

図3 STAT3 遺伝子の高 IgE 症候群における突然変異

突然変異の位置とアミノ酸置換をアルファベットの1文字表記で、報告されている家系数を括弧内に示す。STAT3N 末の N 末ドメインとコイルドコイルドメインは図中では省略されている。

高 IgE 症候群の症例と同じ変異を有するものはなく、これらの突然変異は *de novo* で起こったものと考えられた。

STAT3 に突然変異を有する症例において、患者血液細胞を用いて STAT3 のシグナル伝達についての検討を行った。正常コントロール由来の B 細胞株は IFN α に反応して STAT3 をチロシンリン酸化するが、このチロシンリン酸化は、STAT3 に変異を有する患者でも正常だった。さらに、STAT3 に HA または FLAG のタグをつけて STAT3 同士の相互作用を免疫沈降法とウエスタンブロッティングを用いて検討したところ、変異を有する STAT3 の正常 STAT3 に対する結合力は正常 STAT3 と同等であり、変異をもつ STAT3 も正常 STAT3 とダイマーを形成できる可能性が示唆された。

次に、B 細胞株を IFN α で刺激した後に核抽出液を調整し、活性化された STAT がそのターゲットのオリゴヌクレオチドに結合できるか否かを検討した。すると STAT3 に変異を有する細胞株においては、IFN α の刺激により活性化

された STAT1 は正常に DNA 結合活性を上昇させるのに対して、STAT3 の STAT3 認識配列に対する結合活性が正常の約 1/4 に低下していた。このことより、正常 STAT3 同士のホモダイマーを形成したもののみが DNA 結合活性をもち、正常と異常 STAT3 のヘテロダイマー、異常 STAT3 のホモダイマーは正常の DNA 結合活性をもたないことが示唆された。

次に STAT3 変異体の機能をより詳細に検討する目的で STAT3 の変異体を作製し、これをあらかじめ STAT3 を siRNA でノックダウンした Hela 細胞に導入し、STAT3-ルシフェラーゼのレポーターコンストラクトを用いて STAT3 の活性を検討した。すると siRNA によりノックダウンされた STAT3 の機能が、正常の STAT3 を導入することにより回復するのに対して、変異 STAT3 を導入してもその蛋白は検出されるものの、活性はまったくみられずに、この変異体が単独では STAT3 の活性を有していないことが明らかになった。この変異体がドミナントネガティブとして働く可能性を検

討するために、変異蛋白をヒト肝細胞の HepG2 またはマウス肥満細胞 MC/9 に導入し、それぞれ IL-6, IL-10 のシグナル伝達に対する影響を検討した。すると変異 STAT3 蛋白を導入することにより、いずれの実験系においても内因性の STAT3 の活性が抑制される、すなわちこれらの変異体はドミナントネガティブとして働くことが明らかになった。

3. 高 IgE 症候群における Th17 細胞分化異常

STAT3 に変異を有する高 IgE 症候群においては、Th17 細胞の分化障害と Th17 サイトカイン (IL-17, IL-17F, IL-22 など) の産生障害がみられる^{14)~16)}。Th17 細胞は、マウスにおいては関節リウマチ、炎症性腸疾患、多発性硬化症、乾癬などの各種の自己免疫疾患のモデルにおいてその発症に重要な役割を果たしており、ヒトにおいても各種の自己免疫疾患に対する治療法として、Th17 細胞機能の抑制が有効である可能性が考えられている。STAT3 は Th17 細胞の分化を誘導する IL-6, IL-21, IL-23 のシグナル伝達に必須の因子であり、これが高 IgE 症候群において Th17 サイトカインの産生が低下している原因と考えられる。

また STAT3 は IL-22 のシグナル伝達にも関与している。Th17 サイトカインは、細胞外寄生細菌や真菌などの感染防御に重要であることがマウスで証明されており、ヒトにおいても、黄色ブドウ球菌や真菌に対する易感染性は、Th17 細胞の異常が原因である可能性がある。今後は、高 IgE 症候群においてはなぜ皮膚と肺に感染症が集中するのかを明らかにする必要がある。

また、この検討を通して、高 IgE 症候群の感染予防法や一般的な黄色ブドウ球菌に対する感染予防・治療に関する新たな知見が得られることが期待される。一方、Th17 細胞をターゲットとした自己免疫疾患に対するさまざまな新規の治療法が開発されているが、この際には高 IgE 症候群の免疫不全症状を再現する可能性が

あるため、潜在性の感染症に対する十分な監視が必要である。

おわりに

ヒトの TYK2 欠損は、IL-12 と IFN α/β のシグナル伝達が障害されていることにより、Th1 への分化が障害され、Th2 への分化が亢進する。さらに、IFN α/β のシグナル伝達が障害されるため、ウイルスの複製を抑制することができず、単純ヘルペスウイルスなどの感染症に、反復罹患・重症化するものと考えられた。これがヒトの細胞内寄生菌やウイルスに対する易感染性、高 IgE 血症やアレルギー症状の原因となっているものと考えられた (図 1)。

さらに TYK2 欠損症や STAT3 異常症においては、肝臓における IL-6 による急性期反応が障害されているため、正常な炎症反応が起これば cold abscess を形成する可能性が示唆されている。またこのことは、STAT3 異常症においては、感染初期における感染症の重症度を評価するマーカーとして CRP (C-reactive protein) は不適當で、IL-6 などのより早期の指標を用いるべきである。新生児早期から重症なアトピー性皮膚炎を呈する症例に早期の遺伝子診断をすることで、予防的抗生物質を早期から投与開始し、感染症の反復による肺嚢胞などの肺の器質的障害を予防することが可能となり、本疾患の QOL が改善することが期待される。

文献

- 1) Davis SD, Schaller J, Wedgwood RJ : Job's syndrome. Recurrent, "cold", staphylococcal abscesses. *Lancet* 1966 ; 1 : 1013-1015
- 2) Buckley RH, Wray BB, Belmaker EZ : Extreme hyperimmunoglobulinemia E and undue susceptibility to infection. *Pediatrics* 1972 ; 49 : 59-70
- 3) Grimbacher B et al : Hyper-IgE syndrome with recurrent infections—an autosomal dominant multisystem disorder. *N Engl J Med* 1999 ; 340 : 692-702
- 4) Grimbacher B, Holland SM, Puck JM : Hyper-IgE

- syndromes. *Immunol Rev* 2005 ; 203 : 244-250
- 5) Grimbacher B et al : Genetic linkage of hyper-IgE syndrome to chromosome 4. *Am J Hum Genet* 1999 ; 65 : 735-744
 - 6) Renner ED et al : Autosomal recessive hyperimmunoglobulin E syndrome : a distinct disease entity. *J Pediatr* 2004 ; 144 : 93-99
 - 7) Freeman AF et al : Causes of death in hyper-IgE syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2007 ; 119 : 1234-1240
 - 8) Eberting CL et al : Dermatitis and the newborn rash of hyper-IgE syndrome. *Arch Dermatol* 2004 ; 140 : 1119-1125
 - 9) Minegishi Y et al : Human tyrosine kinase 2 deficiency reveals its requisite roles in multiple cytokine signals involved in innate and acquired immunity. *Immunity* 2006 ; 25 : 745-755
 - 10) Velazquez L et al : A protein tyrosine kinase in the interferon alpha/beta signaling pathway. *Cell* 1992 ; 70 : 313-322
 - 11) Shimoda K et al : TYK2 plays a restricted role in IFN alpha signaling, although it is required for IL-12-mediated T cell function. *Immunity* 2000 ; 13 : 561-571
 - 12) Karaghiosoff M et al : Partial impairment of cytokine responses in TYK2-deficient mice. *Immunity* 2000 ; 13 : 549-560
 - 13) Minegishi Y et al : Dominant-negative mutations in the DNA-binding domain of STAT3 cause hyper-IgE syndrome. *Nature* 2007 ; 448 : 1058
 - 14) Milner JD et al : Impaired T (H) 17 cell differentiation in subjects with autosomal dominant hyper-IgE syndrome. *Nature* 2008 ; 452 : 77
 - 15) Ma CS et al : Deficiency of Th17 cells in hyper IgE syndrome due to mutations in STAT3. *J Exp Med* 2008 ; 205 : 1551
 - 16) de Beaucoudrey L et al : Mutations in STAT3 and IL12RB1 impair the development of human IL-17-producing T cells. *J Exp Med* 2008 ; 205 : 1543

高 IgE 症候群の原因遺伝子は何か

峯岸克行 烏山 一

MINEGISHI Yoshiyuki, KARASUYAMA Hajime

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

Key Words ▶▶▶▶ ■免疫不全症 ■STAT3 ■サイトカイン ■IL-17

高 IgE 症候群 (hyper-immunoglobulin E [IgE] syndrome : HIES) は、黄色ブドウ球菌による皮膚や肺の感染症、重症のアトピー性皮膚炎、血清 IgE の高値を 3 主徴とする原発性免疫不全症である。近年、高 IgE 症候群の原因遺伝子として tyrosine kinase 2 (TYK2) と signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) が同定され、高 IgE 症候群の複雑な病態の形成機構が少しずつ明らかにされてきている。STAT3 に異常を有する高 IgE 症候群には 17 型ヘルパー T (Th17) 細胞の分化障害を伴うことも報告され、ヒトにおけるサイトカインシグナル調節の重要性がますます高まっている。

はじめに

高 IgE 症候群 (hyper-immunoglobulin E [IgE] syndrome : HIES) は、1966 年に Davis と Wedgewood ら¹⁾により最初に報告された原発性免疫不全症である。その後、1972 年に Buckley ら²⁾は、同様の臨床症状を呈した女兒に、顔貌異常と著しい高 IgE 血症の合併を報告した。1999 年に Grimbacher ら³⁾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。その原因遺伝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 tyrosine kinase 2 (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 signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) が

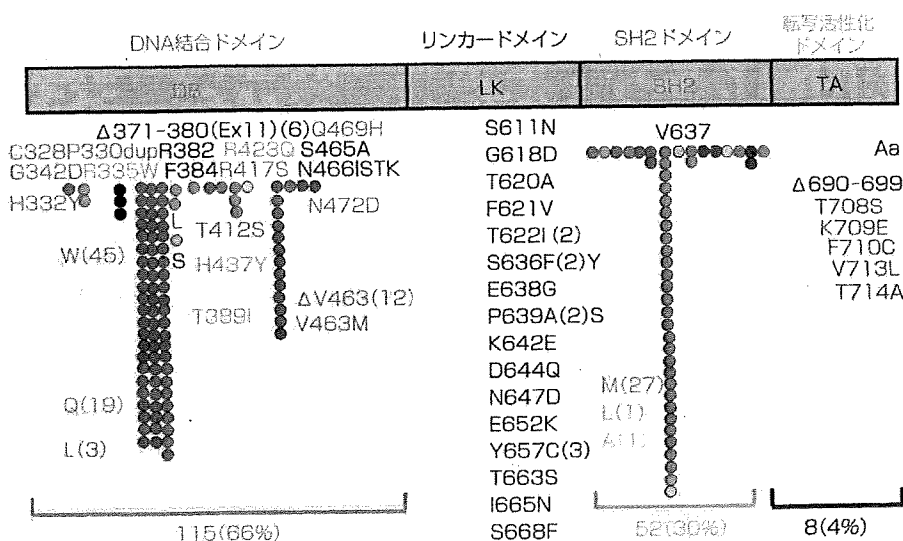
原因遺伝子であることが明らかにされた⁵⁾。

1. 高 IgE 症候群の臨床像

高 IgE 症候群は、反復性の黄色ブドウ球菌による皮膚・肺の膿瘍、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^{6)~9)}。これらの高 IgE 症候群全体に共通する症状以外に、多くの症例で特有の顔貌、脊椎の側弯、病的骨折、骨粗鬆症、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。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 (表①)。肺炎が治癒した後に、肺嚢胞ができることは高 IgE 症候群に特異的である。細胞外寄生細菌以外にも、真菌・抗酸菌に対する易感染性もみられる。肺嚢胞に緑膿菌・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。アレルギー症状は、新生児湿疹で発症することが多く、アトピー性皮膚炎と比較して早期の生後 1~2 週から発症する。アトピー性皮膚

表① 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 まれに常染色体性優性	骨・軟部組織・歯牙の異常(特有の顔貌, 脊椎の側弯, 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	おもに常染色体性劣性	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



図① STAT3 遺伝子の高 IgE 症候群における突然変異

突然変異の位置とアミノ酸置換をアルファベットの1文字表記で、報告されている家系数を括弧内に示す。N 端ドメインとコイルドコイルドメインは図中では省略されている。

炎の皮疹と臨床的、病理組織学的に同一と考えられている。骨の異常としての顔貌異常は乳幼児期には明確でないことが多いが、16歳までには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。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的である。

2. 高 IgE 症候群の原因遺伝子

高 IgE 症候群の主要な原因遺伝子、STAT3 の異常はこれまでに175家系で報告されている (図①)。本疾患は当初は常染色体性優性遺伝する疾患と考えられていたが、原因遺伝子の同定により、90%以上の症例では

de novo の突然変異により、散発性に起こっていることが明らかにされた。突然変異はすべてミスセンス変異または小さなインフレーム欠失で、いずれの変異も機能的にはドミナントネガティブとしてはたらくものと考えられている。3個の突然変異のホットスポットが存在し、コドン382のアルギニンの変異が全体の突然変異の40%、コドン637のバリンが16%、コドン463のバリンが6%を占める。この3カ所以外の変異は非常に多様で、66家系中に51種類の突然変異が存在する (図①)。

3. 高 IgE 症候群における Th17 細胞分化異常

STAT3 に変異を有する高 IgE 症候群においては、17

型ヘルパー T (Th17) 細胞の分化障害と Th17 サイトカイン (インターロイキン [IL]-17, IL-17F, IL-22 など) の産生障害がみられる^{10)~12)}。STAT3 は Th17 細胞の分化を誘導する IL-6, IL-21, IL-23 のシグナル伝達に必須の因子であり, IL-23 は活性化した T 細胞に Th17 サイトカインの産生を誘導することがこの原因と考えられる。また, STAT3 は IL-22 のシグナル伝達にも関与しており, Th17 サイトカインの補充をしても, 高 IgE 症候群の易感染性は予防できない可能性もある。Th17 サイトカインは, 細胞外寄生細菌や真菌などの感染防御に必要であることがマウスで証明されており, ヒトにおいても, 黄色ブドウ球菌や真菌に対する易感染性は Th17 細胞の異常が原因であると考えられる。今後は, 高 IgE 症候群においては, なぜ皮膚と肺に細菌感染症が特異的に集中するのかを明らかにする必要がある。また, この検討を通して, 高 IgE 症候群の感染予防法や一般的な黄色ブドウ球菌に対する感染予防・治療に関する新たな知見が得られる可能性が期待される。一方, Th17 細胞をターゲットとしたリウマチなどの自己免疫疾患に対するさまざまな新規の治療法が開発されているが, この際には高 IgE 症候群の免疫不全症状を再現する可能性があるため, 潜在性の感染症, 具体的には胸部 X 線・computed tomography (CT) では重症な肺炎像が存在するにもかかわらず, 発熱・咳嗽が軽度または存在しないことがあり, これに対して十分な監視が必要である。

■ おわりに

高 IgE 症候群は, ① 黄色ブドウ球菌などの細胞外寄生細菌に対する皮膚と肺の易感染性を呈し, ② 骨・歯牙の異常を合併し, ③ 細菌感染症に対して適切な炎症反応を惹起できず寒冷膿瘍を呈するなど, ほかの免疫不全症にはみられない特徴的な臨床像を呈する。この原因は, STAT3 のドミナントネガティブ変異であることが明らかになったが, これらのユニークな病態の形成機構はほ

とんど明らかにされておらず, その解明が待たれる。さらに, 高 IgE 症候群の病態解明が, 黄色ブドウ球菌感染症・アトピー性皮膚炎・骨粗鬆症・脊椎側弯症などの一般的な疾患の病態の理解に貢献する可能性も示唆されており, 今後の研究の展開に注目が集まっている。

■ 文 献

- 1) Davis SD *et al*: Job's Syndrome. Recurrent, "cold", staphylococcal abscesses. *Lancet* 1: 1013-1015, 1966
- 2) Buckley RH *et al*: Extreme hyperimmunoglobulinemia E and undue susceptibility to infection. *Pediatrics* 49: 59-70, 1972
- 3) Grimbacher B *et al*: Hyper-IgE syndrome with recurrent infections—an autosomal dominant multisystem disorder. *N Engl J Med* 340: 692-702, 1999
- 4) Minegishi Y *et al*: Human tyrosine kinase 2 deficiency reveals its requisite roles in multiple cytokine signals involved in innate and acquired immunity. *Immunity* 25: 745-755, 2006
- 5) Minegishi Y *et al*: Dominant-negative mutations in the DNA-binding domain of STAT3 cause hyper-IgE syndrome. *Nature* 448: 1058-1062, 2007
- 6) Grimbacher B *et al*: Hyper-IgE syndromes. *Immunol Rev* 203: 244-250, 2005
- 7) Minegishi Y *et al*: Hyperimmunoglobulin E syndrome and tyrosine kinase 2 deficiency. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 7: 506-509, 2007
- 8) Minegishi Y *et al*: Genetic origins of hyper-IgE syndrome. *Curr Allergy Asthma Rep* 8: 386-391, 2008
- 9) Minegishi Y *et al*: Defects in Jak-STAT-mediated cytokine signals cause hyper-IgE syndrome: lessons from a primary immunodeficiency. *Int Immunol* 21: 105-112, 2009
- 10) Milner JD *et al*: Impaired Th17 cell differentiation in subjects with autosomal dominant hyper-IgE syndrome. *Nature* 452: 773-776, 2008
- 11) Ma CS *et al*: Deficiency of Th17 cells in hyper IgE syndrome due to mutations in STAT3. *J Exp Med* 205: 1551-1557, 2008
- 12) de Beaucoudrey L *et al*: Mutations in STAT3 and IL12RB1 impair the development of human IL-17-producing T cells. *J Exp Med* 205: 1543-1550, 2008

高 IgE 症候群

峯岸克行¹⁾

(KEYWORDS) STAT3, TYK2, サイトカイン

1. はじめに

高 IgE 症候群 (hyper-immunoglobulin E syndrome, Hyper-IgE syndrome; HIES) は、別名 Job's syndrome と呼ばれる先天性免疫不全症候群である。第 1 例は 1966 年に Davis と Wedgewood らによって報告された。Job (ヨブ) の名前は、全身性で反復性のブドウ球菌感染症による寒冷膿瘍 (cold abscess; 膿の蓄積を認めるのに、発赤・熱感・疼痛などの炎症症状を欠く膿瘍) が、旧約聖書のヨブが神から受けた肉体的試練の記載に類似していることに由来する¹⁾。その後、1972 年に Buckley らは、同様の寒冷膿瘍を発症した女兒に、顔貌異常と著しい高 IgE 血症が合併していたことを報告し、このため Buckley 症候群と呼ばれることもある²⁾。1999 年に Grimbacher, Puck らは皮膚、肺の膿瘍と高 IgE 血症などのアレルギー症状に加えて、骨・歯牙の異常が多くの症例に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重要な概念を確立した³⁾。その原因遺伝子は多くの研究にもかかわらず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* が原

因遺伝子であることが明らかにされた⁵⁾。

2. 高 IgE 症候群の臨床像

高 IgE 症候群は、反復性のブドウ球菌による皮膚・肺の膿瘍、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⁶⁻⁹⁾。これらの高 IgE 症候群の中心症状以外に、多くの症例で特有の顔貌、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の骨、軟部組織、歯牙の異常を合併する。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、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ように¹⁰⁾、遺伝形式と臨床像の関連がみられる。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 (multisystem) と呼び、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、重症化するものを 2 型と呼んでいる (表)。

感染部位としては、呼吸器と皮膚の頻度が高く、起炎菌は黄色ブドウ球菌が多いが、それ以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、肺嚢胞ができることは 1 型に特徴的である。2 型の高 IgE 症候群においては、肺炎の起炎菌・頻度は 1 型と同様であるにもかかわらず、この肺嚢胞の形成はみられないことが鑑別診断の重要なポイントである。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。

1) MINEGISHI Yoshiyuki 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・准教授

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 稀に常染色体性優性	骨・軟部組織・歯牙の異常 (特有の顔貌, 脊椎の側弯, 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	主に常染色体性劣性	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

肺嚢胞に緑膿菌・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。

アレルギー症状は, 新生児湿疹で発症することが多い。アトピー性皮膚炎と比較して早期の生後1~2週から発症し, 皮疹の性状は丘疹性膿疱性で, 顔面・頭部から下降性に進展し, 慢性の経過をとって湿疹性変化を呈する。アトピー性皮膚炎の皮疹と臨床的, 病理組織学的に同一と考えられている。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。

骨の異常としての顔貌異常は乳幼児期には明確でないことが多いが, 16歳までには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。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。頭蓋骨癒合症(craniosynostosis)も稀にみられる。これらの異常は, 顔面骨・頭蓋骨のリモデリングの異常により発症するものと考えられているが, その詳細なメカニズムは明らかにされていない。

3. 高 IgE 症候群の遺伝子異常

高 IgE 症候群の主要な原因遺伝子, STAT3 の突然変異は, これまでに175家系で報告されている。本疾患は当初は常染色体優性遺伝する疾患と考えられていたが, 原因遺伝子の同定により, 90%以上の症例では *de novo* の突然変異により, 散発性で起こっていることが明らかにされた。STAT3 蛋白はN末ドメイン, コイルドコイルドメイン, DNA 結合ドメイン, SH2ドメイン, 転写活性化ドメインの6個のドメインよりなるが, そのうちほとんどすべての突然変異は, DNA 結合ドメイン, SH2ドメイン, 転写活性化ドメイ

ンの3か所に集中している。突然変異はすべてミスセンス変異または小さな in-frame deletion で, いずれの変異も機能的にはドミナントネガティブとして働くものと考えられている。これらの変異体はサイトカインなどの刺激により, 正常にチロシンリン酸化し, ホモダイマーを形成するが, 全体の75%の2量体は, 変異体を少なくとも1個含んでおり, これらは正常の機能を発揮できないものと考えられる。

突然変異を細かく見てみると, これまでに報告されている175家系のSTAT3の遺伝子異常のうちの66%, 115家系は, DNA 結合ドメインに変異が存在し, 30%, 52家系はSH2ドメインに, 4%, 8家系は転写活性化ドメインに存在する。突然変異は3個の異なるドメインに存在するものの, いずれにおいても同一の臨床症状を共有しており, これまでに明らかな genotype-phenotype 関連は知られていない。3個の突然変異のホットスポットが存在し, コドン382のアルギニン(CGG)がトリプトファン(TGG)に変わるものが45家系, グルタミン(CAG)に変わるものが19家系, ロイシン(CTG)に変化するものが3家系報告されており, 全体の突然変異の38%, 67家系がこのコドン382で起こっている。次に突然変異の頻度の高いホットスポットが, コドン637バリリン(GTG)で, 27家系でメチオニン(ATG)へ, 各1家系がロイシン(CTG)とアラニン(GCG)に突然変異している。3番目に頻度の高い変異はコドン463のバリリンで12家系がそのバリリンの欠失を, 1家系でメチオニン(ATG)へのアミノ酸置換が報告されている。これらの3か所で合計109家系になり, 全体の62%を占める。突然変異のコドン382, コドン463, コドン637がホットス

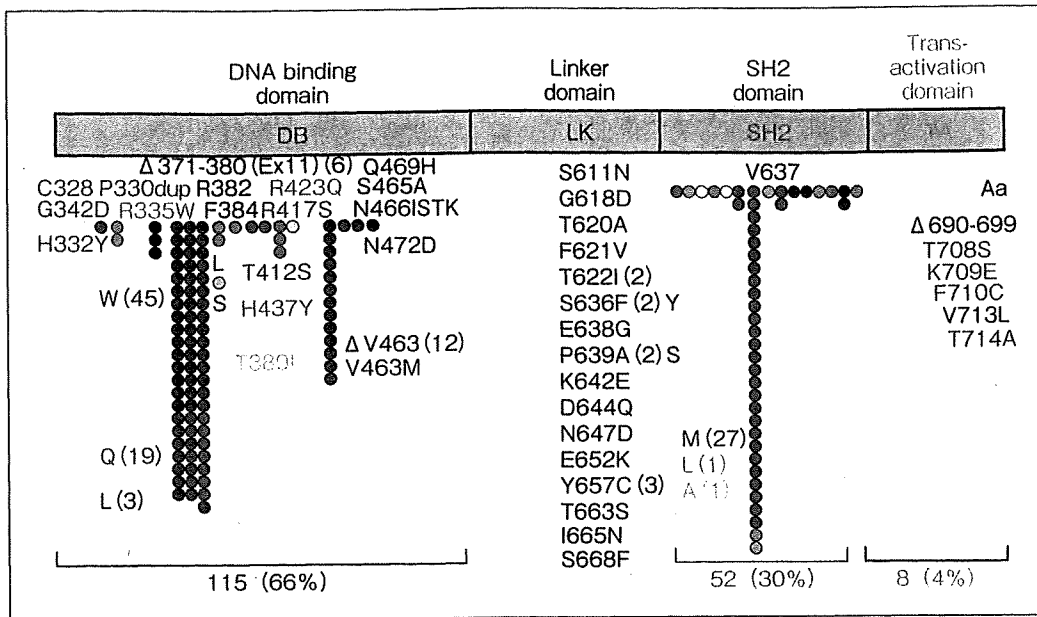


図 STAT3 遺伝子の高 IgE 症候群における突然変異

突然変異の位置とアミノ酸置換をアルファベットの 1 文字表記で、報告されている家系数を括弧内に示す。N 末に存在する N 端ドメインとコイルドコイルドメインは図中では省略されている。

ポットとなる理由は完全には明らかではないが、その 1 つの重要な因子として、コドン 382 とコドン 637 では、この部位に突然変異のホットスポットである、CpG ヌクレオチドが存在すること、コドン 463 では、GTGGTG とリピートが存在し、これが polymerase slippage により、GTG に変異したものと考えられる。この 3 か所以外の変異は非常に多様であり、66 家系中に 51 種類の様々な異なる突然変異が存在する(図)。

4. STAT3 異常症の診断と治療

臨床症状として、反復性のブドウ球菌などの細胞外寄生細菌による皮膚や肺の感染症と肺炎後の肺膿瘍の形成、重度のアトピー性皮膚炎、血清 IgE の著しい高値などの典型的な症状を呈する年長な患児の場合は、比較的容易に臨床的に診断が可能である。しかし、原因遺伝子が同定され早期確定診断が可能になったので、早期の予防的抗生物質の内服を開始することで、特に肺の不可逆的器質的変化を予防することが、高 IgE 症候群の予後・QOL を改善するうえで重要である。早期発見のためには、重症の新生児湿疹を有する児が、乳児期に 2 回以上黄色ブドウ球菌感染症を繰り返す場合には、血清 IgE 値をチェックし、高値の場合には STAT3 の遺伝子検査により確定診断、嚴重な予防的抗菌薬の内服開始が必要であ

る。STAT3 の遺伝子診断は、われわれの施設で提供可能である。また、高 IgE 症候群の診断に関して注意すべき点は、その低炎症傾向のために感染症の症状が不顕性のことがあり、具体的には胸部 X 線・CT では重症な肺炎像存在するにもかかわらず、発熱・咳嗽が軽度または存在しないことがあり、感染症の重症度の診断には十分な注意が必要である。

高 IgE 症候群の治療は、感染予防と対症療法が中心である。感染予防には、抗菌薬の予防的内服が有効で、多くの症例では ST 合剤の内服開始後は、感染症の罹患頻度が著減する。また感染症をコントロールことで、皮膚のアトピー性皮膚炎もかなり改善することが多い。肺の器質的疾患を合併している症例で肺のグラム陰性菌感染症を発症した場合には、キノロン系の抗菌薬が予防的に使われることもある。多くの症例で真菌感染症を合併し、特に肺のアスペルギルス感染症は高 IgE 症候群の予後に大きな影響を与えるので、肺の器質的変化を合併している症例では、予防的抗真菌薬の投与が望ましい。幹細胞移植の効果については、これまでに十分な検討が行われておらず、今後の重要な検討課題である。

5. おわりに

高 IgE 症候群は、①黄色ブドウ球菌などの細

胞外寄生細菌に対する皮膚と肺の易感染性を呈し、②骨・歯牙の異常を合併し、③細菌感染症に対して適切な炎症反応を惹起できず寒冷膿瘍を呈するなど、他の免疫不全症にはみられない特徴的な臨床像を呈する。この原因遺伝子は *STAT3* の hypomorphic mutation であることが明らかになったが、これらのユニークな病態の形成機構はほとんど明らかにされておらず、その解明が待たれる。さらに、高 IgE 症候群でみられる特殊な病態が、(多剤耐性)黄色ブドウ球菌感染症・アトピー性皮膚炎・骨粗鬆症・脊椎側弯症などの一般的な疾患の病態解明に貢献する可能性も示唆されており、今後の研究の展開に注目が集まっている。

文 献

- 1) Davis SD, Schaller J, Wedgwood RJ: Job's Syndrome. Recurrent, "cold", staphylococcal abscesses. *Lancet* 287: 1013-1015, 1966
- 2) Buckley RH, Wray BB, Belmaker EZ: Extreme hyperimmunoglobulinemia E and undue susceptibility to infection. *Pediatrics* 49: 59-70, 1972

- 3) Grimbacher B, Holland SM, Gallin JI, et al: Hyper-IgE syndrome with recurrent infections—an autosomal dominant multisystem disorder. *N Engl J Med* 340: 692-702, 1999
- 4) Minegishi Y, Saito M, Morio T, et al: Human tyrosine kinase 2 deficiency reveals its requisite roles in multiple cytokine signals involved in innate and acquired immunity. *Immunity* 25: 745-755, 2006
- 5) Minegishi Y, Saito M, Tsuchiya S, et al: Dominant-negative mutations in the DNA-binding domain of *STAT3* cause hyper-IgE syndrome. *Nature* 448: 1058-1062, 2007
- 6) Grimbacher B, Holland SM, Puck JM: Hyper-IgE syndromes. *Immunol Rev* 203: 244-250, 2005
- 7) Minegishi Y, Karasuyama H: Hyper IgE syndrome and *Tyk2* deficiency. *Current Opin Allergy Clin Immunol* 7: 506-509, 2007
- 8) Minegishi Y, Karasuyama H: Genetic origins of hyper-IgE syndrome. *Curr Allergy Asthma Rep* 8: 386-391, 2008
- 9) Minegishi Y, Karasuyama H: Defects in *Jak-STAT*-mediated cytokine signals cause hyper-IgE syndrome: lessons from a primary immunodeficiency. *Int Immunol* 21: 105-112, 2009
- 10) Renner ED, Puck JM, Holland SM, et al: Autosomal recessive hyperimmunoglobulin E syndrome: a distinct disease entity. *J Pediatr* 144: 93-99, 2004

MEDICAL BOOK INFORMATION

医学書院

病理形態学で疾病を読む

Rethinking Human Pathology

井上 泰

●B5 頁352 2009年
定価8,820円(本体8,400円+税5%)
[ISBN978-4-260-00741-2]

一片の材料を手掛りに、得られた臨床情報との緻密な照合。点在する情報を結びつけていく劇的な推理。臨床診断を支援する病理の真髄がここに。精選のCPC症例をもとに、診断に至る思考プロセスを詳解する。臨床医としての診断能力を飛躍的に向上させる本書を医学生、研修医のときに読む意義は深い。しかし、実は臨床経験の豊かな医師であればあるほど、本書の読み応えに満足していただけるであろう。

臨床検査データブック2009-2010

監修 高久史麿
編集 黒川 清・春日雅人・北村 聖

●B6 頁1016 2009年
定価5,040円(本体4,800円+税5%)
[ISBN978-4-260-00729-0]

大好評の「2007-2008」年版に続いて、読者の要望を可能な限り紙面に反映し、新規保険収載項目の追加、項目の見直し、検査各論には新小見出し「検査目的」「推奨する総説」が加わるなど、盛り沢山の改訂。必要な検査と無駄な検査を見極める全医療関係者必携の検査値判読マニュアルが、さらに強力になって登場。「考える」検査をサポートする1冊。

細胞内寄生細菌に対する易感染性を伴う高 IgE 症候群 —TYK2 欠損症の発見—

峯岸克行*
Yoshiyuki Minegishi

はじめに

高 IgE 症候群 (hyper-IgE syndrome : HIES) は, 1966 年に Davis と Wedgewood らにより初めて報告された原発性免疫不全症です¹⁾。多発性反復性の黄色ブドウ球菌による寒冷膿瘍 (cold abscess) に, 出生直後からのアトピー性皮膚炎を呈する疾患として報告されました。患児の巨大な多発性皮下膿瘍が, 旧約聖書でヨブが神から受けた試練に類似していることから, ヨブ症候群と命名されました。この症例報告は石坂らによる IgE の発見にわずかに先立つものであったため²⁾, 高 IgE 血症が合併していることには気づかれませんでした。1972 年に Buckley らは, 同様の臨床症状を呈した症例が, 著しい高 IgE 血症の合併していることを報告し, 高 IgE 症候群とよばれるようになりました³⁾。1999 年に, Grimbacher らはこれらの症状に加えて, 骨・軟部組織の異常を合併していることを報告し, 高 IgE 症候群が免疫系だけでなく骨, 軟部組織を含めた多系統の疾患 (multisystem disease) であるとの基本概念を確立しました⁴⁾。その原因は不明でしたが, 高 IgE 症候群に細胞内寄生細菌に対する易感染性を合併する症例において, インターロイキン-12 (IL-12), I 型インターフェロン (IFN) のシグナル伝達が障害されていることをわれわれが見出したことをきっかけとして TYK2 欠損症が発見されました⁵⁾。さらに, そのサイトカインシグナル伝達障害を手がかり

として, 細胞内寄生細菌に対する易感染性を合併しない本来の高 IgE 症候群の多くが STAT3 のドミナントネガティブ突然変異により起こっていることを見出すことができました⁶⁾。本稿では, この一連の幸運な経緯を個人的に振り返らせていただきたいと思います。

1. 高 IgE 症候群の患児との出会い

私は, 1986 年に矢田純一教授の主宰する東京医科歯科大学小児科学教室に入局し, 臨床研修を開始しました。矢田教授が免疫不全症を専門とされていた関係で, 小児病棟には多くの原発性免疫不全症の患児が入院していました。当時はまだ原因の明らかにされていなかった伴性劣性重症複合免疫不全症 (X-linked severe combined immunodeficiency : XSCID) や Wiskott-Aldrich 症候群 (WAS) の患児も入院していました。このとき, 矢田教授が外来で follow されていた高 IgE 症候群の 2 歳の患児が, 病的骨折で入院してきたのを診たのが, 私がこの疾患と出会った最初でした。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 の著しい高値を 3 主徴とし, 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, 歯牙の異常を合併します^{7,8)}。私が最初に診た高 IgE 症候群はこの典型的な高 IgE 症候群症例で, 研修医であった私にはどのような機構でこのような多臓器に

* 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分野 [〒113-8519 東京都文京区湯島 1-5-45]
TEL 03-5803-5160 FAX 03-5803-0275 E-mail : yminegishi.mbch@tmd.ac.jp

及ぶ複雑な臨床症状が発症してくるのか、その中でもとくに単一の遺伝子異常で起こってくるアトピー性皮膚炎の発症機序にたいへん興味をもちました。1993年に、LeonardらによりXSCIDの原因遺伝子がcommon γ 鎖とわかり⁹⁾、1994年にFranckeらによりWASの原因遺伝子がWASPと明らかにされ¹⁰⁾、その後も原発性免疫不全症の原因遺伝子が次々と明らかにされていきましたが、高IgE症候群は、最後に残された原因不明の主要な原発性免疫不全症となっていきました。

2. 細胞内寄生菌に対する易感染性を伴う高IgE症候群

2005年5月に、東京医科歯科大学小児科学教室の先輩である、防衛医科大学校小児科学教授の野々山恵章先生から、珍しい高IgE症候群の症例のご紹介を受けました。患児は高IgE症候群の特徴的な症状に加えて、細胞内寄生細菌(BCG接種後のリンパ節炎とサルモネラ感染症)に対しても易感染性を呈していた点がわれわれの注目を集めました。さらに、一般の高IgE症候群では比較的にまれな気管支喘息の合併もみられ、高IgE症候群と類似した、しかし、異なる病態により発症した疾患の可能性が考えられました。当時パリのネッケル小児病院のCasanova先生らにより、細胞内寄生細菌に対する易感染性には、IL-12とIFN- γ のシグナル伝達経路が重要であることが明らかにされていきましたので¹¹⁾、われわれはこの高IgE症候群と細胞内寄生菌に対する易感染性を合併した症例の原因検索を、細胞内寄生菌に対する易感染性の観点から開始しました。本症例のT細胞においては、phorbol myristate acetate (PMA)とionomycinの刺激では、ほぼ正常の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 の産生がまったくみられず(図1A)、IL-12 and/or IL-18のシグナル伝達経路が障害されている可能性が考えられました。IL-18に対する応答は正常でしたが(図1B)、IL-12刺激に対して本症例の

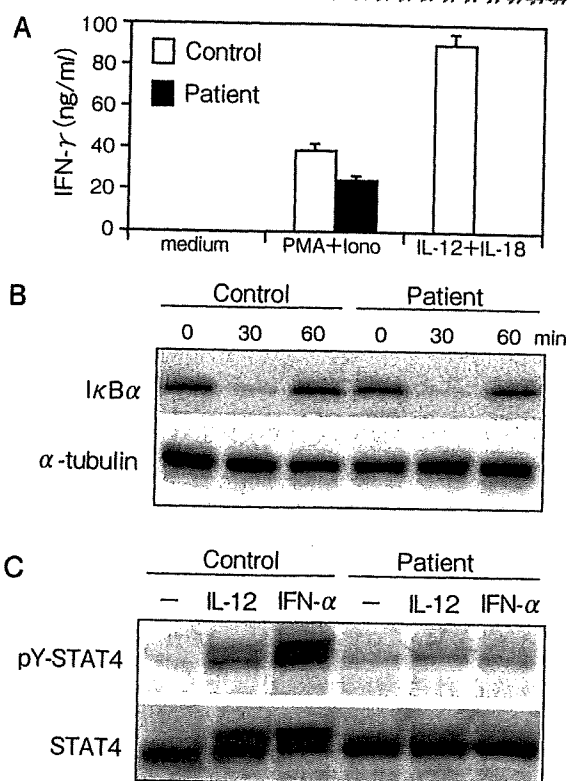


図1 細胞内寄生菌に対する易感染性を伴う高IgE症候群におけるシグナル伝達の異常

A: 本症例のT細胞は、PMAとionomycinの非特異的の刺激に対しては、ほぼ正常にIFN- γ 産生を産生するのに対して、IL-12とIL-18の刺激に対してはIFN- γ の産生がまったくみられなかった。

B: IL-18の刺激に対しては、IkB α の減少が正常にみられた。

C: IL-12刺激に対して、正常コントロールではSTAT4のチロシンリン酸化がみられたのに対して、患児ではSTAT4のチロシンリン酸化が非常に強く障害されていた。さらに、予期しなかったことにIFN- α に対するSTAT4のチロシンリン酸化も強く障害されていた。

T細胞は、STAT4のチロシンリン酸化がほとんどみられず、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となりました。当時、ヒトの疾患でIL-12のシグナル伝達が障害されていることがわかっていたのは、IL-12R β 1サブユニット欠損症だけだったので、細胞のチロシンリン酸化が正常に起こるコントロールとしてIFN- α 刺激後のウエスタンブロッティングを行いました。驚いたことに本症例のT細胞

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障害されており, IL-12 と IFN- α のシグナル伝達経路の両方の異常という, 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ました (図 1 C)。

3. TYK2 欠損症の発見

IL-12 と IFN- α の両方のシグナル伝達経路上に存在する候補分子として (図 2), TYK2 と STAT4 の塩基配列の検討を行ないました。STAT4 の塩基配列は正常でしたが, TYK2 のコーディング領域に 4 ベースの欠失があることを見出しました (図 3)。この遺伝子異常により, TYK2 のタンパクは, 全長 1187 アミノ酸のうちコドン 91 がストップコドンとなり,

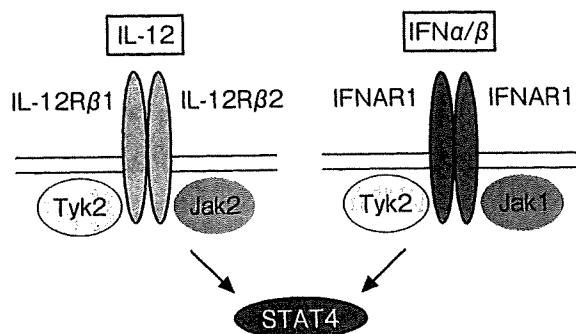


図 2 IL-12 と IFN- α のシグナル伝達に関与する分子群

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ました。患者 T 細胞のウエスタンブロッティングで, TYK2 タンパクの欠損が確認されました。本症例の両親は血族結

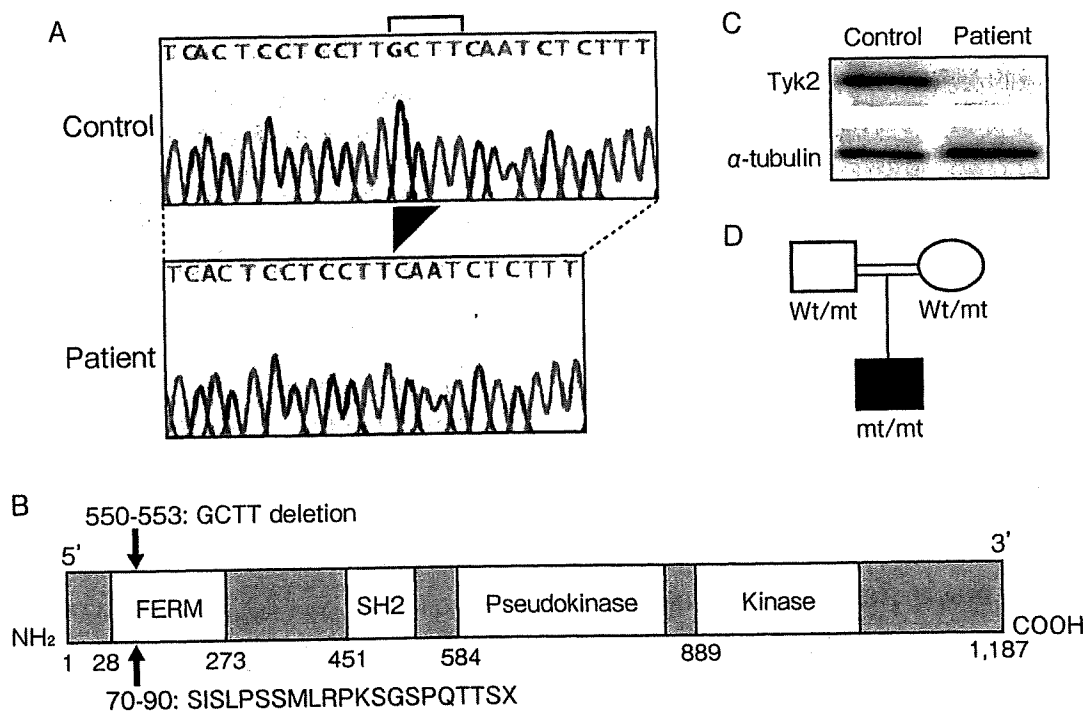


図 3 高 IgE 症候群における TYK2 欠損の発見

- A: TYK2 コーディング領域に 4 ベースの欠失が存在していた。
- B: この遺伝子異常により, TYK2 のタンパクは, 全長 1187 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, 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。
- C: それに一致して, 患者 T 細胞のウエスタンブロッティングで, TYK2 タンパクの欠損が確認された。
- D: 本症例の両親は血族結婚で, 父親と母親の cDNA と gDNA の両方に 4 ベースの遺伝子欠失がヘテロで認められた。

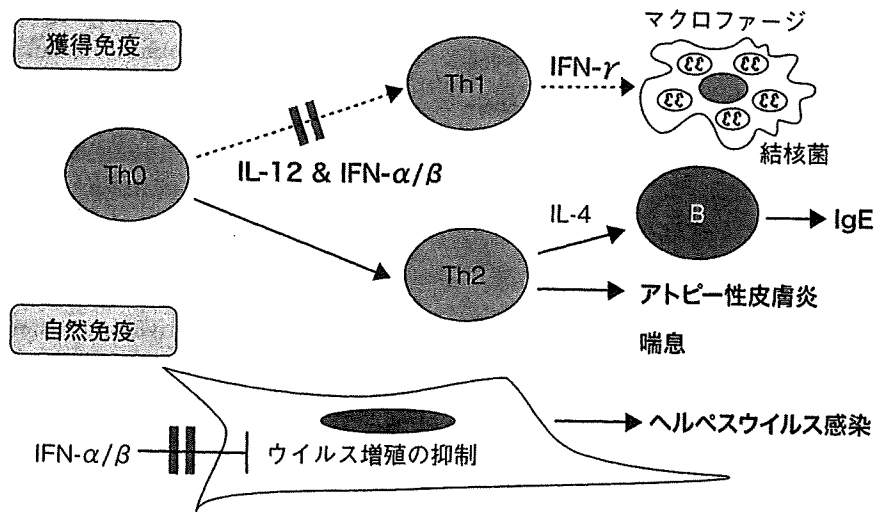


図 4 TYK2 欠損症の病態形成機構

婚で、父親・母親の両方の cDNA とジェノミック DNA の両方に 4 ベースの遺伝子欠失がヘテロで認められましたが、両親の IgE 値、免疫能は正常でした。

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 TYK2cDNA 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りました。さらに、I 型 IFN に対する応答も改善しました。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抑制され、本症例の原因は TYK2 欠損であることがつよく示唆されました。

4. TYK2 欠損症の病態形成機構

ヒトの TYK2 欠損症においては、IL-12 と IFN- α/β のシグナル伝達が障害されていることにより、Th1 細胞への分化が障害され、細胞内寄生細菌に対する易感染性が生じるものと考えられました。さらに、Th1 細胞への分化障害により Th2 細胞への分化亢進が起こり、これが高 IgE 血症、アトピー性皮膚炎、気管支喘息などのアレルギー症状を引き起こすと考えられました。また、自然免疫系に対する影響として、

I 型 IFN のシグナル伝達が障害されるため、単純ヘルペスウイルスなどの感染症に反復罹患するものと考えられました (図 4)。また、ヒトの TYK2 の発現はユビキタスですが、TYK2 の欠損によってもヒトのリンパ球、顆粒球、血小板、赤血球などのいずれの細胞の分化にも異常がみられず、さらには全身の発育・発達も正常であることから、TYK2 分子はこれらの過程に必須ではないことも明らかになりました。これらのことは、TYK2 阻害薬を免疫抑制薬として開発しているアメリカの製薬会社には重要だったようで、この論文の発表後にいくつかの問い合わせを受けました。さらに、この報告が論文として掲載された後で、未発表データの情報収集のために参加する憧れの学会であった Keystone symposium の plenary session に招待され、世界の一流の医学研究者と肩を並べる喜びを味わうこともできました。

おわりに

その後、100 例以上の高 IgE 症候群の検討を行いました。2 例目の TYK2 欠損症は発見できませんでした。しかし TYK2 欠損症は国際的にも認められ、IUIS (International Union of Immunological Societies) の Primary Immunodeficiency Diseases Classification

Committee において, TYK2 異常により発症する autosomal-recessive hyper-IgE syndrome with mycobacterial and viral infections として登録されました¹²⁾。ごく最近になって Rockefeller 大学に移動した Casanova 教授から, 第 2 例目のほぼ同様の表現型をとる TYK2 欠損症を発見したとの連絡をいただき, TYK2 欠損症研究に関する懸案の一つが解消されました。原因不明の免疫不全症はまだまだ多く残されており, 今後たった 1 例の症例からでも, 病態を解明し, 病因を明らかにする努力を続けていきたいと考えています。それによって, マウスの免疫学と比較すると遅れているヒトの免疫学を発展させ, とくに治療モデルにおいて, マウスからヒトへの移行がスムーズになるようにしていきたいと考えています。

文 献

- 1) Davis SD, Schaller J, Wedgwood RJ: Job's syndrome. Recurrent, "cold", staphylococcal abscesses. *Lancet* 1: 1013-1015, 1966
- 2) Ishizaka K, Ishizaka T, Hornbrook MM: Physicochemical properties of reaginic antibody. V. Correlation of reaginic activity with gamma-E-globulin antibody. *J Immunol* 97.: 840-853, 1966
- 3) Buckley RH, Wray BB, Belmaker EZ: Extreme hyperimmunoglobulinemia E and undue susceptibility to infection. *Pediatrics* 49: 59-70, 1972
- 4) Grimbacher B, Holland SM, Gallin JI, et al: Hyper-IgE syndrome with recurrent infections—an autosomal dominant multisystem disorder. *N Engl J Med* 340: 692-702, 1999
- 5) Minegishi Y, Saito M, Morio T, et al: Human tyrosine kinase 2 deficiency reveals its requisite roles in multiple cytokine signals involved in innate and acquired immunity. *Immunity* 25: 745-755, 2006
- 6) Minegishi Y, Saito M, Tsuchiya S, et al: Dominant-negative mutations in the DNA-binding domain of STAT3 cause hyper-IgE syndrome. *Nature* 448: 1058-1062, 2007
- 7) Minegishi Y, Karasuyama H: Defects in Jak-STAT-mediated cytokine signals cause hyper-IgE syndrome: lessons from a primary immunodeficiency. *Int Immunol* 21: 105-112, 2009
- 8) Minegishi Y: Hyper-IgE syndrome. *Curr Opin Immunol* 21: 487-492, 2009
- 9) Noguchi M, Yi H, Rosenblatt HM, et al: Interleukin-2 receptor gamma chain mutation results in X-linked severe combined immunodeficiency in humans. *Cell* 73: 147-157, 1993
- 10) Derry JM, Ochs HD, Francke U: Isolation of a novel gene mutated in Wiskott-Aldrich syndrome. *Cell* 78: 635-644, 1994
- 11) Casanova JL, Abel L: Genetic dissection of immunity to mycobacteria: the human model. *Annu Rev Immunol* 20: 581-620, 2002
- 12) Geha RS, Notarangelo LD, Casanova JL, et al: Primary immunodeficiency diseases: an update from the International Union of Immunological Societies Primary Immunodeficiency Diseases Classification Committee. *J Allergy Clin Immunol* 120: 776-794, 2007

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

原発性免疫不全症候群に関する調査研究
平成21年度総括・分担研究報告書(別冊)

発行日 平成22年3月31日
発行者 原 寿郎
発行所 厚生労働省難治性疾患克服研究事業
原発性免疫不全症候群調査研究班
主任研究員 原 寿郎
〒812-8582 福岡県福岡市東区馬出三丁目1-1
九州大学大学院医学研究院成長発達医学
TEL (092)642-5421
FAX (092)642-5434

