



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_review.pdf, 審査の要旨



学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医 学） 氏 名 秋元 琢真

	主査	教授	西村 正治
審査担当者	副査	教授	水上 尚典
	副査	教授	秋田 弘俊
	副査	准教授	矢部 一郎

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)

申請者は、極めて稀な遺伝性間質性肺疾患の診断支援システムを考案し日本全国の新生児診療施設に周知し、遺伝学的検査等を提供し診断支援を実施した。2年6か月間の本研究期間内に登録された間質性肺疾患9症例のうち6症例の遺伝学的原因を確定し、同時に間質性肺疾患の原因となる6つの新規遺伝子変異を同定した。また、日本における遺伝性間質性肺疾患の特徴として、サーファクタント蛋白B(SP-B)欠損症が極めて稀であること、ATP-binding cassette transporter A3 (ABCA3) 異常症が欧米諸国に比して稀であること、新生児期発症の症例においてもサーファクタント蛋白C(SP-C)異常症の割合が高いことを示した。

矢部准教授より、「多施設共同の遺伝に関する研究ということになるが、遺伝カウンセリングによる説明と同意が前提になっているか。そうでない場合、家族への倫理的配慮はどうであるか。」との質問があり、申請者は、必ずしも症例の発生した施設に遺伝専門医や臨床遺伝カウンセラーがいるわけではなく主治医が説明同意書に沿って説明している場合があること、変異が同定され家族の遺伝学的検査を行う際には改めて遺伝カウンセリングを受けて頂いた点について説明した。また「病的かどうかの判断について、SIFT と Polyphen-2 を用いているが、その信頼性についてはどうか。変異部位の保存度は調べているか。」との質問に対し、申請者は、SIFT と Polyphen-2 に加えて、変異の頻度が1/1000より低いこと、アミノ酸の保存度、変異が de novo であるかについての検討を加え判断したことを説明した。続いて同じ遺伝子変異でも表現型や発症時期が違うことについて質問があり、発症時期や症状に幅がある実例を示しながら他の遺伝子の多型や変異が関係している可能性についても言及した。

秋田教授より、「学会の前方視的サーベイランス事業に基づいて行われているが、症例の集積率は日本全体のうち何割くらいと考えるか。」との質問があり、申請者は、「新生児の症例に関しては周産期センターに入院することはほぼ確実であるものの、早期新生児死亡については紹介されない可能性がある。日本未熟児新生児学会会員が施設にいる割合から推定すると施設のカバー率として9割以上と考える。」と返答した。また、「SP-C 異常症が片方のアリの異常で発症する機序の解析はされているか」との質問があり、申請者から、異常前駆 SP-C 蛋白の修飾が障害され2型肺胞上皮細胞に蓄積するために上皮細胞を傷害する可能性と、変異部位によっては成熟 SP-C 蛋白の界面活性作用が障害される可能性があることと回答した。西村教授より、「欧米のデータで SP-B 欠損症の頻度が100万出生に1人となっているがその根拠は何か。」との質問があり、申請者は、欧米における SP-B 欠

損症の症例のうち 121ins2 変異が占める割合と、121ins2 変異のキャリアの頻度を調べたデータから推計されていると回答した。続いて日本の SP-C 異常症の頻度について、理論的推定が可能かとの質問があったが、発症時期に幅があることから同様の計算は困難であると回答した。また「発症時期にも幅があるが、肺胞蛋白症や間質性肺疾患など表現型に差があることをどう説明するのか」との質問があり、変異領域の違いにより、たとえば、疎水性の強い領域の変異では界面活性作用の障害により新生児期に呼吸窮迫症候群と肺胞蛋白症を発症する可能性があるとして説明した。引き続き SP-C 異常症の病理像について肺胞蛋白症と間質性肺炎では異なるのかとの質問があり、自らの経験に基づき overlap 部分がある可能性について言及した。また、新生児期に発症した遺伝性間質性肺疾患の自然歴についての質問があり、半数が乳児期に死亡していること、長期人工呼吸管理後に退院可能となる症例が存在すると回答した。水上教授より「SP-B 欠損症は日本人には極めて少ないということの確信があるか、あるならばその根拠は何か」との質問があり、申請者は、出生時から呼吸窮迫症候群を発症し治療に抵抗性で致死的であった症例で原因の確定ができなかった症例は数例しかおらずさらにその数例では例外なく *SFTPB* 遺伝子解析を行い変異がなかったこと、SP-B 欠損症の主要な原因である 121ins2 変異のキャリアはアジア人ではみつからないことなどが根拠であると回答した。

本研究では極めて稀な疾患群である遺伝性間質性肺疾患を全国的に調査しその診断システムを構築するとともに実際に診断支援を実施し、日本における遺伝性間質性肺疾患の頻度や遺伝子異常の特徴を明らかにした。本研究の成果はこれまで本邦では検討されていない分野に光をあてるものであり、審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。