

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年 5月 31日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2009～2011

課題番号：21390270

研究課題名（和文）iPS細胞と点変異修復技術を融合させたアミロイドニューロパチーの肝細胞置換療法

研究課題名（英文）Hepatocyte replacement therapy for familial amyloidotic polyneuropathy combining iPS cells and gene-repair therapy

研究代表者

安東 由喜雄（ANDO YUKIO）

熊本大学・大学院生命科学研究部・教授

研究者番号：20253742

研究成果の概要（和文）：平成21年度から23年度にかけて、家族性アミロイドポリニューロパチー（FAP）の肝移植に変わる根治療法を開発するために、FAP患者およびヒト異型TTR（ATTR V30M）遺伝子を組み込んだトランスジェニックマウスの皮膚より採取した線維芽細胞からiPS細胞を作製し、single stranded oligonucleotides（SSOs）による点変異修復を活用したFAPの肝細胞置換療法の可能性の検討を行った。今後は、本細胞を用いたFAPの病態解析、遺伝子変換効率の向上、我々が開発したトランスジェニックラットを用いた*in vivo*の肝細胞置換療法研究に移る予定である。

研究成果の概要（英文）：From April, 2009 to March, 2012, to develop a curative treatment for familial amyloidotic polyneuropathy (FAP), we obtained somatic cells from FAP patients or transgenic rats possessing a human ATTR V30M gene (ATTR V30M Tg rats) and reprogrammed to pluripotency to generate FAP-specific induced pluripotent stem (iPS) cells, and evaluated the possibility of hepatocyte replacement therapy combining FAP-specific iPS cells and gene-repair therapy using single stranded oligonucleotides (SSOs). In the next project, we will focus on using these FAP-specific iPS cells to elucidate the precise pathogenesis of FAP, improve the efficiency of gene conversion rate, and determine the availability of hepatocyte replacement therapy in the *in vivo* experiments using ATTR V30M Tg rats, an existing useful FAP animal model.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	8,700,000	2,610,000	11,310,000
2010年度	3,400,000	1,020,000	4,420,000
2011年度	2,000,000	600,000	2,600,000
総計	14,100,000	4,230,000	18,330,000

研究分野：ライフサイエンス（共通基礎研究）

科研費の分科・細目：神経内科学

キーワード：iPS細胞、家族性アミロイドポリニューロパチー、トランスサイレチン、点変異修復、肝細胞置換療法

1. 研究開始当初の背景

FAP ATTR V30M (TTR の30番目のバリンがメチオニンに変異したもの) では、現在、肝移植が症状の進行を停止させる最も有効な治療法であるが、(1) 進行した患者には効

果がなく、場合によっては移植後進行するケースもある、(2) わが国では脳死肝移植が行われる機会は少なく、部分生体肝移植に頼らざるを得ないが、近親者に血液型が適合したドナーが見つからない、あるいは ATTR

V30M 遺伝子を保因し、ドナーとなれない場合も少なくない、(3) 終生免疫抑制剤を服用しなければならず、感染症や肝、腎障害きたす場合がある、(4) FAP は発症年齢の幅が広く (20-80 歳代) 未発症者を予防する手段にはなり得ない、などさまざまな問題点がある。

そこでわれわれの研究グループでは、肝移植によらない根治治療確立を目指して研究を行ってきたが (基盤研究 B (H17-19 年度) 「アミロイド沈着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」)、これまでの研究結果から、FAP の組織沈着アミロイドの原因蛋白質である異型 TTR を生体から取り除くことが最も重要であることが判明しており、アテロコラーゲン包埋 SSOs を用いると、*in vitro* での検討では、異型 TTR 遺伝子の修復率は 30% 近くを上ることを実証してきた。

iPS 細胞は、ES 細胞のように倫理的な縛りが無く、患者自身の細胞を用いて免疫応答を引き起こさず再生医療に応用できる理想的な細胞であり、当初懸念された癌化などの問題が克服されつつある。そこで、これまでわれわれが培ってきた点変異修復技術を用いて、FAP 患者の細胞 (皮膚線維芽細胞など) を *in vitro* で一旦正常 TTR 遺伝子に置換した後 iPS 細胞化し (或いは iPS 細胞化した後正常 TTR 遺伝子化し)、これを肝細胞と置換させ、患者の肝臓に生着させることができれば、肝移植をしなくても FAP 患者の根治療法の道を開くことができるようになるものと期待される。

2. 研究の目的

FAP の肝移植に変わる根治療法を開発するために、FAP 患者から得られた皮膚線維芽細胞を SSOs を用い、*in vitro* で異型 TTR 遺伝子を正常化した後、iPS 細胞化し、これを肝細胞に分化させ、肝臓などの TTR 産生臓器から異型 TTR の産生を抑制させることを最終目的とする。

3. 研究の方法

本プロジェクトは以下の 3 点からなる。

- (1) FAP 患者およびヒト ATTR V30M 遺伝子を組み込んだトランスジェニックマウスの皮膚から採取した線維芽細胞をアテロコラーゲン包埋 SSOs により正常 TTR 遺伝子を持つ細胞に変換した後 iPS 細胞化し、これを肝細胞に分化させる。
- (2) 上記 FAP 患者およびトランスジェニックマウスの線維芽細胞を iPS 細胞化した後、肝細胞に分化させる。
- (3) 上記(1)、(2)の方法のどちらが遺伝子組み換えの効率、細胞の *viability* が良いかなどを検証した後、上記トランスジェニックマウスの線維芽細胞用いて、遺伝子修復

した肝細胞を作成し、部分肝切除(或いは肝障害誘起)し、本研究で作成した肝細胞が生着しやすい環境を選択し、肝臓細胞の置換を目指す。本知見を利用し、FAP 患者への治療研究に突入する。

4. 研究成果

FAP 患者 (FAP ATTR V30M, ATTR Y114C) およびヒト ATTR V30M 遺伝子を組み込んだトランスジェニックマウスの皮膚から採取した線維芽細胞を iPS 細胞化し、FAP の肝細胞置換療法の可能性の検討ならびに細胞レベルで FAP の病態解析を行った。結果として、熊本大学にて採取した FAP の 3 患者由来の線維芽細胞に対して、山中四因子 (ヒト OCT3/4, KLF4, SOX2, c-MYC 遺伝子) を搭載した温度感受性センダイウイルス (SeV) ベクターを用い、外来因子フリーの iPS 細胞株を樹立する独自のシステムにて iPS 細胞の誘導を行い、すべての細胞で iPS 細胞を誘導することに成功した。RT-PCR による iPS 細胞株の遺伝子発現解析の結果、すべての iPS 細胞株においてヒト ES マーカー (NANOG、TERT 遺伝子) の発現が確認され、遺伝子導入のために使用した SeV ベクターは陰性であった。センダイウイルスは、細胞質にとどまって、RNA を転写、複製して蛋白質を合成することから、宿主遺伝子に組み込まれず、これまで課題となっていた癌化しにくい安全な iPS 細胞の作製が可能であり、肝細胞置換療法や FAP の詳細な病態解析に結びつくことが期待される。

さらに、FAP 患者から樹立した iPS 細胞は、健常人由来の iPS 細胞と同様の肝細胞分化パターンを示すことが明らかとなり、本細胞が肝細胞への分化能を有していることが判明した。また、肝細胞の分化過程において、既知の肝細胞マーカー (アルブミンなど) の発現に比べ TTR の発現はごく早期から認められ、肝細胞への分化後、異型 TTR が mRNA レベルで発現していることが確認された。本細胞はヘテロ接合体の FAP 患者から採取した細胞であるため、これをアテロコラーゲンで包埋した SSOs で遺伝子変換を行ったところ、低率ながらも遺伝子変換が認められ、iPS 細胞の安定培養法の確立後、SSOs および siRNA TTR などの核酸を対象に様々な遺伝子導入法を用いた導入効率の改善を行った。さらに、マウスを用いた iPS 細胞の移植実験を行い、細胞数は少ないながらも肝臓への生着が確認できた。

以上の結果から、FAP 患者由来の iPS 細胞を安定的に肝細胞に分化させることが可能となり、遺伝子変換および細胞置換も低率ながらも可能になったことから、これらの系を用いて、肝細胞置換療法に向けて確かな展望が開ける状況が得られた。今後は、本細胞を

用いた異型 TTR の細胞内挙動・アミロイド形成能の解析と共に（これまでの異型 TTR の高発現細胞株はホモの異型 TTR を産生する細胞であるため、ヘテロ接合体の FAP 患者から採取した本細胞は実際の患者で起こるアミロイド形成機構を解析するツールとして価値がある）、遺伝子変換効率の向上、我々が開発したトランスジェニックラットを用いた *in vivo* の肝細胞置換療法研究に移る予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕（計 63 件）

- Misumi Y, Ueda M, Obayashi K, Jono H, Su Y, Yamashita T, Ohshima T, Ando Y, Uchino M. Relationship between amyloid deposition and intracellular structural changes in familial amyloidotic polyneuropathy. *Hum Pathol*, 43 : 96-104, 2012, 査読有
- Su Y, Misumi Y, Ueda M, Shono M, Tasaki M, Guo J, Jono H, Obayashi K, Senokuchi T, Yamagata K, Ando Y. The occurrence of islet amyloid polypeptide amyloidosis in Japanese subjects. *Pancreas*, in press, 2012, 査読有
- Hayashi Y, Mori Y, Yamashita S, Motoyama K, Higashi T, Jono H, Ando Y, Arima H. Potential Use of Lactosylated Dendrimer (G3)/ α -Cyclodextrin Conjugates as Hepatocyte-Specific siRNA Carriers for the Treatment of Familial Amyloidotic Polyneuropathy. *Mol Pharm*, in press, 2012, 査読有
- Ueda M, Ageyama N, Nakamura S, Nakamura M, Chambers J, Misumi Y, Mizuguchi M, Shinriki S, Kawahara S, Tasaki T, Jono H, Obayashi K, Sasaki E, Une Y, Ando Y. Aged vervet monkeys developing transthyretin amyloidosis with the human disease-causing Ile122 allele: A valid pathological model of the human disease. *Lab Invest*, in press, 2012, 査読有
- Yamashita T, Ando Y, Okamoto S, Misumi Y, Hirahara T, Ueda M, Obayashi K, Nakamura M, Jono H, Shono M, Asonuma K, Inomata T, Uchino M. Long-term survival after liver transplantation in patients with familial amyloid polyneuropathy. *Neurology*, in press, 2012, 査読有
- 大林光念, 安東由喜雄, 臨床化学からみたアミロイドーシス, *臨床化学* 41 : 4, 2012, 査読無
- 田崎義雅, 安東由喜雄, 質量分析法を用いた新たなアミロイドーシスの診断法 *臨床化学* 41 : 41-46, 2012, 査読無
- Asahina M, Akaogi Y, Misawa S, Kanai K, Ando Y, Sakakibara R, Arai K, Hattori T, Kuwabara S. Sensorimotor manifestations without autonomic symptoms in two siblings with TTR Val107 familial amyloid polyneuropathy. *Clin Neurol Neurosurg* 113 : 139-141, 2011, 査読有
- Asahina A, Yokoyama T, Ueda M, Ando Y, Ohshima N, Saito I, Tadokoro E, Hasegawa K. Hereditary Gelsolin Amyloidosis : a New Japanese Case with Cutis Laxa as a Diagnostic Clue. *Acta Derm Venereol* 91 : 201-203, 2011, 査読有
- Jono H, Anno T, Motoyama K, Misumi Y, Tasaki T, Ohshima T, Mori Y, Mizuguchi M, Ueda M, Shono M, Obayashi K, Arima H, Ando Y. Cyclodextrin, a novel therapeutic tool for suppressing amyloidogenic transthyretin misfolding in transthyretin-related amyloidosis. *Biochem J* 437 : 35-42, 2011, 査読有
- Koike H, Kiuchi T, Iijima M, Ueda M, Ando Y, Morozumi S, Tomita M, Kawagashira Y, Watanabe H, Katsuno M, Shimoyama Y, Okazaki Y, Kamei H, Sobue G. Systemic but asymptomatic transthyretin amyloidosis 8 years after domino liver transplantation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 82 : 1287-1290, 2011, 査読有
- Kugimiya T, Jono H, Saito S, Maruyama T, Kadowaki D, Misumi T, Hoshii Y, Tasaki M, Su Y, Ueda M, Obayashi K, Shono M, Otagiri M, Ando Y. Loss of functional albumin triggers acceleration of transthyretin amyloid fibril formation in familial amyloidotic polyneuropathy. *Lab Invest*, 91 : 1219-1228, 2011, 査読有
- Morizane R, Monkawa T, Konishi K, Hashiguchi A, Ueda M, Ando Y, Tokuyama H, Hayashi K, Hayashi M, Itoh H. Renal amyloidosis caused by apolipoprotein A-II without a genetic mutation in the coding sequence. *Clin Exper Nephrol* 15 : 774-779, 2011, 査読有
- Motoyama K, Mori Y, Yamashita S, Hayashi Y, Jono H, Ando Y, Hirayama F, Uekama K, Arima H. In vitro gene delivery mediated by lactosylated dendrimer (generation 3, G3)/ α -cyclodextrin conjugates into hepatocytes. *J Includ Phenom MacroChem* 70 : 333-338, 2011, 査読有
- Obayashi K, Yamashita T, Tasaki M, Ueda M, Shono M, Jono H, Ohshima T, Ohya

- Y, Asonuma K, Inomata Y, Ando Y. Amyloid neuropathy in a younger domino liver-transplanted recipient. *Muscle Nerve* 43 : 449-450, 2011, 査読有
16. Obayashi K, Hörnsten R, Wiklund U, Karlsson M, Okamoto S, Ando Y, Suhr OB. Blood pressure overshoot after tilt reversal in patients with familial amyloidotic polyneuropathy. *Hypertens Res* 34 : 133-138, 2011, 査読有
17. Ohya Y, Okamoto S, Tasaki M, Ueda M, Jono H, Obayashi K, Takeda K, Okajima H, Asonuma K, Hara R, Tanihara H, Ando Y, Inomata Y. Manifestations of Transthyretin Related Familial Amyloidotic Polyneuropathy: Long-term Follow-up of Japanese Patients after Liver Transplantation. *Surg Today*, 41 : 1211-1218, 2011, 査読有
18. Sueyoshi T, Ueda M, Jono H, Irie H, Sei A, Ide J, Ando Y, Mizuta H. Wild-type transthyretin-derived amyloidosis in various ligaments and tendons. *Human Pathol* 42 : 1259-1264, 2011, 査読有
19. Sueyoshi T, Ueda M, Sei A, Misumi Y, Oshima T, Yamashita T, Obayashi K, Shinriki S, Jono H, Shono M, Ando Y, Mizuta H. Spinal multifocal amyloidosis derived from wild-type transthyretin. *Amyloid* 18 : 165-168, 2011, 査読有
20. Ueda M, Horibata Y, Shono M, Misumi Y, Oshima T, Su Y, Tasaki M, Shinriki S, Kawahara S, Jono H, Obayashi K, Ogawa H, Ando Y. Clinicopathological features of senile systemic amyloidosis : an ante- and post-mortem study. *Mod Pathol* 24 : 1533-1544, 2011, 査読有
21. 安東由喜雄、大林光念、植田光晴、内科医が知っておくべき検査の最新情報:臨床検査の進歩 注目される新しい検査を中心に 神経内科疾患, *日本内科学会雑誌* 100 : 3276-3283, 2011, 査読無
22. 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(FAP)、*脳と神経* 63 : 583-595, 2011, 査読無
23. 安東由喜雄、家族性アミロイドポリニューロパチー(FAP)の治療法の進歩. *神経治療学会誌* 28 : 115-120, 2011, 査読無
24. Anan I, Kiuru-Enari S, Obayashi K, Ranløv PJ, Ando Y. Investigation of AGE, their receptor and NF-kappaB activation and apoptosis in patients with ATTR and Gelsolin amyloidosis. *Histol Histopathol* 25:691-699, 2010, 査読有
25. Arima H, Yamashita S, Mori Y, Hayashi Y, Motoyama K, Hattori K, Takeuchi T, Jono H, Ando Y, Hirayama F, Uekama K. In vitro and in vivo gene delivery mediated by Lactosylated dendrimer /alpha-cyclodextrin conjugates (G2) into hepatocytes. *J Control Release* 146: 106-117, 2010, 査読有
26. Hara R, Kawaji T, Ando E, Ohya Y, Ando Y, Tanihara H. Impact of Liver Transplantation on Transthyretin related Ocular Amyloidosis in Japanese Patients. *Arch Ophthalmol* 128: 206-210, 2010, 査読有
27. Hirohata M, Yoshita M, Ishida C, Ikeda SI, Tamaoka A, Kuzuhara S, Shoji M, Ando Y, Tokuda T, Yamada M. Clinical features of non-hypertensive lobar intracerebral hemorrhage related to cerebral amyloid angiopathy. *Eur J Neurol* 17: 823-829, 2010, 査読有
28. Kawaji T, Ando Y, Hara R, Tanihara H. Novel therapy for transthyretin-related ocular amyloidosis: a pilot study of retinal laser photocoagulation. *Ophthalmology* 117: 552-555, 2010, 査読有
29. Kawaji T, Ando Y, Ando E, Sandgren O, Suhr OB. Transthyretin related vitreous amyloidosis in different endemic areas. *Amyloid* 17: 105-108, 2010, 査読有
30. Kono S, Manabe Y, Tanaka T, Fujii D, Sakai Y, Narai H, Omori N, Ueda M, Ando Y, Abe K. A case of familial amyloid polyneuropathy due to Phe33Val TTR with vitreous involvement as the initial manifestation. *Intern Med* 49: 1213-1216, 2010, 査読有
31. Miyata M, Sato T, Mizuguchi M, Nakamura T, Ikemizu S, Nabeshima Y, Susuki S, Suwa Y, Morioka H, Ando Y, Suico MA, Shuto T, Koga T, Yamagata Y, Kai H. Role of the glutamic acid 54 residue in transthyretin stability and thyroxine binding. *Biochemistry* 49: 114-123, 2010, 査読有
32. Obayashi K, Ueda M, Yamashita T, Misumi Y, Hirahara T, Tasaki M, Ohshima T, Uchino M, Ando Y. Gastric myoelectrical activities in elderly severe tetanus: Useful marker to increase volume and calorie of nasogastric tube feeding. *e-SPEN* 5: e261-e264, 2010, 査読有
33. Ohya Y, Jono H, Nakamura M, Hayashida S, Ueda M, Obayashi K, Misumi

- S, Asonuma K, Ando Y, Inomata Y. Effect of recipient-derived cells on the progression of familial amyloidotic polyneuropathy after liver transplantation: a retrospective study. *Ann Clin Biochem* 47: 529-534, 2010, 査読有
34. Tasaki M, Ueda M, Ochiai S, Tanabe Y, Murata S, Misumi Y, Su Y, Sun X, Shinriki S, Jono H, Shono M, Obayashi K, Ando Y. Transmission of circulating cell-free AA amyloid oligomers in exosomes vectors via a prion-like mechanism. *Biochem Biophys Res Commun* 400: 559-562, 2010, 査読有
35. Zhang P, Fu X, Sawashita J, Yao J, Zhang B, Qian J, Tomozawa H, Mori M, Ando Y, Naiki H, Higuchi K. Mouse model to study human A beta2M amyloidosis: generation of a transgenic mouse with excessive expression of human beta2-microglobulin. *Amyloid* 17: 50-62, 2010, 査読有
36. 安東由喜雄、知って得する最新情報「家族性アミロイドポリニューロパチー (FAP)」、*Clinical Neuroscience* 28: 224-225, 2010, 査読無
37. 安東由喜雄、大林光念、血清アルブミンとトランスサイレチン. *臨床と研究* 87: 39-43, 2010, 査読無
38. 安東由喜雄、老化とアミロイドーシス、*熊本医学会ニューズレター* 8: 22-28, 2010, 査読無
39. 大林光念、安東由喜雄、アミロイド蛋白への治療アプローチ -家族性アミロイドポリニューロパチーをモデルとして-、*生物物理化学* 54: 23-25, 2010, 査読無
40. 植田光晴、安東由喜雄、遺伝性アミロイドーシスの診断と病態解析における質量分析法の有用性. *JSBMS Letters* 35:48-54, 2010, 査読有
41. Koike H, Ando Y, Ueda M, Kawagashira Y, Iijima M, Fujitake J, Hayashi M, Yamamoto M, Mukai E, Nakamura T, Katsuno M, Hattori N, Sobue G. Distinct characteristics of amyloid deposits in early- and late-onset transthyretin Val30Met familial amyloid polyneuropathy. *J Neurol Sci* 287:178-184, 2009, 査読有
42. Misumi Y, Ando Y, Ueda M, Obayashi K, Jono H, Su Y, Yamashita T, Uchino M. Chain reaction of amyloid fibril formation with induction of basement membrane in familial amyloidotic polyneuropathy. *J Pathol* 219:481-490, 2009, 査読有
43. Okamoto S, Wixner J, Obayashi K, Ando Y, Ericzon BG, Friman S, Uchino M, Suhr OB. Liver transplantation for familial amyloidotic polyneuropathy: impact on Swedish patients' survival. *Liver Transpl* 15:1229-1235, 2009, 査読有
44. Susuki S, Sato T, Miyata M, Momohara M, Suico MA, Shuto T, Ando Y, Kai H. The endoplasmic reticulum-associated degradation of transthyretin variants is negatively regulated by BiP in mammalian cells. *J Biol Chem* 284: 8312-8321, 2009, 査読有
45. Uchiba M, Imamura T, Hata H, Tatetsu H, Yonemura Y, Ueda M, Wada Y, Mitsuya H, Ando Y. Excessive fibrinogenesis in AL-amyloidosis is induced by urokinase-type plasminogen activator from bone marrow plasma cells. *Amyloid* 16:89-93, 2009, 査読有
46. Ueda M, Misumi Y, Mizuguchi M, Nakamura M, Yamashita T, Sekijima Y, Ota K, Shinriki S, Jono H, Ikeda S, Suhr OB, Ando Y. SELDI-TOF mass spectrometry evaluation of variant transthyretins for diagnosis and pathogenesis of familial amyloidotic polyneuropathy. *Clin Chem* 55: 1223-1227, 2009, 査読有
47. Uji Y, Motomiya Y, Ando Y. A Circulating beta2-Microglobulin Intermediate in Hemodialysis Patients. *Nephron Clin Pract* 111:173-181, 2009, 査読有
48. Yamashita T, Ando Y, Ueda M, Okamoto S, Misumi Y, Nakamura M, Takashi O, Uchino M. A rapid and sensitive prenatal diagnosis of familial amyloidotic polyneuropathy. *Prenat Diagn* 29:930-933, 2009, 査読有
- [学会発表] (計 10 件)
1. 安東由喜雄、肝移植によらないアミロイドーシスの治療戦略、シンポジウム「アミロイドーシスとセルピノパチー」、第12回日本薬学会生物系薬学部会、2011年6月18日、富山
 2. 安東由喜雄、家族性アミロイドポリニューロパチーの肝移植の効果とその問題点、第51回日本神経学会、2011年5月18日、名古屋
 3. Ando Y, Familial amyloidotic polyneuropathy, recent news, 2011 Shanghai Jiao Tong University International Neurological Diseases Symposium, 2011.4.22, Shanghai, China.
 4. Ando Y., Recent news on amyloidosis.

- Academia Sinica Symposium*, 2010.12.6
Taipei・Institute of Physics, Academia Sinica, Taiwan.
5. Ando Y., Recent advances on hereditary amyloidosis researches, *日中アミロイドーシス専門家会議—同仁論壇2011*, 2010.11.10, Tianjin・Teaching Hospital of Tianjin University of TCM, China
 6. Ando Y., Laboratory medicine and amyloidosis, *日中アミロイドーシス専門家会議—同仁論壇2011*, 2010.11.10, Tianjin・Teaching Hospital of Tianjin University of TCM, China
 7. Ando Y., A new diagnostic method for hereditary amyloidosis. Symposium on the role of mass spectrometry in clinical biochemistry. *The 12th Asian-Pacific Congress of Clinical Biochemistry*, 2010.10.5. Seoul・COEX, Korea
 8. 安東由喜雄, 遺伝性アミロイドーシスの病態解析と治療, *第8回ヒトプロテオーム学会*, 2010年7月26日, 東京・東京ベイホテル東急
 9. Ando Y., Genotype and phenotype correlation in FAP, *The 12th Symposium on amyloid and amyloidosis*, 2010.4.21., Rome・Crowne Plaza Rome-St. Peter's Italy.
 10. Ando Y., Combined genetic and proteomic-based screening for hereditary amyloidosis mutations Symposium on pathology, *The 25th World Congress of Pathology and Pathology update*, 2009.3.13-15, Sydney, Australia.

[図書] (計6件)

1. 安東由喜雄, 医学書院、アミロイドニューロパチー、*今日の治療指針 2012*, 2012, pp801-802
2. 安東由喜雄, 克誠堂出版、遺伝子・染色体検査業務、*遺伝子分析学*, 2011, pp237-240
3. 安東由喜雄, 医歯薬出版、家族性アミロイドポリニューロパチー、*アミロイドーシス診療のすべて*, 山田正仁編集, 2011, pp71-86
4. 安東由喜雄, 中外医学社、家族性アミロイドポリニューロパチー(FAP)の肝移植と新たな治療法の開発, *Annual Review 神経*, 2011, 25: pp310-317
5. 安東由喜雄, 医学書院、家族性アミロイドポリニューロパチー(FAP)、*今日の診断指針 第6版*, 2010, p2091
6. Ando Y., Nakamura M., Ueda M., Jono H. Springer, *New Therapeutic Approaches for Familial Amyloidotic*

Polyneuropathy (FAP), *Recent Advances in Transthyretin Evolution, Structure and Biological Functions*, Chapter 14, 2009, pp215-238

[産業財産権]

○出願状況 (計1件)

名称: アミロイド線維形成抑制剤及びその利用

発明者: 城野博史、安東由喜雄、有馬英俊、植田光晴、本山敬一

権利者: 熊本大学

種類: PCT 出願

番号: 特願 2009-155158

出願年月日: 平成 22 年 6 月 30 日

国内外の別: 国内

[その他]

ホームページ等

(1) <http://www2.kuh.kumamoto-u.ac.jp/neurology/>

(2) <http://www2.kuh.kumamoto-u.ac.jp/diagnostic/index.htm>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

安東 由喜雄 (ANDO YUKIO)

熊本大学・大学院生命科学研究部・教授
研究者番号: 20253742

(2) 研究分担者

桑 昭苑 (KUME SHOEN)

熊本大学・発生医学研究所・教授
研究者番号: 70347011

城野 博史 (JONO HIROFUMI)

熊本大学・大学院生命科学研究部・講師
研究者番号: 40515483

植田 光晴 (UEDA MITSU HARU)

熊本大学・大学院生命科学研究部・助教
研究者番号: 60452885

(3) 連携研究者

白木 伸明 (SHIRAKI NOBUAKI)

熊本大学・発生医学研究所・助教
研究者番号: 70448520