

## 重症複合免疫不全症及び毛細血管拡張性運動失調症の迅速遺伝子診断

小倉 友美 1)、加藤 環 2)、Amit Rawat 3)、釜江 智佳子 2)、今井 耕輔 4)、  
金兼 弘和 4)、内山 徹 5)、野々山 恵章 1)

- 1) 防衛医科大学校小児科 2) 自衛隊中央病院小児科  
3) department of Paediatrics, Advanced Paediatric Centre, PGIMER, Chandigarh, India  
4) 東京医科歯科大学小児科 5) 国立成育医療研究センター研究所 成育遺伝研究部

### 研究要旨

重症複合免疫不全症 (severe combined immunodeficiency; SCID) は生後早期より易感染性を示す重篤な遺伝子異常症であり、根治治療を行わなければ死亡するため、早期の診断が重要である。我々は次世代シーケンサー (Ion PGM) を用いてSCID及び毛細血管拡張性運動失調症 (Ataxia Telangiectasia; AT) の迅速診断を行っている。2014.12-2018.3にSCIDパネルのターゲットシーケンスを依頼された102例 (うち保因者疑い2例、AT4例) に対して、TREC/KREC解析およびターゲットシーケンスを行った。SCID疑い 27/42例、CID疑い13/31例、その他のPID1/23例、保因者2/2例、AT2/4例で原因遺伝子が判明した。迅速に原因遺伝子が判明し、適切な治療法を選択することが可能となった。原因遺伝子不明であっても、放射性感受性SCIDではないことが判明し、治療選択に重要であった。臨床像が非典型的で、TREC低値の症例ではSCID遺伝子の変異が原因であることがあり、SCIDパネルによる網羅的遺伝子解析が有用であった。

### A. 研究目的

SCIDはTリンパ球の数や機能の著しい異常に加え、無又は低ガンマグロブリン血症を伴う原発性免疫不全症である。現在までに20以上の原因遺伝子が同定されている。乳児期早期に重症感染症で発症し、根治治療を行わなければ生後1年以内に致死的となる。根治治療は造血細胞移植であるが、感染症を合併すると予後不良であるため、感染症罹患前の早期診断が重要である。

また、ATはTREC低値を示す疾患である。

我々は次世代シーケンサー (Ion PGM) を用いてSCID及び毛細血管拡張性運動失調症 (Ataxia Telangiectasia; AT) の迅速診断を行っており、臨床検体を用いて検討した。

### B. 研究方法

症例は2014年12月から2018年3月に、SCIDパネルのターゲットシーケンスを依頼された102例 (うち保因者疑い2例、AT4例)。送付されたgDNA検体からTREC/KREC解析及びSCIDパネルのターゲットシーケンスを行った。SCIDパネルに含まれるのは以下の29遺伝子。

Gene		
<i>ADA</i>	<i>DCLRE1C</i>	<i>PRKDC</i>
<i>AK2</i>	<i>FOXN1</i>	<i>PTPRC</i>
<i>ATM</i>	<i>IL2RG</i>	<i>RAC2</i>
<i>CD247</i>	<i>IL7R</i>	<i>RAG1</i>
<i>CD3D</i>	<i>JAK3</i>	<i>RAG2</i>
<i>CD3E</i>	<i>LCK</i>	<i>RMRP</i>
<i>CD3G</i>	<i>LIG4</i>	<i>STAT5B</i>
<i>CD8A</i>	<i>MAGT1</i>	<i>STIM1</i>
<i>CORO1A</i>	<i>NHEJ1</i>	<i>ZAP70</i>
<i>CRACMI</i>	<i>PNP</i>	

(倫理面への配慮)

全患者検体は匿名化された。患者またはその代諾者に遺伝子解析の説明を行い、同意を得た。本研究は防衛医科大学校倫理委員会の審査、承認を受けている。

### C. 研究結果

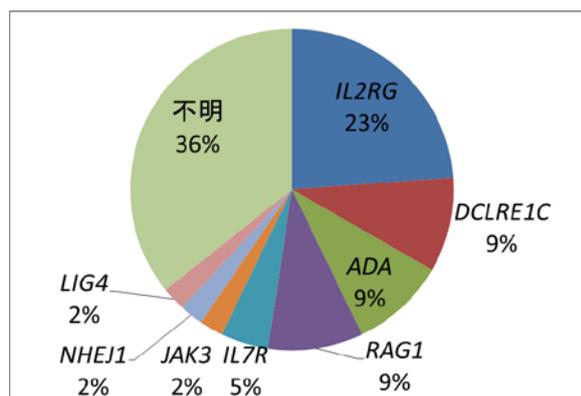
#### 1. 症例

症例(N=96)	PID(SCID,CID,その他)			
	男性	女性	不明	
性別	53(55%)	32(33%)	11(12%)	
発症時年齢(歳)	≤1	>2	不明	
	55(57%)	40(42%)	1(1%)	
TREC (copies/μgDNA)	0	低値(1-1000)	正常(≥1000)	不明
	62(65%)	11(11%)	21(22%)	2(2%)
感染症	有	無	不明	
	51(53%)	3(3%)	42(44%)	
移植 <sup>1)</sup>	有	無	不明	
	4(4%)	65(68%)	27(28%)	
生死 <sup>1)</sup>	生	死	不明	
	54(56%)	26(27%)	16(17%)	

SCID疑い(TREC 0-低値、1歳以下)42例、CID疑い(TREC 0-低値、2歳以上)31例、その他のPID(TREC正常)23例、保因者の疑い2例、AT4例の計102例。

## 2. 遺伝子検査結果

SCID疑い42例中27例(64%)で原因遺伝子が判明した。



解析後の治療(追跡6例)は4例(IL2RG, DCLRE1C, IL7R, 不明)移植、うち3例生存、1例死亡。2例(ADA)酵素補充、生存。

CID疑い31例中4例(IL2RG 2例、LIG4 2例)、その他のPID23例中1例(STIMI)、保因者2例中2例(DCLRE1C)、AT4例中2例(ATM)で原因遺伝子が判明した。

## D. 考察

迅速に原因遺伝子が判明し、適切な治療法を選択することが可能となった。

原因遺伝子が同定できない場合であっても、放射感受性SCIDではないことが判明し、治療選択に重要であった。

臨床像が非典型的で、TREC低値の症例ではSCID遺伝子の変異が原因であることがあり、

SCIDパネルによる網羅的遺伝子解析が有用である。

## E. 結論

SCID疑い42例中27例(64%)で原因遺伝子が判明した。迅速に診断し、適切に治療介入し得た。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

なし

### 2. 学会発表

1) 北インドの単一施設における優勝複合免疫不全及び毛細血管拡張性運動失調症の解析  
小倉友美、加藤環、Amit Rawat、釜江智佳子、今井耕輔、野々山恵章

## G. 知的財産権の出願・登録状況

なし