

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 2 年 5 月 26 日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2017～2019

課題番号：17K09777

研究課題名（和文）家族性アミロイドポリニューロパチーにおける末梢神経障害の機序解明と新規治療法開発

研究課題名（英文）Deciphering the mechanism of neuropathy and development of novel therapies in familial amyloid polyneuropathy

研究代表者

小池 春樹 (Koike, Haruki)

名古屋大学・医学系研究科・准教授

研究者番号：80378174

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,600,000円

研究成果の概要（和文）：集積地の若年発症型家族性アミロイドポリニューロパチー（FAP）は末梢神経へのアミロイド沈着量が多く、アミロイド線維の伸長過程でシュワン細胞などの周囲の組織を牽引することによって末梢神経障害を惹起していることを明らかにした。これに対して、非集積地の高齢発症型FAPではアミロイド沈着量が少なく、アミロイド線維も短く周囲の組織に及ぼす障害は軽度であると推測されるにも関わらず神経障害は高度であった。集積地の若年発症型FAPとは異なる神経障害の機序が推測され、血液神経関門の破綻に伴いトランスサイレチンが間質に沈着し、アミロイドとして線維化する以前のオリゴマー等が神経障害を惹起していることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

遺伝子診断の進歩とともに家族性アミロイドポリニューロパチー（FAP）、特に高齢発症例は従来考えられていたよりも世界的に広範囲に存在すると考えられるようになっており、特に診断に難渋することの多い非集積地の高齢発症例に対する新規治療法の開発の重要性が高まっている。本研究の成果は、世界に先駆けてFAPの病態を従来型の集積地例における若年発症例と非集積地の高齢発症例を比較することによって明らかにするものであり、世界的にも注目されている。本研究によって明らかにされた病態、特に微小血管障害とアミロイド前駆体の毒性を抑制する治療戦略はFAP以外の疾患に対する新たな治療の確立にもつなげることが可能である。

研究成果の概要（英文）：Transthyretin (TTR) Val30Met familial amyloid polyneuropathy (FAP) (FAP ATTR Val30Met) is the most common type of FAP. Long amyloid fibers were abundant in the conventional early-onset Val30Met cases from endemic foci, whereas the amyloid fibrils were generally short in the late-onset Val30Met and non-Val30Met cases from non-endemic areas. The distortion of Schwann cells close to amyloid fibril masses was conspicuous, particularly in cases with long amyloid fibrils. Findings suggestive of the disruption of blood-nerve barriers, such as the loss of tight junctions and the fenestration of endothelial cells, were frequently found particularly in late-onset FAP cases. These findings suggest that direct insult of amyloid fibrils causes Schwann cell damage resulting in the predominant loss of small-fiber axons characteristic of early onset cases. In addition, vasculopathy may also participate in the pathogenesis of neuropathy, particularly in late onset cases.

研究分野：末梢神経疾患

キーワード：家族性アミロイドポリニューロパチー アミロイド アミロイドーシス トランスサイレチン ニューロパチー

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

家族性アミロイドポリニューロパチー (FAP) とは、遺伝的子変異により生じた変異蛋白が線維状の構造をもつアミロイドとして末梢神経系を含む様々な臓器に沈着して引き起こされる遺伝性の全身性アミロイドーシスをいう。我が国において最も頻度の高い FAP は 30 番目のバリンがメチオニンに変異したトランスサイレチンがアミロイドの前駆体となるタイプ (FAP ATTR Val30Met) であり、従来、長野県小川村と熊本県荒尾市の二大集積地との関連で報告されてきた。トランスサイレチン型 FAP はシャルコー・マリー・トゥース病について二番目に多い遺伝性ニューロパチーであるとされている。近年、遺伝子診断の技術の進歩とともに、高齢で発症し、集積地との関連のない症例が散在性に分布していることが明らかになり、FAP は従来考えられていたほど稀な疾患ではないと考えられるようになってきている (Koike et al. *Arch Neurol* 2002)。しかし、非集積地の症例は従来型の集積地の症例で報告されてきた解離性感覚障害や自律神経障害などの特徴的な症候を呈さず、心アミロイドーシスに伴う心不全や眼アミロイドーシスに伴う視力障害や手根管症候群などが初発症状である場合もあり、診断に難渋することが多い (Koike et al., *Amyloid* 2011)。このことから、非集積地に高齢発症例が存在することは、神経内科以外にも循環器内科をはじめとした内科全般、整形外科、眼科など多分野に従事する医師に知らせる必要がある。さらに、従来は特定の地域にのみ存在する遺伝病と考えられていた疾患が身近にも存在することを社会的に啓発することも重要である。

治療としては 1990 年代初頭からは集積地の若年発症例に対して肝移植が行われてきたが、近年、RNA 干渉やアンチセンスオリゴヌクレオチドなどによる遺伝子治療や血中トランスサイレチンの安定性化によりアミロイドの形成を抑制する薬剤などの肝移植以外の新たな治療戦略に関する研究が進んでいる。しかし、これらの治療は薬剤も含めて集積地の若年発症例を中心に有効性の検討がなされており、非集積地の高齢発症例に対する有効性は証明されていない。我々は集積地の若年発症例と比較して非集積地の高齢発症例は神経障害の程度の割にアミロイド沈着が軽度であることを報告した (Koike et al., *Neurology* 2004)。このことは、非集積地の高齢発症例においてはアミロイド沈着以外の因子も神経障害に影響している可能性を示唆している。末梢神経障害は FAP 患者の QOL に密接に影響することから、高齢発症例の末梢神経障害の機序解明と病態に応じた新しい治療戦略の開発の必要性が高まってきている。

2. 研究の目的

日本の二大集積地における若年発症例は、解離性感覚障害とよばれる振動覚・関節位置覚等の深部感覚と比較して高度な触覚・温痛覚等の表在感覚障害を呈し、嘔吐、下痢・便秘、起立性低血圧、排尿障害などの自律神経症候が顕著であることを特徴とする。これらは従来から教科書に記載されてきた典型的な FAP の臨床像である。これに対して、非集積地の高齢発症例は、深部感覚と表在感覚が同程度に障害され、自律神経障害は特に病初期には軽度である。われわれの予備的な検討では、電子顕微鏡下での観察にて若年発症例のアミロイドに隣接した無髄線維関連のシュワン細胞は萎縮して無髄線維が脱落しているのに対し、有髄線維は髄鞘・軸索ともに保たれる傾向があった。アミロイドに接した基底膜および細胞膜は不明瞭になっており、アミロイドの浸潤によるシュワン細胞の破壊が小径線維優位の神経線維脱落を引き起こしていることが推測される。これに対して、非集積地の高齢発症例では末梢神経のアミロイド沈着は若年発症例と比較して少ないが、有髄線維の脱落の程度は若年発症例より高度であり、障害される神経線維の選択性は認めない (Koike et al., *Neurology* 2004)。高齢発症例のアミロイドに接したシュワン細胞の萎縮は目立たず、基底膜および細胞膜の構造も保たれる傾向があった。

このことから、高齢発症例ではアミロイド自体によるシュワン細胞の破壊は神経障害の機序において若年発症例ほど重要ではないことが推測される。我々は高齢発症例の神経内鞘の微小血管において tight junction や内皮細胞の連続性の消失などの血液神経関門の破綻を示唆する所見を見いだしており、血管内腔から神経障害を惹起する物質が漏出することがニューロパチーの機序の一つであると考えられる。これらの点をふまえて、本研究では集積地の若年発症例と非集積地の高齢発症例を、特にシュワン細胞と微小血管障害の様式の違いに着目して検討し、神経障害をきたす機序を明らかにし、治療への応用を検討する。

3. 研究の方法

FAP の自然歴に関する検討は少なく、特に非集積地の高齢発症型 FAP ATTR Val30Met に関しては我々が行った後ろ向きの研究のみである (Koike et al., *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012)。薬剤投与例も含めた長期予後を前向きに検討することにより、有効性の確認と有効性を規定する因子の探索を行う。具体的には当院で診断した FAP 症例の既存例も含めた登録システムを構築して、臨床症候・電気生理学的検査所見・血液検査所見などの前向きの情報収集と生体試料のサンプリングを定期的に行う。FAP に関しては今後も新規の症例の consultation が年間 10 例程度はありと予想され、最終的には 50 例程度での長期予後の検討を行う。また、名古屋大学神経内科に腓腹神経生検または剖検を依頼された FAP 全症例の末梢神経系における神経線維の脱落様式、アミロイドの沈着量・沈着部位・形態、および神経内鞘の微小血管の形態を集積地の若年発症例と非集積地の高齢発症例を光学および電子顕微鏡を用いて比較検討する。さらに、トランスサイレチンの免疫電顕を行い、線維状構造物として観察可能なアミロイド以外におけるトランスサイレチンの沈着部位を明らかにするとともに、シュワン細胞の基底膜と細胞膜の形態変化との関連についても検討する。また、これらの臨床病理学的な検討に加え、神経障害・微小血管障害をきたす分子基盤の検討を行う。はじめに細胞外基質構成蛋白の発現および分布を免疫組織化学的に検討する。われわれの予備的な検討では、特に若年発症例のアミロイドとシュワン細胞の基底膜が接した部位は一体化しており、アミロイド構成成分と collagen IV、laminin、fibronectin などの基底膜構成成分の親和性が高いことが推測される。具体的な方法としては、生検および剖検例で得られた組織を用いて DNA マイクロアレイによる解析を行い、コントロール症例と比較して有意な差を認めたものについて、抗体を購入して免疫組織化学的検討を行う。つづいて real time RT-PCR および in situ hybridization により、集積地の若年発症例と非集積地の高齢発症例で異なる、シュワン細胞障害、ひいては神経障害を規定する遺伝子発現プロファイルを明らかにする。さらに Western blot、ELISA 法などを用いて細胞外基質構成蛋白の発現を定量的・生化学的に測定し、どの細胞外基質構成蛋白が key になっているのかを検討する。これらの検討に加えて、FAP、特に非集積地の高齢発症例において多くみられる血液神経関門の破綻 (Koike et al., *Neurology*, in press) に関するメカニズムを同様の手法で明らかにする。具体的には、主な神経内鞘の微小血管構成内皮細胞における tight junction 関連蛋白である claudin-5、occludin、ZO-1 などを中心とした遺伝子発現プロファイル DNA マイクロアレイ、real time RT-PCR、in situ hybridization などを用いて明らかにし、Western blot、ELISA 法などを用いて血液神経関門関連蛋白の発現を定量的・生化学的に測定し、どの蛋白が血液神経関門の破綻に関与しているのかを検討する。

4. 研究成果

集積地の若年発症例のアミロイドは、教科書的なアミロイドの特徴である、良好なコンゴーレ

ッドでの染色性と偏光顕微鏡下での緑色複屈折性を呈し、電子顕微鏡での観察では長いアミロイド線維が容易に観察できた。これに対して、非集積地の高齢発症例のアミロイドは、コンゴレッドでの染色性と複屈折性が弱い傾向があり、電子顕微鏡下では、網の目状の短い線維がみられた。有髄線維および無髄線維の軸索はシュワン細胞に囲まれているが、集積地の若年発症例ではアミロイド線維に接した基底膜と細胞膜が不明瞭になっており、特に無髄線維の軸索を囲むシュワン細胞の萎縮が目立った。萎縮したシュワン細胞内の無髄線維は消失している場合が多かったのに対し、有髄線維、特に大径有髄線維はアミロイドに接していても髄鞘と軸索の構造は保たれる傾向があった。このことから、集積地の若年発症例の特徴である無髄線維を含めた小径線維優位の神経線維脱落は沈着したアミロイド自体によるシュワン細胞への直接障害が引き起こしていることが示唆された。

これに対して、非集積地の高齢発症例では、アミロイド線維に接したシュワン細胞の形態は集積地の若年発症例と比較して保たれる傾向があった。アミロイド線維に接しているにも関わらずシュワン細胞の基底膜および細胞膜の不明瞭化は集積地の若年発症例ほど顕著ではなく、シュワン細胞内の無髄線維も保たれている場合が多かった。このことから、非集積地の高齢発症例にみられる短いアミロイド線維が周囲の組織におよぼす障害の程度は、集積地の若年発症例でみられる長いアミロイド線維よりも軽度であることが推測された。

また、FAP 患者の末梢神経では、神経内鞘微小血管の基底膜肥厚や内皮細胞の形態変化などが高頻度に見られ、隣接した内皮細胞間の tight junction 消失や、内皮細胞の形態変化に伴う間隙の形成などの血液神経関門の破綻を示唆する所見も認められた。血液神経関門の破綻を示唆する所見はアミロイドが沈着していない部位にも存在し、集積地の若年発症例よりもむしろアミロイド沈着量が少ない傾向がある非集積地の高齢発症例で高頻度に見られた。FAP で産生される異型トランスサイレチンは発症前から常に血中に存在していることから、長年にわたる異型トランスサイレチンへの曝露が内皮細胞の異常を引き起こした可能性が示唆された。血液神経関門の破綻に伴って血液中のトランスサイレチンが神経内鞘へ容易に漏出することになることから、特に非集積地の高齢発症例では単量体やオリゴマーなどのトランスサイレチンが重合して線維状の構造を形成する前のアミロイド前駆体が神経障害を惹起していることが示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計21件（うち査読付論文 20件 / うち国際共著 2件 / うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Ueda Mitsuharu, Sekijima Yoshiki, Koike Haruki, Yamashita Taro, Yoshinaga Tsuneaki, Ishii Tomonori, Ando Yukio	4. 巻 414
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 J Neurol Sci	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 Yamashita Taro, Ueda Mitsuharu, Sekijima Yoshiki, Yoshinaga Tsuneaki, Kodaira Minori, Koike Haruki, Katsuno Masahisa, Sobue Gen, Zhang Xiaoping, White Matthew T, Sweetser Marianne T, Wang Jing Jing, Ando Yukio	4. 巻 -
2. 論文標題 Patisiran, an RNAi therapeutic for patients with hereditary transthyretin mediated amyloidosis: sub analysis in Japanese patients from the APOLLO study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neurology and Clinical Neuroscience	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/ncn3.12396	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 Koike Haruki, Katsuno Masahisa	4. 巻 61
2. 論文標題 Expanding the spectrum of transthyretin amyloidosis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Muscle & Nerve	6. 最初と最後の頁 3 ~ 4
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/mus.26741	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, Koike Haruki, Slama Michel, Coelho Teresa	4. 巻 15
2. 論文標題 Hereditary transthyretin amyloidosis: a model of medical progress for a fatal disease	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nature Reviews Neurology	6. 最初と最後の頁 387 ~ 404
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41582-019-0210-4	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 Koike Haruki, Katsuno Masahisa	4. 巻 7
2. 論文標題 Ultrastructure in Transthyretin Amyloidosis: From Pathophysiology to Therapeutic Insights	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biomedicines	6. 最初と最後の頁 11 ~ 11
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/biomedicines7010011	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 Koike Haruki, Fukami Yuki, Nishi Ryoji, Kawagashira Yuichi, Iijima Masahiro, Sobue Gen, Katsuno Masahisa	4. 巻 7
2. 論文標題 Clinicopathological spectrum and recent advances in the treatment of hereditary transthyretin amyloidosis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neurology and Clinical Neuroscience	6. 最初と最後の頁 166 ~ 173
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 Koike Haruki, Nakamura Tomohiko, Nishi Ryoji, Ikeda Shohei, Kawagashira Yuichi, Iijima Masahiro, Yasuda Takeshi, Mukai Eiichiro, Date Yukari, Shiomu Kazutaka, Nakazato Masamitsu, Katsuno Masahisa, Sobue Gen	4. 巻 26
2. 論文標題 Common clinicopathological features in late-onset hereditary transthyretin amyloidosis (Ala97Gly, Val94Gly and Val30Met)	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Amyloid	6. 最初と最後の頁 24 ~ 25
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/13506129.2019.1582495	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 Koike Haruki, Nishi Ryoji, Ikeda Shohei, Kawagashira Yuichi, Iijima Masahiro, Katsuno Masahisa, Sobue Gen	4. 巻 26
2. 論文標題 Evolution of amyloid fibrils in hereditary transthyretin amyloidosis: an ultrastructural study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Amyloid	6. 最初と最後の頁 26 ~ 26
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/13506129.2019.1582496	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 Nakamura Tomohiko, Koike Haruki, Nishi Ryoji, Ikeda Shohei, Kawagashira Yuichi, Iijima Masahiro, Katsuno Masahisa, Sobue Gen	4. 巻 26
2. 論文標題 Cardiovascular autonomic functions in late-onset hereditary transthyretin amyloidosis with Val30Met mutation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Amyloid	6. 最初と最後の頁 6~6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/13506129.2019.1582018	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 Koike Haruki, Nakamura Tomohiko, Nishi Ryoji, Ikeda Shohei, Kawagashira Yuichi, Iijima Masahiro, Katsuno Masahisa, Sobue Gen	4. 巻 26
2. 論文標題 Cardiac and peripheral vasomotor autonomic functions in hereditary transthyretin amyloidosis with non-Val30Met mutation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Amyloid	6. 最初と最後の頁 13~14
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/13506129.2019.1582023	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 D, Koike H, Slama M, Coelho T.	4. 巻 -
2. 論文標題 Transthyretin amyloidosis: a model of medical progress for a fatal disease.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nat Rev Neurol	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) 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 該当する

1. 著者名 Koike H, Nakamura T, Nishi R, Ikeda S, Kawagashira Y, Iijima M, Yasuda T, Mukai E, Date Y, Shiomi K, Nakazato M, Katsuno M, Sobue G.	4. 巻 -
2. 論文標題 Common clinicopathological features in late-onset hereditary transthyretin amyloidosis (A1a97Gly, Val94Gly, and Val30Met).	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Amyloid	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) 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 Koike H, Nishi R, Ikeda S, Kawagashira Y, Iijima M, Katsuno M, Sobue G.	4. 巻 -
2. 論文標題 Evolution of amyloid fibrils in hereditary transthyretin amyloidosis: an ultrastructural study.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Amyloid	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) 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 Koike H, Nakamura T, Nishi R, Ikeda S, Kawagashira Y, Iijima M, Katsuno M, Sobue G.	4. 巻 -
2. 論文標題 Cardiac and peripheral vasomotor autonomic functions in hereditary transthyretin amyloidosis with non-Val30Met mutation.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Amyloid	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) 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 Nakamura T, Koike H, Nishi R, Ikeda S, Kawagashira Y, Iijima M, Katsuno M, Sobue G.	4. 巻 -
2. 論文標題 Cardiovascular autonomic functions in late-onset hereditary transthyretin amyloidosis with Val30Met mutation.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Amyloid	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) 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 Koike H, Katsuno M.	4. 巻 7
2. 論文標題 Ultrastructure in transthyretin amyloidosis: from pathophysiology to therapeutic insights	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biomedicines	6. 最初と最後の頁 11
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/biomedicines7010011	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 Koike H, Nishi R, Ikeda S, Kawagashira Y, Iijima M, Sakurai T, Shimohata T, Katsuno M, Sobue G.	4. 巻 394
2. 論文標題 The morphology of amyloid fibrils and their impact on tissue damage in hereditary transthyretin amyloidosis: An ultrastructural study.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Neurol Sci	6. 最初と最後の頁 99-106
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jns.2018.09.011	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 Koike H, Nakamura T, Nishi R, Ikeda S, Kawagashira Y, Iijima M, Katsuno M, Sobue G.	4. 巻 57
2. 論文標題 Widespread cardiac and vasomotor autonomic dysfunction in von-Val30Met hereditary transthyretin amyloidosis.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Intern Med	6. 最初と最後の頁 3365-3370
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.1113-18	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 Koike H, Yasuda T, Nishi R, Ikeda S, Kawagashira Y, Iijima M, Sobue G, Katsuno M.	4. 巻 25
2. 論文標題 Systemic angiopathy and axonopathy in hereditary transthyretin amyloidosis with Ala97Gly (p. Ala117Gly) mutation: a post-mortem analysis.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Amyloid	6. 最初と最後の頁 141-142
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/13506129.2018.1474734	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 Koike H, Ikeda S, Takahashi M, Kawagashira Y, Iijima M, Misumi Y, Ando Y, Ikeda SI, Katsuno M, Sobue G	4. 巻 24(suppl)
2. 論文標題 Disruption of blood-nerve barriers in hereditary transthyretin (ATTR) amyloidosis.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Amyloid	6. 最初と最後の頁 89-90
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/13506129.2017.1278691.	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 Koike H, Nakamura T, Hashizume A, Nishi R, Ikeda S, Kawagashira Y, Iijima M, Katsuno M, Sobue G	4. 巻 264
2. 論文標題 Cardiac and peripheral vasomotor autonomic functions in late-onset transthyretin Val30Met familial amyloid polyneuropathy.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Neurol	6. 最初と最後の頁 2293-2302
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00415-017-8629-2.	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18件 (うち招待講演 5件 / うち国際学会 16件)

1. 発表者名 Koike H
2. 発表標題 Pathology of familial amyloid polyneuropathy.
3. 学会等名 19th International congress of Neuropathology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Koike H
2. 発表標題 Diagnosis and treatment of peripheral neuropathies.
3. 学会等名 The XVIth International Symposium on Amyloidosis (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Koike H, Nishi R, Ikeda S, Kawagashira Y, Iijima M, Misumi Y, Ando Y, Ikeda SI, Katsuno M, Sobue G
2. 発表標題 Vasculopathy in hereditary transthyretin amyloidosis: an electron microscopic study.
3. 学会等名 19th International congress of Neuropathology (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Koike H, Nishi R, Ikeda S, Kawagashira Y, Iijima M, Katsuno M, Sobue G
2. 発表標題 Evolution of amyloid fibrils in transthyretin familial amyloid polyneuropathy: an ultrastructural study.
3. 学会等名 2018 Peripheral Nerve Society Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Koike H, Nishi R, Ikeda S, Kawagashira Y, Iijima M, Katsuno M, Sobue G
2. 発表標題 Evolution of amyloid fibrils in hereditary ATTR amyloidosis:an ultrastructural study.
3. 学会等名 The XVIth International Symposium on Amyloidosis (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Koike H, Nishi R, Ikeda S, Kawagashira Y, Iijima M, Yasuda T, Mukai E, Date Y, Shiomi K, Nakazato M, Katsuno M, Sobue G
2. 発表標題 Common clinicopathological features in late-onset hereditary ATTR amyloidosis (Ala97Gly, Val94Gly, and Val30Met).
3. 学会等名 The XVIth International Symposium on Amyloidosis (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Koike H, Nakamura T, Nishi R, Ikeda S, Kawagashira Y, Iijima M, Katsuno M, Sobue G
2. 発表標題 Cardiac and peripheral vasomotor autonomic functions in hereditary ATTR amyloidosis with non-Val30Met mutation.
3. 学会等名 The XVIth International Symposium on Amyloidosis (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Nakamura T, Koike H, Nishi R, Ikeda S, Kawagashira Y, Iijima M, Katsuno M, Sobue G
2. 発表標題 Cardiac and peripheral vasomotor autonomic functions in hereditary ATTR amyloidosis with Val30Met mutation.
3. 学会等名 The XVIth International Symposium on Amyloidosis (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yamashita Y, Sekijima Y, Koike H, Ueda M, Yoshinaga T, Kodaira M, Sobue G, Katsuno M, Singh T, Hashimoto Y, Kadam K, Hou A, Ando Y
2. 発表標題 Patisiran, an investigational RNAi therapeutic for patients with hereditary transthyretin-mediated (hATTR) amyloidosis: Phase 3 APOLLO study subanalysis of Japanese patients.
3. 学会等名 The XVIth International Symposium on Amyloidosis (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Sekijima Y, Yazaki M, Ueda M, Koike H, Yamada M, Ando Y
2. 発表標題 First nationwide survey on systemic wild-type ATTR amyloidosis in Japan.
3. 学会等名 The XVIth International Symposium on Amyloidosis (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小池春樹
2. 発表標題 末梢神経疾患をめぐる病態と治療法の新展開
3. 学会等名 第59回日本神経学会学術大会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小池春樹
2. 発表標題 痛みの神経病理
3. 学会等名 第29回日本末梢神経学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Koike H
2. 発表標題 Diagnosis and treatment of peripheral neuropathies
3. 学会等名 The XVIth International Symposium on Amyloidosis (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Koike H, Nishi R, Ikeda S, Kawagashira Y, Iijima M, Katsuno M, Sobue G
2. 発表標題 Evolution of amyloid fibrils in hereditary ATTR amyloidosis: an ultrastructural study
3. 学会等名 The XVIth International Symposium on Amyloidosis (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Koike H, Nishi R, Ikeda S, Kawagashira Y, Iijima M, Yasuda T, Mukai E, Date Y, Shiomi K, Nakazato M, Katsuno M, Sobue G
2. 発表標題 Common clinicopathological features in late-onset hereditary ATTR amyloidosis (Ala97Gly, Val94Gly, and Val30Met)
3. 学会等名 The XVIth International Symposium on Amyloidosis (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Koike H, Nakamura T, Nishi R, Ikeda S, Kawagashira Y, Iijima M, Katsuno M, Sobue G
2. 発表標題 Cardiac and peripheral vasomotor autonomic functions in hereditary ATTR amyloidosis with non-Val30Met mutation
3. 学会等名 The XVIth International Symposium on Amyloidosis (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Nakamura T, Koike H, Nishi R, Ikeda S, Kawagashira Y, Iijima M, Katsuno M, Sobue G
2. 発表標題 Cardiac and peripheral vasomotor autonomic functions in late-onset hereditary ATTR amyloidosis with Val30Met mutation
3. 学会等名 The XVIth International Symposium on Amyloidosis (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Koike H, Ikeda S, Takahashi M, Kawagashira Y, Iijima M, Misumi Y, Ando Y, Ikeda SI, Katsuno M, Sobue G
2. 発表標題 Schwann cell and endothelial cell damage in transthyretin familial amyloid polyneuropathy
3. 学会等名 2017 PNS Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔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	飯島 正博 (Iijima Masahiro) (40437041)	名古屋大学・医学部附属病院・特任准教授 (13901)	

6. 研究組織（つづき）

	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	川頭 祐一 (Kawagashira Yuichi) (40569779)	名古屋大学・医学部附属病院・病院講師 (13901)	
研究 分担者	勝野 雅央 (Katsuno Masahisa) (50402566)	名古屋大学・医学系研究科・教授 (13901)	