

配布先：京都大学記者クラブ、文部科学記者会、科学記者会  
報道解禁：なし

2025年6月13日

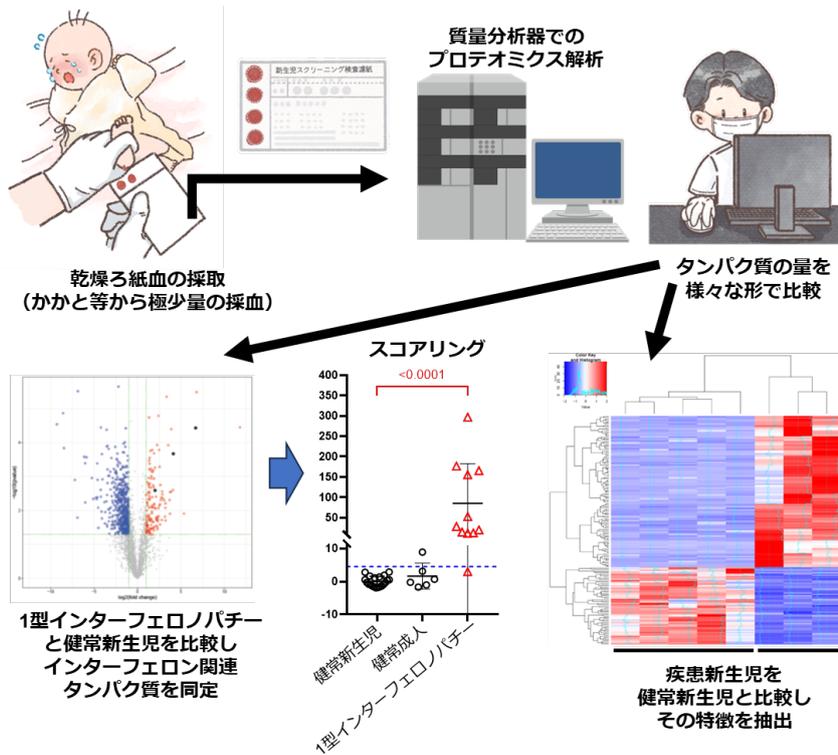
## 1型インターフェロノパチーの超早期診断 —ろ紙血プロテオミクスによる新規診断法開発—

### 概要

1型インターフェロノパチーは、1型インターフェロン<sup>1)</sup> (IFN) の過剰産生が主な原因と考えられる遺伝性疾患群です。しばしば生後間もなくから発熱、皮疹等を呈し、持続的な炎症による合併症・後遺症を来します。1型インターフェロンの働きを抑制する分子標的薬の有効性が報告されていますが、早期診断は依然として困難です。また近年、様々な遺伝性免疫疾患で1型インターフェロンの過剰が生じている事が報告されており、その検出・解析は注目を集めています。

京都大学 医学研究科 発達小児科学分野の仁平寛士 特定助教(研究当時、現：久留米大学 免疫学講座 講師)、井澤和司 同講師、八角高裕 同特定教授、かずさ DNA 研究所の中島大輔 研究員、川島祐介 同グループ長、小原收 同副所長らの共同研究グループは、新生児マススクリーニング<sup>2)</sup> で使用される乾燥ろ紙血<sup>3)</sup> を用いたプロテオミクス<sup>4)</sup> 解析により、1型インターフェロンの過剰を生後間もなくから補足できる事を世界で初めて発見しました。この成果を元に、生後早期の発症前に適切な診断・治療を行う事ができるようになると期待されます。

本成果は、2025年05月02日(現地時刻)に国際学術誌「*The Journal of Allergy and Clinical Immunology*」にオンライン掲載されました。



一部イラスト出典：  
「研究ネット」<https://www.wdb.com/keno>

### 本研究の概要図

## 1. 背景

遺伝子の変化（これを“変異”と言います）が原因で起きる病気を“遺伝性疾患”と呼びます。近年、遺伝性疾患において有効な治療法が次々と開発されていますが、診断された時点で既に合併症や後遺症を抱えていたり、或いは最悪の場合命に関わる状況にある事もしばしばです。これを避けるには、病気をできるだけ早期に発見・診断し、適切な治療を行う事が必要ですが、依然として難しい現状があります。

日本も含めた世界中の多くの国では現在、遺伝性疾患をもつ子どもを早期に発見して治療を開始し将来的な障害を予防する取り組みとして、“新生児マススクリーニング”検査が公費負担<sup>5)</sup>でほぼ全ての生まれてきた赤ちゃんを対象に実施されています。新生児マススクリーニング検査で使用される検体は乾燥ろ紙血と言われ、ろ紙に染み込ませて乾燥させた数滴の血液サンプルを使用しています。乾燥ろ紙血は室温で保存でき且つ非常に軽いので低コストで輸送しやすく、多くのサンプルを一度に調べる必要のあるスクリーニング検査に適しています。最近では、免疫の病気をスクリーニングする初めての検査として、赤ちゃんのリンパ球、特に T 細胞及び B 細胞を作り出す力を評価できる検査が“拡大”新生児マススクリーニング検査として広まりつつありますが、まだまだ日本では導入段階です。加えて、この検査で検出できるのはごく一部の遺伝性疾患のみであり、遺伝子解析技術の進歩等により年々新しい遺伝性疾患が発見される中、早期診断・早期治療によって命を助ける事ができたり重い後遺症・合併症を回避する事ができる病気は他にも沢山存在します。スクリーニング検査として適しているかつ従来より多くの病気に対応ができる、そんな新しい検査法の開発が望まれていました。

## 2. 研究手法・成果

この研究では、乾燥ろ紙血の中に含まれるたんぱく質をプロテオミクスという手法で測定し、病気を診断できる可能性を調べました。遺伝性疾患、中でも 1 型インターフェロノパチーでは、原因遺伝子から作られるタンパク質は必ずしも減少している訳ではありません。そこで、病気の原因となっている過剰なインターフェロンに関係の強いタンパク質に注目し、乾燥ろ紙血中に含まれているその量を測定すれば診断につなげる事ができると考えました。従来のプロテオミクスの手法では、乾燥ろ紙血の中に含まれている沢山の種類のタンパク質を測定することは技術的に困難でしたが、水に溶けにくいタンパク質だけを検出できるように処理する事でこれまでよりも多くのタンパク質を測定できる事が分かり、同じ方法を用いて解析を行いました。その結果、乾燥ろ紙血でインターフェロンに関係の強い 3 つのタンパク質を検出できる事が分かりました。1 型インターフェロノパチー患者さんの検体と健康な赤ちゃんを比較すると、3 つ中 2 つのタンパク質が患者さんでは明らかに増加している事が分かったため、この 2 つのタンパク質の量を元に指標を新たに作成しました（インターフェロニンシグネチャー）。実は、生まれて間もないタイミングで実施される新生児マススクリーニング検査に使用された乾燥ろ紙血は、検査機関で一定期間保管されています。そこで、協力に同意頂けた患者さん達の保管された乾燥ろ紙血を取り寄せて同じように解析したところ、1 型インターフェロノパチーの患者さんではこの指標が生まれてすぐから明らかに上昇している事が分かりました。

次いで、1 型インターフェロノパチー以外の様々な遺伝性疾患の患者さんの乾燥ろ紙血を用いて同様の解析を行いました。その結果、慢性肉芽腫症<sup>6)</sup>という細菌感染に罹りやすく重症化しやすい疾患や、ウィスコット・アルドリッチ症候群<sup>7)</sup>というやはり免疫が低下する疾患においてもこの指標が明らかに上昇する事が分かりました。特に慢性肉芽腫症の患者さんでは、1 型インターフェロノパチーの患者さん同様に生まれて間もない時期からこの指標が上昇している可能性も示されました。全体的なタンパク質の量の変化を健康な赤ちゃんと比較しその傾向を見る解析においても、慢性肉芽腫症の患者さんではインターフェロンの過剰を示唆する結果が得られ、未発症・未診断・生後早期の患者さんの免疫状態を知る貴重な情報を得る事ができました。

このように、特定のシグナルに注目する事で、これまで発症するまで見つける事のできなかつた遺伝性疾患を生まれて間もない未発症の段階で診断する事ができる可能性が示されました。

### 3. 波及効果、今後の予定

1 型インターフェロノパチーに含まれる疾患はもちろんですが、基本的に遺伝性疾患それぞれの患者数は非常に少ない一方で、従来の方法では診断には個別の解析が必要となる事がしばしばで、大規模な検査は費用面でも技術面でも困難でした。しかし、今回の研究結果のように、大規模解析に適した方法で且つ1つの指標で様々な遺伝性疾患の可能性を評価する事が出来れば、先の問題を解決する事ができると考えます。乾燥ろ紙血はその特徴から発展途上国等の技術的・設備的に十分とは言えない地域においても採取・保管が可能であり、長期輸送にも耐え得る事から今後世界的に貢献する事が可能になるとも考えています。

### 4. 研究プロジェクトについて

本研究は、以下の研究助成を受けて行われました。

- ・ 科学研究費助成事業[課題番号: 19K17328, 21K07795, 22K07867, 22K15939, 24K18855]
- ・ 日本医療研究開発機構 (AMED) 難治性疾患実用化研究事業[課題番号: JP24ek0109586]
- ・ 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業 [課題番号: 23809798]

#### <用語解説>

1. **インターフェロン**：主にウイルス感染等に対抗するために免疫を調整する目的で産生されるタンパク質。
2. **新生児マススクリーニング**：生まれたばかりの赤ちゃんを対象にした検査で、代謝性疾患を中心とした20個の特定の疾患を早期に発見し治療するために行われる。
3. **乾燥ろ紙血**：少量の血液をろ紙にしみ込ませ、乾燥させたサンプル。室温で保存でき、軽くて運びやすいため、多くの検体を扱う検査に適している。
4. **プロテオミクス**：体内で作られるすべてのタンパク質を一度に詳しく調べる技術。どのタンパク質がどれくらい含まれているかを把握する方法。
5. **公費負担**：国あるいは都道府県、市町村が医療費を負担する制度。新生児マススクリーニングでは検査費用は公費負担の一方、その他検査に必要な採血手技に関する費用等は患者側が負担する必要がある。
6. **慢性肉芽腫症**：特定の細菌・真菌感染防御に重要な、活性酸素という物質を産生できない事によって発症する免疫不全症。
7. **ウィスコット・アルドリッチ症候群**：感染症に弱くなる、血小板の数が減少する、湿疹を特徴的な症状として、男児で主に発症するX染色体性の免疫不全症。

#### <研究者のコメント>

「様々な遺伝性疾患に関する遺伝子検査が保険診療として収載され実施可能となっている昨今ですが、依然として限られた専門家でないと評価が難しい事が多いのも事実です。今回の成果は、インターフェロンの過剰をより単純化した指標で評価し幅広い遺伝性疾患を新生児期に検出できる可能性があり、早期の適切な診断・治療へつなげていきたいと考えています。」(仁平寛士)

### <論文タイトルと著者>

タイトル：Dried blood spot proteome identifies subclinical interferon signature in neonates with type I interferonopathy (ろ紙血プロテオームは I 型インターフェロノパチーの新生児期に潜在的に存在するインターフェロンシグナル亢進を捕捉する)

著者：Hiroshi Nihira\*, Daisuke Nakajima\*, Kazushi Izawa#, Yusuke Kawashima#, Hirofumi Shibata, Ryo Konno, Motoko Higashiguchi, Takayuki Miyamoto, Masahiko Nishitani-Isa, Eitaro Hiejima, Yoshitaka Honda, Tadashi Matsubayashi, Takashi Ishihara, Masato Yashiro, Naomi Iwata, Yoko Ohwada, Seiichi Tomotaki, Masahiko Kawai, Kosaku Murakami, Hidenori Ohnishi, Masataka Ishimura, Satoshi Okada, Motoi Yamashita, Tomohiro Morio, Akihiro Hoshino, Hirokazu Kanegane, Kohsuke Imai, Yasuko Nakamura, Shigeaki Nonoyama, Toru Uchiyama, Masafumi Onodera, Takashi Ishikawa, Toshinao Kawai, Junko Takita, Ryuta Nishikomori, Osamu Ohara, Takahiro Yasumi (\* 共筆頭著者、# 共責任著者)

掲載誌：The Journal of Allergy and Clinical Immunology DOI: 10.1016/j.jaci.2025.04.025

### <研究に関するお問い合わせ先>

仁平寛士 (にひら ひろし)

researchmap ID : R000036773

久留米大学医学部免疫学講座

講師

TEL : 0942-31-7551 FAX : 0942-31-7699

井澤和司 (いざわ かずし)

researchmap ID : 7000011341

京都大学大学院医学研究科発達小児科学講分野

講師

TEL : 075-751-3290 FAX : 075-752-2361

### <報道に関するお問い合わせ先>

京都大学広報室国際広報班

TEL : 075-753-5729 FAX : 075-753-2094

E-mail : comms@mail2.adm.kyoto-u.ac.jp

### <参考図表>

