

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 10 日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23500430

研究課題名(和文)トランスサイレチンY114C型遺伝性脳アミロイド血管症の病態解析

研究課題名(英文)Analysis of pathophysiology of hereditary cerebral amyloid angiopathy associated with amyloidogenic transthyretin Y114C

研究代表者

山下 太郎 (Yamashita, Taro)

熊本大学・生命科学研究部・講師

研究者番号：90381003

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円、(間接経費) 1,140,000円

研究成果の概要(和文)：本邦唯一の遺伝性脳アミロイド血管症(CAA)であり、トランスサイレチン(TTR)型アミロイドで唯一脳出血を主徴とするTTR Y114C型遺伝性CAAについて解析を行ない以下のことを明らかにした。脳出血、急速進行性認知症、変動する意識、一過性脳虚血発作様症候、痙攣など、多彩な中枢神経症候を呈する。造影MRIにて増強効果が見られ脳血管透過性亢進が、中枢神経症候発現に深く関与している。髄膜のみならず、髄膜の脳血管、さらに、脳実質の血管にTTRアミロイドを認める。本症のCAAには主として肝臓由来のTTRが関与しており、肝移植により、生存率の改善のみならず、脳出血の頻度、血腫の体積が減少する。

研究成果の概要(英文)：Patients with amyloidogenic transthyretin (TTR) Y114C develop amyloid deposits in cerebral blood vessels, cerebral hemorrhage, and rapidly progressive dementia that presents with hereditary cerebral amyloid angiopathy (CAA). MRI studies with FLAIR images after Gd administration showed Gd leakage into the subarachnoid space. The pathogenesis of CNS disorders may reflect disruption of the blood-CSF barrier and blood-brain barrier by amyloid deposition. The mortality and occurrence of cerebral hemorrhage and dementia in patients having transplantations were reduced compared with those in patients not having transplantations. The group undergoing transplantations had significantly smaller volumes of intracranial hemorrhage than did the no-transplantation group. Liver transplantation was effective for CNS manifestations of cerebral amyloid angiopathy associated with amyloidogenic transthyretin Y114C.

研究分野：脳神経科学

科研費の分科・細目：神経解剖学・神経病理学

キーワード：脳アミロイド血管症 トランスサイレチン 認知症 脳出血 脳血管透過性亢進 肝移植 治療

1. 研究開始当初の背景

これまで本邦において、脳出血や認知症などの中枢神経症候を来す遺伝性脳アミロイド血管症(CAA)は確認されていなかったが、我々の研究により九州に集積地を有するトランスサイレチン(TTR)Y114C型遺伝性CAAの存在が明らかとなってきた。TTR遺伝子異常は、家族性アミロイドポリニューロパチー(FAP)としても知られ、中枢神経症候を呈する型も知られているが、髄膜アミロイドーシスが原因とされており、CAAを来し、中枢神経症候を呈したのは世界的にも本症のみである。

2. 研究の目的

病態に不明な点の多いTTR Y114C型遺伝性CAAに対して、その病態を多角的に解析し、本症患者の治療法開発に資することを目的とする。また、本病態の解析を通じて、高齢者の認知症、及び脳出血、脳梗塞の危険因子であるアミロイド型CAAの病態解明、治療法の開発に寄与する。

3. 研究の方法

TTR Y114C型CAAに対し、臨床的症候解析、神経放射線学的解析、神経病理学的解析、国内、海外における疫学調査、肝移植による治療効果の解析などを行った。

4. 研究成果

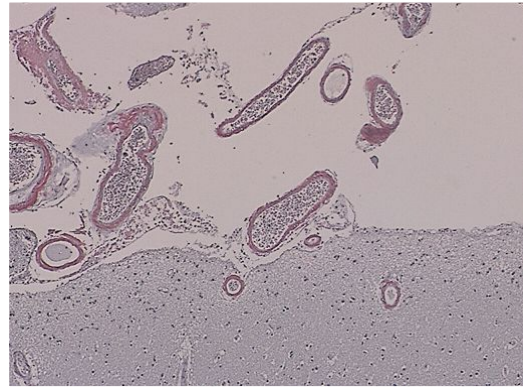
TTR Y114C変異を有する患者において、家族性にCAAによる脳出血などの中枢神経症候が発現していることが明らかとなってきた。TTR Y114C型CAAは、TTR関連全身性アミロイドーシス中唯一CAAを主徴としている本邦初の遺伝性CAAである。

a. 臨床症候：本症の患者は脳出血のみならず、急速進行性認知症、変動する意識、一過性脳虚血発作様症候、痙攣など、多彩な中枢神経症候を呈する。脳出血は、比較的若年で、非高血圧性、非外傷性、多発性に、前頭葉、小脳などに認められる。

b. 髄液所見：本症患者の髄液蛋白は、発症早期には正常であるが、罹病期間に伴って上昇する。髄液蛋白の上昇は、脳及び脊髄のCAAによる血管透過性亢進により血液成分が漏出したためと考えられている。頭蓋内血管炎にみられるような髄液細胞数の増加はない。

c. MRI所見：脊髄のガドリニウム造影MRIにおいて、発症早期より、脊髄表面の血管透過性亢進により、頸髄を中心に髄膜の増強効果が見られる。本所見は、多くのTTR型髄膜アミロイドーシスにも認められ、原因不明の認知症を含む中枢神経症状に対するスクリーニング検査として極めて有用である。さらに、Constructive interference in steady state (CISS) three-dimensional Fourier transformation (CISS-3DFT)法により、髄膜アミロイドーシスを、脊髄と硬膜をつなぐ

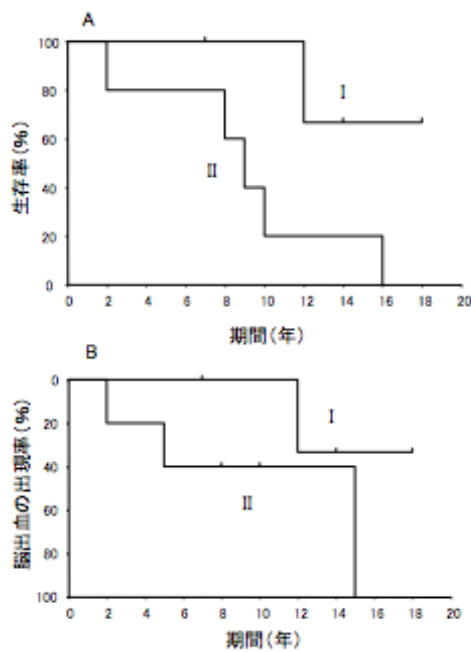
索状の構造物として直接観察することができる。脳における造影効果はみられないが、Gd造影後経時的にFLAIR画像を撮影すると、脳表の血管から髄腔へのGd漏出が確認される。24時間後の画像では、頭頂部のみにGdの停滞がみられる。前述の頸髄の造影効果は、中枢神経症状出現以前から観察されるが、脳表の血管からのGd漏出は、中枢神経症状のみみられる患者においてのみ観察され、脳血管の透過性亢進が、中枢神経症候発現に深く関与していると考えられている。



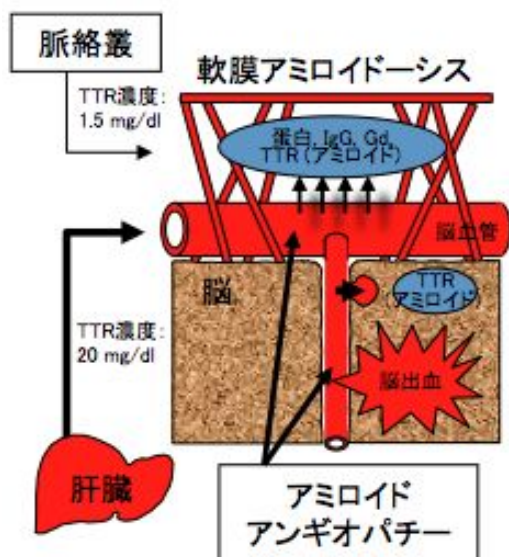
d. 病理所見：本症患者の剖検脳組織において、Congo-red染色により髄膜のみならず、髄膜の脳血管、さらに、脳実質の血管にTTR沈着によるアミロイドを認める。大脳白質や、基底核の血管にはアミロイド沈着を認めない。脳血管へのアミロイド沈着により、中膜の破壊による血管壁の二層化(double-barreling)や、血管内腔の狭窄、及び閉塞、前述のdyschoric changeがみられる。脳実質へのアミロイド沈着や、老人斑、神経原線維変化、近年注目されているA-関連血管炎にみられるような血管壁の壊死(fibrinoid necrosis)は認められない。これまで、TTR関連アミロイドーシスにおいて、中枢神経実質へのアミロイド沈着はないと考えられてきたが、本症において、アミロイドの脊髄表面から実質内への浸潤が確認されている。本現象には、脈絡叢からのTTR産生に加え、CAAにより血管から髄液へ大量に漏出したTTRが深く関与していると考えられる。

e. TTR Y114Cの特性：TTR Y114Cタンパク質は、最も典型的とされるTTR V30Mと比較して、血管周囲において高度なアミロイド沈着を来しやすい。TTR Y114Cは、原因はよくわかっていないが、血中濃度が極めて低いことも知られている。何故TTR関連アミロイドーシス中唯一CAAによる家族性脳出血をきたしているかは今のところ不明である。

f. 本症の分布：本症患者は、長崎県島原市周辺のみならず、米国、オランダ、韓国などの地域で確認されている。



g. 治療/肝移植の有用性: FAP に対しては、異型 TTR 産生抑制のための肝移植が、有効な治療法として確立しているが、肝移植は脈絡叢由来の TTR による髄膜アミロイドーシスを抑制できないため、TTR 関連アミロイドーシスにおける CAA を抑制することは困難と考えられてきた。しかし、著者らの研究により、本症の CAA には主として肝臓由来の TTR が関与しており、肝移植により、生存率の改善のみならず、脳出血の頻度、血腫の体積、急速進行性認知症などの出現頻度が減少することが明らかとなっている。しかし、肝移植は、CAA の進行を完全に抑制することは出来ず、また、移植後長期経過した FAP 患者において、今後 CAA による症候が顕在化する可能性も否定できない。TTR Y114C 型 CAA に対して、早期診断と早期の肝移植に加え、アミロイド形成機序に基づく治療法の開発が必要である。



CAA は当初脳出血の原因として注目されたが、近年の診断法の進歩により、様々な病態

に關与していることが明らかとなってきた。TTR Y114C 型 CAA に対し、有効な治療法として肝移植が行なわれるが、CAA の進行を完全には阻止出来ていない。今後、CAA の病態機序の更なる解明と、病態抑制治療法の開発、エビデンス高い治療研究が必要である。

5. 主な発表論文等

(雑誌論文)(計 16 件)

- Hirahara T, Yamashita S, Misumi Y, Kawakami K, Hori H, Honda S, Watanabe M, Ikeda T, Yamashita T, Maeda Y, Ando Y. Gait disturbance due to foot drop is refractory to treatment in nonsystemic vasculitic neuropathy. *Eur Neurol*. 2014;71(3-4):180-6. doi: 10.1159/000355531. 査読あり
- Berk JL, Suhr OB, Obici L, Sekijima Y, Zeldenrust SR, Yamashita T, Heneghan MA, Gorevic PD, Litchy WJ, Wiesman JF, Nordh E, Corato M, Lozza A, Cortese A, Robinson-Papp J, Colton T, Rybin DV, Bisbee AB, Ando Y, Ikeda S, Seldin DC, Merlini G, Skinner M, Kelly JW, Dyck PJ; Diflunisal Trial Consortium. Repurposing diflunisal for familial amyloid polyneuropathy: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013 310(24):2658-67. doi: 10.1001/jama.2013.283815. 査読あり
- Tasaki M, Ueda M, Obayashi K, Koike H, Kitagawa K, Ogi Y, Jono H, Su Y, Suenaga G, Oshima T, Misumi Y, Yoshida M, Yamashita T, Sobue G, Ando Y. Effect of age and sex differences on wild-type transthyretin amyloid formation in familial amyloidotic polyneuropathy: a proteomic approach. *Int J Cardiol*. 2013 170(1):69-74. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.10.033. 査読あり
- Oshima T, Kawahara S, Ueda M, Kawakami Y, Tanaka R, Okazaki T, Misumi Y, Obayashi K, Yamashita T, Ohya Y, Ihse E, Shinriki S, Tasaki M, Jono H, Asonuma K, Inomata Y, Westermarck P, Ando Y. Changes in pathological and biochemical findings of systemic tissue sites in familial amyloid polyneuropathy more than 10 years after liver transplantation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013 doi: 10.1136/jnnp-2013-305973. 査読あり
- Obayashi K, Misumi Y, Watanabe T, Ando T, Akagami T, Tasaki M, Shinriki S, Ueda M, Yamashita T, Hirotsu S, Ando Y. Dominant cardiac type of familial amyloidotic polyneuropathy associated with a novel transthyretin variant Thr59Arg. *Muscle Nerve*. 2013 48(5):839-41. doi: 10.1002/mus.23939. 査読あり

6. Sakashita N, Kagawa S, Date R, Ueno T, Nakagawa T, Yamashita T, Obayashi K, Ohshima T, Ueda M, Horiguchi H, Ando Y, Takeya M. Marked cardiomegaly in a patient with familial amyloidotic polyneuropathy after orthotopic liver transplantation: a case study. *Pathol Int*. 2013 May;63(5):260-5. doi: 10.1111/pin.12055. 査読あり
7. Ihse E, Rapezzi C, Merlini G, Benson MD, Ando Y, Suhr OB, Ikeda S, Lavatelli F, Obici L, Quarta CC, Leone O, Jono H, Ueda M, Lorenzini M, Liepnieks J, Ohshima T, Tasaki M, Yamashita T, Westermarck P. Amyloid fibrils containing fragmented ATTR may be the standard fibril composition in ATTR amyloidosis. *Amyloid*. 2013 20(3):142-50. doi: 10.3109/13506129.2013.797890. 査読あり
8. Obayashi K, Tasaki M, Jono H, Ueda M, Shinriki S, Misumi Y, Yamashita T, Ohshima T, Nakamura T, Ikemizu S, Anan I, Suhr O, Ando Y. Impact of antibodies against amyloidogenic transthyretin (ATTR) on phenotypes of patients with familial amyloidotic polyneuropathy (FAP) ATTR Valine30Methionine. *Clin Chim Acta*. 2013 419:127-31. doi: 10.1016/j.cca.2013.02.002. 査読あり
9. Matsuo Y, Yamashita S, Honda S, Nakajima M, Ueda A, Hirahara T, Yamashita T, Maeda Y, Hirano T, Ando Y. Bilateral basal ganglia lesions as initial manifestation of CNS invasion in adult T-cell leukemia. *J Neurol Sci*. 2013 327(1-2):63-4. doi: 10.1016/j.jns.2013.01.035. 査読あり
10. Uchino M, Yamashita S, Uchino K, Mori A, Hara A, Suga T, Hirahara T, Koide T, Kimura E, Yamashita T, Ueda A, Kurisaki R, Suzuki J, Honda S, Maeda Y, Hirano T, Ando Y. Muscle biopsy findings predictive of malignancy in rare infiltrative dermatomyositis. *Clin Neurol Neurosurg*. 2013 115(5):603-6. doi: 10.1016/j.clineuro.2012.07.019. 査読あり
11. Yamashita T, Ando Y, Okamoto S, Misumi Y, Hirahara T, Ueda M, Obayashi K, Nakamura M, Jono H, Shono M, Asonuma K, Inomata Y, Uchino M. Long-term survival after liver transplantation in patients with familial amyloid polyneuropathy. *Neurology*. 2012 78(9):637-43. doi: 10.1212/WNL.0b013e318248df18. 査読あり
12. Obayashi K, Ueda M, Ohshima T, Kawahara S, Misumi Y, Yamashita T, Jono H, Yazaki M, Kametani F, Ikeda S, Ohya Y, Asonuma K, Inomata Y, Ando Y. Pathological changes long after liver transplantation in a familial amyloidotic polyneuropathy patient. *BMJ Case Rep*. 2012. pii: bcr2012006593. doi: 10.1136/bcr-2012-006593. 査読あり
13. Misumi Y, Ueda M, Obayashi K, Jono H, Su Y, Yamashita T, Ohshima T, Ando Y, Uchino M. Relationship between amyloid deposition and intracellular structural changes in familial amyloidotic polyneuropathy. *Hum Pathol*. 2012 43(1):96-104. doi: 10.1016/j.humpath.2011.01.036. 査読あり
14. Yamashita T, Ando Y, Okamoto S, Yohei M, Hitahara T, Ueda M, Obayashi K, Nakamura M, Jono H, Asonuma K, Inomata Y, Uchino M. Effect of liver transplantation on the survival of patients with ordinary onset familial amyloid polyneuropathy in Japan. *Amyloid*. 2011 Suppl 1:185-6. doi: 10.3109/13506129.2011.574354069. 査読あり
15. Sueyoshi T, Ueda M, Sei A, Misumi Y, Ohshima T, Yamashita T, Obayashi K, Shinriki S, Jono H, Shono M, Ando Y, Mizuta H. Spinal multifocal amyloidosis derived from wild-type transthyretin. *Amyloid*. 2011 8(3):165-8. doi: 10.3109/13506129.2011.582197. 査読あり
16. Obayashi K, Yamashita T, Tasaki M, Ueda M, Shono M, Jono H, Ohshima T, Ohya Y, Asonuma K, Inomata Y, Ando Y. Amyloid neuropathy in a younger domino liver transplanted recipient. *Muscle Nerve*. 2011 3(3):449-50. doi: 10.1002/mus.21941. 査読あり
- 〔学会発表〕(計 15 件)
1. Yamashita T, Ohnishi K, Okumura K, Ohshima T, Inoue Y, Misumi Y, Suga T, Ueda A, Ueda M, Yamashita S, Maeda Y, Shinriki S, Obayashi K, Sakashita N, Takeya M, Ando Y: Transthyretin Y114C-related Angitis in Cerebral Amyloid Angiopathy after Liver Transplantation. IXth International Symposium on Familial Amyloidotic Polyneuropathy (ISFAP) and the VIIIth International Symposium on Liver Transplantation in Familial Amyloidotic Polyneuropathy. Nov 10-13, 2013. Rio de Janeiro, Brazil.
2. Yamashita T, Koji Onishi, Kosuke Okumura, Toshinori Ohshima, Yasuteru Inoue, Yohei Misumi, Tomohiro Suga, Akihiko Ueda, Mitsuharu Ueda, Satoshi Yamashita, Yasushi Maeda, Satoru Shinriki, Konen Obayashi, Naomi Sakashita, Motohiro Takeya, Ando Y. An Autopsy Case of Transthyretin

Y114C-related Cerebral Amyloid Angiopathy after Liver Transplantation. American Academy of Neurology 65th Annual Meeting, March 16-23, 2013. San Diego.

3. 山下太郎, 大嶋俊範, 田崎雅義, 道鬼つかさ, 三隅洋平, 神力 悟, 植田光晴, 城野博史, 大林光念, 山下賢, 前田寧, 安東由喜雄: ATTR Y114C 型脳アミロイド血管症剖検例における神経病理学的検討. 第 54 回日本神経学会学術大会. May 29-Jun 6, 2013 東京.

4. 山下太郎, 中西俊人, 道鬼つかさ, 井上泰輝, 三隅洋平, 植田明彦, 植田光晴, 平原智雄, 渡邊聖樹, 山下賢, 前田寧, 大林光念, 安東由喜雄: サイバニクスによる家族性アミロイドポリニューロパチー (FAP) 患者における運動障害改善効果の検討. 第 1 回日本アミロイドーシス研究会学術集会. Aug 30, 2013. 東京.

5. 山下太郎, 小池春樹, 大嶋俊範, 磯野香織, 田崎雅義, 三隅洋平, 植田光晴, 神力 悟, 大林光念, 城野博史, 祖父江元, 安東由喜雄. FAP 患者肝を用いたドミノ移植患者剖検例におけるアミロイド沈着様式の検討. 平成 24 年度アミロイドーシスに関する調査研究班 研究報告会 Jan 24-25, 2013. 東京.

6. Yamashita T, Hirano T, Hirai T, Oshima T, Okumura K, Tateishi M, Yohei M, Yamashita S, Maeda Y, Shinriki S, Ueda M, Obayashi K, Ando Y. Detection of Microbleeds in Hereditary Cerebral Amyloid Angiopathy Associated with Amyloidogenic Transthyretin Tyr114Cys Using Susceptibility-weighted Imaging. XIII International Symposium on Amyloidosis, May 6-10, 2012, Groningen, The Netherlands.

7. Yamashita T, Ando Y. Early TTR-FAP patient identification and diagnosis – the example of Japan. TTR-FAP Global Commercial Advisory Board. Oct. 18-19, 2012. London, UK.

8. 山下太郎, 大嶋俊範, 奥村幸祐, 永利聡仁, 立石真知子, 三隅洋平, 神力 悟, 植田光晴, 大林光念, 城野博史, 安東由喜雄. ATTR Y114C 型脳アミロイド血管症におけるアミロイド沈着の分布の解析. 第 53 回日本神経学会学術大会. May 22-25, 2012. 東京.

9. 奥村幸祐, 山下太郎, 立石真知子, 大嶋俊範, 植田明彦, 三隅洋平, 平原智雄, 本田省二, 植田光晴, 大林光念, 山下賢, 前田寧, 安東由喜雄. トランスサイレチン Y114C 型遺伝性脳アミロイド血管症患者における肝移植後の臨床症候の長期的変化. 第 30 回日本神経治療学会総会. Nov 28-30, 2012. 北九州.

10. 山下太郎, 奥村幸祐, 大嶋俊範, 三隅洋平, 植田明彦, 菅 智宏, 神力 悟, 植田光晴, 城野博史, 大林光念, 山下賢, 前田寧, 安東由喜雄. 家族性アミロイドポリニューロパ

チーにおける臨床症候に対する肝移植の長期的効果の検討. 第 23 回日本末梢神経学会学術集会. Aug 31-Sep 1, 2012. 福岡市.

11. Yamashita T, Misumi Y, Okamoto S, Hitahara T, Ueda M, Obayashi K, Nakamura M, Jono H, Shono M, Asonuma K, Inomata Y, Uchino M, Ando Y. Effect of liver transplantation on clinical manifestations of familial amyloid polyneuropathy. 2011 Biennial Meeting of the Peripheral Nerve Society. June 25-29, 2011, Potomac, Maryland

12. Yamashita T, Oshima T, Okumura K, Nagatoshi A, Misumi M, Okamoto S, Ueda A, Ueda M, Obayashi K, Nakamura M, Jono H, Shono M, Asonuma K, Ando Y, Inomata Y. Effect of Liver Transplantation on Peripheral Neuropathy of Familial Amyloid Polyneuropathy V30M. VIIIth International Symposium on Familial Amyloidotic Polyneuropathy and VIIth International Symposium on Liver Transplantation in Familial Amyloidotic Polyneuropathy. November 20-22, 2011, Kumamoto.

13. Nagatoshi A, Yamashita T, Nagano H, Teramoto S, Okumura K, Oshima K, Misumi Y, Okamoto S, Ueda A, Ueda M, Obayashi K, Jono 2, Shono M, Ando Y. A Case of Familial Amyloidotic Polyneuropathy ATTR Ser77Tyr: The First Report from Japan. VIIIth International Symposium on Familial Amyloidotic Polyneuropathy and VIIth International Symposium on Liver Transplantation in Familial Amyloidotic Polyneuropathy. November 20-22, 2011, Kumamoto.

14. Okumura K, Yamashita T, Oshima T, Nagatoshi A, Misumi Y, Okamoto S, Ueda A, Ueda M, Obayashi K, Nakamura M, Jono H, Shono M, Asonuma A, Inomata Y, Ando Y. Long-term Outcome of Clinical Manifestations after Liver Transplantation in Patients with Familial Amyloid Polyneuropathy Val30Met. VIIIth International Symposium on Familial Amyloidotic Polyneuropathy and VIIth International Symposium on Liver Transplantation in Familial Amyloidotic Polyneuropathy. November 20-22, 2011, Kumamoto.

15. 山下太郎, 三隅洋平, 大嶋俊範, 植田明彦, 植田光晴, 城野博史, 大林光念, 安東由喜雄, 内野 誠. 家族性アミロイドポリニューロパチー患者の末梢神経障害に対する肝移植の効果の検討. 第 52 回日本神経学会学術大会, May 18-20, 2011, 名古屋.

〔その他〕ホームページ等

1. 熊本大学大学院生命科学研究部神経内科学分野

(<http://www2.kuh.kumamoto-u.ac.jp/neurology/>)

2. 熊本大学医学部附属病院神経内科アミロイドーシス診療体制構築事業

(<http://www2.kuh.kumamoto-u.ac.jp/amyloidunit/>)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

山下 太郎 (YAMASHITA, Taro)

熊本大学・生命科学研究部・神経内科学分野・講師

研究者番号：90381003

(2) 研究分担者

安東 由喜雄 (ANDO, Yukio)

熊本大学・生命科学研究部・神経内科学分野・教授

研究者番号：20253742

(3) 研究分担者

平原 智雄 (HIRAHARA, Tomoo)

熊本大学・医学部附属病院・神経内科・助教

研究者番号：80649343