



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_review.pdf, 審査の要旨 https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/



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 武田 賢大

主査	教授	今野 哲
審査担当者	副査	教授 山田 崇弘
	副査	准教授 セボソ サークセス テソロ

学 位 論 文 題 名

日本における ABCA3 異常症の遺伝学的特徴に関する研究
(Studies on genetic features of ABCA3 disorder in Japan)

申請者は、日本における遺伝性間質性肺疾患（HILD）の一つである ABCA3 異常症について、2011 年から 2024 年までの症例を集積し、日本における臨床的・遺伝学的特徴を明らかにした。

審査にあたり、まず副査のセボソサークセステソロ准教授より、ABCA3 異常症の検出率が 3.8%と諸外国の報告と比較して低い理由について質問が出された。申請者は、日本における病原性バリエントの頻度自体が低いこと、また創始者効果がないことが理由として考えられると回答した。しかし、諸外国との差が著しいため遺伝子解析を行う対象を広く取りすぎた可能性も考慮するべきとコメントがあった。続いて、検出率を改善するためにはどのような方法が考えられるかとの質問が出された。申請者は、症例のリクルート方法について検討の余地があると回答した。また、サンガー法から次世代シーケンサーへの移行による検出感度への影響についての質問に対し、同一検体での比較は行っていないと回答した。

次に副査の山田崇弘教授より、東北メディカルメガバンクや長浜コホートなど日本のゲノムデータベースにおけるヘテロ接合体保因者の頻度を調べることで、理論的な患者数を推定できるのではないかと指摘があった。申請者は、特定のバリエントについてはデータベースでの頻度を確認したが、保因者頻度からの患者数推定については検討していなかったため、今後検討したいと回答した。続いて、保険収載後の検査について、臨床目的で行われた検査結果を研究に組み入れる際の手続きについて質問があった。申請者は、主治医を通じて患者家族から同意を得ていると回答したが、具体的な手続きについては確認すると述べた。また、肺胞蛋白症のパネル検査に HILD の原因遺伝子である FOXP1 など含まれている理由について質問があり、申請者は、パネル作成時に関連する遺伝子も一緒に解析できるようにしていると回答した。さらに、ABCA3 異常症の診断のゴールドスタンダードは病理であるが、病理で確認された症例のうちバリエントが見つからない頻度（感度）につ

いての質問があった。申請者は、そのようなデータは持ち合わせていないと回答し、今後把握する必要があると述べた。

最後に主査の今野哲教授より、今回の研究は実態調査であるが、これを臨床に生かすための展望について質問が出された。申請者は、新規治療法の開発が重要であるが、その前段階として臨床情報とバリエーションの集積により予後の推定が可能となり、家族への説明や治療方針の決定に役立てることができると回答した。続いて、成人発症や青年期発症の症例についての見解を問われ、申請者は成人例の報告はあるが、本シリーズでは2歳以降の小児期発症例があるものの青年期については含まれていないと回答した。他に、片アレルのみバリエーションが検出された症例については、RT-PCR などを用いてさらに追求できる可能性があるとのコメントがあった。

この論文は、日本における ABCA3 異常症の遺伝学的特徴を初めて体系的に明らかにし、諸外国との違いを示した点が高く評価される。特に、日本では ABCA3 異常症の頻度が低く、欧米で高頻度に認められるバリエーション (c. 875A>T) が検出されないこと、また全例が複合ヘテロ接合体であったことなど、日本人における特徴を明らかにした。今後のバリエーションの機能解析や予後予測への応用が期待される。

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。