

研究成果報告書

アミロイド形成機構を元に考案した
アミロイドポリニューロパチーの
新たな治療法の開発

17390254

平成17年度～平成19年度科学研究費補助金
(基盤研究(B)) 研究成果報告書

平成20年5月

研究代表者 安東由喜雄
熊本大学 医学薬学研究部教授

<はしがき>

家族性アミロイドポリニューロパチーは常染色体優性遺伝の形式を取る遺伝性の難病で、トランスサイレチン(TTR)遺伝子が変異した異型TTRがアミロイドとなり全身の諸臓器に沈着する。本疾患はTTRが主として肝臓から産生されるため、肝移植療法が行われてきたが、これには様々な問題点がある。そこで肝移植によらない新たな治療法の開発を目指し、TTRの4量体を安定化させる目的でCr³⁺治療を、in vitroでのアミロイド形成を抑制する目的でBSBまたはFSB治療を、異型TTRの産生を抑制させる目的で、Single stranded oligonucleotides (SSOs)をアテロコラーゲンしたFAPの遺伝子治療研究を行い成果を挙げた。さらにTTRがアミロイド化する過程で起こるmisfoldingを抑制する目的でTTRのcryptic epitopeに対する抗体を誘導するため、ATTR Y78Pをアミロイド沈着をきたしたトランスジェニックマウスに免疫したところ、抗体が誘導され、アミロイド沈着が有意に減少した。これらの治療法は、肝移植に変わる治療戦略として期待される。

【研究組織】

- 研究代表者 : 安東 由喜雄 (熊本大学大学院医学薬学研究部・教授)
研究分担者 : 山下 太郎 (熊本大学医学部附属病院・助教)
 : 谷原 秀信 (熊本大学大学院医学薬学研究部・教授)
 : 甲斐 広文 (熊本大学大学院医学薬学研究部・教授)

【交付決定額 (配分額)】

(金額単位: 円)

	直接経費	間接経費	合計
平成 17 年度	7,600,000	0	7,600,000
平成 18 年度	4,000,000	0	4,000,000
平成 19 年度	3,600,000	1,080,000	4,680,000
総 計	15,200,000	1,080,000	16,280,000

【研究成果による産業財産権の出願・取得状況】

〔出 願〕 計 2 件

産業財産権の名称	発明者・権利者	産業財産権の種類・番号	出願年月日	国内・外国の別
アミロイドーシスの予防及び治療のための医療	甲斐広文 安東由喜雄	知的財産権、A21244M	2002年 5月14日	外国
部位特異的遺伝子変異促進剤 および遺伝子疾患治療剤	安東由喜雄 中村政明 永原俊治	知的財産権、2002-274926 (133010)	2002年 9月1日	国内
HMGB1のアミロイドーシス への保護作用	安東由喜雄	知的財産権、2007-034325	2007年 4月1日	国内
HMGB1のアミロイドーシス への保護作用	安東由喜雄	知的財産権、C1-A0620	2007年 6月1日	外国

【研究成果】

<サマリー>

家族性アミロイドポリニューロパチー(FAP)はトランスサイレチン(TTR)の遺伝子変異が原因となって起こる予後不良の遺伝性疾患である。TTR が主として肝臓で産生されることから肝移植が行われるようになったが、いくつかの問題点がある。TTR は血中を4量体で挙動するが、遺伝子変異が起こると立体構造が変化し、4量体が不安定となりアミロイド形成が進む。これに対し Cr^{3+} は TTR の4量体を安定化させ、*in vitro* でのアミロイド形成を抑制する。BSB は *in vitro*, *in vivo* 両面で、様々なアミロイドーシスの組織沈着アミロイドを検出する有用な試薬であるが、アミロイド自体に強く結合することから、治療薬としての可能性も期待される。Single stranded oligonucleotides (SSOs) はアテロコラーゲンに抱埋すると、核に取り込まれることから、FAP の遺伝子治療薬としても有望である。TTR の cryptic epitope に対する抗体を誘導するため、ATTR Y78P をアミロイド沈着をきたしたトランスジェニックマウスに免疫したところ、抗体が誘導され、アミロイド沈着が有意に減少した。これらの治療法は、肝移植に変わる治療戦略として期待される。

<はじめに>

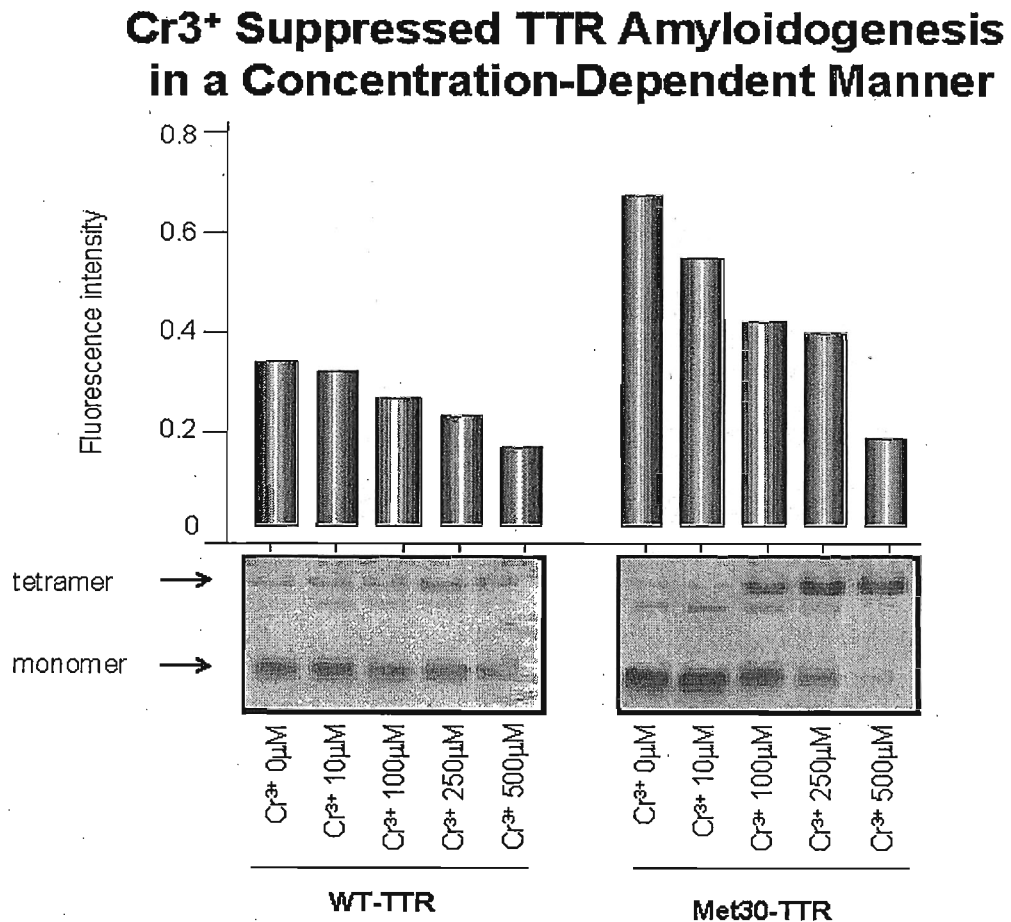
近年の蛋白の構造や機能を解析する分子生物学的手法の進歩により、アミロイドーシスをおこす原因蛋白が次々に明らかにされてきているが、いずれのアミロイドーシスにおいても、アミロイド沈着のメカニズムは未だに不明な点が多く、このため治療は臨床応用の段階には至っていない。

家族性アミロイドポリニューロパチー (FAP) は、トランスサイレチン (TTR)、ApoA I、ゲルソリンなどの点変異や欠失が原因となって起こる遺伝性の全身性アミロイドーシスである。このなかで TTR の遺伝的な変異によっておこる FAP は、中枢神経を除く全身組織、特に末梢神経、自律神経系、心臓、腎臓、消化管、眼などにアミロイド沈着を来たす常染色体優性の予後不良の疾患である。本症では、TTR 遺伝子の100種類以上の点変異や欠失により、異なる臨床症状を呈するタイプが明らかにされ、世界的な広がりを持つ疾患単位であることも解ってきた。本タイプの FAP の中では、TTR の30番目のバリンがメチオニンに変異した FAP ATTR Val30Met の患者数が最も多い。血中の異型 TTR のほとんどが肝臓で産生されることから、正常の肝臓と置換する肝移植治療が広く行われるようになってきたが、問題点も少なくない。したがって、幅広い創薬に関する知識を応用したユニークな治療戦略が必要である。以下に我々の新たな視点からの FAP の治療研究を紹介する。

A. Cr^{3+} のアミロイド形成抑制作用

FAP ATTR V30M の発症年齢は、地域により違いが見られるが、このような差は、本症の発症に環境因子が関与していることを示唆する。そこで我々は食事等から摂取することができる Cr^{3+} に注目した。 Cr^{3+} の TTR のアミロイド形成に対する作用を調べたところ、 Cr^{3+} は、4 量体としての TTR の構造を安定化し、アミロイド線維の形成を抑制することがわかった (図 1)。その作用部位は T4 の結合部位近傍の 54 番目のグルタミン酸であり、T4 との相乗効果によりアミロイド形成を抑制することも判明した。この部位をリジンに変異させた ATTRGlu54Lys ではこれらの作用は全く認められなかった。 Cr^{3+} は食物に多く含まれているだけでなく、ダイエット食品としても購入できる安全性が極めて高い生体必須微量元素であり、終生服用できる有効な予防薬として有望である可能性がある。1 年に渡るトランスジェニッククラット ATTR V30M に対する投与実験では優位な抑制効果は確認できなかった。

図 1.



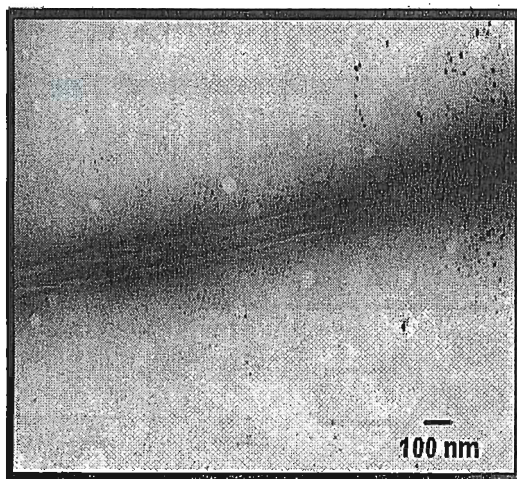
B. アミロイドーシスの新たな診断法および診断試薬の開発

Congo red 誘導体である BSB に着目し、FAP を含む全身性アミロイドーシスの組織診断・治療薬としての有用性を検討した。また BSB は lipophilic であり、その構造にベンジジン構造を持たないことから、発癌性などの問題性が少なく、シンチグラフィなどでの使用も可能であると考えられる。解析の結果、本剤は FAP を含む検討した全ての全身性アミロイドーシスの組織において、組織沈着アミロイドを Congo red 染色よりもより鋭敏に検出できた。Quartz crystal microbalance を用い、治療薬としての有用性を検討した研究では、BSB は TTR 蛋白自体とは親和性を示さなかったが、FAP 患者から抽出したアミロイドとは強い親和性を示した。そこで本剤がアミロイド表面をマスクし、その形成に阻止的に働く可能性を検討するため、TTR を酸性条件下でインキュベーションし、アミロイド形成実験を行ったところ、BSB を添加した系では、有意にアミロイド形成が抑制されることが判明した (図 2)。更に投与法の検討や、本剤の誘導体の開発により治療薬として有用となる可能性も考えられる。

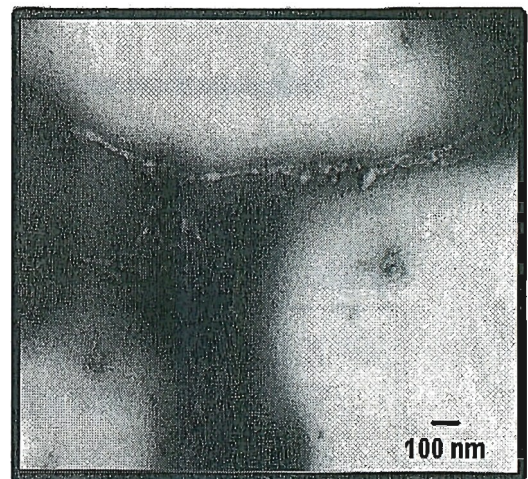
図 2.

Inhibitory effect of BSB on formation of TTR amyloid fibrils

BSB (-)



BSB (+)



-BSB を更にFSBへ-

C. FAP の遺伝子治療

TTR の主な産生臓器である肝臓、および網膜の異型 TTR 遺伝子を正常化する遺伝子治療研究も行ってきた。正常 TTR 遺伝子を組み込み、BNA 化した oligonucleotide を混合した SSOs を HepG2 細胞の培養に添加すると、27% の TTR 遺伝子が組み変わることが判明した。さらに SSOs を FAP のトランスジェニックマウスの肝臓に注入したところ、約 8% の遺伝子組み換えが認められた (図 3)。また家兎において同様の方法で網膜の TTR 遺伝子の組み換えも検討したところ、有意な組み換えが起こることも判明した。

図 3.

FAPの肝移植から遺伝子治療へ

Single-Stranded Oligonucleotides (SSOs)

+

アテロコラーゲンによる相同組換え

遺伝子組換え効率	{	HepG2細胞: 27%
		Transgenic mice: 8%

その他の点変異を来たす疾患への応用

SSOsの設計

5'-TCA GCA GCC TTT CTG AAC ACA
TGC ATG GCC ACA TTG ATG GCA
GGA CTG CCT -3'



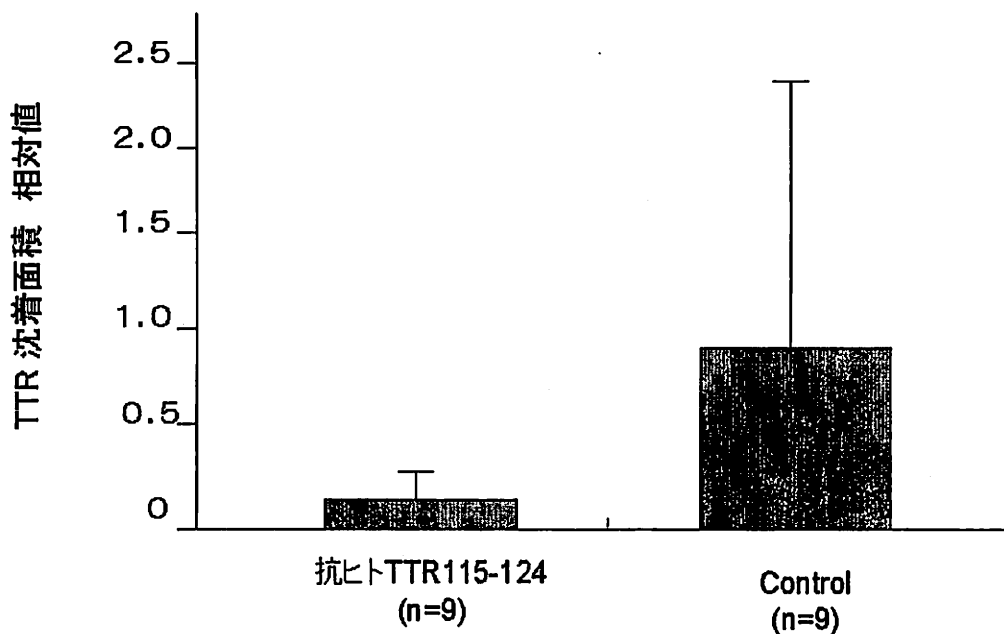
Bridged Nucleic Acid (BNA)化
によるdegradationの防止

D. FAP の抗体治療

FAP のアミロイド沈着機構に関しては、ATTR の cryptic epitope が立体構造の変化に伴い、分子表面に露出することがアミロイド形成過程に重要な役割を果たしていることが明らかとなってきた。したがって、TTR の代謝動態に影響を与えず FAP 患者に異型 TTR の cryptic epitope のみを認識する抗体を惹起させることができれば、アミロイド沈着を阻止することが可能であると考えた。そこでアミロイド形成過程で生じる cryptic epitope を可溶性状態でも露出するように設計した人工的な点変異 TTR である ATTR Y78P を作成し、これをトランスジェニックマウス ATTR V30M に免疫し、組織のアミロイド沈着への影響を検討した。トランスジェニックマウスへの ATTR Y78P 投与による免疫では、PBS や ATTR V30M の投与より有意に高い ATTR V30M に対する抗体価を惹起することができた。PBS や ATTR V30M を投与したマウス群では、有意な TTR の沈着が消化管に認められたが、ATTR Y78P で免疫したすべてのマウス群では、TTR の沈着が著明に減少していた。また、すでに TTR 沈着が存在する生後 18 ヶ月のマウス群においても、TTR 沈着の軽減が認められた。免疫組織学的解析においては、ATTR Y78P で免疫したマウス群では、TTR が沈着していたと考えられる部位に Mac-1 陽性細胞の浸潤と多数の CD45

図4.

トランスジェニックラットにおける消化管(結腸)筋層のTTR沈着量



陽性細胞を含むリンパ節の増生を認めた。TTR 産生臓器である、肝臓や脾臓、脈絡叢には、種々の細胞浸潤は認められなかった。以上より、ATTR Y78P によって惹起された抗体は組織沈着アミロイドに特異的な epitope を認識するものと考えられた。さらにアミロイドとのみ反応する TTR115-124 フラグメント抗体を作成し、トランスジェニックラット ATTR V30M の腹腔に投与したところ、TTR 沈着が有意に抑制されることが判明した (図4)。

D. 考察

肝移植によらない4種の新規治療法を考案し、その可能性を追求した。Cr³⁺は in vitro では4量体の安定化作用を示し、アミロイド形成能を抑制したが、in vivo の実験では有意なアミロイド抑制効果は認められていない。4量体の安定化作用は認められているため、NSAIDs 誘導体との併用なども含め、治療薬としての可能性をさらに検討していきたい。

BSB/ FSB は in vitro でのアミロイド形成抑制効果が認められているため、さらに毒性試験などを行って生きたい。またアミロイドーシスの real time の診断に向けて、現在 PET の開発に向けて取り組んでいる。

遺伝子治療では、アテロコラーゲン包埋 SSOs が有用性を示したため、さらにアテロコラーゲンを用い、異型 TTR 遺伝子の発現のみを抑制する siRNA や、異型 TTR 遺伝子のみを抑制する DNA エンザイムを細胞内で発現させるベクターを開発し、現在 in vitro、in vivo の系で高い異型 TTR 遺伝子の発現抑制をあげるための検討を行って行きたい。

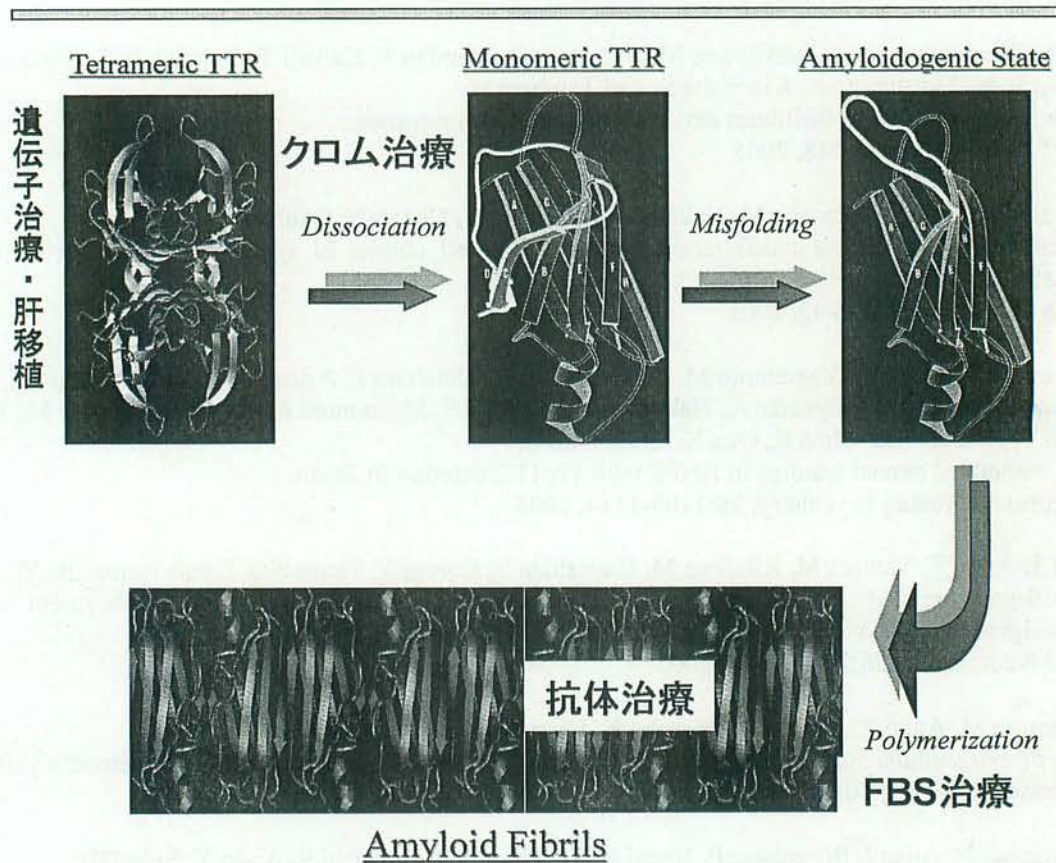
抗体治療は、現在最も実用化の可能性の高いプロジェクトであると考えられる。さらに TTR フラグメントによる免疫、およびその抗体による有効性を確認中である。

<結論>

肝移植は全身症状の進行を阻止する有用な治療法であるが、眼や髄膜のアミロイド沈着は阻止できないため、他の治療法の開発が不可欠である。Cr³⁺は、FAP の進行を遅延させる有効な治療薬の一つとなりうる。BSB は FAP 以外の全身性アミロイドーシスの診断薬として有用であるばかりでなく、治療薬としての可能性も示唆された。FAP の遺伝子治療としては SSOs が最も有望であるが、更なる drug delivery system の開発が必要である。FAP の免疫療法は、すでにアミロイド沈着を来たした患者の治療としても有望である可能性が高い (図5)。

図 5.

TTRのアミロイド線維形成機構の作業仮説



【業績（平成 17 年度～平成 19 年度）】

<英文原著>

1. Motomiya Y, Ando Y, Haraoka K, Sun X, Morita H, Amano I, Uchimura T, and Maruyama I. Studies on unfolded beta2-microglobulin at C-terminal in dialysis related amyloidosis
Kidney Int, 67:314-320, 2005
2. Araki-Sasaki K, Ando Y, Nakamura M, Kitagawa K, Ikemizu S, Kawaji T, Yamashita T, Ueda M, Hirano, Yamada M, Matsumoto K, Kinoshita S, and Tanihara H. Lactoferrin Glu561Asp facilitates amyloid formation in the cornea.
Brit J Ophthal, 89:684-648, 2005
3. Sugiuchi H, Ando Y, Manabe M, Nakamura E, Mizuta H, Nagata S, Okabe H. Measurement of total and differential white blood cell counts in synovial fluid using an automated hematology analyzer.
J Lab Clin Med, 146:36-42, 2005
4. Koike H, Hirayama M, Yamamoto M, Ito H, Hattori N, Umehara F, Arimura K, Ikeda S, Ando Y, Nakazato M, Kaji R, Hayasaka K, Nakagawa M, Sakoda S, Matsumura K, Onodera O, Baba M, Yasuda H, Saito T, Kira J, Nakashima K, Oka N, and Sobue G. Age associated axonal features in HNPP with 17p11.2 deletion in Japan.
J Neurol Neurosurg Psychiatry, 76:1109-1114, 2005
5. Hirai T, Ando Y, Yamura M, Kitajima M, Hayashida Y, Korogi Y, Yamashita T, and Yamashita Y. Transthyretin-related familial amyloid polyneuropathy: Evaluation of CSF enhancement on Serial T1-weighted and FLAIR images following intravenous contrast administration.
Am J Neuroradiol, 26:2043-2048, 2005
6. Nakamura M, Ando Y, Sasada K, Haraoka K, Ueda M, Okabe H, and Motomiya Y. Role of extracellular superoxide dismutase (EC-SOD) in patients under maintenance hemodialysis.
Nephron Clin Pract, 101:c109-c115, 2005
7. Matsunaga N, Anan I, Rosenberg P, Nagai R, Lundstrom O, Horiuchi S, Ando Y, Suhr OB. Advanced glycation end product is implicated in amyloid-related kidney complications.
Scand J Clin Lab Invest, 65:263-272, 2005
8. Saito S, Ando Y, Nakamura M, Ueda M, Kim J, Ishima Y, Akaike T, and Otagiri M. Effect of nitric oxide in amyloid fibril formation on transthyretin-related amyloidosis.
Biochemistry, 44:11122-11129, 2005
9. Nakamura T, Watanabe H, Hirayama M, Inukai A, Kabasawa H, Matsubara M, Mitake S, Nakamura M, Ando Y, Uchino M, and Sobue G. CADASIL with NOTCH3 S180C presenting anticipation of onset age and hallucinations.
J Neurol Sci, 238:87-91.2005
10. Kawaji T, Ando Y, Nakamura M, Yamamoto K, Ando E, Takano A, Inomata Y, Hirata A, and Tanihara H. Transthyretin synthesis in rabbit ciliary pigment epithelium.
Exp Eye Res, 81:306-312, 2005
11. Nakamura M, Yamashita T, Ueda M, Obayashi K, Sato T, Ikeda T, Washimi Y, Hirai T, Kuwahara Y, Yamamoto MT, Uchino M, Ando Y. Neuroradiologic and clinicopathologic features of oculoleptomeningeal type amyloidosis.
Neurology, 65:1051-1056, 2005
12. Terazaki H, Ando Y, Fernandes R, Yamamura K, Maeda S, and Saraiva MJ. Immunization in familial amyloidotic polyneuropathy: counteracting deposition by immunization with a Y78F TTR mutant.
Lab Invest, 86:23-31, 2006

13. Takei Y, Ikeda S, Ikegami T, Hashikura Y, Miyagawa S, Ando Y, and Japanese Liver Transplantation Society
Ten years of experience with liver transplantation for familial amyloid polyneuropathy in Japan: outcomes of living donor liver transplantations.
Intern Med, 44:1151-1156, 2005
14. Mitsuhashi S, Yazaki M, Tokuda T, Sekijima Y, Washimi Y, Shimizu Y, Ando Y, Benson MD, Ikeda S.
Biochemical characteristics of variant transthyretins causing hereditary leptomeningeal amyloidosis.
Amyloid, 12:216-225, 2005
15. Sun X, Ueda M, Yamashita T, Nakamura M, Bergström, Zedon-Ramirez ME, Okajima M, Misumi S, Shoji S, Moyomiya Y, and Ando Y.
Lipid droplets are present in amyloid deposits in familial amyloidotic polyneuropathy and dialysis related amyloidosis.
Amyloid, 13:20-23, 2006
16. Rimessi P, Spitali P, Ando Y, Mazzaferro V, Pastorelli F, Tassinari CA, Calzolari E, Salvi F, and Ferlini A.
Transthyretin RNA profiling in livers from transplanted patients affected with familial amyloidotic polyneuropathy and identification of a dual transcription start point.
Liver Int, 26:211-220, 2006
17. Sato T, Ando Y, Susuki S, Mikami F, Ikemizu S, Nakamura M, Suhr O, Anraku M, Kai T, Suico MA, Shuto T, Yamagata Y, and Kai F.
Chromium (III) ion and thyroxine cooperate to stabilize the transthyretin tetramer and suppress in vitro amyloid fibril formation.
FEBS Lett, 580:491-496, 2006
18. Zedon RME, Ando Y, Asonuma K, Nakamura M, Sun X, Ueda M, Fujii J, and Inomata Y.
Effect of tacrolimus and partial hepatectomy on transthyretin (TTR) metabolism in rats: the double-edged sword effect of the liver.
Transplant Int, 19:233-238, 2006.
19. Wakita M, Kawaji T, Ando E, Koga T, Inatani M, Tanihara H, Ando Y.
Ocular decompression retinopathy following trabeculectomy with mitomycin C associated with familial amyloidotic polyneuropathy.
Br J Ophthalmol, 90:515-516, 2006
20. Ueda M, Ando Y, Haraoka K, Katsuragi S, Terasaki Y, Sugimoto M, Sun X, and Uchino M.
Aging and transthyretin-related amyloidosis: pathologic examinations in pulmonary amyloidosis.
Amyloid, 13:24-30, 2006
21. Sakashita N, Ando Y, Haraoka K, Terazaki H, Yamashita T, Nakamura M, and Takeya M.
Severe congestive heart failure with cardiac liver cirrhosis 10 years after orthotopic liver transplantation for familial amyloidotic polyneuropathy.
Pathol Int, 56:408-412, 2006.
22. Bergström J, Ueda M, Une Y, Sun X, Misumi S, Shoji S, and Ando Y.
Analysis of amyloid fibrils in the Cheetah (*Acinonyx jubatus*).
Amyloid, 13:93-98, 2006
23. Bergström J, Engström U, Yamashita T, Ando Y, Westermarck P.
Surface exposed epitopes and structural heterogeneity of in vivo formed transthyretin amyloid fibrils.
Biochem Biophys Res Commun, 348:532-539, 2006
24. Goto T, Yamashita T, Ueda M, Ohshima S, Yoneyama K, Nakamura M, Nanjo H, Asonuma K, Inomata Y, Watanabe S, Uchino M, Tanaka K, Ando Y.
Iatrogenic amyloid neuropathy in a Japanese patient after sequential liver transplantation.

Am J Transplant, 6:2512-2515, 2006

25. Wada Y, Ando Y, Kai N, Takahashi W, Kikukawa H, Nakanishi J, Jinnouchi Y, Ueda S. Lower Urinary tract dysfunction in type 1 familial amyloidotic polyneuropathy in Kumamoto, Japan. *Int J Urol*, 13:1475-1478, 2006
26. Ueda M, Ando Y, Nakamura M, Tamashita T, Himeno S, Kim J, Sun X, Saito S, Tateishi T, Bergstrom J, Uchino M. FK506 Inhibits Murine AA Amyloidosis: Possible Involvement of T Cells in Amyloidogenesis. *J Rheumatol*, 33:2260-2270, 2006
27. Ueda M, Ando Y, Hakamata Y, Nakamura M, Yamashita T, Obayashi K, Himeno S, Inoue S, Sato Y, Kaneko T, Takamune N, Misumi S, Shoji S, Uchino M, Kobayashi E. A novel transgenic rat with human amyloidogenic transthyretin V30M. *Biochem Biophys Res Commun*, 352:299-304, 2007
28. Sato T, Susuki S, Suico MA, Miyata M, Ando Y, Mizuguchi M, Takeuchi M, Dobashi M, Shuto T, Kai H. ER quality control regulates the fate of transthyretin variants in the cell. *EMBO J*, 26:2501-2512, 2007
29. Koide-Yoshida S, Niki T, Ueda M, Himeno S, Taira T, Iguchi-Arigo SM, Ando Y, Ariga H. DJ-1 degrades transthyretin and an inactive form of DJ-1 is secreted in familial amyloidotic polyneuropathy. *Int J Mol Med*, 19:885-893, 2007.
30. Bergström J, Patrosso MC, Colussi G, Salvatore M, Penco S, Lando G, Marocchi A, Ueda A, Nakamura M, Ando Y. A novel type of familial transthyretin amyloidosis, ATTR Asn124Ser, with co-localization of kappa light chains. *Amyloid*, 14:41-145, 2007.
31. Inomata Y, Zeledon ME, Asonuma K, Okajima H, Takeichi T, Ishiko T, Ando Y. Whole-liver graft without the retrohepatic inferior vena cava for sequential (domino) living donor liver transplantation. *Am J Transplant*, 7:1629-1632, 2007.
32. Yamamoto S, Wilczek H. E, Nowak G, Larsson M, Oksanen A, Iwata T, Gjertsen H, Söderdahl G, Wikström L, Ando Y, Suhr OB, and Ericzon B-G. Liver Transplantation for Familial Amyloidotic Polyneuropathy (FAP): A single center experience during 16 years. *Am J Transplant*, 7:2597-604, 2007
33. Goto S, Seo T, Hagiwara T, Ueda K, Yamauchi T, Nagata S, Ando Y, Ishitsu T, Nakagawa K. Potential relationships between transaminase abnormality and valproic acid clearance or serum carnitine concentrations in Japanese epileptic patients. *J Pharm Pharmacol*, in press.
34. Yamashita T, Ando Y, Ueda M, Nakamura M, Okamoto S, Zeledon ME, Hirahara T, Hirai T, Ueda A, Misumi Y, Obayashi K, Inomata H, Uchino M. Effect of liver transplantation on transthyretin Tyr114Cys-related cerebral amyloid angiopathy. *Neurology*, 70:123-128, 2008.

<書籍>

1. Obayashi K, Ando Y, Miida T, Nakamura M, Yamashita T, Ueda M, Haraoka K, Terazaki H, and Okada M. Macroscopic assessment of skin venules in fingers using near-infrared spectrophotometry -As a useful marker of autonomic dysfunction. In *Amyloid and Amyloidosis 2004*, Grateau G, Kyle RA and Skinner M (Eds.), CRC Press, p334-336, 2005

2. Nakamura M, Ando Y, Ueda M, Kawaji T, Yamashita T, Kim J M, Haraoka K, Terazaki H, Nagahara S, Sano A, Saitoh S, and Uchino M.
Targeted conversion of the transthyretin gene in vitro and in vivo.
In *Amyloid and Amyloidosis 2004*, Grateau G, Kyle RA and Skinner M (Eds.), CRC Press, p503-504, 2005
3. Ueda M, Ando Y, Haraoka K, Matsui, T, Takamune M, Saito S, Nakamura M, Terazaki H, Yamashita T, Xuguo S, Kim J, Tateishi T, Shoji S, Hoshi Y, Ishihara T, Otagiri M, Uchino M.
Analyses of the amyloid fibrils in bovine amyloidosis in Hokaido district, Japan.
In *Amyloid and Amyloidosis 2004*, Grateau G, Kyle RA and Skinner M (Eds.), CRC Press, p200-202, 2005
4. Yamashita T, Ando Y, Nakamura M, Haraoka K, Xuguo S, Terazaki H, Ueda M, Ikeda T, Saito S, Kawaji T, Hirai T, Washimi Y, and Uchino M.
Hereditary cerebral amyloid angiopathy associated with ATTR Tyr114Cys.
In *Amyloid and Amyloidosis 2004*, Grateau G, Kyle RA and Skinner M (Eds.), CRC Press, p391-393, 2005
5. Terazaki H, Okuda A, Katase K, Nakamura M, Ueda M, Kim JM, Haraoka K, Ando Y, and Sasaki Y.
A heterozygotic Japanese patient with familial Mediterranean fever (FMF) Pypin M694I.
In *Amyloid and Amyloidosis 2004*, Grateau G, Kyle RA and Skinner M (Eds.), CRC Press, p278-280, 2005
6. Kawaji T, Ando Y, Nakamura M, Yamamoto K, Ando E, Fukushima M, Hirata A, and Tanihara H
Pigmentd cilliary ephelium cells synthesized tranthyretin in the rabbit eye.
In *Amyloid and Amyloidosis 2004*, Grateau G, Kyle RA and Skinner M (Eds.), CRC Press, p317-319, 2005
7. Ando Y.
Genotype-phenotype correlations and management in transthyretin (TTR) related amyloidosis.
In *Amyloid and Amyloidosis 2004*, Grateau G, Kyle RA and Skinner M (Eds.), CRC Press, p300-302, 2005
8. Motomiya Y, Haraoka K, Xuguo S, Morita H, Ando Y.
Studies on unfolded β 2-microglobulin C-terminal 92 to 99 in dialysis related amyloidosis.
In *Amyloid and Amyloidosis 2004*, Grateau G, Kyle RA and Skinner M (Eds.), CRC Press, p426-428, 2005
9. Berk JL, Bisbee AB, Kelly JW, Dyck PJ, Falk RH, Ando Y, Coelho T, Ikeda S, Merlini G, Suhr OB, Skinner M, the Diflunisal Investigators Consortium.
Clinical trial for TTR amyloidosis using diflunisal.
In *"XIth International Symposium on Amyloidosis"*, Skinner M, Berk J, Connors L, Seldin D (Eds.), CRC Press, New York, p387-389, 2007
10. Himeno S, Ueda M, Nakamura M, Yamashita T, Obayashi K, Sun X, Misumi Y, Shinriki S, Ueda A, Uji Y, Saito S, Kim J, Meng W, Ando Y.
Urinary transthyretin: a possible biochemical marker in the early stage of renal dysfunction.
In *"XIth International Symposium on Amyloidosis"*, Skinner M, Berk J, Connors L, Seldin D (Eds.), CRC Press, New York, p146-148, 2007
11. Kakizoe N, Ando Y, Kawaji T, Ando E, Sandgren O, Suhr OB, Tanihara H.
Unique phenotype of vitreous amyloidosis in different endemic areas.
In *"XIth International Symposium on Amyloidosis"*, Skinner M, Berk J, Connors L, Seldin D (Eds.), CRC Press, New York, p149-151, 2007
12. Kim J, Motomiya Y, Nakamura M, Ueda M, Saito S, Misumi Y, Himeno S, Obayashi K, Shinriki S, Meng W, Semba U, Kai H, Ando Y.
Role of the C-terminal amino acids in β 2-microglobulin amyloid formation.
In *"XIth International Symposium on Amyloidosis"*, Skinner M, Berk J, Connors L, Seldin D (Eds.), CRC Press, New York, p16-18, 2007
13. Misumi Y, Ando Y, Nakamura M, Yamashita T, Himeno S, Ueda M, Obayashi K, Sun X, Saito S, Kim J, Shinriki S, Meng W, Ueda A, Uchino M.
An autopsy case of familial amyloidotic polyneuropathy ATTR Val30Met 10 years after liver transplantation: changes in the amount of amyloid deposits in the pancreas.

- In *"XIth International Symposium on Amyloidosis"*, Skinner M, Berk J, Connors L, Seldin D (Eds.), CRC Press, New York, p169-171, 2007
14. Obayashi K, Yamashita T, Ueda M, Nakamura M, Asonuma K, Inomata Y, Uchino M, Tanaka K, Ando Y. Amyloid neuropathy in a Japanese domino liver-transplanted recipient. In *"XIth International Symposium on Amyloidosis"*, Skinner M, Berk J, Connors L, Seldin D (Eds.), CRC Press, New York, p172-174, 2007
 15. Okamoto S, Yamashita T, Ando Y, Nakamura M, Ueda M, Uchino M. Comparison of cardiomyopathy in FAP after orthotopic liver transplantation with those of non-transplanted FAP patients. In *"XIth International Symposium on Amyloidosis"*, Skinner M, Berk J, Connors L, Seldin D (Eds.), CRC Press, New York, p180-181, 2007
 16. Saito S, Ando Y, Ueda M, Kim J, Nakamura M, Yamashita T, Obayashi K, Misumi Y, Shinriki S, Himeno S, Meng W, Ishima Y, Akaike T, Otagiri M. Effect of nitric oxide in transthyretin-related amyloidosis. In *"XIth International Symposium on Amyloidosis"*, Skinner M, Berk J, Connors L, Seldin D (Eds.), CRC Press, New York, p185-187, 2007
 17. Sato T, Suzuki S, Miyata M, Ando Y, Shuto T, Suico MA, Kai H. Inhibition of intracellular tetramerization induces the proteasomal degradation of amyloidogenic transthyretin variants. In *"XIth International Symposium on Amyloidosis"*, Skinner M, Berk J, Connors L, Seldin D (Eds.), CRC Press, New York, p188-190, 2007
 18. Shinriki S, Ueda M, Yamashita T, Obayashi K, Sun X, Himeno S, Ueda A, Misumi Y, Saito S, Kim J, Meng W, Shinohara M, Ando Y. Amyloid deposition in the tongue of patients with familial amyloidotic polyneuropathy. In *"XIth International Symposium on Amyloidosis"*, Skinner M, Berk J, Connors L, Seldin D (Eds.), CRC Press, New York, p196-198, 2007
 19. Ueda A, Ueda M, Yamashita T, Hirano T, Nakamura M, Misumi Y, Meng W, Ito T, Uchino M, Ando Y. Proliferation of smooth muscle cells in the tunica intima of cerebral vessels in familial amyloidotic polyneuropathy ATTR Y114C. In *"XIth International Symposium on Amyloidosis"*, Skinner M, Berk J, Connors L, Seldin D (Eds.), CRC Press, New York, p202-204, 2007
 20. Ueda M, Ando Y, Nakamura M, Yamashita T, Obayashi K, Misumi Y, Shinriki S, Ueda A, Zeledon R ME, Himeno S, Saito S, Kim J, Meng W, Uchino M. FK506 inhibits murine AA amyloidosis without modulating serum SAA levels. In *"XIth International Symposium on Amyloidosis"*, Skinner M, Berk J, Connors L, Seldin D (Eds.), CRC Press, New York, p99-101, 2007
 21. Yamashita T, Ando Y, Ueda M, Nakamura M, Okamoto S, Hirahara T, Ueda A, Misumi Y, Obayashi K, Uchino M. Effects of liver transplantation on hereditary cerebral amyloid angiopathy associated with ATTR Y114C. In *"XIth International Symposium on Amyloidosis"*, Skinner M, Berk J, Connors L, Seldin D (Eds.), CRC Press, New York, p211-213, 2007
 22. Ando Y. Liver transplantation and new therapeutic approaches for hereditary amyloidosis. In Proceedings of XXIV World Congress of Pathology and Laboratory Medicine. Meng LL (ed) ISI, Philadelphia, USA, 249-254, 2007
 23. 本宮善恢、安東由喜雄
透析アミロイドーシスと低分子蛋白
Annual Review 2006, 156-161, 2006

24. 安東由喜雄
家族性アミロイドポリニューロパチー
高橋昭編集、最新自律神経、新興医学出版、東京、271-276, 2007
25. 安東由喜雄、三隅洋平
家族性アミロイドポリニューロパチー(FAP)の免疫治療
柳沢信夫他編集、Annual Review 神経、中外医学社、221-226, 2007
26. 山下太郎、安東由喜雄、内野 誠
家族性アミロイドポリニューロパチーに肝移植は有効か
EBM 神経疾患の治療、中外医学社、365-370, 2007
27. 安東由喜雄、大林光念
自律神経活動と効果臓器の反応性
自律神経機能検査第4版、文光堂、70-73, 2007
28. 大林光念、安東由喜雄
赤外光学的検査
自律神経機能検査第4版、文光堂、417-421, 2007
29. 安東由喜雄
マスペクトロメトリーを用いた遺伝性アミロイドーシスの病態解析
細胞工学別冊、秀潤社、80-88, 2007
30. 安東由喜雄
血液生化学検査 5.血清タンパク質
知っておきたい臨床検査値、東京化学同人、80-81, 2008
31. 安東由喜雄
末梢神経疾患ーアミロイドポリニューロパチー
最新自律神経学、新興医学出版、271-276, 2007
32. 安東由喜雄
老人性全身性アミロイドーシス
医学大辞典、医学書院、2008 in press

<総説>

1. Ando Y, Nakamura M, and Araki S.
Transthyretin related familial amyloidotic polyneuropathy.
Arch Neurol, 62:1057-1062, 2005
2. Ando Y.
Liver transplantation and new therapeutic approaches for familial amyloidotic polyneuropathy (FAP)
Med Mor Morphol 38:142-154, 2005
3. Ando Y, and Nakamura M.
Gene therapy by liver transplantation and single stranded oligonucleotides (SSOs) in familial amyloidotic polyneuropathy (FAP).
Curre Pharmacogen, 4:79-86, 2006
4. Ando Y, and Ueda M.
Novel methods for detecting amyloidogenic proteins in transthyretin related amyloidosis
Frontiers in Bioscience, 2008 in press
5. 本宮善飯, 今井康樹, 中村政明, 安東由喜雄
酸化ストレスー貧血ーそして“透析ライフ”
医療ジャーナル社、9:117-122, 2005

6. 安東由喜雄
アミロイドーシスと活性酸素障害
検査技術、49:163-170, 2005
7. 安東由喜雄
家族性アミロイドポリニューロパチーの髄液
検査技術、49:415-418, 2005
8. 安東由喜雄
話題の医療「アミロイドーシス」
Medico、36:368-372, 2005
9. 安東由喜雄
トランスサイレチン
臨床病理、53:554-557, 2005
10. 安東由喜雄
アミロイド原因蛋白と検査医学
臨床病理、53:554-557, 2005
11. 立石多貴子、中村政明、植田光晴、姫野真悟、山下太郎、山内露子、西一彦、森邦子、阿阿曾沼克弘、猪股裕紀洋、安東由喜雄
栄養サポートチーム(NST)における栄養アセスメント蛋白と炎症マーカーの活用法の実際
臨床病理、53:825-831, 2005
12. 安東由喜雄
家族性アミロイドポリニューロパチーの新しい治療法の開発
臨床神経、45:969-971, 2005
13. 安東由喜雄
アミロイド関連蛋白と検査医学
医事日報、45:5-6, 2005
14. 中村政明、安東由喜雄
診療現場における遺伝子検査の最前線
生物試料分析、28:385-391, 2005
15. 植田光晴、安東由喜雄
血清蛋白とアミロイドーシス
臨床検査血液学会誌、7:92-99, 2006
16. 安東由喜雄
家族性アミロイドポリニューロパチーと部分生体肝移植
神経内科、64: 500-504, 2006
17. 安東由喜雄
アミロイド関連蛋白と検査医学
臨床病理、54: 494-496, 2006
18. 安東由喜雄
トランスサイレチンの病原性と疾患
臨床病理、54: 497-502, 2006
19. 安東由喜雄
プロテオミックストランスサイレチンの解析
臨床病理、54:601-608, 2006

20. 安東由喜雄
アミロイドーシス
今日の治療指針 2007 年版、525
21. 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の治療法
難病と在宅ケア 12:57-60, 2006
22. 植田光晴、安東由喜雄
アルツハイマー病の病態と診断の展望
臨床化学, 35:322-331, 2006
23. 安東由喜雄
熊本大学大学院医学薬学研究部、病態情報解析学分野のご紹介
臨床病理、54:1038-1043, 2006
24. 安東由喜雄、立石多貴子、姫野真悟
血清アミロイド A 蛋白質
検査と技術増刊号、34:1172-1174, 2006
25. 安東由喜雄
各種炎症マーカーの特性
検査と技術増刊号、34:1175-1178, 2006
26. 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の病態と治療
腎と透析、62:226-230, 2007
27. 杉内博幸、松島和美、安東由喜雄
HDL コレステロール、LDL コレステロールの測定技術に関する最近の進歩
臨床検査、51:533-540, 2007
28. 安東由喜雄
知的検査技師のススメ
検査と技術、35, 827, 2007
29. 杉内博幸、松島和美、安東由喜雄
TG, HDL-C, LDL-C
臨床と技術、35:1118-1123, 2007
30. 柗中智恵子、安東由喜雄
家族性アミロイドポリニューロパチー診療における看護師の役割と課題
日本遺伝看護学会、5: 33-42, 2007
31. 植田光晴、安東由喜雄
遺伝子検査の実際、2) 神経・筋疾患
臨床検査、51:1401-11414, 2007
32. 永田四郎、安東由喜雄
新たなコンセプトによる検査医学、検査部の構築
臨床検査技師会誌、32:66-67, 2007
33. 安東由喜雄
トランスサイレチン、そのミラクルな作用
臨床化学、37:80-81, 2008
34. 植田光晴、安東由喜雄
アミロイドーシスの中におけるアルツハイマー病の位置づけ

臨床検査、52:273-280, 2008

35. 安東由喜雄、城野博史
トランスサイレチン型アミロイドーシスの病態解析と治療
臨床病理、56:114-120, 2008

<発表>

- (1) 国際学会
(招聘講演)
1. Ando Y.
Novel diagnostic and therapeutic methods for amyloidosis.
Shanghai Amyloidosis Reminor, Shanghai, China, 2005
 2. Ando Y.
Recent progress in Japanese laboratory medicine
Chinese-Japanese Symposium on Laboratory Medicine, Shanghai, 2007
- (シンポジウム)
1. Ando Y.
Familial amyloidotic polyneuropathy
Amyloid: Genetics, Biochemistry, Pathology, and Clinical Studies, Kumamoto, 2005
 2. Ando Y.
Development of a transgenic rat for familial amyloidotic polyneuropathy.
The 6th International Symposium on Familial Amyloidotic Polyneuropathy and Other Transthyretin Related Disorders & The 5th International Workshop on Liver Transplantation in Familial Amyloid Polyneuropathy, 2005, La Jolla
 3. Ando Y.
Gene therapy for familial amyloidotic polyneuropathy.
The 20th IUBMB International Congress of Biochemistry and Molecular Biology, 2006, Kyoto
 4. Ando Y.
Liver transplantation in hereditary amyloidosis.
Symposium on pathology
The 24th World Congress of Pathology and Clinical Medicine,
Kuala Lumpur, 2007
- (一般演題)
1. Kim J, Motomiya, Nkamura M, Ueda M, Saito, Misumi Y, Himeno S, Obayashi K, Shinriki S, Meng W, Semba U, Kai H, Ando Y.
Role of the C-terminal amino acids in beta2-microglobulin amyloid formation.
19th FAOBMB Seoul Conference, 2007, Seoul, Korea.
- (2) 国内学会総会・研究会
(招聘講演)
1. 安東由喜雄
自律神経疾患の診断と治療
島原医師会セミナー、島原、2005
 2. 安東由喜雄
自律神経疾患の新しい診断の開発
シスメックスセミナー、熊本、2005
 3. 安東由喜雄
何故 ISO15189 が必要か？
ISO セミナー、熊本、2006

4. 安東由喜雄
検査医学の現状と未来
キャリアデザインセミナー、熊本、2006
 5. 安東由喜雄
家族性アミロイドポリニューロパチーの新しい診断・治療薬の開発
第8回兵庫神経セミナー、姫路、2006
 6. 安東由喜雄
家族性アミロイドポリニューロパチーの新たな治療薬の開発
第18回 Web の会、熊本、2006
 7. 安東由喜雄
病態情報解析学分野の研究・診療・教育
熊本大学医学部同窓会セミナー、熊本、2006
 8. 安東由喜雄
トランスサイレチンの臨床診療での活用法
平成18年度県医師会精度管理研究会、熊本、2006
 9. 安東由喜雄
恋と映画と遺伝子と
新春・熊日さわやか熟年講座、熊本、2007
 10. 安東由喜雄
大学検査部における高度先進医療
SRL 特別セミナー、東京、2007
- (シンポジウム)
1. 安東由喜雄
家族性アミロイドポリニューロパチーの新しい治療法の開発
第46回日本神経学会総会シンポジウム「難治性ニューロパチーの新しい治療戦略」、鹿児島、2005
 2. 安東由喜雄
トランスサイレチンの遺伝子変異と免疫反応
第15回日本臨床化学会九州支部会総会、久留米、2005
 3. 安東由喜雄
「血清蛋白とアミロイドーシス」
血液疾患のトピックスと検査医学
第6回日本検査血液学会、長崎、2005
 4. 安東由喜雄
「NST と病院マネジメント」
今、医療マネジメントに何が重要か！？
第7回医療マネジメント学会、熊本、2005
 5. 安東由喜雄
トランスサイレチンと検査医学
第52回日本臨床検査医学会シンポジウム「アミロイド蛋白と検査医学」、福岡、2005
 6. 安東由喜雄
臨床プロテオミックストランスサイレチンの解析
第25回臨床化学夏季セミナーシンポジウム「プロテオミックス」、札幌、2006
 7. 安東由喜雄
Mass spectrometry を用いた遺伝性アミロイドーシスの病態解析

第 31 回日本医用マススペクトル学会年会シンポジウム「プロテオーム解析への質量分析の応用」
名古屋、2006

8. 大林光念、安東由喜雄
アミロイドーシスの新たな診断法の開発
第 53 回日本臨床検査医学会シンポジウム「臨床検査を切り開く新しい検査法」、弘前、2006
 9. 安東由喜雄
細胞生物学会公開セミナー、怖いたんぱく質の凝集、福岡、2007
 10. 植田光晴、安東由喜雄
分析化学における進歩と臨床応用
遺伝子疾患の画期的診断法の確立と新たな病態解析
第 26 回日本臨床化学会、夏季セミナー、伊勢、2007
 11. 安東由喜雄
トランスサイレチン型遺伝性アミロイドーシスの診断と治療、シンポジウム「アミロイドーシスを科学する」
第 47 回日本臨床化学会年会、大阪、2007
- (一般演題)
1. 大林光念、山下太郎、植田光晴、三隅洋平、中村政明、安東由喜雄
本邦初のドミノ肝移植患者が術後 7 年目にアミロイドポリニューロパチーを発症した
第 25 回日本神経治療学会総会、仙台、2007
 2. 植田光晴、安東由喜雄、中村政明、山下太郎、大林光念、植田明彦、三隅洋平、内野誠
実験的 AA アミロイドーシスにおける FK506 投与の遺伝子発現に及ぼす影響
第 48 回日本神経学会総会、名古屋、2007
 3. 植田光晴、安東由喜雄
実験的 AA アミロイドーシスにおける FK506 投与の遺伝子発現に及ぼす影響
第 51 回日本リウマチ学会総会・学術集会、横浜、2007
 4. 植田光晴、孟薇、大林光念、堀端洋子、安東由喜雄
実験的 AA アミロイドーシスにおける FK506 のアミロイド抑制効果と T 細胞の関与
第 35 回日本臨床免疫学会総会、大阪、2007
 5. 安東由喜雄 他
網膜光凝固術による家族性アミロイドポリニューロパチーの眼症状進行抑制の可能性
第 48 回日本神経学会総会、名古屋、2007
 6. 安東由喜雄
トランスサイレチン型アミロイドーシスの病態解析と治療
第 54 回日本臨床検査医学会学術集会、大阪、2007
 7. 植田光晴 他 (安東由喜雄^{last})
SELDI-TOF MS を用いた異型トランスサイレチンの簡便かつ迅速な検出法
第 54 回日本臨床検査医学会学術集会、大阪、2007
 8. 孟薇 他 (安東由喜雄^{last})
AA アミロイドーシス惹起マウスの血中に AEF 類似因子が存在する
第 54 回日本臨床検査医学会学術集会