

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 6 月 21 日現在

機関番号：13601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K09336

研究課題名(和文) ATTRアミロイドーシスの早期診断・治療最適化を可能にするバイオマーカーの開発

研究課題名(英文) Development of biomarkers useful for early diagnosis and treatment optimization of ATTR amyloidosis

研究代表者

関島 良樹 (Sekijima, Yoshiki)

信州大学・学術研究院医学系・准教授

研究者番号：60322715

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：血中のミスフォールドしたTTRオリゴマーに特異的に結合する抗体を用いてTTRオリゴマーの測定系を開発した。その結果、健常者や遺伝子変異を有する未発症者に比べATTRアミロイドーシス患者ではTTRオリゴマー濃度が高いこと、肝移植やTTR四量体安定化薬による治療でTTRオリゴマー濃度が低下することを示した。さらに、ピッツバーグ核種(11C-Pittsburgh compound B, PIB)を用いたATTRアミロイドの検出系を開発し、脳、心臓、胃などの上部消化管、脾臓、涙腺、唾液腺、甲状腺、リンパ節、皮膚、筋肉などのATTRアミロイド沈着を鋭敏に検出することが可能であることを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：We developed TTR oligomer assay system using antibody which specifically bind to misfolded TTR oligomer. By using this system, we showed that patients with ATTR amyloidosis have significantly higher level of serum misfolded TTR oligomer as compared with healthy controls and asymptomatic mutation carriers. In addition, we showed that treatment with liver transplantation or TTR tetramer stabilizers significantly decrease serum TTR oligomer level. We also showed that 11C-Pittsburgh compound B (PIB)-PET can detect ATTR amyloid deposition on brain, heart, stomach, spleen, lacrimal gland, salivary glands, thyroid gland, lymph nodes, skin, and muscle. These non-invasive biomarkers will be useful for early diagnosis and treatment optimization of ATTR amyloidosis.

研究分野：神経内科

キーワード：アミロイドーシス トランスサイレチン

#### 1. 研究開始当初の背景

ATTR アミロイドーシスは、変性したトランスサイレチン (TTR) 蛋白が凝集し全身臓器に沈着することで進行性の全身的機能不全を生じる予後不良な疾患である。本症には、TTR 遺伝子に変異を有する遺伝性 ATTR アミロイドーシス (別名: 家族性アミロイドポリニューロパチー) と野生型 TTR に起因する老人性全身性アミロイドーシスが存在する。遺伝性 ATTR アミロイドーシスに対しては肝移植の有効性が確立しているが、移植の適応となる患者は全体の 20% 以下である。また、老人性全身性アミロイドーシスは高齢者に高頻度に存在する疾患であるが、有効な原因療法が存在しないため診断にさえ至らない患者が大多数である。

研究代表者らは、TTR 蛋白の天然構造である四量体が単量体に解離し変性 (ミスフォールド) することが ATTR アミロイドーシスの根本的な原因であることを見だし、TTR 四量体構造を安定化させる薬剤による新規治療法を考案した。更に、本治療の臨床試験を海外の研究者と共同で行い、その有用性を証明した。更に、siRNA を用いた遺伝性 ATTR アミロイドーシスに対する遺伝子治療の治療も開始されている。これらの新規治療法は、その作用機序から老人性全身性アミロイドーシスに対する有効性も期待されている。しかし、これらの治療は進行した臓器障害は不可逆的であることから、進行例に対する治療効果が限定的である可能性が高い。また、治療効果を鋭敏に反映するバイオマーカーが存在しないため個々の患者に対する治療の有効性を判定しにくいという課題が存在している。以上のような背景から、本症の早期診断、治療効果判定に利用可能なバイオマーカーの開発が今後の ATTR アミロイドーシス診療において必要不可欠である。

#### 2. 研究の目的

ATTR アミロイドーシスの早期診断、治療効果判定に利用可能な、非侵襲的なバイオマーカーを開発する。

#### 3. 研究の方法

変性した TTR を特異的に認識するモノクローナル抗体を用いた ELISA (サンドイッチ法) により、遺伝性 ATTR アミロイドーシス患者、遺伝性 ATTR アミロイドーシス未発症者、野生型 ATTR アミロイドーシス患者、正常対照者の血液中の TTR 凝集体の解析を行った。

さらに、アルツハイマー病の診断に利用されているピッツバーグ核種 (11C-Pittsburgh compound B, PIB) を用いた PET を ATTR アミロイドーシス患者および健常者を対象に全身の PIB-PET 検査を行い、剖検および生検組織所見との対比を行った。PIB-PET 撮影は、PIB 約 600MBq 静注 30 分後より 1 ベッド 2 分の

体幹部および頭部の PET/CT 撮像を行い、集積程度を視覚的に評価した。

#### 4. 研究成果

114 名の血液サンプル (遺伝性 ATTR アミロイドーシス患者 78 検体、遺伝性 ATTR アミロイドーシス未発症者 13 検体、野生型 ATTR アミロイドーシス患者 8 検体、正常対照 15 検体) の TTR 凝集体の解析を行った。その結果、無治療の遺伝性 ATTR アミロイドーシス患者の血中 TTR 凝集体濃度 ( $0.180 \pm 0.164$  mg/dL) は対照 ( $0.031 \pm 0.042$  mg/dL) や TTR 遺伝子変異を有する未発症者 ( $0.111 \pm 0.185$  mg/dL) に比べて有意に高く、肝移植や TTR 四量体安定化薬などの疾患修飾療法により TTR 凝集体濃度が低下していた (肝移植:  $0.034 \pm 0.050$  mg/dL, TTR 四量体安定化薬  $0.068 \pm 0.094$  mg/dL)。以上から血中 TTR 凝集体の定量は ATTR アミロイドーシスの早期診断や治療の有効性評価に利用できる可能性がある。

PIB-PET に関しては、15 名の遺伝性 ATTR アミロイドーシス患者と 3 名の健常者を対象に実施し、発症から 10 年以上の遺伝性 ATTR アミロイドーシス患者で脳への PIB の異常集積を認めた。剖検脳の病理像との対比で、これらの異常集積は、髄膜および髄膜血管への ATTR アミロイド沈着に対応していることが明らかになった。遺伝性 ATTR アミロイドーシス患者は発症から約 20 年で脳アミロイドアンギオパチー症状を呈することから、PIB-PET は発症の約 10 年前に髄膜および髄膜血管のアミロイド沈着を検出できることが明らかになった。さらに、11C-PIB-PET は、脳のみならず、皮膚、耳下腺、顎下腺、涙腺、心臓などの ATTR アミロイド沈着も鋭敏に検出しうることを見いだした。以上から PIB-PET は ATTR アミロイドーシスの早期診断や治療の有効性評価に利用できる可能性が示唆された。

#### 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 31 件)

1. Ezawa N, Katoh N, Oguchi K, Yoshinaga T, Yazaki M, Sekijima Y. Visualisation of multiple organ amyloid involvement in systemic amyloidosis using 11C-PiB-PET imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 45: 452-461, 2018 (査読有)
2. Sekijima Y, Yazaki M, Ueda M, Koike H, Yamada M, Ando Y. First nationwide survey on systemic wild-type ATTR amyloidosis in Japan. *Amyloid* 25: 8-10, 2018 (査読有)
3. Sekijima Y, Ueda M, Koike H, Misawa S, Ishii T, Ando Y. Diagnosis and management of transthyretin familial amyloid polyneuropathy in Japan: red-flag symptom clusters and treatment algorithm. *Orphanet J Rare Dis* 13: 6, 2018, doi:

- 10.1186/s13023-017-0726-x (査読有)
4. 関島良樹: 遺伝性 ATTR アミロイドーシス. *Clinical Neuroscience* 36: 198-199, 2018 (査読無)
  5. 関島良樹: ATTR 型 CAA の臨床的意義. *神経内科* 88: 300-304, 2018 (査読無)
  6. Fujita T, Inomata T, Kaida T, Iida Y, Ikeda Y, Nabeta T, Ishii S, Maekawa E, Naruke T, Koitabashi T, Kitamura E, Sekijima Y, Ako J. Tafamidis for the Treatment of Hereditary Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy: A Case Report. *Cardiology* 137:74-77, 2017 (査読有)
  7. Yoshinaga T, Yazaki M, Ohno M, Komada S, Koyama J, Sekijima Y. Cardiac amyloidosis associated with amyloidogenic transthyretin V122I variant in an elderly Japanese woman. *Circ J* 81: 893-894, 2017 (査読有)
  8. Yoshinaga T, Yazaki M, Kametani F, Sekijima Y, Iesato Y, Miyahara T, Tsuchiya-Suzuki A, Sano K, Higuchi K, Ikeda SI. Marked biochemical difference in amyloid proportion between intra- and extraocular tissues in a liver-transplanted patient with hereditary ATTR amyloidosis. *Amyloid* 24: 17-23, 2017 (査読有)
  9. Shibata Y, Matsushima M, Yabe I, Matsuda K, Nagai A, Kano T, Yamada M, Sekijima Y, Sasaki H. Pseudo-homozygous mutation due to a primer site polymorphism in hereditary ATTR amyloidosis -A pitfall of PCR-based genetic testing-. *Amyloid* 24: 66-67, 2017 (査読有)
  10. Schonhoft JD, Monteiro C, Plate L, Eisele YS, Kelly JM, Boland D, Parker CG, Cravatt BF, Teruya S, Helmke S, Maurer M, Berk J, Sekijima Y, Novais M, Coelho T, Powers ET, Kelly JW. Peptide probes detect misfolded transthyretin oligomers in the plasma of hereditary amyloidosis patients, *Sci Transl Med* 9: eaam7621, 2017 (査読有)
  11. 関島良樹: アミロイドニューロパチーの診断と治療の最前線. *Peripheral Nerve* 28: 246-250, 2017 (査読無)
  12. Nakagawa M, Sekijima Y, Yazaki M, Tojo K, Yoshinaga T, Doden T, Koyama J, Yanagisawa S, Ikeda SI. Carpal tunnel syndrome: a common initial symptom of systemic wild-type ATTR (ATTRwt) amyloidosis. *Amyloid* 23, 58-63, 2016 (査読有)
  13. Ando Y, Sekijima Y, Obayashi K, Yamashita T, Ueda M, Misumi Y, Morita H, Machii K, Ohta M, Takata A, Ikeda SI. Effects of tafamidis treatment on transthyretin (TTR) stabilization, efficacy, and safety in Japanese patients with familial amyloid polyneuropathy (TTR-FAP) with Val30Met and non-Val30Met: a Phase III, open-label study. *J Neurol Sci* 362: 266-272, 2016 (査読有)
  14. Minamisawa M, Koyama J, Sekijima Y, Ikeda SI, Kozuka A, Ebisawa S, Miura T, Motoki H, Okada A, Izawa A, Ikeda U. Comparison of the standard and speckle tracking echocardiographic features of wild-type and mutated transthyretin cardiac amyloidoses. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 17: 402-410, 2016 (査読有)
  15. Yoshinaga T, Yazaki M, Sekijima Y, Kametani F, Miyashita K, Hachiya N, Tanaka T, Kokudo N, Higuchi K, Ikeda SI. The pathological and biochemical identification of possible seed-lesions of transmitted transthyretin amyloidosis after domino liver transplantation. *J Pathol: Clin Res* 2: 72-79, 2016 (査読有)
  16. Sekijima Y, Yazaki M, Oguchi K, Ezawa N, Yoshinaga T, Yamada M, Yahikozawa H, Watanabe M, Kametani F, Ikeda SI. Cerebral amyloid angiopathy in post-transplant patients with hereditary ATTR amyloidosis, *Neurology* 87: 773-781, 2016 (査読有)
  17. 関島良樹: ATTR アミロイドーシスによる心臓アミロイドーシスの治療. *Heart View* 20: 187-193, 2016 (査読無)
  18. 関島良樹: トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチーにおける薬物療法の機序と治療効果. *神経内科* 84: 150-155, 2016 (査読無)
  19. 関島良樹: 遺伝性 ATTR アミロイドーシスの診断と治療. *Peripheral Nerve* 26: 157-160, 2016 (査読無)
  20. 関島良樹: 心アミロイドーシスの診断と治療の最近の進歩. *心血管薬物治療* 4: 43-47, 2016 (査読無)
  21. 関島良樹, 加藤修明: アミロイドーシスの診断と治療の進歩. *病理と臨床* 34: 466-471, 2016 (査読無)
  22. 関島良樹: 家族性アミロイドポリニューロパチーの新規薬物治療. *自律神経* 53: 145-148, 2016 (査読無)
  23. 関島良樹: 遺伝性 ATTR アミロイドーシスの新規治療指針. *医学のあゆみ* 258: 671-676, 2016 (査読無)
  24. Sekijima Y. Transthyretin-type cerebral amyloid angiopathy: a serious complication in post-transplant patients with familial amyloid polyneuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 86: 124, 2015 (査読有)
  25. Sekijima Y. Transthyretin (ATTR) amyloidosis: clinical spectrum, molecular pathogenesis and disease-modifying treatments. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 86:1036-1043, 2015 (査読有)
  26. Sekijima Y, Tojo K, Morita H, Koyama J, Ikeda SI. Safety and efficacy of long-term

- diflunisal administration in hereditary transthyretin (ATTR) amyloidosis. *Amyloid* 22: 79-83, 2015 ( 査読有 )
27. Yazaki M, Yoshinaga T, Sekijima Y, Nishio S, Kanizawa Y, Kametani F, Miyashita K, Hachiya N, Higuchi K, Ikeda SI. The first pure form of Ostertag-type amyloidosis in Japan: a sporadic case of hereditary fibrinogen A $\alpha$ -chain amyloidosis associated with a novel frameshift variant. *Amyloid* 22: 142-144, 2015 ( 査読有 )
  28. Koyama J, Minamisawa M, Sekijima Y, Ikeda SI, Kozuka A, Ebisawa S, Miura T, Motoki H, Okada A, Izawa A, Ikeda U. Left ventricular deformation and torsion assessed by speckle-tracking echocardiography in patients with mutated transthyretin-associated cardiac amyloidosis and the effect of diflunisal on myocardial function. *IJC Heart & Vasculature* 9: 1-10, 2015 ( 査読有 )
  29. Sekijima Y, Campos RI, Hammarström P, Nilsson KP, Yoshinaga T, Nagamatsu K, Yazaki M, Kametani F, Ikeda SI. Pathological, biochemical, and biophysical characteristics of the transthyretin variant Y114H (p.Y134H) explain its very mild clinical phenotype. *Peripher Nerv Syst* 20: 372-379, 2015 ( 査読有 )
  30. Ikeda J, Katoh N, Sekijima Y, Ikeda S. Regression of localized ureter amyloidosis after treatment with steroids suggested by Tc-99m pyrophosphate scintigraphy. *Amyloid* 22: 257-258, 2015 ( 査読有 )
  31. 関島良樹: 家族性アミロイドポリニューロパチー. *MEDICAMENT NEWS* 第 2188 号: 4-5, 2015 ( 査読無 )
- [ 学会発表 ] ( 計 48 件 )
1. Sekijima Y: Tools to define the earliest diagnosis. XVI International Symposium on Amyloidosis. 2018
  2. Sekijima Y, Ueda M, Koike H, Misawa S, Ando Y: Japanese consensus of diagnosis and treatments for ATTRm amyloidosis. XVI International Symposium on Amyloidosis. 2018.
  3. Sekijima Y, Yazaki M, Ueda M, Koike H, Yamada M, Ando Y: First nationwide survey on systemic wild-type ATTR amyloidosis in Japan. XVI International Symposium on Amyloidosis. 2018.
  4. Sekijima Y, Ueda M, Koike H, Misawa S, Ando Y: Japanese consensus of diagnosis and treatments for ATTRm amyloidosis. XVI International Symposium on Amyloidosis. 2018
  5. Sekijima Y, Mundayat R, Ishii T, Ando Y: The current status of the transthyretin amyloidosis outcomes survey (THAOS) registry in Japan. XVI International Symposium on Amyloidosis. 2018.
  6. Ishii T, Sekijima Y, Ando Y: Patient profile with ATTR-FAP and evaluation of the safety and efficacy of tafamidis meglumine in japan. interim analysis in post marketing surveillance. XVI International Symposium on Amyloidosis. 2018.
  7. Ueno A, Katoh N, Ezawa n, Ueno K, Sekijima Y: Therapeutic impact of lenalidomide-dexamethasone for patients with relapsed or refractory systemic light chain (AL) amyloidosis. XVI International Symposium on Amyloidosis. 2018.
  8. Ezawa N, Katoh N, Oguchi K, Yoshinaga T, Yazaki M, Sekijima Y: Evaluation of multiple organ amyloid involvement in systemic AL and ATTR amyloidosis using 11C-PiB-PET imaging. XVI International Symposium on Amyloidosis. 2018.
  9. Yoshinaga T, Yazaki M, Sekijima Y, Kametani F, Okumura N: Production and biochemical analysis of mutated fibrinogen A produced by CHO cells with 523 AGTC in FGA “Japan original mutation”. XVI International Symposium on Amyloidosis. 2018
  10. Yoshinaga T, Yazaki M, Kametani F, Uehara T, Komatsu O, Sekijima Y: The First Case of Wild-Type Cystatin C Amyloidosis Identified from Granulomatous Amyloidoma in the Rectum. XVI International Symposium on Amyloidosis. 2018
  11. Kato N, Abe R, Ezawa N, Miyazaki D, Sekijima Y: Amyloid myopathy: Diagnosis, clinical presentation, pathology, and amyloid imaging findings of this rare myopathy associated with systemic immunoglobulin lightchain (AL) amyloidosis. XVI International Symposium on Amyloidosis. 2018
  12. Sekijima Y: Current topics in Amyloidosis. From Alzheimer disease to ATTR amyloidosis. XXIII World Congress of Neurology. 2017.
  13. Ezawa N, Katoh N, Oguchi K, Yoshinaga T, Yazaki M, Sekijima Y. Visualization of multiple organ amyloid involvement in systemic amyloidosis using 11C-PiB-PET imaging. XXIII World Congress of Neurology. 2017.
  14. Katoh N, Abe R, Ezawa N, Miyazaki D, Sekijima Y. Amyloid myopathy: Kiagnosis, clinical presentation, pathology, and amyloid imaging findings of this rare myopathy associated with systemic immunoglobulin light-chain (AL) amyloidosis. XXIII World Congress of

- Neurology. 2017.
15. Kodama S, Miyazaki D, Yoshinaga T, Yazaki M, Sekijima Y. Clinical Characteristics of ATTR-Type Leptomeningeal Amyloidosis/Cerebral Amyloid Angiopathy. XXIII World Congress of Neurology. 2017.
  16. Sekijima Y: Prevalence of Transthyretin-type cerebral amyloid angiopathy in ATTR-FAP patients and its early diagnosis using PiB-PET Imaging ” 2017 Peripheral Nerve Society Annual Meeting. 2017.
  17. Sekijima Y: Treatment for ATTR Amyloidosis. Samsung amyloidosis symposium 2017. 2017.
  18. 関島良樹: アミロイドニューロパチーの診断と治療の最前線. 第 28 回 日本末梢神経学会学術集会. 2017.
  19. 関島良樹: 野生型 ATTR アミロイドーシスの早期診断. 第 5 回日本アミロイドーシス研究会学術集会. 2017.
  20. 関島良樹: アミロイドーシス全国疫学調査における本邦の野生型 ATTR アミロイドーシス診療の実態. 第 5 回日本アミロイドーシス研究会学術集会. 2017.
  21. Sekijima Y: Cutting-edge Therapies for Amyloid Neuropathy. 第 57 回日本神経学会学術集会. 2016.
  22. Sekijima Y: Recent Progress in the Treatment of Hereditary ATTR Amyloidosis. The 13th International Congress of Human Genetics. 2016.
  23. Sekijima Y: Transthyretin-type cerebral amyloid angiopathy in posttransplant patients with hereditary ATTR amyloidosis: Correlates between clinical findings and PIB-PET imaging. XV International Symposium on Amyloidosis. 2016.
  24. Sekijima Y, Nakagawa M, Tojo K, Yoshinaga T, Yazaki M, Koyama J, Ikeda SI: Carpal Tunnel Syndrome: The Most Common Initial Symptom of Systemic Wild-type ATTR (ATTRwt) Amyloidosis. XV International Symposium on Amyloidosis. 2016.
  25. Ezawa N, Sekijima Y, Yazaki M, Oguchi K, Ikeda SI: Diagnosis of Hereditary ATTR Amyloidosis using 11C-PIB-PET. XV International Symposium on Amyloidosis. 2016.
  26. Yoshinaga T, Yazaki M, Sekijima Y, Ikegami T, Miyagawa M, Ikeda SI. Clinicopathological characterizations of transmitted transthyretin amyloidosis after domino liver transplantation: a single-center experience. XV International Symposium on Amyloidosis. 2016.
  27. Kobayashi Y, Sekijima Y, Ogawa Y, Kondo Y, Miyazaki D, Ikeda SI: Extremely Early Onset Hereditary ATTR Amyloidosis with p.G67R (G47R) Mutation. XV International Symposium on Amyloidosis. 2016.
  28. Kato N, Sekijima Y, Matsuda M, Ikeda SI: Bortezomib-dexamethasone versus high-dose melphalan for Japanese patients with systemic light chain(AL) amyloidosis: A retrospective single-center study. XV International Symposium on Amyloidosis. 2016.
  29. Yazaki M, Ueno K, Kato N, Yoshinaga T, Sekijima Y, Ichimata S, Kobayashi M, Kanno H, Ikeda SI. The first detailed postmortem pathological study of AH amyloidosis: The patient survived 17 years after the onset without any specific chemotherapies. XV International Symposium on Amyloidosis. 2016.
  30. Yazaki M, Yoshinaga T, Sekijima Y, Kametani F, Nishio S, Kanizawa Y, Ikeda SI. The first Ostertag type amyloidosis in Japan: A sporadic case of fibrinogen(A Fib) amyloidosis associated with a novel frame-shift variant. XV International Symposium on Amyloidosis. 2016.
  31. 関島良樹: 病態に基づいたアミロイドーシスに対する疾患修飾療法. 第 69 回日本自律神経学会総会. 2016.
  32. 関島良樹: アミロイドーシス疑う, 診断する. 第 4 回日本アミロイドーシス研究会学術集会. 2016.
  33. 関島良樹: 家族性アミロイドーシスの治療最前線. 第 59 回日本腎臓病学会学術集会. 2016.
  34. Ueno A, Katoh N, Yoshinaga T, Aramaki O, Makuuchi M, Sekijima Y, Ikeda SI: XV International Symposium on Amyloidosis. 2016
  35. Chapman J, Coelho T, Sekijima Y, Kelly JW, Jiang X: Mechanistic linkage between ATTR therapies and clinical benefit: Results from a quantitative ELISA assay demonstrates a dramatic reduction in non-native TTR levels in FAP patients treated with tafamidis. 140th Annual Meeting of the American Neurological Association. 2015.
  36. 関島良樹: 家族性アミロイドポリニューロパチーの診断と治療選択 肝移植と薬剤の使い分け. 第 56 回日本神経学会学術大会. 2015.
  37. 関島良樹: アミロイドニューロパチー診断のポイント~臨床所見と検査の実際~. 第 56 回日本神経学会学術大会. 2015.
  38. 関島良樹, 大林光念, 森田洋, 池田修一, 山下太郎, 植田光晴, 三隅洋平, 町井克行, 大田誠, 高田亜実, 安東由喜雄: トランスサイレチン型家族性ポリニューロパチーに対するタファミジスの第三相試験成績. 第 56 回日本神経学会学術

- 大会. 2015.
39. 関島良樹: 疾患修飾療法が可能になった遺伝性ニューロパチー・心筋症の診断と治療. 第3回日本アミロイドーシス研究会学術集会. 2015
  40. 矢崎正英、吉長恒明、関島良樹、亀谷富由樹、八谷如美、池田修一: Laser microdissection-LC-MS/MS を用いたプロテオーム解析によるアミロイドーシス病型診断の有効性と分子病態解析への応用. 第3回日本アミロイドーシス研究会学術集会. 2015.
  41. 関島良樹、矢崎正英、小口和浩、吉長恒明、東城加奈、池田修一: 肝移植後遺伝性 ATTR アミロイドーシス患者における脳アミロイドアンギオパチー. 第3回日本アミロイドーシス研究会学術集会. 2015.
  42. 関島良樹: 家族性アミロイドポリニューロパチー (FAP) の診断と治療. 第26回日本末梢神経学会学術集会. 2015
  43. 関島良樹: トランスサイレチン・アミロイドーシスの診断と治療. 第63回日本心臓病学会学術集会. 2015
  44. 関島良樹: 家族性アミロイドポリニューロパチーの病態に基づいた疾患修飾療法の開発. 日本人類遺伝学会第60回大会. 2015.
  45. 関島良樹: アミロイドーシスと感染症 歴史に秘められた意外な関係. 第20回日本神経感染症学会総会・学術大会. 2015.
  46. 関島良樹: 家族性アミロイドポリニューロパチーの新規薬物治療. 第68回日本自律神経学会総会. 2015
  47. 関島良樹: アミロイドーシスの最新トピックス - アルツハイマー病から ATTR アミロイドーシスまで -. 第48回日本神経病理学会北海道地方会. 2015
  48. 関島良樹: 遺伝性 ATTR アミロイドーシスの治療の現状と今後の展望. 第33回日本神経治療学会総会. 2015.
5. 吉長恒明, 関島良樹: at risk の患者家族に対する遺伝子検査はどのように行われるべきか?. 植田光晴 編集: アミロイドーシスのすべて. pp64-65, 医歯薬出版, 東京, 2017
  6. 吉長恒明, 関島良樹: TTR 遺伝子変異を有する未発症者に対する診療やケアはどのようにするべきか. 植田光晴 編集: アミロイドーシスのすべて. p66, 医歯薬出版, 東京, 2017
  7. 関島良樹: トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー, 櫻井晃洋 編集: 遺伝カウンセリングマニュアル, pp83-84, 南江堂, 東京, 2016
  8. 関島良樹: 家族性アミロイドポリニューロパチーの新規治療, 鈴木則宏ら 編集: Annual Review 神経 2015, pp212-218, 中外医学社, 東京, 2015

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

関島 良樹 (SEKIJIMA Yoshiki)  
 信州大学・学術研究院医学系・准教授  
 研究者番号: 60322715

### 〔図書〕(計8件)

1. 関島良樹: FAP のケースアプローチ. 神田隆 編集: 神経内科 Clinical Question & Pearls 末梢神経障害, pp200-203, 中外医学社, 東京, 2018
2. 関島良樹: 遺伝性 ATTR (ATTRm) アミロイドーシス, 水澤英洋, 山口修平, 園生雅弘 編集: 神経疾患最新の治療 2018-2200, pp267-269, 南江堂, 東京, 2018
3. 関島良樹: TTR 四量体安定化薬. 辻省次 編集: 神経疾患治療ストラテジー, pp418-423, 中山書店, 東京, 2017
4. 関島良樹: アミロイドーシスの最新治療. 植田光晴 編集: アミロイドーシスのすべて. pp163-172, 医歯薬出版, 東京, 2017