

分担研究課題

次世代のマススクリーニングの在り方に関する研究

研究分担者 松原洋一（国立成育医療研究センター 研究所長）

パーキンエルマー-TREC 測定システムによる新生児 SCID マスクリーニングの検討

研究協力者 小島勢二（名古屋大学大学院医学系研究科小児科学 教授）

研究要旨

重症複合型免疫不全症（severe combined immunodeficiency; SCID）に対する、新生児マススクリーニングが世界的に普及しつつある。我が国に導入するための基礎的検討として、健康な日本人新生児集団および日本人SCID患者の検体を用いてT細胞の産生の指標であるT-cell receptor excision circles（TREC）の定量解析をパーキンエルマー社 ARVO EnLiteを用いて行った。新生児乾燥濾紙血のTREC中央値は139（32～473）copies/μLで、全例で海外において用いられるカットオフ値29 copies/μL以上を示した。SCID患者のTRECの中央値（範囲）は4（3～8）copies/μLであり、日本人集団においてもTRECを用いた新生児マススクリーニングが有用である可能性が示された。我が国においても、早急に本マススクリーニングの導入を考慮すべきである。

研究協力者

小島大英（名古屋大学医学系研究科小児科学・医員）

奥野友介（名古屋大学医学部附属病院先端医療・臨床研究支援センター・講師）

村松秀城（名古屋大学医学系研究科小児科学・助教）

TREC 解析を行った。ARVO EnLite により、パンチアウトしたろ紙から、DNA 溶出、PCR 増幅、蛍光法による TREC の定量を自動で行った。さらに SCID 患者 9 例の末梢血由来の保存 DNA 中の TREC についても測定した。

（倫理面への配慮）

本研究は名古屋大学医学部附属病院倫理委員会の承認後に施行された。（倫理審査課題番号 2015-0077）遺伝情報に関して保護者に不安や疑問が生じた場合は遺伝カウンセリングで対応した。

A．研究目的

本研究の目的は、本邦における重症複合型免疫不全症（SCID）を早期に診断し、予後を改善するために、新生児マススクリーニング（以下、NBS）のシステムを確立することである。

B．研究方法

名古屋大学医学部附属病院および関連病院で出生し代諾者の同意を得られた新生児に対し、代謝スクリーニングの採血と同時に足底より採血を行った。

パーキンエルマー社 ARVO EnLite を用いて

C．研究結果

新生児乾燥濾紙血の TREC 中央値は 139（32～473）copies/μL で、全例が海外において用いられるカットオフ値 29 copies/μL 以上であった。保存 DNA 検体を用いた検討では SCID 患者の TREC の中央値（範囲）は 4（3～8）copies/μL であった（図 1）。

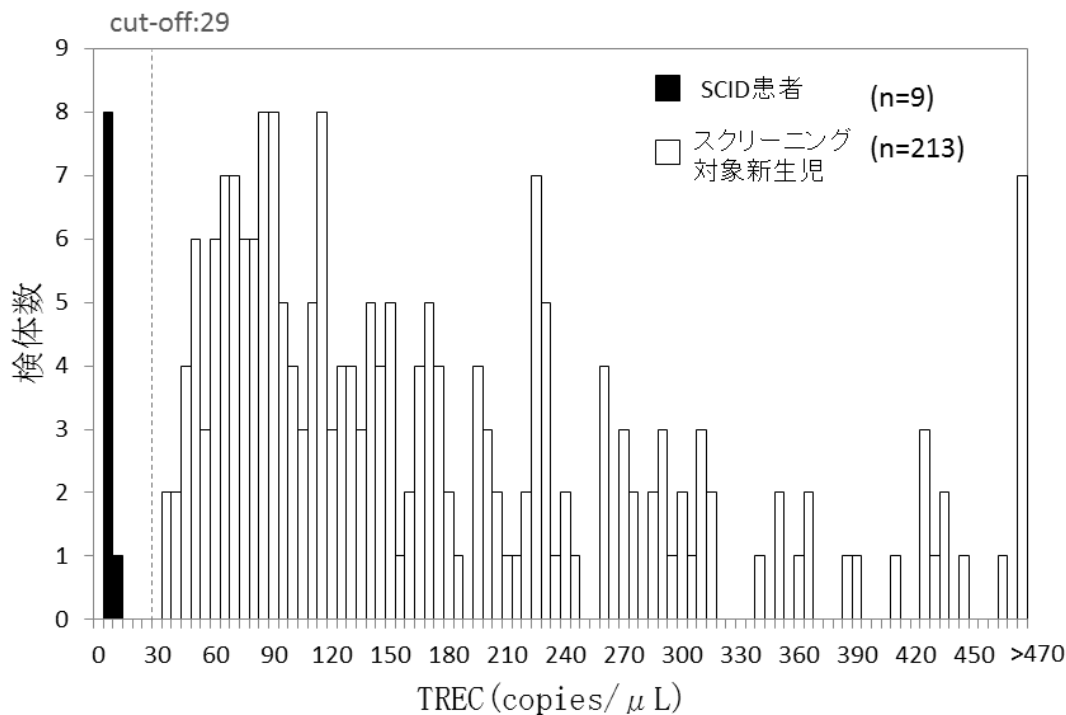


図1. 新生児ガスリー濾紙血中の TREC 値

#### D. 考察

TREC を用いた SCID に対する NBS は米国において実用化されており、その有用性が示されている。2013 年 7 月までに、全米で 303 万人の新生児がスクリーニングを受け、52 例の SCID 症例が診断されたと報告されている。SCID の頻度は 58,000 出生当たり 1 人 (95% 信頼区間, 1/46,000 ~ 1/80,000) であり、厚生労働省人口動態統計の日本の年間出生数は 100 万人 (2014 年) であるため、米国における SCID 患者の発生頻度を当てはめれば、日本では年間 17.2 人の SCID 患者が診断されると推定される。

本研究と同じパーキンエルマー社 ARVO EnLite® を用いたパイロット試験が英国で行われた。全体で 5,081 人の新生児がスクリーニングを受け、TREC の平均値、中央値 (範囲) はそれぞれ、119, 101 (0 ~ 1160) copies/μL であった。TREC のカットオフ値 29 copies/μL の設定では、初回検査で陽性率が 0.77%、再検後の陽性率が 0.12% であった。また、SCID 症例 18 例は全例で TREC が 15 copies/μL 以下であった。本研究における測定も同様の結果であり、日本人新生児集団でも本スクリーニングが有用であると思われる。

#### E. 結論

日本人集団においても TREC を用いた SCID に対する新生児マススクリーニングが有用である可能性が示された。我が国においても、早急に本マススクリーニングの導入を考慮すべきである。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Okuno Y, Hoshino A, Muramatsu H, Kawashima N, Wang X, Yoshida K, Wada T, Gunji M, Toma T, Kato T, Shiraishi Y, Iwata A, Hori T, Kitoh T, Chiba K, Tanaka H, Sanada M, Takahashi Y, Nonoyama S, Ito M, Miyano S, Ogawa S, Kojima S, Kanegane H: Late-Onset Combined Immunodeficiency with a Novel IL2RG Mutation and Probable Revertant Somatic Mosaicism. *Journal of clinical immunology* 35:610-614, 2015

## 2. 学会発表

- 1) 小島大英、奥野友介、王希楠、村松秀城 村上典寛、鈴木喬悟、関屋由子、川島希 谷口理恵子、秋田直洋、成田敦、亀井美智、土居崎小夜子、西尾信博、濱麻人、高橋義行、小島勢二：原発性免疫不全症候群の診断における次世代シーク

エンサーを用いたターゲットシーケンスの有用性. 第57回日本小児血液・がん学会学術集会. 甲府, 2015年11月29日

H. 知的財産権の出願・登録状況  
なし