

図 1 : DRA の各因子が身体機能に与える影響

	Univariate			Multivariate		
	coefficient	P-value	95%CI	coefficient	P-value	95%CI
多関節痛	-18.3	<0.01	-24.5 ~ 12.0	-8.2	0.04	-15.8 ~ -0.6
バネ指	-15.9	<0.01	-22.9 ~ 9.0	-4.9	0.26	-13.5 ~ 3.6
手根管	-16.2	<0.01	-22.7 ~ 9.7	-6.3	0.16	-15.3 ~ 2.6
透析脊椎症	-14.9	<0.01	-20.3 ~ 9.5	-8.6	0.006	-14.7 ~ -2.5
骨嚢胞	-10.4	<0.02	-18.7 ~ 2.0	2.0	0.65	-6.6 ~ 10.6

注：補正因子：年齢・透析歴・脳心血管障害既往・CRP
 (性別・糖尿病既往・Alb・Hb は単変量にて p>0.2)

図 2 : DRA 重症度分類スコアリング (患者背景因子で補正した後に、身体機能に影響を与える DRA 各因子を重み付けしたスコアリング)

DRA臨床重症度分類(Amyloid Clinical Stage): (0 ~ 10)

A-stage index = 多関節痛x3 + バネ指x2 + CTSx2 + 透析脊椎症x3
 (全て「1:あり, 0:なし」で評価)

軽度 ≤4
 中等度 5-7
 重度 8-10

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業（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

手根管手術患者における β 2MG の長期負荷量の検討

研究分担者 高市憲明 虎の門病院 腎センター
 共同研究者 川田真宏、星野純一、澤直樹、今福礼、三瀬広記、住田圭一、
 平松里佳子、長谷川詠子、早見典子、諏訪部達也、乳原善文
 虎の門病院腎センター

研究要旨 透析アミロイドーシスは長期透析患者における重要な合併症の一つである。手根管症候群（CTS）は透析アミロイドーシスの代表的な症状であり、長期にわたり原因蛋白である β 2 ミクログロブリン（ β 2MG）の負荷が持続することが原因であると考えられている。しかし β 2MG の血中濃度と発症の関連はかならずしも明らかではない。今回、血清 β 2MG 濃度と CTS 発症までの透析期間を検討することにより、CTS 発症に必要な β 2MG 負荷量（必要 β 2MG 負荷量）を検討した。

当院で 1968 年以降透析導入となり、2006 年までに CTS 手術を実施、その間の長期にわたり追跡可能であった外来維持透析患者 28 名を対象とした。平均透析導入年齢は 39 歳、平均 CTS 発症年齢 61 歳、平均発症期間 21 年であった。必要 β 2MG 負荷量は各時点における β 2MG 濃度の透析前後の平均値を透析開始時から最初の CTS 手術までの期間で積分し” mg/L・年” で表した。透析導入年齢と必要 β 2MG 負荷量との間には強い負の相関を認め以下の推定式を得た。

$$\text{“必要 } \beta 2 \text{MG 負荷量 (mg/L} \cdot \text{年) = 1600 - 20 x 透析導入年齢 } R = -0.7451 \text{ } p < 0.05 \text{”}$$

今回の検討によって、透析患者の β 2MG 負荷量を検討することにより、CTS 発症までの期間を予測し、透析条件の最適化に役立つものと推察される。

A. 研究目的

透析アミロイドーシスは長期透析患者における重要な合併症であり、高齢であるほど発症までの期間が短いことが知られている。日本透析学会の調査によると、時代と共に透析導入年齢は高齢化しているが、代表的な症状である CTS 発症までの透析期間はむしろ延長していることが明らかになっている。その要因として透析方法の革新に伴う β 2MG の除去効率上昇が考えられるが、 β 2MG 濃度と CTS 発症の関係は必ずしも明らかではない。今回、血清 β 2MG 濃度と CTS 発症までの透析期間を

検討することにより、CTS 発症に必要な β 2MG 負荷量（必要 β 2MG 負荷量）を算出することを目的とした。

B. 研究方法

当院で血液透析を開始した 1968 年以降に透析導入となり、2006 年までに CTS の手術を実施、その間の長期にわたり追跡が可能であった患者 28 人を対象とした。尚、透析導入後 10 年未満の CTS 発症例や腎移植例は除外した。血清 β 2MG 濃度は透析方法やダイアライザーの進歩に伴い次第に低下している。必要 β 2MG 負荷量は透析前後平均

血清 β 2MG 濃度 (mg/L) を 3 か月毎に測定し最初の CTS 手術までの年数で積分し必要 mg/L・年で表した (図 1,2)。なお、血清 β 2MG 濃度が測定されていない時代の値は最も年代的に最も近い値を外挿した。

(倫理面への配慮)

取得した患者情報は院内のみで取り扱い、患者名は匿名化し、統計解析の際は院内でロックのかかったパソコンを用いた。

C. 研究結果

対象患者の平均透析導入年齢は 39 歳 (24~62 歳)、男性 12 人/女性 16 人、平均 CTS 発症年齢 61 歳 (49~77 歳)、平均発症期間 21 年 (10.7~35.2 年) であった。また CTS 発症側はシャント同側が 13 例、非シャント側が 15 例。平均 β 2MG 負荷量は 801.2mg/L・年 (397.6~1247.6mg/L・年) であった。透析導入年齢と必要 β 2MG 負荷量との間には強い負の相関を認めた以下の推定式を得た ($R = -0.7451$ $p < 0.05$)。

“必要 β 2MG 負荷量 = 1600 - 20x 透析開始時年齢”

また同グラフ上で透析導入の年代を検討したところ、いずれの年代もほぼ同じ回帰直線上に分布していた。従って、時代の経過による CTS 発症までの透析期間の延長は透析膜の改善などによる β 2MG 濃度の低下により、CTS 発症にいたる β 2MG 負荷必要量自体はあまり変化していないと思われた。(図 3)

D. 考察

今回透析アミロイドーシスの合併症の一つである CTS 発症に必要な β 2MG 負荷量を求める推定式を得た。必要 β 2MG 負荷量以下になるような透析を継続ことにより CTS 発症の予防ができる可能性があると思われる。

E. 結論

CTS 発症に必要な β 2MG 負荷量の以下の推定式を得た。“必要 β 2MG 負荷量 = 1600 - 20x 透析開始時年齢 ($R = -0.7451$ $p < 0.05$)”。

今回の検討によって、個々の患者の β 2MG 負荷量を検討することにより、CTS 発症予防する透析

条件を検討することができるものと考えられる。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

Tsuchiya Y, Hoshino J, Suwabe T, Sumida K, Hiramatsu R, Mise K, Hasegawa E, Yamanouchi M, Hayami N, Sawa N, Arizono K, Hara S, Takaichi K, Fujii T, Ubara Y. Variegated porphyria complicated by systemic AA amyloidosis: a case report. *Amyloid*. 2013; 20:272-4.

Tsuchiya Y, Ubara Y, Suwabe T, Nomura K, Sumida K, Hiramatsu R, Hoshino J, Hasegawa E, Yamanouchi M, Hayami N, Sawa N, Takaichi K, Oohashi K. AA-amyloidosis in autosomal dominant polycystic kidney disease caused by chronic cyst infections lasting for 30 years. *Intern Med*. 2013; 52:791-4.

2. 学会発表

濱之上 哲, 乳原 善文, 早見 典子, 三瀬 広記, 住田 圭一, 平松 里佳子, 山内 真之, 長谷川 詠子, 諏訪部 達也, 星野 純一, 澤 直樹, 高市 憲明: Tocilizumab が奏効した AA 型アミロイドーシス合併家族型地中海熱の 1 例. 第 57 回日本リウマチ学会学術集会, 京都, 4/18-20, 2013

諏訪部 達也, 乳原 善文, 三瀬 広記, 濱之上 哲, 住田 圭一, 早見 典子, 星野 純一, 今福 礼, 平松 里佳子, 長谷川 詠子, 山内 真之, 澤 直樹, 高市 憲明: AA 型アミロイドーシスを合併した関節リウマチ症例の検討. 第 57 回日本リウマチ学会学術集会, 京都, 4/18-20, 2013

川田 真宏, 乳原 善文, 星野 純一, 諏訪部 達也, 早見 典子, 住田 圭一, 三瀬 広記, 濱之上 哲, 澤 直樹, 長谷川 詠子, 山内 真之, 平松 里佳子, 今福 礼, 高市 憲明, 藤井 丈士: AL アミロイドーシスに合併した心病変に対する自家末梢血幹細胞移

植併用大量メルファラン療法の治療効果. 第 56 回日本腎臓学会学術総会, 東京, 5/10-12, 2013

星野 純一, 澤 直樹, 三瀬 広記, 川田 真宏, 今福 礼, 濱之上 哲, 平松 里佳子, 住田 圭一, 長谷川 詠子, 山内 真之, 早見 典子, 諏訪部 達也, 喜多島 出, 乳原 善文, 高市 憲明: 透析アミロイドが QOL に与える影響について. 第 58 回日本透析医学会学術集会, 福岡, 6/21-23, 2013

今福 礼, 乳原 善文, 川田 真宏, 澤 直樹, 住田 圭一, 諏訪部 達也, 長谷川 詠子, 早見 典子, 平松 里佳子, 星野 純一, 三瀬 広記, 山内 真之, 高市 憲明, 藤井 丈士, 大橋 健一: 心筋生検で AL アミロイドーシスが疑われたが組織の再評価で老人性アミロイドーシスの診断に至った一例. 第 43 回日本腎臓学会東部学術集会, 東京, 10/4-5, 2013

菊地 晃一, 早見 典子, 諏訪部 達也, 住田 圭一,

三瀬 広記, 葉末 亮, 上野 智敏, 川田 真宏, 山内 真之, 平松 里佳子, 長谷川 詠子, 星野 純一, 澤 直樹, 高市 憲明, 大橋 健一, 藤井 隆志, 乳原 善文: メルファラン・デキサメサゾン併用療法にて良好な経過をとっている重鎖軽鎖 (AHL) 型原発性アミロイドーシスの一例. 第 43 回日本腎臓学会東部学術集会, 東京, 10/4-5, 2013

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得

該当せず

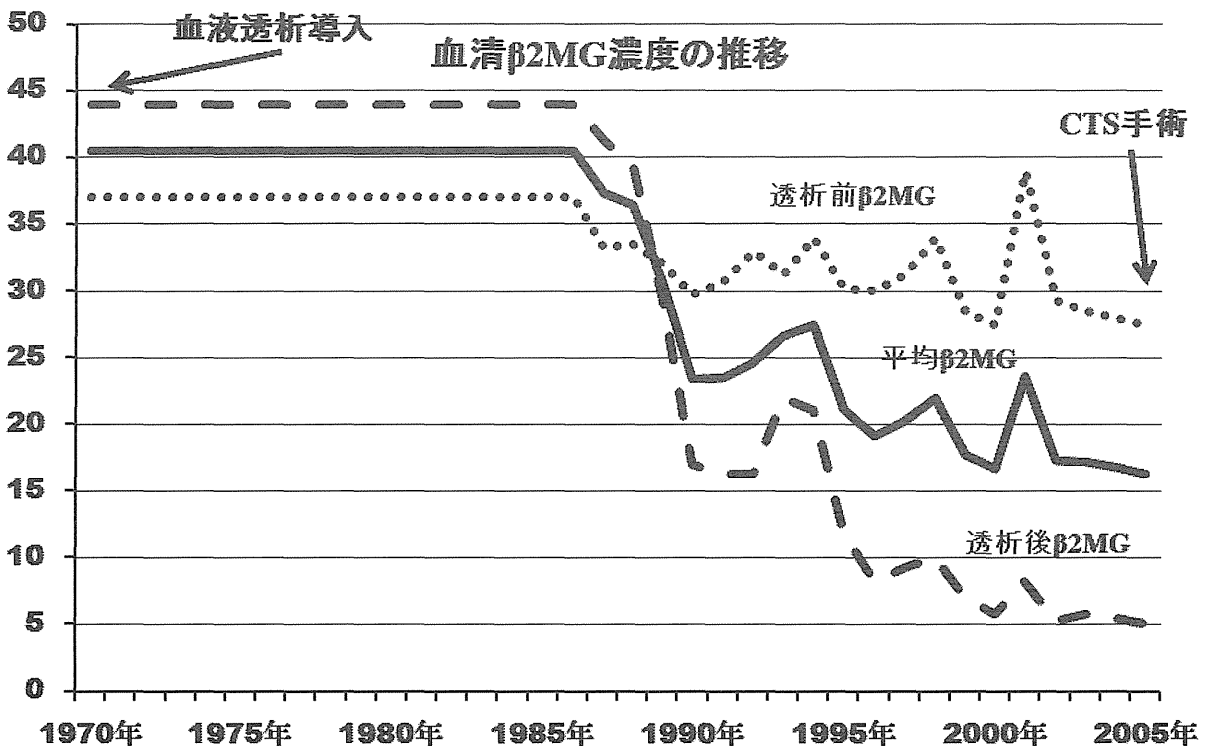
2. 実用新案登録

該当せず

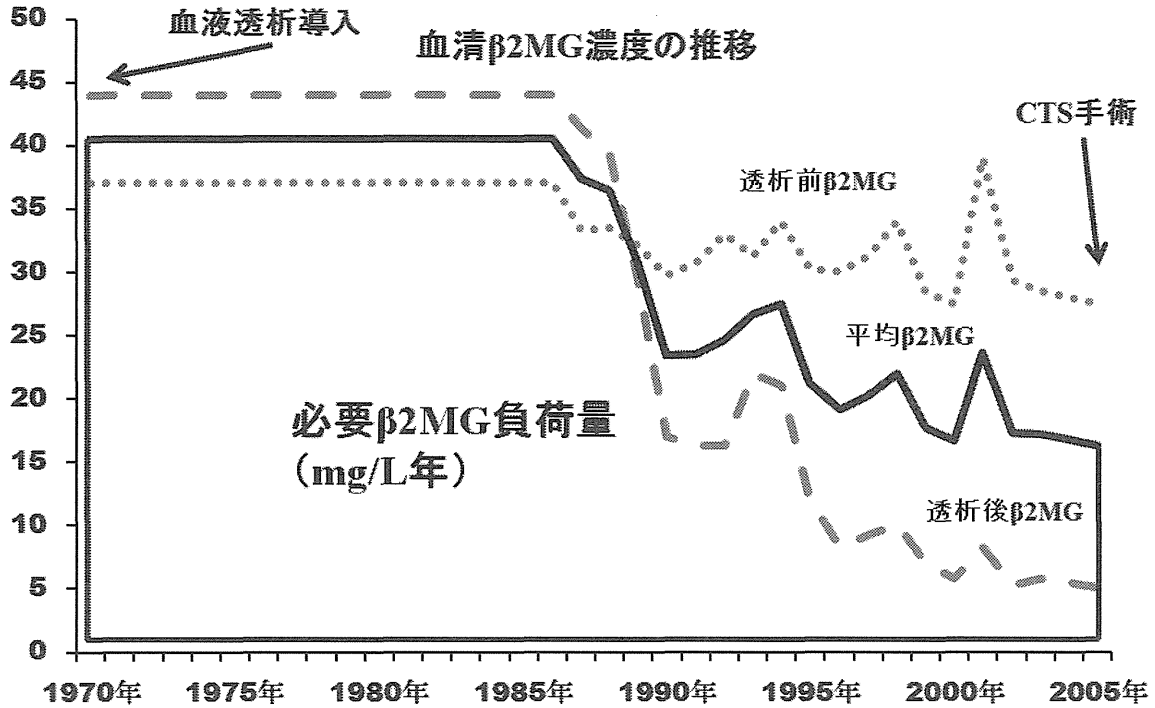
3. その他

特になし

【図 1】 典型的一例における各時代における透析前後の血清 β 2MG 濃度の推移。太実線は平均血清 β 2MG 濃度を表す。血清 β 2MG 濃度を測定していない時代の値は、最も近い測定値を外挿している。

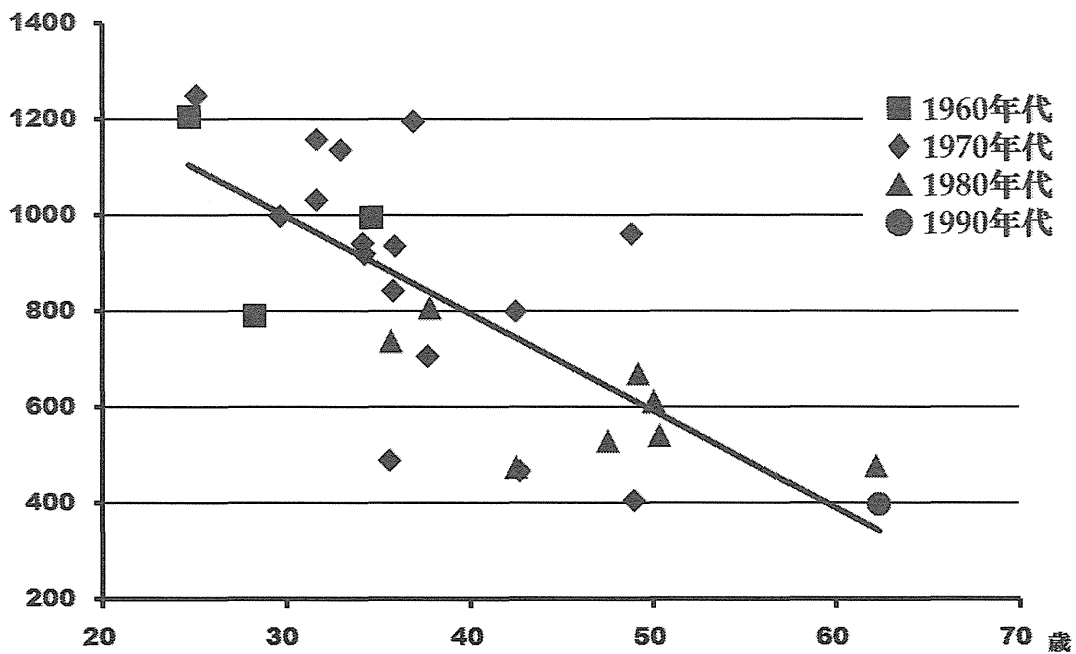


【図2】 必要 β 2MG 負荷量の計算方法。透析前後の平均値を透析導入時から CTS 手術までの期間で積分し mg/L・年で表した。



【図3】 透析時年齢と必要 β 2MG 負荷量の関係。強い負の相関を示した。透析導入時の年代によらずほぼ同じ回帰直線上に分布した。回帰式は以下の通りとなった。

必要 β 2MG負荷量=1600 - 20x透析開始時年齢 (R= -0.7451 p<0.05)。



厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業（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

透析アミロイドーシスと慢性炎症指標（CI index）との関係

研究分担者 西 慎一¹ 1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

共同研究者 黒田 毅²、和田庸子³、中野正明⁴

²新潟大学保健管理センター

³新潟大学大学院医歯学総合研究科腎・膠原病内科学分野

⁴新潟大学医学部保健学科

研究要旨 透析アミロイドーシス(HDA)の発症は透析歴に伴い増加する。その背景に、慢性炎症・酸化ストレスの関与が疑われている。そこで、HDA 診断基準により HDA と診断された症例、あるいは HDA の臨床症状と、慢性炎症・酸化ストレス指標との関連を検討した。厚生労働省アミロイドーシス研究班により作成された HDA 診断基準に基づき、HDA 確定群、疑い群、非 HDA 群における慢性炎症・酸化ストレス指標を次の式で求め比較検討した。厚生労働省アミロイドーシス研究班で作成した透析アミロイドーシス (HDA) 診断基準と、慢性炎症指数との関連をみると、HDA 確定群の慢性炎症指標が高い傾向が認められた。HDA 発症の背景に慢性炎症・酸化ストレスが関与していると推測された。

A. 研究目的

透析アミロイドーシス(HDA)の発症には透析歴に伴い増加する。しかし、日本透析医学会の統計資料では、1999年と比較して2010年には透析アミロイドーシス(HDA)の代表的合併症である手根管症候群(CTS)の手術既往歴が4.9%から3.4%に減少している報告している。その背景には、透析環境の改善、特に透析液正常化による透析患者の慢性炎症低下が関与していると推測されている。そこで、HDA 発症背景に慢性炎症・酸化ストレスの関与が存在するか検討した。

B. 研究方法

維持透析患者 60 例を厚生労働省アミロイドーシス研究班により作成された HDA 診断基準に基づき HDA 確定群、疑い群、非 HDA(陰性)群に分け、臨床症状、そして炎症・酸化ストレス指標

$$CI-1 = \frac{CRP \times ferritin}{Alb} \times 100$$

$$CI-2 = \frac{CRP}{Alb} \times 100$$

との関係を検討した。

また、神戸大学医学部付属病院の関連施設において 490 人において、CTS 手術歴の有無と CI-1、CI-2 の平均値の比較を行った。統計的解析には、

ANOVA、Student-t、Wilcoxon 検定を用いた。

(倫理面への配慮)

問題なし。血液データと臨床データを得る際に患者より承諾を得た。また、個人情報漏えいしないようにデータ管理した。

C. 研究結果

HDA確定群、疑い群、非HDA群のCI-1は、それぞれ14.3±25.1、7.3±16.2、7.4±17.6でHDA確定群が高値を示した。しかし、3群間に有意差は認められなかった。また、CI-2も同様に、20.2±32.1、5.2±17.3、4.8±13.7であり、HDA確定群が高値を示した。しかし、3群間に有意差は認められなかった。多変量解析にて、手根管症候群手術歴に対して、CI-1、CI-II以外に年齢、透析期間、性別などを入れてこれらが有意な寄与因子であるか検討した。結果として、透析期間のみが有意な寄与因子として検出された。

D. 考察

今回の検討では、慢性炎症あるいは酸化ストレスを示唆する指標、CI-1、CI-2 は、HDA 確定群では高い値を示すことが分かったが、SD(標準偏

差)が大きく、有意差を検出することができなかった。対象症例数が少なかったことも関連していると思われる。今後、症例数を増やして同様の検討をする必要があると考えられた。

また、慢性炎症・酸化ストレスは、透析方法の改善、例えば透析液の清浄化などを行うと低減させることが可能である。HDA を予防するための今後の対策を示唆する結果であると思われる。

E. 結論

透析アミロイドーシス (HDA) 診断基準により確定群と診断された症例の背景には、慢性炎症・酸化ストレスが関与している可能性がある。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 中井健太郎, 西慎一. 透析アミロイドーシス診断基準と治療の新展開, *Annual Review 腎臓* 2013, 野康日己, 柏原直樹, 成田一衛編, 中

外医学社 : 316-321, 2013.

- 2) 吉川美喜子, 西慎一. アミロイド腎, *腎臓病薬物療法実践ガイド*, 丹波利充編, 中山書店 : 276-284, 2013

- 3) Ogata S, Nishi S, Wakai K, Iseki K, Tsubakihara Y. Factors associated with the incidence of dialysis. *Clin Exp Nephrol* 17: 890-898, 2013

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

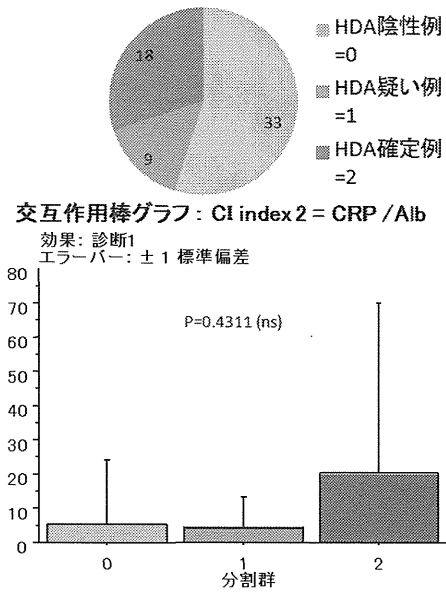
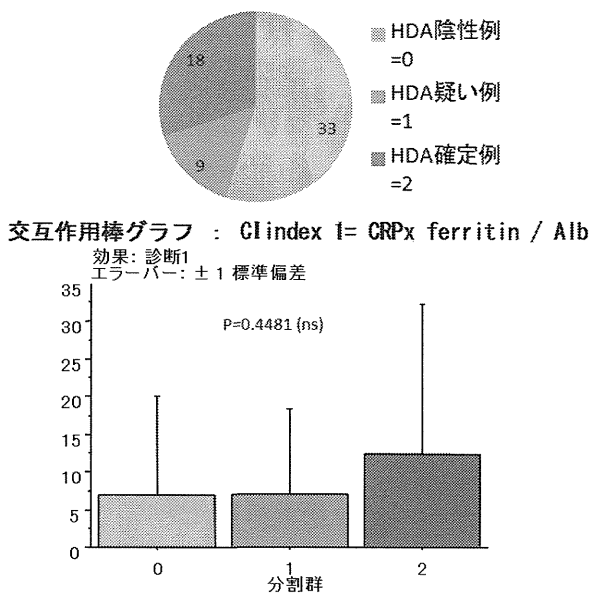
なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし



厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業（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

緑茶成分カテキンによる透析アミロイドーシス発症抑止効果の検討

研究分担者 本宮善恢 医療法人翠悠会

共同研究者 西慎一¹、高市憲明²、安東由喜雄³、

¹神戸大学 腎臓内科、²虎の門病院 腎センター、

³熊本大学大学院 生命科学研究部 神経内科学分野

研究要旨 平成 24 年度に透析アミロイドーシス分科会において緑茶カテキンによる透析アミロイドーシス発症抑止効果の検討がとりあげられた。アミロイドーシス発症時期にあるも、なお本症未発症の維持血液透析患者を対象にカテキン服用期間 3 年の研究プロトコルを作成し、現時点で 1 年経過した 54 例（服用群 27 例、非服用群 27 例）での中間報告を行う。登録患者総数は全例で 74 例（服用群 34 例、非服用群 40 例）である。

A. 研究目的

緑茶特有のポリフェノール、エピガロカテキンガレートを含むカテキンには多様な生理活性が潜んでおり、慢性炎症性疾患の典型的病態である透析アミロイドーシス発症抑止への効果が期待される。そこでカテキン服用による非ランダム化比較臨床試験を 3 年にわたり行う。

B. 研究方法

臨床背景をマッチさせたカテキン服用群（n=34、平均透析期間 160 ± 45 ヶ月）、非服用群（n=40、平均透析期間 148 ± 42 ヶ月）で、一日あたり 800mg、3 年間のカテキン服用による透析アミロイドーシス発症抑止効果を比較検討する。

（調査項目）毎年行うもの；(1) 一般臨床検査値、(2) アンケートによる自覚症状、および (3) BMI。開始時と終了時に行うもの；(4) 神経伝導速度、(5) ピンチ力、(6) 超音波による肩関節包膨隆度測定、および (7) 末梢血単核球シノヴィオリン発現量とした。

（倫理面への配慮）

本研究は翠悠会倫理委員会の承認を得たうえ、患者の同意を取得したのち開始した。

C. 研究結果

カテキン服用 1 年経過時点では自覚症状及びルーチン臨床検査項目に有意な変化は見られなかった。開始時の超音波検査による肩関節膨隆度（SCD）では導入期（negative control、3.8 ± 0.5 mm）対象透析患者（4.4 ± 1.7 mm）、手根管解放術適応例（positive control、10.6 ± 3.5 mm）、末梢血単核球シノヴィオリン発現は対象全例で健常者の約 20 倍に増強し、いずれも興味深い結果となっており今後の経過が注目される。

D. 考察

カテキンはポリフェノール類に共通する抗酸化作用に加えてアポトーシス誘導、免疫能増強、さらには抗腫瘍効果など、多彩な生理活性を有し、かつ特有のリセプター（ラミニンリセプター-67）が存在することも確認されている。

一方、透析アミロイドーシスは慢性炎症性疾患としての特徴を持ちアミロイドーシスの中でもマクロファージやラジカル、向炎症性サイトカインの関与が強い。

したがってその様な病態に対して緑茶特有のポリフェノール、エピガロカテキンガレートを高濃度を含むカテキンは多面的効果が期待できる。今回の比較試験で自覚症状、臨床検査所見（ルーチン）および細胞外マトリックスでの病変の可視的指標となり得る肩関節エコー検査、さらには全

身炎症反応の指標となり得る末梢血単核球でのシノヴィオリンに着目して追跡する。

E. 結論

中長期透析患者において自覚症状および肩関節エコー所見、末梢血単核球シノヴィオリン発現の推移に焦点をあて3年間にわたるカテキン服用効果を追跡する。

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

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

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（難治性疾患等克服研究事業（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

β2ミクログロブリンのアミロイド線維形成の熱測定と過飽和の役割

研究分担者 内木宏延 福井大学医部

共同研究者 後藤祐児 大阪大学蛋白質研究所

研究要旨 アミロイド線維の構造や形成反応に関するさまざまな研究が行われてきたが、構造安定性に関する研究は少ない。特に、球状蛋白質の構造安定性を研究する重要な手法である熱測定は、高分子量の凝集体であるアミロイド線維に対しては、ほとんど使われてこなかった。本研究では、等温滴定量熱計を用いた熱測定によって、β2mのアミロイド線維形成に伴う熱量を測定することに成功した。これをもとにアミロイド線維の熱力学的な構造安定性を解析した。

A. 研究目的

蛋白質のアミロイド線維の形成は、溶質の結晶成長と類似しており、核形成と伸長の2段階からなる。アミロイド線維が形成される前の蛋白質溶液は、過飽和状態にあり、過飽和が解消されることによって、溶解度を越えて溶けていた溶質（蛋白質）が析出してアミロイド線維を形成する。溶解度や過飽和に基づいてアミロイド線維形成機構を研究することにより、アミロイド線維に関する原理的な理解を発展させることが期待できる。

アミロイド線維の構造や形成反応に関するさまざまな研究が行われてきたが、熱力学的安定性に関する研究は少ない。アミロイド線維の構造解析が進む中、球状蛋白質の安定性を研究する重要な手法である熱測定は、高分子量の凝集体であるアミロイド線維に対しては、ほとんど使われてこなかった。本研究では等温滴定量熱計を用いた熱測定によって過飽和の解消反応を直接観測し、アミロイド線維の構造安定性を解析した。

B. 研究方法

透析アミロイドーシスの原因蛋白質であるβ2ミクログロブリン（β2m）は、大腸菌を用いて発現・精製した。等温滴定量熱計 VP-ITC (GE Healthcare)を用いて、酸性条件下におけるβ2mの自発的なアミロイド線維形成に伴う熱量を測定した。

（倫理面への配慮）

大腸菌を用いて発現した蛋白質を用いた研究であり、倫理面の問題はない。

C. 研究結果

β2mはpH 2.5, 0.1 M NaClの条件下で攪拌すると一定のラグ時間を経て、自発的にアミロイド線維を形成することが知られている。そこで等温滴定量熱計のセルにβ2mを入れ、シリンジで1 M NaClを少量滴下して、最終濃度0.1 Mとした。塩の希釈による熱変化が終了後、一定の遅延時間を経て発熱反応が観測された。発熱反応が終了した後の溶液にアミロイド線維ができていることを、原子間力顕微鏡画像、円二色性スペクトル、チオフラビンT蛍光などから確認した。発熱反応はアミロイド線維形成に伴うものであることがわかった。遅延時間はスターラーの回転速度や蛋白質濃度に依存するが、蛋白質濃度当たりの熱量は一定であった。以上より観測された熱量はアミロイド線維の形成に伴うエンタルピー変化であることが明らかとなった。

アミロイド線維の熱測定をさまざまな温度で行ったところ、温度が高い程、発熱量は大きくなった。これよりエンタルピー変化の温度依存性である比熱の変化を求めることができた。更に、β2mの溶解度を測定することによって、自由エネルギーやエントロピー変化の温度依存性を見積もった。

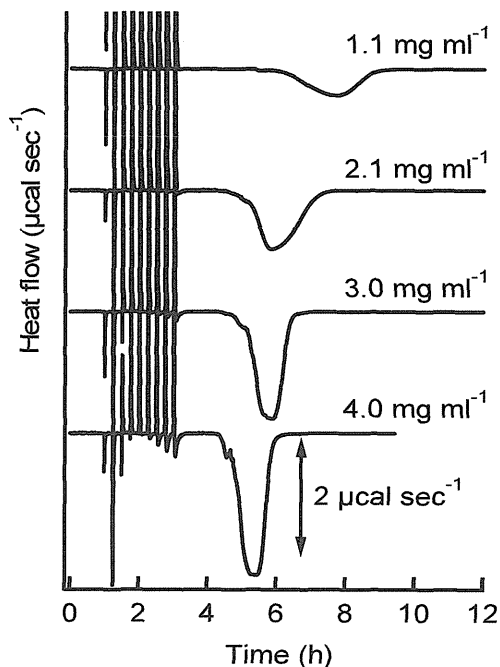


図1. 等温滴定型熱量計を用いたβ2ミクログロブリンアミロイド線維形成の熱測定。

D. 考察

等温滴定熱量計を用いた熱測定をもとにして得られたβ2mのアミロイド線維形成の熱力学量(自由エネルギー、エンタルピー、エントロピー)を、β2mの天然状態の値と比較した。天然状態が一旦変性した後、分子間で相互作用することによってアミロイド線維が形成する。規則的な分子間相互作用の形成が困難であるために、過飽和とその解消を経てアミロイド線維は形成する。熱力学量をもとに、アミロイド線維の分子内部のパッキングは天然状態よりも弱まった状態であることが示された。

E. 結論

等温滴定熱量計を用いた熱測定によって、β2mのアミロイド線維形成の熱測定に成功し、これをもとにアミロイド線維の熱力学的な構造安定性を議論した。凝集状態の熱測定は不可能とみなされ研究例はほとんどない。本研究で開発した手法は他のアミロイド線維にも適用できる一般的なものであり、アミロイド線維研究の新たな方法となることが期待できる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Hasegawa K, Ozawa D, Ookoshi T, Naiki H: Surface-bound basement membrane components accelerate amyloid-β peptide nucleation in air-free wells: An in vitro model of cerebral amyloid angiopathy. *Biochim Biophys Acta* 1834: 1624-1631, 2013.

2. 学会発表

1) 大越忠和, 長谷川一浩, 小澤大作, 内木宏延: β2-ミクログロブリンアミロイド線維の線維芽滑膜細胞に対する細胞毒性の検討. 第102回日本病理学会総会, 札幌, 6,6-8, 2013.

2) 長谷川一浩, 小澤大作, 大越忠和, 内木宏延: ビーズ表面に結合した細胞外マトリクス成分は、気液界面非存在下でアルツハイマー病βアミロイド線維の核形成を促進させる. 第51回日本生物物理学会年会, 京都, 10, 28-30, 2013.

3) 内木宏延: ヒトアミロイド線維形成・沈着の分子機構. 第32回日本認知症学会学術集会(アミロイドーシス: 異常構造タンパク質の沈着機構と病態), 松本, 11,8-10, 2013.

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（難治性疾患等克服研究事業（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

β2-ミクログロブリンアミロイド線維の滑膜線維芽細胞に対する毒性 —電顕的解析を中心に—

研究分担者 内木宏延 福井大学医学部病因病態医学講座分子病理学領域
 共同研究者 大越忠和、長谷川一浩、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

研究要旨 β2-ミクログロブリン(β2-m)アミロイド線維の沈着が骨・関節破壊を引き起こすメカニズムを明らかにするため、試験管内で形成したβ2-m アミロイド線維のウサギ滑膜線維芽細胞に対する細胞毒性を検討した。β2-m アミロイド線維を培養液に添加した群は、モノマー添加群、及びコントロール群と比較して有意に viability が低下しており、光学顕微鏡、及び電子顕微鏡観察では、アミロイドが線維が細胞内に取り込まれており、細胞質や核に壊死、ならびにアポトーシスの両方の形態変化が認められた。TUNEL 染色による検討でも、アミロイド線維投与群ではモノマー投与群、及び陰性対照に比してアポトーシスが亢進していることが示された。以上の結果より、β2-m アミロイド線維はエンドサイトーシスにより細胞内に取り込まれ、エンドソーム膜、リソソーム膜の破壊などを介して壊死及びアポトーシスの両者を引き起こすことで、ウサギ滑膜線維芽細胞に対して毒性を発揮すると考えられ、β2-m アミロイド沈着による骨・関節破壊の病態に、β2-m アミロイド線維による直接の細胞傷害効果が関与している可能性が示唆された。

A. 研究目的

透析アミロイドーシスでは、β2-ミクログロブリン(β2-m)アミロイドが主に関節、腱組織に沈着し、手根管症候群、破壊性脊椎関節症などの全身関節症状を引き起こす。骨・関節破壊を伴う進行した透析アミロイドーシスの病変を病理組織学的に観察すると、アミロイド沈着と共に単球、マクロファージの浸潤が認められる。しかしながら、β2-m アミロイド線維の沈着が骨・関節破壊を引き起こすメカニズムは未だ明らかになっていない。本研究は、試験管内で形成したアミロイド線維と培養細胞を用い、透析アミロイドーシスにおいてβ2-m アミロイド線維の沈着が破壊性脊椎関節症などの骨・関節破壊を引き起こすメカニズムを明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

ウサギ滑膜線維芽細胞由来の株細胞(HIG-82)を24穴プレートに培養し、β2-m アミロイド線維、あるいはβ2-m モノマーを種々の濃度で培養液に

添加した。一定時間のインキュベーションの後、LDH release assay 及びMTT reduction assayを行い、アミロイド線維の培養細胞に対する毒性の有無と程度を評価するとともに、培養細胞染色キットによる染色を行い形態学的な評価を行った。また、アミロイド線維によるアポトーシス誘導の有無、程度を評価するために、DAPI 染色、TUNEL 染色の二重染色を行い、アポトーシス率を測定した。さらに、アミロイド線維、あるいはモノマー投与2時間後、6時間後における細胞形態変化を電子顕微鏡観察により解析した。

(倫理面への配慮)

試験管内実験に必要なβ2-m 線維を精製するためのアミロイド沈着組織は、患者より実験に使用する旨の同意書を得た後、手術時に採取した。

C. 研究結果

β2-mアミロイド線維を100μg/ml含む培養液でインキュベーションした群は、モノマー(100μg/ml)添加群、及びコントロール群と比較して、LDH

release assay、MTT reduction assayのいずれの方法でも有意にviabilityが低下していた。光学顕微鏡で観察すると、アミロイド線維を添加した群では、生細胞は少なく、核濃縮や細胞質の膨化、空胞化などの壊死性の変化がみられると共に、アポトーシス小体と考えられる核の断片化も認められた。DAPI/TUNEL二重染色による検討では、アミロイド線維投与群では陰性対照、及びモノマー投与群に比して多くのTUNEL陽性像が認められた。これらの細胞をcountして、アポトーシス率を計算すると、陰性対照群では、0.3%、モノマー添加群で0.3%と低値だが、アミロイド線維添加群では2.9%と高値であり、有意にアポトーシスが亢進していることが示された。

また、電子顕微鏡観察では、アミロイド線維投与2時間後には、アミロイド線維がエンドソーム、あるいはリソソーム内に取り込まれており、6時間後ではこれらの膜の断裂や融合による細胞質内巨大空胞の形成を認めた。また、核縁における核クロマチンの凝集像などアポトーシスを示唆する核の変化も認められた。

D. 考察

β 2-m アミロイド線維はエンドサイトーシスにより細胞内に取り込まれ、エンドソーム膜、リソソーム膜の破壊などを介して壊死及びアポトーシスの両者を引き起こすことで毒性を發揮すると考えられた。成書には壊死とアポトーシスは互いに背反する事象ではなく、種々の病的状態において、同時に、あるいは連続して起こると記載されており、矛盾しないと思われる。本研究の結果は、 β 2-m アミロイド沈着による骨・関節破壊の病態に、 β 2-m アミロイド線維による直接の細胞傷害効果が関与している可能性を示唆している。

E. 結論

β 2-m アミロイド線維はウサギ滑膜線維芽細胞(HIG-82)に対し、細胞毒性を有することを明らかにした。 β 2-m アミロイド線維はエンドサイトーシスにより細胞内に取り込まれ、壊死及びアポトーシスの両者を引き起こすことで毒性を發揮する

と考えられる。今後、壊死やアポトーシスを誘導するメカニズムをさらに検討していく予定である。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Hasegawa K, Ozawa D, Ookoshi T, Naiki H: Surface-bound basement membrane components accelerate amyloid- β peptide nucleation in air-free wells: An in vitro model of cerebral amyloid angiopathy. *Biochim Biophys Acta* 1834: 1624-1631, 2013.

2. 学会発表

1) 大越忠和, 長谷川一浩, 小澤大作, 内木宏延: β 2-ミクログロブリンアミロイド線維の滑膜線維芽細胞に対する細胞毒性の検討. 第102回日本病理学会総会, 札幌, 6,6-8, 2013.

2) 長谷川一浩, 小澤大作, 大越忠和, 内木宏延: ビーズ表面に結合した細胞外マトリクス成分は、気液界面非存在下でアルツハイマー病 β アミロイド線維の核形成を促進させる. 第51回日本生物物理学会年会, 京都, 10,28-30, 2013.

3) 内木宏延: ヒトアミロイド線維形成・沈着の分子機構. 第32回日本認知症学会学術集会(アミロイドーシス: 異常構造タンパク質の沈着機構と病態), 松本, 11,8-10, 2013.

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（難治性疾患等克服研究事業（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

アミロイド中間体 β_2m_{92-99} から見た血液透析生体適合性

研究分担者 本宮善恢 医療法人翠悠会

共同研究者 末永元輝¹、安東由喜雄¹

¹熊本大学大学院 生命科学研究部 神経内科学分野

研究要旨 過去二年間の研究で β_2 -microglobulin (β_2m) C 末端 92-99 位がアミロイドドメインであることを確認した。今年度最終研究として C 末端が unfold したアミロイドバリエーション β_2m_{92-99} の血中濃度を ELISA 法にて透析前後で測定し、以下の結論を得た。

1. 現行の透析はアミロイドーシス発症に直結するリスクファクターとはなっていない。
2. β_2m_{92-99} の潜在型は極めて明確に血中 β_2m 濃度に依存しており、従来の” the lower, the better” のコンセプトの妥当性を確認出来た。

A. 研究目的

初年度キャピラリー電気泳動で β_2m 中間体分子は透析終了後約 3 倍に上昇することを確認している。さらに 24 年度の研究において中間体分子中 C 末端が unfold している β_2m_{92-99} がアミロイド原性中間体であることを確認した。

今年度は維持透析患者 25 名において透析前後の血中 β_2m_{92-99} を ELISA 法で測定し、現行透析の生体適合性および治療指針”the lower, the better”の妥当性を確認する。

B. 研究方法

高いアミロイド原性が確認されている β_2m バリエーション、 $\Delta N6\beta_2m$ (N 末端残基 6 個欠損 β_2m) を用い、C 末端が unfold した β_2m 至近中間体 β_2m_{92-99} 血中濃度を ELISA 法で測定した。対象は normal 透析施行例 8 例、on-line 透析施行例 8 例、 β_2m 吸着カラム (Lixelle, カネカメディックス, 大阪) 併用例 9 例とした。

(倫理面への配慮)

本研究は翠悠会倫理委員会の承認を得たうえ、患者の同意を取得したのち開始した。

C. 研究結果

1. 生理的条件下では透析前/後とも β_2m_{92-99} は

極めて低値であった。

2. 血清を酸処理することにより、 β_2m_{92-99} が誘発され、対象全例での濃度は透析前 1291.3 ± 157.0 ng/mL、透析後 483.4 ± 110.1 ng/mL と、血中 β_2m 濃度の約 5% であり、かつ血中 β_2m 濃度に強く依存していた。

3. 血中 β_2m 濃度、 β_2m_{92-99} 濃度いずれも β_2m 吸着カラム使用群で有意に低値であった。

D. 考察

透析アミロイドーシスの発症には中間体 β_2m の存在が不可欠である。これまで中間体 β_2m は部分的に unfold した構造体であり臨床現場でもキャピラリー電気泳動で捉えられることが知られている。一方我々は昨年 amyloidogenic variant $\Delta N6\beta_2m$ では C 末端 92 位イソロイシンから 99 位メチオニンまでが unfold していることを明らかにした。つまりこの C 末端領域は amyloidogenic サブドメインであり、そのサブドメインが unfold している β_2m_{92-99} は amyloid β_2m に近い至近中間体と考えられる。

今回透析後も血中 β_2m_{92-99} が低値であったことが、透析操作自体がアミロイドーシス発症を助長していない事を示しており良好な生体適合性の一面と解釈される。また酸性 (pH4.5) で誘発された潜在型 β_2m_{92-99} 濃度は血中 β_2m 濃度に強く

依存しており ($p < 0.0001$) これまでの治療指針 “the lower, the better” の妥当性を裏付けている。

E. 結論

維持透析患者におけるアミロイド原性 β_2m 濃度は透析後といえども極度に β_2m 濃度に依存している。したがってアミロイドーシス発症阻止のためには血中 β_2m 濃度をコントロールすることは極めて重要である。

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

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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業（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

研究分担者 工藤 幸司 東北大学病院 臨床研究推進センター

共同研究者 原田龍一^{1,2}、岡村信行^{1,2}、古川勝敏³、荒井啓行³

¹東北大学病院 臨床研究推進センター、²東北大学医学部機能薬理、

³東北大学加齢医学研究所

研究要旨 アミロイドーシスモデルマウスにおけるラット抗マウス IL-6 受容体抗体 (MR16-1) の効果を、アミロイドに親和性を有する近赤外線蛍光プローブ THK-5XY を用いて小動物用蛍光イメージング装置で検討したところ、MR16-1 にアミロイド蓄積抑制作用を確認することができた。

A. 研究目的

本研究の最終目的はアミロイドーシスという難病に苦しむ患者様により優れた診断法（プローブを用いたインビボ画像診断）を提供することにある。

分担研究者らはこれまで

①全身性アミロイドーシス患者様におけるアミロイド蓄積がアミロイドに高い親和性を有するPETプローブ^{[11C]BF-227}によって検出できること（Circulation (2012) 125:556-557. 引用文献の1)）、

②アミロイドーシス患者様におけるトシリズマブ（ヒト化抗IL-6受容体抗体）の治療効果を、摘出胃幽門輪標本を非標識BF-227染色によって検証できること、

③脳内にアミロイドβ蛋白が蓄積するトランスジェニックマウスの脳内アミロイドは、アミロイドβ蛋白に高い親和性を有し、且つ血液脳関門を容易に通過し、更に長波長（近赤外線）領域の光によって励起されて蛍光を発する近赤外線蛍光プローブTHK-265(分担研究者らによって開発された)によって検出されること（J Alzheimers Dis.(2011)23:37-48. 引用文献の2)）、

④アミロイドーシスモデルマウスのアミロイド蓄積は、アミロイドに親和性を有し、且つ生体を透過する近赤外線領域の光によって励起されて蛍光を発する近赤外線蛍光プローブによって検出できることを報告してきた。

本年度はアミロイドーシスモデルマウスにおけるラット抗マウス IL-6 受容体抗体 (MR16-1) の治療効果を、近赤外線蛍光プローブで検証できるか否かについて検討したので報告する。

B. 研究方法

M.Butyricum (DIFCO) のアンプルを3本割り、プラスチックの容器に入れた。5 ml の 0.1 M PBS (pH 7.4) に溶かし、氷冷下で Sonication を 10 秒加え、次いで 30 秒間休む工程を 30 回氷冷しながら繰り返した。30 回終わった後 Freund's complete adjuvant (DIFCO) 5 ml を良く振ってから加えた。その後ホモジェナイザー (POLYTRON[®]) でよく攪拌し、液が白っぽくなって水に落とすも拡散しないことを確認した後使用した。

ラット抗マウス IL-6 受容体抗体は中外製薬から提供していただいた MR16-1 を用いた。

体重 21~26 g の SLC: C57BL/6J、雄性マウス (7 週齢) を用いた。MR16-1 の 5mg/kg を腹腔内投与直後に、背部皮下に作製した M.Butyricum + adjuvant の懸濁液をマウス 1 匹当たり 0.25 ml 投与した。針は 21 G (TERUMO[®])、シリンジはツベルクリン用 1 ml (TERUMO[®]) を使用した。

2 週間後、マウス背部の被毛をバリカン（大東電機工業株式会社、6000AD）で短く刈った後、除毛クリーム（Kanebo、epilat）塗布の約 10 分後に濡れタオルで被毛を完全に除去した。その後、イソフルラン（Abbote、フォーレン）の濃

度 2.0 %、流量 2.0 L / min で吸入麻酔し（麻酔機：株式会社バイオマシナリー、TK-5）、近赤外線蛍光イメージング装置（XENOGEN、IVIS 100）にセットした。

今回の実験に用いた近赤外線蛍光プローブにはアミロイド蛋白に親和性を有するとともに、生体を透過する領域（光の分光学的窓領域）に励起および蛍光波長を有する THK-5XY（化学構造は示しません）を用いた。投与用量は 0.3 mg/kg、投与ルートは静脈内投与とした。

なお、今回用いたフィルターは励起波長用には 615～665 nm、蛍光波長用には 695～770 nm およびバックグラウンド除去用には 575～610nm のフィルターを用いた。

（倫理面への配慮）

動物実験においては、東北大学における動物実験に関する指針（S63.3.24）に従い、十分なる愛護精神をもってできるだけ動物に苦痛を与えぬように配慮する。

C. 研究結果

図1に生理的食塩水またはMR16-1（ラット抗マウスIL-6受容体抗体）を投与直後にアミロイドーシス誘発処置を施したマウスに、2週間後、近赤外線蛍光プローブTHK-5XYを静脈内投与して30分後に小動物用蛍光イメージング装置でモデルマウスの背部を撮影した画像を示した。

MR16-1投与群マウスの背部の蛍光強度は、生理的食塩水投与群マウスのそれらに比較して視覚的に明らかに弱かった（MR16-1に治療効果が示唆された）。

これを定量化するために、マウス背部の2ヶ所にROI（Region of Interest; 関心領域）をとり（図2）、2か所のROIの和を求めた。

その結果、図3に示すように生理的食塩水投与群とMR16-1投与群との間には有意の差（ $n=5$ 、unpaired t-test、 $P=0.003$ ）がみられた。

また、60分後にイソフルラン深麻酔下に安楽死させて腎臓と脾臓を摘出し、インビボで用いた近赤外線蛍光イメージング装置（フィルターも同じ）で撮影したところ、両臓器にアミロイドが蓄積していることが確かめられた（図4）。

今回の結果は予備試験的に実施したものであり、今後さらに用量依存性、摘出臓器におけるアミロイドの蓄積量など、詳細な検討を加えていきたいと考えている。

近赤外線蛍光プローブを用いることにより簡便・廉価・迅速なアミロイドーシス診断を可能にすると分担研究者らは確信しており、今後この診断法をヒトに応用できるようその実現に貢献したいと考えている。

D. 考察

アミロイドーシスモデルマウスにおけるラット抗マウスIL-6受容体抗体（MR16-1）の効果を、アミロイドに親和性を有する近赤外線蛍光プローブ THK-5XY で検討したところ、MR16-1 にアミロイド蓄積抑制作用を確認することができた。

E. 結論

アミロイドーシスモデルマウスにおけるラット抗マウスIL-6受容体抗体（MR16-1）の効果を、アミロイドに親和性を有する近赤外線蛍光プローブ THK-5XY で検討したところ、MR16-1 にアミロイド蓄積抑制作用を確認することができた。

引用文献

- 1) Furukawa K, Ikeda S, Okamura N, Tashiro M, Tomita N, Furumoto S, Iwata R, Yanai K, Kudo Y, Arai H: Cardiac positron-emission tomography images with an amyloid-specific tracer in familial transthyretin-related systemic amyloidosis. *Circulation* 125:556-557.2012
- 3) Okamura N, Mori M, Furumoto S, Yoshikawa T, Harada R, Ito S, Fujikawa Y, Arai H, Yanai K, Kudo Y: In vivo detection of amyloid plaques in the mouse brain using the near-infrared fluorescence probe THK-265. *J Alzheimers Dis.*(2011)23.37-48

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Tomita N, Furukawa K, Okamura N, Tashiro M, Une K, Furumoto S, Iwata R, Yanai K, Kudo Y, Arai H.: Brain accumulation of amyloid β protein visualized by positron emission tomography and BF-227 in Alzheimer's disease patients with or without diabetes mellitus. *Geriatr Gerontol Int.* 13.215-21.2013
- 2) Harada R, Okamura N, Furumoto S, Tago T, Maruyama M, Higuchi M, Yosikawa T, Arai H, Iwata R, Kudo Y, Yanai K.: Comparison of the binding characteristics of [(18)F]THK-523 and other amyloid imaging tracers to Alzheimer's disease pathology. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 40.125-132.2013
- 3) Furumoto S, Okamura N, Furukawa K, Tashiro M, Ishikawa Y, Sugi K, Tomita N, Waragai M, Harada R, Tago T, Iwata R, Yanai K, Arai H, Kudo Y.: A (18)F-Labeled BF-227 Derivative as a Potential Radioligand for Imaging Dense Amyloid Plaques by Positron Emission Tomography. *Mol Imaging Biol.* 15.497-506.2013
- 4) Shidahara M, Tashiro M, Okamura N, Furumoto S, Furukawa K, Watanuki S, Hiraoka K, Miyake M, Iwata R, Tamura H, Arai H, Kudo Y, Yanai K.: Evaluation of the biodistribution and radiation dosimetry of the ^{18}F -labelled amyloid imaging probe [^{18}F]FACT in humans. *EJNMMI Res.* 3.32.2013
- 5) Okamura N, Furumoto S, Harada R, Tago T, Yoshikawa T, Fodero-Tavpletto M, Mulligan R, Villemagne V, Akatsu H, Yamamoto T, Arai H, Iwata R, Yanai K, Kudo Y.: Novel ^{18}F -Labeled Arylquinoline Derivatives for Noninvasive Imaging of Tau Pathology in Alzheimer Disease. *Journal of Nuclear Medicine.* 54.1-8.2013
- 6) Harada R, Okamura N, Furumoto S, Yoshikawa T, Arai H, Yanai K, Kudo Y.: Use of a Benzimidazole Derivative BF-188 in Fluorescence Multispectral Imaging for Selective Visualization of Tau Protein Fibrils in the Alzheimer's Disease Brain. *Mol Imaging Biol.* 16.19-27.2014
- 7) Maruyama M, Shimada H, Suhara T, Shinotoh H, Bin J, Maeda J, M.R.Z, Trojanowski J.Q, Lee V.M.Y, Ono M, Masamoto K, Takano H, Sahara N, Iwata N, Okamura N, Furumoto S, Kudo Y, Chang Q, Saido C.T, Takashima A, Jada L, M.K.J, Aoki I, Ito H, Higuchi M.: Imaging of Tau Pathology in a Ttauopathy Mouse Model and in Alzheimer Patients Compared to Normal Controls. *Neuron.* 79.1094-1108.2013
- 8) Tago T, Furumoto S, Okamura N, Harada R, Ishikawa Y, Arai H, Yanai K, Iwata R, Kudo Y.: Synthesis and preliminary evaluation of 2-arylhydroxyquinoline derivatives for tau imaging. *J Labelled Comp Radiopharm.* 57.18-24.2014

2. 学会発表

海外

- 1) Barret O, Alagille D, Jennings D, Okamura N, Furumoto S, Kudo Y, Marek K, Seibyl J, Tamagnan G.: In Vivo assessment of two isomers of [^{18}F]-THK5105 and [^{18}F]-THK5117. 8th Human Amyloid Imaging Miami, Florida January 15-17, 2014
- 2) Okamura N, Furumoto S, Harada R, Furukawa K, Ishiki A, Fodero-Tavoletti M, Mulligan R, Iwata R, Tashiro M, Yanai K, Masters C, Arai H, Rowe C, Villemagne V, Kudo Y.: PET imaging of tau deposits in Alzheimer's disease patients using ^{18}F -THK5105 and ^{18}F -THK5117. 8th Human Amyloid Imaging Miami, Florida January 15-17, 2014
- 3) Okamura N, Furumoto S, Harada R, Furukawa K, Ishiki A, Tomita N, Iwata R, Tashiro M, Yanai K, Arai H, Kudo Y.: PET imaging of tau pathology in patients with Alzheimer's disease using ^{18}F -THK5117. 6th Clinical Trials Conference on Alzheimer's Disease (CTAD) アメリカ カルフォルニア州 サンディエゴ. 2013年11月14-16日
- 4) Okamura N.: Imaging tau pathology in Alzheimer's disease using ^{18}F -THK-5105 and ^{18}F -THK5117 PET. ADNI2 Private Partner Scientific Board Meeting アメリカ・メリーランド州 ゲイザースバーグ 2013年10月25-26日

- 5) Harada R, Okamura N, Furumoto S, Yoshikawa T, Tago T, Iwata R, Arai H, Yanai K, Kudo Y: Binding characterization of novel PET tracer 18F THK-5117 in the brain of people with Alzheimer's disease. Alzheimer's Association International Conference (国際アルツハイマー病学会 2013) ホストン コンベンション&エキシビションセンター (アメリカ・ホストン) 2013年7月13日~18日
- 6) Fodero-tavoletti MT, Okamura N, Taylor L, Furumoto S, McLean C, Mulligan RS, Birchall I., Harada R, Masters C, Yanai K, Rowe C, Kudo Y, Villemagne V.: THK-523 selectively binds in neurofibrillary tangles and neuropils in people with Alzheimer's disease. Alzheimer's Association International Conference (国際アルツハイマー病学会 2013) ホストン コンベンション&エキシビションセンター (アメリカ・ホストン) 2013年7月13日~18日
- 7) Okamura N, Furumoto S, Harada R, Tago T, Yoshikawa T, Fodero-Tavoletti M, Mulligan R., Yanai K, Kudo Y, Masters C, Rowe C, Villemagne V.: In vivo detection of tau protein deposits in Alzheimer's disease using 18F-labeled 2-phenylquinoline derivatives. Alzheimer's Association International Conference (国際アルツハイマー病学会 2013) ホストン コンベンション&エキシビションセンター (アメリカ・ホストン) 2013年7月13日~18日
- 8) Okamura N, Furumoto S, Fodero-tavoletti MT, Mulligan RS, Harada R, Yates P, Pijoska S, Kudo Y, Masters C, Yanai K, Rowe C, Villemagne V.: In vivo pattern of tau and beta-amyloid deposition in the brain might distinguish healthy controls from preclinical Alzheimer's disease. Alzheimer's Association International Conference (国際アルツハイマー病学会 2013) ホストン コンベンション&エキシビションセンター (アメリカ・ホストン) 2013年7月13日~18日
- 9) Okamura N, Furumoto S, Harada R, Fodero-Tavoletti M.T, Mulligan R.S, Masters C.L, Yanai K., Kudo Y, Rowe C.C, Villemagne V.L.: PET tau imaging in Alzheimer's disease using 18F-labeled 2-phenyl derivatives. Society of nuclear medicine and molecular imaging 2013 カナダ バンクーバー コンベンションセンター 2013年6月8日~12日
- 10) Villemagne V.L., Furumoto S, Harada R, Fodero-Tavoletti M.T, Mulligan R.S, Masters C.L, Yanai K., Kudo Y, Rowe C.C, Okamura N.: In vivo tau imaging in Alzheimer's disease. Society of nuclear medicine and molecular imaging 2013 カナダ バンクーバー コンベンションセンター 2013年6月8日~12日
- 国内
- 1) 岡村 信行、古本 祥三、原田 龍一、荒井 啓行、谷内 一彦、工藤 幸司、レイチェル マリガン、クリストファー ロウ、ビクター ビルマーニ: THK-5105 PET を用いたアルツハイマー病タウ病理像の生体画像化. 第 32 回日本認知症学会学術集会 キッセイ文化ホール、松本市総合体育館 (長野県松本市) 2013年11月8日~10日
- 2) 原田 龍一、岡村 信行、古本 祥三、多胡 哲郎、吉川 雄朗、荒井 啓行、岩田 錬、谷内 一彦、工藤 幸司: タウイメージング用トレーサー [¹⁸F]THK-5117 の前臨床評価. 第 32 回日本認知症学会学術集会 キッセイ文化ホール、松本市総合体育館 (長野県松本市) 2013年11月8日~10日
- 3) 工藤 幸司、岡村 信行、古本 祥三、原田 龍一、古川 勝敏、樋口 真人、Victor L Villemagne、谷内 一彦、荒井 啓行: タウイメージング用 PET プローブの現状. 第 32 回日本認知症学会学術集会 ホットトピック. キッセイ文化ホール、松本市総合体育館 (長野県松本市) 2013年11月8日~10日
- 4) 多胡 哲郎、古本 祥三、岡村 信行、原田 龍一、石川 洋一、谷内 一彦、工藤 幸司、岩田 錬: PET 用タウイメージング剤 [¹⁸F]THK-5105 のエナンチオマー体の合成と評価. 第 53 回日本核医学会学術総会福岡国際会議場 2013年11月8日~10日
- 5) 岡村 信行、古本 祥三、原田 龍一、多胡 哲郎、谷内 一彦、工藤 幸司、レイチェル マリガン、クリストファー ロウ、ビクター ビルマーニ: アルツハイマー病患者における[¹⁸F]THK-5105 の臨床評価. 第 53 回日本核医学会学術総会 福岡国際会議場 2013年11月8日~10日

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

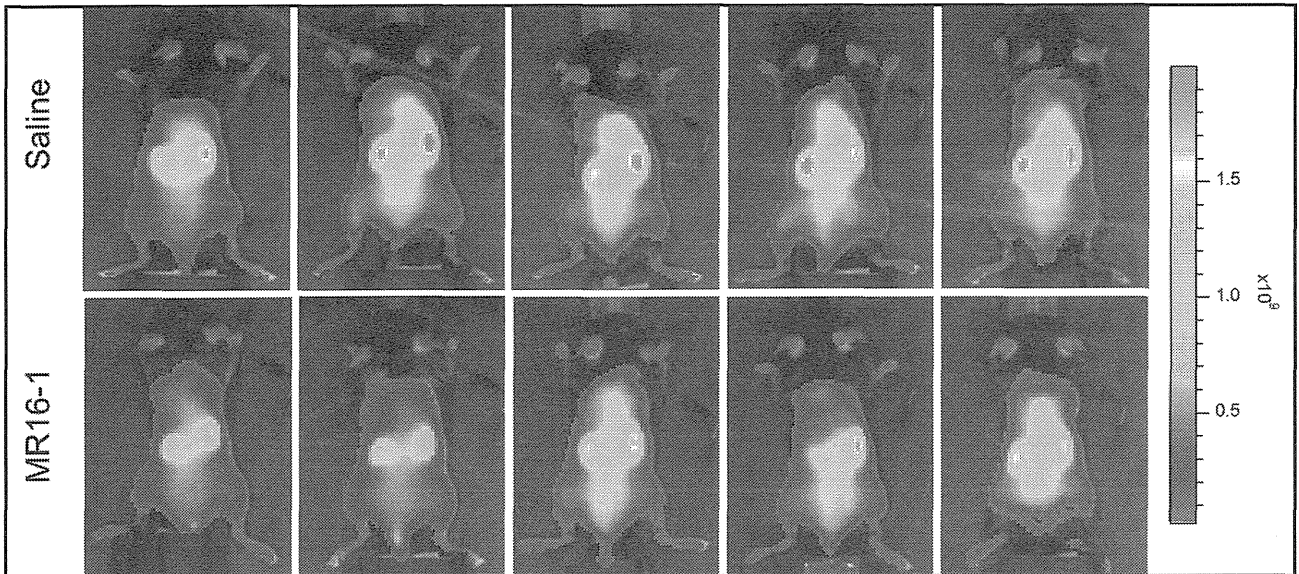


図1. アミロイドーシスモデルマウスにおける THK-5XY 0.3mg/kg 静脈内投与 30 分後の近赤外線 蛍光画像
 (上段：生理的食塩水投与群、下段：MR19-1 投与群)
 右のスケールの単位： $\text{photon/sec/cm}^2/\text{str}$

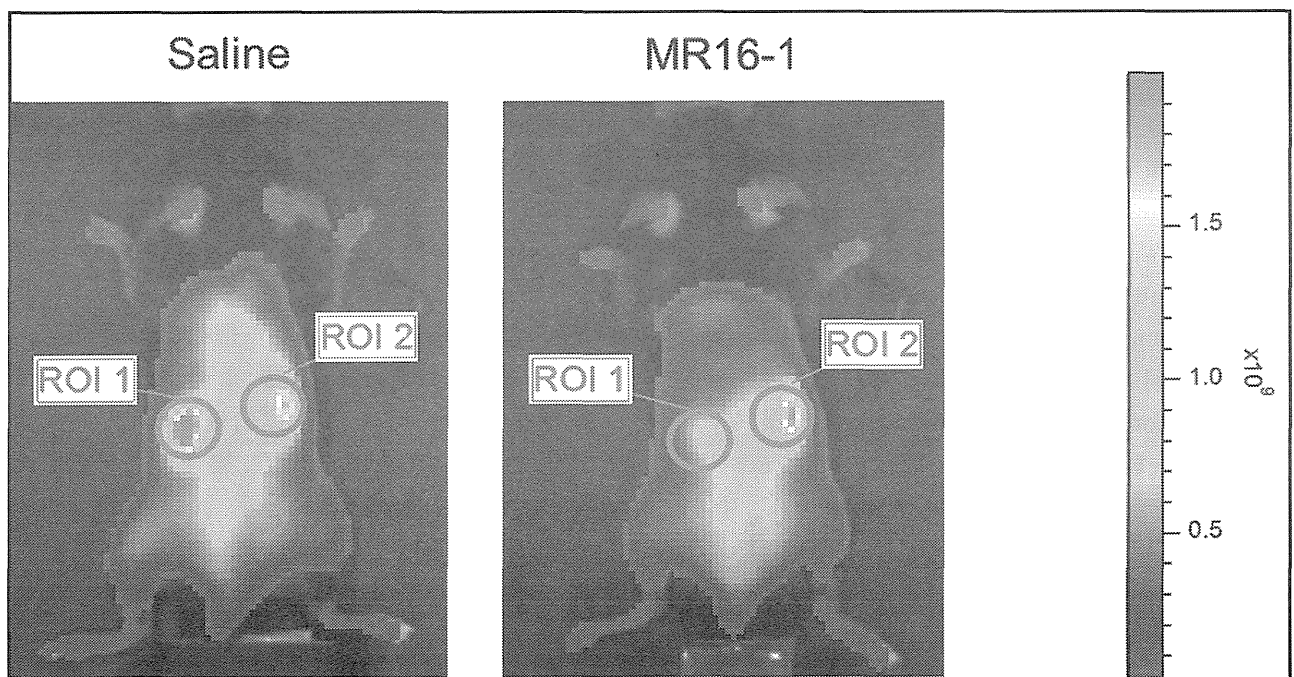


図2. ROI (Region of interest ; 関心領域) の設定
 右のスケールの単位： $\text{photon/sec/cm}^2/\text{str}$