

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）

愛知県における新児 SCID マスクリーニングの準備状況

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（SCID）は、すでに欧米各国においてNBSの対象疾患となっている。本研究では、わが国における実施を念頭に、名古屋大学でパイロット研究を実施した。

研究協力者

小島大英（名古屋大学大学院医学系研究科小児科学）

奥野友介（名古屋大学大学院医学系研究科小児科学）

村松秀城（名古屋大学大学院医学系研究科小児科学）

高橋義行（名古屋大学大学院医学系研究科小児科学）

A．研究目的

重症複合型免疫不全症（SCID）は、NBS 対象疾患としての基準を満たしており、すでに欧米各国では実際にスクリーニングが実施されている。わが国における実施に向けて名古屋大学においてパイロット研究を実施した。

B．研究方法

日齢 4～7 の新生児 213 名を対象として TREC 法によるスクリーニングを実施した。陽性コントロールとして SCID 患者 9 名から得られた検体を用いた。また、陽性者を対象とする精密検査法について検討した。

C．研究結果

（スライドを参照のこと）

TREC 法によって簡便迅速にスクリーニングが実施できた。陽性検体はすべて同定することができた。解析対象とした 213 名の新生児には陽性例は認められなかった。

スクリーニング陽性者を対象とした精密検査として、次世代シーケンサーによる遺伝子診断法を確立した。

D．考察

TREC 法は欧米各国の新生児スクリーニングですでに広く用いられている手法であるが、今回の検討によってその適性が確認された。本研究により、実際にマススクリーニングを実施できる技術的基盤が整備されたものと考えられる。今後、愛知県内においてパイロット研究を進める予定である。

E．結論

わが国においても SCID の NBS についてパイロット研究を遂行し、その導入可否を検討すべきである。

新生児マススクリーニング

《現行の19疾患》

フェニルケトン尿症	アルギニノコハク酸尿症	複合カルボキシラーゼ欠損症
メープルシロップ尿症	メチルマロン酸血症	グルタル酸血症1型
ホモシスチン尿症	プロピオン酸血症	MCAD欠損症
ガラクトース血症	イソ吉草酸血症	VLCAD欠損症
先天性甲状腺機能低下症	メチルクロトニルグリシン尿症	TFP/LCHAD欠損症
先天性副腎過形成症	ヒドロキシメチルグルタル酸血症	CPT1欠損症
シトルリン血症1型		

厚生労働省雇用均等・児童家庭局
母子保健課長通達（平成23年3月31日）に記載された疾患

《新たに追加予定2疾患》

重症複合免疫不全症
ボンベ病

2017年4月から愛知県で任意検査として追加予定

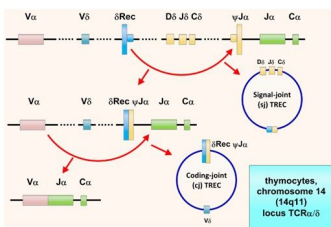
重症複合免疫不全症

severe combined immunodeficiency (SCID)

- 乳児期より重症日和見感染症を発症する先天性免疫不全症である。
- SCIDは、出生時には無症状なことが多いが、感染症が難治化しやすく、早期に診断し、適切な治療を受けなければ、1歳までに死亡する。
- 出生頻度はおよそ5万人あたり1人と推定され、16種類の原因遺伝子が知られている。(Bousfiha et al. 2015 J Clin Immunol)
- 感染症に罹患する前に、造血幹細胞移植を行えば根治可能である。

TREC (T-cell receptor excision circles)

胸腺における、T細胞受容体(TCR)の遺伝子再構成の副産物として生じる環状DNAで、胸腺からの成熟T細胞産生量を推測するための高感度なマーカーとなる。安定した物質で、乾燥ろ紙血で測定が可能である。



Cossu et al. 2010 Ital J Pediatr

マススクリーニングの広がり

- 北米
米国 カナダ
- 欧州
オランダ フランス ドイツ イタリア スウェーデン
イスラエル スペイン
- アジア
台湾
- その他
オーストラリア

Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency in 11 Screening Programs in the United States

	人数(人)	
スクリーニングを受けた新生児数	3030083	
スクリーニング陽性数	1265	(1/2400)
SCID患者数	52	(1/58000)
非SCID T細胞減少症	411	(1/7400)

(Kwan et al. 2014 JAMA)

名古屋大学小児科でのパイロット研究

【目的】

TRECを用いたSCIDの新生児スクリーニングの有用性を検討し、それを実際に導入するための基礎的検討を行う。

【対象】

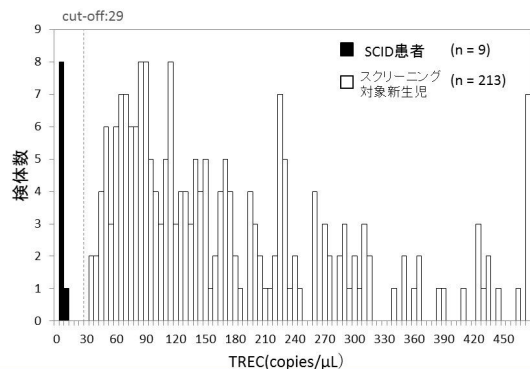
日齢4～7の新生児

【方法】

名古屋大学医学部附属病院小児科に保存されているSCID患者検体のTREC値を測定し、健常小児と比較する。

日齢4～7の新生児の乾燥濾紙血中のTREC値を測定解析する。

TREC測定結果



スクリーニング陽性者に対する精密検査

スクリーニング陽性者は、迅速な診断確定のための精密検査が必要である。

- ◆ T細胞数測定 (ナイーブT細胞)
- ◆ 原因遺伝子検査

Radiosensitive Genotypes among SCID Patients

IL2RG	CD3E	ADA	DCLRE1C* (NBN*)
JAK3	CD247	AK2	PRKDC*
IL7R	PTPRC	RAG1	LIG4*
CD3D	CORO1A	RAG2	NHEJ1*

* Radiation sensitivity

SCIDには、放射線感受性のある疾患も含まれ、適切な前処置を選択することが必須である。

移植前の迅速で正確な遺伝子診断が必須

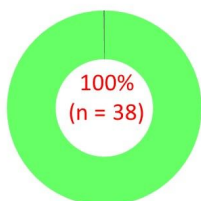
次世代シーケンサーを用いた遺伝子解析

1. 原発性免疫不全症に関連する 349遺伝子の網羅的遺伝子解析
2. スーパーコンピューターによる 変異解析
3. 遺伝子診断



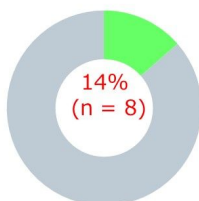
本遺伝子診断システムの性能

遺伝子診断が得られていた
原発性免疫不全症患者(n = 38)



全例で遺伝子変異の同定に成功

遺伝子診断が得られていない
免疫不全症疑い患者(n = 59)



8例で新たに遺伝子診断が得られた

原発性免疫不全症患者の効果的な遺伝子診断システムの確立に成功

D Kojima et al. 2016 JACI

米国での新生児スクリーニングにおける非SCID T細胞減少症

疾患	人数
症候性T細胞減少症	136
DiGeorge	78
Trisomy 21	21
Ataxia telangiectasia	4
その他	33
二次性T細胞減少症	117
心奇形	30
多発奇形	23
消化器奇形	15
third spaceへのloss	15
先天性白血病	4
その他	30
早産のみ	29
Variant SCID	12
不明	117

Kwan et al. 2014 JAMA

DiGeorge症候群

- 胚形成初期における第3および第4咽頭嚢の異常形態発生が原因
- 胸腺低形成による易感染性
- 副甲状腺低形成による低Ca血症
- 特異的顔貌
- 先天性心疾患

症状に個人差が大きく、SCIDと同様に診断される前に感染症で死亡する症例もある。

DiGeorge症候群

- 多くの症例で染色体22q11.2欠損が原因



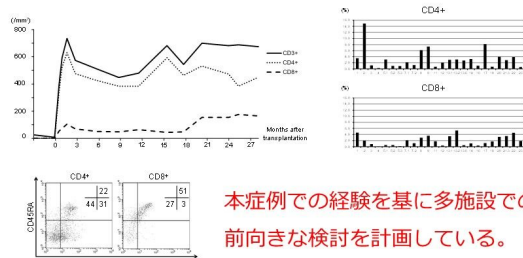
我々の確立した網羅的遺伝子解析ではコピー数解析により22q11.2欠失も検出可能



- 治療法は胸腺移植が標準的だが、世界でも実施可能な施設は1~2施設である。

DiGeorge症候群に対する臍帯血移植

名古屋大学小児科では、DiGeorge症候群に対する非血縁間臍帯血移植に世界で初めて成功し、良好な免疫能再構築を確認した。



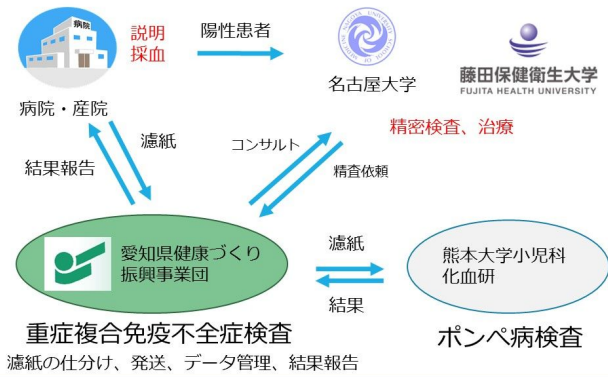
本症例での経験を基に多施設での前向きな検討を計画している。

D Kojima et al. 2016 JACI

SCID・ポンペ病 マススクリーニング

- 愛知県健康福祉部児童家庭課も了解済み
- 事務局：愛知県健康づくり振興事業団
- 事業費：保護者負担

新しい新生児マススクリーニング



ロードマップ

2016年8月 10月 2017年1月 4月

名古屋大学小児科 藤田保健衛生大学小児科

- 倫理委員会承認
- 病院・産院への宣伝活動
- 一般への啓蒙
- パンフレット作製

愛知県健康づくり振興事業団

- 検査費用の確定
- 検査機器準備
- 予備検査開始
- 専用濾紙の発注

● スクリーニング開始

実施手順

1. 産婦人科施設にて保護者へ説明
2. 同意を得られた新生児から、通常のろ紙血採取と同時に専用ろ紙で2スポット余分に採血

新しい新生児スクリーニング検査用採血ろ紙			
検体種別	初回採血	再採血	検体番号
医療機関名			
フリガナ			
母氏名			
フリガナ			
児氏名			
フリガナ			
出生日	年 月 日	在胎週数	週
採血日	年 月 日	出生体重	g
備考	採血欄		

実施手順

1. 産婦人科施設にて保護者へ説明
2. 同意を得られた新生児から、通常のろ紙血採取と同時に専用ろ紙で2スポット余分に採血
3. 専用ろ紙を通常のろ紙血と一緒に、愛知県健康づくり振興事業団へ送付
4. 事業団から結果連絡（検体受付翌々水曜日）
5. 一定期間ごとに事業団から産婦人科施設へ費用請求

検査費用

- 検査費用、郵送費、事務手数料等
計6000円（税込）
- 採血費用は、各施設で設定。
- 再検査費用も含む。精密検査等は医療保険で対応。

今後の課題

- 早産児おけるTRECの最適なカットオフ値の設定。
- 継続的に本マススクリーニングを行うためには、多くの保護者の同意が必要。
- 初年度目標検査数 10000件
(愛知県年間出生数 65000人)

