

自然免疫系と獲得免疫系、およびその関連について図1に示した。自然免疫系はマクロファージ、樹状細胞、食細胞が担当し、病原体や抗原の受容体はTLRをはじめ、いくつかの受容体が担当するが遺伝子レベルでの再構成は起らない。一方、獲得免疫系は勿論、リンパ球が担当し、TおよびBリンパ球が中心的に働く。これらのリンパ球膜上にある受容体は、Tリンパ球ではT細胞受容体(TCR)、Bリンパ球では免疫グロブリン(Ig)の膜型であり、それぞれ遺伝子レベルで再構成を行うことは、利根川進、穂積信道⁴⁾の研究などによって明らかにされた。

病原体や抗原の刺激は、TLR等の受容体を介して細胞内にその情報が伝達され、シグナル伝達機構を経由して転写因子であるNF- κ Bを活性化し、その結果、IL-6, IL-12, IL-18などをはじめ炎症性サイトカインの遺伝子発現および産生分泌が進み感染抵抗を示す。これらのサイトカインが獲得免疫系に参与して獲得免疫が活性化される。さらにマクロファージ等、抗原提示細胞で抗原プロセッシングを受けた抗原はHLA抗原(IIあるいはI)とT細胞受容体の間に、そのペプチドが適切に挟み込まれることにより、ヘルパー系や細胞傷害性のTリンパ球に認識され、獲得免疫系に情報が流れていく。特にヘルパーTリンパ球ではTh1とTh2のヘルパーTリンパ球から種々のサイトカインが産生され、さらにBリンパ球からの免疫グロブリンIgM, IgG, IgAそしてIgEが産生され、感染防御に働く。この産生が何らかの理由で悪いと抗体不全症が発現する。この場合Th2にシフトすると、IgEが過剰に産生されアレルギー発症に向かう。

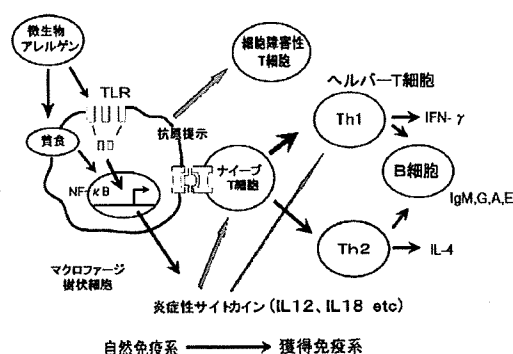


図1 自然免疫系と獲得免疫系

免疫不全症

免疫不全症の主訴は、易感染、反復感染、重症感染、そして発熱である。免疫不全症には原発性(先天性)、二次性(続発性)、後天性があるが、本稿では原発性(先天性)を扱う。原発性(先天性)の免疫不全症には多くの病型が含まれる。WHOから2-3年に1回、分類が発表されている。表1に2007の分類を示した⁵⁾。このうち、1. T細胞およびB細胞免疫不全症、2. 主として抗体不全症、3. 他のよく定義された免疫不全症候群などは、従来から明らかになっている免疫不全症が中心に分類されている。1. T細胞およびB細胞免疫不全症、では、重症複合免疫不全症(SCID)、2. 主として抗体不全症では、X連鎖無ガンマグロブリン血症(Btk遺伝子欠損症)、3. 他のよく定義された免疫不全症候群では、ataxia-telangiectasia症候群などが代表的疾患である。これらに対して、近年の分類で注目されているのが、6. 自然免疫系の障害、7. 自己炎症性疾患などの自然免疫系の異常による疾患である。自然免疫は従来からの5. 食細胞の数、機能・両方の先天性障害、8. 補体不全症なども勿論含まれる。以下、一部、獲得免疫系について触れた後、これら自然免疫系での免疫不全とアレルギーについて中心に概説する。

獲得免疫系での免疫不全とアレルギー

獲得免疫においても免疫不全とアレルギーは大いに関連が見られる。最も明らかなのは、Tリンパ球とBリンパ球の協力系を含めてBリンパ球からの、免疫グロブリン産生における異常が免疫グロブリン産生不

表1 原発性免疫不全症のカテゴリー

1. T細胞およびB細胞免疫不全症 (combined T-cell and B-cell immunodeficiencies)
2. 主として抗体不全症 (predominantly antibody deficiencies)
3. 他のよく定義された免疫不全症候群 (other well defined immunodeficiency syndromes)
4. 免疫調節不全の疾患 (diseases of immune dysregulation)
5. 食細胞の数、機能・両方の先天性障害 (congenital defects of phagocyte number, function, or both)
6. 自然免疫系の障害 (defects in innate immunity)
7. 自己炎症性疾患 (autoinflammatory disorders)
8. 補体不全症 (complement deficiencies)

(文献1より引用)

全、つまり抗体産生不全症を呈し、易感染性を示す一方で、この獲得免疫系における異常がIgE産生亢進を来しアレルギーを発症することである。さらに、高IgE症候群は、IgEが異常高値を示す一方で、易感染性を示す。Wiskott-Aldrich症候群は、WASP遺伝子の異常であるが、易感染性を示す一方で、IgE高値や湿疹を来す。

自然免疫系での免疫不全とアレルギー

(1) 自然免疫系の免疫不全

WHO2007年の原発性免疫不全症の分類の中から自然免疫のカテゴリーに含まれる疾患は、5.食細胞の数、機能・両方の先天性障害、6.自然免疫系の障害、7.

自己炎症性疾患、8.補体不全症が代表的な疾患である。このうち、5.食細胞の数、機能・両方の先天性障害、6.自然免疫系の障害、7.自己炎症性疾患について表2、3、4に示す。以下、これらについて記述する。

日常診療の中で自然免疫不全症を疑う症状と所見としては①マイコバクテリアやサルモネラ菌のような菌による感染症、またグラム陽性菌のみによる感染を繰り返す場合は考慮する。②NF-κB系の異常により炎症性サイトカインが不十分であり、これらのサイトカインが発熱やCRP産生に関わっていることから、重い感染症があっても発熱がマイルドであったり、CRPが十分に高くないような場合は、これらの疾患を疑う。

表2 食細胞の数、機能・両方の先天性障害

疾患名	障害されている細胞	障害されている機能	随伴所見	遺伝形式	病関連遺伝子/想定される病態
1-3. 重症先天性好中球減少症	N	骨髄系分化	骨髄異形成の型	AD	ELA2遺伝子の変異, エラスターゼの輸送異常
	N	骨髄系分化	B/Tリンパ球減少	AD	GPIIb遺伝子の変異, エラスターゼの抑制
	N	骨髄系分化	G-CSF 不応性好中球減少症	AD	G-CSFR 遺伝子の変異
4. Kostmann 症候群	N	骨髄系分化		AR	HAXI 遺伝子の変異, アポトーシスのコントロール
5. 周期性好中球減少症	N	?	他の白血球や血小板の周期性変動	AD	ELA2 遺伝子の変異, エラスターゼの輸送異常
6. X連鎖好中球減少症/骨髄異形成症	N+M	?	単球減少	XL	WASP 遺伝子の変異, アクチン細胞骨格制御 (自己抑制の欠失)
7. F14欠損症	N+L Mel	エンドソーム産生	好中球減少症, 髄液・グロブリン血症, CD8細胞数中の低下, 慢性皮膚炎, 成長障害	AR	MAPPBP 遺伝子の変異, エンドソームアダプター蛋白14
8. 白血球接着不全症 (LAD) 1型	N+M+L+NK	接着, 走化, 食食, T細胞/NK細胞障害	感染頻発, 皮膚潰瘍, 歯周膜炎, 白血球増加	AR	ITGB2 遺伝子の変異, 接着因子
9. 白血球接着不全症 2型	N+M	ローリング, 走化	LAD1型+出血傾向, 精神発達遅延	AR	FUCT1 遺伝子の変異, GDP フコース輸送
10. 白血球接着不全症 3型	L+NK	接着	LAD1型+出血傾向	AR	Cal DAG-GEF1 遺伝子の変異, β1.3 インテグリンの Rap1 を介する活性化の欠損
11. Rac2欠損症	N	接着, 走化, O ₂ 産生	創傷治癒遅延, 白血球増加	AD	RAC2 遺伝子の変異, アクチン細胞骨格の制御
12. β-actin 欠損症	N+M	遊走	精神発達遅延, 低身長	AD	ACTB 遺伝子の変異, 細胞質アクチン
13. 限局性若年性歯周炎	N	フォールミルペプチドによる走化	限局性歯周炎	AR	FPR1 遺伝子の変異, ケモカイン受容体
14. Papillon-Lefevre 症候群	N+M	走化	歯周炎, 手足低角化症	AR	CTSC 遺伝子の変異, セリンプロテアーゼのカテプシンC 活性化
15. 特異顆粒欠損症	N	走化	二分葉核好中球	AR	CENPE 遺伝子の変異, 骨髄系の転写因子
16. Shwachman-Diamond 症候群	N	走化	汎血球減少, 膵外分泌不全, 軟骨異形成症	AR	SBDS 遺伝子の変異
17. X連鎖慢性肉芽腫症	N+M	殺菌 (O ₂ 産生障害)	変異, McLeod 症候群	XL	CYBB 遺伝子の変異, 電子輸送蛋白(gp91phox)
18-20. 常染色体性慢性肉芽腫症	N+M	殺菌 (O ₂ 産生障害)		AR	CYBA 遺伝子の変異, 電子輸送蛋白(p22phox) NCF1 遺伝子の変異, アダプター蛋白(p47phox) NCF2 遺伝子の変異, 活性化蛋白(p67phox)
21. 好中球 G-6PD 欠損症	N+M	殺菌 (O ₂ 産生障害)	溶血性貧血	XL	G6PD, NADPH産生
22. IL-12とIL-23受容体β1鎖欠損症	L+NK	IFN-γ 分泌	マイコバクテリアとサルモネラ菌に対する高感受性	AR	IL-12Rβ1 遺伝子の変異, IL-12とIL-23受容体β1鎖
23. IL-12p40欠損症	M	IFN-γ 分泌	マイコバクテリアとサルモネラ菌に対する高感受性	AR	IL-12/IL-23のIL-12p40サブユニット遺伝子の変異, IL-12/IL-23産生
24. IFN-γ 受容体1欠損症	M+L	IFN-γ 結合あるいは情報伝達	マイコバクテリアとサルモネラ菌に対する高感受性	AR, AD	IFN-γR1 遺伝子の変異, IFN-γR 結合鎖
25. IFN-γ 受容体2欠損症	M+L	IFN-γ 情報伝達	マイコバクテリアとサルモネラ菌に対する高感受性	AR	IFN-γR2 遺伝子の変異, IFN-γR 情報伝達鎖
26. STAT1欠損症 (2 forms)	M+L	IFNα/β/γ 情報伝達	マイコバクテリアとサルモネラ菌に対する高感受性	AR	STAT1 遺伝子の変異
		IFN-γ 情報伝達	マイコバクテリアとサルモネラ菌に対する高感受性	AD	STAT1 遺伝子の変異

ACTB: Actin beta, AD: inherited form of IFN-γ1 deficiency or of STAT1 deficiency caused by dominant-negative mutations, AR: autosomal recessive inheritance, Cal DAG-GEF1: calcium and diacylglycerol-regulated guanine nucleotide exchange factor 1, ELA: neutrophil elastase, FPR: formyl peptide, FUCT: fucosylase regulator, G-CSF: granulocyte colony-stimulating factor, G-CSFR: G-CSF receptor, GDP: guanosine diphosphate, GPI: growth factor independent 1, HAXI: HSLSI-associated protein, XL: ITGB2, integrin beta-2, L: lymphocytes, M: monocytes-macrophages, MAPPBP: MAPPBP-interacting protein, Mel: melanocytes, N: neutrophils, WASP: Wiskott-Aldrich syndrome protein, XL: X-linked inheritance

(文献15より引用)

表3 自然免疫系の障害

疾患名	障害されている細胞	機能障害	遺伝子所見	遺伝形式	病変遺伝子/関連される病態
1. EDA-ID (免疫不全症を伴う無汗性外胚葉形成異常/anhidrotic ectodermal dysplasia with immunodeficiency)	リンパ球・単球	NF- κ B 情報伝達系	無汗性外胚葉形成異常症 + 特異抗体欠損 (ポリサッカライドに対する抗体反応の欠損)、種々の感染症 (マイコプラズマや化膿菌)	XI	NF- κ B 活性化のモジュレーターである NEMO (IKK γ) 遺伝子の変異
2. EDA-ID (免疫不全症を伴う無汗性外胚葉形成異常/anhidrotic ectodermal dysplasia with immunodeficiency)	リンパ球・単球	NF- κ B 情報伝達系	無汗性外胚葉形成異常症 + T細胞欠損 + 種々の感染症	AD	NF- κ B の活性化に障害が生じる IKBA 遺伝子の変異
3. IRAK4 (IL-1受容体関連キナーゼ4欠損症)	リンパ球・単球	Toll and IL-1受容体-IRAK 情報伝達系	細菌感染 (化膿菌)	AR	TLR シグナル伝達の成分である IRAK4 遺伝子の変異
4. WHIM (低 γ -グロブリン血症、感染、好中球減少) 症候群	顆粒球・リンパ球	リガンド CXCL12 (SDF-1) に対する CXCR4 ケモカイン受容体の反応性の増加	低 γ -グロブリン血症、B細胞数の減少、好中球数の著減、花/ヒトパピローマウイルス感染	AD	CXCL12 受容体に関する CXCR4 遺伝子の変異
5. 疣贅状表皮形成症	ケラチノサイトや白血球	?	ヒトパピローマウイルス (グループ 16) 感染と皮膚がん	AR	EVER1, EVER2 遺伝子の変異
6. 単純ヘルペス脳炎	中枢神経系レジデント細胞、上皮細胞と白血球	UNC53B に依存した IFN- α 、IFN- β 、IFN- λ の誘導	単純ヘルペス1型の脳炎や髄膜炎	AR	UNC53B 遺伝子の変異
7. 単純ヘルペス脳炎	中枢神経系レジデント細胞、上皮細胞、樹状細胞、細胞障害性リンパ球	TLR3 に依存した IFN- α 、IFN- β 、IFN- λ の誘導	単純ヘルペス1型の脳炎や髄膜炎	AD	TLR3 遺伝子の変異

AD: Autosomal-dominant inheritance, AR: autosomal-recessive inheritance, EDA-ID: anhidrotic ectodermal dysplasia with immunodeficiency, IKBA: inhibitor of kappa light chain gene enhancer in B cells, alpha, IRAK: IL-1 receptor associated kinase, NEMO: NF- κ B essential modulator, NF- κ B: nuclear factor- κ B, TLR: toll-like receptor

(文献15より引用)

表4 自己炎症性疾患

疾患名	障害されている細胞	機能障害	遺伝子所見	遺伝形式	病変遺伝子
1. 家族性地中海熱	成熟顆粒球、サイトカイン活性化単球	臨床症状を生じない程度の腎臓障害がある。ピリンの産生減少により、ASC (apoptosis-associated specklike protein with a caspase recruitment domain) が抑制されず IL-1 β プロセッシングと炎症をもたらす。マクロファージのアポトーシス低下	コレヒチン反応性の反復性発熱、悪寒、血管炎や炎症性腸疾患に罹患しやすい	AR	MEFV 遺伝子の変異
2. TRAPS (TNF 受容体関連周期性発熱群)	多核白血球、単球	ERK5/TNF 受容体の変異で、細胞性受容体または TNF に結合可能な可溶性サイトカイン受容体が減少する	反復性発熱、髄膜炎、発疹、眼炎や関節の炎症	AD	TNFRSF1A 遺伝子の変異
3. 高IgD症候群		コレステロール合成に必要とするメバロン酸キナーゼ欠損 (疾患の病態は不明)	周期性発熱と高IgD値を伴う白血球増多	AR	MVK 遺伝子の変異
4. Muckle-Wells 症候群*	多核白血球、単球	クリオピリン欠損、白血球アポトーシス、NF- κ B 情報伝達と IL-1プロセッシングに関連	じんま疹、感音性の聴力障害、アミロイドーシス (IL-1 受容体拮抗薬 (anakinra) に反応性の炎症)	AD	CIAS1 (PYPAF1) あるいは NALP3ともいわれる) 遺伝子の変異
5. 家族性寒冷自己炎症性症候群*	多核白血球、単球	クリオピリン欠損、白血球アポトーシス、NF- κ B 情報伝達と IL-1プロセッシングに関連	寒冷曝露後の非痛性じんま疹、関節炎、悪寒、発熱、白血球増多 (IL-1受容体拮抗薬 (anakinra) に反応性の炎症)	AD	CIAS1 遺伝子の変異
6. 新生児期発症多臓器炎症性疾患 (NOMID) または慢性乳児神経皮膚関節 (CINCA) 症候群*	多核白血球、軟骨細胞	クリオピリン欠損、白血球アポトーシス、NF- κ B 情報伝達と IL-1プロセッシングに関連	新生児期発症の発疹、慢性髄膜炎、発熱を伴う関節炎 (IL-1 受容体拮抗薬 (anakinra) に反応性の炎症)	AD	CIAS1 遺伝子の変異
7. 化膿性・無菌性肉芽炎、壊血性皮膚炎、ニキビ症候群	造血幹細胞、活性化 T 細胞の増強	アタチン再編の障害により炎症反応の間に減弱した生体的情報伝達が生じる	壊血性肉芽炎、炎症性皮膚炎	AD	プロリン/セリン/スレオニン/チロシン酸化酵素関連蛋白1 (CD2BP1)ともいわれる) 遺伝子の変異
8. Blau 症候群	単球	CARD15 のスクレオチド結合部位の変異、LPSs と NF- κ B 情報伝達との相互作用が障害される	ブドウ膜炎、肉芽腫性潰瘍性腸炎、発疹と脳神経障害、30%は Crohn 病を発症する	AD	NOD2 (CARD15ともいわれる) 遺伝子の変異
9. 慢性反復性多発性骨髄炎および先天性赤血球形成異常性貧血 (Majeed 症候群)	好中球、骨髄細胞	不確定	慢性反復性多発性骨髄炎、輸血依存性貧血、皮膚炎症性疾患	AR	LPIN2 遺伝子の変異

AD: autosomal-dominant inheritance, AR: autosomal-recessive inheritance, CARD: caspase recruitment domain-containing protein 15, CIAS: cold-induced autoinflammatory syndrome, MEFV: familial Mediterranean fever, MVK: mevalonate kinase, NOD2: nucleotide-binding oligomerization domain protein 2, PMN: polymorphonuclear cells, TNFRSF1A: tumor necrosis factor receptor superfamily member 1A, TRAPS: tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome

*: 三つすべての症候群は CIAS1 変異により発症する (個々の患者の表現型は他の遺伝子や環境因子により修飾された結果、異なってくる)

(文献15より引用)

(2) Interleukin-12 (IL-12), Interleukin-18 (IL-18), Interferon- γ (IFN- γ) 系の免疫不全とアレルギー (食細胞系に含まれる免疫不全とアレルギー)

食細胞系に含まれる免疫不全症のうち、IL-12, IL-18, IFN- γ 系の免疫不全とアレルギーについて記す。尚、著者は、このシグナル伝達系の異常を好中球減少症や Kostmann 症候群などと同じ、この食細胞系の異常に分類している WHO2007の分類にはいささか了解しにくいところがある。独立した項目が必要であると考えている。

IL-12, IL-18, IFN- γ 系について図 2, 3 に示す。IL-12, IL-18のシグナル伝達は、各受容体を介して IFN- γ 産生に関与し、さらに IFN- γ は B リンパ球等の IFN- γ 受容体に結合してその情報を下流に伝える。この IFN- γ による作用が感染抵抗を示す一方で、アレルギーからみれば Th1, Th2 リンパ球バランスの Th2 優位による IgE 産生に対して抑制的に働く。

表 2 にあるように、IL-12 受容体 $\beta 1$ 遺伝子異常や IL-12p40 の遺伝子異常、さらには IFN- γ 受容体 1 (IFN- γ R1) の遺伝子異常がマイコバクテリアやサルモネラ感染に易感染性を示す^{6,7,8}。著者らも、1歳5ヶ月の男児で BCG によるウシ結核菌による骨髄炎を来した症例を分析した結果、IFN- γ R1 遺伝子の Exon1 の V14M (valine 14 methionine) が明らかになった⁹。この missense mutation によって IFN- γ の感染抵抗が発揮できずにウシ結核菌に対して易感染性を来したと考えられた。

一方、このシグナル伝達系における遺伝子あるいはその発現の変化がアレルギーと大いに関わっていることは著者らの研究で明らかになっている^{10,11}。図 3 に

示すような IL-12R $\beta 2$ 鎖の遺伝子あるいはその発現に異常があることと喘息、アレルギーの発症は有意に関連しており、機能的実験によってもこれらの変化を有する細胞ではその後のシグナル伝達系の Stat4 のリン酸化が不十分であることが証明されたことから、これらの異常があると IL-12 シグナル伝達系が十分に進まずに、その結果、IFN- γ 遺伝子発現が悪く、従って IFN- γ 産生が不十分なため、過剰な IgE 産生に抑制をかけられないため、アレルギー発症に向かうことが考えられた¹⁰。ちなみに、著者らの報告した変異などは hetero であり、Altare F らが⁶ IL-12R $\beta 1$ で遺伝子異常で易感染性を示したものは homo の変異であることが表現型としてアレルギー発症と免疫不全という、異なった表現型を示したものと推察できる。事実 Altare F⁶ の IL-12R $\beta 1$ の報告でも IgE は高値を示していた。さらに、著者らは IFN- γ R1 の遺伝子の Leu 467 Pro の変異を報告した¹¹。この変異はやはり hetero であるが、この hetero の変異と喘息、アレルギー発症が有意な関連を示した。このように免疫系、特に、自然免疫系のある部位の同一の分子や遺伝子の異常が、一方で免疫不全を示し、他方ではアレルギーを示すことが示された。

(3) 自然免疫不全症および自己炎症性疾患に含まれる免疫不全とアレルギー

WHO の自然免疫不全症および自己炎症性疾患の分類を表 3, 4 に示した。

自然免疫系について図 4, 5 に示した。TLR は 10 種が明らかにされており、それぞれ病原体およびその成分に対して特異な TLR が使われる (図 4)。TLR1,

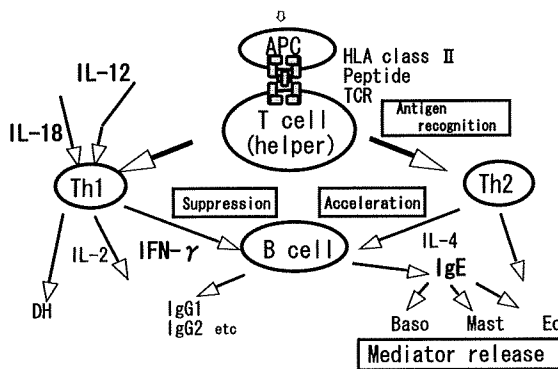
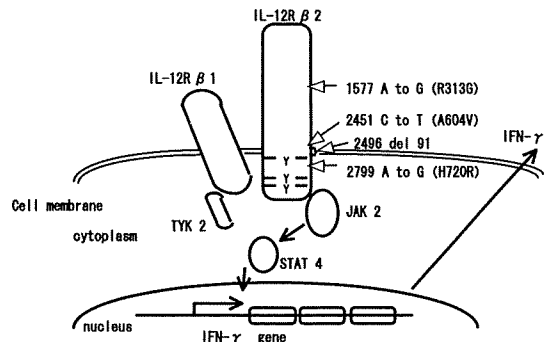


図 2 IL-12, IL-18, IFN- γ 系



IL-12 signalling and mutations of IL-12 receptor $\beta 2$ chain gene
A: Alanine, G: Glycine, H: Histidine, R: Arginine, V: valine, Y: Tyrosine
(Lancet 1996, BBRC 1999, CEA 2001, 2003)

図 3 IL-12 シグナル伝達系の異常

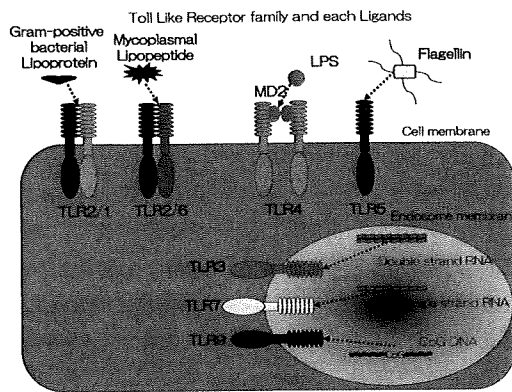


図4 Toll様受容体

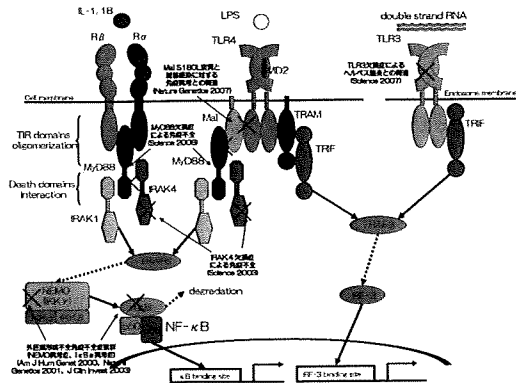


図5 自然免疫系のシグナル伝達と免疫不全 (文献16より引用)

2はグラム陽性菌, TLR4はグラム陰性菌 lipopolysaccharide (LPS) やRSウイルスなど, また細胞内のTLR3, 7, 9は, double strand RNA, single strand RNA, CpG DNAなどを認識する。これらの情報が, 細胞内に伝達されて最終的に転写因子であるNF-κBを活性化し炎症性サイトカインが産生され, 生体が守られる。この経路には, 特にTLR下流にMyD88 (Myeloid differentiation primary response gene 88) を介する伝達系と介さない伝達系がある。さらに多くの分子が介在している。この自然免疫系のどこかに遺伝子異常が存在すると種々な遺伝子疾患が発症する。

表3のうち, 免疫不全を伴う無汗性外胚葉形成異常は, X連鎖型と常染色体型がある。いずれもNF-κB系路に異常が出てマイコバクテリア, 肺炎球菌, インフルエンザ菌に易感染性を示す。その病因遺伝子はX連鎖型ではNEMO分子(図5)である。さらにIRAK4欠損症では, IRAK4遺伝子に異常がみられる(図5)。さらに, 2008年MyD88欠損症がScienceに報告された¹²⁾。この場合はグラム陽性球菌に易感染性を示し, マイルドな発熱, CRPが高くないことが特長である。これらはシグナル伝達が上手くいかないために, IL-6などの炎症性サイトカインが産生されないことによると考えられる。

このMyD88欠損症は, 図6に示すように五家系に3つの変異がみられた。2つはMyD88の2つのドメインのうちデスドメイン(DD, シグナル伝達にかかわるドメイン)に存在し, 1つはTIRドメイン(Toll / interleukin 1 receptor レセプター結合にかかわる)に存在する。前者2つは, ScienceのHorst von

Bernuthらの論文に示されているように missense mutationのため患者線維芽細胞中でのタンパクが不安定になり, バンドとして見えてこない。これに対し, 後者のR196Cはタンパクは十分に見られる。

これについて著者らのグループは, さらに解析してR196Cの機序を明らかにした。

著者らのグループは, IL-18系, TLR系の下流シグナルの重要なタンパクであるMyD88に注目し, タンパク構造生物学的に研究を進めてきた。MyD88の立体構造は図6の如くで, デスドメインとTIRドメインの2つのドメインからなり, そのアダプター分子としてのMal (MyD88 adaptor like) のTIRドメインとMyD88のTIRドメインとの結合様式を明らかにし, さらにこの結合に重要な残基を明らかにした¹³⁾。その中の1つにR196が存在した。このような状況の時にScienceにMyD88欠損症が発表され, しかもR196C

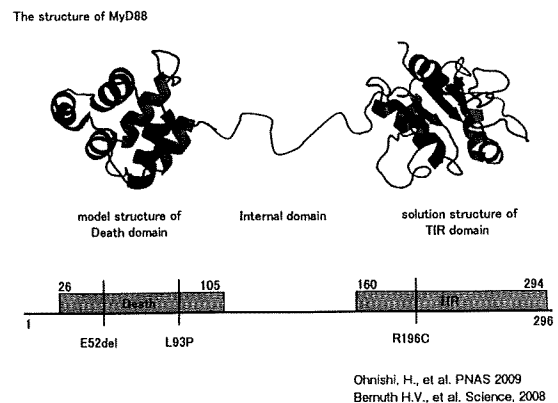


図6 MyD88のタンパク立体構造

はタンパクとしては保たれていたことから、著者らのグループは R196C の患者がどのような機序で易感染性を示すかを検討した。その結果、R196C は MyD88 タンパクとしては存在するが、シグナル系のアダプター分子である Mal の TIR ドメインとの結合が悪く、シグナルが送れないことから免疫不全状態が発現することが明らかになった¹³⁾。

一方、この同じシグナル系での遺伝子異常が、喘息、アレルギーと大いに関連しているという報告が、最近多く見られるようになった。その要約を図 7 に示す。TLR2 の R753Q、TLR4 の D299G 多型、など、多くある。これらの中には機能的にも証明されているものもある。このうちの TLR2、R753Q はアトピー性皮膚炎との関連が Journal of Allergy and Clinical Immunology に報告された¹⁴⁾。

次に、自己炎症性疾患に分類される疾患として、特に周期性発熱を来すものとして家族性地中海熱、これはピリンをコードする遺伝子の異常で発熱、漿膜炎、血管炎などを来す。TNF 受容体関連周期性症候群 (TRAPS) もある。さらにクリオピリンをコードする遺伝子 CIAS1 (NALP3) の異常により 3 つの型の疾患が出現する。この 3 つの違いは症状の発現の違いによる。著者らも 3 つめの慢性乳児神経皮膚関節症候群 (CINCA 症候群) を経験した。これらの経路の異常、例えば NOD2 の G881R 多型、によってもアレルギーとの関連が報告されている。

自然免疫系のタンパク構造生物学と
テララーメイド医療への展開

以上の如く、自然免疫系の異常により免疫不全が発

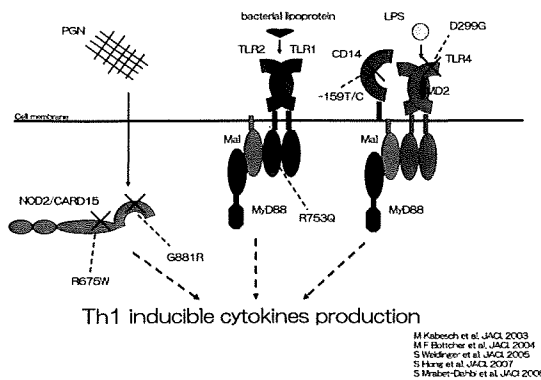


図 7 自然免疫分子の SNP とアレルギー疾患

症する一方で、同じ経路の同じ分子や遺伝子の異常によってアレルギーが発症する、あるいはアレルギーと関連することが多くの事例で報告されている。

アレルギーの病因病態を免疫系の変化と捉えて考え、そして今後、治療予防の開発に生かすことがテララーメイド医療開発のために重要と考える。そのためには、獲得免疫系や自然免疫系の、特に情報伝達系の種々のタンパク分子の構造をよく分析して、その異常状態に対する低分子創薬を進めることが有用である。著者らはこれらの情報伝達系のキーとなる分子を MyD88 と考え、そのタンパク立体構造を解明した。MyD88 はデスドメイン (DD) と TIR ドメインからなっており、前者はシグナル伝達に関与し、後者はアダプター分子との結合に関与する。種々の検討から MyD88 の TIR ドメインはアダプター分子である Mal の TIR ドメインと結合し、情報が伝達されていく。この時の結合様式が明らかになった。このような分析を通して分子標的治療を開発する。

テララーメイド治療予防の開発のためには、今後はこの分子標的治療が必須である。その方法は大きく 2 通りあり、1 つはモノクローナル抗体の作成であり、今 1 つは低分子創薬である。この後者のためにはタンパク構造生物学的知見が極めて重要である。例えば、著者らは先の MyD88 と Mal TIR 結合様式の解明から、この結合を調節する低分子の検討を進めている (図 8)。

終わりに

免疫不全とアレルギーについて、特に、自然免疫系の異常を中心に分子レベルで概説し、今後の治療展開について触れた。

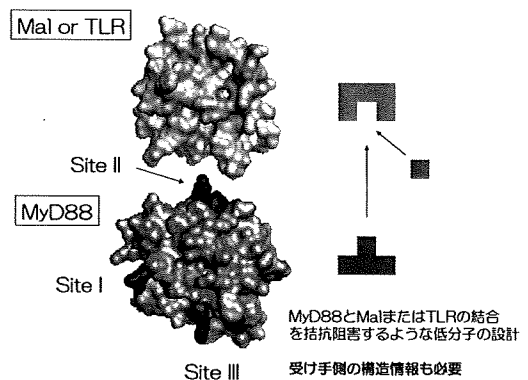


図 8 低分子設計

文 献

1. 近藤直実. 11章 免疫疾患 A 免疫機構—生体防御機構. 小児科学 第3版. 総編集: 大関武彦, 近藤直実. 医学書院: 833-7 (2008)
2. Medzhitov R, Preston-Hurlburt P, Janeway CA Jr. A human homologue of the Drosophila Toll protein signals activation of adaptive immunity. *Nature*. 388:323-4 (1997)
3. Akira S, Takeda K. Toll-like receptor signalling. *Nat Rev Immunol*. 4:499-511 (2004)
4. Hozumi N, Tonegawa S. Evidence for somatic rearrangement of immunoglobulin genes coding for variable and constant regions. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 73:3628-32 (1976)
5. Geha RS, Notarangelo LD, Casanova JL, Chapel H, Conley ME, Fischer A, Hammarström L, Nonoyama S, Ochs HD, Puck JM, Roifman C, Seger R, Wedgwood J; International Union of Immunological Societies Primary Immunodeficiency Diseases Classification Committee. Primary immunodeficiency diseases: an update from the International Union of Immunological Societies Primary Immunodeficiency Diseases Classification Committee. *J Allergy Clin Immunol*. 120:776-94 (2007)
6. Altare F, Durandy A, Lammas D, Emile JF, Lamhamedi S, Le Deist F, Drysdale P, Jouanguy E, Döffinger R, Bernaudin F, Jeppsson O, Gollob JA, Meinel E, Segal AW, Fischer A, Kumararatne D, Casanova JL. Impairment of mycobacterial immunity in human interleukin-12 receptor deficiency. *Science*. 280: 1432-5 (1998)
7. de Jong R, Altare F, Haagen IA, Elferink DG, Boer T, van Breda Vriesman PJ, Kabel PJ, Draaisma JM, van Dissel JT, Kroon FP, Casanova JL, Ottenhoff TH. Severe mycobacterial and Salmonella infections in interleukin-12 receptor-deficient patients. *Science*. 280:1435-8 (1998)
8. Jouanguy E, Lamhamedi-Cherradi S, Lammas D, Dorman SE, Fondaneche MC, Dupuis S, Doffinger R, Altare F, Girdlestone J, Emile JF, Ducoulombier H, Edgar D, Clarke J, Oxelius VA, Brai M, Novelli V, Heyne K, Fischer A, Holland SM, Kumararatne DS, Schreiber RD, Casanova JL. A human IFNGR1 small deletion hotspot associated with dominant susceptibility to mycobacterial infection. *Nature Genet*. 21:370-378 (1999)
9. Funato M, Kaneko H, Matsui E, Teramoto T, Kato Z, Fukao T, Okusu K, Kondo N. Refractory osteomyelitis caused by bacille Calmette-Guérin vaccination: a case report. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 59:89-91 (2007)
10. Matsui E, Kaneko H, Fukao T, Teramoto T, Inoue R, Watanabe M, Kasahara K, Kondo N. Mutations of the IL-12 receptor beta2 chain gene in atopic subjects. *Biochem Biophys Res Commun*. 266:551-5 (1999)
11. Aoki M, Matsui E, Kaneko H, Inoue R, Fukao T, Watanabe M, Teramoto T, Kato Z, Suzuki K, Suzuki Y, Kasahara K, Kondo N. A novel single-nucleotide substitution, Leu 467 Pro, in the interferon-gamma receptor 1 gene associated with allergic diseases. *Int J Mol Med*;12:185-91 (2003)
12. von Bernuth H, Picard C, Jin Z, Pankla R, Xiao H, Ku CL, Chrabieh M, Mustapha IB, Ghandil P, Camcioglu Y, Vasconcelos J, Sirvent N, Guedes M, Vitor AB, Herrero-Mata MJ, Aróstegui JJ, Rodrigo C, Alsina L, Ruiz-Ortiz E, Juan M, Fortuny C, Yagüe J, Antón J, Pascal M, Chang HH, Janniere L, Rose Y, Garty BZ, Chapel H, Issekutz A, Maródi L, Rodriguez-Gallego C, Banchereau J, Abel L, Li X, Chaussabel D, Puel A, Casanova JL. Pyogenic bacterial infections in humans with MyD88 deficiency. *Science*. 321:691-6 (2008)
13. Ohnishi H, Tochio H, Kato Z, Oritani K, Li A, Kimura T, Hiroaki H, Kondo N, Shirakawa M. Structural basis for the multiple interactions of the MyD88 TIR domain in TLR4 signaling. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; (in press)
14. Mrabet-Dahbi S, Dalpke AH, Niebuhr M, Frey M, Draing C, Brand S, Heeg K, Werfel T, Renz H. The Toll-like receptor 2 R753Q mutation modifies cytokine production and Toll-like

- receptor expression in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 121:1013-9 (2008)
15. 近藤直実, 金子英雄, 渡邊倫子, 加藤善一郎. 原発性(先天性)免疫不全症の分類. *小児科診療.* 72:178-87 (2009)
16. 大西秀典, 加藤善一郎, 李愛蓮, 木村豪, 名田匡利, 徳見哲司, 相馬和佳, 松井永子, 金子英雄, 近藤直実, 栃尾豪人, 白川昌宏. 分子生物学的アプローチの臨床へのインパクト IL-18及びシグナル伝達系タンパク質構造解析に基づく創薬へのアプローチ. *日本小児アレルギー学会誌.* 22:63-70 (2008)

Immunodeficiencies and allergies

—From the view point of structure biology in innate immunity—

Naomi Kondo, Hidenori Ohnishi, Zenichiro Kato, Eiko Matsui, Takeshi Kimura,
Tetsuji Tokumi, Hideyuki Morita, Hideo Kaneko, Takahide Teramoto, MD,Ph.D
Department of Pediatrics, Graduate School of Medicine, Gifu University

Abstract

Japanese Society of Pediatric Allergy and Clinical Immunology covers immune diseases as well as allergic disorders. From this view point, here we discuss both immunodeficiencies and allergic disorders, especially, based on molecular genetics and structure biology in innate immunity.

Key words : Immunodeficiencies, Allergy, Innate immunity

綜 説

自然免疫系の障害による原発性免疫不全症の最近の動向

—Toll 様受容体シグナル伝達経路異常, 特に MyD88 欠損症の最新情報も含めて—

岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学

徳見 哲司 大西 秀典 金子 英雄 加藤善一郎 近藤 直実

Key words: herpes simplex virus encephalitis — innate immunity — MyD88 — primary immunodeficiency — Toll-like receptor

はじめに

自然免疫とは、生来生体に備わっており、生後に獲得されない生体防御の役割の総称である。自然免疫を構成する要素には、物理的防御機能をもつ上皮組織、マクロファージなどの食細胞、抗菌ペプチドや補体系タンパク質、走化作用をもつケモカインなどが含まれる¹⁾。近年自己と病原体を区別して認識する Toll 様受容体 (TLR) シグナル伝達系の分子機構の詳細が解明されると共に、自然免疫の異常に基づく原発性免疫不全症の存在が明らかにされてきた。国際免疫学会連合原発性免疫不全症分類委員会発表の原発性免疫不全症 (PID) の分類においても、2004 年より自然免疫系の障害による免疫不全症の項が設けられ、以後も定期的に改編されている。PID は比較的まれな疾

患群であるが、アレルギー・免疫領域の日常診療において、これらの疾患を鑑別する必要は常に存在する。そこで日常診療と研究の一助となるよう、同委員会の 2007 年発表の自然免疫系の障害の項 (Table 1)²⁾として分類される疾患群に、MyD88 欠損症 (Table 1)³⁾をはじめとする TLR シグナル伝達系経路の異常に基づくと考えられる免疫異常症の最近の報告 (Table 2)⁴⁾を加えて論ずる。

1. 無汗性外胚葉形成不全免疫不全症候群

(anhidrotic ectodermal dysplasia with immunodeficiency)

定義・概念: 無汗性外胚葉形成不全免疫不全症候群 (EDA-ID) は外胚葉形成不全症状および易感染性を示す免疫不全症候群である。X 染色体劣性遺伝形式をとる XL-EDA-ID と常染色体優性遺伝形式をとる AD-EDA-ID が知られている。

利益相反 (conflict of interest) に関する開示: 著者全員は本論文の研究内容について他者との利害関係を有しません。

PRIMARY IMMUNODEFICIENCY DISEASES CAUSED BY DEFECTS IN INNATE IMMUNITY: UPDATE

Tetsuji Tokumi, Hidenori Ohnishi, Hideo Kaneko, Zenichiro Kato and Naomi Kondo

Department of Pediatrics, School of Medicine, Gifu University

Abbreviations: AD-EDA-ID "autosomal dominant form of anhidrotic ectodermal dysplasia with immunodeficiency", CD "cluster of differentiation", CRP "C-reactive protein", EDA-ID "anhidrotic ectodermal dysplasia with immunodeficiency", EV "epidermodysplasia verruciformis", G-CSF "granulocyte colony-stimulating factor", GM-CSF "granulocyte-macrophage colony-stimulating factor", HPV "human papillomavirus", HSE "herpes simplex virus encephalitis", HSV "herpes simplex virus", IFN "interferon", IκB "inhibitor of κB", IKK "IκB kinase", IL "interleukin", IP "incontinentia pigmenti", IRAK "IL-1 receptor associated kinase", LPS "lipopolysaccharide", Mal "MyD88 adaptor like", MyD88 "myeloid differentiation factor 88", NEMO "NF-κB essential modulator", NF-κB "nuclear factor κB", PAMP "pathogen-associated molecular pattern", PID "primary immunodeficiency", PRR "pattern-recognition receptors", SNP "single nucleotide polymorphism", TIR "Toll/interleukin-1 receptor", TIRAP "TIR domain-containing adaptor protein", TLR "Toll-like receptor", TNF "tumor necrosis factor", XL-EDA-ID "X-linked recessive anhidrotic ectodermal dysplasia with immunodeficiency"

徳見哲司: 岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学 [〒501-1194 岐阜市柳戸1番1]

E-mail: tetsuji@gifu-u.ac.jp

Table 1 Defects in innate immunity (adapted from reference 2)

Disease	Gene defects/presumed pathogenesis	Associated features
XL-EDA-ID	Mutations of <i>NEMO (IKBKG)</i> , a modulator of NF- κ B activation	Anhidrotic ectodermal dysplasia + specific antibody deficiency (lack of antibody response to polysaccharides), various infections (mycobacteria and pyogens)
AD-EDA-ID	Gain-of-function mutation of <i>IKBA</i> , resulting in impaired activation of NF- κ B	Anhidrotic ectodermal dysplasia + T-cell defect + various infections
IRAK4 deficiency	Mutations of <i>IRAK4</i> , a component of TLR-signaling pathway	Bacterial infections (pyogens)
WHIM (warts, hypo-gammaglobulinemia, infection, and myelokathexis) syndrome	Gain-of-function mutations of <i>CXCR4</i> , the receptor for <i>CXCL12</i>	Hypogammaglobulinemia, reduced B-cell number, severe reduction of neutrophil count, warts/human papillomavirus infection
Epidermodysplasia verruciformis	Mutations of <i>Ever1, Ever2</i>	Human papillomavirus (group B1) infections and cancer of the skin
Herpes simplex encephalitis	Mutations of <i>UNC93B1</i>	Herpes simplex virus 1 encephalitis and meningitis
Herpes simplex encephalitis	Mutations of <i>TLR3</i>	Herpes simplex virus 1 encephalitis and meningitis
MyD88 deficiency	Mutations of <i>MYD88</i>	Bacterial infections (pyogens)

Table 2 Association between innate immune gene polymorphisms and susceptibility to infectious diseases (adapted from reference 4)

	Polymorphisms	Effect of polymorphism on susceptibility to infectious diseases
TLR4	896A/G (D299G), 1196C/T (T399I)	Increased in susceptibility to brucellosis ⁴²⁾ , RSV ⁴³⁾ , severe malaria ⁴⁴⁾ , rickettsiosis ⁴⁵⁾ . Decreased in susceptibility to legionellosis ⁴⁶⁾
TLR2	2258G/A (R753Q)	Increased in susceptibility to tuberculosis ⁴⁷⁾ . Decreased in susceptibility to Lyme disease ⁴⁸⁾ .
Mal/TIRAP	539C/T (S180L)	Decreased in susceptibility to invasive pneumococcal disease ⁴⁹⁾ , malaria ⁴⁹⁾ , tuberculosis ⁴⁹⁾ .

病因：EDA-ID は κ B 核因子 (NF- κ B) 活性化の異常で生じる。NF- κ B は種々の細胞において様々なシグナル系の下流に存在し、転写因子として働く。Fig. 1 に、TLR およびインターロイキン-1 受容体 (IL-1R) から NF- κ B を活性化するシグナル経路を示す。非刺激下で NF- κ B は κ B 阻害因子 (I κ B) と会合し不活性型で細胞質内に存在する。各種細胞系列の細胞膜上にある TLR, IL-1R など

からのシグナルにより I κ B リン酸化酵素 (IKK) 複合体が活性化されると、I κ B をリン酸化する。I κ B がさらにユビキチン化され、プロテオソームで分解されると、NF- κ B が核内に移行できるようになり、炎症性サイトカイン産生等種々の遺伝子発現に関与する⁵⁾。

近年、XL-EDA-ID の原因遺伝子として *IKBKG/NEMO*⁶⁾ が、AD-EDA-ID の原因遺伝子として

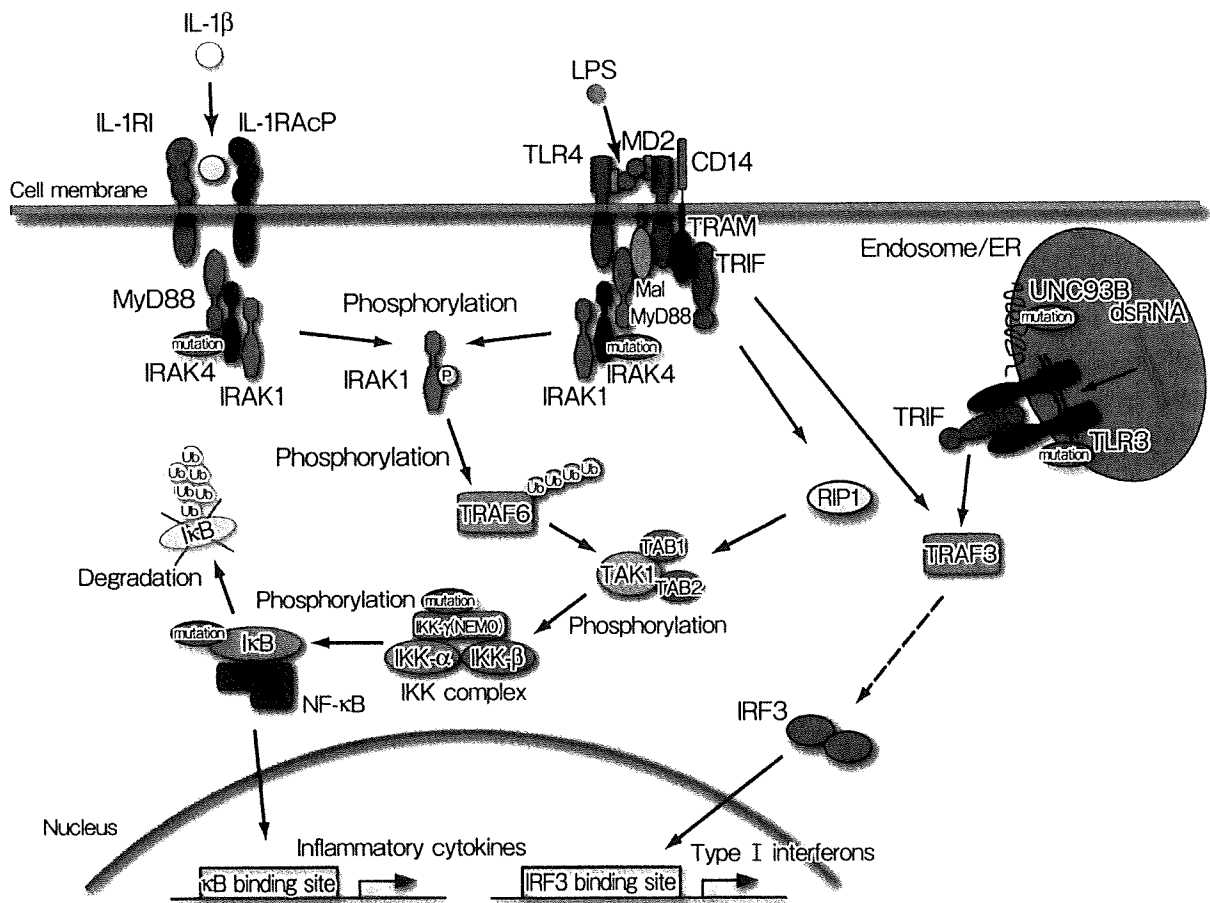


Fig. 1. Signaling pathways of IL-1 and TLRs.

The principal molecules participating in IL-1R, TLR4 and TLR3 signaling pathways are presented. The association of some of them with defects in innate immunity defined at the International Union of Immunological Societies Primary Immunodeficiency Diseases Classification Committee 2007 is indicated (adding 'mutation').

*IKBA*⁷⁾が同定された。*IKBK*/*NEMO*は、IKK複合体を構成するNF-κB essential modulator (NEMO, Fig. 1)をエンコードし、*IKBA*はIκBを構成するIκBαをエンコードする (Fig. 1)。*IKBK*/*NEMO*は、X染色体優性色素失調症 (IP)の原因遺伝子でもある。*NEMO*の機能が完全に欠損した場合、男児では胎生致死となり、女児にはIPが発症する⁸⁾。

XL-EDA-IDでは*IKBK*/*NEMO*遺伝子の機能喪失型変異により、またAD-EDA-IDでは*IKBA*遺伝子の機能獲得型変異により、各種細胞でのNF-κBの活性化が阻害され、TLRを介した自然免

疫応答の低下、IL-1や腫瘍壊死因子 (TNF) α等の炎症性サイトカインに対する反応性低下によるマクロファージ活性化の障害、CD40シグナル伝達障害によるB細胞のクラススイッチ障害、おそらくectodysplasinシグナル系異常による外胚葉形成不全など多彩な症状を呈する^{9)–12)}。

疫学：これまでに57を超えるEDA-IDの症例が報告されている¹³⁾。AD-EDA-IDについては4家系5症例が報告されている^{7)14)–16)}。XL-EDA-IDの発症は少なくとも生産男児25万人に一人との報告がある¹¹⁾。

①X連鎖無発汗性外胚葉形成不全免疫不全症候群 (XL-EDA-ID, NEMO 異常症)

臨床症状および合併症：外胚葉形成不全症状は生後すぐには気付かれにくいですが、疎な頭髪、前頭隆起、発汗低下によるうつ熱などを呈する。生後数カ月以内から感染を繰り返すが、病原体のスペクトラムは幅広い。頻度の高いものは細菌感染症で、特に *Streptococcus pneumoniae* や *Staphylococcus aureus* によるものが多い。比較的頻度の高いものに非定形抗酸菌感染症があり、真菌感染やサイトメガロウイルス感染で重症化したとの報告もある。幼児期から学童期に不完全な歯列、円錐状歯牙などの症状が明らかとなることが多い¹¹⁾¹³⁾。

IKBK/NEMO のストップコドンの変異をもつタイプでは、大理石病とリンパ浮腫を合併する⁹⁾。

検査：低 γ グロブリン血症を呈するが、一部に高IgM血症を認める¹⁰⁾。肺炎球菌などのポリサッカライド抗原に対する抗体産生の低下がみられるが¹⁷⁾、T細胞系に異常は認めず、pokeweed mitogen や phytohemagglutinin に対する反応性は正常である¹¹⁾。

診断：遺伝子解析にて診断する。NEMO タンパク質をフローサイトメトリーで検出する方法が開発されている¹⁸⁾。

治療：低 γ グロブリン血症に対する γ グロブリン投与と予防的抗生剤投与が行われる。これまでに1例の造血幹細胞移植成功例が報告されている¹⁹⁾。

②常染色体優性無発汗性外胚葉形成不全免疫不全症候群 (AD-EDA-ID)

臨床症状：XL-EDA-ID とほぼ共通である。

検査：これまでに3種の遺伝子型が報告されているが、各遺伝子型で特徴が異なり、高IgM血症、高IgA血症、T細胞機能異常などを呈し得る。

診断：遺伝子解析にて診断する。

治療：造血幹細胞移植が行われている¹⁴⁾¹⁶⁾²⁰⁾。

2. インターロイキン1受容体関連キナーゼ4 (IRAK4) 欠損症 (interleukin-1 receptor associated kinase deficiency)

定義・概念：常染色体劣性遺伝形式をとる。細

胞内におけるTLRおよびIL-1Rシグナル伝達経路の大半に関わるセリン・スレオニンリン酸化酵素であるIRAK4の変異による。

病因：TLRあるいはIL-1Rが刺激により活性化されると、アダプター分子である骨髄分化因子88(MyD88)が結合する。さらに、IRAK4、IRAK1が誘導され、IRAK4はIRAK1をリン酸化し、以降下流のキナーゼカスケードの働きでNF- κ Bの活性化に至る (Fig. 1)。

IRAK4 遺伝子の異常により、TLRおよびIL-1Rのシグナル伝達障害が起こり、自然免疫応答低下と特にグラム陽性球菌に対する易感染性を示す。

疫学：2003年に報告されて以来²¹⁾、すでに28を超える症例が報告されている²²⁾。

臨床症状および合併症：生後まもなくより膿瘍形成や重症細菌感染症を繰り返す。その多くは *S. pneumoniae* によるものであり、より頻度は落ちるが *S. aureus* によるものもある。グラム陰性菌による重症感染を呈することも時にあるが、寄生虫感染症、真菌感染症、ウイルス感染症が重症化する傾向にあるとの報告はない²³⁾。

検査：一般的な検査所見で明らかに特徴を示すものはないが、重症感染症であるにも関わらず、経過中の体温やCRPの最高値、髄液細胞数が比較的low値であるとの報告がある²³⁾。リポタイコ酸 (TLR2リガンド)、リポポリサッカライド (LPS, TLR4リガンド) 刺激に対して、末梢血単核球の炎症性サイトカイン (TNF- α , IL-6) の産生低下を認める²¹⁾。

診断：遺伝子解析にて診断する。LPS刺激後の末梢血単核球のTNF- α 産生低下を、フローサイトメトリーで測定するスクリーニング法が開発されている²⁴⁾。

治療： γ グロブリンの補充療法および抗生剤の予防投与が行われる。また、肺炎球菌ワクチン接種も行われている²⁵⁾が、効果がないとの報告もある²⁶⁾。

予後：8歳までの致死率は約40%と報告されているが、8歳を過ぎると重症感染症はほとんど観察されなくなる²²⁾。

3. WHIM 症候群

(warts, hypogammaglobulinemia, infection, and myelokathexis syndrome)

定義・概念：WHIM 症候群は、ヒトパピローマウイルス感染による疣贅, 低 γ グロブリン血症, 感染, myelokathexis (末梢血では好中球減少を認めるが, 骨髄では骨髄顆粒球系細胞過形成を呈する状態) を示し, 常染色体優性遺伝形式をとる症候群である。

病因：2003年に責任遺伝子としてケモカイン受容体4 (CXCR4) をエンコードする CXCR4 が同定された²⁷⁾。CXCR4 はケモカインレセプターであり, リンパ球, 骨髄球系細胞に発現する。CXCR4 は細胞の遊走などに関わるシグナルを伝達するタンパク質で, C 末端側の細胞内領域の欠失によりシグナル伝達の制御ができなくなり, 刺激による CXCR4 の反応性の亢進が生じる。その結果, 骨髄好中球の末梢への遊走が妨げられ, 骨髄での顆粒球停滞が起きていると考えられている²⁸⁾。

疫学：これまでに28の症例が報告されている²⁸⁾。

臨床症状および合併症：ヒトパピローマウイルス (HPV) 感染による疣贅の幼児期からの多発がみられる。症例により疣贅症状の程度は様々である。同じく幼児期から肺炎, 蜂巣炎, 膿瘍などに繰り返し罹患するが, 比較的良好な臨床経過をとる。HPV 以外のウイルス感染に対する免疫能は一見したところ健常者とかわらない。またリンパ腫やリンパ増殖性疾患が合併しうる²⁸⁾。

検査：低 γ グロブリン血症, 特に IgG および IgA の低下を認める。また, 白血球減少を伴った好中球減少 (1000/ μ l 以下), 好中球機能 (遊走能, 貪食能, 殺菌能) 正常, リンパ球減少, 骨髄好中球の形態異常 (核の過分葉, 多発空泡形成, 分糸異常など), 骨髄 myeloid : erythroid 比の上昇などがみられる²⁸⁾。

診断：遺伝子解析にて診断する。

治療： γ グロブリン補充療法は感染症の罹患を減少させることができる。顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) 及び顆粒球マクロファージコロニー刺激因子 (GM-CSF) はともに好中球増加効果を得ら

れる。疣贅に対してレーザー焼灼が行われている²⁸⁾。

4. 疣贅状表皮発育異常症

(epidermodysplasia verruciformis)

定義・概念：疣贅状表皮発育異常症 (EV) は持続的かつ繰り返し播種性の疣贅出現が生じるまれな遺伝性皮膚症である。常染色体劣性遺伝形式をとる。

病因：2002年に責任遺伝子として, *EVER1/TMC6* および *EVER2/TMC8* が同定された²⁹⁾。角化細胞は皮膚において物理的防御だけでなく, IL-1 α , TNF, 種々のケモカインやサイトカインを分泌する³⁰⁾。EVER 遺伝子は, 角化細胞の小胞体膜に存在する膜貫通型タンパク質をエンコードしており, シグナル伝達に関わる働きをすると考えられているが, 詳細は不明である³¹⁾。

臨床症状および合併症：HPV 感染に伴う疣贅の多発がみられる。EV の疣贅は幼児期には良性であるが, 年齢とともに皮膚癌発症のリスクが高まっていく。10~40歳の間に皮膚癌を通常発症する³¹⁾。

診断：遺伝子解析にて診断する。

治療：確立されたものはない。

5. UNC93B 欠損症あるいは TLR3 欠損症に起因する単純ヘルペス脳炎

(herpes simplex encephalitis due to UNC93B deficiency or Toll-like receptor 3 deficiency)

定義・概念：単純ヘルペス脳炎 (HSE) は, 単純ヘルペスウイルス (HSV) により生じる急性ウイルス性脳炎である。近年, 散在性に生じる原発性免疫不全症として常染色体劣性遺伝形式をとる UNC93B 欠損症および常染色体優性遺伝形式をとる TLR3 欠損症に起因する HSE の存在が明らかにされた³²⁾。

病因：2006年に UNC93B 欠損症が HSE の遺伝的病因として最初に同定された³³⁾。また, TLR3 欠損症については, 2006年にインフルエンザ脳症と関連する遺伝子異常として報告され³⁴⁾, さらに2007年に HSE の遺伝的病因であることが報告された³⁵⁾。

UNC93B は12回貫通型膜タンパク質で, 小胞

体膜に発現している (Fig. 1). UNC93B は核酸系リガンドを認識する TLR 群 (TLR3, 7, 9) の膜貫通部位に結合する. UNC93B 欠損症の患者の細胞は, TLR3 への刺激に対して反応せず, IFN- α , IFN- β , IFN- λ を産生できない³³⁾.

TLR3 はウイルスの二本鎖 RNA を認識する (Fig. 1). TLR3 は末梢の樹状細胞や上皮細胞だけでなく, 中枢神経系の構成細胞でも発現している. 中枢神経系の免疫細胞による感染ウイルスに対する応答の低下は, より高度のウイルス増殖と細胞死を招き, HSV の初感染を重篤化するものと考えられる. 2008 年には, UNC93B1 の機能は, TLR7, TLR9 を小胞体からリソソームへ輸送することにあることが明らかにされた³⁶⁾. TLR7, TLR9 は TLR3 と同様に主としてウイルス由来の核酸を認識するレセプターである. このことから, UNC93B 欠損患者における病態は, TLR3 がウイルス由来分子の存在するリソソームに輸送されないために, TLR3 機能不全を引き起こすことが示唆される.

疫学: HSE は年間に人口 25 万人から 50 万人に 1 人の割合で発症し, そのうち約 1/3 は 20 歳未満, 約半分は 50 歳以上である³⁷⁾. TLR3 欠損症あるいは UNC93B 欠損症患者が HSE を発症する危険度は不明である.

臨床症状および合併症: 発熱, 頭痛, 種々のレベルの意識障害の他, 嘔吐などの髄膜刺激症状, けいれん, 巣症状, 性格変化や異常行動といった精神症状を呈する³⁷⁾.

UNC93B 欠損症・TLR3 欠損症患者は, HSV 以外の病原体による感染に罹患しやすいわけではない. HSV 感染については HSE に進展しやすいことが示されている.

検査³⁸⁾³⁹⁾: 髄液検査では単核球優位の細胞数増加, タンパク質の上昇, 正常範囲の糖を認める. 脳波では左右非対称的な広汎性徐波を認める. 画像検査では脳浮腫や出血性壊死を反映する像が特に片側の側頭葉にみられることが多い.

診断: HSE の診断は髄液中の HSV DNA を PCR 法で検出する³⁸⁾.

TLR3 欠損症・UNC93B 欠損症については遺伝

子解析にて診断する.

治療: HSE の治療は, 気道確保等の一般療法に加え, アシクロビルやピダラビン投与を行う³⁸⁾. 抗けいれん剤, 浸透圧利尿薬等を適宜使用する.

予後: HSE はアシクロビルによる治療で罹患後半年での死亡率は 15% となったが, 生存できても後遺症を残すことが多い⁴⁰⁾. 十分なアシクロビルによる治療を行えていなかった場合に再発することがあるとの報告があるが, 詳細は不明である³⁸⁾. UNC93B 欠損症や TLR3 欠損症と再発率・死亡率・後遺症との関連については今後の報告が待たれる.

6. その他の TLR シグナル伝達系の異常に伴う原発性自然免疫不全症

感染に対する生体防御のうち, 時間的に最も早く作動するのは自然免疫系であり, TLR に代表されるパターン認識受容体 (PRR) が外来異物認識の主体となり, 感染巣の成立を阻止する役割を担う. 多くの微生物は, 短時間に発動される自然免疫機構により, 数分から数時間のうちに感知され, 排除される. 病原体がこの最初の障壁を突破したときに, 適応免疫応答が作動し, さらに強力に病原体の排除が行われる. TLR を中心とする最近の研究で明らかにされたことは, 自然免疫応答の引き金となる各種受容体は, 特異的に病原体を認識するということである⁴¹⁾. したがって, 自然免疫応答に関わる分子の異常は, 特定の病原体に対する免疫応答を修飾し, 免疫応答が低下する場合, 結果としてその病原体の感染巣ができやすくなる状態を作り出す. 前述の TLR3 欠損と HSE の関連が示すように, 病原体の病原性が強いと重篤な結果を招くが, 逆に変異の種類によっては特定の感染症に罹患しにくくなる機能獲得型の場合も存在する. 以下に, これまでに報告されている TLR シグナルタンパクの 1 塩基多型 (SNP) や変異による機能欠損等と疾患の関連について概説する.

① MyD88 欠損症 (MyD88 deficiency)

定義・概念: MyD88 は TLR3 以外の TLR 群のシグナル伝達経路において必須のアダプター分子として働く (Fig. 1). 最近, 当教室では MyD88 の Toll/Interleukin 1 receptor (TIR) ドメインの

立体構造決定に成功し(PDB code: 2z5v), その情報をもとに構造生物学的タンパク機能解析を行っている. 2008年に常染色体劣性遺伝形式をとるMyD88欠損症がScience誌に報告された³⁾. MyD88はIRAK4のシグナル上流にありIRAK4の自己リン酸化及びIRAK1のリン酸化を誘導する. MyD88欠損症はIRAK4欠損症に類似する臨床像を呈する.

病因: MyD88はN末側のdeathドメイン(DD)とC末側のTIRドメインより構成される. 報告された9症例のうち4症例にはE52del(52番目のグルタミン酸残基欠失)の変異が, 3症例にR196C(196番目のアルギニンがシステインに変異)の変異が, R196C変異をもつ1症例はR196CとL93P(93番目のロイシンがプロリンに変異)の変異をヘテロに持っていた³⁾. E52とL93はDD内にある残基で, R196はTIR内の残基である. E52del及びL93P変異は, タンパクの安定性あるいは半減期, さらにはIRAKファミリーとのDD間相互作用の減弱に関与することでMyD88の機能低下に寄与していると考えられる. R196C変異は, タンパクの安定性には影響が無いが, 受容体とのTIR間相互作用が減弱する. R196は, TIRドメイン間で進化的に保存されている配列Box2(BBループ)に存在し, 我々の検討でもR196に変異を導入したりコンビナントタンパク質は, アダプター分子間の相互作用を減弱することが示されており(論文投稿中), 構造生物学的にR196残基がTLRシグナル伝達において重要な役割をもつことが窺える.

臨床症状: 生後まもなくより, 膿瘍形成や重症細菌感染症を繰り返す. 原因菌としては, IRAK4欠損症同様に*S. pneumoniae*や*S. aureus*が多い. 予防接種での明らかな副作用は報告されておらず, ロタウイルスやアデノウイルスに罹患したときの臨床経過は通常と変わらなかったと報告されている³⁾.

検査: 症状が重篤な時点でも, CRPが比較的低値のことが多い. リンパ球のサブセットは正常である³⁾.

診断: 遺伝子解析にて診断する.

治療: ST合剤およびペニシリンの予防投与が行われている³⁾.

予後: 報告された9症例のうち, 3名が1歳未満で感染症により死亡している. 現時点で16歳の症例では, 抗生剤の予防投与が行われており, 10年以上重篤な感染症に罹患していない³⁾.

② TLR4

TLR4はグラム陰性菌のLPSなど種々の病原体関連分子パターン(PAMPs)を認識する. TLR4のSNPのうち, D299G(299番目のアスパラギン酸残基がグリシンに変異)とT399I(399番目のスレオニン残基がイソロイシンに変異)について感染症との関連が報告されている. これらのSNPはブルセラ感染症⁴²⁾, RSウイルス感染⁴³⁾, 重症マラリア⁴⁴⁾, リケッチア感染症⁴⁵⁾に対して罹患しやすくし, レジオネラ感染⁴⁶⁾に罹患しにくくする.

③ TLR2

TLR2はTLR1あるいはTLR6とヘテロダイマーを形成して, 主としてグラム陽性菌の菌体構成成分であるリポタンパクで活性化される. TLR2のSNPとしては, R753Q(753番目のアルギニン残基がグルタミンに変異)があると結核⁴⁷⁾に罹患しやすくなり, ライム病⁴⁸⁾に罹患しにくくなるとの報告がある.

④ Mal/TIRAP

TLR2およびTLR4のアダプター分子として働くMal(MyD88-adaptor-like, TIRAP: TIR-domain-containing adaptor proteinとも呼ばれる)のS180L(180番目のセリンがロイシンに変異)をヘテロでもつ場合, 肺炎球菌感染, マラリア感染, 結核感染に罹患しにくくなるとの報告がある⁴⁹⁾.

おわりに

TLRの発見以降, 自然免疫による病原体認識機構が急速に解明されてきた. それと共に従来特定されていなかった, 多くの免疫不全症の病因病態が明らかとなりつつあるが, 今後も特定の病原体に対してのみ易感染性を示す疾患や, 今までは診断のつかなかった症例, 症状が軽度のため見過ごされている易感染性を示す症例について病態が解

明されていくことが期待される。また、これらの新しい概念の疾患群に対する治療法は γ グロブリン投与等に留まり、効果的な治療法が確立されているとは言い難い側面もある。新規治療薬の開発のためには、詳細な自然免疫系のシグナルネットワークの解析、それぞれの構成因子の機能、タンパク立体構造や原子レベルの構造情報、mutationあるいはSNPの有無によるタンパク発現量や安定性といった分子生物学的な情報のさらなる蓄積が求められることになる。

文 献

- 1) Murphy K, Travers P, Walport M. Chapter 2: Innate Immunity. In: Janeway's Immunobiology. New York: Garland Science, Taylor & Francis Group, LLC; 2008. p. 39-108.
- 2) Geha RS, Notarangelo LD, Casanova JL, Chapel H, Conley ME, Fischer A, et al. Primary immunodeficiency diseases: an update from the International Union of Immunological Societies Primary Immunodeficiency Diseases Classification Committee. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 776-94.
- 3) von Bernuth H, Picard C, Jin Z, Pankla R, Xiao H, Ku CL, et al. Pyogenic bacterial infections in humans with MyD88 deficiency. *Science* 2008; 321: 691-6.
- 4) Bochud PY, Bochud M, Telenti A, Calandra T. Innate immunogenetics: a tool for exploring new frontiers of host defence. *Lancet Infect Dis* 2007; 7: 531-42.
- 5) Hayden MS, West AP, Ghosh S. NF-kappaB and the immune response. *Oncogene* 2006; 25: 6758-80.
- 6) Zonana J, Elder ME, Schneider LC, Orlow SJ, Moss C, Golabi M, et al. A novel X-linked disorder of immune deficiency and hypohidrotic ectodermal dysplasia is allelic to incontinentia pigmenti and due to mutations in *IKK-gamma* (*NEMO*). *Am J Hum Genet* 2000; 67: 1555-62.
- 7) Courtois G, Smahi A, Reichenbach J, Doffinger R, Cancrini C, Bonnet M, et al. A hypermorphic *IkappaBalpha* mutation is associated with autosomal dominant anhidrotic ectodermal dysplasia and T cell immunodeficiency. *J Clin Invest* 2003; 112: 1108-15.
- 8) Smahi A, Courtois G, Vabres P, Yamaoka S, Heuertz S, Munnich A, 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.
- 9) Doffinger R, Smahi A, Bessia C, Geissmann F, Feinberg J, Durandy A, et al. X-linked anhidrotic ectodermal dysplasia with immunodeficiency is caused by impaired NF-kappaB signaling. *Nat Genet* 2001; 27: 277-85.
- 10) Jain A, Ma CA, Liu S, Brown M, Cohen J, Strober W. Specific missense mutations in *NEMO* result in hyper-IgM syndrome with hypohidrotic ectodermal dysplasia. *Nat Immunol* 2001; 2: 223-8.
- 11) Orange JS, Jain A, Ballas ZK, Schneider LC, Geha RS, Bonilla FA. The presentation and natural history of immunodeficiency caused by nuclear factor kappaB essential modulator mutation. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 725-33.
- 12) Courtois G, Smahi A. NF-kappaB-related genetic diseases. *Cell Death Differ* 2006; 13: 843-51.
- 13) Bustamante J, Boisson-Dupuis S, Jouanguy E, Picard C, Puel A, Abel L, et al. Novel primary immunodeficiencies revealed by the investigation of paediatric infectious diseases. *Curr Opin Immunol* 2008; 20: 39-48.
- 14) Janssen R, van Wengen A, Hoeve MA, ten Dam M, van der Burg M, van Dongen J, et al. The same *IkappaBalpha* mutation in two related individuals leads to completely different clinical syndromes. *J Exp Med* 2004; 200: 559-68.
- 15) McDonald DR, Mooster JL, Reddy M, Bawle E, Secord E, Geha RS. Heterozygous N-terminal deletion of *IkappaBalpha* results in functional nuclear factor kappaB haploinsufficiency, ectodermal dysplasia, and immune deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 900-7.
- 16) Lopez-Granados E, Keenan JE, Kinney MC, Leo H, Jain N, et al. A novel mutation in *NFKB1A/IKBA* results in a degradation-

- resistant N-truncated protein and is associated with ectodermal dysplasia with immunodeficiency. *Hum Mutat* 2008; 29: 861-8.
- 17) Smahi A, Courtois G, Rabia SH, Doffinger R, Bodemer C, Munnich A, et al. The NF-kappaB signalling pathway in human diseases: from incontinentia pigmenti to ectodermal dysplasias and immune-deficiency syndromes. *Hum Mol Genet* 2002; 11: 2371-5.
 - 18) Nishikomori R, Akutagawa H, Maruyama K, Nakata-Hizume M, Ohmori K, Mizuno K, et al. X-linked ectodermal dysplasia and immunodeficiency caused by reversion mosaicism of NEMO reveals a critical role for NEMO in human T-cell development and/or survival. *Blood* 2004; 103: 4565-72.
 - 19) Tono C, Takahashi Y, Terui K, Sasaki S, Kamio T, Tandai S, et al. Correction of immunodeficiency associated with NEMO mutation by umbilical cord blood transplantation using a reduced-intensity conditioning regimen. *Bone Marrow Transplant* 2007; 39: 801-4.
 - 20) Dupuis-Girod S, Cancrini C, Le Deist F, Palma P, Bodemer C, Puel A, et al. Successful allogeneic hemopoietic stem cell transplantation in a child who had anhidrotic ectodermal dysplasia with immunodeficiency. *Pediatrics* 2006; 118: e205-11.
 - 21) Picard C, Puel A, Bonnet M, Ku CL, Bustamante J, Yang K, et al. Pyogenic bacterial infections in humans with IRAK-4 deficiency. *Science* 2003; 299: 2076-9.
 - 22) Ku CL, von Bernuth H, Picard C, Zhang SY, Chang HH, Yang K, et al. Selective predisposition to bacterial infections in IRAK-4-deficient children: IRAK-4-dependent TLRs are otherwise redundant in protective immunity. *J Exp Med* 2007; 204: 2407-22.
 - 23) Enders A, Pannicke U, Berner R, Henneke P, Radlinger K, Schwarz K, Ehl S. Two siblings with lethal pneumococcal meningitis in a family with a mutation in Interleukin-1 receptor-associated kinase 4. *J Pediatr* 2004; 145: 698-700.
 - 24) Takada H, Yoshikawa H, Imaizumi M, Kitamura T, Takeyama J, Kumaki S, et al. Delayed separation of the umbilical cord in two siblings with Interleukin-1 receptor-associated kinase 4 deficiency: rapid screening by flow cytometer. *J Pediatr* 2006; 148: 546-8.
 - 25) Cardenes M, von Bernuth H, Garcia-Saavedra A, Santiago E, Puel A, Ku CL, Emile JF, et al. Autosomal recessive interleukin-1 receptor-associated kinase 4 deficiency in fourth-degree relatives. *J Pediatr* 2006; 148: 549-51.
 - 26) Ku CL, Picard C, Erdos M, Jeurissen A, Bustamante J, Puel A, et al. IRAK4 and NEMO mutations in otherwise healthy children with recurrent invasive pneumococcal disease. *J Med Genet* 2007; 44: 16-23.
 - 27) Hernandez PA, Gorlin RJ, Lukens JN, Taniuchi S, Bohinjec J, Francois F, et al. Mutations in the chemokine receptor gene CXCR4 are associated with WHIM syndrome, a combined immunodeficiency disease. *Nat Genet* 2003; 34: 70-4.
 - 28) Diaz GA. CXCR4 mutations in WHIM syndrome: a misguided immune system? *Immunol Rev* 2005; 203: 235-43.
 - 29) Ramoz N, Rueda LA, Bouadjar B, Montoya LS, Orth G, Favre M. Mutations in two adjacent novel genes are associated with epidermodysplasia verruciformis. *Nat Genet* 2002; 32: 579-81.
 - 30) Kupper TS, Fuhlbrigge RC. Immune surveillance in the skin: mechanisms and clinical consequences. *Nat Rev Immunol* 2004; 4: 211-22.
 - 31) Orth G. Genetics of epidermodysplasia verruciformis: Insights into host defense against papillomaviruses. *Semin Immunol* 2006; 18: 362-74.
 - 32) Casanova JL, Fieschi C, Zhang SY, Abel L. Revisiting human primary immunodeficiencies. *J Intern Med* 2008; 264: 115-27.
 - 33) Casrouge A, Zhang SY, Eidenschenk C, Jouanguy E, Puel A, Yang K, et al. Herpes simplex virus encephalitis in human UNC-93B deficiency. *Science* 2006; 314: 308-12.
 - 34) Hidaka F, Matsuo S, Muta T, Takeshige K, Mizukami T, Nunoi H. A missense mutation of the Toll-like receptor 3 gene in a patient with influenza-associated encephalopathy. *Clin Immunol* 2006; 119: 188-94.
 - 35) Zhang SY, Jouanguy E, Ugolini S, Smahi A,

- Elain G, Romero P, et al. TLR3 deficiency in patients with herpes simplex encephalitis. *Science* 2007; 317: 1522-7.
- 36) Kim YM, Brinkmann MM, Paquet ME, Ploegh HL. UNC93B1 delivers nucleotide-sensing toll-like receptors to endolysosomes. *Nature* 2008; 452: 234-8.
- 37) Whitley RJ, Gnann JW. Viral encephalitis: familiar infections and emerging pathogens. *Lancet* 2002; 359: 507-13.
- 38) Whitley RJ. Herpes simplex encephalitis: adolescents and adults. *Antiviral Res* 2006; 71: 141-8.
- 39) Elbers JM, Bitnun A, Richardson SE, Ford-Jones EL, Tellier R, Wald RM, et al. A 12-year prospective study of childhood herpes simplex encephalitis: is there a broader spectrum of disease? *Pediatrics* 2007; 119: e399-407.
- 40) Raschilas F, Wolff M, Delatour F, Chaffaut C, De Broucker T, Chevret S, Lebon P, et al. Outcome of and prognostic factors for herpes simplex encephalitis in adult patients: results of a multicenter study. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 254-60.
- 41) Akira S, Uematsu S, Takeuchi O. Pathogen recognition and innate immunity. *Cell* 2006; 124: 783-801.
- 42) Rezazadeh M, Hajilooi M, Rafiei A, Haidari M, Nikoopour E, Kerammatt F, et al. TLR4 polymorphism in Iranian patients with brucellosis. *J Infect* 2006; 53: 206-10.
- 43) Tal G, Mandelberg A, Dalal I, Cesar K, Somekh E, Tal A, et al. Association between common Toll-like receptor 4 mutations and severe respiratory syncytial virus disease. *J Infect Dis* 2004; 189: 2057-63.
- 44) Mockenhaupt FP, Cramer JP, Hamann L, Stegemann MS, Eckert J, Oh NR, et al. Toll-like receptor (TLR) polymorphisms in African children: Common TLR-4 variants predispose to severe malaria. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103: 177-82.
- 45) Balistreri CR, Candore G, Lio D, Colonna-Romano G, Di Lorenzo G, Mansueto P, et al. Role of TLR4 receptor polymorphisms in Boutonneuse fever. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2005; 18: 655-60.
- 46) Hawn TR, Verbon A, Janer M, Zhao LP, Beutler B, Aderem A. Toll-like receptor 4 polymorphisms are associated with resistance to Legionnaires' disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102: 2487-9.
- 47) Ogus AC, Yoldas B, Ozdemir T, Uguz A, Olcen S, Keser I, et al. The Arg753Gln polymorphism of the human Toll-like receptor 2 gene in tuberculosis disease. *Eur Respir J* 2004; 23: 219-23.
- 48) Schroder NW, Diterich I, Zinke A, Eckert J, Draing C, von Baehr V, et al. Heterozygous Arg753Gln polymorphism of human TLR-2 impairs immune activation by *Borrelia burgdorferi* and protects from late stage Lyme disease. *J Immunol* 2005; 175: 2534-40.
- 49) Khor CC, Chapman SJ, Vannberg FO, Dunne A, Murphy C, Ling EY, et al. A Mal functional variant is associated with protection against invasive pneumococcal disease, bacteremia, malaria and tuberculosis. *Nat Genet* 2007; 39: 523-8.

特集 小児科医に役立つ臨床遺伝学

IV. 臨床遺伝学のトピックス

感染症・免疫異常の臨床遺伝学

徳 見 哲 司 近 藤 直 実 大 西 秀 典 岐 阜 大 学 大 学 院 医 学 系 研 究 科 小 児 病 態 学
 金 子 英 雄 加 藤 善 一 郎

Key Words

ウイルス感染症
 細菌感染症
 原発性（先天性）免疫不全症

要 旨

感染症と免疫異常の臨床遺伝学には大きく二つの内容が含まれる。一つは感染症の病原微生物の検出同定にかかわる遺伝子学の応用である。もう一つは生体側の免疫異常、とくに免疫不全状態の遺伝子診断・医療である。本稿ではこの両面から近年のトピックスにつき概説する。

はじめに

感染症は細菌、ウイルスなど微生物と生体のとくに免疫系との相互関係によって成立する。感染症と免疫異常の臨床遺伝学には大きく二つの内容が含まれる。一つは感染症の病原微生物の検出同定にかかわる遺伝子学の応用である。もう一つは生体側の免疫異常、とくに免疫不全状態の遺伝子診断・医療である。

本稿では、この両面から、近年のトピックスにつき概説する。

微生物からみた感染症の臨床遺伝学

感染症をひきおこす微生物には細菌、ウイルス、真菌などがあり、その病原微生物の診断は治療管理のためにきわめて重要である。とくに、その診断を治療に早急に反映させるためには迅速な診断が求められる。近年の遺伝子学の進歩

は、この領域においてもまた大いに進み、現在では多くの微生物の診断において臨床応用が可能な状況になっている。

1. ウイルス感染症の検査室診断

麻疹など臨床症状から病原ウイルスが推定できる疾患も多いが、一方で、病原ウイルスを特定することが重要な確定診断になる場合も少ない。ウイルス感染症の病原ウイルスの検査室診断では、ぬぐい液や髄液などの適切な検体から、ウイルスの分離同定を行うことが必要である。また、血清学的な抗体測定（ペア血清）もある。しかし、これらの方法では時間がかかり、その検出率は必ずしも高くない。

近年の遺伝子学の進歩により、ウイルスの検出が polymerase chain reaction (PCR) 法や reverse transcription PCR (RT-PCR) 法を用いて短時間で行えるようになり、これらは感度も特異性も高い。感度が高い分は微量のコンタミ

ネーションに注意する必要がある。シークエンサーによる塩基配列やリアルタイムPCRも導入されている。

2. 細菌感染症の検査室診断

細菌感染症の起病菌の検査室診断では、適切な検体を用いた起病菌の分離培養、同定、血清の抗体診断などが重要である。近年、迅速診断として遺伝子診断、とくにPCR法が進められている。さらに細菌の遺伝子による分類体系が進められ、細菌のゲノムプロジェクトによるデータ蓄積も大いに進められている。これらを用いた髄膜炎の起病菌の迅速な同定などは、臨床 upstairs 極めて重要である。さらに院内感染などでは、細菌の同定を塩基配列や制限酵素を用いた方法により行い、感染経路を特定することも可能となった。耐性菌の検討にも臨床遺伝学が重要な役割を演じている。

免疫異常・易感染性の臨床遺伝学

感染症をきたしやすいことを易感染性というが、これにはいくつかの意味がある。感染症を繰り返すこと、重症な感染症をきたしやすいこと、そして、通常では感染症をきたすことが少ない微生物によって感染症をきたすことなどである。易感染性を示すとき、いくつかの状況を鑑別する必要がある。乳幼児が保育園や幼稚園などの集団生活を開始したときには、感染症、とくに気道感染を繰り返しやすい。いわゆる先天性の免疫不全症候群でなくても、先天性の異常があったり、心疾患があると感染症を繰り返すこともある。そして免疫不全の状態である。

生体防御機構のうち、感染防御機構に破綻が生じると免疫不全状態となり、細菌、ウイルス、真菌、寄生虫などに対し易感染性を示し、感染症を繰り返したり、日和見感染をおこしたり、重症な感染症に陥る。先天性に免疫系のどこかに異常が存在する場合を、原発性（先天性）免疫不全症という。後天的に続発性（二次性）に

おこる場合を続発性免疫不全症というが、このうち、とくにヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染による免疫不全症を、後天性免疫不全症候群（AIDS, エイズ）という。

本稿では、原発性（先天性）の免疫不全症を中心に、その臨床遺伝学につき最近のトピックスを概説する。

原発性（先天性）免疫不全症の臨床遺伝学

免疫システムは、自然免疫（innate immunity）と獲得免疫（acquired immunity）の大きく二つに分けられる。前者はマクロファージ、白血球、樹状細胞（dendritic cell:DC）などの食細胞が担当し、体内に侵入してきた病原体を貪食し分解する。侵入に際し、いくつかの種類のToll様受容体（Toll-like receptor, 以下TLRと略す）が働く。後者はリンパ球を中心としたシステムである。この自然免疫系の活性化が、獲得免疫系の誘導に必須である。

原発性（先天性）免疫不全症の病因、病型種類はきわめて多彩である。その分類は従来より種々試みられているが、近年、個々の病型の病因や病態が遺伝子レベルで解明されてきており、新たな分類が発表されてきている。1970年以来WHO、その後The International Union of Immunological Societies Primary Immunodeficiency Disease Classification Committeeにより、分類についてのmeetingが2～3年ごとに開かれ発表されてきた。最新の2007年Jackson Hole, WyoでのThe International Union of Immunological Societies Primary Immunodeficiency Disease Classification Committeeのmeetingにおける分類が、2007年にJ Allergy Clin Immunol¹⁾に発表されたので、本稿ではこれに基づいてトピックスを紹介する。カテゴリーとしては表¹⁾のとおりである。

免疫疾患、とくに原発性（先天性）免疫不全