

令和 6 年 5 月 31 日現在

機関番号：13401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K06967

研究課題名(和文) アミロイド線維形成を修飾する生体分子群の探索 試験管実験とプロテオーム解析の融合

研究課題名(英文) Biological molecules enhancing/inhibiting amyloid fibril formation: Integration of in vitro experiment and proteomic analysis

研究代表者

内木 宏延 (Naiki, Hironobu)

福井大学・学術研究院医学系部門・教授

研究者番号：10227704

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：2-ミクログロブリン(2-m)アミロイドーシスの危険因子として、血中2-m濃度の増加、長期血液透析歴に加え、血中アルブミン濃度の低下が第3の因子であることを明らかにした。また、class I small leucine-rich proteoglycansのコア蛋白質が2-mアミロイド線維形成、沈着を促進する可能性を示した。一方、トランスサイレチンアミロイドが大動脈弁へ沈着することにより、急速に進行する大動脈弁狭窄症を来した症例を世界で初めて報告した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究で得られた上記成果は、単に2-mアミロイドーシスのみならず、ヒトアミロイドーシスに共通する発症機構の解明や治療戦略の構築に向け、有益な示唆をもたらした。また、本研究で得られた新たな実験ツールは、他のヒトアミロイドーシス発症機構解明に向けた研究にも普遍的に活用することが出来、本研究の学術的波及効果は大きいと考える。さらに、厚労省指定難病である全身性アミロイドーシスの治療法開発にも貢献し、社会的意義も大きいと考える。

研究成果の概要(英文)：We first showed that in addition to high serum 2-microglobulin (2-m) levels and a long dialysis vintage as the primary and secondary risk factors for the onset of dialysis-related amyloidosis (DRA), respectively, decreased serum albumin concentration in dialysis patients is the tertiary risk factor. Next, we showed that class I small leucine-rich proteoglycans (SLRPs) (decorin, biglycan and asporin) colocalize with 2-m amyloid deposits. We suggested that the core protein of SLRPs could enhance the deposition of 2-m amyloid fibrils in vivo, possibly by binding directly to the surface of the fibrils and stabilizing the conformation of 2-m in the fibrils, as well as by acting as a scaffold for the polymerization of 2-m into the fibrils. Finally, we reported the first case with transthyretin amyloid cardiomyopathy complicated with rapidly progressive aortic stenosis possibly caused by transthyretin amyloid deposition in the aortic valve.

研究分野：病理学

キーワード：アミロイドーシス 2-ミクログロブリン プロテオーム解析 免疫染色 プロテオグリカン

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

われわれは研究開始当初までに、独自に開発した分光蛍光定量法(Naiki et al. Anal. Biochem. 1989: Web of Science による被引用回数は 1,043 回)及び反応速度論的実験系を駆使し、アルツハイマー病患者脳に認められる A β アミロイドーシス、および長期血液透析患者に発症する β 2-ミクログロブリン (β 2-m) アミロイドーシスをモデル疾患に選び、アミロイド線維形成過程を説明する重合核依存性重合モデルを構築 (Naiki et al. Pathol. Int. 2020)、様々な生体分子及び有機化合物の線維形成過程に及ぼす影響を解析して来た。

われわれは研究開始当初までに、リゾフォスファチジン酸 (LPA) など一部のリゾリン脂質、各種遊離脂肪酸 (NEFAs) など、陰性荷電を有する生体界面活性分子が、 β 2-m の天然構造を部分的にアンフォールドさせることにより、生理条件下における β 2-m アミロイド線維の試験管内伸長反応を促進すること (Ookoshi, ... & Naiki. Nephrol. Dial. Transplant. 2008; Hasegawa, ... & Naiki. Biochem. J. 2008)、脳血管アミロイド症の分子病態モデルとして、くも膜下腔~穿通動脈の中膜を構成する様々な基底膜分子が、生理条件を模倣した試験管内で A β ペプチドと相互作用することにより、アミロイド線維形成を惹起すること (Hasegawa, ... & Naiki. Biochim. Biophys. Acta 2013) を明らかにすると共に、ウサギ滑膜線維芽細胞を用いた細胞生物学的実験から、 β 2-m アミロイド線維がエンドサイトーシスされた後、エンドソーム/リソソーム膜を傷害し、細胞質に漏出してミトコンドリア等と相互作用することにより、ネクローシスとアポトーシスの両者を引き起こすことを明らかにし、アミロイド線維の新規細胞傷害機構を提案した (Okoshi, ... & Naiki. PLoS One 2015)。

一方研究開始当初、アミロイド沈着を制御する細胞外蛋白質品質管理機構の存在が明らかにされ始めた。当時われわれは、品質管理機構の中心を担う細胞外シャペロンの α 2-マクログロブリンが、蛋白質が変性・凝集しやすい環境下で変性蛋白質と相互作用するために有利な構造、つまりダイマー化し疎水性領域をより露出した構造に自ら変化することで、疎水性相互作用により変性 β 2-m との親和性を高め、 β 2-m アミロイド線維形成を抑制すること (Ozawa, ... & Naiki. J. Biol. Chem. 2011)、脳血管アミロイド症患者より得られた手術標本のプロテオーム解析を行い、細胞外シャペロンのクラスチリン、アポリポ蛋白質 E が A β アミロイドと共沈着していることを明らかにすると共に、の実験系によりこれらのシャペロン分子が A β アミロイド線維形成を抑制することを明らかにした (Endo, ... & Naiki. Acta Neuropathol. Commun. 2019)。

これらの知見に基づき、当時われわれは以下の作業仮説を構築していた。 β 2-m の血中濃度は血液透析患者で著しく増加し、血中、あるいは沈着局所に存在する様々な生体分子と相互作用することにより、 β 2-m の天然構造が部分的にアンフォールドする。その結果 β 2-m は異常構造を獲得し、重合核依存性重合モデルに従いアミロイド線維を形成、組織に沈着する。形成したアミロイド線維表面にも様々な生体分子が結合し、線維構造を安定化する。以上の結果、全身関節症状を主症状とする透析アミロイドーシスを発症する。一方、一群の細胞外シャペロンが、異常構造の β 2-m を認識して結合し、アミロイド線維の形成・沈着を抑制する。

以上の様にわれわれは、アミロイド前駆蛋白質(種)の凝集・沈着をもたらす生体分子環境(畑)の蛋白質科学的解析で世界をリードして来た (Naiki et al. Pathol. Int. 2020)。

上記研究 (Endo, ... & Naiki. Acta Neuropathol. Commun. 2019) を行う中で、われわれはプロテオーム解析データの圧倒的情報量と精度に驚いた。当時までわれわれが機能解析してきた β 2-m アミロイド共存分子群は、関節組織や腱組織に元々存在する細胞外マトリクス分子、あるいはアミロイド沈着部位の免疫染色により同定された分子などからリストアップしたに過ぎなかった。 β 2-m アミロイド共存分子群の全貌はどのようなものであるか? 未知のアミロイド共存分子は、アミロイド沈着にどのような影響を及ぼすのであろうか? これらが本研究の核心をなす学術的「問い」であった。

2. 研究の目的

われわれは、 β 2-m アミロイド沈着組織のプロテオーム解析により未知のアミロイド共存蛋白質を同定すること、それらがアミロイド線維形成に及ぼす影響を、われわれが独自に開発した試験管内実験系を駆使して明らかにすること、各分子に対する抗体を用いた免疫染色により、アミロイド沈着組織における各分子の局在を明らかにすること、の3点を目的とした。

3. 研究の方法

(1) β 2-m アミロイドーシス症例手術標本の収集:

計 10 症例を収集し、以下に示すプロテオーム解析、および病理組織学的解析を実施する。

(2) 手術標本のプロテオーム解析:

手術標本のブロックを薄切、コンゴレッド染色後、アミロイド沈着部位をレーザーマイクロダイセクション装置により切り取る。その後液体クロマトグラフィー・タンデムマスペクトロメトリーにより、 β 2-m を始めとする沈着蛋白質を網羅的に解析する。解析する症例の全てに沈着している蛋白質を、バイオインフォーマティクス技術を駆使してリストアップする。

(3) 共存蛋白質の試験管内 β 2-m アミロイド線維形成に及ぼす影響の解析:

上記でリストアップされたアミロイド共存蛋白質の β 2-m アミロイド線維形成に及ぼす影響を、われわれが独自に開発した試験管内実験系を駆使して多角的に解析する。アミロイド線維形成のキネティクスは、蛍光色素チオフラビン T を用いた分光蛍光定量法 (Naiki et al. Anal. Biochem. 1989 : Web of Science による被引用回数は 1,043 回) により解析する。アミロイド線維の形態、共存蛋白質の線維表面における局在は、通常の電顕に加え、原子間力顕微鏡により解析する。

(4) 共存分子のアミロイド沈着組織における局在の解析 :

上記でリストアップされたアミロイド共存蛋白質に対する抗体を用いて免疫染色を実施し、 β 2-m アミロイド内における共存蛋白質の局在を病理組織学的に解析する。

(5) データの統合と作業モデルの提案 :

上記で得られたデータを統合し、アミロイド線維形成を制御する細胞外生体分子環境の全貌を解明する。

4 . 研究成果

(1) アミロイド線維形成を修飾する生体分子群の試験管実験による解析 :

大阪大学、新潟大学等との共同研究により、 β 2-m アミロイドーシスの危険因子として、これまで知られていた血中 β 2-m 濃度の増加、長期血液透析歴に加え、血中アルブミン濃度の低下が第 3 の危険因子であることを、患者・健常者血清を用いた試験管実験により明らかにし、論文発表した。(Nakajima, ... Naiki & Yamamoto & Goto. Nat. Commun. 2022) アルブミンは、 β 2-m アミロイドを含む多くのアミロイドの共存蛋白質であり、本研究課題の主要な研究計画である「共存蛋白質の試験管内 β 2-m アミロイド線維形成に及ぼす影響の解析」の成果を挙げる事が出来た。

β 2-m アミロイドーシス患者より得られた手術標本を、プロテオーム解析、各種抗体を用いた免疫組織化学染色により検討した。その結果、class I small leucine-rich proteoglycans (SLRPs) が β 2-m アミロイドと共沈着し、SLRPs のコア蛋白質が β 2-m アミロイド線維形成、沈着を促進する可能性を示した。さらに症例数を増やし、論文投稿予定である。

(2) プロテオーム解析のアミロイドーシス病型診断・病態解明への応用 :

以下に示す通り、プロテオーム解析を駆使することにより、アミロイドーシス病型診断・病態解明に向けて知見を深めることが出来た。

日本医科大学との共同研究により、心臓性突然死の剖検症例において、トランスサイレチンアミロイドーシスと全身性 AL λ アミロイドーシスが合併し、沈着場所を棲み分けながら心臓、肺を始めとする全身臓器に沈着していることを、免疫染色とプロテオーム解析を組み合わせで明らかにし、論文発表した。(Shintani-Domoto, Ishino, Naiki, Sakatani, Ohashi. Pathol. Int. 2022)

京都府立医科大学、熊本大学(研究分担者の植田)との共同研究により、トランスサイレチンアミロイドが大動脈弁へ沈着することにより、急速に進行する大動脈弁狭窄症を来した症例を論文報告した。(Fujimoto, ... Naiki, ... Matoba. Circ. Cardiovasc. Imaging 2021) これはトランスサイレチンアミロイドーシスが大動脈弁狭窄症の原因となり得ることを、免疫染色に加えプロテオーム解析を駆使して証明した世界で初めての報告である。また、プロテオーム解析データより、 β 2-m アミロイドーシスと共通する共存蛋白質が検出され、今後の研究に重要な示唆を与えた。

熊本大学(研究分担者の植田)等との共同研究により、全国規模で実施しているアミロイドーシス病型診断コンサルテーションの結果を集計し、トランスサイレチン型心アミロイドーシスに対する新規治療薬、新規診断薬の承認が、循環器内科医の同疾患に対する認知度を高め、診断数の著しい増加に繋がったことを世界に先駆けて実証し、論文を発表した。(Naiki et al. Amyloid 2023) 本コンサルテーションは免疫染色とプロテオーム解析を組み合わせで実施しており、診断症例の中には β 2-m アミロイドーシスのプロテオーム解析症例も含まれている。

熊本大学(研究分担者の植田)との共同研究により、免疫染色とプロテオーム解析を駆使し、最新の日本病理剖検輯報に基づく全身性アミロイドーシス病型頻度の疫学調査を実施し、論文を発表した。(Yamaguchi, ... Naiki. Pathol. Int. 2024) トランスサイレチンアミロイドーシスが最も多く(44.4%)、 β 2-m アミロイドーシスの頻度は 6.0%であった。

京都府立医科大学、熊本大学(研究分担者の植田)との共同研究により、大動脈弁狭窄症により摘出された大動脈弁(97 症例)のアミロイド蛋白の同定を、免疫染色に加えプロテオーム解

析を駆使して実施し、トランスサイレチンアミロイドと ApoA-I アミロイドが高頻度に沈着していることを明らかにした。(ロチェスターのメイヨー・クリニックで 2024 年 5 月 26 日～30 日に開催された第 19 回国際アミロイドーシス学会で発表)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計25件（うち査読付論文 21件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 19件）

1. 著者名 Takahashi K, Ofuji K, Nosaka T, Naito T, Matsuda H, Ohtani M, Hiramatsu K, Harada K, Naiki H, Nakamoto Y.	4. 巻 15
2. 論文標題 Elderly onset congenital hepatic fibrosis with portal hypertension diagnosed after recurrent cholangitis: a case report.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Clin J Gastroenterol	6. 最初と最後の頁 611-616
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s12328-022-01620-w	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 Nishikawa Sho, Takahashi Naoki, Nishikawa Yudai, Yokoi Seiji, Morita Sayu, Shimamoto Yuki, Sakashita Sayumi, Nishimori Kazuhisa, Kobayashi Mamiko, Fukushima Sachiko	4. 巻 12
2. 論文標題 Fanconi syndrome in an elderly patient with membranous nephropathy during treatment with the immunosuppressant mizoribine.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 CEN Case Reports	6. 最初と最後の頁 32-38
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s13730-022-00715-0	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 Nakajima K, Yamaguchi K, Noji M, Aguirre C, Ikenaka K, Mochizuki H, Zhou L, Ogi H, Ito T, Narita I, Gejyo F, Naiki H, Yamamoto S, Goto Y.	4. 巻 13
2. 論文標題 Macromolecular crowding and supersaturation protect hemodialysis patients from the onset of dialysis-related amyloidosis.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nat Commun	6. 最初と最後の頁 5689
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41467-022-33247-3	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 内木 宏延	4. 巻 50
2. 論文標題 いまさら聞けない アミロイドーシスって何？	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Medical Technology	6. 最初と最後の頁 996-1000
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
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 羽深 将人, 山本 卓, 内木 宏延, 山本 格, 成田 一衛	4. 巻 64
2. 論文標題 プロテオーム解析	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 日腎会誌	6. 最初と最後の頁 863-867
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 宇野 美雪, 樋口 翔平, 八田 聡美, 木下 一之, 法木 左近, 後藤 伸之, 内木 宏延, 稲井邦博	4. 巻 18
2. 論文標題 肝胆膵疾患領域における医療関連死解析に寄与する介入死因データベース	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 医療の質・安全会誌	6. 最初と最後の頁 3-16
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 H, Yamaguchi A, Sekijima Y, Ueda M, Ohashi K, Hatakeyama K, Ikeda Y, Hoshii Y, Shintani-Domoto Y, Miyagawa-Hayashino A, Tsujikawa H, Endo J, Arai T, Ando Y.	4. 巻 30
2. 論文標題 Steep increase in the number of transthyretin-positive cardiac biopsy cases in Japan: evidence obtained by the nation-wide pathology consultation for the typing diagnosis of amyloidosis.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Amyloid	6. 最初と最後の頁 321-326
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/13506129.2023.2180334	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 K. Inai, D. Kim, N. Takano, M. Uno, S. Noriki, H. Naiki, E. Kobayashi	4. 巻 suppl1
2. 論文標題 Pathological evaluation of human pancreatic tissue injuries by machine compression for computer-aided safe pancreatic compression.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Int J CARS	6. 最初と最後の頁 S54-S55
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11548-022-02635-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 Tateishi Y, Yamada Y, Katsuki M, Nagata T, Yamamoto H, Kohashi K, Koga Y, Hashisako M, Kiyozawa D, Mori T, Kuboyama Y, Kakinokizono A, Miyazaki Y, Yamaguchi A, Tsutsui H, Ninomiya T, Naiki H, Oda Y.	4. 巻 227
2. 論文標題 Pathological review of cardiac amyloidosis using autopsy cases in a single Japanese institution.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pathol Res Pract	6. 最初と最後の頁 153635
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.prp.2021.153635	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 Fujimoto T, Yamano T, Miyagawa-Hayashino A, Naiki H, Ueda M, Tasaki M, Yamano M, Zen K, Numata S, Matoba S.	4. 巻 14(11)
2. 論文標題 Case With Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy Complicated With Rapidly Progressive Aortic Stenosis Possibly Caused by Amyloid Deposition in the Aortic Valve.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Circ Cardiovasc Imaging	6. 最初と最後の頁 e013357
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/CIRCIMAGING.121.013357	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 Tanaka T, Naito T, Midori Y, Nosaka T, Takahashi K, Ofuji K, Matsuda H, Ohtani M, Hiramatsu K, Imamura Y, Yokoyama O, Naiki H, Nakamoto Y.	4. 巻 14(6)
2. 論文標題 Gastrointestinal AA amyloidosis secondary to chronic pyelonephritis presenting with refractory diarrhea and severe hypoalbuminemia.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clin J Gastroenterol	6. 最初と最後の頁 1642-1648
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12328-021-01508-1	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 -

1. 著者名 Yoshida H, Takahashi N, Horiguchi T, Yasuhara H, Tanaka T, Chen Y, Takasaki T, Tsukao H, Yoshida M, Kawakami S, Ohta M, Naiki H, Konishi S, Ito I, Iwano M.	4. 巻 60(24)
2. 論文標題 Development of myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody-positive necrotizing crescentic glomerulonephritis in an elderly patient with immunological kidney disease.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Intern Med	6. 最初と最後の頁 3927-3935
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.7252-21	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 Hasegawa K, Uzui H, Fukuoka Y, Miyanaga D, Shiomi Y, Tama N, Ikeda H, Ishida K, Miyazaki S, Sekijima Y, Naiki H, Tada H.	4. 巻 63
2. 論文標題 Abdominal Fat Pad Fine-Needle Aspiration for Diagnosis of Cardiac Amyloidosis in Patients with Non-Ischemic Cardiomyopathy.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Int Heart J	6. 最初と最後の頁 49-55
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1536/ihj.21-430	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 Shintani-Domoto Y, Ishino K, Naiki H, Sakatani T, Ohashi R.	4. 巻 72(1)
2. 論文標題 Autopsy case with concurrent transthyretin and immunoglobulin amyloidosis.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Pathol Int	6. 最初と最後の頁 65-71
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/pin.13179	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 内木 宏延	4. 巻 39(臨増)
2. 論文標題 蓄積病・アミロイドーシス	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 病理と臨床	6. 最初と最後の頁 266-269
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 池田 善彦, 内木 宏延	4. 巻 39(10)
2. 論文標題 心アミロイドーシス	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 病理と臨床	6. 最初と最後の頁 988-992
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 Inai K, Higuchi S, Shimada A, Hisada K, Hida Y, Hatta S, Kitano F, Uno M, Matsukawa H, Noriki S, Iwasaki H, Naiki H.	4. 巻 13(1)
2. 論文標題 Exploration of sepsis assisting parameters in hospital autopsied: a prospective study.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 10681
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-023-37752-3	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 Shimamoto Y, Takahashi N, Katoh N, Matsui Y, Mochizuki Y, Ito M, Yazaki M, Kametani F, Kasuno K, Sekijima Y, Naiki H, Iwano M.	4. 巻 24
2. 論文標題 Light and heavy chain deposition disease with focal amyloid deposition diagnosed with mass spectrometry: a case report.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 BMC Nephrol	6. 最初と最後の頁 187
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12882-023-03207-0	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 Yamaguchi A, Tasaki M, Ueda M, Ando Y, Naiki H.	4. 巻 74
2. 論文標題 Epidemiological study of the subtype frequency of systemic amyloidosis based on the Annual of the Pathological Autopsy Cases in Japan.	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Pathol Int	6. 最初と最後の頁 68-76
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/pin.13395	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 Hatta S, Ichijui Y, Mabu S, Kugler M, Hontani H, Okoshi T, Fuse H, Kawada T, Kido S, Imamura Y, Naiki H, Inai K.	4. 巻 13(1)
2. 論文標題 Improved artificial intelligence discrimination of minor histological populations by supplementing with color-adjusted images.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 19068
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-023-46472-7	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 Tajima K, Nomura T, Terada T, Okuyama S, Kumagai H, Maeda K, Ogata S, Naiki H.	4. 巻 102
2. 論文標題 Solitary follicular lymphoma with plasmacytic differentiation associated with localized AL amyloidosis in the jejunum.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Ann Hematol	6. 最初と最後の頁 1625-1627
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00277-023-05207-4	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 Fuchida S1, Ogura M, Ishida T, Hata H, Handa H, Katoh N, Nakaseko C, Sunami K, Katayama Y, Nobata H, Oshiro K, Iida S, Sekijima Y, Naiki H, Shimazaki C.	4. 巻 118
2. 論文標題 A retrospective analysis of clinical features and treatment outcome in 21 patients with immunoglobulin M-related light-chain amyloidosis in Japan: a study from the Amyloidosis Research Committee.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Int J Hematol	6. 最初と最後の頁 443-449
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-023-03647-2	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 Sakai M, Ohno Y, Kozuki N, Kawasaki Y, Yoshida M, Ikeda H, Konishi J, Maeda T, Sugano M, Kawakami S, Ito I, Yamaguchi A, Naiki H, Notohara K, Akamizu T, Kawano M, Yoshida H.	4. 巻 8
2. 論文標題 A case of immunoglobulin G4-related retroperitoneal fibrosis and hypophysitis with antecedent respiratory disease followed by spontaneous remission and recurrence.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Mod Rheumatol Case Rep	6. 最初と最後の頁 163-171
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/mrcr/rxad040	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 堂本 裕加子, 内木 宏延	4. 巻 287
2. 論文標題 アミロイドーシスと質量分析イメージング	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 医学のあゆみ	6. 最初と最後の頁 715-721
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 Takahashi N, Yokoi S, Kimura H, Naiki H, Matsusaka T, Yamamoto Y, Nakatani K, Kasuno K, Iwano M.	4. 巻 13
2. 論文標題 Renoprotective effects of extracellular fibroblast specific protein 1 via nuclear factor erythroid 2-related factor-mediated antioxidant activity.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 22540
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-023-49863-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 -

〔学会発表〕 計21件 (うち招待講演 3件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 K. Inai, D. Kim, N. Takano, M. Uno, S. Noriki, H. Naiki, E. Kobayashi
2. 発表標題 Pathological evaluation of human pancreatic tissue injuries by machine compression for computer-aided safe pancreatic compression devices.
3. 学会等名 36th International Congress and Exhibition, CARS 2022 Computer Assist Radiology and Surgery (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 内木 宏延
2. 発表標題 ヒトアミロイドーシス発症の分子機構
3. 学会等名 第101回福井県医学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 宇野美雪、稲井邦博、西島昭彦、法木左近、内木宏延、後藤伸之
2. 発表標題 抗がん剤性肝硬変の鑑別における鑑別における肝体積萎縮速度の活用に関する検討
3. 学会等名 第32回日本医療薬学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 川口樹里、有馬直輝、越智友梨、馬場裕一、久保亨、山崎直仁、内木宏延、北岡裕章
2. 発表標題 左室肥大を認めない心アミロイドーシスの一例
3. 学会等名 第9回日本アミロイドーシス学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 池田 善彦, 岡田 厚, 雨宮 妃, 松本 学, 大郷 恵子, 内木 宏延, 畠山 金太
2. 発表標題 心アミロイドーシス診断のピットフォール
3. 学会等名 第111回日本病理学会総会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 八田 聡美, 樋口 翔平, 稲井 邦博, 今村 好章, 一氏 良仁, 間普 真吾, 本谷 秀堅, 木戸 尚治, 内木 宏延
2. 発表標題 深層学習を用いた甲状腺癌の識別
3. 学会等名 第111回日本病理学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 八田 聡美, 樋口 翔平, 稲井 邦博, 一氏 良仁, 間普 真吾, 本谷 秀堅, 木戸 尚治, 内木 宏延, 今村 好章
2. 発表標題 他施設甲状腺標本に対する機械識別のための色調補正深層学習の活用法
3. 学会等名 第9回日本甲状腺病理学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 淵田 真一, 小倉 瑞生, 石田 禎夫, 畑 裕之, 半田 寛, 加藤 修明, 中世古 知昭, 角南 一貴, 片山 雄太, 野畑 宏信, 大城 一郁, 飯田 真介, 関島 良樹, 内木 宏延, 島崎 千尋
2. 発表標題 温故知新 アミロイドーシス調査研究班によるIgM型ALアミロイドーシス21例の後方視的解析
3. 学会等名 第46回日本骨髄腫学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 内木 宏延
2. 発表標題 ヒト全身性アミロイドーシス：発症の分子機構と病理組織学的診断
3. 学会等名 第110回日本病理学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 内木 宏延
2. 発表標題 心アミロイドーシスの病理組織学的診断：免疫染色の重要性とアミロイドーシスに関する調査研究班のコンサルテーション体制について
3. 学会等名 第42回心筋生検研究会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 武笠 結天, 袴田 圭祐, 升本 英利, 新谷 祈, 外山 友美子, 辻 崇, 徳平 壮一郎, 星野 真人, 八木 直人, 杉山 将大, 蕪澤 崇, Jean-Paul Duong Van Huyen, Marion Rabant, Patrick Bruneval, 内木 宏延, 湊谷 謙司, 植田 初江, 池川 雅哉
2. 発表標題 大型放射光施設SPring-8のX線位差CTを用いた心・腎アミロイドーシス組織の構造解析とイメージング質量分析法を用いた組織プロテオーム解析の統合
3. 学会等名 第42回心筋生検研究会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 宇野 美雪, 西島 昭彦, 法木 左近, 後藤 伸之, 内木 宏延, 稲井 邦博
2. 発表標題 Ai研究を基盤に確立した推定法を用いた肝重量の経時的解析
3. 学会等名 第19回オートプシー・イメージング (Ai) 学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 内木 宏延
2. 発表標題 アミロイドーシス発症の分子機構
3. 学会等名 第41回日本画像医学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 内木 宏延
2. 発表標題 アミロイドーシス学会を代表して
3. 学会等名 第10回日本アミロイドーシス学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 山口 愛奈, 田崎 雅義, 植田 光晴, 安東 由喜雄, 内木 宏延
2. 発表標題 日本病理剖検輯報に基づく全身性アミロイドーシス各病型頻度の疫学調査
3. 学会等名 第10回日本アミロイドーシス学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 稲井 邦博, 宇野 美雪, 法木 左近, 大越 忠和, 岩崎 博道, 内木 宏延
2. 発表標題 剖検例による造血管疾患の死因経過および感染症の検討
3. 学会等名 第112回日本病理学会総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 八田 聡美, 一氏 良仁, 間普 真吾, 本谷 秀堅, 木戸 尚治, 今村 好章, 大越 忠和, 内木 宏延, 稲井 邦博
2. 発表標題 Deep learningを用いた病理組織AIの関心領域
3. 学会等名 第112回日本病理学会総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 内木 宏延
2. 発表標題 アミロイドーシス概論とシンポジウムの概要
3. 学会等名 第112回日本病理学会総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 本田 行平, 宮川 文, 田崎 雅義, 山野 哲弘, 長峯 理子, 森永 友紀子, 田中 顕之, 内木 宏延, 植田 光晴, 小西 英一
2. 発表標題 大動脈弁狭窄症に対する弁置換術で摘出された大動脈弁でのトランスサイレチン型アミロイドの同定
3. 学会等名 第112回日本病理学会総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 長谷川 一浩, 内木 宏延
2. 発表標題 アルツハイマー病 アミロイド蛋白質の脳内での生理濃度であるnMレベルでのアミロイド線維の増減を検出する新規反応系の開発
3. 学会等名 第96回日本生化学会大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Yukako Shintani-Domoto, Hironobu Naiki
2. 発表標題 Japanese experience of amyloid proteomics: rare types, double amyloid, and AL.
3. 学会等名 European Proteomics Amyloid Network Meeting in Kiel
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

分子病理学 https://www.med.u-fukui.ac.jp/laboratory/molecular-pathology/
--

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	植田 光晴 (Ueda Mitsuharu) (60452885)	熊本大学・大学院生命科学研究部(医)・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
---------	---------