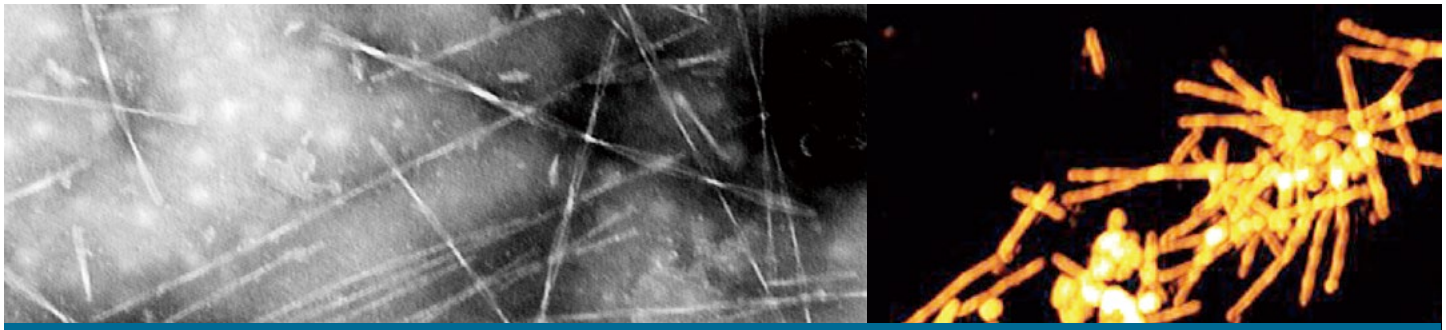
第6回 The 6th Annual Meeting of the Japan Amyloidosis Research Society

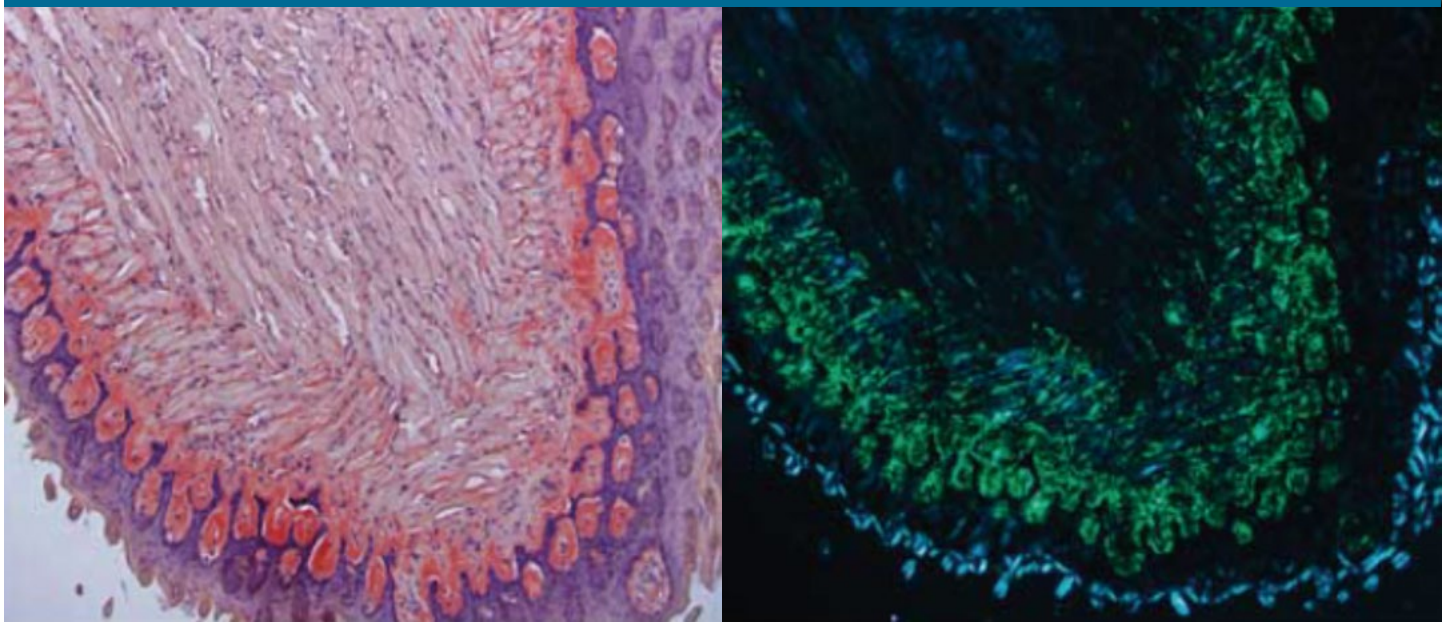
日本アミロイドーシス研究会学術集会

プログラム・抄録集



アミロイドーシスとはなんだろう？

分子構造～病態の理解から画期的診断～治療法を探る



会　期　2018年8月25日(土)

会　場　信州大学医学部附属病院　長野県松本市旭3-1-1

大会長　樋口 京一　信州大学 医学部医学科 加齢生物学教室
信州大学 バイオメディカル研究所 神経難病学部門

第６回 日本アミロイドーシス研究会学術集会

The 6th Annual Meeting of
the Japan Amyloidosis Research Society

「アミロイドーシスとはなんだろう?
分子構造～病態の理解から画期的診断～治療法を探る」

会　期　2018年8月25日（土）

会　場　信州大学医学部附属病院 外来診療棟4階
〒390-8621 長野県松本市旭3-1-1

大会長　樋口　京一
信州大学 医学部医学科 加齢生物学教室
信州大学 バイオメディカル研究所 神経難病学部門

共　催　信州大学医学部
信州大学先鋭領域融合研究群バイオメディカル研究所

大 会 長 挨 拶

第６回日本アミロイドーシス研究会学術集会
大会長　樋口　京一

この度、2018年8月25日（土）に信州大学医学部附属病院におきまして第６回日本アミロイドーシス研究会学術集会を開催させて頂くことになりました。日本アミロイドーシス研究会はアミロイドーシスの成因と病態、診断法、治療法に関する理解を広め、同時にわが国のアミロイドーシス研究を一層活性化する目的で、2012年に設立されました。臨床と基礎の研究者による情報交換を促進し、またより広範囲な分野の研究者や、医療および社会への応用を目指す人材への情報提供を目指して、年一回の学術集会が開催されてまいりました。昨年度は第５回学術集会が島崎千尋先生の御尽力で、初めて東京から離れて、京都で開催されました。今回は、第６回学術集会を爽やかな信州松本市で開催させていただくことを大変光栄に存じます。

1980年にGlennerが「アミロイドーシスとはアミロイド線維と呼ばれる異常構造タンパク質が全身の種々な処へ沈着して、組織または臓器の機能障害が生じる疾患である」との疾患概念を提唱して以来、「アミロイドーシス」をめぐる状況は臨床家から基礎研究者までを巻き込み、大いに発展した結果、新たな治療法が開発され、長らく治療困難と見なされていたアミロイドーシスは、今や不治の病と諦める疾患ではなくなりつつあります。一方で解決すべき課題もますます増加しているのが現状です。アミロイドーシスという疾患概念が拡大していく中で、数多くの重要なアミロイドーシス関連疾患が提唱され、また生命現象におけるアミロイド線維様タンパク質凝集の重要性も増加しています。そこで「アミロイドーシスとはなんだろう?　分子構造～病態の理解から画期的診断～治療法を探る」というテーマで、アミロイドーシスの基礎・臨床研究や診療・治療の最近の進歩を幅広く学び、その克服をめざして討論を行いたいと思います。

今回は本学術集会としては初めて基礎研究者である私が担当させて頂くことになりました。臨床の立場から信州大学の第三内科の先生方にご援助いただき、プログラム委員会によって企画された3つのシンポジウムの一つにはアミロイドーシスの伝播現象を取り上げ、また画期的な治療法や診断法について国内外の研究者とともに、最新の知見についてご議論頂きます。

その他の領域におきましても、これまで以上に幅広い分野の先生方に参加して頂き実りのある学術集会にしたいと考えております。また学術集会の前日（24日）には、信州大学バイオメディカル研究所との共催で外国からの研究者と信州大学の研究者によるミニ国際シンポジウムを開催いたします。

アミロイドーシスの専門家はもとより、アミロイドーシスに興味をお持ちの方々にとっても、アミロイドーシス学の基礎から臨床までの最新情報をまとめて勉強でき、また色々な分野の参加者と情報交換ができるまたとない機会を提供できるように努める所存です。まだ残暑が厳しい時期とは存じますが、是非とも、多数の皆様に、清涼な信州松本にご参集いただき、活発な交流をしていただけることを、心よりお待ちしております。

日 程 表

	講演会場 1（大会議室）	講演会場 2（中会議室）	ポスター会場 1・2（研修室 4 ～ 6）	班会議（研修室 7）
8:00				
		【幹事会】 8：30 ～ 9：00	【ポスター貼付】 8：00 ～ 10：00	
9:00	【開会式・総会】 9：00 ～ 9：20			
	【シンポジウム 1】 9：20 ～ 10：50 アミロイドーシスの伝播現象 座長：樋口　京一、長谷川成人 演者：小野賢二郎、長谷川成人、永井　義隆、村上　智亮			
10:00				
11:00	【シンポジウム 2】 10：50 ～ 12：00 アミロイドーシス治療法の画期的発展 座長：関島　良樹、山田　正仁 演者：山下　太郎、奥田　恭章、鈴木　憲史		【ポスター展示】 10：00 ～ 17：00	
12:00				
	【ランチョンセミナー 1】 12：20 ～ 13：20 全身性アミロイドーシス update 座長：安東由喜雄 演者：関島　良樹 （共催：ファイザー㈱）	【ランチョンセミナー 2】 12：20 ～ 13：20 AL アミロイドーシスの診断と治療 ～多発性骨髄腫と比較して～ 座長：島崎　千尋 演者：畑　裕之 （共催：武田薬品工業㈱、日本製薬㈱）		
13:00				
			【ポスター閲覧】（コーヒーブレイク） 13：30 ～ 14：30	【班会議】 13：30 ～ 14：30
14:00				
	【シンポジウム 3】 14：40 ～ 16：10 アミロイドーシスの診断法の発展を追う 座長：矢﨑　正英、内木　宏延 演者：矢﨑　正英、内木　宏延、小口　和浩、植田　光晴		【ポスター展示】 10：00 ～ 17：00	
15:00				
16:00	【特別企画】 16：10 ～ 17：00 座長：樋口　京一 ①The XVIth International Symposium on Amyloidosisの報告 演者：安東由喜雄 ②Selected Posters（4名）			
17:00			【ポスターディスカッション】 17：00 ～ 18：00	
18:00	【閉会式】 18：00 ～ 18：10		【ポスター撤去】 18：00 ～ 19：00	
19:00	【懇親会／優秀ポスター賞発表】 18：20 ～ 20：30 会場／ 5F ソレイユ			
20:00				

アクセス

■ 会場

信州大学医学部附属病院 外来診療棟 4 階

〒 390-8621　長野県松本市旭 3-1-1

※外来診療棟は全館禁煙になっており
ますのでご協力ください。

■ タクシーでお越しの場合

会場までタクシーをご利用の方は
「信大病院玄関口」とお伝えください。

■ バスでお越しの場合

・JR 松本駅お城口（東口）を出て右前方、松本バスターミナルから
のりば 1 「信大横田循環線」、または「信大経由浅間温泉行」乗車
→「信州大学前」バス停下車

・松本駅前にある「松本駅お城口（3 番のりば）」バス停から
「北市内線」バス（西回り・東回り どちらも可）乗車
→「信大病院南口」バス停下車（東回り）or「信大病院玄関前」バス停下車（西回り）

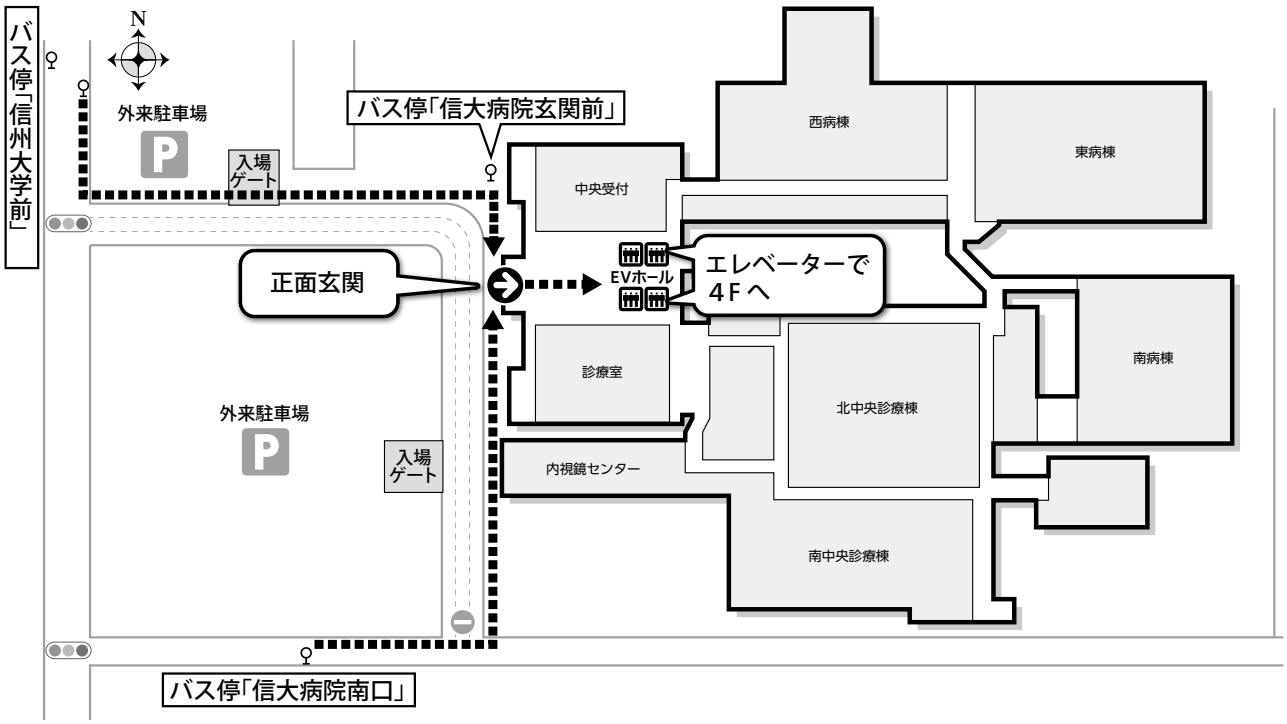
■ 駐車場について（自家用車の場合）

お車でご来場の方は、外来駐車場をご利用ください。

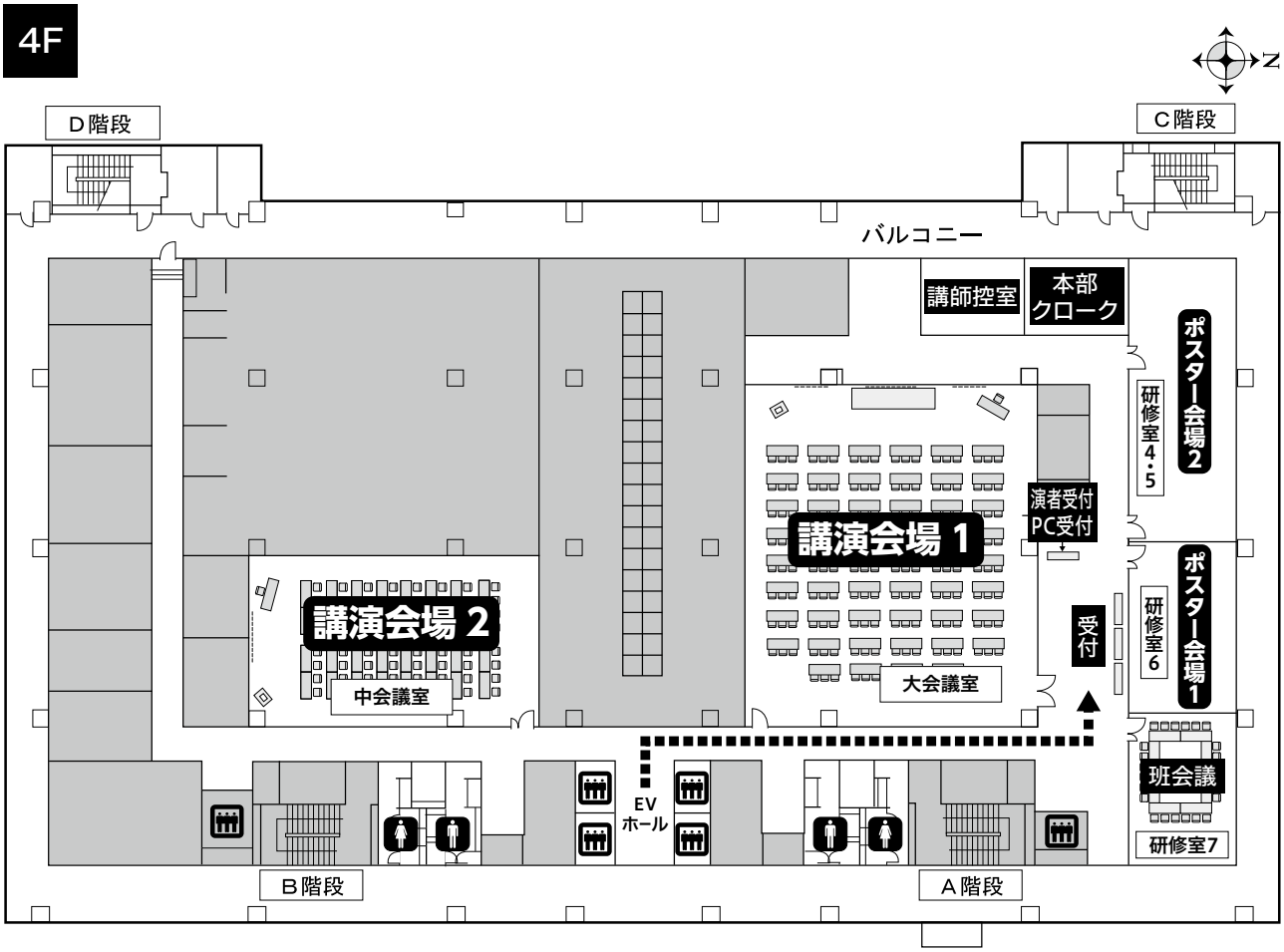
※受付にて割引券をお渡し致しますので、お申し出ください。(有料 200 円)

会　場　図

1F　会場へのルート



4F



参加者の皆様へ

1. 受付

- 日　時　：　2018 年 8 月 25 日 (土) 8:00 ～
- 会　場　：　信州大学医学部附属病院 外来診療棟 4F

2. 参加登録

- 受付にて学会参加費をお支払ください。

  会　員　：　5,000 円

  非会員　：　5,000 円

  学生（院生含む）、初期研修医　：　無料

  ※学生の方は学生証等をご提示ください。

- 参加証に所属 · 氏名をご記入の上、会場内では常時着用してください。

3. プログラム・抄録集

- 受付にて 1 冊 1,000 円で販売いたします。

  ※会員の方は事前にお送りするプログラム · 抄録集（本冊子）をご持参ください。

  ※非会員の方で希望される方、ならびにお持ちでない方は、ご購入ください。

  ※当日、会員として入会手続きをされた方には、無料でお渡しいたします。

4. 総会・開会式

- 日　時　：　8 月 25 日 (土) 9:00 ～ 9:20
- 会　場　：　講演会場 1（外来診療棟 4F　大会議室）

5. 懇親会

- 日　時　：　8 月 25 日 (土) 18:20 ～ 20:30
- 会　場　：　レストラン「ソレイユ」（外来診療棟 5F）
- 参加費　：　3,000 円（当日、受付にて受け付けます。懇親会にご参加の方は必ず 17:30 までに参加登録をお済ませください。）

※優秀ポスター賞の表彰式を行います。

※会場内では必ず参加証を着用してください。

6. ランチョンセミナー

- 時　間　：　12:20 ～ 13:20
- 会　場　：　ランチョンセミナー 1……講演会場 1（外来診療棟 4F　大会議室）
  ランチョンセミナー 2……講演会場 2（外来診療棟 4F　中会議室）

※会場前にて昼食をお配りします。会場内でお召し上がりください。

7. クローク

- お預かり時間　：　8:00 ～ 18:00

※ご希望の方は、クロークにてお申し付けください。

※貴重品はご自身にて保管ください。

8. その他

- 会場内は禁煙です。
- 会場内での携帯電話・スマートフォンの使用は他の参加者の迷惑となりますのでご遠慮ください。ご入場の際は、マナーモードに設定してください。

座長・コメンテーター・演者の皆様へ

■ 座長の先生方へ

- 担当セッション開始 30 分前までに「受付」へお越しの上、ご到着の旨をお伝えください。開始 10 分前に会場前方の「次座長席」にご着席ください。
- 各セッションの進行は座長に一任しますが、時間厳守でお願いいたします。

■ ポスターディスカッションのコメンテーターの先生方へ

- コメンテーターの先生方にはポスターディスカッションで優秀ポスター賞の候補を推薦していただきます。
- ポスターディスカッション開始までに、受付にて推薦用紙を受け取り担当セッションのポスター前へお越しください。

■ シンポジウム・ランチョンセミナー・特別企画等の先生方へ

1. 発表時間

シンポジウム	22 分（質疑応答含む）
ランチョンセミナー	60 分（質疑応答含む）
特別企画 1	15 分（質疑応答含む）
特別企画 2	8 分（質疑応答なし）

2.データ受付

PC 受付は参加受付の横に設置します。(受付時間　8:00 ～ 16:00)
発表の 30 分前までに、USB メモリをご持参の上、PC 受付にて動作確認を必ず行ってください。

3.発表形式

本会は PC（Windows10、アプリケーションは Power Point 2010/2013/2016）での発表といたします。音声出力はできませんのでご了承ください。

《メディアを持参される場合》
受付可能なメディアは USB メモリのみです。当日発表されるデータ以外のデータを入れないようにしてください。

《Mac は PC 持ち込みの場合のみ対応可能です》
AC アダプター、D-Sub15 ピンの接続ケーブルを必ずご持参ください。また、スクリーンセーバー、パスワード、省電力設定は事前に解除してください。
念のため、当日の発表データを USB メモリに保存してご持参ください。

■ ポスター発表（一般演題）の先生方へ

1.スケジュール

ポスター貼付	8:00 ～ 10:00
ポスタービューイング	10:00 ～ 17:00
ポスターディスカッション	17:00 ～ 18:00
ポスター撤去	18:00 ～ 19:00

2.ポスターボードサイズ

横幅 90㎝×高さ 210㎝のボードに掲示していただきます。

ボードの左上、20㎝× 20㎝にポスター番号を事務局にて貼付します。

3.ご発表について

ポスターディスカッション（17:00 ～ 18:00）

ポスターディスカッションの間、ご自身のポスター前にお立ちになり、参加者とディスカッションを行ってください。各セッションに 2 名のコメンテーターが付きます。

発表者によるポスタープレゼンテーションは行いませんが、コメンテーターを中心に討議を行います。セッションにより演題数が異なりますので時間配分はコメンテーターに適宜調整いただきます。

4.優秀ポスター賞について

優秀ポスター賞の表彰は、懇親会（18：20 ～、外来診療棟 5F レストラン「ソレイユ」）にて行われます。

プログラム

■講　演■

【シンポジウム1】　9:20 ～ 10:50　講演会場 1（大会議室）

アミロイドーシスの伝播現象

［座　長］ **樋口　京一**（信州大学 医学部医学科 加齢生物学教室／信州大学 バイオメディカル研究所 神経難病学部門）
長谷川成人（東京都医学総合研究所）

S1-1　蛋白凝集から神経変性疾患の治療戦略を探る
小野賢二郎（昭和大学 医学部 脳神経内科）

S1-2　タウ病変の伝播を再現するマウスモデル
長谷川成人（東京都医学総合研究所）

S1-3　ポリグルタミン蛋白質のβシート構造転移・プリオン様構造伝播と治療戦略
永井　義隆（大阪大学大学院 医学系研究科 神経難病認知症探索治療学）

S1-4　動物アミロイドーシスの病態と伝播
村上　智亮（東京農工大学 獣医毒性学）

【シンポジウム2】　10:50 ～ 12:00　講演会場 1（大会議室）

アミロイドーシス治療法の画期的発展

［座　長］ **関島　良樹**（信州大学 脳神経内科,リウマチ・膠原病内科）
山田　正仁（金沢大学大学院 脳老化・神経病態学（神経内科学））

S2-1　AAアミロイドーシスにおける新規治療法の発展と現況
奥田　恭章（道後温泉病院リウマチセンター 内科）

S2-2　ALアミロイドーシスの早期診断と治療の進歩
鈴木　憲史（日本赤十字社医療センター 骨髄腫・アミロイドーシスセンター）

S2-3　遺伝性ATTRアミロイドーシスの新規疾患修飾療法
山下　太郎（熊本大学医学部附属病院 脳神経内科 神経難病診療体制構築事業／アミロイドーシス診療センター）

【ランチョンセミナー 1】　12:20 ～ 13:20　講演会場 1（大会議室）

L1　**全身性アミロイドーシス update**

［座　長］ **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）
［演　者］ **関島　良樹**（信州大学 脳神経内科,リウマチ・膠原病内科）
［共　催］ **ファイザー株式会社**

【ランチョンセミナー 2】　12:20 ～ 13:20　講演会場 2（中会議室）

L2　**AL アミロイドーシスの診断と治療 ～多発性骨髄腫と比較して～**

［座　長］ **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）
［演　者］ **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 生体情報解析学分野）
［共　催］ **武田薬品工業株式会社・日本製薬株式会社**

【シンポジウム 3】　14:40 ～ 16:10　講演会場 1（大会議室）

アミロイドーシスの診断法の発展を追う

［座　　長］ **矢崎　正英**（信州大学 バイオメディカル研究所 神経難病学部門）
内木　宏延（福井大学 医学部 分子病理）

S3-1　Laser MicrodissectionとLC−MS／MSを用いプロテオーム解析法:
本邦では未同定であった幾つかの非AL型アミロイドーシス病型の発見
矢崎　正英（信州大学 バイオメディカル研究所 神経難病学部門）

S3-2　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
内木　宏延（福井大学 医学部 分子病理）

S3-3　PiB-PETを用いた体内アミロイド蓄積の可視化
小口　和浩（慈泉会 脳画像研究所／相澤病院 放射線画像診断センター）

S3-4　アミロイドーシスの非侵襲的診断・病態評価法の発展
植田　光晴（熊本大学 神経内科）

【特別企画】　16:10 ～ 17:00　講演会場 1（大会議室）

［座　　長］ **樋口　京一**（信州大学 医学部医学科 加齢生物学教室／信州大学 バイオメディカル研究所 神経難病学部門）

SL1　The XVIth International Symposium on Amyloidosis の報告
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）

SL2　Selected Posters

①トランスサイレチンのアミロイド線維形成を阻害する天然化合物の探索
水口　峰之（富山大学大学院 医学薬学研究部）

②線維芽細胞がトランスサイレチンアミロイド沈着形態に与える影響に関する解析
三隅　洋平（熊本大学 神経内科）

③イメージング質量分析法を用いたアルツハイマー病および
脳アミロイドアンギオパチー脳プロテオーム解析
池川　雅哉（同志社大学 生命医科学部）

④有機溶媒を用いたFFPE試料からのアミロイド特異的抽出法
上家　潤一（麻布大学 獣医学部 病理学研究室）

■ ポスター発表 ■

【一般演題】　ポスターディスカッション 17:00 ～ 18:00　ポスター会場 1（研修室 6）

1. AL アミロイドーシス

［コメンテーター］
淵田　真一（JCHO京都鞍馬口医療センター 血液内科）
加藤　修明（信州大学 脳神経内科,リウマチ・膠原病内科）

P1-1
ALアミロイドーシス症例における自家移植と化学療法のみによる治療の予後の比較
宮崎　寛至（日本赤十字社医療センター 血液内科）

P1-2
心ALアミロイドーシス45例における突然死に関する後方視的検討
淵田　真一（JCHO京都鞍馬口医療センター 血液内科）

P1-3
化学療法が奏功したALアミロイドミオパチーの1例
岡田　匡充（熊本大学大学院 生命科学研究部 神経内科学分野）

P1-4
ALアミロイドーシス治療に伴うボルテゾミブニューロパチーの病像と電気生理学的特徴およびその発症予測因子
加藤　修明（信州大学 脳神経内科,リウマチ・膠原病内科）

P1-5
再発性/難治性全身性ALアミロイドーシスに対するレナリドミド-デキサメサゾン療法の有効性
上野　晃弘（信州大学 脳神経内科,リウマチ・膠原病内科）

P1-6
イメージング質量分析法を用いた腎アミロイドーシスのプロテオミック病理診断
武笠　結天（同志社大学 生命医科学部 医生命システム学科）

【一般演題】　ポスターディスカッション 17:00 ～ 18:00　ポスター会場 1（研修室 6）

2. ATTR アミロイドーシス 1

［コメンテーター］
水口　峰之（富山大学大学院 医学薬学研究部）
小池　春樹（名古屋大学 神経内科）

P2-1
血中異型TTRを減少させる肝移植は非V30M型遺伝性ATTRアミロイドーシスに対して有効なのか?
山下　太郎（熊本大学 神経内科）

P2-2
ドミノ肝移植関連医原性アミロイドーシスにおける組織沈着アミロイド蛋白の病理学的・生化学的解析
矢崎　正英（信州大学 バイオメディカル研究所）

P2-3
医原性トランスサイレチンアミロイドニューロパチーの臨床病態解析
増田　曜章（熊本大学大学院 生命科学研究部 神経内科学分野）

P2-4
トランスサイレチンのアミロイド線維形成を阻害する天然化合物の探索
水口　峰之（富山大学大学院 医学薬学研究部）

P2-5
ATTRmアミロイドーシスにおけるアミロイド線維の伸長と組織障害に関する超微形態学的検討
小池　春樹（名古屋大学 神経内科）

P2-6
線維芽細胞がトランスサイレチンアミロイド沈着形態に与える影響に関する解析
三隅　洋平（熊本大学 神経内科）

P2-7
遺伝性トランスサイレチン Tyr114Cys アミロイドーシスモデルマウス作成とその病理・生化学的解析
儀口　藍斗（熊本大学大学院 生命科学研究部 神経内科学）

【一般演題】　ポスターディスカッション 17:00 ～ 18:00　ポスター会場 1（研修室 6）

3. ATTR アミロイドーシス 2

［コメンテーター］
樋口　京一（信州大学 医学部医学科 加齢生物学教室／信州大学 バイオメディカル研究所 神経難病学部門）
植田　光晴（熊本大学医学部附属病院 神経内科）

P3-1　左室内血栓を呈した心アミロイドーシス（野生型トランスサイレチン）の一症例
山本　博之（公立昭和病院 心臓血管センター 循環器内科）

P3-2　法医解剖により野生型ATTRアミロイドーシスへの罹患が判明した2症例
塩崎　哲也（信州大学 医学部 法医学教室）

P3-3　Direct MALDI-TOF-MSを用いた変異型トランスサイレチンの迅速な検出
野村　隼也（熊本大学大学院 生命科学研究部 神経内科学分野）

P3-4　遺伝性ATTRアミロイドーシス（FAP）における腹壁脂肪生検の感度に関する検討
中瀬　　卓（熊本大学医学部附属病院 神経内科）

P3-5　本邦初の遺伝性トランスサイレチンアミロイドーシス（ATTR Thr49Ser）の臨床像解析
岡崎　孝広（熊本大学大学院 生命科学研究部 神経内科学分野）

P3-6　Val107 ATTR変異を認めたFAPの1例
喜多也寸志（兵庫県立姫路循環器病センター 神経内科）

P3-7　全国疫学調査による遺伝性トランスサイレチンアミロイドーシスの病態解析
植田　光晴（熊本大学医学部附属病院 神経内科）

【一般演題】　ポスターディスカッション 17:00 ～ 18:00　ポスター会場 2（研修室 4･5）

4. AA アミロイドーシス／透析アミロイドーシス

［コメンテーター］
奥田　恭章（道後温泉病院リウマチセンター 内科）
黒田　　毅（新潟大学 保健管理センター）

P4-1　透析アミロイドーシスの重症度と歩行機能の関連性の検討:
アミロイドーシス全国疫学調査より
星野　純一（虎の門病院 腎センター）

P4-2　生物学的製剤による高齢関節リウマチ合併アミロイドーシス症例の予後改善の可能性
黒田　　毅（新潟大学 保健管理センター）

P4-3　LPS, LTA刺激によるマウス肺でのSAA1, SAA3 mRNAの発現
川﨑　晴華（岐阜大学 応用生物科学部 共同獣医学科）

P4-4　若齢ウズラにおけるAAアミロイド症の経口伝播
三好　知行（東京農工大学 農学部 獣医毒性学研究室）

P4-5　ヒト末梢血単核球との反応により生じたヒトrSAA断片の解析
川口　公平（自治医科大学 臨床検査医学）

【一般演題】　ポスターディスカッション 17:00 ～ 18:00　ポスター会場 2（研修室 4･5）

5. 脳アミロイドーシス

［コメンテーター］
浜口　毅（金沢大学大学院 医薬保健学総合研究科 脳老化･神経病態学（神経内科学））
亀谷富由樹（公益財団法人 東京都医学総合研究所 認知症･高次脳機能研究分野）

P5-1
イメージング質量分析法を用いたアルツハイマー病および脳アミロイドアンギオパチー脳プロテオーム解析
池川　雅哉（同志社大学 生命医科学部）

P5-2
アルツハイマー病における脳微小出血と脳脊髄液循環障害の関連性についての検討
黒田　岳志（昭和大学 医学部 内科学講座 脳神経内科学部門）

P5-3
FK506の孤発性クロイツフェルトヤコブ病感染モデルにおける治療効果
中垣　岳大（長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 感染分子解析学）

P5-4
固定脳組織からのアミロイドおよびアミロイド様タンパク質の抽出およびその網羅的解析
亀谷富由樹（公益財団法人 東京都医学総合研究所 認知症･高次脳機能研究分野）

P5-5
若年発症の脳アミロイドアンギオパチーの臨床病理学的検討
浜口　毅（金沢大学大学院 医薬保健学総合研究科 脳老化･神経病態学（神経内科学））

P5-6
AAアミロイドーシス罹患フラミンゴにおける脳血管アミロイド症
小野　歩（東京農工大学 農学部 獣医毒性学研究室）

【一般演題】　ポスターディスカッション 17:00 ～ 18:00　ポスター会場 2（研修室 4･5）

6. 実験的アミロイドーシス

［コメンテーター］
宗　正智（大阪大学 蛋白質研究所）
八谷　如美（東京都立産業技術研究センター）

P6-1
ポリリン酸によって誘導されるα-シヌクレインのアミロイド線維形成中間体の検出
宗　正智（大阪大学 蛋白質研究所）

P6-2
αシヌクレインのアミロイド線維形成におけるポリリン酸の効果
山口　圭一（大阪大学 蛋白質研究所）

P6-3
αシヌクレインアミロイド線維形成を促進及び抑制する溶液条件
笹原　健二（大阪大学 蛋白質研究所）

P6-4
タンパク質性アミロイド線維に対する高強度赤外レーザーの照射効果
川崎　平康（東京理科大学 総合研究院 赤外自由電子レーザー研究センター）

P6-5
鶏卵白リゾチームのアミロイド形成に対するpH／イオン強度の影響とジチオスレイトール添加による阻害作用
阪口　知代（東京理科大学 薬学部）

【一般演題】　ポスターディスカッション 17:00 ～ 18:00　ポスター会場 2（研修室 4･5）

7. その他のアミロイドーシス 1

［コメンテーター］
森　政之（信州大学 医学部医学科 加齢生物学教室）
後藤　祐児（大阪大学 蛋白質研究所）

P7-1　インスリン由来アミロイドーシスのエコー輝度とアミロイド沈着の均質性についての検討
菊地　実（医療法人 萬田記念病院 放射線科）

P7-2　インスリンアミロイドーマにおけるインスリン作用減弱の病態解析
中村　真琴（熊本大学大学院 生命科学研究部 神経内科）

P7-3　インスリンアナログの*in vitro* および *in vivo* におけるアミロイド形成性の比較
大野　由依（城西大学大学院 薬学研究科）

P7-4　ApoA-Iアミロイド構造を特異的に認識する新規モノクローナル抗体の開発
扇田　隆司（京都薬科大学）

P7-5　酸化ストレス抑制剤の継続摂取によるマウスAApoAIIアミロイドーシスの進行抑制効果（2）
代　健（信州大学 医学部医学科 加齢生物学教室）

P7-6　運動によるAApoAIIアミロイドーシス抑制効果とメカニズムの解析
崔　小冉（信州大学 医学部医学科 加齢生物学教室）

【一般演題】　ポスターディスカッション 17:00 ～ 18:00　ポスター会場 2（研修室 4･5）

8. その他のアミロイドーシス 2

［コメンテーター］
吉長　恒明（信州大学 脳神経内科,リウマチ･膠原病内科）
村上　智亮（東京農工大学 獣医毒性学）

P8-1　有機溶媒を用いたFFPE試料からのアミロイド特異的抽出法
上家　潤一（麻布大学 獣医学部 病理学研究室）

P8-2　FFPE組織を用いたLC-MS/MSにより原因蛋白質同定に至った全身性アミロイドーシスの1剖検例
青山　智志（札幌医科大学 医学部 病理学第二講座）

P8-3　県立静岡がんセンターにおける結膜アミロイドーシス5例の総括
柏木　広哉（静岡県立静岡がんセンター 眼科）

P8-4　野生型シスタチンC型 アミロイドーシスを呈した消化管アミロイドーマの一例（続報）
吉長　恒明（信州大学 脳神経内科, リウマチ･膠原病内科）

P8-5　イヌの乳腺腫瘍随伴アミロイドーシスにおける前駆タンパク同定の試み
村上　智亮（東京農工大学 獣医毒性学）

P8-6　アミロイド小体の組織学的･生化学的解析
金縄　京佑（熊本大学大学院 生命科学研究部 神経内科学分野）

MEMO

シンポジウム 1

アミロイドーシスの伝播現象

9:20 ～ 10:50　講演会場 1（大会議室）

〈座長〉 樋口　京一
信州大学 医学部医学科 加齢生物学教室／信州大学 バイオメディカル研究所 神経難病学部門
長谷川　成人
東京都医学総合研究所

S1-1　蛋白凝集から神経変性疾患の治療戦略を探る

小野　賢二郎
昭和大学 医学部 脳神経内科

S1-2　タウ病変の伝播を再現するマウスモデル

長谷川　成人
東京都医学総合研究所

S1-3　ポリグルタミン蛋白質のβシート構造転移・プリオン様構造伝播と治療戦略

永井　義隆
大阪大学大学院 医学系研究科 神経難病認知症探索治療学

S1-4　動物アミロイドーシスの病態と伝播

村上　智亮
東京農工大学 獣医毒性学

S1-1 蛋白凝集から神経変性疾患の治療戦略を探る

小野　賢二郎
昭和大学 医学部 脳神経内科

アルツハイマー病（Alzheimer's disease: AD）の病理学的特徴は、老人斑（amyloid β蛋白：Aβ）、神経原線維変化（tau）、神経細胞の消失であり、Aβ凝集が、tau と共に AD の発症機序に深く関与すると考えられている（アミロイド仮説）。Aβが凝集して Aβ線維が形成されていく過程は、重合核依存性重合モデルに従うとされている。重合核形成相は熱力学的に起こりにくく、反応全体の律速段階になっているが、いったん重合核が形成されると、線維伸長相は重合核、あるいはすでに存在する線維断端（シード）に Aβが立体構造を変化させながら次々に結合することにより、速やかに進行する。近年、最終段階である Aβ線維より、早期の凝集段階であるオリゴマーの方がより毒性が強いとされている（オリゴマー仮説）。

我々は、高速原子間力顕微鏡を用いて、Aβ42 線維が stepwise に形成されるだけでなく、一方向優位性があること、線維は、直線型、らせん型の 2 つの型が存在し、両方の型を併せ持つハイブリッド型もみられることを明らかにした。また、中間凝集体である高分子オリゴマーは、モノマーから最終段階である Aβ42 線維が形成される経路（on-pathway）とは違った別の凝集経路（off-pathway）に位置し、モノマーに一旦脱重合してから on-pathway に入ることを証明した。

パーキンソン病（Parkinson's disease: PD）や Lewy 小体型認知症の病態においても従来、Lewy 小体として蓄積するα-synuclein 蛋白（αS）の線維が神経毒性を発揮すると考えられていたが、Aβと同じく、プロトフィブリルや可溶性オリゴマーの研究に注目が集まっている。

また、近年、神経変性疾患の進行メカニズムとして、細胞内蛋白凝集体が細胞から細胞へと広がり、伝播した先でシードとして機能し、次々と蛋白凝集体形成が加速していくという「伝播仮説」が提唱されている。PD 患者においては、便秘などの消化管症状の発生が、運動障害の発生に先行する場合が少なくないが、αS 凝集体は腸神経にも認められ、αS が腸管から脳内へ伝播していく可能性も報告されている。

最近、我々は、腸内細菌叢によって産生される短鎖脂肪酸やフェノール化合物が AβやαS のオリゴマー形成を抑制することを明らかにした。

本講演では、病態蛋白凝集の観点から神経変性疾患の治療戦略を探りたい。

1997 年 3 月　昭和大学医学部　卒業
2002 年 9 月　金沢大学大学院医学系研究科博士課程修了
2003 年 4 月　金沢西病院脳神経センター神経内科医長
2007 年 4 月　カリフォルニア大学ロサンゼルス校（UCLA）神経学教室（David B. Teplow 教授）博士研究員
2009 年 4 月　金沢大学附属病院神経内科助教
2011 年 4 月　金沢大学附属病院神経内科講師（兼医局長）
2014 年 4 月　金沢大学附属病院神経内科　病院臨床准教授
2015 年 7 月　昭和大学医学部内科学講座脳神経内科学部門教授
　　昭和大学病院附属東病院脳神経内科診療科長

S1-2 タウ病変の伝播を再現するマウスモデル

長谷川　成人
東京都医学総合研究所

タウは微小管結合タンパク質の一種であり、mRNA スプライシングによりヒト脳では 352 ～ 441 アミノ酸からなる 6 種類のアイフォームが発現する。微小管との結合に関わる繰り返し配列が 3 つの 3R タウと 4 つの 4R タウが成熟したヒトの脳では発現する。構造的には明瞭な構造を取らない natively unfolded protein の一種とされている。一方、アルツハイマー病（AD）やピック病（PiD）、進行性核上性麻痺（PSP）、皮質基底核変性症（CBD）など、様々な認知症疾患において、クロス β 構造に富むアミロイド様線維構造をとって細胞内に蓄積することが知られている。また 1998 年にタウ遺伝子（*MAPT*）変異による家族性認知症（FTDP-17）が報告され，タウの構造異常によってタウ蓄積病変を伴う認知症が発症することが証明された。タウの蓄積様式はそれぞれの疾患によって異なる。例えば AD では大脳皮質の錐体神経細胞に神経原線維変化とよばれる形態をとって蓄積するのに対し、PiD では小型の神経細胞にピック球とよばれる構造をとって蓄積する。また CBD や PSP ではそれぞれ astrocytic plaque、tuft-shaped astrocytes と呼ばれるグリア細胞内封入体などとして検出される。このようにタウ病変を伴う疾患はその病理構造物の違いで神経病理学的分類がなされている。このような多様なタウ病変がなぜ、どのようにして生じるのか、患者剖検脳由来の試料を野生型マウスの脳に接種するマウスモデルの実験結果を提示し、タウのプリオン様伝播について議論したい。

1986 年 4 月　筑波大学 大学院 修士課程 修了
1992 年 9 月　博士(医学)取得　（東京大学医学部 論文博士）
1993 年 5 月　東京大学 医学部、脳研究施設　助手
1995 年 6 月　MRC Laboratory of Molecular Biology 研究員
1999 年 2 月　東京大学 大学院 薬学系研究科　講師
2001 年 4 月　東京都精神医学総合研究所 部門長
2011 年 4 月　東京都医学総合研究所　認知症・高次脳機能研究分野 分野長

S1-3 ポリグルタミン蛋白質のβシート構造転移・プリオン様構造伝播と治療戦略

永井　義隆

大阪大学大学院 医学系研究科 神経難病認知症探索治療学

アルツハイマー病、パーキンソン病、ポリグルタミン（PolyQ）病などの多くの神経変性疾患において、蛋白質のミスフォールディング・凝集が神経変性を引き起こすという共通の発症分子メカニズムが考えられている。このうち PolyQ 病は、原因蛋白質内の PolyQ 鎖の異常伸長（＞ 40 リピート）により発症するハンチントン病、様々な脊髄小脳失調症など 9 疾患の総称である。これらの疾患では異常伸長 PolyQ 鎖を持つ変異蛋白質がミスフォールディングを生じて不溶性のアミロイド様凝集体を形成し、その結果神経細胞内に封入体として蓄積し、最終的に神経変性を引き起こすと考えられている。しかしながら、異常伸長 PolyQ 蛋白質が凝集体形成に至る過程における詳細な構造変化、神経毒性を発揮する構造体についてはこれまで未解明であった。そこで私たちは PolyQ 病発症の本態を解明することを目的として、モデル蛋白質 Thioredoxin-PolyQ（Thio-PolyQ）について、円偏光二色性分散、Native PAGE、ゲルろ過クロマトグラフィー、超遠心分析、電子 / 原子間力顕微鏡などの様々な生化学的・構造生物学的解析を行った。その結果、Thio-PolyQ は溶液状態で PolyQ 鎖長依存的に α ヘリックス構造の含有率増大を示したが、異常伸長鎖の Thio-Q62 はモノマーレベルで経時的に β シート構造への異常コンフォメーション転移を生じて、難溶性アミロイド線維様凝集体を形成した。そして、β シート構造転移した Thio-Q62 は α ヘリックス構造の Thio-Q62 の β シート構造転移を促進するというプリオン現象を証明した。さらに培養細胞へのマイクロインジェクション実験により、Thio-Q62 の可溶性 β シートモノマーが細胞毒性を発揮することを見出した。一方、異常伸長 PolyQ 鎖特異的結合ペプチド QBP1 は、Thio-Q62 の β シート構造転移を阻害して、神経変性を抑制することを明らかにした。以上の結果から、異常伸長 PolyQ 蛋白質は β シートへの異常コンフォメーション転移を経て細胞毒性を獲得し、その阻害が治療標的として重要であると結論した。そして PolyQ 病のみならず他の神経変性疾患においても、β シート構造転移による細胞毒性獲得と、アミロイド線維形成・凝集による分解抵抗性獲得の両者が神経変性疾患発症に寄与するという露出 β シート仮説を提唱する。

1990 年 3 月　大阪大学医学部卒業
1991 年 4 月～ 1995 年 3 月　大阪大学大学院医学系研究科博士課程、博士（医学）取得
1995 年 6 月～ 1997 年 5 月　大阪府立成人病センター脳神経内科・医員
1997 年 6 月～ 2000 年 3 月　米国デューク大学神経内科・博士研究員
2000 年 4 月～ 2001 年 2 月　大阪バイオサイエンス研究所第 4 研究部・学振特別研究員
2001 年 3 月～ 2007 年 4 月　大阪大学大学院医学系研究科臨床遺伝学・助手
2007 年 5 月～ 2008 年 9 月　同・准教授
2008 年10月～ 2015 年12月　国立精神・神経センター神経研究所疾病研究第四部・室長
2016 年 1 月～　大阪大学大学院医学研究科神経難病認知症探索治療学・教授

S1-4 動物アミロイドーシスの病態と伝播

村上　智亮
東京農工大学 獣医毒性学

動物のアミロイドーシスは難治性疾患であり、現在 10 種類が分類されている。AA アミロイドーシスは獣医学領域にて最もよく遭遇するアミロイドーシスの病型であり、哺乳類や鳥類、は虫類など、多くの動物種で観察される。SAA は急性期タンパクであることから、AA アミロイドーシスは慢性炎症性疾患に続発する。また、この病態を利用し、マウスやウズラなどの実験動物に対し、長期間炎症刺激を与え続けることによって、実験的に AA アミロイドーシスを誘発させることが可能である。この実験的誘発の過程において、炎症刺激に併せてアミロイドを投与することにより、アミロイド形成が増強され、AA アミロイドーシス発症までの期間が顕著に短縮されることが知られており、AA アミロイドーシスの伝播と呼ばれている。アミロイドーシスの実験的伝達は、周知の通りプリオンで実証されているが、近年では上記の AA をはじめ、Amyloid β や α-シヌクレインなど様々なアミロイドで観察されている。一方、アミロイドの経口伝播性が証明されているのはプリオン病と AA アミロイドーシスのみである。

近年、牛や家禽の骨格筋や肝臓にアミロイド沈着が見出され、これらのアミロイドを実験的に別の動物に摂取させることにより、異種動物間でのアミロイドーシスの伝播が成立することから、家畜からヒトへのアミロイドの伝播が危惧されている。また、一部の動物種では AA アミロイドーシス罹患個体の糞中からアミロイドが検出されていることから、環境中に蓄積したアミロイドを介した水平伝播による AA アミロイドーシスの集団罹患も懸念され始めた。

本講演では、AA アミロイドーシスを中心に、動物アミロイドーシスの病態や伝達性について、最新の知見を紹介していく。また、プロテオミクスを利用した動物アミロイドーシスの診断手法についても、駆け出しの研究ながら紹介する。

2010 年 3 月　帯広畜産大学畜産学部 獣医学科卒業
2013 年 9 月　岐阜大学大学院 連合獣医学研究科修了
2013年 10月　岐阜大学獣医食品衛生学研究室・特別研究員 PD
2013年 11月　東京農工大学農学部共同獣医学科・助教(現職)

MEMO

シンポジウム 2

アミロイドーシス治療法の画期的発展

10:50 ～ 12:00　講演会場 1（大会議室）

〈座長〉 関島　良樹
信州大学 脳神経内科, リウマチ・膠原病内科
山田　正仁
金沢大学大学院 脳老化・神経病態学（神経内科学）

S2-1　AAアミロイドーシスにおける新規治療法の発展と現況

奥田　恭章
道後温泉病院リウマチセンター 内科

S2-2　ALアミロイドーシスの早期診断と治療の進歩

鈴木　憲史
日本赤十字社医療センター 骨髄腫・アミロイドーシスセンター

S2-3　遺伝性ATTRアミロイドーシスの新規疾患修飾療法

山下　太郎
熊本大学医学部附属病院 脳神経内科 神経難病診療体制構築事業／
アミロイドーシス診療センター

S2-1 AAアミロイドーシスにおける新規治療法の発展と現況

奥田　恭章[1]、山田　俊幸[2]

1 道後温泉病院リウマチセンター 内科、2 自治医科大学 臨床検査医学

AA アミロイドーシスの治療戦略において 1. 前駆物質 SAA の抑制療法、2.AA 蛋白沈着阻害療法、3. 沈着したアミロイド線維の除去療法が、現在実臨床で使用及び治験が進行中である。

1. 前駆物質 SAA の抑制療法　AA アミロイドーシスは、慢性の炎症性疾患を基礎疾患として発症するが、本邦では、関節リウマチが 60% 以上を占め、IL-6 阻害療法、TNF 阻害療法においてその有用性が多く報告され、実臨床でも高い有用性をもって用いられている。他の基礎疾患としてキャスルマン病や AOSD、全身型 JIA は IL-6 阻害療法が、炎症性腸疾患では TNF 阻害療法が AA アミロイドーシス合併例で、主役として用いられる。また近年、自己炎症性疾患においてコルヒチン抵抗性家族性地中海熱（FMF）を中心に抗 IL-1β 療法が有効であることが証明され、AA アミロイドーシス合併例での有効性が報告されはじめている。さらに IL-6 阻害療法もコルヒチン抵抗性 FMF で有効例が報告され、本邦でも臨床治験が計画されている。

2. AA 蛋白沈着阻害療法　グリコサミノグリカン（GAG）は、AA 蛋白沈着において足場となる細胞表面のムコ多糖類であるが、沈着阻害物質エプロディセイトが腎機能悪化を有意に抑制させることが DB-RCT 多施設研究（フェーズ 2/3）で報告された（N Engl J Med 2007）。オーファンドラッグとしての認可を FDA 等に申請したが、末期腎不全への進行抑制と死亡に関して有意差がつかなかったことからこの時点での承認は見送られた。そこで、日本も含む全世界で症例数を増やしたフェーズ 3 の治験が計画、進行した。しかし、プライマリーエンドポイントの腎機能悪化の抑制について中間解析ではコントロール群との有意差が未だ認められず、さらなる解析が進行中である。

3. 沈着したアミロイド線維の除去療法　SAPは、全てのタイプの全身性アミロイドーシスに共沈着するが、(R)-1-[6-[(R)-2-carboxy-pyrrolidin-1-yl]-6-oxo-hexanoyl]pyrrolidine-2-carboxylic acid（CPHPC）は、血中の SAP を除去することが証明されている。また、SAP 投与後にマウス AA アミロイドーシスに抗 SAP 抗体を投与することによって、補体活性化とともに多核巨細胞によるアミロイド蛋白が除去されることが報告されている。そこで、英国おいてフェーズ 1 の治験として AA を含む 16 例の全身性アミロイドーシスに CPHPC 投与後に抗 SAP 抗体を投与し、肝硬度測定、SAP シンチ、MRI 等でアミロイド蛋白の、減少・除去の可能性が確認され、報告された（N Engl J Med 2015）。

現在、フェーズ 2 の治験が進行中であり、今後の展開が期待されている。

1986 年 3 月　香川医科大学医学部医学科卒業
1986 年 5 月　香川医科大学付属病院研修医（第一内科）
1987 年 6 月　西条中央病院（広島県東広島市）入職
1989 年 6 月　道後温泉病院リウマチセンター内科　入職
1992 年 4 月　道後温泉病院　内科部長
2009 年 4 月　道後温泉病院　副院長
2013 年 4 月　道後温泉病院　院長
2010 年 4 月　愛媛大学医学部内科学　非常勤講師兼務

S2-2 ALアミロイドーシスの早期診断と治療の進歩

鈴木　憲史、塚田　信弘、宮崎　寛至
日本赤十字社医療センター 骨髄腫・アミロイドーシスセンター

全アミロイドーシスの約70%を占め、進行の早い全身性AL型では血清フリーライトチェーン（FLC）κとλのかい離での早期診断が重要であり、早期治療介入で10年以上の生存も可能である。頻回の心不全症状や眼瞼色素沈着（アライグマ徴候）後では治療が難渋する。心臓障害は拘束性の拡張障害で右心系優位の心不全症状、低血圧、不整脈などで発症することが多い。腎障害では蛋白尿やネフローゼ症候群の原因精査のため腎生検を行い、確定診断に至ることもある。手根管症候群で整形外科等初期に受診科は多岐にわたる。

まず、血清、尿の免疫電気泳動（検出感度50%）、免疫固定法（同80%）および血清FLC（同98%）を測定しM蛋白を同定する（Amyloid. 2016.28:1-4）。次に骨髄穿刺を行い、形質細胞の細胞表面マーカー検査で治療ターゲットとなる単クローン性形質細胞群を確認する。骨髄FISHでの11:14転座は約25% 認められ心臓への沈着も多く予後不良である（ISA2018#PB088）。胃粘膜や腹壁脂肪吸引（18Gの針を使用）検査や、障害臓器の生検を行い、コンゴーレッド染色やAL染色を行いアミロイドの沈着を確定する。組織が抗ALκ／λ抗体に染色されれば確定診断となるが、免疫染色は特異度が75-80%と低い。

自家末梢血幹細胞移植（ASCT）の適応のない症例ではMD療法が推奨されており、忍容性も高く、平均生存期間は5.1年と報告されている。

1）薬物療法：メルファラン／デキサメタゾン（MD）療法（メルファラン6mg/㎡経口1日1回6日間とデカドロン注40mg点滴静注、Day1-4、を28日ごと）。骨髄腫に対する新規薬剤（ベルケイド、レブラミド、イキサゾミブ、ダラツズマブ）もALアミロイドーシスに対して有効との報告があり、一部で国内治験も実施されている（IJH 2016.103:79-85.）。

2）自家幹細胞移植：メルファラン140-200mg/㎡点滴静注を前処置とした自家末梢血幹細胞移植療法（ASCT）は適応とリスクに応じた前処置の減量を考慮し実施することが推奨され、血液学的奏功率60%、臓器奏功率40%である。しかし、3か所以上の臓器病変合併例でASCT療法を行った場合、生着時の心機能悪化などで100日以内の治療関連死（TRM）が高い。当院での2016年までの10年間で移植を行った66例での8年生存率は78.6%（観察期間中央値51ヵ月）で、移植後100日以内の死亡は5例（7.6%）であった。BNPが600pg/ml以上は有意に予後不良であった（ISA2018#PB080）。

血液学的治療効果の判断としてはComplete Response（CR:完全寛解）は免疫固定法による判定にて血清及び尿中M成分が消失とFLC 値の正常化とFLC比の正常化で判断する。臓器症状に対する治療効果は心臓アミロイドではBNP、EFの改善、腎臓アミロイドでは血清アルブミンの改善で判断する。再燃時にはイキサゾミブ（治験中）、Chimeric Fibril-Reactive Monoclonal Antibody 11-1F4やdaratumumab（初発治験中）も期待されている。当院での10年間での235例についても具体的に述べる（ISA2018#OP25）。

1976年3月　国立新潟大学医学部　卒業
1978年4月　国立東京医科歯科大学医学部大学院専攻科入学
1983年4月　国立東京大学医学部第3内科（血液学専攻）研究生入学
（職歴）
1976年4月　日本赤十字社医療センター内科研修医
1995年4月　日本赤十字社医療センター第2内科（血液）部長
2012年4月　同上　副院長
2014年4月　同上　薬剤部長兼務
2016年4月　同上　骨髄腫アミロイドーシスセンターセンター長・薬剤部長・輸血部長・治験事務局長

S2-3 遺伝性ATTRアミロイドーシスの新規疾患修飾療法

山下　太郎[1]、植田　光晴[2]、安東　由喜雄[2]
1 熊本大学医学部附属病院 脳神経内科 神経難病診療体制構築事業／アミロイドーシス診療センター、
2 熊本大学大学院 生命科学研究部 脳神経内科学分野

遺伝性ＡＴＴＲアミロイドーシスは、トランスサイレチン（ＴＴＲ）遺伝子の病原性変異により、ＴＴＲのミスフォールディングと、全身諸臓器へのアミロイド沈着をきたす、成人期発症の常染色体優性遺伝性疾患である。本症の主徴は多発ニューロパチー、自律神経障害、心筋症であり、発症からの生命予後は約１０年である。

ＴＴＲは95％以上が肝臓で産生されることから、異型ＴＴＲの産生臓器を入れ換える肝移植が長期的エビデンスを有する疾患修飾療法として、特に末梢神経障害を主徴とする集積地若年発症Ｖ30Ｍ型に対して確立している。しかし、非集積地高齢発症Ｖ30Ｍ型や、非Ｖ30Ｍ型、心筋症の存在、発症から５年以上の経過、ドナーが存在しないなどにより、移植の適応とならない患者が多くを占める。

ＴＴＲ四量体の安定化剤（ジフルニサル、タファミジズ、AG10、Tolcapone）は、ＴＴＲ四量体のサイロキシン結合部位に結合し構造を安定化することで、アミロイド形成の律速段階である単量体への解離を防止し、アミロイド形成を抑制する。ジフルニサルとタファミジズは、その有効性が臨床試験により証明され、タファミジズは世界30カ国以上で認可されており、本邦でも本症の末梢神経障害の進行抑制に対して2013年より保険収載となっている。

核酸医薬による遺伝子サイレンシングの臨床試験も行われている。パティシランは、肝臓におけるＴＴＲ産生を選択的に抑制する低分子干渉ＲＮＡ（siRNA）である。第ＩＩＩ相試験では、３週に１回の静脈内投与が18ヶ月間実施された。血中ＴＴＲ濃度は、実薬投与により中央値で81％減少した。主要エンドポイントであるmNIS+7は、偽薬群で+28.0変化したのに対し、実薬群で-6.6であり、有意な改善がみられている。

同様に、肝臓におけるＴＴＲ産生を選択的に抑制するアンチセンスオリゴヌクレオチド（ASO）であるイノテルセンの第ＩＩＩ相臨床試験も実施された。週１回の皮下投与が15ヶ月間実施された。mNIS+7が、偽薬で+25.5変化したのに対し、実薬群で+5.8であり、有意な進行抑制効果がみられている。

ＴＴＲのＣ末端に存在する、ＴＴＲ四量体のcryptic epitopeに対するモノクローナル抗体は、血中のＴＴＲ四量体には反応せず、ＴＴＲのアミロイド線維形成を抑制する。本特異抗体を用いた臨床試験の開始が予定されている。

Off patent医薬品ライブラリーを用いた、アミロイド線維形成抑制作用を有する薬剤のスクリーニングによるdrug repositioningも行われている。候補薬はすでに医薬品であり、効果が確認されれば速やかな実用化が期待される。

本症の治療選択肢は広がりつつある。今後、長期的エビデンスを有する肝移植とタファミジズを基本とし、核酸医薬の認可とエビデンスの蓄積を期待しながら、変異の種類や年齢、重症度、主要徴候に応じて、症例ごとに最善の治療を検討していく必要がある。

1991年３月　熊本大学医学部 卒業
1991年４月　熊本大学病院 第一内科
1994年４月　熊本大学　大学院
1998年４月　熊本大学　神経内科
1999年７月　米国 Indiana 大学医学部　研究員
2001年３月　熊本大学　神経内科
2013年４月　国立病院機構熊本南病院　神経難病センター長
2014年４月　熊本大学病院アミロイドーシス診療事業　特任教授
2016年４月　熊本大学病院神経難病事業　特任教授

シンポジウム 3

アミロイドーシスの診断法の発展を追う

14:40 ～ 16:10　講演会場 1（大会議室）

〈座長〉　矢﨑　正英
信州大学 バイオメディカル研究所 神経難病学部門
内木　宏延
福井大学 医学部 分子病理

S3-1　Laser MicrodissectionとLC-MS／MSを用いプロテオーム解析法：本邦では未同定であった幾つかの非AL型アミロイドーシス病型の発見

矢﨑　正英
信州大学 バイオメディカル研究所 神経難病学部門

S3-2　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

内木　宏延
福井大学 医学部 分子病理

S3-3　PiB-PETを用いた体内アミロイド蓄積の可視化

小口　和浩
慈泉会 脳画像研究所／相澤病院 放射線画像診断センター

S3-4　アミロイドーシスの非侵襲的診断・病態評価法の発展

植田　光晴
熊本大学 神経内科

S3-1 Laser MicrodissectionとLC−MS／MSを用いプロテオーム解析法：本邦では未同定であった幾つかの非AL型アミロイドーシス病型の発見

矢﨑 正英 [1, 2]
1 信州大学 バイオメディカル研究所 神経難病学部門、
2 信州大学 保健学科 検査技術科学専攻 生体情報検査学

近年のアミロイドーシスに対する治療法の進歩により、幾つかのアミロイドーシス病型では極めて有効な治療法が確立され、以前に比べて生命予後が格段に改善された。このため、アミロイド沈着量の少ない病早期に、正確に病型診断を行える診断手法の確立が急務となっている。現在においてもアミロドーシスの病型診断においては、免疫組織化学検索が主流であることは間違いなく、ATTR 型アミロイドーシスを含めて多くのアミロイドーシス病型で確定診断は可能である。しかしながら、新規のアミロイドーシス病型やアミロイド蛋白と使用している抗体との反応性が低い場合は、本手法では診断が困難になる。特に免疫グロブリン軽鎖がアミロイド蛋白の主体となる AL アミロイドーシスでは、市販の抗軽鎖抗体では偽陰性となることが多いため、本邦においては、AL アミロイドーシスと正確に診断されていない症例や、逆に他の病型を AL アミロイドーシスと診断してしまっている症例をしばしば経験する。我々は以前より、免疫染色で診断ができない症例については、沈着アミロイド蛋白を生化学的に解析しており、すでに AL アミロイドーシスと診断されていた全身性アミロイドーシス患者の中に、AH アミロイドーシス患者を同定した。また近年の laser microdissection system（LMD）と LC－MS/MS を用いたプロテオーム解析法の進歩により、かなり微量なアミロイド蛋白や、ホルマリン固定されたアミロイド蛋白の解析も可能となり、沈着量の少ない早期患者や、より患者侵襲の少ない微量生検組織においても、比較的容易に確定診断が可能になった。この方法を用いて、我々はこれまで、本邦では確認されていなかったフィブリノーゲン型アミロドーシスや ApoA1 型アミロイドーシス患者を同定している。また最近では、直腸限局の野生型 cystatin C アミロイドーシス患者も同定しており、本邦においても、AL、AA、ATTR アミロイドーシス以外に、多岐にわたるアミロイドーシス病型患者が存在することが示唆される。今回のシンポジウムでは、当科でこれまで診断した本邦では未確認であったアミロイドーシス病型を主体に、アミロイドーシス生化学的診断法の進歩について紹介する。

1992 年　信州大学医学部卒業、信州大学医学部第三内科入局
1993 年　厚生連富士見高原病院内科研修医
1998 年　信州大学大学院修了
1999-2002 年　米国 Indiana 大学病理・検査医学　研究員
2006 年　信州大学医学部附属病院 講師
2011 年　信州大学医学部脳神経内科、リウマチ膠原病内科　准教授
2014 年　信州大学バイオメディカル研究所神経難病学部門　部門長
2017 年　信州大学学術研究院保健学系　教授

S3-2 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

内木　宏延
福井大学 医学部 分子病理

全身性アミロイドーシスは今日なお厚労省指定難病であるが、1990 年代以降本症の研究は飛躍的に進歩し、発症機構の理解や新規治療法の開発により、本症は治癒し得る疾患になりつつある。従って、各病型に最も有効な治療を行うためには正確な病型診断が不可欠となった。

平成 26 ～ 28 年度厚労科研「アミロイドーシスに関する調査研究」班（班長：熊本大学・安東由喜雄）で、アミロイドーシスの全国疫学調査を実施した。また、剖検輯報第 55 輯のデータから 1 年間に報告されたアミロイドーシス剖検例 297 例を抽出、アンケート調査も含め解析した所、全身性アミロイドーシス症例中 95 例、38% の症例で病型を確定出来なかった。これらの調査を通して、病型診断が未だ適切に実施されていない症例が多く存在する実態が明らかになった。これは、通常の医療機関で実施される臨床・病理診断のみでは病型が適切に診断されない可能性を示しており、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を構築することが急務と考えられた。

以上の背景を踏まえ、平成 29 年度からの上記研究班（班長 : 内木宏延）では、アミロイドーシスの総合的診断体制を構築することを最重要の研究目的とした。

まず始めに、Dako 社など市販抗体に比べ特異性に優れた抗 ALκ(116-133)[1]、抗 ALλ(118-134)[1]、抗 ATTR(115-124)[2] ウサギポリクローナル抗体を、それぞれ該当する合成ペプチドで免疫し作成した。これらの抗体を、Dako 社の抗 AA、抗β2-ミクログロブリン抗体と共に全国 6 施設（東京女子医科大学、横浜市立大学、信州大学、福井大学、山口大学、熊本大学）で共有し、代表的なアミロイドーシス 5 病型（ALκ, ALλ, AA, ATTR, Aβ2M）の免疫染色による診断体制を確立した。今年 4 月以降、研究班ホームページ（http://amyloidosis-research-committee.jp/）で病理コンサルテーションの受付を開始すると共に、免疫染色でも確定困難な症例は、熊本大学医学部「アミロイドーシス診療センター」、信州大学医学部「アミロイドーシス診断支援サービス」でアミロイド前駆蛋白質の質量分析 LMD/LC-MS/MS による同定を行う総合的診断体制を構築した。以上の体制により、本邦のアミロイドーシス診療水準の向上に貢献したいと考えている。

1. Hoshii et al. Pathol. Int. 51(4):264-70, 2001.
2. Gustavsson et al. Am. J. Pathol. 144(6):1301-11, 1994.

1985 年　京都大学医学部　卒業
1985 年　京都大学結核胸部疾患研究所附属病院医員（研修医）
1990 年　福井医科大学医学部病理学第二講座　助手
1991 年　京都大学医学博士（論医博第 1325 号）
1998 年　福井医科大学医学部病理学第二講座　教授
2003 年　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　教授
2016 年　福井大学医学部長　医学系研究科長
2017 年　厚労省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　班長

S3-3 PiB-PETを用いた体内アミロイド蓄積の可視化

小口　和浩[1]、関島　良樹[2]
1 慈泉会 脳画像研究所／相澤病院 放射線画像診断センター、
2 信州大学 脳神経内科，リウマチ・膠原病内科

アミロイドβ（Aβ）の蓄積による老人斑と神経原線維変化がアルツハイマー病の病理学的な原因であることが知られている。2004 年にピッツバーグ大学で開発された PET 診断薬 C-11 Pittsburgh Compound-B（PiB）はチオフラビン T の類似化合物でありアミロイドに集積するため、PiB-PET は Aβ の脳内蓄積を生体で非侵襲的に可視化することを可能とした。これによりアルツハイマー病発症の 10 年以上前から Aβ が蓄積していることが明らかとなり、早期診断や治療介入への利用が期待されている。さらに、PiB はアルツハイマー病の Aβ のみならず、脳アミロイド血管症や心臓アミロイドーシスにも集積することが報告され、アルツハイマー病以外のアミロイド蓄積診断へ PiB-PET の利用も期待される。

PiB-PET に標識される PET 核種 C-11 は半減期が 20 分と短いため、検査を行うにはサイクロトロンと研究用 PET 薬剤合成装置を用いた院内製造が必要である。相澤病院は 2013 年に PET 施設の改造と研究用合成装置の導入を行い長野県内で唯一 PiB-PET 検査を可能とした。以降、認知症の鑑別診断、脳アミロイド血管症の診断、および信州大学との共同研究として全身アミロイドーシスの評価について、さまざまな臨床研究の検査を行ってきた。

認知症の診断においては、若年性認知症の鑑別診断や、アルツハイマー病とうつ病や自己免疫性脳炎など他の疾患とを鑑別することによって治療方針決定に寄与するなど、臨床的な有用性が高かった。また、脳アミロイド血管症においては、後頭葉集積が強いなどアルツハイマー病とは異なる集積分布を呈することがわかった。

信州大学との共同研究においては、ATTR アミロイドーシス肝移植後に長期の経過で脳アミロイド血管症が生じることを多数例において可視化し証明することができた。また全身アミロイドーシスにおいていくつかの臓器へのアミロイド蓄積が描出され、診断や治療経過のバイオマーカーとしての有用性について検討されている。

現在、院内製造が必要で使用目的が研究に限られる PiB の他に、半減期の長い F-18 で標識されたアミロイド診断薬 2 剤が国内で薬事承認されており、未だ保険収載には至っていないものの、製薬会社からのデリバリ供給によってサイクロトロンの無い施設でもアミロイド PET 検査が可能となっている。いずれの薬剤もアルツハイマー病の Aβ 蓄積には高い診断能を有するが、アミロイド血管症などの他の疾患への集積は薬剤毎に異なるため、アルツハイマー病以外の診断への利用については今後の検討が必要である。

PET はアミロイドーシスの診断においても、非侵襲的で有用なバイオマーカーとして期待される。

1987 年3, 4月 信州大学医学部卒業　放射線科入局
1994 年 4 月　信州大学医学部附属病院　放射線科助手
2000 年 4 月　国立療養所中信松本病院放射線科医長
2003 年 4 月　相澤病院ポジトロン断層撮影センター長
2006 年 4 月　相澤病院放射線画像診断センター長
2013 年 4 月　慈泉会脳画像研究所　所長（兼任）

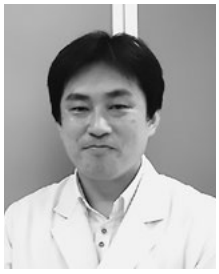
S3-4 アミロイドーシスの非侵襲的診断・病態評価法の発展

植田　光晴、安東　由喜雄
熊本大学 神経内科

各種アミロイドーシスを最終的に確定診断するには、組織生検でンゴレッド染色陽性のアミロイド沈着を検出し、組織に沈着しているアミロイドの前駆蛋白質の種類を同定する必要がある。また、遺伝性アミロイドーシスが疑われる場合は、対象となる分子の遺伝子検査も実施する必要がある。しかし、病態により、病初期にはアミロイド沈着の検出が困難な場合や、侵襲的な組織生検が実施できない症例も少なくない。特に、病初期からアミロイドが沈着しやすい神経や心臓の生検は実施が困難である。

我々は、トランスサイレチン（TTR）の遺伝子変異が原因となり生じる遺伝性トランスサイレチン（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（FAP））を対象に、腹壁脂肪に沈着したアミロイドによる腹壁脂肪組織の形態変化を腹壁エコーで検出する試みや、坐骨神経近位部に沈着した TTR アミロイドによる神経の構造変化を MR ニューログラフィーで検出する試みなどを行っている。また、血液中のトランスサイレチン（TTR）構造変化を各種の TTR 抗体を用いた検出を試みており、本症の早期バイオマーカーとしての有用性を検証している。本演題では、上記の我々の研究内容を紹介するとともに、近年発展している本症の画像診断法、バイオマーカーに関して概説する。

また、野生型 TTR（ATTRwt）アミロイドーシス（旧病名、老人性全身性アミロイドーシス（SSA））は、加齢とともに高頻度に生じる病態であり、高齢者の心不全、手根管症候群、腰部脊柱管狭窄症、小径線維優位の末梢神経障害などを生じる病態として重要であるが、適切に診断されていない症例が極めて多いと考えられる。本病態の病初期では、腹壁脂肪や消化管からアミロイド沈着が検出されない場合が多く、診断に苦慮する症例が少なくない。非侵襲的な検査法で、本病態の早期診断を如何に行うべきか考察する。



1999 年 3 月　熊本大学医学部　卒業
1999 年 5 月　熊本大学医学部附属病院　神経内科
2007 年 3 月　熊本大学大学院博士課程　卒業
2007 年 4 月　熊本大学大学院医学薬学研究部 病態情報解析学分野（臨床検査医学）助教
2011 年 4 月　米国インディアナ大学　臨床病理学　客員研究員
2012 年 4 月　熊本大学医学部附属病院　中央検査部　講師
2013 年 4 月　熊本大学医学部附属病院　神経内科　講師

MEMO

特別企画

16:10 ～ 17:00　講演会場1（大会議室）

〈座長〉　樋口　京一
信州大学 医学部医学科 加齢生物学教室／信州大学 バイオメディカル研究所 神経難病学部門

SL1　The XVIth International Symposium on Amyloidosisの報告

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

SL2　Selected Posters

水口　峰之
富山大学大学院 医学薬学研究部

三隅　洋平
熊本大学 神経内科

池川　雅哉
同志社大学 生命医科学部

上家　潤一
麻布大学 獣医学部 病理学研究室

MEMO

一般演題　ポスター発表

ポスターディスカッション／ 17:00 ～ 18:00　ポスター会場 1・2（研修室 4 ～ 6）

P1-1 ～ 6

1. ALアミロイドーシス

〈コメンテーター〉

淵田　真一

JCHO京都鞍馬口医療センター 血液内科

加藤　修明

信州大学 脳神経内科, リウマチ・膠原病内科

P2-1 ～ 7

2. ATTRアミロイドーシス1

〈コメンテーター〉

水口　峰之

富山大学大学院 医学薬学研究部

小池　春樹

名古屋大学 神経内科

P3-1 ～ 7

3. ATTRアミロイドーシス2

〈コメンテーター〉

樋口　京一

信州大学 医学部医学科 加齢生物学教室／信州大学 バイオメディカル研究所 神経難病学部門

植田　光晴

熊本大学医学部附属病院 神経内科

P4-1 ～ 5

4. AAアミロイドーシス／透析アミロイドーシス

〈コメンテーター〉

奥田　恭章

道後温泉病院リウマチセンター 内科

黒田　毅

新潟大学 保健管理センター

P5-1 ～ 6

5. 脳アミロイドーシス

〈コメンテーター〉

浜口　毅

金沢大学大学院 医薬保健学総合研究科 脳老化・神経病態学（神経内科学）

亀谷　富由樹

公益財団法人 東京都医学総合研究所 認知症・高次脳機能研究分野

P6-1 ～ 5

6. 実験的アミロイドーシス

〈コメンテーター〉

宗　正智

大阪大学 蛋白質研究所

八谷　如美

東京都立産業技術研究センター

P7-1 ～ 6

7. その他のアミロイドーシス1

〈コメンテーター〉

森　政之

信州大学 医学部医学科 加齢生物学教室

後藤　祐児

大阪大学 蛋白質研究所

P8-1 ～ 6

8. その他のアミロイドーシス2

〈コメンテーター〉

吉長　恒明

信州大学 脳神経内科, リウマチ・膠原病内科

村上　智亮

東京農工大学 獣医毒性学

P1-1 ALアミロイドーシス症例における自家移植と化学療法のみによる治療の予後の比較

○宮崎 寛至、鈴木 憲史
日本赤十字社医療センター 血液内科

【目的】 AL アミロイドーシス症例において自家造血幹細胞移植は有効な治療のひとつであり、移植可能な症例では必ず検討されるものである。本研究では当院の AL アミロイドーシス症例において、自家移植を行った症例と化学療法のみで治療した症例の治療成績を後ろ向きに比較した。
【方式】 2007 年から 2016 年に当院で加療した AL アミロイドーシス 232 例を対象とし、後ろ向きに解析した。
【結果】 自家移植を行った症例はうち 74 症例であった。158 症例は化学療法のみで行った。生存の比較はカプランマイヤー法を用いて行った。生存期間は自家移植を行った症例で有意に化学療法群よりも良好であった（中央値未到達 vs 39 か月, $p < 0.001$）. 各種パラメータの多変量解析を行っても自家移植は独立して予後良好因子であった（Hazard ratio, 0.313; 95% confidence interval, 0.155 − 0.636; $p = 0.0013$）.
【結論】 AL アミロイドーシス症例において、自家移植は化学療法のみで治療するより予後が良好であると考えられる。自家移植は AL アミロイドーシス症例では検討すべき治療法であると考えられる。

P1-2 心ALアミロイドーシス45例における突然死に関する後方視的検討

○淵田 真一、民西 葉子、松井 紗央梨、初瀬 真弓、村頭 智、島崎 千尋
JCHO 京都鞍馬口医療センター 血液内科

【目的】 心 AL アミロイドーシスにおける突然死の頻度及び臨床成績を後方視的に検討する。
【方法】 2008 年 9 月から 2016 年 3 月までの間に当院で治療を受けた心 AL アミロイドーシス 45 例を対象とした。
【結果】 男性 29 例、女性 16 例。年齢中央値 68 歳。κ 型 11 例、λ 型 34 例。浸潤臓器数は心のみ 6 例、2 臓器 13 例、3 臓器以上が 26 例。診断時 NT-proBNP 3367pg/ml、cTnT 0.080ng/ml、dFLC 286.17mg/l。改訂心臓病期 stageI 2 例、stageII 7 例、stageIII 15 例、stageIV 17 例。
死亡 28 例中 17 例（60.7%）に突然死を認めた。突然死例は男性 10 例、女性 7 例。年齢中央値 70 歳。κ 型 4 例、λ 型 13 例。浸潤臓器数は心のみ 3 例、2 臓器 4 例、3 臓器以上が 10 例。診断時 NT-proBNP 8490pg/ml、cTnT 0.142ng/ml、dFLC 533.9mg/l。改訂病期分類 stageII 2 例、stageIII 3 例、stageIV 12 例。
突然死症例における初期治療は DEX 単独 1 例、MD 10 例、BD 4 例、BCD 1 例、治療前死亡 1 例。生存期間中央値 4 か月。
突然死症例は病院死 12 例、自宅死 5 例。突然死の詳細は徐脈 7 例、心室頻拍 1 例、CO2 ナルコーシス 1 例。
【結論】 進行期の心アミロイドーシスの予後は不良であり、突然死の原因として徐脈から心停止を来している症例が多くみられた。

P1-3 化学療法が奏功したALアミロイドミオパチーの1例

○岡田 匡充[1]、植田 光晴[1]、河野 和[2]、増田 曜章[1]、
小阪 崇幸[1]、三隅 洋平[1]、山下 太郎[1]、安東 由喜雄[1]
1 熊本大学大学院 生命科学研究部 神経内科学分野　　2 熊本大学 血液・膠原病・感染症内科

【目的】 AL アミロイドミオパチーの早期診断、早期治療の効果を検討すること。
【方式】 化学療法を施行した AL アミロイドミオパチーの症例を検討した。
【結果】 症例は 68 歳、男性。X 年 1 月に四肢の脱力、両足背と両足底の異常感覚を自覚し、X 年 6 月に当院を受診した。来院時、大腿と下腿の筋に把握痛、近位筋優位の四肢の筋力低下、両下肢遠位および臍周囲に温痛覚優位の感覚鈍麻、両下肢遠位の異常感覚、四肢の腱反射減弱を認めた。血液検査では CK 926 U/ L と高値であり、フリーライトチェーンはκ型 13.9 mg/ L、λ型 78.2 mg/ L でκ/λ比が 0.18 であった。免疫電気泳動では、IgA-λ型の M 蛋白陽性であり、尿中の Bence-Jones 蛋白陽性であった。骨髄生検では形質細胞は 5.6% であった。上下肢単純 MRI では、STIR で下腿背側に高信号域を認めた。神経伝導検査は軸索障害型の sensorimotor polyneuropathy の所見が認められ、皮膚生検組織では表皮内神経密度が減少していた。筋生検組織では、ヘマトキシリン・エオジン染色で筋線維の大小不同と壊死線維や再生線維、コンゴレッド染色で筋膜の周囲にアミロイドの沈着、免疫染色で抗軽鎖(λ型)陽性の所見を認めた。AL アミロイドーシスと診断し、VCD 療法を施行したところ、筋力は改善し、CK 値も正常値となった。
【結論】 ミオパチーや小径線維ニューロパチーを契機に AL アミロイドーシスの早期診断に至り、治療が奏功した。

P1-4 ALアミロイドーシス治療に伴うボルテゾミブニューロパチーの病像と電気生理学的特徴およびその発症予測因子

○加藤 修明、上野 晃弘、大橋 信彦、小平 農、関島 良樹
信州大学 脳神経内科, リウマチ・膠原病内科

【目的】 プロテアソーム阻害剤は全身性 AL アミロイドーシス（AL）治療に有効であるが末梢神経障害作用が問題となる。本剤に起因するニューロパチーの病像と電気生理学的所見の特徴およびその発症予測因子を検討した。
【方法】 当科でボルテゾミブにより治療された AL 患者を抽出し、ニューロパチーを発症した患者群の病像と電気生理学的所見を後方視的に解析するとともに発症しなかった患者群と比較してその発症予測因子を解析した。なお治療前からニューロパチー症状を持つ患者は除外した。
【結果】 解析対象患者は 40 名（2012 年 10 月～ 2018 年 4 月）。そのうち 10 名（25.0%）がニューロパチーを発症し、発症時点での薬剤総投与量は平均 16.1mg/m^2 であった。症状は下肢遠位端から始まり上行するしびれ感（感覚神経ニューロパチー）であり、運動症状を呈した患者はいなかった。電気生理学的には主として感覚神経軸索障害が示唆され、検査異常は治療後半年～ 1 年ほどで改善が見られたが神経症状は残存した（症状消失 0 名、改善傾向あり 7 名、改善傾向なし 3 名）。ニューロパチー発症の有無による 2 群間で多数の患者背景パラメーターの比較を行ったが有意な予測因子は同定されなかった。
【結論】 ボルテゾミブ使用者の約 25％で感覚神経軸索障害性ニューロパチーの発症が見られ、発症時平均総投与量は16.1mg/m^{2}であった。発症の予見は難しいため投薬量や神経症状に注意した使用が重要である。

P1-5 再発性/難治性全身性ALアミロイドーシスに対するレナリドミド-デキサメサゾン療法の有効性

○上野 晃弘[1,2]、加藤 修明[1]、関島 良樹[1]
1 信州大学 脳神経内科, リウマチ・膠原病内科　　2 諏訪赤十字病院 神経内科

【目的】初期治療抵抗性の全身性 AL アミロイドーシス（AL）に対する救済療法の確立は重要である。本研究では AL に対する救済療法としてのレナリドミド - デキサメサゾン療法（Rd）の安全性と有効性を検討する。
【方法】1 つ以上のレジメンにより治療された後に救済療法として Rd が用いられた AL 患者の診療録を後方視的に解析した。
【結果】該当件数 21 件（うち 3 件が Rd 再使用であり患者数 18 名、解析対象期間 2014 年 4 月～ 2017 年 11 月、平均観察期間 19.3 ヶ月（範囲 6-43））。平均年齢 62.2 歳（範囲 48-82）。平均先行治療レジメン数 2.1（範囲 1-4）。障害臓器は心臓 10 件（47.6%）、腎臓 19 件（90.5%、うち 2 件が透析を要する末期腎不全）。レナリドミドの平均最大治療用量 10.48mg（範囲 2.5-20）。完全寛解（CR）達成に要した平均サイクル数 4.1（範囲 1-12）。血液学的効果は CR 17 件（81.0%）、VGPR 3 件（14.3%）、PR 1 件（4.8%）、NR 0 件（0.0%）。Grade 3 以上の有害事象は末梢感覚神経障害 2 件、浮腫 1 件、皮疹 2 件、血小板減少 1 件、易疲労 1 件、肝逸脱酵素上昇 1 件。有害事象による治療中断 4 件（19.0%）。CR 達成 17 件中 5 件（29.4%）で再発が見られたが、Rd で再治療された 3 件は全例で再 CR を得た。CR 達成から再発までの平均期間 12.8 ヶ月（範囲 2-35）。治療関連死亡 0 件。
【結論】本検討において、Rd 療法は初期治療抵抗性 AL 患者に対する救済療法として安全かつ有効と考えられ、優れた血液学的寛解率が観察された。

P1-6 イメージング質量分析法を用いた腎アミロイドーシスのプロテオミック病理診断

○武笠 結天[1]、葛原 由貴[1]、寺田 恵[1]、韮澤 崇[2]、ブルネバル パトリック[3,4]、
植田 初江[5]、池川 雅哉[1]、ラヴァン マリオン[3]
1 同志社大学 生命医科学部 医生命システム学科　　2 ブルカー・ジャパン K.K.
3 パリ国立ネッカー小児病院 病理部　　4 パリ公立ポンビドゥ・ヨーロッパ病院 解剖病理部
5 国立循環器病研究センター 病理部・バイオバンクセンター

【目的】腎アミロイドーシスの病理診断は，組織内のアミロイドタンパク質の存在を Direct Fast Scarlet 染色などで判断するか，アミロイドタンパク質に特異的な抗体を使用する免疫学的手法が主流であった．一方，タンパク質の断片化や立体構造の変化による抗体反応の損なわれる場合や，偽陽性の反応が検出されるなどの理由で診断のつかないことがあり，診断法の確立は急務である．
【方式】イメージング質量分析（Imaging Mass Spectrometry; IMS）法は抗体などのプローブを用いずに，組織切片上に存在する生体分子の局在を一斉に直接可視化することができる．一方で，病理診断に用いられる FFPE（formalin-fixed paraffin embedded）サンプルは，タンパク質間の強固な架橋により，イオン化が困難とされてきた．我々は超高速 matrix-assisted laser desorption/ionization（MALDI）-IMS 法を用い FFPE からプロテオームレベルの IMS 法を確立することを試みた．
【結果】本研究では，脱パラフィン，再水和後，高湿度環境でのインキュベーション，トリプシン酵素消化などの前処理法の検討に加えてマトリクスやトリプシン塗布のために自動化デバイスなどを使用し，条件検討を行った．その結果，AL タイプなどアミロイドーシス鑑別に有効な特異的スペクトラムを取得した．
【結論】現在，より詳細なプロテオーム解析法と統合した腎アミロイドーシスの in situ プロテオーム病理診断の確立を試みている．

P2-1 血中異型TTRを減少させる肝移植は非V30M型遺伝性ATTRアミロイドーシスに対して有効なのか？

○山下 太郎[1,2]、植田 光晴[1]、野村 隼也[1]、津田 幸元[1]、井上 泰輝[1]、増田 曜章[1]、
三隅 洋平[1]、高松 孝太郎[1]、大林 光念[3]、安東 由喜雄[1]
1 熊本大学 神経内科　　2 熊本大学 アミロイドーシス診療センター
3 熊本大学 構造機能解析学

【目的】遺伝性 ATTR アミロイドーシス（FAP）において、血中異型 TTR を減少させる肝移植が行われ、患者数が最多の V30M 型に対しては有効性が知られている。しかし、心不全や中枢神経症候など多彩な症候をきたす非 V30M 型に対する肝移植の有効性は十分知られていない。本研究の目的は非 V30M 型の生命予後に対する肝移植の効果を明らかにすることである。
【方法】対象は 1990 年 1 月から 2017 年 12 月までに当施設に入院した非 V30M 型本症患者の連続 53 例。患者の遺伝子型、発症時年齢、性、肝移植時年齢、生命予後について検討した。
【結果】結果（非移植群：肝移植群）はそれぞれ以下の通り。患者数（44 人：9 人）、遺伝子型（S50I 10 人 , Y114C 10 人 , 他 24 人：S50I 1 人 , Y114C 5 人 , 他 3 人）、発症時年齢（歳）（48.8, 28.7-70.2：40.8, 30.5-57.4）、肝移植時年齢（歳）（49.8, 32.1-62.0）、性別（男 56.8%：55.6%）、10 年生存率（46.4%：83.3%）、50% 生存期間（8.6 年：15.0 年）。肝移植群の生存期間は非移植群と比較して有意に長かった（ログランク検定 $p<0.05$, ハザード比 0.189, 95% CI 0.027-0.842, $p= 0.028$, 絶対リスク減少 66.7%）。
【結論】肝移植は非 V30M 型の生命予後に対しても有効であることが明らかとなった（エビデンスレベル III, 推奨度 B）。しかし非 V30M 型に対する肝移植の効果は肝移植の V30M 型に対する効果に比較して劣っており、肝移植の適応検討は慎重に行うべきと考えられた。

P2-2 ドミノ肝移植関連医原性アミロイドーシスにおける組織沈着アミロイド蛋白の病理学的･生化学的解析

○矢﨑 正英[1]、吉長 恒明[2]、亀谷 富由樹[3]、関島 良樹[2]
1 信州大学 バイオメディカル研究所　　2 信州大学 脳神経内科, リウマチ・膠原病内科
3 東京都医学総合研究所

【目的】ドミノ肝移植後に発症する医原性アミロイドーシスでは、沈着早期のアミロイド蛋白の生化学的特徴や、移植後どの時期から沈着が開始するのかなどは、未だ不明なである。また、組織アミロイド沈着量も、微量な場合は、通常の病理検査では見逃されている可能性がある。今回、本医原性アミロイドーシスにおいて、特に早期病変のアミロイド蛋白の生化学的特徴について解析を行った。また病理検査で陰性と判断された標本についても、再度詳細な検討を行った。
【方法】ドミノ肝移植レシピエント 9 名において、胃・十二指腸生検組織からアミロイド蛋白を抽出し、LC-MS/MS を用いてアミロイド蛋白における変異型 TTR の構成比率を解析した。また通常の病理検査で、アミロイド陰性と判断された標本について、100 枚の連続切片を作成し、沈着の有無について再確認を行った。
【結果】ドミノ肝移植レシピエント 8 名でアミロイド沈着が認められた。各々患者で最も早期に同定された沈着アミロイド蛋白の変異型 TTR 比率は 85.3 ± 9.85% と、変異型 TTR 比率が高かった。連続切片によるアミロイド沈着解析では、病理検査で陰性とされていた 7 検体について解析したところ、4 検体で陽性であることが判明した。
【結論】ドミノ肝移植関連アミロイドーシスの病早期病変のアミロイド蛋白は、変異型 TTR に依存して構成されている。また通常の病理検査では偽陰性と判定されている可能性もあるので、注意が必要である。

P2-3 医原性トランスサイレチンアミロイドニューロパチーの臨床病態解析

○増田 曜章[1]、植田 光晴[1]、三隅 洋平[1]、野村 隼也[1]、山下 太郎[1]、大林 光念[2]、安東 由喜雄[1]
1 熊本大学大学院 生命科学研究部 神経内科学分野
2 熊本大学大学院 生命科学研究部 構造機能解析学分野

【目的】遺伝性トランスサイレチン（ATTRm）アミロイドーシス患者から摘出された肝臓をグラフトとするドミノ肝移植では、移植レシピエントの一部に医原性トランスサイレチン（TTR）アミロイドニューロパチーを発症するが、末梢神経障害の病態は明らかにされていない。本研究では、医原性 TTR アミロイドニューロパチー（IAN）の末梢神経障害の病態を解明することを目的とした。
【方法】FAP 肝を用いたドミノ肝移植レシピエントでアミロイド沈着を認めた 7 名を対象として、臨床所見、神経生理検査、表皮内神経線維密度（IENFD）を検討した。皮膚生検を下腿腓腹部で行い、PGP 9.5 および IV 型コラーゲンに対する抗体を用いた 2 重免疫蛍光染色にて IENFD の解析を行った。
【結果】6 名が症候性であり、初発症候は小径線維ニューロパチーによる感覚障害が主体であった。IAN 患者の IENFD は、3.5 ± 1.7 /mm と健常者（11.1 ± 3.2/ mm）に比べて有意に減少し、皮神経脱落を認めた。温痛覚閾値は、3 名で著明に上昇していた。神経伝導検査では、1 名で感覚神経活動電位、2 名で感覚神経伝導速度に軽微な異常を認めた。
【結論】医原性 TTR アミロイドニューロパチーは、小径線維優位の末梢神経障害で発症することが多く、生検皮膚組織を用いた IENFD は、本症の早期診断に有用である。

P2-4 トランスサイレチンのアミロイド線維形成を阻害する天然化合物の探索

○水口 峰之、横山 武司
富山大学大学院 医学薬学研究部

【目的】ATTR アミロイドーシスの原因である V30M 変異型トランスサイレチン（TTR）のアミロイド線維形成を阻害する天然化合物を探索した。TTR の四量体構造を安定化する化合物（スタビライザー）、アミロイド線維を溶解する化合物（アミロイド・ブレイカー）、および両方の性質を有する化合物（デュアルインヒビター）を探索した。
【方式】チオフラビン T 蛍光を用いて、V30M 変異型 TTR のアミロイド線維形成を阻害する天然化合物をスクリーニングした。化合物が TTR の T4 結合部位に結合するかどうかについて、ANS 等の蛍光プローブを用いて評価した。アミロイド線維形成阻害剤と TTR の複合体の立体構造を X 線結晶構造解析により明らかにした。
【結果】Psoromic acid, usnic acid, honokiol, magnolol は TTR の四量体構造を安定化するスタビライザーであり、hematoxylin はアミロイド線維を溶解するアミロイド・ブレイカーであることがわかった。さらに、gossypol と rottlerin は両方の活性を有するデュアルインヒビターであることがわかった。
【結論】V30M 変異型 TTR のアミロイド線維形成を阻害する天然化合物を新たに見出した。これらの化合物は TTR のアミロイド線維形成阻害剤の開発に有用である可能性が考えられる。

P2-5 ATTRmアミロイドーシスにおけるアミロイド線維の伸長と組織障害に関する超微形態学的検討

○小池 春樹[1]、深見 祐樹[1]、仁紫 了爾[1]、川頭 祐一[1]、飯島 正博[1]、勝野 雅央[1]、祖父江 元[1,2]
1 名古屋大学 神経内科　　2 名古屋大学大学院 医学系研究科

【目的】遺伝性トランスサイレチン型アミロイドーシス（ATTRm アミロイドーシス）におけるアミロイド線維の形成と組織障害の機序を検討する.
【方式】ATTRm アミロイドーシス 34 例．28 例は Val30Met 変異を有し，7 例は集積地の若年発症（50 歳未満）例であり，21 例は非集積地の高齢発症（50 歳以上）例であった．若年発症例のうち 1 例はブラジル出身であり，ポルトガル由来と推測された．他の 6 例は non-Val30Met 変異（Glu54Lys，Pro24Ser，Thr49Ala，Val94Gly，Ala97Gly，Val71SAla）を有していた．腓腹神経生検または剖検で得られた検体を電子顕微鏡にて観察した.
【結果】集積地の若年発症例では長く太いアミロイド線維を多く認めたのに対し，非集積地の高齢発症例と non-Val30Met 変異例では年齢に関係なく短く細いアミロイド線維を多く認めた．神経内鞘には電子密度の高い無構造な物質がみられ，その中にアミロイド形成の初期像と推測される点状の構造が散見された．特に集積地の若年発症例では様々な長さのアミロイド線維がみられ，点状の構造を核にして線維が伸長する過程が推測された．アミロイドの中心に向かって引き延ばされる形で萎縮したシュワン細胞を集積地の若年発症例で多く認めた.
【結論】無構造の物質からアミロイド線維が形成される過程が推測された．長い線維は伸長の過程で周囲の組織を牽引する傾向があり，シュワン細胞の変形と萎縮に関与している可能性が示唆された.

P2-6 線維芽細胞がトランスサイレチンアミロイド沈着形態に与える影響に関する解析

○三隅 洋平、中村 真琴、野村 隼也、植田 光晴、増田 曜章、
井上 泰輝、山下 太郎、安東 由喜雄
熊本大学 神経内科

【目的】ATTRm アミロイドーシスの病態において、末梢神経、心臓、消化管、腎臓など全身諸臓器の細胞外マトリックスはアミロイド形成および分解に深く関わる組織環境である。細胞外マトリックスの恒常性は線維芽細胞によって維持されているが、本細胞とアミロイドーシスとの関連については十分に解明されていない。本研究では、線維芽細胞が ATTRm アミロイドーシスの病態に果たす役割を明らかにすることを目的とした。
【方法】コラーゲンゲルを用いた三次元培養系および ATTRm アミロイドーシス患者凍結剖検組織を用いた組織上培養系により、線維芽細胞の TTR アミロイド取り込み能、分解能を経時的に解析した。
【結果】線維芽細胞は、非線維性 TTR 凝集体および TTR アミロイドを著明に細胞内に取り込み、一部はライソゾームマーカーと共局在した。非線維性 TTR 凝集体は、経時的に減少が認められ、細胞内で分解されることが示唆された。一方、アミロイド化 TTR は、経時的減少は認められず、TTR アミロイドが細胞内に取り込まれ経時的に大型の沈着物を形成していくことが示された。線維芽細胞は TTR アミロイドを多量に細胞内に取り込むものの十分に分解せず、蓄積することによりアミロイド沈着形態の大型化を引き起こすことが示唆された。
【結論】線維芽細胞の著明なアミロイド取り込み能はアミロイド線維沈着形態に深く関わっている可能性がある。

P2-7 遺伝性トランスサイレチン Tyr114Cys アミロイドーシスモデルマウス作成とその病理・生化学的解析

○**礒口 藍斗**[1]、**植田 光晴**[1]、**金縄 京佑**[1]、**増田 曜章**[1]、
三隅 洋平[1]、**山下 太郎**[1]、**大林 光念**[2]、**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
2 熊本大学大学院 生命科学研究部 構造機能解析学

【目的】遺伝性トランスサイレチン(TTR)型アミロイドーシスは TTR 遺伝子変異が原因となって生じる常染色体優性の疾患である。現在治療法として用いられる肝移植や TTR 四量体安定化剤は、眼髄膜アミロイドーシスには効果が乏しい。本研究の目的は眼髄膜型の遺伝性 TTR アミロイドーシスを生じる変異型 TTR Tyr114Cys の遺伝子導入したマウスモデルを作成し、眼髄膜型の遺伝性 TTR アミロイドーシス治療法開発に有用な in vivo モデルを確立することである。
【方式】プロモーター領域を含んだヒト変異型 TTR Tyr114Cys 遺伝子をマウスに導入した。マウスの各臓器からヒト TTR の発現があるかリアルタイム PCR 法で解析した。さらに、ヒト TTR の沈着が組織上で見られるかを抗ヒト TTR 抗体を用いた免疫組織化学染色にて、血清、脳脊髄液、眼房水中で TTR が発現しているかをウェスタンブロットにて解析した。また、マウスの組織上のアミロイド沈着の有無を確認するためコンゴレッド染色を実施した。
【結果】本マウスにおいて、ヒト変異型 TTR の発現が肝臓、脈絡叢、網膜で確認された。また、病理学的解析の結果、肝臓、脈絡叢等でヒト由来 TTR の発現が認められた。本マウスの血清、脳脊髄液、眼房水中にもヒト TTR の発現が確認された。さらに生後約 2 年経過したマウスの一部に消化管にアミロイド沈着を認めた。
【結論】ヒト変異型 TTR Tyr114Cys 遺伝子導入マウスは本症のモデル動物として有用と考えられる。

P3-1 左室内血栓を呈した心アミロイドーシス(野生型トランスサイレチン)の一症例

○山本 博之[1,2]、橋本 亨[2]、大郷 恵子[3]、植田 初江[3]、山下 太郎[4]
1 公立昭和病院 心臓血管センター 循環器内科　　2 成田富里徳洲会病院 循環器内科
3 国立循環器病研究センター 臨床病理科
4 熊本大学医学部附属病院 アミロイドーシス診療センター 神経内科

【症例】患者は 81 歳男性。呼吸困難と食欲不振を主訴に心不全の診断で入院した。身体所見上、末梢神経障害や自律神経障害は明らかでない。心電図は洞調律。心エコー検査で左室中部壁肥厚と壁運動低下があり、心室内血栓を認めた。抗凝固薬開始後、血栓は消失した。冠動脈造影 CT 検査では冠動脈狭窄を認めなかった。^{99m}Tc-PYP と ^{201}TlCl による dual SPECT 検査では、左室中隔および後壁基部側を中心に PYP の高度集積を認めた。同部位には心筋血流高度低下を認めており、TlCl と PYP の集積部位の不一致(ミスマッチ)を呈していた。病理像では、心筋細胞消失と間質にコンゴレッド染色陽性のアミロイド沈着をび漫性に認め、トランスサイレチン(ATTR)染色陽性を呈した。また、線維性心内膜肥厚および血管周囲性線維化を認めた。遺伝子検査では ATTR 変異を認めなかった。以上より、野生型 ATTR 心アミロイドーシスと診断した。
【考察】心アミロイドーシスは過小診断されていることが多い。本症例の心室内血栓の原因はアミロイド沈着が原因と思われた。これまで洞調律の心房内血栓を伴う心アミロイドーシス症例は報告されているが、本症例のように心室内血栓を呈する報告は稀であり極めて興味深い。
【結論】心室内血栓を伴う心肥大症例は心アミロイドーシスを疑う必要がある。dual SPECT は、ATTR 心アミロドーシスの診断のみならず、アミロイド沈着の分布や活動性の病態把握に有用である。

P3-2 法医解剖により野生型ATTRアミロイドーシスへの罹患が判明した2症例

○塩崎 哲也、佐藤 紀子、梶原　貴、小林 寛也、林 德多郎、浅村 英樹
信州大学 医学部 法医学教室

【症例 1】80 歳代女性、自宅で死亡しているのが発見された。既往症も判然とせず、死因究明の目的で司法解剖が施行された。
【症例 2】90 歳代男性、住宅火災の焼け跡から焼死体で発見された。焼身自殺の可能性が示唆され、司法解剖が施行された。
【解剖結果】剖検では、2 例ともに心臓重量の増加や弁の硬化があるほか、組織検査では心筋および肺臓に野生型 TTR アミロイドの沈着を認め、特に心筋ではアミロイドが広汎に沈着し、野生型 ATTR アミロイドーシスに罹患していることが判明した。肺臓には心不全細胞の発現を認めた。
【考察および結語】死因について、症例 1 では直接死因は低体温症と判断されたが、これに至る原因としてアミロイドーシスによる心不全の関与が示唆された。症例 2 では焼死と診断されたが、左右胸腔内に各々 1000mL 前後の浸出液を容れ、生前に重篤な心不全状態にあったことが示唆された。いずれの症例も生前にアミロイドーシスの臨床診断はなく、特に症例 2 では病苦を原因とした自殺と思料されたが、慢性心不全で通院中であったにもかかわらずアミロイドーシスの診断には至っていなかった。本症例から、未だ多くの潜在的な野生型 ATTR アミロイドーシス患者の存在が示唆されるとともに、法医解剖における高齢者の死因究明ではアミロイドーシスの可能性を考慮する必要性が認められた。

P3-3 Direct MALDI-TOF-MSを用いた変異型トランスサイレチンの迅速な検出

○野村 隼也、植田 光晴、三隅 洋平、増田 曜章、山下 太郎、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

【目的】遺伝性 ATTR アミロイドーシスの原因となるトランスサイレチン（TTR）遺伝子変異として、これまでに 140 種類以上の病原性変異が報告されている。本研究では、Matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry（MALDI-TOF-MS）を用いた変異型トランスサイレチンの迅速な検出法（direct MALDI 法）の開発し、遺伝性 ATTR アミロイドーシスの診断における有用性を明らかにすることを目的とした。
【方法】遺伝性 ATTR アミロイドーシスを疑われた 289 名の患者の血清サンプルを用い、MALDI-TOF-MS により TTR の MS の解析を行った。遺伝性 ATTR アミロイドーシスの確定診断は TTR 遺伝子検査によって行った。
【結果】43 例で TTR 遺伝子変異を認めた。MALDI-TOF-MS によって 43 例中 39 例で変異型 TTR の MS ピークを検出できた。一方、43 例中 4 例は変異型 TTR の MS ピークを検出できなかった。 MALDI-TOF-MS で検出できなかった遺伝子変異は Glu61Lys（3 例）、Glu89Gln（1 例）であり、野生型 TTR との質量変化はそれぞれ、-0.94 Da、-9.9 Da であった。MALDI-TOF-MS による解析時間は 1 サンプルあたり 30 分間であった。
【結論】Direct MALDI 法は 10 Da 以上の質量変化を伴う変異 TTR を迅速に検出可能であり、遺伝性 ATTR アミロイドーシスや野生型 ATTR アミロイドーシスの診断において有用である。

P3-4 遺伝性ATTRアミロイドーシス(FAP)における腹壁脂肪生検の感度に関する検討

○中瀬 卓[1,2]、山下 太郎[1]、増田 曜章[1]、三隅 洋平[1]、植田 光晴[1]、高松 孝太郎[1]、安東 由喜雄[1]
1 熊本大学医学部附属病院 神経内科　　2 熊本総合病院 神経内科

【目的】遺伝性 ATTR アミロイドーシス(FAP)において，無症候性キャリアのフォローとして，当院では腹壁脂肪生検によりアミロイドの沈着の有無を確認している．しかしながら，検出感度に関して十二指腸粘膜生検や胃粘膜生検など他の生検方法との比較は未だ十分にされていない．本研究では，腹壁脂肪生検の有用性を検討することを目的とした．
【方法】2010 年 1 月から 2017 年 3 月までに当科に入院し，腹壁脂肪生検と，十二指腸粘膜生検もしくは胃粘膜生検が施行され，発症が確認された本症患者連続 28 例を対象とした．各部位におけるアミロイド沈着の検出感度について検討した．
【結果】28 例中，腹壁脂肪生検では 26 例(93%)，上部消化管粘膜生検では 20 例(71%)でアミロイドの沈着を確認した．
【結論】FAP 患者におけるアミロイド沈着の検出に関して，腹壁脂肪生検の有用性が示された．FAP の無症候性キャリア患者のフォローにおいて，神経診察に加えて，侵襲性や検査の簡便性も考慮すると腹壁脂肪生検を行うことは適切であると考えられる．

P3-5 本邦初の遺伝性トランスサイレチンアミロイドーシス(ATTR Thr49Ser)の臨床像解析

○岡崎 孝広[1]、増田 曜章[1]、植田 光晴[1]、正高 佑志[1]、山下 太郎[1]、三隅 洋平[1]、
安藤 友孝[2]、増山 理[2]、大林 光念[3]、安東 由喜雄[1]
1 熊本大学大学院 生命科学研究部 神経内科学分野　　2 兵庫医科大学 内科学循環器内科
3 熊本大学大学院 生命科学研究部 構造機能解析学

【目的】遺伝性トランスサイレチン(ATTRm)アミロイドーシスは、これまでに 140 種類以上の TTR 遺伝子変異型が報告され、変異型と表現型には一定の関連が認められる。今回、我々は、本邦初の変異型である ATTR Thr49Ser(p.T69S)の姉弟例を経験したので、その臨床像を明らかにすることを目的として検討を行った。
【症例】症例 1 は 41 歳女性。40 歳時に労作時呼吸困難、両下肢の異常感覚が出現し、41 歳時に施行された心筋生検で、TTR アミロイド沈着を認めた。TTR 遺伝子解析にて、Thr49Ser の変異を認め、ATTRm アミロイドーシスと診断した。下肢末梢、臍周囲の温痛覚低下を認め、下腿腓腹部の生検皮膚組織では皮神経脱落を認めた。心臓超音波検査では、心室壁肥厚、油滴状輝度上昇、拡張障害を認め、血漿 BNP 値は上昇し、99mTc-PYP 心筋シンチでは心筋への異常集積を認めた。症例 2 は 39 歳男性。38 歳時より両手の痺れが出現し、腹壁脂肪生検で TTR アミロイド沈着を認め、TTR 遺伝子解析にて Thr49Ser の変異を認めた。手根管症候群および下肢優位の小径線維ニューロパチーの他、症例 1 と同様に心アミロイドーシスを示唆する検査異常を認めた。
【結語】ATTR Thr49Ser は、心臓型主体で小径線維ニューロパチーを伴う表現型を呈すると考えられた。

P3-6 Val107 ATTR変異を認めたFAPの1例

○喜多 也寸志[1]、伊達 紫[2]、中里 雅光[2]、吉田 幸司[1]、寺澤 英夫[1]、清水 洋孝[1]、上原 敏志[1]
1 兵庫県立姫路循環器病センター 神経内科　　2 宮崎大学 第三内科

【目的】Val107ATTR 変異の家族性アミロイドポリニューロパチー(FAP)の 1 例を報告すると共に、同変異既報告 12 例の表現型を検討した。
【自験例】家系内類症(-)。47 歳：手根管症候群で発症。52 歳：当科初診、右手・両下肢の筋力低下及び痛覚障害、深部腱反射は減弱？消失、起立性低血圧、便秘、陰萎。末梢神経伝導検査・針筋電図は軸索障害軽度、神経生検はアミロイド沈着(-)。53 歳：直腸生検でアミロイド沈着も TTR 抗体染色陰性。54 歳：嚥下障害・嗄声、直腸再生検で TTR 抗体染色陽性のアミロイド沈着、TTR 遺伝子コドン 107 アミノ酸置換(Ile → Val)確認。56 歳：四肢及び頚部筋筋力低下高度、球麻痺・自律神経症状進行、誤嚥性肺炎にて PEG 増設。57 歳：3 度房室ブロックでペースメーカー植え込み術。59 歳：呼吸不全で人工呼吸器装着。61 歳：気管内出血で動脈塞栓術。肺炎・心不全を繰り返し 64 歳：自宅で死亡。
【Val107ATTR-FAP 既報告例の臨床像】12 例の分析では典型的末梢神経障害・自律神経症状以外に、手根管症候群、心筋障害、嚥下障害などの球麻痺を高率に認めた。
【結論】Val107ATTR-FAP は人種差にかかわらず均一な臨床像を呈する。

P3-7 全国疫学調査による遺伝性トランスサイレチンアミロイドーシスの病態解析

○植田 光晴[1]、関島 良樹[2]、三隅 洋平[1]、増田 曜章[1]、矢崎 正英[3]、小池 春樹[4]、
山田 正仁[5]、山下 太郎[1]、安東 由喜雄[1]
1 熊本大学医学部附属病院 神経内科　　2 信州大学 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 名古屋大学大学院 医学系研究科 神経内科
5 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）

【目的】遺伝性トランスサイレチン（ATTRm）アミロイドーシスは、トランスサイレチン（TTR）遺伝子変異が原因となり生じる代表的な遺伝性アミロイドーシスである。本邦の実態解明を目的として、全国の医療機関を対象としたアンケート調査をもとに臨床情報を解析した。
【方法】日本全国の医療機関 8 診療科を対象に、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。一次調査で報告のあった患者を対象に二次調査を行い、詳細な臨床情報を解析した。
【結果】一次調査の回答は 2,348 件（50%）から得られ、391 例の ATTRm アミロイドーシス患者が報告された。二次調査で回答のあった症例のうち、TTR 遺伝子解析の行われた 208 例（53%）において TTR 変異型は Val30Met（ヘテロ変異）が 159 例（77%）で最多であった。Val30Met 以外の変異型（non-Val30Met）は、22 種類、46 例（22%）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%）でほぼ同等の割合であった。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と考えられた。
【結論】全国疫学調査で本邦における本症の実態が明らかとなった。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。

P4-1 透析アミロイドーシスの重症度と歩行機能の関連性の検討：アミロイドーシス全国疫学調査より

○星野 純一[1]、高市 憲明[1]、西 愼一[2]、乳原 善文[1]、重松 隆[3]、安東 由喜雄[4]、内木 宏延[5]
1 虎の門病院 腎センター　2 神戸大学 腎臓内科学　3 和歌山県立医科大学 腎臓内科学
4 熊本大学 神経内科学　5 福井大学 分子病理学

【目的】2015 年に透析アミロイドーシス(DRA)に関する全国疫学調査が施行された。今回、SF36 をもとに演者らが作成した透析アミロイドーシス(DRA)重症度スコア(A-score)の有用性を、同コホートを用いて検証することを目的とした。
【方式】同調査の有効回答例のうち歩行機能評価が施行された 66 例を対象とした。自力歩行の可否で 2 群に分けて臨床的特徴を比較するとともに、A-score から算出された DRA 重症度と歩行機能の関連性を検討した。
【結果】透析歴ごとの DRA 症状の比較では、手根管症候群は早い段階から合併する一方で、骨嚢胞や透析脊椎症は透析歴 40 年以上の症例で増加していた。歩行機能別の評価では、介助歩行群は有意に高齢かつ血清アルブミンが低値で A-score8 点以上の重症 DRA 患者の割合が多かったが、透析歴は有意な差を認めなかった。介助歩行群を部分介助群と全介助群に細分化した場合も、DRA 重症度は歩行機能低下と有意に相関していた(p=0.05)。また DRA 重症度はアルブミン、年齢、性、透析歴で補正した後も有意な歩行機能低下因子であった(オッズ比 11.77 (1.55-89.35), p=0.02)。
【結論】アミロイドーシス全国疫学調査をもとにした解析において、DRA 重症度は透析歴や年齢と独立した有意な歩行機能低下因子であった。また同 DRA 評価基準の有用性が示唆された。

P4-2 生物学的製剤による高齢関節リウマチ合併アミロイドーシス症例の予後改善の可能性

○黒田 毅[1,2]、野澤 由貴子[2]、佐藤 弘恵[1,2]、小林 大介[2]、中枝 武司[2]、和田 庸子[2]、中野 正明[3]、成田 一衛[2]
1 新潟大学 保健管理センター　2 新潟大学大学院 腎・膠原病内科
3 新潟大学 医学部 保健学科

【目的】平均寿命の延伸に伴い関節リウマチ(RA)症例でも生命予後の改善が期待されている。高齢 RA アミロイドーシス症例を報告し生物学的製剤の適切な管理について検証する。
【症例】症例 1。81 歳女性。40 歳で RA 発症。45 歳より治療開始された。67 歳時に腎機能障害と蛋白尿を指摘され、69 歳で胃･十二指腸生検でアミロイドーシスと診断。エタネルセプト (ETA)25mg/ 週開始。73 歳時、腎不全が悪化したため内シャント作成し血液透析に導入、RA 治療は ETA25mg/10 日で現在に至る。外来検査では CRP は 0.03mg/dl 未満、SAA は 10 μg/ml 未満を維持。
症例 2。85 歳、女性。47 歳時に RA 発症。腎機能障害があり PSL で治療された。76 歳時に急速進行性糸球体腎炎と診断され PSL30mg から減量され ETA50mg/ 週を追加された。77 歳時にアミロイドーシスと診断。SAA 濃度を測定し ETA は間隔が延長された。85 歳で急変し死亡。
症例 3。81 歳､女性。40 歳時に RA 発症。65 歳時に蛋白尿が出現した。66 歳時にアミロイドーシスと診断。68 歳から 70 歳まで ETA が使用されその後トシリズマブ(TCZ)に変更された。TCZ は SAA 濃度を測定し間隔を延長され使用されている。
【結論】高齢アミロイド症例であっても生物学的製剤を適切に使うことにより生命予後を延伸する可能性がある。

P4-3 LPS, LTA刺激によるマウス肺でのSAA1, SAA3 mRNAの発現

○川﨑 晴華、清水 薫、岡田 彩加、猪島 康雄
岐阜大学 応用生物科学部 共同獣医学科

【目的】血清アミロイド A（SAA）は AA アミロイドの前駆タンパクであり、マウスでは SAA1 ～ 4 のアイソフォームが存在する。AA アミロイドは主に SAA1 に由来するが、SAA3 の機能については未解明である。我々は、マウス腸管上皮株化細胞において大腸菌刺激により SAA3 mRNA 発現が亢進し、組換え SAA3 タンパク添加により粘液ムチンの mRNA 発現が亢進することを明らかにした。また、マウス肺胞上皮株化細胞においても菌体膜抗原 LPS, LTA 刺激により SAA3 mRNA 発現が亢進した。そこで本研究では、生体における肺での SAA の挙動を明らかにするため、マウス肺に LPS, LTA 刺激し SAA1, SAA3 の mRNA 発現量を経時的に解析した。
【材料･方法】C3H/HeNSlc マウスから肺を摘出し、10 μg/mL LPS または LTA を 50 μL 注入した。0, 0.5, 1, 2, 4, 12 時間後に RNA を抽出し、Real-time PCR により SAA1, SAA3 mRNA 発現量を定量した。
【結果】LPS, LTA 刺激により SAA1 mRNA 発現量に有意な変化は認められなかった。一方、SAA3 mRNA は刺激 4 時間後から発現の増加が認められ、その発現量は、LTA と比べ LPS 刺激で高値を示した。
【結語】マウス肺において、LPS, LTA 刺激後に SAA3 mRNA 発現量が上昇し、LTA よりも LPS に対し著しい発現の上昇が認められた。これらの結果は培養細胞を用いた *in vitro* での結果と一致したことから、SAA3 は肺において細菌感染刺激に反応して発現し、自然免疫に関与することが示唆された。

P4-4 若齢ウズラにおけるAAアミロイド症の経口伝播

○三好 知行、小野 歩、鈴木 和彦、村上 智亮
東京農工大学 農学部 獣医毒性学研究室

【目的】以前の研究により、Lipopolysaccharide（LPS）投与によって炎症刺激を与えた老齢ウズラに対し、ウズラ AA を静脈内あるいは経口投与することで、AA アミロイド症の実験的伝播性が明らかとなった。本研究では、より汎用性の高いウズラ AA アミロイド症モデルの構築を目的とし、若齢ウズラを用いて実験系を確立した。
【方式】6 週齢のニホンウズラ 35 羽に対し、LPS（2 mg/kg BW）を週 2 回、4 週に渡って投与した。LPS 投与個体を各 5-6 羽の 6 群に分け、LPS の初回投与と同時にウズラ AA の静脈内投与（1, 10 mg）もしくは経口投与（1, 10, 100 mg）した群、およびウズラ AA 非投与群を設け、4 週後に剖検を実施した。剖検時に全身臓器を採材し、アミロイド沈着量を病理組織学的に評価した。
【結果】ウズラ AA 非投与群において、アミロイド沈着は腸管にわずかにみられる程度であった。それらに対し、静脈内投与群・経口投与群ともに用量相関性に有意な全身アミロイド沈着量の増加がみられた。同一投与量（1, 10 mg）において、静脈内投与群のアミロイド沈着量は経口投与群と比較して有意に高かった。
【結論】若齢ウズラを用いて AA アミロイドーシス経口伝播モデルを確立した。ウズラは飼育やハンドリングが容易であり、鳥類 AA アミロイド症を研究する上で非常に有用なモデル動物である。現在、マウスとウズラを用いて AA アミロイドーシス経口伝播効率の比較実験を実施中である。

P4-5 ヒト末梢血単核球との反応により生じたヒトrSAA断片の解析

○川口 公平[1,2]、佐藤 純司[2]、山田 俊幸[1]
1 自治医科大学 臨床検査医学　　2 栄研化学株式会社 生物化学第一研究所

【目的】血清アミロイド A(SAA)は AA アミロイドの前駆蛋白であり、アミロイドに必ず含まれる AA76 は、カテプシン B の切断によって生じる。一方、好中球エラスターゼなどは、切断位置の違いにより、SAA のアミロイド線維化に対して抑制的に作用する。これらは酵素標品を用いた検討であったため、本研究では、より生体での反応に近い、ヒト単核球との反応により生じた SAA 断片について解析した。
【方法】ヒト末梢血より、比重遠心法で単核球を調製し、ウエルに粘着した細胞画分(約 1×10^5 cell)及び Raw264.7 細胞を使用した。ヒト rSAA1.1(自家製)を RPMI1640 に 1 mg/mL 溶解させ、この 1 mL を細胞画分と 0,3,6 時間反応させて上清を回収した。回収した上清は、抗 SAA30、90 抗体によるイムノブロットを実施し、MALDI-TOF MS で断片の質量を決定した。
【結果】イムノブロットの結果より、ヒト単核球と Raw 細胞では SAA の断片化パターンが異なることが見出された。MALDI-TOF MS による解析の結果、ヒト末梢血による断片の主なピークは 5143.3 *m/z*、6688.8 *m/z* であり、N 末端に Met が付加した rSAA1.1(105 アミノ酸)の 60-105 位、1-59 位に相当した。
【考察】解析の結果、反応後の上清中には AA76 の断片は検出されなかった。断片化は主に 59 位と 60 位との間で起こっているため、アミロイド線維化に対しては抑制的な反応であると思われる。断片化された C 末端側ペプチドの血中動態や病態との関連の解明が今後の課題である。

P5-1 イメージング質量分析法を用いたアルツハイマー病および脳アミロイドアンギオパチー脳プロテオーム解析

○池川 雅哉[1]、角田 伸人[1]、宮坂 知宏[1]、韮澤 崇[2]、村山 繁雄[3]、井原 康夫[4]
1 同志社大学 生命医科学部　　2 ブルカー・ジャパン（株）
3 東京都健康長寿医療センター研究所 高齢者ブレインバンク　　4 同志社大学 脳科学研究科

【目的】イメージング質量分析法は、MALDI 型質量分析計の発展により可能となった新しい分子イメージング法である。我々は、本法を用いアルツハイマー病（AD）および脳アミロイドアンギオパチー（CAA）患者脳の Aβ ペプチド群の詳細な分布の描出に成功している。本研究では、さらに詳細なヒト脳プロテオーム解析法の確立を目的とした。
【方式】AD および健常コントロールのヒト脳と程度の異なる AD および CAA 症例を対象に、超高速 MALDI-IMS 法のプロトコールを設定した。さらに組織にトリプシン処理を加え脳タンパク質の同定・局在情報からアミロイド蓄積に関連のある脳タンパク質を探索した。
【結果】Aβ 1-36 から Aβ 1-43 まで Aβ ペプチド群の詳細なヒト脳での局在の可視化に成功した。CAA における Aβ は、主として髄膜や皮質表層の動脈、脳実質の小動脈に認められ、これらの血管に認められるのは Aβ 1-42 よりも短い Aβ ペプチド群が主体であること、一方、脳実質の老人斑での Aβ の沈着は Aβ 1-42 が主であることを明らかにした。本解析法に加え組織にトリプシン処理を行いショットガン解析の手法を用いることで詳細な脳タンパク質の局在情報の得られることが明らかとなった。
【結論】超高速 MALDI-IMS 法および脳タンパク質ショットガンプロテオーム解析を用いた脳タンパク質イメージング法により脳・血管におけるアミロイド蓄積のプロセスを追跡できる可能性が示唆された。

P5-2 アルツハイマー病における脳微小出血と脳脊髄液循環障害の関連性についての検討

○黒田 岳志[1]、森 友紀子[1]、二村 明徳[1]、四郎丸 あずさ[1]、笠井 英世[1]、矢野 怜[1]、金野 竜太[2]、村上 秀友[1]、小野 賢二郎[1]
1 昭和大学 医学部 内科学講座 脳神経内科学部門　　2 昭和大学藤が丘病院 脳神経内科

【目的】アルツハイマー病（AD）では主に脳葉型の脳微小出血（CMB）の頻度が高いが、その程度には個人差があり、理由は明らかではない。われわれは、CMB の成因に脳脊髄液の循環動態が関与しているかを検討した。
【方法】2017 年 1 月以降に当院のもの忘れ外来を受診した患者で、NIA/AA の AD 診断基準において probable AD を満たす患者を抽出した（n=40）。T2* 強調 MRI において各脳領域の CMB を同定し、CMB が 0 ～ 1 個の non-multiple CMB 群（n=19）と 2 個以上の multiple CMB 群（n=21）に分類し、各パラメータの平均値を群間で比較した。
【結果】全患者の CMB の総数は 141 個で、その局在は 76.6% が皮質・皮質下であった。Multiple CMB 群では non-multiple CMB 群と比較して Evans index（EI）が有意に増大していた（p=0.004）。一方で脳 MRI VSRAD 解析において関心領域の灰白質や脳全体の白質の容積は 2 群間で有意差はなかった。また multiple CMB 群では総コレステロール値が有意に低く（p=0.03）、神経心理検査の結果は有意差を認めなかった。
【結論】AD における脳室拡大が脳萎縮のみではなく、脳脊髄液の貯留を反映している可能性が示唆された。正常圧水頭症で AD 病理や CMB の頻度が高いとの報告もあり、CMB の成因に脳脊髄液の循環障害が関与している可能性がある。

P5-3 FK506の孤発性クロイツフェルトヤコブ病感染モデルにおける治療効果

○中垣 岳大、西田 教行
長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 感染分子解析学

【目的】孤発性クロイツフェルトヤコブ病(sCJD)は異常型プリオンタンパク(PrP^{Sc})の蓄積、グリオーシス、空胞変性を特徴とした神経変性疾患である。これまで様々な薬剤が治療薬の候補として挙げられてきたが、臨床レベルで有効な治療薬は報告されていない。その原因の一つに実験で用いるプリオン(マウスプリオン)がsCJD患者のプリオンと異なることが考えられる。我々は以前、免疫抑制剤FK506(Tacrolimus)がマウスプリオンに感染したマウスの生存期間を延長することを報告した(Nakagaki et al., 2013)。そこで今回、FK506がsCJD患者のプリオンに対しても治療効果を有するか検討した。
【方式】ヒトとマウスのキメラPrPを発現するノックインマウスにsCJD患者由来の脳乳剤を脳内接種し、発症直前(感染110日後)と発症後(感染140日後)からそれぞれFK506を経口投与し、生存期間と症状の進展を観察した。感染110日後から治療を開始した群の一部を感染140日後に解剖して病理変化の観察と評価を行った。
【結果】発症直前から治療を開始した群は対象群に比べ30日以上の有意な生存期間の延長が認められた。またPrP^{Sc}の蓄積は抑制しないもののグリオーシスや空胞変性も有意に抑制されていた。さらに発症後投与群でも14日の有意な生存期間の延長が認められた。
【結論】FK506はグリオーシス、空胞変性の抑制によってsCJDの治療薬となりうる。

P5-4 固定脳組織からのアミロイドおよびアミロイド様タンパク質の抽出およびその網羅的解析

○亀谷 富由樹、下沢 明希、長谷川 成人
公益財団法人 東京都医学総合研究所 認知症・高次脳機能研究分野

【目的】固定切片から種々の有機溶媒を使いアミロイドタンパク質が抽出されることが報告されている。そこで、本研究ではHexafluoro-2-propanol(HFIP)を使用し、神経変性疾患患者脳における種々の異常凝集蓄積物の可溶化を試み、質量分析器による網羅的な解析を行った。
【方式】種々の神経変性疾患患者脳の5mm×5mm、厚さ5μmほどのパラフィン包埋固定切片から、脱パラ後、HFIPを用いてタンパク質等を抽出した。その抽出物を酵素消化したのち、高速液体クロマトグラフィー質量分析器で含まれているタンパク質を網羅的に解析した。
【結果および結論】アルツハイマー病脳切片から老人斑アミロイド構成成分であるAβタンパク質は抽出できたが、神経原線維変化構成成分のTauの検出はできなかった。その他の神経疾患脳切片においても細胞内異常蓄積物は検出されなかった。細胞外に蓄積したアミロイドタンパク質と細胞内に異常蓄積したアミロイド様タンパク質では抽出のされ方に差があることが判明した。また、アミロイドおよびアミロイド様タンパク質以外の同定されたタンパク質も疾患ごとに異なる成分が含まれることが判明した。アミロイドおよびアミロイド様タンパク質蓄積状態、異常蓄積周辺の環境による差を反映していると考えらえれ、現在さらに詳細を解析している。

P5-5 若年発症の脳アミロイドアンギオパチーの臨床病理学的検討

○浜口 毅、小松 潤史、坂井 健二、山田 正仁
金沢大学大学院 医薬保健学総合研究科 脳老化・神経病態学（神経内科学）

【目的】若年発症の脳アミロイドアンギオパチー（CAA）の特徴を知ること。
【方法】若年発症の CAA の 2 症例について、後方視的に臨床病理学的に検討した。
【結果】症例 1：生後 4 ヶ月時に硬膜下血腫に対して手術を受けた 30 歳の男性。痙攣発作を認め、頭部 MRI にてくも膜下出血、大脳皮質下出血、大脳白質病変を認め、Pittsburgh compound-B（PIB）-PET にて大脳皮質にアミロイド沈着を認め、CAA と診断した。本例は、アポリポ蛋白 E（ApoE）遺伝子多型は 3/3 で、アミロイド前駆体蛋白（APP）、プレセニリン 1、プレセニリン 2 遺伝子に変異を認めなかった。症例 2：1 歳 4 ヶ月時に外傷性硬膜下水腫に対して手術を受けた 30 歳の男性。突然発症の頭痛にて救急搬送され、頭部 CT、MRI にて脳葉型の皮質下出血を認め、血腫除去術を施行。その後も計 8 回の新たな脳出血を認めた。血腫除去術で摘出した標本の免疫染色にて脳血管にアミロイド β 蛋白（Aβ）の沈着を認め、Aβ 型 CAA と診断。ApoE 遺伝子多型は 3/3 で、APP 遺伝子のエクソン 16、17 に変異を認めなかった。
【結論】若年発症の CAA 関連脳出血の 2 症例の臨床病理像について検討した。両症例とも幼少時に脳外科手術の既往があり、脳外科手術による脳 β アミロイドーシスの伝播や手術自体が脳 β アミロイドーシスを引き起こした可能性を考えた。

P5-6 AAアミロイドーシス罹患フラミンゴにおける脳血管アミロイド症

○小野 歩[1]、柳井 徳磨[2]、鈴木 和彦[1]、村上 智亮[1]
1 東京農工大学 農学部 獣医毒性学研究室　　2 岐阜大学 獣医学科 病理学講座

【目的】AA アミロイドーシスにおける脳血管アミロイドーシス（CAA）を扱った報告は極めて稀である。本研究では、全身性 AA アミロイドーシスを呈したフラミンゴにおける脳血管壁へのアミロイドの沈着について評価を行った。
【方式】某動物園にて斃死したフラミンゴ 58 例の全身臓器に対して、HE 染色、コンゴレッド（CR）染色を行いアミロイドの沈着を評価した。同検索により脳血管壁にアミロイド沈着が認められた症例に対しては、抗 Aβ および抗 SAA 免疫組織化学を実施した。
【結果】検索した 58 例のうち､27 例において全身性にアミロイド沈着が認められた。さらにそれらのうち、1 例において大脳全域にわたって重度の CAA および老人斑様構造物が認められ、5 例において脳室周囲の一部の脳血管壁へのアミロイド沈着が認められた。前者の 1 例において、沈着アミロイドは Aβ および SAA の双方に陽性を呈し、残る 5 例では Aβ に陰性、SAA に陽性を示した。
【結論】鳥類における CAA の報告は稀であり、AA 沈着に関しては本研究が初の報告となる。人の全身性 AA および AL アミロイドーシスでは、稀に脳室周囲の脳血管へのアミロイド沈着を伴うと報告されており（Virchows Archiv 1999)、鳥類の全身性 AA アミロイドーシスにおいても同様の病態が存在することが示唆された。

P6-1 ポリリン酸によって誘導されるα-シヌクレインのアミロイド線維形成中間体の検出

○宗 正智、山口 圭一、笹原 健二、後藤 祐児
大阪大学 蛋白質研究所

蛋白質凝集は秩序構造の観点からアミロイド線維と不定形凝集に大別できる。アミロイド線維は分子間で規則的な水素結合を形成してできた結晶性の凝集であるのに対し、不定形凝集は規則的な構造や特徴的な形態を持たない。アミロイド中間体やアミロイドとは別経路でできて蓄積するオリゴマーなども不定形凝集に含めることができる。これらの凝集形成は蛋白質自身や塩などの添加物の濃度に強く依存する。近年様々なアミロイド病で毒性を示す凝集種がオリゴマーであるという報告も多く、様々な凝集形成を統一的に理解することがアミロイドーシスの物理化学的な理解に重要である。

本研究ではパーキンソン病の原因蛋白質であるαシヌクレインのアミロイド形成とオリゴマー形成の関係を調べた。ポリリン酸存在下では中性と酸性条件ともにアミロイド線維形成が促進されるが、酸性条件下ではアミロイド線維形成に先立って不定形凝集が蓄積することが蛍光光度計によるチオフラビン T 測定と垂直光散乱測定により示された。さらに、溶液 NMR 測定や動的光散乱測定により、不定形凝集が溶解した後に、アミロイド線維へと移行することがわかった。これらの事実は、アミロイド線維形成と不定形凝集形成が競争的に起きていることを示唆しており、複雑な凝集形成過程の理解へとつながることが期待される。

P6-2 αシヌクレインのアミロイド線維形成におけるポリリン酸の効果

○山口 圭一[1]、宗 正智[1]、笹原 健二[1]、河田 康志[2]、後藤 祐児[1]
1 大阪大学 蛋白質研究所　　2 鳥取大学 工学研究科

【目的】近年、Cremers らにより、生体高分子であるポリリン酸（PolyP）がアミロイド線維形成を促進することが報告された（Cremers, C. M. et al., Mol. Cell 2016）。しかし、PolyP の蛋白質凝集機構は不明である。本研究では、パーキンソン病の原因蛋白質であるαシヌクレインを用いて、PolyP が引き起こすアミロイド線維形成機構を解明することを目的とする。

【方式】鎖長の異なる様々な PolyP を用いて、37℃、超音波照射下でアミロイド線維を作製した。アミロイド線維形成はチオフラビン T 蛍光により、アモルファス凝集体を含む凝集体全量は光散乱により測定した。

【結果】PolyP は鎖長が長くなるほど、より低濃度で線維形成を促進することが分かった。特に、リン酸が 60-70 個繋がった PolyP-L では sub- μ M で線維形成を促進した。一方、トリリン酸より鎖長の長い PolyP 存在下では、低濃度と高濃度の 2 つの領域でアミロイド線維形成を促進した。低濃度では PolyP と蛋白質分子間の静電的相互作用により、高濃度下では PolyP による蛋白質周りの水分子の脱水和により、凝集体形成が促進されたと考えられる。

【結論】リン酸は中性でよく使われる緩衝液の一つであるが、ホフマイスター系列によると、リン酸基はかなり塩析作用が強い。そして、さらにリン酸が多数重合することで、分子内の電荷密度が高くなり、生体内の PolyP 濃度に匹敵する極低濃度でアミロイド線維形成を促進したと考えられる。

P6-3 αシヌクレインアミロイド線維形成を促進及び抑制する溶液条件

○笹原 健二、山口 圭一、宗 正智、後藤 祐児
大阪大学 蛋白質研究所

パーキンソン病患者の組織学的所見として、140 残基のアミノ酸からなる蛋白質αシヌクレインが線維状に異常凝集し、脳内にアミロイドとして蓄積することが知られているが、その凝集メカニズムについては十分解明されていない。本研究では、リン酸バッファーを用いαシヌクレインのアミロイド線維形成を促進及び抑制する溶液条件を調べた。0 ～ 1 mM の低いリン酸バッファー濃度条件下では、アミロイド線維形成が促進されたが、1 mM から 100 mM へとリン酸バッファー濃度を上昇させるとアミロイド線維形成が完全に抑制されることがわかった。さらに 1000 mM へリン酸バッファーの濃度を上げると、再度アミロイド線維形成が促進されることが明らかになった。

観察されたアミロイド線維形成は、塩溶・塩析、等電点沈殿モデルで説明された。中間のリン酸濃度(1 ～ 100 mM)では、塩溶効果によりαシヌクレインの溶解度が上昇し、アミロイド線維形成は抑制される。リン酸濃度が上昇(100 ～ 1000 mM)すると塩析効果により蛋白質の溶解度が低下し、アミロイド線維形成は促進される。低リン酸濃度(～ 1 mM)では、塩溶効果の低下（蛋白質溶解度の低下)、およびαシヌクレインの等電点沈殿効果によりアミロイド線維形成が促進されると考えられる。以上より、αシヌクレインのアミロイド線維形成は、リン酸バッファーの塩溶・塩析及び等電点沈殿効果によって著しい影響を受けることが明らかになった。

P6-4 タンパク質性アミロイド線維に対する高強度赤外レーザーの照射効果

○川崎 平康[1]、泉 雄大[2]、松尾 光一[2]、築山 光一[1]
1 東京理科大学 総合研究院 赤外自由電子レーザー研究センター
2 広島大学 放射光科学研究センター

昨年の学術集会において、赤外自由電子レーザー(FEL)を用いたリゾチームのアミロイド線維の分解について報告したが、FEL によるリゾチーム自体の構造変化については不明であった。今回、放射光真空紫外円二色性分光法(VUV-CD 法)を用いて FEL 照射後のリゾチームの構造を詳細に解析した。その結果、アミド I(νC=O)の波長の FEL 照射によって、触媒残基及び線維形成のコア残基を含む活性ポケット周辺の構造が変化し、タンパク質のフォールドを規定する骨格領域は影響を受けないことが示された。従って、FEL によるアミド結合の振動励起によって運動性の高い活性部位が構造変化し、この部分的な変化により線維構造が解離に至るものと推定される。

P6-5 鶏卵白リゾチームのアミロイド形成に対するpH／イオン強度の影響とジチオスレイトール添加による阻害作用

○阪口 知代、和田 崇、笠井 崇央、島田 洋輔、大塚 裕太、後藤 了
東京理科大学 薬学部

【目的】アミロイド線維（AF）形成や沈着は中枢・末梢・自律神経障害の原因で，20 種類以上のアミロイド前駆タンパク質が同定されている．AF 形成疾患に対して様々な予防法や治療法が研究されているが，凝集機構の解明はされていない．本研究ではタンパク質の性質に着目し，アミロイド前駆タンパク質であるリゾチームのモデルである鶏卵白リゾチーム（HEWL）における pH，イオン強度の影響について解析した．また，ジチオスレイトール（DTT）にてジスルフィド結合を切断した際のアミロイド形成への影響を解析することで，凝集機構を解明することを目的とした．
【方法】種々の pH やイオン強度における AF は，HEWL 溶液を加熱することで得た．得られた凝集体は SDS-PAGE で分子量を，CD スペクトルで二次構造を解析し，チオフラビン T 蛍光で AF 形成の確認をした．
【結果・考察】HEWL の AF はオリゴマーを形成しており，凝集機構は pI（等電点：10.7）＞ pH と pI ＜ pH で異なることが分かった．pH ＜ pI ではイオン強度依存的に AF 形成をしたが，pH 6，pH 7 で最も AF 形成がされやすかった．このことから，AF 形成にはタンパク質全体の電荷よりも部分的な電荷が大きく寄与していることが考えられた．一方，pH ＞ pI ではアミロイドとは関係のない凝集がイオン強度に関係なく形成した．DTT を加えたものでは AF 形成が抑制されアミロイド形成にはタンパク質の三次構造や電荷の位置が重要であることが考えられた．

P7-1 インスリン由来アミロイドーシスのエコー輝度とアミロイド沈着の均質性についての検討

○菊地 実[1,3]、萩原 誠也[2]、種田 紳二[2]、中山 秀隆[2]、萬田 直紀[2]、廣川 直樹[3]、坂田 耕一[3]
1 医療法人 萬田記念病院 放射線科　　2 医療法人 萬田記念病院 糖尿病センター
3 札幌医科大学 放射線医学講座

【背景・目的】インスリン由来アミロイドーシス（IDA）は、インスリンによりアミロイド沈着を起こす皮膚関連合併症である。我々は、IDA の超音波像の検討で多様なエコー輝度を示すことを報告した。この要因はアミロイド沈着の均質性に起因すると考えられるため、病理組織像との対比により関連を明らかにする。
【対象・方法】対象は IDA 患者 19 名（男性 10 名、女性 9 名、平均年齢 66.2 ± 13.2 歳）とした。IDA 病変部のエコー輝度は音響信号強度（dB）を計測し、アミロイド沈着の均質性は congo-red 染色病理組織像を Image J にてグレイ値標準偏差（G-SD）を計測し両者を比較した。また、IDA 病変部のエコー輝度を目視的に高エコー群、低エコー群、混合エコー群に分類し、各群間の G-SD を比較した。超音波診断装置は GE 製 LOGIQ P5、探触子は 12MHz 高周波リニアを使用した。統計学的有意判定は危険率 5 %未満とした。
【結果】エコー輝度（dB）とアミロイド沈着均質性（G-SD）に正相関（$P < 0.05$, $r = 0.5$）を認め、両者の関連性が示された。また、エコー輝度 3 群間の G-SD に有意差を認め（$P < 0.001$）、低エコー群の G-SD が最も低く、均質性が高いと低エコー化することが示された。
【結語】IDA 病変部の多様なエコー輝度は、脂肪組織内におけるアミロイド沈着の均質性に関連していることが判明した。

P7-2 インスリンアミロイドーマにおけるインスリン作用減弱の病態解析

○中村 真琴、三隅 洋平、岡 和佳奈、野村 隼也、植田 光晴、山下 太郎、安東 由喜雄
熊本大学大学院 生命科学研究部 神経内科

【背景・目的】インスリンを長期間使用している糖尿病患者の一部において、種々のインスリン製剤が皮下でアミロイド化しアミロイドーマと呼ばれる皮下腫瘤を形成することが知られている。インスリンアミロイドーマ部にインスリン投与を行うと、インスリン作用が減弱することが報告されている。本研究では、動物モデルを用いてインスリンアミロイドーマにおけるインスリン作用減弱メカニズムの詳細を明らかにすることを目的とした。
【方法】In vitro で作成したインスリンアミロイドをマウス皮下に反復投与し、インスリンアミロイドーマを形成させ、アミロイドーマ部およびその他の部位でインスリン負荷試験を行った。In vitro でインスリンアミロイドと未変性インスリンを混和してインキュベートし、生化学的手法を用いてインスリンアミロイドが未変性インスリンに与える影響を解析した。
【結果・考察】マウス皮下へのインスリンアミロイドの反復投与によりヒトのインスリンアミロイドーマと同様の病理学的特徴を有する腫瘤が形成された。マウスのインスリンアミロイドーマ部におけるインスリン負荷試験では、血糖降下作用の著明な減弱が認められた。In vitro の解析では、インスリンアミロイドは未変性インスリンを強力に吸着する作用を示し、インスリン作用減弱との関連が示唆された。
【結語】インスリンアミロイドの強力なインスリン吸着作用によりインスリン作用減弱を来たす可能性がある。

P7-3 インスリンアナログの*in vitro*および*in vivo*におけるアミロイド形成性の比較

○大野 由依、川村 知裕、三木 涼太郎、江川 祐哉、細谷 治、関 俊暢
城西大学大学院 薬学研究科

【目的】インスリン（Ins）由来アミロイドーシスは、注射を繰り返した部位で Ins がアミロイド化して沈着したもので、血糖制御不良の要因となる。その予防及び対策のために、*in vitro* 及び *in vivo* でのアミロイド形成性について、Ins アナログを含めて詳細に比較検討することが求められる。
【方式】*In vitro* では、Ins および Ins アナログのアミロイド形成を、単独で比較するとともに、アミロイド核を調製し、そこに核と同種または異種分子を加えることでも比較した。各 Ins 類は、pH 7.4 緩衝液で希釈（20 IU/mL）し、振盪（30 rpm）もしくは撹拌（850 rpm）条件で 37℃に保持した。アミロイド形成をチオフラビン T を用いた蛍光測定と濁度測定により評価した。*In vivo* では、Ins アミロイド核をラットに皮下投与後、各種製剤を 3 週間皮下投与し、皮下組織を観察した。
【結果・結論】*In vitro* では、Ins 類のアミロイド形成は物理刺激（攪拌）により促進され、アミロイド核の存在により、同種・異種分子ともに物理刺激が少ない条件でも、アミロイド形成の進行が確認された。また、等電点沈殿を起こすランタス R でもアミロイド形成が確認され、単量体からだけでなく、会合状態からもアミロイド化が進行する可能性も示された。*In vivo* では、皮下組織にアミロイド形成を示唆する組織の変化が認められた。今後、アミロイド形成を定性的及び定量的に評価し、Ins アナログの化学構造とアミロイド形成の関係を調査する。

P7-4 ApoA-Iアミロイド構造を特異的に認識する新規モノクローナル抗体の開発

○扇田 隆司[1]、服部 恵美[1]、古谷 優樹[1]、森田 いずみ[2]、大山 浩之[2]、小林 典裕[2]、斎藤 博幸[1]
1 京都薬科大学　　2 神戸薬科大学

【目的】HDL を構成する apoA-I は、Iowa(G26R)等の変異により家族性アミロイドーシスを引き起こす。アミロイド沈着領域である apoA-I の N 末フラグメントは溶液中でランダムコイルであるが、脂質膜結合やアミロイド形成により α ヘリックスや β シートに転移する。本研究では、アミロイドを形成する apoA-I 1-83/G26R フラグメントを用いて、apoA-I アミロイド特異的モノクローナル抗体(mAb)を新規に作製し、機能性を評価した。
【方法】大腸菌発現系にて調製したヒト apoA-I 1-83/G26R フラグメントを 37℃ ,1 週間回転混和してアミロイド線維を作製した。アミロイドと KLH のコンジュゲートで BALB/c 及び A/J マウスを反復免役し、摘出した脾細胞を用いてハイブリドーマを調製・単一クローン化し、抗 apoA-I アミロイド mAb を産生する 4 種のハイブリドーマ(#A4-18, #B7-5, #B37-9, #B40-5)を得た。各 mAb の反応性を Dot blot 及び ELISA で評価した。
【結果】アイソタイピングの結果、いずれの mAb も IgM であった。Dot blot にて、各 mAb は apoA-I 1-83/G26R フラグメントのアミロイドに強く反応するが、モノマーには反応しないことを確認した。各 mAb のアミロイドに対するみかけの解離定数 Kd を ELISA で求めた結果、いずれも数 nM apoA-I 程度であり、以前報告した抗ヒト apoA-I mAb(#126-7)と同等の反応性を示した。
【結論】今回得られた新規 mAb は、apoA-I アミロイド構造を特異的に認識する抗体であることが示された。

P7-5 酸化ストレス抑制剤の継続摂取によるマウスAApoAIIアミロイドーシスの進行抑制効果(2)

○代 健[1]、丁 欣[1]、宮原 大貴[1]、徐 哲[1]、崔 小冉[1]、五十嵐 祐一[1]、澤下 仁子[1,2]、森 政之[1,2]、樋口 京一[1,2]
1 信州大学 医学部医学科 加齢生物学教室
2 信州大学学術研究院 先鋭領域融合研究群 バイオメディカル研究所

【背景・目的】マウス AApoAII アミロイドーシスでは、アミロイド線維の沈着は小胞体ストレス応答を惹起するが（Luo et al ***Lab Invest*** 2015)、カロリー制限による酸化ストレス等の改善は沈着を軽減する（Li & Sawashita et al ***PLoS One*** 2017)。本研究では、酸化ストレス抑制剤の AApoAII アミロイドーシス抑制効果を解析した。
【方法】実験 1. 2 ヶ月齢 R1.P1-*Apoa2*^{c} 雌マウスに AApoAII 線維（1 μg/ 匹）を投与してアミロイドーシスを誘発し、tempol（活性酸素除去剤、1 mM）あるいは apocynin（NADPH 酸化酵素抑制剤、1.5 mM）の添加水を自由摂取させ、アミロイド沈着を評価した。実験 2. ポリフェノール類抗酸化剤 Curcumin 含有餌（0.5%、2%）を投与して、アミロイド沈着に影響を観察した。
【結果・考察】実験 1. 摂取 12 週後では、tempol、apocynin 両群で無添加群よりも沈着が有意に軽減し、さらに、4-HNE 染色像から、薬剤による肝臓、胃及び皮膚での酸化ストレス軽減作用が示唆された。以上の結果から、酸化ストレスの線維沈着過程への影響を示唆した。実験 2. Curcumin 摂取 8 週後も 12 週後も、AApoAII アミロイド沈着が有意に増加した。特に、肝臓と脾臓のアミロイド沈着度の上昇が顕著だった。また、Curcumin 摂取群の肝重量と血清 ApoA-II 濃度が増加していた。現在、分子メカニズムの解明を行っている。

P7-6 運動によるAApoAIIアミロイドーシス抑制効果とメカニズムの解析

○崔 小冉[1]、澤下 仁子[1,2]、代 健[1]、霍 佳[1]、五十嵐 祐一[1]、丁 欣[1]、宮原 大貴[1]、森 政之[1,2]、樋口 京一[1,2]
1 信州大学 医学部医学科 加齢生物学教室
2 信州大学学術研究院 先鋭領域融合研究群 バイオメディカル研究所

【目的】アミロイドーシスにおいて、運動がアルツハイマー病マウスにおける Aβ 沈着や認知障害の予防と改善に寄与することが報告されているが、(Koo JH et al. **Exp Neurol**, 2017)詳細な分子機序は未だ明らかでない。本研究では、血液中のアポリポ蛋白質 A-II(ApoA-II)に由来するアミロイド線維(AApoAII)が全身的に沈着するマウス AApoAII アミロイドーシスモデルを用いて、運動処方がアミロイド沈着を軽減するメカニズムの解明を目指す。
【方法】2 ヶ月齢 R1.P1-*Apoa2*^{c} 雌マウスに AApoAII 線維(1 μg/ 匹)を投与してアミロイドーシスを誘発し、トレッドミルによる 16 週間の連続運動(最高走行速度の 50% 速度 30 分間、4 回 / 週)、および間欠的運動(最高走行速度の 70% と 30% の速度を交互に 3 分間ずつの繰り返し 30 分間、4 回 / 週)を行った後に、AApoAII アミロイド沈着をコンゴレッド染色で評価した。
【結果】運動したマウスの心臓や肝臓における AApoAII 沈着の減少傾向が認められた。走行強度を変化させた間欠的運動は発症軽減効果が更に高くなる可能性が示唆された。そのメカニズムを明らかにするために、マウス血清 ApoA-II や他の HDL 蛋白質の濃度測定や、酸化ストレス、小胞体ストレス、オートファジーなどの解析を行った。
【結論】運動のアミロイドーシス抑制効果が示唆されたが、より詳細な解析が必要である。

P8-1 有機溶媒を用いたFFPE試料からのアミロイド特異的抽出法

○上家 潤一、内田 悠、園田 朔、杉山 淳一、伊藤 葉子、相原 尚之
麻布大学 獣医学部 病理学研究室

【目的】ホルマリン固定パラフィン包埋（formalin fixed paraffin embedded, FFPE）試料からアミロイドを特異的に抽出する手法は確立されていない。本研究では、FFPE からアミロイドを選択的に抽出する手法の確立を目的とした。
【方式】合成した Amyloid β（Aβ）のアミロイド線維に有機溶媒を加え、チオフラビン T 蛍光法を行った。合成 Aβ, transthyretin, calcitonin の有機溶媒中の CD スペクトルを測定し、二次構造を解析した。コンゴーレッド染色および免疫染色でアミロイド沈着を認めたヒト 2 症例（AA アミロイド、transthyretin）および動物 6 症例（5XFAD マウスの大脳 , 犬の髄様癌と形質細胞腫、牛、豚と山羊の AA アミロイド症）のアミロイド沈着臓器の FFPE 切片に有機溶媒を加え、抽出物を電気泳動および質量分析で解析した。
【結果】有機溶媒中ではアミロイド線維のチオフラビン T 蛍光が減少し、アミロイドタンパク質のβストランド構造が減少した。アミロイド沈着組織からの抽出物は、症例特異的な電気泳動パターンを示し、質量分析で免疫染色と同じアミロイドタンパク質が同定された。
【結論】有機溶媒はアミロイド線維を溶解することが示唆され、有機溶媒を用いて FFPE 試料からのアミロイド特異的抽出法を確立した。

P8-2 FFPE組織を用いたLC-MS/MSにより原因蛋白質同定に至った全身性アミロイドーシスの1剖検例

○青山 智志、高澤 啓、小野 佑輔、村田 雅樹、小山内 誠
札幌医科大学 医学部 病理学第二講座

【症例】60 代男性。当院入院 2 年前に心電図異常を指摘され、精査で肥大型心筋 症の診断となった。入院 1 年前から失神、2 ヶ月前から下腿浮腫と労作時息切れが出現、増悪したため当院を受診された。うっ血性心不全の診断で入院となった。 消化管生検を含む精査で全身性アミロイドーシス（AL アミロイドーシス）の診断となった。その後、第 32 病日に心室頻拍が出現、第 34 病日には呼吸状態が悪化し永眠された。アミロイドーシスの広がり、沈着物の同定等を目的に剖検となった。
【剖検所見】心臓の割面は蝋様。組織標本では congo red 陽性の沈着物がび慢性に認められ、心アミロイドーシスの所見であった。同様の所見は全 身臓器にみられ、特に肺、腎臓、食道で顕著であった。免疫染色では、IgG κ、λ、トランスサイレチン、β2 ミクログロブリン、アミロイド AA はアミロイド沈着部に陰性であった。原因蛋白質同定のために、アミロイド沈着領域の FFPE 組織から蛋白質を抽出・消化し、質量分析に供した。質量分析により、著変のない心臓組織と比較して、本症例のみで確度高く検出される蛋白質が同定された。沈着候補蛋白質について免疫染色による評価を追加して報告する。

P8-3 県立静岡がんセンターにおける結膜アミロイドーシス5例の総括

○柏木 広哉[1]、伊藤 以知郎[2]、渡邊 麗子[2]
1 静岡県立静岡がんセンター 眼科　　2 静岡県立静岡がんセンター 病理診断科

【目的】結膜アミロイドーシスは稀な疾患である。県立静岡がんセンターで経験した 5 例を総括する。
【方法】2002 年 9 月から 2017 年 12 月までの約 15 年間で、当院で診療をしている結膜アミロイドーシス 5 例の後向き調査。
【結果】男性 2 名、女性 3 名で年齢は 22 歳から 72 歳（平均年齢 50.6 歳）。観察期間 1 年から 13 年 5 カ月。臨床症状は、眼瞼腫脹、眼瞼下垂、異物感、出血や皮下出血などであった。また 1 名は無症状。病変は、両側性 3 名、片側性 3 名（全例 1 年から 5 年で両側性に進行）であった。び慢性 4 名、結節性 1 名で、上眼瞼結膜 9 眼、下眼瞼結膜 9 眼、球結膜 5 眼に認められた。病理組織学所見：好酸性の無構造な沈着物が結膜下に認められ、Congo-red 染色で陽性を示し、偏光でアップルグリーンを呈した。アミロイドの型は、AA 型 1 名、AL 型 4 名と AL 型が多かった。治療：点眼治療のみ 1 名、切除＆冷凍凝固術後点眼治療 5 名。眼瞼下垂 2 名は手術後に下垂は改善して満足を得られた。眼科以外の臓器に病変が認められた症例はなかったが、1 名心筋梗塞で初診 2 年後に永眠されている。
【考案】結膜アミロイドーシスは急激な進行はないが、広範囲の出血や眼瞼下垂などの整容的な問題を起こすことがある。手術療法で病変を取り除くことが、重要かつ有効であると考える。また認知度が低いため、アレルギー性結膜炎と診断されやすい傾向があり注意を要する。

P8-4 野生型シスタチンC型 アミロイドーシスを呈した消化管アミロイドーマの一例（続報）

○吉長 恒明[1]、矢﨑 正英[2]、亀谷 富由樹[3]、小松 修[4]、関島 良樹[1]
1 信州大学 脳神経内科, リウマチ・膠原病内科　　2 信州大学 保健学科
3 東京都医学総合研究所　　4 富士見高原病院 消化器内科

【背景】シスタチン C 型アミロイドーシス（ACys アミロイドーシス）は、遺伝性脳アミロイドアンギオパチーとして欧米で報告されているが、これまで遺伝性および野生型とも本邦での報告はない。シスタチン C は体内のほとんどの細胞に発現しているが、特に単球系の細胞で産生されている。
【症例】患者は 62 歳男性。3 年前に便潜血陽性で A 病院外来を受診。年に 2 回程度内視鏡検査を行っていたが、61 歳時に直腸に隆起性病変を認め、生検を行ったところアミロイド沈着を指摘された。同院病理検査では TTR 陽性であったが、当科で再度アミロイドタイピングを行ったところ、免疫染色（TTR, lambda, kappa, AA）は全て陰性であった。同組織から LMD を用いてアミロイドを抽出し、LC-MS/MS の解析から、Cystatin C の部分配列が確認された。家系内にはアミロイドーシス患者は認めず、Cystatin C 遺伝子には遺伝子変異は同定されなかった。このアミロイドーシス患者の電顕像から単球細胞内にアミロイド線維を認め、膨化し破裂している像も確認した。またシスタチン C の mRNA の発現量をアミロイドの沈着周囲に集簇している多核巨細胞に対して in situ hybridization で評価したところ、発現量の亢進を確認できた。
【総括】本邦初の野生型消化管限局 ACys アミロイドーシス患者を同定した。本症の病態機序は限局型アミロイドーシスの病態解明の一助になるかもしれない。

P8-5 イヌの乳腺腫瘍随伴アミロイドーシスにおける前駆タンパク同定の試み

○村上 智亮[1]、野口 恵一[2]、野村 耕二[3]
1 東京農工大学 獣医毒性学　　2 東京農工大学 機器分析施設
3 マルピーライフテック株式会社 病理診断部

【目的】イヌの乳腺腫瘍随伴アミロイドーシスは幾度か報告されているものの、原因タンパクは未だ不明である。本研究ではイヌの乳腺腫瘍に併発した限局性アミロイドーシスの前駆タンパクの同定を試みた。
【方式】アミロイド沈着を併発した乳腺腫瘍 5 例（腺腫 2 例、腺癌 3 例）のパラフィン切片を用いて、免疫組織化学（抗 AA, AL, MFGE8, LBP）およびレーザーマイクロダイセクション質量分析法（LMD-MS）を実施した。また、上述の 5 例およびアミロイド沈着のみられなかった 7 例のパラフィン切片から抽出した total RNA から cDNA を合成し、リアルタイム PCR を実施した。
【結果】免疫組織化学の結果、5 例はいずれも AA, AL（κ, λ）, MFGE8, LBP に陰性を示した。LMD-MS の結果、5 例全ての上位 3 位以内に α-S1-casein が検出された。遺伝子解析の結果、アミロイド陽性症例群の α-S1-casein 遺伝子発現量は、アミロイド陰性症例群と比較して有意に高かった。
【結論】上述の結果から、イヌの乳腺腫瘍随伴アミロイドーシスの前駆タンパクとして α-S1-casein が強く疑われた。α-S1-casein はこれまで報告されていない新規のアミロイドタンパクである。遺伝子解析の結果より、腫瘍化に伴う α-S1-casein の過剰発現がアミロイド形成に関与していることが示唆された。

P8-6 アミロイド小体の組織学的･生化学的解析

○金縄 京佑、植田 光晴、礒口 藍斗、津田 幸元、野村 隼也、増田 曜章、
三隅 洋平、山下 太郎、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

【目的】アミロイド小体は高齢者の腺腔内で高頻度に認められる。しかし、本小体の構成成分や組織学的・生化学的な特徴は不明である。本研究では、アミロイド小体の組織学的・生化学的解析を行った。
【対象・方法】2006 年から 2017 年に熊本大学で病理解剖を行った 96 症例（前立腺 46 症例、肺 81 症例、子宮 16 症例）を対象に、組織学的・生化学的解析を行った。
【結果】Congo red（CR）染色の結果､前立腺では 46 症例中 40 症例（86%）、肺では 81 症例中 2 症例（2%）、子宮では 16 症例中 2 症例（13%）にアミロイド小体が確認された。さらに、前立腺のアミロイド小体が豊富な 6 症例を対象に CR 染色陽性部位のみをレーザーマイクロダイジェクションで切り取り、LC-MS/MS を行ったところ、ラクトフェリンが高い割合（全検出タンパク質の平均 11%）で検出された。抗ラクトフェリンを用いた免疫組織化学染色を行った結果、ラクトフェリン陽性であった。
【結論】アミロイド小体の成分にはラクトフェリン が認められることが判明した。

日本アミロイドーシス研究会　会則

第 1 条（名称）
本会は、日本アミロイドーシス研究会 Japan Amyloidosis Research Society と称する。

第 2 条（事務局）
本会に事務局を置く。その所在は幹事会の決定に従い細則に定める。

第 3 条（目的）
本会の目的は下記事項を実施することとする。
・症例検討、病態解明、新規治療法の開発、モデル動物の検討
・会員・参加者に対する教育、及び相互の情報交換
・一般医師に対する診断・治療に関する啓発活動
・患者・家族に対する指導法の確立・指導の実施
・その他アミロイドーシスに関する事項

第 4 条（事業）
本会は、前条の目的を達成するために、下記の事業を行う。
・学術集会などの開催
・患者団体への協力
・その他、目的を達成するために必要な事業

第 5 条（会員）
会員は、本会の目的に賛同する者とする。会員となることを希望する者は、幹事会の承認を得て会員となることができる。

第 6 条（入退会）
入会希望者は、所定の手続きを経て事務局に申し込むことができる。
退会しようとする者はその旨を事務局に申し出ることとする。また会員が死亡し、あるいは脱会を申し出た場合、会員の資格を喪失することとする。

第 7 条（懲戒）
会員が、本会の名誉に著しく傷をつけた場合、幹事会にて除名の決定をすることができる。

第 8 条（役員）
本会は、下記の役員をおく。なお、その人選は幹事会の推薦により、総会において出席会員の過半数の賛成を以て決定する。任期は２年とし、再選を拒まない。なお、幹事会は、下記役員を以て構成される。
・代 表 幹 事　（１名）
・副代表幹事　（１名）
・会　　計　（１名）
・監　　査　（若干名）
・幹　　事　（若干名）
また、幹事会承認により、顧問を若干名おくことができる。

第 9 条（総会）
総会は、原則として年１回開催し、事業計画･経過･会計等の報告を行い、出席会員の過半数の賛成を以て承認を受けるものとする。また臨時に総会を開催する必要が生じた場合、幹事会にて開催を決定することができる。

第 10 条（学術集会）
学術集会は、原則として年１回以上開催する。会員以外の参加も可とする。
学術集会の大会長は幹事会で決定する

第 11 条（会費）
本会の運営のため、会費を徴収する。その額は幹事会の決定に従い細則に定める。

第 12 条（賛助会員）
本会の運営のために賛助会員を得ることができる。

第 13 条（会計年度）
本会の会計年度は、４月１日から次年３月３１日までとする。

第 14 条（改正）
本会則は、幹事会の提案により、総会において出席会員の過半数の賛成を以って改正することができる。

第 15 条（付則）
発足時においては、発起人会の提案により、発足会にて入会の意思を表明した者の過半数の賛成を以て、会則を決定する。

平成 25 年 5 月制定
平成 27 年 8 月改訂

■ 細　則

第 1 条（会費）
会費は、年額 2,000 円とする。
賛助会員の会費は、年額１口 100,000 円とする。

第 2 条（事務局）
本会の事務局は、信州大学医学部脳神経内科、リウマチ・膠原病内科内に置く。

第 3 条（改正）
本細則は、幹事会の承認により、改正することができる。

平成 25 年 5 月制定
平成 26 年 8 月改正

謝　辞

第6回日本アミロイドーシス研究会学術集会開催にあたり、多くの団体・企業様からのご後援・ご支援をいただきました。ここに深甚なる感謝の意を表します。

＜共　催＞
信州大学医学部
信州大学先鋭領域融合研究群バイオメディカル研究所

＜助　成＞
一般社団法人 信州大学医学部松医会
公益財団法人 信州医学振興会

＜寄　附＞
医療法人青樹会 一之瀬脳神経外科病院
社会医療法人財団慈泉会 相澤病院
信州肝臓病研究会
サノフィ株式会社
社会医療法人栗山会 飯田病院
堀江 康雄

＜セミナー共催＞
武田薬品工業株式会社
ファイザー株式会社
日本製薬株式会社

＜広　告＞
旭化成ファーマ株式会社
アレクシオンファーマ合同会社
エーザイ株式会社
株式会社日本広告
サノフィ株式会社
社会医療法人財団慈泉会 相澤病院
第一三共株式会社
帝人ファーマ株式会社
ノバルティスファーマ株式会社
藤本製薬株式会社
アステラス製薬株式会社
一般社団法人 日本血液製剤機構
株式会社成進社印刷
協和発酵キリン株式会社
セルジーン株式会社
社会医療法人栗山会 飯田病院
大日本住友製薬株式会社
日本メジフィジックス株式会社
ファイザー株式会社
ヤンセンファーマ株式会社

（50音順　敬称略／平成30年7月30日現在）

第6回アミロイドーシス研究会
学術集会準備委員

＜委員長＞　樋口　京一（信州大学 先鋭領域融合研究群バイオメディカル研究所）
＜委　員＞　植田　光晴（熊本大学 医学部附属病院 神経内科）
加藤　修明（信州大学 脳神経内科, リウマチ・膠原病内科）
齋藤　直人（信州大学 先鋭領域融合研究群バイオメディカル研究所）
関島　良樹（信州大学 脳神経内科, リウマチ・膠原病内科）
内木　宏延（福井大学 医学部分子病理学）
淵田　真一（京都鞍馬口医療センター 血液内科）
宮原　大貴（信州大学 医学部医学科 加齢生物学教室）
森　　政之（信州大学 先鋭領域融合研究群バイオメディカル研究所）
矢﨑　正英（信州大学 先鋭領域融合研究群バイオメディカル研究所）