

線毛不動症候群

Primary ciliary dyskinesia

長谷川 好規¹、慶長 直人²、橋本 直純³

Yoshinori Hasegawa¹, Naoto Keicho², Naozumi Hashimoto³

1,3 Department of Respiratory Medicine, Nagoya University Graduate School of Medicine, Japan

2 Department of Pathophysiology and Host Defense, The Research Institute of Tuberculosis, Japan Anti-tuberculosis Association

線毛機能不全症候群は先天性の粘膜線毛クリアランスの障害によって特徴づけられる遺伝性疾患群である。PCD の白人の有病率は、1 万から 3 万人に 1 人とされているが、本邦での有病率の疫学的調査はこれまでにないと思われる。発病の機構として、線毛の構成蛋白遺伝子の変異による常染色体劣性遺伝と考えられているが、我が国においてそれぞれの遺伝子がどのような頻度で見られるかの検討は報告されていない。また、日常で簡便に診断出来る診断基準はなく、効果的な治療方法も未確立である。このような背景のもとに、本研究班では診断基準の検討を開始した。過去の病態報告の調査と、これまでに報告された遺伝子変異について情報を収集した。次年度は、診断基準の具体的項目について、臨床症状と遺伝子診断の両面において検討を開始する。

Primary ciliary dyskinesia (PCD) is characterized by congenital impairment of mucociliary clearance. PCD is a rare disease, and the prevalence in Caucasian was reported approximately one in 10,000 to 30,000 individuals. However, epidemiological study of the prevalence rate in Japan has not been done. It is an inherited disease and it was reported to be inherited in an autosomal recessive fashion. However, the process is very complex, and is still under investigation, that is, how the disease is inherited and which genes are involved. In Japan, there is no report regarding to the genetic prevalence of genes involved in PCD. This study has been aimed to determine the diagnostic criteria for PCD in combining clinical signs and symptoms with genetic testing. First year of this study, we started to collect information and data, and we started the discussion for the future diagnostic standard of PCD.

研究の背景と目的

線毛機能不全症候群（PCD）は先天性の粘膜線毛クリアランスの障害によって特徴づけられる遺伝性疾患群である。本邦の疫学研究はなされていないが、白人の有病率が1万から3万人に1人とされることから、本邦では1000～3000人と推察される。発病の機構は、線毛の構成蛋白遺伝子の変異による常染色体劣性遺伝であり、多くの遺伝子が報告されているが、我が国においてどのような頻度で見られるかの検討はない。このような背景のもとに、本研究班では、日常診療において簡便で精度の高い診断基準の策定を目的とした。

研究方法

国内外のPCDに関する報告書、疫学研究、研究論文、患者団体ホームページから、病態に関する調査、遺伝子変異に関する情報を収集する。

結果

- 1) 臨床的には、乳幼児期からの呼吸器症状の発現と、慢性的な副鼻腔～呼吸器の炎症所見とされるが、いずれも特異的所見に欠ける。その中で、内臓逆位、慢性副鼻腔炎、気管支拡張症の三徴を示す例をカルタゲナー症候群と呼び、PCDとしての診断率が高くなるが、患者群の一部を反映するにとどまる。臨床診断に替わる簡便で精度の高い診断法の開発が望まれる。
- 2) 責任遺伝子解析の結果、30近い遺伝子の存在が報告されている。約35%の患者が、*DNAH5*もしくは*DNAI1*の遺伝子変異を有している。しかし、その他の遺伝子診断を組み合わせても、現時点では、50～65%の患者が遺伝子診断で診断できる程度であり、さらなる遺伝子解析研究が必要である。

(代表的な責任遺伝子)

Knowles MR, et al. *Am J Respir Crit Care Med*188:913–922, 2013. より引用

考察と結論

網羅的に、多くの候補遺伝子や責任遺伝子が同定されており、さらに責任遺伝子は増えると予測される。わが国で十分な遺伝子診断系を確立するためには、遺伝子検査の国内外の状況、法と指針、遺伝子診断検査として結果を返却するための精度管理、遺伝カウンセリングのしくみ、きわめて多様性に富む本疾患の遺伝子異常をくまなく検索するための効率の良い塩基配列同定システムの利用法などを整備しなければならない。

診断法の確立において、臨床的には、カルタゲナー症候群を除き特異的所見に欠けるため、遺伝子診断と臨床診断を組み合わせた日常臨床で利便性の高い診断基準の確立が必要である。

【情報元】

1. What Is Primary Ciliary Dyskinesia? NIH:National Heart, Lung, and Blood Institute. <http://www.nhlbi.nih.gov/health/health-topics/topics/pcd/>
2. Primary ciliary dyskinesia From Wikipedia, the free encyclopedia, http://en.wikipedia.org/wiki/Primary_ciliary_dyskinesia
3. Primary Ciliary Dyskinesia. Recent Advances in Diagnostics, Genetics, and Characterization of Clinical Disease. Michael R. Knowles, Leigh Anne Daniels, Stephanie D. Davis, Maimoona A. Zariwala, and Margaret W. Leigh. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2014. Vol. 188, No. 8 (2013), pp. 913-922.
4. Primary ciliary dyskinesia (immotile-cilia syndrome) From 2014 UpToDate by Sten-Erik Bergström, MD. www.uptodate.com

研究発表

特になし。

知的財産権の出願・登録状況

特になし

TABLE 2. MUTATIONS IN THE GENES THAT CAUSE HUMAN PRIMARY CILIARY DYSKINESIA

Human Gene	Human Chromosomal Location	<i>Chlamydomonas</i> Ortholog	Ciliary Ultrastructure in Subjects with Biallelic Mutations	Presence of Laterality Defects	% of Individual with Biallelic Mutations	MIM No.	References
<i>DNAH5</i>	5p15.2	<i>DHC γ</i>	ODA defect	Yes	15–21% of all PCD, 27–38% of PCD with ODA defects	608644	2, 16
<i>DNAI1</i>	9p21-p13	<i>IC78</i>	ODA defect	Yes	2–9% of all PCD, 4–13% of PCD with ODA defects	244400	2, 16
<i>DNAI2</i>	17q25	<i>IC69</i>	ODA defect	Yes	2% of all PCD, 4% of PCD with ODA defects	612444	16
<i>DNAL1</i>	14q24.3	<i>LC1</i>	ODA defect	Yes	na	614017	16, 81
<i>CCDC114</i>	19q13.32	<i>DC2</i>	ODA defect	Yes	6% of PCD with ODA defects	615038	83, 84
<i>TXNDC3 (NME8)</i>	7p14-p13	<i>LCS</i>	Partial ODA defect (66% cilia defective)	Yes	na	610852	16
<i>DNAAF1 (LRRC50)</i>	16q24.1	<i>ODA7</i>	ODA + IDA defect	Yes	17% of PCD with ODA + IDA defects	613193	16
<i>DNAAF2 (KTU)</i>	14q21.3	<i>PF13</i>	ODA + IDA defect	Yes	12% of PCD with ODA + IDA defects	612517, 612518	16
<i>DNAAF3 (C19ORF51)</i>	19q13.42	<i>PF22</i>	ODA + IDA defect	Yes	na	606763	75
<i>CCDC103</i>	17q21.31	<i>PR46b</i>	ODA + IDA defect	Yes	na	614679	77
<i>HEATR2</i>	7p22.3	Chlre4 gene model 525994 Phytozome v8.0 gene ID Cre09.g39500.t1	ODA + IDA defect	Yes	na	614864	79
<i>LRRC6</i>	8q24	<i>MOT47</i>	ODA + IDA defect	Yes	11% of PCD with ODA + IDA defects	614930	80
<i>CCDC39</i>	3q26.33	<i>FAP59</i>	IDA defect + axonemal disorganization	Yes	36–65% of PCD with IDA defects + Axonemal disorganization	613798	16, 82
<i>CCDC40</i>	17q25.3	<i>FAP172</i>	IDA defect + axonemal disorganization	Yes	24–54% of PCD with IDA defects + Axonemal disorganization	613808	16, 82
<i>RSPH4A</i>	6q22.1	<i>RSP4, RSP6</i>	Mostly normal, CA defects in small proportion of cilia	No	na	612649	16
<i>RSPH9</i>	6p21.1	<i>RSP9</i>	Mostly normal, CA defects in small proportion of cilia	No	na	612648	16
<i>HYDIN</i>	16q22.2	<i>hydin</i>	Normal, very occasionally CA defects	No	na	610812	76
<i>DNAH11</i>	7p21	<i>DHC β</i>	Normal	Yes	6% of all PCD, 22% of PCD with normal ultrastructure	603339	16
<i>RPGR</i>	Xp21.1	na	Mixed	No	PCD cosegregates with X-linked Retinitis Pigmentosa	300170	16
<i>OFD1</i>	Xq22	<i>OFD1</i>	nd	No	PCD cosegregates with X-linked mental retardation	312610	16
<i>CCDC164 (C2ORF39)</i>	2p23.3	<i>DRC1</i>	Nexin (N-DRC) link missing; axonemal disorganization in small proportion of cilia	No	na	312610	85

Definition of abbreviations: CA = central apparatus; IDA = inner dynein arm; MIM = Mendelian inheritance in man; na = not available; N-DRC = nexin-dynein regulatory complex; ODA = outer dynein arm; PCD = primary ciliary dyskinesia.

MIM number is the online MIM (www.ncbi.nlm.nih.gov/omim), which is a continuously updated catalog of human genes, genetic disorders, and traits, with particular focus on the molecular relationship between genetic variation and phenotype expression.