

令和 4 年 4 月 25 日現在

機関番号：13601  
 研究種目：基盤研究(C) (一般)  
 研究期間：2019～2021  
 課題番号：19K07959  
 研究課題名(和文) ATTR脳アミロイドアンギオパチーの自然史・病態解明と治療法開発のための基盤構築

研究課題名(英文) Construction of infrastructure for elucidation of pathogenesis and therapeutic development of ATTR-type cerebral amyloid angiopathy

研究代表者  
 関島 良樹 (Sekijima, Yoshiki)  
 信州大学・学術研究院医学系・教授

研究者番号：60322715  
 交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：ATTR型脳アミロイドアンギオパチー(CAA)の臨床的特徴とPiB-PETを用いた脳アミロイドの分布および進展形式の解明を行った。  
 解析した31名中8名でCAAによる中枢神経症状を認め、発症から中枢神経症状出現のまでの期間は平均17年であった。症状の内訳は、TFNEs7名、多発性小脳出血2名、認知症2名であった。PiBの集積は罹病期間に相関していた。アミロイド増加率は男性に比べ女性が有意に大きかった。同一患者の2回の解析では、2回目のPETでアミロイドの有意な増加を認めた。脳へのアミロイド沈着は、発症約10年後に小脳上部表面から始まり、15年後頃には小脳全体、シルビウス裂、大脳縦裂に広がった。

#### 研究成果の学術的意義や社会的意義

遺伝性ATTRアミロイドーシスは末梢神経障害や心筋症を主症状とする疾患であるが、肝移植、TTR四量体安定化薬(タファミジス)、核酸医薬(パチシラン)などの開発によりこれらが克服され、本症患者の予後が改善している。しかし、これらの症状は中枢神経のアミロイドーシスには無効なため、長期生存患者で脳アミロイドアンギオパチーによる中枢神経症状が大きな問題となっている。  
 本研究により遺伝性ATTRアミロイドーシスの中枢神経症状の特徴が明らかになった。またPiB-PETが本症における脳アミロイド沈着の早期診断および治療効果判定に有用なバイオマーカーであることが明らかになった。

研究成果の概要(英文)：We investigated the clinical characteristics, and distribution and progression pattern of ATTR-type CAA by using PiB-PET imaging.

We enrolled 31 ATTRv amyloidosis patients. Eight patients developed CNS symptoms due to CAA. Mean duration of illness from onset to CNS symptom onset was 17 years. Seven patients developed TFNEs, 2 developed multiple cerebellar hemorrhages, and 2 developed cognitive decline. The amount of PiB accumulation increased as a function of disease duration. Annual increase rate of SUVR in female was significantly greater as compared with that in male. SUVR was significantly increased at the follow-up PET analysis as compared with the first PET analysis. The 3D-SSP analysis demonstrated that CNS amyloid deposition started in the upper middle surface of cerebellar cortex around 10 years after onset, and then spread out into entire surface of cerebellum, Sylvian fissure, and anterior part of longitudinal fissure of cerebrum around 15 years after onset.

研究分野：神経内科学

キーワード：アミロイド トランスサイレチン 遺伝性ATTRアミロイドーシス 脳アミロイドアンギオパチー PiB-PET

1. 研究開始当初の背景

遺伝性 ATTR アミロイドーシスは末梢神経障害や心筋症を主症状とする疾患であったが、肝移植、TTR 四量体安定化薬 (ジフルニサル、タファミジス)、核酸医薬 (パチシラン、イノテルセン) などの開発によりこれらが克服され、本症患者の予後が改善している<sup>1-4</sup>。しかし、これらの症状は中枢神経のアミロイドーシスには無効なため、長期生存患者で脳アミロイドアンギオパチーによる中枢神経症状が大きな問題となっている<sup>5-7</sup>。このような状況の中で、ATTR 型脳アミロイドアンギオパチーの臨床的特徴の解明およびバイオマーカーの開発が喫緊の課題であった。

2. 研究の目的

ATTR 型脳アミロイドアンギオパチーの臨床的特徴を解明し、PiB-PET を用いて ATTR アミロイドの脳沈着の分布および進展様式を明らかにする。

3. 研究の方法

TTR 遺伝子 V30M (p. V50M) 変異を有する遺伝性 ATTR アミロイドーシス患者 31 名 (男性 19 名、女性 12 名) を解析した。全例で PiB-PET を実施し、15 名では複数回 PET を実施した。

発症年齢の平均は  $34.4 \pm 8.6$  歳、研究組み入れ時の年齢の平均は  $50.1 \pm 11.7$  歳であった。20 名が肝移植を受けており、13 名が薬剤治療を受けていた (4 名は肝移植と薬剤治療の両方で治療)。2 名は未治療の患者であった。PiB-PET では CortexID Suite (GE Healthcare, Waukesha, WI) を用いた関心領域の自動設定を行い、客観的な standardized uptake value ratio (SUVR) の評価を可能とした。また、健常者脳のデータベースと比較し 3D-SSP z-score イメージ画像を作成した。

4. 研究成果

(1) 31 名中 8 名 (男性 2 名、女性 6 名) で脳アミロイドアンギオパチーによる中枢神経症状を認め、発症から中枢神経症状出現のまでの期間は 12~21 年 (平均  $17 \pm 3.1$  年) であった。症状の内訳は、一過性局所神経症状 (TFNEs) を 7 名、多発性小脳出血を 2 名、認知機能障害を 2 名で認めた。

(2) 脳への ATTR アミロイド沈着は、ATTR アミロイドーシス発症からの期間に強く相関していた (correlation coefficient = 0.67,  $P < 0.001$ , 図 1)。

(3) アミロイドの増加率 (SUVR の増加率) は男性 (0.005/年) に比べ女性 (0.013/年) の方が有意に大きかった ( $P = 0.046$ , 図 1)

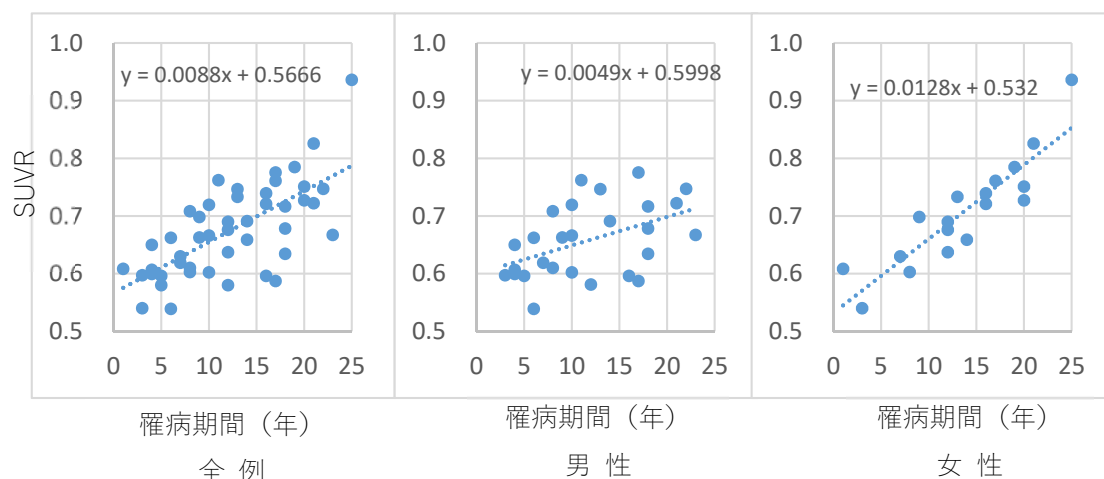


図 1 罹病期間と PiB-PET で評価した脳アミロイド沈着 (SUVR) との関連

3) 2 年から 5 年のインターバルをあけた同一患者の PiB-PET の解析では、初回に比べ 2 回目の検査でアミロイドの有意な増加を認めた ( $P = 0.002$ )。

(4) 3D-SSP z-score イメージ画像の解析では、脳へのアミロイド沈着はATTR アミロイドーシス発症約 10 年後に小脳上部表面から始まり、約 15 年後には小脳全体、シルビウス裂、大脳縦裂に広がり、20 年後以降には大脳全体に広がった。

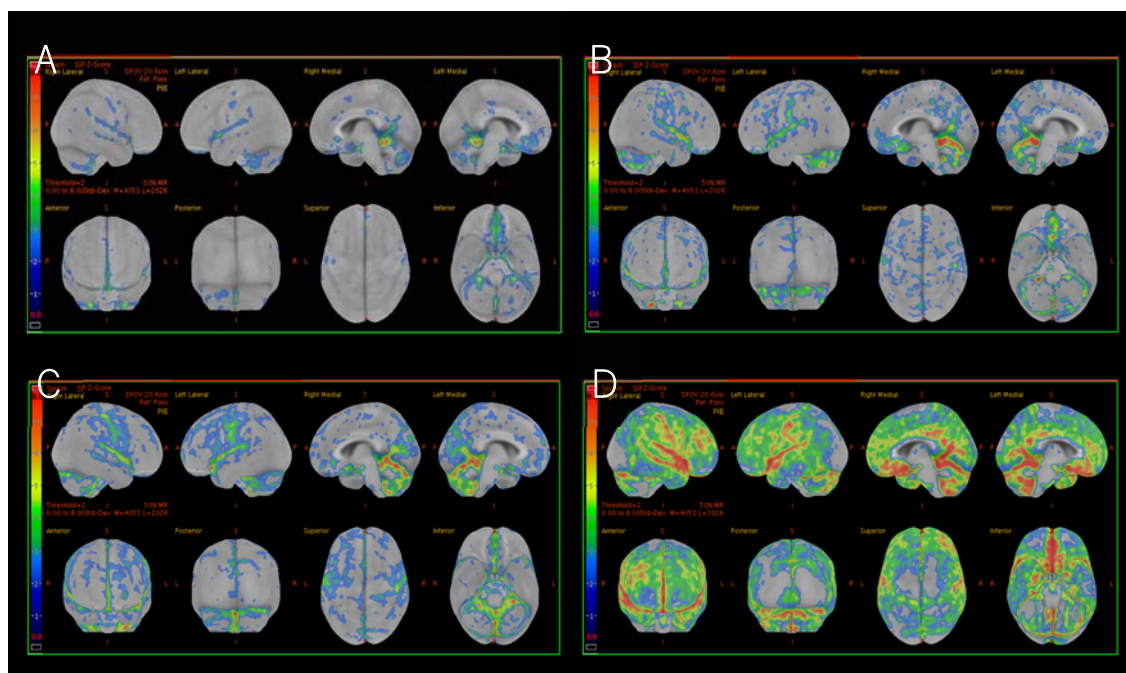


図 2 PiB-PET の 3D-SSP z-score イメージ画像

(A) 発症 9 年後 (B) 発症 13 年後 (C) 発症 19 年後 (D) 発症 25 年後

(5) 上記の研究結果から、PiB-PET は ATTR 型脳アミロイドアンギオパチーの早期診断や治療効果判定の評価に有用なバイオマーカーであることが明らかになった。また、女性が脳アミロイドアンギオパチー発症の危険因子であることが明らかになった。

#### <引用文献>

1. Berk JL, Suhr OB, Obici L, et al. Repurposing diflunisal for familial amyloid polyneuropathy: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;310:2658-2667.
2. Coelho T, Maia LF, Martins da Silva A, et al. Tafamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropathy: a randomized, controlled trial. *Neurology*. 2012;79:785-792.
3. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, et al. Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2018;379:1007-1016.
4. Adams D, Gonzalez-Duarte A, O'Riordan WD, et al. Patisiran, an RNAi therapeutic, for hereditary transthyretin amyloidosis. *N Engl J Med*. 2018;379:11-21.
5. Maia LF, Magalhaes R, Freitas J, et al. CNS involvement in V30M transthyretin amyloidosis: clinical, neuropathological and biochemical findings. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;86:159-167.
6. Sekijima Y, Yazaki M, Oguchi K, et al. Cerebral amyloid angiopathy in posttransplant patients with hereditary ATTR amyloidosis. *Neurology*. 2016;87:773-781.
7. Dardiotis E, Andreou S, Aloizou AM, et al. The frequency of central nervous system complications in the Cypriot cohort of ATTRV30M neuropathy transplanted patients. *Neurol Sci*. 2020;41:1163-1170.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計40件（うち査読付論文 25件 / うち国際共著 3件 / うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Ohashi Nobuhiko, Katoh Nagaaki, Kasuga Kazuki, Yoshinaga Tsuneaki, Kametani Fuyuki, Yazaki Masahide, Sekijima Yoshiki	4. 巻 -
2. 論文標題 AH amyloid neuropathy: a novel clinical phenotype confirmed by histopathology and mass spectrometry	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Amyloid	6. 最初と最後の頁 1~2
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/13506129.2022.2049745	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 Ichimata Shojiro, Katoh Nagaaki, Abe Ryuta, Yoshinaga Tsuneaki, Kametani Fuyuki, Yazaki Masahide, Kusama Yukiko, Sano Kenji, Uehara Takeshi, Sekijima Yoshiki	4. 巻 29
2. 論文標題 Somatostatin-derived amyloid deposition associated with duodenal neuroendocrine tumour (NET): a report of novel localised amyloidosis associated with NET	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Amyloid	6. 最初と最後の頁 64~65
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/13506129.2021.1979513	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 Takahashi Yusuke, Ohashi Nobuhiko, Takasone Ken, Yoshinaga Tsuneaki, Yazaki Masahide, Roberts Michael, Glidden Paul F., Sekijima Yoshiki	4. 巻 -
2. 論文標題 CSF/plasma levels, transthyretin stabilisation and safety of multiple doses of tolcapone in subjects with hereditary ATTR amyloidosis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Amyloid	6. 最初と最後の頁 1~7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/13506129.2022.2056011	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 Uehara Masashi, Kuraishi Shugo, Ikegami Shota, Oba Hiroki, Takizawa Takashi, Munakata Ryo, Hatakenaka Terue, Kamanaka Takayuki, Miyaoka Yoshinari, Sekijima Yoshiki, Takahashi Jun	4. 巻 -
2. 論文標題 Cervical myelopathy due to amyloid deposition with accompanying cardiac abnormalities	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The Journal of Spinal Cord Medicine	6. 最初と最後の頁 1~5
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/10790268.2022.2027322	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 Hasegawa Kanae, Uzui Hiroyasu, Fukuoka Yoshitomo, Miyanaga Dai, Shiomi Yuichiro, Tama Naoto, Ikeda Hiroyuki, Ishida Kentaro, Miyazaki Shinsuke, Sekijima Yoshiki, Naiki Hironobu, Tada Hiroshi	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 International Heart Journal	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 Ichimata Shojiro, Hata Yukiko, Katoh Nagaaki, Kametani Fuyuki, Yazaki Masahide, Sekijima Yoshiki, Nishida Naoki	4. 巻 -
2. 論文標題 Novel histopathological deposition patterns of EGF-containing fibulin-like extracellular matrix protein 1 amyloidosis: an autopsy case exhibiting a possible association between AEFEMP1 amyloidosis and elastic fibres	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Amyloid	6. 最初と最後の頁 1 ~ 2
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/13506129.2021.2020754	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 Garcia Pavia Pablo, Bengel Frank, Brito Dulce, Damy Thibaud, Duca Franz, Dorbala Sharmila, Nativi Nicolau Jose, Obici Laura, Rapezzi Claudio, Sekijima Yoshiki, Elliott Perry M.	4. 巻 23
2. 論文標題 Expert consensus on the monitoring of transthyretin amyloid cardiomyopathy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 European Journal of Heart Failure	6. 最初と最後の頁 895 ~ 905
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ejhf.2198	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 Waddington Cruz M?rcia, Ando Yukio, Amass Leslie, Kiszko Jan, Chapman Doug, Sekijima Yoshiki, THAOS investigators	4. 巻 26
2. 論文標題 Feasibility of assessing progression of transthyretin amyloid polyneuropathy using nerve conduction studies: Findings from the Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey (THAOS)	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of the Peripheral Nervous System	6. 最初と最後の頁 160 ~ 166
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jns.12444	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 Yanagisawa Shin, Takahashi Yusuke, Sasaki Jun, Takasone Ken, Yoshie Koji, Koyama Jun, Katoh Nagaaki, Yazaki Masahide, Kuwahara Koichiro, Fujinaga Yasunari, Sekijima Yoshiki	4. 巻 28
2. 論文標題 Absolute quantitative analysis of cardiac amyloidosis using SPECT/CT with <sup>99m</sup> Tc-pyrophosphate	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Amyloid	6. 最初と最後の頁 213 ~ 214
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/13506129.2021.1903418	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 Nakagawa Mayuko, Yazaki Masahide, Kametani Fuyuki, Katoh Nagaaki, Yoshinaga Tsuneaki, Higuchi Keiichi, Sekijima Yoshiki	4. 巻 71
2. 論文標題 Development of diagnostic antibodies against immunoglobulin heavy chain variable region for heavy chain amyloidosis (AH amyloidosis)	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pathology International	6. 最初と最後の頁 245 ~ 254
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/pin.13081	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 関島 良樹	4. 巻 39
2. 論文標題 遺伝性ATTRアミロイドーシス	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pharma Medica	6. 最初と最後の頁 39 ~ 43
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 関島 良樹	4. 巻 110
2. 論文標題 アミロイドーシス治療の進歩	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 日本内科学会雑誌	6. 最初と最後の頁 1170 ~ 1177
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 関島 良樹	4. 巻 12
2. 論文標題 ATTRアミロイドーシスは決してめずらしい病気ではない	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 内科	6. 最初と最後の頁 617 ~ 619
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 関島 良樹	4. 巻 39
2. 論文標題 アミロイドニューロパチー	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 CLINICAL NEUROSCIENCE	6. 最初と最後の頁 1444 ~ 1446
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 中村 勝哉, 関島 良樹	4. 巻 61
2. 論文標題 遺伝性神経疾患の遺伝カウンセリングと発症前診断	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 臨床神経学	6. 最初と最後の頁 588 ~ 593
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 Ichimata S, Hata Y, Abe R, Yoshinaga T, Katoh N, Kametani F, Yazaki M, Sekijima Y, Ehara T, Nishida N	4. 巻 477
2. 論文標題 An autopsy case of amyloid tubulopathy exhibiting characteristic spheroid-type deposition.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Virchows Arch	6. 最初と最後の頁 157 ~ 163
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00428-019-02740-4	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 -

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 Journal of the Neurological Sciences	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 Takasone Ken, Katoh Nagaaki, Takahashi Yusuke, Abe Ryuta, Ezawa Naoki, Yoshinaga Tsuneaki, Yanagisawa Shin, Yazaki Masahide, Oguchi Kazuhiro, Koyama Jun, Sekijima Yoshiki	4. 巻 27
2. 論文標題 Non-invasive detection and differentiation of cardiac amyloidosis using 99mTc-pyrophosphate scintigraphy and 11C-Pittsburgh compound B PET imaging	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Amyloid	6. 最初と最後の頁 266 ~ 274
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/13506129.2020.1798223	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 Ishii Tomonori, Hirano Yoko, Matsumoto Noriko, Takata Ami, Sekijima Yoshiki, Ueda Mitsuharu, Ando Yukio	4. 巻 42
2. 論文標題 Characteristics of Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis and an Evaluation of the Safety of Tafamidis Meglumine in Japan: An Interim Analysis of an All-case Postmarketing Surveillance	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clinical Therapeutics	6. 最初と最後の頁 1728 ~ 1737.e6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.clinthera.2020.07.001	査読の有無 無
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 Abe Ryuta, Katoh Nagaaki, Takahashi Yusuke, Takasone Ken, Yoshinaga Tsuneaki, Yazaki Masahide, Kametani Fuyuki, Sekijima Yoshiki	4. 巻 71
2. 論文標題 Distribution of amyloidosis subtypes based on tissue biopsy site ? Consecutive analysis of 729 patients at a single amyloidosis center in Japan	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Pathology International	6. 最初と最後の頁 70 ~ 79
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/pin.13041	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 Ichimata Shojiro, Katoh Nagaaki, Abe Ryuta, Yoshinaga Tsuneaki, Kametani Fuyuki, Yazaki Masahide, Uehara Takeshi, Sekijima Yoshiki	4. 巻 28
2. 論文標題 A case of novel amyloidosis: glucagon-derived amyloid deposition associated with pancreatic neuroendocrine tumour	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Amyloid	6. 最初と最後の頁 72 ~ 73
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/13506129.2020.1785417	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 Mizuno Hiroki, Hoshino Junichi, So Masatomo, Kogure Yuta, Fujii Takeshi, Ubara Yoshifumi, Takaichi Kenmei, Nakaniwa Tetsuko, Tanaka Hideaki, Kurisu Genji, Kametani Fuyuki, Nakagawa Mayuko, Yoshinaga Tsuneaki, Sekijima Yoshiki, Higuchi Keiichi, Goto Yuji, Yazaki Masahide	4. 巻 28
2. 論文標題 Dialysis-related amyloidosis associated with a novel $\lambda$ 2-microglobulin variant	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Amyloid	6. 最初と最後の頁 42 ~ 49
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/13506129.2020.1813097	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 Hironobu, Sekijima Yoshiki, Ueda Mitsuharu, Ohashi Kenichi, Hoshii Yoshinobu, Shimoda Masayuki, Ando Yukio	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 Pathology International	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 Kitaoka Hiroaki, Sekijima Yoshiki, et al, on behalf of the Japanese Circulation Society Joint Working Group	4. 巻 84
2. 論文標題 JCS 2020 Guideline on Diagnosis and Treatment of Cardiac Amyloidosis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Circulation Journal	6. 最初と最後の頁 1610 ~ 1671
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circj.CJ-20-0110	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 Benson Merrill D., Buxbaum Joel N., Eisenberg David S., Merlini Giampaolo, Saraiva Maria J. M., Sekijima Yoshiki, Sipe Jean D., Westermark Per	4. 巻 27
2. 論文標題 Amyloid nomenclature 2020: update and recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) nomenclature committee	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Amyloid	6. 最初と最後の頁 217 ~ 222
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/13506129.2020.1835263	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 関島良樹	4. 巻 38
2. 論文標題 遺伝性 ATTR アミロイドーシス (家族性アミロイドポリニューロパチー)	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clinical Neuroscience	6. 最初と最後の頁 336 ~ 338
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 関島良樹	4. 巻 32
2. 論文標題 遺伝性ATTRアミロイドーシス	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 遺伝子医学	6. 最初と最後の頁 513 ~ 516
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 関島良樹	4. 巻 35
2. 論文標題 野生型ATTRアミロイドーシス	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BioClinica	6. 最初と最後の頁 513 ~ 516
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 関島良樹	4. 巻 57
2. 論文標題 不治の病から治療可能な疾患に アミロイドーシス治療の最前線	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 自律神経	6. 最初と最後の頁 114 ~ 117
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 関島良樹	4. 巻 93
2. 論文標題 野生型トランスサイレチンアミロイドーシスと脳塞栓症	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 神経内科	6. 最初と最後の頁 476 ~ 480
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 関島良樹	4. 巻 24
2. 論文標題 心アミロイドーシスの治療 - ATTRv, ATTRwt に対する治療 -	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Heart View	6. 最初と最後の頁 1092 ~ 1098
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 関島良樹	4. 巻 31
2. 論文標題 遺伝性ATTRアミロイドーシス (FAP) を見逃すな！ 手根管症候群は重要なサイン	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Peripheral Nerve 31(2); 250-51	6. 最初と最後の頁 250 ~ 251
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 関島良樹	4. 巻 39
2. 論文標題 遺伝性ATTRアミロイドーシス	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pharma Medica 39(3) : 39-43	6. 最初と最後の頁 39 ~ 43
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 Sekijima Yoshiki, Mundayat Rajiv, Ishii Tomonori, Ando Yukio	4. 巻 26
2. 論文標題 The current status of the Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey (THAOS) in Japan	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Amyloid	6. 最初と最後の頁 61 ~ 62
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/13506129.2019.1583182	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 Ishii Tomonori, Sekijima Yoshiki, Ando Yukio	4. 巻 26
2. 論文標題 Patient profile with ATTR-FAP and evaluation of the safety and efficacy of tafamidis meglumine in Japan - interim analysis in post-marketing surveillance	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Amyloid	6. 最初と最後の頁 45 ~ 46
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/13506129.2019.1582508	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 Yamada Yumi, Fukushima Takao, Kodama Satoshi, Shimizu Hiroshi, Kakita Akiyoshi, Makino Kunihiko, Sekijima Yoshiki	4. 巻 26
2. 論文標題 A case of cerebral amyloid angiopathy-type hereditary ATTR amyloidosis with Y69H (p.Y89H) variant displaying transient focal neurological episodes as the main symptom	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Amyloid	6. 最初と最後の頁 251 ~ 252
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/13506129.2019.1632829	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 Kodaira Minori, Ohashi Nobuhiko, Morita Hiroshi, Sekijima Yoshiki	4. 巻 130
2. 論文標題 Length-dependent truncal A -fiber dysfunction in hereditary transthyretin amyloidosis: An intra-epidermal electrical stimulation study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Clinical Neurophysiology	6. 最初と最後の頁 903 ~ 910
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.clinph.2019.03.007	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 Ohashi N, Kodaira M, Morita H, Sekijima Y.	4. 巻 26
2. 論文標題 Electrophysiological demyelinating features in hereditary ATTR amyloidosis.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Amyloid	6. 最初と最後の頁 15-23
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/13506129.2018.1564903	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 Buxbaum Joel N., Brannagan Thomas, Buades-Reines Juan, Cisneros Eugenia, Conceicao Isabel, Kyriakides Theodoros, Merlini Giampaolo, Obici Laura, Plante-Bordeneuve Violaine, Rousseau Antoine, Sekijima Yoshiki, Imai Akira, Waddington Cruz M?rcia, Yamada Masahito	4. 巻 26
2. 論文標題 Transthyretin deposition in the eye in the era of effective therapy for hereditary ATTRV30M amyloidosis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Amyloid	6. 最初と最後の頁 10 ~ 14
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/13506129.2018.1554563	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 Endo Jin, Sano Motoaki, Izumiya Yasuhiro, Tsujita Kenichi, Nakamura Kazufumi, Tahara Nobuhiro, Kuwahara Koichiro, Inomata Takayuki, Ueda Mitsuharu, Sekijima Yoshiki, Ando Yukio, Tsutsui Hiroyuki, Isobe Mitsuaki, Fukuda Keiichi	4. 巻 84
2. 論文標題 A Statement on the Appropriate Administration of Tafamidis in Patients With Transthyretin Cardiac Amyloidosis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Circulation Journal	6. 最初と最後の頁 15 ~ 17
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circj.CJ-19-0811	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41件（うち招待講演 30件 / うち国際学会 3件）

1. 発表者名 Sekijima Y
2. 発表標題 Central neurological manifestations
3. 学会等名 3rd European ATTR Amyloidosis meeting for Patients and Doctors (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Sekijima Y
2. 発表標題 Recent progress in the Diagnosis and Treatment of ATTR Amyloidosis
3. 学会等名 第85回日本循環器学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 関島 良樹
2. 発表標題 神経内科医が知っておくべきトランスサイレチン型アミロイドーシスの診断と治療 最前線
3. 学会等名 第62回日本神経学会学術大会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 関島 良樹
2. 発表標題 高齢者の手根管症候群に潜むATTRアミロイドーシスの早期診断
3. 学会等名 第62回日本神経学会学術大会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 関島 良樹
2. 発表標題 家族性アミロイドーシスに対するパティシランの臨床
3. 学会等名 第62回日本神経学会学術大会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 関島 良樹
2. 発表標題 ATTRアミロイド - シスの病態解明と治療の最先端
3. 学会等名 第62回日本神経病理学会総会学術研究会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 関島 良樹
2. 発表標題 ATTRvアミロイドーシスの治療ゴールを見据えた早期診断の重要性とsiRNA治療薬への期待
3. 学会等名 第31回日本心臓核医学会総会・学術大会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 関島 良樹
2. 発表標題 進化を遂げる遺伝性ATTRアミロイドーシス治療
3. 学会等名 日本人類遺伝学会66回大会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 関島 良樹
2. 発表標題 ATTRアミロイドーシス治療の最前線
3. 学会等名 第39回日本神経治療学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 関島 良樹
2. 発表標題 日常診療に潜むATTRvアミロイドーシス
3. 学会等名 第39回日本神経治療学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 関島 良樹
2. 発表標題 肝移植後長期生存例に多発する脳アミロイドアンギオパチー
3. 学会等名 第8回日本アミロイドーシス学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 関島 良樹
2. 発表標題 肝移植後長期生存例に多発する脳アミロイドアンギオパチー
3. 学会等名 第8回日本アミロイドーシス学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021年



1. 発表者名 関島良樹
2. 発表標題 全身性アミロイドーシス治療の最近の進歩 - 蛋白質天然構造の安定化から核酸医薬まで -
3. 学会等名 第5回JCVA学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 関島良樹
2. 発表標題 伝性神経疾患の発症前診断と遺伝カウンセリング ～家族性アミロイドポリニューロパチーを中心に～
3. 学会等名 第44回日本遺伝カウンセリング学会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 関島良樹
2. 発表標題 siRNAによる遺伝性ATTRアミロイドーシスの最新治療と非集積地での診断
3. 学会等名 第61回日本神経学会学術大会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 関島良樹
2. 発表標題 遺伝性ATTRアミロイドーシス（FAP）を見逃すな - 手根管症候群は重要なサイン -
3. 学会等名 第31回日本末梢神経学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Sekijima Y
2. 発表標題 Red flags for Early Diagnosis in Hereditary ATTR Amyloidosis.
3. 学会等名 XVII International Symposium on Amyloidosis (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 関島良樹
2. 発表標題 遺伝性ATTRアミロイドーシス, New Stage ~ 病態形成から考えるsiRNAによる治療意義 ~
3. 学会等名 第38回日本神経治療学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 関島良樹
2. 発表標題 核酸医薬を用いたトランスサイレチン型アミロイドーシス治療
3. 学会等名 73回日本自律神経学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 関島良樹
2. 発表標題 核酸医薬を用いたトランスサイレチン型アミロイドーシス治療
3. 学会等名 第39回日本認知症学会学術大会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 関島良樹
2. 発表標題 核酸医薬によるATTRアミロイドーシス治療の最前線 - 実臨床における有用性と今後の展望 -
3. 学会等名 核酸医薬シンポジウム2020 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 関島良樹
2. 発表標題 Recent Progress in the Diagnosis and Treatment of ATTR Amyloidosis
3. 学会等名 WCC2021-World Congress of Cardiology 2021 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 関島良樹
2. 発表標題 遺伝性ATTR (ATTRv) アミロイドーシス治療の現状と課題
3. 学会等名 第60回日本神経学会学術大会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 関島良樹
2. 発表標題 遺伝性神経疾患の発症前診断と遺伝カウンセリング
3. 学会等名 第60回日本神経学会学術大会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yoshinaga T, Yazaki M, Abe R, Takasone K, Takahashi Y, Katoh N, Kametani F, Sekijima Y
2. 発表標題 Utility of LMD and LC-MS/MS for immunostaining negative cases in diagnosis of amyloidosis
3. 学会等名 第60回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小平農、大橋信彦、森田洋、関島良樹
2. 発表標題 FAP患者における体幹部長さ依存性A 線維機能障害と四肢末梢神経障害との関連
3. 学会等名 第60回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 大橋信彦、小平農、森田洋、関島良樹
2. 発表標題 電気生理学的に脱髄所見を呈するATTR-FAPとDADS型CIDPの差異
3. 学会等名 第60回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 関島良樹
2. 発表標題 全内科横断的疾患 " アミロイドーシス " の診断と治療の最前線-全身性アミロイド - シスからアルツハイマー病まで-
3. 学会等名 日本内科学会第144回信越地方会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 関島良樹
2. 発表標題 遺伝性神経疾患の発症前診断と遺伝カウンセリング ～家族性アミロイドポリニューロパチーを中心に～
3. 学会等名 第43回日本遺伝カウンセリング学会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 大橋信彦、小平農、森田洋、関島良樹
2. 発表標題 電気生理学的脱髄所見を呈するATTR-FAPとDADS型CIDPの差
3. 学会等名 第30回日本末梢神経学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 関島良樹
2. 発表標題 全身性アミロイドーシスの最近の話題 -野生型ATTRアミロイドーシスを中心に-
3. 学会等名 第7回日本アミロイドーシス学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 高首根健、高橋佑介、阿部隆太、小口和浩、吉長恒明、加藤修明、矢崎正英、関島良樹
2. 発表標題 99mTc-PypとC-PiB PETを用いた非侵襲的な心アミロイドーシス診断法の確立
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 2020年

1. 発表者名 中尾聡、宮崎大吾、吉長恒明、矢崎正英、関島良樹
2. 発表標題 ATTR型脳軟膜アミロイドーシス/脳アミロイドアンギオパチーの臨床的特徴
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 2020年

1. 発表者名 高橋佑介、高曽根健、阿部隆太、吉長恒明、加藤 修明、小口和浩、矢崎正英、関島良樹
2. 発表標題 V30M型ATTRアミロイドーシス患者での脳アミロイドーシスのPiB-PETを用いた経時的変化の検討
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 2020年

1. 発表者名 吉長恒明、高曽根健、高橋佑介、阿部隆太、中川真優子、加藤修明、矢崎正英、関島良樹
2. 発表標題 アミロイドーシスタイピング依頼例における陰性例の要因検討
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 2020年

1. 発表者名 阿部隆太、吉長恒明、加藤修明、矢崎正英、亀谷富由樹、関島良樹
2. 発表標題 本邦の単一アミロイドーシス診断センターにおける連続729例のアミロイドーシス診断実績
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 2020年

1. 発表者名 亀谷富由樹、吉長恒明、矢崎正英、関島良樹
2. 発表標題 Amyloid Interactome
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 2020年

1. 発表者名 中川真優子、矢崎正英、吉長恒明、関島良樹、亀谷富由樹
2. 発表標題 遺伝性ATTRアミロイドーシス患者の心筋・末梢神経における沈着アミロイド蛋白の臓器内多様性の検討
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 2020年

1. 発表者名 関島良樹
2. 発表標題 不治の病から治療可能な疾患に アミロイドーシス治療の最前線
3. 学会等名 第72回日本自律神経学会総会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 関島良樹
2. 発表標題 アミロイドーシスの診断と治療 update ガイドラインとその先の展望
3. 学会等名 第37回日本神経治療学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 関島良樹
2. 発表標題 進歩を遂げた遺伝性ATTRアミロイドーシス/FAP治療-siRNA 製剤の可能性-
3. 学会等名 第37回日本神経治療学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020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
---------------------------	-----------------------	----

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