

原発性免疫不全症候群の診断基準・重症度分類および診療ガイドライン の確立に関する研究

研究分担者 小原 収 かずさDNA研究所 副所長

研究要旨

原発性免疫不全症の遺伝学的検査が保険収載された事により、安定的な確定診断への道が開かれた。しかし、必ずしも遺伝学的検査による確定診断の成功率が高くない本症候群において、この保険検査とこれまでの臨床研究を相互補完的に実施していく体制の実現は、原発性免疫不全症の症例蓄積を基礎とした診断基準・重症度分類の確立のために重要な役割を果たすと考えられる。本年度は、こうした新しい継続性を担保された診断システムと連携した臨床研究を実際にどのように運用していくかについて検証を行った。

A. 研究目的

多様な臨床的な症状を呈する原発性免疫不全症の確定診断には、遺伝子検査が重要な役割を果たす。これまで、種々の原発性免疫不全症の診断基準を確定する事を最終的な目的として、本分担者は原発性免疫不全症の既知原因遺伝子の遺伝子解析依頼を本研究班構成メンバーから受け入れ、その解析結果をフィードバックすることにより、遺伝学的検査による確定診断のための情報を蓄積してきた。

しかし、平成28年度から原発性免疫不全症の遺伝学的検査が保険収載されたことを受け、保険検査として行われる遺伝子検査と臨床研究を適切に仕分けしながらも、連携した形で遺伝子関連検査を実施する体制の構築を目指している。本研究では、その新しい体制確立のための検査と臨床研究の間の仕分けと、検査で生じた未診断例を診断するための臨床研究の実施体制を検討した。

B. 研究方法

診断のための遺伝子検査を目的として、免疫

不全症の臨床症状に応じた検査対象の遺伝子パネルを本研究班及び日本免疫不全・自己炎症学会のワーキンググループにより策定してもらった。さらに、保険点数内でこれらの免疫不全症の診断目的のための遺伝子検査が実現できるように、それぞれの疾患パネルを用いた次世代シーケンシング（イルミナ社 NextSeq500）による検査パイプラインを構築し運用した。こうした臨床検査で未診断に終わった症例について、担当医が新たに患者から臨床研究への同意をいただくことを条件として、検査では分析対象外であった情報まで臨床研究として精査する体制を試験的に稼働させた。これにより、確定診断に至るまでのコストを上げることなく、より正確な診断の実現可能性を検討した。（倫理面への配慮）

当初検査として依頼された検体の解析は、検査結果報告で完結する。そのため、臨床研究として精査を行う症例については、それぞれの研究分担者施設において倫理審査承認を受けた計画に従って、患者からの臨床研究への同意を新たにいただいた上で実施された。本分担者は、

新たな患者からの同意があることを確認した上で、高いセキュリティの下に遺伝子解析データを他の研究分担者に提供した。

C. 研究結果

保険検査の終了後に、未診断症例について臨床研究として精査するための流れを整理した。保険検査データの二次利用に当たり、倫理的問題が生じないように十分な配慮をし、臨床研究としての追加精査への患者同意などを文書として確認するフローを確立した。これによって、遺伝子検査の追加コストを発生させずに、効率的に検査データの再利用によってより広範な原因遺伝子探索が可能となった。

D. 考察

これまでの PIDJ ネットワークでの原発性免疫不全症遺伝子解析の経験を活かし、限られたコストで効率的に遺伝子解析を実施するフローを立ち上げた。しかし、未だ我が国での免疫不全症の遺伝学的検査をトータルとしてより効率化するための取り組みは不足しており、今後日本免疫不全・自己炎症学会の主導の下に、遺伝子だけではない分子レベルでの表現型情報を測れる体制ができることが重要であると考える。

E. 結論

継続的に患者様とそのご家族に遺伝学的検査を提供できる体制の実現という第一歩は踏み出したが、今後、本臨床研究での取り組みだけでなく、迅速な診断と治療法の選択を実現するためには新しいオミックス計測などの臨床現場への導入も急務だと考えられる。遺伝子の構造解析に加えて、そうしたたんぱく質や RNA レベルの計測を検査として提供できる体制の構築も検討していくべき時期が来ていると考えている。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Boisson B, Honda Y, Ajiro M, Bustamante J, Bendavid M, Gennery AR, Kawasaki Y, Ichishima J, Osawa M, Nihira H, Shiba T, Tanaka T, Chrabieh M, Bigio B, Hur H, Itan Y, Liang Y, Okada S, Izawa K, Nishikomori R, **Ohara O**, Heike T, Abel L, Puel A, Saito MK, Casanova JL, Hagiwara M, Yasumi T. Rescue of recurrent deep intronic mutation underlying cell type-dependent quantitative NEMO deficiency. *J Clin Invest.* 2019 Feb 1;129(2):583-597. doi: 10.1172/JCI124011.

2) Kamae C, Imai K, Kato T, Okano T, Honma K, Nakagawa N, Yeh TW, Noguchi E, Ohara A, Shigemura T, Takahashi H, Takakura S, Hayashi M, Honma A, Watanabe S, Shigemori T, **Ohara O**, Sasaki H, Kubota T, Morio T, Kanegane H, Nonoyama S. Clinical and Immunological Characterization of ICF Syndrome in Japan. *J Clin Immunol.* 2018 Nov;38(8):927-937. doi: 10.1007/s10875-018-0559-y.

3) Iwanami K, Okano T, **Ohara O**, Morio T. Recurrent Acute Abdomen as the Main Manifestation of Hereditary Angioedema. *Intern Med.* 2019 Jan 15;58(2):213-216. doi: 10.2169/internalmedicine.1559-18.

4) Okano T, Imai K, Tsujita Y, Mitsuiki N, Yoshida K, Kamae C, Honma K, Mitsui-Sekinaka K, Sekinaka Y, Kato T, Hanabusa K, Endo E, Takashima T, Hiroki H, Yeh TW, Tanaka K, Nagahori M, Tsuge I, Bando Y, Iwasaki F, Shikama Y, Inoue M, Kimoto T, Moriguchi N, Yuza Y, Kaneko T, Suzuki K, Matsubara T, Maruo Y, Kunitsu T, Waragai T, Sano H, Hashimoto Y, Tasaki K, Suzuki O, Shirakawa T, Kato M, Uchiyama T, Ishimura M, Tauchi T, Yagasaki H, Jou ST, Yu HH, Kanegane H, Kracker S, Durandy A, Kojima D, Muramatsu H, Wada T, Inoue Y, Takada H, Kojima S, Ogawa S, **Ohara O**, Nonoyama S, Morio T. Hematopoietic stem cell transplantation for progressive combined immunodeficiency and lymphoproliferation in patients with activated phosphatidylinositol-3-OH kinase δ syndrome type 1. *J Allergy Clin Immunol.* 2019 Jan;143(1):266-275. doi: 10.1016/j.jaci.2018.04.032.

2. 学会発表

1. 釜江智佳子、今井耕輔、加藤環、岡野翼、本間健一、中川紀子、葉姿汶、野口恵美子、小原收、佐々木裕之、久保田健夫、森尾友宏、金兼弘和、野々山恵章、複合免疫不全症としての ICF 症候群 東京（国内）
2019年2月2日
2. Honda Y, Yasumi T, Isa M, Nihira H, Shiba T, Shimodera S, Shibata H, Tanaka T, Izawa K, Kawasaki Y, Ajiro M, Saito M, Hagiwara M, **Ohara O**, Yoshida S, Okada S, Boisson B, Casanova J-L, Nishikomori R, Heike T, Takita J. A deep intronic mutation uses cell-type dependent quantitative NEMO deficiency that can be rescued by a CLK inhibitor 東京（国内）2019年2月2日
3. 戸澤雄介、Abdrabou Shima, 野川奈津子、西内律雄、石田敏章、佐野秀樹、鈴木雄一、小林良二、**小原 收**、成戸卓也、今井耕輔、小林邦彦、有賀 正 12、山田雅文、新たに診断した残存活性を有する遺伝性葉酸吸収不全症例と既報 3 症例との比較検討 東京（国内）2019年2月2日
4. **小原 收**、免疫不全症・自己炎症疾患の遺伝学的検査が直面する課題 東京（国内）
2019年2月2日

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
特になし
2. 実用新案登録
特になし
3. その他
特になし