

表① 重症先天性好中球減少症(SCN)の分類(筆者作成)

疾患	責任遺伝子	合併症・その他
1) 骨髄顆粒球系産生異常 Congenital neutropenia with HAX1 欠損 (Kostmann 病)	HAX1	MDS/AML 神経系異常
Congenital neutropenia with ELA2変異	ELA2	MDS/AML G-CSF レセプター遺伝子異常
Congenital neutropenia with GFI-1変異	GFI-1	B,T リンパ球異常, 単球増加
Cyclic neutropenia	ELA2	周期的単球増加
特発性好中球減少症	不明	とくになし
2) リボソーム機能障害による好中球減少症 Shwachmann-Diamond 症候群	SBDS	腺外分泌機能不全, 再生不良性貧血, MDS/AML
Dyskeratosis congenita	DKC1, TERC, TERT	汎血球減少, 皮膚色素異常, 爪異形成, 白斑
3) 顆粒輸送障害 Hermansky-Pudlak 症候群	AP3B1	部分白皮症, 低身長, 血小板機能異常
Chediak-Higashi 症候群	LYST (CHS1)	巨大顆粒, 部分白皮症, 遊走能異常 T細胞/NK細胞障害活性低下,
Griscelli 症候群	Rab27a	部分白皮症, 血球貪食症候群
Congenital neutropenia with P14 (MAPBPIP)変異	P14/MAPBPIP	部分白皮症, 低身長, 血小板機能異常
4) 免疫異常に合併する好中球減少症 Hyper IgM 症候群	CD40-L	IgG, IgA, IgE 低下
Congenital neutropenia with WASP変異	WASP	単球減少, 血小板数正常
WHIM 症候群	CXCR4	Myelokathexis, IgG 低下, 疣贅
Reticular dysgenesis	AK2	重症複合型免疫不全
5) 代謝異常等に合併する好中球減少症 糖原病 Ib 型	Glucose-6-phosphate -translocase	低血糖, 好中球走化能異常
	Glucose-6-phosphatase -C3	先天性心疾患, 尿路系異常
Barth 症候群 (3-methylglutaconic aciduria)	Taz 1	拡張型心筋症, 骨筋症, 低身長
Pearson 症候群	ミトコンドリア DNA 欠失	貧血, 腺機能不全

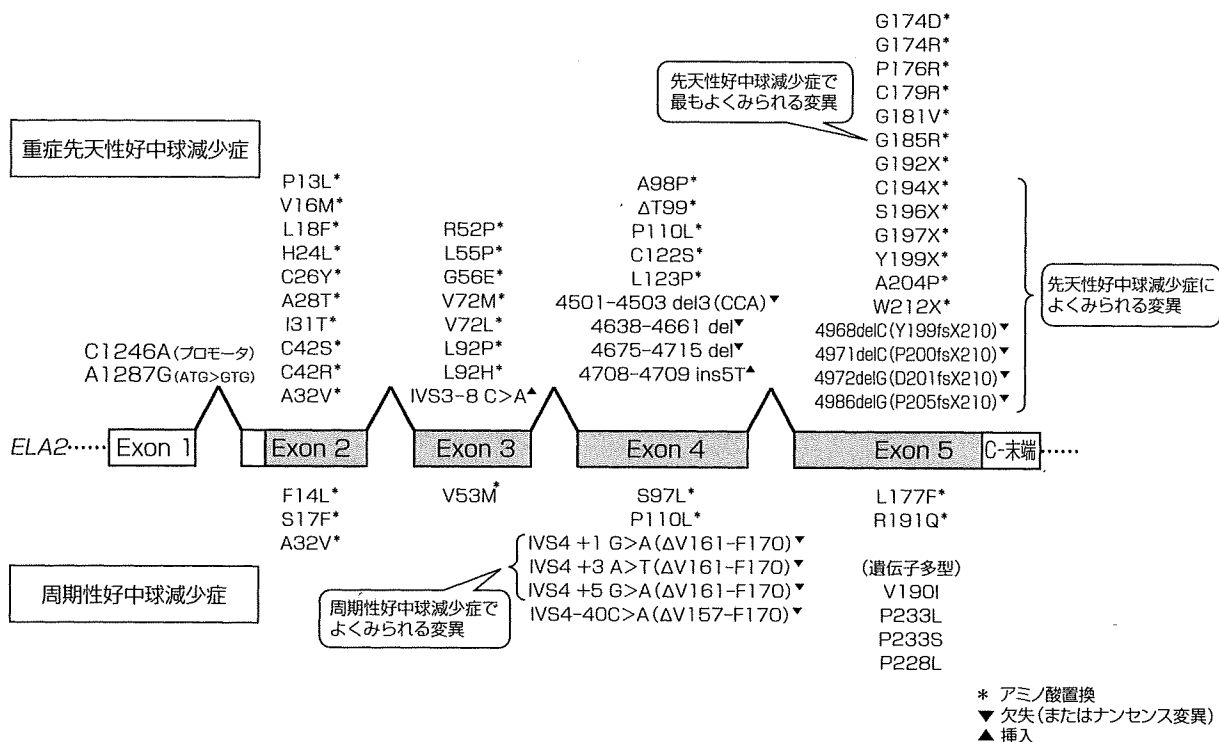


図1 重症先天性好中球減少症と周期性好中球減少症における好中球エラストラーゼ遺伝子変異 (筆者作成)

上段に示す変異は重症先天性好中球減少症に、下段に示す変異は周期性好中球減少症に認められる変異である。文献10にわれわれの新規変異を加えた。

現在までに約50種類の変異が報告されている⁶⁾⁻¹¹⁾。ELA2は19番染色体に位置し、5つのエクソンから構成されている。わが国でも約60%のSCN症例でELA2変異が認められる。図1に現在まで報告されているELA2変異部位をSCNと周期性好中球減少症に分けて示す。すべてのエクソンでの変異が報告されているものの、SCNで多く認められる変異はエクソン5であるが、周期性好中球減少症での変異部位はエクソン4, 5に集中している。しかし、両疾患で同一の変異が認められている例があり、ELA2変異と好中球減少の表現型の違いについての詳細は明らかでない¹⁰⁾。

Bensonら¹²⁾は周期性好中球減少症のモデル犬であるグレーコリー犬で、蛋白輸送に関与するアダプター蛋白群の一つであるAP3B1の遺伝子変異を同定し、NEの細胞内輸送異常がSCNと周期性好中球減少症の発症に関与するモデルを提唱した。NEを代表とする顆粒酵素はゴルジ装置で産生され小胞体から細胞膜を經由して顆粒内へと移行する。この蛋白輸送にはアダプター蛋白群が輸送蛋白としてのはたらきをしている。輸送蛋白の欠

損や異常によりリソゾームや細胞内顆粒の形成が不完全となり全身諸臓器の障害が誘導される。正常ELA2は核内でZnフィンガー転写抑制因子であるGFI-1の制御のもとに、転写後、ゴルジ装置に配置される。NEの大部分はC末端が切断されアダプター蛋白複合体(AP3)と結合し、顆粒内へと輸送されるが、一部のC末端が切断されないNEではAP3との結合が阻害されるために細胞膜へ移動して結合する。このようにNEの輸送が細胞膜に偏る場合にはSCNを引き起こし、顆粒内に偏ると周期性好中球減少と関係していることが考えられている。実際に、SCNと周期性好中球減少症の患者好中球での免疫染色から、NEの細胞内分布が明らかに異なることが報告されており、われわれも多くの顆粒内酵素、蛋白の免疫染色で、特徴的な所見を認めている¹³⁾。とくにNEは骨髄顆粒球系細胞の増殖分化に必須であるG-CSF、ならびにG-CSFレセプターを蛋白分解することが証明されており、細胞膜に集積したNEが骨髄顆粒球系細胞表面で増殖・分化にかかわる分子、あるいはアポトーシスに関連した分子に何らかの影響をもたらした結果

が成熟障害に結びついている可能性がある。

Link ら, Köllner らは異常蛋白が細胞内に蓄積することによるフォールディング病としての概念を SCN に応用している¹⁴⁾¹⁵⁾。ELA2 変異蛋白がミスフォールディング(蛋白質の折りたたみ異常)を起こすことによるフォールディング病として SCN の病因が推測されている。フォールディング病としての代表は $\alpha 1$ アンチトリプシン欠損症やプリオン病であるが, 小胞体シャペロンである BiP の発現誘導によって蛋白のミスフォールディングを同定している。SCN 患者でみられる遺伝子変異を導入された K562 細胞では BiP の mRNA の発現が wild type にくらべて 2~6 倍であったこと, 実際に患者骨髓系細胞でも高値が認められたことで証明している。これは NE の細胞内局在の異常と併せてフォールディング病の可能性を示唆している。しかし, Horwitz らの症例と, 変異遺伝子導入の結果からは必ずしも BiP の mRNA の発現上昇は有意でないことが示されており, フォールディング病としての結論は不明である。

骨髓系細胞の分化に関与する転写因子のひとつである LEF-1(cyclin D1, c-myc, c/EBP α の発現を制御している)の発現低下がすべての SCN 患者で認められている。LEF-1 の発現低下は CN の本態と考えられる病因の下流に共通した異常と考えられている¹⁶⁾。Skokova ら¹⁶⁾は SCN 患者での LEF-1 低下が G-CSF での細胞内シグナル伝達機構分子 STAT5 の恒常的活性亢進と関係しており, これが, SCN 患者の白血病発症の一つの機序の可能性を報告している。

2. HAX1 欠損症(Kostmann 症候群)

HAX1 欠損症(Kostmann 症候群)とは, 1956 年に Kostmann が常染色体性劣性遺伝形式を示す乳児遺伝性好中球減少症として第一例を報告した疾患である²⁾¹⁷⁾。Klein ら¹⁸⁾は 2007 年に本症の病因が HAX1 遺伝子のホモ接合性変異による HAX1 蛋白の欠損症であることが明らかとした。中東の症例よりポジショナルクローニングにて 1 番染色体に存在する HAX1 を同定し, W44X 変異 19 例, R86X 変異 1 例, スウェーデンの Kostmann の元祖家系から Q190X 変異の 3 種類の変異を同定した。ELA2 遺伝子変異を有する例はなく, SCN として独

立した遺伝子変異である。わが国でも Matsubara らの第一例の HAX1 欠損症例をはじめ, 合計 5 例の HAX1 欠損による SCN 症例を報告した¹¹⁾¹⁹⁾。われわれの施設に遺伝子検査の依頼があった SCN 症例での集計では ELA2 変異が 12 例, HAX1 変異が 5 例であったことから, わが国での SCN の約 70%が ELA2 変異によるものと推測される。

HAX1 遺伝子は全身諸臓器に発現し, コードされる HAX1 蛋白はミトコンドリアに選択的に存在するが, その機能や役割についての十分な解明はなされていない。HAX1 蛋白は単独での機能はなく, 種々の分子に結合することでその分子の機能を促進させる補助的役割を担っているため, HAX1 が結合しないことで, 結合すべき分子, 蛋白の機能が抑制されることになる。現在まで 10 種類くらいの結合分子, 蛋白が同定されているが, その多くはアポトーシスに関連している。HAX1 が結合することにより結合された蛋白を介してのアポトーシス抑制が認められているので, HAX1 異常症ではアポトーシス亢進が誘導される。骨髓顆粒球系細胞, 好中球での役割は, Klein らの検討では以下のものである¹⁸⁾。好中球アポトーシスへの HAX1 の関与を調べるために, TNF α で誘導される好中球アポトーシスを PI と Annexin-V の染色より FACS で解析し, HAX1 欠損好中球では有意にアポトーシスが亢進しており, HAX1 遺伝子が好中球寿命に関与していることを推測している。

また, HAX1 はミトコンドリアの内膜に存在し, ミトコンドリア膜電位を安定化, 維持する役割をしている。ミトコンドリアの膜電位変化を, バリノマイシン(K⁺ ionophore)を好中球に作用させて測定したところ, HAX1 欠損好中球では膜電位の維持が正常好中球にくらべて早期に消失していた。正常骨髓系細胞への HAX1 変異遺伝子の導入, HAX1 欠損患者細胞への HAX1 遺伝子導入実験においてミトコンドリア膜電位維持が同様な変化を認めること, 線維芽細胞への HAX1 変異遺伝子の導入による膜電位異常の出現, 患者線維芽細胞への正常 HAX1 遺伝子導入での膜電位維持の是正より, HAX1 遺伝子のミトコンドリア膜電位における役割と, 変異 HAX1 遺伝子によりその機能が障害されることが確認されている。HAX1 がミトコンドリアでのアポトー

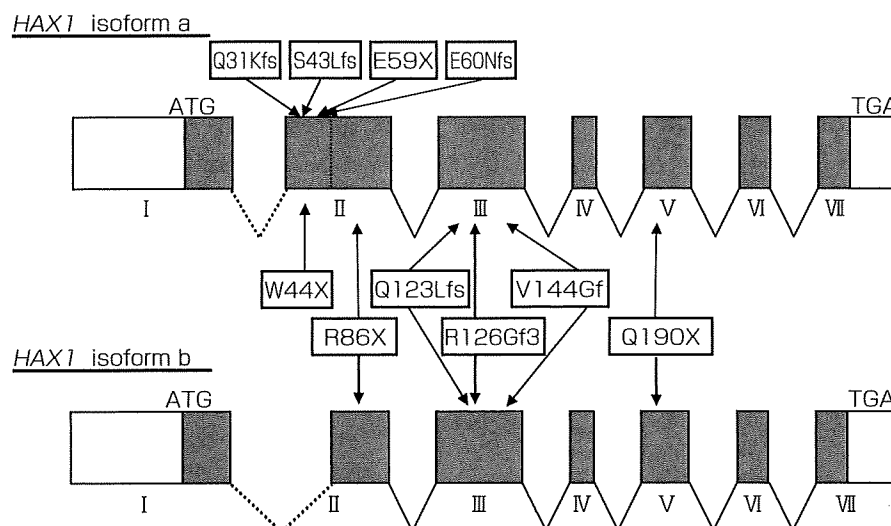


図2 Kostmann 症候群の HAX1 遺伝子変異部位 (筆者作成)

Nat Genet 39, 2007, Blood 111, 2008, J Med Genet 45, 2008, Br J Haematol 144, 2009 の文献から遺伝子変異をまとめた。

シスを制御することにより好中球減少の原因であると推測されている。

HAX1 遺伝子変異はわれわれの検討を含め 10 種類が同定されている^{11)18)~22)}(図2)。HAX1 蛋白はスプライシングにより 2 種類の蛋白, isoform a と isoform b で構成されている。Klein ら¹⁸⁾の報告では 23 例の HAX1 異常で W44X が 19 例, R86X は 1 例, Q190X がオリジナルの Kostmann 症候群家系での遺伝子変異で 3 例を同定している。わが国では現在までに 4 家系 5 例の HAX1 遺伝子変異を同定しているが R86X が 3 例, R86X と R126Gf3 の複合ヘテロ型が 1 家系である¹¹⁾。図2に構造を示すが, isoform b はエクソン 2 でコードされる部分の一部が欠除している。したがって, W44X, Q31Kfs, S43Lfs, E59X, E60Nfs 変異は isoform a のみに異常がもたらされるが, R86X, Q190X, R126Gf3, Q123Lfs, V144Gf は両方の蛋白に異常が存在する。興味あることにわが国の R86X あるいは R86X 関連変異例はすべての症例で, 好中球減少に精神発達遅滞を合併している。R86X のホモ接合体変異 3 例は難治性けいれんも存在している。以上の報告をまとめると, isoform a, b 両方に異常を示す変異例ではすべてが好中球減少に中枢神経系異常を合併するが, isoform a のみの変異では好中球減少のみの表現型となることが認められ, 遺伝子型と表現型の関係が明らかとされた¹¹⁾²⁰⁾。

HAX1 遺伝子ノックアウトマウスの解析ではマウスは協調運動障害と経口摂取不可のために生後 14 週までにすべて死亡する。摂食がうまくいかないことから生後 30 日以内の早期死亡となる²³⁾。病理所見では線状体と小脳で神経細胞のアポトーシス亢進がみられ, 加齢に伴い脾臓, 骨髄, 胸腺でリンパ球消失が認められるが, ヒトと同様な好中球減少症はみられない特徴を有している。ヒトとマウスでは好中球系細胞の分化が異なっていることを示しているが, 中枢神経系症状については一致した所見である可能性が高い。ノックアウトマウスでの所見を含め, 今後, 症例の集積と解析, ならびにヒト HAX1 蛋白の役割の解明がこれらの特徴的臨床症状を明らかにするものと期待される。

3. GFI-1 変異による先天性好中球減少症

GFI-1 は Zn フィンガー転写抑制因子で, T リンパ球系に強く発現しているが, 好中球, マクロファージ系にも発現が認められている。GFI-1 のノックアウトマウスの解析では末梢血での好中球減少と未熟単球の集積が特徴で, GFI-1 の骨髄顆粒球系分化への関与が示唆された²⁴⁾。Person ら²⁵⁾は 2 家系の GFI-1 遺伝子ヘテロ接合体変異例で, 好中球減少症と単球増加, CD4 リンパ球の減少, ナイーブ T, B 細胞の減少を認めている。GFI-1 の機能低下にもとづいた ELA2 遺伝子の過剰発

現があり、その結果、骨髄系細胞へのNEの過剰が好中球減少の原因とされている。このようにGFI-1は、ELA2の上流に存在しELA2発現を調節している転写因子であることより、ELA2そのものの異常とともにELA2調節にかかわる遺伝子群経路が骨髄顆粒球系細胞の分化に強く関係していると考えられる。

おわりに

表①にSCNの最近の分類を示しているが、多くの疾患の責任遺伝子が明らかとされている。最近同定されたものとして糖原病Ib型におけるGlucose-6-phosphatase β (G6PC3)をコードする遺伝子変異による先天性好中球減少症²⁶⁾、重症複合型免疫不全症に好中球減少症を合併するreticular dysgenesisがアデニル酸キナーゼ(AK2)の変異であることが同定されている²⁷⁾²⁸⁾。今後、責任遺伝子変異と好中球減少である表現型の関係を解明することにより、骨髄顆粒球系細胞の増殖・分化の分子レベルでの機序の詳細が明らかにされるものと思われる。

謝辞

重症先天性好中球減少症の貴重な症例を紹介いただきました西神戸医療センター小児科・松原康策先生、名古屋大学小児科・小島勢二先生、大阪市立総合医療センター・原純一先生、迫正廣先生に深謝いたします。

文献

- 1) Welte K *et al* : Severe congenital neutropenia. *Semin Hematol* 43 : 189-195, 2006
- 2) Kostmann R : Infantile genetic agranulocytosis. A review with presentation of ten new cases. *Acta Paediatr Scand* 64 : 362-368, 1975
- 3) Bonilla MA *et al* : Effects of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor on neutropenia in patients with congenital agranulocytosis. *N Engl J Med* 320 : 1574-1580, 1989
- 4) Dale DC *et al* : Severe chronic neutropenia : treatment and follow-up of patients in the Severe Chronic Neutropenia International Registry. *Am J Hematol* 72 : 82-93, 2003
- 5) Boxer LA *et al* : A molecular classification of congenital neutropenia syndromes. *Pediatr Blood Cancer* 49 : 609-614, 2007
- 6) Horwitz M *et al* : Mutations in ELA2, encoding neutrophil elastase, define a 21-day biological clock in cyclic haematopoiesis. *Nat Genet* 23 : 433-436, 1999
- 7) Dale DC *et al* : Mutations in the gene encoding neutrophil elastase in congenital and cyclic and neutropenia. *Blood* 96 : 2317-2322, 2000
- 8) Ancliff PJ : Mutations in the ELA2 gene encoding neutrophil elastase are present in most patients with sporadic severe congenital neutropenia but only in some patients with the familial form of the disease. *Blood* 98 : 2645-2650, 2002
- 9) Kawaguchi H *et al* : Dysregulation of transcriptions in primary granule constituents during myeloid proliferation and differentiation in patients with severe congenital neutropenia. *J Leukoc Biol* 73 : 225-234, 2003
- 10) Horwitz MS *et al* : Neutrophil elastase in cyclic and severe congenital neutropenia. *Blood* 109 : 1817-1824, 2007
- 11) Ishikawa N *et al* : Neurodevelopmental abnormalities associated with severe congenital neutropenia due to the R86X mutation in the HAX1 gene. *J Med Genet* 45 : 802-807, 2008
- 12) Benson KF *et al* : Mutations associated with neutropenia in dogs and humans disrupt intracellular transport of neutrophil elastase. *Nat Genet* 35 : 90-96, 2003
- 13) Massullo P *et al* : Aberrant subcellular targeting of the G185R neutrophil elastase mutant associated with severe congenital neutropenia induces premature apoptosis of differentiating promyelocytes. *Blood* 105 : 3397-3404, 2005
- 14) Köllner I *et al* : Mutations in neutrophil elastase causing congenital neutropenia lead to cytoplasmic protein accumulation and induction of the unfolded protein response. *Blood* 108 : 493-500, 2006
- 15) Grenda DS *et al* : Mutations of the ELA2 gene found in patients with severe congenital neutropenia induce the unfolded protein response and cellular apoptosis. *Blood* 110 : 4179-4187, 2007
- 16) Skokowa J *et al* : LEF-1 is crucial for neutrophil granulocytogenesis and its expression is severely reduced in congenital neutropenia. *Nat Med* 12 : 1191-1197, 2006
- 17) Carlsson G *et al* : Infantile genetic agranulocytosis, morbus Kostmann : presentation of six cases from the original "Kostmann family" and a review. *Acta Paediatr* 90 : 757-764, 2001
- 18) Klein C *et al* : HAX1 deficiency causes autosomal recessive severe congenital neutropenia (Kostmann disease). *Nat Genet* 39 : 86-92, 2007
- 19) Matsubara K *et al* : Severe developmental delay and epilepsy in a Japanese patient with severe congenital neutropenia due to HAX1 deficiency. *Haematologica*

- 92 : e123-125, 2007
- 20) Germeshausen M *et al* : Novel *HAX1* mutations in patients with severe congenital neutropenia reveal isoform-dependent genotype-phenotype associations. *Blood* 111 : 4954-4957, 2008
- 21) Carlsson G *et al* : Central nervous system involvement in severe congenital neutropenia : neurological and neuropsychological abnormalities associated with specific *HAX1* mutations. *J Intern Med* 264 : 388-400, 2008
- 22) Smith BN *et al* : Homozygous *HAX1* mutations in severe congenital neutropenia patients with sporadic disease : a novel mutation in two unrelated British kindreds. *Br J Haematol* 144 : 762-770, 2009
- 23) Chao JR *et al* : Hax1-mediated processing of HtrA2 by Parl allows survival of lymphocytes and neurons. *Nature* 452 : 98-102, 2008
- 24) Karsunky H *et al* : Inflammatory reactions and severe neutropenia in mice lacking the transcriptional repressor Gfi1. *Nat Genet* 30 : 295-300, 2002
- 25) Person RE *et al* : Mutations in proto-oncogene *GFII* cause human neutropenia and target *ELA2*. *Nat Genet* 34 : 308-312, 2003
- 26) Boztug K *et al* : A syndrome with congenital neutropenia and mutations in *G6PC3*. *N Engl J Med* 360 : 32-43, 2009
- 27) Pannicke U *et al* : Reticular dysgenesis (aleukocytosis) is caused by mutations in the gene encoding mitochondrial adenylate kinase 2. *Nat Genet* 41 : 101-105, 2009
- 28) Lagresle-Peyrou C *et al* : Human adenylate kinase 2 deficiency causes a profound hematopoietic defect associated with sensorineural deafness. *Nat Genet* 41 : 106-111, 2009

KOBAYASHI Masao

こばやし・まさお

1953年, 鳥取県生まれ

1978年, 広島大学医学部卒業

1983年, 同大学大学院修了(医学博士)

1983年, 同大学医学部小児科学 助手

1994~96年, 米国サウスカロライナ医科大学小児病院留学

1996年, 広島大学医学部附属病院 講師

1998年, 同大学教育学部幼児保健学 教授

2003年, 同大学大学院医歯薬学総合研究科小児科学 教授(現職)

2006年, 同大学医学部医学科長

2009年, 同大学大学院医歯薬学総合研究科科長

専門は, 小児科学, 小児血液腫瘍学

研究テーマは, 小児血液疾患の病因・病態解析, 造血幹細胞移植

趣味は野球観戦(阪神タイガースの熱狂的ファン)

= 原著論文 =

HAX1 遺伝子変異を有する重症先天性好中球減少症に合併する 中枢神経症状の検討

石川 暢恒 小林 正夫

要旨 HAX1 はミトコンドリア内膜での膜電位をコントロールすることでアポトーシス抑制因子として作用するのみならず、多くのウイルスや細胞質内蛋白質と結合して多彩な機能を有する蛋白質である。我々は本邦の HAX1 遺伝子変異を有する重症先天性好中球減少症が中枢神経症状を呈することを報告してきた。今回、HAX1 遺伝子変異症例の自験例 5 例に、文献報告例 39 例の詳細を加えて、中枢神経症状、遺伝子変異との関係について検討した。その結果、自験例 5 例と文献報告例 7 例の合計 12 例が認知機能障害を有しており、10 例がてんかんを発症していた。HAX1 はスプライシングにより 2 つのアイソフォーム (アイソフォーム a, b) が形成されるが、12 例全例の変異部位が、アイソフォーム a, b 両方に影響する変異であり、アイソフォーム a のみに影響する変異例では神経症状を呈さないことから、両方のアイソフォームが影響を受けることによって中枢神経系の機能障害を生じることが示唆された。

見出し語 HAX1, 中枢神経症状, 遺伝子変異, アイソフォーム, 重症先天性好中球減少症

はじめに

HAX1 は、細胞内のシグナル伝達に関与する分子として 1997 年に見出された¹⁾が、その後、多くの細胞内蛋白質やウイルス蛋白質と相互作用し、細胞骨格形成やアポトーシスにも関与することが明らかにされた²⁾⁻⁶⁾。HAX1 遺伝子は染色体 1q21.3 上に存在し、7 つのエクソンから成る。エクソン 2 に存在するスプライシングサイトの違いにより、2 種類のアイソフォーム (アイソフォーム a, b) が存在する。この 2 種類のアイソフォームの存在形式の違いにより臨床病型が異なることが、最近明らかにされた⁷⁾。HAX1 は多くの組織や細胞型で発現が認められ、細胞内では主にミトコンドリアに存在している⁸⁾。ミトコンドリア内膜の膜電位を保つ作用を有し、その発現量と細胞死との間には負の相関が存在することから、細胞死に関与する分子と考えられており、アポトーシスに関しては、caspase-9 を介する経路を抑制することが明らかにされている⁹⁾。一方、重症先天性好中球減少症 (severe congenital neutropenia, 以下 SCN) は、1) 末梢血にて好中球の慢性的な減少 (< 500/ μ l)、2) 骨髄にて骨髄顆粒球の低形

成や前骨髄球から骨髄球以降の成熟障害が観察され、臨床的には乳児期から重症感染症を繰り返す先天性免疫不全症の 1 型である。原因遺伝子としては、*ELA2*, *GFII*, *WAS*, *P14* などが明らかにされており、種々の原因を包含する症候群と考えられている¹⁰⁾。最近、重症先天性好中球減少症の原因遺伝子の一つとして HAX1 が同定され¹¹⁾、我々は HAX1 遺伝子変異を有する SCN は中枢神経系異常を呈することを報告した¹²⁾¹³⁾。今回は、HAX1 遺伝子変異によって生じる中枢神経症状の特徴について文献例も併せて検討を行った。

I 方 法

SCN の自験例として、臨床症状、末梢血所見、骨髄所見より確定診断され、*ELA2*, *HAX1*, *GFII*, *WAS*, *P14* の各遺伝子が解析された 18 例 (男性 11 例、女性 7 例) のうち HAX1 に変異がみられた 5 例を対象とした。臨床像については診療録の記載をもとに、後方視的に検討した。発達指数の評価には新版 K 式または遠城寺式の発達評価スケールを用いた。中枢神経症状について遺伝子変異別に検討した後、中枢神経症状を有する HAX1 遺伝子変異群については、自験例に加え、過去の HAX1 遺伝子変異報告例 (39 例) を検索¹⁴⁾⁻¹⁶⁾し、中枢神経症状の記載のある 7 例を抽出¹⁷⁾¹⁸⁾し、変異部位とアイソフォームとの関連についても検討した。

II 結 果

SCN の自験例 18 例中 5 例に HAX1 遺伝子変異が認められた。HAX1 遺伝子変異群ではエクソン 2 の 256C > T による R86X 変異のホモ接合体が 3 例にみられ、一方のアレルに R86X が存在し、もう一方のアレルにはエクソン 3 内の 376-

第 50 回日本小児神経学会総会推薦論文

広島大学大学院医歯薬学総合研究科小児科学

連絡先 〒734-8551 広島市南区霞 1-2-3

広島大学大学院医歯薬学総合研究科小児科学 (石川暢恒)

E-mail: ishikan(a)hiroshima-u.ac.jp

(受付日: 2008. 12. 19, 受理日: 2009. 3. 5)

434の59塩基欠失によりフレームシフト変異を生じるR126fsX128変異が存在する複合ヘテロ変異が2例にみられた¹³⁾(表1)。5例ともアイソフォームa, b両方に影響する変

異であり(図1), 全例に発達遅滞が認められ, うちR86X変異のホモ接合体3例はてんかんも合併していた。

文献報告例においても, 中枢神経症状を有するHAX1遺伝

表1 HAX1欠損症の神経学的特徴と遺伝子変異

症例(年齢)	精神運動発達遅滞・DQ, IQ(測定年齢)	けいれん発作(発症年齢): 治療薬	脳波所見	頭部 画像所見	遺伝子変異
1(9歳)	+・57(3歳) 23(7歳)	+・非定型欠伸発作 (4歳): VPA, CLB, ESM	両側頭頂・後頭部に 多棘徐波	異常なし	R86X
2(13歳)	+・60(4歳)	+・複雑部分発作 +・強直間代発作(9歳): CZP	不規則な全般性棘徐波	異常なし	R86X
3(13歳)	+・40(5歳)	+・複雑部分発作(9歳): DZP	多焦点性棘波	軽度大脳萎縮	R86X
4(5歳)	+・52(4歳)	—		異常なし	R86X/R126fs
5(4歳)	+・70(4歳)	—		異常なし	R86X/R126fs
6(13歳)	+	+		異常なし	Q123fs
7(8カ月で死亡)	不明	+(3カ月)		異常なし	V144fs
8(23歳)	+・67(11歳)	+・短時間の意識消失発作	後頭部の徐波	異常なし	Q190X
9(22歳)	+・78(11歳) AD/HD	+・大発作(14歳): VPA	全般性または多焦点性発射	異常なし	Q190X
10(13歳で死亡)	認知障害	+・BECT(11歳)	中心・側頭部に突発波	異常なし	Q190X
11(18歳)	+/-・84(12歳)	+・大発作(11歳): VPA	全般性発射, 中心・側頭部に突発波	異常なし	Q190X
12(8歳)	+	+・ミオクロニー発作 (9カ月): LTG, PB	両側大脳半球に鋭徐波	異常なし	R86X

* 症例1~5は自験例, 6~11は文献例

VPA: sodium valproate, CLB: clobazam, ESM: ethosuximide, CZP: clonazepam, DZP: diazepam, LTG: lamotrigin, PB: phenobarbital, AD/HD: 注意欠陥/多動性障害, BECT: 中心・側頭部に棘波をもつ小児良性てんかん

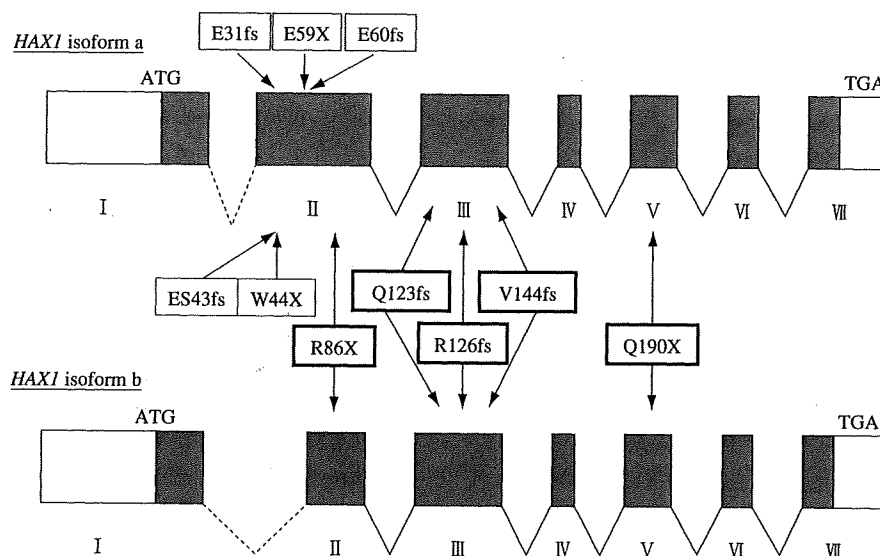


図1 HAX1変異部位とアイソフォームの関係

自験例および過去の文献例をまとめた。E31fs, S43fs, W44X, E59X, E60fsの各変異はアイソフォームaのみに影響する。一方, R86X, Q123fs, R126fs, V144fs, Q190Xの各変異はアイソフォームa, b両方に影響する。

子変異症例の変異部位は、R86Xが1例、Q123fsが1例、V144fsが1例、Q190Xが4例であり、全例でアイソフォームa, b両方に影響する部位であった(図1)。

Ⅲ HAX1欠損症患者の臨床症状・自験例

全例で化膿性髄膜炎や脳炎など重症中枢神経感染症の既往は認めない。なお、家系内で片方のアレルのみの変異例では血液学的にも神経学的にも異常所見は認められなかった。表1に自験例および文献報告例をまとめた。

症例1：9歳男児，R86X変異のホモ接合体。

乳児期から精神運動発達遅滞が認められ、重症度は加齢に伴い顕著となった。また、乳児期より発育遅延も認められた。4歳以降はてんかんを合併した。発作型は非定型欠伸発作と考えられ、発作間歇時脳波では両側頭頂・後頭部優位に多棘徐波が繰り返し出現していた。発作はsodium valproate, clobazam, ethosuximideにより減少したが、完全抑制には至っていない。2歳時に施行された頭部CT、6歳および8歳時に施行された頭部MRIでは明らかな異常所見は認められなかった。

症例2：13歳女児，R86X変異のホモ接合体。

乳児期から精神運動発達遅滞が認められ、9歳以降でてんかんを合併した。1歳9カ月時にHLA一致の同胞より骨髄移植を受け、その際前処置として、busulfanとcyclophosphamideを含む化学療法が施行された。放射線照射は行われなかった。移植後は移植片対宿主病(GVHD)予防のため、cyclosporinおよび短期間のmethotrexateが投与されたが、軽度の慢性GVHDを発症した。骨髄移植後に好中球減少は改善したが、発達遅滞傾向の改善は認められなかった。てんかんの発作型は時に二次性全般化を伴う複雑部分発作と考えられ、嘔吐を伴う意識消失発作の重積も経験された。発作間歇時脳波では右後頭部優位に全般性棘徐波複合が認められた。発作はclonazepamにて抑制されている。10歳時に施行された頭部MRIでは異常所見は認められなかった。

症例3：13歳女子，R86X変異のホモ接合体。

乳児期より精神運動発達遅滞が認められた。身体発育の遅延傾向も認められた。5歳時および6歳時に発熱時のけいれん重積が認められ、9歳より呼吸停止を伴う意識消失発作が認められるようになった。発作間歇時脳波では両側頭頂後頭部優位に多焦点性棘波が認められた。9歳時に施行された頭部CTでは軽度大脳萎縮が認められた。発作はdiazepamにてほぼ抑制されている。

症例4, 5：

症例4：5歳男児，R86X変異とR126fsX128変異の複合ヘテロ接合体，症例5：4歳女児，R86X変異とR126fsX128変異の複合ヘテロ接合体。

症例4, 症例5は同胞例である。症例4は乳児期以降中等度の発達遅滞が認められたが、解析時点ではてんかんの合併は認められない。5歳時の頭部MRIでは異常所見は認められ

なかった。5歳時にHLA一致の非血縁ドナーから骨髄移植が施行された。前処置として、fludarabine, melphalan, 抗ヒトリンパ球免疫グロブリンが投与され、total lymphoid irradiation (4Gy)も施行された。GVHD予防にtacrolimusと短期間のmethotrexate投与が行われた。骨髄移植後も認知機能に明らかな改善は認められない。症例5は症例4に比し軽度の発達遅滞であり、兄と同様でてんかんの合併は認められない。

Ⅳ 考 察

SCNにおける遺伝子変異の頻度は、過去の報告および我々の検討でもELA2遺伝子変異が約60%、HAX1遺伝子変異が約30%であり、原因遺伝子として主にELA2とHAX1の2つに大別される¹¹⁾。しかし、ELA2遺伝子変異群では全例で中枢神経症状を呈さないのに対し、HAX1遺伝子変異群では中枢神経症状を呈する。ELA2遺伝子は好中球エラストラーゼをコードする遺伝子であり、ELA2の変異は小胞体ストレス応答の結果、好中球減少をもたらす¹²⁾¹³⁾。一方、HAX1はミトコンドリア内膜の膜電位を保つ作用を有し、その欠失は骨髄前駆細胞内にチトクロムCを放出し、好中球におけるアポトーシスを亢進させる¹⁴⁾。また、心筋においてもHAX1はcaspase-9を抑制することでアポトーシスを抑制する効果があることが示されている¹⁵⁾が、中枢神経系におけるメカニズムについては明らかになっていない。ノックアウトマウスを用いた実験では、生後14週までに協調運動障害や経口摂取不可能が原因となり全例死に至る¹⁶⁾。組織レベルでは小脳や線条体でニューロンのアポトーシスが亢進し、骨髄、脾臓、胸腺においてリンパ球の減少が観察されるが、好中球減少は認められないことから、マウスにおいては少なくとも血液系に作用するメカニズムはヒトとは異なっていることが推測される。

KleinらがSCNの原因遺伝子としてHAX1を同定した最初の報告には、中枢神経合併症については触れられていない¹¹⁾。その報告の中で、23例のSCNにHAX1遺伝子変異を同定しているが、W44X変異のホモ接合体が19例、Q190X変異のホモ接合体が3例であり、R86X変異のホモ接合体が1例であった。W44X変異とQ190X変異はアイソフォームaのみに影響する変異であり、アイソフォームbには影響しない(図1)。後にアイソフォームと中枢神経症状が密接に関係することが明らかとなったが、その報告の中で、アイソフォームaのみに影響する変異を有する23例中全例で中枢神経症状を合併しなかったのに対して、アイソフォームa, b両方に影響する変異を有する6例全例で中枢神経症状を合併していたことが述べられている⁷⁾。今回我々が解析した5例に、文献報告上、中枢神経症状の記載のあるHAX1遺伝子変異例7例を併せて検討した結果、12例全例で中枢神経症状の合併がみられたことより、アイソフォームbの発現の有無により神経症状の発症が左右されることが強く裏付けられた。また、自験例5例の遺伝子変異を検討すると、全例にR86X変異が含まれている。このことは本邦における創始者効果を示唆している可能

性があり、今後の症例の集積や家系内での詳細な検索が必要であると考えられた。我々は正常ヒト末梢白血球および中枢神経組織においてアイソフォーム a, b の mRNA レベルでの発現を検討し、中枢神経系においても血液細胞と同様に両方のアイソフォームの発現を確認した¹³⁾。Carlsson らは臓器別に HAX1 アイソフォーム a, b それぞれの mRNA レベルでの発現を検討し、アイソフォーム a の方が b に比べ約 20 から 50 倍多く発現していたことを報告している¹⁴⁾。また、アイソフォーム a, b ともに各臓器で発現しているが、骨髄においてはアイソフォーム b の発現量が極めて少なく測定限界近くであったのに対して、脳においては一定レベルの発現が認められたことから、アイソフォーム a のみに影響する変異群においては、残存するアイソフォーム b の発現量が元々少ないために血液異常が顕性化した可能性が考えられる。

症例ごとの臨床症状を検討すると、自験例 5 例全例に精神運動発達遅滞が認められ、R86X 変異のホモ接合体を有する自験例 3 例ではてんかんの合併が認められた。主な発作型は 2 例で自律神経症状を伴う複雑部分発作が疑われ、1 例で非定型欠神発作が推測された。非定型欠神発作を呈する 1 例においては複数の抗てんかん薬が使用されたが、残りの 2 例については単剤でコントロールされた。症例数は少ないものの、少なくとも複雑部分発作を呈する 2 例については発作回数が少ないため、けいれん発作自体が発達遅滞を生じさせた可能性は低いと考えられる。過去の報告例では、乳児期に死亡した 1 例以外 6 例全例で何らかの認知機能障害が存在した。また、7 例全例がけいれん発作を生じており、てんかん発症年齢が記載されている 5 症例では 11 歳が 2 例、14 歳が 1 例であり、思春期発症が 3 例であったが、3 カ月と 9 カ月が 1 例ずつと乳児期発症も 2 例認められた。自験例も含め、てんかん発症は比較的年長になってから生じる傾向がみられたが、乳児期早期に発症している症例も存在することから、必ずしも年齢に依存しないことが示唆された。また、脳波所見が記載されている 5 症例では、2 例で全般性に、1 例で後頭領域に、2 例で中心・側頭部にてんかん性発射が認められた。てんかん合併例の自験例 3 例および文献例 2 例では広汎な領域からてんかん性発射が観察されており、大脳皮質の広汎な領域に病的変化が生じていることを反映しているのかもしれない。しかし、神経放射線学的検討では、軽度の大脳萎縮を 1 例に認めたのみであり、大脳容量に明らかな変化をもたらすようなアポトーシスが生じている可能性については疑問が残る。自験例では症例 2 と症例 4 は骨髄移植を施行され、移植前後で血液所見には改善が認められたが、神経症状の改善は認められなかった。また、骨髄移植前より発達遅滞が生じており、骨髄移植非施行例においても中枢神経症状が認められることから、化学療法や放射線療法の影響も否定的である。

アイソフォーム a, b 両方に影響する変異を有する HAX1 遺伝子変異例のみが中枢神経症状を呈することから、代償機能の働かない HAX1 の完全欠損が中枢神経組織の機能的な障害

を生じていると考えられる。しかし、HAX1 は多様な細胞内蛋白質と相互作用し、その下流に多数の因子が存在するため、HAX1 の欠損によりもたらされる中枢神経症状が純粋にアポトーシスのみに起因するのかどうかについては今後の検討課題である。

貴重な症例をご紹介いただきました名古屋大学小児科小島勢二先生、西神戸医療センター小児科松原康策先生、信州大学小児科塩原正明先生、大阪市立総合医療センター小児血液腫瘍科迫 正廣先生・原統一先生に深謝いたします。

本論文の要旨は第 50 回日本小児神経学会総会（2008 年 5 月、東京）にて発表した。

文 献

- 1) 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.
- 2) Cilenti L, Soundarapandian MM, Kyriazis GA, et al. Regulation of HAX-1 anti-apoptotic protein by Omi/HtrA2 protease during cell death. *J Biol Chem* 2004; **279**: 50295-301.
- 3) Ortiz DF, Moseley J, Calderon G, Swift AL, Li S, Arias IM. Identification of HAX-1 as a protein that binds bile salt export protein and regulates its abundance in the apical membrane of Madin-Darby canine kidney cells. *J Biol Chem* 2004; **279**: 32761-70.
- 4) Radhika V, Onesime D, Ha JH, Dhanasekaran N. Galpha 13 stimulates cell migration through cortactin-interacting protein Hax-1. *J Biol Chem* 2004; **279**: 49406-13.
- 5) Vafiadaki E, Sanoudou D, Arvanitis DA, Catino DH, Kranias EG, Kontogianni-Konstantopolous A. Phospholamban interacts with HAX-1, a mitochondrial protein with anti-apoptotic function. *J Mol Biol* 2007; **367**: 65-79.
- 6) Gallagher AR, Cedzich A, Gretz N, Somlo S, Witzgall R. The polycystic kidney disease protein PKD2 interacts with Hax-1, a protein associated with the actin cytoskeleton. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; **97**: 4017-22.
- 7) Germeshausen M, Grudzien M, Zeidler C, et al. Novel HAX1 mutations in patients with severe congenital neutropenia reveal isoform-dependent genotype-phenotype associations. *Blood* 2008; **111**: 4954-7.
- 8) Shaw J, Kirshenbaum LA. Hax-1 represses postmitochondrial caspase-9 activation and cell death during hypoxia-reoxygenation. *Circ Res* 2006; **99**: 336-8.
- 9) Welte K, Zeidler C, Dale DC. Severe congenital neutropenia. *Semin Hematol* 2006; **43**: 189-95.
- 10) 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.
- 11) Klein C, Grudzien M, Appaswamy G, et al. HAX1 deficiency causes autosomal recessive severe congenital neutropenia (Kostmann disease). *Nat Genet* 2007; **39**: 86-92.
- 12) Matsubara K, Imai K, Okada S, et al. Severe developmental delay and epilepsy in a Japanese patient with severe congenital neutropenia due to HAX1 deficiency. *Haematologica* 2007; **92**: e123-5.
- 13) Ishikawa N, Okada S, Miki M, et al. Neurodevelopmental

- abnormalities associated with severe congenital neutropenia due to the R86X mutation in the HAX1 gene. *J Med Genet* 2008; **45**: 802-7.
- 14) Carlsson G, van't Hooft I, Melin M, et al. Central nervous system involvement in severe congenital neutropenia: neurological and neuropsychological abnormalities associated with specific HAX1 mutations. *J Intern Med* 2008; **264**: 388-400.
- 15) Rezaei N, Chavoshzadeh Z, Alaei OR, Sandrock I, Klein C. Association of HAX1 deficiency with neurological disorder. *Neuropediatrics* 2007; **38**: 261-3.
- 16) Smith BN, Ancliff PJ, Pizzey A, Khwaja A, Linch DC, Gale RE. Homozygous HAX1 mutations in severe congenital neutropenia patients with sporadic disease: a novel mutation in two unrelated British kindreds. *Br J Haematol* 2009; **144**: 762-70.
- 17) Grenda DS, Murakami M, Ghatak J, et al. Mutations of the ELA2 gene found in patients with severe congenital neutropenia induce the unfolded protein response and cellular apoptosis. *Blood* 2007; **110**: 4179-87.
- 18) Köllner I, Sodeik B, Schreek S, et al. Mutations in neutrophil elastase causing congenital neutropenia lead to cytoplasmic protein accumulation and induction of the unfolded protein response. *Blood* 2006; **108**: 493-500.
- 19) Chao JR, Parganas E, Boyd K, Hong CY, Opferman JT, Ihle JN. Hax1-mediated processing of Htr A2 by Parl allows survival of lymphocytes and neurons. *Nature* 2008; **452**: 98-102.

Neurological Findings in Severe Congenital Neutropenia with HAX1 Mutations

Nobutsune Ishikawa, MD and Masao Kobayashi, MD

Department of Pediatrics, Hiroshima University Graduate School of Biomedical Sciences, Hiroshima

HAX1 is an anti-apoptotic factor with multiple functions that controls the integrity of the inner mitochondrial membrane potential and interacts with various viruses and cellular proteins. We have already reported that severe congenital neutropenia (SCN) with HAX1 mutations produces neurological symptoms. In this report, we studied the correlation between the neurological symptoms and genetic mutations in all reported cases of HAX1-deficient SCN, including our five cases. Twelve of the 40 patients with HAX1-deficient SCN had cognitive impairment and ten of these 12 patients suffered from epilepsy. Based on transcription, HAX1 has two isoforms: isoforms a and b. Neurological symptoms were found in HAX1-deficient patients with mutations in the HAX1 gene affecting both transcript variants, while they were not found in those affecting isoform a only. These results suggest that impairment of both of HAX1 isoforms leads to neurological dysfunction.

No To Hattatsu 2009; **41**: 415-9

＝ 訂 正 ＝

本誌第41巻第5号表紙に掲載されました写真の右側の図に校正ミスがありました。訂正箇所をここに記し、深くお詫びいたします。

なお、論文中の図2 ECD-SPECT 所見 (2009;41:362) には、誤りはありません。

(誤) 右図のLの位置：左側

(正) 右図のLの位置：右側

診断と治療社編集部

Posterior reversible encephalopathy syndrome と考えられた7例の検討

広島大学小児科¹⁾, 国立病院機構呉医療センター小児科²⁾
石川 暢恒¹⁾ 川口 浩史¹⁾ 宮河真一郎¹⁾²⁾
佐藤 貴¹⁾ 西村真一郎¹⁾ 小林 正夫¹⁾

要 旨

今回小児における PRES 7例の臨床像を検討した結果, 急性期の症状や画像変化は同じでも神経学的予後不良例2例が含まれることを見出した. いずれも性格変化や退行を来した後にてんかんで発症した. 神経予後を規定する因子について検討したところ, 急性期の痙攣回数や画像上の病変の広汎性は神経学的予後と関係する可能性は低いと考えられた. 神経学的に後遺症を遺した2例とも EB ウイルス関連疾患が基礎疾患として存在し, 意識障害が遷延した. 急性期所見は PRES に一致しても, 基礎疾患に EB ウイルス感染症を有し, 意識障害が遷延する場合は神経予後に影響を及ぼす可能性を考慮すべきだと考えられた.

キーワード: posterior reversible encephalopathy syndrome, EB ウイルス, 痙攣, てんかん, 神経学的予後

はじめに

posterior reversible encephalopathy syndrome (以下 PRES) は, 当初 Hinchey らによって reversible posterior leukoencephalopathy syndrome (RPLS) として提唱された臨床的, 神経放射線学的症候群である¹⁾. 種々の基礎疾患を背景に, 嘔吐, 視覚障害, 意識障害, 痙攣で急激に発症し, 急性期の画像検査で後頭葉の白質を中心に多くは可逆性の変化を示す. 免疫抑制剤の投与や高血圧の関与が指摘されているが, それらが存在しない症例も認められる²⁾. その後多くの報告があり, 病変の存在部位が必ずしも白質だけではなく, 白質と灰白質の両方であることから Casey らは同じ疾患概念に対し PRES という名称を使用した³⁾. PRES は急性期の症候, 画像変化を診断の根拠としているため, 多様な病因を含む疾患概念である. その特徴的な経過から共通の病態として血管原性浮腫が本態を為し³⁾⁴⁾, 一部では細胞性浮腫から神経細胞死や血管障害から血管壊死に至ると考えられている²⁾⁴⁾. 神経学的予後は多くの症例で良好であるが, 一部には予後不良例も指摘されており, 必ずしも reversible の経過を辿るとは限らない²⁾⁵⁾.

今回小児における PRES の臨床像を検討した結果, 急性期の症状や画像変化は同じでも神経学的予後不良例が含まれることを見出し, 予後不良因子について考察した.

対象と方法

1999年から2006年の8年間に基礎疾患のため広島大学病院小児科に入院中に急激な意識障害や嘔吐, 視覚異常, 痙攣にて発症し, 画像検査にて PRES に特徴的な一過性かつ後頭部優位の病変を認めた7例を PRES と診断し, 急性期の病変部位, 痙攣回数, 使用された抗痙攣剤, 神経学的予後について後方視的に検討した. 画像検査としては, MRI により評価した. 7例の基礎疾患は EB ウイルス関連疾患2例 (慢性活動性 EB ウイルス感染症で臍帯血移植後1例, EB ウイルス関連血球貪食症候群1例), 急性リンパ性白血病2例, Fanconi 貧血1例, 赤芽球ろう (敗血症性ショック) 1例, 悪性リンパ腫1例, 紫斑病性腎炎1例であった. 男児3例, 女児4例で, PRES 発症時の年齢は2歳から16歳であった. また, 予後追跡期間は最短1年間, 最長8年間であった (表1).

結 果

PRES 発症時には5例が免疫抑制剤を使用中であり, cyclosporine が3例, tacrolimus が1例に投与されていた. steroid は免疫抑制剤として単独使用が1例, 他の免疫抑制剤との併用中が4例であった. 症例2 (赤芽球ろう・敗血症性ショック) は腹膜透析離脱後, 症例6 (急性リンパ性白血病) は白血球減少及び発熱のため3日前より化学療法中止中であり, PRES 発症時には免疫抑制剤は使用していなかった. また, 発症時の高血圧は7例中6例に認め, 全例で速やかに降圧療法が行われた. 1例は発症直後には正常血圧であったが, 2

表1 7症例の概要

基礎疾患	年齢	性別	治療状況	使用薬剤 (免疫抑制剤)	痙攣回数 (急性期)	痙攣様式	予後	高血圧
①紫斑病性腎炎	10	F	化学療法中	steroid	1回	CPS → GTCS	Dead (真菌性肺炎)	+
②赤芽球ろう →敗血性ショック	16	M	血液透析 離脱後		複数回	GTCS		+
③悪性リンパ腫・好酸球 性肺炎	14	M	化学療法中	CsA + steroid	複数回 (嘔吐+)	CPS → GTCS		+
④ Fanconi 貧血	10	M	骨髄移植後 (GVHD)	tacrolimus + steroid	複数回	SPS → GTCS		+
⑤急性リンパ性白血病	2	F	3日前より 化学療法中止		1回 (嘔吐+)	CPS → GTCS	Dead (原疾患の悪化)	- → +
⑥慢性活動性 EB ウイル ス感染症	6	F	臍帯血移植後	CsA + steroid + AraC + etoposide	0回 (意識障害+) (嘔吐+)		Epilepsy → Dead (突然死)	+
⑦ EB ウイルス HPS	6	F	化学療法中	CsA + steroid + AraC + etoposide	1回 (嘔吐+)	CPS	Epilepsy	+

CsA : cyclosporine A, CPS : 複雑部分発作, GTCS : 全般性強直間代発作, SPS : 単純部分発作, HPS : 血球貪食症候群

時間後に高血圧を呈した。発症時の臨床徴候は痙攣を6例に認め、内3例は複数回認めた。3例とも発症後の血圧は降圧療法により速やかに正常化していた。1例は意識障害を認めたが、明らかな痙攣は認めなかった。痙攣様式としては、全般性強直間代発作が1例、単純部分発作から2次性全般化に至ったのが1例、複雑部分発作から2次性全般化に至ったのが3例、複雑部分発作のみを呈したのが1例であった。痙攣を複数回認めた3例とも diazepam 投与後も痙攣を繰り返し、phenytoin 静注や midazolam, thiamilal の持続静注を必要とした。しかし、翌日以降に痙攣を生じた症例は無く、意識レベルも抗痙攣剤中止後は速やかに回復した。画像上の病変は後頭葉に認められた症例が6例と最も多く、次いで頭頂葉4例、側頭葉2例の順で多かった。また、2例では大脳基底核にも認め、1例では小脳半球にも認められた。後頭葉優位に病変を認めた症例1, 2, 5と病変が減少したものの残存している症例3についてMRI所見を示す(図1)。症例1では拡散強調画像で高信号を示したが、ADC低下は認めず、T2 shine-through 効果と考えられた。皮質と白質の関係では白質優位と考えられた症例が4例、皮質優位と考えられた症例が2例であり、1例については判定困難であった(表2)。

予後については3例が神経学的後遺症を遺さず生存しているが、EBウイルス関連疾患を基礎疾患とする症例6及び症例7の2例がてんかんを発症した。また、3例が経過観察中に死亡していた。死因は、症例1(紫斑病性腎炎)が真菌感染症、症例5(急性リンパ性白血病)が原疾患の悪化であった。症例6(慢性活動性EB

ウイルス感染症で臍帯血移植後)はPRES発症18か月後に spasm を呈する難治性てんかんを発症し、治療抵抗性に経過する中、42か月後に突然死した。症例1及び症例5は死亡するまで神経学的な後遺症は認めなかった。

てんかんを発症した症例6(慢性活動性EBウイルス感染症で臍帯血移植後)及び症例7(EBウイルス関連血球貪食症候群)について示す。2例とも高血圧を認めたが、治療により速やかに降圧し、他の症例に比べて特に高血圧が重度で持続したという事実は無かった。症例6はPRES発症後意識障害が遷延し、会話可能となったのが3か月後、独歩可能となったのが9か月後であった。18か月後に spasms を主症状とするてんかんを発症したが、治療抵抗性であった。発作間歇期脳波では、両側前頭極部を起始とし全般化の様相を呈する両側同期性の棘徐波複合を認め、発作時脳波では、spasm に一致して低振幅速波が重畳する全般性大徐波を認めた。画像上急性期は左後頭葉の皮質及び皮質下白質に病変を認めたが、1年後には消失していた。PRES発症時のEBウイルスDNAは末梢血では検出されなかった。症例7もPRES発症後意識障害が遷延し、7日後に有意語が出現、1か月後に以前のレベルまで回復した。しかし、3か月後より徐々に有意語が消失し、起立不能、失禁を呈するようになった。その後傾眠傾向が続いたが、5か月後頃より意識レベルの回復を認めた。しかし、失調性歩行、企図振戦、構音障害などの小脳症状は残存しており、緩徐に回復していった。60か月後に自動症・失禁を伴う意識消失発作を発症したが、carbamazepine の内服により抑制された。

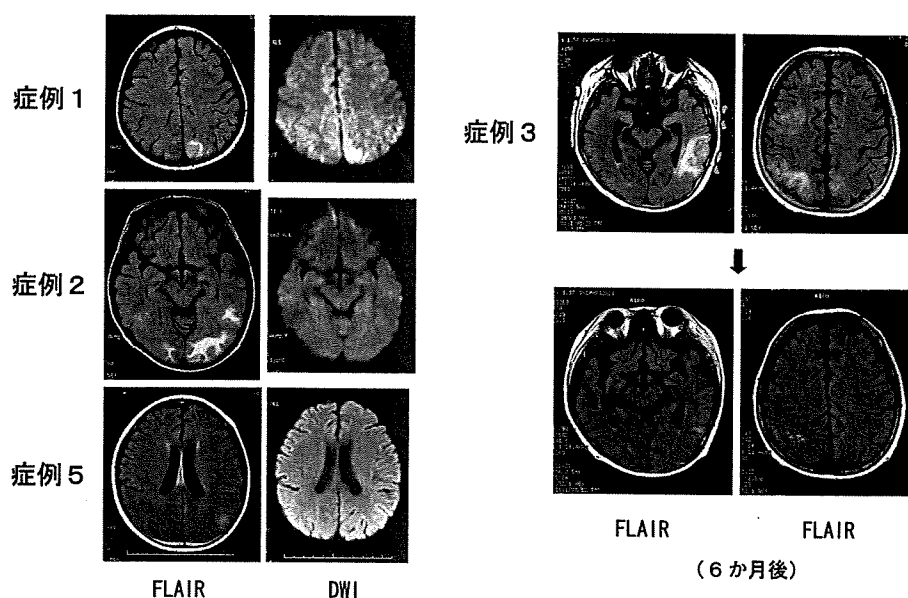


図1 MRI所見

症例1, 2, 5のPRES発症時及び症例3の発症時及び6か月後の頭部MRI所見. 発症時には後頭葉の皮質下白質を中心にFLAIRで高信号を呈する病変を認める. 拡散強調画像では症例1のみ高信号を呈したが, 症例2, 5では等信号であった. 症例3はFLAIRでの高信号が一部残存している.

表2 頭部MRI上の病変部位と経時的変化

症例1: 左後頭葉 (皮質<白質)	→消失
症例2: 両側後頭葉・小脳半球 (白質)	→消失
症例3: 右前頭様・頭頂葉・後頭葉, 左側頭葉・頭頂葉 (皮質<白質)	→減少残存
両側基底核	→消失
症例4: 左頭頂葉・後頭葉・両側前頭葉 (皮質>白質)	→消失
症例5: 両側後頭葉 (皮質<白質)	→消失
症例6: 左後頭葉 (皮質+皮質下白質)	→消失
症例7: 両側頭頂葉・後頭葉 (皮質+白質)	→減少残存

発作間歇期脳波では左中心部に鋭波を散発性に認められた. 72か月後の時点で日常生活にはほぼ問題なく, 普通学級へ通学している. 画像上両側頭頂葉・後頭葉の皮質及び白質に広範な病変を認めたが, その後両側淡蒼球, 視床, 両側頭頂葉・後頭葉境界領域に局限する程度へ改善した. PRES発症時には骨髄中のEBウイルスDNAが陽性だったが, 3か月後に消失した.

考 察

PRESにおいては, 以前より後頭葉白質に病変が認められることが多いことが報告されており¹²⁾⁶⁾, 今回の結果も同様の傾向が得られた. 後頭部領域が侵されやすい原因として, 交感神経系の支配が内径動脈系に比べ椎骨脳底動脈系が弱く, 破綻を招きやすいことが考えられている²⁾. しかし, 頭頂葉を始め大脳他領域や小脳にも認められる症例が存在し, 必ずしも後頭葉優位の症例ばかりではなかった. また病変は白質だけで

なく皮質にも多くの症例で認められた.

急性期の痙攣回数が複数回であった3例について検討を行った(症例2, 3, 4). 3例とも発症後数時間以内に群発した. Obeidらは痙攣自体が, PRESの発症に主要な役割を果たしている⁷⁾と述べているが, 痙攣が複数回生じた場合の原因や影響については明らかではない. 治療に対する反応を比較すると, 3例ともdiazepamのみでは痙攣を繰り返し, 急性期の痙攣が治療抵抗性である症例は, 群発する可能性を考慮する必要があると考えられた. しかし, 一方で翌日以降に痙攣を生じた症例は無く, 意識レベルの回復も速やかであり, 3例とも神経学的後遺症を遺していないことから, これらの症例の急性期の痙攣原性は高いものの, 病的変化は可逆性であり, 持続的な痙攣原性を与えるものではないことが示唆された. 複数回生じた3症例の中で, 1例にcyclosporine Aが, 1例でtacrolimusが使用されていたが, 血中濃度はいずれも正常範囲であった.

これらの薬剤はPRESを生じる原因として知られている^{11,20)}が、痙攣の治療抵抗性と直接的な関係は明らかではない。3例の病変部位については、後頭葉・頭頂葉を中心に広い範囲に認められたが、痙攣が単回であった症例と比較して特異的な所見は認めなかった。画像所見について経時的な観察を行ったところ、2例で消失を確認し、1例は減少したものの一部に残存病変を認めた。以上より、今回の検討では、急性期の痙攣の治療抵抗性に影響を与える薬剤や画像上の特異的部位の存在などは明らかではなく、宿主因子の可能性が考えられた。

今回の検討では2例がPRES後にてんかんを発症していた。2例ともEBウイルス関連疾患を基礎疾患とし、意識障害が遷延した。PRESにおいては急性期の血圧管理の重要性が指摘されている^{21,45,9,10)}。しかし、2例とも他の症例と比べて特に血圧のコントロールに難渋した事実は無いため、今回の検討では高血圧は血管原性浮腫の成因の1つではあるが、退行や失調、てんかんの原因となるためには他の要因が加わる必要があると考えられた。急性期の痙攣に関しては、症例6は反応性の低下のみであり、症例7は嘔吐、意識減損後に全般性強直間代発作を呈したが、数分以内に停止したため、痙攣による二次的な障害は否定的であった。また、病変については、症例6は左後頭葉の限局的な一過性病変のみであった。症例7は両側後頭葉・頭頂葉の病変はPRESとして典型的であり、その後両側後頭葉・頭頂葉境界領域に局限する程度まで減少した。退行、失調症状を呈する間も新たな病変の出現は認められなかった。これら2症例に関する画像変化の検討では、特異的な変化は認められなかった。てんかんを発症するまでの期間は18か月と60か月であり、意識障害が遷延する症例に関しては、長期間の慎重な経過観察が必要と考えられた。てんかん発症後は症例6がspasmsを呈し、難治性の経過を辿ったのに対し、症例7は複雑部分発作を呈したが、単剤で抑制され、知的レベル、失調症状も長い経過で回復した。急性期の画像所見はむしろ症例7の方が広汎に認められ、今回の2症例に関しては、画像上の急性期病変の分布や広さはてんかんの予後と関係する可能性は低いと考えられた。

EBウイルスは様々な神経合併症を引き起こすことが報告されている¹¹⁻¹⁵⁾。DomachowskeらはEBウイルス関連脳症の40%に持続性の神経学的異常を認めたと述べており¹³⁾、Garusoらは慢性EBウイルス脳炎の症状として、失語・失行、衝動性・行動上の問題、認知・判断能力の低下、複雑部分発作、強迫行動などを挙げている¹²⁾。これらの事実はEBウイルスの存在自体が中枢神経系、特に辺縁系に強い影響を与える可能性を示している。Häuslerらは回復までに数か月を

要したEBウイルス再活性化の5歳女児例を報告している¹¹⁾。女児は発症後数週間無言症、失調、食事・会話不能が続き、単語が出現するまで5か月、通常の会話が可能となるまで7か月を要した。複雑部分発作を呈するてんかんも発症し、画像上軽度脳萎縮と左海馬硬化を認めた。この症例と今回我々が経験した2症例とは共通項が多く、他のPRES症例と異なる経過を辿った原因として、EBウイルス感染が大きな役割を果たしたことを示唆している。しかし、症例7は発症時にEBウイルスが陽性だったものの、症例6は臍帯血移植後であり、少なくとも末梢血には検出されなかったため、症例6においてはEBウイルスの直接的な関与については不明である。ただ、EBウイルス関連脳症でも全例に血中・髄液中ウイルスが証明されるわけではなく¹¹⁾、症例6もEBウイルスの関与を否定するものではないと考えられる。また、cyclosporineやtacrolimusなどの免疫抑制剤がPRES発症と密接に関係していると報告されている¹⁶⁾が、2例ともcyclosporine使用中であり、誘因となった可能性が考えられた。YakushijinらはEBウイルス関連血球貪食症候群の治療のためcyclosporineを使用中にPRES症状を発症した成人例を報告している⁸⁾が、臨床症状は3日以内に消失したと述べており、特に意識障害の強さにおいて今回の2症例とは異なっていた。Cyclosporineは内皮細胞を傷害し、血管攣縮を引き起こすことによって、多くは可逆性である軽度の虚血を生じると言われている²⁰⁾。EBウイルスの存在、cyclosporineの使用、そして年齢やその他の宿主因子が神経予後に影響を与えたものと考えられた。

今回の検討の結果、PRESが多様な病態を含む症候群であり、画像所見が可逆性でも神経学的な長期予後に影響を与える可能性が存在することが改めて示された。また、痙攣回数や痙攣急性期の治療抵抗性、画像上の広汎性などは長期予後に影響を与える可能性は少ないが、基礎疾患にEBウイルス感染症を有し、意識障害が遷延する場合は神経予後に影響を及ぼす可能性を考慮すべきだと考えられた。EBウイルス感染症以外の基礎疾患に関しても、発達段階にある脳機能に及ぼす長期的な影響については今後の検討が必要である。

文 献

- 1) Hinchey J, Chaves C, Appignani B, et al. A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *N Eng J Med* 1996; 334: 494-500.
- 2) 伊藤泰広, 近藤直英, 加藤みのり, 他. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome の疾患概念. *神経内科* 2005; 63: 307-322.
- 3) Casey SO, Sampaio RC, Michel E, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome: utility of

- FLAIR imaging in the detection of cortical and subcortical lesions. *Am J Neuroradiol* 2000 ; 21 : 1199—1206.
- 4) Covarrubias DJ, Luetmer PH, Campeau NG. Posterior reversible encephalopathy syndrome : prognostic utility of quantitative diffusion-weighted MR images. *Am J Neuroradiol* 2002 ; 23 : 1038—1048.
 - 5) Prasad N, Gulati S, Gupta RK, et al. Is reversible posterior leukoencephalopathy with severe hypertension completely reversible in all patients? *Pediatr Nephrol* 2003 ; 18 : 1161—1166.
 - 6) Lamny C, Oppenheim C, Méder JF, et al. Neuroimaging in posterior reversible encephalopathy syndrome. *J Neuroimaging* 2004 ; 14 : 89—96.
 - 7) Obeid T, Shami A, Karsou S. The role of seizures in reversible posterior leukoencephalopathy. *Seizure* 2004 ; 13 : 277—281.
 - 8) Yakushijin K, Mizuno I, Sada A, et al. Cyclosporine neurotoxicity with Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic syndrome. *Haematologica* 2005 ; 90 : ECR 11.
 - 9) Narbone MC, Musolino R, Granata F, et al. PRES : posterior or potentially reversible encephalopathy syndrome? *Neurol Sci* 2006 ; 27 : 187—189.
 - 10) Mirza A. Posterior reversible encephalopathy syndrome : A variant of hypertensive encephalopathy. *J Clinical Neuroscience* 2006 ; 13 : 590—595.
 - 11) Häusler M, Ramaekers VT, Doenges M, et al. Neurological complication of acute and persistent Epstein-Barr virus infection in pediatric patients. *J Med Virol* 2002 ; 68 : 253—263.
 - 12) Caruso JM, Tung GA, Gascon GG, et al. Persistent preceding focal neurologic deficits in children with chronic Epstein-Barr virus encephalitis. *J Child Neurol* 2000 ; 15 : 791—796.
 - 13) Domachowske JB, Cunningham CK, Cummings DL, et al. Acute manifestations and neurologic sequelae of Epstein-Barr virus encephalitis in children. *Pediatr Infect Dis J* 1996 ; 15 : 871—875.
 - 14) Fujimoto H, Asaoka K, Imaizumi T, et al. Epstein-Barr virus infections of the central nervous system. *Int Med* 2003 ; 42 : 33—40.
 - 15) Neumann B, Ritter K, Prange HW. Encephalitis in association with chronic active Epstein-Barr virus infection. *J Neuroimmunol* 1988 ; 20 : 169—170.
 - 16) Gijtenbeek JMM, van den Bent MJ, Vecht ChJ. Cyclosporine neurotoxicity : a review. *J Neurol* 1999 ; 246 : 339—346.

Clinical Observations of Seven Cases with Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome (PRES)

Nobutsune Ishikawa¹⁾, Hiroshi Kawaguchi¹⁾, Shin'ichiro Miyagawa¹⁾²⁾,
Takashi Sato¹⁾, Shin'ichiro Nishimura¹⁾ and Masao Kobayashi¹⁾

¹⁾Department of Pediatrics, Hiroshima University

²⁾Department of Pediatrics, Kure Medical Center

Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) is a neuroradiological syndrome, mainly due to vasogenic edema in patients with various underlying diseases, with or without the administration with immunosuppressive agents.

This study evaluated the clinical features of seven children with PRES, including the frequency of convulsions at the onset, mental status, neuroradiological findings, and neurological prognosis. Five of the seven cases had a good prognosis with no neurological complications related to PRES, while two of them showed psychomotor degradation followed by epilepsy. The frequency of convulsions at the onset and the neuroradiological findings in these two cases were not different from the other cases, while both patients had chronic Epstein-Barr virus infections. One underwent an allogeneic cord blood transplantation and the other was treated aggressively with immunosuppressive agents. Although PRES is a reversible syndrome, underlying diseases may affect the neurological sequelae.

Additional cases must be examined to clarify the long-term neurological outcome in children with PRES.

Kostmann 症候群

Kostmann syndrome

こばやし まさお
小林 正夫 広島大学大学院医歯薬学総合研究科小児科学

■ 定義・概念

1956年に、Kostmannが北スウェーデンの家系から「乳児遺伝性無顆粒球症：劣性遺伝形式の致死疾患」として一家系6人の詳細を報告した症候群が、50年後の2007年、*HAX1* 遺伝子変異によることが同定された¹⁾²⁾。Kostmann 症候群は、先天性の慢性好中球減少症、骨髓像での前骨髄球、骨髄球での成熟障害、乳児期からの重症難治性感染症の反復を特徴とし、一部の症例で中枢神経系障害(精神運動発達遅滞、てんかん)を合併する。Kostmann 症候群は重症先天性好中球減少症(severe congenital neutropenia : SCN)の一疾患である。

■ 病因・病態生理

病因は *HAX1* 遺伝子のホモ接合性、あるいは複合ヘテロ接合性変異による *HAX1* 蛋白の欠損である²⁾。*HAX1* 遺伝子は全身諸臓器に発現、ミトコンドリア内膜に存在し、膜電位の安定化、維持を担っている。*HAX1* 蛋白は単独での機能はなく、種々の蛋白に結合することによって、その蛋白の機能を促進させる。したがって、*HAX1* が結合しないことにより、その蛋白の役割が抑制されることになる。現在まで9種類の結合蛋白が同定されており、その多くはアポトーシスに関連している。*HAX1* のノックアウトマウスでは中枢神経系異常が認められ、neuronのアポトーシスによる細胞死亢進の組織所見が示されている。これらから、Kostmann 症候群での好中球減少は、ミトコンドリアでの *HAX1* 機能不全による骨髄顆粒球系細胞のアポトーシス亢進がその原因と推測されている。

HAX1 遺伝子は1番染色体に存在し、スプライシングにより2種類の蛋白(isoform b)がコードされている。isoform bはエクソン2でコードされる部分の一部が欠如しており、isoform a, b両方の遺伝子に異常が生じる変異で中枢神経系異常を合併することが明らかとされていることより、変異部位と疾患の表現型の関係が注目されている。現在までのわが国での解析では、すべての症例が中枢神経系異常を伴う変異である³⁾。

■ 発生頻度

正確な発生頻度は不明であるが、SCN全体の10万～20万に1人と推測されている。

■ 症状・診断

生後早期からの慢性好中球減少症、骨髓像による前骨髄球での成熟障害、難治性反復性感染症を認め、*HAX1* 遺伝子変異を同定することで診断を確定する。感染症として特徴的なものはないが、慢性歯周病、口腔内感染症の発症が高率である。isoform a, b両方の遺伝子が影響を受ける変異では、精神運動発達遅滞、てんかんの中枢神経系異常を合併する。

■ 治療・予後

G-CSF登場前は、多くの症例が小児期に難治性感染症で死亡する予後不良の疾患であった。G-CSF製剤の定期的投与で、90%以上の症例で好中球の出現が認められるが、高用量のG-CSF(10 μ g/kg以上)を必要とする症例も存在する。G-CSF, ST合剤、抗真菌薬の投与により感染症のコントロールは可能であり、予後は改善されてきている。G-CSFの投与例では、数年～10年以上の投与で約15%に骨髄異形成症候群、急性骨髄性白血病の発症が認められるので注意が必要である。現段階での唯一の根治療法は造血幹細胞移植であり、骨髄非破壊的前処置での移植が推奨される。

■ 文献

- 1) Kostmann R : Infantile genetic agranulocytosis ; agranulocytosis in fanlilis here ditation. Acta Paediatr 45 (Suppl.105) : 1-78, 1956
- 2) Klein C et al.: *HAX1* deficiency causes autosomal recessive severe congenital neutropenia (Kostmann disease). Nat Genet 39 : 86-92, 2007
- 3) Ishikawa N et al.: Neurodevelopmental abnormalities associated with severe congenital neutropenia due to the R86X mutation in the *HAX1* gene. J Med Genet 45 : 802-807, 2008

著者連絡先

〒734-8551 広島市南区霞1-2-3

広島大学大学院医歯薬学総合研究科小児科学
小林正夫

先天性好中球減少症

岡田 賢¹⁾/小林正夫²⁾

(SUMMARY) 先天性好中球減少症は慢性好中球減少, 前骨髄球~骨髄球の段階での成熟障害を臨床的特徴とし, 生後早期から重症細菌感染症を反復する先天性免疫不全症である. 近年, 種々の責任遺伝子が同定され, 本症の分子レベルでの病因が明らかとなりつつある. 本疾患では, 好中球エラスターゼの責任遺伝子 *ELA2* の異常を高頻度に認めることが知られていたが, 2007年に *HAX1* が新規の責任遺伝子として報告された. われわれのわが国における患者解析では, *ELA2* 変異が約70%に, *HAX1* 変異が約20%に同定された. さらに興味深いことに *HAX1* 変異を有する患者では, 好中球減少症以外の症状として神経学的異常が認められることが特徴的であった. 本稿では, 先天性好中球減少症の最近の知見を概説する. [臨床検査 53:587-592, 2009]

(KEYWORDS) 先天性好中球減少症(SCN), *ELA2*, *HAX1*

はじめに

好中球は, 細菌や真菌に対する感染防御において中心的な役割を担っている. 血液中の好中球は, 血管内皮への接着, 血管外の感染部位への遊走, 病原微生物の貪食, 細胞内での殺菌, これら一連の過程により防御反応を行っており, それぞれの段階における機能異常症が同定されている. 好中球異常による免疫不全症は, 好中球の質的, 量的な異常によりおこるが, 本稿では好中球の量的異常の代表疾患である先天性好中球減少症 (severe congenital neutropenia; SCN), 周期性好中

球減少症 (cyclic neutropenia; CyN) を中心に紹介する.

病態

好中球減少は, 末梢血好中球絶対数 (absolute neutrophil count; ANC) が $1,500/\mu\text{l}$ 未満と定義される. しかしながら, 臨床上で易感染性が問題になるのは ANC が $500/\mu\text{l}$ 以下の場合である. SCN は, 乳幼児期からの慢性好中球減少 (多くは ANC $200/\mu\text{l}$ 以下), 骨髄顆粒球系細胞の低形成, 前骨髄球~骨髄球の段階での成熟障害による重症反復性細菌感染症を臨床的特徴とする先天性免疫不全症である. 本症の35~69%に, 好中球エラスターゼ (neutrophil elastase; NE) の責任遺伝子である *ELA2* の変異が認められる¹⁾. 近年, 常染色体劣性遺伝形式を呈する SCN の家系例 (Kostmann 病を含む) において, *HAX1* (HS1-associated protein X1) の責任遺伝子 *HAX1* の変異が報告された²⁾. その後の検討により, *HAX1* 変異は *ELA2* 変異に次いで頻度が高いと考えられている. CyN では, 約21日周期で好中球減少が認められる. ほとんどすべての症例で *ELA2* 変異が同定される. 好中球減少を遺伝性に起こす疾患群を表に示す. これらのうち代表的な責任遺伝子である *ELA2*, *HAX1* の異常による SCN を紹介する.

1. *ELA2* 変異による SCN

常染色体優性遺伝を呈し, NE の責任遺伝子 *ELA2* のヘテロ接合性変異により発症する. 元

1) OKADA Satoshi 広島大学病院小児科

2) KOBAYASHI Masao 広島大学大学院医歯薬学総合研究科小児科学・教授

表 先天性好中球減少症の分類

疾患	責任遺伝子	遺伝形式	特徴的所見
1. 骨髄顆粒球系産生異常 <i>ELA2</i> 変異に伴う SCN <i>HAX1</i> 変異に伴う SCN (Kostmann 症候群)	<i>ELA2</i> <i>HAX1</i>	AD AR	MDS/AML MDS/AML, 神経系の異常 (isoform a, b 双方の障害で発症)
<i>GF11</i> 変異に伴う SCN 周期性好中球減少症 特発性好中球減少症	<i>GF11</i> <i>ELA2</i> 不明	AD AD 不明	B, T リンパ球減少 (機能は正常) 周期的好中球減少 特になし
2. リボゾーム機能障害による好中球減少症 Shwachman-Diamond 症候群	<i>SBDS</i>	AR	腺外分泌機能不全, MDS/AML, 骨幹端軟骨異形性
Dyskeratosis congenita	<i>DKC</i> <i>TERC, TERT</i>	X-linked AD	爪脆弱化, 網目状皮膚色素沈着, 白斑症, 骨髓低形成
3. 顆粒球輸送障害 Chediak-Higashi 症候群	<i>LYST</i>	AR	部分白皮症, 走化能異常, NK 細胞障害活性低下
Hermansly-Pudlak syndrome type 2 Gricelli syndrome type 2	<i>AP3B1</i> <i>RAB27A</i>	AR AR	部分白皮症, 低身長, 血小板機能異常 部分白皮症, 血小板減少, T/B/NK 細胞機能異常
<i>MAPBPIP</i> 変異に伴う SCN	<i>MAPBPIP</i>	AR	部分白皮症, 低身長, IgM 低下
4. 免疫異常に合併する好中球減少症 高 IgM 症候群 (HIGM1, HIGM3)	<i>CD40L</i> <i>CD40</i>	X-linked AR	IgG, IgA, IgE 低下, IgM 増加
WAS 機能獲得型変異に伴う SCN	<i>WAS</i>	X-linked	CD4/CD8 比の低下, 単球減少, 血小板数正常, 湿疹なし
WHIM 症候群 Reticular dysgenesis	<i>CXCR4</i> <i>AK2</i>	AD AR	myelokathexis, IgG 低下, 疣贅 重症複合型免疫不全, 聴力障害
5. 代謝異常等に合併する好中球減少症 糖原病 Ib 型 <i>G6PC3</i> 変異に伴う SCN	<i>G6PT1</i> <i>G6PC3</i>	AR AR	低血糖, 肝腫大, 発達遅滞 先天性心疾患, 泌尿器系の異常, 皮下静脈の血管拡張
Barth 症候群 Pearson 症候群	<i>TAZ</i> ミトコンドリア DNA 異常	XR	拡張型心筋症, 骨格筋障害 腺外分泌機能異常, 汎血球減少

来 *ELA2* 変異は, CyN の家系解析により同定された経緯をもつが, 後の解析で SCN 患者においても *ELA2* 変異が認められることが報告された^{3,4)}. 現在までに報告されている *ELA2* 変異を図 1 に示す. わが国におけるわれわれの検討でも, SCN 患者の約 73% (22 家系中 16 家系), CyN 患者ではほとんどすべての症例で *ELA2* 変異が同定されている. しかし, *ELA2* 変異を有しながら, SCN あるいは CyN と異なる病態を呈する機序は現在のところ不明である¹⁾.

近年, 蛋白輸送に関与する分子である AP3 (adaptor protein complex 3: 責任遺伝子 *AP3B1*) の異常を有するグレーコリー犬の解析から, NE の細胞内輸送異常による SCN, CyN の疾患モデルが提唱された⁵⁾. NE はゴルジ装置で

産生され, 細胞内から細胞膜を經由して顆粒へ移行する. NE の大部分は C 末端が切断された後, AP3 と結合し顆粒内に輸送される. 一部の C 末端が切断されない NE は, AP3 との結合が阻害され細胞膜へ移動する. SCN にみられる *ELA2* 変異は, AP3 が認識する C 末端部に存在しており, NE と AP3 との結合が正常に行われず NE は細胞膜へ過剰に輸送される. 一方, CyN でみられる *ELA2* 変異の大半は細胞膜貫通部位に存在しており, 細胞膜への移動が障害され, 顆粒内に NE が過剰に蓄積する. NE の輸送が細胞表面に偏ると SCN を, 顆粒内に偏ると CyN を発症することが推定されている.

一方で, ミスフォールディング (蛋白質の折りたたみ異常) を起こした異常 NE が細胞内に蓄積

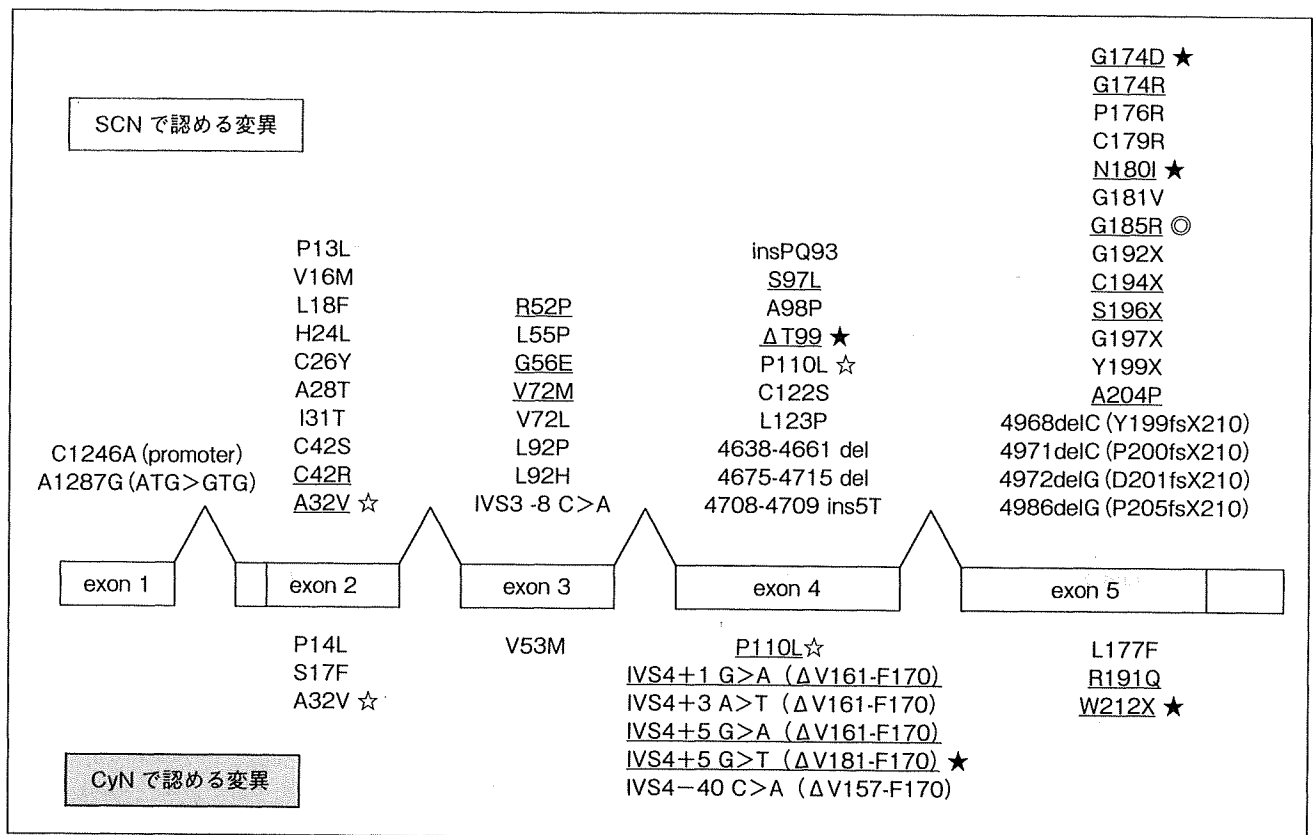


図1 ELA2 遺伝子変異

現在までに報告されている *ELA2* 遺伝子変異を示す。上段は SCN 患者で認められる変異で、下段は CyN 患者で認める変異である。

下線：わが国においてわれわれのグループが同定した変異

★：われわれのグループが同定した新規遺伝子変異

☆：SCN, CyN 患者でともに認める変異

◎：SCN 患者における好発変異

するフォールディング病としての概念が、近年提唱されるようになった^{6,7)}。フォールディング病の代表疾患としてはアルツハイマー病、プリオン病が挙げられる。これらの疾患では、ミスフォールディングされた蛋白質がアミロイド線維として蓄積することにより発症に関与すると考えられている。しかしながら、SCN がフォールディング病であるという説に反論する報告もあり、フォールディング病という疾患概念の妥当性については不明である⁸⁾。これらの病態の解析を困難とする原因の一つとして、*Ela2*^{-/-} マウスや、*Ela2*^{-/-} マウスに変異 *Ela2* を導入したノックインマウスでヒトの SCN を再現することができないことがある。これらのことから、ヒトとマウスにおいて好中球の制御機構が異なることが考えられる^{9,10)}。

2. HAX1 変異による SCN

HAX1 (責任遺伝子 *HAX1*) は全身に普遍的に

発現する分子で、主にミトコンドリア内膜に存在する。2007 年に、常染色体劣性遺伝形式に SCN を発症し、近親婚を有するクルド人 3 家系の解析により *HAX1* 変異が同定された²⁾。さらに、1956 年に Kostmann が最初に報告した遺伝性好中球減少症の大家系例 (Kostmann 病) でも *HAX1* の Q190X ホモ接合性変異を認めた。最終的に *HAX1* 変異は、*ELA2* 変異を認めないヨーロッパ、中東の SCN 患者の 38% (42 例中 16 例) で認められた。*HAX1* 変異は全例ホモ接合性変異で、W44X 変異が好発変異であった。現在までに報告されている *HAX1* 変異を図 2 に示す。

われわれのわが国における解析では、SCN 患者全体の約 18% (22 家系中 4 家系) で *HAX1* 変異を認め、*ELA2* と並んで SCN の主要な責任遺伝子であると考えられた¹¹⁾。*HAX1* 変異の内訳は、R86X ホモ接合性変異が 3 例、R86X/R126fs の複