

論文の内容の要旨

1 目的

T 細胞受容体遺伝子再構成の過程でゲノム DNA から切り出される環状 DNA である T cell receptor excision circles (TREC)は、T 細胞新生能を反映するとされている。B 細胞の Ig 軽鎖である κ 鎖遺伝子の切断産物である kappa-deleting recombination excision circles (KREC) のうち, signal joint (sj) KREC は B 細胞新生能を反映するとされている。既に我々は新生児マススクリーニング法として、TREC を用いて重症複合免疫不全症 (severe combined immunodeficiency, SCID) の診断に、KREC を用いて B 細胞欠損症の診断への応用を報告してきた。

そこで、今回既知遺伝子変異を同定済みの SCID 患者、X 連鎖性無ガンマグロブリン血症 (X-linked agammaglobulinemia, XLA) 患者、クラススイッチ異常を示す DNA 修復異常関連疾患患者で TREC/KREC を測定し、TREC/KREC 定量パターンを検討した。

更に原因遺伝子が未同定である分類不能型免疫不全症 (Common variable immunodeficiency, CVID)におけるTREC/KREC定量を検討し、新規病型分類を試みた。リンパ球表面抗原分析、臨床経過と病型分類の相関を検討し、病態解析を試みた。

2 対象並びに方法

本研究はヒト検体を用いるため、防衛医科大学校倫理委員会の承認（受付番号438「先天性免疫不全症の遺伝子解析研究」および、受付番号566「原発性免疫不全症の早期診断法の確立に関する研究」）を得て実施した。検体採取に際しては、対象者もしくはその保護者に研究内容を文書と口頭により説明し署名同意を得た。

リアルタイムPCR法により以下の対象患者におけるTREC/KRECを絶対定量した。結果は100 copies/ μ g DNA未満を検出感度以下とした。

(1) SCID患者28名(B+SCID 20例, B-SCID 8例)。

(2) XLA患者30例。

(3) DNA修復異常関連疾患患者38名（毛細血管拡張性運動失調症 (ataxia telangiectasia, AT) 30例, Nijmegen染色体不安定症候群 (Nijmegen breakage syndrome, NBS) 6例, 毛細血管拡張性運動失調様症候群 (ataxia telangiectasia-like disorder, ATLD)2例)。

(4) CVID40症例。

(5) (4)で検討したCVID症例のフローサイトメトリー解析、病型分類と臨床像との相関を検討した。病型分類に基づいた原因遺伝子解析を検討した。

3 成績

TREC/KREC定量により、SCID患者の中でB+SCID患者、B-SCID患者を簡便に区別することが可能であった。

XLA患者では、TRECは全例で検出可能、KRECは検出感度以下であった。

AT患者およびNBS患者では、全例でKRECが検出感度以下であった。ATLD患者では

TREC/KRECはいずれも陽性を示した。

CVID患者はTREC/KREC定量により4群に分けられた。TREC/KREC定量を用いた病型分類により、CVIDから複合免疫不全症 (Combined Immunodeficiency, CID)を区別することができた。一部の患者で遺伝子変異の同定が可能であり、病型分類と相関した。

4 考 察

TREC/KREC定量を用いた病型分類は様々な原発性免疫不全において、その病態解析、病因解析に有用であった。CVID患者は4群に分けられ、CVIDからCIDを区別する事ができた。原因遺伝子の同定が可能であった症例では、病型分類と相関していた。TREC/KREC定量を用いた病型分類は病因・病態解析に有用であった。

5 結 論

TREC/KREC 定量を用いた病型分類は様々な原発性免疫不全において、その病態解析、病因解析に有用であった。CVID 患者は 4 群に分けられ、病型分類は CVID から CID を区別する有用なクリニカルマーカーであった。