

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

剖検症例におけるアミロイドーシスの疫学調査

研究分担者 内木宏延 福井大学医学部医学科 病因病態医学講座 分子病理学領域

共同研究者 植田光晴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

研究要旨 アミロイドーシスとは、通常は可溶性である蛋白質が、様々な原因により重合することでアミロイドと呼ばれる線維状の物質となり、組織の細胞外に沈着することで様々な臓器の機能障害を生じる難治性の疾患群である。アミロイドーシスは、病理学的な疾患概念であるため、確定診断には病理組織でコンゴレッド染色陽性のアミロイド沈着を確認する必要がある。さらに、アミロイドーシスの病型を確定するためには、各アミロイド前駆蛋白質に対する抗体を用いた免疫組織化学染色もしくは質量分析法による前駆蛋白質の同定が必要である。アミロイドーシスに対する治療法は、近年目覚ましく進歩している。これらの新規治療法は、アミロイドーシスの病型により全く異なる。また、本新規治療法はいずれも病初期に効果的であることから、早期に適切な病型診断を行うことが、ますます重要である。本症の疫学調査及び実態解明には、剖検症例の解析が重要である。本研究の目的は、剖検例の解析を行い本邦のアミロイドーシスの頻度及び特徴を明らかにすることである。剖検症例でアミロイドーシスは数%に検出されており想定されたより高頻度に認められたが、病型診断まで実施されていない症例を多く認めた。アミロイドーシスの病型診断を行う必要性を啓発する必要がある。

A. 研究目的

アミロイドーシスとは、通常は可溶性である蛋白質が、様々な原因により重合することでアミロイドと呼ばれる線維状の物質となり、組織の細胞外に沈着することで様々な臓器の機能障害を生じる難治性の疾患群である。1853年、Virchowによりアミロイド（類でんぷん質）という概念が提唱され、その後、アミロイドの主たる構成成分は蛋白質であることが解明された。多発性骨髄腫の合併により起こるアミロイドーシスの前駆物質が免疫グロブリンL鎖であることが明らかにされたのを皮切りに、様々な前駆蛋白質が異なった病型のアミロイドーシスを生じることが明らかになった。アミロイドーシスは、病理学的な疾患概念であるため、確定診断には病理組織でコンゴレッド染色陽性のアミロイド沈着を確認する必要がある。さらに、アミロイドーシスの病型を確定するためには、各アミロイド前駆蛋白質に対する抗体を用いた免疫組織化学染色もしくは質量分析法による前駆蛋白質の同定が必要である。また、

遺伝性アミロイドーシスが疑われる場合には、遺伝子検査も診断を確定するために必要となる。

従来は対症療法のみであったアミロイドーシスに対する治療法は、近年目覚ましく進歩している。これらの新規治療法は、アミロイドーシスの病型により全く異なる。また、本新規治療法はいずれも病初期に効果的であることから、早期に適切な病型診断を行うことが、ますます重要である。しかし、現状では適切な病型診断に至っていない症例が残念ながら多いと考えられる。

本症の疫学調査及び実態解明には、剖検症例の解析が重要である。アミロイドーシスは病理学的な疾患概念であることに加えて、生前の確定診断が困難であった症例は、剖検所見で確定される場合が多いためである。本研究の目的は、剖検例の解析を行い本邦のアミロイドーシスの頻度及び特徴を明らかにすることである。

B. 研究方法

剖検輯報で報告されているアミロイドーシス

剖検例のうち病型の詳細が不明な例を対象に、各症例の臨床的な特徴や病理学的な特徴をアンケート方式で収集した（人体試料を用いない既存情報のみを観察研究）。

対象期間：2012年1月1日～2012年12月31日に剖検が行われアミロイドーシスと日本病理剖検輯報へ報告された症例（297例）のうち、アミロイドーシス病型の不明もしくは病型の確定のために追加解析が必要と考えられる症例（133例、45%）を対象に、アンケート用紙を送付して後向きに既存情報を収集した。日本病理剖検輯報により、各剖検症例はすでに匿名化されている。

（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

図1は日本病理剖検輯報による全剖検症例に占めるアミロイドーシス症例の継時的変化であるが、約10年前と比較して増加傾向（約1.5倍）にあった。剖検輯報（第55輯、2012年の剖検症例）でアミロイド沈着が検出された症例数は297件である。これらの症例を詳細に解析すると、全身性アミロイドーシスが249件（84%）、限局性アミロイドーシスが48件（16%）であった（図2）。全身性アミロイドーシスの中で最も高頻度に検出された病型は、ALアミロイドーシスで83件（33%）であった。ATTRアミロイドーシスは計22件（9%）で、遺伝性ATTRアミロイドーシスが2件（1%）、野生型ATTRアミロイドーシスが8件（3%）、ATTRアミロイドーシスで遺伝性と野生型の鑑別にまで至っていない症例が12件（5%）であった。また、AAアミロイドーシスは41件（16%）、DRAは8件（3%）であった。病型に関する情報が不確定な症例は、アンケート調査を実施したが、アンケート後も95件（38%）の病型は確定されなかった。アミロイド沈着が検出された症例で、免疫組織化学染色等で前駆蛋白質の同定まで施行されていない症例が多いためと考えられた。限局性アミロイドーシスに関しては、

隣島アミロイドーシス（IAPPが前駆蛋白質）が28件（58%）、脳アミロイドアンギオパチー（CAA）（Aが前駆蛋白質）が14件（29%）と高頻度であった。

D. 考察

全剖検例のうち1.5~2.0%の症例でアミロイド沈着が検出されており、想定よりも高頻度であった。また、1年に約250件の全身性アミロイドーシス、約50件の限局性アミロイドーシスが剖検により同定されていたが、全身性アミロイドーシスの約40%、限局性アミロイドーシスの10%が病型不明であった。これらの症例を今後詳細に解析する必要がある。

E. 結論

剖検症例でアミロイドーシスは数%に検出されており想定されたより高頻度に認められたが、病型診断まで実施されていない症例を多く認めた。アミロイドーシスの病型診断を行う必要性を啓発する必要がある。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

内木宏延

- 1) Naiki H, Okoshi T, Ozawa D, Yamaguchi I, Hasegawa K: Molecular pathogenesis of human amyloidosis: Lessons from β 2-microglobulin-related amyloidosis. *Pathol Int* 66: 193-201, 2016.
- 2) Ozawa D, Nomura R, Mangione PP, Hasegawa K, Okoshi T, Porcari R, Bellotti V, Naiki H: Multifaceted anti-amyloidogenic and pro-amyloidogenic effects of C-reactive protein and serum amyloid P component in vitro. *Sci Rep* 6: 29077, 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) So M, Hata Y, Naiki H, Goto Y: Heparin-induced amyloid fibrillation of β_2 -microglobulin explained by solubility and a supersaturation-dependent conformational phase diagram. *Protein Sci* 2017 in press.
- 5) 大越 忠和, 小澤 大作, 山口 格, 長谷川 一浩, 内木 宏延: アミロイドーシスの発症メカニズムについて. *病理と臨床* 34: 454-459, 2016.
- 6) 小澤 大作, 大越 忠和, 長谷川 一浩, 内木 宏延: β_2 -ミクログロブリンアミロイド線維の形成機序. *腎と骨代謝* 29: 199-206, 2016.
- 7) 大越 忠和, 内木 宏延: アミロイド線維の形成・沈着と臓器障害の分子機構. *医学のあゆみ* 258: 615-620, 2016.

2. 学会発表

内木宏延

- 1) 小澤 大作, 野村 寮, Patrizia P. Mangione, 長谷川 一浩, 大越 忠和, Riccardo Porcari, Vittorio Bellotti, 内木 宏延: C 反応性蛋白質と血清アミロイド P 成分の多面的シャペロン効果. 第 16 回日本蛋白質科学会年会, 福岡, Jun 7-9, 2016.
- 2) Naiki H: Thioflavin T: Not an all-rounder, but a trustworthy friend for over 27 years. The XVth International Symposium on Amyloidosis, Uppsala, Sweden, Jul 3-7 2016.
- 3) Ozawa D, Nomura R, Mangione PP, Hasegawa K, Okoshi T, Porcari R, Bellotti V, Naiki H: Antiamyloidogenic and proamyloidogenic chaperone effects of C-reactive protein and serum amyloid P component. The XVth International Symposium on Amyloidosis, Uppsala, Sweden, Jul 3-7, 2016.
- 4) 内木 宏延: アミロイド線維形成・細胞傷害の分子機構: β_2 -ミクログロブリンアミロイドーシスを中心に. 第 4 回日本アミロイドーシス研究会学術集会, 東京, Sep 19, 2016 .

- 5) 小澤 大作, 野村 寮, Patrizia P. Mangione, 長谷川 一浩, 大越 忠和, Riccardo Porcari, Vittorio Bellotti, 内木 宏延: C 反応性蛋白質と血清アミロイド P 成分のアミロイド線維形成抑制および促進効果. 第 4 回日本アミロイドーシス研究会学術集会, 東京, Sep 19, 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.
- 8) 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.
- 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

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.

- 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, May18-21, 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, May18-21, 2016.
- 13) 植田光晴、井上泰輝、山下太郎、安東由喜雄: アミロイドアンギ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ロイドーシス 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: アミロイドアンギ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。

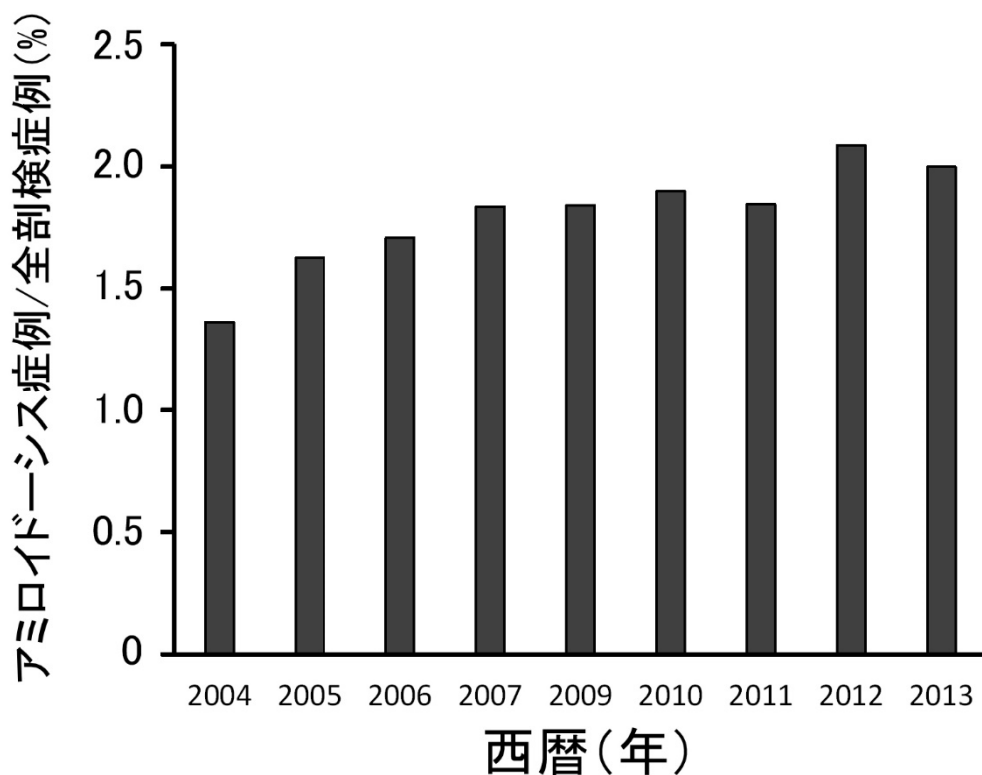


図1. 剖検症例におけるアミロイドーシス症例数の推移。

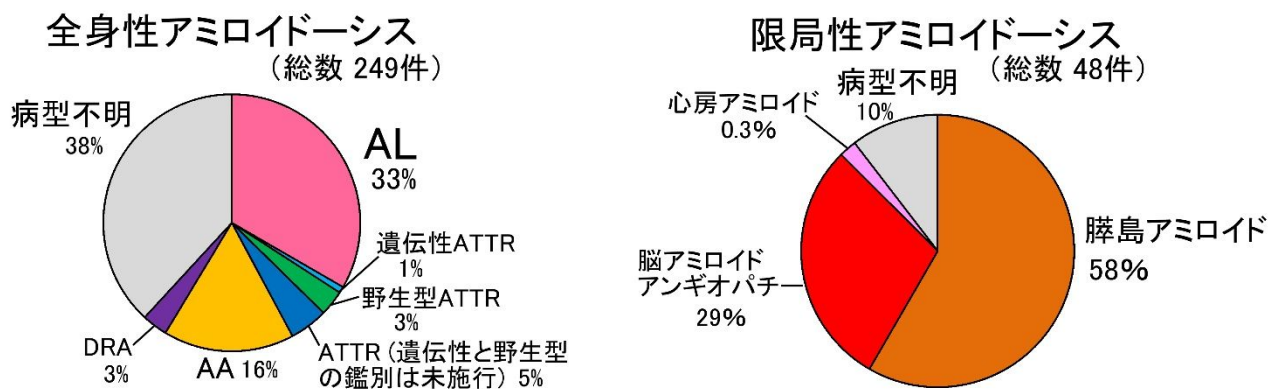


図2. 剖検症例における各アミロイドーシス病型の頻度。