

綜 説

トランスサイレチン型 (ATTR) アミロイドーシス

関 島 良 樹

信州大学医学部内科学第三教室 (脳神経内科, リウマチ・膠原病内科)

ATTR Amyloidosis

Yoshiki SEKIJIMA

*Division of Clinical and Molecular Genetics, Department of Medicine (Neurology and Rheumatology),
Shinshu University Hospital***Key words:** amyloidosis, transthyretin, hereditary ATTR amyloidosis, wild-type ATTR amyloidosis
アミロイドーシス, トランスサイレチン, 遺伝性 ATTR アミロイドーシス, 野生型 ATTR アミロイドーシス

I アミロイドーシスとは

アミロイドは, 可溶性の前駆タンパク質が何らかの原因により変性・重合し, クロスβシート構造をとった不溶性の線維である。病理学的には, コンゴールレッド染色で赤橙色に染色され, 偏光顕微鏡下で緑黄色の複屈折を示す沈着物として定義される (図1)。アミロイドは, その前駆タンパク質の種類によって分類されており, これまでに42種類の前駆タンパク質が同定されている (表1)¹⁾。このうち, ASom アミロイドーシス²⁾や Aβ₂M アミロイドーシス³⁾は, 最近信州大学で発見された新規のアミロイドーシスである。

アミロイドーシスは, アミロイドが臓器に沈着することによって機能障害を引き起こす疾患群であり, アミロイド前駆タンパク質の産生部位と沈着部位との関係から, 全身性アミロイドーシスと限局性アミロイドーシスに大別される。全身性アミロイドーシスでは, 肝臓や骨髄などで産生された前駆タンパク質が血流に乗って全身を循環し, 複数の臓器に沈着する (表2)。一方, 限局性アミロイドーシスでは, 局所で産生された前駆タンパク質が, 産生部位の近傍の臓器に沈着する。

本稿では, 最も頻度の高い全身性アミロイドーシスであり, 近年の治療開発研究により注目を集めているトランスサイレチン型 (ATTR) アミロイドーシス

について概説する。

II ATTR アミロイドーシス

ATTR アミロイドーシスは, トランスサイレチン (transthyretin: TTR) を前駆タンパク質とする全身性アミロイドーシスである⁴⁾。TTR は生体内では通常四分子が結合した四量体として存在し, 甲状腺ホルモンであるサイロキシン (T₄) およびレチノール結合タンパク-ビタミンA複合体の輸送を担っている。TTR は, かつてはプレアルブミンと呼ばれていたが, これらの機能 (transport of thyroxine and retinol-binding protein) に基づき, 現在ではトランスサイレチン (transthyretin: TTR) が正式名称として用いられている。ATTR アミロイドーシスは, TTR 遺伝子変異に起因する遺伝性 ATTR (ATTRv) アミロイドーシスと, 遺伝子変異を伴わず加齢により発症する野生型 ATTR (ATTRwt) アミロイドーシスに分類される。

III ATTRv アミロイドーシスの臨床像

ATTRv アミロイドーシスは, TTR 遺伝子変異に起因する常染色体顕性遺伝の疾患である⁴⁾⁵⁾。遺伝子変異により TTR 四量体構造が不安定化し, 四量体から解離した単量体がアミロイド線維を形成する⁶⁾。本症は, 従来は長野県などの集積地にのみ存在する極めて稀な遺伝性疾患と考えられてきた。しかし, 近年の疾患啓発および診断技術の進展により診断例が増加しており, 日本各地, 全世界に存在する比較的頻度の高い遺伝性疾患であることが明らかになっている。本邦

Corresponding author: 関島良樹 〒390-8621
松本市旭3-1-1 信州大学医学部内科学第三教室
E-mail: sekijima@shinshu-u.ac.jp

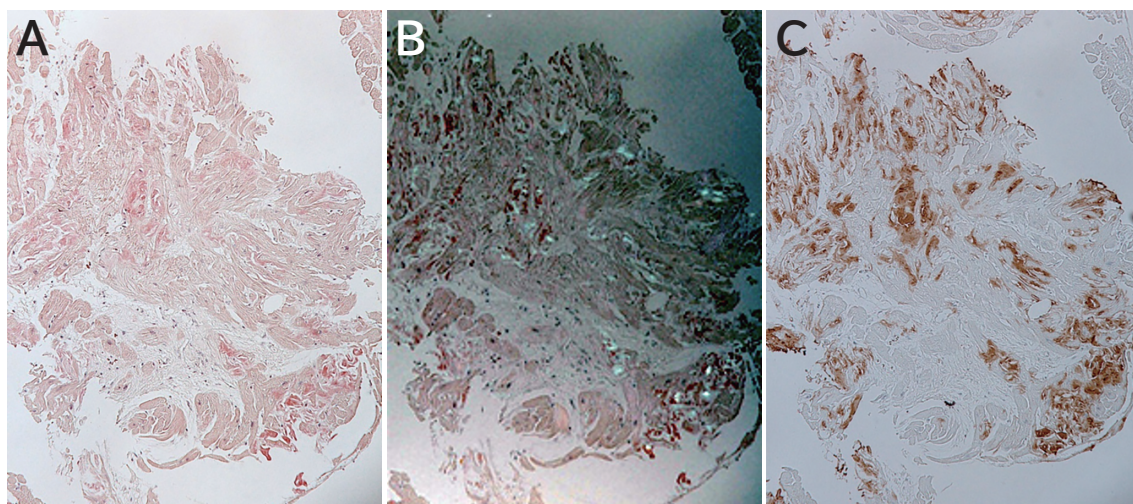


図1 野生型 ATTR (ATTRwt) アミロイドーシス患者の心筋生検所見
 (A) コンゴレッド染色 (B) コンゴレッド染色 (偏光顕微鏡) (C) 抗 TTR 抗体を用いた免疫染色
 心筋組織にコンゴレッド染色陽性アミロイド沈着を認め、偏光顕微鏡下で緑黄色の複屈折を呈する (B)。
 アミロイドは抗 TTR 抗体で特異的に染色される。

における潜在的患者数は1,000名以上と推定される。近年の特徴として、高齢発症例の増加が挙げられ、これらの症例では明らかな家族歴を認めない場合も少なくない。主な臨床症状は、四肢遠位優位の感覚運動性多発ニューロパチー、自律神経障害（起立性低血圧、便秘や下痢など）、ならびに心不全や不整脈などの心障害である。高齢者において、原因不明の手足のしびれや心不全症状を呈する場合には、本症が潜在している可能性を考慮する必要がある。ドライアイ、硝子体混濁、緑内障などの眼症状も高頻度に認められる。本症は自然経過では発症から約10年で死に至る難病である。

IV ATTR アミロイドーシスに対する治療

A 肝移植

本症に対する疾患修飾療法としては、肝臓で産生される変異 TTR を野生型 TTR に置換する肝移植が1990年代から実施され、患者予後が劇的に改善した。信州大学医学部附属病院では、1993年に日本初の ATTRv アミロイドーシスに対する肝移植（世界初の成人間生体部分肝移植）を実施した。しかし、肝移植は侵襲性が大きいこと、ドナーが不足していること、移植後もアミロイドーシスが進行する臓器（心臓、眼、脳）があること、適応となる患者に限られることなど、多くの課題があった。

B TTR 四量体安定化薬

2000年代になると、ATTRv アミロイドーシスの詳細な発症機序が明らかになった。すなわち、ATTR アミロイドの形成には、本来の構造である四量体から単量体への解離が必要であり、TTR 遺伝子変異によって四量体構造が不安定化することが、ATTRv アミロイドーシスの原因であることが示されたのである（図2）⁶⁾。この病態理解に基づき、TTR 四量体に結合してこれを安定化させる低分子化合物を用いた ATTRv アミロイドーシス治療の研究が進められた。ATTRv アミロイドーシス患者を対象としたランダム化比較試験の結果、四量体安定化薬である diflunisal⁷⁾ およびタファミジス⁸⁾ が、末梢神経障害の進行抑制効果や生活の質の改善効果を有することが証明され、タファミジスは2013年に日本で承認された。さらに、2018年にはタファミジスが ATTR 型心アミロイドーシスにおける全死亡および心血管関連入院を有意に抑制することが示され⁹⁾、2024年にはアコラミジス¹⁰⁾ についても同様の有効性が証明された（図2）。

C 核酸医薬

ATTRv アミロイドーシスは、典型的な毒性機能獲得型の疾患であり、動物モデルで TTR 遺伝子をノックアウトしても明かな表現型を呈さない。また、TTR のほとんどが肝臓で産生されるため薬剤送達が容易である。このような理由から、本症は TTR の産生を抑える「遺伝子サイレンシング治療」の良い標的と考えられるようになった。このような背景から、TTR mRNA

トランスサイレチン型 (ATTR) アミロイドーシス

表1 ヒトにおけるアミロイドおよびその前駆蛋白と障害臓器

アミロイド	前駆タンパク質	全身性 / 限局性	後天性 / 遺伝性	障害臓器
ATTR	トランスサイレチン, 野生型	全身性	後天性	心臓, 肺, 靱帯, 腱
	トランスサイレチン, 変異型	全身性	遺伝性	末梢神経, 自律神経, 心, 眼, 腎, 髄膜
A β	A β 前駆タンパク質, 野生型	限局性	後天性	中枢神経
	A β 前駆タンパク質, 変異型	限局性	遺伝性	中枢神経
AL	免疫グロブリン軽鎖	全身性, 限局性	後天性, 遺伝性	中枢神経を除く全臓器
AH	免疫グロブリン重鎖	全身性, 限局性	後天性	中枢神経を除く全臓器
AA	血清アミロイドA	全身性	後天性, 遺伝性	中枢神経を除く全臓器
A β 2M	β 2-ミクログロブリン, 野生型	全身性	後天性	筋骨格系
	β 2-ミクログロブリン, 変異型	全身性	遺伝性	自律神経, 舌, 心臓
AApoAI	アポリポタンパク質 AI, 変異型	全身性	遺伝性	心, 肝, 腎, 末梢神経, 精巣, 喉頭, 皮膚
AApoAII	アポリポタンパク質 AII, 変異型	全身性	遺伝性	腎
AApoAIV	アポリポタンパク質 A IV, 野生型	全身性	後天性	腎髄質, 心, 消化管
	アポリポタンパク質 A IV, 変異型	全身性	遺伝性	心, 腎
AApoCII	アポリポタンパク質 CII, 変異型	全身性	遺伝性	腎
AApoCIII	アポリポタンパク質 CIII, 変異型	全身性	遺伝性	腎
AGel	ゲルソリン, 変異型	全身性	遺伝性	腎, 末梢神経, 角膜
ALys	リゾチーム, 変異型	全身性	遺伝性	腎
ALECT2	白血球走化性因子-2	全身性	後天性	主に腎
AFib	フィブリノーゲン α , 変異型	全身性	遺伝性	主に腎
ACys	システインC, 変異型	全身性	遺伝性	末梢神経, 皮膚
ABri	ABriPP, 変異型	限局性	遺伝性	中枢神経
ADan	ADanPP, 変異型	限局性	遺伝性	中枢神経
A α Syn	α -シヌクレイン, 野生型	限局性	後天性	中枢神経
	α -シヌクレイン, 変異型	限局性	遺伝性	中枢神経
ATau	タウ, 野生型	限局性	後天性	中枢神経
	タウ, 変異型	限局性	遺伝性	中枢神経
APrP	プリオンタンパク質, 野生型	限局性	後天性	CJD*, fatal insomnia**
	プリオンタンパク質, 変異型	限局性	遺伝性	CJD*, GSS***, fatal insomnia**
	プリオンタンパク質, 変異型	全身性	遺伝性	末梢神経
ATMEM106B	Transmembrane 106B (TMEM106B)	限局性	後天性	前頭側頭葉変性症
ACal	(プロ) カルシトニン	限局性	後天性	C細胞甲状腺腫瘍
		全身性	後天性	腎
AIAPP	膵島アミロイドポリペプチド	限局性	後天性	ランゲルハンス島, インスリノーマ
AANP	心房性ナトリウム利尿ペプチド	限局性	後天性	心房
APro	プロラクチン	限局性	後天性	下垂体プロラクチノーマ, 老化下垂体
ASom	(プロ) ソマトスタチン	限局性	後天性	ソマトスタチノーマ
AGluc	グルカゴン	限局性	後天性	グルカゴノーマ
APTH	副甲状腺ホルモン	限局性	後天性	副甲状腺腫瘍, 老化副甲状腺
AIns	インスリン	限局性	後天性	医原性, 局所注射
AEnf	エンフビルタイトド	限局性	後天性	医原性, 局所注射
AGLP1	グルカゴン様ペプチド1類似体	限局性	後天性	医原性, 局所注射
AILIRAP	インターロイキン-1受容体拮抗タンパク質	全身性, 限局性	後天性	医原性, 局所注射
ASPC	肺サーファクタントタンパク質	限局性	後天性	肺
ACor	コルネオデスモシン	限局性	後天性	角質上皮, 毛包
AMed	ラクトアドヘリン (MFG-E8)	限局性	後天性	老化大動脈, 中膜, 弾性動脈
AKer	ケラトエpiteプリン	限局性	後天性	角膜
ALac	ラクトフェリン	限局性	後天性	角膜
AOAAP	菌原性エナメル芽細胞関連タンパク質	限局性	後天性	菌原性腫瘍
ASem1	セミノゲリン1	限局性	後天性	精囊
ACatK	カテプシンK	限局性	後天性	腫瘍関連
AEFEMP1	EGF含有フィブリン様細胞外マトリックスタンパク質1 (EFEMP1)	限局性	後天性	静脈

*CJD: クロイツフェルト・ヤコブ病, **fatal insomnia: 致死性不眠症, ***GSS: ゲルストマン・シュトロイスラー・シャインカー症候群

表2 代表的な全身性アミロイドーシスの原因, 障害臓器および治療

	前駆タンパク質	原因	主な障害臓器	治療
野生型 ATTR アミロイドーシス	野生型トランスサイレチン (TTR)	加齢	心, 靱帯 (手根管症候群, 脊柱管狭窄症など)	TTR 四量体安定化薬, TTR mRNA を標的とした核酸医薬
遺伝性 ATTR アミロイドーシス	変異トランスサイレチン (TTR)	遺伝	末梢神経, 心, 眼, 消化管, 脳	TTR 四量体安定化薬, TTR mRNA を標的とした核酸医薬
AL アミロイドーシス	免疫グロブリン軽鎖	骨髄の異常	腎, 心, 消化管, 肝, 末梢神経	抗 CD38 抗体, 骨髄の異常形質細胞を標的とした化学療法
AA アミロイドーシス	血清アミロイド A (SAA)	慢性炎症 (関節リウマチなど)	腎, 消化管, 心	関節リウマチなどの基礎疾患の治療強化 (抗 IL-6 受容体抗体など)
A β 2M アミロイドーシス	β 2ミクログロブリン (β 2M)	透析	関節, 骨, 靱帯	透析液や透析方法の工夫

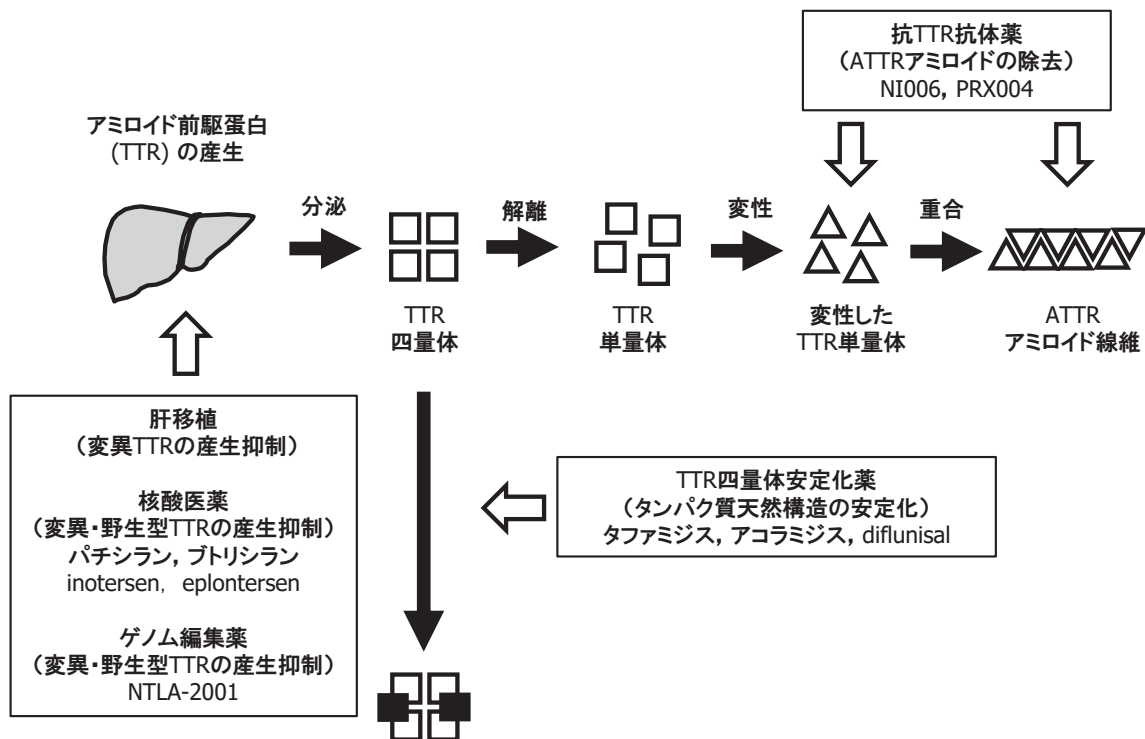


図2 ATTR アミロイドの形成過程と疾患修飾療法 (アミロイドーシス診療ガイドライン2025より引用)

ATTR アミロイドの形成には TTR 四量体の解離が必要であり, 遺伝性 ATTR アミロイドーシス患者では TTR 遺伝子変異により四量体構造が不安定となっている。疾患修飾療法の作用点を白矢印で示す。NTLA-2001, NI006, PRX004の臨床的な有効性は証明されていない。Inotersen, eplontersen, diflunisal, NTLA-2001, NI006, PRX004 は本邦未承認。

を標的とした siRNA 製剤やアンチセンスオリゴヌクレオチド (ASO) 製剤が次々と開発された (図2)。

パチシランは, TTR mRNA の一部 (3' 非翻訳領域) を標的とする siRNA 製剤であり, 野生型および変異 TTR mRNA を特異的に切断する。パチシランは特殊な脂質ナノ粒子に包含されており, これにより点滴静注された薬剤の網内系での分解が回避される。

血液中では, この脂質ナノ粒子の表面に ApoE タンパクが結合し, ApoE 結合受容体を介して肝細胞に選択的に取り込まれる。肝細胞質内に取り込まれると脂質ナノ粒子から siRNA が放出され, 変異および野生型 TTR mRNA が切断されることで TTR の産生が抑えられる。

末梢神経障害を伴う ATTRv アミロイドーシス患

者を対象としたランダム化比較試験 (APOLLO 試験) では、パチシランの投与により血液中の TTR 濃度が約 80 % 低下し、末梢神経障害の進行を有意に抑制することが示された¹¹⁾。この結果を受け、パチシランは世界初の siRNA 治療薬として、2019年に本邦で承認された。さらに、ATTR 型心アミロイドーシス患者を対象とした APOLLO-B 試験では、パチシランの心不全に対する有効性も示された¹²⁾。一方で、パチシランでは約 20 % の患者に投与時の副反応がみられ、その予防のために前投薬が必要である。また、3週ごとの点滴治療で、前投薬を含めると 1回あたり 3時間以上かかるため、患者の負担が大きいことが課題であった。

ブトリシランは、これらの問題点を改良した第二世代の siRNA 製剤である。ブトリシランは肝細胞への特異的な送達のための脂質ナノ粒子を必要とせず、このため投与関連反応が少ない。一方でブトリシランは、N-アセチルガラクトサミン (GalNAc) を 3 分子結合した構造を有しており、これにより肝細胞表面のアシアロ糖タンパク受容体を介して肝細胞に特異的に取り込まれる。また、核酸修飾により安定性が向上し、3か月に 1 回の皮下投与で治療が可能となっている。末梢神経障害を伴う ATTRv アミロイドーシス患者を対象とした HELIOS-A 試験で、ブトリシランはパチシランに匹敵する血中 TTR 濃度低下作用を有し、プラセボに比べ末梢神経障害の進行が有意に抑制されることが示された¹³⁾。この結果から、ブトリシランは 2022 年に日本で承認され、現在では ATTRv アミロイドーシスに対する siRNA 治療の中心的な薬剤となっている。さらに、ATTR 型心アミロイドーシスを対象とした HELIOS-B 試験で、ブトリシランが全死亡・心血管イベントを有意に抑制することが示された¹⁴⁾。

TTR mRNA を標的としたアンチセンス核酸薬であるイノテルセン¹⁵⁾およびエプロンテルセン¹⁶⁾の有効性も証明され、海外では承認されている。

V ATTRwt アミロイドーシスの臨床像

ATTRwt アミロイドーシスは、野生型 TTR を前駆蛋白とする孤発性アミロイドーシスである。従来、本症は極めてまれな疾患と考えられており、臨床の場で診断されることはほとんどなかった。実際、2018年に報告された全国調査では、患者数は 41 名にとどまっていた¹⁷⁾。しかし、有効な疾患修飾療法の開発を契機に本症への関心が高まり、現在では高齢者の common

disease であることが明らかになっている。

剖検例を用いた研究では、高齢になるほど心臓に ATTR アミロイドが沈着する頻度が高く、80歳以上では 12~25 %、95歳以上では 37 % と、非常に高率で認められることが報告されている¹⁸⁾⁻²⁰⁾。心不全患者における野生型 ATTR アミロイドーシスの頻度に関しては、60歳以上の左室駆出率が保たれた心不全 (heart failure with preserved ejection fraction : HFpEF) 患者の約 13 % において、ATTR アミロイド沈着を強く示唆する骨シンチグラフィ陽性所見が認められたとの報告がある²¹⁾²²⁾。本邦の心不全患者数は約 120 万人と推計され、その約半数が HFpEF であることから²³⁾、ATTRwt アミロイドーシスを原因とする心不全患者は全国で数万人規模にのぼる可能性がある。また、経カテーテル的大動脈弁置換術を施行した患者 (平均年齢 84 歳) の解析でも、16 % でシンチグラフィ陽性所見が認められたとの報告がある²⁴⁾。さらに我々は、特発性手根管症候群患者の 1/3 が ATTRwt アミロイドーシスであることを明らかにしている²⁵⁾。本邦に約 300 万人存在するとされる手根管症候群患者数を考慮すると、潜在的には 100 万人以上の ATTRwt アミロイドーシス患者が本邦に存在する可能性が示唆される。

VI ATTRwt アミロイドーシスに対する治療

ATTRwt アミロイドーシスに対しても、ATTRv アミロイドーシスで用いられている治療薬を応用することが可能である。これまでに、TTR 四量体安定化薬であるタファミジスおよびアコラミジス、ならびに siRNA 製剤であるパチシランおよびブトリシランの有効性が示されている。このうち、タファミジス、アコラミジス、ブトリシランは ATTRwt を含む ATTR 型心アミロイドーシスに対して本邦で保険収載されている。

VII おわりに

本稿で概説したように、ATTR アミロイドーシスに対する様々な疾患修飾療法が実用化され、本症は難治性疾患から治療可能な疾患に変貌した。さらに現在、CRISPR-Cas9 の技術を利用したゲノム編集薬²⁶⁾やアミロイドを特異的に認識するモノクローナル抗体薬²⁷⁾²⁸⁾の治験が、信州大学医学部附属病院を含む全世界で進行中である (図 2)。我々は、東京大学などと共同研究で CRISPR-Cas3 の技術を利用したゲノム編集薬を開発し²⁹⁾、信州大学医学部附属病院で臨床試験

を開始すべく準備を進めている。

ATTR アミロドーシスは、A β アミロドーシスであるアルツハイマー病と同様に、高齢者に高頻度に認められる common disease である。本邦のアミロドー

シスの患者数は数百万人にのぼると推測され、アミロドーシスは、がん、感染症、動脈硬化性疾患などに匹敵する主要な疾患カテゴリーであると考えられる。

文 献

- 1) Buxbaum JN, Eisenberg DS, Fändrich M, et al: Amyloid nomenclature 2024: update, novel proteins, and recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) Nomenclature Committee. *Amyloid* 31: 249-256, 2024
- 2) Ichimata S, Katoh N, Abe R, et al: Somatostatin-derived amyloid deposition associated with duodenal neuroendocrine tumour (NET): a report of novel localised amyloidosis associated with NET. *Amyloid* 29: 64-65, 2022
- 3) Ichimata S, Hata Y, Katoh N, et al: 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. *Amyloid* 29: 139-140, 2022
- 4) Sekijima Y: Transthyretin (ATTR) amyloidosis: clinical spectrum, molecular pathogenesis and disease-modifying treatments. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 86: 1036-1043, 2015
- 5) Adams D, Sekijima Y, Conceição I, et al: Hereditary transthyretin amyloid neuropathies: advances in pathophysiology, biomarkers, and treatment. *Lancet Neurol* 22: 1061-1074, 2023
- 6) Sekijima Y, Wiseman RL, Matteson J, et al: The biological and chemical basis for tissue-selective amyloid disease. *Cell* 121: 73-85, 2005
- 7) Berk JL, Suhr OB, Obici L, et al: Repurposing diflunisal for familial amyloid polyneuropathy: a randomized clinical trial. *JAMA* 310: 2658-2667, 2013
- 8) Coelho T, Maia LF, Martins da Silva A, et al: Tafamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropathy: a randomized, controlled trial. *Neurology* 79: 785-792, 2012
- 9) Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, et al: Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. *N Engl J Med* 379: 1007-1016, 2018
- 10) Gillmore JD, Judge DP, Cappelli F, et al: Efficacy and safety of acoramidis in transthyretin amyloid cardiomyopathy. *N Engl J Med* 390: 132-142, 2024
- 11) Adams D, Gonzalez-Duarte A, O'Riordan WD, et al: Patisiran, an RNAi therapeutic, for hereditary transthyretin amyloidosis. *N Engl J Med* 379: 11-21, 2018
- 12) Maurer MS, Kale P, Fontana M, et al: Patisiran treatment in patients with transthyretin cardiac amyloidosis. *N Engl J Med* 389: 1553-1565, 2023
- 13) Adams D, Tournev IL, Taylor MS, et al: Efficacy and safety of vutrisiran for patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy: a randomized clinical trial. *Amyloid* 30: 1-9, 2023
- 14) Fontana M, Berk JL, Gillmore JD, et al: Vutrisiran in Patients with Transthyretin Amyloidosis with Cardiomyopathy. *N Engl J Med* 392: 33-44, 2025
- 15) Benson MD, Waddington-Cruz M, Berk JL, et al: Inotersen treatment for patients with hereditary transthyretin amyloidosis. *N Engl J Med* 379: 22-31, 2018
- 16) Coelho T, Marques W Jr, Dasgupta NR, et al: Eplontersen for Hereditary Transthyretin Amyloidosis With Polyneuropathy. *JAMA* 330: 1448-1458, 2023
- 17) Sekijima Y, Yazaki M, Ueda M, et al: First nationwide survey on systemic wild-type ATTR amyloidosis in Japan. *Amyloid* 25: 8-10, 2018
- 18) Cornwell GG III, Murdoch WL, Kyle RA, et al: Frequency and distribution of senile cardiovascular amyloid. A clinicopathologic correlation. *Am J Med* 75: 618-623, 1983
- 19) Tanskanen M, Kiuru-Enari S, Tienari P, et al: Senile systemic amyloidosis, cerebral amyloid angiopathy, and demen-

- tia in a very old Finnish population. *Amyloid* 13: 164-169, 2006
- 20) Ueda M, Horibata Y, Shono M, et al: Clinicopathological features of senile systemic amyloidosis: an ante- and post-mortem study. *Modern Pathology* 24: 1533-1544, 2011
 - 21) González-López E, Gallego-Delgado M, Guzzo-Merello G, et al: Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J* 36: 2585-2594, 2015
 - 22) Naito T, Nakamura K, Abe Y, et al: Prevalence of transthyretin amyloidosis among heart failure patients with preserved ejection fraction in Japan. *ESC Heart Failure* 10: 1896-1906, 2023
 - 23) 坂田泰彦, 後岡広太郎, 下川宏明: 心不全の疫学: 心不全パンデミック. *日内会誌* 109: 186-190, 2020
 - 24) Castaño A, Narotsky DL, Hamid N, et al: Unveiling transthyretin cardiac amyloidosis and its predictors among elderly patients with severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve replacement. *Eur Heart J* 38: 2879-2887, 2017
 - 25) Sekijima Y, Uchiyama S, Tojo K, et al: High prevalence of wild-type transthyretin deposition in patients with idiopathic carpal tunnel syndrome: a common cause of carpal tunnel syndrome in the elderly. *Human Pathology* 42: 1785-1791, 2011
 - 26) Fontana M, Solomon SD, Kachadourian J, et al: CRISPR-Cas9 gene editing with nexiguran ziclumeran for ATTR cardiomyopathy. *N Engl J Med* 391: 2231-2241, 2024
 - 27) Garcia-Pavia P, Aus dem Siepen F, Donal E, et al: Phase 1 trial of antibody NI006 for depletion of cardiac transthyretin amyloid. *N Engl J Med* 389: 239-250, 2023
 - 28) Fontana M, Garcia-Pavia P, Grogan M, et al: Coramitug, a Humanized Monoclonal Antibody for the Treatment of Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy: A Phase 2, Randomized, Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Circulation* 153: 214-225, 2026
 - 29) Ishida S, Sato Y, Chosa K, et al: CRISPR-Cas3-based editing for targeted deletions in a mouse model of transthyretin amyloidosis. *Nat Biotechnol.* 2026. Online ahead of print.

(R 8. 1. 19 受稿)