

分担研究課題名：原発性免疫不全症スクリーニング体制の構築

研究分担者：今井 耕輔（防衛医科大学校医学教育部医学科小児科学講座・教授）

研究要旨

令和 6 年度末時点で、全国 47 都道府県に、重症の原発性免疫不全症である、重症複合免疫不全症 (SCID)、B 細胞欠損症 (BCD) に対する新生児スクリーニングが、脊髄性筋萎縮症 (SMA) とともに導入された。特に、こども家庭庁の令和 5 年度補正予算および、各自治体予算により、SCID および SMA に対する 27 都府県での公費スクリーニング実証事業が始まった。残りの自治体でも任意検査として導入されている。これと並行し、任意検査を行ってきた自治体に対して、令和 6 年末時点の検査結果についての調査研究を行った。また、日本免疫不全・自己炎症学会 (JSIAD) 新生児スクリーニングワーキンググループの拡充をはかり、厚生労働省難治性疾患政策研究事業研究班と協働で新生児スクリーニングガイドラインの作成を行った。令和 7 年度には、令和 6 年度の実証事業対象地域と対象外地域との比較を行い、診断率・予後等の評価を行う予定である。

研究協力者

若松 学（名古屋大学大学院医学系研究科小児科学・助教）
村松 秀城（名古屋大学大学院医学系研究科小児科学・准教授）
花井 潤師（北海道薬剤師会公衆衛生検査センター・技術顧問）
富士 勝（株式会社札幌イムノ・ダイアグノスティック・ラボラトリー・顧問）

リーニングが、脊髄性筋萎縮症 (SMA) とともに導入された。さらに、こども家庭庁による令和 5 年度補正予算により、SCID および SMA に対する 27 都府県での公費スクリーニング実証事業が始まり、任意検査を行っている自治体も加えると全都道府県に導入された。本研究では、実証事業開始前後までの調査研究を行った。

A. 研究目的

重症の原発性免疫不全症 (PID) である、重症複合免疫不全症 (SCID)・B 細胞欠損症 (BCD) は、従来の古典的基準からも、新生児スクリーニング対象疾患として適している。そのため、TREC (T 細胞受容体遺伝子再構成産物)、KREC (Ig κ 鎖遺伝子再構成産物) の定量 PCR を用いた検査方法も、令和 1～3 年度 AMED 研究班 (核酸検出等の方法を用いた原発性免疫不全症等治療可能な新生児・小児期疾患に対する新生児スクリーニング法の開発研究班) の成果もあり、確立した。その前後、平成 29 年 (2017 年) の愛知県での検査開始を皮切りに、大部分が保護者負担による任意検査ではあるものの、令和 5 年度末までには、全国 37 都道府県に対する新生児スク

B. 研究方法

実証事業では、説明同意書、リーフレットが標準化され、各自治体で共通して使用される。その中では、検査の同意と検査結果の研究への活用について、明記されている。

そこで、本研究では、2 段階に分けて調査を行っている。すなわち、各自治体における検体検査機関に対して調査を行い、これまでにを行った検査数、精密検査数等を把握する。次に各自治体が提携している精査医療機関である、日本免疫不全・自己炎症学会 (JSIAD) の連携施設に対して、精査対象となった個々の症例に対する調査を行い、日本免疫不全・自己炎症学会 (JSIAD) が整備した PIDJ2 レジストリも用いて、病型、臨床像、治療、予後等について検討した。

(倫理面への配慮)

研究計画については、令和5年度末に名古屋大学倫理委員会にて承認済みである。

C. 研究結果

方法に従い、検体検査機関および精査医療機関に対する調査を行った。PIDスクリーニングは、34検査施設で行われていた。5種類のキットが使われており、内訳としては、レビティ(16施設)、積水(9施設)、島津ダイアグノスティックス(3施設)、KMB(3施設)、サーモフィッシャー(2施設)であった。どのキットも、TREC、KREC、SMN1を測定するキットであった。

令和6年度末時点では、結果を解析中ではあるが、中間結果では、新生児891,623例中、再採血による再検査数は、TREC:1393例(0.16%)、KREC:1119例(0.14%)、TREC+KREC:97例(0.01%)であり、総数2609例(0.29%)であった。これは、当初、カットオフ値の設定が低めであったことによるものであり、2020年以降については、TREC:809例(0.10%)、総数2025例(0.25%)となっている。これまでの検討により、早産・低出生体重児の場合、TREC低値となることが多く、その場合は、精密検査にいたってない事も多い。そのため、精密検査症例は、TREC:379例(0.04%)、KREC:213例(0.03%)、TREC+KREC:36例(0.004%)であり、総数628例(0.077%)であった。これも、2020年以降については、TREC:265例(0.03%)、総数514例(0.063%)であり、1577例に1例が精密検査となっている。キットや検査施設により、この率は様々であり、今後精度管理の上でも検討が必要である。精密検査された中で、SCIDと診断された例は9例(約10万出生に1例)、胸腺機能低下症が8例であった。この期間にNBS以外で判明したSCIDは、32例であり、約11万出生に1例と考えられた。一方、BCDの代表であるX連鎖無ガンマグロブリン血症と診断された例は、8例(約10万出生に1例)であった。また同時期にNBS以外で判明したXLAは20例、その他のBCDが12例であった。NBS発見例と、感染症等での発見例についての予後等の違いについて、さらに検討する予定である。

また、体制構築のために、日本免疫不全・自己炎症学会(JSIAD)新生児スクリーニングWGの拡充をはかり、厚生労働省難治性疾患政策研究事業研究班と協働で新生児スクリーニングガイドラインの作成を行った。

D. 考察

平成29年(2017年)の愛知県での開始を皮切りに、47都道府県でPID/SMAスクリーニングの実用化がなされている。これにより、すでに複数例のSCIDおよびT細胞減少症が発見され、適切な検査、治療を受けている(Wakamatsu M, et al, J Clin Immunol 2023, および私信)。その中には、新規遺伝子の同定につながった例もある⁵。

再採血による再検査数、精密検査数については、検査になれてくるに従って、減少していく傾向にあるが、早産、低出生体重児の再採血、精密検査基準の策定については、厚労省研究班、JSIAD、さらに新生児科とも協働して、データの解析とともに、標準化の策定が必要であると考えられる。

後方視的検討の結果、約10万例に1例のSCIDおよびXLAが発見された。これらの症例の予後の評価については、現在調査中である。

E. 結論

長年の取り組みの結果と令和5年度に発足した子ども家庭庁のご尽力により、SMAと同時にSCIDスクリーニングを実証事業という形ではあるが、公費で行う事が可能となった。令和7年度は、後方視的検討の解析と、予後に対する影響について、検討し、報告することを目標とする。令和8年度以降に全国での公費スクリーニング実現に寄与することができるよう、引き続き尽力したい。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Shibata H, Nakajima D, Konno R, Hijikata A, Higashiguchi M, Nihira H, Shimodera S, Miyamoto T, Nishitani-Isa M, Hiejima E, Izawa K, Takita J, Heike T, Okamura K, Ohnishi H, Ishimura M, Okada S, Yamashita M, Morio T, Kanegane

- H, Imai K, Nakamura Y, Nonoyama S, Uchiyama T, Onodera M, Nishikomori R, Ohara O, Kawashima Y, Yasumi T. A Non-targeted Proteomics Newborn Screening Platform for Inborn Errors of Immunity. *J Clin Immunol*. 2024 Oct 25;45(1):33
- 2) Tateishi S, Shimizu S, Moriya K, Kanegane H, Imai K. A deep intronic BTK variant underlies X-linked agammaglobulinemia. *J Clin Immunol*. 2024 Apr 5;44(4):89
 - 3) Kimizu T, Nozaki M, Okada Y, Sawada A, Morisaki M, Fujita H, Irie A, Matsuda K, Hasegawa Y, Nishi E, Okamoto N, Kawai M, Imai K, Suzuki Y, Wada K, Mitsuda N, Ida S. Multiplex Real-Time PCR-Based Newborn Screening for Severe Primary Immunodeficiency and Spinal Muscular Atrophy in Osaka, Japan: Our Results after 3 Years. *Genes (Basel)*. 2024;15(3):314.
 - 4) Kanegane H, Endo A, Okada S, Ohnishi H, Ishimura M, Nishikomori R, Imai K, Nonoyama S, Muramatsu H, Wada T, Kuga A, Sakamoto K, Russo-Schwarzbaum S, Chu LH, McCoy B, Li Z, Yel L. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of 20% subcutaneous immunoglobulin (Ig20Gly) administered weekly or every 2 weeks in Japanese patients with primary immunodeficiency diseases: a phase 3, open-label study. *Immunother Adv*. 2024;4(1):ltae001.
 - 5) Materna M, Delmonte OM, Bosticardo M, ... Imak K, ... Casanova JL, Béziat. The immunopathological landscape of human pre-TCR α deficiency: from rare to common variants. *Science*, 2024; 383(6686):eadh4059.
2. 学会発表
- 1) 今井耕輔. 日本における原発性T細胞減少症・B細胞減少症に対する新生児スクリーニング(Newborn screening for primary T and B cell deficiency in Japan)(英語). 第127回日本小児科学会学術集会, 福岡市, 2024. 4. 21
 - 2) 井上翔太, 森谷邦彦, 栄裕介, 田上裕司, 横井太郎, 小倉弘嗣, 星野柚紀, 酒井祐貴, 立石昇一朗, 萩原秀俊, 廣瀬文, 武純也, 仁紙千尋, 鈴木秀一, 關中佳奈子, 今井耕輔. 当院におけるX連鎖無ガンマグロブリン血症10例の臨床的特徴の検討. 第127回日本小児科学会学術集会, 福岡市, 2024. 4. 21
 - 3) 今井耕輔. 「免疫」を知って感染対策に活かそう!～新型コロナ感染症を中心に. 第35回日本小児科医会フォーラム, さいたま市, 2024. 6. 8
 - 4) 松田諒, 伊達木澄人, 橋本邦生, 大坪善数, 森内浩幸, 廣瀬文, 仁紙千尋, 森谷邦彦, 今井耕輔. 拡大新生児スクリーニングにてTREC低値を契機にFOXN1遺伝子ヘテロ接合性新規バリエーションを検出した双生児例. 第51回日本マスキング学会学術集会, 熊本市, 2024. 8. 24
 - 5) 今井耕輔. ALPID ～ Autoimmune Lympho Proliferative Immunodeficiency Diseases ～ 単一遺伝子異常による自己免疫・リンパ増殖性免疫不全症. 第52回日本臨床免疫学会総会, 東京都, 2024. 10. 10
 - 6) 今井耕輔. こどもの免疫とワクチン. こどもの健康週間市民公開講座, 所沢市, 2024. 10. 27
 - 7) Sanami Takada, et al. Deficiency of PNKP, a factor of DNA repair pathway, can be related to immunodeficiency with B cell defects. 21st Biennial Meeting of the European Society for Immunodeficiencies, Marseille, France, 2024. 10. 18
 - 8) 仁平寛士, 中島大輔, 井澤和司, 川島祐介, 柴田洋史, 村上孝作, 大西秀典, 岡田賢, 山下基, 森尾友宏, 金兼弘和, 今井耕輔, 内山徹, 小野寺雅史, 石川尊士, 河合利尚, 滝田順子, 西小森隆太, 小原収, 八角高裕. 乾燥ろ紙血を用いた non-target プロテオーム解析による IFN signature は先天性免疫異常症の早期診

断を可能とする．第 52 回日本臨床免疫
学会総会，東京都，2024. 10. 10

本臨床免疫学会総会，東京都，
2024. 10. 10

- 9) 板倉卓司，木村直樹，佐々木広和，細矢
匡，今井耕輔，保田晋助．免疫抑制治療
下の成人膠原病患者における免疫指標と
しての TREC/KREC 測定の意義. 第 52 回日

G．知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)
該当案件なし

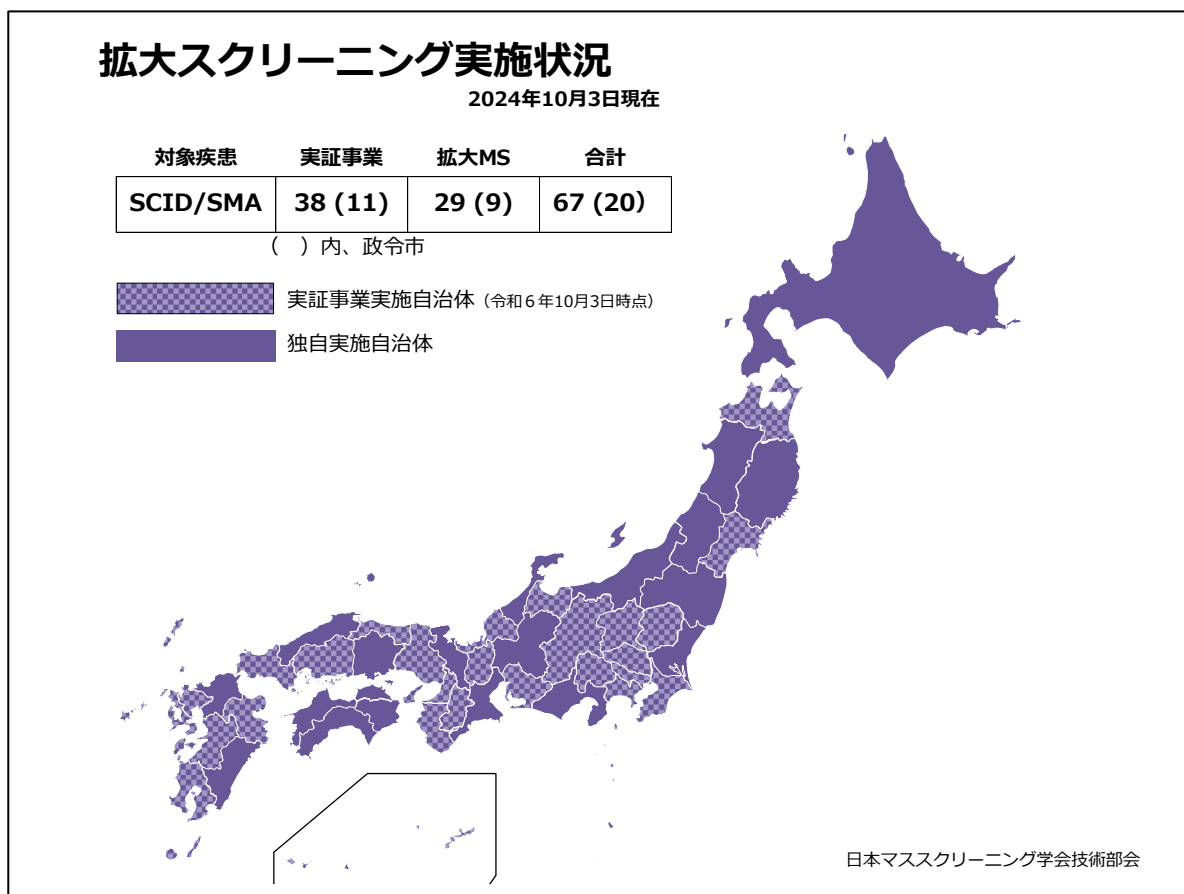


図 1：拡大スクリーニングの実施状況 (<https://www.jsms.gr.jp/contents04-02.html>)