

令和 3 年 8 月 20 日現在

機関番号：82801

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K08196

研究課題名(和文) 原発性線毛機能不全症候群 - 日本人に最適化した診断法の確立と診断アルゴリズムの開発

研究課題名(英文) primary ciliary dyskinesia - Establishment of diagnostic methods and algorithms optimized for Japanese -

研究代表者

森本 耕三 (MORIMOTO, KOZO)

公益財団法人結核予防会 結核研究所・抗酸菌部 細菌科・研究員

研究者番号：40511879

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：原発性線毛機能不全症候群の本邦独自の遺伝子パターン、phenotypeの存在を明らかとすることを目的とした。疑い症例76例に鼻腔NO測定を行い、21例に鼻腔NO低値例を認めた。遺伝子検査は49例で検討し、7例でPCDに矛盾しない結果を得た。遺伝子検査異常を確認した7例は、全例鼻腔NO低値であった(7/21)。びまん性汎細気管支炎と診断されていた症例にDRC1の巨大欠失を同定した。これは米国のPCDコホート解析からアジア人に特有の変異であることを報告した。疾患の認知を向上のため総説執筆などで発表した。また、解析可能な遺伝子数を40まで増やし、電顕解析プロトコルを導入した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ATSガイドラインに準じた手法を導入し、PCD診断体制を確立した。多くの症例が未診断であり、専門的管理を行う基盤の第一歩と考えている。多数例を集積し本邦実態を明らかとしていくことで難病指定に繋がることが期待される。

研究成果の概要(英文)：We aimed to establish the PCD diagnostic system following ATS guidelines and clarify the Japanese phenotypic and genotypic patterns. Seventy-six cases were screened and measured nasal NO concentrations. Of the 76 cases, 21 cases showed below the cutoff levels and were diagnosed as probable PCD cases. Gene analyses were performed in 49 cases, and 7 cases had compatible mutations. All 7 cases showed lower NO levels (7/21). We reevaluated a case diagnosed with diffuse panbronchiolitis refractory to macrolide therapy, and identified a large homozygous deletion spanning exons 1 to 4 of the DRC1. Further investigations in the U.S large cohort found that this mutation might be a founder mutation in the Asian. To improve awareness of the disease, we presented our data at several conferences and wrote a review article. Furthermore, we increased the number of genes related to PCD increased to more than 40 and improved the electron microscopy protocol, referring to the U.S method.

研究分野：内科系臨床医学 呼吸器内科学

キーワード：原発性線毛機能不全症候群 鼻腔NO測定 遺伝子検査 電子顕微鏡検査 副鼻腔気管支症候群 不妊症
非結核性抗酸菌症 気管支拡張症

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

原発性線毛機能不全症候群 (PCD) は慢性気道疾患や不妊などによって QOL が大きく阻害される疾患である。米国での標準的な診断方法は、鼻腔一酸化窒素 (nNO) 測定、電子顕微鏡検査、および遺伝子検査にて行われる。欧米では PCD の診断は、各地域に専門施設があり (コンソーシウムとして連携している) 小児期からの診断も可能な状況となっている。しかし、本邦ではこれまでの報告の殆どが電子顕微鏡のみで行われ、症例報告レベルとして認めるのみである。これは、未診断のまま専門的なフォローが受けられず、慢性気道病変が進行しびまん性気管支拡張症といった重篤な病態を呈し、患者や家族に大きな負担となっている症例が多数存在することが予想された。

2. 研究の目的

本邦独自の遺伝子パターン、phenotype の存在を明らかとすることを目的とした。

3. 研究の方法

書面でインフォームド・コンセントを得た上で、遺伝子検索のため血液、呼気 (鼻腔内一酸化窒素濃度)、線毛構造異常の有無を調べるための鼻粘膜や気管支粘膜の検体の提供を受ける。必要な血液検体は 10ml で、通常の臨床検査で行う採血時に同時に採血することで、研究のために穿刺回数が増えることのないように配慮する。鼻腔 NO 濃度測定は (本症患者で低値となる) 1 回の呼気で測定可能であり侵襲性はない (数回の測定を行う)。鼻粘膜や気管支粘膜の採取は本症の診断に必要であり、臨床で用いられている方法で採取された検体の一部を提供していただく。具体的には鼻粘膜は鼻孔から直接生検ブラシか、専用のプラスチック製の匙により粘膜の一部を擦過、採取し、気管支粘膜は気管支鏡を用いて生検鉗子を挿入して採取する。鼻腔や気道粘膜より得られた検体は、電子顕微鏡および位相差顕微鏡により、線毛構造異常、線毛運動について検討を行う。線毛の構造異常の判定に迷う場合は、経験の蓄積があるノースカロライナ大学に電子顕微鏡画像を送るなどして、精度の高い判定に努める。検体量が十分であれば、線毛細胞から RNA の抽出を行い、関連遺伝子の発現量の検討を行うことで、さらに線毛異常に関する有用な情報を得ることができる。提供された血液試料から DNA を抽出し、本症の原因遺伝子の探索を行う。

4. 研究成果

疑い症例 (副鼻腔炎を合併した非結核性抗酸菌症などを含む) 76 例にスクリーニング検査として鼻腔 NO 測定を行った。これまでに 21 例に鼻腔 NO 低値例を認め、PCD と診断している。遺伝子検査は 49 例で検討しており、7 例で PCD に矛盾しない結果を得ている。遺伝子検査異常を確認した 7 例は、全例鼻腔 NO 低値であった (7/21)。びまん性汎細気管支炎と診断されていた症例に DRC1 の巨大欠失を同定した。これは米国ノースカロライナ大学の PCD コホート、米国 DNA バンク (Invitae Corp) の解析からアジア人に特有の変異である可能性をはじめて報告した。

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

疾患の認知を向上させるために、総説執筆、学会や研究会などで発表した。また、新規遺伝子変異に対応するために解析可能な遺伝子数を40まで増やした。電子顕微鏡検査は解析プロトコルを導入し効率化を高めた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 0件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Inaba A, Furuhashi M, Morimoto K, Rahman M, Takahashi O, Hijikata M, Knowles MR, Keicho N.	4. 巻 25
2. 論文標題 Primary ciliary dyskinesia in Japan: systematic review and meta-analysis.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BMC Pulm Med	6. 最初と最後の頁 135
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s12890-019-0897-4.	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Morimoto K, Hijikata M, Zariwala MA, Nykamp K, Inaba A, Guo TC, Yamada H, Truty R, Sasaki Y, Ohta K, Kudoh S, Leigh MW, Knowles MR, Keicho N.	4. 巻 7
2. 論文標題 Recurring large deletion in DRC1 (CCDC164) identified as causing primary ciliary dyskinesia in two Asian patients.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Mol Genet Genomic Med	6. 最初と最後の頁 e838
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/mgg3.838.	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Keicho N, Hijikata M, Morimoto K, Homma S, Taguchi Y, Azuma A, Kudoh S.	4. 巻 8
2. 論文標題 Primary ciliary dyskinesia caused by a large homozygous deletion including exons 1-4 of DRC1 in Japanese patients with recurrent sinopulmonary infection.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Mol Genet Genomic Med	6. 最初と最後の頁 e1033
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/mgg3.1033.	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件／うち国際学会 0件）

1. 発表者名 森本耕三, 小林正芳, 田中良明, 古内浩司, 大澤武司, 藤原啓司, 吉森浩三, 土方美奈子, 慶長直人, 大田健
2. 発表標題 ATSガイドラインに準じて診断を行った原発性線毛機能不全症候群（PCD）の1例
3. 学会等名 第237回 日本呼吸器学会関東地方
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 森本耕三, 古内浩司, 大澤武司, 荒川健一, 田中良明, 吉森浩三, 土方美奈子, 慶長直人, 大田健
2. 発表標題 アジア人における創始者変異が疑われた、DRC1の広範囲欠失を有する原発性線毛機能不全症候群の一例
3. 学会等名 第177回日本結核・非結核性抗酸菌症学会関東支部学会・第238回日本呼吸器学会関東地方会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	慶長 直人 (Keicho Naoto) (80332386)	公益財団法人結核予防会 結核研究所・副所長・副所長 (82801)	
研究分担者	土方 美奈子 (Hijikata Minako) (90332387)	公益財団法人結核予防会 結核研究所・生体防御部・部長 (82801)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------