

氏名	小倉 友美
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	第 607 号
認定課程名	防衛医科大学校医学教育部医学研究科
学位授与年月日	平成 31 年 2 月 15 日
論文題目	SCID パネルを用いた targeted resequencing による重症複合免疫不全症と毛細血管拡張性運動失調症の迅速遺伝子診断の臨床応用
審査担当専門委員	(主査) 慶応義塾大学 教授 平形 道人 東京医科歯科大学 教授 横関 博雄 大 学 順天堂大学 教授 村上 晶

### 審査の結果の要旨

重症複合免疫不全症 (severe combined immunodeficiency、SCID) はリンパ球の数・機能異常に加え、無又は低ガンマグロブリン血症を伴う原発性免疫不全症 (primary immunodeficiency、PID) で、生後早期より易感染性を示す重篤な遺伝子異常症であり、根治治療を行わなければ生後 2 年以内に致死的となるため、早期診断が重要である。また、毛細血管拡張性運動失調症 (ataxia telangiectasia、AT) は歩行開始時から明らかになる進行性運動失調症、免疫不全症など多臓器に渡る障害が進行性に認められる遺伝性疾患である。

本研究では、SCID 及び関連疾患を疑われた 104 例、SCID 保因者疑い 2 例、AT 8 例を対象に 1)TREC (T-cell receptor excision circles) ・KREC (kappa-deleting recombination excision circles)の定量による PID の分類、2)SCID パネルの targeted resequencing による原因遺伝子の同定、3)多数症例の臨床経過(感染症の有無、治療、予後)の解析、により SCID の臨床像を解明した。また、現在国内で行われている遺伝子解析は 3-6 か月を要していたが、本研究の targeted resequencing により 2-7 日で迅速診断することは予後不良な感染症発症前の対応、幹細胞移植や酵素補充療法などの治療法選択など、臨床的意義が示された。

以上、本研究は PID 114 の多数症例について、TREC ・KREC 解析及び次世代シーケンサーによる SCID パネルの targeted resequencing を行い、SCID 疑い 47 例中 34 例(72.3%)で原因遺伝子を同定し、迅速な原因遺伝子診断が、必要な検

査や治療法の選択に有用であることを明らかにしたもので、原発性免疫不全症の病態解明、治療の向上に大きく寄与することが期待される。本論文の学術的価値は高く博士（医学）として合格と評価した。