HOKKAIDO UNIVERSITY

| | |
|---|---|
| Title | 遺伝性間質性肺疾患の診断システムに関する研究［論文内容及び審査の要旨］ |
| Author(s) | 秋元, 琢真 |
| Description | 配架番号：2068 |
| Degree Grantor | 北海道大学 |
| Degree Name | 博士(医学) |
| Dissertation Number | 甲第11196号 |
| Issue Date | 2014-03-25 |
| Doc URL | https://hdl.handle.net/2115/55596 |
| Rights(URL) | https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/ |
| Type | doctoral thesis |
| File Information | Takuma_Akimoto_abstract.pdf, 論文内容の要旨 |

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

# 学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称　博士（医　学）　氏 名　秋元　琢真

## 学 位 論 文 題 名

遺伝性間質性肺疾患の診断システムに関する研究
（The diagnostic system for hereditary interstitial lung disease in Japan）

【背景と目的】 小児の間質性肺疾患（interstitial lung disease, ILD）は、さまざまな難治性疾患を含む稀な疾患群である。ILDのうち遺伝子変異などの遺伝性の原因によるものを遺伝性間質性肺疾患（hereditary interstitial lung disease, HILD）と呼び、その主体は先天性肺胞蛋白症と遺伝子変異による間質性肺炎である。多くは新生児・乳児期に発症するが、一部に遺伝性の原因でありながら成人になって発症するものがある。HILDの原因はII型肺胞上皮細胞の異常と肺胞マクロファージの異常に大別され、前者にはサーファクタント蛋白（surfactant protein, SP）-B欠損症、SP-C異常症、ATP-binding cassette transporter A3（ABCA3）異常症があり、後者にはGM-CSF受容体異常症が含まれる。*FOXF1* 遺伝子変異によるalveolar capillary dysplasia with misalignment of pulmonary veins (ACD/MPV)、*NKX2-1* 遺伝子変異によるthyroid transcription factor -1 (TTF-1) 異常症もHILDに含まれる。

ILD の診断は、臨床経過、肺高解像度 CT 所見、気管支肺胞洗浄（bronchoalveolar lavage, BAL）液所見、肺生検または剖検の病理学的所見によってなされる。しかし体格が小さく重篤な呼吸障害や肺高血圧を呈する児に対して BAL や肺生検などの侵襲性の高い検査や、肺 CT などの搬送が必要な検査を行うことが困難である。HILD の急性期治療は、人工換気療法、酸素療法、肺サーファクタント補充療法、一酸化窒素吸入療法を含む支持療法である。SP-C 異常症の一部にはステロイド投与、SP-C 異常症と ABCA3 異常症の一部にハイドロキシクロロキンが有効であり、ABCA3 異常症にアジスロマイシンが有効であったという報告がある。根治的治療は、II 型肺胞上皮細胞の異常であれば肺移植、肺胞マクロファージの異常であれば骨髄移植であるが、肺胞マクロファージの異常による肺胞蛋白症に対して肺移植を行うと再発する危険があり、移植治療には原因の確定が必要である。

しかし、HILD は非常に稀な疾患群であり、新生児科医、小児科医に十分に広く知られているとは言い難い。原疾患の確定診断に有用な遺伝子検査についての情報は十分に周知されておらず、診断プロセスが確定していない。 HILD が疑われた症例に対する診断プロセスの提示と診断の補助、さらには治療法選択の助言を行うためのシステム構築が必要である。

本研究の目的は、小児期に発症した原因不明の肺疾患からHILD症例を抽出し、確定診断へ導き有効な治療法を提案するための診断支援システムを構築すること、および日本におけるHILDの頻度と特徴を明らかにすることである。

【対象】 2011 年 2 月から電子メールとメーリングリストを利用して HILD の診断支援システムの周知を行い、HILD を疑う症例の集積を開始した。2012 年 2 月から日本未熟児新生児学会の稀有疾患（病態）前方視

的サーベイランス事業に登録し、前方視的サーベイランスを開始した。対象は、1 歳未満で発症した治療抵抗性の呼吸不全の症例、または 16 歳未満の小児で肺胞蛋白症、間質性肺炎などの ILD が疑われたあるいは診断された症例のうち、本研究の診断支援システムに紹介された症例とした。既知の原因により説明可能な呼吸不全を除外した。 紹介された症例に関して、診断に有用な検査、検査結果の解釈、鑑別診断に関する情報を提供し、本研究への参加に対する同意が得られた場合に遺伝子解析を含む検査を施行した。

【方法】 *SFTPC*、*ABCA3* の遺伝子解析を対象症例全例に行った。新生児期発症で SP-B 欠損症の可能性がある症例に *SFTPB* の遺伝子解析を行い、BAL 液または気道吸引液が得られた場合にウェスタンブロッティングによる SP-B 蛋白の検出を行った。肺胞蛋白症と診断された、または強く疑われた症例のうち、*SFTPC* と *ABCA3* に異常を認めなかった症例に GM-CSF 受容体機能を反映する STAT-5 リン酸化の解析を行った。また、治療に抵抗性の持続する肺高血圧症の症例に *FOXF1* の遺伝子解析を行った。疾患の原因となりうる遺伝子変異が同定され、同意が得られた場合に両親の遺伝子解析を行った。

【結果】 2011 年 2 月から 2013 年 7 月までの 2 年 6 か月間に 43 例が紹介された。34 例が新生児期の発症であり、9 例が生後 4 週以降の発症であった。43 例のうち 9 例（21%）が臨床的に ILD と診断され、間質性肺炎が 4 例、肺胞蛋白症が 3 例、ACD/MPV が 2 例であった。*SFTPC* の遺伝子解析にて、肺胞蛋白症の 2 例と間質性肺炎の 2 例の 4 例にヘテロ接合性変異を認めた。（p.Leu45Arg, p.Gln145fs, p.Ser72Asn/p.Gly100Ala, p.Lys63Glu）。*ABCA3* の遺伝子解析にて肺胞蛋白症の 1 例に複合ヘテロ接合性の変異を認めた（p.Arg1583Trp/p.Val1495Cysfs21X）。新生児期発症の呼吸障害が軽快した 1 例と、生後 8 か月で発症した肺高血圧の 1 例に、それぞれ 2 つの *ABCA3* 遺伝子変異を認めたが ILD の原因と断定できなかった（p.Pro73Leu/p.Gly1205Arg, p.Thr761Met/p.Ala1362Val）。*SFTPB* の遺伝子解析を 21 例に、SP-B 蛋白の解析を 17 例に行い、解析を行った全例において異常は認められず、SP-B 欠損症が否定された。GM-CSF 刺激による STAT-5 リン酸化の解析の対象は 2 例あり、両例ともに STAT-5 のリン酸化が正常に確認された。*FOXF1* の遺伝子解析を治療抵抗性の肺高血圧症 4 例に行い、ACD/MPV の 1 例にヘテロ接合性変異を認めた（p.Leu300ArgfsX79）。もう 1 例の ACD/MPV の症例では *FOXF1* 遺伝子解析の同意が得られなかった。

【考察】 ILDと診断した9例のうち6例（67%）において原因となる遺伝子変異を特定しHILDと診断した。HILD の原因となる 6 つの新規遺伝子変異（*SFTPC* p.Lys63Glu, p.Ser72Asn, p.Gly100Ala, p.Gln145fs, *ABCA3* p.Arg1583Trp, p.Val1495Cysfs21X）を同定した。ILD9 例のうち SP-C 異常症が 4 例、ABCA3 異常症が 1 例、ACD/MPV が 2 例であった。日本において SP-C 異常症と ACD/MPV は ILD の主要な原因であり、ABCA3 異常症は欧米諸国に比して少ないことがわかった。新生児期発症の ILD 5 例のうち、SP-C 異常症は 3 例であった。欧米諸国における SP-C 異常症は新生児期以降の発症がほとんどであるが、日本における新生児期発症の ILD に対しては SP-C 異常症を第一に考えるべきである。SP-B 異常症は日本において過去にも報告はなく、日本人には極めて稀であることが確認された。

【結論】 HILD の診断システムを構築した。HILD 6 例を診断し、6 つの新規遺伝子変異（*SFTPC* p.Lys63Glu, p.Ser72Asn, p.Gly100Ala, p.Gln145fs, *ABCA3* p.Arg1583Trp, p.Val1495Cysfs21X）を同定した。日本において SP-C 異常症と ACD/MPV は HILD の主要な原因であり、SP-B 欠損症は極めて稀である。