

厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患克服研究事業

# 原発性免疫不全症候群に関する調査研究

平成15年度 総括・分担研究報告書

平成16年3月

分科会長 宮 脇 利 男

厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患克服研究事業

原発性免疫不全症候群に関する調査研究

目 次

I. 班員名簿	1
II. 総括研究報告	3
宮脇利男（富山医科薬科大学小児科）	
III. 分担研究報告	
1. 原発性免疫不全症候群症例登録	9
岩田 力（東京大学大学院医学系研究科生殖発達加齢医学専攻小児医学講座発達発育学分野）	
2. Dominant negative AID遺伝子変異を有すると考えられる高IgM症候群患者の病態解析	15
金子英雄、笠原由貴子、深尾敏幸、寺田知新、浅野 勉、近藤直実（岐阜大学小児科）	
3. 高IgM 症候群責任遺伝子uracil-DNA glycosylase (UNG) の同定	19
野々山恵章（防衛医科大学校小児科） 今井耕輔、Anne Durandy（ネッカー小児病院）	
4. Flow cytometryを用いた末梢血単核球内WASP分子の構造的・機能的解析の可能性	23
有賀 正、中島 督、山口晃司、大津 真、崎山幸雄（北海道大学医学部遺伝子治療講座）	
5. Wiskott-Aldrich症候群の分子病態におけるWIPの役割	27
笹原洋二、久間木悟、土屋 滋（東北大学加齢医学研究所発達病態研究分野）	
6. RAG1/RAG2遺伝子異常症におけるTCR構造多様性の解析：血液幹細胞移植後T細胞再構築の評価	33
谷内江昭宏（金沢大学医学部保健学科） 東馬智子、笠原善仁、小泉晶一（金沢大学大学院医学系研究科小児科学） 久間木悟、土屋 滋（東北大学加齢医学研究所発達病態研究分野） 田内久道、石田也寸志（愛媛大学医学部小児科） 山路和孝、金子 淳（愛知医科大学小児科） 上甲 忍、林 正俊（愛媛県立宇和島病院小児科）	
7. Non-Hodgkin's lymphomaを合併したDNA ligase IV (LIG4) syndromeの一例	39
戸板成昭、波多野典一、山田雅文、小林良二、小林一郎、川村信明、岡野素彦、小林邦彦 （北海道大学医学部小児科）	
8. XLAおよびXSCIDに対する遺伝子治療の基礎的問題点	43
右田 真、早川 潤、伊藤保彦、福永慶隆（日本医科大学小児科） 田辺浩子、塙 秀樹、島田 隆（日本医科大学第2生化学）	

9. 慢性肉芽腫症患者のための日常生活マニュアル作成案 .....	47
布井博幸 (宮崎大学医学部小児科)	
10. WHIM症候群におけるCXCR4遺伝子異常の解析 .....	51
蒲池吉朗、小島勢二 (名古屋大学大学院医学系研究科小児科学)	
柘植郁哉 (藤田保健衛生大学小児科)	
11. WHIM症候群における責任遺伝子の解析: CXCR 4 遺伝子変異蛋白の同定 .....	57
谷内昇一郎、藤井喜充、蓮井正史、辻 章志、畑埜泰子、伊藤太一、小林陽之助 (関西医科大学小児科)	
梶田 緑 (関西医科大学臨床検査)	
12. Chédiak-Higashi症候群患者における原因遺伝子CHS1の変異の検討 .....	63
葛西宏威、伊藤正彦 (山梨大学大学院医学工学総合研究部微生物学)	
田辺文憲 (山梨大学大学院医学工学総合研究部人間科学・基礎看護学)	
上松一永 (信州大学大学院移植免疫・感染症)	
13. PI3K欠損B細胞におけるシグナル伝達経路の解析 .....	67
松田達志、小安重夫 (慶應義塾大学医学部微生物学・免疫学教室、科学技術振興機構CREST)	
14. $\mu$ H鎖の品質管理の破綻による免疫不全症ならびに自己免疫疾患の発症 .....	71
鳥山 一、峯岸克行 (東京医科歯科大学大学院感染分子制御学)	
15. プロテオーム解析によるリンパ球異常の原因探索の試みに関する研究 .....	77
河野雅之、斉藤 隆 (千葉大学大学院医学研究院・遺伝子制御学、理化学研究所・免疫アレルギーセンター)	
木村弥生、小原 収 (かずさDNA研究所・ヒト遺伝子研究部、理化学研究所・免疫アレルギーセンター)	
宮脇利男 (富山医科薬科大学・小児科学)	
16. 高IgE症候群患者の遺伝子発現の特徴: マイクロアレイを用いた解析 .....	81
田中珠美、高田英俊、野村明彦、大賀正一、原 寿郎 (九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野)	
17. 成人の低 $\gamma$ グロブリン血症における遺伝子解析 .....	85
二谷 武、金兼弘和、種市尋宙、吉田丈俊、宮脇利男 (富山医科薬科大学小児科)	
金子英雄、近藤直実 (岐阜大学小児科)	
18. IgG subclass 欠損症における定常部領域の遺伝子欠失 .....	91
金子英雄、浅野 勉、深尾敏幸、近藤直実 (岐阜大学小児科)	
向井正也 (市立札幌病院)	
19. ICOS/B7h相互作用の免疫応答における役割と分類不能型免疫不全症における発現 .....	95
上松一永、加納 洋、瀧澤正浩、松崎 聡、銭 雪松、小林法元、山崎崇志	
(信州大学医学部小児科・医学研究科感染免疫)	
IV. 研究成果の刊行に関する一覧 .....	99

# I 班 員 名 簿

# 原發性免疫不全症候群調查研究班

## 班 員 名 簿

	氏 名	施 設	E-mail
分担研究者	宮 脇 利 男	富山医科薬科大学医学部小児科	toshio65@ms.toyama-mpu.ac.jp
	小 林 邦 彦	北海道大学医学部小児科	kuni-kob@med.hokudai.ac.jp
	土 屋 滋	東北大学加齢研発達病態	tsuchiya@idac.tohoku.ac.jp
	岩 田 力	東京大学大学院医学系研究科	iwped-tky@umin.ac.jp
	野々山 恵 章	防衛医科大学校小児科	nonoyama@me.ndmc.ac.jp
	上 松 一 永	信州大学大学院移植免疫	agemats@gipac.shinshu-u.ac.jp
	近 藤 直 実	岐阜大学医学部小児科	nkondo@cc.gifu-u.ac.jp
	小 林 陽之助	関西医科大学小児科	kobayash@takii.kmu.ac.jp
	布 井 博 幸	宮崎大学医学部小児科	h-nunoi@fc.miyazaki-med.ac.jp
	原 寿 郎	九州大学大学院医学研究院	harat@mailserver.med.kyushu-u.ac.jp
	小 安 重 夫	慶応義塾大学微生物学免疫学	koyasu@microb.med.keio.ac.jp
	斉 藤 隆	千葉大学大学院医学研究院	saito@med.m.chiba-u.ac.jp
	烏 山 一	東京医科歯科大学大学院	karasuyama-mbch@tmd.ac.jp
研究協力者	崎 山 幸 雄	北海道大学遺伝子治療	sakiyama@med.hokudai.ac.jp
	福 永 慶 隆	日本医科大学小児科	fy-kei@nms.ac.jp
	伊 藤 正 彦	山梨大学大学院微生物	mito@res.yamanashi-med.ac.jp
	谷内江 昭 宏	金沢大学医学部保健学科	yachie@med.kanazawa-u.ac.jp
	蒲 地 吉 朗	名古屋大学医学部小児科	kamachiy@med.nagoya-u.ac.jp

## Ⅱ 年次総括報告

# 総括研究報告

原発性免疫不全症候群に関する調査研究

班長 宮 脇 利 男

(富山医科薬科大学小児科)

## 研究要旨

本研究班では、原発性免疫不全症候群の疫学調査、病因や病態の解明、診断法や治療法の開発、患者QOLの改善を目的に、重点目標として、1) 疫学調査研究、2) 簡易診断法の開発と遺伝子解析、3) 責任遺伝子、発症機構、病態の解明、4) 治療法の改良と遺伝子治療研究、5) ホームページの充実と患者QOLの改善を掲げている。疫学調査研究では、全国登録の推進に努め、新規に27例(男26例、女1例)が登録され、登録総数は1,232名となった。他に、遺伝子解析にて存在が判明している症例98名を確認した。簡易診断法の開発と遺伝子解析では、責任遺伝子の明らかとなっている疾患について遺伝子解析を進め、新たに53家系で遺伝子診断を行ない、新規責任遺伝子に関して、DNA ligase IV 症候群における*LIG4* 遺伝子変異、WHIM症候群における*CXCR4* 遺伝子変異を日本の症例で初めて同定した。責任遺伝子、発症機構、病態の解明では、各種疾患の基礎的・臨床的解析を行った、特筆すべきこととして、ネッカー小児病院との共同研究により、高IgM症候群の責任遺伝子としてuracil-DNA glycosylase (UNG) を新たに同定できた。また、プロテオーム解析による新規責任遺伝子の同定が軌道に乗り、原因不明の日本の症例での解析を開始した。治療法の改良と遺伝子治療研究に関して、ベクターによる副反応の軽減のために新たなベクター開発の基礎的研究を行い、臨床応用としてCD34陽性血液幹細胞を標的とした遺伝子治療をアデノシンデアミナーゼ欠損症2例に行い、順調に経過している。ホームページの充実と患者QOLの改善については、ホームページを介した患者・家族からの問合せに答え、遺伝子解析や遺伝カウンセリングに誠意をもって対応した。成人期に至っている無 $\gamma$ グロブリン血症を対象に遺伝子解析の有無を調査し、遺伝子解析による確定診断に寄与した。

## 分担研究者

小林 邦彦・北海道大学大学院医学研究科小児発達学教授  
土屋 滋・東北大学加齢医学研究所発達病態研究分野教授  
岩田 力・東京大学大学院医学系研究科発達発育学助教授  
野々山恵章・防衛医科大学校小児科学教授  
上松 一永・信州大学大学院医学研究科移植免疫感染症学助教授  
近藤 直実・岐阜大学医学部小児科学教授  
小林陽之助・関西医科大学小児科学教授  
布井 博幸・宮崎大学医学部小児科学教授  
原 寿郎・九州大学大学院医学研究院成長発達医学教授  
小安 重夫・慶応大学医学部微生物学・免疫学教授  
斉藤 隆・千葉大学大学院医学研究院遺伝子制御学教授  
烏山 一・東京医科歯科大学大学院感染分子制御学教授  
他研究協力者 5 名

## 1. 研究の目的

本調査研究班は、特定疾患対策研究事業(難治性疾患克服研究事業と改称)の一つとして昭和49年に発足以来、原発性免疫不全症候群の疫学調査、病因や病態の解明、診断法や治療法の開発、患者QOLの改善に貢献してきた。この間、基礎免疫学の著しい進歩をもとに、平成5年よりX連鎖免疫不全症を中心とした多くの疾患で責任遺伝子が明らかとなり、遺伝子解析や簡易診断の開発を積極的に導入し、正確な患者・保因者診断に努めてきた。本症候群は平成6年に特定疾患治療研究事業の対象としての指定も受け、診断基準の策定、根治療法としての骨髄移植の適応拡大を図り、ホー

ホームページを開設し、知識の普及、意見交換、患者・家族、主治医からの診断や治療に関する質問に対応してきた。しかし、本症候群に含まれる疾患は多岐にわたり責任遺伝子が明らかでないものが数多く残されていて、多くの疾患では適切な治療が施されないと、致命的となるか、成人期まで尾を引く合併症を残す危惧があり、遺伝子治療の導入などさらなる治療法の改良が求められている。

平成14年度に新たな本調査研究を始動し2年目に入り、従来にも増して、原発性免疫不全症候群に含まれる多種の疾患について、包括的かつ総合的に調査・研究を進めるべく、以下の重点目標を定め、国際的動向を十分に視野に入れ、患者・家族のQOLの向上に寄与することを目的とした。

### 1. 疫学調査研究

特定疾患治療研究事業の臨床調査個人票を活用、ホームページによる患者登録を推進し、遺伝子診断による正確な診断に努め、個々の疾患の頻度、臨床的多様性や予後を明らかにする。

### 2. 簡易診断法の開発と遺伝子解析

臨床の現場で有用な診断基準の整備、単クローン抗体を用いた簡易診断の開発、最終的診断に必要となる遺伝子解析については、研究者による役割分担を明確にして行う。

### 3. 責任遺伝子、発症機構、病態の解明

責任遺伝子の同定や病態の解明は、正確な診断や適切な治療法の開発につながる。臨床と基礎の連携を密にして、日本を発信地とした新たな責任遺伝子の同定や病態の解明に努める。

### 4. 治療法の改良と遺伝子治療研究

成人期に達した患者の生活や治療の実態を調査し、個々の患者に則したγグロブリン置換療法、抗菌薬の適切使用を検討し、骨髄移植の適応拡大をも図る。加えて、期待の多い遺伝子治療の基礎的・臨床的研究、臨床応用に拍車をかける。

### 5. ホームページの充実と患者QOLの改善

患者・家族や主治医からの声を反映することに常に心がけ、ホームページをさらに充実するとともに、患者会との連携を一層深め、患者からの相談にも親身に対応して、患者のQOLの改善を目指す。

## II. 研究成果

### 1. 疫学調査研究

原発性免疫不全症候群症例の登録推進については、各学会や論文などの発表症例をサーチし、主治医に登録依頼するという従来の方法で行なった。本年度は27例の新規登録を得た。その内訳は、Wiskott-Aldrich症候群 (WAS) 5例 (うち1例の表現型はX連鎖血小板減少症)、DiGeorge syndrome 1例 (男)、遺伝性好中球減少症 (Kostmann症候群) 1例 (男)、X連鎖慢性肉芽腫症 (XCGD) 3例、IPEX症候群 (immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome) 1例 (男)、CD4欠損症2例 (兄弟例)、X連鎖無ガンマグロブリン血症 (XLA) 6例、分類不能型免疫不全症 (CVID) 1例 (男)、X連鎖高IgM症候群 (XHIM) 1例、非X連鎖高IgM症候群1例 (男)、白血球粘着不全症 (LADI型) 1例 (女)、補体C7欠損症1例 (男)、X連鎖重症免疫不全症 (XSCID) 1例、hypohidrotic ectodermal dysplasia with immunodeficiency (HED-ID) 2例 (男)であった。NEMOの異常を示すHED-IDの1例は、本邦第一例として報告されたが、昨年その女兒例が登録されており、研究者間の連携を促した。

特定疾患の患者個人調査票とのすり合わせが従来からの懸案であるが、コンピューターでの登録が目されていることであるところであり、正確な診断や適切な治療などの普及という患者への還元への今後の活用が期待される。

遺伝子解析による原発性免疫不全症候群の確定診断が可能となり、国際的なデータベース化が進んでいる。国際的視野から、European Society for Immunodeficiencies (ESID) における登録事業との連携を考慮したが、ESIDでは全ての登録患者からinformed consentを得ることを条件としているため、本登録事業との解離があり早急な実現は困難であり、議論を行い、国際的な足並みを揃えたいと考えている。

### 2. 簡易診断法の開発と遺伝子解析

臨床の現場で実施可能な簡易診断法として、責任遺伝子産物に対する単クローン抗体を用いたフ



ローサイトメトリーによる患者・保因者診断は、比較的頻度の高いX連鎖性免疫不全症のXLA、XSCID、XCGD、WAS、X連鎖リンパ増殖症候群（XLP）について本研究班開発済みで、現在、遺伝子診断の前段階のスクリーニングとして積極的に利用されている。この方法は、基礎研究の成果を臨床へ活用するという、いわゆるトランスレーショナル・リサーチの一つの典型といえるが、本年度は、新たな疾患についての簡易診断法の開発はなかったが、新たに責任遺伝子が判明したIPEX症候群など他の疾患の簡易診断につながる単クローン抗体の作成を試みる予定である。

確定診断としての遺伝子解析については、臨床からの要請に積極的に応じて、班員相互が分担し実施し、新たに53家系で遺伝子診断を行なった。免疫の分子生物学理解が広がるにつれ、新たな免疫不全の責任遺伝子が次々と同定されている。DNA ligase IV症候群におけるLIG4遺伝子変異（1例）、WHIM（wart, hypogammaglobulinemia, immunodeficiency, myelokathexis）症候群におけるCXCR4遺伝子変異（2例）が、日本の症例での変異を確認した。

### 3. 責任遺伝子，発症機構，病態の解明

#### 1) 無 $\gamma$ グロブリン血症

無 $\gamma$ グロブリン血症を来す疾患で最も多いのがXLAである。男性患者で、末梢血B細胞比率が極めて低値（1%以下）のばあいの約9割はXLAと考えられる。他の約10%の責任遺伝子としてプレB細胞レセプターの構成成分をコードする5種類の遺伝子が同定されている。その一つに代替軽鎖の $\lambda 5$ 欠損症があり、本症患者骨髄プロB細胞の解析から、代替軽鎖・免疫グロブリン軽鎖のいずれとの会合も必要とせずに、細胞表面に単独で発現する異常な $\mu$ H鎖が存在することを見出した。この異常 $\mu$ 鎖は、CDR3領域に多数の陽性荷電のアミノ酸を有するという構造上の特徴を有しており、正常骨髄プロB細胞に発現する $\mu$ H鎖の約10%を占めていた。しかし、プレB細胞以降の分化段階ではこのような異常な $\mu$ H鎖は見出されず、何らかのネガティブセレクションがプロB細胞からプレB細胞への分化段階で働いているもの

と考えられた。この異常な $\mu$ H鎖のB細胞分化における役割を検討するために、そのトランスジェニックマウスを作成した。このマウスにおいては、末梢B細胞数は、顕著に減少しており、この結果から、 $\mu$ H鎖の品質管理の破綻によって免疫不全症が引き起こされる可能性を示唆された。

PI3Kの調節サブユニットであるp85 $\alpha$ を欠損したマウスは、XLAの動物モデルとしてのXidマウスに酷似していることより、ヒトにおいてもp85 $\alpha$ 遺伝子変異がB細胞欠損を伴う無ガンマグロブリン血症をもたらす可能性が挙げられている。p85 $\alpha$ 欠損B細胞においてはNF- $\kappa$ B経路の重要なコンポーネントであるc-Relの発現が著しく低下しており、さらに野生型マウス由来の末梢B細胞をPI3K/Akt経路に対する特異的な阻害剤で処理することによってもc-Relの発現低下が認められた。c-RelがB細胞の活性化過程で必須の役割を担うことから、p85 $\alpha$ 欠損B細胞の機能異常はPI3K/Akt経路の機能不全に伴うc-Relの発現低下によってもたらされることが強く示唆された。ヒトのp85 $\alpha$ 遺伝子変異は見つかっていないが、PI3KのみならずAkt/NF- $\kappa$ B経路を含めた遺伝子変異が、非XLA症例の解析から同定されることが期待される。

#### 2) 分類不能型免疫不全症（CVID）

CVIDでは、末梢血にB細胞がある程度存在しながら低 $\gamma$ グロブリン血症と反復する細菌感染を呈する。しかし、その本態は明らかでない。CVIDでは末梢血B細胞数や他の免疫担当細胞数にも異常を認めないことが多く、病的に異なる種々の疾患群の集合と考えられている。臨床上遭遇することが多く、免疫不全症候群のなかでも比較的よくみられる疾患である。CVIDの責任遺伝子はこれまで不明であったが、最近CVIDの少数例にCD28/CTLA4ファミリーに属するInducible costimulator（ICOS）の遺伝子変異が見出された。本邦における典型的なCVID15例（同胞例1組を含む）において、ICOS/B7hを解析したところいずれも正常に発現していた。ICOSとそのリガンドB7hの作用は、T/B相互作用による免疫応答において重要であるが、不明な点も多く、特に

ヒトにおいては十分な解析がなされていない。COVID発症におけるICOS/B7h異常の意義を検討した。B7hはナイーブB細胞の大部分に発現しているが、メモリーB細胞においては、その発現が減少しており、その約50%において発現を認めなかった。B7hはナイーブB細胞と活性化T細胞の相互作用に重要な役割を担っているものと思われる。興味あることに、ナイーブB細胞上のB7hは、CD40刺激によって発現が増加し、他の刺激ではほとんど発現に変化がみられない。B7h/ICOS相互作用は、特にIFN- $\gamma$ 産生を促すものと考えられた。

### 3) IgGサブクラス欠損症

IgGサブクラス欠損症は繰り返す肺炎、中耳炎が特徴である。膜型IgG2の変異により完全IgG2欠損を来すことを明らかにしているが、IgG1のみを完全に欠損する女性例に遭遇し、遺伝学的に検討したところ、C $\gamma$ 1遺伝子が欠失していることが示された。選択的にある一つのIgGサブクラスが完全に欠損している例ではIgG定常部領域の変異もしくは欠失を考慮することが重要と考えられた。

### 4) 高IgM症候群

高IgM症候群(HIGM)は、免疫グロブリンがクラススイッチできないことにより、IgMは正常ないし高値をとるが、血清IgG、IgAは低値をとる原発性免疫不全症である。現在までに、責任遺伝子として、CD40 ligand, CD40, AID, NEMOが同定されてきた。しかし、これらの分子が正常である高IgM症候群患者が存在することが知られていた。ネッカー小児病院との共同研究により、高IgM症候群の責任遺伝子としてuracil-DNA glycosylase (UNG)を新たに同定した。

AID遺伝子変異による高IgM症候群は、日本にも少なからず存在する。AIDは12番染色体に局在し、通常は常染色体劣性遺伝する。しかし、片方のアレルのAID遺伝子変異のみで臨床的に高IgM症候群を来し、遺伝的に常染色体優性遺伝形式をとる3家系を、昨年、世界で初めて見出した。本年新たに1家系を発見した。病態として変異AIDのdominant negative効果が推測されている。

片方のアレルのAID遺伝子変異で発症するので高IgM血症を来すので、比較的多い疾患かもしれない。症例の蓄積により病態がより鮮明に明らかになるものと期待される。

### 5) Wiskott-Aldrich症候群

WASは血小板減少、湿疹、易感染を3主徴とするX連鎖性の免疫不全症で、症例も多い。責任遺伝子WASPの同定後、簡易診断の導入もあり、WASP遺伝子による臨床的多様性が観察されている。WASPは、主にT細胞受容体(TCR)シグナル伝達系にて細胞骨格系とT細胞活性化を司る分子である。WIP(WASP-interacting protein)はWASP WH1ドメインと結合し、常染色体上にコードされ、WASP活性化を負に制御する分子として知られる。TCR刺激後のWASPとWIP相互反応、とりわけ、WIPリン酸化を介したWASP活性化のメカニズムにつき検討し、WASPはTCR上流の分子群やWIP、SH3ドメインをもつアダプター分子を介して、immunological synapseへリクルートされること、その後PKC $\theta$ によりWIPはリン酸化され、WASP-WIP間の結合が解離し、WASP活性化に参与することを明らかにした。さらに、WIPがWASの分子病態にどのように関与しているのかを検討し、WASPはTCR刺激後にcalpain及びubiquitin-proteasome系により蛋白分解を受けること、WIPはWASP蛋白質の安定化に不可欠であることがわかった。WAS患者でのWASPミスセンス変異の9割以上がWIP結合領域に集中している。これらの患者群ではWASP遺伝子変異のためWASP-WIP間の結合が恒常的に解離し、WASP蛋白質はより分解を受けやすく、WIPはWASP蛋白質の安定化を介してWASの分子病態に深く関与している事が示された。

現在、WAS様の臨床所見がありながらWASP遺伝子に異常のない患者を対象に常染色体性Type 2 WASとしてのWIP欠損症のスクリーニングを進行中であり、国内の検体を募集中である。

### 6) RAG1/RAG2遺伝子異常

RAG1/RAG2遺伝子異常は重症複合免疫不全症(B $^{-}$ SCID)あるいはOmenn症候群として知

られる臨床像を呈し、早期の骨髄移植によるのみ救命が可能な免疫学的救急疾患である。特にRAG活性を部分的に残すOmenn症候群は特徴的な臨床症状を示す免疫不全症例で、このような臨床症状はRAG遺伝子異常に基づくT細胞分化障害と異常T細胞クローンの選択的増加を反映していることが示されている。Omenn症候群の病態評価と、血液幹細胞移植後のT細胞再構築過程を評価する上でのTCR構造多様性解析の意義について検討した。Omenn症候群3例について移植前ならびに、移植後経時的にTCR構造多様性を評価し、TCR V $\beta$  repertoire 解析やCDR3サイズ分布解析がT細胞再構築過程の評価に有用であること、臍帯血幹細胞移植では、極めて早期にTCR構造の多様性が得られることが示唆された。

#### 7) Chédiak-Higashi症候群

Chédiak-Higashi症候群 (CHS) は白子症を伴う原発性免疫不全症であり、好中球やマクロファージの殺菌能低下とNK活性の低下を特徴とする。この疾患の責任遺伝子である*CHS1* cDNAは全長13kbと長大で、その詳細な機能についてはまだ明らかではない。また、これまでにCHS患者の*CHS1*の変異についての情報も十分とはいえない状況である。CHS患者2例について患者由来の細胞株よりRT-PCRにより*CHS1*のcDNA断片を増幅し、増幅された断片をTAクローニングした後、全長の塩基配列を決定した。その結果、2症例についてそれぞれ、1箇所の塩基欠損変異と1塩基の挿入変異が明らかになった

#### 8) 高IgE症候群

高IgE血症に加え反復性のブドウ球菌性感染やアトピー様皮膚炎を示す本免疫不全症の本態は明らかでない。高IgE症候群患者から単球を純化し、マイクロアレイ法による解析により、健常成人やアトピー性皮膚炎患者と比較検討した。高IgE症候群単球において2倍以上の高発現を示した遺伝子が39あり、そのうち8遺伝子は統計学的有意差があった。逆に健常成人やアトピー性皮膚炎患者と比較して高IgE症候群患者で発現が2倍以上低かった遺伝子は9認められたが統計学的有意差はなかった。そのなかの遺伝子を定量的PCR法で

解析した結果、A遺伝子は健常成人に比べHIEで有意に高発現であり、B遺伝子は正常者に比べ高IgE症候群で有意に低発現であった。A遺伝子/B遺伝子比はアトピー性皮膚炎、健常成人に比べ、高IgE症候群では有意に高かった ( $p=0.004$ )。高IgE症候群ではTh1機能とは直接関連しない分子の発現にも異常が認められることが明らかとなり、またA遺伝子/B遺伝子比は、高IgE症候群の新たな診断法として有用であると考えられた。

#### 9) プロテオーム解析による免疫不全症の原因探索

未知の先天性免疫不全症の原因遺伝子の解明のために、患者リンパ球のプロテオーム解析を用いて欠損蛋白の同定を試みた。単一遺伝子欠損マウスを用いた系では、欠損蛋白の同定が可能であった。患者リンパ球では、発現亢進している蛋白が多かったが、欠失・減少している分子もあり、プロカスペースが候補となった。細胞培養前では発現に変化は無いが、活性化して培養するとプロカスペースが減少し、細胞死に感受性が高いことが判明した。これらから、アポトーシス関連分子に異常があると考えられると共に、プロテオーム解析の有効性も示せた。

### 4. 治療法の改良と遺伝子治療研究

#### 1) 血液幹細胞移植

原発性免疫不全症の根治療法としての骨髄移植や臍帯血移植などの血液幹細胞移植は、ここ10年間で150以上に実施され、定着してきているものと考えられる。しかし、移植に伴う合併症は避けることができなく、その軽減が求められている。最近、血液幹細胞移植一つの選択肢として、レシピエントに優しい骨髄非破壊的同種骨髄移植 (ミニトランスプラント) が有望視されている。今後、CGD等での応用が広がるものと思われる。

#### 2) 遺伝子治療の臨床応用

原発性免疫不全症の遺伝治療については、日本で最初に重症複合型免疫不全症の一つのアデノシンデアミナーゼ (ADA) 欠損症に対して行われたが、末梢血T細胞を標的にしたものであった。昨年末に、北大においてADA欠損症2例に対して、恒久的治癒を促す目的として、骨髄の血液幹

細胞を標的にした遺伝子治療を始動した。

XSCIDについては東北大学にて準備が進んでいるところであり、来年度の実施を目指している。

### 3) 遺伝子治療の基礎的検討

造血幹細胞を標的としてウイルスベクターを用いた免疫不全症に対する遺伝子治療については、XLAおよびXSCIDを対象として、ベクターの改良などの基礎的検討を行った。1) ヒトXLAの原因遺伝子であるBtk遺伝子を有するオンコレトロウイルス、HIVベクターを作成し、HIVベクターは高い効率で造血幹細胞へBtk遺伝子を導入することが可能であった。Btk遺伝子の変異をもつ自然発症のXid免疫不全マウスを対象に遺伝子導入及び移植を行うとマウスモデルでは遺伝子導入細胞の移植によりB細胞の分化はほぼ正常化したにもかかわらず、免疫グロブリンの上昇は見られなかった。2) さらにIL-2受容体common  $\gamma$  (C $\gamma$ ) 鎖遺伝子の異常によりXSCIDに対してもオンコレトロウイルス、HIVベクターを作成し検討中である。

## 5. ホームページの充実と患者QOLの改善

ホームページを通じての患者・家族からの問合せが増えていて、その対応には鋭意努めている。本年度は、患者QOLの改善の観点から、CGD患者へのアンケートに基づいた日常生活マニュアル作成、成人期にある低 $\gamma$ グロブリン血症の遺伝子解析を実施した。

### 1) CGD患者のための日常生活マニュアル作成

CGDの管理において、反復性化膿性疾患に加えて、肺などの深部真菌感染に難渋する。命に関わることさえあり、患者さんの日常的関心事でもある。そのような、CGD患者の悩みを知るために、105施設206名を対象にアンケート調査を行い、71名（回収率は34.5%、生存者の68.9%）、56施

設（52.4%回収率）からの回答を得た。その結果、全般的に医師からの服薬指導はよく守られていたが、日常生活でのカビ対策の実践的知識が足りず、不安が多く、メリハリのある安全な生活環境の確保出来ていないのではないかと思われた。そこで、日常生活での家庭や学校、食品、住宅について指導要綱をまとめ、患者さん、主治医に配付することとした。

### 2) 成人の低 $\gamma$ グロブリン血症の遺伝子解析

原発性免疫症候群は繰り返す細菌感染症を契機に小児期に診断されることが多い。しかし、小児期には明らかな感染のエピソードを示さず成人期になって易感染性が出現する例や、検査にて偶然低 $\gamma$ グロブリンが発見される成人例も見受けられる。また、小児期に発症しながら確定診断がつかず、成人期にキャリアオーバーする例も存在するものと推測される。成人期にある原発性免疫症候群のQOLの改善を目的に、成人の低 $\gamma$ グロブリン血症を対象に遺伝学的検索を行った。臨床免疫学会員1424名に成人低 $\gamma$ グロブリン血症の有無を調査し、63施設で成人低 $\gamma$ グロブリン血症ありとの回答を得た。うち、インフォームドコンセントの得られた23例に対して血液採取を行い、それぞれの臨床症状や検査所見から想定し得る原因遺伝子の解析を試みた。その結果、XLA 2例、XHIM 1例、XLP 1例、IgG1欠損症 1例の合計5例、全体の22%において原因が確定された。今回の調査により、成人低 $\gamma$ グロブリン血症の症例の中には既知の遺伝子異常を持ちながら診断されずに観察されている症例が比較的多く存在することが明らかとなった。原因遺伝子を明らかにし、確定診断を行うことは、より正確な遺伝子カウンセリングや治療方針を決定する上で重要であり、さらに症例を集め検討する必要があると考えられる。

### Ⅲ 分担研究報告

# 原発性免疫不全症候群症例登録

岩 田 力 (東京大学大学院医学系研究科生殖発達加齢医学専攻  
小児医学講座発達発育学分野)

## 【研究要旨】

原発性免疫不全症候群症例の登録事業は従来の方法で行なわれた。本年度はこれまでに27例の新規登録を得た。その内訳は、WAS 5例 (うち1例の表現型は伴性血小板減少症、XLT)、DiGeorge syndrome 1例 (男)、Kostman 症候群 1例 (男)、CGD 3例 (男)、IPEX 症候群 1例 (男)、CD4欠損症 2例 (兄弟例)、XLA 6例、CVID 1例 (男)、XHIM 1例、HIM 1例 (男)、LAD (type 1) 1例 (女)、C7欠損症 1例 (男)、XSCID 1例、HED-ID (低汗性外胚葉形成不全を伴う免疫不全症) 2例 (男) であった。NEMO の異常を示す HED-ID の1例は、本邦第一例として報告されたが、昨年その女兒例が登録されており、研究者間の連携を紹介した。延べ数の集計表を表1として示す。

1992年以降用いられている現行の登録票はC票であるが、それ以前と比較すると診断の精度が上がっており、今回改めてC票の集計を表2に示した。電子化されたものと原票を逐一比較したが、入力ミスや既登録症例が改めて登録されているものなど多くの修正点が見つかった。免疫不全症としての診断に疑義のある症例はその他としている。総数457例で、疾患によっては疾患別研究拠点となっている研究班員の独自の症例収集とは異なり、それよりはかなり少ない数が登録されている。今後、少なくとも各研究班員において把握している症例についての調査が必要である。

特定疾患の患者個人調査票とのすり合わせが従来からの懸案であるが、行政側の足並みのそろいを考慮して、今しばらくの調整期間が必要である。

European Society for Immunodeficiencies (ESID) における登録事業との連携を考慮したが、ESIDでは全ての登録患者から informed consent を得ることを条件としているため、本登録事業との解離があり早急な実現は困難である。

【KEY WORD】 原発性免疫不全症候群、疫学、C票、登録、特定疾患調査研究臨床調査個人票

## 【はじめに】

原発性免疫不全症候群は様々な病因によって生ずる。その病因及び病態を解明することがヒトにおける免疫系の仕組みを解明することに大きな役割を果たしてきた。さらにそのような研究は、近い将来患者の治療に直結するものとして重要であり、より進歩した治療法を実践するためにも多くの症例の集積と研究者間における情報の共有が必要である。本研究班の歴史は1974年にさかのぼることが出来るが、症例の登録事業も同じく研究班発足当時から実施されてきた。このことは、米国

における免疫不全症と悪性腫瘍の登録事業に次いで古いものであり、一貫して継続されていることが大きな特徴である。近年の遺伝子診断は、原発性免疫不全症においても多くの疾患において成功し、診断そのものは最早一部ではルーチン化しており、新規症例が学会において発表されることが比較的になくなってきている。そのような現状をふまえて、現行の登録事業を充実させて行くための方策に関する考察も含めて報告する。

## 【目的】

原発性免疫不全症候群は、比較的稀な疾患であるが典型例の多くは致死の疾患である。登録事業はそれら疾患の有病率を明らかにし、稀であるがゆえに個別研究では進展しにくい病態生理・病因論の解析を、症例の情報を集積しかつ研究者間で共有することによって進展させ、最終的には治療法の改善あるいは新たな治療法の開発を目指すものである。

## 【対象と方法】

日本国内で発表される原発性免疫不全症候群についての症例報告を、日本小児科学会、各地方会、日本小児感染症学会、日本小児アレルギー学会、日本臨床免疫学会、日本アレルギー学会、日本免疫学会等の学会報告及び原著論文を渉猟し、新規と思われる症例に関し、発表演題もしくは論文の著者へ登録依頼状と登録票を郵送することによって本研究班への登録を依頼した。

既に電子化された現行の登録票（C票）による新規登録を、電子化ファイルに転記することによってファイルの更新をはかった。この電子化ファイルの点検を、原票との比較において行ない、誤りの訂正、二重登録の有無、さらに一部の症例では診断の訂正などを行なった。

## 【結果】

今年度の新規登録は合計27例である。内訳は以下のとおりである。Wiskott-Aldrich 症候群 5例（うち1例の表現型は伴性血小板減少症、XLT）、DiGeorge 症候群 1例（男）、Kostman 症候群 1例（男）、慢性肉芽腫症（CGD） 3例（男）、IPEX 症候群 1例（男）、特発性CD4欠損症 2例（兄弟例）、伴性無ガンマグロブリン血症（XLA） 6例、分類不能型免疫不全症（CVID） 1例（男）、伴性高IgM血症症候群（XHIM） 1例、高IgM血症症候群 1例（男）、白血球接着異常症 1型（LAD type 1） 1例（女）、C7欠損症 1例（男）、伴性型重症複合免疫不全症（XSCID） 1例、低汗性外胚葉形成異常症を伴う免疫不全症（hypohydrotic ectodermal dysplasia and

immunodeficiency, HED-ID） 2例（男）。このHED-IDはNEMO遺伝子異常により確定診断される。平成13年度報告で、女兒例ではあるがNEMO遺伝子異常により本症例としての登録例を紹介したが、今年度は本邦初の男児例が報告されたことを受け、当該研究者に女兒例の既登録例を紹介し、研究上の補助を行なった。当該研究者からは再び2例目の確定診断例を紹介され、登録した。

これらの新規登録を受け、従来からの積算は合計1232例（男895例、女337例）となった。各年度に発表している従来からの診断名に基づく積算表を表1として示す。

現行の登録票であるC票は1992年より用いられている。それ以前の初期のパイロット的な登録事業、次いで行われた二次調査事業に比較して、年代的にも原発性免疫不全症候群に関する知見が進み、また初期登録事業を通じた本症候群への理解の深まりも相俟って、C票を用いた登録は内容的に診断の正確度がましていると考えられる。そこで、C票の記載内容は既に電子化されたことを利用し、それらの点検と整備を行なった。C票による登録総数は本報告書提出時で457例（男352例、女105例）である（表2）。表1に示した従来からの積算表に比較して、診断名をより具体的に記載した。European Society for Immunodeficiencies (ESID) はヨーロッパ各国で、原発性免疫不全症候群の登録事業を推進している。オンラインで登録用紙をダウンロードし、記載の後に郵送する手段をとっている。このESIDの登録事業との連携の提案がなされ、検討したが、ESIDでの登録の前提条件として、患者からの同意文書取得があり、国内における登録事業の精度と登録率の上昇を優先することとし、今回は連携を見送った。

## 【考案】

学会発表や症例原著論文などを参考とする症例登録事業で、今年度は27例の新規登録がなされた。前年度に比較してやや多いものの、主要な原発性免疫不全症で遺伝子診断が普及した結果、単に免疫不全症を経験したという症例報告はその発表価

値が薄れたと考えられ、従来の方法論による登録の推進には限界がある。この点は前年度報告書において論じた通りである。専門的な研究者の元には診断に関する紹介症例が集積するが、それらは本登録事業に反映されていない。本研究班では、分担研究者間の研究の対象疾患が、比較的に重なり合うことなく、卑近な言葉ではあるがいわゆる「棲み分け」がなされるようになっている。症例情報の集約と共有とは、新たな視点で研究を計画する研究者のためにも登録事業を通じて症例を紹介することにより初めてその意義が顕現するものである。臨床で多忙な医師に対し、登録票を郵送し、細かな記載項目に記入しかつそれを返送してもらうのは、いささか心苦しい。しかも実際の返送率は50%に満たない。このように継続的な登録事業を遂行するにおいては未だ解決すべきことが多いのが実情である。まずは、本研究班の分担研究者において、各疾患群で集約している症例の主治医、医療機関の情報を登録事業へ融通させることから始めてもよいと思われる。

現代はインターネットの世界であり、本研究班のホームページも開設されている。まだアクセス

の数はさほど多くないが、将来的には増加することも予想される。本報告書執筆の直前に、患者の親から登録に関する問い合わせがあった。厚生労働省特定疾患治療対策事業と本登録事業との関わりに関するものであった。治療対策事業での臨床調査個人票に記載されることにより、「登録」がなされていると認識されるのはいわば当然であり、本登録事業においても従来から、臨床調査個人票との連携の必要性を述べている。しかし、患者のプライバシーをどのように秘匿するかという論議は必須であり、研究班としての意見の統一を今後図って行く必要がある。ESIDでは、ヨーロッパの26カ国にまたがる統一した登録事業を開始している。登録用紙はダウンロードすることで容易に入手でき、記入後登録の担当者へ郵送するやり方をとっている。しかし、その際には症例自身の同意が個別に要求され、同意書を得てから登録されている点が、我が国の現状とは異なる。ESIDから、本研究班へ協力の依頼があったが、上述の臨床調査個人票との関わりも含め、同意書を取得するという点に関して一定の方式を定めてから初めて共同研究が可能であろう。



表1 原発性免疫不全症候群登録症例数

厚生労働省特定疾患「原発性免疫不全症候群」調査研究班  
2004年1月28日現在

疾患	登録総数			% <sup>1)</sup> 成人例	% <sup>2)</sup>
	男	女	合計		
重症複合免疫不全症	86	25	111	9.0	0
ADA 欠損症	6	3	9	0.7	0
PNP 欠損症	0	1	1	0.1	0
MHC Class II 欠損症	0	0	0	0	0
細網異形成症	1	0	1	0.1	0
ZAP70 欠損症 (CD8 欠損症)	1	1	2	0.2	0
CD4 欠損症	2	0	2	0.2	
小計	96	30	126	10.2	0
伴性無γグロブリン血症	130(+36)	1	131(+36)	10.6	1 0.8
成長ホルモン欠損を伴う伴性型無γグロブリン血症	1	0	1	0.1	0
IgM増加を伴う免疫不全症	36	11	47	3.8	4 8.5
免疫グロブリン重鎖遺伝子欠損症	0	0	0	0	0
カッパ鎖欠損症	0	0	0	0	0
IgA 欠損症	59	50	109	8.8	15 13.8
IgG サブクラス欠損症	21	5	26	2.1	0
IgM 欠損症	8	5	13	1.1	5 38.5
CVID	108	59	167	13.6	21 12.6
乳児一過性低γグロブリン血症	28	15	43	3.5	0
その他の抗体不全症	5	0	5	0.4	1 20.0
小計	396(+36)	146	542(+36)	44.0	47 8.7
Wiskott-Aldrich 症候群 (X-linked thrombocytopenia)	83 (1)	(2)	85(83) (1)	6.9	0
Ataxia telangiectasia	42	36	78	6.3	1 1.3
DiGeorge 症候群 (DiGeorge anomaly)	31	15	46	3.7	0
その他の胸腺低形成症	5	4	9	0.7	0
小計	161	57	218	17.7	1 0.5
短肢侏儒を伴う免疫不全症	1	4	5	0.4	0
高 IgE 症候群	25	22	47	3.8	0
慢性皮膚粘膜カンジダ症	7	9	16	1.3	2 12.5
胸腺腫を伴う免疫不全症	5	4	9	0.7	9 100.0
小計	38	39	77	6.3	11 14.3
慢性肉芽腫症	156(+55)	21(+7)	177(+62)	14.4	2 1.1
Chediak-Higashi 症候群	9	9	18	1.5	0
その他の食細胞機能異常症	12	10	22	1.8	0
小計	177(+55)	40(+7)	217(+62)	17.6	2 0.9
補体成分の欠損症	14	16	30	2.4	7 23.3
その他	13	9	22	1.8	1 4.5
合計	895(+91) (72.6)	337(+7) (27.4)	1232(+98) (100.0)		69 (5.6)

註1：成人例とは、診断確定時に20歳以上であったもの。

註2：%<sup>1)</sup>は、登録全症例におけるその疾患の症例数の百分率

註3：%<sup>2)</sup>は、その疾患の症例のうち、成人例の百分率

註4：XLAとCGDの括弧内は本登録以外に存在が判明している症例数

註5：その他の食細胞機能異常症の中にKostmann syndromeとLAD type 1を含めた。

註6：その他の中に、IPEXとHED-ID(低汗性外胚葉形成不全を伴う免疫不全症)が報告された。

表2 C票による原発性免疫不全症候群登録症例登録症例数（1992年以降）

厚生労働省特定疾患「原発性免疫不全症候群」調査研究班  
2004年1月28日現在

疾患	登録総数			%
	男	女	合計	
重症複合免疫不全症 (XSCID)	35 (10)	12	47 (10)	10.3
(ADA欠損症)	(2)	(3)	(5)	
Omenn syndrome	3	1	4	0.9
ZAP70欠損症 (CD8欠損症)	1	1	2	0.4
CD4欠損症 (疑診1例を含む)	3	0	3	0.7
IgM増加を伴う免疫不全症 (XHIM)	20 (14)	7	27 (14)	5.9
その他の combined immunodeficiency	2	3	5	1.1
小計	64	24	88	19.3
伴性無γグロブリン血症	66	1	67	14.7
成長ホルモン欠損を伴う無γグロブリン血症	1	0	1	0.2
IgA欠損症	9	6	15	3.3
IgGサブクラス欠損症	16	4	20	4.4
CVID (common variable immunodeficiency disease)	28	10	38	8.3
乳児一過性低γグロブリン血症	2	2	4	0.9
その他の抗体不全症	3	0	3	0.7
小計	125	23	148	32.4
Wiskott-Aldrich症候群 (X-linked thrombocytopenia)	33 (1)	(1)	33 (1)	7.2
Ataxia telangiectasia	10	11	21	4.6
Bloom症候群	1	0	1	0.2
DiGeorge症候群 (DiGeorge anomaly)	8	7	15	3.3
その他の胸腺低形成症 (Nezelof症候群)	0	1	1	0.2
小計	52	20	72	15.8
短肢侏儒を伴う免疫不全症	1	2	3	0.7
高IgE症候群	13	8	21	4.6
慢性皮膚粘膜カンジダ症	3	2	5	1.1
小計	17	12	29	6.3
慢性肉芽腫症	72	8	80	17.5
Chediak-Higashi症候群	2	4	6	1.3
Leukocyte adhesion deficiency	1	1	2	0.4
好中球減少症	2	3	5	1.1
小計	77	16	93	20.4
補体成分の欠損症	7	7	14	3.1
その他				
ICF syndrome	1	1	2	0.4
Hoyeraal-Hreidarsson syndrome	1	0	1	0.2
ALPS (autoimmune lymphoproliferative syndrome)	1	0	1	0.2
XLP (X-linked lymphoproliferative syndrome)	1	0	1	0.2
慢性活動性EBV感染症	0	1	1	0.2
IPEX syndrome	1	0	1	0.2
低汗性外胚葉形成異常を伴う免疫不全症	2	1	3	0.7
その他	3	0	3	0.7
小計	10	3	13	2.8
合計	352 (77.0)	105 (23.0)	457 (100)	100

# Nationwide registry of primary immunodeficiency diseases

Tsutomu Iwata

Developmental Pediatrics, Pediatric Science, Reproductive Developmental and Aging Science,  
Graduate School of Medicine, The University of Tokyo

The new cases of primary immunodeficiency diseases were surveyed and registered using the same form and method as in the last year. Twenty seven cases were newly registered. The catalogue of each disease was as follows; 5 Wiskott-Aldrich syndrome, 1 DiGeorge anomaly (male), 1 Kostman syndrome (male), 3 CGD (males), 1 IPEX syndrome (male), 2 CD4 deficiency (brothers), 6 XLA, 1 CVID (male), 1 XHIM, 1 HIM (male), 1 LAD type 1 (female), 1 C7 deficiency (male), 1 XSCID, 2 HED-ID (males). Total of 1232 cases (male, 895; female, 337) have been registered so far at the time of January 27, 2004. Since 1992 when the current registration form, "Form C", was utilized, 457 cases have been registered. In addition to the summarized table which shows the cumulative number of registered patients, the total number of the patients from the Form C is also presented, because the accuracy and reliability of the diagnosis in Form C is thought to be better than the former surveillance. Recently each specialized researcher was trying to accumulate his own patients' records, but those patients have not been fully registered yet. It is necessary to increase the registration rate and to make the record more accurate possibly by accessing the official database as well as the investigator's records.

# Dominant negative AID 遺伝子変異を有すると考えられる 高 IgM 症候群患者の病態解析

金子 英雄 (岐阜大学小児科)  
笠原 由貴子 (岐阜大学小児科)  
深尾 敏 幸 (岐阜大学小児科)  
寺田 知 新 (岐阜大学小児科)  
浅野 勉 (岐阜大学小児科)  
近藤 直 実 (岐阜大学小児科)

## 【研究要旨】

高 IgM 症候群の病因として常染色体劣性の遺伝形式をとる CD40 の異常や activation induced cytidine deaminase (AID) の異常が報告されている。今回、dominant negative と考えられる AID 遺伝子変異を同定しその解析をおこなった。患者は26歳で IgM は1000mg/dl以上の高値を示したが IgG は24mg/dl、IgA は検出感度以下と低値を示した。25歳時に麻疹に罹患したが通常の経過をとり、抗麻疹 IgM 抗体は持続的に陽性を示し、IgG 抗体も一過性に出現した。AID 遺伝子変異は C568T により R190X のタンパク異常を生じる変異がヘテロで検出された。R190X の AID 遺伝子変異は dominant negative として機能すると考えられた。感染時、IgG へのクラススイッチが観察され感染制御にある程度機能していると考えられた。

【KEYWORD】 hyper-IgM syndrome, AID, dominant negative mutation

## 【はじめに】

高 IgM 症候群は B 細胞における免疫グロブリンのクラススイッチの障害により血中 IgM 値の正常または高値、および IgG 値、IgA 値の低下をきたす。その多くは CD40 リガンドの異常による伴性劣性の 1 型である。常染色体劣性型の遺伝形式をとる高 IgM 症候群の中に activation induced cytidine deaminase (AID) 遺伝子の異常を呈する高 IgM 症候群 2 型が報告がされている。AID は免疫グロブリンのクラススイッチ、体細胞超変異 (somatic hypermutation) に必要不可欠である。

私たちは、高 IgM 症候群の女性の AID 遺伝子を解析し dominant negative 効果を有すると思われる AID 遺伝子変異を同定し、その病態を解析した<sup>1)</sup>。

## 【対象と方法】

対象は現在26歳の女性。両親、兄に免疫学的異常をみとめていない。5歳の初診時より血中 IgG 値、IgA 値の低値および IgM 値の高値を認めていたが経過とともにさらに IgG 値、IgA 値は低下、IgM 値は上昇していき、現在では IgG 24mg/dl、IgA は感度以下、IgM 値は1000mg/dlを超え典型的な高 IgM 症候群の免疫グロブリンパターンとなっている。上気道感染、中耳炎に罹患しているが、いずれも重症化はしていない。25歳時に麻疹に罹患したが通常の経過をとり、興味深いことに抗麻疹 IgM 抗体は持続的に陽性を示し、IgG 抗体も一過性に出現した (図 1)。患者の末梢血 CD4、CD8、CD19 の割合は正常範囲であった。