

氏名	穂坂 翔		
学位の種類	博士（医学）		
学位記番号	博甲第 10384 号		
学位授与年月	令和 4 年 3 月 25 日		
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当		
審査研究科	人間総合科学研究科		
学位論文題目	A nationwide survey and development of a novel treatment for Inborn Errors of Immunity（原発性免疫不全症の実態調査及び新規治療法の開発）		
主査	筑波大学教授	博士（医学）	野口 恵美子
副査	筑波大学教授	博士（医学）	長谷川雄一
副査	筑波大学准教授	博士（医学）	松本 功
副査	筑波大学准教授	博士（医学）	西村 健

論文の内容の要旨

穂坂 翔氏の博士学位論文は、免疫関連分子の異常により易感染性、易発がん性、自己免疫・自己炎症など多彩な症状を呈する疾患群である原発性免疫不全症（Inborn Errors of Immunity; IEI）に対する多角的な取り組みとして、本邦の IEI の実態を明らかにする疫学調査ならびに、IEI に対する新規治療法の開発について検討したものである。その要旨は以下のとおりである。

本論文の前半では、著者は「本邦における原発性免疫不全症の実態調査」として、国内の IEI の疫学調査について述べている。著者は、次世代シーケンサーの普及とともに IEI の原因遺伝子は飛躍的に増加し、直近の分類では 430 もの原因遺伝子が報告されていることから新規治療法を開発するにあたり、対象疾患の頻度や現状、遺伝子診断の実施率など、国内の実態の再確認が必要であると述べている。著者は、ランダムに抽出された全国の 5 つの診療科（小児科・内科・血液内科・膠原病内科・皮膚科）を標榜する病院・施設へ質問紙を郵送し、一次調査を行った。その結果、全国 12,517 施設から 1307 名の患者情報を収集し、2018 年時点で IEI の頻度は人口 10 万人あたり 2.2 人と推定されることが判明した。さらに重症複合型免疫不全症患者の報告数は既報より少ないが、今後新生児スクリーニングの普及に伴い増加する可能性が高いこと、造血幹細胞移植を行った患者は 20%でありドナー検索や GVHD などの問題を考慮すると遺伝子治療の需要が高い領域であることを指摘している。また、相当数の IEI 患者が禁忌である生ワクチンあるいは BCG を接種されているという現状を明らかにし、早期診断・治療の重要性についても指摘している。

本論文の後半では、著者は「原発性免疫不全症に対する新規治療法の開発」について検討している。著者は、生後早期に重篤な感染症による致死的な経過をたどることが多い IEI の代表的疾患である重症複合型免疫不全症に対して、ゲノム非挿入型の RNA ウィルスであるセンダイウィルスに注目し、センダイウィルスベクター(SRV)を利用した遺伝毒性を排除した新規遺伝子治療法を着想している。まず著者は、疾患モデルとして X-SCID(IL2RG 欠損症)を選択し、ヒト IL2RG を欠損している細胞株 ED40515 を使用して IL2RG の発現解析、および下流の JAK/STAT 経路の活性化を評価した。その結果、著者は、ヒト T 細胞由来 ED40515 に SRV 由来の hIL2RG タンパク質が高レベルで発現していることを確認し

た。また、著者は、STAT5 リン酸化をウェスタンブロットで確認し、機能的なレセプターを発現していることも確認している。一方で著者は、免疫不全マウスへの移植実験も行い、レシピエント体内における長期生着を確認することができなかったことを確認しており、ヒト造血幹細胞では SRV 感染によりアポトーシス関連分子をはじめとした複数の経路の遺伝子発現が亢進していることを明らかにしている。これらの結果について著者は、SRV の IEI 遺伝子治療への応用に向けて有用な結果が得られた一方で造血幹細胞などナイーブな細胞への生体内における負の影響があることについても言及している。そのため著者は、SRV によるタンパク発現量を落としたベクターを用いて検証を続ける重要性について指摘している。

本研究において著者は、本邦における IEI の有病率や疾患の分布などをまとめた疫学調査により今後の IEI の治療戦略立案に有用な基盤的データを取得している。そして、本邦において相当数の IEI 患者が、禁忌とされる生ワクチンや BCG を接種されている実態を明らかにし、IEI 患者の早期診断・早期治療の重要性を指摘している。また、IEI の新規治療法の開発については、SRV の IEI 遺伝子治療への応用の可能性が示された一方で造血幹細胞などのナイーブな細胞は SRV による免疫反応の惹起あるいは細胞死の誘導が示唆されることを指摘している。以上より著者は、IEI に対する多角的な取り組みとして、本邦の IEI の実態の調査を明らかにし、さらには SRV を用いた IEI 遺伝子治療への応用の可能性について述べている。

審査の結果の要旨

(批評)

穂坂 翔氏の博士学位論文は、全国的な調査を通じて本邦の IEI の実態を明らかにした点に大きな意義があり、さらに SRV を用いた IEI 遺伝子治療への応用の可能性も考慮した射程の広い研究である。

令和 4 年 1 月 11 日、学位論文審査委員会において、審査委員全員出席のもと論文について説明を求め、関連事項について質疑応答を行い、最終試験を行った。その結果、審査委員全員が合格と判定した。

よって、著者は博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと認める。