



Title	小児期発症SP-C異常症の特徴に関する研究 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	本庄, 遼太
Description	配架番号 : 2850
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第15916号
Issue Date	2024-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/92186
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	HONJO_Ryota_abstract.pdf, 論文内容の要旨



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 本 庄 遼 太

学 位 論 文 題 名

小児期発症 SP-C 異常症の特徴に関する研究

(Studies on clinical features of SP-C disorder with pediatric onset)

【背景と目的】

肺サーファクタントシステムに関連する遺伝子の変異により発症する間質性肺疾患群を遺伝性間質性肺疾患（hereditary interstitial lung disease, HILD）と呼ぶ。HILD の病型は、間質性肺炎(interstitial pneumonitis, IP)、肺胞蛋白症（pulmonary alveolar proteinosis, PAP）、肺静脈の連結不良を伴う肺毛細管形成異常（alveolar capillary dysplasia with misalignment of pulmonary veins, ACDMPV）等の肺の形成異常に大別される。欧米では、常染色体潜性遺伝形式をとるサーファクタント蛋白（surfactant protein）B（SP-B）欠損症と ATP-binding cassette transporter A3（ABCA3）異常症が HILD の主体であるが、日本では、SP-B をコードする SFTPB、ABCA3 をコードする ABCA3 の病源性変異の遺伝子頻度が低いため、SFTPC の変異により発症する SP-C 異常症が相対的に主体となる。SP-C の前駆物質である pro SP-C をコードする SFTPC は 8 番染色体上にあり、6 つのエキソンからなり II 型肺胞上皮細胞にのみ特異的に発現する。SP-C 異常症は、2001 年に米国の間質性肺炎の母児例で初めて報告され、常染色体顕性遺伝形式をとる。病型は IP となることが多いが、PAP の病型をとる場合もある。発症時期は同一家系・同一変異であっても新生児期から成人期まで幅広く、呼吸器症状の程度も様々である。我々は、日本全国から原因不明の呼吸障害症例に関する相談を受けることを通して、2011 年より HILD の症例集積を行っている。我々が構築した HILD 遺伝子解析パネルの次世代シーケンサーによる解析が 2020 年 4 月に「肺胞蛋白症（自己免疫性または先天性）遺伝子検査」として保険収載され、2024 年 1 月現在、同パネルには SFTPC、SFTPB、ABCA3、CSF2RA、CSF2RB、NKX2-1、FOXF1、GATA2、OAS1、MARS1、FARSB、FARSA、TBX4 の 13 遺伝子が含まれている。我々は HILD の症例を集積する中で、SP-C 異常症の中に予後不良な群が存在することに気づいた。SP-C 異常症の遺伝子変異と表現型には乖離があるという海外からの報告があるが、同報告には新生児期発症の症例や生命予後不良の症例が含まれていない。また、国内からの SP-C 異常症の報告は少数の症例報告が大部分であり、複数の症例を集積した報告は少ない。本研究の目的は、SP-C 異常症と診断された小児例のうち、重症例の特徴を明らかにすることである。

【対象と方法】

2011 年 4 月～2022 年 3 月の期間に我々が HILD の診断支援を行なった、発症年齢 16 歳未満の SP-C 異常症を対象とした。日本全国の周産期センターおよび新生児診療施設に HILD の概要とその診断支援について周知を行い、原因不明の呼吸障害例について相談を受け、臨床経過、検査所見から HILD が疑われる症例について遺伝子解析を行った。また、2020 年 4 月以降は、「肺胞蛋白症（自己免疫性又は先天性）遺伝子検査」のかずさ DNA 研究所における診断書作成支援業務を通して情報提供を依頼した。対象全例について SFTPC の塩基配列解析を 2017 年 12 月までは Sanger 法を用いて、2018 年 1 月以降は

次世代シーケンサーを用いて行なった。収集した診療情報のうち、患児の性別、発症時期（出生から生後 28 日未満か否か）、病型（IP または PAP）、診断方法、遺伝子解析時点の画像所見と呼吸補助、観察期間、観察期間終了時点の予後（死亡、肺移植後の生存、肺移植なしの生存）を用いた。観察期間中に死亡または肺移植を受けた症例を予後不良、それ以外の症例を予後良好として、予後不良と関連する因子を統計学的に検討した。

【結果】

291 例に対して遺伝子解析を実施し、20 例の SP-C 異常症を同定した。SP-C 異常症のうち新生児期発症が 9 例、乳児期以降発症が 11 例であり、病型は、PAP が 4 例、IP が 16 例であった。新生児期発症例のうち PAP が 4 例、IP が 5 例であり、乳児期以降発症の 11 例は全例が IP であった。新生児期発症例のうち 4 例が死亡し、1 例が肺移植により生存していた。乳児期以降発症例のうち 1 例が死亡し、残りの 10 例が生存していた。BRICHOS ドメイン外に変異のある 12 例のうち 3 例が死亡、または肺移植を受けていた。BRICHOS ドメイン内に変異のある 8 例のうち 3 例が死亡しており、そのうち 1 例はエキソン 4 内にフレームシフト変異を持つ新生児期発症 PAP 例であり、残りの 2 例はエキソン 4 のいずれかの末端のスプライシング変異を持つ IP 例であった。新生児期発症の PAP 症例はそれ以外の症例に比べて有意に予後不良の割合が高かった。

【考察】

SP-C 異常症 20 例のうち p.Ile73Thr 変異が 5 例と最も多く、これらは全て IP の病型を取り、かつ良好な生命予後を呈しており、海外の既報と同様の結果であった。成人発症の SP-C 異常症では変異が BRICHOS ドメインに集中しているとの報告があるが、本研究においては BRICHOS ドメインの変異は 20 例中 8 例のみであり成人とは異なる結果であった。一方で、5 例の死亡例が確認され、そのうち 3 例は新生児期に PAP の病型で発症した症例であった。さらに、新生児期発症 PAP の症例は、肺移植で生存した 1 人を除いて全例が死亡しており、新生児期発症 PAP 症例はそれ以外の症例に比べて有意に予後が不良であった。また、p.Leu45Arg 変異は、いずれも新生児期に PAP で発症しており、同変異は SP-C 異常症における予後不良と関連する遺伝子変異の一つである可能性が考えられた。その他 2 例の死亡例は、pro SP-C のエキソン 4 の 5' 末端あるいは 3' 末端のいずれかに変異を有する症例であった。エキソン 4 のスプライシング異常は、異常な pro SP-C を産生することで、dominant negative 様式により予後不良にする可能性がある。SP-C 異常症を含めた小児の HILD に対する内科的治療には肺サーファクタント補充療法、ステロイド薬全身投与、ヒドロキシクロロキン投与、アジスロマイシン投与等の選択肢がある。内科的治療が奏功しない場合には、肺移植が考慮されるが、本研究で予後不良が示唆された新生児期発症 PAP 症例は、体格が小さいことや、ドナー発生の確率が低いことから現実的には肺移植の実施が困難であり、新たな治療法の確立が期待される。

【結論】

今回我々は長期間に渡って希少疾患である SP-C 異常症の症例を集積することで、SP-C 異常症の重症例の特徴を見出すことができた。予後不良が予測される、新生児期に PAP で発症する症例に対して、本研究で得られた知見を、重症化の機序解明、重症例に対する肺移植以外の新しい治療法開発へと発展させることが次の課題である。