

2013240158

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

平成23年度～25年度 総合研究報告書

研究代表者 安東由喜雄

平成 26 (2014) 年 3 月

目 次

[I] 総合研究報告	
研究代表者 安東由喜雄	1
資料 平成23年度 総括研究報告	21
平成24年度 総括研究報告	30
平成25年度 総括研究報告	42
[II] 研究分担者の平成23～25年度研究のまとめ	57
[III] 研究成果の刊行に関する一覧表	79
[IV] FAP 国際ガイドライン	141
[V] アミロイドーシスへの理解を深めるための用語集	159
[VI] 班構成員名簿	201

[I] 総合研究報告

アミロイドーシスに関する調査研究

研究代表者 安東 由喜雄 熊本大学大学院生命科学研究部神経内科学分野 教授

研究要旨

アミロイドーシスは、アミロイド線維が組織の細胞外へ沈着するという病理組織学的に共通の特徴を有する疾患群である。多様な基礎疾患や病態が本症に関与することから、各診療科が連携して横断的な研究に取り組み、本疾患群に対する診療をより良いものへと改善する必要がある。本研究は、家族性アミロイドポリニューロパチー (FAP)、ALアミロイドーシス、AAアミロイドーシス、脳アミロイドーシス、透析アミロイドーシスの分子病態に基づいた早期診断・治療法の開発・改善を行い、本疾患群に共通した臨床的な課題に取り組むと共に、本症の発症動向を調査・把握し、各医療機関と病診連携を構築・改善することを目的に実施した。

各アミロイドーシス病型ともに、本症の実態調査および病態解析などの情報発信を国際誌への論文発表、国際・国内学会での発表を通じて行うことが出来た。これらの知見により、今後の対策を講ずる基盤ができたと考えられる。FAPに関しては、国際診療ガイドラインも作成し発表した。特に、高齢者に生じる腱靭帯の野生型TTRアミロイドーシスに関しては、世界に先駆けてその実態を解析し報告した。その後、欧州から同様の結果が報告され、本病態の周知に国際的にも貢献できたと考える。また、これまであまり認知されてこなかった医原性アミロイドーシスである「インスリンアミロイドーシス」が糖尿病患者で生じていることが判明した。実態と病態を今後調査する必要がある。

国際共同研究で新規治療薬 (ジフルニサル、タファミディス) の効果を確認し、国際誌へその成果を発表した。タファミディスに関しては、欧州に続き本邦でもFAPに対する治療薬として認可・発売された。他のアミロイドーシスに関しても、新たな治療薬の候補が同定され、それらの成果を国際誌に発表している。また、AAアミロイドーシスに対する新規治療法として、国内で開発された抗IL-6受容体抗体 (トシリズマブ) が、優れた治療効果を示すことも明らかになった。

熊本大学で、アミロイドーシス診療体制構築事業の開設、運用を通じて本症の診断、治療のサポートが実行できた。これには症例のコンサルト、診断依頼があり、様々なアミロイドーシスが明らかになった。このような事業は本症の様な難治性疾患に対する診断・診療サポートの一つの形として提唱できる。また、今後の難治性疾患の実態調査、データベースの構築、検体収集・保管、治療法の開発研究の基盤整備等にも、有用であると考えられ、希少な難治性疾患に苦しむ患者および家族のサポート体制として機能すると考えられる。

研究分担者

山田正仁	金沢大学医薬保健研究域医学系脳老化・神経病態学（神経内科学）教授	奥田恭章	道後温泉病院リウマチセンター 院長
池田修一	信州大学医学部内科学脳神経内科、リウマチ・膠原病内科教授	水口峰之	富山大学大学院医学薬学研究部（薬学）構造生物学研究室教授
樋口京一	信州大学大学院医学系研究科疾患予防医科学系加齢生物学講座 教授	工藤幸司	東北大学病院 臨床試験推進センターニューロ・イメージング研究寄附研究部門 教授
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病態医学分野 教授	水澤英洋	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科脳神経病態学教授
高市憲明	虎の門病院腎センター内科部長	西 慎一	神戸大学大学院医学研究科腎臓内科腎・血液浄化センター特命教授
山田俊幸	自治医科大学臨床検査医学教授	畑 裕之	熊本大学大学院生命科学研究部生体情報解析学分野医療技術科学講座 准教授
内木宏延	福井大学医学部医学科病態医学講座分子病理学領域教授	宇根有美	麻布大学獣医学部獣医学科病理学研究室 教授
本宮善恢	医療法人翠悠会 理事長	岩坪 威	東京大学大学院医学系研究科神経病理学分野 教授
今井裕一	愛知医科大学医学部内科学講座腎臓・リウマチ膠原病内科教授	小池春樹	名古屋大学医学部附属病院神経内科 病院講師
吉崎和幸	大阪大学大学院工学研究科応用化学専攻免疫医科学 特任教授	島崎千尋	社会保険京都病院血液内科副院長
東海林幹夫	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講座 教授	植田光晴	熊本大学大学院生命科学研究部神経内科学分野 講師
麻奥英毅	広島赤十字・原爆病院検査部検査部長		

A. 研究目的

疫学調査によってアミロイドーシスの実態を明らかにし、分子病態に基づく早期診断・治療法を確立する。未だに多くのタイプのアミロイドーシスに対する根本的治療法がないため、病型毎の治療戦略および全病型共通の発症機構を研究し、本症の早期診断、治療成績の向上、新規診断、予防・治療法の開発を行う。

以下、各病型毎の目的を記す。

1) FAP: 肝移植の問題点(ドミノ肝移植による医原性FAP発症を報告)を解明し移植治療を最適化する(23-25年度)。また、移植によらない新規予防・治療法(sirRNA、アンチセンスを含む遺伝子治療、抗TTRアミロイ

ド療法: 免疫療法など)開発をめざす(23-24年度動物実験、25年度患者への応用)。四量体安定化剤であるジフルニサル、タファミジスに関する国際治験を成功させ、実用化を目指す。

2) ALアミロイドーシス: 診断後の50%生存は約1年である。診断の遅れで自己末梢血幹細胞移植併用療法の新規プロトコル臨床試の適応外となる患者も多いことから、早期診断法の確立(24年度)とプロテアソーム阻害剤であるボルテゾミブの投与効果検証(23-25年度)を行う(25年度まとめ)。

3) AAアミロイドーシス: 多数のリウマチ患者で本症が致死的合併症となる。本症合併

の危険因子解明と予防法開発、画期的な効果が期待される抗IL-6受容体抗体治療の確立(23-24年度)、早期診断・予防治療指針の作成(24 - 25年度)を行う。

4) 老人性アミロイドーシス: 本症の実態調査(23-24年度)、病態解析及び診断(23-24年度)、治療法・予防法の開発(23-25年度)を行う。

5) 透析アミロイドーシス: 我国では諸外国と比べ腎移植が少なく、長期透析患者及び本症が増加しているが、最新の実態を明らかにする必要がある。予防・治療法確立のため、長期透析例解析、 $\beta 2\text{-m}$ 吸着カラムの最適化、腎移植の有効性評価(以上3点は24年度まで)、 $\beta 2\text{-m}$ 線維形成を制御できる新規治療法開発(23-25年度)(特にカテキン)等を行う。本症の実態調査も透析学会との共同作業で行う。

6) 脳アミロイドーシス: Alzheimer病(AD)や脳アミロイドアンギオパチー(CAA)の克服は高齢化社会の課題である。 $A\beta$ 沈着の分子病態解明、抗体治療の評価(23-24年度)、アミロイドを標的とした新しい早期診断マーカー、予防・治療法の開発(23-25年度)を行う。CAAの診断法の確立(23-24年度)、リスク予測法及び予防法(25年度)を確立する。

7) アミロイドーシス共通の発症機構解明に基づく診断・予防・治療法開発: 各種アミロイドーシス共通の分子機構を解明し、診断、予防・治療法への応用を行う。動物で成功した特異的プローブを用いたアミロイドイメージングの臨床応用を行う。アミロイドーシスの「伝播」現象についてはアミロイドーシス全般とプリオン病とのアナロジーが問題となっており、多種多様なアミロイドを用いた本研究班の独創的業績を進展させる(23-25年度)。患者の理解を深め診療活動をスムーズにするため、「アミロイドーシス診療の手引き」を作成する(23-24年度)。

B. 研究方法

1) FAP: 国際治験の効果を結論を出す(安東、池田、植田)。タフファミダスはphase studyを行い良好な結果が出ているため25年度に保険診療に申請する(安東、池田)。英語版国際ガイドラインを作成する(安東、池田)。肝移植後長期経過例を解析し、特にドミノ移植療法のFAP発症の実態を明らかにし、有効性を検証したうえで危険性の警鐘を鳴らす(池田、安東)。根治療法として、特にTTR抗体投与療法等による治療にフォーカスを当て臨床応用を目指す(安東、池田)。遺伝子改変モデル動物を用い低分子化合物の抗アミロイド効果を検討し、本症の治療・予防法を考案する(水口)。本疾

患の眼合併症は視力障害を招来するため、siRNAやアンチセンスを用いた研究にも力を注ぐ(安東、植田)。iPS細胞を用い病態解析を行う(慶応、岡野、植田、安東)

2) ALアミロイドーシス: ボルテゾミブのphase studyを完結させ、末梢幹細胞移植療法を促進する(島崎、麻奥、池田、畑)。血中の凝固・線溶系のファクターを用いた診断法が有効であることが証明されたので(畑)、これを用いて多施設共同臨床試験を行う。AL分科会メンバー(島崎、麻奥、畑、池田ほかの班員と研究協力者からなる)を中心に疫学調査を行う。サリドマイドなどの新たな治療戦略に関する研究も行う。

3) AAアミロイドーシス: 抗IL-6受容体抗体による全国多施設共同臨床試験に関する総括を行い、本結果の詳細な論文報告を行うとともに、および保険適応となるよう申請を行う(吉崎、奥田、池田ほかの班員と研究協力者からなるAA分科会メンバー)。関節リウマチに本症を合併する危険因子の解析、早期診断法の確立を行う(安東、奥田、中村)。SAAと関連分子との分子間相互作用解析系を用いSAA安定化作用のある化合物を探索、脂質代謝のSAA発現への関与を解析する(山田俊幸、安東)。動物のAAアミロイドーシスの治療対策を構築する(宇根)。

4) 老人性アミロイドーシス: 心臓以外の臓器のアミロイド沈着、臓器障害の実態を明らかにし治療対策を検討する(池田、植田)。また組織学的手法を用い、本症の病態を明らかにする。アフリカミドリザルを活用し、本タイプのアミロイドーシスの治療法の開発を行う(宇根、植田)。タフファミダスの投与研究を開始する(安東、池田)。

5) 透析アミロイドーシス: 日本透析学会と共同して本症の最新の実態を明らかにする。これを基軸に長期透析に伴う本症合併の危険因子を多数例で解析し、各種透析膜や $\beta 2\text{-m}$ 吸着カラムの有効性、副作用発現頻度を比較解析、最適化を行い、腎移植例との比較も行う(高市、西、本宮)。カテキンによる治療研究を行う。様々な手法で、 $\beta 2\text{-m}$ アミロイド線維伸長を惹起する生体分子を引き続き探索すると共に、 $\beta 2\text{-m}$ 線維形成を抑制させる低分子化合物を探索し、予防治療法を考案する(内木、本宮)。

6) 脳アミロイドーシス: 低分子化合物の本症に対する効果を検証し、臨床応用を図る(山田、玉岡、東海林)。 $A\beta$ 産生酵素である β および γ セクレターゼの制御機構、酸化ストレスを標的とした治療法開発を行う(玉岡、水澤)。Aph-1特異的結合蛋白質を分子標的とした γ セクレターゼ活性制御をめざす(岩坪)。AD関連分子の測定系確立

とともに、抗体治療等の有効性を評価する(東海林)。A β 凝集阻害作用を有する低分子化合物群の作用機序、in vivoにおける効果を明らかにする(山田正仁)。CAAの発症リスク評価法、予防法開発を行う(山田正仁)。

7) アミロイドーシスに共通する発症機構解明に基づく診断・予防・治療法開発：24年度に発刊したアミロイドーシス患者のための「アミロイドーシス診療の手引書」を広く診療現場に配布するとともに啓発講演会などを活用し、アミロイドーシスの啓発活動を行う。アミロイドイメーシング開発のため、[11C]BF-227(工藤)や新たな化合物EFSB(工藤、安東、植田)の有用性を動物モデルで検証し、PET試薬開発に道を開く。各種アミロイドーシスモデルマウス等を用いアミロイドーシス共通の発症要因、「伝播」機構のメカニズムを解析すると共に新たなモデルを開発し、ヒトのアミロイドーシスの発症メカニズムを解明する。(樋口、宇根、水口)。

*上記以外にも各種アミロイドーシスの実態に関する調査研究を暫時行う。

(倫理面への配慮)

FAPのタファミディス治験については、それぞれの大学で倫理委員会に書類を申請している。

ALおよびAAアミロイドーシスの全国施設臨床試験の実施、臨床情報、血液・髄液などのバイオマーカー、遺伝子の解析研究、アミロイドイメーシング研究等については、遺伝子解析研究に関する倫理指針、臨床研究に関する倫理指針などを遵守し、各研究施設における倫理審査委員会の承認を受け、患者の同意を得て実施する。全国調査等の疫学研究については、疫学研究に関する倫理指針を遵守し、倫理審査委員会の承認を得て実施する。動物実験については、各研究施設の動物実験に関する倫理審査の承認のもとに行う。

法律、省令・倫理指針等を遵守すべき臨床研究等については、ヘルシンキ宣言等の趣旨に沿った倫理的配慮を図ることを目的として学内に設置されている各種生命倫理委員会において、研究内容の審査を受け、倫理指針等を遵守し適切に研究を実施する。

C. 研究結果

1) FAP：各国の研究者と共同でFAP国際ガイドラインを作成、発表した。また、FAPの診療ガイドラインを日本神経学会と連携し学会ホームページ上でも公表した。地域医療再生計画の一環として「アミロイドーシス診断構築事業」を熊本大学に構築した。

肝移植後に長期経過したFAP患者の剖検組織を解析したところ、肝移植を受けずに経過した患者と比較して、アミロイド沈着部位が異なることや、アミロイドを構成し

ているTTRのうち野生型の割合が異なることが判明した。

高齢で発症し、集積地(熊本、長野)との関連を認めないFAP ATTR Val30Met症例の報告が近年増加しているが、その臨床経過は不明な点が多い。高齢発症FAP ATTR Val30Metの48家系50例の自然歴を検討した。発症年齢は51-77歳と多様であった。死亡時年齢は70.0 \pm 6.0歳であり、発症から死亡までの期間は7.3 \pm 2.9年であった。死因は心不全(21例中8例)と突然死(21例中7例)が多くを占めた。

非集積地出身の高齢発症FAP患者のアミロイドを生化学的に解析すると、アミロイドの構成成分から断片化したTTRが検出されたが、集積地出身の若年発症FAP患者のアミロイドからは全長TTRのみが検出された。また、細胞培養を用いた検討から、神経系の細胞はアミロイド化したTTRを断片化する作用があることが判明し、断片化部位やsiRNAを用いた解析結果から、神経型トリプシン(PRSS3)がTTRの断片化に関与していることが明らかになった。

肝移植の適応とならない高齢発症のATTR Val30MetFAP患者18名(平均年齢66.3 \pm 7.3歳)を対象として、TTR四量体の安定化剤であるジフルニサル500mg/dayの投与を行い有効性の検討を行った。対照として27名の同一変異遺伝子を有するFAP患者(平均年齢67.6 \pm 6.4歳)をおいた。尺骨神経のCMAPの低下率は、ジフルニサル投与群で6.6% \pm 14.7%/年、対照群で30.5% \pm 15.2%/年であり、ジフルニサル投与群でCMAPの振幅の低下率が小さかった(p=0.003)。また対照群では試験開始前の状態で脛骨神経のCMAPが検出可能であった10名全員が32.0ヶ月の経過観察期間中にCMAPの検出が不能となったが、ジフルニサル投与群において同様の経過を辿ったのは12名中4名(33.3%)であった(p=0.002)。以上の結果からジフルニサルは高齢発症のATTR Val30MetFAP患者の末梢神経機能の悪化を抑制しようと考えられた。

また、ジフルニサルのNSAIDs活性をなくし、TTR四量体安定化作用を保持した新規化合物であるタファミディスの国際共同治験に参加し、その有用性を検証したところ、末梢神経障害の進行抑制効果やmBMIの改善効果が確認された。本結果をもとに2013年に国内でもFAP治療薬として承認、発売された。

さらにTTRのアミロイド線維形成を抑制する天然化合物の探索も行った。68種類の天然化合物を用いて、アミロイド線維形成を抑制するかどうかを調べた結果、マメ科のヨーロッパカンゾウに含まれるグラブリジンや、シソ科の植物に含まれるロスマリン酸などがTTRの線維形成を抑制することが判明した。これらの天然化合物のアミロイド形成効果はジフルニサルと同程度であった。

高齢になるとTTRアミロイドーシスを発症するベルベットモンキーのTTRを解析したところ、ヒトを含めた他の霊長類では、122番目のアミノ酸残基がValであったが、ベルベットモンキーのTTRは122番目のアミノ酸がIleであった。各種霊長類のリコンビナントTTRを作成し、立体構造を解析すると隣接する単量体のTyr114の位置が移動しTTRが不安定化していることが判明した。ベルベットモンキーを本疾患モデル動物として活用する際に重要な知見であると考えられた。

2) ALアミロイドーシス:

ALアミロイドーシスに対する根治療法として自己末梢血幹細胞移植を併用したメルファラン大量静注療法 (HDM/SCT) を実施した症例を多施設で解析したところ、約50-70%の症例で寛解を認めた。

自己末梢血幹細胞移植適応外の原因性ALアミロイドーシスに対する標準治療と考えられるメルファラン (MEL) /デキサメタゾン (DEX) 併用療法 (MD療法) にBORを併用したBMD療法に対する治験が、現在全国9施設で進行中である。第I相試験の結果、BORは静脈投与より皮下投与が適切と考えられたため、プロトコールを一部改訂し、第II相試験を進めている。

血液透析に導入されたALアミロイドーシス症例で、透析膜・透析条件の検討を行い、polysulfone (PS) 膜を使用したhaemodiafiltration (HDF) が最も軽鎖の除去に優れていること、さらに4年生存率が50%と高いことが明らかになった。

ALアミロイドーシスではプラスミン- α 2プラスミンインヒビター複合体 (PIC) が高値を示し、1.5 μ g/mlをカットオフとすると感度92.7、特異度89.7と診断にきわめて有用であることが判明した。PICレベルは治療が奏功した症例で著減した。

免疫組織化学染色で、診断が困難であったアミロイドーシス症例に対して、質量分析装置を用いた解析を行ったところ、本症の診断が容易になることが明らかになった。

3) AAアミロイドーシス:

関節リウマチ合併のAAアミロイドーシス患者35例を対象に、全国のアミロイドーシス専門30施設でIL-6レセプター阻害剤であるトシリズマブ (TCZ) の効果を2年間で検証した。アミロイド沈着が病理学的に減少し、前駆物質である血中SAAの濃度減少も確認された。また、TNF阻害 (TNF) とIL-6阻害 (TCZ) の有用性を比較した。前駆物質SAAの推移は、TCZでは正常値を達成したが、TNFでは低下は認めるも正常化はできなかった。またTCZでは腎機能の有意な改善を認めたが、TNFでは有意な改善は認められなかった。

アミロイド沈着部位に多く存在するSAAのN末端76アミノ残基から成るAA76を検出

するため新規モノクローナル抗体を作成し、アミロイド沈着に特異的に反応し新規診断ツールとして有用であることが明らかになった。

4) 老人性アミロイドーシス:

本邦における本症の実態は不明であるため、本症と診断された症例の頻度や臨床的特徴を解析した。手根管症候群54例、肩腱板断裂21例、腰部脊柱管狭窄症51例の検体を用いて、SSAの発生頻度および年齢との関連を調べた結果、これらのうち46例で野生型TTR由来のアミロイドーシスの存在が確認された。

また、手根管症候群の患者群では、加齢および男性が手根管へのTTRアミロイド沈着の独立した危険因子であることが明らかになった。また、約半数に腎機能障害を認め、経過中に脳梗塞や腎梗塞などの塞栓症を生じる症例があった。

5) 透析アミロイドーシス:

透析学会との共同調査により本症患者は直近の10年間で減少していることが確認された。これには透析膜の改良が寄与している。

透析アミロイドーシスの病勢を適切に評価し、患者身体機能をもとにした透析アミロイドーシス臨床重症度分類 (Amyloid Clinical Stage: A-stage) の有用性を、外来維持透析患者140名を対象に検証した。身体機能をもとに判断すると、透析アミロイドーシスの臨床重症度をStage 1 (4点以下)、Stage 2 (5~7点)、Stage 3 (8点以上) の3段階に分類するのが適当と考えられた。

β 2アミロイド化の鍵となる中間体 β 2m (intermediate β 2m, I- β 2m) をキャピラリー電気泳動 (CE) で捉え、血中での存在様式を確認した。

ウサギ滑膜線維芽細胞由来の株細胞 (HI G-82) に対する β 2-mアミロイド線維の細胞傷害機序を解析した。添加したアミロイド線維は細胞表面に付着し、細胞内のエンドソームやリソソームに取り込まれ、一部でこれらの膜構造を破壊することが確認された。

カテキンについては1年にわたり本症患者140名に対し投与したが、症状の進行を改善させる傾向にあったが、統計学的な有意差は検証できていない。さらに長期にわたり投与を続け、効果を調べる。

6) 脳アミロイドーシス:

変異APP産生マウスTgCRND8を用いてA β 経口ワクチンの開発を行った。ダイズグロブリンの3カ所にA β のTh1刺激部位4-10を挿入した組換えダイズ蛋白M1のワクチン効果を確認したところ、行動障害を有意に改善することが判明した。

ミリセチンやロズマリン酸などの天然フェノール化合物はA β との特異的結合によ

りオリゴマー形成を抑制し、シナプス毒性を軽減することを明らかにした。

脳アミロイドアンギオパチー (CAA) 関連微小出血があるAD例は、CAA関連微小出血がない例とは異なった分布の大脳皮質萎縮、代謝低下を示すことを明らかにした。

ヒトアストロサイトマ由来培養細胞上清中に含まれる分泌型セリンプロテアーゼ KLK7が新規A β 分解プロテアーゼであること、apolipoprotein E (apoE)はアイソフォーム特異的にA β のオリゴマー化及び凝集に関与することなども見いだした。

7) アミロイドーシスに共通する発症機構解明に基づく診断・予防・治療法開発：

H24年より、アミロイドーシス診療体制構築事業を熊本大学に開設し、年間300例以上の診断依頼（遺伝子検査、病理組織染色、質量分析など）を受け、本症の診療サポートを行った。また、本事業の実施を通じて、糖尿病の治療としてインスリン皮下注射を継続している患者で、注射部位にインスリンアミロイド腫瘍を形成し、インスリンの作用を低下させている場合があることが判明した。

アミロイド線維と結合し、画像診断におけるアミロイドトレーサーの候補であるB F-227、THK化合物の有用性を検証したところ、患者組織やモデル動物のアミロイド沈着部位に集積することが確認された。

ホルマリン固定された病理組織を対象に、質量分析法でアミロイド前駆蛋白質の同定およびアミロイドーシスの病型診断が可能か検証したところ、各種のアミロイドーシス症例で前駆蛋白質の検出が確認され、本症の診断に有用であると考えられた。

高齢マウスに自然発症するApoAIIアミロイドーシスを対象に解析したところ、マウスの亜種Mus spretusからApoAIIの新変異体 (F型) を発見し、F型ApoAIIを持つマウスではApoAIIアミロイドーシスの発症や伝播が著しく抑制され、F型C末端ペプチド (48-65) に強力な線維形成抑制作用があることを明らかにした。F型C末端ペプチドは、アミロイド線維の末端へ結合し、線維伸張反応を抑制する可能性が示唆された。

動物で初めて自然発症性にADの特徴病変(A β 沈着、高リン酸化タウ蓄積(AT8)・神経原線維変性(NFT)、大脳萎縮)を有する動物を発見し、比較医学的に解析した。その結果、ネコ科動物に共通して、老人斑を形成しない瀰漫性A β 沈着がみられ、A β のN末端領域のアミノ酸配列がヒトとは異なることを遺伝子および蛋白解析により明らかにした。

D. 考察

各アミロイドーシス病型ともに、結果で詳細を述べた項目を含めて、本症の実態調査および病態解析などの情報発信を国際誌

への論文発表、国際・国内学会での発表を通じて行うことが出来た。これらの知見により、今後の対策を講ずる基盤ができたと考えられる。FAPに関しては、国際診療ガイドラインも作成し発表した。

特に、高齢者に生じる腱靭帯の野生型TTRアミロイドーシスに関しては、世界に先駆けてその実態を解析し報告した。その後、欧州から同様の結果が報告され、本病態の周知に国際的にも貢献できたと考える。また、これまであまり認知されてこなかった医原性アミロイドーシスである「インスリンアミロイドーシス」が糖尿病患者で生じていることが判明した。実態と病態を今後調査する必要がある。

国際共同研究で新規治療薬 (ジフルニサル、タファミデイス) の効果を確認し、国際誌へその成果を発表した。タファミデイスに関しては、欧州に続き本邦でもFAPに対する治療薬として認可・発売された。他のアミロイドーシスに関しても、新たな治療薬の候補が同定され、それらの成果を国際誌に発表している。また、AAアミロイドーシスに対する新規治療法として、国内で開発された抗IL-6受容体抗体 (トシリズマブ) が、優れた治療効果を示すことも明らかになった。

熊本大学で、アミロイドーシス診療体制構築事業の開設、運用を通じて本症の診断、治療のサポートが実行できた。これには症例のコンサルト、診断依頼があり、様々なアミロイドーシスが明らかになった。このような事業は本症の様な難治性疾患に対する診断・診療サポートの一つの形として提唱できる。また、今後の難治性疾患の実態調査、データベースの構築、検体収集・保管、治療法の開発研究の基盤整備等にも、有用であると考えられ、希少な難治性疾患に苦しむ患者および家族のサポート体制として機能すると考えられる。

以下に各病型に対する考察の詳細を述べる。

1) FAP：

肝移植後の病態に関する検討から、肝移植後に、心臓、舌など一部の臓器では、野生型TTRによるアミロイド沈着が進行しやすいが、腎臓、甲状腺など大部分の臓器では、アミロイド沈着が進みにくいものと考えられた。本病態は、野生型TTRが原因となり孤発性に生じるSSAの病態と類似していた。

集積地 (熊本、長野) との関連を認めない非集積地の高齢発症FAP ATTR Val30Met症例の自然経過が明らかになった。本結果は治療研究を行う上で今後極めて有用な情報となると考えられる。

また、集積地出身の若年発症FAP患者のアミロイドからは全長TTRのみが検出されたが、非集積地出身の高齢発症FAP患者のアミロイドからは、断片化したTTRも検出

されたことから、FAPの発症にTTRの断片化が関与していると考えられた。また、細胞培養を用いた検討から、神経系の細胞はアミロイド化したTTRを断片化する作用があり、神経型トリプシン（PRSS3）が断片化に関与していることが示唆された。神経型トリプシンの作用が、若年発症と高齢発症のFAP患者で異なっている可能性および高齢発症FAPでは、TTRアミロイドの断片化や分解・代謝が低下している可能性があり、今後さらに検証を進める必要がある。

TTR四量体安定化作用をもつNSAIDsの一つであるジフルニサルは高齢発症FAP ATTR Val30Met FAP患者における神経症候の悪化を抑制することが明らかになった。また、ジフルニサルのNSAIDs活性をなくし、TTR四量体安定化作用を保持した新規化合物であるタファミディスは、国際共同治験の結果、末梢神経障害の進行抑制効果やmBMIの改善効果が確認された。本結果をもとに2013年に国内でもFAP治療薬として承認、発売されている。また、他にも天然化合物由来でTTR四量体安定化作用を持つものが複数確認でき、今後、新規治療薬として発展することが期待できる。

また、TTRアミロイドーシスを自然発症し、本症の動物モデルとして期待できるベルベットモンキーのTTRを構造解析し、不安定になっていることが確認できた。動物モデルとして活用する上で重要な知見である。

2) ALアミロイドーシス：

自家末梢血幹細胞移植を併用したメルファラン大量静注療法は、半数以上で寛解を認めた。また、初期治療で完全寛解が得られなくとも追加治療が有効である症例が多かった。

移植適応外の原因性ALアミロイドーシスに対する標準治療と考えられるMEL/DEX併用療法（MD療法）にBORを併用したBMD療法の検討を継続している。BORの投与方法および投与量の検討も実施している。

本症では、PICが有用な新規病態マーカーであることが確認された。

本症は、組織学的に同定することが困難な場合があるが、質量分析法であるLC-MS/MSを用いることで、診断率が向上すると期待できる。

3) AAアミロイドーシス：

IL-6の作用を阻害するTCZは、現在使用頻度の高いTNF α を標的とした薬剤や他の標準的なRA治療群より、良好な治療成績を示した。TCZは、本症に対する効果的な治療法であることが本研究班員を主体とした臨床試験により明らかになった。

AA76に特異性の高いモノクローナル抗体が得られた。新規抗体は組織学的・生化学的解析において、本症のアミロイド検出に対する感度、特異性を備えていることから、

本症の診断に有用であると考えられる。

4) 老人性アミロイドーシス：

本邦における本症の実態を明らかにした。また、手根管症候群54例、肩腱板断裂21例、腰部脊柱管狭窄症51例の手術摘出検体を用いて解析したところ、高齢者では高頻度に野生型TTR由来のアミロイド沈着が生じていることが明らかとなった。また、手根管症候群の患者群では、加齢および男性が手根管へのTTRアミロイド沈着の独立した危険因子であることも判明した。

5) 透析アミロイドーシス：

透析アミロイドーシスの病勢を適切に評価し、患者身体機能をもとにした透析アミロイドーシス臨床重症度分類を提唱し、その有用性が確認できた。 $\beta 2$ アミロイド化の鍵となる中間体 $\beta 2m$ が本症の病態マーカーとなる可能性がある。

$\beta 2-m$ アミロイド線維の細胞傷害は、細胞内のエンドソームやリソソームで、膜構造を破壊することにより生じる可能性がある。透析患者は最近の10年で減少している。

6) 脳アミロイドーシス：

変異APP産生マウスTgCRND8を用いたA β 経口ワクチンの検討により、ダイズグロブリンの3カ所にA β のTh1刺激部位4-10を挿入した組換えダイズ蛋白M1の有用性が確認された。また、ミリセチンやロズマリン酸などの天然フェノール化合物はA β との特異的結合によりオリゴマー形成と毒性を軽減し、本症の新規治療法となる可能性がある。

脳アミロイドアンギオパチー関連微小出血は異なった大脳皮質萎縮、代謝低下に影響する可能性がある。

分泌型セリンプロテアーゼKLK7が新規A β 分解プロテアーゼであることが明らかとなった。

7) アミロイドーシスに共通する発症機構解明に基づく診断・予防・治療法開発：

アミロイドーシス診療体制構築事業の開設、運用を通じて本症の診断、治療のサポートが実行できた。本症の様な難治性疾患には、主治医のサポートを行う診療・研究センターが必要と考える。また、難治性疾患の実態調査、データベースの構築、検体収集・保管、治療法の開発研究の基盤整備等にも、有用であると考えられた。

BF-227、THK化合物は、アミロイド線維と結合し、画像診断におけるアミロイドトレーサーとして有用であると考えられた。

従来手法では、本症の病型診断（原因蛋白質の特定）が困難であった症例でも、生検組織のアミロイド沈着部位を質量分析法で解析することで、その原因蛋白質の同定が可能であり、本症の病型診断において有用性が高いと考えられた。

マウスApoA-IIの線維形成阻害ペプチド

の本結果から、他のアミロイドーシスでも同様の線維阻害ペプチドの効果を検討することで、新規のアミロイド阻害薬の開発に発展する可能性がある。

E. 結論

アミロイドーシスは広範な疾患単位であるが、本班会議では代表的なタイプを取り上げ、プロジェクトを組み研究を行った。

また、ガイドラインの作成、および関連学会との連携やシンポジウムの開催などを通じて、本疾患の早期診断・早期治療の推進や診療レベルの向上に貢献した。

また、熊本大学で、アミロイドーシス診療体制構築事業の開設、運用を通じて本症の診断、治療のサポートが実行できた。本症の様な難治性疾患に対する診断・診療サポートの一つの形として提唱できる。また、今後の難治性疾患の実態調査、データベースの構築、検体収集・保管、治療法の開発研究の基盤整備等にも、有用であると考えられ、希少な難治性疾患に苦しむ患者および家族のサポート体制として機能していると自負している。

いくつかのアミロイドーシスのタイプでは、確実に進行を抑える薬剤の開発につながる研究がなされた。本症患者に対しては、疾患の理解を深めていただき、早期診断・治療につながるように、「アミロイドーシス用語集」を刊行した。またそれぞれの分野で研究した情報を英文化し、世界に向け日本発の情報発信がなされた。特許申請もいくつかの分野で行われた。アミロイドーシスのアミロイド沈着機構は、原因蛋白質が異なっても共通のものがあるため、各班員間で積極的に共同研究がなされた。これらの研究を通して、新規治療法の開発を目指した病態解析が行なわれ、本疾患克服に向けて前進しつつあると考える。

F. 研究発表

1. 論文発表

2011年

Ando Y, Ueda M. Proteomics for transthyretin in (TTR) related amyloidosis. *Current Proteomics* 2011; 8: 237-246.

Ando Y. Therapy of ATTR amyloidosis. Perspectives. *Amyloid* 2011; 18: 182-184.

Hasegawa M, Nonaka T, Tsuji H, Tamaoka A, Yamashita M, Kametani F, Yoshida M, Arai T, Akiyama H. Molecular Dissection of TDP-43 Proteinopathies. *J Mol Neurosci* 2011; 45: 480-5.

Hattori T, Yuasa T, Aoki S, Sato R, Sawaura H, Mori T, Mizusawa H. Altered microstructure in corticospinal tract in idiopathic normal pressure hydrocephalus: comparison with Alzheimer disease and Parkinson disease with dementia. *AJNR Am J Neuroradiol* 2011; 32: 1681-1687.

Higuchi K, Qian J, Yan J, Ge F, Zhang B, Fu X, Tomozawa H, Sawashita J, Mori M. Mouse apoA-II amyloid fibrils deposit in skeletal muscle and exhibit amyloidosis-enhancing activity. *Amyloid* 2011; 18: 42-44.

Ikeda S, Sekijima Y, Tojo K, Koyama J. Diagnostic value of abdominal wall fat pad biopsy in senile systemic amyloidosis. *Amyloid* 2011; 18: 211-215.

Jono H, Anno T, Motoyama K, Misumi Y, Tasaki M, 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* 2011; 437: 35-42.

Kaneta T, Okamura N, Minoshima S, Furukawa K, Tashiro M, Furumoto S, Iwata R, Fukuda H, Takahashi S, Yanai K, Kudo Y, Arai H. A modified method of 3D-SSP analysis for amyloid PET imaging using [(11)C]BF-227. *Ann Nucl Med* 2011; 25: 732-739.

Katoh N, Matsuda M, Tsuchiya-Suzuki A, Ikeda S: Regression of gastroduodenal amyloid deposition in systemic AL amyloidosis after intensive chemotherapies. *Brit J Haematol* 2011; 153: 535-538.

Kawaji T, Ando Y, Ando E, Sandgren O, Suhr OB, Tanihara H. Transthyretin-related vitreous amyloidosis in different endemic areas. *Amyloid* 2011; 17: 105-108.

Koike H, Kiuchi T, Iijima M, Ueda M, Ando Y, Morozumi S, Tomita M, Kawagashira Y, Watanabe H, Katsuno M, Shimoyama Y, Okazaki Y, Kamei H, Sobue G. Systemic but asymptomatic transthyretin amyloidosis 8 years after domino liver transplantation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011; 82: 1287-1290.

Matsuda M, Gono T, Morita H, Katoh N, Kodaira M, Ikeda S; Peripheral nerve involvement in primary systemic AL amyloidosis: a clinical and electrophysiological study. *Eur J Neurol* 2011; 18: 604-610.

Obayashi K, Yamashita T, Tasaki M, Ueda M, Shono M, Jono H, Ohshima T, Ohya Y, Asonuma K, Inomata Y, Ando Y. Amyloid neuropathy in a younger domino liver-transplanted recipient. *Muscle Nerve* 2011; 43: 449-450.

Ohki Y, Higo T, Uemura K, Shimada N, Osawa S, Berezovska O, Yokoshima S, Fukuyama T, Tomita T, Iwatsubo T. Phenylpiperidine-type γ -

- secretase modulators target the transmembrane domain 1 of presenilin 1. *EMBO J* 2011; 30: 4815-4824
- Ohya Y, Okamoto S, Tasaki M, Ueda M, Jono H, Obayashi K, Takeda K, Okajima H, Asonuma K, Hara R, Tanihara H, Ando Y, Inomata Y. Manifestations of transthyretin-related familial amyloidotic polyneuropathy: long-term follow-up of Japanese patients after liver transplantation. *Surg Today* 2011; 41: 1211-1218.
- Okuda Y, Yamada T, Matsuura M, Takasugi K, Goto M. Ageing: a risk factor for amyloid A amyloidosis in rheumatoid arthritis. *Amyloid* 2011; 18: 108-111.
- Ono K, Takasaki J, Ikeda T, Yamada M. Familial Parkinson disease mutations influence α -synuclein assembly. *Neurobiol Dis* 2011; 43: 715-724.
- Sawashita J, Kametani F, Hasegawa K, Mori M, Naiki H, Higuchi K. Amyloid fibrils formed by selective N- and C-terminal sequences of mouse apolipoprotein A-II. *Amyloid* 2011; 18: 19-21.
- Sekijima Y, Uchiyama S, Tojo K, Sano K, Shimizu Y, Imaeda T, Hoshii Y, Kato H, Ikeda S: High prevalence of wild-type transthyretin deposition in patients with idiopathic carpal tunnel syndrome: a common cause of carpal tunnel syndrome in the elderly. *Hum Pathol* 2011; 42: 1785-1791.
- Sueyoshi T, Ueda M, Jono H, Tasaki M, Irie H, Sei A, Ide J, Ando Y, Mizuta H. Wild-type transthyretin-derived amyloidosis in ligaments and tendons of various organ sites. *Human Pathol* 2011; 42: 1259-1264.
- Sueyoshi T, Ueda M, Sei A, Misumi Y, Oshima T, Yamashita T, Obayashi K, Shinriki S, Jono H, Shono M, Ando Y, Mizuta H. Spinal multifocal amyloidosis derived from wild-type transthyretin. *Amyloid* 2011; 18: 165-168.
- Ueda M, Horibata Y, Shono M, Misumi Y, Oshima T, Su Y, Tasaki M, Shinriki S, Kawahara S, Jono H, Obayashi K, Ogawa H, Ando Y. Clinicopathological features of senile systemic amyloidosis: an ante- and postmortem study. *Mod Pathol* 2011; 24: 1533-1544.
- Wall JS, Richey T, Stuckey A, Donnell R, Macy S, Martin EB, Williams A, Higuchi K, Kennel SJ. In vivo molecular imaging of peripheral amyloidosis using heparin-binding peptides. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108: E586-594.
- Watanabe M, Takeda T, Nakamagoe K, Tamaoka A. Sequential imaging analysis using MIBG scintigraphy revealed progressive degeneration of cardiac sympathetic nerve in Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2011; 18: 1010-3
- Yamauchi J, Ubara Y, Ikeda K, Takaichi K. Retroperitoneal liposarcoma with lamellar bone inside. *Lancet* 2011; 377: 941
- 2012 年
- Ando Y, Ueda M. Diagnostics and therapeutic approaches to transthyretin amyloidosis. *Curr Med Chem* 2012; 19: 2312-2323.
- Ando Y. A report on VIIIth international symposium on familial amyloidotic polyneuropathy and VIIth international symposium on liver transplantation in familial amyloidotic polyneuropathy. *Amyloid* 2012; 19:1-2.
- Asonuma K, Ohya Y, Isono K, Takeichi T, Yamamoto H, Lee KJ, Okumura K, Ando Y, Inomata Y. Current state of domino transplantation in Japan in terms of surgical procedures and de novo amyloid neuropathy. *Amyloid* 2012; 19: 75-77.
- Chatani E, Yagi H, Naiki H, Goto Y. Polymorphism of β 2-microglobulin amyloid fibrils manifested by ultrasonication-enhanced fibril formation in trifluoroethanol. *J Biol Chem* 2012; 287: 22827-22837.
- 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* 2012; 125: 556-557.
- Hattori Y, Ubara Y, Sumida K, Hiramatsu R, Hasegawa E, Yamanouchi M, Hayami N, Suwabe T, Hoshino J, Sawa N, Oohashi K, Takaichi K. Tocilizumab improves cardiac disease in a hemodialysis patient with AA amyloidosis secondary to rheumatoid arthritis. *Amyloid* 2012; 19: 37-40.
- Hayashi Y, Mori Y, Yamashita S, Motoyama K, Higashi T, Jono H, Ando Y, Arima H. Potential use of lactosylated dendrimer (G3)/ α -cyclodextrin conjugates as hepatocyte-specific siRNA carriers for the treatment of familial amyloidotic polyneuropathy. *Mol Pharm* 2012; 9: 1645-1653.
- Hirohata M, Ono K, Takasaki JI, Takahashi R, Ikeda T, Morinaga A, Yamada M. Anti-amyloidogenic effects of soybean isoflavones in vitro: fluorescence spectroscopy demonstrating

direct binding to A β monomers, oligomers and fibrils. *Biochim Biophys Acta (Molecular Basis of Disease)* 2012; 1822: 1316-1324.

Kakuda N, Shoji M, Arai H, Furukawa K, Ikeuchi T, Akazawa K, Takami M, Hatsuta H, Murayama S, Hashimoto Y, Miyajima M, Arai H, Nagashima Y, Yamaguchi H, Kuwano R, Nagaike K, Ihara Y; Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Altered γ -secretase activity in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *EMBO Mol Med.* 2012; 4: 344-52

Koike H, Tanaka F, Hashimoto R, Tomita M, Kawagashira Y, Iijima M, Fujitake J, Kawanami T, Kato T, Yamamoto M, Sobue G. Natural history of transthyretin Val30Met familial amyloid polyneuropathy: analysis of late-onset cases from non-endemic areas. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83: 152-158

Kono K, Fujii H, Nakai K, Goto S, Shite J, Hirata K, Fukagawa M, Nishi S. Composition and plaque patterns of coronary culprit lesions and clinical characteristics of patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2012; 82: 344-351.

Misumi Y, Ueda M, Obayashi K, Jono H, Yamashita T, Ando Y. Interaction between amyloid fibril formation and extracellular matrix in the proceedings of VIIIth International Symposium on Familial Amyloidotic Polyneuropathy. *Amyloid* 2012; 19: 8-10.

Nakano T, Nakamura S, Yamamoto A, Takahashi M, Une Y. Tetanus as cause of mass die-off of captive Japanese macaques, Japan, *Emerg Infect Dis* 2012; 18: 1633-1635

Obayashi K, Ando Y. Focus on autonomic dysfunction in familial amyloidotic polyneuropathy (FAP). *Amyloid* 2012; 19: 28-29.

Ono K, Li L, Takamura Y, Yoshiie Y, Zhu L, Han F, Mao X, Ikeda T, Takasaki J, Nishijo H, Takashima A, Teplow DB, Zagorski MG, Yamada M. Phenolic compounds prevent amyloid β -Protein oligomerization and synaptic dysfunction by site specific binding. *J Biol Chem* 2012; 287: 14631-14643

Ono K, Takahashi R, Ikeda T, Yamada M. Cross-seeding effects of amyloid β -protein and α -synuclein. *J Neurochem* 2012; 122: 883-890.

Ono K, Yamada M. Vitamin A and Alzheimer's disease. *Geriatr Gerontol Int* 2012; 12: 180-188

Sakai K, Hayashi S, Sanpei K, Yamada M, Takahashi H. Multiple cerebral infarcts with a

few vasculitic lesions in the chronic stage of cerebral amyloid angiopathy-related inflammation. *Neuropathology* 2012; 32: 551-556.

Su Y, Jono H, Torikai M, Hosoi A, Soejima K, Guo J, Tasaki M, Misumi Y, Ueda M, Shinriki S, Shono M, Obayashi K, Nakashima T, Sugawara K, Ando Y. Antibody therapy for familial amyloidotic polyneuropathy. *Amyloid* 2012; 19: 45-46.

Tsuji H, Arai T, Kametani F, Nonaka T, Yamashita M, Suzukake M, Hosokawa M, Yoshida M, Hatsuta H, Takao M, Saito Y, Murayama S, Akiyama H, Hasegawa M, Mann DM, Tamaoka A. Molecular analysis and biochemical classification of TDP-43 proteinopathy. *Brain* 2012; 135: 3380-91

Ueda M, Ageyama N, Nakamura S, Nakamura M, Chambers JK, Misumi Y, Mizuguchi M, Shinriki S, Kawahara S, Tasaki M, Jono H, Obayashi K, Sasaki E, Une Y, Ando Y. Aged vervet monkeys developing transthyretin amyloidosis with the human disease-causing Ile122 allele: a valid pathological model of the human disease. *Lab Invest* 2012; 92: 474-484.

Yamada M, Naiki H. Cerebral amyloid angiopathy. *Prog Mol Biol Transl Sci* 2012; 107: 41-78.

Yamada T, Okuda Y. AA amyloid quantification in biopsy samples from stomach. *Ann Clin Lab Sci* 2012; 42: 3-6.

Yamashita T, Ando Y, Okamoto S, Misumi Y, Hirahara T, Ueda M, Obayashi K, Nakamura M, Jono H, Shono M, Asonuma M, Inomata Y, Uchino M. Long-term survival after liver transplantation in patients with familial amyloid polyneuropathy. *Neurology* 2012; 78: 637-643.

Yanagi K, Sakurai K, Yoshimura Y, Konuma T, Lee YH, Sugase K, Ikegami T, Naiki H, Goto Y. The monomer-seed interaction mechanism in the formation of the β 2-microglobulin amyloid fibril clarified by solution NMR techniques. *J Mol Biol* 2012; 422: 390-402.

Yokoyama T, Mizuguchi M, Nabeshima Y, Kusaka K, Yamada T, Hosoya T, Ohhara T, Kurihara K, Tomoyori K, Tanaka I, Niimura N. Hydrogen-bond network and pH sensitivity in transthyretin: Neutron crystal structure of human transthyretin. *J Struct Biol* 2012; 177: 283-290.

Yoshimura Y, Lin Y, Yagi H, Lee YH, Kitayama H, Sakurai K, So M, Ogi H, Naiki H, Goto Y. Distinguishing crystal-like amyloid fibrils and glass-like amorphous aggregates from their

kinetics of formation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012; 109: 14446-14451.

2013年

Ando Y, Coelho T, Berk JL, Cruz MW, Ericzon BG, Ikeda S, Lewis WD, Obici L, Plante-Bordeneuve P, Rapezzi C, Said Salvi F: Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. *Orphanet J Rare Dis* 2013; 1186: 1750- 1172.

Furumoto S, Okamura N, Furukawa K, Tashiro M, Ishikawa Y, Sugai 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* 2013; 15: 497-506

Hamaguchi T, Sakai K, Noguchi-Shinohara M, Nozaki I, Takumi I, Sanjo N, Sadakane A, Nakamura Y, Kitamoto T, Saito N, Mizusawa H, Yamada M. Insight into the frequent occurrence of dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease in Japan. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; in press.

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* 2013; 1834:1624-1631.

Higuchi K. Transmission of AA amyloidosis may cause outbreaks of amyloid A amyloidosis in chickens. *Amyloid* 2013; 20: 59-60.

Ishii W, Liepnieks J, Yamada T, Benson MD, Kluge-Beckerman B. Human SAA1-derived amyloid deposition in cell culture: a consistent model utilizing human PBMC and serum-free medium. *Amyloid* 2013; 20: 61-71.

Koike H, Sobue G. What is the prototype of familial amyloid polyneuropathy? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; in press.

Komatsu J, Iwasa K, Yanase D, Yamada M. Inclusion body myopathy with Paget disease of the bone and frontotemporal dementia associated with a novel G156S mutation in the VCP gene. *Muscle Nerve* 2013; in press.

Maruyama M, Shimada H, Suhara T, Trojanowski J.Q, Lee VMY, Okamura N, Furumoto S, Kudo Y, Higuchi M et al. Imaging of Tau Pathology in a Ttauopathy Mouse Model and in Alzheimer Patients Compared to Normal Controls. *Neuron* 2013; 79: 1094-1108.

Misumi Y, Ando Y, Gonçalves NP, Saraiva MJ. Fibroblasts endocytose and degrade transthyretin aggregates in transthyretin-related amyloidosis. *Lab Invest* 2013; 93: 911-920.

Mori M, Tiang G, Higuchi K. AA amyloidosis-resistant CE/J mice have Saa1 and Saa2 genes that encode an identical SAA isoform. *Amyloid* 2013; in press.

Mori M, Tian G, Ishikawa A, Higuchi K. Diversity and complexity of the mouse Saa1 and Saa2 genes. *Exp Anim* 2013; in press.

Nakazawa J.S, Iwahashi M, Tomosugi N, Uno K, Yamana J, Yamana S, Isobe T, Ito H, Kawabata H, Yoshizaki K. Comparative evaluation of the effects of treatment with tocilizumab and TNF- α inhibitors on serum hepcidin, anemia response and disease activity in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Res. Ther* 2013; in press.

Noguchi-Shinohara M, Yuki S, Dohmoto C, Ikeda Y, Samuraki M, Iwasa K, Yokogawa M, Asai K, Komai K, Nakamura H, Yamada M. Differences in the prevalence of dementia and mild cognitive impairment and cognitive functions between early and delayed responders in a community-based study of the elderly. *J Alzheimers Dis* 2013; 37: 691-698.

Obayashi K, Misumi Y, Watanabe T, Ando T, Akagami T, Tasaki M, Shinriki S, Ueda M, Yamashita T, Hirotsu S, Ando Y. Dominant cardiac type of familial amyloidotic polyneuropathy associated with a novel transthyretin variant Thr59Arg. *Muscle Nerve* 2013; 48: 839-841.

Okuda Y, Ohnishi M, Matoba K, Jouyama K, Yamada A, Sawada N, Mokuda S, Murata Y, Takasugi K. Comparison of the clinical utility of tocilizumab and anti-TNF therapy in AA amyloidosis complicating rheumatic diseases. *Mod Rheumatol* 2013; in press.

Ono K, Takasaki J-I, Takahashi R, Ikeda T, Yamada M. Effects of Anti-parkinsonian agents on β -amyloid and α -synuclein oligomer formation. *J Neurosci Res* 2013; in press.

Oshima T, Kawahara S, Ueda M, Kawakami Y, Tanaka R, Okazaki T, Misumi Y, Obayashi K, Yamashita T, Ohya Y, Ihse E, Shinriki S, Tasaki M, Jono H, Asonuma K, Inomata Y, Westermarck P, Ando Y. Changes in pathological and biochemical findings of systemic tissue sites in familial amyloid polyneuropathy more than 10 years after liver transplantation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; doi: 10.1136/jnnp-2013-305973.[Epub ahead of print]

Sakashita N, Kagawa S, Date R, Ueno T, Nakagawa T, Yamashita T, Obayashi K, Ohshima T, Ueda M, Horiguchi H, Ando Y, Takeya M. Marked cardiomegaly in a patient with familial amyloidotic polyneuropathy after orthotopic liver transplantation: a case study. *Pathol Int* 2013; 6: 260-265.

Tasaki M, Ueda M, Obayashi K, Koike H, Kitagawa K, Ogi Y, Jono H, Su Y, Suenaga G, Oshima T, Misumi Y, Yoshida M, Yamashita T, Sobue G, Ando Y. Effect of age and sex differences on wild-type transthyretin amyloid formation in familial amyloidotic polyneuropathy: A proteomic approach. *Int J Cardiol* 2013; doi:pii: S0167-5273(13)01847-0. 10.1016/j.ijcard.2013.10.033. [Epub ahead of print]

Tiwari T, Tripathi L P, Nishikawa-Matsumura T, Ahmad S, Nakazawa J.S, Mizuguchi K, Yoshizaki K. Prediction and experimental validation of a putative non-consensus binding site for transcription factor STAT3 in serum amyloid A gene promoter. *Biochim Biophys Acta* 2013; 1830: 3650-5.

Tomita M, Koike H, Kawagashira Y, Iijima M, Adachi H, Taguchi J, Abe T, Sako K, Tsuji Y, Nakagawa M, Kanda F, Takeda F, Sugawara M, Toyoshima I, Asano N, Sobue G. Clinicopathological features of neuropathy associated with lymphoma. *Brain* 2013; 136: 2563-2578.

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-Suzuki A, Yazaki M, Sekijima Y, Kametani F, Ikeda S: Steady turnover of amyloid fibril proteins in gastric mucosa after liver transplantation in familial amyloid polyneuropathy. *Amyloid* 2013; 20: 156-163.

2. 学会発表

2011年

Ando Y: Diagnosis, analysis of pathogenesis and therapies for systemic types of amyloidosis. Shanghai Jiao Tong University International Neurological Diseases Symposium (SJINDS), Shanghai, China, Apr 23, 2011.

Ando Y: FAP treatment guide line-farming the issue. Tafamidis Meeting, New York, U.S.A., May 6, 2011.

Fujiwara S, Kawano Y, Yuki H, Okuno Y, Nosaka K, Mitsuya H, Hata H: Aerobic Glycolysis: A Possible Target for Treating Multiple Myeloma (MM) with High Serum LDH Levels, 53rd annual meeting of American Society of Hematology, San Diego, U.S.A., Dec 10-13, 2011.

Higuchi K: Transmission of amyloidoses in mouse and cheetah: Implications in human systemic amyloidoses. (Invited speaker) "Transmissible Amyloidoses", Cold Spring Harbor, U.S.A., Nov 29-Dec 2, 2011.

Hirohata M, Ono K, Morinaga A, Ikeda T, Yamada M: Cerebrospinal Fluid from Patients with α -Synucleinopathies Promotes in vitro α -Synuclein Fibril Formation. Alzheimer's Association International Conference on Alzheimer's Disease 2011, Paris, France, Jul 16-21, 2011.

Hirose M, Qian J, Shimojo H, Kashihara T, Hongo M, Yamada M, Higuchi K: Roles of heat shock transcription factor 1 gene (Hsf1) expressions in cardiac remodeling in a mouse model of senile cardiac amyloidosis. European Society of Cardiology Congress 2011, Paris, France, Aug 27-31, 2011.

Ikeda T, Ono K, Condron M, Noguchi-Shinohara M, Yoshita M, Teplow D, Yamada M: Effect of Cerebrospinal Fluid in Alzheimer Patients on Amyloid β -protein Oligomerization. Alzheimer's Association International Conference on Alzheimer's Disease 2011, Paris, France, Jul 16-21, 2011.

Kawano Y, Fujiwara S, Yuki H, Tatetsu H, Yamasaki H, Sakai A, Okuno Y, Mitsuya H, Hata H: Decreased CD138 Expression in Myeloma Cells: A Potential Indicator of Poor Prognosis and Aberrant Differentiation. 53rd annual meeting of American Society of Hematology, San Diego, U.S.A., Dec 10-13, 2011.

Koike H, Hashimoto R, Tomita M, Kawagashira Y, Iijima M, Tanaka F, Sobue G: Diagnosis of sporadic transthyretin Val30Met familial amyloid polyneuropathy: a practical analysis. 2011 PNS Biennial Meeting, Potomac, U.S.A., Jun 25-29, 2011.

Kudo Y: Near-Infrared Fluorescence Probe X50 for In Vivo Detection of Amyloid Plaques in the Brain. International Conference on Alzheimer's disease, Paris, France, Jul 16-21, 2011.

Kudo Y: PET Imaging with BF-227 in Dementia with Lewy Bodies. International Conference on Alzheimer's disease 2011, Paris, France, Jul 16-21, 2011.

- Kudo Y: Phenylquinoline Derivatives for In Vivo Imaging of Tau Pathology in Alzheimer's Disease. International Conference on Alzheimer's disease, Paris, France, Jul 16-21, 2011.
- Kudo Y: Characteristics of the Longitudinal Cognitive Profile and Accumulation of Amyloid-Beta Protein in Alzheimer's Disease Patients With or Without Diabetes Mellitus. International Conference on Alzheimer's disease, Paris, France, Jul 16-21, 2011.
- Mizuguchi M: Dimeric transthyretin variant assembles into cytotoxic aggregates. VIIIth International Symposium on Familial Amyloidotic Polyneuropathy, Kumamoto, Japan, Nov 20-22, 2011.
- Morinaga A, Ono K, Ikeda T, Ikeda Y, Shima K, Noguchi-Shinohara M, Samuraki M, Yanase D, Yoshita M, Iwasa K, Matsunari I, Yamada M: A comparison of the diagnostic sensitivity for Alzheimer's disease among MRI, ECD-SPECT, FDG-PET, and cerebrospinal fluid biomarkers in a memory clinic. Alzheimer's Association International Conference on Alzheimer's Disease 2011, Paris, France, Jul 16-21, 2011.
- Ono K, Mochizuki H, Ikeda T, Nihira T, Takasaki J, Teplow DB, Yamada M: Effect of melatonin on α -synuclein self-assembly and cytotoxicity. Alzheimer's Association International Conference on Alzheimer's Disease 2011, Paris, France, Jul 16-21, 2011.
- Sekijima Y, Uchiyama S, Tojo K, Sano K, Shimizu Y, Imaeda T, Kato H, Ikeda S: High Prevalence of Wild-Type TTR Deposition in Patients with Idiopathic Carpal Tunnel Syndrome: A Common Cause of Carpal Tunnel Syndrome in the Elderly. The 63rd Annual Meeting of the American Academy of Neurology, Hawaii, U.S.A., Apr 12, 2011.
- Yokoyama T, Nabeshima Y, Hosoya T, Ohhara T, Kurihara K, Kusaka, Mizuguchi M, Tanaka I, Niimura N: Preliminary neutron crystallographic study of mutant Transthyretin. XXII Congress and General Assembly: International Union of Crystallography 2011, Madrid, Spain, Aug 22-29, 2011.
- Yuki H, Ueno S, Niuro H, Tatetsu H, Hata H, Watanabe T, Okada S, Akashi K, Mitsuya H, Okuno Y: PU.1-Induced Growth Arrest and Apoptosis in Classical Hodgkin Lymphoma Cells. 53rd annual meeting of American Society of Hematology, San Diego, U.S.A., Dec 10-13, 2011.
- Motomiya Y: β 2-Microglobulin Intermediate in Serum by Capillary Electrophoresis. IFCC-World Lab Berlin 2011, Berlin, Germany, May 17, 2011.
- Ando Y: History and perspective-Familial amyloidotic polyneuropathy. VIIIth International Symposium on familial amyloidotic polyneuropathy. Kumamoto, Nov 20, 2011.
- Su Y, Jono H, Torikai M, Hosoi A, Soejima K, Guo J, Tasaki M, Misumi Y, Ueda M, Shinriki S, Shono M, Obayashi K, Nakashima T, Sugawara K, Ando Y: Antibody therapy for familial amyloidotic polyneuropathy. VIIIth International Symposium on Familial Amyloidotic Polyneuropathy, Kumamoto, Nov, 20-22, 2011.
- Obayashi K, Ando Y: Autonomic dysfunction in familial amyloidotic polyneuropathy (FAP) : VIIIth International Symposium on Familial Amyloidotic Polyneuropathy, Kumamoto, Nov 20, 2011.
- Keiichi Higuchi: Plasma apolipoprotein A-II deposits as amyloid fibril in mouse transmissible systemic amyloidosis. (Invited speaker) . The 27th International Kumamoto Medical Bioscience Symposium. "Plasma Proteins: Its Function and Toxicity". Kumamoto, Nov 23, 2011.
- Misumi Y, Ueda M1, Obayashi K1, Jono H1, Su Y, Yamashita T, Ohshima T, Ando Y: Interaction between amyloid fibril formation and extracellular matrix in FAP. VIIIth International Symposium on Familial Amyloidotic Polyneuropathy, Kumamoto, Nov 20-22, 2011.
- Koike H, Hashimoto R, Tomita M, Kawagashira Y, Iijima M, Tanaka F, Sobue G: Diagnosis of sporadic transthyretin Val30Met familial amyloid polyneuropathy: a practical analysis. VIIIth International Symposium on Familial Amyloidotic Polyneuropathy, Japan/Kumamoto, Nov 20-22.2011.
- Koike H, Kiuchi T, Iijima M, Ueda M, Ando Y, Morozumi S, Tomita M, Kawagashira Y, Watanabe H, Katsuno M, Shimoyama Y, Okazaki Y, Kamei H, Sobue G: Systemic but asymptomatic transthyretin amyloidosis 8 years after domino liver transplantation. VIIIth International Symposium on Familial Amyloidotic Polyneuropathy, Japan/Kumamoto, Nov 20-22.2011.
- 2012 年
- Ando Y: New therapeutic approaches for familial amyloidotic polyneuropathy. XIII International

Symposium on Amyloidosis, Groningen, The Netherlands, May 6-10, 2012.

Ando Y: Familial amyloidotic polyneuropathy in Japan. Alnylam Meeting, Boston, U.S.A., Mar 1, 2012.

Fujiwara S, Wada N, Kawano Y, Yuki H, Okuno Y, Nosaka K, Mitsuya H, Hata H: Monocarboxylate Transporters Play an Important Role in Aerobic glycolysis in Multiple Myeloma. The 54th Annual Meeting of American Society of Hematology, Atlanta, U.S.A., Dec 8-12, 2012.

Higuchi K: Animal models to study aging and age-related diseases. Pathogenesis of amyloidosis; Findings from animal models of systemic amyloidosis. 老年医学研究進捗国際研究会, Wuhan, China, Oct 26-28, 2012.

Hirohata M, Ono K, Takasaki J, Yamada M: Anti-amyloidogenic effects of isoflavones in vitro: fluorescence spectroscopy demonstrating direct interactions between isoflavones and A β s. Alzheimer's Association International Conference on Alzheimer's Disease 2012, Vancouver, Canada, Jul 14-19, 2012.

Kawano Y, Fujiwara S, Wada N, Yuki H, Mitsuya H, Hata H: Hypoxia Reduces CD138 Expression and Induces Immature Phenotype in Myeloma Cells. The 54th Annual Meeting of American Society of Hematology, Atlanta, U.S.A., Dec 8-12, 2012.

Kudo Y: Novel fluorine-18 labeled benzothiazole derivatives for amyloid imaging by PET. Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine 2012, Milano, Italy, Oct 26-31, 2012.

Kudo Y: Wavelength-dependent selective detection of tau pathology in Alzheimer's disease using a novel fluorescent probe THK-1188. Alzheimer's Association International Conference 2012, Vancouver, Canada, Jul 14-19, 2012.

Kudo Y: The relationships between memory impairment and dense beta-amyloid deposition reflected by BF-227. Alzheimer's Association International Conference 2012, Vancouver, Canada, Jul 14-19, 2012.

Kudo Y: In vivo tau imaging in Alzheimer's disease and other dementias. Alzheimer's Association International Conference 2012, Vancouver, Canada, Jul 14-19, 2012.

Kudo Y: Novel 18F-labeled quinoline derivatives for in vivo detection of tau pathology in

Alzheimer's disease. Alzheimer's Association International Conference 2012, Vancouver, Canada, Jul 14-19, 2012.

Kudo Y: Novel 18F-labeled quinoline derivatives for in vivo detection of tau pathology in Alzheimer's disease. Alzheimer's Association International Conference 2012, Vancouver, Canada, Jul 14-19, 2012.

Kudo Y: [11C]BF-227 PET study in patients with dementia with Lewy bodies. Society for Nuclear Medicine 2012. Miami, U.S.A., Jun 12, 2012.

Matsunari I, Samuraki M, Shima K, Wei-Ping Chen, Noguchi-Shinohara M, Ono K, Yoshita M, Miyazaki Y, Matsuda H, Yamada M: Hippocampal glucose metabolism is reduced in some, but not all patients with Alzheimer's disease: the Ishikawa brain imaging study. Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine, Milano, Italy, Oct 27-31, 2012.

Mizusawa H: Human prion diseases in Japan. East Asia Neurology Forum, Seoul, Korea, Nov 2, 2012.

Misumi Y, Ueda M, Obayashi K, Jono H, Yamashita T, Ohshima T, Ando Y: The association of macrophages and amyloid deposits in the pathogenesis of familial amyloidotic polyneuropathy. XIIIth International Symposium on Amyloidosis, Groningen, The Netherlands, May 6-10, 2012.

Motomiya Y: A conformational change of an intermediate β 2-Microglobulin associated with haemodialysis. 49th ERA-EDTA congress, Paris, France, May 25, 2012.

Obayashi K, Oshima T, Tasaki M, Suhr OB, Anan I, Misumi Y, Ueda M, Yamashita T, Jono H, Ando Y: Detection of autoantibodies against ATTR in patients with FAP ATTR V30M. XIIIth International Symposium on Amyloidosis, Groningen, The Netherlands, May 6-10, 2012.

Ohshima T, Kawahara S, Ueda M, Kawakami Y, Tanaka R, Misumi Y, Tasaki M, Jono H, Shinriki S, Obayashi K, Yamashita T, Ohya Y, Asonuma K, Inomata Y, Westermark P, Ando Y: Differences of histopathological features and amyloid components among various tissue sites of FAP patients after liver transplantation. XIIIth International Symposium on Amyloidosis, Groningen, The Netherlands, May 6-10, 2012.

Okuda Y: B cell and beyond; Comparison of the Clinical Utility of Tocilizumab and Anti-TNF Therapy in AA Amyloidosis Complicating Rheumatic Diseases. The European League Against Rheumatism, Berlin, Germany, Jun 7,

2012.

Ono K, Takasaki J, Yoshiike Y, Hirohata M, Ikeda T, Morinaga A, Takashima A, Yamada M: Vitamin A has anti-oligomerization effects on amyloid- β in vitro. Alzheimer's Association International Conference on Alzheimer's Disease 2012, Vancouver, Canada, Jul 14-19, 2012.

Ozawa D, Hasegawa K, Ookoshi T, Naiki H: Molecular mechanisms of β 2-microglobulin amyloid fibril formation. XIII International Symposium on Amyloidosis, Groningen, The Netherlands, May 6-10, 2012.

Qian J, Hirose M, Zhang B, Wang Y, Tian G, Luo H, Liu Y, Fu X, Ge F, Sawashita J, Mori M, Fujimoto M, Nakai A, Higuchi K: Heat shock factor 1 (Hsf1) plays a key role in AApoAII cardiac amyloidosis in mice. XIIIth International Symposium on Amyloidosis, Groningen, The Netherlands, May 6-10, 2012.

Sakai K, Hamaguchi T, Noguchi-Shinohara M, Nozaki I, Sato T, Takumi I, Sanjo N, Nakamura Y, Kitamoto T, Saito N, Mizusawa H, Yamada M: Prion protein propagation in dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob Disease. Prion 2012, Amsterdam, The Netherlands, May 11, 2012.

Sakai K, Hamaguchi T, Noguchi-shinohara M, Nozaki I, Sato T, Takumi I, Sanjo N, Nakamura Y, Kitamoto T, Saito N, Mizusawa H, Tamada M: Prion protein propagation in dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob Disease. Asian Pacific Prion Symposium (APPS) 2012, Yokohama. Japan, July 29, 2012.

Sanjo N, Ohara M, Satoh K, Hamaguchi T, Nakamura Y, Kitamoto T, Yamada M, Mizusawa H: Clinical features of genetic prion disease and cerebrospinal fluid findings in Japanese patients. Prion 2012, Amsterdam, The Netherlands, May 11, 2012.

Sanjo N, Nakamura Y, Kitamoto T, Yamada M, Hamaguchi T, Moriwaka F, Aoki M, Kuroiwa Y, Nishizawa M, Takeda M, Inuzuka T, Abe K, Murai H, Murayama S, Sato K, Harada M, Saito N, Takumi T, Mizusawa H: Human prion diseases in Japan: a prospective surveillance from 1999. Asian Pacific Prion Symposium (APPS) 2012, Yokohama. Japan, July 29, 2012.

Sawashita J, Zhang B, Hasegawa K, Mori M, Naiki H, Kametani F, Higuchi K: The C-terminal sequence of type F apolipoprotein A-II inhibits the polymerization of apolipoprotein A-II into amyloid fibrils in mice. XIIIth International Symposium on Amyloidosis, Groningen, The Netherlands, May 6-10, 2012.

Su Y, Jono H, Torikai M, Hosoi A, Soejima K, Guo J, Tasaki M, Misumi Y, Ueda M, Shinriki S, Shono M, Obayashi K, Nakashima T, Sugawara K, Ando Y: Antibody therapy against amyloid forms of transthyretin for familial amyloidotic polyneuropathy. XIIIth International Symposium on Amyloidosis, Groningen, The Netherlands, May 6-10, 2012.

Suenaga G, Tasaki M, Ueda M, Ogawa C, Hirata A, Mikami S, Ying M, Kawahara S, Oshima T, Yanagisawa A, Shinriki S, Shono M, Jono H, Yamashita T, Obayashi K, Koike H, Ando Y: Identification and characterization of TTR amyloid associated molecules in FAP. XIIIth International Symposium on Amyloidosis, Groningen, The Netherlands, May 6-10, 2012.

Tasaki M, Jono H, Ueda M, Hara R, Obayashi K, Kawaji T, Sah D, Fan Y, Yamashita T, Ando Y: RNAi therapy using cholesterol-conjugated siRNA for TTR-related ocular amyloidosis. XIIIth International Symposium on Amyloidosis, Groningen, The Netherlands, May 6-10, 2012.

Ueda M, Kluge-Beckerman B, Liepnieks JJ, Mizuguchi M, Ando Y, Benson MD: Transthyretin deposition in cultured cells. XIII International Symposium on Amyloidosis, Groningen, The Netherlands, May 6-10, 2012.

Yamada M: Protein aggregation as a therapeutic target of cerebral amyloidosis. Clinical Neuroscience Seminar, Southampton, U.S.A., May 8, 2012.

Yamada T: Antibodies specific to AA76, the common species of AAs. XIII International Symposium on Amyloidosis, Groningen, The Netherlands, May 6-10, 2012.

Yamashita T, Hirano T, Hirai T, Oshima T, Okumura K, Tateishi M, Misumi Y, Yamashita S, Maeda Y, Shinriki S, Ueda M, Obayashi K, Ando Y: Detection of Microbleeds in Hereditary Cerebral Amyloid Angiopathy Associated with Amyloidogenic Transthyretin Tyr114Cys Using Susceptibility-weighted Imaging. XIIIth International Symposium on Amyloidosis, Groningen, The Netherlands. May 6-10, 2012.

Yamashita T, Ando Y: Early TTR-FAP patient identification and diagnosis - the example of Japan. TTR-FAP Global Commercial Advisory Board, London, UK, Oct 18-19, 2012.

Koike H, Sobue G: Use of IVIg in Sjögren's syndrome-associated neuropathy, and experience in diabetes. "Pain Relief with Immunoglobulin" Workshop, Liverpool, UK, Oct 4-6, 2012.

Ando Y: Mass spectrometry as a useful

diagnostic tool for hereditary amyloidosis. 19th International mass spectrometry conference, Kyoto, Dec 1, 2012.

Obayashi K, Tasaki M, Shinriki S, Suenaga G, Ando Y: Detection of autoantibodies against ATTR in patients with FAP ATTR V30M. 12th Meeting of the Asian Society of Clinical Pathology and Laboratory Medicine, Kyoto, Dec 1, 2012.

Tasaki M, Ueda M, Obayashi K, Hata H, Jono H, Suenaga G, Su Y, Shinriki S, Yamashita T, Ando Y: Typing of amyloidosis by proteome analysis. 12th Meeting of the Asian Society of Clinical Pathology and Laboratory Medicine, Kyoto, Dec 1, 2012.

Akira Tamaoka: Alzheimer's disease: From amyloid cascade hypothesis to latest advances in treatment. Hydrocephalus 2012 Kyoto Evening Seminar 2. The 4th Meeting of the International Society for Hydrocephalus and Cerebrospinal Fluid Disorders, Oct 21, 2012.

2013 年

Akamatsu M, Takuma H, Yamashita T, Okada T, Ishii K, Keino-Masu, Kwak S, Masu M, Tamaoka A: TDP-43 aggregation produced by In utero electroporation and its properties in the mouse motor neurons. Society for Neuroscience 43th Annual Meeting, San Diego, U.S.A., Nov 11, 2013.

Ando Y: Familial amyloidotic polyneuropathy in Japan. Pfizer European Meeting, Prague, Czech, April 19-21, 2013.

Ando Y: Familial amyloidotic polyneuropathy in Japan. IXth International Symposium on Familial Amyloidotic Polyneuropathy (ISFAP) and the VIIIth International Symposium on Liver Transplantation in Familial Amyloidotic Polyneuropathy, Rio de Janeiro, Brazil, Nov 11, 2013.

Chosa K, Yamakawa R, Sato T, Yokoyama T, Mizuguchi M, Suico MA, Shuto T, Kai H: The endoplasmic reticulum-oriented drug development for familial amyloid polyneuropathy. IXth International Symposium on Familial Amyloidotic Polyneuropathy, Rio de Janeiro, Brazil, Nov 10-13, 2013.

Doki T, Misumi Y, Ueda M, Yamashita T, Obayashi K, Ando Y: Novel phenotype of familial amyloidotic polyneuropathy with a rare transthyretin variant: ATTR Ala45Asp. IXth International Symposium on Familial Amyloidotic Polyneuropathy (ISFAP) and the VIIIth International Symposium on Liver

Transplantation in Familial Amyloidotic Polyneuropathy, Rio de Janeiro, Brazil, Nov 11-13, 2013.

Fujiwara S, Wada N, Kawano Y, Kikukawa Y, Mitsuya H, Hata H: Lactate Is a Crucial Energy Source For Multiple Myeloma (MM) Cells In Bone Marrow Microenvironment. The 55th annual meeting of American Society of Hematology, New Orleans, U.S.A., Dec 7-10, 2013.

Harada R, Okamura N, Furumoto S, Tago T, Yoshikawa, Arai H, Yanai K., Kudo Y: Binding of the Novel Pet Tracer [18F]THK-5117 reflects the amount of tau in Alzheimer's disease brain. The 11th international conference on Alzheimer's & Parkinson's disease, Florence, Italy, Mar 3-6, 2013.

Higuma M, Sanjo N, Mitoma H, Ito Y, Hori T, Mizusawa H: Quantitative analysis of gait disorders in patients with Alzheimer's disease by using a portable gait rhythmograph. Alzheimer's association international conference 2013, Boston, U.S.A., Jul 17, 2013.

Hori T, Sanjo N, Mizusawa H: Visual Reproduction on the Wechsler Memory Scale-Revised as a predictor of Alzheimer's disease in Japanese patients with mild cognitive impairments. Alzheimer's association international conference 2013, Boston, U.S.A., Jul 17, 2013.

Iwata A, Nagata K, Hatsuta H, Takuma H, Bundo M, Iwamoto K, Tamaoka A, Murayama S, Saido TC, Tsuji S: Altered CpG methylation in sporadic Alzheimer's disease is associated with APP and MAPT dysregulation. Society for Neuroscience 43th Annual Meeting, San Diego, U.S.A., Nov 11, 2013.

Jono H, Isono K, Ohya Y, Shiraki N, Era T, Fusaki N, Ueda M, Kume S, Ando Y: Characterization of familial amyloidotic polyneuropathy-specific induced pluripotent stem cells. IXth International Symposium on Familial Amyloidotic Polyneuropathy (ISFAP) and the VIIIth International Symposium on Liver Transplantation in Familial Amyloidotic Polyneuropathy, Rio de Janeiro, Brazil, Nov 11-13, 2013.

Kudo Y: PET imaging of tau pathology in patients with Alzheimer's disease using 18F-THK5117. 6th Clinical Trials Conference on Alzheimer's Disease (CTAD), San Diego, U.S.A., Nov 14-16, 2013.

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 2013, Boston, U.S.A., Jul 13-18, 2013.

Kudo Y: THK-523 selectively binds in neurofibrillary tangles and neuropils in people with Alzheimer's disease. Alzheimer's Association International Conference 2013, Boston, U.S.A., Jul 13-18, 2013.

Kudo Y: In vivo detection of tau protein deposits in Alzheimer's disease using 18F-labeled 2-phenylquinoline derivatives. Alzheimer's Association International Conference 2013, Boston, U.S.A., Jul 13-18, 2013.

Kudo Y: Detectable levels of white matter PHF-tau in Alzheimer's disease. Alzheimer's Association International Conference 2013, Boston, U.S.A., Jul 13-18, 2013.

Kudo Y: 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 2013, Boston, U.S.A., Jul 13-18, 2013.

Kudo Y: PET tau imaging in Alzheimer's disease using 18F-labeled 2-phenyl derivatives. Society of nuclear medicine and molecular imaging 2013, Vancouver, Canada, Jun 8-12, 2013.

Kudo Y: In vivo tau imaging in Alzheimer's disease. Society of nuclear medicine and molecular imaging 2013, Vancouver, Canada, Jun 8-12, 2013.

Kudo Y: In Vivo Tau Imaging in Alzheimer's Disease Using [18F]THK-5105. The 11th international conference on Alzheimer's & Parkinson's disease, Florence, Italy, Mar 3-6, 2013.

Kudo Y: [18F]THK-5105 and [18F]THK-5117 as possible PET probes for in vivo detection of tau pathology in Alzheimer's disease. Human Amyloid Imaging 2013, Miami, U.S.A., Jan 16-18, 2013.

Kudo Y: Binding of the novel pet tracer [18F]THK-5117 reflects the amount of tau in Alzheimer's Disease Brain. The 11th International conference on Alzheimer's & Parkinson's diseases, Florence, Italy, Mar 3-6, 2013.

Kudo Y: In vivo tau imaging in Alzheimer's Disease using [18F]THK-5105. The 11th International conference on Alzheimer's & Parkinson's diseases, Florence, Italy, Mar 3-6, 2013.

Kudo Y: [18F]THK-5105 and [18F]THK-5117 as possible PET probes for in vivo detection of tau pathology in Alzheimer's disease. Human Amyloid Imaging 2013, Miami, U.S.A., Jan 16-18, 2013.

Misumi Y, Ando Y, Goncalves NP, Saraiva MJ: Role of fibroblasts in the pathogenesis of familial amyloidotic polyneuropathy. IXth International Symposium on Familial Amyloidotic Polyneuropathy (ISFAP) and the VIIIth International Symposium on Liver Transplantation in Familial Amyloidotic Polyneuropathy, Rio de Janeiro, Brazil, Nov 11-13, 2013.

Ogawa C, Ikeda T, Suenaga G, Hasegawa K, Kitagawa K, Tasaki M, Misumi Y, Ueda M, Senju S, Nishimura Y, Ito T, Ando Y: Identification of transthyretin in white blood cell in familial amyloid polyneuropathy patients. IXth International Symposium on Familial Amyloidotic Polyneuropathy (ISFAP) and the VIIIth International Symposium on Liver Transplantation in Familial Amyloidotic Polyneuropathy, Rio de Janeiro, Brazil, Nov 11-13, 2013.

Ogi Y, Obayashi K, Misumi Y, Watanabe T, Ando T, Akagami T, Tasaki M, Shinriki S, Ueda M, Ando Y: A novel familial amyloidotic polyneuropathy (FAP) associated with the transthyretin (TTR) variant threonine59arginine (Thr59Arg). IXth International Symposium on Familial Amyloidotic Polyneuropathy (ISFAP) and the VIIIth International Symposium on Liver Transplantation in Familial Amyloidotic Polyneuropathy, Rio de Janeiro, Brazil, Nov 11-13, 2013.

Ono K, Li L, Takamura Y, Yoshiike Y, Ikeda T, Takasaki J-I, Nishijo H, Takashima A, Teplow DB, Zagorski MG, Yamada M: Phenolic compounds prevent β -amyloid-protein oligomerization and synaptic dysfunction by site-specific binding. Alzheimer's Association International Conference on Alzheimer's Disease 2013, Boston, U.S.A., Jul 13-18, 2013.

Sekijima Y, Tojo K, Morita H, Koyama J, Koike H, Sobue G, Ikeda S: Safety and efficacy of long-term diflunisal administration in late-onset ATTR Val30Met FAP. IXth International Symposium on Familial Amyloidotic Polyneuropathy, Rio de Janeiro, Brazil, Nov 10-13, 2013.

Suenaga G, Ikeda T, Senju S, Komohara Y, Ogawa C, Tasaki M, Misumi Y, Ueda M, Ando Y: Involvement of M2 macrophages in the pathogenesis of FAP and efficacy of human iPS cell-derived macrophages in the treatment. IXth International Symposium on Familial