

**厚生労働科学研究費補助金（難治性政策研究事業）  
分担研究報告書**

遺伝子検査の臨床的妥当性、有用性の評価と遺伝子診断に関する研究

研究代表者	西小森隆太	久留米大学・医学部小児科・教授
研究分担者	井澤和司	京都大学・大学院医学研究科発達小児科学・助教
研究分担者	石村匡崇	九州大学・九州大学病院総合周産期母子医療センター（小児科）・助教
研究分担者	岡田 賢	広島大学・大学院医系科学研究科・教授
研究分担者	小原 收	公益財団法人かずさ DNA 研究所・ゲノム事業推進部・副所長兼部長
研究分担者	金澤伸雄	兵庫医科大学・医学部皮膚科学・主任教授
研究分担者	八角高裕	京都大学・大学院医学研究科発達小児科学・准教授
研究協力者	田中征治	久留米大学・医学部小児科・講師
研究協力者	後藤憲志	久留米大学・医学部感染制御部・講師
研究協力者	江口克秀	九州大学・九州大学病院 小児科・助教
研究協力者	幸伏寛和	九州大学・九州大学病院 総合周産期母子医療センター（小児科）・医員
研究協力者	藪田素史	九州大学・大学院医学研究院 成長発達医学・大学院生
研究協力者	木下恵志郎	九州大学・九州大学病院 小児科・医員
研究協力者	土居岳彦	広島大学病院・助教
研究協力者	溝口洋子	広島大学病院・医科診療医
研究協力者	津村弥来	広島大学・大学院医系科学研究科・研究員
研究協力者	佐倉文祥	広島大学・大学院医系科学研究科・大学院生
研究協力者	江藤昌平	広島大学・大学院医系科学研究科・大学院生
研究協力者	野間康輔	広島大学・大学院医系科学研究科・大学院生
研究協力者	日衛嶋栄太郎	京都大学・大学院医学研究科発達小児科学・助教
研究協力者	本田吉孝	京都大学・大学院医学研究科発達小児科学・医員
研究協力者	栗屋智就	京都大学・大学院医学研究科・特定助教
研究協力者	阿部純也	北野病院・小児科・副部長
研究協力者	仁平寛士	京都大学・大学院医学研究科発達小児科学・大学院生
研究協力者	伊佐真彦	京都大学・大学院医学研究科発達小児科学・大学院生
研究協力者	前田浩一	京都大学・大学院医学研究科発達小児科学・大学院生
研究協力者	宮本由可子	京都大学・大学院医学研究科発達小児科学・大学院生
研究協力者	金城紀子	琉球大学・大学院医学研究科育成医学(小児科)講座・助教
研究協力者	石川智朗	奈良県立医科大学・小児科・助教
研究協力者	葉山惟大	日本大学・医学部板橋病院皮膚科学分野・助教
研究協力者	国本佳代	和歌山県立医科大学・皮膚科・助教

## 研究要旨

自己炎症性疾患は、自然免疫関連遺伝子異常を主たる原因とし、全身炎症や多臓器障害を呈する稀少疾患群である。診断に関しては遺伝子解析が重要な位置を占める。

今年度は、厚生労働省“難病領域における検体検査の精度管理体制の整備に資する研究”班と連携し、NLRP3 遺伝子の変異情報の集積、検体検査に関する制度管理についての検討を行った。また遺伝子検査結果に関する解釈について、専門家でのコンセンサスを得るために、それぞれの遺伝子解析結果に対する解釈の情報を収集した。

## A. 研究目的

自己炎症性疾患は、自然免疫関連遺伝子異常を主たる原因とし、全身炎症や多臓器障害を呈する稀少疾患群である。診断に関しては遺伝子解析が重要な位置を占める。そのため遺伝子検査の精度管理体制の整備、ならびに遺伝子検査結果に関する専門家におけるコンセンサスが重要と考えられる。本課題においては上記体制を整えるための基盤構築を行う。

## B. 研究方法

厚生労働省“難病領域における検体検査の精度管理体制の整備に資する研究”班と連携し、遺伝子の変異情報の集積、検体検査に関する制度管理についての検討を行う。また遺伝子検査結果に関する解釈について、専門家でのコンセンサスを得るために、それぞれの遺伝子解析結果に対する解釈の情報を収集した。

### (倫理面への配慮)

患児及びその家族の遺伝子解析の取扱に際しては、“ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針”及び文部科学省研究振興局長通知に定める細則に沿い、提供者その家族血縁者その他の関係者の人権及び利益の保護について十分配慮しながら研究する。

## C. 研究結果

NLRP3 遺伝子の変異情報の集積、検体検査に関する制度管理についての検討を行った(資料12)。また各遺伝子検査結果に対する解釈の情報を収集した。結果に対

する解釈について、専門家間での大きな相違は認められなかった。しかしながら解釈内容が異なる部分もあり、記載表現が異なるためにやや異なる解釈となりうる変異も認められた。同情報に関しては令和3年2月の班会議で討議された。

## D. 考察

遺伝子変異の結果解釈に関して、専門家の間でも解釈や表現が異なるものに関しては、今後コンセンサスを得ていく必要がある。

## E. 結論

遺伝子の変異情報の集積、検体検査に関する制度管理を引き続き行う必要がある。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Koga T, Sato S, Mishima H, Migita K, Endo Y, Umeda M, Sumiyoshi R, Nonaka F, Fukui S, Kawashiri SY, Iwamoto N, Ichinose K, Tamai M, Nakamura H, Origuchi T, Ueki Y, Masumoto J, Agematsu K, Yachie A, Yoshiura KI, Eguchi K, Kawakami A. Next-generation sequencing of the whole MEFV gene in Japanese patients with familial Mediterranean fever: a case-control association study. *Clin Exp Rheumatol.* 2020;38 Suppl 127(5):35-41.
2. Matsuda T, Kambe N, Ueki Y, Kanazawa N, Izawa K, Honda Y, Kawakami A, Takei S, Tonomura K, Inoue M, Kobayashi H, Okafuji I, Sakurai Y, Kato N, Maruyama Y, Inoue Y, Otsubo Y, Makino T, Okada S, Kobayashi I,

Yashiro M, Ito S, Fujii H, Kondo Y, Okamoto N, Ito S, Iwata N, Kaneko U, Doi M, Hosokawa J, Ohara O, Saito MK, Nishikomori R. Clinical characteristics and treatment of 50 cases of Blau syndrome in Japan confirmed by genetic analysis of the NOD2 mutation. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(11):1492-9.

3. Moriya K, Kadowaki S, Nakano T, Akarcan SE, Kutukculer N, Aksu G, Sasahara Y, Kure S, Ohnishi H, Casanova JL, Puel A, Fukao T. The IL1RN Mutation Creating the Most-Upstream Premature Stop Codon Is Hypomorphic Because of a Reinitiation of Translation. *J Clin Immunol.* 2020;40(4):643-5.

4. Nakajima D, Kawashima Y, Shibata H, Yasumi T, Isa M, Izawa K, Nishikomori R, Heike T, Ohara O. Simple and Sensitive Analysis for Dried Blood Spot Proteins by Sodium Carbonate Precipitation for Clinical Proteomics. *J Proteome Res.* 2020;19(7):2821-7.

5. Nihira H, Izawa K, Ito M, Umabayashi H, Okano T, Kajikawa S, Nanishi E, Keino D, Murakami K, Isa-Nishitani M, Shiba T, Honda Y, Hijikata A, Yasu T, Kubota T, Hasegawa Y, Kawashima Y, Nakano N, Takada H, Ohga S, Heike T, Takita J, Ohara O, Takei S, Takahashi M, Kanegane H, Morio T, Iwaki-Egawa S, Sasahara Y, Nishikomori R, Yasumi T. Detailed analysis of Japanese patients with adenosine deaminase 2 deficiency reveals characteristic elevation of type II interferon signature and STAT1 hyperactivation. *J Allergy Clin Immunol.* 2021.

## 2. 学会発表

1. 西小森隆太. インターフェロノパチー. 第3回日本免疫不全・自己炎症学会総会・学術集会. 2020.2.15 (東京)

2. 西小森隆太. 家族性地中海熱アップデート. 第64回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2020.9.3 (web開催)

3. 西小森隆太. 自己炎症性疾患：自然免疫系の遺伝性炎症性疾患 脊椎関節炎との接点. 第30回日本脊椎関節炎学会. 2020.9.26 (web開催)

4. 前田由可子, 本田吉孝, 井澤和司, 芝剛, 田中孝之, 東口素子, 加藤健太郎, 宮本尚幸, 伊佐真彦[西谷], 仁平寛士, 柴田洋史, 日衛嶋栄太郎, 滝田順子, 西小森隆太. 免疫疾患の遺伝的背景 新規機能解析系による MEFV バリエントの病原性評価・分類の試み. 第43回日本臨床免疫学会総会. 2020.10.15-17 (web開催)

## G. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし