



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	小児の遺伝性間質性肺疾患の診断に関する研究 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	早坂, 格
Description	配架番号 : 2309
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第12568号
Issue Date	2017-03-23
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/66085
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Itaru_Hayasaka_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 早坂 格

	主査	教授	西村正治
審査担当者	副査	准教授	本間明宏
	副査	教授	秋田弘俊
	副査	教授	松野吉宏

学 位 論 文 題 名

小児の遺伝性間質性肺疾患の診断に関する研究

(Diagnostic approach for the hereditary interstitial lung disease in childhood)

遺伝性間質性肺疾患は、遺伝子変異が原因で発症する間質性肺疾患であり、酸素化障害を主体とする進行性の呼吸不全を呈する。Akimoto らによる 2 年 6 ヶ月間の研究では、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 (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、SP-C 異常症の症例の割合が多いことが示された。今回の研究では、2 年 11 ヶ月の研究期間内に、全国 56 施設から間質性肺疾患が疑われた 70 症例が紹介された。70 症例中、11 症例に疾患の原因と考えられる 9 種類の遺伝子変異を同定した。Akimoto らの報告と同様に SP-C 異常症が最も多いことが再確認され、今回の研究により *MX2.1*/TTF-1 異常症の頻度が SP-C 異常症に次いで多いことが新たに判明した。

審査にあたり、副査の本間准教授から①70 症例は北海道大学病院を受診したのか、②日本では SP-B 欠損症の報告がないということだが今回は調べていないのか、③*SFTPB* の保因者は人種毎にことなるのか、④遺伝子診断のみで間質性肺炎か肺胞蛋白症が診断つけることができるのか、と質問があり、①当院を受診せず、疑わしい症例が発生した施設から電話や電子メールで相談をいただき、遺伝性間質性肺疾患が疑わしいと判断された場合に検体を郵送していただいた、②SP-B 欠損症は症状の幅が狭く、今回の研究期間には SP-B 欠損症を疑う経過の症例がなかったことから *SFTPB* を解析しなかった、③韓国や南アフリカには *SFTPB* の保因者がいないという報告があり日本人も同様であると考えている、④遺伝子変異の種類により間質性肺炎か肺胞蛋白症かは一概に言えないため BAL や肺生検が必要となることがある、と回答した。副査の松野教授から①今回の研究の中でどういう役割を果たしたのか、②どういうサンプルを何 ml 集めたのか、③今回の研究

をもって今後どういう改善があるのか、と質問があり、①主に上司が他施設から相談を受け、自分自身はダイレクトシーケンス法にて遺伝子解析を行った、②末梢血を 2ml 程度集めた、③ダイレクトシーケンスは時間がかかるため、次世代シーケンサーを用いることを考えている、と回答した。副査の秋田教授から①障害されるアレルが 1 つでも発症するのか、②アレルが 1 つでも障害される機序はなにか、③病型が間質性肺炎や肺胞蛋白症であるのは、Ⅱ型上皮細胞の異常か肺胞マクロファージの異常かで異なるのか、④次世代シーケンサーを用いて具体的にどのように解析するのか(未知のものは調べないのか)、と質問があり、①*SFTPC*と*FOXF1*と*NKX2.1*は常染色体優性遺伝の形式なので 1 つのアレルが障害されても発症する、②通常プロ SP-C は 2 量体を形成するが、異常なプロ SP-C は正常な SP-C とともに 2 量体を形成するため、小胞体に蓄積された unfolded なプロ SP-C 蛋白が ER ストレスによるアポトーシスを誘導する、③肺胞マクロファージの異常では肺胞蛋白症を呈するが、Ⅱ型上皮細胞の異常では両方あり得る、④既知の 8 つの遺伝子については解析するが未知の遺伝子については予定していない、と回答した。主査の西村教授から、①両親の遺伝子はどのくらい調べたのか、②兄弟発症例はあるのか、③常染色体劣性遺伝の場合に両親は調べているのか、④*NKX2.1*の解析は途中から行っているがなぜか、⑤遺伝子診断されていない症例はまだ沢山あるが他の遺伝子解析は行わないのか、⑥日本人独特、アジア人独特の遺伝子変異があるかもしれないが、それを診断する方法はないか(他の遺伝子をターゲットとしたもの)、と質問があり、①遺伝子診断された 11 症例のうち、約半分の両親の遺伝子を解析し、そのうち半分に遺伝子変異が見られたが、親は発症していなかった、②今回の研究ではいなかったが兄弟発症例の報告はある、③今回の研究では常染色体劣性遺伝の症例はいないが、Akimoto の研究では *ABCA3* 異常症の両親の遺伝子を解析した。④甲状腺機能低下症を合併する症例の相談があったため、*NKX2.1*を加えることとした、⑤*MARS*が知られているが、RéUnion 島とその周辺で多く見られる遺伝子変異であるため日本では可能性は低いかもしれない、GM-CSF 受容体異常症の可能性は残る、⑥whole-exome 解析があり、それにより新規の遺伝子が見つかったことがある、と回答した。

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。