

## 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 早坂 格

### 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)

【背景と目的】 遺伝性間質性肺疾患 (hereditary interstitial lung disease, HILD) 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し、時に致死的となる稀な疾患群である。HILD の責任遺伝子としては、*SFTPB*、*SFTPC*、*ABCA3*、*CSF2RA*、*CSF2RB*、*GATA2*、*NKX2.1*、*MARS* などが知られているが、家族内発症などから HILD と考えられるものの未だ責任遺伝子が同定されていない症例も多い。HILD の病像は肺胞蛋白症 (pulmonary alveolar proteinosis, PAP) と間質性肺炎 (interstitial pneumonitis, IP) が主体である。HILD の発症時期には新生児期から成人までの幅がある。

HILD は非常に稀な疾患であり、新生児科医・小児科医に十分に知られていない。2011 年に日本新生児成育医学会 (旧日本未熟児新生児学会) の稀有疾患前方視的サーベイランス事業を通じて日本の周産期センターに HILD の概要とその診断支援について周知し、症例の集積を開始した。2011 年 2 月～2013 年 7 月の期間に紹介を受けた症例について Akimoto らが *SFTPC* の変異を 4 症例、*ABCA3* の変異を 1 症例、*FOXF1* の変異を 1 症例報告した。本研究の目的は、Akimoto らに引き続き HILD が疑われた症例に対する診断の補助、遺伝子解析および治療法選択への助言を行うとともに、新たに *NKX2.1* の解析を加えることを通じて、日本における HILD の疾病構造を明らかにし、診断システムの構築に寄与することである。

【対象と方法】 原因不明の呼吸不全が遷延するする症例について、電子メールや電話で紹介を受けた。臨床症状、胸部 X 線写真や肺 CT などの画像所見および血清マーカーの値から HILD を疑われる症例について、遺伝子解析を行った。今回は、2013 年 8 月～2016 年 6 月までの期間に紹介を受けた症例について検討した。2015 年 1 月までは *SFTPC*、*ABCA3*、*FOXF1* の解析および GM-CSF 刺激による STAT-5 リン酸化試験、抗 GM-CSF 抗体測定を行い、2015 年 2 月から *NKX2.1* の解析を追加した。この期間 *SFTPB* の解析対象となる症例が無かったため、*SFTPB* の解析は行わなかった。

【結果】 2013 年 8 月から 2016 年 6 月まで 2 年 11 ヶ月の期間に、日本全国 56 施設から紹介された 70 症例が対象となった。病理組織から IP と診断された症例 (以下:IP) は 8 症例、胸部 X 線写真や肺 CT 所見から IP が疑われた症例 (以下:pIP) は 45 症例、BAL や病理組織で PAP と診断された症例 (以下:PAP) は 6 症例、原因不明の肺高血圧症 (pulmonary hypertension, PH) を持つ症例 (以下:uPH) は 7 症例、病理組織から ACD/MPV と診断された症例 (以下:ACD/MPV) は 4 症例であった。pIP 症例のうち、18 症例が PH を合併していた。*SFTPC* の解析結果では、IP 8 症例のうち 1 症例 (*SFTPC* c. 218T>C, p. I1e73Thr)、pIP 45 症例のうち 3 症例 (*SFTPC* c. 541delC p. Leu181Trpfs5X が 1 症例、*SFTPC* c. 218T>C p. I1e73Thr が 2 症例)、PAP 6 症例のうち 2 症例 (*SFTPC* c. 134T>G p. Leu45Arg, *SFTPC*

c. 181A>G p. Ser61Gly)に *SFTPC* に変異を認めたが、研究期間内に *ABCA3* に変異を認めなかった。*FOXF1* の解析結果では、pIP 症例のうち 1 症例 (*FOXF1* c. 256C>T, p. Arg86Trp)、ACD/MPV のうち 1 症例 (*FOXF1* c. 852\_856delTATCA, p. Tyr284X) を認めた。*NKX2.1* の解析結果では、IP 症例のうち 1 症例 (*NKX2.1* c. 1117C>T p. Gln373X)、pIP 症例のうち 1 症例 (*NKX2.1* c. 1016\_1017insCCATCTCCGTGGGCAGCGG p. Gly339fs)、PAP 症例のうち 1 症例 (*NKX2.1* c. 954delG c. 958delG p. Gln318fs) に *NKX2.1* の変異を認めた。1 症例が抗 GM-CSF 抗体陽性であり、自己免疫性肺胞蛋白症と診断した。

【考察】HILD を疑う 70 症例中に対して *SFTPC*、*ABCA3*、*FOXF1*、*NKX2.1* の解析を中心とした原因検索を行った。11/70 例 (16%) に遺伝子変異を認めた。遺伝子変異を認めた 11 例のうち、臨床診断の内訳は、IP が 2 症例、PAP が 3 症例、pIP が 5 症例 (PH なし 4 症例、PH あり 1 症例)、ACD/MPV が 1 症例であった。また、遺伝子変異の内訳は、*SFTPC* の変異は 6 症例、*ABCA3* の変異は 0 症例、*FOXF1* の変異は 2 症例、*NKX2.1* の変異は 3 症例であった。抗 GM-CSF 抗体陽性例は 1 症例であった。

*SFTPC* に変異を認めた 6 症例の中では、*SFTPC* p. Ile73Thr が最も多かった。*SFTPC* p. Ile73Thr は海外の報告でも最も頻度が高い。

病理組織から ACD/MPV と診断された 4 症例のうち coding-region 全体と exon と intron 境界を含む領域でのダイレクトシーケンスでは 1 症例しか変異を認めなかった。*FOXF1* は、270kB 上流に肺特異的なエンハンサーがあり、intron 内にもエンハンサーがある。また、*de novo* の病原性変異は主に母由来の 16 番染色体にあり、家族内発症があることから、*FOXF1* にはインプリンティング現象が存在すると考えられている。現在行っている遺伝子解析以外に、*FOXF1* 上流の変異・欠失についての解析、*FOXF1* を含む領域の欠失の解析、*FOXF1* 以外の責任遺伝子の解析を行うことが必要であると考ええる。

Akimoto らの報告と合わせると、10 症例の PAP 症例のうち、7 人に遺伝子変異を認め、他は自己免疫性 PAP、JIA、PID が 1 症例ずつであり、日本における小児期の PAP に対する遺伝子解析は有用であると考えられた。

【結論】日本人における小児の HILD の原因としては SP-C 異常症が最も頻度が高いことが再確認された。SP-C 異常症に次いで TTF-1/*NKX2.1* 異常症の頻度が高いことが新たに判明し、*ABCA3* 異常症が稀であること、SP-B 欠損症が極めて稀であることが再確認された。