

令和 2 年 6 月 5 日現在

機関番号：17401

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2019

課題番号：18K15455

研究課題名(和文) 新視点に基づくFAPの超早期診断法の確立：喫緊の臨床治験に向けて

研究課題名(英文) Establishment of ultra-early diagnostic methods for familial amyloid polyneuropathy

研究代表者

増田 曜章 (Masuda, Teruaki)

熊本大学・病院・助教

研究者番号：50464459

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー (TTR-FAP) 患者で最も早期に出現する小径線維ニューロパチーに着目して、本症のバイオマーカーの開発を行った。病理組織学的解析では、汗腺周囲神経より表皮内神経の脱落を早期より認めることが明らかとなった。また、TTR-FAP患者で早期より認められる体幹部の感覚障害は小径線維ニューロパチーが原因であることをはじめて明らかにした。さらに本研究で確立したMR-neurographyや瞳孔機能解析も患者の病態を反映する検査法であり、これらの検査を組み合わせることで本症の超早期診断および病態評価に有用な評価アルゴリズムを考案した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

様々な疾患修飾療法が開発され、根治療法が望める時代になったTTR-FAPにおいて、本研究で考案した検査法を用いて小径線維の異常を検出し、早期診断および早期治療に導くことで、TTR-FAP患者のQOLおよび生命予後の改善が期待できる。さらに、本研究の評価法は、糖尿病や他のアミロイドニューロパチーをはじめ様々な小径線維ニューロパチーを来す疾患の評価法としても応用可能であり、臨床試験のバイオマーカーとしても期待される。

研究成果の概要(英文)：In this study, we focused on small fiber neuropathy, which presents earliest in patients with transthyretin-type familial amyloid polyneuropathy (TTR-FAP), to develop a suitable biomarker for the disease. Histopathological analysis revealed early denervation of intraepidermal rather than sweat gland nerves. Additionally, we found that sensory deficits in the anterior trunk of patients with early stage TTR-FAP were caused by small fiber neuropathy. Furthermore, MR-neurography and pupillometry methods established in this study, were found to reflect the disease state of patients. By combining these methods, we devised an evaluation algorithm for ultra-early diagnosis and evaluation of the disease state.

研究分野：脳神経内科学

キーワード：トランスサイレチン アミロイドーシス 小径線維ニューロパチー 自律神経 皮膚生検

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー (transthyretin-type familial amyloid polyneuropathy: TTR-FAP (別名: 遺伝性トランスサイレチンアミロイドーシス)) は、遺伝的に変異を起こしたトランスサイレチン (TTR) を前駆蛋白質とするアミロイド線維が、末梢神経、眼、心臓、消化管など全身諸臓器にアミロイド沈着をきたし、臓器障害を引き起こす遺伝性疾患である。TTR の遺伝子変異はこれまでに 150 種以上の点変異が見出されているが、V30M 変異型の頻度が最も高く、熊本県や長野県に世界的な集積地がある。しかし、近年は日本各地で集積地と関連のない症例が多く診断され、全国に予想より遙かに多い患者が存在することが明らかとなり、日常診療でも注意すべき疾患となってきた。近年、従来の肝移植術に加え、TTR 四量体安定化剤が実用化され、現在臨床治験中の small interfering RNA (siRNA) 療法も実用化間近となり、世界的にも TTR-FAP の根治的治療の研究は目覚ましく発展している。これらの治療はいずれも発症早期からの治療介入が最も効果を示すことから、本疾患の早期診断および早期治療の重要性は増している。TTR-FAP 患者では、感覚障害、自律神経障害といった小径線維の異常が、本疾患群患者で最も早期から出現するものであり、これらをいかに迅速かつ正確に検出し治療に導くかが、本疾患群患者の生命予後、QOL を保証する決め手となる。しかし、小径線維の異常を、ごく早期から客観的、定量的、かつ高感度に評価することは容易でない。さらに、申請者らの研究グループが開発した抗体治療 (Ando Y, et al: Amyloid 2017) が前臨床試験の段階となった今、いかにして小径線維の異常を早期に検出し、進行度を評価するか、いかなる時期までに各種新規薬物治療を開始すれば、より良い効果が得られるか、が TTR-FAP の研究および診療において重要な喫緊の課題となっている。

2. 研究の目的

申請者は過去 3 年間、自身を研究代表者とする科学研究費補助金を獲得し、「小径線維ニューロパチーにおける革新的な評価法の確立と新たな診断マーカーの探索」に努めてきた (H27-29 年度、若手研究 B)。同研究により、皮神経に着目した病理学的検査法が TTR-FAP の早期診断指標として極めて有用であることを新たにつきとめ、報告 (Masuda T, et al. Neurology 2017) するなど、一定の成果を挙げてきた。しかし、更に優れた TTR-FAP の診断体制を構築していくには、従来と視点を変えた取り組みにも挑む必要がある。

本研究では、従来の評価法に、「定量性」、「病態に基づく指標」という観点から追加検討をすることにより、さらに独自性の高い、かつ実用的な発症早期診断法を創造していくことを目的とした。

3. 研究の方法

TTR-FAP 患者、未発症 TTR 遺伝子保因者、および健常人ボランティアを対象として以下の検討を行った。

病理組織学的解析

(1) 体幹部の小径線維障害の解析

TTR-FAP 患者の多くの症例で早期から認められる体幹腹側正中部の感覚障害に着目し、体幹正中部、体幹側腹部より 3 mm パンチ生検にて採取した生検皮膚組織を用いて、抗 PGP 9.5 抗体で免疫染色し、表皮内神経線維密度を解析し、神経学的評価、神経生理検査などの臨床指標と比較した。

(2) 皮神経障害の評価に最適な小径線維種の同定

下腿腓腹部の生検皮膚組織を用いて、表皮内神経 (adrenergic neuron) と汗腺周囲神経 (cholinergic neuron) を抗 PGP 9.5 抗体で免疫染色し、表皮内神経線維密度、汗腺周囲神経線維密度を解析することで障害度を比較した。

画像検査

MR neurography (MRN) を用いて末梢神経の形態学的評価を行い、神経学的評価、神経生理検査などの臨床指標と比較した。さらに小径線維障害に関連した脳機能領域を同定するための MRI による検討を行った。

その他

ベッドサイドでリアルタイムに検査可能な携帯型電子瞳孔計を用いて瞳孔機能を解析し、神経学的評価、神経生理検査などの臨床指標と比較検討した。また、血清酸化ストレスの解析を行い、自律神経機能検査法や皮神経に着目した病理学的検査法により評価しうる小径線維の障害度との相関について検討した。

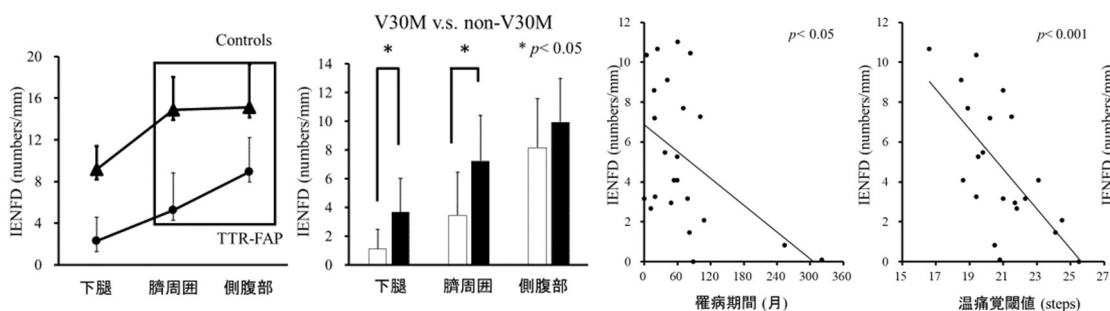
4. 研究成果

TTR-FAP 患者では、早期より体幹正中部にも温度覚低下を認め、定量的感覚検査で同部位の温痛覚閾値上昇を認める他、病理組織学的に皮神経脱落を認めることから、小径線維ニューロパチーがその病態として考えられた。体幹部では長さ依存性に皮神経脱落を認めた。体幹正中部の皮神経脱落は V30M 変異型においてより顕著に減少しており、未発症遺伝子変異保因者においても、IENFD の減少を認めた (図 1)。体幹正中部の IENFD は、臨床的重症度、温痛覚閾値、罹病期間など様々な末梢神経障害の臨床指標と相関し、本症のバイオマーカーとして有用であることが明らかとなった (図 2)。また、病理組織学的解析では、皮神経の中では cholinergic neuron

より、adrenergic neuron が早期から脱落しており、さらに定量的に評価しやすいため、adrenergic neuron の解析が超早期診断により有用であることが示唆された。

図 1. 皮神経脱落の解析

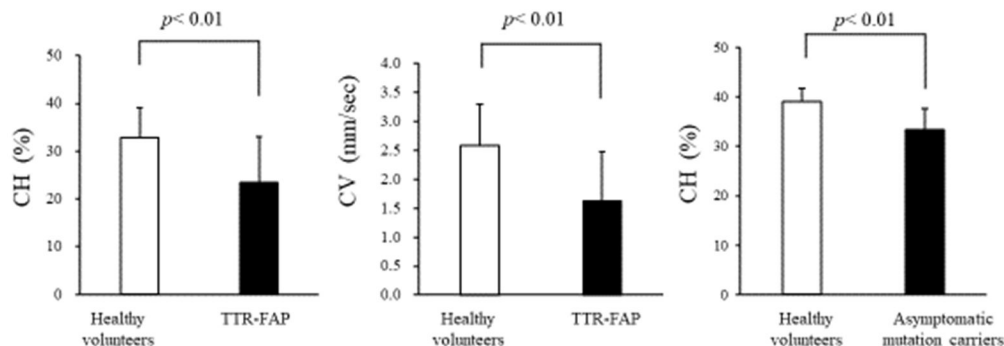
図 2. 体幹正中部 IENFD と臨床指標との関連



本研究で行った画像解析では、健康人ボランティア群と比較し、TTR-FAP 患者群では、MRN にて、坐骨神経および後根神経節など末梢神経近位部で形態学的異常を早期より定量的に検出できることが明らかとなった。また、坐骨神経の断面積は、臨床的重症度、神経伝導検査の重症度など様々な末梢神経障害の臨床指標と相関しており、MRN による末梢神経近位部の評価は、本症における非侵襲的なバイオマーカーの一つとなりうるということが示唆された。一方、本研究では、小径線維障害に関連した脳機能領域の同定に関しては明らかにできなかった。

瞳孔機能解析では、TTR-FAP 患者では、様々な瞳孔機能異常（瞳孔縮瞳率減少、平均縮瞳速度低下、平均散瞳速度低下）を認めた。特に、TTR-FAP 患者の瞳孔縮瞳率は、臨床的重症度、心筋交感神経障害などの様々な自律神経障害のパラメータと相関する他、本症の極早期の症例のみならず、未発症 TTR 遺伝子異常保因者においても、瞳孔縮瞳率の減少を認め、非侵襲かつ定量性に優れた早期診断や病態評価のスクリーニング検査になりうるということが明らかとなった（図 3）。その他、血清を用いた酸化ストレスの解析では、d-ROMs テスト、BAP テストを行ったが、今回の検討では本症の小径線維の障害度や臨床的重症度とは相関はしなかった。

図 3. 瞳孔機能の解析



以上、TTR-FAP の超早期診断や病態評価に有用な様々な評価法を同定した。これらの評価法を用いることで、今後の臨床現場への活用や治験の評価項目として採用され、本疾患患者群の生命予後、QOL 向上につながることを期待される。一方、小径線維ニューロパチーの解析に関しては、スループットが低い点など改良すべきポイントがあるため、今後は本評価法を改良したハイスループットスクリーニング法の開発が必要である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計27件（うち査読付論文 27件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Ogata Hidenori, Isobe Noriko, Zhang Xu, Yamasaki Ryo, Fujii Takayuki, Machida Akira, Morimoto Nobutoshi, Kaida Kenichi, Masuda Teruaki, Ando Yukio, Kuwahara Motoi, Kusunoki Susumu, Nakamura Yuri, Matsushita Takuya, Kira Jun-ichi	4. 巻 339
2. 論文標題 Unique HLA haplotype associations in IgG4 anti-neurofascin 155 antibody-positive chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Neuroimmunology	6. 最初と最後の頁 577139 ~ 577139
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jneuroim.2019.577139	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, Ikenoshita Susumu, Sakamoto Fumi, Shiraishi Shinya, Nakahara Keiichi, Masuda Teruaki, Yamashita Satoshi	4. 巻 19
2. 論文標題 Is ¹²³ I-MIBG Scintigraphy Beneficial or Excessive for the Diagnosis of Parkinson's Disease in the Early Phase?	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neurodegenerative Diseases	6. 最初と最後の頁 88 ~ 95
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000504006	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 Ogata Hidenori, Zhang Xu, Yamasaki Ryo, Fujii Takayuki, Machida Akira, Morimoto Nobutoshi, Kaida Kenichi, Masuda Teruaki, Ando Yukio, Kuwahara Motoi, Kusunoki Susumu, Nakamura Yuri, Matsushita Takuya, Isobe Noriko, Kira Jun ichi	4. 巻 6
2. 論文標題 Intrathecal cytokine profile in neuropathy with anti neurofascin 155 antibody	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Annals of Clinical and Translational Neurology	6. 最初と最後の頁 2304 ~ 2316
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/acn3.50931	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, 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 Misumi Yohei, Ueda Mitsuharu, Masuda Teruaki, Tsuda Yukimoto, Nomura Toshiya, Okada Masamitsu, Inoue Yasuteru, Tasaki Masayoshi, Obayashi Konen, Yamashita Taro, Ando Yukio	4. 巻 93
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 e1587 ~ e1596
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 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 ~ 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 Obayashi Konen, Masuda Teruaki, Tasaki Masayoshi, Ando Yukio, Ueda Mitsuharu	4. 巻 26
2. 論文標題 Serum diacron-reactive oxygen metabolites (d-ROMs) and biological antioxidant potential (BAP) in patients with ATTR-PN	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Amyloid	6. 最初と最後の頁 65 ~ 65
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/13506129.2019.1583183	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 Obayashi Konen, Masuda Teruaki, Tasaki Masayoshi, Ando Yukio, Ueda Mitsuharu	4. 巻 26
2. 論文標題 Evaluation of myoelectrical activities of descending colon by electrointestinogram in patients with ATTRm amyloidosis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Amyloid	6. 最初と最後の頁 66 ~ 66
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/13506129.2019.1583184	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 Kanenawa Kyosuke, Ueda Mitsuharu, Isoguchi Aito, Nomura Toshiya, Tsuda Yukimoto, Masuda Teruaki, Misumi Yohei, Yamashita Taro, Ando Yukio	4. 巻 26
2. 論文標題 Histopathological and biochemical analyses of prostate corpora amylacea	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Amyloid	6. 最初と最後の頁 160 ~ 161
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/13506129.2019.1583189	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 Taro, Ueda Mitsuharu, Misawa Sonoko, Inoue Yasuteru, Masuda Teruaki, Misumi Yohei, Takamatsu Kotaro, Obayashi Konen, Kuwabara Satoshi, Ando Yukio	4. 巻 26
2. 論文標題 Changes in nerve excitability indices in hereditary transthyretin amyloidosis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Amyloid	6. 最初と最後の頁 9 ~ 10
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/13506129.2019.1582480	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 Taro, Ohnishi Koji, Ueda Mitsuharu, Masuda Teruaki, Inoue Yasuteru, Misumi Yohei, Ueda Akihiko, Obayashi Konen, Takeya Motohiro, Ando Yukio	4. 巻 26
2. 論文標題 Transthyretin amyloid-related cerebral angiitis after liver transplantation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Amyloid	6. 最初と最後の頁 11 ~ 12
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/13506129.2019.1583179	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 Masuda Teruaki, Ueda Mitsuharu, Misumi Yohei, Nomura Toshiya, Inoue Yasuteru, Isoguchi Aito, Kanenawa Kyosuke, Tasaki Masayoshi, Yamashita Taro, Sonoda Yui, Obayashi Konen, Ando Yukio	4. 巻 26
2. 論文標題 Reduced intraepidermal nerve fibre density in patients with hereditary transthyretin amyloidosis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Amyloid	6. 最初と最後の頁 79 ~ 80
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/13506129.2019.1583198	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 Isoguchi Aito, Ueda Mitsuharu, Kanenawa Kyosuke, Masuda Teruaki, Misumi Yohei, Yamashita Taro, Obayashi Konen, Ando Yukio	4. 巻 26
2. 論文標題 A novel transgenic mouse model expressing mutant TTR gene causing oculoleptomeningeal type of ATTRm amyloidosis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Amyloid	6. 最初と最後の頁 69 ~ 69
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/13506129.2019.1583190	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 Nakajima Makoto, Takeuchi Yosuke, Nagao Yoichiro, Masuda Teruaki, Yamashita Taro, Yonehara Toshiro, Terasaki Tadashi, Ando Yukio	4. 巻 26
2. 論文標題 Comparison of clinical features in transient focal neurological episodes between hereditary transthyretin type and A type cerebral amyloid angiopathy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Amyloid	6. 最初と最後の頁 81 ~ 82
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/13506129.2019.1583199	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 T, 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 Molecular Neurobiology	6. 最初と最後の頁 8573 ~ 8588
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 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.Y114S)	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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ueda M, Okada M, Mizuguchi M, Kluve-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 MD, Ando Y.	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 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 Hirotaka, 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 増田 曜章, 植田 光晴, 大林 光念, 安東 由喜雄	4. 巻 56
2. 論文標題 遺伝性トランスサイレチンアミロイドーシスの早期診断に有用な皮神経脱落の解析	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 自律神経	6. 最初と最後の頁 264 ~ 268
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 Tasaki M, Ueda M, Hoshii Y, Mizukami M, Matsumoto S, Nakamura M, Yamashita T, Ueda A, Misumi Y, Masuda T, Inoue Y, Torikai T, Nomura T, Tsuda Y, Kanenawa K, Isoguchi A, Okada M, Matsui H, Obayashi K, Ando Y.	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 2018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 Tsuda Y, Yamanaka K, Toyoshima R, Ueda M, Masuda T, Misumi Y, Ogura T, Ando Y.	4. 巻 8
2. 論文標題 Development of transgenic <i>Caenorhabditis elegans</i> 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 M, Misumi Y, Nomura T, Oka W, Isoguchi A, Kanenawa K, Masuda T, Yamashita T, Inoue Y, Ando Y, Ueda M.	4. 巻 68
2. 論文標題 Extreme Adhesion Activity of Amyloid Fibrils Induces Subcutaneous Insulin Resistance	5. 発行年 2018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) doi: 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 Ueda M, Yamashita T, Misumi Y, Masuda T, Ando Y.	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	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 Masuda T, Ueda M, Kitajima M, Morita K, Misumi Y, Yamashita T, Obayashi K, Yamashita Y, Ando Y.	4. 巻 91
2. 論文標題 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 Mitsutake A, Sato T, Katsumata J, Seki T, Maekawa R, Hideyama T, Kishida Y, Masuda T, Ando Y, Shio Y.	4. 巻 7
2. 論文標題 The first Japanese case of biopsy-confirmed small-fiber neuropathy related to celiac disease	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Neurology and Clinical Neuroscience	6. 最初と最後の頁 31 ~ 33
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ncn3.12236	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 増田曜章、植田光晴、安東由喜雄	4. 巻 35
2. 論文標題 神経アミロイドーシスのすべて 2017年診療ガイドライン	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 神経治療学	6. 最初と最後の頁 174 ~ 178
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 増田曜章、安東由喜雄	4. 巻 5
2. 論文標題 家族性アミロイドポリニューロパチーと自律神経障害	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 自律神経	6. 最初と最後の頁 81 ~ 84
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 -

〔学会発表〕 計9件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 増田曜章、植田光晴、三隅洋平、野村隼也、岡田匡充、磯口藍斗、井上泰輝、田崎雅義、山下太郎、大林光念、安東由喜雄
2. 発表標題 遺伝性トランスサイレチンアミロイドーシスにおける体幹部皮神経脱落の検討
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 増田曜章、植田光晴、三隅洋平、野村隼也、山下太郎、大林光念、安東由喜雄
2. 発表標題 遺伝性トランスサイレチンアミロイドーシスにおける体幹部小径線維障害の解析
3. 学会等名 第72回日本自律神経学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 増田曜章、植田光晴、三隅洋平、野村隼也、磯口藍斗、井上泰輝、田崎雅義、山下太郎、大林光念、安東由喜雄
2. 発表標題 遺伝性トランスサイレチンアミロイドーシスにおける体幹部神経障害の病態解析
3. 学会等名 第60回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 増田曜章、植田光晴、森田康祐、北島美香、三隅洋平、井上泰輝、田崎雅義、山下太郎、大林光念、山下康行、安東由喜雄
2. 発表標題 MR neurographyによる遺伝性ATTRアミロイドーシスの末梢神経障害の解析
3. 学会等名 第59回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 増田曜章、植田光晴、安東由喜雄
2. 発表標題 末梢神経疾患 update: 診断と治療のピットフォール (アミロイドニューロパチーの診療のピットフォール)
3. 学会等名 第59回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 増田曜章、植田光晴、三隅洋平、野村隼也、山下太郎、大林光念、安東由喜雄
2. 発表標題 医原性トランスサイレチンアミロイドニューロパチーの臨床病態解析
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～2019年

1. 発表者名 増田曜章、植田光晴、三隅洋平、野村隼也、園田優衣、山下太郎、大林光念、安東由喜雄
2. 発表標題 医原性トランスサイレチンアミロイドニューロパチーにおける末梢神経障害の病態解析
3. 学会等名 第29回日本末梢神経学会学術集会
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 増田曜章、植田光晴、永利知佳子、三隅洋平、井上泰輝、野村隼也、山下太郎、大林光念、安東由喜雄
2. 発表標題 トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチーの早期診断における瞳孔機能解析の有用性
3. 学会等名 第71回日本自律神経学会総会
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 増田曜章、植田光晴、牧美充、三隅洋平、井上泰輝、杉村勇輔、中島誠、山下太郎、田崎雅義、大林光念、安東由喜雄
2. 発表標題 遺伝性ATTR型脳アミロイド血管症/眼軟膜アミロイドーシスの臨床像
3. 学会等名 第44回日本脳卒中学会学術集会
4. 発表年 2018年～2019年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 増田 曜章, 植田 光晴, 安東 由喜雄	4. 発行年 2019年
2. 出版社 中外医学社	5. 総ページ数 2
3. 書名 検査からみる神経疾患 SUDOSCAN. Clinical Neuroscience 37	

1. 著者名 増田曜章、植田光晴、安東由喜雄	4. 発行年 2018年
2. 出版社 技術情報協会	5. 総ページ数 538
3. 書名 希少疾患用医薬品の適応拡大と事業性評価: トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー	

〔産業財産権〕

〔その他〕

熊本大学病院脳神経内科 ホームページ http://kumadai-neurology.com/

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
---------------------------	-----------------------	----