

難治性疾患克服研究の対象となっている 1 2 1 疾患について

主任研究者； 山田 正仁

疾 患 名； アミロイドーシス

1. 初代研究班発足から現在までの間の研究成果について（特定疾患の研究班が独自に解明・開発し、本研究事業として公表したもの。なお、原則他の研究事業等に依存していないもの。）

（ 1 ）原因究明について（画期的又は著しく成果のあったもの）

	時期 及び 班長名（当時）	内容	備考
1	螺良英郎	老化促進マウス (senile-accelerated mouse: SAM) の一列が高率に ApoAII 由来の全身性アミロイドーシスを引き起こすことが判明し、以後本疾患の原因究明の重要なモデルとなる。	
2	螺良英郎	ヒト異常トランスサイレチン遺伝子を導入したトランスジェニックマウスではアミロイド沈着が起ることが確認され、家族性アミロイドポリニューロパチーのモデルとなる動物モデルが作成された。	
3			

他の研究事業と分離不可の場合は、不可としその理由を簡単に記載してください。

（ 2 ）発生機序の解明について（画期的又は著しく成果のあったもの）

	時期 及び 班長名（当時）	内容	備考
1	螺良英郎	家族性アミロイドポリニューロパチー患者のアミロイド構成蛋白の全アミノ酸配列を決定し、血清蛋白の一種であるトランスサイレチンに由来することを明らかにした。	
2	螺良英郎	家族性アミロイドポリニューロパチーの原因はトランスサイレチン遺伝子の一塩基置換であることを明らかにし、遺伝子診断法、血清中に存在する異常トランスサイレチンを指標としたラジオイムノアッセイ法を確立した。	
3	螺良英郎	透析関連アミロイドーシス患者のアミロイド構成蛋白の全アミノ酸配列を決定し、血清蛋白の一種である ² ミクログロブリンに由来することを明らかにした。	

他の研究事業と分離不可の場合は、不可としその理由を簡単に記載してください。

(3) 治療法(予防法を含む)の開発について

ア 発症を予防し、効果があったもの

	時期 及び 班長名(当時)	内容	備考
1	石原得博	1993年、家族性アミロイドポリニューロパチーの根治療法として(生体)肝移植が開始された。以後その適応・治療効果が検討され、10年間で45名が生体肝移植を受け、本邦において本治療法は生着した。	
2	石原得博	透析関連アミロイドーシスの治療法として、血清中のアミロイド前駆蛋白である β_2 -ミクログロブリンを選択的に吸着するカラムが開発され、保険適応を受けて臨床使用となった。	
3	池田修一	原発性全身性ALアミロイドーシスの治療法として、その基礎疾患である形質細胞異常症を標的とした自己末梢血幹細胞移植(Auto-PBSCT)を併用した大量化学療法が開始された。その適応と治療プロトコールも作成され、3年間で12名の根治者が確認された。	

他の研究事業と分離不可の場合は、不可としその理由を簡単に記載してください。

イ 完治に至らしめることはできないが、進行を阻止し、効果があったもの

	時期 及び 班長名(当時)	内容	備考
1	荒木淑郎	Dimethyl sulfoxide (DMSO)の局所塗布は皮膚アミロイドーシスを代表とする限局性アミロイドーシスに対して治療効果がある。	
2			
3			

他の研究事業と分離不可の場合は、不可としその理由を簡単に記載してください。

ウ その他根本治療の開発について

	時期 及び 班長名(当時)	内容	備考
1	螺良英郎	家族性アミロイドポリニューロパチーの起立性低血圧を中心とする種々な自律神経障害に対して、L-DOPSの経口投与が有効であることが実証された。現在保険適応となり、臨床使用されている。	
2			
3			

他の研究事業と分離不可の場合は、不可としその理由を簡単に記載してください。

2. 「1」以外で、国内、国外を問わず、研究成果の現在の主な状況について

(1) 原因究明について(画期的又は著しく成果のあったもの)

時期	内容	文献
1 2003	家族性アミロイドポリニューロパチーの原因であるトランスサイレチン遺伝子の変異は100種類以上あり、本症患者は民族の違いを問わず、その分布は全世界的である。	Amyloid 10: 160-184, 2003
2 2002	本邦における家族性アミロイドポリニューロパチー患者は熊本県荒尾市と長野県上水内群小川村を中心とする二大集積地に加えて、孤発家系が全国的に分布しており、また原因となるトランスサイレチン遺伝子の変異は22種類以上である。	Neurology 58: 1001-1007, 2002
3		

(2) 発生機序の解明について(画期的又は著しく成果のあったもの)

時期	内容	文献
1 1993	アミロイド沈着の開始には何らかの核または種が必要であり、こうした物質を中心にアミロイド蛋白が重合して病変を形成する。Nucleus-dependent polymerization または seeding theory と呼ばれている。	Cell 73: 1055-1058, 1993
2 1992	家族性アミロイドポリニューロパチーのアミロイド前駆体であるトランスサイレチンは安定である四量体から不安定な単量体に解離することがアミロイド形成の重要な段階である。この四量体を安定化させることが治療に結び付く。	Biochemistry 31: 8654-8660, 1992
3 2004	マウスを用いた複数の実験的アミロイドーシスの系ではアミロイド細線維または類似合成ペプチドを経口的に投与することで病気が誘発できる。またこうした機序で個体間でアミロイドーシスが伝播する可能性が提唱されている。	FEBS Lett 563: 179-184, 2004

(3) 治療法(予防法を含む)の開発について

ア 発症を予防し、効果があったもの

時期	内容	文献
1 2003	抗TNF 受容体抗体は患者血清中のSAA濃度を低下させて、反応性AAアミロイドーシスの進展を抑える効果がある。	Arthritis Rheum 48: 2019-2024, 2003
2 2004	抗IL-6受容体抗体の投与はマウスの実験的反応性AAアミロイドーシスを改善させる。	J Rheum 31: 1132-1138, 2004
3		

イ 完治に至らしめることはできないが、進行を阻止し、効果があったもの

	時期	内容	文献
1	1999 2004	Dexamethazone の単独大量投与または melphalan 少量経口投与と Dexamethazone 大量投与の組み合わせは原発性全身性 AL アミロイドーシスに治療効果がある。	Am J Hematol 61: 115-119, 1999 Blood 103: 2936-2938, 2004
2	2004	Thalidomide と Dexamethazon の組み合わせは原発性全身性 AL アミロイドーシスに治療効果がある。	Blood, on line November 30, 2004
3			

ウ その他根本治療の開発について

	時期	内容	文献
1	2004	抗炎症薬の一種である diflunisal およびその誘導体は家族性アミロイドポリニューロパチーのアミロイド前駆体であるトランスサイレチンの四量体分子を安定化させることでアミロイド形成を抑制する効果がある。	Lab Invest 84: 545-552, 2004
2	2003	アミロイド 蛋白(A)に対する免疫抗体療法はアルツハイマー病患者の脳アミロイド沈着を減少させた。ただし重篤な副作用として髄膜脳炎が起りうる。	Nature Med 9: 448-452, 2003 Neurology 61: 46-54, 2003
3			

3.現時点において、次の事項について残された主要な課題及び今後の研究スケジュールについて

(1)原因の解明について

	課 題	解決の可能性	今後の研究スケジュール
1	原発性全身性 AL アミロイドーシスの動物モデルの作成	ヒト骨髄腫細胞を SCID マウスに植え付け、長期生着させる。	5年前より取り組み中である。
2	家族性アミロイドポリニューロパチーのモデルである transgenic mice & rat の作成	両動物とも現在ある動物種を改良する。	Transgenic rat は現在取り組み中である。
3			

(2)発生機序の解明について

	課 題	解決の可能性	今後の研究スケジュール
1	アミロイドーシスの個体間における伝播の可能性	マウスを用いた動物実験では実証されている。	この現象がウサギその他の大型動物でも再現可能かを検証予定である。
2			
3			

(3)治療法(予防法を含む)の開発

	課 題	解決の可能性	今後の研究スケジュール
1	家族性アミロイドポリニューロパチーに対する薬物療法	複数の薬剤が候補に挙がっている。	消炎鎮痛薬の一種である difunisal は近い将来臨床試験を予定している。
2	家族性アミロイドポリニューロパチーに対する免疫抗体療法	研究計画は出来ている。	現在 transgenic mice を対象に研究を進めている。
3			

4. 重症化防止対策について

大多数の患者に対して外来通院によって症状のコントロールが可能な治療法（重症化防止のための治療法）の確立

	重症化防止のための治療法確立について解決すべき課題	5年以内に解決できる可能性	解決不可能な場合の理由	左記理由を解決していくスケジュール
1	原発性全身性ALアミロドーシスに対する thalidomide 療法	可能である。		多発性骨髄腫の治療に沿って対応する。
2	反応性 AA アミロドーシスに対する抗サイトカイン療法	可能である。		抗 TNF 受容体抗体、抗 IL-6 受容体抗体の外来での点滴投与を計画する。
3	家族性アミロイドポリニューロパチーに対する薬物療法	可能である。		候補薬剤である diflunisal の臨床試験を終了する。
4				
5				