

## 論文審査の結果の要旨

報告番号	甲 第 1087 号	氏 名	吉長 恒明
論文審査担当者	主 査 宮川 眞一 副 査 中山 淳 ・ 村田 敏規		

### (論文審査の結果の要旨)

家族性アミロイドポリニューロパチー(FAP)では、肝移植療法が極めて有効な治療法である一方で、多くの患者で移植後に難治性のアミロイド眼症を併発し、患者 QOL を著しく低下させる。この術後アミロイド眼症の病態機序については、詳細な分子病態機序は現在も明らかにできていない。今回、肝移植後 10 年経過後に角膜穿孔から片眼摘出となった FAP 患者の眼内・眼外組織アミロイド蛋白を、Laser micro dissection(LMD)を用いて部位選択的に抽出し、Liquid chromatography tandem mass spectrometry(LC-MS/MS)にて生化学的解析を行い、肝移植後アミロイド眼症の発症機序を詳細に検討した。

患者は 49 歳女性で、TTR 遺伝子変異(Val30Met)陽性であり、37 歳時に硝子体混濁と末梢神経障害で発症し、39 歳で生体肝移植を施行。その後徐々に硝子体混濁が悪化し、複数回手術を経験したが悪化し、49 歳時に左眼の角膜潰瘍から角膜穿孔を生じ、左眼球摘出術が施行された。

摘出眼は 10%ホルマリンで固定後、パラフィン包埋切片を作製し、組織アミロイドの沈着量に関しては、Congo red 染色標本と抗 TTR 抗体による免疫染色標本を用いて観察を行った。アミロイド線維蛋白の抽出は、LMD を用いて、眼内外組織から採取した検体を利用した。アミロイド陽性組織片は、TTR 分子の 30 番目のアミノ酸残基を含むトリプシンペプチドを LC-MS/MS で解析し、アミロイド線維蛋白における野生型 TTR (Val30) と変異型 TTR (Met30) の構成比について解析した。

その結果 吉長は次の結論を得た。

1. アミロイド沈着は、眼内および眼球外組織に広く認められ、眼内組織では、特に虹彩、毛様体、網膜血管壁、網膜の内境界膜に、眼外組織では視神経鞘に高度なアミロイド沈着が認められた。
2. 生化学的解析においては、眼内組織のアミロイド線維は一樣に変異型 TTR から構成され、その比率は 80%を超えていた(84-98%)。一方、眼外組織におけるアミロイド構成蛋白は、逆に野生型 TTR が優位となり、外眼筋における野生型 TTR の比率は約 71%で、十二指腸粘膜のアミロイドとほぼ同じ比率(69%)であった。

これらの結果より肝移植後 FAP 患者においては眼内と眼外組織では、異なった分子病態でアミロイド線維が構成されていることが明らかとなった。特に眼内アミロイド線維形成は、網膜色素上皮細胞などの眼内局所で産生された変異型 TTR に極めて強く依存しており、循環血液中の肝臓由来の野生型 TTR の眼内アミロイド形成に対する影響は少なく、肝移植はアミロイド眼症の予防、進行抑制になりえないことを明確に示した。このため今後は、眼内における変異型 TTR の局所産生を抑制、あるいは眼内アミロイド蛋白を効率よく turnover させるような新たな治療法の開発が必要と考えられた。

主査、副査は一致して本論文を学位論文として価値があるものと認めた。