

厚生労働科学研究費補助金
(難治性疾患政策研究事業)
分担研究報告書

ブルーム症候群、その他の DNA 修復障害の診断基準に関する研究

研究分担者	大西 秀典	岐阜大学大学院医学系研究科小児科学
研究協力者	加藤 善一郎	岐阜大学大学院連合創薬医療情報研究科医療情報学専攻
研究協力者	金子 英雄	岐阜県総合医療センター小児療育内科
研究協力者	三輪 友紀	岐阜大学大学院医学系研究科小児科学

研究要旨

「ブルーム症候群」は、二本鎖 DNA を一本鎖に巻き戻すヘリカーゼタンパクである BLM の異常により発症する原発性免疫不全症であり、生下時からの小柄な体型、特異顔貌(鳥様顔貌)、日光過敏性血管拡張性紅斑、高率な悪性腫瘍の発生を特徴とする。免疫不全症としては血清 IgM や IgA の低下を認めることが多い。診断は BLM 遺伝子解析によってなされるが、姉妹相同染色体の組み換え(sister chromatid exchange)を調べる事でスクリーニングが可能である。また別途診療ガイドラインが策定されている毛細血管拡張性運動失調症、ナイミーヘン染色体不安定症候群、PMS2 異常症、RIDDLE 症候群、ICF 症候群を除く DNA 修復障害について「その他の DNA 修復障害」として 7 疾患をまとめた診療ガイドラインが策定されている。令和 5 年度は、前回令和 2 年度に作成した診療ガイドラインを、最新の文献情報を元に更新・修正、さらに新規疾患の追加を行った。

A. 研究目的

先天性免疫異常症の分類のうち、“免疫不全を伴う特徴的な症候群”に含まれる疾患の中で、本研究では「ブルーム症候群」と、別途診療ガイドラインが策定されている毛細血管拡張性運動失調症、ナイミーヘン染色体不安定症候群、PMS2 異常症、RIDDLE 症候群、ICF 症候群を除く DNA 修復障害について「その他の DNA 修復障害」としてそれぞれの診断基準、診療ガイドラインについて、最新の文献情報を元に更新・修正することを目的としている。

B. 研究方法

令和 2 年度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)原発性免疫不全症候群の診療ガイドライン改訂、診療提供体制・移行医療体制構築、データベースの確立に関する研究班にて作成した「ブルーム症候群」、「その他の DNA 修復障害」の診断基準、診療ガイドラインを基に、2023 年 11 月までの文献情報を収集し、それを元に診断基準、診療ガイドラインの改定を行なう。さらに Clinical Question (CQ)を更新・修正し、研究班内での討議を経て確定版を作成する。

(倫理面への配慮)

該当なし

C. 研究結果

別添の「ブルーム症候群の診療ガイドライン」(令和 5 年度版)及び「その他の DNA 修復障害」の診療ガイドライン(令和 5 年度版)を参照。

D. 考察

「ブルーム症候群」は、特徴的な臨床症状で疑い、姉妹染色分体組み換え(SCE)により患者診断スクリーニングが可能である。SCE の亢進があれば BLM 遺伝子解析を行い診断するが、亢進がみられない場合は類縁疾患であるロスマンド・トムソン症候群等を鑑別する必要がある。また SCE 亢進がみられるが、BLM 遺伝子変異が同定されない場合は、TOP3A, RMI1, RMI2 遺伝子の確認が必要である。診断確定には遺伝子検査が必須であるが、現在かずさ遺伝子検査室にて、ロスマンド・トムソン症候群遺伝子検査として、RECQL4, WRN, ATM, USB1, DKC1, TERT, NOP10, NHP2, BLM, TOP3A, RMI1, RMI2 が一括して検査可能になっている。今年度は診断フローチャートの大きな改定はなかった。診療ガイドラインについては、研究協力者の金子らが 2010 年に実施した全国調

査の結果が論文として報告されたため、その内容を反映した(Kaneko H, J Hum Genet. 2023)。また治療については、新たに造血細胞移植を施行した症例報告があり、それを踏まえた記載に更新した(Nie D, Br J Haematol. 2020, Nishiyama Y, Pediatr Blood Cancer. 2023)。フォローアップ指針について文献情報を参考に拡充記載した(Cunniff C, J Med Genet A. 2018)。

MCM4欠損症、POLA1欠損症、FILS症候群、POLE2欠損症、NSMCE3欠損症、リガーゼI欠損症、GINS1欠損症、ERCC6L2欠損症、MCM10欠損症では、いずれもDNA修復障害を基盤として、免疫不全症状に加え、それぞれの疾患に特徴的な臨床症状を示す。これらを「その他のDNA修復障害」として診療ガイドライン、診断フローチャートにとりまとめた。前回作成版からIUIS分類上に新たに登録された、X連鎖網状色素異常症(POLA1欠損症)、MCM10欠損症の2疾患が追加になっている。診断確定には遺伝子検査が必須であるが、現在かずさ遺伝子検査室にて、DNA修復異常症遺伝子検査として、ATM, MRE11, NBS1, RAD50, LIG4, NHEJ1, DCLRE1C, PRKDC, DNMT3B, ZBTB24, CDCA7, HELLS, RNF168, MCM4, BLMが一括して検査可能である。この検査に含まれないPOLA1, POLE1, PLE2, NSMCR3, LIG1, GINS1, ERCC6L2, MCM10については研究としての解析が必要となる。

E. 結論

「ブルーム症候群の診療ガイドライン」(令和5年度版)及び「その他のDNA修復障害」の診療ガイドライン(令和5年度版)を策定した。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Miyamoto T, Izawa K, Masui S, Yamazaki A, Yamasaki Y, Matsubayashi T, Shiraki M, Ohnishi H, Yasumura J, Kawabe T, Miyamae T, Matsubara T, Arakawa N, Ishige T, Takizawa T, Shimbo A, Shimizu M, Kimura N, Maeda Y, Maruyama Y, Shigemura T, Furuta J, Sato S, Tanaka H, Izumikawa M, Yamamura M, Hasegawa T, Kaneko H, Nakagishi Y, Nakano N, Iida Y, Nakamura T, Wakiguchi H, Hoshina T, Kawai T, Murakami K, Akizuki S, Morinobu A, Ohmura K, Eguchi K, Sonoda M, Ishimura M, Furuno K, Kashiwado M, Mori M, Kawahata K, Hayama K, Shimoyama K, Sasaki N, Ito T, Umebayashi H, Omori T, Nakamichi S, Dohmoto T, Hasegawa Y, Kawashima H, Watanabe S, Taguchi Y, Nakaseko H, Iwata N, Kohno H, Ando T, Ito Y, Kataoka Y, Saeki T, Kaneko U, Murase A, Hattori S, Nozawa T, Nishimura K, Naka-

no R, Watanabe M, Yashiro M, Nakamura T, Komai T, Kato K, Honda Y, Hiejima E, Yonezawa A, Bessho K, Okada S, Ohara O, Takita J, Yasumi T, Nishikomori R; Japan CAPS Working Group. Clinical Characteristics of Cryopyrin-Associated Periodic Syndrome and Long-Term Real-World Efficacy and Tolerability of Canakinumab in Japan: Results of a Nationwide Survey. Arthritis Rheumatol. 2024 Jan 25.

2) Iwasa T, Miwa T, Unome S, Hanai T, Imai K, Takai K, Miwa Y, Hori T, Ohnishi H, Matsumoto M, Niwa A, Miyazaki T, Shimizu M. A case of A20 haploinsufficiency complicated by autoimmune hepatitis. Hepatol Res. 2023 Dec 21.

3) Maeda A, Tsuchida N, Uchiyama Y, Horita N, Kobayashi S, Kishimoto M, Kobayashi D, Matsumoto H, Asano T, Migita K, Kato A, Mori I, Morita H, Matsubara A, Marumo Y, Ito Y, Machiyama T, Shirai T, Ishii T, Kishibe M, Yoshida Y, Hirata S, Akao S, Higuruchi A, Rokutanda R, Nagahata K, Takahashi H, Katsuo K, Ohtani T, Fujiwara H, Nagano H, Hosokawa T, Ito T, Haji Y, Yamaguchi H, Hagino N, Shimizu T, Koga T, Kawakami A, Kageyama G, Kobayashi H, Aoki A, Mizokami A, Takeuchi Y, Motohashi R, Hagiyaama H, Itagane M, Teruya H, Kato T, Miyoshi Y, Kise T, Yokogawa N, Ishida T, Umeda N, Isogai S, Naniwa T, Yamabe T, Uchino K, Kanasugi J, Takami A, Kondo Y, Furuhashi K, Saito K, Ohno S, Kishimoto D, Yamamoto M, Fujita Y, Fujieda Y, Araki S, Tsushima H, Misawa K, Katagiri A, Kobayashi T, Hashimoto K, Sone T, Hidaka Y, Ida H, Nishikomori R, Doi H, Fujimaki K, Akasaka K, Amanomano M, Matsushima H, Kashino K, Ohnishi H, Miwa Y, Takahashi N, Takase- Minegishi K, Yoshimi R, Kirino Y, Nakajima H, Matsumoto N. Efficient detection of somatic UBA1 variants and clinical scoring system predicting patients with variants in VEXAS syndrome. Rheumatology (Oxford). 2023 Aug 22;head 425.

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, sa-

fety, 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 Mar 1; 4(1):ltae001.

5) Haba A, Imaizumi Y, Hayashi D, Yasue S, Otsuka H, Endo S, Ozeki M, Kobayashi K, Miyazaki T, Hara A, Ohnishi H. Detection of transient abnormal myelopoiesis blasts in a liver biopsy specimen by double-immunostaining for full-length GATA1 and CD42b. Hematology. 2023 Dec;28(1):2240135.

6) Matsuo M, Niwa H, Onishi H, Iwata H. A case of generalized pustular psoriasis with discrepant resolution time between pustules and erythema after treatment with spesolima b. J Dermatol. 2023 Nov 13.

7) 大西秀典, 【これでよくわかる自己炎症性疾患】自己炎症性疾患の診断 自己炎症性疾患をどのように診断するか. 小児科診療. 2023;86(3):253-259.

8) 白木真由香, 大西秀典, 【これでよくわかる自己炎症性疾患】自己炎症性疾患に対する治療をどうするか 造血細胞移植の可能性. 小児科診療. 2023;86(3):343-347.

9) 門脇紗織, 門脇朋範, 大西秀典, 【これでよくわかる自己炎症性疾患】知っておきたい自己炎症性疾患 A20ハプロ不全症. 小児科診療. 2023;86(3):289-295.

10) 大西秀典, 【血液症候群(第3版)-その他の血液疾患を含めて-】リンパ球の異常 リンパ球機能異常と類縁疾患 原発性免疫不全症候群 選択的IgA欠損症. 日本臨床 別冊(血液症候群II). 2023;248-251.

11) 大西秀典, 【血液症候群(第3版)-その他の血液疾患を含めて-】白血球(顆粒球)の異常(悪性腫瘍を除く) 好中球の異常 好中球機能異常症 先天性好中球機能異常症 チェディアック・東症候群. 日本臨床 別冊(血液症候群II). 2023;74-77.

12) 三輪友紀, 大西秀典, 【子どもの検査値の判断に迷ったら】サイトカイン. 小児科. 2023;64(13):1592-1598.

13) 大西秀典, DNA修復障害. 原発性免疫不全症候群 診療の手引き 改定第2版. 2023:41-48.

14) 大西秀典, 小児の周期性発熱. 今日の治

療指針 私はこう治療している Vol.66. 2024:1495

2. 学会発表

1) 大西秀典: 自己炎症性疾患 up to date 2023. 日本リウマチ学会総会・学術集会 (第67回) (2023年4月24-26日 福岡市)

2) 大西秀典: 免疫異常疾患における小児科と歯科・口腔外科のクロストーク. 日本小児歯科学会 中部地方会大会(第42回) (2023年9月17日 岐阜市)

3) 大西秀典: 希少遺伝子変異と免疫疾患 自己炎症性疾患 炎症性腸疾患(IBD)を呈する疾患を中心として. 日本臨床免疫学会総会(第51回) (2023年10月5-7日 東京)

4) 大西秀典, 白木真由香, 三輪友紀, 門脇紗織, 門脇朋範: A20ハプロ不全症の全国疫学調査. 日本小児リウマチ学会学術集会(第32回) (2023年10月13-15日 大宮市)

5) 大西秀典: 原発性免疫不全症の新生児マスキングの現状について. 日本小児感染症学会総会・学術集会(第55回) (2023年11月25-26日 名古屋市)

G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし