

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））
アミロイドーシスに関する調査研究班 分担研究報告書

遺伝性トランスサイレチンアミロイドーシスの全国疫学調査

研究分担者 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

共同研究者 池田修一¹、関島良樹^{2,3}、矢崎正英^{2,3}、山田正仁⁴、小池春樹⁵、植田光晴⁶

¹信州大学医学部附属病院 難病診療センター、²信州大学医学部 脳神経内科、リウマチ・膠原病内科、³信州大学 バイオメディカル研究所、⁴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)、⁵名古屋大学大学院医学系研究科 神経内科、⁶熊本大学医学部附属病院 神経内科

研究要旨 本邦における遺伝性トランスサイレチン(TTR)アミロイドーシス(ATTRmアミロイドーシス)の実態を解明するため、全国疫学調査を実施した。各診療科4657施設を対象に一次調査をアンケート形式で実施し2348施設から回答が得られた(約50%の回収率)。一次調査の結果から国内のATTRmアミロイドーシス患者は約700名と推定された。詳細な臨床情報を調査するために二次調査を実施し、208例の回答が得られた。TTR変異型はVal30Met(ヘテロ変異)が最多で159例(76%)であった。その他にも22種のTTR遺伝子変異型が確認された。49例(23%)で明確な家族歴がなく、孤発例でも本症を念頭に診断を行う必要がある。

A. 研究目的

本邦におけるATTRmアミロイドーシス(旧病名:家族性アミロイドポリニューロパチー)の実態を解明し、本症の診療体制の構築や研究の実施に役立てる。

B. 研究方法

日本全国の医療機関を対象に、本症を診療する頻度の高い8診療科(神経内科、消化器科、循環器科、脳神経外科、泌尿器科、リウマチ科、血液内科、腎臓内科)でメディサイエンス社の有する全国医療施設データベースに登録された15,883件を対象にした。このうちの医療施設を階層化し無作為に抽出した。各階層での抽出率は以下の様に設定した。大学病院は100%、500床以上は100%、400~499床は40%、300~399床は20%、200~299床は10%、100~199床は5%、99床以下は2.5%、患者が集中すると想定される本症の専門施設を特別階層病院として100%とした。抽出された計4,657件を対象に一次調査としてアンケート形式で本症の患者数を調査した。次に一次調査で報告のあった患者391例を対象に二次調査を行い、詳

細な臨床情報を解析した。

(倫理面への配慮)

本研究は、熊本大学研究倫理委員会の承認を得て実施した。また、患者個人が特定されないように匿名化して調査を実施した。

C. 研究結果

一次調査の回答は2,348件(50%)から得られ、391例の患者が報告された。診療科別で解析すると、神経内科から273例(70%)、循環器科から97例(25%)、消化器科から9例(2%)、脳神経外科から4例(1%)、血液内科から4例(1%)、リウマチ科から2例(0.5%)、腎臓内科から2例(0.5%)、泌尿器科から0例であった。二次調査で回答のあった症例のうち、TTR遺伝子解析を行っていない症例は除外した。また複数の医療機関や診療科で報告のあった重複症例も除外し、208例(53%)の臨床データを解析した。

TTR変異型はVal30Met(ヘテロ変異)を159例(77%)で認め最多であった。また、Val30Met(ホモ変異)も3例(1.5%)で認めた。Val30Met以外の

変異型 (non-Val30Met) を46例 (22%) で認めた。Val30Met以外の変異は22種が報告され、3例以上報告のあった変異型は、Asp38Ala (3例) Ser50Arg (5例) Ser50Ile (6例) Ile107Val (5例) Tyr114Cys (5例) であった。

50歳未満の若年発症例は、96例 (46%) 50歳以上の高齢発症例が91例 (44%) でほぼ同様の割合であった。Val30Met症例の平均発症年齢は 51 ± 13 歳、non-Val30Metの平均発症年齢は 47 ± 17 歳で有意差を認めなかった。性別は男性が124例 (60%) 女性が84例 (40%) で男性が多い傾向にあった。TTR変異型別で解析しても、Val30Metで男性93例 (58%) 女性66例 (42%) non-Val30Metで男性28例 (61%) 女性18例 (39%) と同等であった。

初発症状は、下肢の感覚障害が128例 (62%) と最も多かった。その他の初発症状として、上肢の感覚障害が30例 (14%) 起立性低血圧が28例 (14%) 下痢が42例 (20%) 便秘が35例 (17%) で認められた。

D. 考察

全国の医療機関を対象に複数の診療科で本症の疫学調査をはじめて実施した。一次調査の結果をもとに算出された本邦のATTRm アミロイドーシス患者数は約700名であり、想定していたより多くの患者がいることが判明した。本症の診療には神経内科が最も関与しており、次いで循環器内科からの報告が多かったが、今回の調査対象となった他の診療科からの報告は少なかった。二次調査の結果より、TTR変異型はVal30Metが最も多く77%を占めたが、その他にも多様な変異型が報告された。初発症状は、下肢の感覚障害が最も多かったが、起立性低血圧や消化管症状も多かった。50歳以上の高齢発症例や家族歴のない例も多く、診断時には注意が必要と考えられた。

E. 結論

全国疫学調査で推定される本症患者数は約700名であり、想定以上の患者が存在する可能性がある。神経内科と循環器科が主として本症の診療に従事している。高齢発症で家族歴のない患者の診断には注意する必要がある。本調査で得られた結果を元に、診療体制の確立や研究の推進を行う。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

安東由喜雄

- 1) Tasaki M, Ueda M, Obayashi K, Motokawa H, Kinoshita Y, Suenaga G, Yanagisawa A, Toyoshima R, Misumi Y, Masuda T, Yamashita T, Ando Y: Rapid detection of wild-type and mutated transthyretins. *Ann Clin Biochem* 53: 508-510, 2016.
- 2) Misumi Y, Narita Y, Oshima T, Ueda M, Yamashita T, Tasaki M, Obayashi K, Isono K, Inomata Y, Ando Y: Recipient aging accelerates acquired transthyretin amyloidosis after domino liver transplantation. *Liver Transpl* 22: 656-664, 2016.
- 3) Yanagisawa A, Ueda M, Sueyoshi T, Nakamura E, Tasaki M, Suenaga G, Motokawa H, Toyoshima R, Kinoshita Y, Misumi Y, Yamashita T, Sakaguchi M, Westermarck P, Mizuta H, Ando Y: Knee osteoarthritis associated with different kinds of amyloid deposits and the impact of aging on type of amyloid. *Amyloid* 23: 26-32, 2016.
- 4) Suzuki T, Kusumoto S, Yamashita T, Masuda A, Kinoshita S, Yoshida T, Takami-Mori F, Takino H, Ito A, Ri M, Ishida T, Komatsu H, Ueda M, Ando Y, Inagaki H, Iida S: Labial salivary gland biopsy for diagnosing immunoglobulin light chain amyloidosis: a retrospective analysis. *Ann Hematol* 95: 279-285, 2016.
- 5) Okumura K, Yamashita T, Masuda T, Misumi Y, Ueda A, Ueda M, Obayashi K, Jono H, Yamashita S, Inomata Y, Ando Y: Long-term outcome of patients with hereditary transthyretin V30M amyloidosis with polyneuropathy after liver transplantation. *Amyloid* 23:39-45, 2016.
- 6) Shimazaki C, Fuchida S, Suzuki K, Ishida T, Imai H, Sawamura M, Takamatsu H, Abe M, Miyamoto T, Hata H, Yamada M, Ando Y: Phase

- 1 study of bortezomib in combination with melphalan and dexamethasone in Japanese patients with relapsed AL amyloidosis. *Int J Hematol* 103: 79-85, 2016.
- 7) Ando Y, Sekijima Y., Obayashi K., Yamashita T, Ueda M, Misumi Y, Morita H, Machii K, Ohta M, Takata A, Ikeda S: Effects of tafamidis treatment on transthyretin(TTR) stabilization, efficacy, and safety in Japanese patients with familial amyloid polyneuropathy(TTR-FAP) with Val30Met and non-Val30Met:A phase III, open-label study. *J Neurol Sci* 15: 266-271, 2016.
- 8) Yoshimura Y, Kuwabara T, Shiraishi N, Kakizoe Y, Tasaki M, Obayashi K, Ando Y, Mukoyama M: Transthyretin-related familial amyloidotic polyneuropathy found with abnormal urinalysis at a general health checkup. *Nephrology (Carlton)* 21: 341-342, 2016.
- 9) Asakura K, Yanai S, Nakamura S, Kawasaki K, Eizuka M, Ishida K, Sugai T, Ueda M, Yamashita T, Ando Y, Matsumoto T: Endoscopic findings of small-bowel lesions in familial amyloid polyneuropathy: A case report. *Medicine (Baltimore)* 95: e2896, 2016.
- 10) Jono H, Su Y, Obayashi K, Tanaka Y, Ishiguro A, Nishimura H, Shinriki S, Ueda M, Ikeda K, Yamagata K, Ichihara K, Ando Y, Scientific Committee for the Asia-Pacific Federation of Clinical Biochemistry: Sources of variation of transthyretin in healthy subjects in east and southeast asia: Clinical and experimental evidence for the effect of alcohol on transthyretin metabolism. *Clin Chim Acta* 458: 5-11, 2016.
- 11) Yamashita T, Ueda M, Saga N, Nanto K, Tasaki M, Masuda T, Misumi Y, Oda S, Fujimoto A, Amano T, Takamatsu K, Yamashita S, Obayashi K, Matsui H, Ando Y: Hereditary amyloidosis with cardiomyopathy caused by the novel variant transthyretin A36D. *Amyloid* 23: 207-8, 2016.
- 12) Suenaga G, Ikeda T, Komohara Y, Takamatsu K, Kakuma T, Tasaki M, Misumi Y, Ueda M, Ito T, Senju S, Ando Y: Involvement of macrophages in the pathogenesis of familial amyloid polyneuropathy and efficacy of human iPS cell-derived macrophages in its treatment. *PLoS One* 11: e0163944, 2016.
- 13) Hosoi A, Su Y, Torikai M, Jono H, Ishikawa D, Soejima K, Higuchi H, Guo J, Ueda M, Suenaga G, Motokawa H, Ikeda T, Senju S, Nakashima T, Ando Y: Novel antibody for the treatment of transthyretin amyloidosis. *J Biol Chem* 25: 25096-25105, 2016.
- 14) Fukasawa K, Higashimoto Y, Motomiya Y, Uji Y, Ando Y: Influence of heparin molecular size on the induction of C- terminal unfolding in β 2-microglobulin. *Mol Biol Res Commun* 5: 225-232, 2016.
- 15) Kasagi T, Nobata H, Suzuki K, Miura N, Banno S, Takami A, Yamashita T, Ando Y, Imai H: Light chain deposition disease diagnosed with laser micro-dissection, liquid chromatography, and tandem mass spectrometry of nodular glomerular lesions. *Intern Med* 56: 61-66, 2017.
- 16) Huang G, Ueda M, Tasaki M, Yamashita T, Misumi Y, Masuda T, Suenaga G, Inoue Y, Kinoshita Y, Matsumoto S, Mizukami M, Tsuda Y, Nomura T, Obayashi K, Ando Y: Clinicopathological and biochemical findings of thyroid amyloid in hereditary transthyretin amyloidosis with and without liver transplantation. *Amyloid*, 2017 (in press)
- 17) Nishi S, Muso E, Shimizu A, Sugiyama H, Yokoyama H, Ando Y, Goto S, Fujii H: A clinical evaluation of renal amyloidosis in the Japan renal biopsy registry: a cross-sectional study. *Clin Exp Nephrol*, 2017 (in press)
- 18) Misumi Y, Ueda M, Yamashita T, Masuda T, Kinoshita Y, Tasaki M, Nagase T, Ando Y: Novel screening for transthyretin amyloidosis by using fat ultrasonography. *Ann Neurol*, 2017 (in press)
- 19) Masuda T, Ueda M, Suenaga G, Misumi Y, Tasaki M, Izaki A, Yanagisawa Y, Inoue Y, Motokawa H, Matsumoto S, Mizukami M, Arimura A, Deguchi T, Nishio Y, Yamashita T, Inomata Y, Obayashi K, Ando Y. Early skin denervation in hereditary and iatrogenic

- transthyretin amyloid neuropathy. *Neurology*, 2017 (in press)
- 20) Oda S, Utsunomiya D, Nakaura T, Morita K, Komi M, Yuki H, Kidoh M, Hirata K, Funama Y, Yamamuro M, Ogawa H, Ueda M, Yamashita T, Ando Y, Yamashita Y. Cardiovascular magnetic resonance myocardial T1 mapping to detect and quantify cardiac involvement in familial amyloid polyneuropathy. *Eur Radiol*, 2017 (in press)
 - 21) Suenaga G, Ikeda T, Masuda T, Motokawa H, Yamashita T, Takamatsu K, Misumi Y, Ueda M, Matsui H, Senju S, Ando Y. Inflammatory state exists in familial amyloid polyneuropathy that may be triggered by mutated transthyretin. *Sci Rep*, 2017 (in press)
 - 22) Inoue Y, Ueda M, Tasaki M, Takeshima A, Nagatoshi A, Masuda T, Misumi Y, Kosaka T, Nomura T, Mizukami M, Matsumoto S, Yamashita T, Takahashi H, Kakita A, Ando Y. Sushi repeat-containing protein 1: a novel disease-associated molecule in cerebral amyloid angiopathy. *Acta Neuropathol*, 2017 (in press)
- 池田修一
- 1) Hamanoue S, Suwabe T, Hoshino J, Sumida K, Mise K, Hayami N, Sawa N, Takaichi K, Fujii T, Ohashi K, Yazaki M, Ikeda S, Ubara Y: Successful treatment with humanized anti-interleukin-6 receptor antibody (tocilizumab) in a case of AA amyloidosis complicated by familial Mediterranean fever. *Mod Rheumatol* 26: 610-613, 2016.
 - 2) Ando Y, Sekijima Y, Obayashi K, Yamashita T, Ueda M, Misumi Y, Morita H, Machii K, Ohta M, Takata A, Ikeda SI: Effects of tafamidis treatment on transthyretin (TTR) stabilization, efficacy, and safety in Japanese patients with familial amyloid polyneuropathy (TTR-FAP) with Val30Met and non-Val30Met: A phase III, open-label study. *J Neurol Sci* 362: 266-271, 2016.
 - 3) Kobayashi Y, Sekijima Y, Ogawa Y, Kondo Y, Miyazaki D, Ikeda SI: Extremely early onset hereditary ATTR amyloidosis with G47R (p.G67R) mutation. *Amyloid* 23: 205-206, 2016.
 - 4) Minamisawa M, Koyama J, Sekijima Y, Ikeda S, Kozuka A, Ebisawa S, Miura T, Motoki H, Okada A, Izawa A, Ikeda S: Comparison of the standard and speckle tracking echocardiographic features of wild-type and mutated transthyretin cardiac amyloidosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 17: 402-410, 2016.
 - 5) Nakagawa M, Sekijima Y, Yazaki M, Tojo K, Yoshinaga T, Doden T, Koyama J, Yanagisawa S, Ikeda S: Carpal tunnel syndrome: a common initial symptom of systemic wild-type ATTR (ATTRwt) amyloidosis. *Amyloid* 23:58-63, 2016.
 - 6) Sekijima Y, Yazaki M, Oguchi K, Ezawa N, Yoshinaga T, Yamada M, Yahikozawa H, Watanabe M, Kametani F, Ikeda SI: Cerebral amyloid angiopathy in posttransplant patients with hereditary ATTR amyloidosis. *Neurology* 87: 773-781, 2016.
 - 7) Tachibana N, Ishii K, Ikeda S: Cerebral amyloid angiopathy-related microbleeds: radiology versus pathology. *Intern Med* 55: 1235-1236, 2016.
 - 8) Ueno A, Katoh N, Aramaki O, Makuuchi M, Ikeda S: Liver transplantation is a potential treatment option for systemic light chain amyloidosis patients with dominant hepatic involvement: a case report and analytical review of the literature. *Intern Med* 55: 1585-1590, 2016.
 - 9) Yoshinaga T, Yazaki M, Sekijima Y, Kametani F, Miyashita K, Hachiya N, Tanaka T, Kokudo N, Higuchi K, Ikeda S: The pathological and biochemical identification of possible seed-lesions of transmitted transthyretin amyloidosis after domino liver transplantation. *The Journal of Pathology: Clinical Research* 2: 72-79, 2016.
 - 10) 池田修一: 抗アミロイド薬の登場によりトランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー (ATTR-FAP) の診断と治療は変わるか. *神経内科* 84 : 113-117, 2016.
 - 11) 池田修一: 脳アミロイドアンギオパチー関連血管炎. *中外医学社*. 34: : 578-581, 2016.

- 12) 池田修一: 老人性全身性アミロイドーシスの臨床像, とくに手根管症候群との関連で加齢に伴う野生型トランスサイレチン由来のアミロイドーシス. アミロイドーシスの最新情報. 258: 688-692, 2016.
- 13) 池田修一: アミロイドーシスの最新情報. 医学のあゆみ. 258: 599, 2016.
- 14) 鈴木彩子, 池田修一: 家族性アミロイドポリニューロパチー. 田村晃, 辻貞俊, 松谷雅生, 塩川芳昭, 清水輝夫, 成田善孝 編集. EBM に基づく脳神経疾患の基本治療指針 .pp587-588, 株式会社, 東京, 2016.
2. 学会発表
安東由喜雄
- 1) Ando Y : Antibody therapy for familial amyloid polyneuropathy. XVth International Symposium on amyloidosis, Uppsala, Sweden, Jul 3-7, 2016.
- 2) Yamashita T, Ando Y: Establishment of a Diagnostic Center for Amyloidosis in Japan by Kumamoto University. XVth International Symposium on amyloidosis, Uppsala, Sweden, Jul 3-7, 2016.
- 3) Ueda M, Mizuguchi M, Misumi Y, Tasaki M, Suenaga G, Matsumoto S, Mizukami M, Masuda T, Yamashita T, Kluge-Beckerman B, Liepnieks JJ, Benson MD, Ando Y, Role of C-terminal portion of transthyretin on amyloid formation. XVth International Symposium on amyloidosis, Uppsala, Sweden, Jul 3-7, 2016.
- 4) Misumi Y, Oshima T, Ueda M, Yamashita T, Tasaki M, Masuda T, Obayashi K, Ando Y, Occurrence factors and clinical picture of iatrogenic transthyretin amyloidosis after domino liver transplantation. XVth International Symposium on amyloidosis, Uppsala, Sweden, Jul 3-7, 2016.
- 5) Kinoshita Y, Misumi Y, Ueda M, Tasaki M, Masuda T, Suenaga G, Inoue Y, Obayashi K, Yamashita T, Ando Y, Multiple nodular pulmonary and subcutaneous amyloidosis associated with Sjögren syndrome. XVth International Symposium on amyloidosis, Uppsala, Sweden, Jul 3-7, 2016.
- 6) Yamashita T, Ando Y: Hereditary transthyretin Y114C-related cerebral amyloid angiopathy. 4th Annual Meeting of the Japan Amyloidosis Research Society, Special Symposium: Central Nervous System Involvement in the Patients with ATTR Amyloidosis, Tokyo, Aug 19, 2016.
- 7) Yamashita T, Ueda M, Tasaki M, Masuda T, Misumi M, Takamatsu K, Obayashi K, Ando Y: Amyloidosis Medical Practice Center in Japan by Kumamoto University. VI Advance and Research in TTR Amyloidosis, Vienna, Austria, Feb 24-25, 2017.
- 8) 山下太郎, 安東由喜雄: ここまで治るようになった家族性アミロイドポリニューロパチー 教育コース 「ここまで治る! 神経疾患の新たな治療」. 第 57 回日本神経学会学術集会, 神戸, May 18-21, 2016.
- 9) 山下太郎, 三澤園子, 増田曜章, 三隅洋平, 植田光晴, 高松孝太郎, 桑原聡, 安東由喜雄: 家族性アミロイドポリニューロパチーにおける末梢神経障害の軸索興奮性測定による解析. 第 57 回日本神経学会学術大会, 神戸, May 18-21, 2016.
- 10) 安東由喜雄: 熊本震災における神経内科力. 第 57 回日本神経学会, 神戸, May 18-21, 2016.
- 11) 安東由喜雄: 抹消神経障害の鑑別と治療の最前線・FAP の治療戦略. 第 57 回日本神経学会学術大会, 神戸, May 18-21, 2016.
- 12) Ueda M, Mizuguchi M, Misumi Y, Masuda T, Tasaki M, Suenaga G, Inoue Y, Tsuda Y, Nomura T, Kinoshita Y, Matsumoto S, Mizukami M, Yamashita T, Ando Y: Amyloid formation of C-terminal portion of transthyretin. 第 57 回日本神経学会学術大会, 神戸, May 18-21, 2016.
- 13) 植田光晴, 井上泰輝, 山下太郎, 安東由喜雄: アミロイドアングリオパチーの病態と治療の展望 . シンポジウム 「アミロイドーシスと腎: 診断と治療の進歩」. 第 59 回日本腎臓学会学術集会, 横浜, Jul 17-19, 2016.
- 14) 三隅洋平, 岡田匡充, 植田光晴, 山下太郎, 増田曜章, 田崎雅義, 安東由喜雄: 同一コード

- ン内の二塩基置換による新規遺伝性トランスサイレチンアミドーシス ATTR Val28Ser (p.Val48Ser)の一症例. 第4回日本アミロイドーシス研究会学術集会, 東京, Aug 19, 2016.
- 15) 安東由喜雄: アミロイドアングリオパチーの最新の知見. 第13回早期認知症学会, 熊本, Sep 17-18, 2016.
- 16) 植田光晴、安東由喜雄: トランスサイレチンアミロイドーシス診断のポイントと治療最前線. 第20回日本心不全学会学術集会, 札幌, Oct 8, 2016.
- 17) 安東由喜雄: 家族性アミロイドポリニューロパチーと自律神経障害. 第59回日本自律神経学会, 熊本, Nov 10-11, 2016.
- 18) 植田光晴、水口峰之、三隅洋平、増田曜章、津田幸元、田崎雅義、松本紗也加、水上真由美、末永元輝、井上泰輝、木下祐美子、野村隼也、山下太郎、大林光念、安東由喜雄: 家族性アミロイドポリニューロパチーにおけるアミロイド形成過程の解析. 第69回日本自律神経学会総会, 熊本, Nov 10-11, 2016.
- 19) 三隅洋平、岡田匡充、植田光晴、山下太郎、増田曜章、田崎雅義、安東由喜雄: 同一コドン内の二塩基置換による遺伝性トランスサイレチンアミロイドーシス ATTR Val28Ser の臨床像解析. 第69回日本自律神経学会総会, 熊本, Nov 10-11, 2016.
- 20) 安東由喜雄: 臨床化学を通して我々は何をやってきたのか. 第56回日本臨床化学学会, 熊本, Nov 2-4, 2016.
- 21) 植田光晴、水口峰之、三隅洋平、増田曜章、津田幸元、田崎雅義、松本紗也加、水上真由美、末永元輝、井上泰輝、木下祐美子、野村隼也、山下太郎、大林光念、安東由喜雄: C末端側トランスサイレチンのアミロイド形成における生化学的解析. 第56回日本臨床化学学会 年次学術集会, 熊本, Nov 2-4, 2016.
- 池田修一
- 1) Naoki Ezawa, Yoshiki Sekijima, Masahide Yazaki, Kazuhiro Oguchi, Shu-ichi Ikeda: Diagnosis of Hereditary ATTR Amyloidosis using ¹¹C-PIB-PET. The XV International Symposium on Amyloidosis. Uppsala, Sweden. Jul 3-7, 2016
- 2) Tsuneaki Yoshinaga, Masahide Yazaki, Yoshiki Sekijima, Toshihiko Ikegami, Shinichi Miyagawa, Shu-ichi Ikeda: Clinicopathological characterizations of transmitted transthyretin amyloidosis after domino liver transplantation: a single-center experience. The XV International Symposium on Amyloidosis. Uppsala, Sweden. Jul 3-7, 2016.
- 3) Tsuneaki Yoshinaga, Masahide Yazaki, Yoshiki Sekijima, Fuyuki Kametani, Naomi Hachiya, Keiichi Higuchi, Shu-ichi Ikeda: The first pathological and biochemical identification of seed-lesions of transmitted transthyretin amyloidosis after domino liver transplantation. The XV International Symposium on Amyloidosis. Uppsala, Sweden. Jul 3-7, 2016.
- 4) Yuya Kobayashi, Yoshiki Sekijima, Yuka Ogawa, Yasuhumi Kondo, Daigo Miyazaki, Shu-ichi Ikeda: Extremely Early Onset Hereditary ATTR Amyloidosis with p.G67R (G47R) Mutation. The XV International Symposium on Amyloidosis. Uppsala, Sweden. Jul 3-7, 2016.
- 5) Yoshiki Sekijima, Michitaka Nakagawa, Kana Tojo, Tsuneaki Yoshinaga, Masahide Yazaki, Jun Koyama, Shu-ichi Ikeda: Carpal Tunnel Syndrome: The Most Common Initial Symptom of Systemic Wild-type ATTR (ATTRwt) Amyloidosis. The XV International Symposium on Amyloidosis. Uppsala, Sweden. Jul 3-7, 2016.
- 6) N Katoh, Y Sekijima, M Matsuda, S-I Ikeda: Bortezomib-dexamethasone versus high-dose melphalan for Japanese patients with systemic light chain(AL) amyloidosis: A retrospective single-center study. The XV International Symposium on Amyloidosis. Uppsala, Sweden. Jul 3-7, 2016.
- 7) Masahide Yazaki, K ueno, N Katoh, T Yoshinaga, Y Sekijima, S Ichimata, M Kobayashi, H Kanno, S Ikeda: The first detailed postmortem pathological study of AH amyloidosis: The patient survived 17 years after the onset without

- any specific chemotherapies. The XV International Symposium on Amyloidosis. Uppsala, Sweden. Jul 3-7, 2016.
- 8) Masahide Yazaki, T Yoshinaga, Y Sekijima, F Kametani, S Nishio, Y Kanizawa, S Ikeda: The first Ostertag type amyloidosis in Japan: A sporadic case of fibrinogen(A Fib) amyloidosis associated with a novel frame-shift variant. The XV International Symposium on Amyloidosis. Uppsala, Sweden. Jul 3-7, 2016.
 - 9) Akihiro Ueno, Nagaaki Katoh, Tsuneaki Yoshinaga, Osamu Aramaki, Masatoshi Makuuchi, Yoshiki sekijima, Shu-ichi Ikeda: Liver transplantation is a potential treatment option for systemic light chain amyloidosis patients with dominant hepatic involvement. The XV International Symposium on Amyloidosis. Uppsala, Sweden. Jul 3-7, 2016.
 - 10) Yoshiki Sekijima, Masahide Yazaki, Kazuhiro Oguchi, Tsuneaki Yoshinaga, Shu-Ichi Ikeda: Transthyretin-type Cerebral Amyloid Angiopathy in Post-transplant Patients with Hereditary ATTR Amyloidosis: Correlates between Clinical Findings and Amyloid-PET Imaging. 第 13 回国際人類遺伝学会, 京都, Apr 7, 2016.
 - 11) 吉長恒明, 矢崎正英, 関島良樹, 亀谷富由樹, 池田修一: de novo amyloidosis (医原性 FAP) における生化学的解析とその臨床像. 第 57 回日本神経学会学術大会, 神戸, May 19, 2016.
 - 12) 大橋信彦, 小平農, 関島良樹, 森田洋, 池田修一: Val30Met TTR 型 FAP 患者に対する TTR 四量体安定化薬の長期的効果. 第 57 回日本神経学会学術大会, 神戸, May 19, 2016.
 - 13) 江澤直樹, 関島良樹, 矢崎正英, 小口和浩, 池田修一: 11C-PIB-PET を用いた遺伝性 ATTR アミロイドーシス診断の試み. 第 57 回日本神経学会学術大会, 神戸, May 19, 2016.
 - 14) Yoshiki Sekijima, Masahide Yazaki, Kazuhiro Oguchi, Tsuneaki Yoshinaga, Shu-ichi Ikeda: Cerebral Amyloid Angiopathy in Post-transplant Patients with Hereditary ATTR Amyloidosis, 第 57 回日本神経学会学術大会, 神戸, May 20, 2016.
 - 15) 矢崎正英, 吉長恒明, 関島良樹, 池田修一, 亀谷富由樹: Laser microdissection を用いたアミロイドーシス沈着病態解析への応用. 第 57 回日本神経学会学術大会, 神戸, May 20, 2016.
 - 16) 小平農, 森田洋, 大橋信彦, 池田修一: FAP における順行性感覚神経伝導検査 (near nerve 法) の有用性. 第 57 回日本神経学会学術大会, 神戸, May 20, 2016.
 - 17) 加藤修明, 関島良樹, 松田正之, 池田修一: AL アミロイドーシスに対する Bortezomib-dexamethasone 療法と high-dose melphalan 療法の成績比較 (A retrospective singlecenter study). 第 4 回日本アミロイドーシス研究会学術集会, 東京, May 19, 2016.
 - 18) 小林優也, 小川有香, 近藤恭史, 宮崎大吾, 関島良樹, 池田修一: 13 歳で発症した遺伝性 ATTR アミロイドーシスの一例. 第 4 回日本アミロイドーシス研究会学術集会, 東京, Aug 19, 2016.
 - 19) 江澤直樹, 関島良樹, 矢崎正英, 小口和浩, 池田修一: 遺伝性 ATTR アミロイドーシスにおける 11C-PIB-PET の有効性. 第 4 回日本アミロイドーシス研究会学術集会, 東京, Aug 19, 2016.
 - 20) 関島良樹, 矢崎正英, 小口和浩, 江澤直樹, 吉長恒明, 池田修一: 遺伝性 ATTR アミロイドーシス長期生存例における脳アミロイドアンギオパチーの出現とその 11C-PIB-PET 所見の解析. 第 4 回日本アミロイドーシス研究会学術集会, 東京, Aug 19, 2016.
 - 21) 吉長恒明, 矢崎正英, 関島良樹, 亀谷富由樹, 池田修一: ドミノ移植後アミロイドーシスの臨床病理学的検討 ー施設検討. 第 4 回日本アミロイドーシス研究会学術集会, 東京, Aug 19, 2016.
 - 22) 矢崎正英, 吉長恒明, 関島良樹, 池田修一, 宮原照良, 亀谷富由樹: 肝移植後 FAP 患の眼内アミロイド蛋白の laser microdissection (LMD) を用いた詳細な生化学的検討. 第 4 回日本アミロイドーシス研究会学術集会, 東京, Aug 19, 2016.
 - 23) 佐藤俊一, 関一三, 池田修一: シャルコー関節により右大腿骨の骨頭粉碎骨折をきた

した ATTR V30M 型家族性アミロイドポリニューロパチー(FAP)43 歳男性例 . 第 4 回日本アミロイドーシス研究会学術集会 ,東京 ,Aug 19, 2016.

- 24) 亀谷富由樹 ,吉長恒明 ,鈴木彩子 ,関島良樹 ,矢崎正英 ,池田修一:TTR アミロイド線維沈着部位のプロテオミクス解析 . 第 4 回日本アミロイドーシス研究会学術集会 ,東京 , Aug 19, 2016
- 25) Nagaaki Katoh, Yoshiki Sekijima, Masayuki Matsuda, Shu-ichi Ikeda: Bortezomib-dexamethasone versus high-dose melphalan for systemic light chain (AL) amyloidosis. 第 78 回日本血液学会学術集会 ,東京 , Aug 19, 2016.
- 26) 吉長恒明 ,矢崎正英 ,関島良樹 ,亀谷富由樹 ,池田修一: ドミノ肝移植後レシピエントにおける医原性アミロイドーシスの臨床生化学的検討 . 第 34 回日本神経治療学会総会 ,米子 , Nov 5, 2016.

山田正仁

- 1) Yamada M, Hamaguchi T, Taniguchi Y, Sakai K, Kitamoto T, Takao M, Murayama S, Iwasaki Y, Yoshida M, Shimizu H, Kakita, Takahashi H, Suzuki H, Naiki H, Sanjo N, Mizusawa H. Possible iatrogenic transmission of cerebral amyloid antipathy and subpial A β deposition via cadaveric dura mater grafting. 5th International CAA Conference, Boston, Sep 8-10, 2016.

小池春樹

- 1) 小池春樹. 自律神経不全に出会ったら . 第 57 回日本神経学会学術大会, 神戸, May 21, 2016.
- 2) 小池春樹. 末梢神経疾患の病理所見 . 第 8 回日本神経学会 専門医育成教育セミナー, 船橋, Dec 11, 2016.
- 3) Koike H, Ikeda S, Takahashi M, Kawagashira Y,

Iijima M, Misumi Y, Ando Y, Ikeda SI, Katsuno M, Sobue G: Schwann cell and endothelial cell damage in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. XVth International Symposium on Amyloidosis, Uppsala, Sweden, Jul 3-7, 2016.

植田光晴

- 1) Ueda M, Masuda T, Ando Y: TTR-FAP case presentations and local situations. Pfizer, Asia-Pacific Transthyretin Familial Amyloid Polyneuropathy (TTR-FAP) Advisory Board Meeting, Taipei, Taiwan, May 7, 2016.
- 2) Ueda M, Mizuguchi M, Misumi Y, Tasaki M, Suenaga G, Matsumoto S, Mizukami M, Masuda T, Yamashita T, Kluge-Beckerman B, Liepnieks JJ, Benson MD, Ando Y: Role of C-terminal portion of transthyretin on amyloid formation. The XVth International Symposium on Amyloidosis. Uppsala, Sweden, Jul 3-7, 2016.
- 3) 植田光晴、井上泰輝、山下太郎、安東由喜雄: アミロイドアングリオパチーの病態と治療の展望 . シンポジウム「アミロイドーシスと腎: 診断と治療の進歩」第 59 回日本腎臓学会学術集会, 横浜, Jul 17-19, 2016.
- 4) 植田光晴、安東由喜雄: TTR アミロイドーシスの治療法開発 . シンポジウム「アミロイドゲネシスを標的とした治療法開発」, 第 4 回日本アミロイドーシス研究会学術集会, 東京, Aug 19, 2016.
- 5) 植田光晴、安東由喜雄: トランスサイレチンアミロイドーシス診断のポイントと治療最前線 . ランチョンセミナー, 第

20 回日本心不全学会学術集会, 札幌,
Oct 8, 2016.

- 6) Ueda M, Mizuguchi M, Misumi Y, Masuda T, Tasaki M, Suenaga G, Inoue Y, Tsuda Y, Nomura T, Kinoshita Y, Matsumoto S, Mizukami M, Yamashita T, Ando Y:

Amyloid formation of C-terminal portion of transthyretin. 第 57 回日本神経学会学術大会, 神戸, May 18-21, 2016.

- 7) 植田光晴、水口峰之、三隅洋平、増田曜章、津田幸元、田崎雅義、松本紗也加、水上真由美、末永元輝、井上泰輝、木下祐美子、野村隼也、山下太郎、大林光念、安東由喜雄: C 末端側トランスサイレチンのアミロイド形成における生化学的解析. 第 56 回日本臨床化学会 年次学術集会, 熊本, Dec 2-4, 2016.

植田光晴、水口峰之、三隅洋平、増田曜章、

津田幸元、田崎雅義、松本紗也加、水上真由美、末永元輝、井上泰輝、木下祐美子、野村隼也、山下太郎、大林光念、安東由喜雄: 家族性アミロイドポリニューロパチーにおけるアミロイド形成過程の解析. 第 69 回日本自律神経学会総会, 熊本, Nov 10-11, 2016.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得

出願中: 新規なアミロイド線維生成抑制剤

発明者: 城野博史、有馬英俊、安東由喜雄、
本山敬一、東大志

権利者 (出願人): 国立大学法人熊本大学

国内・外国の別: 外国

産業財産権の種類、番号: 特許、PCT/JP2016/067373

出願年月日: 2016/6/10

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし