

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 15 日現在

機関番号：13601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25461275

研究課題名(和文) FAPにおける低分子薬剤のアミロイド線維沈着抑制機序の解明と根治治療への応用

研究課題名(英文) Elucidation of preventive effect of amyloidogenesis by low molecule drugs in FAP

研究代表者

矢崎 正英 (YAZAKI, Masahide)

信州大学・学術研究院医学系・准教授

研究者番号：70372513

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：トランスサイレチン(TTR)関連家族性アミロイドポリニューロパチー(FAP)における、低分子薬剤の有効性を検討した。肝移植後に低分子薬剤投与を行ったFAP患者では、胃十二指腸アミロイド沈着量が減少し、沈着アミロイドの解析では、変異型TTRと野生型TTRの構成比は、特に一定の傾向は示さなかった。これには、変異型と野生型TTR両者のアミロイド化が抑制されていた可能性がある。ドミノ肝移植レシビエントの伝播性FAPで、発症前から低分子薬剤投与した患者では伝播性FAPの発症が12年と長く、FAP発症予防効果もあることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：We studied the effectiveness of low molecule anti-transthyretin (TTR) amyloidosis drugs in TTR-related familial amyloid polyneuropathy (FAP). In liver-transplanted FAP patients, decrease in amount of amyloid deposits was seen in gastroduodenal amyloid after liver transplantation. The composition ratios of variant and wild-type TTR fluctuated in serially biopsied samples probably due to suppress amyloidogenesis in both variant and wild-type TTR. In a domino liver-transplant recipient who had been started on oral intake of anti-TTR amyloidosis drug from preclinical stage of transmitted FAP, FAP developed 12 years after operation, suggesting that these drugs might have preventive effect against FAP in domino recipients.

研究分野：神経内科学

キーワード：FAP アミロイドーシス アミロイド融解 低分子薬剤

### 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) は、変異型トランスサイレチン (TTR) がアミロイド線維となり、末梢神経、心筋、消化管などの重要臓器に沈着し、臓器不全を引き起こす致死的な疾患である。本邦では TTR 遺伝子の Val30Met 変異が最も多い。生体内の TTR は、95%以上が肝臓で産生され、血清中では四量体で存在する。この四量体に変異 TTR が組み込まれることで安定性が低下し、単量体へ解離した後アミロイド線維として沈着する (protein misfolding)。しかしながら、野生型 TTR 自体も、元来アミロイド原性があり、老人性全身性アミロイドーシス (SSA) で知られているように、高齢者では、野生型 TTR 由来のアミロイド沈着を起こしうる。現在、FAP に対する治療は、肝移植療法が確立されているが、最近、非ステロイド系消炎鎮痛剤 (NSAID) であるジフルニサルなどの低分子薬剤に、血清中の四量体 TTR の安定化作用のあることが明らかにされた [1]。現在 FAP 患者に対しての国際臨床治験も終了し、その臨床的有効性は確立されており [2]、今後肝移植療法に代わる治療法として期待されている。しかしながら、ジフルニサル投与後の生体内におけるアミロイド線維形成抑制に関する詳細な機序については、未だ不明である。

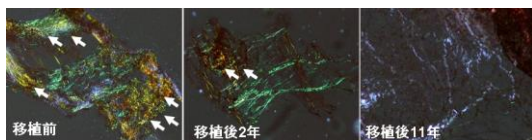


図1: 肝移植後FAP患者における腹壁脂肪アミロイドの減少・消失  
肝移植後アミロイド沈着(矢印)は減少し、11年目には消失している。アミロイド蛋白の変異型:野生型TTR構成比は、移植前は60:40%であったが、移植後2年では、ほぼ野生型TTRのみであった。移植後11年目の組織からはTTRは抽出できなかった。

これまで研究代表者らは、肝移植後 FAP 患者のアミロイド沈着動態について解析し、肝移植後長年に経過すると、沈着アミロイドの減少・消失がみられ (図 1)、難溶性の高いアミロイド線維が、治療により融解・消失しうることを報告した [3]。また沈着アミロイドの野生型と変異型 TTR の構成比の検索では、術後では顕著に野生型 TTR 優位となっており、肝移植後に変異型 TTR のみが特異的に融解しているとは考えにくいと、常に野生型 TTR の沈着と、変異型・野生型 TTR アミロイドの融解が繰り返されていること (amyloid turnover) を、腹壁脂肪、胃粘膜と複数の組織で明らかにした (図 2) [4]。

一方、心臓などの一部臓器では、肝移植後に野生型 TTR 由来のアミロイド沈着が進行し、実際に心アミロイドーシスによって死亡した患者も報告され、FAP における肝移植療法の大きな問題となっている [5, 6]。この臓器毎のアミロイド沈着量の減少あるいは悪化の差に関しては、移植後の野生型 TTR の組織沈着と沈着アミロイド線維の融解のバランスの差によって決まっているものと推察される。すなわち、野生型 TTR への親和性が高

い臓器ほど、融解に対してアミロイド沈着の比率が高く、沈着アミロイド量が増加するものと考えられる。いずれにせよ、肝移植後 FAP 患者の予後に、野生型 TTR の沈着動態が密接に関わっているのは明らかである。

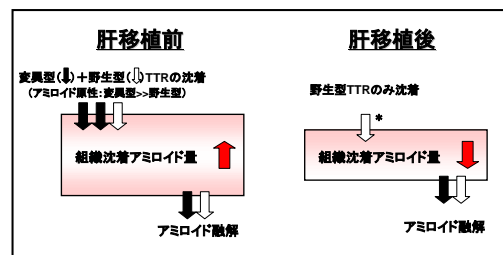


図2: 肝移植前後での組織アミロイドの沈着動態 (Amyloid Turnover)

肝移植前後とも、アミロイドは沈着と融解を繰り返しているが、移植後は変異型TTRの供給が停止するため、amyloid sourceが野生型TTRのみとなり、相対的に融解量が優位となり、全体の沈着量が減少する。ジフルニサル投与で、野生型TTRに沈着(\*)が抑制できれば、さらに沈着アミロイド減少が期待できる。

### 2. 研究の目的

本研究の目的は、ジフルニサル投与がどのようにアミロイド線維の形成抑制に影響を及ぼしているのか、その分子病態機序を明らかにすることである。この結果をもとに、肝移植後患者にジフルニサルを投与することで、移植後の amyloid turnover をより促進でき、より短期的に沈着アミロイドを減少させ、また心筋アミロイドの進展予防に応用できないかと考えている。

### 3. 研究の方法

(1) ジフルニサル投与 FAP 患者における組織アミロイド沈着の経時的変化と、沈着アミロイド蛋白の生化学的解析

肝移植施行 FAP 患者で、術後ジフルニサルを追加投与した患者 2 名の十二指腸生検組織内のアミロイド沈着の推移を、コンゴレッド染色標本で評価した。沈着量は、3 名の評価者に、アミロイド沈着スコアも用いて評価し、その平均値を沈着量とした。スコアは、0:沈着なし、1:微量沈着、2:軽度沈着、3:中等度沈着、4:高度沈着の 5 段階でスコア化した。

アミロイド蛋白については、Laser microdissection (LMD) (LMD7000, Leica) を用いて、組織から抽出・可溶化後 [7]、トリプシンで断片化し、タンデムマス (LC-MS/MS) で、TTR フラグメントでの野生型 TTR と変異型 TTR の構成比を算出する。またジフルニサル投与をしていない肝移植施行 FAP 患者の、移植前後のデータと比較し、肝移植後にジフルニサルが沈着アミロイド蛋白形成にどう関与しているか考察する。

(2) ドミノ肝移植レシピエントにおける医原性 FAP 発症機序と FAP 未発症時のジフルニサル投与の FAP 発症予防効果について

FAP 患者の移植時に摘出した肝臓を、慢性の肝疾患の患者へ移植するのがドミノ肝移植であるが、このレシピエントにおける問題点は、移植された FAP 患者の肝臓が産生す

る TTR (主には変異型 TTR) が、アミロイドを形成し、新規に FAP を発症する医原性 FAP である。今回、ドミノ移植後早期 (FAP 未発症時) からジフルニサルを投与した患者がおり、その患者における組織アミロイド蛋白について、(1) の方法に準じて解析した[8]。

#### 4. 研究成果

(1) ジフルニサル投与 FAP 患者における組織アミロイド沈着の経時的変化と、沈着アミロイド蛋白の生化学的解析

2 名の肝移植後 FAP 患者 (TTR 変異 Glu42Gly, Ser50Arg) で、肝移植後ジフルニサル投与した患者においては、どちらもアミロイド蛋白の沈着量は減少し (図 3)、新たに心アミロイドーシスの合併や末梢神経障害の悪化はみられていない。沈着スコアでは、Glu42Gly 変異患者では、術前が  $2.75 \pm 0$  であったが、移植後 7 年目では  $0.33 \pm 0$  に減少していた。Ser50Arg 変異患者では、移植前が  $2.25 \pm 0.32$  であったが、2 年目には一旦  $3.08 \pm 0.16$  に上昇したものの、4 年目には  $2.08 \pm 0.16$  に減少した。

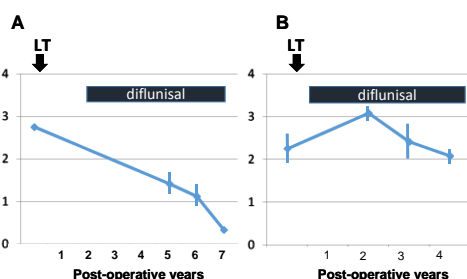


図3: 肝移植前後での組織アミロイドの沈着量の経時的変化

A: FAP Glu42Gly 変異患者, B: FAP Ser50Arg 変異患者  
Y軸は、アミロイド沈着スコアを示す (0: 沈着なし, 1: 微量, 2: 軽度, 3: 中等度, 4: 高度)。  
X軸は移植後年数。

アミロイド蛋白の解析は、Glu42Gly 患者でなされているが、移植前は、野生型 TTR と変異型 TTR 比 (W:V) は、26:74% であったが、移植後 5 年後の検体では、W:V 比が 66:34% と野生型優位となり、移植後 6 年目の結果では、35:65% と再び変異型 TTR が優位となっていた。なお 7 年目の検体では、アミロイドの沈着量が少なく、アミロイド蛋白は抽出できなかった。

ジフルニサル非投与の肝移植後 FAP 患者 6 名の検討では、移植前後では、アミロイド沈着量は有意な変化は認めていない。しかしながら、移植前後の W:V 比の検討では、移植前の野生型 TTR の構成比が  $20.0 \pm 11.4\%$  であったのに対し、移植後では  $43.2 \pm 13.8\%$  と、有意に野生型 TTR の比率が上昇した[4]。これは、術後の野生型 TTR の沈着に起因している。今回の結果からは、W:V 比が非常に変動しているが、アミロイド沈着量の減少結果と合わせて考えると、ジフルニサルの野生型 TTR の沈着抑制効果により、野生型 TTR の比率が増減した可能性を考えている。

(2) ドミノ肝移植レシピエントにおける医原性 FAP 発症機序と FAP 未発症時のジフルニサル投与の FAP 発症予防効果について

これまで 1 例のドミノレシピエントについて、FAP 患者 (Val30Leu 変異) からのドミノ肝移植後 4 年目からジフルニサルを投与し、ほぼ毎年、胃十二指腸生検でアミロイド沈着をモニタリングしてきた。結果 12 年目で初めてアミロイド沈着が陽性となった (図 4) [8]。そのアミロイド蛋白を LMD を用いて抽出、タンデムマスで解析したところ、ほぼ変異型 TTR のみで構成されていた (図 4)。一般的にドミノ肝移植レシピエントが FAP を発症するのは平均 7-8 年目であり、組織にアミロイドが同定されるのは 4-5 年目からとされている。最近我々は、移植後 1 年目で、すでにアミロイド沈着が陽性である患者を見出し、アミロイド蛋白の解析に成功しているが、野生型 TTR は含まれておらず、変異型 TTR のみで構成されており、ドミノ肝移植関連アミロイドーシスにおける初期アミロイド病変は、変異型 TTR のみで構成されることが明らかになった[8]。この結果と、ジフルニサル投与患者で移植後 12 年目にアミロイドが陽性になった患者のアミロイド蛋白の解析結果から、本患者のアミロイドは、非常に早期段階のアミロイド蛋白で、移植後 10 年以上にわたり、アミロイド沈着が防止されていた可能性が示され、ジフルニサルにドミノ移植関連アミロイドーシスにおける予防効果の可能性が示唆された。

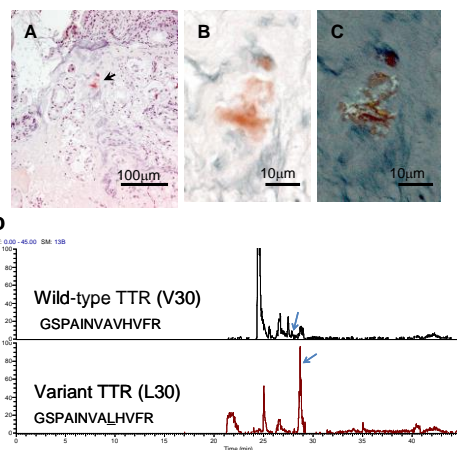


図4: ドミノ肝移植後での組織アミロイドとアミロイド蛋白解析結果

レシピエントは 40 歳代で、FAP Val30Leu 変異患者からドミノ移植を施行。移植後 4 年目からジフルニサルを内服。移植後 12 年目の胃生検でアミロイドが初めて同定された (A, B, C)。LC-MS/MS の解析では、野生型 TTR と変異型 TTR の構成比は 5:95% であった[8]。

なおこれまでこのような、ジフルニサルがアミロイド線維蛋白に及ぼす影響を直接アミロイド蛋白で解析した研究はなされていない。

#### 今後の展望

ジフルニサルをはじめとした TTR 四量体安

定化薬剤は、肝移植後のアミロイドーシスの進展予防やドミノ移植関連アミロイドーシスの発症予防に効果がある可能性があり、現在さらに症例を増やして解析中である。

#### 引用文献

1. Sekijima Y, Kelly JW, Ikeda S. Pathogenesis of and therapeutic strategies to ameliorate the transthyretin amyloidoses. *Curr Pharm Des.* 2008;14:3219-3230.
2. Berk JL, Suhr OB, Obichi L, et al. Repurposing diflunisal for familial amyloid polyneuropathy: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013;310:2658-2667.
3. Tsuchiya A, Yazaki M, Kametani F, et al. Marked regression of abdominal fat amyloid in patients with familial amyloid polyneuropathy during long-term follow-up after liver transplantation. *Liver Transpl* 2008;14:563-570
4. Tsuchiya-Suzuki A, Yazaki M, Sekijima Y, et al. Steady turnover of amyloid fibril proteins in gastric mucosa after liver transplantation in familial amyloid polyneuropathy. *Amyloid.* 2013;20:156-163.
5. Yazaki M, Tokuda T, Nakamura A, et al. Cardiac amyloid in patients with familial amyloid polyneuropathy consists of abundant wild-type transthyretin. *Biochem Biophys Res Commun.* 2000;274:702-706.
6. Yazaki M, Mitsunashi S, Tokuda T, et al. Progressive wild-type transthyretin deposition after liver transplantation preferentially occurs onto myocardium in FAP patients. *Am J Transplant.* 2007 ;7:235-242.
7. Yazaki M, Yoshinaga T, Sekijima Y, et al. The first pure form of Ostertag-type amyloidosis in Japan: a sporadic case of hereditary fibrinogen A $\alpha$ -chain amyloidosis associated with a novel frameshift variant. *Amyloid.* 2015;22:142-144
8. Yoshinaga T, Yazaki M, Sekijima Y, et al. The pathological and biochemical identification of possible seed-lesions of transmitted transthyretin amyloidosis after domino liver transplantation. *J Path:Clin Res* 2:72-79,2016

#### 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19件)

1. Sekijima Y, Yazaki M, Oguchi K, et al. Cerebral amyloid angiopathy in post-transplant patients with hereditary ATTR amyloidosis. *Neurology* 2016 in press 査読有
2. Yoshinaga T, Yazaki M, Sekijima Y, et al. The pathological and biochemical identification of possible seed-lesions of transmitted transthyretin amyloidosis after domino liver transplantation. *J Path:Clin Res* 2:72-79,2016 査読有 doi:

10.1002/cjp2.36

3. Nakagawa M, Sekijima Y, Yazaki M, T, et al. Carpal tunnel syndrome: a common initial symptom of systemic wild-type ATTR (ATTRwt) amyloidosis. *Amyloid.* 2016;23:58-63. doi: 10.3109/13506129.2015 査読有
4. Manabe S, Hatano M, Yazaki M, Nitta K, Nagata M. Renal AH Amyloidosis Associated With a Truncated Immunoglobulin Heavy Chain Undetectable by Immunostaining. *Am J Kidney Dis.* 2015;66:1095-1100. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.08.016 査読有
5. Sekijima Y, Campos RI, Hammarström P, Nilsson KP, Yoshinaga T, Nagamatsu K, Yazaki M, et al. Pathological, biochemical, and biophysical characteristics of the transthyretin variant Y114H (p.Y134H) explain its very mild clinical phenotype. *J Peripher Nerv Syst.* 2015;20:372-379. doi: 10.1111/jns.12143 査読有
6. Takeuchi S, Yazaki M, Yamada S, Fukuyama T, Inui A, Iwasaki Y, Ikeda S. An adolescent case of Citrin deficiency with severe anorexia mimicking anorexia nervosa. *Pediatrics.* 2015;136:e530-534. doi: 10.1542/peds.2014-4172 査読有
7. Yazaki M, Yoshinaga T, Sekijima Y, et al. The first pure form of Ostertag-type amyloidosis in Japan: a sporadic case of hereditary fibrinogen A $\alpha$ -chain amyloidosis associated with a novel frameshift variant. *Amyloid.* 2015;22:142-144 doi: 10.3109/13506129.2015.1037389 査読有
8. Yasunami M, Nakamura H, Agematsu K, Nakamura A, Yazaki M, et al. Identification of Disease-Promoting HLA Class I and Protective Class II Modifiers in Japanese Patients with Familial Mediterranean Fever. *PLoS One.* 2015;10:e0125938.9. 査読有 doi: 10.1371/journal.pone.0125938. 査読有
9. Moriyama M, Fujimoto Y, Rikimaru S, Ushikai M, Kuroda E, Kawabe K, Takano K, Asakawa A, Inui A, Eto K, Kadowaki T, Sinasac DS, Okano Y, Yazaki M, et al. Mechanism for increased hepatic glycerol synthesis in the citrin/mitochondrial glycerol-3-phosphate dehydrogenase double-knockout mouse: Urine glycerol and glycerol 3-phosphate as potential diagnostic markers of human citrin deficiency. *Biochim Biophys Acta.* 2015 ;1852:1787-1795. doi: 10.1016/j.bbadis.2015.04.023. 査読有
10. Komatsu M, Kimura T, Yazaki M, Tanaka N, et al. Steatogenesis in adult-onset type II citrullinemia is associated with down-regulation of PPAR $\alpha$ . *Biochim Biophys Acta.* 2015;1852:473-481. doi:10.1016/j.bbadis.2014.12.011. 査読有
11. Kyo M, Mii H, Takekita Y, Tokuhara D, Yazaki M, et al. A case of adult-onset type II citrullinemia treated as schizophrenia for long times. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2015; 69:306-307 doi: 10.1111/pcn.12253. 査読有
12. Shimazaki H, Honda J, Naoi T, Namekawa M,

Nakano I, Yazaki M, et al. Autosomal-recessive complicated spastic paraplegia with a novel lysosomal trafficking regulator gene mutation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;85(9):1024-8. doi: 10.1136/jnnp-2013-306981. 査読有

13. Migita K, Agematsu K, Yazaki M, et al. Familial Mediterranean fever: genotype-phenotype correlations in Japanese patients. *Medicine* 2014; 93:158-164. doi:10.1097/MD.0000000000002911. 査読有

14. Kishida D, Nakamura A, Yazaki M, et al. Genotype-phenotype correlation in Japanese patients with familial Mediterranean fever: differences in genotype and clinical features between Japanese and Mediterranean populations. *Arthritis Res Ther*. 2014;16:439. doi: 10.1186/s13075-014-0439-7 査読有

15. Nakamura K, Sekijima Y, Nakamura K, Hattori K, Nagamatsu K, Shimizu Y, Yazaki M, et al. p.E66Q mutation in the GLA gene is associated with a high risk of cerebral small-vessel occlusion in elderly Japanese males. *Eur J Neurol*. 2014;21:49-56. doi: 10.1111/ene.12214. 査読有

16. Tsuchiya-Suzuki A, Yazaki M, Sekijima Y, et al. Steady turnover of amyloid fibril proteins in gastric mucosa after liver transplantation in familial amyloid polyneuropathy. *Amyloid*. 2013;20:156-163. doi: 10.3109/13506129.2013.807790 査読有

17. Takanashi T, Matsuda M, Yazaki M, et al. Synovial deposition of wild-type transthyretin-derived amyloid in knee joint osteoarthritis patients. *Amyloid*. 2013;20:151-155. 査読有 doi:10.3109/13506129.2013.803190

18. Yazaki M, Kinoshita M, Ogawa S, et al. A 73-year-old patient with adult-onset type II citrullinemia successfully treated by sodium pyruvate and arginine. *Clin Neurol Neurosurg*. 2013;115:1542-1545. doi:10.1016/j.clineuro.2012.12.027. 査読有

19. Tazawa K, Yazaki M, Fukushima K, et al. Patient with adult-onset type II citrullinemia beginning 2 years after operation for duodenal malignant somatostatinoma: Indication for liver transplantation. *Hepatol Res*. 2013;43:563-568. doi: 10.1111/j.1872-034X.2012.01098.x. 査読有

〔学会発表〕(計21件)

1. 矢崎正英。成人型シトルリン血症の分子病態、診断、治療。第20回日本神経精神医学会。2015年12月11日。石川県立音楽堂、石川県金沢市。

2. 矢崎正英、亀谷富由樹、八谷如美、池田修一。Laser microdissectionを用いたアミロイドーシス病型診断の有効性と病早期のアミロイド線維形成機序の解明。第38回日本分子生物学会年会 第88回日本生化学会大会 合同大会。2015年11月30日-12月1日。

神戸国際会議場。兵庫県神戸市。

3. 矢崎正英ら。Laser microdissection-LC/MS/MSを用いたプロテオーム解析によるアミロイドーシス病型診断の有効性と分子病態解析への応用。第3回日本アミロイドーシス研究会。2015年8月21日。KKRホテル。東京

4. 関島良樹、矢崎正英ら。肝移植後遺伝性ATTRアミロイドーシス患者における脳アミロイドアンギオパチー。第3回日本アミロイドーシス研究会。2015年8月21日。KKRホテル。東京

5. 吉長恒明、矢崎正英ら。Laser microdissection (LMD)を用いて診断した本邦初のfibrinogen型アミロイドーシスの一例。第3回日本アミロイドーシス研究会。2015年8月21日。KKRホテル。東京

6. 亀谷富由樹、吉長恒明、矢崎正英ら。各種アミロイドタンパク質沈着組織のレーザーマイクロダイゼクションおよび質量分析を用いたプロテオミクス解析。第3回日本アミロイドーシス研究会。2015年8月21日。KKRホテル。東京

7. 矢崎正英ら。ドミノ肝移植レシピエントにおけるde novo amyloidosis(医原性FAP)。第56回日本神経学会学術大会。2015年5月20日-23日。朱鷺メッセ。新潟県新潟市

8. 鈴木彩子、矢崎正英ら。家族性アミロイドポリニューロパチー(FAP)に対する肝移植54例の治療評価。第56回日本神経学会学術大会。2015年5月20日-23日。朱鷺メッセ。新潟県新潟市

9. 吉長恒明、矢崎正英ら。自験例ドミノ肝移植レシピエントにおける医原性アミロイドーシスの臨床病理学的検討。第33回日本肝移植研究会。2015年5月28日-29日。ホテルオークラ神戸。兵庫県神戸市。

10. 矢崎正英ら。本邦における遺伝性腎アミロイドーシスの分子病態。第112回日本内科学会総会。2015年4月10日-12日。みやこめッセ。京都府京都市。

11. 矢崎正英。アミロイドーシスの確実な病型診断法の確立と早期診断の臨床医学的重要性。第一回ダイレクトバイオロジー研究会。2015年2月13日。東京都産業技術研究センター、東京

12. 矢崎正英。成人発症II型シトルリン血症の臨床像と治療について：自験例のまとめ。第12回アジア先天代謝異常症シンポジウム。2014年11月13日-15日。江陽グランドホテル。宮城県仙台市

13. 吉長恒明、矢崎正英ら。ドミノ肝移植1年でde novo TTR amyloid沈着を認めた66歳女性例。第2回日本アミロイドーシス研究会。2014年8月22日。KKRホテル、東京

14. Yazaki M, Saheki T. Clinical pictures and therapeutic strategy of patients with adult onset type II citrullinemia (CTLN2). International Symposium of Citrin deficiency. 2014年6月6日。Jinan



University, 広州、中国

15. Yazaki M, et al. A clinicopathological and long-term follow-up study of AH amyloidosis patients in Japan. The XIVth International Symposium on Amyloidosis. 2014年4月27日-5月1日。Indianapolis, USA

16. Sekijima Y, Tojo K, Morita H, Koyama J, Yazaki M, Ikeda S. Safety and efficacy of long-term diflunisal administration in familial amyloid polyneuropathy - Summary of ten years therapeutic experience. The XIVth International Symposium on Amyloidosis. 2014年4月27日-5月1日。Indianapolis, USA

17. Yoshinaga T, Yazaki M, Sekijima Y, Kametani F, Ikeda S. Regression of gastroduodenal mucosal amyloid deposits in FAP patients after combined therapy with oral intake of diflunisal followed by liver transplantation. The XIVth International Symposium on Amyloidosis. 2014年4月27日-5月1日。Indianapolis, USA

18. Yazaki M, Tsuchiya-Suzuki A, et al. Steady amyloid turn-over after liver transplantation in FAP patients. The IXth International symposium on Familial amyloidotic polyneuropathy. 2013年11月10日-13日。Rio de Janeiro, Brazil.

19. Yazaki M, Fukushima K, Saheki T. Therapeutic strategy for patients with adult onset type II citrullinemia (CTLN2). The 3rd Asian Congress for Inherited Metabolic Disease. 2013年11月27日-29日。東京ベイ舞浜ホテル。千葉県浦安市。

20. 矢崎正英ら。AH アミロイドーシスの診断と治療。日本アミロイドーシス研究会。2013年8月30日。KKRホテル。東京

21. 矢崎正英、池田修一。生体肝移植後15年で死亡した家族性アミロイドポリニューロパチー患者のアミロイド沈着動態。第31回日本肝移植研究会。2013年7月4日-5日。熊本全日空ホテルニュースカイ。熊本県熊本市。

〔図書〕(計2件)

1. 矢崎正英、池田修一。EBMに基づく脳神経疾患の基本治療指針 メジカルビュー社 2016, 3(572-574)

2. 矢崎正英。AH アミロイドーシス。医薬ジャーナル 2014, 7(53-59)

〔その他〕

特記事項なし

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

矢崎 正英 (YAZAKI, Masahide)

信州大学・学術研究院医学系・准教授

研究者番号：70372513

### (2) 連携研究者

関島 良樹 (SEKIJIMA Yoshiki)

信州大学・学術研究院医学系・准教授

研究者番号：60322715