

アミロイド蛋白の代謝回転と治療後の退縮

池田 修一

(臨床神経 2011;51:1143-1145)

Key words : アミロイド, アミロイド・ニューロパチー, トランスサイレチン, 免疫グロブリン軽鎖, アミロイド退縮

I. はじめに

アミロイドーシスは不溶性の線維状蛋白が細胞外へ沈着する病態の総称である。本疾患は長年、治療のない疾患と位置付けられていたが、過去十数年間に治療可能な疾患となった。そこで本稿では家族性アミロイドポリニューロパチー (FAP)¹⁾と末梢神経障害をとめないやすい原発性全身性アミロイドーシス²⁾の発生機序、治療戦略ならびに根治療法後のアミロイド退縮について述べる。

II. アミロイドーシスの発生機序と治療戦略

アミロイドーシスでは可溶性の前駆蛋白が何らかの機序で不溶性の細線維を形成する。このアミロイド前駆蛋白が流血中に存在して、身体が多臓器にアミロイド沈着を生じる疾患が全身性アミロイドーシスである。具体的にはFAPでは一アミノ酸置換をとまなう transthyretin (TTR) が肝臓で産生され、原発性全身性アミロイドーシスでは骨髄中の形質細胞異常症 (plasma cell dyscrasia) からモノクローナルに作り出される免疫グロブリンの軽鎖 (immunoglobulin light chain : AL) が前駆蛋白である。血清中において前者は変異型 TTR として、後者は M 蛋白として検出される。また骨髄中の形質細胞異常症は、flow cytometry をもちいた細胞表面抗原の検索³⁾により、CD38・CD138 陽性群として検出される。アミロイド前駆蛋白が不溶性の細線維形成にいたる機序の詳細は不明であるが、FAP においては TTR 分子が安定な四量体から不安定な単量体へ解離することがアミロイドへの変換の第一歩と考えられている。

アミロイドーシスに対する治療戦略は体内におけるアミロイド前駆蛋白の産生を完全に阻止することである。FAP においては、変異 TTR を産生する病的肝臓を移植により正常肝に取り替えることで患者血清中から変異 TTR が消失する⁴⁾。また原発性全身性アミロイドーシスでは、骨髄中の形質細胞異常症を標的として自己末梢血幹細胞移植 (autologous peripheral blood stem cell transplantation : auto-PBSCT) を併用したメルファラン大量静注療法 (high-dose melphalan : HDM) で治療する⁵⁾ことで、血清または尿中から M 蛋白が消

える。後者の点を正確に評価する方法として、血清中の free light chain 濃度を定量化すること⁶⁾が最近おこなわれている。

III. 根治療法後の病態変化

FAP 患者に対する肝移植は 1990 年にスウェーデンで開始されて以来、世界的には 1700 名以上におよぶ。本邦では 1993 年に信州大学附属病院において成人間の生体肝移植が FAP 患者にはじめて施行され、以後当院では 48 名の患者さんが肝移植を受けている。移植患者の 5 年生存率は平均 78% であるが⁴⁾、最近 5 年間では 100% となっている。肝移植後の臨床症状の変化に関しては、概して FAP 症状の進行が停止したといえる⁷⁾。また 5 年以上の長期経過をみると下肢の異常感覚の減少、体重の増加傾向など、陽性徴候もえられており、7 割以上の患者が社会生活に復帰している。一方、肝移植後も明らかに増悪する、または新たに出現する症状として緑内障、硝子体混濁などの眼症状がある。この眼球内へ沈着するアミロイドは網膜色素上皮細胞から *de novo* 産生される変異 TTR に由来しており、肝移植後の FAP 患者における日常生活動作の大きな支障となる。

原発性全身性 AL アミロイドーシスでは約 15% の頻度で末梢神経障害を併発する²⁾。この臨床像は下肢の感覚障害から発症して自律神経障害がめだたないのが特徴であり、集積地以外の出身で、高齢男性に優位に発症する TTR-related FAP に類似している。また末梢神経障害を主徴とする原発性全身性 AL アミロイドーシス患者は重篤な心病変、腎病変をとまなわれないことが多く、HDM & auto-PBSCT の良い適応である。本治療後血液学的に完全寛解状態にいたった患者では末梢神経症状の改善がえられる⁸⁾。

IV. 治療後の組織アミロイドの退縮

不溶性の線維性蛋白であるアミロイド細線維が集積して発生したアミロイド沈着病変は、長年不可逆性であると考えられて来た。しかし最近、本病変を構成するアミロイド前駆蛋白は常に代謝回転していることが判明した⁹⁾。すなわち、アミロイド沈着病変では前駆蛋白からのアミロイド細線維形成とこれを除去しようとする作用が同時におこっており、未治療の

状態では前者が後者を凌駕しているため、病変が進展すると考えられる。

一方、根治療法が成功した FAP ならびに原発性全身性 AL アミロイドーシス患者においては、腹壁脂肪組織や消化管粘膜に沈着していたアミロイドが退縮していく現象が捉えられている⁶⁾¹⁰⁾。また FAP 患者の胃粘膜においては肝移植前後において、アミロイドを構成する変異型と野生型 TTR の比率が大きく変化することがみだされている。具体的には移植前では変異型 TTR がアミロイドの主成分であるが、移植後は野生型に置き換わるようである。

V. おわりに

全身性アミロイドーシスではアミロイド前駆蛋白の産生を阻止すれば、すでに沈着していたアミロイドが徐々に退縮していく構図が明らかになった。しかしその分子機構は不明である。今後はアミロイドを除去する機序の解明が望まれる。

文 献

- 1) Ikeda S, Nakazato M, Ando Y, et al. Familial transthyretin-type amyloid polyneuropathy in Japan. Clinical and genetic heterogeneity. *Neurology* 2002;58:1001-1007.
- 2) Matsuda M, Gono H, Morita H, et al. Peripheral nerve involvement in primary systemic AL amyloidosis: a clinical and electrophysiological study. *Eur J Neurol* 2011;18:604-610.
- 3) Matsuda M, Gono T, Shimojima Y, et al. Phenotypic analysis of plasma cells in bone marrow using flow cy-

tometry in AL amyloidosis. *Amyloid* 2003;10:110-113.

- 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 transplantation. *Intern Med* 2005;44:1151-1156.
- 5) Gono T, Matsuda M, Shimojima Y, et al. VAD with or without subsequent high-dose melphalan followed by autologous stem cell support in AL amyloidosis: Japanese experience and criteria for patient selection. *Amyloid* 2004;11:245-256.
- 6) Katoh N, Matsuda M, Tsuchiya-Suzuki A, et al. Regression of gastroduodenal amyloid deposition in systemic AL amyloidosis after intensive chemotherapy. *Br J Haematol* 2011;153:535-538.
- 7) Shimojima Y, Morita H, Kobayashi S, et al. Ten-year follow-up of peripheral nerve function in patients with familial amyloid polyneuropathy after liver transplantation. *J Neurol* 2008;255:1220-1225.
- 8) Katoh N, Matsuda M, Yoshida T, et al. Primary AL amyloid polyneuropathy successfully treated with high-dose melphalan followed by autologous stem cell transplantation. *Muscle Nerve* 2010;41:138-143.
- 9) Gillmore JD, Hawkins PN. Amyloidosis and respiratory tract. *Thorax* 1999;54:444-451.
- 10) Tsuchiya A, Yazaki M, Kametani F, et al. Marked regression of abdominal fat amyloid in patients with familial amyloid polyneuropathy during long-term follow-up after liver transplantation. *Liver Transpl* 2008;14:563-570.

Abstract**Metabolic turn over of amyloid fibrils and post-treatment regression of amyloid deposits in systemic amyloidosis with polyneuropathy**

Shu-ichi Ikeda, M.D.

Department of Medicine (Neurology and Rheumatology), Shinshu University School of Medicine

Systemic amyloidosis that includes familial transthyretin (TTR)-related amyloid polyneuropathy (FAP) and primary systemic immunoglobulin light chain (AL)-derived amyloidosis was long considered to be an incurable disease, but effective therapeutic approaches developed during 20 years ago: liver transplantation for FAP and high dose melphalan with autologous peripheral blood stem cell transplantation (Auto-PBSCT). Systemic amyloidosis is characterized by the presence of an amyloid precursor protein in serum and both treatments can cease the production of amyloid precursor proteins in serum. After transplantation the progression of FAP symptoms certainly stopped, and the patients who were in an early stage of the disease and underwent successful operation showed considerable improvement in their quality of life. Similar clinical recovery was seen in primary systemic AL amyloidosis patients with polyneuropathy after high dose melphalan with auto-PBSCT. Histopathological regression of amyloid deposits on aspirated abdominal fat tissues and/or gastroduodenal mucosa was demonstrated in the patients with long post-treatment courses, indicating that an amyloid precursor protein is dynamically turned over in the lesions with amyloid deposits.

(Clin Neurol 2011;51:1143-1145)

Key words: amyloid, amyloid neuropathy, transthyretin, immunoglobulin light chain, regression of amyloid
