

# 原発性免疫不全症の新生児期診断の実現へ

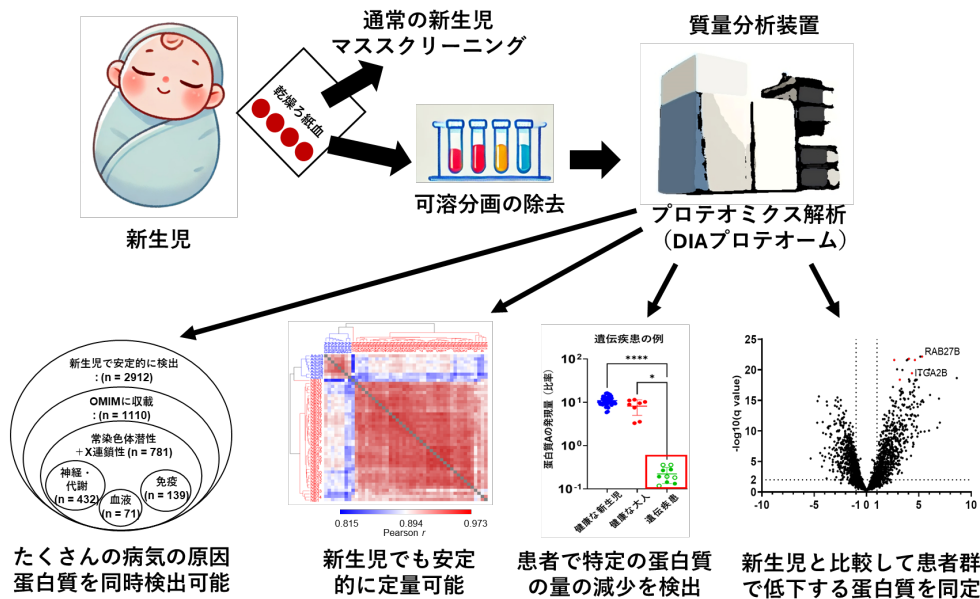
## -多数の遺伝性疾患を対象とした網羅的ろ紙血プロテオーム検査法の開発-

### 概要

遺伝子変異<sup>1</sup>が原因で起きる遺伝性疾患は病気が進行すると治療が難しくなる事が多く、早期に見つけて治療を開始することが重要です。日本では全ての赤ちゃんを対象として「新生児マススクリーニング<sup>2</sup>」という事業が実施されており、遺伝性疾患をもつ子どもを早期に発見し、早期に治療することで将来的な障害を予防する事に役立っています。しかし、現行の方法では診断できる病気が限られており、従来の検査と並行して検査でき、より多くの病気に対応できる新しい検査法の開発が求められていました。

京都大学大学院医学研究科の八角高裕 特定教授と柴田洋史 同特定病院助教、かずさ DNA 研究所の小原收副所長、川島祐介同グループ長、中島大輔同研究員、紺野亮同特任研究員らの共同研究グループは、新生児マススクリーニングに使われている乾燥ろ紙血<sup>3</sup>を用いてプロテオミクス<sup>4</sup>という解析を行うことで、特定の免疫系<sup>5</sup>遺伝性疾患の患者の乾燥ろ紙血において、病気に関係する蛋白（タンパク）質の顕著な減少を検出できることを発見しました。今回の発見は、他の遺伝性疾患にも応用することができ、将来的には生命に関わる遺伝性疾患をもつ多くの赤ちゃんを診断し、発症前に適切な治療を行うことができるようになるかと期待されます。

本成果は、2024年10月25日（現地時刻）に国際学術誌「*Journal of Clinical Immunology*」にオンライン掲載されました。



本研究の概要図

## 1. 背景

遺伝子のエラー（変異）が原因で起きる病気を「遺伝性疾患」と呼びます。近年、遺伝性疾患に対する有効な治療法が次々と開発されていますが、病気を早期に発見することは依然として難しいのが実状であり、診断された時点ですでに重い合併症<sup>7</sup>を抱えていて、治療をしても救命できなかつたり、重い後遺症が残ってしまう場合があります。このような病気の子どもを助けるには、全ての赤ちゃんに対して検査を行い、症状が現れる前に診断することが必要です。そこで多くの国で現在「新生児マススクリーニング」という、遺伝性疾患をもつ子どもを早期に発見して治療することで将来的な障害を予防する取り組みが行われています。このとき赤ちゃんから採取される乾燥ろ紙血は、ろ紙に染み込ませて乾燥させた数滴の血液サンプルの事であり、室温で保存でき輸送もしやすいので、多くのサンプルを一度に調べる必要のあるスクリーニング検査に適しています。しかし、現在の方法で調べられる病気には限りがあり、特に免疫の病気ではT細胞もしくはB細胞というリンパ球を新しく作れない病気限定されています。もちろん、早期診断・早期治療により命が助かったり重い後遺症を回避できたりする病気は他にも沢山あり、遺伝子検査の普及により新しい遺伝性の病気が次々と見つかっています。そこで、従来の検査と同時に行う事ができ、数多くの病気に対応できる新しい検査法の開発が望まれていました。

## 2. 研究手法・成果

この研究では、乾燥ろ紙血の中に含まれる蛋白質の種類とその量を測定することで病気を診断できる可能性を調べました。遺伝性疾患の多くは、原因遺伝子から作られる特定の蛋白質が少なくなることが病気の原因となっています。そこで、乾燥ろ紙血に含まれる多くの蛋白質の量を測定できれば、そのような病気を診断することができるかもしれません。従来の方法では、乾燥ろ紙血の中に含まれている沢山の蛋白質を種類ごとに測定することは困難でしたが、遺伝性疾患に関わる多くの蛋白質は水に溶けにくい特徴があるため、難溶性蛋白質<sup>8</sup>が集まるように乾燥ろ紙血を処理した後にプロテオミクスと呼ばれる解析法で調べると、細胞の働きに重要な多くの蛋白質を検出できることがわかりました。そこで、実際の新生児スクリーニングに使用された健康な赤ちゃんの乾燥ろ紙血40枚を用いて、どれくらいの数の蛋白質の量を測ることができるかを調べたところ、約3,000種類の蛋白質を安定的に測定できることがわかりました。その中には、病気に関係することがわかっている1,000種類以上の蛋白質が含まれており、免疫系の病気や神経系、血液系の病気に関わる蛋白質も数百種類見つかりました。また、新生児期の血液の中には大人の血液と比べて少ない蛋白、多い蛋白がいくつかある事が今までの研究で分かっていますが、今回の検査でもこれまでの研究で報告されている通りの結果が得られました。以上より、この方法が血液中の蛋白質の定量検査として信頼できる方法であり、新生児の乾燥ろ紙血を用いて複数の病気を同時に検査できる可能性が示されました。

次に、蛋白質の量が減ってしまうことで病気になる事が多い常染色体潜性及びX連鎖性の遺伝形式の病気をもつ患者さんから乾燥ろ紙血を提供してもらい含まれる蛋白質の量を調べたところ、多くの病気において、患者さんの乾燥ろ紙血では原因となる遺伝子が作り出す蛋白質の量が健康な人と比べて大きく減っていることがわかりました[図1]。加えて、特定の血液細胞が減少したり機能が異常となる病気では、その細胞に多く含まれる蛋白質やその細胞の働きに関わる蛋白質も少なくなっていることが確認されました[図2]。このように、多種類の蛋白質の量を同時に評価することで、これまで発症するまで見つけることが出来なかった遺伝性疾患を新生児期に診断することができる可能性が示されました。

### 3. 波及効果、今後の予定

一つ一つの遺伝性疾患は患者の数が非常に少ないため、それぞれを個別の検査で診断する方法は費用的・技術的に困難です。しかし、複数の遺伝性疾患を一度に同じ方法で評価する事が出来ればこの問題を解決することが可能であり、数多くの疾患を早期に診断して適切な治療を行う事が出来る様になるかもしれません。研究者グループは、既に多くの乾燥ろ紙血検体を同時に処理する技術を開発しており、今後は実際に生まれたばかりの赤ちゃんから採取した乾燥ろ紙血を用いてどれくらい病気を見つけ出すことができるかを確認する研究を行う予定です。この方法で全ての病気を検査できるわけではありませんが、海外ではまだこのような取り組みは行われておらず、この日本発の技術が広がることで、今まで気付かれずに発症していた重い遺伝性疾患を病気が発症する前に発見できるようになることが期待されます。

### 4. 研究プロジェクトについて

本研究は、科学研究費助成事業[課題番号: 19K17328、21K07795]、日本医療研究開発機構（AMED）難治性疾患実用化研究事業[課題番号: JP24ek0109586]、厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業 [課題番号: 23809798、23809849]等の支援により行われました。

#### <用語解説>

1. 遺伝子変異：遺伝子に起こる「エラー」や「変化」のこと。DNAの構造が変わることで、体の中で作られる蛋白質に異常が生じ、病気の原因となる。
2. 新生児マススクリーニング：生まれたばかりの赤ちゃんを対象にした検査で、遺伝性疾患を早期に発見し、治療するために行われる。
3. 乾燥ろ紙血：少量の血液をろ紙にしみ込ませ、乾燥させたサンプル。室温で保存でき、軽くて運びやすいため、多くの検体を扱う検査に適している。
4. プロテオミクス：体内で作られるすべての蛋白質を一度に詳しく調べる技術。どの蛋白質がどれくらい含まれているかを把握する方法。
5. 免疫系：体が病原体（ウイルスや細菌など）から身を守るための仕組み。免疫系には、体の中で異常を感知し、排除する役割を持つ細胞が含まれている。
6. 常染色体潜性：すべての体細胞にある染色体（常染色体）に関連する遺伝病で、両親から受け継いだ2つの遺伝子の両方に異常が無いと発症しない病気。
7. 合併症：ある病気が原因で他の病気や症状が同時に現れること。
8. 難溶性蛋白質：水に溶けにくい性質を持つ蛋白質。

#### <論文タイトルと著者>

タイトル： A Non-targeted Proteomics Newborn Screening Platform for Inborn Errors of Immunity  
(ノンターゲットプロテオミクス解析による原発性免疫不全症の新生児スクリーニング基盤)

著者：\*Hirofumi Shibata, \*Daisuke Nakajima, Ryo Konno, Atsushi Hijikata, Motoko Higashiguchi, Hiroshi Nihira, Saeko Shimodera, Takayuki Miyamoto, Masahiko Nishitani-Isa, Eitaro Hiejima, Kazushi Izawa, Junko Takita, Toshio Heike, Ken Okamura, Hidenori Ohnishi, Masataka Ishimura, Satoshi Okada, Motoi Yamashita, Tomohiro Morio, Hirokazu Kanegane, Kohsuke Imai, Yasuko Nakamura, Shigeaki Nonoyama, Toru Uchiyama, Masafumi Onodera, Ryuta

< 参考図表 >

図 1

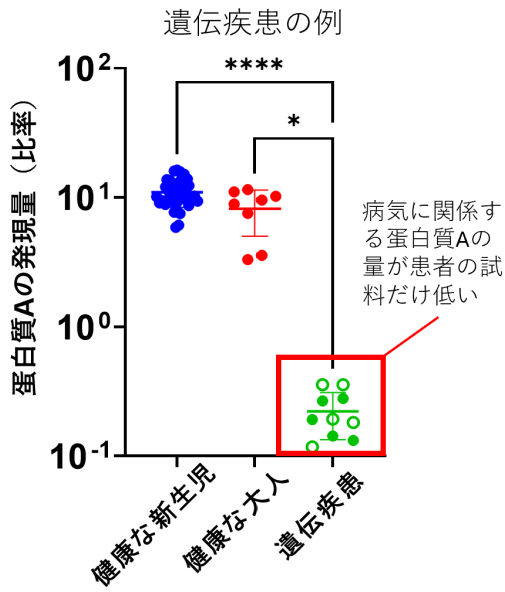


図 2

