

令和 2 年 6 月 16 日現在

機関番号：13401

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16H05170

研究課題名(和文) アミロイドーシス発症の分子機構解明：蛋白質科学・マウスモデル・臨床病理学の融合

研究課題名(英文) Molecular pathogenesis of amyloidosis: Integration of protein chemistry, mouse models and clinical pathology

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) 13,700,000円

研究成果の概要(和文)：新たな細胞外シャペロンとして血清アミロイドP成分(SAP)とC反応性蛋白質(CRP)を同定した。また、A β 脳アミロイド血管症に特徴的な細胞外シャペロンとして、クラスレリンとアポEを同定した。一方、2-mアミロイド線維形成を促進する生体分子として、ポリリン酸およびclass I small leucine-rich proteoglycansを同定した。2-mアミロイドーシスの生体モデルとして、変異型 2-m (D76N)トランスジェニックマウスの開発を行った。

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や治療戦略と共に、アミロイド沈着の臓器特異性を説明する作業モデルの構築に向け、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 C-reactive protein and serum amyloid P component dose-dependently inhibited both A β and D76N c2-m fibril formation in vitro, indicating a possible role of pentraxins to maintain extracellular proteostasis. We next showed that in a simple yet powerful in vitro model of cerebral amyloid angiopathy (CAA), apolipoprotein E (apoE) and clusterin (CLU) inhibited amyloid growth dose-dependently, indicating that apoE and CLU may act as extracellular chaperones to inhibit A β amyloid deposition in CAA. Third, we showed that small leucine-rich proteoglycans (SLRPs) were detected in all tissues removed from 2-m-related amyloidosis patients, suggesting that SLRPs could enhance the deposition of 2-m amyloid fibrils in vivo. Finally, we showed that under neutral pH, long polyphosphate (polyP) induced the amyloid formation of 2-m at a similar concentration range to that in vivo, suggesting that polyPs play an important role in the development of 2-m-related amyloidosis.

研究分野：病理学

キーワード：アミロイドーシス アミロイド線維 2-ミクログロブリン 細胞外シャペロン 血清アミロイドP成分
C反応性蛋白質 細胞傷害 トランスジェニックマウス

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及び反応速度論的実験系 (Naiki et al. Anal. Biochem. 1989; Naiki, & Nakakuki. Lab. Invest. 1996) を駆使し、アルツハイマー病患者脳に認められる 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 & Nagai. J. Biochem. 2009)、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きた。

一方研究分担者の樋口らは、独自にマウスアミロイドーシスモデルを開発、上記試験管モデルが動物レベルでも当てはまることを世界に先駆けて実証し、“Inducible proteopathies”の概念を生んだ (Zhang, ... & Higuchi. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 2008)。

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)、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 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 (Wyatt et al. Annu. Rev. Biochem. 2013)。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を明らかにした (Ozawa, ... & Naiki. J. Biol. Chem. 2011)。

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 を認識してこれに結合し、アミロイド線維の形成・沈着を抑制する。

以上のようにわれわれは、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いた (Naiki & Nagai. J. Biochem. 2009)。21 世紀のアミロイド研究における最重要テーマの一つが“アミロイド沈着の臓器特異性”である。個々のアミロイド前駆蛋白質は、なぜ特定の臓器に好んで沈着するのであろうか? この問いに答える研究は、われわれを始めようやく緒に就いたのが現状であった (Noborn et al. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 2011)。

当時、野生型に比べ不安定で凝集しやすい変異型 β 2-m (D76N) が消化管と末梢神経に好んで沈着し、家族性アミロイドーシスを引き起こす事が報告された (Valleix et al. N. Engl. J. Med. 2012)。これは β 2-m アミロイド沈着の臓器特異性を考える上でブレイクスルーとなる知見であり、野生型及び変異型 β 2-m のアミロイド線維形成・沈着をわれわれの実験系で解析することにより、“アミロイド沈着の臓器特異性”に迫る事が期待できた。

2. 研究の目的

われわれは、試験管レベルでの分子機構解明に止まらず、遺伝子改変マウスモデルを新たに開発し、さらに細胞実験や臨床病理学的解析も加え、種々の生体分子が β 2-m アミロイド線維形成を促進・抑制する分子機構、特に細胞外シャペロンの β 2-m 線維形成抑制機構を解明すること、 β 2-m 線維による細胞・組織傷害機構を解明すること、 β 2-m 線維形成・沈着を阻害する有機化合物を探索すること、ヒトアミロイドーシスに共通する発症機構や治療戦略と共に、アミロイド沈着の臓器特異性を説明する作業モデルを提案すること、の4点を目的とした。

3. 研究の方法

(1) 変異型 β 2-m (Asp76Asn = D76N) アミロイド線維形成を促進・抑制する細胞外マトリクス分子や細胞外シャペロンの探索と分子機構解析:

D76N β 2-m が消化管と末梢神経に好んで沈着することを踏まえ、消化管基底膜や末梢神経鞘を構成する多彩な細胞外マトリクス分子、および α 2-マクログロブリンを始めとする細胞外シャペロンの D76N β 2-m アミロイド線維形成に及ぼす効果を、野生型 β 2-m と比較しながら、チオフラビン T 法、電顕、原子間力顕微鏡、円二色性分散計、ピアコアなどを用いて多角的に解析する。

新規細胞外シャペロンに関しては、 $\alpha 2$ -マクログロブリンやハプトグロビン、クラスτεリン以外に、血清アミロイド P 成分 (SAP) や代表的急性期蛋白質の C 反応性蛋白質 (CRP) など、組織に沈着したアミロイド線維と共存する蛋白質を中心に、モノクローマター搭載型マイクロプレートリーダーを用いた high-throughput 系により探索する。

(2) ヒト野生型 $\beta 2$ -m トランスジェニックマウスを用いたアミロイドーシス発症促進実験：

ヒト野生型 $\beta 2$ -m トランスジェニックマウス ($hB2MTg^{+/+}mB2m^{-/}$) の尾静脈などから $\beta 2$ -m アミロイド線維を投与し、アミロイドーシスの発症が促進されるか検討する。また、 $\beta 2$ -m アミロイドーシスの主症状である関節炎の病態を踏まえ、アジュバント関節炎を惹起し、アミロイドーシスの発症が促進されるか検討する。

(3) ヒト変異型 $\beta 2$ -m (D76N) トランスジェニックマウスの作成と繁殖：

D76N $\beta 2$ -m トランスジェニックマウス ($hB2M.D76NTg$) を作成し、C57BL/6J マウスへの 6 回目の戻し交配を行った後、マウス内因性 $\beta 2$ -m ノックアウトマウス ($mB2m^{-/}$) と交配後繁殖を行い、各月齢におけるアミロイドーシス発症の有無や沈着の臓器分布を病理組織学的に検討する。また、アミロイド線維投与によりアミロイドーシスの発症が促進されるか検討する。

(4) $\beta 2$ -m アミロイド線維の細胞傷害機構解析：

$\beta 2$ -m アミロイド線維が培養滑膜線維芽細胞に貪食された後、リソソーム膜を傷害して細胞質内に漏出し、細胞死を引き起こす機構の詳細を、主にアミロイド線維によるミトコンドリア機能障害の観点から解析する。また、アミロイド線維による各種プロテアーゼや炎症性サイトカインの発現・分泌を、リアルタイム RT-PCR 法や ELISA 法を用いて解析する。

(5) $\beta 2$ -m アミロイド線維形成を促進する生体分子群の探索：

チオフラビン T 法、電顕観察、原子間力顕微鏡などを駆使し、リン脂質や遊離脂肪酸など様々な脂質分子の $\beta 2$ -m アミロイド線維形成促進効果及び安定化効果を網羅的に解析する。また、多様な血清蛋白質や細胞外マトリクス分子、患者血漿についても解析すると共に、これらの分子群が線維形成・安定化に及ぼす相乗効果を検討する。

上記生体分子の $\beta 2$ -m 及びアミロイド線維への親和性を、ピアコアを用いて網羅解析すると共に、 $\beta 2$ -m の立体構造に及ぼす効果を円二色性分散計により解析する。

(6) モデルマウスを用いた生体分子の機能及び臓器特異的アミロイド沈着機構の解明：

上記実験で示唆された種々の生体分子の役割を個体レベルで検証するため、野生型・変異型 $\beta 2$ -m トランスジェニックマウスに、生体分子を経静脈的に全身投与、あるいはマイクロインフュージョンポンプを用いて皮下組織、腹腔、あるいは関節腔などに局所投与し、アミロイド沈着の程度、および組織に沈着した $\beta 2$ -m 線維と投与した生体分子の共存の有無を、炎症反応や細胞・組織傷害の程度と合わせ、病理組織学的に比較検討する。

野生型・変異型 $\beta 2$ -m トランスジェニックマウスを細胞外シャペロン ノックアウトマウスと交配し、アミロイド沈着の程度を病理組織学的に検討する。

(7) $\beta 2$ -m アミロイド沈着をもたらす細胞外マトリクス環境の臨床病理学的解析：

$\beta 2$ -m アミロイドの沈着した黄色靭帯肥厚症例を集積し、通常の黄色靭帯肥厚症例との比較解析を行う。加齢や mechanical stress による細胞外マトリクスの変化、特に陰性荷電糖鎖の増加する軟骨細胞化生に注目し、 $\beta 2$ -m アミロイド沈着の土壌となる細胞外マトリクス環境を、種々の生体分子に対する免疫染色を駆使し解析する。

(8) $\beta 2$ -m アミロイド線維形成阻害・脱凝集をもたらす有機化合物の探索とモデルマウスを用いた評価：

$\beta 2$ -m アミロイド線維形成を阻害するのみならず、既に存在する線維を脱凝集する有機化合物を探索する。また、上記モデルマウスに種々の濃度の有機化合物を経口あるいは経静脈的に投与し、アミロイド沈着の程度を病理組織学的に比較検討する。

(9) データの統合、モデルの構築：

上記データを統合し、 $\beta 2$ -m アミロイド線維形成、および野生型・変異型 $\beta 2$ -m それぞれの臓器特異的沈着の分子機構を統一的に説明するモデルを構築、同時に治療戦略を提案する。また、これらのモデルや治療戦略を拡張し、ヒトアミロイドーシスに共通する発症機構や治療戦略の作業モデルを提案する。

4. 研究成果

(1) CRP と SAP が、 $A\beta$ と D76N $\beta 2$ -m のアミロイド線維形成を、濃度依存的かつ substoichiometric に抑制することを示し、細胞外シャペロンとして機能することを明らかにした。また、D76N $\beta 2$ -m のアミロイド線維形成において、SAP が反応初期では線維形成を抑制し、反応後期では線維形成を促進することを明らかにし、SAP の線維形成に対する抑制および促進

効果を1つの実験系で捉えることに成功した。(Ozawa, ... & Naiki. Sci. Rep. 2016)

(2) 透析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。(Yamaguchi, ... & Naiki. Amyloid 2019)

(3) 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テリン、アポリポ蛋白質 E が $A\beta$ アミロイドと共沈着していることを明らかにした。また、独自の試験管内実験より、これらのシャペロン分子が $A\beta$ アミロイド線維形成を阻害することを明らかにした。これらのシャペロン分子は β 2-m アミロイドとも共沈着しており、ヒトアミロイドーシスに共通するシャペロン分子として機能する可能性を示した。(Endo, ... & Naiki. Acta Neuropathol. Commun. 2019)

(4) 生体分子のポリリン酸が、数 μ M の生理的濃度で、中性 pH における β 2-m 線維形成を促進することを見出した。またその分子機構として、ポリリン酸が、天然構造の崩れた β 2-m 分子表面の水分子と結合しこれを奪うことにより、水和面積の小さいアミロイド線維形成に向かう反応を促進することを見出した。(Zhang, ... Naiki & Goto. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 2019)

(5) β 2-m アミロイドーシスを含ヒトアミロイドーシスに共通する発症機構、すなわちアミロイド前駆蛋白質の部分的アンフォールディングを前提とするアミロイド線維形成・沈着機構(重合核依存性重合モデル)を提案し、これを踏まえた各病型の最新治療を紹介する総説を執筆した。(Naiki et al. Pathol. Int. 2020)

(6) 変異型 β 2-m (D76N) トランスジェニックマウスの開発を行った。作成した5系統のコンジェニック化が完了し、2系統(Tg69とTg82)ではトランスジーンのコホモ化が完了した。現在、Tg82系統13か月齢~17か月齢の雌雄マウスを屠殺し、アミロイド沈着の有無を検討している。また、内在性 *B2m* 遺伝子ノックアウトヘテロマウスを Tg69, Tg82 系統マウスと交配し、内在性 *B2m*-KO/hB2M-D76 ダブルミュータントマウスの作製を進めている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計23件（うち査読付論文 19件 / うち国際共著 8件 / うちオープンアクセス 19件）

1. 著者名 H.Naiki, Y.Sekijima, M.Ueda, K.Ohashi, Y.Hoshii, M.Shimoda, Y.Ando	4. 巻 70
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 Pathol Int	6. 最初と最後の頁 191-198
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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 H.Muta, M.So, K.Sakurai, J.Kardos, H.Naiki, Y.Goto	4. 巻 58
2. 論文標題 Amyloid formation under complicated conditions in which 2-microglobulin coexists with its proteolytic fragments.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochemistry	6. 最初と最後の頁 4925-4934
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.biochem.9b00917	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 T.Hamano, T.Mutoh, H.Naiki, N.Shirafuji, M.Ikawa, O.Yamamura, DW.Dickson, S.Aiki, M.Kuriyama, Y.Nakamoto	4. 巻 17
2. 論文標題 Subventricular glial nodules in neurofibromatosis 1 with craniofacial dysmorphism and occipital meningoencephalocele.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 eNeurological Sci	6. 最初と最後の頁 100213
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ensci.2019.100213	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 M.Noji, K.Sasahara, K.Yamaguchi, M.So, K.Sakurai, J.Kardos, H.Naiki, Y.Goto	4. 巻 294
2. 論文標題 Heating during agitation of 2-microglobulin reveals that supersaturation breakdown is required for amyloid fibril formation at neutral pH.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Biol Chem	6. 最初と最後の頁 15826-15835
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1074/jbc.RA119.009971	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 CM.Zhang, K.Yamaguchi, M.So, K.Sasahara, T.Ito, S.Yamamoto, I.Narita, J.Kardos, H.Naiki, Y.Goto	4. 巻 116
2. 論文標題 Possible mechanisms of polyphosphate-induced amyloid fibril formation of 2-microglobulin.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Proc Natl Acad Sci U S A	6. 最初と最後の頁 12833-12838
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.1819813116	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 S.Nishi, S.Yamamoto, J.Hoshino, K.Takaichi, H.Naiki	4. 巻 5
2. 論文標題 The features of bone articular lesions in dialysis-related amyloidosis (DRA) and criteria for the clinical diagnosis of DRA.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Renal Replacement Therapy	6. 最初と最後の頁 1-8
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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 M.Adachi, M.Noji, M.So, K.Sasahara, J.Kardos, H.Naiki, Y.Goto	4. 巻 293
2. 論文標題 Aggregation-phase diagrams of 2-microglobulin reveal temperature and salt effects on competitive formation of amyloids versus amorphous aggregates.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Biol Chem	6. 最初と最後の頁 14775-14785
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1074/jbc.RA118.004683	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 Y.Endo, K.Hasegawa, R.Nomura, H.Arishima, KI.Kikuta, T.Yamashita, Y.Inoue, M.Ueda, Y.Ando, MR.Wilson, T.Hamano, Y.Nakamoto, H.Naiki	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 Neuropathol Commun	6. 最初と最後の頁 12
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 Y.Morikawa, N.Takahashi, K.Kamiyama, K.Nishimori, Y.Nishikawa, S.Morita, M.Kobayashi, S.Fukushima, S.Yokoi, D.Mikami, H.Kimura, K.Kasuno, T.Yashiki, H.Naiki, M.Hara, M.Iwano	4. 巻 141
2. 論文標題 Elevated levels of urinary extracellular vesicle fibroblast-specific protein 1 in patients with active crescentic glomerulonephritis.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Nephron	6. 最初と最後の頁 177-187
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000495217	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 So M, Hata Y, Naiki H, Goto Y	4. 巻 26
2. 論文標題 Heparin-induced amyloid fibrillation of 2-microglobulin explained by solubility and a supersaturation-dependent conformational phase diagram.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Protein Sci	6. 最初と最後の頁 1024-1036
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/pro.3149	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 Tokuriki S, Igarashi A, Okuno T, Ohta G, Naiki H, Ohshima Y	4. 巻 195
2. 論文標題 Treatment with geranylgeranylacetone induces heat shock protein 70 and attenuates neonatal hyperoxic lung injury in a model of bronchopulmonary dysplasia.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Lung	6. 最初と最後の頁 469-476
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00408-017-0007-4	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 Takahashi N, Saeki T, Komatsuda A, Munemura C, Fukui T, Imai N, Homma N, Hatta T, Samejima KI, Fujimoto T, Omori H, Ito Y, Nishikawa Y, Kobayashi M, Morikawa Y, Fukushima S, Yokoi S, Mikami D, Kasuno K, Kimura H, Nemoto T, Nakamoto Y, Sada K, Sugai M, Naiki H, Yoshida H, Narita I, Saito Y, Iwano M	4. 巻 28
2. 論文標題 Tubulointerstitial nephritis with IgM-positive plasma cells.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Am Soc Nephrol	6. 最初と最後の頁 3688-3698
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1681/ASN.2016101074	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 Kawasaki A, Ito N, Murai H, Yasutomi M, Naiki H, Ohshima Y	4. 巻 73
2. 論文標題 Skin inflammation exacerbates food allergy symptoms in epicutaneously sensitized mice.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Allergy	6. 最初と最後の頁 1313-1321
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/all.13404	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, 長谷川 一浩, 山口 格, 大越 忠和, 遠藤 芳徳	4. 巻 36
2. 論文標題 老化とアミロイドーシス	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 病理と臨床	6. 最初と最後の頁 110-115
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 Lin CM, Arishima H, Kikuta KI, Naiki H, Kitai R, Kodera T, Matsuda K, Hashimoto N, Isozaki M, Tsunetoshi K, Neishi H, Higashino Y, Akazawa A, Arai H, Yamada S	4. 巻 265
2. 論文標題 Pathological examination of cerebral amyloid angiopathy in patients who underwent removal of lobar hemorrhages.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Neurol	6. 最初と最後の頁 567-577
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00415-018-8740-z	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 K.Gade Malmos, L.M.Blanco-Mejia, B.Weber, J.Buchner, M.Ramirez-Alvarado, H.Naiki, D.Otzen	4. 巻 10
2. 論文標題 ThT 101: a primer on the use of thioflavin T to investigate amyloid formation.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Amyloid	6. 最初と最後の頁 1-16
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/13506129.2017.1304905	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 Naiki H, Okoshi T, Ozawa D, Yamaguchi I, Hasegawa K	4. 巻 66
2. 論文標題 Molecular pathogenesis of human amyloidosis: Lessons from 2-microglobulin-related amyloidosis.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Pathol Int	6. 最初と最後の頁 193-201
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/pin.12394	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, S.Noriki, K.Kinoshita, T.Sakai, H.Kimura, A.Nishijima, H.Iwasaki, H.Naiki	4. 巻 469
2. 論文標題 Postmortem CT is more accurate than clinical diagnosis for identifying the immediate cause of death in hospitalized patients: a prospective autopsy-based study.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Virchows Arch	6. 最初と最後の頁 101-109
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00428-016-1937-6	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 Ozawa D, Nomura R, Mangione PP, Hasegawa K, Okoshi T, Porcari R, Bellotti V, Naiki H	4. 巻 6
2. 論文標題 Multifaceted anti-amyloidogenic and pro-amyloidogenic effects of C-reactive protein and serum amyloid P component in vitro.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 29077
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/srep29077	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 Hamaguchi T, Taniguchi Y, Sakai K, Kitamoto T, Takao M, Murayama S, Iwasaki Y, Yoshida M, Shimizu H, Kakita A, Takahashi H, Suzuki H, Naiki H, Sanjo N, Mizusawa H, Yamada M	4. 巻 132
2. 論文標題 Significant association of cadaveric dura mater grafting with subpial A deposition and meningeal amyloid angiopathy.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Acta Neuropathol	6. 最初と最後の頁 313-315
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00401-016-1588-3	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 大越 忠和, 小澤 大作, 山口 格, 長谷川 一浩, 内木 宏延	4. 巻 34
2. 論文標題 アミロイドーシスの発症メカニズムについて	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 病理と臨床	6. 最初と最後の頁 454-459
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 小澤 大作, 大越 忠和, 長谷川 一浩, 内木 宏延	4. 巻 29
2. 論文標題 2-ミクログロブリンアミロイド線維の形成機序	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 腎と骨代謝	6. 最初と最後の頁 199-206
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 大越 忠和, 内木 宏延	4. 巻 258
2. 論文標題 アミロイド線維の形成・沈着と臓器障害の分子機構	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 医学のあゆみ	6. 最初と最後の頁 615-620
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 -

〔学会発表〕 計16件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 5件)

1. 発表者名 遠藤 芳徳, 長谷川 一浩, 野村 寮, 有島 英孝, 菊田 健一郎, 山下 太郎, 井上 泰輝, 植田 光晴, 安東 由喜雄, Mark R. Wilson, 濱野 忠則, 中本 安成, 内木 宏延
2. 発表標題 脳アミロイドアンギオパチーを抑制する細胞外シャペロン-In vitroモデルからの提案
3. 学会等名 第7回日本アミロイドーシス学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中島 真, 下田 将之, 岩男 泰, 亀山 香織, 内木 宏延, 金井 弥栄
2. 発表標題 消化管に限局した原発性アミロイドーシス4症例の検討
3. 学会等名 第108回日本病理学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 内木 宏延
2. 発表標題 病型診断の重要性とアミロイドーシス調査研究班の取り組み
3. 学会等名 第6回日本アミロイドーシス研究会学術集会
4. 発表年 2018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と病型診断の重要性
3. 学会等名 第91回日本生化学会大会
4. 発表年 2018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107回日本病理学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 稲井 邦博, 法木 左近, 西島 昭彦, 飛田 征男, 岩崎 博道, 内木 宏延
2. 発表標題 病理解剖遺体のオートプシー・イメージングに伴うCT検査室の環境調査結果
3. 学会等名 第106回日本病理学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Yamada M, Hamaguchi H, Sakai K, Noguchi-Shinohara M, Nozaki I, Taniguchi Y, Kobayashi A, Takeuchi A, Kitamoto T, Nakamura Y, Sanjo N, Tsukamoto T, Takao M, Murayama S, Iwasaki Y, Yoshida M, Shimizu H, Kakita A, Takahashi H, Suzuki H, Naiki H, Mizusawa H
2. 発表標題 Latrogenic Creutzfeldt-Jakob disease related to Dura mater grafts.
3. 学会等名 PRION2017 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Yamada M, Hamaguchi T, Taniguchi Y, Sakai K, Kitamoto T, Takao M, Murayama S, Iwasaki Y, Yoshida M, Shimizu H, Kakita A, Takahashi H, Suzuki H, Naiki H, Sanjo N, Mizusawa H
2. 発表標題 Possible human-to-human transmission of cerebral β -amyloidosis via cadaveric dura mater grafting.
3. 学会等名 Alzheimer's Association International Conference (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 真橋 尚吾, 鈴木 史子, 法木 左近, 小林 基弘, 稲井 邦博, 内木 宏延, 木下 一之, 坂井 豊彦, 江端 清和, 西島 昭彦, 木村 浩彦, 島田 一郎
2. 発表標題 墜落死に対する受傷機転の検討
3. 学会等名 第15回オートプシー・イメージング(AI)学会学術総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 真橋 尚吾, 鈴木 史子, 山中 昭裕, 法木 左近, 小林 基弘, 稲井 邦博, 内木 宏延, 木下 一之, 坂井 豊彦, 江端 清和, 西島 昭彦, 木村 浩彦, 島田 一郎
2. 発表標題 前医の死後CTを確認することの大切さ
3. 学会等名 2018年Ai冬季症例検討会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yamaguchi I, Kokubo Y, Yamashita T, Ueda M, Okoshi T, Matsumine A, Ando Y, Naiki H
2. 発表標題 Class I small leucine-rich proteoglycans(SLRPs) colocalize with the A 2M amyloid deposits: Implications for the roles of SLRP core proteins in the pathogenesis of dialysis-related amyloidosis.
3. 学会等名 The XVIth International Symposium on Amyloidosis 2018 Kumamoto (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小澤 大作, 野村 寮, Patrizia P. Mangione, 長谷川 一浩, 大越 忠和, Riccardo Porcari, Vittorio Bellotti, 内木 宏延
2. 発表標題 C反応性蛋白質と血清アミロイドP成分の多面的シャペロン効果
3. 学会等名 第16回日本蛋白質科学会年会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Naiki H
2. 発表標題 Thioflavin T: Not an all-rounder, but a trustworthy friend for over 27 years.
3. 学会等名 The XVth International Symposium on Amyloidosis (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Ozawa D, Nomura R, Mangione PP, Hasegawa K, Okoshi T, Porcari R, Bellotti V, Naiki H
2. 発表標題 Anti-amyloidogenic and pro-amyloidogenic chaperone effects of C-reactive protein and serum amyloid P component.
3. 学会等名 The XVth International Symposium on Amyloidosis (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 内木 宏延
2. 発表標題 アミロイド線維形成・細胞傷害の分子機構： 2-ミクログロブリンアミロイドーシスを中心に
3. 学会等名 第4回日本アミロイドーシス研究会学術集会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 小澤 大作, 野村 寮, Patrizia P. Mangione, 長谷川 一浩, 大越 忠和, Riccardo Porcari, Vittorio Bellotti, 内木 宏延
2. 発表標題 C反応性蛋白質と血清アミロイドP成分のアミロイド線維形成抑制および促進効果
3. 学会等名 第4回日本アミロイドーシス研究会学術集会
4. 発表年 2016年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

分子病理学
<http://www-n.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	樋口 京一 (HIGUCHI Keiichi) (20173156)	信州大学・学術研究院医学系・教授 (13601)	
研究分担者	長谷川 一浩 (HASEGAWA Kazuhiro) (60324159)	福井大学・学術研究院医学系部門・助教 (13401)	
研究分担者	大越 忠和 (OKOSHI Tadakazu) (90362037)	福井大学・学術研究院医学系部門・助教 (13401)	