

令和 3 年 6 月 10 日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K07502

研究課題名(和文) 根治療法の切り札アミロイド・ブレイカー開発とそれを用いた毒性メカニズム探求

研究課題名(英文) Screening methods to discover ATTR amyloid disrupters

研究代表者

植田 光晴 (Ueda, Mitsuharu)

熊本大学・大学院生命科学研究部(医)・教授

研究者番号：60452885

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：高いアミロイド形成性を有するTTR81-127を培養細胞(glomotel cell)に加えることで、培養細胞でアミロイド形成を誘導した。アミロイド形成を誘導することで、細胞死、アポトーシスの誘導、炎症に関連した分子の発現増加が認められた。本実験系をハイスループット化し、アミロイドブレイカーをスクリーニングするcell-based assay法を確立した。Off-patent医薬品(1,280種)のライブラリーを用いて、本方法でアミロイドブレイカーをスクリーニングしたところ、候補化合物を抽出できた。本方法はアミロイドブレイカーのスクリーニング方法として有用である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

アミロイドーシスの根治には、アミロイドブレイカーの開発が極めて重要であるが、これまでATTRアミロイドーシスを培養細胞で再現することが出来なかった。本研究で確立したcell-based assay法は、アミロイドブレイカーのスクリーニング法として有用である。今後は、様々なライブラリーを用いてアミロイドブレイカーを探索する。アミロイド・ブレイカーの開発により、病態が進行した患者にも有効な治療法が提供できると考える。

研究成果の概要(英文)：Using the highly amyloidogenic TTR81-127 fragment, we developed a cell-based high-throughput screening method to discover compounds that disrupt TTR amyloid fibrils. Screening a library of 1280 off-patent drugs, we identified two candidate repositioning drugs, pyrvinium pamoate and apomorphine hydrochloride. Both drugs disrupted patient-derived TTR amyloid fibrils ex vivo, and pyrvinium pamoate also stabilized the tetrameric structure of TTR ex vivo in patient plasma. We conclude that our TTR81-127 based screening method is very useful for discovering therapeutic drugs that directly disrupt amyloid fibrils. We propose that repositioning pyrvinium pamoate and apomorphine hydrochloride as TTR amyloid-disrupting agents may enable evaluation of their clinical utility for managing ATTR amyloidosis.

研究分野：脳神経内科学

キーワード：アミロイドブレイカー アミロイドーシス トランスサイレチン 薬剤スクリーニング Drug repositioning

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

アミロイドーシスは、不溶性蛋白質が形成する線維状構造物(アミロイド線維)の沈着により、諸臓器の機能障害を生じる難治性疾患群である。これまでアミロイド原因蛋白質として 36 種以上が同定されている。トランスサイレチン(TTR)は肝臓で産生され血中へ分泌される血漿蛋白質であるが、TTR の遺伝子変異により代表的な遺伝性アミロイドーシスである家族性アミロイドポリニューロパチー(FAP)を発症する。本症は、熊本県に世界的な患者フォーカスがあり、発症後 10 年で死に至る難治性疾患である。治療法として肝移植療法(変異 TTR の産生抑制)や TTR 四量体安定化剤が臨床応用されてきたが、病初期のみに効果を認め、重度のアミロイド沈着を認める進行した患者では治療効果が期待できない。現在、肝臓での TTR 発現を抑制する gene silencing 療法の臨床試験が実施中であるが、TTR 産生抑制のみでは、神経や心臓、血管壁などに、すでに沈着しているアミロイドを除去し、根治することは困難である。本症を真に克服するには、すでに諸臓器に沈着したアミロイドの除去を可能にする「アミロイド・ブレイカー」の開発が不可欠である。

TTR 変異により四量体構造が不安定化し単量体へと解離することが、アミロイド形成に重要と考えられ、TTR 四量体の安定化剤が開発された。しかし、その治療効果は進行した病態には限定的であった。四量体不安定以外に治療の標的となる重要な病態があると確信する。我々は、組織に沈着したアミロイドを構成する TTR の一部は、N 末端側が欠如した TTR C 末端側の断片であり、TTR 断片化が発症年齢などに関連することを報告した(Oshima, et al., J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2014)。この TTR C 末端側は TTR 四量体構造の内部に位置しているが、断片化を受けると分子外部に露出し、速やかに重合しアミロイドを形成すると考えられる。

本研究で目標とする「アミロイド・ブレイカー」の開発により、病態が進行した患者にも有効な治療法が提供できると考える。変異のない野生型 TTR アミロイドが原因となり、高齢者の心不全の原因となる全身性老人性アミロイドーシス(SSA)は対症療法以外の治療法がない。SSA 患者に沈着したアミロイドからも、FAP と同様に TTR C 末端側が検出される。本研究で得られたアミロイド・ブレイカー薬は、SSA 対しても同様に有効である可能性が高い。またアルツハイマー病やパーキンソン病など、他のアミロイド関連疾患の治療法開発にも示唆を与えると考える。

2. 研究の目的

本研究の目的は、TTR アミロイドーシス病態モデルを開発し、TTR アミロイド形成に伴い生じる細胞毒性メカニズムの解析、「アミロイド・ブレイカー」候補薬の探索を行うことである。

3. 研究の方法

(1) TTR アミロイドーシス病態モデルの開発

リコンビナント TTR81-127 を用いて培養細胞(glomotel cell)でアミロイド形成を誘導する。アミロイド検出蛍光試薬である 1-Fluoro-2,5-bis(3-carboxy-4-hydroxystyryl)benzene (FBS) を使用し、IN Cell analyzer でアミロイド沈着量をハイスループットに検出する。また TTR81-127 抗体を用いた cell-based ELISA 法で TTR 沈着量を検出する。これらの解析には、96 well half-area plate を用いた。

TTR81-127 などを発現したトランスジェニック(TG)線虫モデルを開発し、形成される TTR 凝集物の定量、線虫の運動能評価、線虫の寿命を解析した。

(2) TTR81-127 アミロイド形成が及ぼす細胞毒性および影響の解析

リコンビナント TTR81-127 を用いて培養細胞(glomotel cell)でアミロイド形成を誘導し、細胞毒性、各遺伝子発現に及ぼす影響を解析した。

(3) アミロイドブレイカーのスクリーニング

創薬機構から off-patent 医薬品ライブラリ(1,280 種)の分与を受け、アミロイドブレイカー候補薬のアミロイド形成に対する効果をチューブ内(チオフラビン T 法)および培養細胞上(Cell-based アッセイ)で詳細に検討した。

4. 研究成果

(1、2)リコンビナント TTR81-127 を培養細胞(glomotel cell)の培地中に添加したところ、用量依存性にアミロイド沈着及び TTR 沈着を生じた(図 1)。また細胞死の誘導、アポトーシスの誘導、カスパーゼ 3、8、9 活性の上昇を認めた。ドットプロットアレイで Fas の上昇を認めた。TTR81-127 添加後は、FAS mRNA レベルの上昇も確認された(図 2)。

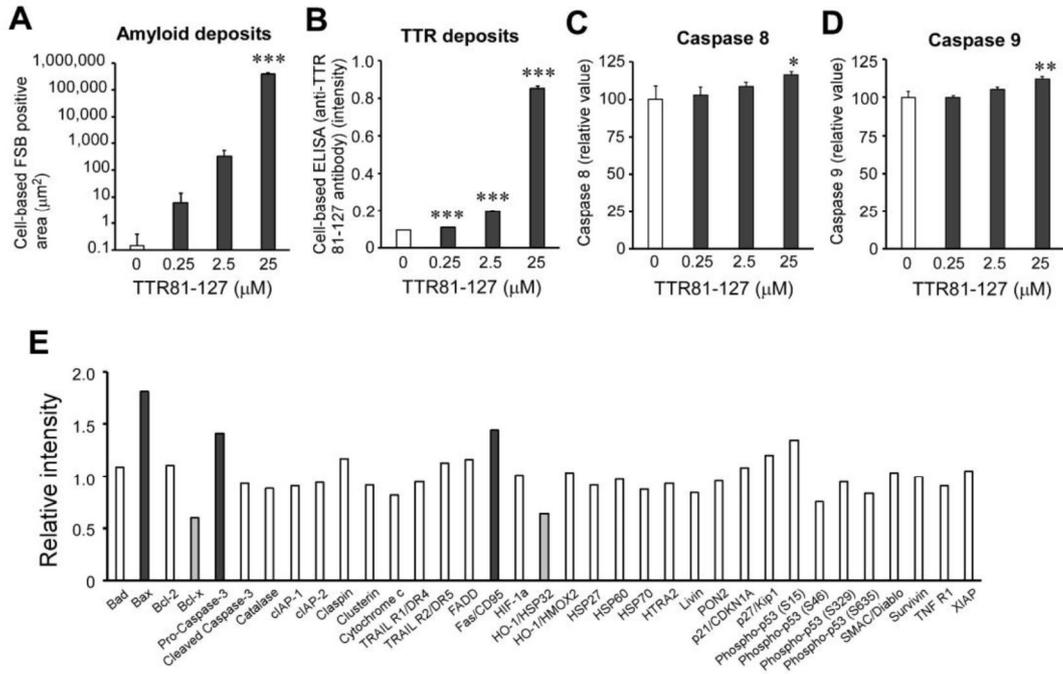


図1 . TTR81-127 アミロイドにより誘導された Fas 介在性のアポトーシス 培養細胞(glomotel cell)に TTR81-127 を添加した 6 時間後に形成されるアミロイド沈着量(A)、 TTR 沈着量 (B) カスパーゼ 8 活性 (C) カスパーゼ 9 活性 (D) を評価した。*P < 0.05, **P < 0.01, ***P < 0.0001. TTR81-127 を添加した際に変動する因子をドットプロットアレイで解析した (E)。

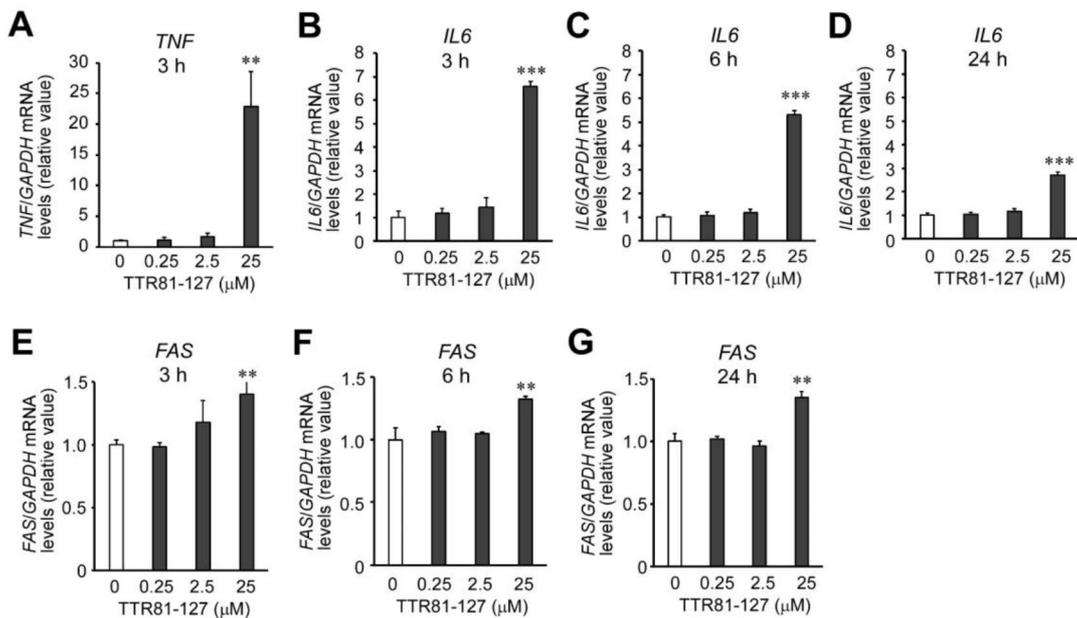


図2 . TTR81-127 アミロイド形成時に発現の上昇が確認された炎症サイトカイン (A-D) FAS (E-G)

TTR81-127 添加後に RNA-Seq で網羅的に発現変動を確認したところ、ICAM1, VCAM1, IL32, CCL2 など炎症に関連する分子の発現亢進が確認された (図 2-3)。

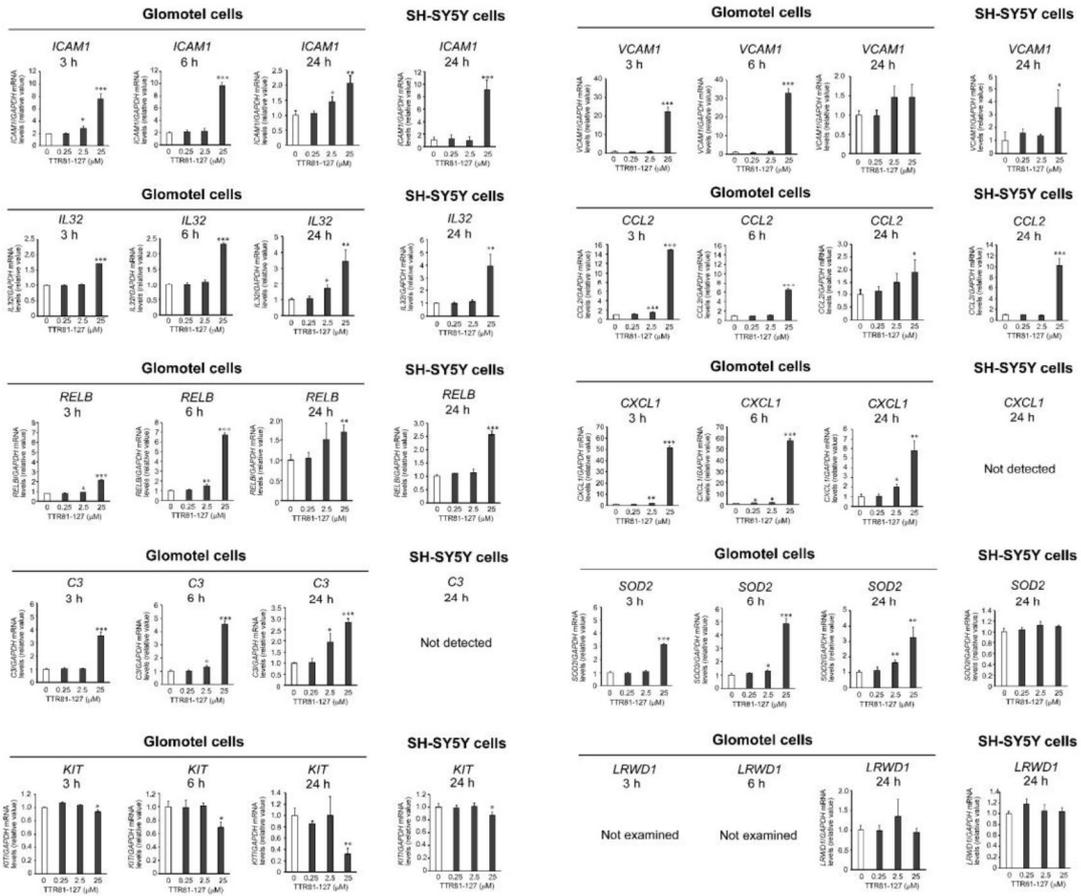


図 3 . TTR81-127 アミロイド形成時に発現が上昇した代表的な分子

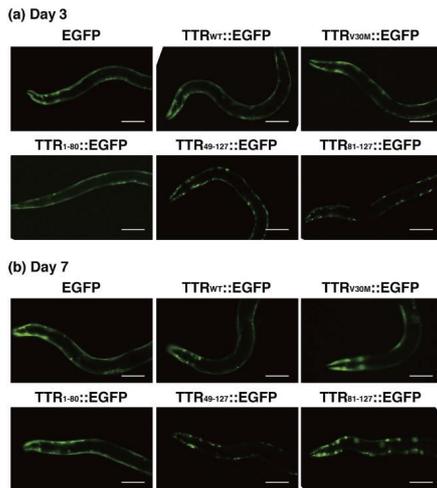


図 4 . TG 線虫体壁内の TTR 凝集

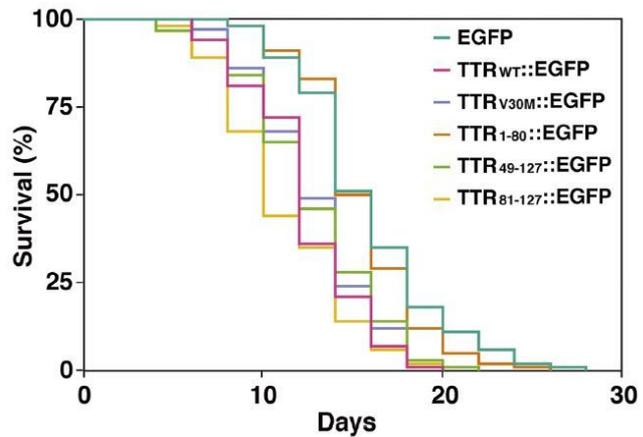


図 5 . TG 線虫の寿命

TTR81-127 など発現する TG 線虫を作成したところ、体壁内に TTR 凝集物を認めると共に運動能の低下、寿命の短縮を認めた (図 4, 5)。本 TG 線虫モデルは、TTR アミロイドーシスの *in vivo* モデルとして活用できると考える。

(3) アミロイドブレイカーのスクリーニング

リコンビナント TTR81-127 を培養細胞へ添加しアミロイド形成を誘導するモデルをハイスループット化した。Z'-factor は 0.72 と良好であった (図 6)

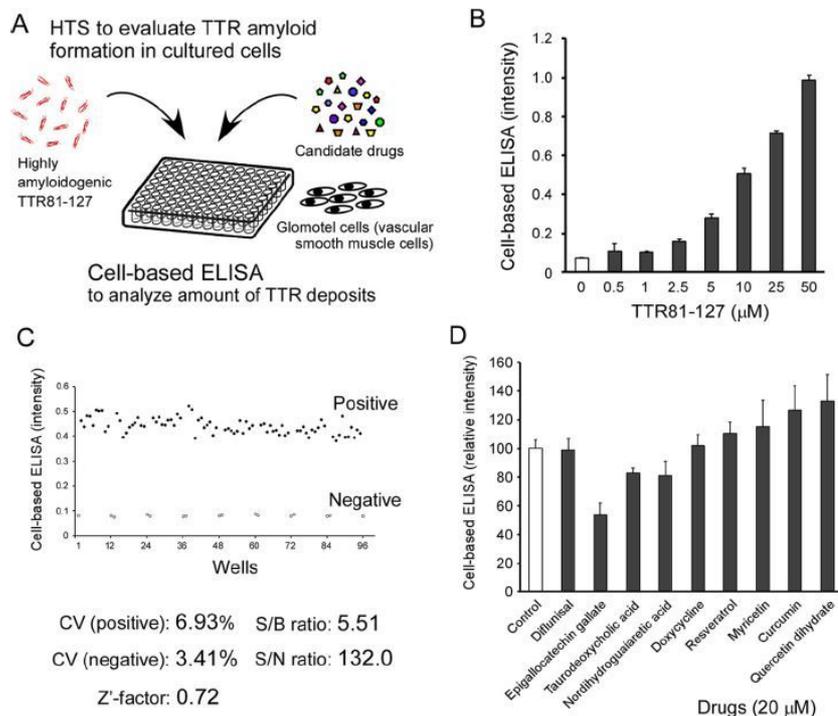


図 6 . ハイスループットスクリーニングモデル (cell-based assay)

本スクリーニング法を用いて off-patent 医薬品 (1,280 種) ライブラリーからアミロイドブレイカー候補を抽出した。ピルビニウムやアポモルフィンなどに、in vitro でアミロイド分解作用があることが判明した (表 1)

HTS data for drug repositioning by using a library of 1,280 off-patent drugs

No.	Plate ID	Well	Sample number	Compound number	Compound name	First screening (relative values, %, to the control in the cell-based ELISA, one assay)	Second screening (relative values, %, to the control in the cell-based ELISA, triplicate assay)	Third screening (relative values, %, to the control in the cell-based FSB, triplicate assay)	Selected compounds for third screening	Third screening (amyloid-inhibiting effects of drugs, 50 μM; relative values, %, in the ThT assay; triplicate assay)	Selected compounds for fourth screening	Fourth screening (amyloid-disrupting effects of drugs, 50 μM; relative values, %, in the ThT assay; triplicate assay)	Features of compounds
1	DP4058-S1	D4	21050900	T-028320	Pyriminium pamoate	73.616	69.439	0.223	✓	0.443	✓	4.153	Anthelmintic
2	DP4050-S1	G5	21050271	T-025387	R(-)-Apomorphine hydrochloride hemihydrate	76.225	71.495	40.759	✓	0.000	✓	0.000	Emetic, D1 agonist, antiparkinson, D2 agonist
3	DP4061-S1	D4	21051140	T-207187	Nordihydroguaiaretic acid	67.309	70.093	13.530	✓	0.000	✓	28.915	Lipoxygenase inhibitor
4	DP4047-S1	C5	21050027	T-025608	Methyldopa (L-)	75.511	77.757	27.594	✓	10.074	✓	4.501	Antihypertensive, aromatic L-amino acid decarboxylase inhibitor
5	DP4053-S1	G3	21050495	T-025634	Dobutamine hydrochloride	80.520	76.829	19.193	✓	14.290	✓	10.455	Bronchodilator, beta1 agonist, beta2 agonist
6	DP4054-S1	E5	21050589	T-025719	Doxorubicin hydrochloride	65.892	87.302	16.286	✓	6.809	✓	11.809	Antibacterial, DNA intercalant, antineoplastic, immunosuppressor
7	DP4054-S1	B7	21050002	T-025796	Nystatin	63.005	72.336	36.956	✓	43.437	✓	66.123	Antifungal, performs membrane ionophores, growth promotant
8	DP4061-S1	C5	21051147	T-193423	Aclanubicin	66.233	101.943	19.965	✓	35.004	✓	33.767	Antitumor, stimulates trypsin activity but inhibits activity of both chymotrypsin and calpain

表 1 . Off-patent 医薬品ライブラリーから抽出されたアミロイドブレイカー候補化合物

成果に関する主たる文献

・ハイスループットスクリーニングモデル

Ueda M, Okada M, Mizuguchi M, Kluge-Beckerman B, Kanenawa K, Isoguchi A, Misumi Y, Tasaki M, Ueda A, Kanai A, Sasaki R, Masuda T, Inoue Y, Nomura T, Shinriki S, Shuto T, Kai H, Yamashita T, Matsui H, Benson M, Ando Y. A cell-based high-throughput screening method to directly examine transthyretin amyloid fibril formation at neutral pH. *J Biol Chem*, 2019;294:11259-11275.

・TG 線虫モデル

Tsuda Y, Yamanaka K, Toyoshima R, Ueda M, Masuda T, Misumi Y, Ogura T, Ando Y. Development of transgenic *Caenorhabditis elegans* expressing human transthyretin as a model for drug screening. *Sci Rep*, 2018;14:17884.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計29件（うち査読付論文 29件/うち国際共著 5件/うちオープンアクセス 8件）

1. 著者名 Ueda Mitsuharu, Sekijima Yoshiki, Koike Haruki, Yamashita Taro, Yoshinaga Tsuneaki, Ishii Tomonori, Ando Yukio	4. 巻 -
2. 論文標題 Monitoring of asymptomatic family members at risk of hereditary transthyretin amyloidosis for early intervention with disease-modifying therapies	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of the Neurological Sciences	6. 最初と最後の頁 116813 ~ 116813
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jns.2020.116813	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Gonzalez-Duarte A, Berk J, Quan D, Mauermann M, Schmidt H, Polydefkis M, Waddington-Cruz M, Ueda M, Conceicao I, Kristen A, Coelho T, Cauquil C, Tard C, Merkel M, Aldinc E, Chen J, Sweetser M, Wang J, Adams D.	4. 巻 267
2. 論文標題 Analysis of autonomic outcomes in APOLLO, a phase III trial of the RNAi therapeutic patisiran in patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Neurol	6. 最初と最後の頁 703-712
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00415-020-09715-5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Endo Jin, Sano Motoaki, Izumiya Yasuhiro, Tsujita Kenichi, Nakamura Kazufumi, Tahara Nobuhiro, Kuwahara Koichiro, Inomata Takayuki, Ueda Mitsuharu, Sekijima Yoshiki, Ando Yukio, Tsutsui Hiroyuki, Isobe Mitsuaki, Fukuda Keiichi	4. 巻 84
2. 論文標題 A Statement on the Appropriate Administration of Tafamidis in Patients With Transthyretin Cardiac Amyloidosis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Circulation Journal	6. 最初と最後の頁 15 ~ 17
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circj.CJ-19-0811	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Ochi Yuri, Kubo Toru, Nakashima Yasuteru, Baba Yuichi, Hirota Takayoshi, Yamasaki Naohito, Yamashita Taro, Ueda Mitsuharu, Ando Yukio, Kitaoka Hiroaki	4. 巻 75
2. 論文標題 Integrated diagnostic approach to wild-type transthyretin cardiac amyloidosis with the use of high-sensitivity cardiac troponin T measurement and 99mTc-pyrophosphate scintigraphy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Cardiology	6. 最初と最後の頁 12 ~ 19
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jjcc.2019.05.011	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Naiki Hironobu, Sekijima Yoshiki, Ueda Mitsuharu, Ohashi Kenichi, Hoshii Yoshinobu, Shimoda Masayuki, Ando Yukio	4. 巻 -
2. 論文標題 Human amyloidosis, still intractable but becoming curable: The essential role of pathological diagnosis in the selection of type specific therapeutics	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Pathology International	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/pin.12902	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ueda Mitsuharu, Yamashita Taro, Misumi Yohei, Masuda Teruaki, Ando Yukio	4. 巻 93
2. 論文標題 Reader response: Natural history and survival in stage 1 Val30Met transthyretin familial amyloid polyneuropathy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neurology	6. 最初と最後の頁 228.2 ~ 229
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1212/WNL.0000000000007870	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ueda Mitsuharu, Okada Masamitsu, Mizuguchi Mineyuki, et al.	4. 巻 294
2. 論文標題 A cell-based high-throughput screening method to directly examine transthyretin amyloid fibril formation at neutral pH	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Biological Chemistry	6. 最初と最後の頁 11259 ~ 11275
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1074/jbc.RA119.007851	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Yamashita Taro, Ueda Mitsuharu, Nomura Toshiya, Okazaki Takahiro, Okada Masamitsu, Tsuda Yukimoto, Inoue Yasuteru, Masuda Teruaki, Misumi Yohei, Takamatsu Kotaro, Obayashi Konen, Inomata Yukihiro, Hibi Taizo, Ando Yukio	4. 巻 93
2. 論文標題 Natural history and long-term effects of variant protein reduction in non-V30M ATTR amyloidosis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neurology	6. 最初と最後の頁 714 ~ 716
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1212/WNL.0000000000008320	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sakai K., Ueda M., Fukushima W., Tamaoka A., Shoji M., Ando Y., Yamada M.	4. 巻 26
2. 論文標題 Nationwide survey on cerebral amyloid angiopathy in Japan	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 European Journal of Neurology	6. 最初と最後の頁 1487 ~ 1493
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ene.14031	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nakase Taku, Yamashita Taro, Matsuo Yoshimasa, Nomura Toshiya, Sasada Keiko, Masuda Teruaki, Misumi Yohei, Takamatsu Kotaro, Oda Seitaro, Furukawa Yutaro, Obayashi Konen, Matsui Hiroataka, Ando Yukio, Ueda Mitsuharu	4. 巻 58
2. 論文標題 Hereditary ATTR Amyloidosis with Cardiomyopathy Caused by the Novel Variant Transthyretin Y114S (p.Y134S)	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 2695 ~ 2698
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.2456-18	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Inoue Y, Ueda M, Masuda M, Misumi Y, Yamashita T, Ando Y.	4. 巻 56
2. 論文標題 Memantine, a noncompetitive N-methyl-D-aspartate receptor antagonist, attenuates cerebral amyloid angiopathy by increasing insulin-degrading enzyme expression.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Mol Neurobiol	6. 最初と最後の頁 8573
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12035-019-01678-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nomura Toshiya, Ueda Mitsuharu, Tasaki Masayoshi, Misumi Yohei, Masuda Teruaki, Inoue Yasuteru, Tsuda Yukimoto, Okada Masamitsu, Okazaki Takahiro, Kanenawa Kyosuke, Isoguchi Aito, Nakamura Makoto, Obayashi Konen, Shinriki Satoru, Matsui Hiroataka, Yamashita Taro, Ando Yukio	4. 巻 14
2. 論文標題 New simple and quick method to analyze serum variant transthyretins: direct MALDI method for the screening of hereditary transthyretin amyloidosis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Orphanet Journal of Rare Diseases	6. 最初と最後の頁 116
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13023-019-1100-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Misumi Yohei, Ueda Mitsuharu, Masuda Teruaki, Tsuda Yukimoto, Nomura Toshiya, Okada Masamitsu, Inoue Yasuteru, Tasaki Masayoshi, Obayashi Konen, Yamashita Taro, Ando Yukio	4. 巻 -
2. 論文標題 Characteristics of acquired transthyretin amyloidosis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neurology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1212/WNL.0000000000008360	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Conceicao Isabel, Damy Thibaud, Romero Manuel, Galan Lucia, Attarian Shahram, Luigetti Marco, Sadeh Menachem, Sarafov Stayko, Tournev Ivailo, Ueda Mitsuharu	4. 巻 26
2. 論文標題 Early diagnosis of ATTR amyloidosis through targeted follow-up of identified carriers of TTR gene mutations*	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Amyloid	6. 最初と最後の頁 3~9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/13506129.2018.1556156	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Endo Yoshinori, Hasegawa Kazuhiro, Nomura Ryo, Arishima Hidetaka, Kikuta Ken-ichiro, Yamashita Taro, Inoue Yasuteru, Ueda Mitsuharu, Ando Yukio, Wilson Mark R., Hamano Tadanori, Nakamoto Yasunari, Naiki Hironobu	4. 巻 7
2. 論文標題 Apolipoprotein E and clusterin inhibit the early phase of amyloid- aggregation in an in vitro model of cerebral amyloid angiopathy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Acta Neuropathologica Communications	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s40478-019-0662-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Nakamura Makoto, Misumi Yohei, Nomura Toshiya, Oka Wakana, Isoguchi Aito, Kanenawa Kyosuke, Masuda Teruaki, Yamashita Taro, Inoue Yasuteru, Ando Yukio, Ueda Mitsuharu	4. 巻 68
2. 論文標題 Extreme Adhesion Activity of Amyloid Fibrils Induces Subcutaneous Insulin Resistance	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Diabetes	6. 最初と最後の頁 609~616
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2337/db18-0846	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tasaki Masayoshi, Ueda Mitsuharu, Hoshii Yoshinobu, et al.	4. 巻 247
2. 論文標題 A novel age-related venous amyloidosis derived from EGF-containing fibulin-like extracellular matrix protein 1	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of Pathology	6. 最初と最後の頁 444 ~ 455
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/path.5203	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hirakawa Kyoko, Takashio Seiji, Marume Kyohei, Yamamoto Masahiro, Hanatani Shinsuke, Yamamoto Eiichiro, Sakamoto Kenji, Izumiya Yasuhiro, Kaikita Koichi, Oda Seitaro, Utsunomiya Daisuke, Shiraiishi Shinya, Ueda Mitsuharu, Yamashita Taro, Yamashita Yasuyuki, Ando Yukio, Tsujita Kenichi	4. 巻 6
2. 論文標題 Non-Val30Met mutation, septal hypertrophy, and cardiac denervation in patients with mutant transthyretin amyloidosis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 ESC Heart Failure	6. 最初と最後の頁 122 ~ 130
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ehf2.12361	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nishi Shinichi, Hoshino Junichi, Yamamoto Suguru, Goto Shunsuke, Fujii Hideki, Ubara Yoshifumi, Motomiya Yoshihiro, Morita Hiroyuki, Takaichi Kenmei, Yamagata Kunihiro, Shigematsu Takashi, Ueda Mitsuharu, Ando Yukio	4. 巻 23
2. 論文標題 Multicentre cross-sectional study for bone-articular lesions associated with dialysis related amyloidosis in Japan	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Nephrology	6. 最初と最後の頁 640 ~ 645
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/nep.13077	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yamashita Satoshi, Nakama Tatsuya, Ueda Mitsuharu, Honda Shoji, Kimura En, Konagaya Masaaki, Ando Yukio	4. 巻 47
2. 論文標題 Tongue strength in patients with subacute myelo-optico-neuropathy	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Neuroscience	6. 最初と最後の頁 84 ~ 88
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jocn.2017.10.007	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shimazaki Chihiro, Hata Hiroyuki, Iida Sinsuke, Ueda Mitsuharu, Katoh Nagaaki, Sekijima Yoshiki, Ikeda Shuichi, Yazaki Masahide, Fukushima Wakaba, Ando Yukio	4. 巻 57
2. 論文標題 Nationwide Survey of 741 Patients with Systemic Amyloid Light-chain Amyloidosis in Japan	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 181 ~ 187
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.9206-17	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Shinriki Satoru, Jono Hirofumi, Maeshiro Manabu, Nakamura Takuya, Guo Jianying, Li Jian-Dong, Ueda Mitsuharu, Yoshida Ryoji, Shinohara Masanori, Nakayama Hideki, Matsui Hiroataka, Ando Yukio	4. 巻 244
2. 論文標題 Loss of CYLD promotes cell invasion via ALK5 stabilization in oral squamous cell carcinoma	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The Journal of Pathology	6. 最初と最後の頁 367 ~ 379
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/path.5019	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ikeda Tokunori, Masuda Teruaki, Ueda Mitsuharu, Yamashita Taro, Misumi Yohei, Shinriki Satoru, Ando Yukio	4. 巻 55
2. 論文標題 Unwanted road to anaemia in transthyretin familial amyloid polyneuropathy may continue irrespective of tafamidis treatment	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Annals of Clinical Biochemistry: International Journal of Laboratory Medicine	6. 最初と最後の頁 571 ~ 575
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/0004563218754587	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Adams David, Gonzalez-Duarte Alejandra, O' Riordan William D., Yang Chih-Chao, Ueda Mitsuharu, et al.	4. 巻 379
2. 論文標題 Patisiran, an RNAi Therapeutic, for Hereditary Transthyretin Amyloidosis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 New England Journal of Medicine	6. 最初と最後の頁 11 ~ 21
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1056/NEJMoa1716153	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Masuda Teruaki, Ueda Mitsuharu, Kitajima Mika, Morita Kosuke, Misumi Yohei, Yamashita Taro, Obayashi Konen, Yamashita Yasuyuki, Ando Yukio	4. 巻 91
2. 論文標題 Teaching NeuroImages: Morphology of lumbosacral dorsal root ganglia and plexus in hereditary transthyretin amyloidosis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Neurology	6. 最初と最後の頁 e1834 ~ e1835
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1212/WNL.0000000000006474	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Okuda Yasuaki, Yamada Toshiyuki, Ueda Mitsuharu, Ando Yukio	4. 巻 57
2. 論文標題 First Nationwide Survey of 199 Patients with Amyloid A Amyloidosis in Japan	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 3351 ~ 3355
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.1099-18	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tsuda Yukimoto, Yamanaka Kunitoshi, Toyoshima Risa, Ueda Mitsuharu, Masuda Teruaki, Misumi Yohei, Ogura Teru, Ando Yukio	4. 巻 8
2. 論文標題 Development of transgenic Caenorhabditis elegans expressing human transthyretin as a model for drug screening	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 17884
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-36357-5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Sekijima Yoshiki, Ueda Mitsuharu, Koike Haruki, Misawa Sonoko, Ishii Tomonori, Ando Yukio	4. 巻 13
2. 論文標題 Diagnosis and management of transthyretin familial amyloid polyneuropathy in Japan: red-flag symptom clusters and treatment algorithm	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Orphanet Journal of Rare Diseases	6. 最初と最後の頁 6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13023-017-0726-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ueda Mitsuharu, Yamashita Taro, Misumi Yohei, Masuda Teruaki, Ando Yukio	4. 巻 25
2. 論文標題 Origin of sporadic late-onset hereditary ATTR Val30Met amyloidosis in Japan	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Amyloid	6. 最初と最後の頁 143 ~ 147
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/13506129.2018.1531842	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

[学会発表] 計10件 (うち招待講演 10件 / うち国際学会 7件)

1. 発表者名 Ueda M
2. 発表標題 Development of amyloid disruptors for ATTR amyloidosis.
3. 学会等名 XVII International Symposium on Amyloidosis. (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 植田光晴
2. 発表標題 心不全パンデミックが迫っている中、今一度、hATTRアミロイドーシスについて考える！
3. 学会等名 第83回日本循環器学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 植田光晴
2. 発表標題 遺伝性トランスサイレチン型アミロイドーシスの病態と治療.
3. 学会等名 第60回 日本神経学会学術大会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 植田光晴
2. 発表標題 遺伝性ATTRアミロイドーシスの病態解析とsiRNA治療の可能性.
3. 学会等名 第7回 日本アミロイドーシス研究会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ueda M.
2. 発表標題 Early diagnosis and therapies for hereditary transthyretin amyloidosis.
3. 学会等名 XVI International Symposium on Amyloidosis (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ueda M, Masuda T, Misumi Y, Yamashita T, Ando Y.
2. 発表標題 Redefining the patient and treatment paradigm.
3. 学会等名 XVI International Symposium on Amyloidosis (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ueda M.
2. 発表標題 Red-Flag symptoms for diagnosis of ATTR-PN patients (with focus on non-V30M).
3. 学会等名 ATTR-PN/CM Advisory Board Meeting. (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ueda M.
2. 発表標題 Monitoring carriers of a TTR mutation.
3. 学会等名 Advances and Research in TTR Amyloidosis (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ueda M.
2. 発表標題 Early skin denervation in transthyretin amyloid neuropathy.
3. 学会等名 Advances and Research in TTR Amyloidosis (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ueda M.
2. 発表標題 Clinicopathological and biochemical studies on amyloidosis in the Kumamoto University Amyloidosis Center.
3. 学会等名 Joint Symposium with Molecular Neurodegeneration (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 アミロイドーシス治療薬の新規スクリーニング方法及びアミロイドーシスのための医薬組成物	発明者 植田光晴; 安東由喜雄; 水口峰之	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、2019-094992	出願年 2019年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	水口 峰之 (Mizuguchi Mineyuki) (30332662)	富山大学・学術研究部薬学・和漢系・教授 (13201)	
研究分担者	山中 邦俊 (Kunitoshi Yamanaka) (90212290)	熊本大学・発生医学研究所・准教授 (17401)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関