

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

脳アミロイドアンギオパチーの診療ガイドライン作成および 全国疫学調査

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）

共同研究者 東海林幹夫¹、玉岡晃²、坂井健二³、植田光晴⁴、安東由喜雄⁴

¹弘前大学大学院医学系研究科脳神経内科学、²筑波大学大学院人間総合科学研究科疾患制御医学専攻神経病態医学分野、³金沢大学附属病院神経内科、⁴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 わが国におけるアミロイドーシスの患者数や臨床的特徴については不明な点が多く残されている。本研究では脳アミロイドアンギオパチーに関する診療ガイドラインを作成すること、脳アミロイドアンギオパチー（CAA）関連脳出血および CAA 関連炎症・血管炎について全国疫学調査を行い、これらのわが国における臨床像を明らかにすることが目的である。2012 年 1 月 1 日から 2014 年 12 月 31 日の間に CAA 関連脳出血および CAA 関連炎症・血管炎と診断された症例について、一次調査および二次調査を行って、各症例の臨床疫学特性について個人票によって後ろ向きに情報を収集した。CAA 関連脳出血では 480 例、CAA 関連炎症・血管炎では 14 例の個人票による情報収集を行い、現在結果の解析を行っている。

A. 研究目的

アミロイドーシスは通常可溶性である蛋白質が様々な原因によりアミロイドと呼ばれる不溶性の線維状構造物に変性し、細胞外に沈着する疾患群である。現在までに 31 種類の蛋白質がアミロイド前駆蛋白として同定されている。アミロイドーシスはアミロイド前駆蛋白により病型分類され、アミロイドが沈着する臓器によって症状が異なる。アミロイドーシスに対する治療はアミロイドーシスの各病型により異なっており、アミロイドの原因蛋白の同定と諸臓器の障害の程度を判定することが必要である。

アミロイドーシスのうち、アミロイド化した蛋白質が脳や髄膜の血管に沈着した状態が脳アミロイドアンギオパチー（CAA）であり、脳出血や脳梗塞、炎症・血管炎（CAA 関連炎症）の原因となる。CAA は加齢とともに有病率が増加することがわかっており、高齢化が促進しているわが国において有効な治療法の開発は急務である。

わが国におけるアミロイドーシスの患者数や臨床的特徴については不明な点が多く残されている。

本研究では CAA に関する診療ガイドラインの作成を行う。また、全国疫学調査を行って、CAA 関連脳出血および CAA 関連炎症・血管炎のわが国における特徴を明らかにする。

B. 研究方法

これまでに CAA に関連して報告された文献を収集・検討し、診療ガイドラインを作成する。

熊本大学大学院生命科学研究部神経内科学分野が事務局を務めている「アミロイドーシスに関する調査研究班」が行っているアミロイドーシスに関する後ろ向きの全国疫学調査について、2012 年 1 月 1 日から 2014 年 12 月 31 日の間に CAA 関連脳出血および CAA 関連炎症・血管炎と診断された症例について、全国の施設を対象として一次調査が行われた。一次調査の結果に基づき、2015 年 10 月に二次調査が行われ、個人票を用いて各症例の情報を収集した。収集された個人票に記載された項目を解析、評価する。

（倫理面への配慮）

脳アミロイドアンギオパチーの全国疫学調査については、熊本大学および金沢大学の倫理委員会にて承認済みである。

C. 研究結果

2010年に作成されたアミロイドーシスの診療ガイドラインを基に、新たな文献を追加し、診療ガイドラインの改定を行った。

全国疫学調査の一次調査では、CAA関連脳出血1344例、CAA関連炎症・血管炎では60例の情報が寄せられ、その後に行われた二次調査ではCAA関連脳出血については480例（回収率35.7%）、CAA関連炎症・血管炎については14例（回収率23.3%）の個人票による情報を収集した。

D. 考察

わが国におけるCAAの状況について、2004年に行われた全国疫学調査の結果では、一次調査でCAA関連脳出血が794例見いだされ、pathologically supported CAA関連脳出血41例と臨床的疑いの262例についての情報が収集された。それらの検討結果では、CAA関連脳出血発症の平均年齢は73.2歳で、女性に有意に多い結果であった。35.3ヶ月の経過観察において、31.7%の症例で再出血が認められたと報告されている。今回の全国調査で得られた結果について、今後検討を行っていく予定である。

E. 結論

CAAに関する診療ガイドラインを作成した。CAA関連脳出血およびCAA関連炎症・血管炎の全国疫学調査については、現在解析を行っているところである。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Umeda T, Ono K, Klein WL, Yamada M, Mori H, Tomiyama T: Rifampicin is a candidate preventive medicine against amyloid β and tau oligomers. *Brain* 139:1568-1586, 2016.

- 2) Watanabe-Nakayama T, Ono K, Itami M, Takahashi R, Teplow DB, Yamada M. High-speed atomic force microscopy reveals structural dynamics of amyloid β_{1-42} aggregates. *Proc Natl Acad Sci USA* 113:5835-5840, 2016.
- 3) Hamaguchi T, Taniguchi Y, Sakai K, Kitamoto T, Takao M, Murayama S, Iwasaki Y, Yoshida M, Shimizu H, Kakita A, Takahashi H, Suzuki H, Naiki H, Sanjo N, Mizusawa H, Yamada M. Significant association of cadaveric dura mater grafting with subpial A β deposition and meningeal amyloid angiopathy. *Acta Neuropathol* 132:313-315, 2016.
- 4) Noguchi-Shinohara M, Komatsu J, Samuraki M, Matsunari I, Ikeda T, Sakai K, Hamaguchi T, Ono K, Nakamura H, Yamada M. Cerebral amyloid angiopathy-related microbleeds and CSF biomarkers in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* (In Press)

2. 学会発表

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.

玉岡 晃

- 1) 遠坂直希、中馬越清隆、富所康志、石井賢二、樋口真人、島田 斉、須藤哲也、玉岡 晃：Posterior cortical atrophy を呈し分子イメージングや脳脊髄バイオマーカーにより Alzheimer 型認知症と診断した 63 歳女性例。第 220 回日本神経学会関東・甲信越地方会，東京，Mar 4, 2017.
- 2) 玉岡 晃：認知症：診断と治療の最先端。第

- 2 回流山地区脳卒中連携の会, 柏, Sep 13, 2016.
- 3) 玉岡 晃: 認知症の早期発見と対処法 . 筑波大学公開講座, 北本, Sep 11, 2017 .
 - 4) Shioya A, Yoshimura Mori- M, Oya Y, Murata M, Hasegawa M, Tamaoka A, Murayama S, Saito Y: Abnormal splicing of tau transcripts influences neuropathology of myotonic dystrophy. 57th Annual Meeting of the Japanese Society of Neurology, Kobe, Japan, May 21, 2016.
 - 5) Tomidokoro Y, Koide T, Ishii K, Tamaoka A: Analysis of toxic Abeta conformer in human CSF. 57th Annual Meeting of the Japanese Society of Neurology, Kobe, Japan, May 19, 2016.
 - 6) Ishii K, Ishihara S, Koide T, Matsuura T, Adachi K, Nanba E, Tomidokoro Y, Tamaoka A: FMRP and FMR1 mRNA expression in FXTAS and other neurodegenerative disease brain. 57th Annual Meeting of the Japanese Society of Neurology, Kobe, Japan, May 20, 2016.
 - 7) 中馬越清隆、瀧口真央、小金澤禎史、角野虎太郎、藤宮 克、藤塚 捺、清水彩音、瀧口詩乃、玉岡 晃: アルツハイマー病における滑動性眼球運動. 第 57 回日本神経学会学術大会, 神戸, May 18, 2016.
 - 8) 玉岡 晃: 高齢者医療における認知症診療 . 第 6 回県西地区高齢者医療を考える会, 筑西, Apr 27, 2016.
 - 9) 玉岡 晃: 高齢者医療における認知症診療 . 第 6 回県西地区高齢者医療を考える会, 筑西, Apr 27, 2016.

東海林幹夫

- 1) Nakamura T, Kawarabayashi T, Wakasaya Y, Nakahata N, Narita S, Shoji Y, Takahashi I, Nakaji S: Plasma A β levels are correlated with cognitive and motor functions in Iwaki Health Promotion Project. 68th Annual Meeting of American Academy of Neurology, Vancouver, Apr 15-21, 2016.
- 2) Orikasa M, Kawarabayashi T, Wakasaya Y, Nakamura T, Nakahata N, Shoji M: CSF and plasma biomarkers for diagnosing dementia in outpatient clinic. Alzheimer's Association

International Conference, AAIC 2016, Toronto, Canada, July 24-28, 2016.

- 3) Kawarabayashi T, Narita S, Nakamura T, Wakasaya Y, Nakahata N, Shoji M: Early induction of phosphorylated tau in synapse from APP transgenic mice. Neuroscience 2016, the Society for Neuroscience, 46th Annual Meeting, San Diego, Nov 12-16, 2016.
- 4) Nakamura T, Kawarabayashi T, Wakasaya Y, Shoji Y: Plasma amyloid β levels are correlated with cognitive and motor functions. 第 57 回日本神経学会学術大会, 神戸国際会議場, May 18, 2016 .

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：同一コード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 回日本臨床化学会年次学術集会, 熊本, Nov 2-4, 2016.

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