

綜 説

家族性アミロイドポリニューロパチーの
本態に関する研究と展望

庄 司 進 一

信州大学医学部第3内科学教室

Research on Pathogenesis of Familial Amyloid Polyneuropathy

Shin'ichi SHOJI

Department of Internal Medicine, Shinshu University School of Medicine

Key words: familial amyloid polyneuropathy, amyloid protein, variant prealbumin, DNA diagnosis, transgenic mouse

家族性アミロイドポリニューロパチー, アミロイド蛋白, 変異プレアルブミン, DNA 診断, トランスジェニックマウス

I はじめに

アミロイドーシスは最近大いに注目を集めている。これはアルツハイマー病との関連のためである。大脳の皮質斑はアルツハイマー病の特徴の1つであるが、アミロイドの局所的沈着と言え。頭蓋内の血管に沈着するアミロイドはβ-蛋白を含むが、これも通常アルツハイマー病に伴っている。しかしこのアミロイドは他の臓器では報告されていない。

末梢神経系を侵すアミロイドーシスには、全身性で一次性とかって呼ばれていたアミロイドーシスと家族性アミロイドーシスがある。ここでは後者の家族性アミロイドポリニューロパチーについて、おもにその本態に関する研究に焦点を当てて概説する。

II アミロイドとは? アミロイドーシスの分類

アミロイドという呼名は記述的名称である。これは組織に沈着する線維で、ある特徴的な構造と染色性を有した物の総称である。線維状でβ配置を持ち、重屈折性を示す。さらに、コンゴレッド染色で染色され、偏光顕微鏡で特徴的な緑色の重屈折を示す。電子顕微鏡では、75~100Åの幅の線維として観察される。化学的分析ではこのアミロイドは主として蛋白で、少量

のグリコサミノグリカンが含まれている。線維の性状を決定するのは蛋白である。アミロイド線維はその種類によっていろいろな蛋白により構成されている。蛋白のサブユニット(構成単位)は4,000から20,000位の分子量があり、10,000から15,000の間に多い。おのおの構成蛋白によりアミロイド線維の性状と疾患が決定されている。表1に全身性のアミロイドーシスとその構成蛋白を示した。この全身性のアミロイドーシスの他に局所性のアミロイドーシスがある。その中で構成蛋白が判明しているものには、(1)甲状腺髄様癌(プロカルシトニン)、(2)糖尿病のランゲルハンス島(島アミロイド・ポリペプチド)、(3)アルツハイマー病(β-蛋白)、(4)遺伝性アミロイド性脳出血(γ-トラー

表1 全身性アミロイドーシスの分類

タイプ	従来名称	サブユニット蛋白
免疫グロブリン (AL)	一次性 骨髓腫に伴う	Ig 軽鎖
反応性 (AA)	二次性	アミロイドA
遺伝性 (AH)	家族性	プレアルブミン

ス), (5)透析アミロイドーシス(β_2 -ミクログロブリン), (6)局所性心房アミロイド(心房性ナトリウム利尿ペプチド)などがある。ただし透析アミロイドーシスは手根管のみでなく広くアミロイドが沈着してくることが分ってきつつある。将来は全身性アミロイドーシスに分類されるようになりそうである。まだ構成蛋白が同定されていない局所性アミロイドーシスには, 皮膚アミロイドーシス, 尿管の腫瘍形成性アミロイドーシス, 局所性上気道アミロイドーシスなどがある。これらも β -線維構造を共有しアミロイドーシスに入れられる。

III 組織への沈着

一般に線維の沈着が全ての種類のアミロイドーシスの病理像の最も重要な所見である。細胞外の沈着が拡大し, 正常組織を取り囲み押し入り圧迫し臓器機能障害を来す。一次性や二次性アミロイドーシスでは, しばしば心臓や腎臓の機能障害を招き死に至る。家族性アミロイドーシスでは末梢神経に沈着を来しやすい。

一次性アミロイドーシスでも末梢神経に沈着を来す。この場合は神経の中に線維が沈着し髄索の変性が来るか, 手根管症候群の場合のように圧迫性末梢神経障害が来る。また神経栄養血管の周囲に沈着し広い範囲の末梢神経障害を来すとも考えられている。

IV 遺伝性アミロイドーシスの分類

遺伝性アミロイドーシスはしばしば家族性アミロイドポリニューロパチーと呼ばれる。これは最初に常染色体性優性遺伝をする末梢神経症候群として記載されたためである。世界中で家族性で遺伝する多くの家系が報告され, その多くが末梢神経障害を特徴としている。20年程前に末梢神経障害のパターンから臨床的分類が行われた。おもに下肢が強く障害されるタイプ1, 上肢が強いタイプ2, 脳神経が障害されやすいタイプ4,

下肢の末梢神経と腎臓が障害され, 胃潰瘍を来しやすいアイオワの家系をタイプ3とした。

長野県にはこのタイプ1が北部の小川村の出身者に多く見られ, ここにポルトガルに次ぐ大きなフォーカスがある。本症の本態に関する研究はこの10年あまりで急速に進歩した。この研究は蛋白からDNAへ, そうしてDNAから蛋白へと疾患研究の王道を歩んできた。1980年代の典型的疾患研究のパターンを示したこの跡を振り返ることは本症の本態に関する研究に焦点を当てることとなり, さらに今後の研究の展望をする。

V 家族性アミロイドポリニューロパチーの臨床像

温覚と痛覚の消失が足から始まり, 上行し軀幹や上肢に広がる感覚神経のニューロパチーは解離性である。自律神経のニューロパチーの症状として起立性低血圧, 消化器系の運動障害で下痢と便秘, 尿や便の失禁, 陰萎がみられる。運動神経のニューロパチーの症状も下肢から始まるが感覚神経や自律神経の症状より遅れる。硝子体の混濁から視力障害がくる。体重減少が著明である。心筋障害は心電図の低電位や伝導障害が多い。

全身衰弱と多臓器不全や, 心不全や, 腎不全, 肺感染症などで死亡する。

剖検では, アミロイド沈着が広く認められる。腎臓の間質, 甲状腺, 心筋, 心弁膜, 皮膚, 眼, 精巣, 末

表2 家族性アミロイドポリニューロパチーの分類と人種

タイプ1	ポルトガル人, 日本人, スウェーデン人, ユダヤ人, ドイツ系イギリス人
タイプ2	スイス人, ドイツ人
タイプ3	イギリス人, スペイン人
タイプ4	フィンランド人, オランダ人

表3 家族性アミロイドポリニューロパチーの臨床像

タイプ	遺伝	発症年齢	経過(年)	ニューロパチーの分布				腎障害	眼症状	合併症状
				上肢	下肢	脳神経	自律神経			
1	AD	13~77	1~31	卅	卅	+	卅	+	硝子体混濁 扇形虹彩	
2	AD	40~	14~20	卅	卅	0	0	0	硝子体混濁	手根管症候群
3	AD	25~45	0.5~26	卅	卅	0	++	卅	白内障	消化性潰瘍, 難聴
4	AD	40~	20	0	0	卅	0	0	格子状角膜 異栄養症	皮膚弛緩

AD: 常染色体性優性遺伝

梢神経、脈絡膜、髄膜などに特に沈着が見られる。

発症は成人期で、徐々に、性差なく、優性遺伝の浸透率は高い、上記した臨床像はタイプ1と呼ばれ、ポルトガル、日本、スウェーデンなどで報告されている。日本では、長野県の小川村と熊本県の荒尾市にフォーカスがある。

家族性アミロイドポリニューロパチーには他のタイプもあり表2、3にまとめた。

VI プレアルブミン関連蛋白であることの発見

1978年の Costa ら¹⁾が本症のアミロイド蛋白がプレアルブミン関連蛋白であることを発見したことが、この輝かしい歴史のスタートであった。6例の本症1型の患者臓器からアミロイド線維を精製し、6M塩酸グアニジンで可溶化し、セファデックスG-100でゲルろ過すると、分子量14,000位に正常臓器や一次性アミロイドーシス臓器では見られない蛋白のピークがあり、この蛋白は抗プレアルブミン抗体と反応した。プレアルブミンのサブユニットは分子量13,745であることから本症のアミロイド線維蛋白がプレアルブミン関連蛋白

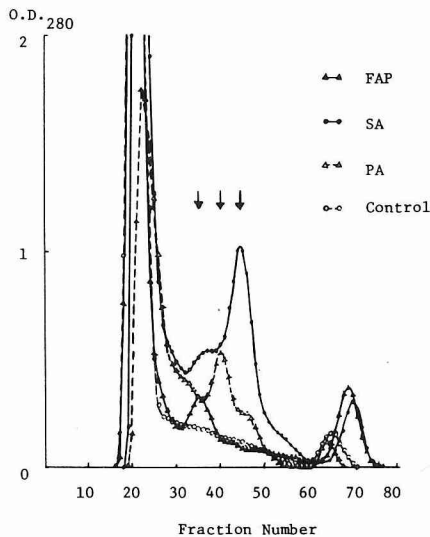


図1 セファデックスG-100カラムからの流出パターン。

矢印は FAP (家族性アミロイドポリニューロパチー タイプ1), PA (一次性アミロイドーシス), SA (二次性アミロイドーシス) のアミロイド患者腎より抽出したアミロイド線維蛋白のサブユニットピークを示す。対照患者腎の同一分画にはピークは認めない。

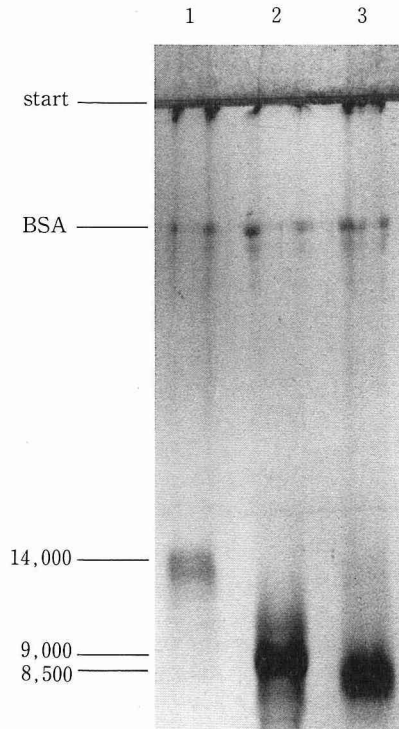


図2 アミロイド線維蛋白サブユニット SDS ポリアクリルアミド電気泳動像
FAP (1), PA (2), SA (3), BSA: 牛血清アルブミン

白であることを発見した。Shoji ら²⁾³⁾は、長野県の患者臓器からのアミロイド蛋白を精製し、分子量14,000位の蛋白ピークがあり(図1—3), そのアミノ酸組成がプレアルブミンと類似すること、抗プレアルブミン抗体と反応すること、組織化学的にはアミロイド沈着部位にプレアルブミンと結合するレチノール結合蛋白が存在することを見出した。Darakas と Engel⁴⁾は5例のアメリカ人と1例のブラジル人の筋生検組織の組織化学検査からプレアルブミン関連蛋白はタイプ1型の家族性アミロイドーシスのみでなく広く遺伝性アミロイドーシスのアミロイド線維の構成蛋白であると示した。Skinner と Cohen⁵⁾と Benson⁶⁾はスウェーデン人の家族性アミロイドポリニューロパチーのアミロイド線維もプレアルブミン由来であることを部分的アミノ酸配列の類似から証明した。これらの研究が家族性アミロイドポリニューロパチーのアミロイド線維

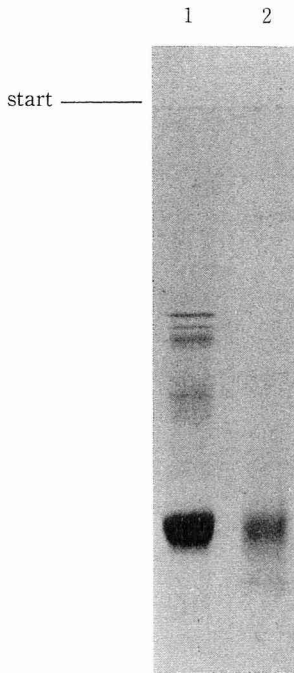


図3 ヒト血清プレアルブミンサブユニット(1)とFAP アミロイド線維蛋白サブユニット(2) SDS ポリアクリルアミド電気泳動像

がプレアルブミン関連の蛋白であることを確立させた。

VII プレアルブミンはどんな蛋白か

プレアルブミンは、血清の正常構成蛋白で、電気泳動上アルブミンより速く泳動するので命名された。アルブミンとは構造上類似点はない。最近トランスサイレチンと呼ぶこともある。これはこの蛋白がサイロキシンと結合することからの命名で、この蛋白はさらにレチノール結合蛋白・ビタミンAの結合体にも結合することが知られている。プレアルブミンは、127個のアミノ酸から成るペプチドがサブユニットを構成している。これは第18染色体にコードされていて、おもに肝細胞で合成される。他には脈絡叢や眼でも合成されている。血清中のプレアルブミンは14,000の分子量のサブユニット4個が結合したもので、β-構造である。この構造が線維形成をおこしやすくしていると考えられる。この蛋白の cDNA はクローニングされ、全塩基配列が決定されている。

VIII 変異プレアルブミンの一次構造の決定

Tawara ら⁷⁾は、日本人の家族性アミロイドポリリ

ユーロパチーで九州の熊本県荒屋市の患者臓器から精製したアミロイド線維の変異プレアルブミンのアミノ酸配列を調べ30番目のバリンがメチオニンに一アミノ酸変異をおこしていることを見出した。Dwulet と Benson⁸⁾はスウェーデン人の型でも上記の変異と同じ30番目のバリンがメチオニンに変換していることを確認した。Saraiva ら⁹⁾はポルトガル人の型でもやはり日本人と同じ変異を確認し、タイプ1と分類されていたものはどの民族でも同じ変異と判明した。ユダヤ人の型の変異は33番目のフェニールアラニンがイソロイシンに変異していると¹⁰⁾ Dwulet と Benson¹¹⁾はインディアナの型で84番目のイソロイシンがセリンに変異している、Wallace ら¹²⁾はアパラチアの型で60番目のスレオニンがアラニンに変異している、Husbyら¹³⁾はデンマーク人の型で110番目のロイシンがメチオニンに変異しているなどのプレアルブミンの変異のある家族性アミロイドーシスがつぎつぎと見いだされた(図4)。

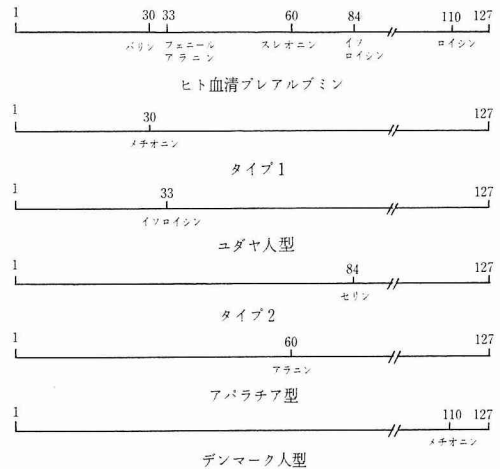


図4 変異プレアルブミンの一次構造

これらの発見からプレアルブミンの変異の相異と臨床像の相異が対応していることが判明した。

IX 血清中、髄液中の変異プレアルブミン

タイプ1に属する日本人¹⁴⁾・スウェーデン人¹⁵⁾・ポルトガル人¹⁶⁾のいずれの患者の血清中にも臓器と同じ変異プレアルブミンが存在することが判った。ポルトガル人の患者ではさらに髄液中にも同じ変異プレアルブミンが同定された¹⁶⁾。このタイプ1の変異プレアルブ

ミンを測定する方法が、RIA¹⁷⁾やimmunoblotting¹⁶⁾やシアノーケンブロマイド分解後に HPLC でペプチドを分析する方法¹⁵⁾などが使われた。この方法によって本症のタイプ1の血清診断が可能になった。後にマスペクトロメトリーを用いる方法¹⁸⁾、ハイブリッド・アイソエレクトリックフォーカシング電気泳動¹⁹⁾などの方法も開発された。

これらの研究から沈着してくる変異プレアルブミンは血清や髄液由来である可能性が強くなった。その血清や髄液を用いて変異プレアルブミンを同定できれば診断が確立することとなった。この結果未発症の変異プレアルブミンを有つ患者が発見され、症状が無くともアミロイド沈着が見い出されている。さらに高齢の未発症者の発見から発症には変異プレアルブミン以外の因子が必要なのではないかと考えられ始めた。その因子が変異プレアルブミン沈着を促すとの考えである。

X DNA 組換え技術による診断法の確立

変異プレアルブミンの一次構造が決定したので、正常のプレアルブミンの cDNA を用い患者 DNA からプレアルブミンをコードする部位を選び出し、変異プ

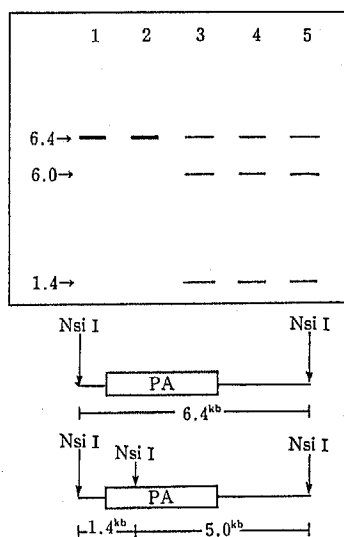


図5 家族性アミロイドポリニューロパチータイプ1のDNA診断
 1~2 正常人DNA
 3~5 FAPタイプ1患者DNA
 PA プレアルブミン遺伝子部位
 変異プレアルブミンではNsiIで新たな切断部位が生じ1.4と5.0 kbのDNA断片が生ずる。

レアルブミンに相当する塩基配列の異常と正常のプレアルブミンをコードする正常の塩基配列がともにあり対照者では異常の配列はないことが判明した²⁰⁾(図5)。このサザーン・プロット・ハイブリダイゼーション法により本症の診断が可能となった。この方法は羊水中の細胞を用いてPCR法などにより胎児診断にも応用可能である。

プレアルブミンをコードしている染色体は18番目でp11.1-q12.3²¹⁾に、さらにq11.2-12.1²²⁾にあることが判ってきている。

これらの研究からDNAの一塩基配列の変異が変異プレアルブミンを生成していることが証明され、その染色体上の位置の範囲も次第に狭められてきた。

XI 【トランスジェニック・マウス・モデル

ヒトの変異プレアルブミンをコードするDNAマウスMT-1のプロモーターと結合させマウスの受精卵にマイクロインジェクションし、トランスジェニック・マウスを作製し、本症のモデルとして研究が開始された。このモデルの血清中に変異プレアルブミンが²³⁾、腸管粘膜にアミロイドの沈着²⁴⁾が証明された。

したがってこの動物モデルが本症の2つの重要な性格、①血清中に変異プレアルブミンを有す、②アミロイド沈着がおこる、を満たすことから、本態の研究上最も重要なモデルであることが判かり、かつDNAの変異が本症の重要な原因であることも証明された。

XII 血清プレアルブミン濃度

Shoji ら²⁵⁾は長野県患者血清で血清プレアルブミン濃度が未発症家族と比較して差がないと報告した。Saraiva ら²⁶⁾はポルトガル人の型で患者プレアルブミンは正常者より低下しているとした。Benson と Dwulet²⁷⁾はインジアナの型で血清プレアルブミンとレチノール結合蛋白は患者では正常者や家族より低下しているとした。Connors ら²⁸⁾は患者の血清プレアルブミンは他のアミロイドーシス患者と比較して低下しているとした。Westermarck ら²⁹⁾の研究ではスウェーデン人の型で患者の血清プレアルブミンとレチノール結合蛋白は正常者と差がなかった。Skinner ら³⁰⁾は患者とその家族は血清プレアルブミンが正常者より低下しているがレチノール結合蛋白は差がなかったとした。Maury ら³¹⁾はフィンランド人の型で患者の血清プレアルブミンが正常者より低下していたとした。Shoji と Nakagawa³²⁾は長野県の患者で再び血清プ

表4 家族性アミロイドポリニューロパチー患者・家族の血清プレアルブミンとレチノール結合蛋白濃度

血清プレアルブミン	
P≒F	日本人
P< C	ポルトガル人
P<F	インジアナ型
P< C	〃
P≒ C	スエーデン人
P< C	FAP (タイプ特定なし)
F<C	〃
P< C	フィンランド人
P<F<C	日本人
血清レチノール結合蛋白	
P<F	インジアナ型
P< C	〃
P≒ C	スエーデン人
P≒F≒C	FAP (タイプ特定なし)
P≒F<C	日本人

P : 患者, F : 未発症家族, C : 正常対照者

レアルブミンとレチノール結合蛋白を測定し正常者と家族と比較し、プレアルブミンでは患者、家族、正常者の順に増加しそれぞれ有意な差があり、レチノール結合蛋白は患者と家族に差はなく、正常者と比べ有意な低下を見出した(表4)。

これらの一連の研究は民族により測定法により多少異なるとは言え、患者の血清プレアルブミンが未発症家族より低下していること、さらに健康対照者は未発症家族よりも高いことが示唆されている。プレアルブミンの機能が完全に解明されていないが、これは本症の発症との間に重要な鍵を与える所見と考えられる。

レチノール結合蛋白はプレアルブミン濃度の変化に伴う二次的な変化を示すのかもしれないが、プレアルブミンと同じ傾向を示している。

これらの蛋白の低下は変異プレアルブミンとは別の発症の因子である可能性を考えさせる。

XIII 変異プレアルブミンの性状

Refetoff ら³³⁾はタイプ1とタイプ2(アパラチア型)の変異プレアルブミンはT4との結合力が低いと報告した。右田ら³⁴⁾はプレアルブミンの一アミノ酸置換が重合をおこしやすくし、β-線維形成をおこすとの仮説を発表した。

前者は今までに判明した変異プレアルブミンの正常

プレアルブミンとの機能面でのただ1つの相異点である。この方面の研究が今後続くことが待たれる。後者の説はアミロイド線維形成と沈着の機序を考える上で最も重要である。この仮説が正しいかどうかの判定はこれがさらに実験的に証明されるのを待ちたい。

XIV アミロイド沈着の溶解への試み

アミロイド線維の沈着を一次的原因とする本症の治療は、未だ対症療法域を出ていない。このアミロイド沈着を溶解することができれば根本的治療法になりうる。この方向からの研究はジメチル・サルフォキシド(DMSO)に始まる。

DMSOは木材パルプから紙を生産する過程などのできる副産物で、高い極性を有する有機溶媒である。これは抗炎症薬として用いられたことがあった。IsobeとOsserman³⁵⁾はアミロイドーシスにこの使用を提案した。これは二次性アミロイドーシスの急性期血清蛋白の減少に抗炎症作用が効果があったが、アミロイド蛋白の溶解によるものではなく、疾患の根本的治療とは言えなかった。家族性アミロイドポリニューロパチーにも試みたが、新たなアミロイド沈着を阻止しえなかった³⁶⁾。

コルヒチンは家族性地中海熱に対する特異的治療法として、確立されている³⁷⁾。この疾患は、家族性ではあるが、二次性アミロイドーシスと同様にアミロイドA蛋白由来の線維沈着がくる。発熱発作の阻止、腎障害の治療にコルヒチンが効果あることが証明されている。これはアミロイド線維の沈着の阻止が動物実験で言われている。しかし他のアミロイドーシスに対する効果は確立されていない。

最近になりアミロイド蛋白を蛋白分解酵素で溶解させようとする試みがなされている。SkogenとAmundesen³⁸⁾は二次性アミロイドーシスでブリナーゼが、Adachiら³⁹⁾⁴⁰⁾は家族性アミロイドポリニューロパチーで、α-キモトリプシンやプロメラインを含む種々の蛋白分解酵素がアミロイド線維を溶解することを証明した。

アミロイド線維を溶解させる試みは、ちょうどリビドーシスが脂質の分解酵素の異常や欠損でおこるのに対し遺伝子治療で脂質分解酵素を働かせてやろうとする発想に近い。リビドーシスが細胞内リソソーム内の脂質沈着であるのに対して、アミロイドは細胞外の沈着である点がアプローチしやすいという点で有利である。この方面の研究の進展が臨床家としては最も待たれる。

XV 今後の研究の展望

診断はできるが治すことができないという他の多くの遺伝疾患と同じストレスのある状態からの脱け出す道すじは、遺伝子治療・胎児診断・発症予防・沈着阻止・線維溶解などがあると考えられる。遺伝子治療の道は他のプリン代謝異常症などの治療法の確立より遅れるだろう。造血細胞に遺伝子を入れれば治療可能といった疾患とは異なり、正常プレアルブミンは存在するし、肝細胞と脳脈絡膜で産生される蛋白であることから、目標細胞へのアプローチは簡単ではない。胎児診断は羊水細胞を用いすでに可能であるが、広く普及するにはいくつかの倫理的問題がある。発症予防はもっとも有力なアプローチだと思われる。診断法の確立で高齢未発症者が多いことが判明して、この発症を遅らせている因子の研究がスタートしている。トランスジェニック・マウスが有力な武器であることは言うまでもない。沈着阻止の研究は二次性アミロイドーシスで進んでいるが、本症での研究は血清プレアルブミン濃度や変異プレアルブミンの研究あたりから突破口

が開かれるにちがいない。特に血清プレアルブミン低下が発症の因子かどうかは高齢未発症者の検索が重要である。線維溶解の研究は急速に進んでいる。基礎的な蛋白分解酵素の研究の進歩で大変有望な治療法へと発展すると考えられる。これは前述した様にリピドーシスの遺伝子治療より早く実現しよう。

本症は一塩基変換による晩期発症の遺伝疾患であり、この解決は単に本症にとどまらず多数の因子によると考えられる晩期発症の動脈硬化、アルツハイマー病、糖尿病などの解明へ重要なヒント・緒・方法を提供するに違いない。

XVI おわりに

Duchenne 型筋ジストロフィー症が DNA から蛋白が判明するといったいわゆるリバース・ジェネティックスで急速に進歩しているのと対照的に、本症が蛋白の同定から DNA へそして蛋白研究へとかってのヘモグロビン病と同じ疾患研究の王道を進んでいる。本症研究の中心が日本人研究者であることは筋ジストロフィー症とならび嬉しい事実である。

文 献

- 1) Costa, P.P., Figueira, A.S. and Bravo, F.R. : Amyloid fibril protein related to prealbumin in familial amyloidotic polyneuropathy. Proc Natl Acad Sci USA, 75 : 4499-4503, 1978
- 2) Shoji, S. and Okano, A. : Amyloid fibril protein in familial amyloid polyneuropathy. Neurology (NY), 31 : 186-190, 1981
- 3) Shoji, S., Kameko, M., Tsukada, N. and Kato, M. : Immunological and immunohistochemical study of familial amyloid polyneuropathy. Neurology (NY), 31 : 1493-1496, 1981
- 4) Darakas, M.C. and Engel, W.K. : Amyloid in hereditary amyloid polyneuropathy is related to prealbumin. Arch Neurol, 38 : 420-422, 1981
- 5) Skinner, M. and Cohen, A.S. : The prealbumin nature of the amyloid protein in familial amyloid polyneuropathy (FAP)-Swedish variety. Biochem Biophys Res Commun, 99 : 1326-1332, 1981
- 6) Benson, M.D. : Partial amino acid sequence homology between an heredofamilial amyloid protein and human plasma prealbumin. J Clin Invest, 67 : 1035-1041, 1981
- 7) Tawara, S., Nakazato, M., Kangawa, K., Matsuo, H. and Araki, S. : Identification of amyloid prealbumin variant in familial amyloidotic polyneuropathy (Japanese type). Biochem Biophys Res Commun, 116 : 880-888, 1983
- 8) Dwulet, F.E. and Benson, M.D. : Primary structure of an amyloid prealbumin and its plasma precursor in a heredofamilial polyneuropathy of Swedish origin. Proc Natl Acad Sci USA, 81 : 694-698, 1984
- 9) Saraiva, M.J.M., Birken, S., Costa, P.P. and Goodman, D.S. : Amyloid fibril protein in familial amyloidotic polyneuropathy, Portuguese type. Definition of molecular abnormality in transthyretin (prealbumin). J Clin Invest, 74 : 104-119, 1984
- 10) Nakazato, M., Kangawa, K., Minamino, N., Tawara, S., Matsuo, H. and Araki, S. : Revised analysis of amino acid replacement in a prealbumin variant (SKO-III) associated with familial

- amyloidotic polyneuropathy of Jewish origin. *Biochem Biophys Res Commun*, 123 : 921-928, 1984
- 11) Dwulet, F.E. and Benson, M.D. : Characterization of a transthyretin (prealbumin) variant associated with familial amyloidotic polyneuropathy. *J Clin Invest*, 78 : 880-886, 1986
 - 12) Wallace, M.R., Dwulet, F.E., Conneally, P.M. and Benson, M.D. : Biochemical and molecular genetic characterization of a new variant prealbumin associated with hereditary amyloidosis. *J Clin Invest*. 78 : 6-12, 1986
 - 13) Husby, G., Ranløv, H., Sletten, K. and Marhaug, G. : Prealbumin nature of the amyloid in familial amyloid cardiomyopathy of Danish origin. In Glenner, G.G., Osseman, E.F., Bendit, E.P., Calkins, E., Cohen, A.S. and Zucker-Franklin, D. (eds.), *Amyloidosis*, pp. 391-399, Plenum, New York, 1986
 - 14) Nakazato, M., Kangawa, K., Minamino, N., Tawara, S., Matsuo, H. and Araki, S. : Identification of a prealbumin variant in the serum of a Japanese patient with familial amyloidotic polyneuropathy. *Biochem Biophys Res Commun*, 122 : 712-718, 1984
 - 15) Benson, M.D. and Dwulet, F.E. : Identification of carriers of a variant plasma prealbumin (transthyretin) associated with familial amyloidotic polyneuropathy type I. *J Clin Invest* 75 : 71-75, 1985
 - 16) Saraiva, M.J.M., Costa, P.P. and Goodman, D.S. : Biochemical marker in familial amyloidotic polyneuropathy, Portuguese type. Family studies on the transthyretin (prealbumin)-methionine-30-variant. *J Clin Invest*, 76 : 2171-2177, 1985
 - 17) Nakazato, M., Kangawa, K., Minami, N., Tawara, S., Matsuo, H. and Araki, S. : Radioimmunoassay for detecting abnormal prealbumin in the serum for diagnosis of familial amyloidotic polyneuropathy (Japanese type). *Biochem Biophys Res Commun*, 122 : 719-725, 1984
 - 18) Wada, Y., Matsuo, T., Katakuse, I., Suzuki, T., Azuma, T., Tsujino, S., Kishimoto, S., Matsuda, H. and Hayashi, A. : Mass spectrometric detection of the plasma prealbumin (transthyretin) variant associated with familial amyloidotic polyneuropathy. *Biochim Biophys Acta*, 873 : 316-319, 1986
 - 19) Altland, K. and Banzhoff, A. : Separation by hybrid isoelectric focusing of normal human plasma transthyretin (prealbumin) and a variant with a methionine for valine substitution associated with familial amyloidotic polyneuropathy. *Electrophoresis*, 7 : 529-533, 1986
 - 20) Sasaki, H., Sasaki, Y., Matsuo, H., Goto, I., Kuroiwa, Y., Sahashi, I., Takahashi, A., Shinoda, T., Isobe, T. and Takagi, Y. : Diagnosis of familial amyloidotic polyneuropathy by recombinant DNA techniques. *Biochem Biophys Res Commun*, 125 : 636-642, 1984
 - 21) Jinno, Y., Matsumoto, T., Kamei, T., Kondoh, T., Maeda, S., Araki, S., Shimada, K. and Niikawa, N. : Localization of the human prealbumin gene to 18p11.1-q12.3 by gene dose effect study of southern blot hybridization. *Jpn J Human Genet*, 31 : 243-248, 1986
 - 22) Sparkes, R.S., Sasaki, H., Mohandas, T., Yoshioka, K., Klisak, I., Sakaki, Y. and Heinemann, C. Assignment of the prealbumin (PALA) gene (familial amyloidotic polyneuropathy) to human chromosome region 18q11.2-q12.1. *Hum Genet*, 75 : 151-154, 1987
 - 23) Sasaki, H., Tone, S., Nakazato, M., Yoshioka, K., Matsuo, H., Kato, Y. and Sasaki, Y. : Generation of transgenic mice producing a human transthyretin variant : A possible mouse model for familial amyloidotic polyneuropathy. *Biochem Biophys Res Commun*, 139 : 794-799, 1986
 - 24) Wakasugi, S., Inomoto, T., Yi, S., Naito, M., Uehira, M., Iwanaga, T., Maeda, S., Araki, K. and Miyazaki, J. : A transgenic mouse model of familial amyloidotic polyneuropathy. *Proc Jpn Acad*. 63 : 344-347, 1987
 - 25) Shoji, S., Adachi, N., Kameko, M. and Nakagawa, S. : Prealbumin and immunoglobulin in serum and cerebrospinal fluid in familial amyloid polyneuropathy. *Eur Neurol*, 22 : 213-

216, 1983

- 26) Saraiva, M. J., Costa, P. P. and Goodman, D. : Studies on plasma transthyretin (prealbumin) in familial amyloidotic polyneuropathy, Portuguese type. *J Lab Clin Med*, 102 : 590-603, 1983
- 27) Benson, M. D. and Dwulet, F. E. : Prealbumin and retinol binding protein in serum concentrations in the Indiana type hereditary amyloidosis. *Arthritis Rheum*, 26 : 1493-1498, 1983
- 28) Connors, L. H., Gertz, M. A., Skinner, M. and Cohen, A. S. : Nephelometric measurement of human serum prealbumin and correlation with acute phase proteins CRP and SAA : Results in familial amyloid polyneuropathy. *J Lab Clin Med*, 104 : 538-545, 1984
- 29) Westermark, P., Pitkänen, P., Benson, L., Vahlquist, A., Olofsson, B. O. and Cornwell, G. G. : Serum prealbumin and retinol-binding protein in the prealbumin-related senile and familial forms of systemic amyloidosis. *Lab Invest*, 52 : 314-318, 1985
- 30) Skinner, M., Connors, L. H., Rubinow, A., Libbey, C., Sipe, J. D. and Cohen, A. S. : Lowered prealbumin levels in patients with familial amyloid polyneuropathy (FAP) and their non-affected but at risk relatives. *Am J Med Sci*, 289 : 17-21, 1985
- 31) Maury, C. P. J., Teppo, A.-M., Karinemi, A.-L. and Koeppen, A. H. : Amyloid fibril protein in familial amyloidosis with cranial neuropathy and corneal lattice dystrophy (FAP typt IV) is related to transthyretin. *Am J Clin Pathol*, 89 : 359-364, 1988
- 32) Shoji, S. and Nakagawa, S. : Serum prealbumin and retinol-binding protein concentrations in Japanese-type familial amyloid polyneuropathy. *Eur Neurol*, 28 : 191-193, 1988
- 33) Refetoff, S., Dwulet, F. E. and Benson, M. D. : Reduced affinity for thyroxine in two of three structural throxine-binding prealbumin variants associated with familial amyloidotic polyneuropathy. *J Clin Endocrinol Metab*, 63 : 1432-1437, 1986
- 34) 右田俊介, 中島広志, 浅井 徹, 浜口浩三 : アミロイドの立体構造—プレアルブミンの重合はアミロイドの形成になる—。阿部正和, 尾前照雄, 河合忠一, 荒木淑郎 (編), 内科 MOOK No. 35 アミロイドーシス, 第1版, pp. 216-229, 金原出版, 東京, 1987
- 35) Isobe, T. and Osserman, E. F. : Effects of dimethyl sulphoxide (DMSO) on Bence-Jones proteins, amyloid fibrils and casein-induced amyloidosis. In: Wegelius, O. and Pasternach, A. (ed.). *Amyloidosis*, pp. 247-257, Academic Press, London, 1976
- 36) 庄司進一, 塚越 広 : DMSO の使用経験, *日本臨床*, 37 : 156-158, 1979
- 37) Goldfinger, S. E. : Colchicine for familial Mediterranean fever. *N Engl J Med*, 287 : 1302, 1972
- 38) Skogen, B. and Amundsen, E. : Degradation of amyloid proteins with protease I from *Aspergillus oryzae*. *In vivo* increase in SAA clearance rate after enzyme infusion. *Scand J Immunol*, 16 : 509-514, 1982
- 39) Adachi, N., Shoji, S., Nakagawa, S., Koh, C.-S., Tsukada, N. and Yanagisawa, N. : Studies of protease and protease inhibitors in familial amyloidotic polyneuropathy. *J Neurol Sci*, 81 : 79-84, 1987
- 40) Adachi N., Koh, C.-S., Tsukada, N., Shoji, S. and Yanagisawa, N. : *In vitro* degradation of amyloid material by four proteases in tissue of a patient with familial amyloidotic polyneuropathy. *J Neurol Sci*, 84 : 295-299, 1988

(1. 9. 13 受稿)