

別紙 1 - 1

## 論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 小島 大英

論 文 題 目

Application of extensively targeted next-generation sequencing for the diagnosis of primary immunodeficiencies

(原発性免疫不全症に対する次世代シーケンサーを用いた網羅的な遺伝子診断法の確立)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

木 村 宏 

名古屋大学教授

委員

秋 山 真 志 

名古屋大学教授

委員

若 林 俊 彦 

名古屋大学教授

指導教授

高 橋 義 行 

## 論文審査の結果の要旨

原発性免疫不全症は、病原体の排除に必要な免疫系に、先天的な機能異常がある疾患の総称である。本研究では、次世代シーケンサーを用いて、原発性免疫不全症の網羅的な遺伝子診断法を確立することを目的とした。原発性免疫不全症が疑われる患児 97 例を対象に遺伝子解析を行った。原発性免疫不全症候群および関連疾患の原因となる 349 遺伝子を網羅するキャプチャーベイトを用いて、次世代シーケンサーにより配列を読み取り、リファレンス配列と異なるバリエーションを検出した。SNP データベースを用いて common SNPs を除去した後に、病原性の文献報告があるミスセンス変異と、遺伝子を不活化する変異に絞り込んだ。対象とした遺伝子の配列の 99.1% の領域で、十分な検出感度で解析することが可能であった。従来の方法で遺伝子診断が確定していた 38 例の全例について、正確に遺伝子変異を検出した。一方、遺伝子診断が確定していなかった 59 例のうち、8 例（14%）について新たに遺伝子診断が可能であった。今回開発された新規診断法は、原発性免疫不全症における迅速な遺伝子診断と適切な治療法の選択に有用であることが示唆された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 本研究では、遺伝子解析を施行した 97 例のうち 51 例（52.5%）で遺伝子診断が得られなかった。原発性免疫不全症が疑われる症例の臨床症状は、反復感染症、ニューモシスチス肺炎や真菌感染などの日和見感染症などが挙げられる。これらの臨床症状は、遺伝的要因のみならず、環境要因によっても発症するため、原発性免疫不全症が疑われた症例の一部は、遺伝的要因がなく、環境要因によってこれらの感染症を発症していると考えられる。
2. 既報の次世代シーケンサーを用いた原発性免疫不全症に対する遺伝子解析研究では、変異遺伝子の検出率は 78~98% であり、本研究の検出率はこれらの研究を上回っている。この原因として、本研究では、次世代シーケンサーの read depth が深く、カバレッジが良いことが考えられる。
3. 原発性免疫不全症に対する根治的治療は、現在造血細胞移植が主流であるが、本疾患は遺伝子治療の最もよい治療ターゲットの 1 つとされ、1990 年代後半からウイルスベクターを用いた臨床試験が開始されている。本邦では、ADA 欠損症と、慢性肉芽症に対して、臨床試験が行われたが、その遺伝子毒性のため中断されている。今後、より安全なベクターを用いた遺伝子治療の開発が求められている。

本研究は、原発性免疫不全症の網羅的な遺伝子診断法を確立する上で、重要な知見を提供した。

以上の理由により、本研究は博士（医学）の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

## 試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第	号	氏名	小島大英	
試験担当者	主査		木村 宏	秋山 真志	若林 俊彦
	指導教授		高橋 義行		

## (試験の結果の要旨)

主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。

1. 次世代シーケンサーを用いても遺伝子診断が得られない症例について
2. 既報の研究と比較した本研究の診断成績について
3. 今後の原発性免疫不全症の治療の展望について

以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、小児科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。