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［全文の要約］
Author(s)	秋元, 琢真
Description	この博士論文全文の閲覧方法については、以下のサイトをご参照ください。　配架番号：2068 https://www.lib.hokudai.ac.jp/dissertations/copy-guides/
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/2115/55601
Type	doctoral thesis
File Information	Takuma_Akimoto_summary.pdf

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学 位 論 文 （要約）

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)

2014 年 3 月

北海道大学

秋 元 琢 真

【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granulocyte macrophage colony-stimulating factor (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）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は困難である。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。

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。

【対象と方法】

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、前方視的症例集積を開始した。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。

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 と *ABCA3* の遺伝子解析を 43 例全例に行った。*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。（CaseE1: p.Leu45Arg, CaseE2: p.Gln145fs, CaseE3: p.Ser72Asn/p.Gly100Ala, CaseL1: 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（CaseE4: 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（CaseE6: p.Pro73Leu/p.Gly1205Arg, CaseL3: 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（CaseL2: p.Leu300ArgfsX79）。もう 1 例の ACD/MPV の症例(Case E5)では *FOXF1* 遺伝子解析の同意が得られなかった。

既報変異である *SFTPC* p.Leu45Arg, *FOXF1* p.Leu300ArgfsX79 と、フレームシフト変異である *SFTPC* p.Gln145fs, *ABCA3* p.Val1495Cysfs21X は肺疾患の原因と考えられた。ミスセンス変異のうち *SFTPC* p.Lys63Glu, p.Ser72Asn, p.Gly100Ala, *ABCA3* p.Arg1583Trp は、変異部位のアミノ酸がよく保存されていることや SIFT・Polyphen-2 の結果などから肺疾患の原因であると考えられた。Case E6, L3 に認められた 4 つの変異のうち 3 つは、SIFT・Polyphen-2 の結果などから良性と考えられ、肺疾患の原因と断定されなかった。家系の解析により、Case E1, L2 の変異は *de novo* であり、Case E4 の変異は母親方家系から、Case L1 の 2 つの変異は両親それぞれから遺伝したものであることが確認された。これらの結果から、Case E1～E4, L1, L2 の 6 例を HILD と診断した。

HILD6 例と非 HILD37 例の臨床情報の比較検討では、低出生体重、新生児仮死、発症時期、一酸化窒素吸入療法の有無に有意差を認めなかったが、肺胞蛋白症を支持する BAL 液所見、病理学的に証明された ILD、30 日以上の人工換気療法期間の 3 つは HILD 症例で有意に多かった。

【考察】

臨床的に 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 4 例に同定した。HILD6 例のうち SP-C 異常症

が 4 例、ABCA3 異常症が 1 例、*FOXF1* 遺伝子異常による ACD/MPV が 1 例であった。*NKX2-1* 遺伝子の解析を行わなかったが、甲状腺機能低下を伴った症例はなかった。

イギリスにおける研究によると、6 年間に同定された肺サーファクタント異常症 25 例のうち、SP-B 欠損症が 6 例、SP-C 異常症が 7 例、ABCA3 異常症が 12 例であった。本研究においては、SP-B 欠損症は同定されず、SP-C 異常症が 4 例、ABCA3 異常症が 1 例であった。日本において SP-C 異常症は HILD 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。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。

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。

【結論】

HILD の診断システムを構築し、診断支援を行った。HILD 6 例を診断し、4 例に 6 つの新規遺伝子変異を同定した。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、ABCA3 異常症は欧米諸国に比して少なく、SP-B 欠損症は極めて稀である。