

TREC/KREC マスクリーニングにおける EBV に関連した原発性免疫不全に関する研究

研究分担者：村松秀城 名古屋大学医学部附属病院小児科・講師

研究要旨

2017 年度から愛知県で出生した新生児を対象に、TREC/KREC 測定による重症複合免疫不全症を含む原発性免疫不全症 (Severe combined immunodeficiency; SCID) の新生児マスクリーニングを実施し、2 人の SCID、Chediak-Higashi syndrome と考えられる新生児 1 例を含む 11 人の SCID 以外の原発性免疫不全の診断につながった。現在、同スクリーニングは全国の多数の地域に広がりつつあり、EBV-HLH に関与しうる疾患の同定に寄与する可能性がある。今後、精密検査例の統合的な解析を行うことで国内における現状の把握が必要である。

A. 研究目的

重症複合免疫不全症を含む原発性免疫不全症 (Severe combined immunodeficiency; SCID) の新生児マスクリーニングは海外で広く行われているが、国内では一部の地域で行われているのみである。我々は、全国に先駆けて 2017 年度から愛知県で出生した新生児を対象に、TREC/KREC 測定による新生児マスクリーニングを実施してきた。新生児マスクリーニングでは、SCID 以外の様々な原発性免疫不全もしばしば診断につながることもある。EBV 感染に関連する原発性免疫不全症が、TREC/KREC 測定により診断されることがあるか検討を行った。

B. 研究方法

2017 年 4 月から 2023 年 3 月までに新生児マスクリーニングが実施された約 15 万人を対象とし、TREC/KREC 低値をとった症例は、次世代シーケンス (ターゲ

ットシーケンスないし全エクソーム解析) を含む精密検査を実施した。

C. 研究結果

2 人の SCID、11 人の SCID 以外の原発性免疫不全の診断につながった。さらに、KREC 低値を呈した 1 例は *LYST* 遺伝子に compound heterozygous variants が認められ、EBV 感染に伴う HLH を引き起こしうる Chediak-Higashi syndrome の可能性が高いことが考えられた。今後、機能解析を進めて正確な診断ならびに適切な疾患フォローを計画している。

D. 考察

TREC/KREC 測定による新生児マスクリーニングにより、Chediak-Higashi syndrome と考えられる新生児の同定につながった。同スクリーニングは、SCID 以外の様々な原発性免疫不全症の診断にも寄与することが知られているが、EBV-HLH に関連する原発性免疫不全症も診断されうることを示すことができた。

現在、同スクリーニングは全国の多数の地域に広がりつつあり、今後、精密検査例の統合的な解析を行うことで国内における現状の把握が必要である。

E. 結論

TREC/KREC 測定による新生児マススクリーニングにより、Chediak-Higashi syndrome と考えられる新生児の同定につながった。同マススクリーニングは、EBV-HLH に関与しうる疾患の同定に寄与する可能性がある。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Miyagishima M, Hamada M, Hirayama Y, Muramatsu H, Tainaka T, Shirota C, Hinoki A, Imaizumi T, Nakatochi M, Kamei M, Nishikawa E, Kawashima N, Narita A, Nishio N, Kojima S, Takahashi Y. Risk factors for unplanned removal of central venous catheters in hospitalized children with hematological and oncological disorders. *Int J Hematol.* 2022 Aug;116(2):288-294. doi: 10.1007/s12185-022-03346-4.
- 2) Narita K, Muramatsu H, Narumi S, Nakamura Y, Okuno Y, Suzuki K, Hamada M, Yamaguchi N, Suzuki A, Nishio Y, Shiraki A, Yamamori A, Tsumura Y, Sawamura F, Kawaguchi M, Wakamatsu M, Kataoka S, Kato K, Asada H, Kubota T, Muramatsu Y, Kidokoro H, Natsume J, Mizuno S, Nakata T, Inagaki H, Ishihara N, Yonekawa T, Okumura A, Ogi T, Kojima S, Kaname T, Hasegawa T, Saitoh S, Takahashi Y. Whole-exome analysis of 177 pediatric patients with undiagnosed diseases. *Sci Rep.* 2022 Aug 26;12(1):14589. doi: 10.1038/s41598-022-14161-6.
- 3) Wakamatsu M, Kojima D, Muramatsu H, Okuno Y, Kataoka S, Nakamura F, Sakai Y, Tsuge I, Ito T, Ueda K, Saito A, Morihana E, Ito Y, Ohashi N, Tanaka M, Tanaka T, Kojima S, Nakajima Y, Ito T, Takahashi Y. TREC/KREC Newborn Screening followed by Next-Generation Sequencing for Severe Combined Immunodeficiency in Japan. *J Clin Immunol.* 2022 Nov;42(8):1696-1707. doi: 10.1007/s10875-022-01335-0.
- 4) Haruta K, Takeuchi S, Yamaguchi M, Horiba K, Suzuki T, Torii Y, Narita A, Muramatsu H, Takahashi Y, Ito Y, Kawada JI. Droplet Digital PCR Development for Adenovirus Load Monitoring in Children after Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *J Mol Diagn.* 2023 Jun;25(6):403-409. doi: 10.1016/j.jmoldx.2023.03.004.
- 5) Hamada M, Muramatsu H, Torii Y, Suzuki K, Narita A, Yoshida T,

Imaya M, Yamamori A, Wakamatsu M, Miwata S, Narita K, Kataoka S, Kawashima N, Taniguchi R, Nishikawa E, Nishio N, Ito Y, Kojima S, Takahashi Y. Human leukocyte antigen 7/8-matched unrelated bone marrow transplantation using anti-thymocyte globulin in children. *Int J Hematol*. 2023 Mar 7. doi: 10.1007/s12185-023-03571-5. Online ahead of print.

2. 学会発表

- 1) 小児・AYA 世代患者における妊孕性温存療法の現状と課題, 片岡伸介, 佐治木大知, 津村悠介, 前村 遼, 今屋雅之, 山森彩子, 若松 学, 谷口理恵子, 濱田太立, 川島 希, 成田敦, 村松秀城, 西尾信博, 高橋義行. 第44回日本造血・免疫細胞療法学会, 2022/5/12-14, 国内, 口頭.
- 2) TREC 新生児マススクリーニング検査で同定したコピー数異常を伴う TREC 低値例, 若松学, 村松秀城, 小島大英, 奥野友介, 片岡伸介, 中島葉子, 柘植郁哉, 中村富美子, 酒井好美, 伊藤哲哉, 高橋義行. 第13回東海信州免疫不全症研究会, 2022/7/2, 国内, 口頭.
- 3) 愛知県原発性免疫不全症新生児マススクリーニングにより診断した重症複合免疫不全症に対する臍帯血移植, 山下大紀, 村松秀城, 佐治木大知, 前村遼, 津村悠介, 今屋雅之, 山森彩子, 若松学, 片岡伸介, 濱田太立, 谷口理恵子, 川島希, 西川英里, 成田敦, 奥野友介, 西尾信博, 小島大英, 中島葉子, 柘植郁哉, 中村富美子, 酒井好美, 伊藤哲哉, 高橋義行. 第84回日本血液学会学術集会, 2022/10/14-16, 国内, ポスター.
- 4) 原発性免疫不全症を対象とした新生児マススクリーニング, 村松秀城. 第84回日本血液学会学術集会(教育講演), 2022/10/14-16, 国内, 口頭.
- 5) 重症複合免疫不全症に対する新生児マススクリーニング検査で同定したコピー数変化を伴う TREC 異常値の3例, Manabu Wakamatsu, Hideki Muramatsu, Diei Kojima, Yusuke Okuno, Shinsuke Kataoka, Tomiko Nakamura, Yoshimi Sakai, Yoko Nakajima, Tetsuya Ito, Yoshiyuki Takahashi. 第64回日本小児血液・がん学会学術集会, 2022/11/25-27, 国内, 口頭.
- 6) 顆粒球コロニー形成刺激因子に反応を認めた細網異形成症の2例, 若松学, 村松秀城, 山下大紀, 佐治木大知, 前村遼, 津村悠介, 山森彩子, 今屋雅之, 成田幸太郎, 谷口理恵子, 片岡伸介, 成田敦, 西尾信博, 高橋義行. 第45回日本造血・免疫細胞療法学会, 2023/2/10-12, 国内, 口頭.
- 7) 顆粒球コロニー形成刺激因子に反応を認めた細網異形成症の2例, 若松学, 村松秀城, 山下大紀, 佐

治木大知, 前村遼, 津村悠介, 山
森彩子, 今屋雅之, 成田幸太郎,
谷口理恵子, 片岡伸介, 成田敦,
西尾信博, 高橋義行. 第45回日本
造血・免疫細胞療法学会,
2023/2/10-12, 国内, 口頭.

3. 一般向け講演会

なし

H. 知的財産権の出現・登録状況

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他