



Title	日本におけるABCA3異常症の遺伝的特徴に関する研究
Author(s)	武田, 賢大
Description	配架番号 : 2995
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第16902号
Issue Date	2026-03-25
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k16902
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/99747
Type	doctoral thesis
File Information	TAKEDA_Kenta.pdf, 全文



学 位 論 文

日本における ABCA3 異常症の遺伝的特徴に関する研究

(Studies on genetic features of ABCA3 disorder in Japan)

2026 年 3 月

北海道大学

武田 賢大

学 位 論 文

日本における ABCA3 異常症の遺伝的特徴に関する研究

(Studies on genetic features of ABCA3 disorder in Japan)

2026 年 3 月

北海道大学

武田 賢大

目次

発表論文目録および学会発表目録	1 頁
要旨	2 頁
略語表	5 頁
緒言	6 頁
方法	12 頁
結果	14 頁
考察	18 頁
結論	21 頁
謝辞	22 頁
利益相反	22 頁
引用文献	23 頁

発表論文目録および学会発表目録

本研究の一部は以下の論文に発表した

- Kenta Takeda, Kazutoshi Cho, Yosuke Kaneshi, Ryota Honjo, Yuichi Nakamura, Atsushi Manabe

Genetic Features of Japanese Children with ABCA3 Deficiency.

Early Human Development (in press, <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2026.1064931>)

本研究の一部は以下の学会に発表した

- Kenta Takeda, Kazutoshi Cho, Jiro Abe, Kahoko Hashimoto, Yoshitaka Seto, Ryota Honjo, Yosuke Kaneshi, Atsushi Manabe.

A case of ABCA3 abnormality with 13 months survival.

The 23th Congress of the Federation of Asia Oceania Perinatal Societies (FAOPS 2024),
2024 年 9 月 4 日-6 日、ソウル（韓国）

要旨

【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化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) に代表される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。日本では、SP-B をコードする *SFTPB* の病原性バリエーションが極端に少ない。一方、*ABCA3* の病原性バリエーションに起因する *ABCA3* 異常症の日本における状況は十分解明されていない。

ABCA3 異常症は常染色体潜性遺伝形式をとり、新生児から成人まで幅広い年齢層において呼吸障害を引き起こす。*ABCA3* 異常症は、新生児期に再発性の呼吸窮迫症候群 (respiratory distress syndrome, RDS) として発症し、その後に IP や PAP の病態に移行して予後不良の転機をとることが多い。一方、一部の症例は乳幼児期以降あるいは成人期に間質性肺疾患として発症し、その多くが慢性の経過を呈する。

我々は、小児例を中心とした原因不明の呼吸障害症例に関する相談を全国の施設から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。また、我々が構築した HILD 遺伝子解析パネルが、2020 年 4 月に「肺胞蛋白症 (自己免疫性又は先天性) 遺伝子検査」として保険収載された。次世代シーケンサーを用いて標的の遺伝子のシーケンスを行う解析法であり、同パネルには 2025 年 11 月現在で *SFTPB*、*SFTPC*、*ABCA3*、*CSF2RA*、*CSF2RB*、*NKX2-1*、*FOXF1*、*GATA2*、*OAS1*、*MARS1*、*FARSA*、*FARSB*、*TBX4* の 13 遺伝子が含まれている。国内からの *ABCA3* 異常症に関するこれまでの報告は、ほとんどが単例または少数例の症例報告であり、複数の症例を集積した報告は少ない。本研究の目的は、日本における *ABCA3* 異常症と診断された小児の遺伝的特徴を明らかにすることである。

【対象と方法】

2011 年 4 月から 2024 年 3 月までの期間に我々が HILD の診断支援を行った、発症年齢 16 歳未満の *ABCA3* 異常症を対象とした。日本全国の周産期センター及び小児診療施設に 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症例について相談を受け、臨床経過と検査所見から HILD が疑われる症例について遺伝子

解析を行った。2017 年 12 月までは Sanger 法を用い、2018 年 1 月以降はかずさ DNA 研究所との共同研究として次世代シーケンサーによる解析を行った。2020 年 4 月からは保険収載された検査として、かずさ DNA 研究所で実施した。症例の性別、発症時期、呼吸窮迫症候群・間質性肺炎・肺胞蛋白症などの病型、治療方法および転帰についての情報を集積した。転帰は死亡、肺移植ありでの生存、肺移植なしでの生存に分類した。バリエーションの病原性の解釈は American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) のガイドラインに準拠して行った。我々の症例シリーズの情報と最新の文献をもとに、遺伝子型と表現型の関連を検討した。

【結果】

HILD 候補者 291 例についてシーケンシング解析を行ったところ、11 例が ABCA3 異常症と診断された。出生時から呼吸障害を呈した 8 例のうち 5 例は気管挿管による人工換気、人工肺サーファクタントの反復投与、メチルプレドニゾロン・パルス療法、ヒドロキシクロロキン投与、アジスロマイシン投与などで治療されたが、いずれも効果が一過性または無効で死亡している。死亡例のうち 2 例は同胞例であった。3 例が 1 歳以降の発症であり、全例が生存している。乳児期発症例はなかった。

11 例に合計 18 種の病原性バリエーションが同定された。病原性と判断されたバリエーションは、9 つのミスセンスバリエーション、5 つのナンセンスバリエーション、3 つのスプライシング異常、1 つのフレームシフトバリエーションであった。11 例中 9 例では複合ヘテロ接合性のバリエーションが同定された。残りの 2 症例では、1 つのみの病原性バリエーションが同定され、生検で得られた肺組織の電子顕微鏡による観察で、ABCA3 異常症に特異的な fried egg pattern を認めることで診断された。ホモ接合体は 1 例も同定されなかった。また、同胞例を除いて共通のバリエーションは観察されなかった。両アレルに機能喪失型バリエーションを持つ症例のうち、1 症例に認められた 2 つのバリエーション (c.1111+1 G>A, c.1444 C>T) はともに過去に報告がなかった。この症例については、患者の肺生検組織を用いてバリエーションの病原性評価を行った。

【考察】

今回、我々は 291 症例の原因不明の呼吸障害を呈する小児から 11 例 (3.8%) の ABCA3 異常症を診断した。ABCA3 異常症 11 例のすべての症例がヘテロ接合体での発症であった。米国の報告では 632 例中 185 例 (29.3%) の ABCA3 異常症が診断されており、日本では検出率が低かった。また、同報告ではホモ接合体での発症が 185 例中 75 例 (40.5%) と多く見られたのに対して、本研究ではホモ接合体は同定されなかった。また、同胞例を除いて共通のバリエーションは観察されなかった。米国で最も頻度の高い病的バリエーション c.875A>T p.Glu292Val が日本人を対象としたデータベースには登録が

ないことから、日本における ABCA3 異常症の創始者効果の欠如が、日本における ABCA3 異常症の特徴と考えられる。

両アレルに機能喪失バリエントを持つ症例は、全例が新生児期に発症し全例が死亡した。ミスセンスバリエントを持つ症例については死亡例と生存例が見られたが、死亡した症例のミスセンスバリエントはこれまでの報告でも重症な症状との関連が報告されており、ABCA3 の機能に重大な異常をきたすバリエントであると考えられた。

片アレルにしか病原性バリエントが同定されない症例については、イントロン領域のバリエントによる蛋白機能障害など新しい機序が発見された例があるが、機序が不明のことが多い。今回の症例の中で1つしか病的バリエントが同定されなかった2例は、ともに肺生検で ABCA3 異常症に特異的な fried egg pattern を確認することで診断された。

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、乳児に対する肺移植には体格が適合するドナーが必要であり、非常に困難であることが多い。

【結論】

13 年間にわたって症例を集積することにより、ABCA3 異常症が、日本においては欧米よりも更に稀な疾患であることを明らかにした。両アレルに機能喪失バリエントを持つ症例は、新生児期に呼吸障害を発症し肺移植が可能な体格にまで成長することが困難である。これらの症例の救命のためには、細胞治療や遺伝子治療などの新しい治療法の開発が望まれる。

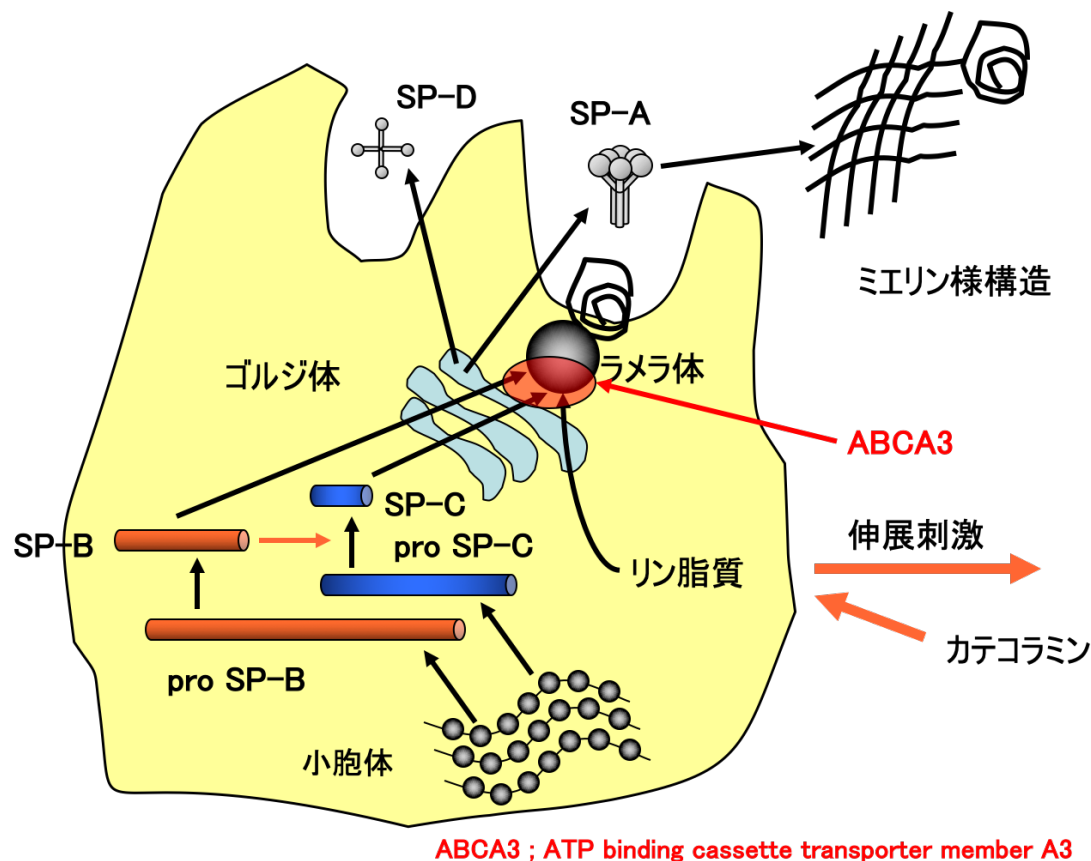
略語表

本文中および図表中で使用した略語は以下のとおりである。

ABCA3	ATP-binding cassette transporter A3
ACDMPV	alveolar capillary dysplasia with misalignment of pulmonary veins
ACMG	American College of Medical Genetics and Genomics
ARDS	acute respiratory distress syndrome
AZA	azathioprine
AZM	Azithromycin
BAL	bronchoalveolar lavage
CPAP	congenital pulmonary alveolar proteinosis
CSD	consolidation
CT	computed tomography
DPPC	dipalmitoylphosphatidylcholine
ECD	Extracellular domain
GGO	ground glass opacity
HDC	hydroxycortisone
HILD	hereditary interstitial lung disease
HQ	hydroxychloroquine
IP	interstitial pneumonitis
NBD	Nucleotide binding domain
NO	nitric oxide
PAP	pulmonary alveolar proteinosis
PCR	polymerase chain reaction
PLS	prednisolone
RDS	respiratory distress syndrome
SP-A	surfactant protein A
SP-B	surfactant protein B
SP-C	surfactant protein C
SP-D	surfactant protein D
SRT	surfactant replacement therapy
TBLB	transbronchial lung biopsy
TBS	tris buffered saline
VATS	video assisted thoracic surgery

緒言

肺サーファクタントは脂質と蛋白質からなる複合物質であり、II型肺胞上皮細胞で合成・蓄積・分泌される(Bernhard, 2016)。肺サーファクタント脂質の大部分はリン脂質であり、その主体はジパルミトイルホスファチジルコリン(dipalmitoylphosphatidylcholine, DPPC)である。肺サーファクタント蛋白としては、現在までにサーファクタント蛋白(surfactant protein) A (SP-A)、SP-B、SP-C、SP-Dが報告されている。SP-A と SP-D は C タイプレクチンに分類される親水性蛋白であり、肺サーファクタントの表面活性には影響せず、肺胞表面の免疫機能と肺サーファクタントの代謝に関連する。一方、SP-B と SP-C は高度に疎水性の蛋白であり、肺サーファクタントの表面活性に寄与する(Liekkinen et al, 2023)。

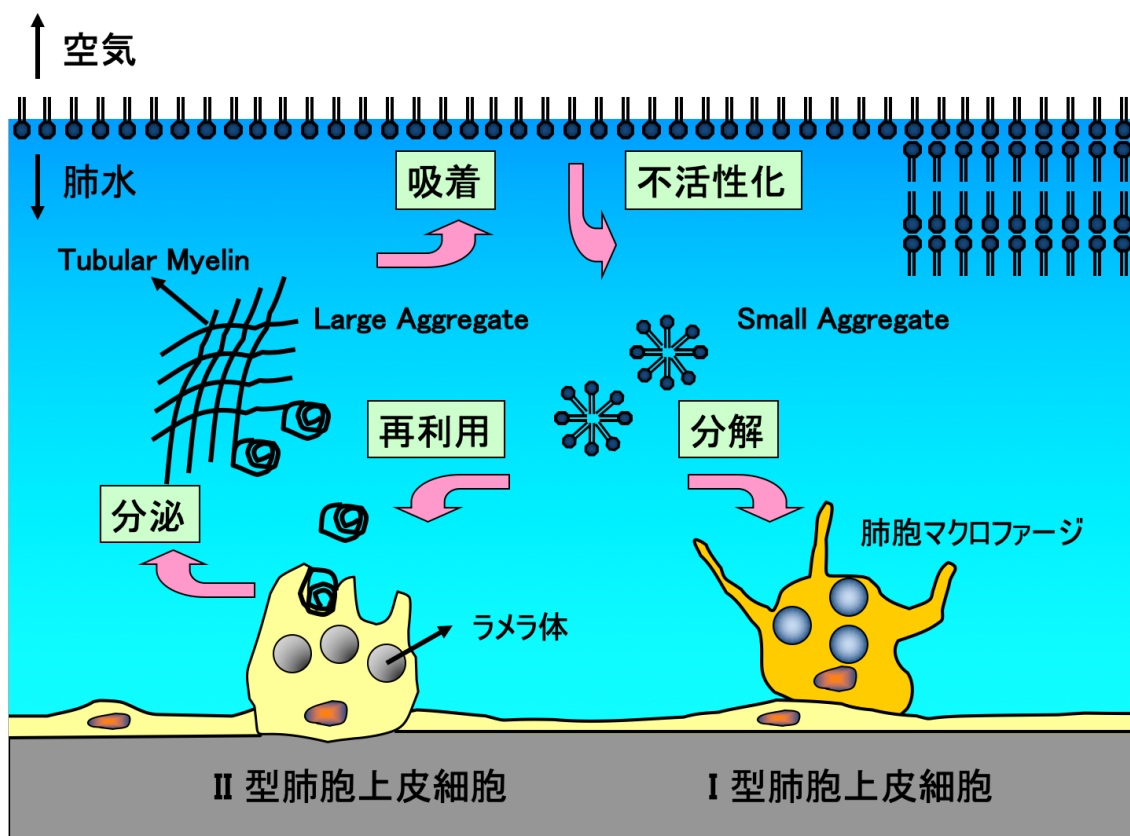


【図1】 II型肺胞上皮細胞

肺サーファクタントの主成分であるリン脂質は、ABCA3 によりラメラ体に移送され蓄積する。SP-C は pro SP-C から SP-B の存在下で成熟する。

肺サーファクタントの疎水性成分は、特異的脂質トランスポータである ATP-binding

cassette transporter A3 (ABCA3) により、II 型肺胞上皮細胞内でラメラ体に蓄積される (図 1)。ラメラ体として肺胞表面の肺胞被覆層に分泌された肺サーファクタントは、展開してミエリン様構造物となり、肺胞被覆層と肺胞気の上に成立する気液界面に吸着して表面活性を発揮する (図 2)。

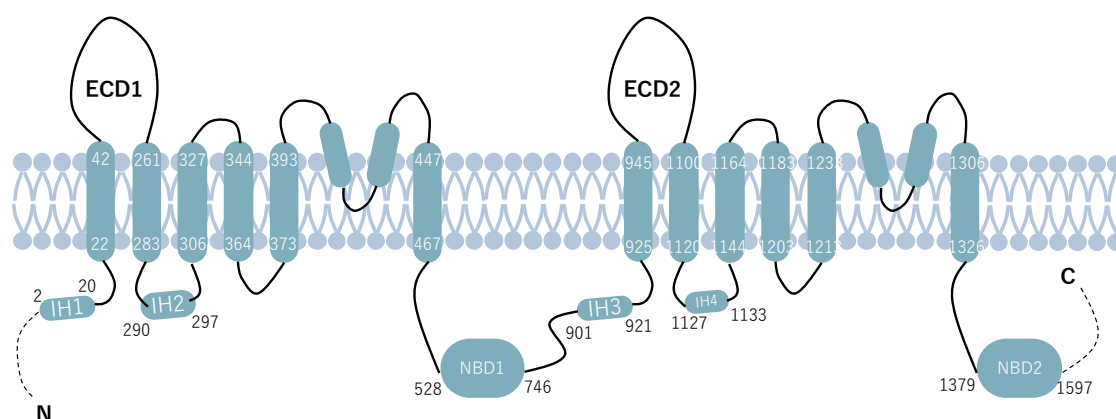


【図 2】肺サーファクタントのホメオスタシス

II 型肺胞上皮細胞からラメラ体として分泌された肺サーファクタントは気液界面に吸着して表面活性を発揮する。ミセル化した肺サーファクタントの大部分は肺胞マクロファージにより異化され、一部がII型肺胞上皮細胞で再利用される。

ABCA3 は、ATP 結合カセット (ABC) トランスポーターファミリーの一員である (Dean et al, 2022)。ABC トランスポーターは、真核生物、原核生物、植物、真菌、酵母、動物に広く存在する膜結合タンパク質であり、ATP に依存して細胞内外への基質の輸送を担う重要な輸送体である (Vasiliou et al, 2009)。ABC トランスポーターファミリーは、その構造的特徴に基づいて A~G の 7 つのサブファミリーに分類されており、その中でも ABCA サブファミリーは脂質代謝および細胞膜の恒常性維持において中心的な役割を果たしている。ABCA ファミリートランスポーターは、現在までに ABCA1、ABCA3、ABCA4、ABCA12 の 4 つのメンバーがヒト遺伝性疾患の原因として同定されており、家族性高比重リポタンパク質 (HDL) 欠損症、新生児肺サーファクタント

欠損症、黄斑ジストロフィーの一種、先天性角化異常症などの単一遺伝子疾患に関連している(Piehler et al, 2012)。ABCA3 をコードする 80kb の遺伝子(*ABCA3*, NM_001089.2, Gene ID 21) は 16 番染色体に位置し、2つの膜貫通ドメインと2つのヌクレオチド結合ドメインを含む 1,704 アミノ酸のタンパク質をコードしている(図3)。ABCA3 は肺胞Ⅱ型細胞に特異的に発現し、ラメラ体の膜に局在する。ラメラ体はリソソーム由来の細胞内小器官で、肺サーファクタントの最終的な組み立てや分泌に寄与する(Yamano et al, 2001 ; Mulugeta et al, 2002)。ABCA3 は、ラメラ体での生合成や、リン脂質などをラメラ体へ輸送するために重要である(Nagata et al, 2004 ; Matsumura et al, 2007 ; Ban et al, 2007 ; Beers and Mulugeta, 2017)



【図3】 ABCA3 の構造 (Flamein et al, 2012)を参考に作成

12 の推定膜貫通ヘリックスドメイン、2つの細胞外ドメイン (ECD1 および ECD2)、ならびに2つのヌクレオチド結合ドメイン (NBD1 および NBD2) を示す。

早産や遺伝的要因により肺サーファクタントが量的に欠乏した状態で出生すると、機能的残気量が維持できずに肺胞が虚脱して呼吸窮迫症候群 (respiratory distress syndrome, RDS) を発症する(Sardesai et al, 2017)。また、高サイトカイン血症等に伴う肺水腫により肺サーファクタントの機能が阻害されると、急性呼吸窮迫症候群 (acute respiratory distress syndrome, ARDS) を発症する(Ware and Matthay, 2000)。一方、肺胞マクロファージによる肺サーファクタントの異化が障害されると、肺胞内に肺サーファクタント由来物質が蓄積して肺胞蛋白症 (pulmonary alveolar proteinosis, PAP) (Suzuki and Trapnell, 2016)を発症する。

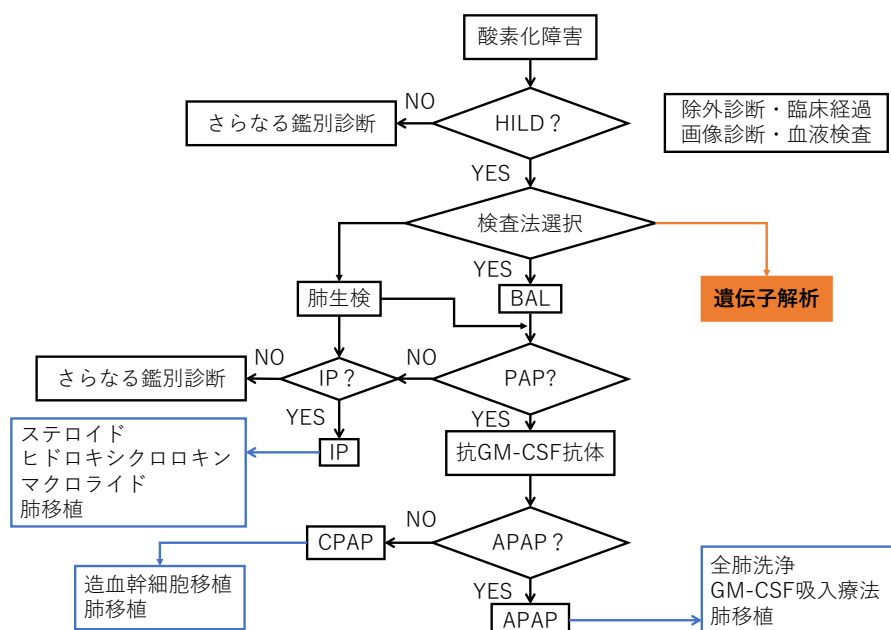
肺サーファクタントシステムに関連する遺伝子のバリエーションにより発症する間質性肺疾患群を遺伝性間質性肺疾患 (hereditary interstitial lung disease, HILD) と呼ぶ。HILD の症状の主体は酸素化障害と肺高血圧である。また、HILD の病型は、1) 間質性肺炎

(interstitial pneumonitis, IP)、2) PAP、3) 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) に代表される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 SP-B 欠損症と 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* の病原性バリエーションの遺伝子頻度が低いいため、*SFTPC* のバリエーションにより発症する SP-C 異常症が相対的に主体となる(Hayasaka et al, 2018)。しかしながら、ABCA3 異常症は一定の患者が報告されている。

ABCA3 異常症は常染色体潜性遺伝形式をとり、新生児から成人まで幅広い年齢層において呼吸障害を引き起こす。ABCA3 異常症は、新生児期に再発性の RDS として発症し、その後に IP や PAP の病態に移行して予後不良の転機をとることが多い。一方、一部の症例は乳幼児期以降あるいは成人期に IP として発症し、その多くが慢性の経過を呈する。

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(Akimoto et al, 2014 ; Onda et al, 2021)。

感染症や先天性心疾患などの既知の原因を除外した上で原因が特定出来ない呼吸障害を認めた場合に HILD を疑う。胸部単純 X 線検査や肺 CT 検査では、びまん性のスリガラス陰影 (ground glass opacity, GGO) を認めることが多い。PAP の初期では背側に強い浸潤影 consolidation(CSD)を認める場合があるが、画像診断で IP と PAP を鑑別することは困難である。HILD による呼吸障害は酸素化の障害が原則であり、高二酸化炭素血症を伴わないことが多い。IP や PAP では KL-6、SP-A、SP-D、LDH などの間質性肺炎血清マーカーの値が上昇することが多い。臨床経過、画像診断、血液検査の結果から HILD が強く疑われる場合には、肺生検あるいは気管支肺胞洗浄 (bronchoalveolar lavage, BAL) による組織学的検査を検討する (図 4)。肺生検には開胸肺生検以外に経気管支肺生検 (transbronchial lung biopsy, TBLB) や胸腔鏡下手術 (video assisted thoracic surgery, VATS)による方法があるが、小児を対象とする場合は開胸肺生検が原則となる。BAL によって沈殿物の多い白濁した液体が回収されれば PAP の診断が可能であるが、BAL によって IP の診断を行うことは出来ない。呼吸不全のために気管挿管による人工換気を受けている例では、気管吸引液の塗抹標本を観察することが病態解明に寄与することがある。



【図4】HILDの診断手順と治療法選択

HILDを強く疑う場合には、肺生検あるいはBALによる組織学的検査を検討するが、組織学的検査の侵襲性から遺伝子解析を先行することが多い。IPと診断したら、メチルプレドニゾロン・パルス療法を中心としたステロイド薬投与、ヒドロキシクロロキン投与、アジスロマイシン投与を組み合わせた治療を行う。難治例に対して肺移植を考慮する。先天性PAP(congenital PAP, CPAP)に対しては、造血幹細胞移植あるいは肺移植を検討する。

小児では、呼吸障害が軽度の場合は肺生検やBALを躊躇することが多い一方で、呼吸障害が重篤な症例では肺生検やBALが不可能である。そのため、組織学的検査に先行あるいは並行して遺伝子解析を実施する場合が多い。

HILDと診断した場合、病型がIPである場合は、メチルプレドニゾロン・パルス療法を中心としたステロイド薬投与、ヒドロキシクロロキン投与、アジスロマイシン投与を組み合わせた治療を行う (Bush et al, 2015)。難治例に対して肺移植を考慮する。病型がPAPで、抗GM-CSF自己抗体による自己免疫性PAP (autoimmune PAP, APAP) が否定された場合は、先天性肺胞蛋白症 (congenital PAP, CPAP) と診断する。CPAPに対する確立した治療法は存在しないが、一部の症例には全肺洗浄が有効である。またCPAPの原因が、肺胞マクロファージの異常であれば造血幹細胞移植、II型肺胞上皮細胞の異常であれば肺移植が有効である可能性がある (Cho et al, 2018)。

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。研究開始当時はSFTPCとABCA3のSanger

シーケンスを行っていたが、次第に解析対象の遺伝子が増え、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（自己免疫性又は先天性）遺伝子検査」として保険収載された。2025 年 11 月現在で *SFTPB*、*SFTPC*、*ABCA3*、*CSF2RA*、*CSF2RB*、*NKX2-1*、*FOXF1*、*GATA2*、*OAS1*、*MARS1*、*FARSA*、*FARSB*、*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、日本における *ABCA3* 異常症には欧米と異なる特徴が存在することに気づいた。国内からの *ABCA3* 異常症に関するこれまでの報告は、ほとんどが単例または少数例の症例報告であり、複数の症例を集積した報告は少ない。本研究の目的は、日本における *ABCA3* 異常症と診断された小児の遺伝的特徴を明らかにすることである。

方法

1. 対象

2011 年 4 月から 2024 年 3 月の期間に、我々が HILD の診断支援を行った発症年齢 16 歳未満の小児のうち、ABCA3 異常症と診断された症例を対象とした。

2. 症例の集積

2011 年 4 月から症例の集積を開始した。日本新生児成育医学会の新生児稀有疾患（病態）前方視的サーベイランス事業に 2012 年 2 月～2016 年 2 月の間登録して、日本全国の周産期センターおよび小児診療施設に HILD の概要とその診断支援について周知を行った。原因不明の呼吸障害例について相談を受け、臨床経過、胸部 X 線検査や肺 CT 検査の所見、血清マーカーの値などの血液検査所見から HILD が疑われる症例について、担当医に追加検査や治療法選択について助言を行うとともに、症例の遺伝子解析を行った。サーベイランス事業を通して我々が HILD の診断支援を行なっていることが周知されたため、サーベイランス事業終了後も症例の集積が続いている。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、情報提供を依頼している。

3. 診療情報の収集

各症例の入院施設の担当医から、匿名化した診療情報を入手しデータベース化した。収集した診療情報は、症例の性別、発症時期、呼吸窮迫症候群・間質性肺炎・肺胞蛋白症などの病型、治療方法および転帰である。転帰は死亡、肺移植ありでの生存、肺移植なしでの生存に分類した。

4. 遺伝子解析

対象全例について *ABCA3* の塩基配列解析を行った。塩基配列解析には、2011 年 2 月から 2017 年 12 月までは Sanger 法を用い、2018 年 1 月以降は抽出した DNA をかずさ DNA 研究所に送付し、共同研究という形で次世代シーケンサーによる解析を行った。2020 年 4 月より、*ABCA3* を含む 8 遺伝子（2024 年 1 月現在 13 遺伝子）についての次世代シーケンサーによる遺伝子検査が保険収載されたため、末梢血検体を担当医からかずさ DNA 研究所に出検し、その結果の解釈を支援するという方法をとっている。DNA 抽出法、Sanger 法および次世代シーケンサーによる解析の方法は過去の報告の通りである (Fujiki et al, 2018 ; Hayasaka et al, 2018 ; Fujiki et al, 2019)。

シーケンスは *ABCA3* の全エキソンおよびその両端のイントロン部分を対象として

行なったが、次世代シーケンサーによる解析では、さらに病原性の報告があるイントロン領域 (c.3863-98C>T [IVS25-98T]、c.1112-20G>A、c.-26-2A>G) の解析も行なった。

5. 病原性の解釈

ABCA3 に稀なバリエーションが認められた場合、バリエーションの病原性の解釈は American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) のガイドラインに準拠して行った。*ABCA3* 異常症の責任バリエーションとして報告されているバリエーションは責任バリエーションと判断した。新規バリエーションで家族発症がない場合は、*in silico* 解析の結果を参考に判断した。両親の遺伝子解析を行う場合は、両親のいずれかの *ABCA3* 異常症の発症前診断となる可能性があるため、改めて遺伝カウンセリングを受けていただいた上で判断していただいた。ミスセンスバリエーションの病原性推定には、SIFT (<https://sift.bii.a-star.edu.sg/index.html>)、PolyPhen-2 (<http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2/>)、MutationTaster (<https://www.mutationtaster.org/>)、CADD (<https://cadd.gs.washington.edu/snv>)、Clinvar (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>) を用いた。また、ミスセンスバリエーションのアレル頻度は ToMMo (<https://www.megabank.tohoku.ac.jp>)、gnomAD v4.1.0 (<https://gnomad.broadinstitute.org>) を用いて検索した。スプライシングバリエーションの病原性の評価には SpliceAI (<https://spliceailookup.broadinstitute.org/>) を用い評価を行った。

6. 統計学的方法

HILD 候補者における *ABCA3* 異常症の割合を過去の文献と比較する際には、カイ二乗検定を用いた。

7. 倫理的配慮

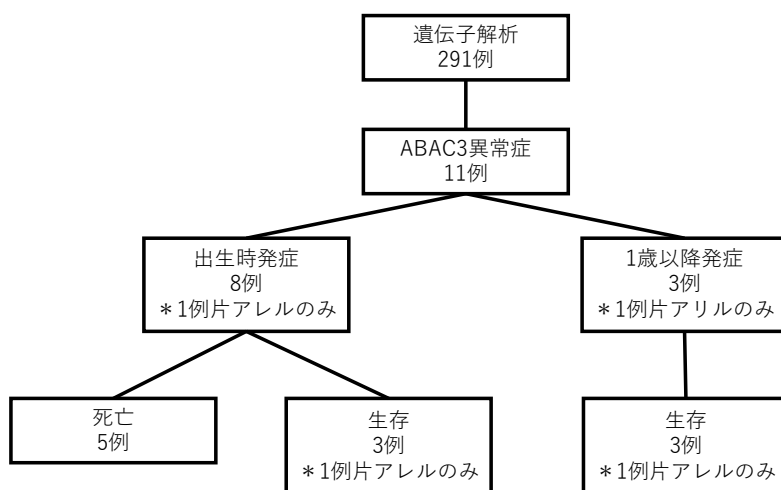
研究の内容について担当医から家族へ説明書を用いて説明していただき、研究への参加について書面で同意を得た。症例は連結可能な形で匿名化して個人情報保護に努めた。本研究は北海道大学大学院医学研究院医の倫理委員会より承認を得ている。

結果

1. 発症時期と予後の関係

HILD 候補者 291 例についてシーケンシング解析を行ったところ、11 例が ABCA3 異常症と診断された。ABCA3 異常症以外の 280 例のうち、20 例に *SFTPC*、15 例に *FOXF1*、6 例に *NKX2-1*、3 例に *OASI*、2 例に *TBX4* の病的バリエントが同定された。残りの 234 例では呼吸障害の原因となる病的バリエントは同定されなかった。

出生時から呼吸障害を呈した 8 例のうち 5 例が死亡している。そのうち 2 例は同胞例であった。3 例が 1 歳以降の発症であり、全例生存していた。乳児期発症例はなかった (図 5)。



【図 5】 発症時期と予後

11 例の患者において病原性バリエントを同定した。出生時発症の 8 例中、2 例の同胞を含む 5 例が死亡した。一方、1 対の遺伝子座に 1 つのバリエントを有する患者を含む残りの 3 例は 1 歳を超えて生存した。1 歳以降に発症した 3 例は全員生存した。

2. 臨床経過と遺伝子バリエント

ABCA3 異常症 11 症例のうち男児が 6 例、女児が 5 例であった (表 1)。症例 1 と症例 2 は同胞症例であった。片アレルにのみに病的バリエントを認めた 2 例は肺生検で fried egg pattern を同定することで ABCA3 異常症と診断した。出生時に発症した症例は RDS を発症し、人工肺サーファクタント投与により治療され、のちに IP あるいは

PAPに移行した。出生時発症8例のうち5例は、気管挿管による人工呼吸管理、肺サーファクタントの反復投与、メチルプレドニゾロン・パルス療法、ヒドロキシクロロキン投与、アジスロマイシン投与などで治療されたが、いずれも効果が一過性あるいは無効で死亡した。死亡5例を含む9例が人工呼吸管理を要した。

11症例に18種の病原性バリエーションが同定された(表2)。病原性と判断されたバリエーションは、9つのミスセンスバリエーション、5つのナンセンスバリエーション、3つのスプライシング異常、1つのフレームシフトバリエーションであった。これらのうち、ナンセンスバリエーション、スプライシング異常、フレームシフトバリエーションの合計9個のバリエーションは機能喪失バリエーションと考えられた。

11例のうち、9例は複合ヘテロ接合体であった。そのうち、1例はこれまで報告されていないバリエーションの組み合わせ(c.1111+1 G>A、c.1444 C>T Gln482Ter)であった。この新規のスプライシング異常の病原性については、患者の肺生検サンプルを用いて別途検討した(Abe et al, 2023)。エキソン10の3'端にあるスプライシングドナーサイトの異常により、エキソン10がスキップし、スキップした先でフレームシフトが生じるため、ABCA3の機能を大きく損なうバリエーションと判断された。残り2例では1つの病的バリエーションのみが同定された。ホモ接合体の症例は1例も認めなかった。また、同胞例を除いて共通のバリエーションは観察されなかった。

表1 ABCA3 異常症患者一覧

症例	性別	妊娠週数	発症時期	病型	転帰	転機確認時 年齢	遺伝子解析	バリエント	アミノ酸置換	由来	呼吸補助	薬剤治療
1	男児	37	出生時	RDS→IP	死亡	2ヶ月	Sanger	c.737 C>T c.127 C>T	p. Pro246Leu p. Arg43Cys	父親 母親	人工呼吸	SRT, PSL, mPSL pulse, HQ, AZM
2	女児	38	出生時	RDS→IP	死亡 (肺移植後)	1歳10ヶ月	NGS	c.737 C>T c.127 C>T	p. Pro246Leu p. Arg43Cys	父親 母親	人工呼吸	SRT, PSL, mPSL pulse, HQ, AZM, LT
3	女児	40	出生時	RDS→PAP	死亡	7ヶ月	Sanger	c. 4747 C>T c. 4483 del25	p. Arg1588Trp p. Val1494Cys fs21Ter	父親 母親	人工呼吸	SRT, PSL, HQ
4	男児	39	出生時	RDS→PAP	死亡	5ヶ月	NGS	c.1301 G>A c. 4056 del G	p. Trp434Ter p. Met 1352 Ifs10Ter	不明 不明	人工呼吸	SRT, PSL, mPSL pulse, HQ, AZM
5	女児	37	出生時	RDS→IP	死亡	1歳1ヶ月	NGS	c.1111+1 G>A c. 1444 C>T	splicing donor site p. Gln 482Ter	父親 母親	人工呼吸	SRT, iNO, HDC, mPSL pulse, HQ, AZM
6	男児	38	出生時	RDS→IP	生存	3歳2ヶ月	NGS	c. 319+1 G>A c. 4622 C>T	splicing donor site p. Pro1541Leu	父親 母親	人工呼吸 →酸素投与	SRT
7	男児	41	出生時	RDS→PAP →IP	生存	9ヶ月	NGS	c. 322C>T c. 2404_2405del	p. Arg108Cys p. Ser802His fsTer5	父親 母親	人工呼吸 →無治療	SRT, mPSL pulse, HQ, AZM
8	男児	37	出生時	RDS→IP	生存	7歳10ヶ月	NGS	c. 1960 C>G no	p. Leu 654Val no	不明 -	人工呼吸 →無治療	SRT, iNO, AZM
9	男児	41	1y1m	IP	生存	14歳0ヶ月	NGS	c. 54+5 G>A c. 2429_2430 del	splicing donor site p. Phe 810 fs	父親 母親	酸素投与	HQ, AZA, PSL
10	女児	38	1y4m	PAP	生存	6歳1ヶ月	NGS	c. 3035C>T no	p. Ala1012Val no	不明 -	人工呼吸 →酸素投与	PSL, HQ, AZM, AZA, IVIG, Lung lavage
11	女児	40	2y	IP	生存	9歳11ヶ月	NGS	c. 746 C>T c. 1171 T>C	p. Pro249Leu p. Phe 391Leu	父親 母親	High flow nasal canula →酸素投与	PSL, HQ, AZM

SRT：サーファクタント補充療法、PSL：プレドニゾロン、mPSL pulse：ステロイドパルス療法、HQ：ヒドロキシクロロキン
 AZM：アジスロマイシン、iNO：一酸化窒素吸入、AZA：アザチオプリン、IVIG：免疫グロブリン投与、Lung lavage：肺洗浄

表2 ミスセンスバリエーションについての *in silico* 解析

バリエーション	アミノ酸置換	SIFT	PolyPhen-2	MutationTaster	CADD	Clinvar	ToMMo	gnomAD v4.1.0
c.737 C>T	p. Pro246Leu	Affect Protein Function	Probably Damaging	disease causing	27.5	Likely pathogenic	0.000008	0.000007437
c.127 C>T	p. Arg43Cys	Affect Protein Function	Probably Damaging	disease causing	32	Pathogenic/Likely pathogenic	0.000008	0.000004337
c. 4747 C>T	p. Arg1583Trp	Affect Protein Function	Probably Damaging	disease causing	32	-	-	0.000003099
c. 746 C>T	p. Pro249Leu	Tolerated	Benign	disease causing	23.3	Likely pathogenic	0.000008	0.00002541
c. 1171 T>C	p. Phe 391Leu	Tolerated	Benign	disease causing	23.7	-	-	-
c. 4622 C>T	p. Pro1541Leu	Affect Protein Function	Probably Damaging	disease causing	32	-	-	0.0000031
c. 322C>T	p. Arg108Cys	Affect Protein Function	Probably Damaging	Polymorphism	26.6	-	-	0.000003107
c. 1960 C>G	p. Leu 654Val	Affect Protein Function	Probably Damaging	disease causing	24.6	Uncertain Significance	0.01162	0.0003482
c. 3035C>T	p. Ala1012Val	Tolerated	Possibly Damaging	disease causing	26.1	なし	0.000033	none

考察

我々は 291 例の HILD 候補者から 11 例 (3.8%) の ABCA3 異常症を診断した。この頻度は米国 632 例中 185 例 (29.3%)、欧州 398 例中 79 例 (19.8%)、アルゼンチン 50 例中 14 例 (28.0%) よりも有意 ($p < 0.0001$) に低かった (Fleury et al, 2025 ; Li et al, 2023 ; Wambach et al, 2014)。また、Wambach らの報告では 185 例中 75 例 (40.5%) がホモ接合体発症であった (Wambach et al, 2014) が、我々の症例は全て複合ヘテロ接合体であった。また、同胞例を除いて共通のバリエントは観察されなかった。Wambach らの報告で最も頻度の高いバリエントである c.875A>T p.Glu292Val は欧米人を主体とするデータベース gnomAD における頻度は 0.0030 であったが、我々の症例では認められず、日本人を対象とするデータベースである ToMMo には登録されていない。これらの検出率やアレル頻度の違いは、日本では ABCA3 異常症における創始者効果がないことを示唆している。

遺伝子バリエントと予後の関係について、我々のシリーズで両アレルに機能喪失バリエントを有する症例 (症例 4 と症例 8) は死亡したが、既報でも両アレルに機能喪失バリエントを有する症例はすべて死亡していた (Shulenin et al, 2004 ; Wambach et al, 2014 ; Fleury et al, 2025)。このことは、機能喪失バリエントを有すると ABCA3 タンパクの機能が著しく損なわれ、重度のサーファクタント代謝異常を引き起こし、予後不良の呼吸不全に至ることを示している。一方、ミスセンスバリエントを有する 9 例のうち 6 例が生存していた。死亡率はミスセンスバリエントを有する症例の方が低かった。本研究で得られたミスセンスバリエントの *in silico* 解析ではすべてのバリエントが蛋白機能障害を引き起こすと考えられたが (表 2)、ミスセンスバリエントによって重症度が異なっていた。

死亡例で同定されたミスセンスバリエント (c.737C>T、c.127C>T、c.4747C>T) について病原性を検討した。c.737C>T p.Pro246Leu は、Jouza らが致死例で報告している (Jouza et al, 2020)。c.127C>T p.Arg43Cys は、生後 4 か月で肺移植を受けた症例で認められている (Agrawal et al, 2012)。c.4747C>T p.Arg1583Trp は、生後 1 か月で呼吸不全により死亡した症例で報告されている (Flamein et al, 2012)。c.737C>T p.Pro246Leu と c.127C>T p.Arg43Cys は、ABCA3 蛋白の ECD (Extracellular domain) 1 領域またはその近傍に位置し、c.4747C>T p.Arg1583Trp は ABCA3 タンパク質の C 末端の NBD (Nucleotide binding domain) 2 領域に位置する。ECD1 の領域に位置するミスセンスバリエントはラメラ小体への脂質輸送に影響するといわれ、細胞内の脂質の蓄積を引き起こすといわれている (Matsumura et al, 2007)。また NBD は ABCA3 トランスポーターの構造と機能において重要な役割を担っている (Onnee et al, 2021)。これらのバリア

ントは、タンパク質の機能に重要な領域に影響を与えることにより、重篤なサーファクタント代謝障害を引き起こす可能性がある。こういったミスセンスバリエーションの組み合わせ、あるいは機能喪失バリエーションとの組み合わせは、予後不良をもたらすと考えられる。

本疾患は常染色体潜性遺伝形式をとるが、2 症例は 1 つの対立遺伝子にのみ病的バリエーションが同定されたにもかかわらず、呼吸障害を発症した。我々のシリーズで同定された c.1960 C>G を単一で持つ妊娠 34 週以降に出生したヨーロッパの乳児では、RDS のリスクが高まることが示されている(Wambach et al, 2012)。これらの症例は出生後に RDS を発症したが、数回のサーファクタント投与とヒドロコルチゾン治療により改善した。このことは、1 つの対立遺伝子のバリエーションでも軽度の ABCA3 蛋白の機能障害を引き起こす可能性があり、それがサーファクタントのプールサイズが小さい新生児、特に早産児では重症 RDS の原因となるが、PAP や IP への移行はなく、最終的には治療を要しない状態となることを示している。

また、一方の対立遺伝子のみバリエーションが認められる場合について、Agrawal らは、イントロン領域の ABCA3 バリエーション (c.3863-98C>T [IVS25-98T]) が mRNA のスプライシングに影響を与え、呼吸器症状を引き起こす可能性があることを示している (Agrawal et al, 2012)。一方の対立遺伝子のエクソンにのみバリエーションが認められるが、症状が重篤である場合には、イントロン領域のバリエーションによる ABCA3 蛋白の機能障害が疑われる。

小児の間質性肺疾患に対しては、ステロイド薬、ヒドロキシクロロキン、アジスロマイシンの併用療法が推奨されているが (Bush et al, 2015)、標準的な治療戦略はない。現在のところ、根本的な治療法は肺移植のみであり、患者と家族にとって極めて重要な治療選択肢である。しかし、小児肺移植は成人と比較して特有の課題を有しており、HILD に対する移植適応には多くのハードルが存在する。小児肺移植において最も深刻な課題は適切なサイズの臓器不足である。Ehram の報告では、18 歳未満の小児では 1992 年から 2018 年までに 2514 例の肺移植が実施されたのに対し、成人では同期間に 67493 例が実施されており、小児における絶対的な臓器不足が明らかである。特に 6 歳未満の小児では待機中死亡率が 42% に達し、その中でも 1 歳未満は全年齢で最も高い待機死亡率となっている (Ehram et al, 2024) (Valapour et al, 2024)。HILD においては、移植前の呼吸状態が悪いことが多く、特に人工呼吸管理を要する状態での移植は予後不良とされており、肺移植の適応には多くのハードルがある。HILD に対する細胞治療や遺伝子治療などの新規治療法の開発により、肺移植の必要性自体を減少させることが今後の課題である。

本研究の limitation としては、主に新生児と小児から症例を集めているため、ABCA3

異常症の中でも新生児早期に発症するような重症例に偏って検討している可能性がある。主治医、施設により疾患及び検査についての認知度の差があることや、かずさ DNA 研究所からの診断コンサルト依頼は発注者の判断に委ねられることから、症例数を過小に評価している可能性がある。

本研究は、日本における ABCA3 異常症についてまとめた初めての報告である。日本での特徴は、全例が複合ヘテロ接合体発症であることであり、結果として創始者効果が欠如していると考えられる。ミスセンスバリアントの複合ヘテロ接合体の症例の重症度はミスセンスバリアントによって異なるが、複数の *in silico* 解析を同時に行うことで予後を予測することが可能であると思われる。ABCA3 異常症の予後は非常に不良で、肺移植が唯一の根本的治療法であるが、これには多くの課題があり、新しい治療アプローチの発見が必要である。

結論

本研究における新知見は以下の通りである。

2011 年 4 月から 2024 年 3 月の期間に、原因不明の呼吸障害を呈した 291 例の小児症例に遺伝子解析を実施し 11 例の ABCA3 異常症を同定した。11 例のうち、8 例が出生直後から呼吸窮迫症候群による呼吸障害を呈し、5 例が死亡した。

合計 18 種類の ABCA3 病的バリエントを認め、すべての症例が、複合ヘテロ接合体であり、ホモ接合体が存在する海外との違いが見られた。また海外で最も多く見られるバリエントは認めなかった。これらの違いは日本における創始者効果の欠如として ABCA3 異常症の症例数の少なさに影響していた。

機能喪失バリエントを持つ症例、もしくは ABCA3 の機能を著しく低下させるミセンスバリエントを持つ症例は予後が不良であると考えられた。片アレルにのみバリエントを認める症例については、イントロンの異常が原因であることが証明された例もあることから、1 つのみの病的バリエントで発症する可能性よりも、もう 1 つの病的バリエントが同定されていない可能性が高いと考えた。

ABCA3 異常症の重症例には肺移植が合理的な治療法であるが、新生児期発症の症例は体格が小さく、ドナー発生の確率が低いことから現実的には実施が困難であり、新たな治療方法の確立が求められる。

謝辞

稿を終えるにあたり、本研究にご協力を頂きました患者様とご家族、本研究に患者様をご紹介頂きました全国の諸先生に深く感謝致します。

本研究の機会を与えて下さり、ご指導賜りました北海道大学大学院医学研究院 生殖・発達医学分野 小児科学教室 真部淳教授に深く感謝致します。また、直接様々なご指導をくださりました、独立行政法人地域医療機能推進機構北海道病院 副院長 長和俊先生に感謝申し上げます。また、様々な面から研究をサポートして下さいました、北海道大学医学部小児科学講座周産母子センター・助教 兼次洋介先生、本庄遼太先生、中村雄一先生にお礼申し上げます。

利益相反

開示すべき利益相反はありません。

引用文献

- Abe, J., Ueki, M., Honjou, R., Takeda, K., Seto, Y., Nakamura, Y., Furuse, Y., Nakata, K. & Cho, K. (2023) The clinical importance of pulmonary gene and protein expression levels in an infant with lethal ABCA3 variants. *Pediatr Pulmonol* 58, 2956-2959.
- Agrawal, A., Hamvas, A., Cole, F. S., Wambach, J. A., Wegner, D., Coghill, C., Harrison, K. & Noguee, L. M. (2012) An intronic ABCA3 mutation that is responsible for respiratory disease. *Pediatr Res* 71, 633-7.
- Akimoto, T., Cho, K., Hayasaka, I., Morioka, K., Kaneshi, Y., Furuta, I., Yamada, M., Ariga, T. & Minakami, H. (2014) Hereditary interstitial lung diseases manifesting in early childhood in Japan. *Pediatr Res* 76, 453-8.
- Ban, N., Matsumura, Y., Sakai, H., Takanezawa, Y., Sasaki, M., Arai, H. & Inagaki, N. (2007) ABCA3 as a lipid transporter in pulmonary surfactant biogenesis. *J Biol Chem* 282, 9628-9634.
- Beers, M. F. & Mulugeta, S. (2017) The biology of the ABCA3 lipid transporter in lung health and disease. *Cell Tissue Res* 367, 481-493.
- Bernhard, W. (2016) Lung surfactant: Function and composition in the context of development and respiratory physiology. *Ann Anat* 208, 146-150.
- Bush, A., Cunningham, S., De Blic, J., Barbato, A., Clement, A., Epaud, R., Hengst, M., Kiper, N., Nicholson, A. G., Wetzke, M., et al (2015) European protocols for the diagnosis and initial treatment of interstitial lung disease in children. *Thorax* 70, 1078-84.
- Dean, M., Moitra, K. & Allikmets, R. (2022) The human ATP-binding cassette (ABC) transporter superfamily. *Hum Mutat* 43, 1162-1182.
- Ehrsam, J. P., Meier Adamenko, O., Pannu, M., Markus Schob, O. & Inci, I. (2024) Lung transplantation in children. *Turk Gogus Kalp Damar Cerrahisi Derg* 32, S119-S133.
- Flamein, F., Riffault, L., Muselet-Charlier, C., Pernelle, J., Feldmann, D., Jonard, L., Durand-Schneider, A. M., Coulomb, A., Maurice, M., Noguee, L. M., et al (2012) Molecular and cellular characteristics of ABCA3 mutations associated with diffuse parenchymal lung diseases in children. *Hum Mol Genet* 21, 765-75.
- Fleury, M., Delestrain, C., Hadchouel, A., Mazenq, J., Benhamida, M., Bernard, A. S., Borie, R., Brouard, J., Corvol, H., Cros, P., et al (2025) Phenotype-Genotype Correlations in ABCA3 Patients-The RespiRare Cohort. *Pediatr Pulmonol* 60, e71324.
- Fujiki, R., Ikeda, M. & Ohara, O. (2019) Short DNA Probes Developed for Sample

Tracking and Quality Assurance in Gene Panel Testing. *J Mol Diagn* 21, 1079-1094.

Fujiki, R., Ikeda, M., Yoshida, A., Akiko, M., Yao, Y., Nishimura, M., Matsushita, K., Ichikawa, T., Tanaka, T., Morisaki, H., et al (2018) Assessing the Accuracy of Variant Detection in Cost-Effective Gene Panel Testing by Next-Generation Sequencing. *J Mol Diagn* 20, 572-582.

Hayasaka, I., Cho, K., Akimoto, T., Ikeda, M., Uzuki, Y., Yamada, M., Nakata, K., Furuta, I., Ariga, T. & Minakami, H. (2018) Genetic basis for childhood interstitial lung disease among Japanese infants and children. *Pediatr Res* 83, 477-483.

Jouza, M., Jimramovsky, T., Sloukova, E., Pecl, J., Seehofnerova, A., Jezova, M., Urik, M., Kunovsky, L., Slaba, K., Stourac, P., et al (2020) A Newly Observed Mutation of the ABCA3 Gene Causing Lethal Respiratory Failure of a Full-Term Newborn: A Case Report. *Front Genet* 11, 568303.

Li, Y., Seidl, E., Knoflach, K., Gothe, F., Forstner, M. E., Michel, K., Pawlita, I., Gesenhues, F., Sattler, F., Yang, X., et al (2023) ABCA3-related interstitial lung disease beyond infancy. *Thorax* 78, 587-595.

Liekkinen, J., Olzynska, A., Cwiklik, L., Bernardino De La Serna, J., Vattulainen, I. & Javanainen, M. (2023) Surfactant Proteins SP-B and SP-C in Pulmonary Surfactant Monolayers: Physical Properties Controlled by Specific Protein-Lipid Interactions. *Langmuir* 39, 4338-4350.

Matsumura, Y., Sakai, H., Sasaki, M., Ban, N. & Inagaki, N. (2007) ABCA3-mediated choline-phospholipids uptake into intracellular vesicles in A549 cells. *FEBS Lett* 581, 3139-44.

Mulugeta, S., Gray, J. M., Notarfrancesco, K. L., Gonzales, L. W., Koval, M., Feinstein, S. I., Ballard, P. L., Fisher, A. B. & Shuman, H. (2002) Identification of LBM180, a lamellar body limiting membrane protein of alveolar type II cells, as the ABC transporter protein ABCA3. *J Biol Chem* 277, 22147-55.

Nagata, K., Yamamoto, A., Ban, N., Tanaka, A. R., Matsuo, M., Kioka, N., Inagaki, N. & Ueda, K. (2004) Human ABCA3, a product of a responsible gene for abca3 for fatal surfactant deficiency in newborns, exhibits unique ATP hydrolysis activity and generates intracellular multilamellar vesicles. *Biochem Biophys Res Commun* 324, 262-8.

Onda, T., Akimoto, T., Hayasaka, I., Ikeda, M., Furuse, Y., Ando, A., Nakamura, Y., Honjo, R., Manabe, A., Furuta, I., et al (2021) Incidence of alveolar capillary dysplasia with misalignment of pulmonary veins in infants with unexplained severe pulmonary hypertension: The roles of clinical, pathological, and genetic testing. *Early Hum Dev* 155, 105323.

- Onnee, M., Fanen, P., Callebaut, I. & De Becelevre, A. (2021) Structure-Based Understanding of ABCA3 Variants. *Int J Mol Sci* 22.
- Piebler, A. P., Ozcurumez, M. & Kaminski, W. E. (2012) A-Subclass ATP-Binding Cassette Proteins in Brain Lipid Homeostasis and Neurodegeneration. *Front Psychiatry* 3, 17.
- Sardesai, S., Biniwale, M., Wertheimer, F., Garingo, A. & Ramanathan, R. (2017) Evolution of surfactant therapy for respiratory distress syndrome: past, present, and future. *Pediatr Res* 81, 240-248.
- Shulenin, S., Nogee, L. M., Annilo, T., Wert, S. E., Whitsett, J. A. & Dean, M. (2004) ABCA3 gene mutations in newborns with fatal surfactant deficiency. *N Engl J Med* 350, 1296-303.
- Suzuki, T. & Trapnell, B. C. (2016) Pulmonary Alveolar Proteinosis Syndrome. *Clin Chest Med* 37, 431-40.
- Valapour, M., Lehr, C. J., Schladt, D. P., Smith, J. M., Swanner, K., Weibel, C. J., Weiss, S. & Snyder, J. J. (2024) OPTN/SRTR 2022 Annual Data Report: Lung. *Am J Transplant* 24, S394-S456.
- Vasiliou, V., Vasiliou, K. & Nebert, D. W. (2009) Human ATP-binding cassette (ABC) transporter family. *Hum Genomics* 3, 281-90.
- Wambach, J. A., Casey, A. M., Fishman, M. P., Wegner, D. J., Wert, S. E., Cole, F. S., Hamvas, A. & Nogee, L. M. (2014) Genotype-phenotype correlations for infants and children with ABCA3 deficiency. *Am J Respir Crit Care Med* 189, 1538-43.
- Wambach, J. A., Wegner, D. J., Depass, K., Heins, H., Druley, T. E., Mitra, R. D., An, P., Zhang, Q., Nogee, L. M., Cole, F. S., et al (2012) Single ABCA3 mutations increase risk for neonatal respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 130, e1575-82.
- Ware, L. B. & Matthay, M. A. (2000) The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 342, 1334-49.
- Yamano, G., Funahashi, H., Kawanami, O., Zhao, L. X., Ban, N., Uchida, Y., Morohoshi, T., Ogawa, J., Shioda, S. & Inagaki, N. (2001) ABCA3 is a lamellar body membrane protein in human lung alveolar type II cells. *FEBS Lett* 508, 221-5.