

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

未診断原発性免疫不全症候群患者に対する網羅的遺伝子解析および治療の検討

研究分担者	大賀 正一	九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野	教授
研究協力者	石村 匡崇	九州大学病院総合周産期母子医療センター	助教（学内講師）
	江口 克秀	九州大学病院 小児科	助教
	園田 素史	九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野	博士課程

研究要旨

原発性免疫不全症候群(PID)は年々その原因遺伝子の報告が増えている。過去に診断未確定の PID 患者も次世代シーケンサーを用いた網羅的遺伝子解析によって診断確定に至り、機能解析や治療につながる可能性が示唆される。当科における未診断 PID 患者に対する網羅的遺伝子解析の成果について報告する。

A. 研究目的

原発性免疫不全症候群(PID)は近年400を超える原因遺伝子が報告されており、日々その報告は増えている。過去の遺伝子解析では同定されなかった未診断PID患者も次世代シーケンサーを用いた網羅的遺伝子解析を用いることで診断および治療につながる可能性がある。網羅的遺伝子解析によって新規PIDの診断に至り、機能解析および造血細胞移植(HCT)に至った自験例を報告する。

B. 研究方法

自己炎症性疾患(AID)を含むPID患者のうち、遺伝子解析にて変異が同定・報告されなかった未診断PID患者を対象とした。PIDパネルシーケンス(397遺伝子・かずさDNA研究所)および当教室が運用する全エクソームシーケンス(WES)によって新規PID患者を同定した。また診断に基づいた機能解析およびHCTの有用性について評価した。

(倫理面への配慮)

遺伝子解析は倫理委員会の承認後、対象患者と家族から同意書を取得し、必要に応じて遺伝カウンセリングを行った。

C. 研究結果

未診断PID患者においてPIDパネルシーケンスを行い、*TNFAIP3*, *MALTI*遺伝子に

それぞれ新規変異を認めるPID患者2家系を同定した。またWESによって*ALPK1*遺伝子異常によるROSAH症候群2名を同定した。これらの新規遺伝子変異の影響に関してはそれぞれ機能解析を行い、評価を行なった。

*TNFAIP3*遺伝子変異によるHA20の家系においては新規遺伝子変異による家系内でのさまざまな自己免疫疾患様の表現型を認めた。またLPS刺激による単球の細胞死を用いた解析系により、自己炎症性疾患のスクリーニングを行い、その有用性を報告した。

*MALTI*欠損症に関しては乳児期に診断確定に至らず、分類不能型免疫不全症として免疫グロブリン静注療法(IVIG)を行なっていた。経過中に炎症性腸疾患を併発した。8歳時に再度網羅的遺伝子解析を行い*MALTI*遺伝子に新規変異を同定した。診断にあたってはリンパ球サブセット解析および刺激実験によるT細胞、B細胞の機能評価を行なった。またこれらの解析に関してはt-distributed Stochastic Neighbor Embedding(t-SNE)を用いた高次元フローサイトメトリーアンalysisを用いた。診断確定後、血縁保因者からのHCTを行い、生着を得た。

ROSAH症候群患者は過去のAID関連遺伝子の解析では変異が同定されず、未診断AID患者としてステロイド、免疫抑制、生物学的製剤を併用しながら診療されていた。19歳時にWESによって*ALPK1*遺伝子に既知

の遺伝子変異を同定し確定診断に至った。また同様の特徴的な臨床症状から42歳の患者も同部位の変異を認め、2名のROSAH症候群(いすれもde novo)を診断した。現在iPS細胞を用いた機能解析を継続している。

D. 考察

未診断PID患者の網羅的遺伝子解析によって新規変異のPID患者を同定した。MALT1欠損症患者に関しては、確定診断後にHCTを用いた根治治療を行い、完全寛解を得た。新規PID遺伝子が次々と報告されている現在、過去に診断に至らなかった症例を再解析することによって、確定診断例が今後も増えると想定される。機能解析による新たな病態の解明や治療など臨床応用が期待され、今後も症例集積を継続していく。

E. 結論

未診断PID患者に対する網羅的遺伝子解析(再解析も含む)によって、HCTなどの根治療法につなげることができる。

F. 健康危険情報

介入研究でなく、これに関する情報はない。

G. 研究発表

1. 論文発表

Imai T, Shiraishi A, Nishiyama K, et al. Lipopolysaccharide-induced monocyte death in a novel ZnF7 domain mutation of TNFAIP3. J Allergy Clin Immunol Pract. 2020 Jun;8:2071-2074.

2. 学会発表

1)園田素史、山元裕之、石村匡崇ら.新規遺伝性自己炎症性疾患：ROSAH症候群のiPS細胞を用いた病態解析.第48回日本臨床免疫学会総会
2)Sonoda M, Ishimura M, Eguchi K, et al. Clinical features and lymphocyte functional analysis in patient with combined immunodeficiency (CID) due to novel MALT1 mutation.第3回日本免疫不全・自己炎症学会総会・学術集会

H. 知的財産権の出願・登録状況

以下いすれも該当なし。

1. 特許取得 2. 実用新案登録

3. その他