

## 家族性アミロイドポリニューロパチー (FAP) に対する 肝移植の有用性と限界

安東由喜雄

**要旨：**トランスサイレチン (TTR) の遺伝子変異が原因となっておこる家族性アミロイドポリニューロパチー (FAP) は、血中異型 TTR のほとんどが肝臓から産生されることから、これを抑制する目的で肝移植が広くおこなわれるようになった。移植後多くの症例で FAP の臨床進行が停止するか、遅延することが確認されているが、眼のアミロイド沈着は制御できない上、心症状やニューロパチーが進行する症例もある。われわれの施設でおこなった移植後 10 年以上経過した FAP 患者の剖検例の解析では、多くの臓器で明らかなアミロイド沈着の減少をみとめたが、心臓、肺などの臓器でアミロイド沈着量が増加し、ワイルドタイプ TTR の比率が増加していた。肝移植にはいくつかの問題点もあるため、これに代わる治療法として、TTR の四量体を安定化する目的でいくつかの薬物治療法、TTR の産生を抑制する目的で siRNA などをもちいた遺伝子治療、ミスフォールディングを阻止する目的で低分子化合物や抗体治療法などが実用化に向けて盛んに研究されてきている。

(臨床神経 2011;51:1138-1141)

**Key words：**トランスサイレチン、アミロイドーシス、家族性アミロイドポリニューロパチー、心アミロイドーシス、抗体治療

### はじめに

家族性アミロイドポリニューロパチー (FAP) はトランスサイレチンの遺伝的変異により誘起される全身性の遺伝性アミロイドーシスである<sup>1)</sup>。本症は未治療のばあい、発症後 10~15 年で死亡する。以前は、熊本県と長野県の限定された地域にのみ患者集積のある疾患と考えられていたが、近年、全国各地から本疾患の報告が相次いでおり、想像以上に多くの FAP 患者が本邦に存在している可能性がある。非集積地における FAP 患者は、高齢発症で明らかな家族歴のみとめられないばあいも多く、慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー (CIDP) などとして診断され、本症の診断が遅れることが少なくない<sup>2)</sup>。

本疾患の病原蛋白質である異型 TTR は、その 90% 以上が肝臓で産生されていることから、1990 年 4 月にスウェーデンで肝移植が本疾患に対する治療法としてはじめておこなわれた<sup>3)</sup>。我が国でも部分生体肝移植が盛んにおこなわれるようになり、現在、FAP の肝移植は数少ない「効果的な治療法のある神経難病」のひとつとなった。しかし、肝移植で本疾患が完全に治癒するわけではなく、症候の大部分は移植後も残存する。また、移植後も眼や心臓のアミロイド沈着はひき続き継続し、これらの臓器の症状は増悪する症例が少なくない。発症から長期間経過していたり、高齢、mBMI が 600 以下であると移植後の予後が不良であるため、肝移植が実施できないばあいは後を絶たない。また、ドナー不足、免疫抑制剤を内服しなければならないなど、肝移植には様々な問題点がある。これら

の背景から、肝移植に代わる治療法の確立が急務である。

### A. 肝移植の効果

1990 年にスウェーデンで本疾患に対する肝移植がはじめておこなわれ、その効果が報告された。1993 年に第 1 回の FAP に対する肝移植ワークショップがストックホルムで開催され、肝移植を受けた FAP 64 症例の経過が報告された。これ以降、FAP WTR に肝移植に関する情報が各国から登録され web 上で公開されている。

2009 年末の時点で、移植を受けた約 1,600 例の 10 年生存率は約 70% であるが、死因は心臓関連死が 25%、敗血症が 24%、肝臓関連の合併症が 12%、手術中の死亡が 4% である。移植が開始された当初 (1990~94 年) は 5 年生存率が約 60% であったのに対して、2000 年以降の統計では、約 90% と改善している。移植までの罹病期間が 7 年未満であると 10 年生存率は約 80% であるが、7 年以上だと約 50% と不良であり、移植時の mBMI が 600 以上であると 10 年生存率は約 80% であるが、600 未満だと約 50% と不良である。移植後の予後に、移植までの罹病期間、mBMI、遺伝子変異型、自律神経障害の程度が予後を左右するとされている。本邦でも、信州大学、熊本大学を中心に部分生体肝移植がおこなわれ、ほぼ同様の効果が確認されている<sup>4)5)</sup>。本学でフォローしていた移植後 10 年以上の FAP ATTR Val30Met 患者の剖検例の解析の結果、心臓、肺、舌に多量のアミロイド沈着がみとめられる以外は、末梢神経、腎臓、腸管などほとんどアミロイド沈着が消失して

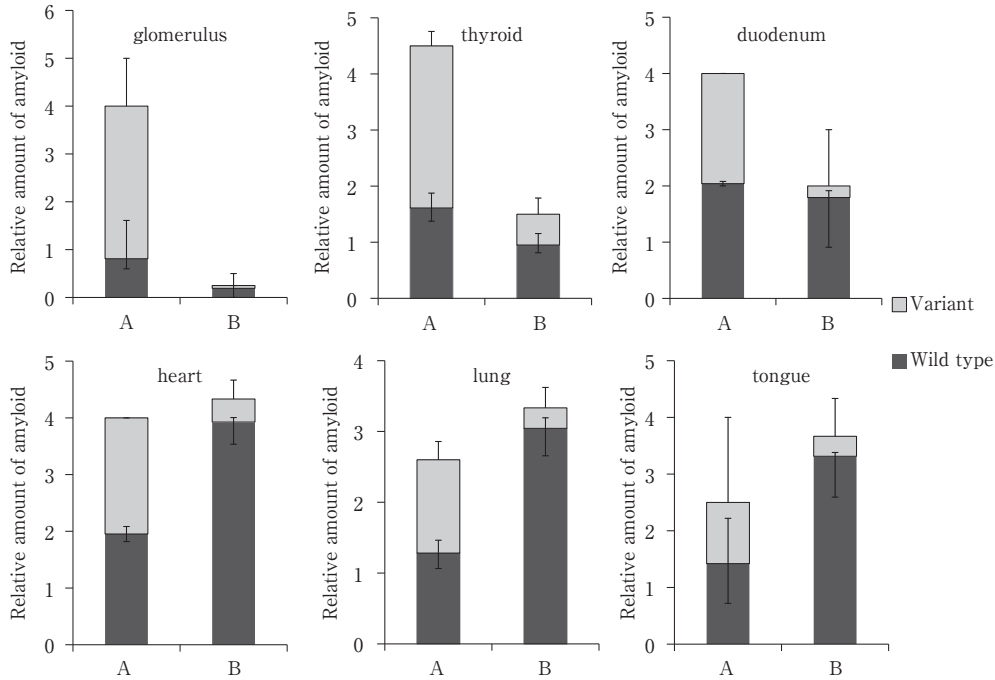


Fig. 1 Changes in the amount and ratio of wild type and variant TTR in various organs.

In transplanted FAP patients, the amount of amyloid deposition was decreased in various organs except for heart, lung and tongue. Mass spectrometric analyses revealed that the ratio of wild type to variant TTR in various organs was increased after liver transplantation.

いた。組織沈着アミロイドを抽出し、異型 TTR とワイルドタイプ TTR の比率を算定したところ、心臓、肺などの、移植後もアミロイド沈着量が増加した臓器では明らかにワイルドタイプ TTR の比率が増加していた (Fig. 1)。これらの結果は長期にわたる肝移植の全身のアミロイド沈着に対する効果を実証したはじめてのエビデンスとして興味深い<sup>6)</sup>。

### B. 肝移植の問題点

上記のように肝移植は有効な治療法として広く選択される治療法となったが、移植をおこなっても眼の網膜色素上皮細胞から産生される TTR は抑制できないため、硝子体混濁や緑内障などの眼症状は抑制できないこと、心肥大や不整脈などの心症状が増悪する患者がみられること、ある程度進行した患者では、ひき続きニューロパチーが進行することなどが明らかにされている。心症状については、当初 FAP ATTR Val30Met タイプではまれとされていたが、長期経過例では、症状の軽重はあるが、かなりの頻度の上ることが明らかにされてきている。このほかにも、終生免疫抑制剤を服用する必要があること、脳死肝移植においてはドナーが不足していること、未発症の遺伝子保因者には施行できないこと、遺伝性の疾患であるため、部分生体肝移植では親族にドナーを見つけることが困難であることなどの問題点がある。

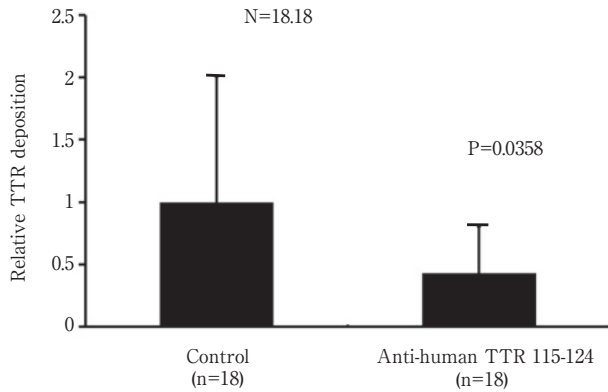
### C. ドミノ肝移植

1995 年、ポルトガルのコインブラで FAP ATTR Val30Met 患者の摘出肝を肝臓癌患者に再移植する、いわゆるドミノ肝移植が施行された。世界的なドナー肝の不足の中で、本治療法は世界に広がり、現在までに 500 例以上に施行されている。セカンド・レシピエントでは新たに移植された肝臓から血中に異型 TTR が分泌されるようになることから、FAP の発症の可能性が指摘されていたが、イギリスの患者に次いで<sup>7)</sup>、本邦でもドミノ肝移植患者の FAP 発症が確認されている<sup>8)</sup>。われわれのパーソナルコミュニケーションでは、世界で少なくとも 10 人を超える FAP 患者の肝臓を移植されたドミノ患者が FAP を発症しているものと考えられる。

肝移植には様々な問題点があるので、これに代わる治療法の開発が必要である。われわれがもっとも力を入れて研究している抗体治療について紹介する。

### D. 抗体治療

ミスフォールディングをおこした TTR の分子表面に露出した新たな抗原に対する抗体による治療としては、TTR F78 P が四量体を形成せず、自動的にミスフォールディングをおこすことから、これを免疫することにより、cryptic epitope に対する抗体を誘導し、アミロイド形成抑制をおこなう治療



**Fig. 2** Changes in TTR deposition in the intestine. In transgenic mice having ATTRV30M gene, TTR deposition was remarkably decreased by the administration of polyclonal TTR115-124.

戦略の構築が可能である。実際、本 TTR でトランスジェニックマウスを免疫したところ、TTR 沈着を有意に抑制することが確認されている。われわれはさらに、ミスフォールディングをおこした ATTR V30M が 115 番目から 124 番目のアミノ酸が新たに分子表面に露出することをみだし<sup>9)</sup>、本部分に対する抗体を作成した (Fig. 2)。本抗体は、血清の TTR には反応せず、TTR の重合にのみ反応し、これを投与したトランスジェニックラット ATTR V30M では TTR の沈着が抑制されることを明らかにしている。本治療戦略をもちいたヒト化 TTR 抗体による治療研究が進行中である。

#### E. 眼アミロイドーシスに対する新たな治療の試み

熊本大学では主に肝移植後も眼アミロイドーシスをきたす患者に対して、これまでの対症療法に加えて、倫理委員会への申請を経て網膜の光凝固療法を施行している。本治療法は糖尿病性網膜症患者の治療として汎用されているものであるが、現在 8 名の患者に施行しているが、光凝固により網膜の色素上皮細胞を 30% 減らすと明らかに硝子体混濁や緑内障の進行が遅延している。眼アミロイドーシスに対しては有力な治療法がない現在、有望視されている<sup>10)</sup>。

#### まとめ

FAP は致命的疾患であることから、現時点では肝移植は本症治療の切り札であることには変わりはないが、いくつかの重要な問題があることも事実である。現在、本稿で紹介したよ

うに、さまざまな肝移植に代わる治療法の開発研究がおこなわれてきており、そのいくつかはきわめて有望であると考えられる。少なくとも、これらの治療法を組み合わせれば、FAP 患者が天寿を全うする日も遠くないと確信する。

#### 文 献

- 1) Ando Y, Nakamura M, Araki S, et al. Transthyretin-related familial amyloidotic polyneuropathy. *Archives of Neurology* 2005;62:1057-1062.
- 2) Misu K, Hattori N, Nagamatsu M, et al. Late-onset familial amyloid polyneuropathy type I (transthyretin Met 30-associated familial amyloid polyneuropathy) unrelated to endemic focus in Japan. *Brain* 1999;122:1951-1962.
- 3) Holmgren G, Steen L, Ekstedt J, et al. Biochemical effect of liver transplantation in two Swedish patients with familial amyloidotic polyneuropathy (FAP-met 30). *Clin Genet* 1991;40:242-246.
- 4) Takei Y, Ikeda S, Ikegami T, et al. Ten years of experience with liver transplantation for familial amyloid polyneuropathy in Japan: Outcomes of living donor liver transplantations. *Intern Med* 2005;44:1151-1156.
- 5) Ando Y, Terazaki H, Nakamura M, et al. A different amyloid formation mechanism: De novo oculoleptomeningeal amyloid deposits after liver transplantation. *Transplantation* 2004;77:3349.
- 6) Sakashita N, Ando Y, Haraoka K, et al. Severe congestive heart failure with cardiac liver cirrhosis 10 years after orthotopic liver transplantation for familial amyloidotic polyneuropathy. *Pathol Int* 2006;56:408-412.
- 7) Stangou AJ, Heaton ND, Hawkins PN, et al. Transmission of systemic transthyretin amyloidosis by means of domino liver transplantation. *N Engl J Med* 2005;352:2356.
- 8) Goto T, Yamashita T, Ueda M, et al. Iatrogenic amyloid neuropathy in a Japanese patient after sequential liver transplantation. *Am J Transplant* 2006;6:2512-2515.
- 9) Bergström J, Engström U, Yamashita T, et al. Surface exposed epitopes and structural heterogeneity of in vivo formed transthyretin amyloid fibrils. *Biochem Biophys Res Commun* 2006;348:532-539.
- 10) Kawaji T, Ando Y, Hara R, et al. Novel therapy for transthyretin-related ocular amyloidosis: a pilot study of retinal laser photocoagulation. *Ophthalmology* 2010;117:552-555.

**Abstract****Effect of liver transplantation on familial amyloidotic polyneuropathy (FAP) and its limit**

Yukio Ando, M.D., PhD

Department of Diagnostic Medicine, Graduate School of Medical Sciences, Kumamoto University

Familial amyloidotic polyneuropathy (FAP) is a hereditary intractable disease induced by mutated transthyretin (TTR). Since TTR is predominantly synthesized by liver, liver transplantation has been performed to halt the clinical symptoms of FAP in the worldwide. It has been well documented that liver transplantation could halt the progression of FAP manifestations. However, the surgery could not prevent ocular symptoms and in some cases, cardiopathy and neuropathy progressed even after liver transplantation. Quantitative analyses for changes in the amount of amyloid deposition and ratio of wild type and variant type of TTR for autopsy transplanted FAP cases revealed that the amount of amyloid deposition decreased in most of the organs, but in heart and lung, the amount increased even after liver transplantation. In those organs, the ratio of wild type to variant TTR increased. Since liver transplantation has several problems, we are now performing several new therapeutic researches for FAP, such as development of drug stabilizing tetrameric form of TTR, siRNA therapy to stop TTR production, and low molecular compounds for preventing misfolding of TTR.

(Clin Neurol 2011;51:1138-1141)

**Key words:** transthyretin, amyloidosis, cardio amyloidosis, familial amyloidotic polyneuropathy, antibody therapy

---