

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲 第 1314 号	氏 名	高 橋 佑 介
論文審査担当者	主 査 藤 永 康 成 副 査 堀 内 哲 吉・古 庄 知 己・植 田 光 晴		
<p>(論文審査の結果の要旨)</p> <p>遺伝性 ATTR (ATTRv) アミロイドーシスは、変異トランスサイレチン (TTR) を主たる成分とするアミロイドが全身臓器に沈着することにより惹起される致死性の疾患である。近年、肝移植や TTR 四量体安定化薬、核酸医薬などの疾患修飾薬により本症の予後が劇的に改善した。しかし、これらの治療は肝臓で産生され血中に分泌される TTR を標的としており、脈絡叢で産生された変異 TTR が脳血管に沈着する脳アミロイド血管症 (CAA) に対する効果は限定的である。よって、本症の長期生存者では CAA が深刻な合併症になると予想される。このような背景から、本症患者の CAA の自然経過を明らかにし、有用なバイオマーカーを開発することが求められている。</p> <p>対象は、PiB-PET 陽性の ATTRv アミロイドーシス患者 34 名 (男性 22 名、女性 12 名)。全例が TTR 遺伝子の V30M 変異を有していた。32 名が若年 (50 歳未満) 発症、2 名が高齢 (50 歳以上) 発症。平均発症年齢は 34.0 歳、研究時平均年齢は 48.9 歳。全例で中枢神経症状の解析と PiB-PET を実施。15 名では PiB-PET のフォローアップ撮影を実施。各脳領域の SUVR 定量および 3D-SSP z スコア画像の解析を行った。</p> <p>その結果、高橋は次の結論を得た。</p> <ol style="list-style-type: none">CAA に関連した中枢神経症状は 8 名でみられ、Transient focal neurologic episodes (TFNEs) が 7 名、小脳出血と認知機能低下をそれぞれ 2 名で認めた。アミロイドーシス発症から CNS 症状出現までの期間は平均 17.0 年で、PiB の集積は罹病期間に比例して増加し、SUVR の増加率は女性で有意に高かった。フォローアップ撮影では初回と比較し SUVR の有意な上昇を認めた。z スコア画像では、アミロイド沈着は発症約 10 年後に小脳上面から始まり、15 年後には小脳表面全体、シルビウス裂、大脳縦裂前部へと拡大した。発症 25 年後には大脳表面全体にアミロイド沈着を認めた。 <p>これらの結果より、ATTRv アミロイドーシス患者における CAA の特徴的な分布と進行様式が明らかになった。また罹病期間に加え女性も CAA 発症の危険因子である可能性が明らかになった。PiB-PET が本症患者の CAA の早期診断と治療評価のための有用なバイオマーカーになる可能性が示された。よって、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。</p>			