



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_abstract.pdf, 論文内容の要旨 https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/



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 武田 賢大

学 位 論 文 題 名

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)

【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 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。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 の診断支援を行なった、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なった。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種の病原性バリエントが同定された。病原性と判断されたバリエントは、9つのミスセンスバリエント、5つのナンセンスバリエント、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ントであった。11例中9例では複合ヘテロ接合性のバリエントが同定された。残りの2症例では、1つのみの病原性バリエントが同定され、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ントは観察されなかった。両アレルに機能喪失型バリエントを持つ症例のうち、1症例に認められた2つのバリエント (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ント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。海外の報告では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ントは観察されなかった。欧米で最も頻度の高い病的バリエント 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有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。