

トランスサイレチン型遺伝性アミロイドーシスの発症を早期に治療開始するための調査

【研究成果のポイント】

トランスサイレチン型遺伝性アミロイドーシスの遺伝リスクを持つ未発症の患者血縁者に遺伝カウンセリングと発症前遺伝子診断で自身の遺伝リスクを十分に理解し、発症早期の治療導入を目指す臨床遺伝学的アプローチを実施することで、有効な治療を適切な時期に開始することが可能であったことが明らかになりました。

本研究で示された臨床遺伝学的アプローチが、将来、他の遺伝性疾患を発症する可能性がある患者血縁者（以下 **at risk** 者）の健康管理にも寄与すると期待されます。

【概要】

信州大学医学部内科学第三教室（関島良樹教授、中村勝哉講師、吉長恒明助教）、同附属病院遺伝子医療研究センター（古庄知己教授）らの研究グループは、指定難病のひとつであるトランスサイレチン型遺伝性アミロイドーシス（**ATTRv** アミロイドーシス、旧病名：家族性アミロイドポリニューロパチー（**FAP**））に対する遺伝医療の現状を調査報告しました。近年、**ATTRv** アミロイドーシスに対する核酸医薬品など疾患の進行を抑制可能な新規医薬品の投与が可能になりました。これらの治療薬は、発症早期に投与することでより高い効果が得られやすいことが期待されています。本研究では、**ATTRv** アミロイドーシスの **at risk** 者に注目し、まだ発症が確認される前に十分な遺伝カウンセリングと遺伝子診断を行い、検査が陽性であった者に対するモニタリングを継続しました。この結果、臓器障害がまだ生じていない発症早期の時期から有効な治療を導入できていました。

さらに、遺伝子の変化を保有していた方では、発症する以前より血清中トランスサイレチン値が減少し始めていることが明らかになりました。

現在、他の遺伝性疾患においても病気の進行を抑制する疾患修飾薬の開発が進んでいますが、**ATTRv** アミロイドーシスと同様に、なるべく発症後の早い時期に治療を開始する必要があります。本研究により、遺伝カウンセリングと発症前遺伝子診断で自身の遺伝リスクを十分に理解し、発症早期の治療導入を目指す臨床遺伝学的アプローチの有効性が示され、**at risk** 者の予後の改善に寄与するものと期待されます。

本研究成果は 2024 年 5 月 25 日に国際誌「*Amyloid*」のオンライン版に掲載されました。

【背景】

ATTRv アミロイドーシスは体内の臓器や組織に「アミロイド」と呼ばれる異常凝集したタンパクが沈着することで末梢神経、心臓、腎臓など全身の臓器障害に至る遺伝性疾患です。原因遺伝子として **TTR** 遺伝子が特定されています。かつて、発症から 10~15 年で命を落とすとされてきました。近年、疾患の進行を抑制する新規医薬品（トランスサイレチン 4 量体構造安定化薬、核酸医薬品など）が次々に登場し、本邦においても本症の治療薬として保険適用されています。

ATTRv アミロイドーシスは常染色体顕性遺伝（優性遺伝）性疾患であるため、患者の血縁者には、**at risk** 者が存在する例が多いです。本症の神経・心臓・腎臓などの臓器障害は不可逆であるため、上述した新規治療薬は臓器障害に至る前に投与を開始することで、その効果が得られや

すいことがわかっています。こうした観点から、本症の **at risk** 者は治療薬の恩恵を受けやすいと考えられます。自身の遺伝情報を知り、健康管理にどのように役立てるか、そのプロセスを支援するための医療行為を遺伝医療と呼びますが、本症の **at risk** 者に対する遺伝医療について調査した研究はほとんどありませんでした。

【研究手法・成果】

当院を ATTRv アミロイドーシスに関連した遺伝カウンセリングを目的に受診した 202 名を対象に調査しました。発症前遺伝子診断を実際に行ったのは 83 名であり、33 名で発症に関連する遺伝子の変化を認めました。33 名中 31 名が引き続き当院にて健康管理のためのモニタリングを行いました。31 名中 11 名でアミロイド沈着が確認され、症状がないまたは軽微な段階で、進行を抑制する治療法が導入されていました。V30M (p.V50M) という、本邦に最も多い遺伝子の変化を保有していた方の場合、アミロイド沈着が最初に確認された年齢は 32.0 ± 2.4 歳（中央値±標準誤差）と推計されました。また、血清中のトランスサイレチン (TTR) という項目を測定すると、発症を確認する以前から連続的に減少していることが新たに示されました。

【波及効果・今後の予定】

本研究結果は、遺伝カウンセリングと発症前遺伝子診断、モニタリング法を組み合わせた臨床遺伝学的アプローチが有用であることを示唆しています。自身が遺伝性疾患に罹患していることを家族に説明することに心理的な障壁を感じている患者は多いですが、有効な疾患修飾療法を早期に開始するためには、**at risk** 者が自身の遺伝リスクを知ることが重要です。本研究で示されたアプローチが、治療法が開発された多くの遺伝性疾患の **at risk** 者の診療に応用されると期待されます。