

表 2. C 票による原発性免疫不全症候群登録症例数 (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
2007 年 11 月 25 日現在

疾患	登録総数			%
	男	女	合計	
重症複合免疫不全症	45	15	60	11.5
(XSCID)	(15)		(15)	
(ADA 欠損症)	(2)	(3)	(5)	
(CD3δ def.)	(1)	(1)	(2)	
(JAK3 def.)	(1)		(1)	
Omenn syndrome	4	1	5	1.0
(RAG1 deficiency)	(1)		(1)	
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	0.6
IgM 増加を伴う免疫不全症	21	8	29	5.6
(XHIM)	(15)		(15)	
その他の combined immunodeficiency	2	3	5	1.0
IRAK-4 欠損症	2	0	2	0.4
小計	78	28	106	20.3
伴性無 γ グロブリン血症	73	1	74	14.2
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	7	16	3.1
IgG サブクラス欠損症	16	5	21	4.0
CVID (common variable immunodeficiency disease)	30	12	42	8.0
乳児一過性低 γ グロブリン血症	2	2	4	0.8
その他の抗体不全症	3	0	3	0.6
小計	134	27	161	31.6
Wiskott-Aldrich 症候群	36	(1)	36(37)	7.3
(X-linked thrombocytopenia) (内数)	(1)		(1)	
Ataxia telangiectasia	12	12	24	4.7
Bloom 症候群	2	1	3	0.6
DiGeorge 症候群 (DiGeorge anomaly)	8	8	16	3.1
その他の胸腺低形成症 (Nezelof 症候群)	0	1	1	0.2
小計	58	23	77	14.8
短肢侏儒を伴う免疫不全症	1	2	3	0.6
高 IgE 症候群	14	10	24	4.6
慢性皮膚粘膜カンジダ症	4	2	6	1.1
胸腺腫を伴う免疫不全症	0	2	2	0.4
小計	19	16	35	6.7
慢性肉芽腫症	81	9	90	17.2
Chédiak-Higashi 症候群	2	4	6	1.1
Leukocyte adhesion deficiency	1	1	2	0.4
好中球減少症	2	5	7	1.3
小計	86	19	105	20.1
補体成分の欠損症	7	7	14	2.7
その他				
ICF syndrome	1	1	2	0.4
Hoyeraal-Hreidarsson syndrome	1	0	1	0.2
ALPS (autoimmune lymphoproliferative syndrome)	4	0	4	0.8
XLP (X-linked lymphoproliferative syndrome)	2	0	2	0.4
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	5	1	6	1.1
その他	3	0	3	0.6
小計	17	3	20	3.8
合計	399	123	522	100
	(76.4)	(23.6)	(100)	

カッコ内は内数

表 3. 班員施設における未登録症例 (387 例)

疾患名	例数
SCID	57
ADA deficiency	3
Artemis ??	1
Cernunnos deficiency	1
Common γ chain deficiency	35
Ligase 4 deficiency	2
Jak 3 deficeincy	2
RAG deficiency	6
B ⁻	1
Unknown or not specified (possibly reticular dysgenesis)	4 (1)
Omenn disease	1
CD4 lymphopenia	1
CID	12
T cell deficiency	2
HIMS	78
X-linked HIMS (female)	36 (1)
Type 2	14
UNG	2
XLA	31
IgA deficiency	4
CVID	55
ICOS deficiency	1
Transient infantile hypogammaglobulinemia	2
Hypo- γ -globulinemia	6
B-cell deficiency	5
WAS	40
XLT	23
AT	12
Bloom syndrome	2
DiGeorge anomaly	4
HIES	12
Tyk2 deficiency	1
Stat3 deficiency	1
CMCC	2
Good syndrome	2
CGD	18
Specified as X-linked	4
LAD	3
Severe congenital neutropenia	1
Kostmann disease	1
Shwachmann-Diamond syndrome	1
Neutrophil dysfunction (unknown etiology)	1
WHIM	1
Complement deficiency	1
IPEX	3
Seckel syndrome (S/O)	1
Shimke immuno-osseous syndrome	1
FMF	1
Juvenile sardoidosis	1
TLR3 mutated, Influenza encephalopathy	1
CAEBV	1

日本の慢性肉芽腫症に対する造血幹細胞移植ガイドライン(案)

布井博幸 (宮崎大学医学部小児科)	水上智之 (宮崎大学医学部小児科)
鈴木信寛 (札幌医科大学小児科)	藤原亨 (東北大学加齢医学研発達病態)
望月一広 (福島県立医大小児科)	土田昌宏 (茨城県立こども病院)
石和田稔彦 (千葉大学小児科)	村山静子 (国立成育医療センター)
小林信一 (国立成育医療センター)	冠木智之 (埼玉県立小児医療センター)
鹿間芳明 (神奈川県立こども病院)	黒木文子 (横浜市立大学小児科)
矢部普正 (東海大学小児科)	渡辺千英子 (浜松医科大学小児科)
野村恵子 (富山大学小児科)	森本哲 (京都府立医大小児科)
迫正広 (大阪市立総合医療センター)	岸本朋子 (奈良県立医大小児科)
野村恵子 (富山大学小児科)	三木瑞香 (広島大学小児科)
寺岡いづみ (愛媛大学小児科)	田内久信 (愛媛大学小児科)
長谷川大一郎 (兵庫県立こども病院)	武市京子 (愛媛県立中央病院)
足立壮一 (京都大学小児科)	中畑龍俊 (京都大学小児科)
小林正夫 (広島大学小児科)	

研究要旨

慢性肉芽腫症に対する治療は、近年新しい抗生物質や抗真菌剤の登場、日常生活指針の発刊などがあり発達してきたが、依然全身の難治性肉芽腫症や敗血症などに悩まされている。日本では1992年に造血幹細胞移植が患者治療に用いられて以来、症例数は着実に増加し、唯一の根治療法として認識されている。今回は2006年末までに国内で実施されたCGDに対する造血幹細胞移植32例について解析した。移植ドナーとしては骨髄 (26例; HLA一致同胞12例 [1例死亡]、HLA一致非血縁8例、HLA不一致6例 [1例拒絶、2例死亡])、臍帯血 (3例 [2例死亡])、末梢血 (3例 [1例拒絶、1例死亡]) などの幹細胞が採用されていた。前処置には、初期にはBU+CY前処置 (12例、内4例死亡) が、最近ではCY+Flu前処置 (14例、死亡例なし) が多くなっていた。移植後の経過に長短はあるが、生存者25例についてのperformance statusも概ね良好で、慢性GVHDもGVHDなしが19例、limited typeが5例、extensive typeが1例であった。全体としては、1) 移植時点で難治性感染症を有していた群は、成績不良と考えられた。2) HLA一致同胞骨髄、HLA一致非血縁骨髄はほぼ同等の好成績であった。3) CY+Flu前処置では全例生存していた。4) CY+Flu前処置は、その半数 (7/14) でDLIが実施された。5) DLIは、非血縁者間移植では難しい場合があり、現在の前処置法にさらなる工夫が必要だと思われた。最後に、これらの結果を踏まえて、慢性肉芽腫症患者への骨髄移植ガイドライン案を示させていただいた。しかし、更なる検討が必要であり、今後も共同研究を継続する必要がある。

A. 研究の目的

慢性肉芽腫症は難治性肉芽腫をきたす予後不良の疾患であり、国内患者数270名以上で原発性免疫不全症候群の中でも最も多い疾患である。近年

ミカファンギンやポリコナゾールなど抗真菌剤の進歩により、治療が奏功するようになった。しかしこれらの抗真菌剤でも十分な治療効果が得られない症例もあり、細胞療法としての遺伝子治療や、

根治療法としての骨髄移植の確立が期待されていた。

これまでの移植前処置にはbusulfan (BU) + cyclophosphamide (CY) ± TBI/ATGが標準的に用いられていたため、活動性感染症や難治性肉芽腫が残存した症例にはその適応が制限される、前処置により晩期障害（不妊など）をきたす、などの問題が生じていた。その後の移植技術進歩により、fludarabine (Flu) をベースにしたミニ移植（Reduced-intensity stem cell transplantation: RIST）が行われるようになった。これにより移植の適応も拡大し、これまで治療抵抗性の感染病巣を残し移植を断念せざるをえなかった患者にも、根治的治療として骨髄移植が試みられるようになった。

日本でも1992年に慢性肉芽腫症患者へ骨髄移植が行われて以来、15年間に34名の移植症例が把握されている。今回、移植経過および成績について多施設の先生方のご協力を得て調査解析を行った。欧米のSeegerら（1）とMitchellら（2）の報告と比較検討し、日本人はおよそ単一民族であるという状況も踏まえた上で、これからの慢性肉芽腫症患者への骨髄移植に向けた移植ガイドライン案を報告したい。

B. 研究方法

患者登録：本研究は、前回と同様に宮崎大学医学部医の倫理委員会の承認を得て行った。食細胞機能異常症研究会に登録された造血幹細胞移植症例34例について、主治医に移植経過および現状に関する調査票を送付したところ、32例について回答を得た。全症例とも、連結可能匿名化した後に解析を行った。解析はSeegerらの文献（1）に沿い、移植時点での活動性感染症や炎症の有無によって以下の3群（1群：移植時に難治性活動性感染を有していた群、2群：移植時に活動性炎症や臓器障害を有していた群、3群：移植時に明らかな感染症や炎症がなかった群）に分け解析した。

C. 研究結果

回答のあった32例の初回移植について解析した。うち2例に再移植されていた。

移植時年齢（図1）：

32症例の男女比は31:1、移植時の平均年齢は12.2歳（2～28歳）。移植時点で15歳以下の22症例は、14例成功、2例拒絶、6例死亡であった。一方16歳以上の10例は全員成功していた。

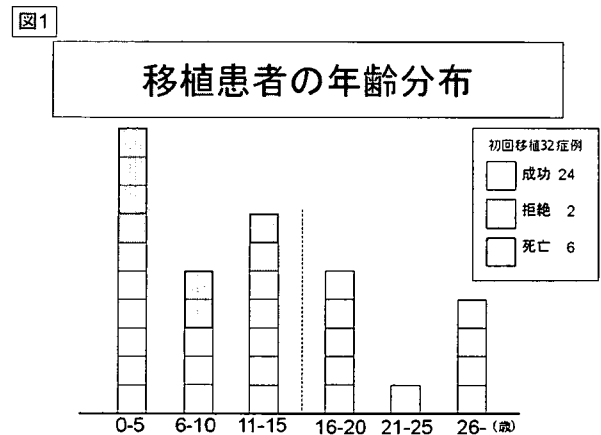


図1 移植患者の年齢分布

移植時患者状態からみた移植結果（図2、3）：

32症例の内訳は1群21名、2群6名、3群5名であった。7割の患者では、状態が十分安定したとは言えない状態で移植が実施された。移植後に、1群では21名中17例成功、3例死亡、1例拒絶、2群では6名全員成功、3群では5名中2名成功、3名死亡していた。

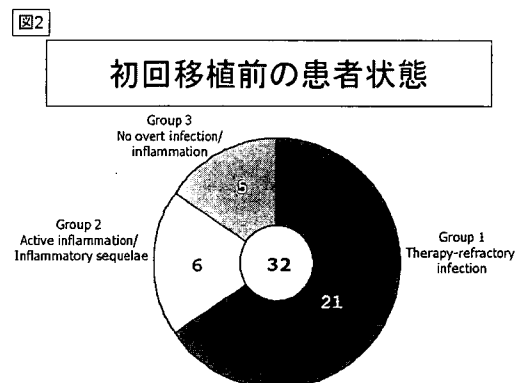


図2 初回移植前の患者状態

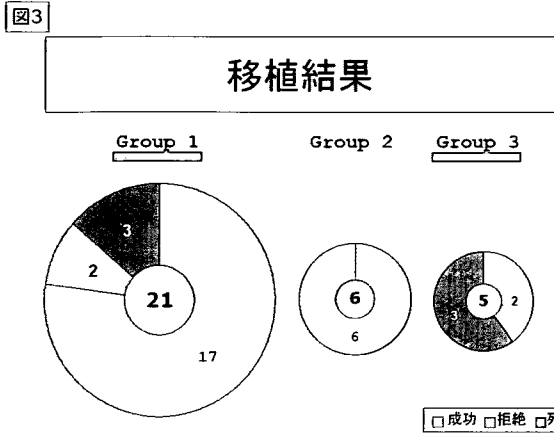


図3 患者状態別の移植結果

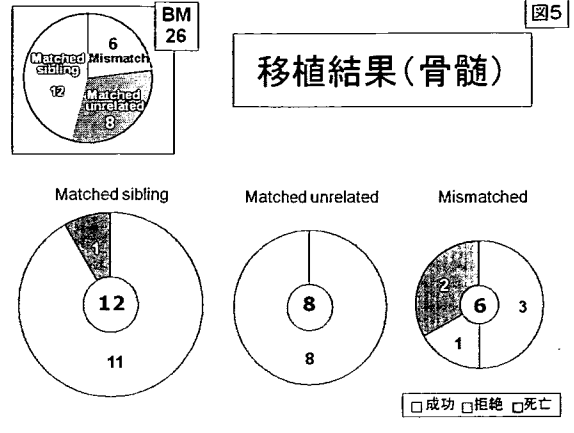


図5 ドナー細胞別の移植結果：骨髄移植

幹細胞ソースからみた移植結果（図4、5、6）：32例中26例では骨髄が、3例では末梢血幹細胞が、3例では臍帯血幹細胞がドナー細胞として用いられた。

骨髄移植26例の場合、HLA一致同胞12例（12例中11例成功、1例死亡）とHLA一致非血縁8例（全例成功）とでは、前処置法を考慮しても同等に良好な成績であった。HLA不一致ドナー（6例中3例成功、1例拒絶、2例死亡）では、移植前処置などまだ検討すべき課題が多いと思われる。

同胞末梢血幹細胞移植は3例（成功1例、拒絶1例、死亡1例）と数が少なく、評価が難しい。

臍帯血幹細胞も3例と少なく、死亡者が多い（3例中2例）傾向にあった。近年成功例が2例（1例は再移植）報告された。

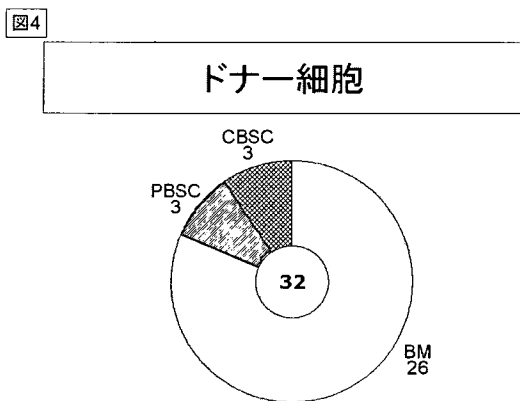
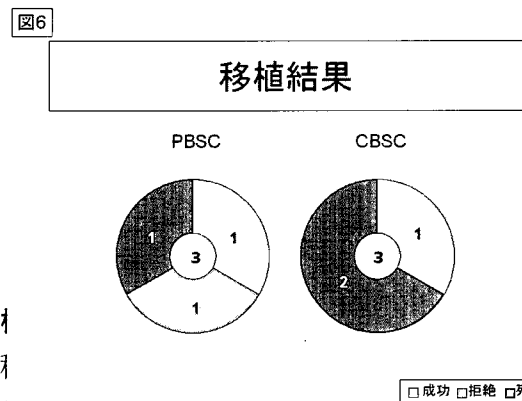


図4 ドナー細胞の内訳



移

1

2004~2006年には毎年10~12例、合計107例、全移植症例の約半数が実施されている。

32例中BU+CYが12例、CY+Fluが14例で採用され、この2つで全体の8割強を占めた。BU+CY前処置は期間を通じて採用されているが、とくにこの6年間はCY+Flu前処置法が多く症例で採用された。

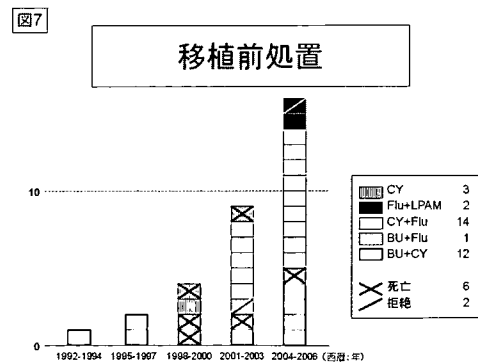


図7 前処置の年次の推移

前処置法の違いからみた移植結果（表1）:

BU+CY前処置、CY+Flu前処置の2群に絞って検討した。

移植時年齢は、BU+CY前処置症例群（平均8.5歳、3～16歳）が、CY+Flu前処置症例群（平均16.9歳、3～28歳）より低年齢であった。

BU+CY前処置（BU:16mg/kg、CY:160-240mg/kg）は、1例で放射線照射が、2例でATGが併用された。12例中11例が生着し、生着までの期間は11～35日（平均19.6日）であった。DLI（Donor lymphocyte infusion）は1例で実施されていた。

CY+Flu前処置（CY:75-200mg/kg、Flu:100-200mg/m²）は、14例中12例で放射線照射が、7例でATGまたはALGが併用された。全例生着し、生着までの期間は6～24日（平均15.6日）と、BU+CYより短縮されていた。

移植結果では、BU+CY前処置（12例中8例成功、4例死亡）より、CY+Flu前処置（14例全例成功）が成績良好と考えられた。

しかしCY+Flu前処置では、ドナー型への置換が完全には進まず、DLIが14例中7例で実施された。

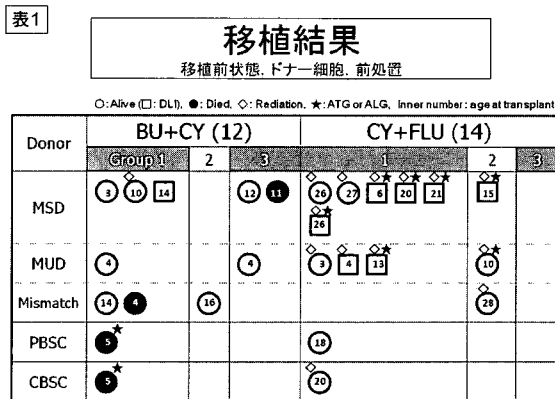


表1 BU+CY、CY+Fluの移植結果

キメリズム

初回移植が成功し、2007年に生存を確認した24例について、直近のキメリズムについて調査した。BU+CY前処置の8例は、1例にDLIが実施されているが、直近の解析では、いずれも完全ドナー型であった。

CY+Flu前処置の14例は、DLI実施7例、未実施7例であった。DLI実施7例中5例は完全ドナー型に置換されたが、2例は混合キメラ状態のままであった。直近の解析では11例が完全ドナー型、3例が混合キメラ（DLI未実施1例含む）であった。

CY前処置の1例とFlu+LPAM前処置の1例は、いずれも完全ドナー型であった。

死亡例・拒絶例（表2）

初回移植では6例が死亡、2例で移植片が拒絶された。死亡6例中、2例は生着不全で死亡、4例は生着にもかかわらず感染症などで死亡された。

3群の1例は、HLA一致同胞（骨髄）からBU+CY前処置による移植であり、低リスクと考えられたが、VOD、TMA、間質性肺炎を併発し、移植後157日で死亡した。1群の1例は1座不一致同胞からCY+TBI12Gy前処置で移植され成功したが、移植4年後に横紋筋肉腫を併発して死亡した。いずれも前処置の影響と考えられた。

拒絶2例中1例は、1座不一致母親からBU+Flu+ATG前処置にて末梢血幹細胞移植されたが、2年で拒絶された。再移植が3回行われたが生着せず死亡した。別の1例は3座不一致母親からFlu+L-PAM+ATG前処置で骨髄移植されたが、77日目に二次性生着不全と判断された。その後BU+Flu+TBI前処置で、非血縁臍帯血が移植され成功している。

表2 死亡6例の解析

Pt	Age	risk	Donor	Conditioning	GVHD prophylaxis	Date of death	Cause of death	ref.
09	8	1	Mismatched sibling BM	CY (TBI12Gy)	MTX CyA	+5 y	Osteosarcoma	
06	5	1	Mismatched sibling PBSC	BU CY VP16	MTX CyA	+77	aGVHD, TMA	
18	4	1	Mismatched mother BM	BU CY	MTX FK	+47	Non engraftment Fungal pneumonia	
32	11	3	Matched sibling BM	BU CY	MTX FK	+157	Interstitial pneumonia	
08	5	3	Matched sibling CBSC	BU CY	CyA	+22	Multiple organ failure	
05	8	3	Mismatched Unrelated CBSC	CY	MTX CyA	+52	Non engraftment Rupture of aneurysm	

表2 死亡6例の解析

予後 (図8)

初回移植後に6例が死亡し、拒絶例もその後1例死亡したため、2007年の現状調査時点で生存は25名であった。この25例について、各主治医の先生に、慢性GVHDおよびKarnofsky scoreによるperformance status (PS) 評価を依頼した。調査時点で、全例移植後1年以上経過していた。慢性GVHDは、GVHDなしが19例、limited typeが5例、extensive typeが1例であった。PSは100%が21例、90%が2例、80%と70%が各1例であった。晩期障害に関しては、生殖能力や身長に関する報告がまだ得られていない。

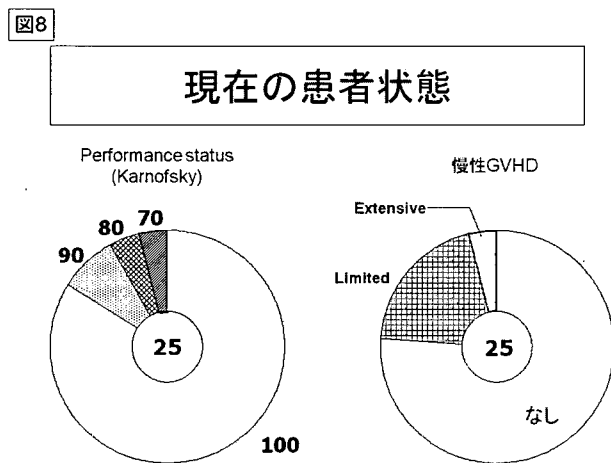


図8 現在の患者状態の評価

D. 考察

慢性肉芽腫症に対する造血幹細胞移植は、近年症例数が急速に増加し、移植成績も向上している。

今回の調査では、移植患者の7割強(21/32)が難治性感染症を抱えたまま(1群)移植を受けていた(図2)。1群の患者が占める割合は欧州の結果(1)の倍以上である。これは日本では、治療抵抗例に対してやむを得ず移植した症例が多かったことを示唆している。結果は欧州と同様に、日本でも1群の成績が不良であった(21例中3例死亡、2例拒絶)。移植前に現存の感染症を可能な限り鎮静化させることが重要である。

日本では15歳以下の低年齢者に死亡例が多く、欧州の結果とは逆であった。これは日本では低年齢者への移植を避けることなく、難治性感染症を残す症例にもかなり積極的に移植を行った結果で

はないかと考えられる。

ドナー選択については、HLA一致同胞骨髄とHLA一致非血縁骨髄は成績良好であった(図5)。欧米に比べて日本は単一民族の傾向が強いため、非血縁ドナーでも強い拒絶が起こらず、GVHDの反応も少ないと云われており(3, 4, 5)、慢性肉芽腫症の骨髄移植においても合致していると考えられた。末梢血幹細胞(3例)や臍帯血幹細胞(3例)はまだ症例が少なく検討が不十分である。移植前の状態がそれほど悪くなかった3群5例中3名の死亡例があり、うち2例で臍帯血移植が選択されていた。移植ソースとして用いるには今後十分な検討が必要である。

前処置レジメンについては、8割強(26/32)の症例で採用されたBU+CYとCY+Fluについて比較を行った。表1のように、活動性感染巣または炎症巣を残す1群および2群症例の半数でRIS Tが選択されていた(14/27)。BU+CY前処置による移植では12症例中4例が死亡されているのに比べ、CY+Flu前処置では移植前の患者状態、ドナー細胞の種類を問わず、14例全例移植が成功していた。今後はCGDに対する造血幹細胞移植はCY+Flu前処置を中心に検討されるべきだと考えた。

しかしCY+Flu前処置による移植では、ドナー型への置換が不十分であったため、半数(7/14)の症例でDLIが実施された。その結果、2例では完全ドナー型が誘導されず、DLI未施行例1例を含めて3例が混合キメラ状態である。DLIが実施された5例では完全ドナー型が誘導されたが、逆にDLIによりGVHDが増強された1例や汎血球減少症をきたした1例も認められた。実施に当たっては、DLI合併症の危険性や、適応や投与細胞、DLI後の維持目標など十分に検討すべきである。またDLIが依頼できない場合(非血縁ドナーなど)には、ドナー顆粒球が十分優位になるような骨髄抑制剤の追加も考慮すべきと考えられた。

死亡6例の解析では、2例が生着不全、3例は生着後の死亡で、残りの1例は移植5年後に横紋筋肉腫で亡くなっている。生着不全の原因としては、移植時点での潜在的感染巣の存在、HLA不一致ドナーからの移植、直前までのIFN- γ 投与

などが考えられる。生着後の死亡では、十分なGVHD予防に関わらず、GVHD+TMA (+77日)、間質性肺炎 (+157日)、多臓器不全 (+22日)などで死亡しておられ、原因としては、薬剤による臓器障害、慢性肉芽腫症による潜在病変からのflare-up (再活性化)などが考えられる。晩期障害としては1例が横紋筋肉腫で亡くなっている。CGDは非悪性腫瘍疾患であり、晩期障害(不妊・低身長など内分泌学的異常、二次癌など)をできるだけ避けられる前処置法の確立が必要である。

移植患者のQuality of lifeについては、概ね良好であった。現在生存している25例は21例が全く支障のない生活を営んでおり、日常生活に制約を受けているのは4例にとどまった。欧州 (alive and well:19/27) や米国 (alive and well:5/10) と比べても、遜色のない良好な成績といえる。

慢性GVHDは、GVHDなしが21例、limited typeが4例、extensive typeが1例であった。欧米と比較しても大差なく、概ね良好であった。

E. CGD造血幹細胞移植ガイドラインの提案 (表3)

以上の結果と考察より、表3のようなガイドラインを提案する。ここでは1) 移植前に可能な限り感染病巣を鎮静させ、2) ドナーはHLA一致ドナー(同胞・非血縁を問わない)を第1選択とし、3) 前処置はRISTを選択する。また4) 移植後の混合キメラ状態に対してはDLIを考慮するが、DLIを回避するためにはより骨髄抑制的な処置(例えばLPAM)を追加すべきとも考えた。

今回の調査では、治療抵抗性病変に対してやむを得ず実施された移植が大半であった。このため移植適応基準(時期・臓器障害など)を作るには比較検討が十分できていない。今後検討が必要である。

表3

CGD移植ガイドライン案

Donor	Bone Marrow 1st: Matched sibling donor (MSD) 2nd: Matched unrelated donor (MUD)
Regimen	CY: 25mg/kg x 4days Flu: 25mg/m ² x 5days TBI: 3Gy ±ATG MSD: ATGを除いてもよい MUD: +ATG±LPAM 70mg/m ² x 1day (40mg/m ² x 2days)
DLI	30日ごとにキメラズムを測定し、60%以下であればDLIを考慮する。3ヶ月以降はなるべく早く免疫抑制剤を中止し、DLIを行う

表3 CGD造血幹細胞移植ガイドライン (案)

参考文献

- 1) Seger RA, et al. Blood 100:4344, 2002
- 2) Mitchell E, Horwitz et al. New Engl J Med. 344:881, 2001
- 3) Shiobara S, et al. Bone Marrow Transplant 26:112, 2000
- 4) Collins R et al. J Clin Oncol. 15:433, 1997
- 5) Kolb HJ, et al. Blood 86:2041, 1995

重症先天性好中球減少症の遺伝子解析

岡田 賢 (広島大学医歯薬総合研究科小児科学)

石川 暢 恒 (広島大学医歯薬総合研究科小児科学)

小林 正 夫 (広島大学医歯薬総合研究科小児科学)

研究要旨

重症先天性好中球減少症 (SCN) は、乳幼児期からの慢性好中球減少、骨髄顆粒球系細胞の低形成、骨髄球～前骨髄球の段階での成熟障害を特徴的な臨床所見とする先天性免疫不全症である。本疾患の責任遺伝子として、現在までに *ELA2*、*HAX1*、*GFI1*、*MAPBPIP*、*WASP* が報告されている。今回我々は、本邦における SCN 患者の遺伝学的背景を明らかにするため、SCN 患者 18 人を対象に遺伝子解析を行った。その結果、*ELA2* 異常症が 11 人、*HAX1* 異常症が 5 人同定された。*HAX1* 異常症の症例は、本研究が本邦における初の報告であった。興味深いことに *HAX1* 異常症患者は、全例が精神運動発達遅滞を合併していた。さらに *HAX1* 遺伝子の R86X ホモ接合性変異を持つ患者は、全例で難治性の痙攣発作を認めた。これらの研究結果から本邦の SCN 患者は、*ELA2* 異常症が約 60%、*HAX1* 異常症が約 30% を占めること、*HAX1* 異常症では R86X 変異が好発変異であり、好中球減少以外の症状として神経学的異常の合併が認められることを明らかとした。

A. 研究の目的

本邦における SCN 患者の遺伝学的背景を明らかにする。

B. 研究方法

1. 対象患者

臨床的に SCN と診断された患者のうち、文章による同意を得られた 18 人を対象に *ELA2*、*HAX1*、*MAPBPIP*、*GFI1*、*WASP* の遺伝子解析を行った。患者の病歴は、患者を直接診療している主治医より聴取した。遺伝子変異が同定された症例では、同意が得られた場合に家族の遺伝子検索を行った。

2. 遺伝子解析

患者、患者家族の末梢血白血球から DNA を分離し、ダイレクトシーケンス法により *HAX1*、*ELA2* 遺伝子の全エクソンシーケンスを行った。*HAX1*、*ELA2* 遺伝子に変異を同定できなかった患者 (2 症例) は、さらに *MAPBPIP*、*GFI1*、*WASP* 遺伝子の解析を行った。*HAX1* 異常症と考えられた症例は、両親の解析、クローニングに

よるそれぞれのアレルの解析 (末梢血白血球から RNA 抽出後 cDNA を作成、*HAX1* の coding region 全長を PCR で増幅した後、TA クローニングを行い個々にシーケンスした) により、複合ヘテロ変異であることを証明した。

3. 蛋白発現の解析

HAX1 異常症患者では、末梢血好中球を分離した後に *HAX1* 抗体 (BD Biosciences) を用いてウェスタンブロットを行い *HAX1* 蛋白の発現を解析した。

(倫理面への配慮)

本研究は、ヒト遺伝子解析を含むもので、試料提供者の人権および利益の保護に慎重に配慮し、本人やその代諾者に対して十分な説明と文書による同意を得て行った。本研究における遺伝子解析は、広島大学倫理委員会で承認を得たうえで、その指針に沿って行った。

C. 研究結果

1. 遺伝子解析

*ELA2*遺伝子のヘテロ接合性変異が11症例（新規遺伝子変異G174D、ΔT99を含む）で同定された。*HAX1*遺伝子ではR86Xホモ接合性変異を3症例、R86X/R126fsX128の複合ヘテロ変異（R126fsX128は新規遺伝子変異）を2症例（姉弟例）同定した。残りの2症例では、既報の責任遺伝子群（*ELA2*、*HAX1*、*MAPBPIP*、*GFI1*、*WASP*）に異常を認めなかった。

2. HAX1蛋白発現の解析

*HAX1*遺伝子変異を認めた患者では、ウェスタンブロットによる解析でHAX1蛋白の発現を認めずHAX1異常症と診断した（図1）

3. *ELA2*異常症とHAX1異常症の臨床的相違点の検討

*ELA2*異常症患者とHAX1異常症患者において、診断時の月齢、G-CSF非使用時における骨髄所見、G-CSF非使用時の末梢血中好中球の絶対数に差を認めなかった。興味深いことにHAX1異常症患者は、全例に精神運動発達遅滞を合併していた。さらに*HAX1*遺伝子にR86Xホモ接合性変異を持つ患者は、全例に難治性の痙攣発作を認めた。また、遺伝子変異を同定できなかった2症例のうち1症例で学習障害の合併を認めた。

D. 考 察

諸外国におけるSCN患者の検討では、*ELA2*異常症の頻度が最も高くSCN患者全体の35~69%を占めるとされている。HAX1異常症は*ELA2*異常症に次いで頻度が高く、ヨーロッパ、中東における解析では*ELA2*に異常を認めないSCN患者のうち、約1/3の症例で*HAX1*遺伝子異常が同定されている。本邦における我々の検討でも、*ELA2*異常症（11症例）が最も頻度が高く、次にHAX1異常症（5症例）の頻度が高いといった同様の傾向を示した。既報の遺伝子異常を認めない患者が2症例存在したが、ヨーロッパ、中東と比較すると遺伝子異常を同定できない患者の頻度は少なく、本邦では*ELA2*、*HAX1*遺伝子異常の頻度が高いと考えられた。

HAX1異常症の5症例10アレルのうち8アレルでR86X変異を認め、本邦においてはR86X変異が好発変異と考えられた。同変異の創始者効果については、現在検討中である。興味深いことに、HAX1異常症患者は全例で精神運動発達遅滞を合併していた。さらにR86Xのホモ接合性変異が検出された3症例では、難治性の痙攣発作（複雑部分発作2症例、非定型欠伸発作1症例）の合併を認めた。一方で*ELA2*異常を認めたSCN患者において神経運動発達遅滞の合併を認めず、HAX1異常症に特有の症状と考えられた。ヨーロッパ、中東のHAX1異常症患者23人の解析では、W44Xホモ接合性変異が19例、R86Xホモ接合性変異が1例、Q190Xホモ接合性変異が3例（3例は全てoriginal Kostmann family由来）認められ、W44X変異が好発変異であった。この報告によると、神経学的異常はfailure to thriveを呈したR86Xホモ接合性変異を有する1症例を除いて認められていない。しかし、Q190Xホモ接合性変異を有するoriginal Kostmann familyの詳細な検討では、6人中3人に神経学的異常を認めたという報告があり、我々の検討結果と併せてR86X、R126fsX128、Q190X変異は、神経学的異常の発症に関与していると考えられた。

HAX1には、エクソン2においてスプライシングの異なる2つのisoform (isoform a, b) が存在する（図2）。HAX1 isoform aは279アミノ酸から構成されており、isoform bはエクソン2の前半144塩基 (nt.54_197) を欠いた231アミノ酸から構成されている。W44X変異はこの144塩基内に存在しており、W44Xホモ接合性変異患者ではisoform aのみが障害されている。一方で、R86X、R126fsX128、Q190X変異に相当する部位は両方のisoformに存在しており、これらの変異を有する患者ではisoform a, bが同時に障害される。このことから、W44Xホモ接合性変異を有する患者で神経学的異常を認めないのは、isoform bが正常に保たれていることに起因すると考えられた。

E. 結 論

今回の研究結果から本邦のSCN患者において、1) *ELA2*異常症が約60% (18症例中11症例)、*HAX1*異常症が約30% (18症例中5症例) の頻度で認められること、2) *HAX1*異常症では、R86X変異が好発変異であること、3) *HAX1*異常症では遺伝子変異と神経学的異常に相関関係が存在し、R86X、R126fsX128、Q190X変異が神経学的異常の発症に関与していることが明らかとなった。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

学会発表

Okada S, Ishikawa N, Shirao K, Tsumura M, Miki M, Sato T, Ohno Y, Yasunaga S, Ohtsubo M, Takihara Y, Kobayashi M. Association of neurodevelopmental abnormalities is a common clinical character in Japanese patients with severe congenital neutropenia due to *HAX1* deficiency. American Society of Hematology 49th Annual Meeting, Atlanta, December 8-11, 2007

論文発表

1) Matsubara K, Imai K, Okada S, Miki M, Ishikawa N, Tsumura M, Kato T, Ohara O, Nonoyama S, Kobayashi M. Severe developmental delay and epilepsy in a Japanese patient with severe congenital neutropenia due to *HAX1* deficiency. *Haematologica* 2007;92:e123-5.

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

参考文献

1) Kostmann R. Infantile genetic agranulocytosis. A review with presentation of ten new cases. *Acta Paediatr Scand* 1975;64

2) Carlsson G, Fasth A. Infantile genetic agranulocytosis, morbus Kostmann: presentation of six cases from the original "Kostmann family" and a review. *Acta Paediatr.* 2001;90:757-64.

3) Carlsson G, Aprikyan AA, Tehranchi R, Dale DC, Porwit A, Hellstrom-Lindberg E, Palmblad J, Henter JI, Fadeel B. Kostmann syndrome: severe congenital neutropenia associated with defective expression of Bcl-2, constitutive mitochondrial relapse of cytochrome c, and excessive apoptosis of myeloid progenitor cells. *Blood.* 2004;103:3355-61.

4) Horwitz MS, Duan Z, Korkmaz B, Lee HH, Mealiffe ME, Salipante SJ. Neutrophil elastase in cyclic and severe congenital neutropenia. *Blood.* 2007;109:1817-24.

5) Klein C, Grudzien M, Appaswamy G, Germeshausen M, Sandrock I, Schaffer AA, Rathinam C, Boztug K, Schwinger B, Rezaei N, Bohn G, Melin M, Carlsson G, Fadeel B, Dahl N, Palmblad J, Henter JI, Zeidler C, Grimbacher B, Welte K. *HAX1* deficiency causes autosomal recessive severe congenital neutropenia (Kostmann disease). *Nat Genet.* 2007;39:86-92.

6) Suzuki Y, Demoliere C, Kitamura D, Takeshita H, Deuschle U, Watanabe T. *HAX-1*, a novel intracellular protein, localized on mitochondria, directly associates with HS1, a substrate of Src family tyrosine kinases. *J Immunol.* 1997;158:2736-44.

7) Matsubara K, Imai K, Okada S, Miki M, Ishikawa N, Tsumura M, Kato T, Ohara O, Nonoyama S, Kobayashi M. Severe developmental delay and epilepsy in a Japanese patient with severe congenital neutropenia due to *HAX1* deficiency. *Haematologica* 2007;92:e123-5.

8) Person RE, Li FQ, Duan Z, Benson KF, Wechsler J, Papadaki HA, Eliopoulos G,

Kaufman C, Bertolone SJ, Nakamoto B, Papayannopoulou T, Grimes HL, Horwitz M. Mutations in proto-oncogene GFI1 cause human neutropenia and target ELA2. *Nat Genet.* 2003;34:308-12.

9) Devriendt K, Kim AS, Mathijs G, Frints SG, Schwartz M, Van Den Oord JJ, Verhoef GE, Boogaerts MA, Fryns JP, You D, Rosen MK, Vandenberghe P. Constitutively activating mutation in WASP causes X-linked severe congenital neutropenia. *Nat Genet.* 2001;27:313-17.

10) Bohn G, Allroth A, Brandes G, Thiel J, Glocker E, Schaffer AA, Rathinam C, Taub N, Teis D, Zeidler C, Dewey RA, Geffers R, Buer J, Huber LA, Welte K, Grimbacher B, Klein C. A novel human primary immunodeficiency syndrome caused by deficiency of the endosomal adaptor protein p14. *Nat Med.* 2007;13:38-45.

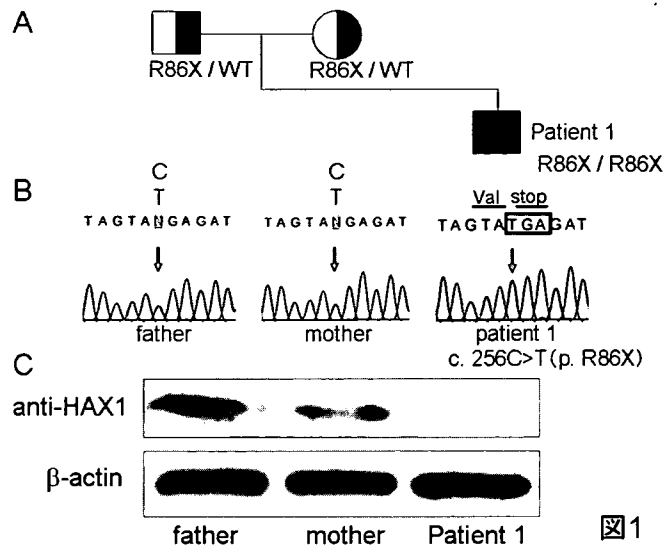


図1 HAX1異常症の家系の解析

A) 家系図

B) クロマトグラム

患者で、HAX1遺伝子にホモ接合性変異256 C>T (R86X) を認めた。両親はともにヘテロ接合性変異を有する保因者であった。

C) ウェスタンブロット

患者においてHAX1蛋白の発現は認められなかった。一方で、患者の両親ではHAX1蛋白は正常に発現していた。

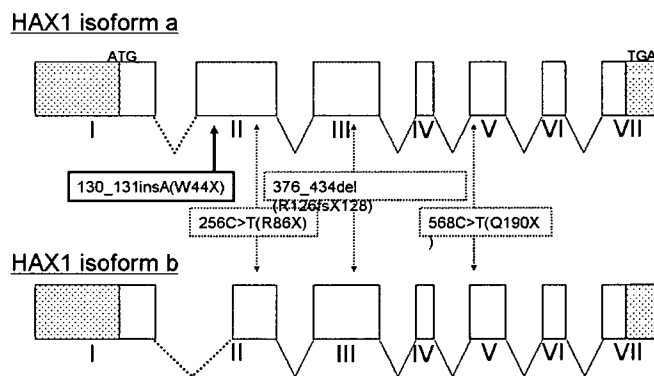


図2

図2 HAX1 isoformと遺伝子変異の関係

HAX1には2つのisoform(isoform a, b)が存在する。isoform bには、エクソン2におけるスプライシングの違いにより144塩基 (nt.54_197)

が存在しない。W44Xに相当する部位はisotype bには存在せず、W44X変異ではisoform bは正常に保たれる。

- : isotype aのみが障害される変異
- : isoform a, bが共に障害される変異

正常細胞分画を有するX連鎖性慢性肉芽腫症のモザイク例

山田 雅文 (北海道大学大学院医学研究科小児科学)
大倉 有加 (北海道大学大学院医学研究科小児科学)
竹崎 俊一郎 (北海道大学大学院医学研究科小児科学)
川村 信明 (北海道大学大学院医学研究科小児科学)
有賀 正 (北海道大学大学院医学研究科小児科学)

研究要旨

活性酸素非産生型のX連鎖性慢性肉芽腫症 (X-CGD)の13歳男児例の顆粒球において、殺菌能、gp91phox発現、CYBB遺伝子配列のいずれもが正常の分画が存在することを見いだした。患者で樹立したEpstein-Barr virus 不死化 B 細胞株 (EBV-LCL)においても同様であり、少なくとも血球系の複数のlineageで正常細胞分画が存在する可能性が考えられた。2歳時から現在までの正常ROB活性をもった顆粒球分画にはほとんど変化がなく、正常細胞がCYBB遺伝子変異を有する細胞に対してgrowth advantageを持たないことが、本患者の長期的な観察から改めて確認された。X-CGDは原発性免疫不全症のなかで最も頻度の高い疾患の一つであるが、このような例は今まで報告されていない。わずかな正常細胞分画が見逃されている可能性とともに、この現象が非保因者からのde novo変異という限られた状況でのみみられる可能性も考えられた。

A. 研究の目的

一個体内で一つのzygote由来であるにも関わらず、遺伝子レベルで異なるpopulationを認めるモザイク例は種々の疾患で報告されている。原発性免疫不全症においても Adenosine deaminase (ADA) 欠損症や Wiskott-Aldrich 症候群をはじめとして、最近種々の疾患で報告されており、その多くは reversion による somatic mosaicism と考えられている。慢性肉芽腫症 (CGD) は原発性免疫不全症のなかで最も頻度の高い疾患の一つであるが、今までそのような報告はされていない。今回正常細胞分画の存在するX連鎖性CGD (X-CGD) モザイク例について報告する。

B. 研究方法

症例：13歳、男児。

出生歴、既往歴：39週、正常経膈分娩で仮死なく出生した。右第I指多指症、臍ヘルニア、境界域の精神発達遅滞、低身長 (-3.0SD) があり、低身長については成長ホルモン療法にて -2.0SDま

で改善し、中止している。輸血歴はない。

現病歴：1歳時より感染を繰り返すようになり、1歳8ヶ月時にCGDが疑われた。2歳時に行ったフローサイトメトリー法による顆粒球 respiratory burst (ROB) 解析で殺菌能が欠如し、遺伝子解析では CYBB 遺伝子の exon 6 において G-681→T (Gly-223→stop) のナンセンス変異を認め、X連鎖性CGD (X-CGD) と診断した。10歳時、左頸部リンパ節炎、左腋下膿瘍に罹患、12歳時に肝膿瘍に罹患し、抗生剤投与では改善しないため肝部分切除術が施行されている。その後は経過順調であったが、今回尿路感染症に罹患して当科紹介入院した。

(研究方法)

CYBB 遺伝子解析：家族の同意を得た後、血液細胞からDNAを抽出し direct sequence 解析を行った。その一部ではさらに TA cloning を行った。gp91phox 陽性細胞の magnetic cell sorting (MACS)：正常検体の contamination を防ぐために患者自身の血清で blocking した後、7 D 5 抗体

と incubate、次に抗マウス IgG1-microbeads (Miltenyi Biotec) と incubate し、Protocol にしたがって、MS column で sorting した。

C. 研究結果

患者顆粒球の大部分は ROB 活性が欠如していたが、正常の ROB 活性をもつ細胞分画を 0.9% 認めた (図 1 A)。この細胞分画の存在は繰り返し行った ROB 解析で再現性をもってみられたが、他の 10 例の X-CGD 患者ではみられなかった。X-CGD の責任遺伝子 *CYBB* の産物である gp91phox の細胞表面発現を 7 D 5 抗体を用いて解析したところ、ROB 陽性細胞と同程度の gp91phox 陽性細胞分画がみられた (図 1 B)。そこで、抗マウス IgG1- microbeads を用いて gp91phox 陽性細胞の magnetic cell sorting を行い、抽出した DNA を用いて *CYBB* 遺伝子の direct sequence を行った。全血由来白血球の DNA を用いた解析では *CYBB* exon 6 において G-681→T (Gly-223→stop) のナンセンス変異の peak のみを認めたのに対し (図 2 A)、これを sorting して得られた gp91phox 陽性細胞では正常配列を認めた (図 2 B)。さらにこの PCR 産物の TA cloning により、たしかに正常配列をもっていることが確認された (図 2 C)。患者 EBV 不死化細胞株 (EBV-LCL) においても gp91phox 発現陽性細胞分画が存在し、この EBV-LCL から抽出した DNA の direct sequence ではやはり正常配列を認めた (図 3)。

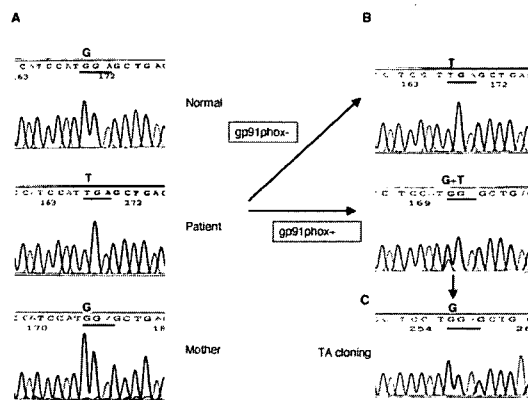


図 2 *CYBB* 遺伝子解析結果

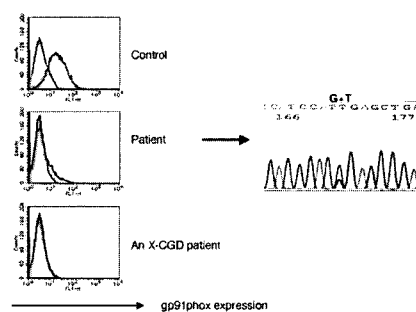


図 3 EBV-LCL 表面 gp91phox 発現解析結果と、患者 EBV-LCL 由来 DNA を用いた *CYBB* exon 11 direct sequence 解析結果

2 年前 (11 歳時)、および 10 年前 (2 歳時) に行った顆粒球 ROB 解析においても、やはり正常 ROB 活性をもった細胞分画を認めており、その割合に大きな変化はみられなかった (図 4)。

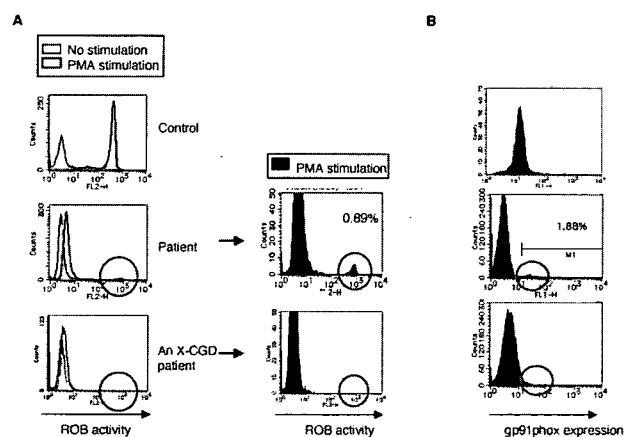


図 1 顆粒球 Respiratory burst (ROB) 解析結果及び顆粒球表面 gp91phox 発現解析結果

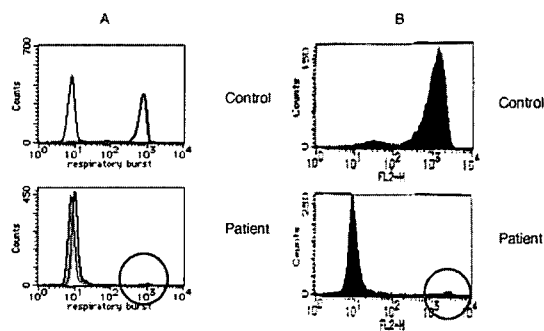


図 4 11 歳時 (A) 及び 3 歳時 (B) の ROB 解析結果

D. 考 察

今回解析を行ったX-CGD患者において、

1. 殺菌能、gp91phox発現、CYBB遺伝子配列のいずれもが正常の顆粒球分画が存在することが示唆された。
2. EBV-LCLにおいてもgp91phox発現陽性で、CYBB遺伝子が正常配列をもつことが示され、少なくとも血球系の複数のlineageで正常細胞分画が存在する可能性が考えられた。
3. 2歳時から現在の13歳時までの正常細胞分画の割合にはほとんど変化がみられなかった。

CYBBプロモーター領域の変異例では正常ROB活性をもった細胞分画が形成されることが報告されているが、機能、発現、CYBB遺伝子配列がいずれも正常な細胞分画を有するX-CGD例は今まで報告されていない。X-CGDは原発性免疫不全症のなかでは最も頻度の高い疾患のひとつであるにもかかわらずこれまで報告がないのは、gp91phox発現陽性細胞がgrowth advantageをもたないために有意な分画として検出するのが困難で見逃されている可能性がある。また、この現象に限られた状況でのみみられる可能性も考えられる。顆粒球ROB解析で正常活性細胞分画を認めなかった10例の他のX-CGD患者はいずれも母が保因者であったのに対し、この患者の母は非保因者であった。一部の細胞に*de novo*変異が生じ、何らかの理由でこの変異細胞が優位性をもった可能性や、*de novo*で変異の生じた細胞の一部に変異部位のreversionが起きた可能性などが考えられるが正確な機序は不明である。

2歳時と11歳時の顆粒球ROB解析結果は13歳時の結果とほぼ同様に、正常ROB活性をもった顆粒球分画の明らかな変化はみられなかった。本患者の長期的な観察から、正常細胞がCYBB遺伝子変異細胞に対してgrowth advantageを持たないことが、改めて確認された。

X-CGD保因者において正常殺菌能を有する分画が5-10%以下では易感染性を呈することが報告されている。本患者においてはこの分画が約1%と少なかったが、これが感染の頻度や重症度を改善している可能性については今後検討していく

べき事項と考えた。また、この分画を特に感染の際にexpandできるか否かについても検討していく予定である。

NEMO遺伝子異常：ベーチェット病との関連

高 田 英 俊 (九州大学大学院医学研究院成長発達医学)
野 村 明 彦 (九州大学大学院医学研究院成長発達医学)
石 村 匡 崇 (九州大学大学院医学研究院成長発達医学)
井 原 健 二 (九州大学大学院医学研究院成長発達医学)
大 賀 正 一 (九州大学大学院医学研究院成長発達医学)
原 寿 郎 (九州大学大学院医学研究院成長発達医学)

研究要旨

NEMO遺伝子異常により、X染色体連鎖性外胚葉形成不全免疫不全症候群および色素失調症がおこる。今回、ベーチェット病と診断された2名の患者（女兒およびその母）にNEMO遺伝子異常を確認したので報告する。母子とも小児期に腸管ベーチェットを発症した。母子とも生下時より脱色素性皮疹を認めたが、典型的な色素失調症の皮疹ではなかった。患児の兄が外胚葉形成不全免疫不全症候群であったため、NEMO遺伝子異常の有無を検討したところ、Exon10に相当する箇所にAspがValへのアミノ酸置換を伴う遺伝子変異を認め、これは外胚葉形成不全症で報告されているものと同一のものであった。これまでも色素失調症にベーチェット病が合併した症例の報告があり、NEMO遺伝子がベーチェット病の発症に関与しているものと考えられた。

A. 研究の目的

NEMOはIKK- γ とも称され、Toll-like receptor、IL-1 receptor、TNF- α receptor、T cell receptor、B cell receptor、ectodysplasin receptor、CD40などからのシグナル伝達におけるNF- κ Bの活性化に重要な役割をはたしている分子である。NEMO遺伝子はX染色体上に位置しており、NEMO遺伝子のamorphicな遺伝子異常を有する女性 (heterozygotes) では色素失調症がみられ、男性では胎生致死となる。またhypomorphicな遺伝子異常を有する男性では、X染色体連鎖性外胚葉形成不全免疫不全症候群がおこることが知られている。他方、腸管におけるNEMO欠損マウスでは炎症性腸疾患が発生することが近年報告された。ベーチェット病はまだ原因は解明されておらず、その中には家族性に発症するものがあり遺伝的な要因が大きいと考えられている。今回、腸管ベーチェット病の母子例を経験し、NEMO遺伝子異常がその発症に関与しているかどうかを検討した。

B. 研究方法

1. NEMO遺伝子解析：患者末梢血、頬粘膜、大腸粘膜細胞からDNA及びRNAを抽出した。DNA及びRNAからNEMO遺伝子をPCRにて増幅し、塩基配列を決定した。
2. 単球における細胞内TNF- α 産生能：末梢血全血をBrefeldin A (10 μ g/ml) の存在下にLPS (1 μ g/ml) で3～4時間刺激した後、Fastimmune Intracellular Staining System (BD Bioscience Pharmingen) を用いてフローサイトメータで解析した。
3. X染色体の不活化：DNAをMethylation sensitiveな制限酵素HpaIIで処理した後、Human androgen receptor (HUMARA) 遺伝子Exon1部位の、HpaII部位及びCAG repeat多型部位含む領域をPCRで増幅し、PCR productの塩基配列を決定した。

C. 研究結果

1. 患者臨床像

症例1. (6歳女児) 生下時から脱色素性皮疹を軀幹・四肢に認めており皮疹の性状は変化していない。7カ月前から口腔内および肛門周囲に潰瘍が見られることから精査のため当科に入院した。入院時、軀幹と四肢の脱色素性皮疹、口腔内アフタ性病変、肛門周囲潰瘍を認めた。四肢の皮疹は、Blaschko線に沿った形でみられた(図1)。眼科的異常はなく、針反応は陰性。血液検査所見、大腸内視鏡所見及び病変部の病理所見を図2に示す。腸管ベーチェットと診断し、メサラジンにて治療を開始したが改善がみられないため、ステロイドを追加し寛解した。

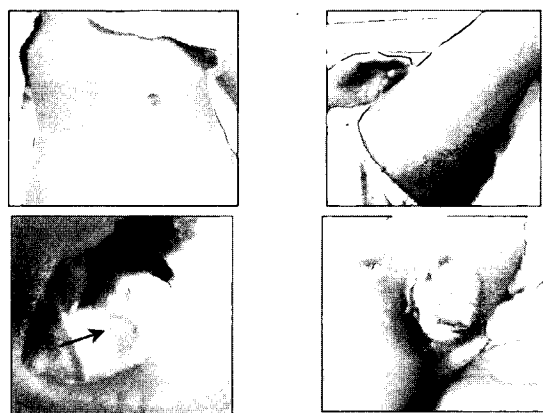


図1 患児の脱色素性皮疹、口腔内アフタ、肛門周囲潰瘍

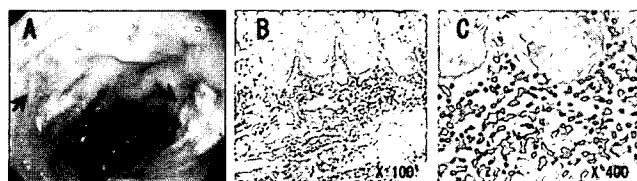


図2 大腸内視鏡検査による大腸潰瘍性病変(A 矢印)と病理所見(B, C)

症例2. (42歳女性、症例1の母) 症例1と同様に生下時から脱色素性皮疹を軀幹・四肢に認めており、その性状は変化していない。中学生の頃、腸管ベーチェット病と診断され、現在までステロイドを内服し寛解を維持している。患児の兄は、X染色体連鎖性外胚葉形成不全免疫不全症候群で加療を受けたが、10歳時、消化管出血にて死亡した。

2. 遺伝子検査

2名の患者末梢血DNA及びcDNAを解析した結果、NEMO遺伝子のheterozygousな遺伝子変異(c.1217A→T, D406V)を認めた(図3上段)。患児の兄にも同じ遺伝子変異が認められた。この遺伝子変異は色素失調症では報告がないが、X染色体連鎖性外胚葉形成不全免疫不全症候群では報告されている。色素失調症患者では、NEMO遺伝子異常を有するX染色体が選択的に不活化していると報告されているが、この2名の患者では皮膚病変はあるものの、X染色体の選択的不活化が認められなかった(図3上段)。この家族でみられた遺伝子異常が、遺伝子多型ではないことを確認するために、健常者100名を対象として、Allele specific PCR法を用いて検討した結果、健常者にはこの遺伝子変異は認められなかった(図3下段)。

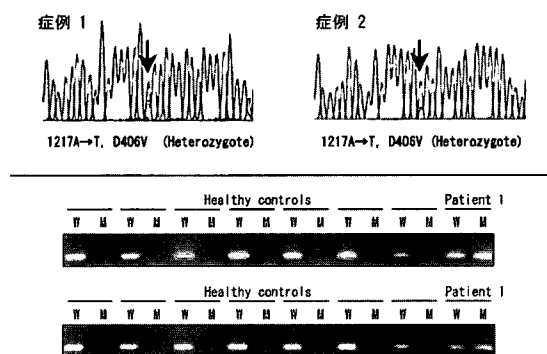


図3 症例1と2のNEMO遺伝子変異(上段)及びallele specific PCRによる健常者のNEMO遺伝子異常の検索(下段)

3. 単球における細胞内TNF- α 産生能

X染色体の選択的不活化が起こっていないことを機能レベルで確認するために、症例1の末梢血全血をLPSで刺激し、単球のTNF- α 産生能をフローサイトメータで検討した。患者末梢血単球は、正常にTNF- α を産生する細胞集団と、TNF- α 産生能の低下した細胞集団とが存在していた(図4)。このことから末梢血細胞においてX染色体の選択的不活化は起こっていないと考えられた。

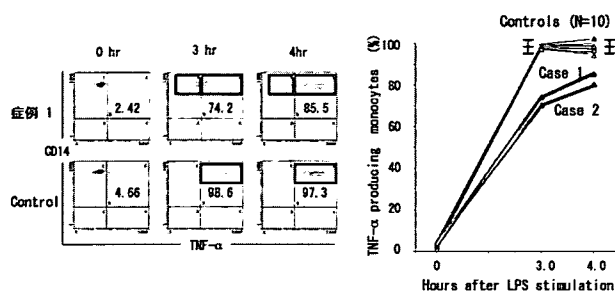


図4 末梢血単球の細胞内TNF- α 産生能の解析
症例1のrepresentative data(左)と症例1と2及び健常者の解析結果(右)

4. HUMARAでのX染色体不活化の解析

X染色体不活化の状態を確認するためにHUMARA locusでの解析を行った。患者末梢血及び頬粘膜、腸管粘膜細胞からDNAを抽出し、Methylation sensitiveな制限酵素 *HpaII* で処理した後、*Human androgen receptor (HUMARA)* 遺伝子Exon1部位の、*HpaII* 部位及びCAG repeat多型部位含む領域をPCRで増幅し、その塩基配列を決定した。その結果、患者末梢血、頬粘膜、腸管粘膜細胞いずれにおいてもX染色体の選択的不活化は起こっていないことが判明した(図5)。

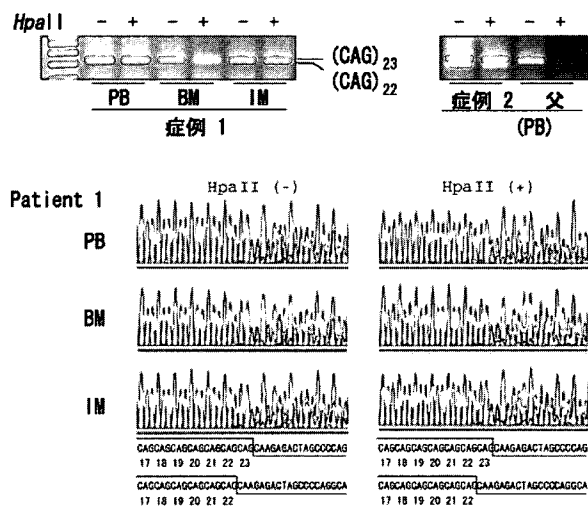


図5 HUMARA locus解析によるX染色体不活化の検討
PB:末梢血、BM:頬粘膜、IM:大腸粘膜

D. 考 察

この家系では、色素失調症とX染色体連鎖性外胚葉形成不全免疫不全症候群が発生している点がまず特徴的であると考えられる。即ち、hypomorphicな *NEMO* 遺伝子異常により、女性heterozygoteが色素失調症を発症していると考えられるが、その皮膚所見は、生下時から脱色素性のものであると考えられ、典型的な色素失調症とは異なる。また、この患者では、末梢血、頬粘膜、腸管粘膜細胞においてX染色体の選択的不活化は起こっていなかった点も特徴的であると考えられる。これまで、色素失調症とベーチェット病が合併した症例が4例報告されており、この二つの稀な疾患が合併していることと、今回の母子での発症は、色素失調症とベーチェット病との強い関連が示唆される。最近の報告では、腸管におけるNEMO欠損マウスは炎症性腸疾患を発症すると報告されている。NEMO欠損マウスでは、Defensin等の生体防御に重要な蛋白の発現が低下し、腸管粘膜細胞の炎症性サイトカインに対する感受性が亢進しアポトーシスに陥りやすいこと等により、細菌の進入や炎症の惹起が起り、さらに末梢血から炎症細胞の浸潤が誘発されることから、腸管の炎症を生じると考えられている。2名のベーチェット病患者では、腸管粘膜細胞でもX染色体の不活化のskewingがみられないことから、腸管粘膜は炎症を起こしやすく、末梢血からのintactな免疫担当細胞が動員され、腸管の炎症を増悪させると考えられる。

E. 結 論

NEMO遺伝子異常はベーチェット病、特に家族性あるいは小児期発症ベーチェット病の原因の一つであると考えらる。

参考文献

1. Smahi A, Courtois G, Vabres P, et al. Genomic rearrangement in NEMO impairs NF-kappaB activation and is a cause of incontinentia pigmenti. The International Incontinentia Pigmenti (IP) Consortium. *Nature* 2000;405:466-72.
2. Jain A, Ma CA, Liu S, Brown M, Cohen J, Strober W. Specific missense mutations in NEMO result in hyper-IgM syndrome with hypohydrotic ectodermal dysplasia. *Nat Immunol* 2001;2:223-8.
3. Ammann AJ, Johnson A, Fyfe GA, Leonards R, Wara DW, Cowan MJ. Behcet syndrome. *J Pediatr* 1985;107:41-3.
4. Menni S, Piccinno R, Biolchini A, Delle Piane RM, Bardare M. Incontinentia pigmenti and Behcet's syndrome: an unusual combination. *Acta Derm Venereol* 1986;66:351-4.
5. Endoh M, Yokozeki H, Maruyama R, Matsunaga T, Katayama I, Nishioka K. Incontinentia pigmenti and Behcet's disease : a case of impaired neutrophil chemotaxis. *Dermatology* 1996;192:285-7.
6. Kone-Paut I, Geisler I, Wechsler B, et al. Familial aggregation in Behcet's disease: high frequency in siblings and parents of pediatric probands. *J Pediatr* 1999;135:89-93.
7. Nenci A, Becker C, Wullaert A, et al. Epithelial NEMO links innate immunity to chronic intestinal inflammation. *Nature* 2007;446:557-61.