

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 13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 に関与す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がある。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。

（倫理面への配慮）

本研究は名古屋大学医学部附属病院の倫理委員会の承認を得て実施している。

C. 研究結果

2人の SCID、1人の X連鎖無ガンマグロブリン血症（XLA）、12人の SCID・XLA 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 を引き起こしている 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が示すことができた。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。現在、2023年度までに国内で実施された原発性免疫不全症に対する新生児マス

スクリーニングの全国調査研究を計画しており、2025年度内に結果が得られる見込みである。

E. 結論

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。同マスクリーニングは、EBV-HLH に関与す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 Kono A, Wakamatsu M, Umezawa Y, Muramatsu H, Fujiwara H, Tomomasa D, Inoue K, Hattori K, Mitsui T, Takada H, Minegishi Y, Takahashi Y, Yamamoto M, Mori T, Kanegane H. Successful treatment of DOCK8 deficiency by allogeneic hematopoietic cell transplantation from alternative donors. *Int J Hematol*, 118(4), 519-525, 2023. doi: 10.1007/s12185-023-03613-y.
- ② Kumagai N, Funato Y, Wakamatsu M, Muramatsu H, Mizuno H. Japanese siblings with cartilage-hair hypoplasia exhibiting different severity. *Pediatr Int*, 65(1), e15557, 2023. doi: 10.1111/ped.15557.
- ③ Tsumura Y, Muramatsu H, Tetsuka N, Imaizumi T, Sato K, Inoue K, Motomura Y, Cho Y, Yamashita D, Sajiki D, Maemura R, Yamamori A, Imai M, Wakamatsu M, Narita K, Kataoka S, Hamada M, Taniguchi R, Nishikawa E, Narita A, Nishio N, Kojima S, Hoshino Y, Takahashi Y. A Japanese retrospective study of non-tuberculous mycobacterial infection in children, adolescents, and young adult patients with hematologic-oncologic diseases. *Haematologica*, 2023. doi: 10.3324/haematol.2023.283636. Online ahead of print.
- 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) admi

nistered weekly or every 2 weeks in Japanese patients with primary immunodeficiency diseases: a phase 3, open-label study. Immunother Adv, 4(1), ltae001, 2024. doi: 10.1093/immadv/ltae001. eCollection 2024.

2. 学会発表
該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
該当なし