

図2 HAX1 遺伝子変異

図に示す遺伝子変異が現在までに報告されている。わが国で認めた R86X/R126fs の複合ヘテロの兄妹例を除く症例は、すべてホモ接合性変異が同定されている。下段で示した isoform a, b が同時に障害される変異では、神経学的異常の合併が報告されている。

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

- *：ヨーロッパ，中東での好発変異
- **：わが国での好発変異
- ***：Kostmann 家系で同定された変異

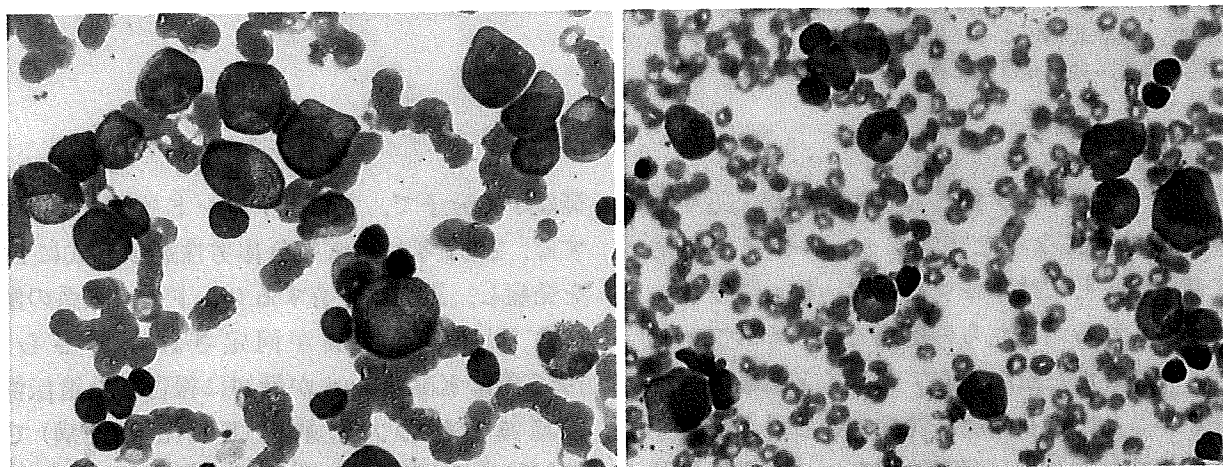


図3 SCN 患者の骨髄所見 (ELA2 の C194X ヘテロ接合性変異を認めた患者，G-CSF 使用なし)

顆粒球系細胞の低形成を認める。前骨髄球，骨髄球は認められるが，それ以降の分化段階の骨髄球系細胞は低形成である。また，代償性の単球，好酸球増多を認める。

合ヘテロ変異が2例(姉弟例)で，わが国では R86X 変異が好発変異であった。また非常に興味深いことに，HAX1 変異を認めた症例は全例で精神運動発達遅滞を認め，なかでも R86X ホモ接合性変異を示した3例は，難治性のけいれん発作を合併していた。HAX1 は，図2で示すように

exon 2 におけるスプライシングの違いにより2つの isoform (isoform a, b) を産生する。ヨーロッパ，中東の好発変異である W44X 変異では isoform a のみが単独で障害される。これらの患者では，神経学的異常の合併は認めない。一方で，わが国の好発変異で神経学的異常に参与する

R86X 変異では, isoform a, b がともに障害される(図 2). これらの結果から, isoform a が単独で障害されると好中球減少を呈し, isoform a, b がともに障害されると好中球減少症と神経学的異常を呈するという遺伝子異常と表現型との相関が明らかとなった¹¹⁻¹³⁾.

Hax1 遺伝子欠損マウスは生下時より発育不全を認め, 生後 14 週までに共調運動の消失, 経口摂取困難のため死亡する¹⁴⁾. 線状体と小脳でニューロンのアポトーシス亢進を認め, 加齢に伴い骨髄, 胸腺, 脾臓でリンパ球減少が起こる. しかしながら, ヒトと異なり好中球減少は呈さない.

■ 症状・診断

乳児期から臍帯炎, 肺炎, 皮膚感染症, 中耳炎などの重症反復性感染症を繰り返す. *HAX1* 変異の一部の症例は成長障害, 神経学的異常を合併する. 末梢血で好中球減少(ほとんどの例で ANC 200/ μ l 以下), 代償性の単球, 好酸球の増加を認める. 骨髄像は, 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が特徴的所見である(図 3). CyN では, 約 21 日周期で好中球減少を認め, 好中球減少期には ANC 200/ μ l 以下となり 3~5 日で回復する. そのため, 末梢血の血算を週に 2~3 回, 6~8 週間行い, 約 21 日周期の好中球減少を最低 2 回確認することが必要である.

■ 鑑別疾患

免疫性好中球減少症(新生児同種免疫性好中球減少症, 乳幼児自己免疫性好中球減少症など)が鑑別疾患に挙げられる. これらの疾患は, 好中球抗原(多くは HNA-1a 抗原: Fc γ R IIIb)に対する同種抗体あるいは自己抗体により好中球破壊が亢進することにより好中球減少が起こる. これらの鑑別には, 好中球抗体の測定(好中球凝集試験, 好中球免疫蛍光試験)が有用である. また, 骨髄像で顆粒球系細胞の過形成, 成熟好中球(主に分葉核好中球)の減少を認め, 前骨髄球~骨髄球の段階で成熟障害を特徴とする SCN と異なる所見を呈する点も注意が必要である¹⁵⁾.

■ 治療

従来 SCN 患者は, 抗生物質予防投与を含めた十分な感染症対策を実施しても予後は不良であった. 1990 年代になって, 顆粒球コロニー形成刺激因子(G-CSF)が本疾患に有効であることが明らかとなり, 長期生存が可能になった. G-CSF は 5~120 μ g/kg/日(平均 11 μ g/kg/日)の高用量を必要とするが, 90% 以上の症例で好中球数の増加, 感染症合併頻度の減少が認められる. しかしながら, G-CSF 治療を実施している長期生存例で MDS/AML の合併が報告されており注意が必要である. Dale らは, 欧米の Severe Chronic Neutropenia International Registry (SCNIR)での調査で, MDS/AML の危険率は G-CSF 投与後 8 年間で 13% と報告している¹⁶⁾. MDS/AML 発症に先だって G-CSF 受容体の点突然変異やモノソミー 7 の出現が報告されており, G-CSF 治療中の症例はこれらのことを念頭に置いて慎重に経過観察をする必要がある. 一方, 特発性好中球減少症や CyN では, G-CSF 使用症例における MDS/AML の発症は認められていない¹⁶⁾.

SCN の根治療法としては造血幹細胞移植が挙げられる. 近年, 骨髄非破壊的前処置を用いた移植の成功例が報告されており¹⁷⁾, 今後はさらにその適応拡大がなされることが期待される.

■ おわりに

1999 年に, 常染色体優性遺伝の CyN 患者において *ELA2* 変異が同定されて以来, 多くの責任遺伝子が発見されてきた. なかでも, 今回報告した *HAX1* 変異を有する患者において神経学的異常が認められることは非常に興味深い所見で, 好中球減少症のない神経学的疾患における *HAX1* 変異の位置付けなど, 今後の検討課題と思われる. 今後, 新たな責任遺伝子の同定, 骨髄顆粒球系細胞の増殖・分化に対するこれらの遺伝子群の役割の解明が行われることを期待する.

謝辞

解析, 執筆に際してご指導をいただきました広島大学原爆放射線医科学研究所幹細胞機能学研究

分野 瀧原義宏教授に深謝いたします。

文 献

- 1) Horwitz MS, Duan Z, Korkmaz B, et al : Neutrophil elastase in cyclic and severe congenital neutropenia. *Blood* 109 : 1817-1824, 2007
- 2) Klein C, Grudzien M, Appaswamy G, et al : HAX1 deficiency causes autosomal recessive severe congenital neutropenia (Kostmann disease). *Nat Genet* 39 : 86-92, 2007
- 3) Horwitz M, Benson KF, Person RE, et al : Mutations in ELA2, encoding neutrophil elastase, define a 21-day biological clock in cyclic haematopoiesis. *Nat Genet* 23 : 433-436, 1999
- 4) Dale DC, Person RE, Bolyard AA, et al : Mutations in the gene encoding neutrophil elastase in congenital and cyclic neutropenia. *Blood* 96 : 2317-2322, 2000
- 5) Benson KF, Li FQ, Person RE, et al : Mutations associated with neutropenia in dogs and humans disrupt intracellular transport of neutrophil elastase. *Nat Genet* 35 : 90-96, 2003
- 6) Köllner I, Sodeik B, Schreck S, 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
- 7) 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* 110 : 4179-4187, 2007
- 8) Salipante SJ, Benson KF, Luty J, et al : Double de novo mutations of ELA2 in cyclic and severe congenital neutropenia. *Hum Mutat* 28 : 874-881, 2007
- 9) Belaouaj A, McCarthy R, Baumann M, et al : Mice lacking neutrophil elastase reveal impaired host defense against gram negative bacterial sepsis. *Nat Med* 4 : 615-618, 1998
- 10) Grenda DS, Johnson SE, Mayer JR, et al : Mice expressing a neutrophil elastase mutation derived from patients with severe congenital neutropenia have normal granulopoiesis. *Blood* 100 : 3221-3228, 2002
- 11) 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* (in press)
- 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* 92 : e123-125, 2007
- 13) Germeshausen M, Grudzien M, Zeidler C, et al : Novel HAX1 mutations in patients with severe congenital neutropenia reveal isoform-dependent genotype-phenotype associations. *Blood* 111 : 4954-4957, 2008
- 14) Chao JR, Parganas E, Boyd K, et al : Hax1-mediated processing of Htra2 by Parl allows survival of lymphocytes and neurons. *Nature* 452 : 98-102, 2008
- 15) Bernini JC : Diagnosis and management of chronic neutropenia during childhood. *Pediatr Clin North Am* 43 : 773-792, 1996
- 16) Dale DC, Cottle TE, Fier CJ, 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
- 17) Thachil J, Caswell M, Bolton-Maggs PH, et al : Non-myeloablative transplantation for severe congenital neutropenia. *Pediatr Blood Cancer* 50 : 920-921, 2008

MEDICAL BOOK INFORMATION

医学書院

続 アメリカ医療の光と影

バースコントロール・終末期医療の倫理と患者の権利

李 啓充

●四六判 頁280 2009年
定価2,310円(本体2,200円+税5%)
[ISBN978-4-260-00768-9]

患者の権利の中核をなす「自己決定権」が確立された歴史的経緯を、気鋭の著者が古典的事例を交えて詳述。延命治療の「中止・差し控え」に適用すべき原則を考える。さらに、セイフティ・ネットが切れ始めた米国の医療保険制度を明日の日本への警告としてとらえるとともに、笑いながら真剣な問題を考える「医療よもやまばなし」、患者の権利運動の先駆者である池永満弁護士との対談も収載。

新生児の好中球減少症

Neutropenia in neonates

中村和洋
Kazuhiro NAKAMURA

小林正夫
Masao KOBAYASHI

要旨

新生児は種々の原因で好中球減少を合併しやすい。早産児、特に妊娠高血圧合併母体から出生した児では、好中球産生減少やG-CSF濃度の低下により高頻度に好中球減少を合併する。また新生児の好中球成熟プールは少なく、敗血症合併時には消費亢進により容易に好中球減少を生じる。新生児期からの著明な好中球減少、重症感染症の合併を特徴とする重症先天性好中球減少症では、近年、*ELA2*、*HAX1*、*WASP*、*GFI1*などの原因遺伝子が明らかになった。同種免疫性好中球減少症では、母体から移行した抗好中球抗体により生後一過性に好中球減少を呈する。本総説ではこれらの疾患の臨床的特徴について自験例を交えて概説する。

SUMMARY

Neutropenia is often found in various underlying diseases of neonates. The preterm neonates from maternal pregnancy induced hypertension present neutropenia because of the reduced production of neutrophils and/or of the decreased concentration of G-CSF. Septic conditions in neonates also induce neutropenia due to the increased consumption of neutrophils and to the decrease of the maturation pool in their bone marrow. The several responsible genes, *ELA2*, *HAX1*, *WASP* and *GFI1* have been recently defined in patients with severe congenital neutropenia characterized by recurrently intractable infections due to severe chronic neutropenia. Transient neutropenia are observed in neonates with alloimmune neutropenia caused by the transplacental transfer of maternal antineutrophil alloantibodies directed against antigens on the neonate's neutrophils. In this article, we summarize the clinical characteristics of various neutropenias presented in neonates including the data of our clinical study.

Key words; neonates, neutropenia, severe congenital neutropenia, alloimmune neutropenia

広島大学大学院医歯薬学総合研究科 小児科学 : Department of Pediatrics, Hiroshima University Graduate School of Biomedical Sciences, Hiroshima, Japan

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 中村和洋
TEL: 81-82-257-5212 FAX: 81-82-257-5214 e-mail : kazunaka@hiroshima-u.ac.jp

緒言

新生児医療の発達した現在においても、感染症は新生児の予後に関する重要な課題であるが、その要因として新生児期は内因性もしくは外因性に好中球減少を合併しやすいこと、好中球機能が未熟であることが挙げられる¹⁾。Table 1 に示すように新生児は骨髄の成熟プールが少なく、感染症合併時の組織への遊走能、貪食・殺菌能などの好中球機能が低下しており、特に早期産児で顕著である。本総説では新生児に好中球減少を生じる病態についてわれわれの検討を含め概説する。

Table 1. Neutrophils in neonatal period compared with those in adulthood

	preterm	term
Storagepool	↓↓	↓
Adhesion	↓↓	↓
Chemotaxis	↓↓	↓
Phagocytosis	↓	→
Killing	↓	↓ or →

好中球減少症を生じる病態・疾患

好中球減少は末梢血好中球数絶対値が $1,500/\mu\text{l}$ 未満と定義されているが、その原因として①好中球産生低下、②消費・破壊の亢進に大別される。新生児期に好中球減少を合併する病態を頻度毎にTable 2 に示す。

Table 2. Causes of neutropenia in neonates

	Decreased production	Increased consumption
Common	preterm	sepsis
	maternal hypertension	
Rare	(chronic idiopathic)	alloimmune
		maternal autoimmune disorders
Very rare	severe congenital	autoimmune
	cyclic	others
	immunodeficiency syndrome	
	others	

早産児（未熟児）の新生児期早期における末梢血好中球数の基準値は $1,800\sim 6,000/\mu\text{l}$ とされており、正期産児（成熟児）の $3,000\sim 7,000/\mu\text{l}$ と比して少なく、NICU入院児の約8%で好中球減少を合併すると報告されている²⁾。特に妊娠高血圧（+子宮内胎児発育遅延）合併母体から出生した児の40~80%で、好中球産生減少やG-CSF濃度の低下などにより、一時的に好中球減少を合併することが知られている²⁾。妊娠中の母親の内服薬との関連や、胎内低酸素環境に伴うエリスロポイエチン産生増加による骨髄系造血のdown regulationなどの影響が指摘されているが³⁾、詳細な機序は不明である。通常生後1週間以内に好中球減少は軽快する。

重症感染症合併時には好中球は循環プールから辺縁プール、血管外組織へ移行する。通常では骨髄成熟プールから好中球が供給されるが、新生児特に早産児では、1) 骨髄増殖・成熟プールが成人の約25%と少ないこと、2) 感染刺激時のG-CSF産生能が低下していることなどにより、骨髄系細胞が消費・枯渇し容易に好中球減少を合併する⁴⁾。新生児敗血症の約1/3で好中球減少を生じると報告されている⁵⁾。

好中球自体に原因がある内因性好中球減少症として重症先天性好中球減少症、周期性好中球減少症、免疫不全症候群（高IgM症候群、重症免疫不全症など）などがある。重症先天性好中球減少症は、新生児期、乳児期早期からの好中球減少（ほとんどの例で $200/\mu\text{l}$ 以下）、重症反復感染の合併、骨髄顆粒球系細胞の低形成、前骨髄球での成熟障害を特徴とする⁶⁾。近年、常染色体優先遺伝を呈する例でELA2の変異が、Kost-mann症候群として知られる常染色体劣性遺伝を呈する例でHAX1の変異が報告された^{7, 8)}。その他X連鎖遺伝形式を呈するWASPの変異など種々の原因遺伝子が報告されているが、ELA2の変異が本症の約60%を占める⁹⁾。これらの遺伝子変異と病態との関連については現時点では明らかになっていない。本疾患の臨床症状を呈し、当院で遺伝学的検討を実施した18例では、ELA2の変異が11例に、HAX1の変異が5例に認められた。HAX1の変異が認められた例では、精神運動発達遅延、てんかんなどの中枢神経病変の合併が認められた¹⁰⁾。遺伝的多様性にかかわらず臨床症状はほぼ一定しており、

生後早期より臍炎、気道症状、皮膚感染や肝膿瘍などを繰り返す。

抗好中球抗体が原因となる免疫性好中球減少症は①児の父由来抗原に感作された母体が抗体を産生し、経胎盤的に児に移行して好中球減少を生じる同種免疫性好中球減少症、②自己免疫性好中球減少症を合併する母体から自己抗体が児に移行して好中球減少を生じる新生児自己免疫性好中球減少症、③児が産生した自己抗体による自己免疫性好中球減少症に分類されるが、新生児期には①の頻度が高い。ヒト好中球特異抗原 (human neutrophil antigens : HNA) はHNA-1から5まで存在するが、免疫性好中球減少症への関与が大きいのはFc γ Receptor IIIbをlocusとするHNA-1抗原であり、HNA-1a抗原、HNA-1b抗原、HNA-1c抗原の3つのisoformが存在する。日本人ではHNA-1a抗原を有する頻度が高く、自己

免疫性好中球減少症ではHNA-1a抗原に対する抗体が原因となることが多い¹¹⁾。妊婦の約20%で抗好中球抗体が検出されるが、実際に同種免疫性好中球減少症を発症する頻度は出生児の0.2%と報告されている¹²⁾。当科で抗好中球抗体を検討した同種免疫性好中球減少症 (11例) および乳幼児自己免疫性好中球減少症 (29例) の臨床像をTable 3に示す。同種免疫性好中球減少症は新生児期早期に発症し、好中球減少の程度の割に重症感染症の合併は少ない傾向であった。抗体の特異性はHNA-1b抗原に対するものが過半数であり、日本人における抗原頻度に因ると思われた。好中球減少は平均3ヶ月で軽快していたが、乳幼児自己免疫性好中球減少症と同様に抗体値が高い例では回復が遷延する傾向が認められた。

Table 3. Clinical characteristics of patients with immune neutropenia

	alloimmune neutropenia	autoimmune neutropenia
Numbers of patients	11	29
Sex (female : male)	4 : 7	15 : 14
Age at onset of neutropenia	8 \pm 12 day	11 \pm 9.7 month
WBC at diagnosis (/ μ l)	6,200 \pm 2,600 (2,700 - 11,000)	6,200 \pm 2,900 (1,500 - 14,000)
ANC at diagnosis (/ μ l)	170 \pm 160 (0-500)	110 \pm 110 (0-449)
Infectious complication		
none	4 (36%)	0 (0%)
mild infection	7 (64%)	23 (79%)
severe infection	0 (0%)	6 (21%)
Treatment		
prophylactic antibiotics	3 (27%)	10 (34%)
G-CSF	2 (18%)	8 (28%)
Recovery of neutropenia	85 \pm 49 day	42 \pm 24 month
Anti-neutrophil antibodies		
against HNA-1a	2 (18%)	16 (55%)
against HNA-1b	6 (55%)	4 (14%)
against FC γ RIIIb	3 (27%)	9 (31%)

ANC: Absolute neutrophil count

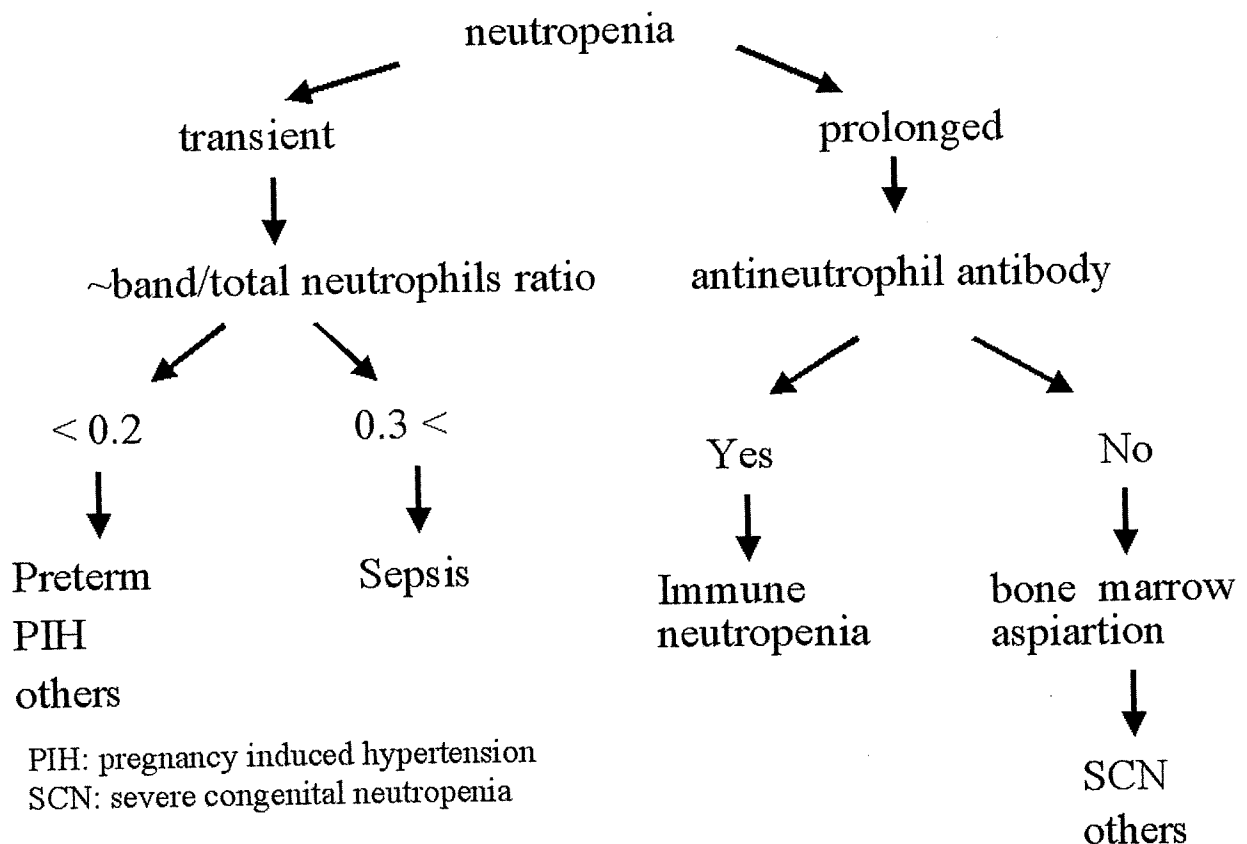


Figure 1. Diagnosis of neutropenia in neonates

臨床症状・検査

新生児好中球減少症の診断手順をFigure 1に示す。新生児に好中球減少を認めた場合、まず頻度の高い敗血症、早産児、妊娠高血圧合併母体からの出生児を考慮する必要がある。詳細な病歴の聴取、全身状態の観察に加え、検査所見としては好中球左方移動の確認が重要である。新生児期における全好中球に対する桿状核までの未熟好中球の比率は15%前後である⁴⁾。早産児、妊娠高血圧合併母体からの出生児では20%以下であるが、敗血症では30%以上となる²⁾。血液スメア標本の確認により、感染症における左方移動以外にも、重症先天性好中球減少症における好酸球増多や、一部の好中球減少を合併する免疫不全症候群における細胞内巨大顆粒など診断の手がかりとなることがある。以上の病態では好中球減少は概して1週間以内に軽快するため、1週間以上持続する場合は免疫性好中球減少症の鑑別のための母児の

抗好中球抗体検査や、重症先天性好中球減少症などの鑑別のための骨髄検査を考慮する。

治療

最も重要なのは感染症対策である。好中球減少時の起炎菌は黄色ブドウ球菌が多いが、新生児に頻度の高い大腸菌などのグラム陰性菌やB群溶連菌、真菌感染に対しても注意が必要である。免疫性好中球減少症など比較的長期間好中球減少が持続する疾患で、感染症を反復する場合は予防内服も考慮される。

G-CSFは骨髄前駆細胞の増殖・成熟促進、末梢血好中球数増加、好中球機能増強などの作用を有し、重症先天性好中球減少症や免疫性好中球減少症では有効性が明らかにされている²⁾。新生児敗血症に関しては一般的治療法としては位置づけられておらず、低出生体重児もしくは好中球減少児の敗血症合併時には有効性が証明されている^{13,14)}。

謝 辞

同種免疫性好中球減少症に関しまして、貴重な検体および臨床情報をご提供いただきました下記の施設の諸先生に深謝いたします。また検体の測定にご協力いただきました当院輸血部の平岡朝子技師、栗田恵美技師、小野寺利恵技師、高田昇先生に深謝いたします。

市立宇和島病院、市立豊中病院、川口市立医療センター、久我山病院、神戸大学、静岡済生会総合病院、高松赤十字病院、多治見病院、藤枝市立総合病院、武蔵小杉病院、六甲アイランド病院

文 献

- 1) Carr L. Neutrophil production and function in newborn infants. *Br J Haematol* 2000; 110: 18-28.
- 2) Christensen RD, Calhoun DA, Rimsza LM. A practical approach to evaluating and treating neutropenia in the neonatal intensive care unit. *Clin Perinatol* 2000; 27: 577-601.
- 3) Calhoun DA, Christensen RD. Recent advances in the pathogenesis and treatment of nonimmune neutropenias in the neonate. *Curr Opin Hematol* 1998; 5: 37-41.
- 4) Lewis DB, Tu W. Neutrophil of the fetus and neonate. In: *Immunologic disorders in infants and children*. Stiehm ER, Ochs HD, Winkelstein JA, eds. Philadelphia: Elsevier Saunders 2004; 730-4.
- 5) Funke A, Berner R, Traichel B, Schmeisser D, Leititis JU, Niemeyer CM. Frequency, natural course, and outcome of neonatal neutropenia. *Pediatrics* 2000; 106: 45-51.
- 6) 中村和洋, 川口浩史, 小林正夫. 好中球減少症の臨床と病因・病態解明の進歩. *小児科* 2005; 46: 1448-53.
- 7) Dale DC, Person RE, Bolyard AA, Aprikyan AG, Bos C, Bonilla MA, Boxer LA, Kannourakis G, Zeidler C, Welte K, Benson KF, Horwitz M. Mutations in the gene encoding neutrophil elastase in congenital and cyclic neutropenia. *Blood* 2000; 96: 2317-22.
- 8) Klein C, Grudzien M, Appaswamy G, Germeshausen M, Sandrock I, Schäffer AA, Rathinam C, Boztug K, Schwinzer B, Rezaei N, Bohn G, Melin M, Carlsson G, Fadeel B, Dahl N, Palmblad J, Henter JI, Zeidler C, BGrimbacher B, Welte K. HAX1 deficiency causes autosomal recessive severe congenital neutropenia (Kostmann disease). *Nat Genet* 2007; 39: 86-92.
- 9) Boxer LA and Newburger PE. A molecular classification of congenital neutropenia syndromes. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 49: 609-14.
- 10) Ishikawa N, Okada S, Miki M, Shirao K, Kihara H, Tsumura M, Nakamura K, Kawaguchi H, Ohtsubo M, Yasunaga S, Matsubara K, Sako M, Hara J, Shiohara M, Kojima S, Takihara Y, Kobayashi M. Neurodevelopmental abnormalities associated with severe congenital neutropenia due to the R86X mutation in the *HAX1* gene. *J Med Genet* 2008; 45: 802-7.
- 11) 中村和洋, 佐藤貴, 小林正夫. 抗好中球抗体と乳幼児自己免疫性好中球減少症. *日小血会誌* 2004; 18: 17-22.
- 12) Maheshwari A, Christensen RD, Calhoun DA. Immune Neutropenia in the neonate. *Adv Pediatr* 2002; 49: 317-39.
- 13) Banerjee MC, Speer CP. The current role of colony-stimulating factors in prevention and treatment of neonatal sepsis. *Semin Neonatol* 2002; 7: 335-49.
- 14) Bernstein HM, Pollock BH, Calhoun DA, Christensen RD. Administration of recombinant granulocyte colony-stimulating factor to neonates with septicemia: A meta-analysis. *J Pediatr* 2001; 138: 917-20.

PRDM16 or SETBP1. Nat Med 2006 ; 12 : 401-409
7) Hildinger M et al : FMEV vectors : both retroviral long terminal repeat and leader are important for high expression in transduced hematopoietic

cells. Gene Ther 1998 ; 5 : 1575-1579
8) Hildinger M et al : Design of 5' untranslated sequences in retroviral vectors developed for medical use. J Virol 1999 ; 73 : 4083-4089

お知らせ

第 8 回 日本乳・幼児側弯症研究会

日 時 : 平成 21 年 11 月 29 日 (日) (予定時間 9 : 00~15 : 30)

会 場 : 大日本住友製薬株式会社 東京支社
東京都中央区京橋 1-12-2

会 長 : 宇野 耕吉 (独立行政法人国立病院機構神戸医療センター整形外科)

参加資格 : 医師に限る

参加申込み : 事前登録をお願いしております。11月20日(金)までにご氏名、ご住所、勤務先、所属、電話、FAX 番号、参加希望者(氏名)を明記の上、郵便または FAX にてお申し込み下さい。

参加費 : 1,000 円

年会費 : 1,000 円

演題募集要項 : 原則的に 12 歳未満の側弯症症例

8月28日(金)までに症例提示に関しまして郵便または FAX にてご登録ください。

また、抄録集を作成しますので以下の要領をお願いいたします。

抄 録 : ① 症例検討 B5 判とする。症例説明にレントゲン写真 (JPEG または TIFF) をつけ、1 症例につき、1.5 ページ以内とし、会議中メモが取れる余白を残してください。

② 一般演題 B5 判とする。1 演題につき、2 ページ以内。

Microsoft Word (Windows 版のみ Mac 版は不可) を使用し、所属・氏名を記入し、フロッピーディスク・MO または CD-ROM でお送りください。

抄録締切 : 平成 21 年 9 月 25 日 (金)

申込み・連絡先 : 独立行政法人国立病院機構神戸医療センター
整形外科 宇野 耕吉

☎ 654-0155

神戸市須磨区西落合 3-1-1

TEL 078-791-0111 FAX 078-791-5213

先天性好中球減少症

岡田 賢* (おかださとし)

石川暢恒* (いしかわのぶつね)

小林正夫* (こばやしまさお)

* 広島大学大学院医歯薬学総合研究科小児科学

要旨

先天性好中球減少症 (SCN) は、慢性好中球減少、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し、生後早期から重症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。本症の代表的責任遺伝子は *ELA2* であるが、他に *HAX1*, *GF11*, *WAS*, *G6PC3* など多くの責任遺伝子が同定され heterogeneous な疾患群と理解されている。われわれの本邦における解析では、*ELA2* 変異が約 77%、*HAX1* 変異が約 15% の SCN 患者に同定された。さらに、*HAX1* 変異を有する患者では、好中球減少症以外に神経学的異常が認められた。本稿では、SCN の分類、責任遺伝子について概説した。

Key words : 先天性好中球減少症 (SCN), *ELA2*, *HAX1*, 免疫不全症

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いて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、量的な異常により起こる。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) を中心に紹介する。

後早期から重症感染症を反復する先天性免疫不全症である。本症の 35～69% で、好中球エラスターゼ (neutrophil elastase : NE) の責任遺伝子である *ELA2* に変異が同定される¹⁾。さらに 2007 年には、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) の責任遺伝子である *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。

次に *ELA2*, *HAX1*, *GF11*, *WAS*, *G6PC3* の異常による SCN の特徴について紹介する。

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起こる。元来 *ELA2* 変異は、周期性好中球減少症 (cyclic neutropenia : 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 患者においても変異が認められることが明らかとなった³⁾⁴⁾。現在までに報告されている *ELA2* 変異を図 1 に示す。本邦におけるわれわれの検討では、SCN 患者の約 77% (26 家系中 20 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。

I 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、临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、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し、生

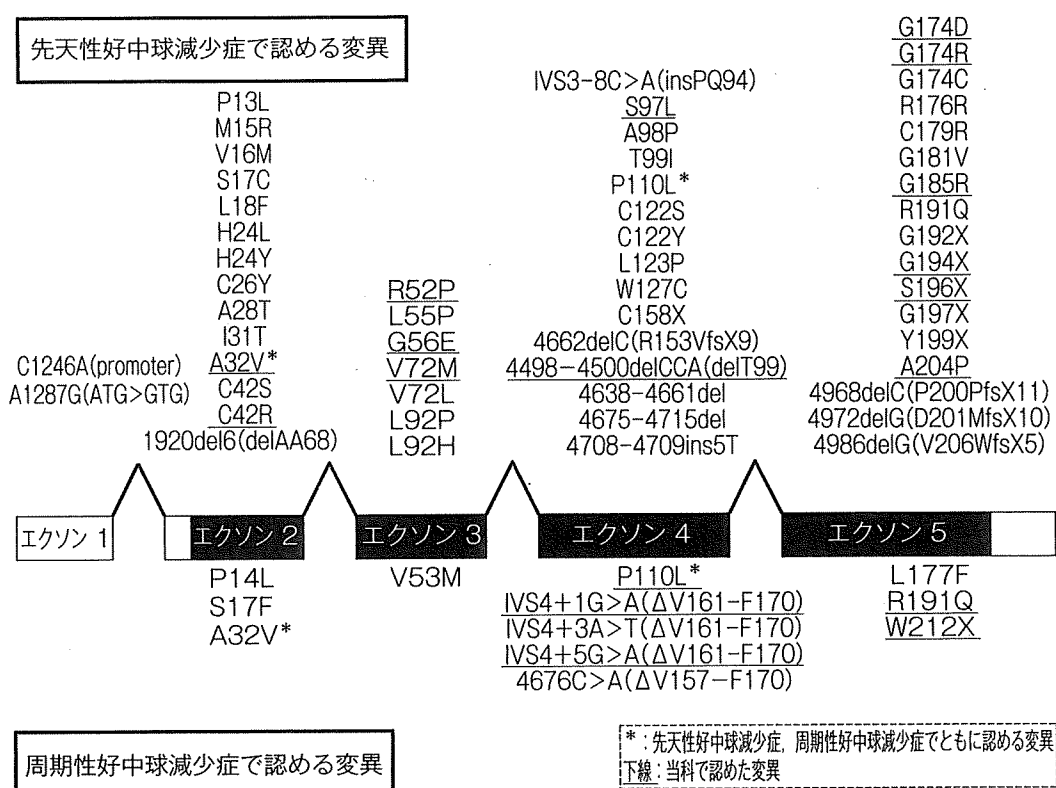


図1 現在までに報告されている *ELA2* 遺伝子異常
nucleotide は accession no. Y00477 (文献 21) に準拠して記載

グレーコリー犬を用いた解析により, SCN, CyN で NE の細胞内輸送異常が報告されている⁵⁾. NE を代表とする顆粒酵素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 の輸送が, SCN では細胞表面に偏り, CyN では顆粒内に偏ることが報告されており, これらが疾患発症に関与することが想定されている.

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 が細胞内に蓄積するフォールディング病としての概念が, 近年提唱されている^{6,7)}. 変異 *ELA2* 導入細胞・患者骨髓系細胞を用いた検討で, 小胞体シャペロン蛋白である BiP の発現誘導, 小胞体ストレスに伴って起こる XBP-1 のスプライシングの増加が証明されており, 小胞体ストレス応答の程度と臨床的重症度に相関関係があるとされている. 近年同定された *G6PC3* 異常に伴う

SCN 患者の骨髓球系細胞においても, 小胞体ストレスの亢進が報告されており, 小胞体ストレスと好中球減少の関係が注目されている. しかし, これらにフォールディング病という疾患概念の妥当性について反論を唱える報告もあり, 今後の検討課題と考えられる⁸⁾.

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 家系の解析から, *HAX1* 変異が報告された²⁾. ヨーロッパ, 中東における患者解析で, *ELA2* 変異を認めない SCN 患者の 38% (42 例中 16 例) で *HAX1* 変異が認められている. これらは全例ホモ接合性変異で, W44X 変異が好発変異であった. さらに, Kostmann が報告した遺伝性好中球減少症の大家系 (Kostmann 病) で

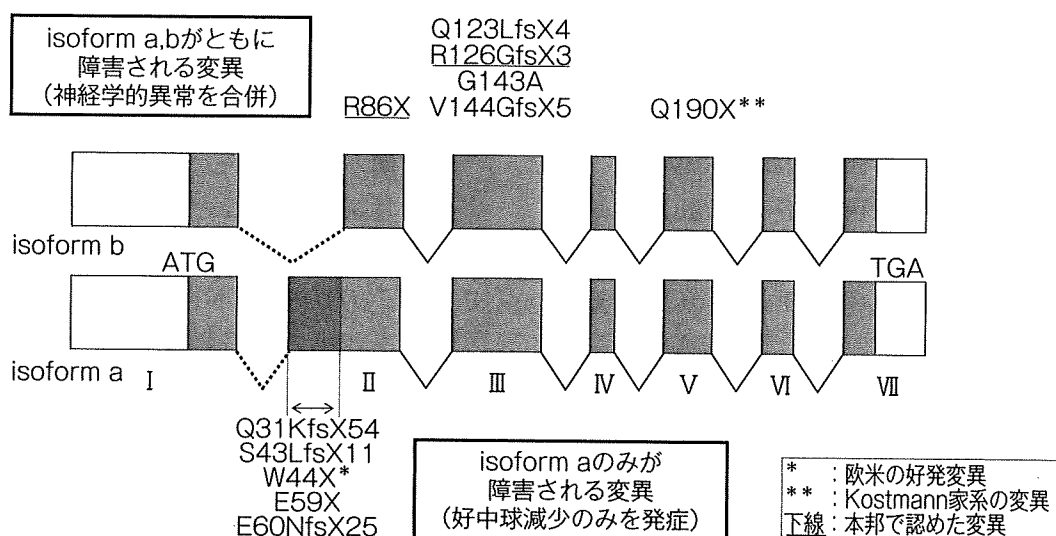


図2 現在までに報告されている *HAX1* 遺伝子異常

上段は, isoform a, b がともに障害される変異で, これらの変異を有する患者では神経学的異常の合併が認められる. 下段は, isoform a が単独に障害される変異で, 好中球減少のみが認められる.

も, *HAX1* の Q190X ホモ接合性変異が同定された.

われわれの本邦における解析では, SCN 患者の約 15% (26 家系中 4 家系) で *HAX1* 変異を認め, *ELA2* に次いで SCN の主要な責任遺伝子であると考えられた⁹⁾. *HAX1* 変異の内訳は, R86X ホモ接合性変異が 3 例, R86X/R126GfsX3 の複合ヘテロ変異が 2 例 (姉弟例) で, 本邦では R86X 変異が好発変異であった. また非常に興味深いことに, *HAX1* 変異を認めた症例は全例で精神運動発達遅滞を認めた. さらに, R86X ホモ接合性変異を示した 3 例は, 難治性のけいれん発作を合併していた.

HAX1 は exon 2 の alternative splicing により 2 つの isoform (isoform a, b) を産生する. ヨーロッパ, 中東の好発変異である W44X 変異では isoform a のみが単独で障害される. これらの患者では, 神経学的異常の合併は認めない. 一方で, 本邦の好発変異で神経学的異常に関与する R86X 変異では, isoform a, b がともに障害される (図 2). これらの結果から, isoform a が単独で障害されると好中球減少を呈し, isoform a, b がともに障害されると好中球

減少症と神経学的異常を呈するという遺伝子異常と表現型との相関が明らかとなった^{9)~11)}.

3. *GF11* 変異による SCN

GF11 (growth factor independent-1: 責任遺伝子 *GF11*) は Zn フィンガー型の転写抑制因子で, 主として T リンパ球系に強く発現しているが, 好中球, B リンパ球, マクロファージ系にも発現が認められる. *Gfi1* 遺伝子欠損マウスが, 内耳の異常, 好中球減少, マクロファージの増加, 軽度リンパ球減少を呈したことから SCN 患者における *GF11* の検討が行われ, 2 家系において遺伝子異常が同定された¹²⁾. 患者では *GF11* のヘテロ接合性変異が同定され, 好中球減少と単球増加, CD4 リンパ球の減少, ナイープ T, B 細胞の減少が報告されている. *GF11* は *ELA2* の上流に存在し, *ELA2* 発現に抑制的に働く. 機能解析で変異 *GF11* による優性阻害効果が認められており, *GF11* の転写抑制機能の障害により *ELA2* が過剰発現し, 骨髓系細胞で NE が過剰になり好中球減少症を発症すると考えられている. これらの結果から, *ELA2* そのものとともに *ELA2* 発現調節にかかわる遺伝子群も, 骨髓顆粒球系細胞の分化に

重要な役割を果たすと思われる。

4. WAS 機能獲得型変異による SCN (X 連鎖性好中球減少症: X-linked severe congenital neutropenia: XLN)

WAS は X 連鎖性 Wiskott-Aldrich 症候群 (血小板減少, リンパ球機能異常, 湿疹を合併), X 連鎖性血小板減少症の責任遺伝子として知られている¹³⁾。これらの疾患は, WAS 蛋白の機能低下により発症し, WAS 蛋白の構造変化の程度と重症度の間に, ある程度の相関が認められている¹⁴⁾。一方で, XLN は WAS の機能獲得型変異により発症する¹⁵⁾。患者は, 好中球減少, 好中球機能異常, 単球減少を呈する。XLN では, WAS 蛋白の持続性活性化による Arp2/3 (actin-related protein 2/3 complex) の活性化が起こり, アクチン重合の制御異常により核分裂, 細胞質分裂が障害される。これまでに3つの変異 (L270P, S272P, I294T) が報告されており, これらの変異はすべて GTPase 結合ドメイン内に存在している¹⁶⁾。

5. G6PC3 変異による SCN

2009年, glucose-6-phosphatase, catalytic subunit 3 をコードする遺伝子 *G6PC3* の異常により, 常染色体劣性遺伝の SCN が起こることが報告された¹⁷⁾。本症では, 好中球の減少以外の症状として心奇形, 著明な皮下静脈の拡張, 停留睪丸などの泌尿器系の異常, 聴力障害, 成長障害が認められる。患者で同定された *G6PC3* 変異を酵母に導入し検討したところ, glucose-6-phosphatase 活性の著明な低下を認めたが, 実際の患者では糖原病で認めるような低血糖は認めていない。患者の骨髓系細胞では小胞体ストレスの亢進が認められ, 好中球や線維芽細胞では, アポトーシス刺激に対する感受性の増大が認められている。また, 骨髓系細胞におけるグリコーゲン合成酵素キナーゼ 3 β (GSK-3 β) の活性上昇が認められており, *G6PC3* が GSK-3 β を介する経路で, 好中球の活性維持に働いていることが推測されている。

II 症状・合併症・診断

乳児期から臍帯炎, 皮膚感染症, 口腔内感染症, 中耳炎, 肺炎などの重症な反復性感染症を繰り返す。末梢血で好中球減少 (ほとんどの例で ANC 200/ μ L 以下), 代償性の単球, 好酸球の増加を認める。骨髓像では, 顆粒球系細胞の低形成, 前骨髓球~骨髓球の段階での成熟障害が特徴的所見である。これらの所見は, 顆粒球系細胞の過形成, 成熟好中球 (主に分葉核好中球) の減少を呈する免疫性好中球減少症との鑑別に有効である。また, 免疫性好中球減少症で認められる抗好中球抗体は陰性である。

CyN では, 約 21 日周期で好中球減少を認め, 好中球減少期には ANC 200/ μ L 以下となるが 3~5 日で回復する。CyN の診断には, 末梢血の血算を週に 2~3 回, 6~8 週間行い, 約 21 日周期の好中球減少を最低 2 回確認することが重要である。好中球減少以外の症状として, *HAX1* 変異を有する一部の患者では成長障害, 神経学的異常が認められる^{9)~11)}。また, *G6PC3* 変異を有する患者では心奇形, 著明な皮下静脈の拡張, 停留睪丸などの泌尿器系の異常, 聴力障害, 成長障害などが認められる¹⁷⁾。

III 治療

従来 SCN 患者は, 抗生物質予防投与を含めた十分な感染症対策を実施しても予後は不良であった。1990 年代になって, G-CSF が本疾患に有効であることが明らかとなり, 長期生存が可能になった。G-CSF は 5~120 μ g/kg/日 (平均 11 μ g/kg/日) の高用量を必要とするが, 90% 以上の症例で好中球数の増加, 感染症合併頻度の減少が認められる。しかし, G-CSF 治療を実施している SCN の長期生存例で MDS/AML の合併が報告されており, 注意が必要である。MDS/AML 発症に先だって G-CSF 受容体の

点突然変異やモノソミー7の出現が報告されており、G-CSF治療中の症例はこれらのことを念頭に置いて慎重に経過観察をする必要がある。

欧米の Severe Chronic Neutropenia International Registry (SCNIR) の調査では、G-CSF投与開始後10年間で、死に至る敗血症の累積発生率は8%、MDS/AMLの累積発生率は21%と報告している¹⁸⁾。さらに、これらの合併症はG-CSFの投与量が多い症例(8 μ g/kg/日を超える症例)、G-CSF投与後も好中球数が少ない症例(ANC<2,188 cells/ μ Lの症例)で有意に多く、G-CSFに反応性の悪い症例はhigh riskと考えられる。一方で、特発性好中球減少症やCyNでは、G-CSF使用症例におけるMDS/AMLの発症は認めていない¹⁹⁾。

SCNの根治療法として、造血幹細胞移植があげられる。近年、骨髄非破壊的前処置を用いた移植の成功例が報告されており、今後の適応拡大が期待される²⁰⁾。MDS/AMLに移行した症例では骨髄移植が選択される。DaleらはMDS/AMLを発症した35例の検討を行い、骨髄移植が選択された24例のうち7例が生存、他の治療を受けた11例のうち1例が生存であったと報告しており、MDS/AML発症例の予後は不良と考えられる¹⁹⁾。そのためG-CSFに反応の悪いSCN患者では、MDS/AML発症前の造血幹細胞移植も見据えた治療戦略が必要と考えられる。今後、骨髄移植のタイミング、前処置の内容などについて一定の指標が作成されることが望まれる。

おわりに

1999年に、常染色体優性遺伝のSCN患者においてELA2変異が同定されて以来、多くの責任遺伝子が同定されてきた。今回報告したHAX1変異を有する患者で神経学的異常が認められることは非常に興味深い所見で、好中球減少症のない神経学的疾患の中における

HAX1変異の位置づけなど、これからの検討課題と考えられる。今後、本症における新たな責任遺伝子の同定、骨髄顆粒球系細胞の増殖・分化におけるこれらの遺伝子群の役割の解明が期待される。

貴重なSCN症例(Kostmann病)を紹介いただきました神戸西医療センター小児科松原康策先生、大阪市立総合医療センター小児血液腫瘍科原純一先生、迫正廣先生、名古屋大学小児科小島勢二教授、症例の解析に際してご協力をいただきました広島大学原爆放射線医科学研究所幹細胞機能学研究分野瀧原義宏教授に深謝いたします。

文献

- 1) Horwitz MS et al : Neutrophil elastase in cyclic and severe congenital neutropenia. *Blood* 2007 ; 109 : 1817-1824
- 2) Klein C et al : HAX1 deficiency causes autosomal recessive severe congenital neutropenia (Kostmann disease). *Nat Genet* 2007 ; 39 : 86-92
- 3) Horwitz M et al : Mutations in ELA2, encoding neutrophil elastase, define a 21-day biological clock in cyclic haematopoiesis. *Nat Genet* 1999 ; 23 : 433-436
- 4) Dale DC et al : Mutations in the gene encoding neutrophil elastase in congenital and cyclic neutropenia. *Blood* 2000 ; 96 : 2317-2322
- 5) Benson KF et al : Mutations associated with neutropenia in dogs and humans disrupt intracellular transport of neutrophil elastase. *Nat Genet* 2003 ; 35 : 90-96
- 6) Köllner I 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
- 7) 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* 2007 ; 110 : 4179-4187
- 8) Salipante SJ et al : Double de novo mutations of ELA2 in cyclic and severe congenital neutropenia. *Hum Mutat* 2007 ; 28 : 874-881
- 9) Ishikawa N et al : Neurodevelopmental abnormalities associated with severe congenital neu-

- tropenia due to the R86X mutation in the HAX1 gene. *J Med Genet* 2008 ; 45 : 802-807
- 10) Matsubara K et al : Severe developmental delay and epilepsy in a Japanese patient with severe congenital neutropenia due to HAX1 deficiency. *Haematologica* 2007 ; 92 : e123-125
 - 11) Germeshausen M et al : Novel HAX1 mutations in patients with severe congenital neutropenia reveal isoform-dependent genotype-phenotype associations. *Blood* 2008 ; 111 : 4954-4957
 - 12) Person RE et al : Mutations in proto-oncogene GFII1 cause human neutropenia and target ELA2. *Nat Genet* 2003 ; 34 : 308-312
 - 13) Derry JM, Ochs HD, Francke U : Isolation of a novel gene mutated in Wiskott-Aldrich syndrome. *Cell* 1994 ; 78 : 635-644
 - 14) Imai K et al : Clinical course of patients with WASP gene mutations. *Blood* 2004 ; 103 : 456-464
 - 15) Devriendt K et al : Constitutively activating mutation in WASP causes X-linked severe congenital neutropenia. *Nat Genet.* 2001 ; 27 : 313-317
 - 16) Ancliff PJ et al : Two novel activating mutations in the Wiskott-Aldrich syndrome protein result in congenital neutropenia. *Blood* 2006 ; 108 : 2182-2189
 - 17) Boztug K et al : A syndrome with congenital neutropenia and mutations in G6PC3. *N Engl J Med* 2009 ; 360 : 32-43
 - 18) Rosenberg PS et al : The incidence of leukemia and mortality from sepsis in patients with severe congenital neutropenia receiving long-term G-CSF therapy. *Blood* 2006 ; 107 : 4628-4635
 - 19) Dale DC et al : Severe chronic neutropenia : treatment and follow-up of patients in the Severe Chronic Neutropenia International Registry. *Am J Hematol* 2003 ; 72 : 82-93
 - 20) Thachil J et al : Non-myeloablative transplantation for severe congenital neutropenia. *Pediatr Blood Cancer* 2008 ; 50 : 920-921
 - 21) Nakamura H et al : Nucleotide sequence of human bone marrow serine protease (medullasin) gene. *Nucleic Acids Res* 1987 ; 15 : 9601-9602



小児科

第50巻 第7号

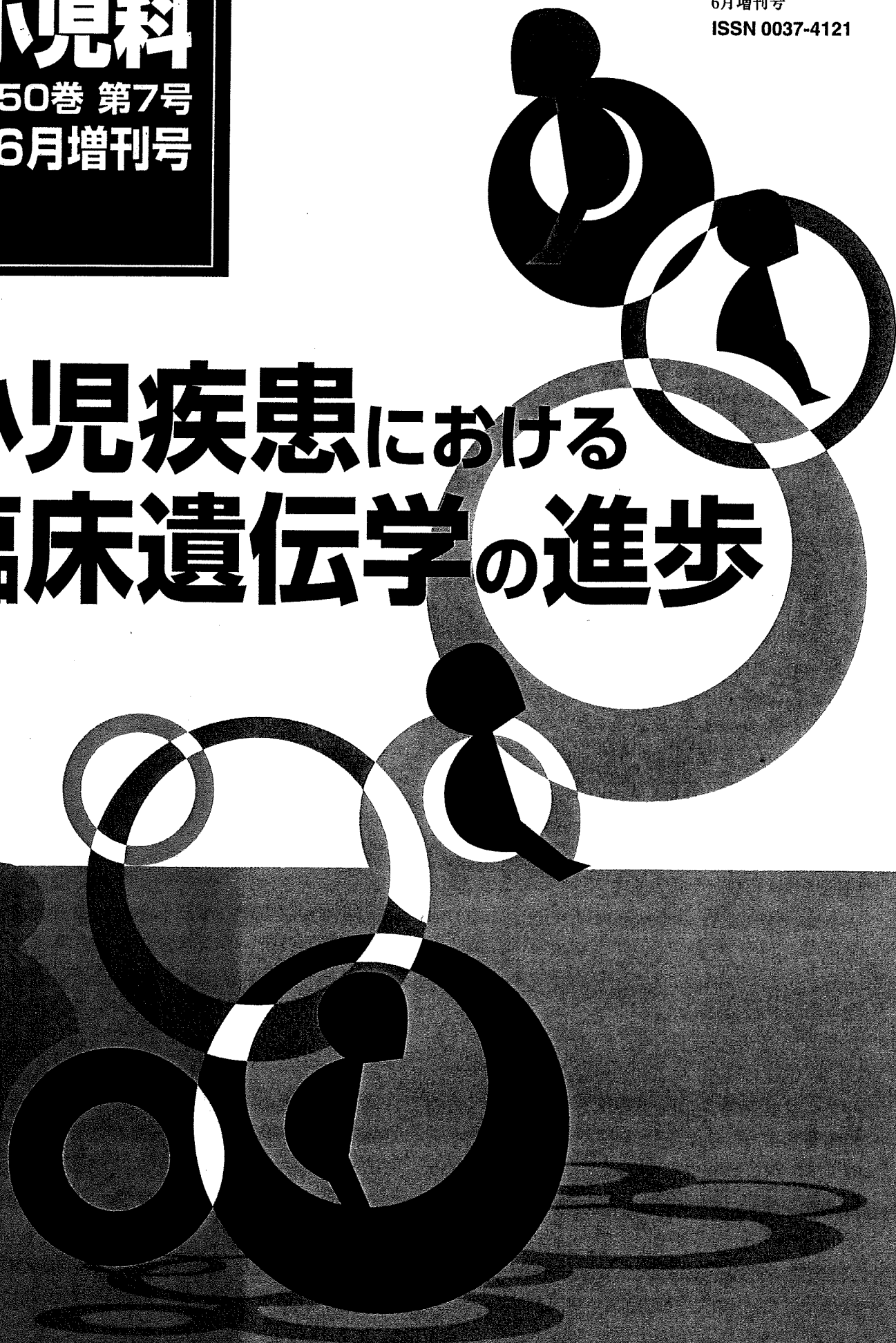
6月増刊号

2009年6月30日発行
第50巻 第7号 2009 ©
6月増刊号

ISSN 0037-4121

特集

**小児疾患における
臨床遺伝学の進歩**



高 IgE 症候群

峯岸克行* (みねぎしよしゆき)

*東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科免疫アレルギー学

要旨

高 IgE 症候群は、難治性のアトピー性皮膚炎と血清 IgE の高値に、黄色ブドウ球菌の皮膚膿瘍・肺炎を合併する症候群である。その多くは散発例であるが遺伝性が明らかなものもある。単一遺伝子異常によりアトピー性皮膚炎をきたす疾患として、原因遺伝子を同定する多くの試みがなされてきたが、疾患が発見されて 40 年後においても、その原因遺伝子が不明であった。われわれは、本症の患児の免疫能を詳細に検討することにより、サイトカインのシグナル伝達の異常を発見し、これを手掛かりにして高 IgE 症候群の遺伝子の同定に成功した。その結果、ほとんどの高 IgE 症候群は STAT3 遺伝子の hypomorphic mutation により起こっていることが明らかとなった。

Key words : 原発性免疫不全症, STAT3, TYK2, サイトカイン, IL-17

はじめに

高 IgE 症候群 (hyper-immunoglobulin E syndrome, hyper-IgE syndrome) は、1966 年に Davis と Wedgwood らにより初めて報告された原発性免疫不全症である¹⁾。その後、1972 年に Buckley らは、同様の臨床症状を呈した女児に、顔貌異常と著しい高 IgE 血症の合併を報告した²⁾。1999 年に Grimbacher らは皮膚、肺の膿瘍と高 IgE 血症などに加えて、骨・歯牙の異常が多くの症例で合併していることを報告し、高 IgE 症候群が免疫系だけではなく骨、軟部組織、歯牙の異常を含めた多系統の疾患 (multisystem disease) であるとの本症候群の基本概念を確立した³⁾。

その責任分子は長い間不明であったが、高 IgE 症候群の症状に、細胞内寄生細菌とヘルペスウイルスに対する易感染性を合併する症例の原因遺伝子が、Jak ファミリーチロシンキナーゼ TYK2 であることが発見されたことをきっかけにして⁴⁾、2007 年 STAT3 がその原因遺伝子であることが明らかにされた⁵⁾。

I 臨床像

高 IgE 症候群は、反復性のブドウ球菌などによる皮膚・肺の感染症、新生児期から発症するアトピー性皮膚炎様の湿疹、血清 IgE の高値を 3 主徴とする⁴⁾。これらの高 IgE 症候群の中心的症状以外に、多くの症例では特有の顔貌、病的骨折、骨粗鬆症、脊椎側彎、関節の過伸展、乳歯の脱落遅延などの骨、軟部組織、歯牙の異常を合併する³⁾。その多くは散発例であるが、遺伝性が明らかなものもあり、常染色体優性遺伝のものは骨・歯牙の異常を合併することが多く⁵⁾、常染色体劣性遺伝のものは伝染性軟属腫や単純ヘルペスなどのウイルス感染症が重症化するという遺伝形式と臨床像の間に関連がみられる⁶⁾。このため、われわれは、常染色体優性遺伝をとることがあり骨・歯牙の異常を合併する高 IgE 症候群を 1 型とよび、常染色体劣性遺伝をとることが多くウイルス感染症に頻回罹患するものを 2 型とよんでいる (表)。

1. 感染症

感染部位としては、呼吸器と皮膚の頻度が高く、病原菌は黄色ブドウ球菌が多いが、それ以

表 高 IgE 症候群の分類

病 型	遺伝形式	特徴的な症状	原因遺伝子
1 型 (Multisystem)	散発性 まれに常染色体優性	骨・軟部組織・歯牙の異常 (特有の顔貌, 脊椎の側彎, 病的骨折, 骨粗鬆症, 関節の過伸展, 乳歯の脱落遅延など), 肺嚢胞	STAT3
2 型 (Non-skeltal)	主に常染色体劣性	重症ウイルス感染症 (単純ヘルペスウイルス, 伝染性軟属腫) 中枢神経系の合併症	TYK2

外にも連鎖球菌やインフルエンザ桿菌のこともある。これらの肺炎が治癒した後に、その部位に肺嚢胞ができることが1型に特徴的で、肺炎の起因菌・頻度は同様であるにもかかわらず、2型ではこの肺嚢胞の形成はみられない。細胞外寄生細菌以外にも、真菌、抗酸菌 (BCG など) の日和見感染に対する易感染性もみられる。肺嚢胞にアスペルギルスが感染し、その治療に難渋することがある⁷⁾。

2. アレルギー症状

新生児期の皮疹の発症が特徴的で、ほとんどすべての症例でみられる⁸⁾。皮疹の性状は丘疹性膿疱性で、顔面・頭部から始まり下降性に進展することが多い。膿疱は抗生剤に反応せず、慢性に拡大進展し湿疹性変化を呈する。病理学的には、好酸球性膿疱性毛囊炎で、掻痒を伴い苔癬化する。高 IgE 症候群の皮膚症状は皮膚の黄色ブドウ球菌感染症などの合併により複雑に修飾されることが多い。この高 IgE 症候群の皮疹は、アトピー性皮膚炎の皮疹と臨床的、病理組織学的に同一のものと考えられている⁸⁾。

全例にみられるアトピー性皮膚炎に対して、高 IgE 症候群における気管支喘息の合併頻度は 10~20% 程度である。また、検査所見としては、血清の IgE 値は通常 2,000 IU/mL 以上に上昇する。また好酸球数も 700/ μ L 以上に増加していることが多い。これらのアレルギー症状は 1 型・2 型の高 IgE 症候群に共通してみられる。

3. 顔貌異常・骨・歯牙症状

顔貌異常は乳幼児期には明確でないことが多

いが、16 歳までに 1 型の高 IgE 症候群の患者のほとんどでみられるようになる³⁾。顔の皮膚は厚く肌理が荒く (coarse face)、顔面の左右非対称、前額突出と眼窩陥没、幅の広い鼻梁と大きな鼻尖が特徴である。また、軽度の外傷により骨折をきたす病的骨折が本症候群に特徴的で、骨塩量の低下が報告されている。歯の異常としては、乳歯の脱落遅延が本症候群に特徴的である。乳歯の脱落遅延は破骨細胞の機能低下を示唆する所見であるが、一方骨塩量の低下は、骨芽細胞機能の低下または破骨細胞の機能亢進を示唆する所見であり、そのメカニズムは現時点では不明である。そのほかに、脊椎の側彎、関節の過伸展などの関節の異常を呈し、これらは肺嚢胞とともに 1 型に特徴的である (表)。

II 病因・病態

1. 2 型高 IgE 症候群の原因としての TYK2 欠損症の発見

われわれは 2 型の高 IgE 症候群に、細胞内寄生細菌 (抗酸菌とサルモネラ) に対する易感染性を合併する症例を発見した⁹⁾。これまでに Casanova らの研究成果により、細胞内寄生細菌に対する易感染性においては、IL-12 と IFN γ のシグナル伝達が重要であることが明らかにされていたので、この症例における IL-12 に対する応答性から検討を開始した。本症例において PMA (phorbol myristate acetate) と ionomycin の刺激では、ほぼ正常レベルの IFN γ の産生がみられるのに対して、IL-12 と IL-18 の刺激に対しては IFN γ の産生がまった

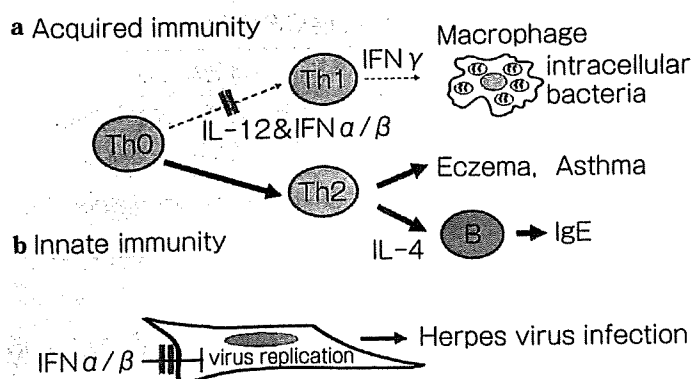


図1 TYK2欠損症の病態

くみられず、IL-12またはIL-18のシグナル伝達経路が障害されているものと考えられた。IL-12刺激に対して本症例のT細胞は、STAT4のチロシンリン酸化がほとんどみられずに、IL-12のシグナル伝達がSTAT4のチロシンリン酸化より前の段階で障害されていることが明らかにされた。驚いたことに、本症例のT細胞においては、IFN α 刺激に対してもSTAT4のチロシンリン酸化がみられず、IL-12とIFN α のシグナル伝達経路の両方が障害される、新たな病態が本疾患の原因になっている可能性が示唆された。

IL-12とIFN α の両方のシグナル伝達に必要な候補分子として、TYK2の塩基配列の検討を行い、そのコーディング領域に4塩基対のホモの欠失があることを見出した。この遺伝子異常により、TYK2蛋白は、全長1,187アミノ酸のうち、最初の69アミノ酸だけが正しいアミノ酸配列を有しているものの、コドン70からコドン90まではフレームシフトにより異常なアミノ酸がコードされ、さらに、コドン91はストップコドンとなり、TYK2の機能的に重要と考えられるすべてのドメインが欠損していた。それに一致して、患者T細胞のウエスタンブロットティングで、TYK2蛋白の欠損が確認された。本患者の両親は血族結婚で、父親、母親の両方のcDNAとゲノムDNAの両方に4塩基対の遺伝子欠失がヘテロで認められたが、両親

のIgE値、免疫能は正常であった。

TYK2はもともとヒトの線維芽細胞株において、IFN α/β のシグナル伝達に必須の分子としてクローニングされたが¹⁰、その後のノックアウトマウスの検討では、その欠失の影響は軽微で¹¹⁾¹²⁾、この違いがヒトとマウスにおけるTYK2の機能の違いなのか、ヒト線維芽細胞株がヒトの正常の状態を反映していないのかが不明だった。そこで、TYK2欠損症の血液細胞を用いて、ヒトにおけるTYK2の機能を検討した。TYK2欠損症のT細胞においては、IFN α/β の刺激によって、Jak1, STAT1, STAT2, STAT3のチロシンリン酸化がまったくみられなかった。また、末梢血単核球にIFN α/β を投与しても、抗ウイルス作用をもつIFN応答性遺伝子の発現上昇もまったくみられなかった。さらに、TYK2欠損症においては、単純ヘルペスウイルスの感染症が重篤化していたが、患者由来B細胞株は、IFN α/β の投与によっても、ウイルスの複製をまったく抑制しなかった。以上より、ヒトにおいては、マウスと異なりTYK2がIFN α/β のシグナル伝達に必須の役割を果たしていることが明らかになった⁹⁾。さらに、TYK2欠損症においては、IL-12, I型IFNに加えて、IL-6, IL-10, IL-23のシグナル伝達も障害されていることも明らかとなった。

TYK2欠損症においては、高IgE血症、アトピー性皮膚炎、喘息などのアレルギー症状を発

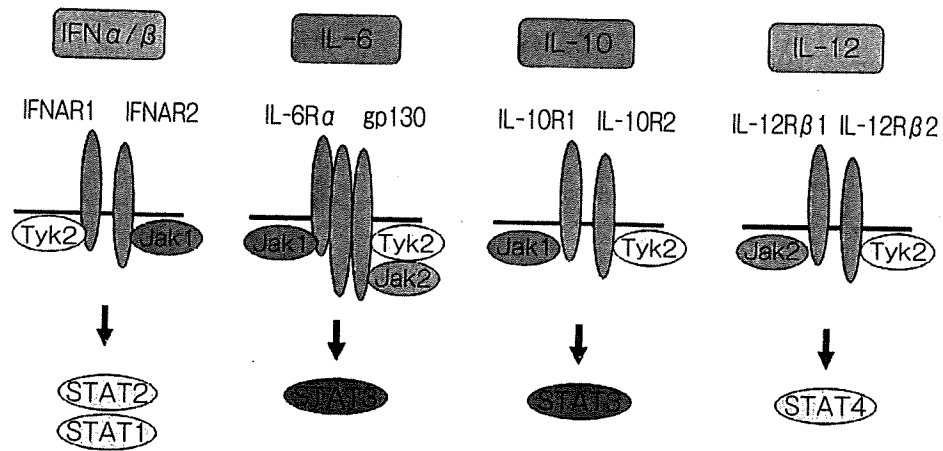


図2 各種サイトカインが用いるレセプター・Jak・STAT

症していたため、Th1細胞、Th2細胞への分化能を検討した。TYK2欠損T細胞は、Th1細胞へのIL-12による分化誘導が著しく障害され、逆にTh2細胞への分化が正常と比較して亢進していることが明らかになった。それゆえT細胞の内因性の異常によりTh2細胞への分化バイアスが存在し、そのことがTYK2欠損症におけるアレルギーの発症に関与しているものと考えられた(図1)。

最後に、TYK2の異常が本症例の原因であることを証明するために、正常TYK2のcDNAをレトロウイルスベクターで、TYK2欠損症のT細胞に導入したところ、患者T細胞はIL-12とIL-18の刺激により、正常にIFN γ を産生するようになった。また、I型IFNに対する応答も改善した。逆に正常ヒト線維芽細胞のTYK2をsiRNAによりノックダウンするとI型IFNに対する応答がほぼ完全に阻害された。以上より、本症例の原因はTYK2分子の欠損であることが非常に強く示唆された。

2. 1型高IgE症候群の原因としてのSTAT3異常症の発見

TYK2欠損症の発見は、ヒトにおけるTYK2の*in vivo*の機能を明らかにしたが、さらに同様のサイトカインのシグナル伝達障害が、1型高IgE症候群の原因である可能性を示唆した。そこでわれわれは、典型的な1型の高IgE

症候群の2例のサイトカインシグナル伝達を、TYK2欠損症と比較検討した。すると1型の高IgE症候群においてもTYK2欠損症と同様に、IL-6とIL-10のシグナル伝達は障害されていたが、一方、IL-12とIFN α に対する応答は、TYK2欠損症とは異なり正常だった。このことから、IL-6とIL-10のシグナル伝達には必須で、IL-12とIFN α のシグナル伝達には必要ではない分子が、1型高IgE症候群の候補遺伝子となった(図2)。

そこで、この2例の1型高IgE症候群のSTAT3の塩基配列を検討すると、1例はSTAT3のDNA結合領域の1アミノ酸の欠失(Δ V463)、もう1例はDNA結合領域の1アミノ酸置換(R382W)が認められた。さらに13例の散发性の1型高IgE症候群のSTAT3について検討したところ、そのうちの6例に同様にDNA結合領域の突然変異を認めた¹³⁾。またその後の検討で、これまでに175家系の高IgE症候群でSTAT3の突然変異が発見されており、DNA結合ドメインだけでなく、SH2ドメインや転写活性化ドメインにも存在していることが明らかになった(図3)。STAT3分子の塩基配列は種間で非常によく保存されており、正常コントロール1,000例中にこれらの変異は1例も存在しなかった。また、高IgE症候群の症例の両親のSTAT3遺伝子の検討を行ったが、