



Title	Therapeutic effect of TTR siRNA on hereditary transthyretin amyloidosis (ATTRv) nephropathy
Author(s)	安食, 孝洋
Citation	大阪大学, 2025, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/103084">https://hdl.handle.net/11094/103084</a>
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、<a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">大阪大学の博士論文について</a>をご参照ください。

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論 文 内 容 の 要 旨  
Synopsis of Thesis

氏 名 Name	安食 孝洋
論文題名 Title	Therapeutic effect of TTR siRNA on hereditary transthyretin amyloidosis (ATTRv) nephropathy (遺伝性トランスサイレチンアミロイドーシスによる腎症に対するTTR siRNA製剤の有効性の検討)
論文内容の要旨	
〔目的(Objective)〕	
<p>遺伝性トランスサイレチンアミロイドーシス(ATTRv)はトランスサイレチン(TTR)蛋白からなるアミロイド線維が神経や心臓、腎臓などの全身臓器に蓄積する常染色体顕性遺伝の疾患であり、未治療だと発症からの余命が10年ほどとされている。TTR4量体安定化剤であるtafamidisに加え、近年TTRsiRNA製剤であるpatisiranとvutrisiranという全く新しい治療薬が登場し、神経症状・心臓症状の進行を抑制できるようになった。一方でATTRvによる腎障害は30%にも上り、タンパク尿や糸球体ろ過量(eGFR)の低下を認めるとされているが、現在いずれに対しても確立した治療法はない。そのため、本研究では新規治療薬TTRsiRNA製剤によるATTRv腎症への有効性を検討した。</p>	
〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕	
<p>対象患者は大阪大学医学部附属病院神経内科・脳卒中科の外来にて治療歴のあるATTRv患者。対象期間は2011年2月から2024年9月までとした。臨床データは血液検査、尿検査、画像検査、病理所見、臨床経過について電子カルテから後方視的に収集した。腎所見に関して、タンパク尿陽性はdipstick法で2回以上(+)を示した場合とし、eGFRは最低値前後3カ月の平均を取りeGFRの低下は60mL/min/1.73m<sup>2</sup>未満と定義した。統計解析はGraphPad Prism (ver 9.3.1)を用いてp値&lt;0.05を有意とした。</p>	
<p>対象患者は16例で、うち10例(62.5%)が男性だった。遺伝子変異はVal30Met (V30M)変異が7例(43.8%)、Tyr114Cys (Y114C)4例(25%)、Ala36Asp (A36D)3例(18.8%)、Glu61Lys (E61K)とThr60Ala (T60A)が1例ずつだった。全例が末梢神経障害を呈し、12例(75%)で自律神経障害、12例(75%)で心合併症、6例(37.5%)で眼症状を認めた。eGFR低下もしくはタンパク尿を呈した症例は9例(56.3%)だった。腎機能障害に着目すると、eGFR低下群は6例(37.5%)でいずれも心合併症を伴っており、タンパク尿群は5例(31.2%)でうち3例がY114C変異だった。平均発症年齢はタンパク尿群40.8歳、eGFR低下群69.3歳とタンパク尿群が有意に若かった(p&lt;0.0001, t検定)。eGFR低下群はいずれも心合併症を伴ったことから左室駆出率(LVEF)とeGFRの関連を二変量解析し、強い正の相関関係を認めた(r=0.635, p=0.008)。このことからeGFRの低下は心機能による影響が大きいと考えられた。一方でタンパク尿は腎アミロイドーシスを直接反映すると考えられるため、タンパク尿のある群とない群それぞれでtafamidisもしくはsiRNA製剤の開始前後でのeGFRの年次変化率を比較した。しかしいずれの群も導入前後で有意差を認めなかった(paired t検定)。次にタンパク尿を認めたY114C患者3例とA36D患者1例についてsiRNA製剤開始前後の尿タンパク・クレアチニン比(uPCR)もしくは尿アルブミン・クレアチニン比(uACR)に着目したところ、Y114C患者3例についてはsiRNA製剤を開始するまでuPCRもしくはuACRが徐々に上昇傾向だったが、導入後から速やかに改善した。一方でA36D患者はsiRNA製剤導入後、一過性にuACRが上昇したが自然経過で陰転化した。続いて血清タンパク値・アルブミン値の推移を確認したところ、Y114Cの3例は血清タンパク値・アルブミン値が徐々に低下し2例はネフローゼ症候群を呈したがいずれもsiRNA製剤導入後に著明な改善を示した。うち2例は導入以前にtafamidisが投与されていたが改善していなかった。A36Dの1例はtafamidis導入後から上昇しておりタンパク尿と無関係の変化と考えられた。このことからATTRvによる腎症はネフローゼ症候群まで進行した場合でもsiRNA製剤によって改善する可能性が示唆された。</p>	
〔総括(Conclusion)〕	
<p>ATTRv腎症によるタンパク尿に対してsiRNA製剤は有効な治療薬となる可能性がある。一方でeGFRの低下はアミロイドの腎への直接の影響だけでなく心機能の影響を強く受けることもあり、本研究ではsiRNA製剤を含めた治療によるeGFR低下への有効性を示すことはできなかった。</p>	

## 論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 安食 孝洋		
論文審査担当者	(職)	氏名
	主査 大阪大学教授	安食 孝洋
	副査 大阪大学教授	貴島 勝彦
副査 大阪大学教授	島田 昌一	
論文審査の結果の要旨		
<p>本論文は遺伝性トランスサイレチンアミロイドーシスによる腎障害に対して、新規治療薬であるsiRNA製剤の patisiranとvutrisiranの有効性を検討した報告である。希少疾患のためサンプルサイズは少ないが、腎障害に対して糸球体ろ過量とタンパク尿それぞれに分けて検討している。糸球体ろ過量は心機能と正の相関が見られ、腎前性の影響を強く受けることが示された。続いて糸球体ろ過量の低下速度に対する治療薬の有効性を検討したが、治療導入前後で糸球体ろ過量の低下速度に有意な変化は見いだせなかった。一方でタンパク尿を認めた4例に対して siRNA製剤の有効性を経時的に確認したところ、3例においてタンパク尿の著明な改善が見られた。この3例に関してはタンパク尿の改善に伴い血清タンパク値と血清アルブミン値が改善した。これらの結果は今まで治療法がなかった遺伝性トランスサイレチンアミロイドーシスによる腎症への新規治療法を提案する画期的な報告であり、学位に値するものと認める。</p>		