

厚生労働科学研究費補助金（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 総合研究報告書

アミロイドーシスに関する調査研究

研究代表者 内木 宏延 福井大学学術研究院医学系部門 分子病理学分野 教授

研究要旨 われわれは平成 29～令和元年度に及ぶ本研究計画で、(1) 病理コンサルテーション体制を始めとするアミロイドーシスの総合的診断体制構築、(2) 同診断体制による診断件数、診断確定率、各病型症例数の集計・公表、(3) 診療ガイドライン、診断基準、重症度分類の妥当性・実用性検証と改定、(4) AMED 難病プラットフォームによるレジストリ研究の実施とデータを用いた疫学研究等の実施、(5) 各病型患者のケアマニュアル作成、(6) 専門医対象の臓器別アミロイドーシス診療の手引作成、(7) 患者向け公開講座等アミロイドーシスの啓発活動実施、の 7 項目を目指した。

平成 29 年度～令和元年度の成果を上記目的の番号と対応させて記す。(1) 平成 29 年度、抗 ALκ, 抗 ALλ, 抗 ATTR ウサギポリクローナル抗体を作成し、性能を確認後、病理 WG 各施設へ送付した。2018 年 4 月 1 日より研究班ホームページでコンサルテーションの受付を開始すると共に、病理 WG 各施設でも従来通り個別に受け付けることにより、総合的診断体制がスタートした。(2) 2018 年 4 月 1 日～2019 年 11 月 30 日の診断件数、診断確定率、各病型症例数を集計した。また、同期間の心筋生検コンサルテーション件数、コンゴレッド陽性件数、トランスサイレチン陽性件数も集計した。(3) 平成 30 年度、全身性アミロイドーシス各病型診断基準案を作成し、令和元年度、関連学会の承認を得た後、2020 年 3 月 13 日、研究班ホームページ上に公開した。上記診断基準に基づき、令和元年度、2 種類の診療ガイドラインを作成した。第一に、平成 30 年度より厚労科研「難治性腎障害に関する調査研究」班と合同で、腎アミロイドーシス診療ガイドライン案を作成した。第二に、日本循環器学会「心アミロイドーシス診療ガイドライン」班に協力し、2020 年 3 月、同ガイドラインの日本語・英語版を出版した。(4) 平成 30 年度より研究計画を構想し、2019 年 11 月 21 日、京都大学医の倫理審査委員会により「オールジャパンで行う全身性アミロイドーシスコホート研究 第 3.0 版」の承認を得た。この承認は、トランスサイレチン型心アミロイドーシスに対するピンダケル投与症例の全例登録を日本循環器学会と共同で実施するためであり、2020 年 4 月 1 日より本格運用を開始した。(5) 平成 30 年度、ファイザー製薬の協力を得て、FAP 患者ケアマニュアルを作成した。(6) 腎アミロイドーシス診療ガイドライン案を作成すると共に、日本循環器学会に協力し、心アミロイドーシス診療ガイドラインを出版した。(7) 熊本大学神経内科が中心となり、熊本にて「道しるべの会」(FAP 家族性アミロイドポリニューロパチー患者・家族会) 総会・講演会、および交流会を毎年開催した。また 2018 年 3 月 25 日、第 16 回国際アミロイドーシス学会サテライト企画として、国内外の ATTR-FAP 患者・家族交流会を実施した。

研究分担者

安東由喜雄 長崎国際大学薬学部アミロイドーシス病態解析学分野 教授
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(脳神経内科学) 教授
玉岡 晃 筑波大学医学医療系大学院人間総合科学研究科疾患制御医学専攻神経内

科学分野 教授

東海林幹夫 弘前大学大学院医学研究科脳神経内科学講座 教授
高市憲明 虎の門病院腎センター 副院長
山田俊幸 自治医科大学医学部臨床検査医学講座 教授
重松 隆 和歌山県立医科大学医学部腎臓内科科学講座 教授

奥田恭章	道後温泉病院内科 院長
西 慎一	神戸大学大学院医学研究科内科学講座腎臓・免疫内科学分野腎臓内科学部門 教授
畑 裕之	熊本大学大学院生命科学研究部先端生命医療科学部門医療技術科学講座生体情報解析学 教授
小池春樹	名古屋大学大学院医学系研究科総合医学専攻脳神経病態制御学講座神経内科学 准教授
島崎千尋	独立行政法人地域医療機能推進機構京都鞍馬口医療センター血液内科 院長
飯田真介	名古屋市立大学大学院医学研究科生体総合医療学講座血液・腫瘍内科分野 教授
植田光晴	熊本大学病院脳神経内科 講師
大橋健一	横浜市立大学大学院医学研究科病態病理学講座/附属病院病理診断科病理部 教授
小野賢二郎	昭和大学医学部内科学講座脳神経内科学部門 教授
関島良樹	信州大学医学部内科学第三教室（脳神経内科、リウマチ・膠原病内科）教授
佐野元昭	慶應義塾大学医学部循環器内科学教室 准教授
田原宣広	久留米大学医学部内科学講座心臓・血管内科/循環器病センター 准教授

A. 研究目的

われわれは平成 29～令和元年度に及ぶ本研究計画で、(1) 病理コンサルテーション体制を始めとするアミロイドーシスの総合的診断体制構築（平成 31 年 3 月までに）、(2) 同診断体制による診断件数、診断確定率、各病型症例数の集計・公表（令和 2 年 3 月までに）、(3) 診療ガイドライン、診断基準、重症度分類の妥当性・実用性検証と改定（令和 2 年 3 月までに）、(4) AMED 難病プラットフォームによるレジストリ研究の実施とデータを用いた疫学研究等の実施（令和 2 年 3 月までに）、(5) 各病型患者のケアマニュアル作成（令和

2 年 3 月までに）、(6) 専門医対象の臓器別アミロイドーシス診療の手引作成（令和 2 年 3 月までに）、(7) 患者向け公開講座等アミロイドーシスの啓発活動実施（令和 2 年 3 月までに）、の 7 項目を目指した。

本研究計画は、「難病の患者に対する医療等に関する法律」（難病法）の求める以下の課題を直接解決するものであり、厚生労働行政の施策に直接活用できる成果を期待できると考える。(a) 病理コンサルテーション体制を始めとするアミロイドーシスの総合的診断体制の構築により、正確な早期診断や、適切な施設での各病型に応じた最新の診療が可能になる。(b) 信頼性の高いオールジャパンの診断体制を基盤としたレジストリ構築により、全国的にバランスの取れた、特定の地域に偏らないコホート研究が可能となり、レジストリ研究の優れたモデルとなることが期待される。(c) アミロイドーシス診断基準・重症度分類・診療ガイドラインの改訂作業により、アミロイドーシス医療の水準向上（均てん化）に資すると共に、新規に発症するアミロイドーシス患者の実態を把握できる。(d) 関連学会との連携体制を構築し、アミロイドーシスの疾患概念、早期診断、および最新の治療に関し、関連学会や非専門医、患者、一般国民への普及・啓発を推進できる。(e) アミロイドーシス患者ケアマニュアルの作成等により、患者の療養生活環境整備や QOL 向上に資する事ができる。(f) 指定難病データベースの構築に向けたデータを提供できる。

B. 研究方法【項目番号は研究の目的に対応】

本研究班に以下のワーキンググループ（WG）を置き、個々の課題に効果的に取り組んだ。

病理コンサルテーション体制構築 WG（内木、大橋、植田、関島、研究協力者 2 名）

アミロイドーシスの総合的診断体制構築 WG（安東、内木、植田、関島）

免疫グロブリン性アミロイドーシス WG【指定難病対象】（島崎、畑、飯田、佐野、田原、研究協力者 3 名）

家族性アミロイドーシス及び老人性トランスサイレチン型（TTR）アミロイドーシス WG【指定難病対象】（安東、植田、小池、関

島、佐野、田原)

透析関連アミロイドーシス WG (高市、西、重松、研究協力者 1 名)

反応性 AA アミロイドーシス WG (山田俊幸、奥田)

脳血管アミロイド症 WG (山田正仁、玉岡、東海林、小野、研究協力者 2 名)

心アミロイドーシス WG (佐野、田原、研究協力者 2 名)

腎アミロイドーシス WG (西、高市、重松、研究協力者 3 名)

(1)～(6)の各項目は、各年度 2 回開催する研究班会議、および各 WG で随時開催するメール会議で議論・決定した。(7)は研究分担者の安東、植田(いずれも熊本大学)を中心に実施した。

(倫理面への配慮)

(1)に関し、個人情報保護には細心の注意を払った。また、オプトアウトにより対象患者に研究不参加の機会を与えた。福井大学医学系研究倫理審査委員会で「病理検体のアミロイドーシス病型診断コンサルテーション体制の構築」の受審・承認を得た(2017 年 12 月 15 日 Ver.1.0、2019 年 5 月 20 日 Ver.1.1、2019 年 12 月 25 日 Ver.1.2:いずれも研究分担者・協力者の変更による)。これを基に病理 WG 各施設で順次倫理審査を受審し承認を得た。本コンサルテーション体制の精度管理を行うため、われわれは診断総数及び各病型症例数(免疫染色で確定できずプロテオーム解析を実施した症例を含む)のみ集計した。このためコンサルテーション依頼施設での倫理審査は要求しなかった。(4)に関し、京都大学医の倫理審査委員会に中央倫理審査を申請し承認を得た(2019 年 05 月 29 日第 1.0 版、8 月 7 日第 2.0 版、11 月 21 日第 3.0 版)。

C. 研究結果【項目番号は研究の目的に対応】

(1)平成 29 年度、抗 AL κ 、抗 AL λ 、抗 ATTR ウサギポリクローナル抗体を作成し、性能を確認後、病理 WG 各施設へ送付した。2018 年 4 月 1 日より研究班ホームページでコンサルテーションの受付を開始すると共に、病理 WG 各施設でも従来通り

個別に受け付けることにより、総合的診断体制がスタートした。

(2)2018 年 4 月 1 日～2019 年 11 月 30 日の診断件数、診断確定率、各病型症例数を集計した。20 か月で 1111 件のコンサルテーションを受け付けた。コンゴレッド陽性件数 977 件のうち、免疫染色による診断確定件数は 931 件(95.3%)、プロテオーム解析による診断確定件数 31 件と合わせ、962 件の病型を確定することができた(577 件/年)。

また、同期間の心筋生検コンサルテーション件数、コンゴレッド陽性件数、トランスサイレチン陽性件数も集計した。2019 年 3 月 29 日、厚労省はタファミジス(ピンダケル、ファイザー)の ATTR 心アミロイドーシスへの適応拡大を承認した。同時に発表した患者要件で生検を必須としたため、2019 年 4 月以降、心筋生検症例のコンサルテーション件数が著しく増加した。2018 年 4 月より 2019 年 11 月の 20 か月で、合計 421 件の心筋生検症例のコンサルテーションを受け付けた。その内 ATTR 心アミロイドーシス症例は 259 件であった。

(3)平成 30 年度、全身性アミロイドーシス各病型診断基準案を作成し、令和元年度、日本循環器学会、日本神経学会、日本血液学会、日本腎臓学会、日本アミロイドーシス学会の承認を得た後、2020 年 3 月 13 日、研究班ホームページ上に公開した。上記診断基準に基づき、令和元年度、2 種類の診療ガイドラインを作成した。第一に、腎アミロイドーシス WG を中心に、厚労科研「難治性腎障害に関する調査研究」班(成田一衛班長)のネフローゼ症候群 WG(猪坂善隆 WG 長)と合同で、腎アミロイドーシス診療ガイドライン案を作成した。今後日本腎臓学会に承認を申請する予定である。第二に、日本循環器学会「心アミロイドーシス診療ガイドライン」班(北岡裕章班長)が発足し、本研究班からも 6 名が参加した。2020 年 3 月、日本語・英語版を出版した。また、本ガイドラインと密接に関連する「トランスサイレチン型心アミロイドーシス症例に対するピンダケル適性投与のための施設要件、医師要件に関するステートメント(日本循環器学会 平成 31 年 3 月 30 日発表)」を、日本循環器学会と合同で英文発表した。なお、重症度分類の改定は厚労省の指導により見送った。

(4) 平成 30 年度より研究計画を構想し、2019 年 11 月 21 日、京都大学医の倫理審査委員会により「オールジャパンで行う全身性アミロイドーシスコホート研究 Japan Cohort Study of Systemic Amyloidosis (J-COSSA)第 3.0 版」の承認を得た。第 1.0 版の承認は 5 月 29 日に得ていたが、「トランスサイレチン型心アミロイドーシス症例に対するピンダケル適性投与のための施設要件、医師要件に関するステートメント(日本循環器学会 平成 31 年 3 月 30 日発表)」の医師要件に記された投与症例の全例登録を日本循環器学会と共同で実施することになり、再審査に時間を要した。2020 年 4 月より本格運用を開始した。

(5) 平成 30 年度、ファイザー製薬の協力を得て、FAP 患者ケアマニュアルを作成した(監修 安東由喜雄, 柊中千恵子)。

(6) 厚労科研「難治性腎障害に関する調査研究」班(成田一衛班長)のネフローゼ症候群 WG(猪坂善隆 WG 長)と合同で、腎アミロイドーシス診療ガイドライン案を作成した。また、日本循環器学会「心アミロイドーシス診療ガイドライン」班(北岡裕章班長)に協力し、心アミロイドーシス診療ガイドラインを出版した。

(7) 熊本大学神経内科(安東由喜雄名誉教授)が中心となり、熊本にて「道しるべの会」(FAP 家族性アミロイドポリニューロパチー患者・家族会)総会・講演会、および交流会を毎年開催した。令和元年度の総会・講演会は、7月15日、患者、家族 28名を含む総数 47名が参加して開催された。令和元年度の 30 周年記念交流会は、11月30日～12月1日、患者、家族 32名を含む総数 67名が参加して開催された。また 2018 年 3 月 25 日、第 16 回国際アミロイドーシス学会サテライト企画として、国内外の ATTR-FAP 患者・家族交流会を実施した。

D. 考察【項目番号は研究の目的に対応】

(1) ロンドン大学医学部 Centre for Amyloidosis and Acute Phase Proteins を始め、国内外からアミロイドーシスのコンサルテーションを受け付ける referral centre は世界に数カ所存在するが、国内数カ所の施設でオリジナル抗体を共有し、ネットワークを結んでコンサルテーションを受け付ける体制は、世界的に見ても類を見ない独創的取り組み

みである。

(2) 2012 年の厚労省指定難病医療費助成新規受給者数が 341 人であることから、本邦のアミロイドーシス新規発症率は 100 万人あたり約 2.7 人と推定される。研究班のコンサルテーションで病型を確定できた 962 件(577 件/年)の中には、難病に指定されていない全身性 AA, Aβ2M アミロイドーシス、限局性 AL アミロイドーシス等も含まれているため、コンサルテーション症例に含まれる正確な指定難病患者数は不明であるが、全国の新規患者を網羅した悉皆性の高いコンサルテーション体制であると判断できる。

研究班でコンサルテーションを受け付けた心筋生検症例の内、ATTR 心アミロイドーシス症例は 259 件であった。2019 年 11 月現在、タファミジスを投与されている ATTR 心アミロイドーシス患者数は約 200 人とされている(ファイザースタッフ私信)。われわれのコンサルテーションシステムはこれら患者の大部分を診断していると考えられ、全国の新規患者を網羅した悉皆性の高いコンサルテーションシステムであると言える。

(3) 現在アミロイドーシス各病型に対応する系統的な国際診断基準自体が無く、上記診断基準の策定は、日本国内はもとより、英文論文による発表などを通して国際的にも意義のある取り組みとなり得る。

(4) 今後「オールジャパンで行う全身性アミロイドーシスコホート研究 Japan Cohort Study of Systemic Amyloidosis (J-COSSA)第 3.0 版」を基に、指定難病であるトランスサイレチン型心アミロイドーシス(全身性野生型トランスサイレチンアミロイドーシス)を中心に、悉皆性の高いコホート研究を実施する予定である。

(6) 腎アミロイドーシス診療ガイドライン案、心アミロイドーシス診療ガイドラインにより、わが国におけるアミロイドーシス診療の高度化、均てん化を推進できると考える。

E. 結論

2018 年 4 月 1 日より、総合的診断体制を運用した。2018 年 4 月 1 日～2019 年 11 月 30 日の診断件数、診断確定率、各病型症例数を集計した。全

身性アミロイドーシス各病型診断基準案を作成し、関連学会の承認を得た後、2020年3月13日、研究班ホームページ上に公開した。上記診断基準に基づき、腎アミロイドーシス診療ガイドライン案、および心アミロイドーシス診療ガイドラインを作成した。2019年11月21日、京都大学医の倫理審査委員会により「オールジャパンで行う全身性アミロイドーシスコホート研究 第3.0版」の承認を得、日本循環器学会と共同で、トランスサイレチン型心アミロイドーシスに対するピンダケル投与症例の全例登録を2020年4月1日より開始した。ファイザー製薬の協力を得て、FAP患者ケアマニュアルを作成した。熊本大学神経内科が中心となり、熊本にて「道しるべの会」(FAP家族性アミロイドポリニューロパチー患者・家族会)総会・講演会、および交流会を毎年開催した。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

内木宏延

1) 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* 26(5): 1024-1036, 2017.

2) Lin CM, Arishima H, Kikuta KI, Naiki H, Kitai R, Kodera T, Matsuda K, Hashimoto N, Isozaki M, Tsunetoshi K, Neishi H, Higashino Y, Akazawa A, Arai H, Yamada S: Pathological examination of cerebral amyloid angiopathy in patients who underwent removal of lobar hemorrhages. *J Neurol* 265(3): 567-577, 2018.

3) 内木 宏延, 長谷川 一浩, 山口 格, 大越 忠和, 遠藤 芳徳: 老化とアミロイドーシス. *病理と臨床* 36(2): 110-115, 2018.

4) Endo Y, Hasegawa K, Nomura R, Arishima H, Kikuta KI, Yamashita T, Inoue Y, Ueda M, Ando Y, Wilson MR, Hamano T, Nakamoto Y, Naiki H: Apolipoprotein E and clusterin inhibit the early phase of amyloid- β aggregation in an in vitro model of

cerebral amyloid angiopathy. *Acta Neuropathol Commun* 7(1): 12, 2019.

5) Adachi M, Noji M, So M, Sasahara K, Kardos J, Naiki H, Goto Y: Aggregation-phase diagrams of β_2 -microglobulin reveal temperature and salt effects on competitive formation of amyloids versus amorphous aggregates. *J Biol Chem* 293(38): 14775-14785, 2018.

6) Naiki H, Sekijima Y, Ueda M, Ohashi K, Hoshii Y, Shimoda M, Ando Y. Human amyloidosis, still intractable but becoming curable: the essential role of pathological diagnosis in the selection of type-specific therapeutics. *Pathol Int* 2020; published in Early View on 21 January, 2020 DOI:10.1111/pin.12902.

7) Muta H, So M, Sakurai K, Kardos J, Naiki H, Goto Y. Amyloid formation under complicated conditions in which β_2 -microglobulin coexists with its proteolytic fragments. *Biochemistry* 58(49): 4925-4934, 2019.

8) Noji M, Sasahara K, Yamaguchi K, So M, Sakurai K, Kardos J, Naiki H, Goto Y. Heating during agitation of β_2 -microglobulin reveals that supersaturation breakdown is required for amyloid fibril formation at neutral pH. *J Biol Chem* 294(43): 15826-15835, 2019.

9) Zhang C-M, Yamaguchi K, So M, Sasahara K, Ito T, Yamamoto S, Narita I, Kardos J, Naiki H, Goto, Y. Possible mechanisms of polyphosphate-induced amyloid fibril formation of β_2 -microglobulin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 116(26): 12833-12838, 2019.

2. 学会発表

内木宏延

1) Yamada M, 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: Possible human-to-human transmission of cerebral β -amyloidosis via cadaveric dura mater grafting. Alzheimer's Association International Conference (AAIC) 2017, London, July 16-20, 2017.

2) Yamaguchi I, Kokubo Y, Yamashita T, Ueda M, Okoshi T, Matsumine A, Ando Y, Naiki H: Class I small leucine-rich proteoglycans(SLRPs) colocalize

with the A β 2M amyloid deposits: Implications for the roles of SLRP core proteins in the pathogenesis of dialysis-related amyloidosis. The XVIth International Symposium on Amyloidosis, Kumamoto, March 26-29, 2018.

3) 内木宏延: ヒトアミロイドーシス発症の分子機構. 第 107 回日本病理学会総会, 札幌, 6,21-23, 2018.

4) 内木宏延: 病型診断の重要性とアミロイドーシス調査研究班の取り組み (アミロイドーシスの診断法の発展を追う). 第 6 回日本アミロイドーシス研究会学術集会, 松本, 8,25, 2018.

5) 内木宏延: アミロイドーシス発症の分子機構と病型診断の重要性 (アミロイドーシス発症の原理に基づく予測と予防の新展開). 第 91 回日本生化学会大会, 京都, 9,24-26, 2018.

6) 中島 真, 下田 将之, 岩男 泰, 亀山 香織, 内木 宏延, 金井 弥栄: 消化管に限局した原発性アミロイドーシス 4 症例の検討. 第 108 回日本病理学会総会, 東京, 5,9-11, 2019.

7) 遠藤 芳徳, 長谷川 一浩, 野村 寮, 有島 英孝, 菊田 健一郎, 山下 太郎, 井上 泰輝, 植田 光晴, 安東 由喜雄, Mark R.Wilson, 濱野 忠則, 中本 安成, 内木 宏延: 脳アミロイドアンギオパチーを抑制する細胞外シャペロン-In vitro モデルからの提案 (アミロイド基礎科学の新展開). 第 7 回日本アミロイドーシス学会学術集会, 東京, 8,30, 2019.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得

安東由喜雄

1) 名称: トランスチレチン (TTR) 関連眼アミロイドーシスのための siRNA 療法

出願中: 出願番号 特願 2017-157474 (日本)

出願日: 2017 年 8 月 17 日

出願中: 出願番号 15/660697 (米国)

出願日: 2017 年 7 月 26 日

登録: 出願番号 11763336.2

登録番号: 2552456 (独・仏・英)

出願日: 2011 年 3 月 29 日

登録日: 2017 年 8 月 23 日登録

発明者: 安東 由喜雄, 城野 博史, Rene Alvarez

Dinah Sah

2) 発明の名称: 新規なアミロイド線維生成抑制剤
整理番号: 14049US14 (米国)

出願番号: 15/580630

出願年月日: 2016/06/10

権利者(発明者): 安東由喜雄

3) 発明の名称: 抗トランスサイレチンヒト化抗体
整理番号: 13020EP09 (米国)

出願番号: 15743230.3

出願日: 2015/01/23

権利者(発明者): 安東由喜雄

4) 発明の名称: 抗トランスサイレチンヒト化抗体
整理番号: 6517156

出願番号: 2015-559913

出願日: 2015/01/23

取得年月日: 2019/4/26

権利者(発明者): 鳥飼正治, 細井亜樹彦, 竹尾智予, 上野真代, 副島見事, 中島敏博, 安東由喜雄, 城野博史, 蘇宇, 水口峰之

東海林幹夫

発明の名称: ワクチンを蓄積する形質転換ダイズ植物およびその利用

特許登録番号: 特許第 5709097 号

共願人: 東海林 幹夫, 北興化学工業株式会社, 農業・食品産業技術

畑 裕之

1) 名称: 多発性骨髄腫新規治療薬

出願日: 2017 年 1 月 9 日出願

権利者: 松岡 雅雄, 河野 和, 畑 裕之 (出願中)

2) 発明の名称: 多発性骨髄腫治療用医薬用組成物

出願番号: 特願 2018-097003

出願日: 2018 年 05 月 21 日

出願人: 国立大学法人 熊本大学

発明者: 松岡 雅雄, 河野 和, 畑 裕之

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

なし。