

## 原発性免疫不全症における免疫動態解析とゲノム編集技術を用いた病態修復の検討

### 1. ヒトゲノム・遺伝子解析研究について

九州大学病院では、病気に関係する遺伝子や薬の効き目に関係する遺伝子を見つけ出したり、遺伝子技術を取り入れた病気の検診のための技術開発を行ったりしています。このような診断や治療の改善の試みを一般に「ヒトゲノム・遺伝子解析研究」といいます。その一つとして、九州大学大学院医学研究院 病態修復内科学分野および九州大学小児科/血液・腫瘍・心血管内科では、現在原発性免疫不全症の患者さんを対象として、免疫動態解析とゲノム編集技術を用いた病態修復に関する「ヒトゲノム・遺伝子解析研究」を行っています。

今回の研究の実施にあたっては、九州大学医系地区部局ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理審査委員会の審査を経て、研究機関の長より許可を受けています。この研究が許可されている期間は、2023 年 12 月 31 日までです。

### 2. 研究の目的や意義について

この研究の目的は、原発性免疫不全症のひとつである、高 IgE 症候群 (Hyper-IgE syndrome: HIES) の全容の解明と、治癒を期待できる有効な治療法の開発です。原発性免疫不全症とは先天的に免疫系のいずれかの部分に異常がある疾患の総称で、原因の多くは遺伝子の異常です。

これまでの研究により、DNA に特異的に結合するタンパク質の一群「STAT3」の機能欠失変異が HIES を引き起こすことが明らかになっています。また、免疫反応で大事な働きをする「T 細胞」の機能異常が、高 IgE 血症、黄色ブドウ球菌による皮膚膿瘍・肺炎・重度アトピー性皮膚炎という HIES 症状の一因であることも分かっています。

原発性免疫不全症の根治治療に造血幹細胞移植があります。一方、HIES 患者では重症感染症や臓器障害を合併するため、多くの場合、移植適応外になります。その場合は抗生剤投与など対症療法が中心となり、治癒に導くことが困難です。本研究では、原発性免疫不全症が造血幹細胞移植によってどのように免疫機能を取り戻すのかを明らかにすることを目標にします。造血幹細胞移植がどのような仕組みで、HIES を治すのか明らかにすることで、新規治療標的の細胞を見つけることが可能になります。

近年、新しい治療法として、ゲノム編集技術が注目されています。遺伝子治療とも呼ばれるこの技術は、遺伝子の変異が原因の病気に、正常な遺伝子を補充することで治療効果を発揮します。この研究では、HIES 症例における造血幹細胞移植の研究で明らかになった免疫異常をおこす免疫細胞を取り出し、その細胞中の「STAT3」異常を、ゲノム編集技術を用いて正常化する試みを行います。全ての細胞を入れ替える造血幹細胞移植が困難な HIES 患者さんに対して、正常化した免疫細胞のみを戻す体に負担の少ない遺伝子細胞治療

応用への可能性を検討します。

### 3. 研究の対象者について

九州大学病院小児科・血液腫瘍心血管内科にて HIES と診断された、もしくは原発性免疫不全症に対し造血幹細胞移植を行った患者さん 10 名を対象とします。

そのうち 5 名については、下記先行研究に既にご参加の同疾患の方からの組み入れを予定しています。

許可番号：721-03

課題名：血液疾患患者、血縁者間移植ドナーの検体保存、臨床データ登録システム (KCNET) の確立

許可期間：2018 年 9 月 21 日～2022 年 10 月 17 日

本研究に使用する試料・情報の取得期間：2018 年 12 月 31 日時点の KCNET データベース

研究の対象者となることを希望されない方又は研究対象者のご家族等の代理人の方は、事務局までご連絡ください。

### 4. 研究の方法について

この研究を行う際は、KCNET データベースより以下の情報を抽出します。

〔取得する情報〕

(試料採取時) 年齢、性別、身長、体重、血液生化学検査結果

(移植症例のみ) 移植後キメリズム

また、保管されている血液、骨髄液を用いて、以下の解析と操作を行います。

① HIES 群では、サンガーシークエンスもしくはアンプリコンシークエンスという遺伝情報解析手段により遺伝子変異・遺伝子多型部位を決定します。

造血幹細胞移植を行った原発性免疫不全症群では移植後に継時的に保存された既存試料(末梢血、骨髄液)を用いて同様の解析を行うのに加えて、フローサイトメトリー(試料中の細胞の数、試料中の生きている細胞の割合、細胞の特徴/大きさ、形状、表面の腫瘍マーカーの有無など/などを計測するための手法)により患者細胞比率を継時的に解析します。

② HIES 群細胞の試験管内培養を行い、FACS(蛍光活性化セルソーティング; fluorescence activated cell sorting: 細胞を解析するとともに、特定の細胞を無菌的に分取する技術)を用いて T 細胞の機能を評価し、造血幹細胞移植を行った原発性免疫不全症群と比較します

③ HIES 群細胞について、ゲノム編集技術のひとつである「CRISPR-CAS9 システム」を用いて遺伝子異常を修復します。その修復効率を FACS、アンプリコンシークエンスにて評価します。また、修復群・非修復群細胞を用い、上記②の細胞機能評価および RNA シーク

エンスによる遺伝子発現解析を行います。

以上により、測定結果と取得した情報の関係性を分析し、原発性免疫不全症が造血幹細胞移植によってどのように免疫機能を取り戻すのかを遺伝子やゲノムの観点から明らかにするとともに、ゲノム編集技術（遺伝子治療）による HIES の治療可能性を検討します。

共同研究機関の研究対象者の試料・情報についても、郵送にて収集し、詳しい解析を行う予定です。

## 5. 研究に関する情報や個人情報の開示について

この研究に参加してくださった方々の個人情報の保護や、この研究の独創性の確保に支障がない範囲で、この研究の研究計画書や研究の方法に関する資料をご覧いただくことができます。資料の閲覧を希望される方は、ご連絡ください。

また、ご本人等からの求めに応じて、保有する個人情報を開示します。情報の開示を希望される方は、ご連絡ください。

## 6. 研究の実施体制について

この研究は以下の体制で実施します。

研究実施場所 (分野名等)	九州大学大学院医学研究院 病態修復内科学分野 九州大学病院 小児科/血液・腫瘍・心血管内科
研究責任者	九州大学大学院医学研究院 病態修復内科学 教授 赤司浩一
研究分担者	九州大学病院血液・腫瘍・心血管内科 講師 加藤光次 九州大学病院遺伝子・細胞療法部 助教 宮脇恒太 九州大学病院遺伝子・細胞療法部 医員 仙波雄一郎 九州大学病院遺伝子・細胞療法部 医員 杉尾健志 九州大学大学院医学研究院病態修復内科学 大学院生 佐々木謙介 九州大学病院血液・腫瘍・心血管内科准教授 宮本敏浩 九州大学病院遺伝子・細胞療法部 准教授 前田高宏 九州大学病院血液・腫瘍・心血管内科助教 沼田晃彦 九州大学病院血液・腫瘍・心血管内科助教 吉本五一 九州大学病院血液・腫瘍・心血管内科助教 森康雄 九州大学病院遺伝子・細胞療法部 助教 平安山知子 九州大学病院遺伝子・細胞療法部 講師 國崎祐哉 九州大学大学院成長発達医学分野 教授 大賀正一

九州大学大学院成長発達医学分野 助教 石村匡崇  
九州大学大学院医学研究院保健学部門 検査技術科学分野 教授 水野晋一

共同研究施設 及び 試料・情報の 提供のみ行う 施設	施設名 / 研究責任者の職名・氏名	役割
	①国立成育医療研究センター研究所成育遺伝研究部 部長 小野寺雅史、内山徹	試料・情報の収集
	②東京医科歯科大学発生発達病態学分野 教授 森尾友宏	〃
	③広島大学大学院医歯薬保健学研究科小児科学 教授 小林正夫	〃
	④東京大学大学院理学系研究科生物科学専攻 教授 濡木理	CRISPR-CAS9 システムの構築

## 7. 相談窓口について

この研究に関してご質問や相談等ある場合は、事務局までご連絡ください。

事務局  
(相談窓口) 実務担当者：九州大学病院血液・腫瘍・心血管内科 講師 加藤光次  
連絡先：〔TEL〕 092-642-5230 (内線 2825)  
〔FAX〕 092-642-5315  
メールアドレス：kojikato@intmed1.med.kyushu-u.ac.jp