>2)</sup>

18:00~意見交換会  
(5階 スバル)

1月20日(金)

VII. AA アミロイドーシス Part 1 (9:00~10:00)

座長 奥田恭章

18. リウマチ性疾患に合併するAAアミロイドーシスに対する抗IL-6レセプター抗体療法と抗TNF療法の臨床的有用性の比較・検討 9:00  
○奥田<sup>おくだ</sup>恭章<sup>やすあき</sup>  
道後温泉病院リウマチセンター
19. 心臓病変を認めたAAアミロイドーシス合併関節リウマチの透析困難症例に対しトシリズマブが著効した2症例 9:15  
○服部<sup>はっとり</sup>吉成<sup>よしなり</sup>、乳原善文、高市憲明  
虎の門病院腎センター
20. 生物学的製剤使用による関節リウマチ合併アミロイドーシスの血液透析後の予後の検討 9:30  
西 慎一<sup>1)</sup>、○黒田<sup>くろだ</sup> 毅<sup>たけし</sup><sup>2)</sup>、和田庸子<sup>3)</sup>、中野正明<sup>4)</sup>  
神戸大学大学院医学研究科内科腎臓内科・腎血液浄化センター<sup>1)</sup>、新潟大学保健管理センター<sup>2)</sup>、新潟大学大学院医歯学総合研究科腎・膠原病内科学分野<sup>3)</sup>、新潟大学医学部保健学科<sup>4)</sup>
21. 自己炎症疾患におけるAAアミロイドーシス、SAAの検討 9:45  
○右田<sup>みぎた</sup>清志<sup>よし</sup><sup>1)</sup>、中村 正<sup>2)</sup>  
長崎医療センター 臨床研究センター<sup>1)</sup>、熊本リウマチセンター<sup>2)</sup>

VIII. AA アミロイドーシス Part 2 (10:00~11:00)

座長 吉崎和幸

22. 生体試料中のAAアミロイドの質的・量的評価 10:00  
○山田<sup>やまだ</sup>俊幸<sup>としゆき</sup>、佐藤純司  
自治医科大学臨床検査医学
23. 家族性地中海熱に合併したAAアミロイドーシス 10:15  
○中村<sup>なかむら</sup> 正<sup>ただし</sup><sup>1)</sup>、右田清志<sup>2)</sup>、鈴木 仁<sup>3)</sup>、白石直樹<sup>4)</sup>、安東由喜雄<sup>5)</sup>  
熊本リウマチセンター<sup>1)</sup>、国立病院機構長崎医療センター<sup>2)</sup>、NTT西日本九州病院血液内科<sup>3)</sup>、熊本大学医学部附属病院腎臓内科<sup>4)</sup>、熊本大学大学院生命科学研究部病態情報解析学分野<sup>5)</sup>

24. 転移性腎癌による AA 型全身性アミロイドーシスの 2 例：診断と治療 10:30  
 今井裕一<sup>1)</sup>、○野畑宏信<sup>1)</sup>、伊藤綾乃<sup>1)</sup>、木村行宏<sup>1)</sup>、菅 憲広<sup>2)</sup>、横井豊治<sup>3)</sup>  
 愛知医科大学病院腎臓リウマチ膠原病内科<sup>1)</sup>、成田記念病院腎臓内科<sup>2)</sup>、愛知医科大学病院臨床病理<sup>3)</sup>
25. AA アミロイドーシスのトシリズマブによる治療研究 10:45  
 6. AA アミロイドーシス臨床研究会による治療継続  
 ○吉崎和幸<sup>1)</sup>、山田正仁<sup>2)</sup>、池田修一<sup>3)</sup>、安東由喜雄<sup>4)</sup>、今井裕一<sup>5)</sup>、奥田恭章<sup>6)</sup>、  
 河野裕夫<sup>7)</sup>、工藤幸司<sup>8)</sup>、黒田 毅<sup>9)</sup>、高市憲明<sup>10)</sup>、中里雅光<sup>11)</sup>、山田俊幸<sup>12)</sup>、江  
 口勝美<sup>13)</sup>、寺井千尋<sup>14)</sup>、中村 正<sup>15)</sup>、蓑田清次<sup>16)</sup>、田中敏郎<sup>17)</sup>、稲田進一<sup>18)</sup>、公  
 文義雄<sup>19)</sup>、小関由美<sup>20)</sup>、佐伯 修<sup>21)</sup>、田村裕昭<sup>22)</sup>、土橋浩章<sup>23)</sup>、中野正明<sup>24)</sup>、松  
 原 司<sup>25)</sup>、山名征三<sup>26)</sup>、佐伯行彦<sup>27)</sup>  
 大阪大学大学院工学研究科応用化学専攻免疫医科学<sup>1)</sup>、金沢大学<sup>2)</sup>、信州大学<sup>3)</sup>、熊  
 本大学<sup>4)</sup>、愛知医科大学<sup>5)</sup>、道後温泉病院<sup>6)</sup>、山口大学<sup>7)</sup>、東北大学<sup>8)</sup>、新潟大学<sup>9)</sup>、  
 虎の門病院<sup>10)</sup>、宮崎大学<sup>11)</sup>、自治医科大学<sup>12)</sup>、長崎大学<sup>13)</sup>、自治医科大学<sup>14)</sup>、熊  
 本整形外科病院<sup>15)</sup>、自治医科大学<sup>16)</sup>、大阪大学<sup>17)</sup>、東京都保険医療公社荏原病院  
<sup>18)</sup>、高知大学<sup>19)</sup>、東京女子医科大学<sup>20)</sup>、東大阪市立総合病院<sup>21)</sup>、勤医協中央病院  
<sup>22)</sup>、香川大学<sup>23)</sup>、新潟大学<sup>24)</sup>、松原メイフラワー病院<sup>25)</sup>、東広島記念病院<sup>26)</sup>、国  
 立病院機構大阪南医療センター<sup>27)</sup>

*Coffee Break ( 11:00~11:15 )*

IX. アミロイドイメージング (11:15~11:45)

座長 玉岡 晃

26. 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(6) 11:15

○工藤幸司<sup>1)</sup>、福田絵美子<sup>1)</sup>、小熊幸恵<sup>1)</sup>、岡村信行<sup>1,2)</sup>、古川勝敏<sup>3)</sup>、荒井啓行<sup>3)</sup>、星井嘉信<sup>4)</sup>、宇田裕史<sup>5)</sup>、佐伯修<sup>5)</sup>、奥田恭章<sup>6)</sup>、中村正<sup>7)</sup>、坂井勇仁<sup>8)</sup>、和田庸子<sup>8)</sup>、中野正明<sup>8)</sup>、佐藤弘恵<sup>9)</sup>、小関由美<sup>10)</sup>、田村裕昭<sup>11)</sup>、神谷百合香<sup>12)</sup>、寺井千尋<sup>12)</sup>、亀田智宏<sup>13)</sup>、谷口義典<sup>14)</sup>、公文義雄<sup>14)</sup>、松下正人<sup>15)</sup>、江原重幸<sup>16)</sup>、楢崎雅司<sup>17)</sup>、岩崎由恵<sup>18)</sup>、川上純<sup>19)</sup>、吉崎和幸<sup>20)</sup>

東北大学未来医工学治療開発センター<sup>1)</sup>、東北大学医学系研究科機能薬理学分野<sup>2)</sup>、東北大学加齢医学研究所<sup>3)</sup>、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)<sup>4)</sup>、堺温心会病院内科<sup>5)</sup>、道後温泉病院リウマチセンター内科<sup>6)</sup>、熊本リウマチセンターリウマチ膠原病内科<sup>7)</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2内科)<sup>8)</sup>、新潟県立リウマチセンター<sup>9)</sup>、東京女子医大付属膠原病リウマチ痛風センター<sup>10)</sup>、勤医協中央病院内科(リウマチ・膠原病)<sup>11)</sup>、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<sup>12)</sup>、香川大学医学部内分泌代謝・血液・免疫・呼吸器内科<sup>13)</sup>、高知大学医学部内分泌代謝・腎臓内科<sup>14)</sup>、大阪南医療センター<sup>15)</sup>、神戸徳洲会病院<sup>16)</sup>、大阪大学大学院医学系研究科免疫アレルギー内科<sup>17)</sup>、八尾徳洲会総合病院<sup>18)</sup>、長崎大学病院第一内科<sup>19)</sup>、大阪大学先端科学イノベーションセンター<sup>20)</sup>

27. 長期経過を観察した脳アミロイドアンギオパチーの臨床病理像：[<sup>11</sup>C]BF-227 PET 所見を含めて 11:30

○安出卓司<sup>1)</sup>、町田香津子<sup>1)</sup>、矢彦沢裕之<sup>2)</sup>、立花直子<sup>3)</sup>、鷺野谷利幸<sup>4)</sup>、工藤幸司<sup>5)</sup>、池田修一<sup>1)</sup>

信州大学医学部脳神経内科、リウマチ・膠原病内科<sup>1)</sup>、長野赤十字病院神経内科<sup>2)</sup>、市立岡谷病院神経内科<sup>3)</sup>、総合南東北病院 PET センター<sup>4)</sup>、東北大学未来医工学治療開発センター<sup>5)</sup>

X. 第8回国際 FAP シンポジウム報告 (11:45~12:00)

12:00~13:00 昼食

研究分担者会議

(5階 松)

XI. 透析アミロイドーシス (13:00~13:45) 座長 高市憲明

28. 透析アミロイドーシスと血漿 PIC 濃度の関連の検討 13:00  
○高市憲明  
虎の門病院腎センター
29. 血中 C 末端 unfolded  $\beta_2$ -microglobulin (中間体 $\beta_2m$ )濃度の測定結果 13:15  
○本宮善恢<sup>1)</sup>、城野博史<sup>2)</sup>、森田弘之<sup>3)</sup>、安東由喜雄<sup>2)</sup>  
医療法人翠悠会<sup>1)</sup>、熊本大学大学院生命科学研究部病態情報解析学分野<sup>2)</sup>  
森田シャントアミロイド治療クリニック<sup>3)</sup>
30. 免疫電顕による透析アミロイドーシス分子シャペロンに関する超微形態研究 13:30  
○西 慎一<sup>1)</sup>、黒田 毅<sup>2)</sup>、和田庸子<sup>3)</sup>、中野正明<sup>4)</sup>  
神戸大学大学院医学研究科腎臓内科・腎血液浄化センター<sup>1)</sup>、新潟大学保健管理センター<sup>2)</sup>、新潟大学大学院医歯学総合研究科腎・膠原病内科学分野<sup>3)</sup>、新潟大学医学部保健学科<sup>4)</sup>

XII. 脳アミロイドーシス Part 1 (13:45~14:30) 座長 山田正仁

31. ビタミン A による A $\beta$ オリゴマー形成抑制効果 13:45  
山田正仁<sup>1)</sup>、○小野賢二郎<sup>1)</sup>、高崎純一<sup>1)</sup>、吉池裕二<sup>2)</sup>、廣畑美枝<sup>1)</sup>、池田篤平<sup>1)</sup>、森永章義<sup>1)</sup>、高島明彦<sup>2)</sup>  
金沢大学大学院脳老化・神経病態学(神経内科学)<sup>1)</sup>、国立長寿医療研究センター研究所<sup>2)</sup>
32.  $\beta$ アミロイドの凝集・蓄積に関する実験病理学的検討：CLAC タンパク質の効果 14:00  
岩坪 威、○柏木真結、若林朋子、橋本唯史  
東京大学大学院医学系研究科神経病理学
33. スタチンのアミロイド $\beta$ 蛋白産生抑制機序の検討 14:15  
玉岡 晃<sup>1)</sup>、○保坂 愛<sup>1)2)</sup>、織田彰子<sup>1)</sup>、富所康志<sup>1)</sup>、荒木亘<sup>2)</sup>  
筑波大学医学医療系神経内科学<sup>1)</sup>、国立精神・神経医療研究センター神経研究所<sup>2)</sup>

*Coffee Break ( 14:30~14:45 )*

### XIII. 脳アミロイドーシス Part 2 (14:45~15:15)

座長 岩坪 威

34. 早期アルツハイマー病における後部帯状回萎縮と代謝低下、脳脊髄液マーカー異常との関連 14:45  
山田正仁<sup>1)</sup>、○島 啓介<sup>1)2)</sup>、佐村木美晴<sup>1)</sup>、柳瀬大亮<sup>1)</sup>、篠原もえ子<sup>1)</sup>、小野賢二郎<sup>1)</sup>、吉田光宏<sup>1)</sup>、松成一朗<sup>3)</sup>、松田博史<sup>4)</sup>  
金沢大学大学院脳老化・神経病態学(神経内科学)<sup>1)</sup>、恵寿総合病院神経内科<sup>2)</sup>、先端医学薬学研究センター<sup>3)</sup>、埼玉医科大学 国際医療センター核医学科<sup>4)</sup>
35. 脳脊髄液中に見出される A $\beta$ -(1-34)の定量的検討 15:00  
玉岡 晃<sup>1)</sup>、○富所康志<sup>1)</sup>、保坂 愛<sup>2)</sup>、石井一弘<sup>1)</sup>  
筑波大学医学医療系<sup>1)</sup>、筑波大学大学院人間総合科学研究科疾患制御医学専攻<sup>2)</sup>

### XIV. 脳アミロイドーシス Part 3 (15:15~16:00)

座長 水澤英洋

36. A $\beta$ アミロイドーシスによる tauopathy 誘発機序の検討 15:15  
東海林幹夫、○瓦 林 毅<sup>かわらばやし たけし</sup>、松原悦朗、若佐谷保仁、仲田崇、大野英人  
弘前大学大学院医学研究科脳神経内科
37. 生体成分による $\beta$ アミロイド線維の核形成誘起を検出する新規反応系の構築—気液界面の強い誘起能を排除— 15:30  
内木宏延、○長谷川一浩<sup>はせがわかずひろ</sup>、大越忠和、小澤大作  
福井大学医学部病因病態医学講座・分子病理学領域
38. 家族性アルツハイマー病 (PSEN1 I143T) におけるアミロイド $\beta_{43}$ の神経毒性について 15:45  
水澤英洋、○三條伸夫<sup>さんじょうのぶお</sup>、テムチナ、堀匠、日熊麻耶  
東京医科歯科大学大学院脳神経病態学(神経内科)

16:00 終了挨拶 研究代表者 安東由喜雄

**A Report on VIIIth International Symposium on Familial Amyloidotic Polyneuropathy and VIIth International Symposium on Liver Transplantation in Familial Amyloidotic Polyneuropathy**

Yukio Ando

President of the Meetings in Kumamoto, 2011

Department of Diagnostic Medicine, Graduate School of Medical Sciences, Kumamoto University,  
1-1-1 Honjo, Kumamoto 860-0811, Japan

VIIIth International Symposium on Familial Amyloidotic Polyneuropathy (FAP) and VIIth International Symposium on Liver Transplantation in Familial Amyloidotic Polyneuropathy were held in Kumamoto November 19-22, 2011. As the satellite symposiums, IInd International Symposium on Transthyretin (TTR) was held in the same place with 27<sup>th</sup> International Kumamoto Medical Bioscience Symposium November 23, 2011. In the FAP symposium, 165 abstracts have been submitted and 7 key note lectures, 7 symposiums including 22 presentations, 2 plenary lectures were presented. Three hundred and thirteen participants from 19 countries gathered to the symposium. Compared with the past 7 FAP meetings from 1989, this Kumamoto FAP meeting became the biggest one. We had 5 symposiums as described in the follows.

1. Amyloidogenicity of TTR related amyloidosis
2. Organ specific impairment in FAP
3. Development of essential therapy for FAP
4. Regional differences and similarities of FAP
5. Exchange of the information about liver transplantation for FAP and domino transplantation moderators

In each symposium, several new findings were presented. Especially in the symposium on development of essential therapy for FAP, 10 promising therapeutic research projects were demonstrated.

1. The long-term effects of tafamidis for the treatment of transthyretin type familial amyloid polyneuropathy (Suhr O, Umeå University, Sweden)
2. Doxycycline plus tauroursodeoxycholic acid for transthyretin amyloidosis: a phase II study (Merlini G, University of Pavia, Italy)
3. Safety and efficacy of long-term administration of diflunisal to familial amyloid polyneuropathy patients (Sekijima Y, Shinshu University, Japan)
4. The diflunisal trial: Study accrual and drug tolerance (Berk J, Boston University, USA)
5. Natural polyphenols as modulators of TTR amyloidogenesis: in vitro and in vivo evidences towards therapy (Almeida M, IBMC Instituto de Biologia Molecular e Celular, Portugal)
6. Phase I safety, pharmacokinetic and pharmacodynamic results for ALN-TTR01, a novel RNAi therapeutic for the treatment of transthyretin amyloidosis (Sah D, Alnylam Pharmaceuticals Inc., USA)



7. Gene therapy with siRNA/shRNA for familial amyloid neuropathy (FAP) (Yokota T, Tokyo Medical and Dental University, Japan)
8. Clinical development of an antisense therapy for the treatment of transthyretin-associated polyneuropathy (Monia B, Isis Pharmaceuticals Inc., USA)
9. Antibody therapy for familial amyloidotic polyneuropathy (Su Y, Kumamoto University, Japan)
10. Systemic delivery of transthyretin siRNA mediated by lactosylated dendrimer/alpha-cyclodextrin conjugates into hepatocyte (Hayashi Y, Kumamoto University, Japan)

Although liver transplantation has become a well-established treatment for halting the progression of FAP-related clinical symptoms, no truly effective therapy has been designed, and several problems related to its use have arisen (1, 2). We cannot use liver transplantation for FAP patients as long-term therapy for the following reasons: (1) Medical care before and after the surgery and the surgery itself are extremely expensive. (2) Patients who have received transplants must continue lifelong administration of immunosuppressants after the surgery, and these agents may have adverse side effects. (3) Carriers of the amyloidogenic transthyretin (ATTR) gene who have no clinical symptoms cannot undergo liver transplantation before the onset of the disease. (4) Clinical symptoms of FAP that were present before the surgery continue to occur after liver transplantation. (5) The worldwide shortage of liver donors means that all FAP patients cannot undergo the surgery. (6) In addition, after liver transplantation, a part of patients with FAP ATTR Val30Met or other types of FAP have been reported to develop ocular disorders, caused by vitreous amyloid deposits, and central nervous symptoms, because of leptomeningeal amyloidosis, as an effect of continuous TTR production by the retina and choroid plexus, respectively. In addition, in advanced FAP patients, neuropathy gradually progresses even after the surgery. To overcome all these problems, we must develop a new noninvasive essential treatment.

The following methods can be considered potential FAP treatment strategies (3-5)(Table 1): (1) reduction of variant TTR levels in plasma, (2) down-regulation of TTR gene mRNA, (3) inhibition of amyloid deposition, (4) stabilization of the tetrameric TTR structure and (5) replacement of the variant TTR gene with the normal TTR gene (which can be achieved by liver transplantation or by gene therapy) (Table 1).

Several therapeutic research projects presented in the symposium on development of essential therapy for FAP will become the clinical tool for slowing down the progress of FAP.

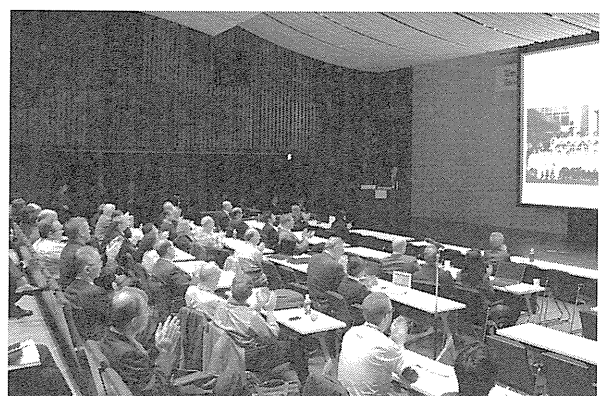
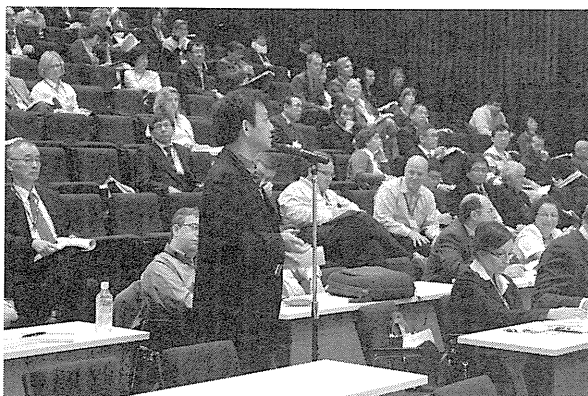
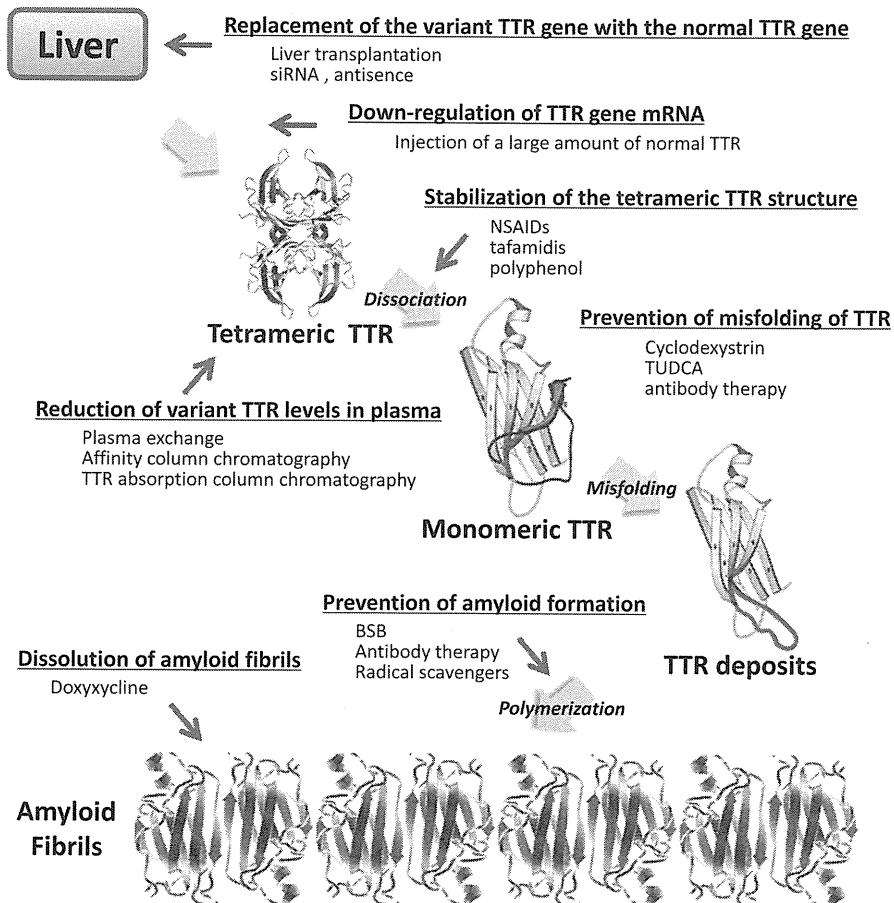
In the afternoon of November 22, Samurai Tour was held. First we moved on to the outside of Kumamoto by bus. We had BBQ lunch and fruit picking. Thereafter, we visited Gohyakurakann and Reigenndo where Musashi Miyamoto wrote Gorin-nosho. Musashi Miyamoto was a very famous samurai soldier who wrote Gorin-nosho 300 hundred years ago in Kumamoto. In this book he wrote how to fight, how to control the emotion, and how to behave as a Saemurai soldier. This book was translated into English and became very famous in the worldwide especially in 1970s. Most of the participants to the meetings joined the trip, and enjoyed the atmosphere and scenery of outside of Kumamoto.

#### References

1. 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 Transpl.* 2009 Oct;15(10):1229-35.
2. Ando Y, Nakamura M, Araki S (2005) Transthyretin-related familial amyloidotic polyneuropathy. *Arch*

Neurol 62:1057–1062.

3. Rapezzi C, Quarta CC, Riva L, Longhi S, Gallelli I, Lorenzini M, Ciliberti P, Biagini E, Salvi F, Branzi A. Transthyretin-related amyloidoses and the heart: a clinical overview. *Nat Rev Cardiol.* 2010 Jul;7(7):398-408.
4. Sekijima Y, Kelly JW, Ikeda S. Pathogenesis of and therapeutic strategies to ameliorate the transthyretin amyloidoses. *Curr Pharm Des.* 2008;14(30):3219-30.
5. Ando Y. Liver transplantation and new therapeutic approaches for familial amyloidotic polyneuropathy (FAP). *Med Mol Morphol,* 2005, 38, 142-154.



#### [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
Ando Y	Therapy of ATTR amyloidosis: Perspective.	Amyloid	18 (Suppl.1)	182-184	2011
Ando Y, Ueda M	Proteomics for Transthyretin (TTR) Related Amyloidosis.	Current Proteomics	8	237-246	2011
Ando Y, Ueda M	Diagnostics and therapeutic approaches to transthyretin amyloidosis.	Curr Med Chem			in press
Asahina M, Akaogi Y, Misawa S, Kanai K, Ando Y, Sakakibara R, Arai K, Hattori T, Kuwabara S	Sensorimotor manifestations without autonomic symptoms in two siblings with TTR Val107 familial amyloid polyneuropathy.	Clin Neurol Neurosurg	113	139-141	2011
Asahina A, Yokoyama T, Ueda M, Ando Y, Ohshima N, Saito I, Tadokoro E, Hasegawa K	Hereditary gelsolin amyloidosis: a new Japanese case with cutis laxa as a diagnostic clue.	Acta Derm Venereol	91	201-203	2011
Berk JL, Dyck PJ, Obici L, Zeldenzust SR, Sekijima Y, Yamashita T, Ando Y, Ikeda SI, Gorevic P, Merlini G, Kelly JW, Skinner M, Bisbee AB, Suhr OB; Familial Amyloidosis Consortium	The diflunisal trial: update on study drug tolerance and disease progression.	Amyloid	18 (Suppl.1)	196-197	2011
Guo J, Jono H, Kugimiya T, Saito S, Maruyama T, Misumi Y, Hoshii Y, Su Y, Shono M, Ueda M, Obayashi K, Otagiri M, Ando Y	Antioxidative effect of albumin on amyloid fibril formation in transthyretin-related amyloidosis.	Amyloid	18 (Suppl.1)	17-18	2011
Jono H, Anno T, Misumi Y, Mori Y, Motoyama K, Ueda M, Horibata Y, Shono M, Obayashi K, Arima H, Ando Y	Effect of cyclodextrins on transthyretin amyloid formation in transthyretin-related amyloidosis.	Amyloid	18 (Suppl.1)	58-59	2011
Jono H, Anno T, Motoyama K, Misumi Y, Tasaki T, Oshima T, Mori Y, Mizuguchi M, Ueda M, Shono M, Obayashi K, Arima H, Ando Y	Cyclodextrin, a novel therapeutic tool for suppressing amyloidogenic transthyretin misfolding in transthyretin-related amyloidosis.	Biochem J	437	35-42	2011
Kawahara S, Ueda M, Miyazaki A, Yuki U, Shono M, Horibata Y, Jono H, Obayashi K, Ikeda K, Tanase S, Ando Y	Age-dependent increase in thiol conjugated forms of transthyretin (TTR) in the elderly: quantitative analyses by the surface-enhanced laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry (SELDI-TOF MS) protein chip system.	Amyloid	18 (Suppl.1)	14-16	2011