

大矢 雄希氏の学位論文審査の要旨

論文題目

家族性アミロイドポリニューロパチーにおける肝移植後の症状の変化と移植肝におけるレシピエント由来細胞の解析

(Studies on the relationship between the changes in symptoms of familial amyloidotic polyneuropathy after liver transplantation and recipient-derived cells of transplanted livers)

家族性アミロイドポリニューロパチー (FAP) に対する最も有効な治療法として肝移植が行われている。しかしながら、近年、肝移植後も一部の症状が進行する患者がみられることが報告されており、その機序に関しては不明な点が多い。本研究では、熊本大学で経過観察を行っている肝移植を受けた FAP 患者の症状の推移を明らかにし、これらの患者におけるマイクロキメリズムの有無および臨床症状への関与について検討することにより肝移植後に症状が進行する原因を明らかにすることを目的とした。

対象は当院で経過観察を行っている肝移植後の FAP 患者 34 名について、肝移植前後の心機能、眼症状の変化を経時的に評価した。また、移植後患者において、異型トランスサイレチン (TTR) が存在するか否かを調べるため、質量分析法を用いた血清 TTR の解析、移植肝における異型 TTR mRNA の発現の有無を検索すると共に、異性をドナーとした患者 1 名について性染色体に対する fluorescence in situ hybridization (FISH) を行い、移植肝におけるレシピエント由来細胞の有無を検討した。結果は、FAP 患者の肝移植後の 5 年生存率は 100% であり、10 年生存率は 91.4% であった。心症状が進行した患者は 10 名 (29%)、眼症状が進行した患者は 17 名 (50%) であった。年齢が高いほど、また、全罹病期間が長い程、心症状は有意に進行した。また、発症年齢、肝移植時年齢、評価時年齢が高いほど、全罹病期間および肝移植後の期間が長いほど、眼症状は進行した。FISH 解析を行った FAP 患者の移植肝においては、3.1% のレシピエント由来細胞が認められたものの、患者の血清に異型 TTR は認めず、肝臓での異型 TTR mRNA の発現も認められなかった。申請者はこれらの結果から肝移植後の FAP 患者にみられる心症状、眼症状の進行は、年齢および FAP 発症からの期間に依存する傾向にあるものの両症状の進行度に有意な相関は認められず、両者はそれぞれ別の機序で発症・進行しているものと考察し、機序として移植肝に存在するレシピエント由来の異型 TTR 産生細胞が関与している可能性は低いとしている。審査では、肝以外の組織で産生される異型 TTR の関与、アミロイドが沈着しやすい臓器特異性、心症状や眼症状の進行を抑制するための治療戦略、レシピエント由来細胞の肝細胞への分化の確認、妊娠女性でのマイクロキメリズムの関与、老人性全身性アミロイドーシスとの相違点、心不全の進行へのレニン・アンギオテンシン系の係わり、などについて質疑応答がなされ、申請者からは概ね適切な回答がなされた。

本研究はの FAP 患者における肝移植後の心症状・眼症状の進行の特徴、病態について明らかにし、今後の肝移植に有用な知見を提供する研究として評価できる。

審査委員長 神経内科学担当教授

内野 誠

審査結果

学位申請者名：大矢 雄希

専攻分野：移植外科学

学位論文題名：家族性アミロイドポリニューロパシーにおける肝移植後の症状の変化と移植肝におけるレシピエント由来細胞の解析

(Studies on the relationship between the changes in symptoms of familial amyloidotic polyneuropathy after liver transplantation and recipient-derived cells of transplanted livers)

指導：猪俣 裕紀洋 教授、安東由喜雄 教授

判定結果：

可

不可

不可の場合：本学位論文名での再審査

可

不可

平成 23 年 2 月 1 日

審査委員長 神経内科学担当教授

内野 誠

審査委員 消化器外科学担当教授

馬場 秀夫

審査委員 消化器内科学担当教授

猪俣 裕紀洋

審査委員 細胞病理学担当准教授

坂下 直実