

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 3 月 31 日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2009～2011

課題番号：21591076

研究課題名（和文）家族性アミロイドポリニューロパチーのアミロイド沈着機構の解明と治療への応用

研究課題名（英文）Clarifying the mechanisms of amyloid deposition in familial amyloid polyneuropathy and its application to therapy

研究代表者

小池 春樹 (KOIKE HARUKI)

名古屋大学・医学部附属病院・病院助教

研究者番号：80378174

研究成果の概要（和文）：FAP ATTR Val30Met の臨床病理学的特徴の検討を行った。従来からの集積地以外にも症例が全国に分布していることが明らかになり、集積地外の症例は従来型の集積地の症例とは異なる臨床病理像および自然歴を呈することが明らかになった。また、家族歴を認めなかった症例の検討では、約半数の例が慢性炎症性多発性脱髄性根神経炎（CIDP）と診断され、治療も行われていた例も認め、早期診断、早期治療の重要性が確認された。また、FAP ATTR Val30Met は末梢神経疾患の鑑別診断のひとつであることが明らかになった。

研究成果の概要（英文）：We assessed clinicopathological features of FAP ATTR Val30Met patients in Japan by comparing those of conventional early-onset cases from endemic foci to those of late-onset ones from non-endemic areas. Patients with FAP ATTR Val30Met from endemic foci and those from non-endemic areas show different clinical, electrophysiological, and histopathological features. As compared to a classic phenotype of FAP, clinicopathological features of patients from non-endemic areas tend to be nonspecific. Physicians may not take the possibility of FAP into consideration until amyloid became evident by sural nerve biopsy. Therefore, tight recognition for the possibility of FAP ATTR Val30Met are needed at the time of initial evaluation of neuropathy of undetermined etiology to avoid missed diagnosis.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2010 年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2011 年度	1,100,000	330,000	1,430,000
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学、神経内科学

キーワード：アミロイド，トランスサイレチン，家族性アミロイドポリニューロパチー，多発神経炎

## 1. 研究開始当初の背景

本邦において最も頻度の高い家族性アミロイドポリニューロパチー（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。

日本の二大集積地における FAP *ATTR* Val30Met は、例外はあるものの、若年 (20-30 歳代) で発症することが多く、家族歴を高率に有し、感覚は振動覚・関節位置覚等の深部感覚よりも触覚・温痛覚等の表在覚がより高度に障害される解離性感覚障害を呈し、起立性低血圧、発汗低下、排尿障害、下痢、便秘などの高度な自律神経障害を呈し、房室伝導ブロック等の心伝導障害を高率に発し、世代を経るごとに発症年齢が若くなる現象 (遺伝的表現促進, *anticipation*) を認めることが特徴とされてきた。これに対して、我々は、二大集積地と関連のない FAP *ATTR* Val30Met が日本全国に散在性に存在することを報告しており (Misu et al., *Brain* 1999)、集積地以外にも FAP *ATTR* Val30Met が広範囲に存在することが明らかになってきた。この非集積地の FAP *ATTR* Val30Met は比較的高齢 (50 歳以上) で発症し、集積地の症例とは異なる臨床症状を呈していた。さらに、全国規模のアンケート調査によって、本邦における FAP *ATTR* Val30Met の臨床的・遺伝学的検討が行われ、同じ FAP *ATTR* Val30Met でも高齢発症例と若年発症例の臨床症状は大きく異なり、前者は日本全国に散在性に分布し、後者は二大集積地に集積していることが明らかとなった (Koike et al., *Arch Neurol* 2002)。

我々は、非集積地の FAP *TTR* Val30Met は大多数が高齢発症であり、集積地の若年発症例と比較すると、浸透率が低く、自律神経障害が軽度で、解離性感覚障害よりも全感覚障害を呈し、心肥大を高頻度に認め、男性優位であり、*anticipation* を認めないことなど、対照的な所見を呈することを明らかにしている。また、病理学的にも非集積地の高齢発症例と集積地の若年発症例は、臨床症状と関連し、異なる所見を呈することも報告した (Koike et al., *Neurology* 2004)。

## 2. 研究の目的

遺伝子診断の進歩とともに FAP は従来考えられていたよりも本邦のみならず、他の地域においても広範囲に存在すると考えられており、特に、集積地外の高齢発症例の新規治療法の開発の重要性が高まってきている。我々は、集積地外の高齢発症の FAP *ATTR* Val30Met に関しては、多数の生検および剖検例の蓄積があり、今後も新規の症例が多数加わることが予想され、多数例での病理学的なアプローチのみならず、治療反応性も含めた前向き臨床研究も可能である。

アミロイド沈着に重要な役割を果たしている ECM 構成蛋白の臓器毎の加齢に伴う変化

と、実際のアミロイド沈着との関連を明らかにすることにより、FAP の新たな治療戦略の確立につなげるだけでなく、正常人の加齢現象の解明にも役立つと考えられる。また、若年発症例でアミロイドが沈着する臓器においては ECM が高齢者と同様の構成に変化している可能性があり、この変化を明らかにすることは、*anticipation* との関連も含めて、集積地の症例が若年で発症する要因をさぐる手がかりになり、アミロイド沈着予防に向けた新たな治療戦略の確立につながる。

## 3. 研究の方法

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 *ATTR* Val30Met 全症例の、一般臓器および末梢神経系におけるアミロイドの沈着量、染色性、および形態を観察する。また、過去の遺伝子診断で確定した FAP *ATTR* Val30Met 症例の腓腹神経生検および剖検標本についても全例同様の検討をおこなう。コンゴレッド染色およびトランスサイレチンの免疫染色に関しては全ての薄切切片の厚さを 4mm に統一する。我々は、これまでの病理学的検討により、集積地外の高齢発症例は *senile systemic amyloidosis* に類似するという仮説を立てている (Koike et al., *Neurology* 2004)。今回、この仮説を裏付けるために、末梢神経系と一般臓器におけるアミロイドのコンゴレッドおよびトランスサイレチンに対する染色性とコンゴレッド染色性でみられる複屈折性について、集積地の若年発症例 (50 歳未満発症) と集積地外の高齢発症例 (50 歳以上発症) で比較検討する。また、諸臓器のアミロイド線維の形態を電子顕微鏡下にて観察する。一般臓器に関しては、電子顕微鏡下での観察のために、パラフィン包埋標本の薄切切片を脱パラフィンした後、エポン包埋したもので超薄切切片を作成する。

剖検で得られた心臓の薄切切片を脱パラフィンしたものを、6M Gdn-HCl 入りの溶出バッファー中でインキュベーションし溶出させる。溶出液を軽く遠心し、不溶物を取り除いた上清を HPLC で分離する。分離したフラクションの中で、タンパク含量の高い分画を用いトランスサイレチンの ELISA を行い、TTR の含量のい分画のみを集め、透析・濃縮・脱塩を行う。得られた分画を SELDI-TOF MS (Surface Enhanced Laser Desorption/Ionisation Time of Flight Mass Spectrometry) で分析し、変異 (Val30Met) トランスサイレチンの比率を算出する。

集積地外の高齢発症 FAP *ATTR* Val30Met は

senile systemic amyloidosis に類似するという仮説(Koike et al., Neurology 2004)を裏付けるために、諸臓器における ECM 構成蛋白の加齢に伴う変化を検討する。我々は、過去に、若年者 2 例と高齢者 2 例の神経変性疾患の剖検例の比較検討で、心臓においては matrilin 2、reelin、dermatopontin、pleiotrophin、glypican 5、laminin S 等、細胞外基質を構成する多数の蛋白の RNA が高齢者において若年者より 2 倍以上発現していることを見いだしており、さらに多数例での検討で有意なものを抽出し、それらの蛋白に対する抗体を用いて、集積地の若年発症例と集積地外の高齢発症例、およびコントロールとしてその他の神経変性疾患の心筋組織の免疫組織化学的検討を行う。また、同様の手法で末梢神経系も含めた他の組織についても検討する。具体的には、生検および剖検例で得られた組織を homogenate し、total RNA を抽出したのち、DNA マイクロアレイによる解析法を用いて遺伝子発現プロファイルを作成し、FAP ATTR Val30Met 症例とコントロール症例(神経変性疾患)それぞれの組織における RNA の発現量を検討し、有意な差異を認めたものに関しては、抗体を購入して、若年発症例と高齢発症例それぞれの該当臓器の薄切切片を用いて免疫染色を施行し、細胞間質の染色性とアミロイド自体の染色性につき比較検討する。さらに real time RT-PCR, in situ hybridization, immunohistochemistry により、若年発症例と高齢発症例で異なる、アミロイド沈着を規定する遺伝子を同定する。特に、若年発症例におけるアミロイド沈着の高度な臓器(腎臓、心内膜など)では ECM 構成蛋白の発現プロファイルが高齢者のものに類似している可能性があるのを確認する。

#### 4. 研究成果

家族歴を認めなかった 15 例(54-76 歳, 男性 13 例, 女性 2 例)の臨床症状, 髄液所見, 末梢神経伝導検査所見, 腓腹神経病理所見等の検討では, 初発症状は下肢のしびれ 11 例, 上肢のしびれ 3 例, 下肢の脱力 1 例であった。感覚障害は 2 例が表在感覚優位であったが, 他の 13 例は全知覚低下を呈した。6 例で髄液の蛋白が高値であった。末梢神経伝導検査は全例で伝導速度の遅延または遠位潜時の延長を少なくとも 1 つの神経で認めた。生検時に明らかな自律神経症状を呈した例は 7 例であり, 生検前の診断は CIDP 8 例, アルコール性ニューロパチー 1 例, 傍腫瘍性ニューロパチー 1 例, 原因不明の多発神経炎 5 例であ

った。1 例は生検前にステロイド治療を施行されていた。生検にてアミロイド沈着を証明できた例は 14 例あったが, うち 2 例は当初コンゴレッド染色でアミロイドを検出できず, 遺伝診断確定後に全検体を薄切した後, 再検して明らかになった。神経ときほぐしては全例が軸索変性主体の所見を呈した。有髄線維は大径, 小径ともに減少しており, アミロイドーシスに特徴的といわれている小径線維優位の減少を認めた例は 4 例であった。無髄線維は有髄線維に比べて保たれていた。胸部レントゲンと心エコーにて心肥大を示唆する所見を 14 例中 11 例に認めたが, 心不全症状はみられなかった。以上の結果から, 非集積地の高齢発症の FAP ATTR Val30Met は, 従来からの集積地の症例とは異なる臨床病理像を呈するため, 高齢者の原因不明のニューロパチーでは FAP ATTR Val30Met の可能性を積極的に疑う必要があると考えられた。また, 腓腹神経生検ではアミロイド沈着を認めない場合もあり, 病理所見が軸索変性主体で原因が明らかでない場合や, 当初の臨床診断では説明がつかない病理所見を認めた場合は遺伝子診断を積極的に施行する価値があると考えられた。

また, 非集積地の高齢発症型 FAP ATTR Val30Met の自然歴に関する 50 例の検討では, 上肢と下肢の感覚障害の出現時期はそれぞれ  $66.0 \pm 6.1$  (mean  $\pm$  SD) 歳と  $65.1 \pm 6.5$  歳, 上肢と下肢の運動障害の出現時期はそれぞれ  $66.3 \pm 5.8$  歳と  $66.5 \pm 6.2$  歳であった。これらの症状の出現時期は短期間に集中する傾向があり, 10%の症例では上肢の症状が下肢の症状よりもはやく出現しており, 従来型の集積地の若年発症例とは異なる経過を呈した。下痢/便秘と立ちくらみ/失神の出現時期はそれぞれ  $66.4 \pm 5.8$  歳と  $66.4 \pm 6.3$  歳であった。集積地の若年発症例にみられる嘔吐などの上部消化管症状は目立たなかった。排尿障害は  $67.4 \pm 6.7$  歳時に出現した。杖と車椅子使用開始時期はそれぞれ  $67.7 \pm 6.6$  歳と  $68.9 \pm 6.0$  歳であった。心不全の症状は  $69.3 \pm 6.2$  歳時に出現した。発症年齢は 51-77 歳と多様であったが, 上記の臨床的な指標がそれぞれの症例で出現する順序は一様な傾向があった。死亡時年齢は  $70.0 \pm 6.0$  歳であり, 発症から死亡までの期間は  $7.3 \pm 2.9$  年であった。死因は心不全(21 例中 8 例)と突然死(21 例中 7 例)が多くを占めた。正中神経の複合筋活動電位と心胸郭比と心室中隔壁厚は 2, 3 年の期間で明らかな悪化がみられた。以上のことから, 非集積地の高齢発症 FAP ATTR Val30Met の経過は発症年齢に関係なく

比較的均一であり、短期間のうちに症状が完成すると考えられた。

また、剖検例の心臓の比較検討では、心臓においては matrilin 2, reelin, dermatopontin, pleiotrophin, glypican 5, laminin S 等, ECM を構成する多数の蛋白の RNA が高齢者において若年者より 2 倍以上発現していることを見いだした。さらに, SELDI-TOF MS を用いた心アミロイドの質量解析で若年発症例では全例で変異 TTR の比率が 80% 以上であったのに対し, 高齢発症例では変異 TTR の比率は平均 41.2% であり, 電子顕微鏡観察下でのアミロイドの形態も若年発症例では長い線維が同一方向に並ぶ傾向を認めたのに対し, 高齢発症例では方向性を持たない短い網の目状の線維を認め, 高齢発症例は senile systemic amyloidosis 類似のアミロイドの性質を有することを明らかにした。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 36 件)

- 1) Koike H, Hama T, Kawagashira Y, Hashimoto R, Tomita M, Iijima M, Sobue G. The significance of folate deficiency in alcoholic and nutritional neuropathies: Analysis of a case. *Nutrition*, in press. 査読有
- 2) Koike H, Tanaka F, Sobue G. Transthyretin Val30Met familial amyloid polyneuropathy in Japan. In: Halcheck IP, Vernon NR editors. *Amyloids: Composition, Functions and Pathology*. Nova Science Publishers, in press. 査読無
- 3) Koike H, Sobue G. Paraneoplastic neuropathy. *Handb Clin Neurol*, in press. 査読有
- 4) Koike H, Tanaka F, Hashimoto R, Tomita M, Kawagashira Y, Iijima M, Fujitake J, Kawanami T, Kato T, Yamamoto M, Sobue G. Natural history of transthyretin Val30Met familial amyloid polyneuropathy: analysis of late-onset cases from non-endemic areas. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 83: 152-158, 2012. 査読有
- 5) Iida M, Koike H, Ando T, Sugiura M, Yamamoto M, Tanaka F, Sobue G. A novel MPZ mutation in Charcot-Marie-Tooth disease type 1B with focally folded myelin and multiple entrapment neuropathies. *Neuromuscul Disord* 22: 166-169, 2012. 査読有
- 6) Koike H, Kiuchi T, Iijima M, Ueda M, Ando Y, Morozumi S, Tomita M, Kawagashira Y, Watanabe H, Katsuno M, Shimoyama Y, Okazaki Y, Kamei H, Sobue G. Systemic but asymptomatic transthyretin amyloidosis 8 years after domino liver transplantation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 82: 1287-1290, 2011. 査読有
- 7) Koike H, Hashimoto R, Tomita M, Kawagashira Y, Iijima M, Tanaka F, Sobue G. Diagnosis of sporadic transthyretin Val30Met familial amyloid polyneuropathy: a practical analysis. *Amyloid* 18: 53-62, 2011. 査読有
- 8) Koike H, Tanaka F, Sobue G. Paraneoplastic neuropathy: wide-ranging clinicopathological manifestations. *Curr Opin Neurol* 24: 504-510, 2011. 査読有
- 9) Koike H, Hashimoto R, Tomita M, Kawagashira Y, Iijima M, Nagamatsu M, Sobue G. The wide range of clinical manifestations in leprous neuropathy: two case reports. *Intern Med* 50: 2223-2226, 2011. 査読有
- 10) Sone J, Tanaka F, Koike H, Inukai A, Katsuno M, Yoshida M, Watanabe H, Sobue G. Skin biopsy is useful for the antemortem diagnosis of neuronal intranuclear inclusion disease. *Neurology* 76: 1372-1376, 2011. 査読有
- 11) Morozumi S, Koike H, Tomita M, Kawagashira Y, Iijima M, Katsuno M, Hattori N, Tanaka F, Sobue G. Spatial distribution of nerve fiber pathology and vasculitis in microscopic polyangiitis-associated neuropathy. *J Neuropathol Exp Neurol* 70: 340-348, 2011. 査読有
- 12) Iijima M, Koike H, Katsuno M, Sobue G. Polymorphism of transient axonal glycoprotein-1 in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Peripher Nerv Syst* 16 Suppl 1: 52-55, 2011. 査読有
- 13) Miyazaki Y, Koike H, Akane A, Shibata Y, Nishiwaki K, Sobue G. Spinal cord stimulation markedly ameliorated refractory neuropathic pain in transthyretin Val30Met familial amyloid polyneuropathy. *Amyloid* 18: 87-90, 2011. 査読有
- 14) Miyazaki Y, Koike H, Ito M, Atsuta N, Watanabe H, Katsuno M, Kusunoki S, Sobue G. Acute superficial sensory neuropathy with generalized anhidrosis, anosmia, and ageusia. *Muscle Nerve* 43: 286-288, 2011. 査読有
- 15) Hashizume A, Koike H, Kawagashira Y, Banno H, Suzuki K, Ito M, Katsuno M, Watanabe H, Tanaka F, Naganawa S, Kaneko R, Ishii A, Sobue G. Central nervous system involvement in n-hexane polyneuropathy demonstrated by MRI and proton MR spectroscopy. *Clin Neurol Neurosurg* 113: 493-495, 2011. 査読有
- 16) 小池春樹, 祖父江元: Acute autonomic and sensory neuropathy の臨床と病理. *自律神経* 48: 96-100, 2011. 査読無
- 17) 小池春樹, 祖父江元: しびれとは. *日本*

- 18) 小池春樹, 祖父江元: ANCA 関連血管炎による神経障害. *医学のあゆみ* 236: 788-790, 2011. 査読無
- 19) 小池春樹, 祖父江元: 家族性アミロイドポリニューロパチーの臨床と病理. *臨床神経学* 51: 1134-1137, 2011. 査読無
- 20) 小池春樹, 祖父江元: 脚気ニューロパチーの神経病理. *神経内科*, in press. 査読無
- 21) 飯島正博, 小池春樹, 祖父江元: CIDP の遺伝子多型と治療反応性. *Annual review 神経* 300-309, 2011. 査読無
- 22) 橋口昭大, 徳永章子, 中村友紀, 岡本裕嗣, 有村公良, 小池春樹, 田中章景, 祖父江元, 高嶋博: シャルコー・マリー・トゥース病200例のマイクロアレイDNAチップによる遺伝子診断. *Peripheral Nerve* 22: 64-71, 2011. 査読有
- 23) Koike H, Atsuta N, Adachi H, Iijima M, Katsuno M, Yasuda T, Fukada Y, Yasui K, Nakashima K, Horiuchi M, Shiomi K, Fukui K, Takashima S, Morita Y, Kuniyoshi K, Hasegawa Y, Toribe Y, Kajiura M, Takehita S, Mukai E, Sobue G. Clinicopathological features of acute autonomic and sensory neuropathy. *Brain* 133: 2881-2896, 2010. 査読有
- 24) Koike H, Sobue G. Expanding the concept of inflammatory neuropathies. *Brain* 133: 2848-2851, 2010. 査読有
- 25) Koike H, Koyano S, Morozumi S, Kawagashira Y, Iijima M, Katsuno M, Hattori N, Vernino S, Sobue G. Slowly progressive autonomic neuropathy with antiganglionic acetylcholine receptor antibody. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 81: 586-587, 2010. 査読有
- 26) Koike H, Sobue G. Diagnosis of familial amyloid polyneuropathy: wide-ranged clinicopathological features. *Expert Opin Med Diagn* 4: 323-331, 2010. 査読有
- 27) Kawagashira Y, Koike H, Tomita M, Morozumi S, Iijima M, Nakamura T, Katsuno M, Tanaka F, Sobue G. Morphological progression of myelin abnormalities in IgM-monoclonal gammopathy of undetermined significance anti-myelin-associated glycoprotein neuropathy. *J Neuropathol Exp Neurol* 69: 1143-1157, 2010. 査読有
- 28) Kawagashira Y, Kondo N, Atsuta N, Iijima M, Koike H, Katsuno M, Tanaka F, Kusunoki S, Sobue G. IgM MGUS anti-MAG neuropathy with predominant muscle weakness and extensive muscle atrophy. *Muscle Nerve* 42: 433-435, 2010. 査読有
- 29) Kawagashira Y, Watanabe H, Morozumi S, Iijima I, Koike H, Hattori N, Sobue G.

Differential response to intravenous immunoglobulin (IVIg) therapy among multifocal and polyneuropathy types of painful diabetic neuropathy. *J Clin Neurosci* 17: 1003-1008, 2010. 査読有

30) Tomita M, Watanabe H, Morozumi S, Kawagashira Y, Iijima M, Nakamura T, Katsuno M, Koike H, Hattori N, Hirayama M, Kusunoki S, Sobue G. Pyramidal tract involvement in Guillain-Barré syndrome associated with anti-GM1 antibody. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 81: 583-585, 2010. 査読有

31) 小池春樹, 祖父江元: 膠原病における神経病理 末梢神経. *日本内科学会雑誌* 99: 1853-1857, 2010. 査読無

32) 小池春樹, 祖父江元: 末梢神経障害 抗アセチルコリン受容体抗体陽性の自律神経傷害性ニューロパチー. *Annual review 神経* 223-228, 2010. 査読無

33) Koike H, Ando Y, Ueda M, Kawagashira Y, Iijima M, Fujitake J, Hayashi M, Yamamoto M, Mukai E, Nakamura T, Katsuno M, Hattori N, Sobue G. Distinct characteristics of amyloid deposits in early- and late-onset transthyretin Val30Met familial amyloid polyneuropathy. *J Neurol Sci* 2009; 287: 178-184. 査読有

34) Koike H, Morozumi S, Kawagashira Y, Iijima M, Yamamoto M, Hattori N, Tanaka F, Nakamura T, Hirayama M, Ando Y, Ikeda SI, Sobue G. The significance of carpal tunnel syndrome in transthyretin Val30Met familial amyloid polyneuropathy. *Amyloid* 2009; 15: 1-7. 査読有

35) Iijima M, Tomita M, Morozumi S, Kawagashira Y, Nakamura T, Koike H, Katsuno M, Hattori N, Tanaka F, Yamamoto M, Sobue G. Single nucleotide polymorphism of TAG-1 influences IVIg responsiveness of Japanese patients with CIDP. *Neurology* 73; 1348-1352: 2009. 査読有

36) Morozumi S, Kawagashira Y, Iijima M, Koike H, Hattori N, Katsuno M, Tanaka F, Sobue G. Intravenous immunoglobulin treatment for painful sensory neuropathy associated with Sjögren's syndrome. *J Neurol Sci* 279; 57-61: 2009. 査読有

[学会発表] (計 6 件)

1) Koike H, Sobue G: Late-onset familial amyloid polyneuropathy in Japan. VIIIth International Symposium on Familial Amyloidotic Polyneuropathy, Kumamoto, Japan, November 20-22, 2011.

2) Koike H, Hashimoto R, Tomita M, Kawagashira Y, Iijima M, Tanaka F, Sobue G: Diagnosis of sporadic transthyretin Val30Met familial amyloid polyneuropathy: a practical analysis. VIIIth International Symposium

on Familial Amyloidotic Polyneuropathy, Kumamoto, Japan, November 20-22, 2011.

3) Koike H, Kiuchi T, Iijima M, Ueda M, Ando Y, Morozumi S, Tomita M, Kawagashira Y, Watanabe H, Katsuno M, Shimoyama Y, Okazaki Y, Kamei H, Sobue G: Systemic but asymptomatic transthyretin amyloidosis eight years after domino liver transplantation. VIIIth International Symposium on Familial Amyloidotic Polyneuropathy, Kumamoto, Japan, November 20-22, 2011.

4) Koike H, Hashimoto R, Tomita M, Kawagashira Y, Iijima M, Tanaka F, Sobue G: Diagnosis of sporadic transthyretin Val30Met familial amyloid polyneuropathy: a practical analysis. 2011 PNS Biennial Meeting, Potomac, Maryland, June 25-29, 2011.

5) Koike H, Ando Y, Ueda M, Kawagashira Y, Iijima M, Fujitake J, Hayashi M, Yamamoto M, Mukai E, Hattori N, Sobue G. Distinct characteristics of amyloid deposits in early- and late-onset transthyretin Val30Met familial amyloid polyneuropathy. Peripheral Nerve Society 2009 Biennial Meeting; 2009, July 4-8: Wurzburg, Germany.

6) Kawagashira Y, Tomita M, Morozumi S, Iijima M, Koike H, Hattori N, Sobue G. Morphological evolution of demyelination in IgM-MGUS anti-MAG associated neuropathy. Peripheral Nerve Society 2009 Biennial Meeting; 2009, July 4-8: Wurzburg, Germany.

〔図書〕(計 1 件)

1) Koike H, Sobue G. Late-onset transthyretin Val30Met familial amyloid polyneuropathy unrelated to endemic foci. In: Dyck PJ, Engelstad JK, Low PA, Amrami KK, Spinner RJ, Klein CJ, editors. *Companion to peripheral neuropathy: Illustrated cases and new developments*. Philadelphia: Elsevier Saunders 139-143, 2010.

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

○取得状況 (計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：

取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕  
ホームページ等  
なし。

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

小池 春樹 (KOIKE HARUKI)  
名古屋大学・医学部附属病院・病院助教  
研究者番号：80378174

### (2) 研究分担者

伊藤 瑞規 (ITO MIZUKI)  
名古屋大学・医学系研究科・特任助教  
研究者番号：50437042

飯島 正博 (IIJIMA MASAHIRO)  
名古屋大学・医学系研究科・COE 特任助教  
研究者番号：40437041

田中 章景 (TANAKA FUMIAKI)  
名古屋大学・医学系研究科・准教授  
研究者番号：30378012

### (3) 連携研究者

なし