

## Ⅲ 間質性肺炎疾患研究の最前線

間質性肺炎における  
遺伝子研究

京都大学大学院医学研究科呼吸器内科学 中西 智子

京都大学大学院医学研究科呼吸不全先進医療講座 半田 知宏

## KEY WORDS

- 家族性間質性肺炎
- ゲノム
- 肺移植
- テロメア

Genetic studies in interstitial pneumonia.

Tomoko Nakanishi  
Tomohiro Handa (特定准教授)I. 間質性肺炎における  
遺伝子変異総論

特発性間質性肺炎の疾患感受性遺伝子についての最初の報告は2001年であり、家族性間質性肺炎家系内で集積を認めた*SFTPC*遺伝子上のヘテロ接合型スプライシング変異である<sup>1)</sup>。*SFTPC*は肺胞サーファクタントをコードしている遺伝子であり、同遺伝子の変異をもった2型肺胞上皮は小胞体ストレスの悪化によってアポトーシスが誘導され肺の線維化を引き起こす可能性が示された<sup>2)</sup>。その後、家系の連鎖解析などにより*ABCA3*<sup>3)</sup>、*SFTPA1*<sup>4)</sup>、*SFTPA2*<sup>5)</sup>などの2型肺胞上皮を中心に発現している遺伝子の機能欠損変異(frameshift, nonsense, splicing, missenseなど)が家族性間質性肺炎に関連していることが報告された。さらに、*TERT*や*TERC*などのテロメア関連遺伝子のヘテロの機能欠損変異

が家系内の特発性肺線維症(idiopathic pulmonary fibrosis: IPF)発症者に集積し優性遺伝形式を取っていることが報告された<sup>6)</sup>のを筆頭に、*DKCI*<sup>7)</sup>、*RTELI*<sup>8)</sup>、*PARN*<sup>9)</sup>などテロメアの維持に関わるその他の遺伝子の変異がIPF発症と関わっていることもわかってきた。現在、既存の遺伝子群が家族性間質性肺炎の約4分の1を占めると考えられている<sup>10)</sup>。

前記の家族性間質性肺炎で認められる遺伝子変異は、欧米の候補遺伝子のシーケンスや全エキソームシーケンスなどにより孤発例でも同様に認められることが報告されており<sup>11)12)</sup>、家族性と孤発性の間質性肺炎の遺伝的背景が共有されている可能性が示唆される。また、近年の欧米を主体とした大規模なゲノムワイド関連解析(genome-wide association study: GWAS)の普及により、孤発性IPFに関連した遺伝子座位が多く報告されている。2019年