

# RAG1異常によるatypical SCIDの1例

福島県立医科大学小児科 )))

藁谷 朋子、佐野 秀樹、小林 正悟、赤井畑 美津子、  
望月 一弘、伊藤 正樹、細矢 光亮

福島県立医科大学附属病院臨床腫瘍センター小児腫瘍部門 )))

菊田 敦

白河厚生総合病院小児科 )))

根本 健二

## 【はじめに】

SCIDはリンパ球の発生増殖に関わる分子の異常による疾患であり、複数の責任遺伝子が同定されている。このうち Recombination activating gene 1 (RAG1) /RAG2 はT/B 細胞レセプター形成においてV (D) J領域DNA組換えに不可欠であり、その異常によりT/B 細胞の分化異常をきたすが、病型により表現型は様々である。今回、我々は特発性血小板減少性紫斑病 (ITP)、自己免疫性溶血性貧血 (AIHA)、を発症し、3歳時にRAG1異常によるatypical SCIDと診断した症例を経験したので報告する。

## 【症例】

3歳女児。家族歴、生育歴に異常なし。10か月時、先行感染なくITPを発症した。この時のリンパ球数、免疫グロブリン (Ig) 値は正常であった。ステロイド、ガンマグロブリンに反応なく、発症後3か月目に頭蓋内出血をきたしたため緊急脾臓摘出術を施行したが効果は一時的であった。大量デキサメサゾン (HD-DEX) +シクロスポリン (CyA) に反応を示し、寛解を得た。CyA漸減中止後もITPの再燃はなかったが、2歳3か月時に直接/間接Coombs強陽性のAIHAを発症した。プレドニン投与にて改善なく、再度HD-DEX+CyAの投与により寛解を得た。

2歳8か月時、血液検査にて肝機能異常を認め、CMVpp65抗原陽性であったためCMV肝炎を疑いガンシクロビルによる治療を行った。Ig値は徐々に低下し正常下限となり、間質性肺炎 (IP) を合併したため、原発性免疫不全症を否定できず東京医科歯科大学小児科へ精査を依頼した。FACS解析におけるT細胞レセプターレパートリー異常、TRECs感度以下、RAG1遺伝子異常よりatypical SCIDと確定診断した。IPの進行を認めたため、3歳1か月時、HLA2座不一致の父親より骨髄非破壊的前処置を用いた骨髄移植を行った。

前処置は Flu+Mel+ATGで行い、細胞数は $7.5 \times 10^8$ /Kg、GVHD予防は FK506+PSL+short MTXを用いた。Day13に生着し、急性GVHDは認めず、Day31のCD3キメリズム解析は100%ドナータイプであった。Day73にCMV抗原陰性のためGCVを中止し、Day76に退院した。2010年11月現在でDay200を経過し慢性GVHDは見られず、Karnofsky Performance Scale 100%と経過は良好である。

## 【考察】

自験例では、残存する不完全なT細胞により引き起こされた自己免疫疾患が前面に出たために、初期には免疫不全症を想定することが困難であった。RAG1異常によるSCIDは様々な表現型をとり得るため、難治の自己免疫疾患ではリンパ球数やIg値が正常であっても免疫不全症を鑑別に入れることが重要である。

なお、兄の弟が同じ遺伝子変異を有しており、骨髄移植の待機中であるため、経過を追加報告する予定である。



# 血小板減少を伴うCVID合併妊娠の1例

～計画的免疫グロブリン補充の可能性について～

大阪医科大学小児科 )))

河上 千尋、井上 彰子、玉井 浩

大阪医科大学 NICU )))

安井 昌子

大阪医科大学産科 )))

湯口 裕子、亀谷 英輝

防衛医科大学校小児科 )))

中川 紀子、今井 耕輔、野々山 恵章

**【緒言】** 血小板減少を伴う CVID 症例の妊娠および分娩を経験した。分娩時の免疫グロブリン (Ig) 補充について考察を交えて報告する。

**【症例】** 28 歳女性、0 経妊 0 経産。[家族歴] 両親は非近親婚。父・母と弟 (25 歳) がひとり。特記すべき病歴なし。

[既往歴] 20 歳まで健康で特記すべき既往歴なし。21 歳時肺炎。22 歳時肺炎。24 歳時甲状腺がん (摘出のみ・現在まで再発なし)。26 歳時肺炎に罹患した際はじめて IgG の著減 (1mg/dL) を指摘され当科紹介となった。

## 【診断】

CVID (Ig 補充療法開始前の IgG=1、IgA<10、IgM<5 mg/dL。CD19=0.3%、CD4=37.0%、CD8=58.4%。CD27+IgD+分画=4.1% in CD19+、CD27+IgD-分画=4.9% in CD19+。B 細胞欠損+CD4+T 細胞減少型)

出産前経過：診断から妊娠 30 週までは 3 週間に一度の Ig 補充でトラフ IgG 450~500mg/dL を維持できていた。妊娠 30 週より徐々に血小板減少が進行し、最低値 5 万/ $\mu$ L まで低下したが、無治療で 8 万/ $\mu$ L まで回復した。出血時間は 3 分であった。妊娠 34 週から Ig 補充を週 1 回とし、トラフ IgG を 500mg/dL 以上に保った。妊娠 37 週の胎児エコーで子宮内胎児発育不全が疑われたためオキシトシンによる誘発分娩を開始した。臍培養で B 群連鎖球菌 (GBS) が陽性であったため、分娩前日から母に ABPC/SBT を予防投与しつつ Ig (5g) 1V を連日投与した。誘発開始後 10 時間後に破水した時点で Ig (5g) 1V を追加投与した。破水後は速やかに陣痛が発来し 10 時間後の 38 週 0 日 1990g の女児が娩出された。Apgar Score は 1 分 9 点・5 分 10 点であった。母は出産前日に発熱し血液と便から *Campylobacter jejuni* が検出されたが、軽度の下痢のみで軽快した。

[出産後経過] 分娩直後の IgG はそれぞれ母 717、臍動脈 1015、臍静脈 994、新生児 1124 mg/dL であった。児には低出生体重以外に有意な所見はなく、*Campylobacter* の垂直感染がないこと、血小板減少がないこと、末梢血中に B 細胞があること、を確認して第 9 病日母児ともに退院とした。

## 【考察】

妊娠末期には経胎盤的 Ig 能動輸送が高まるため、CVID 合併分娩例においても臍帯血 IgG は母体血 IgG よりも 5~10% 高くなるとの報告がある。今回われわれは満期出生新生児の IgG 基準値  $1000 \pm 200$ mg/dL をもとに、児の IgG 1000mg/dL、母の IgG 800~900mg/dL を目標に母に Ig を補充したところ、母児ともに良好な経過を得た。予想よりも児の IgG が高かったのは低出生体重 (標準 -30%) の影響が大きいと思われるが、出生体重の予想は困難であることから妥当な補充であったと考えている。CVID 合併妊娠の報告はまれであり、周産期の Ig 補充について明確なコンセンサスはない。今回の事例は、低 Ig 血症合併分娩時において母体血 IgG 値をもとに、児への抗体移行を考慮した計画的な Ig の分娩前補充が可能であることを示唆している。

# SH2ドメインに変異を認めた常染色体優性遺伝を呈するSTAT1部分欠損症2家系の解析

広島大学大学院医歯薬学総合研究科小児科学 )))

岡田 賢、津村 弥来、溝口 洋子

京都大学大学院医学研究科発達小児科学 )))

酒井 秀政、西小森 隆太、平家 俊男

京都大学 iPS 細胞研究所臨床応用研究部門 )))

中畑 龍俊

St. Giles Laboratory of Human Genetics of Infectious Disease, The Rockefeller University )))

Kong Xiaofei、

Boisson-Dupuis Stephanie、Casanova Jean-Laurent

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

広島大学大学院医歯薬学総合研究科小児科学 )))

小林 正夫

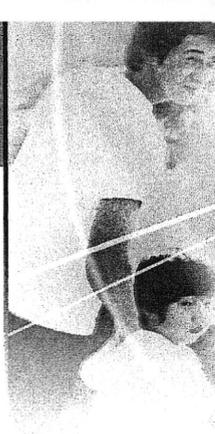
【はじめに】 Mendelian susceptibility to mycobacterial diseases (MSMD) は、マイコバクテリウム、サルモネラなどの細胞内寄生菌に対して特異的に易感染性示す疾患で、現在までにIFNGR1、IFNGR2、IL12RB1、IL12B、STAT1、NEMOなどの責任遺伝子が報告されている。STAT1変異に伴うMSMDは非常に稀で、これまでに4家系6症例が報告されているのみである。今回我々は、STAT1のSH2ドメインにヘテロ接合性新規変異を同定し、常染色体優性遺伝を呈するSTAT1部分欠損症と診断した2家系を報告する。

【症例1】 症例1は、BCG-itis、起因菌不明の多発性骨髄炎を呈した日本人男児例で、ヘテロ接合性変異K673Rを同定した。同変異は、患者の姉、父親でも認めた。患者姉はBCG-itisの既往を認めたが、患者父はBCG接種後の合併症は無く、他の易感染性を疑わせる既往歴も認めなかった。

【症例2】 症例2は、BCG-osis (皮膚潰瘍、多発性骨髄炎) を呈したサウジアラビア人女児例で、ヘテロ接合性変異K637Eを同定した。両親は近親婚で、易感染性を認める既往は認めなかった。家族の遺伝子解析は母親のみで行われ、同変異を認めなかった。両患者で、BCGによる合併症以外に多発性骨髄炎が共通の臨床症状として認められ、常染色体優性遺伝を呈するIFNGR1部分欠損症との臨床的類似点が示唆された。両患者の末梢白血球は、IFN- $\gamma$ 刺激に対するTNF- $\alpha$ 、IL-12の産生能が障害されていた。不死化B細胞を用いた解析で、IFN- $\gamma$ 刺激によるSTAT1のリン酸化の障害、DNA結合能の障害を認めた。

これらの機能障害は、同一の変異を有しながら臨床的に無症状であった症例1の父親でも認められ、不完全浸透が考えられた。遺伝子発現を用いた機能解析で、両変異はIFN- $\gamma$ 刺激に対する部分的なリン酸化障害を示した。リン酸化された変異STAT1の核内移行は免疫染色では正常に認められたため、変異STAT1のDNA結合能、GAS転写活性を検討した。K637E変異は、DNA結合能、GAS転写活性をともに失った機能喪失型変異であったのに対して、K673R変異は14%程度の残存活性を有していた。

これらの結果から、少なくともK637E変異は、IFN- $\gamma$ 刺激に対する部分的なリン酸化障害、DNA結合能の欠損という複合的な要素を有した変異であることが明らかとなった。さらにco-transfectionを用いた解析で、両変異はIFN- $\gamma$ のシグナル伝達に対して優性に、IFN- $\alpha$ のシグナル伝達に対して劣性に働くことが示された。これらの変異解析を通じ、SH2ドメインがSTAT1のリン酸化と、DNA結合に対し重要な役割を果たすことが示唆された。



# BCG骨髄炎をきたした MSMD (Mendelian susceptibility to mycobacterial disease) 3症例の解析

岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学 ))) 大西 秀典、寺本 貴英、船戸 道德、加藤 善一郎、  
木村 豪、松井 永子、金子 英雄、深尾 敏幸、近藤 直実

## 【背景】

BCG骨髄炎は、ワクチン接種に由来するBCG株の血行性播種による稀な骨感染症である。近年BCG骨髄炎をきたした症例の中に、インターロイキン12 (IL-12)、インターフェロン $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) 経路の異常を有する例が報告されている。BCG骨髄炎3症例についてIL-12/IFN- $\gamma$ 経路異常の検索を試みた。

## 【対象】

【症例1】1歳5ヶ月男児、4ヶ月時にBCG接種。主訴：微熱、歩行障害。罹患部位：左脛骨近位骨幹端部。

【症例2】2歳10ヶ月女児、1歳1ヶ月時にBCG接種。主訴：右大腿部の腫張。罹患部位：右大腿骨遠位骨幹端部。

【症例3】1歳4ヶ月男児、4ヶ月時にBCG接種。主訴：左上腕骨の腫張。罹患部位：左上腕骨、他全身に多発。3例とも骨髄病理所見、骨髄組織PCR法によりBCG株を検出しBCG骨髄炎と診断。

## 【方法】

患者PBMCsから産生されるIFN- $\gamma$ 、IL-12p40、TNF- $\alpha$ をELISA法にて測定。IFN- $\gamma$ 受容体、IL-12受容体の遺伝子解析を行った。

## 【結果】

LPSとIFN- $\gamma$ の共刺激後のTNF- $\alpha$ 産生は症例1、3で低下していた。遺伝子解析の結果、症例1でIFN- $\gamma$ R1にヘテロ接合性のミスセンス変異V14M、症例3でIFN- $\gamma$ R1にヘテロ接合性のフレームシフト変異c.818del4を認めた。

## 【考察】

症例1のIFN- $\gamma$ R1遺伝子に新規変異V14Mが認められ、IFN- $\gamma$ に対する反応性の低下もみられるため、抗酸菌易感染性の原因遺伝子変異であると考えられた。症例3では既知のc.818del4フレームシフト変異が同定され、IFN- $\gamma$ R1部分欠損症と確定診断した。症例2はIFN- $\gamma$ に対する反応性は健常者と同等であり、IL-12シグナル伝達経路の異常が推測されるが、IL-12R $\beta$ 1及び $\beta$ 2には異常は認めなかった。

現在さらに下流の分子群の遺伝子解析を進めている。症例1、2についてはカナマイシン含有ハイドロキシアパタイトにより骨髄炎を治療し、有効であったので臨床経過についても報告する。

# 乳児期にアスペルギルス肺炎を発症し死亡したX連鎖性慢性肉芽腫症の一例

北海道大学医学部小児科 >>>

山崎 康博、竹崎 俊一郎、大倉 有加、  
山田 雅文、小林 一郎、有賀 正

北海道大学医学部分子診断病理学分野 >>>

藤田 裕美

## 【はじめに】

真菌感染症は慢性肉芽腫症（CGD）の約20%に合併するが、その多くは年長児であり、乳児期の発症はまれである。

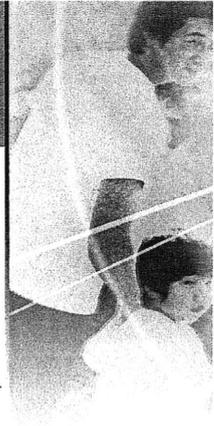
## 【症例】

症例は生後7ヶ月時に肺炎の診断で近医総合病院に入院した。当初左腋窩リンパ節炎が見られ、生検部位より抗酸菌が検出されたためBCG菌による肺炎が疑われ、抗生剤と抗結核剤による治療を受けたが改善しなかった。免疫不全症の可能性から入院28日目に当科にコンサルトされ、好中球活性酸素産生能の低下と、CYBB遺伝子変異（c.1240\_1243delACAC）からX-linked CGDと診断された。

MCFGが追加投与されたが、呼吸状態が悪化したため生後10ヶ月時に当科へ転院となった。当初、喀痰・便培養からAspergillus fumigatusが検出され、L-AMB、MCFG、VRCZ、IFN gamma、抗生剤およびステロイド剤併用で、一時的に呼吸状態とCT所見の改善を認めたが、再度増悪し人工呼吸管理を行った。

その後喀痰よりAspergillus terreusが検出され、VRCZ、MCFGに対する感受性があるにも関わらず肺炎は増悪し、1歳1ヶ月時に呼吸不全で死亡した。剖検では肉眼的に充実化した肺と、胸膜の高度の癒着、肺門部リンパ節の腫大を認めたが、他の臓器には小さな腫瘤性病変をまばらに認めるのみだった。

X-linked CGDにおいても環境要因によっては乳児期より真菌感染症を合併することがあり注意を要する。



# 播種性BCG感染症を発症した慢性肉芽腫症の1例

九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野 ))) 大場 詩子、土居 岳彦、保科 隆之、瀧本 智仁、  
大賀 正一、高田 英俊、原 寿郎

福岡市立こども病院感染症科 ))) 水野 由美

岐阜大学大学院医学系研究科病原体制御学分野 ))) 大楠 清文

月齢11の男児。月齢2に両側単径ヘルニア手術を受けたが、約1か月にわたる創傷治癒遅延を認めていた。月齢3にBCGワクチン接種を受け、接種6か月後より発熱、貧血 (Hb 6g/dl) を認め、近医より福岡市立こども病院に入院した。入院時、頸部・腋窩リンパ節腫脹および肝脾腫を認め、前医にて尿路感染症と診断されていたことから抗菌薬を投与された。その後も発熱は続き、入院後数日の間に血小板減少 (6.1万/ $\mu$ l)、腋窩リンパ節腫脹、皮疹が出現した。

さらに入院1週間目より咳嗽が出現し、胸部単純X線にて入院時には見られなかった浸潤影が出現した。胸腹部CTで両肺野と脾臓に多発する結節影を認め、精査加療目的で当科に転院した。腋窩リンパ節病理組織では肉芽腫性病変を認め、PCR法でMycobacterium bovis BCG (Tokyo株) が検出された。Gaシンチグラフィーにて全肺野にびまん性に集積亢進を認め、胸部CT所見とあわせてBCGによる肺炎と診断した。

また免疫学的解析の結果、gp91phox欠損型慢性肉芽腫症と診断した。確定診断後、抗結核薬3剤 (INH+RFP+SM) による治療を開始し、SMは聴覚障害の懸念から8週間で予定通り投与を終了とした。本症例のように慢性肉芽腫症における播種性BCG感染症において肺炎をきたした報告はまれであり、広範囲にわたるリンパ節腫脹、血球減少など多臓器に病変を認めていた。

当科で経験した播種性BCG感染症/BCGリンパ節炎を発症した慢性肉芽腫症の症例も踏まえ、慢性肉芽腫症における播種性BCG感染症について考察を行う。

# 慢性肉芽腫症における播種性BCG感染症を中心とした抗酸菌感染症治療に関する検討

九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野 ))) 土居 岳彦、保科 隆之、石村 匡崇、瀧本 智仁、  
大賀 正一、高田 英俊、原 寿郎

抗酸菌に対して易感染性を示す原発性免疫不全症である慢性肉芽腫症 (CGD)、重症複合型免疫不全症 (SCID) や Mendelian Susceptibility to Mycobacterial Disease (MSMD) などの患者に対して、BCGワクチン接種は避けるべきである。

しかし我が国では、生後3~6か月時にBCGワクチンを接種することが推奨されているため、その危険性を回避できずに播種性BCG感染症を発症した原発性免疫不全症患者の症例が報告されている。同様の事例はBCGワクチン接種が行われている他の国々でも起きており、フランスではすべての小児にルーチンでBCGワクチンを接種することを中止し、他のヨーロッパ諸国でも結核菌感染にハイリスクである群に対してのみワクチン接種を行っている。播種性BCG感染症に罹患したCGD症例について文献上いくつかの報告がみられるものの、治療指針について言及しているものはほとんどない。European Society for Immunodeficiencies (ESID) は、SCIDにおけるBCG感染症の治療指針を示している。SCID患者は早期に造血幹細胞移植を受けるためこの指針は短期的な指針であり、CGD患者のような早期に造血幹細胞移植に至らない症例に対する長期的な管理について述べられているわけではない。

当科では、今回報告するBCGによる肺炎を併発した1例を含め3例の播種性BCG感染症を発症したCGD患者に対してこれまで治療を行ってきた。これらの症例の治療経過およびESIDのSCIDに対する治療指針を参考に、BCG感染症に罹患したCGD症例に対する治療法の検討を行った。

具体的には病変の範囲 (局所病変のみ、多発リンパ節炎、リンパ節以外に病変が波及した播種性BCG感染症) によって抗結核薬使用法 (使用の有無、投与する薬剤の数、投与期間) を決定することの妥当性、interferon- $\gamma$  投与や感染症軽快後の抗結核薬予防投薬の必要性などの検討を行った。今回の検討が、CGD患者に対する抗酸菌感染症治療の一助となれば幸いである。



## 姉から前処置なしで同種骨髄移植を 施行したX-SCIDの1症例

埼玉県立小児医療センター血液・腫瘍科 ))) 松野 良介、康 勝好、関 正史、荒川 歩、牛腸 義宏、  
高橋 寛吉、加藤 元博、永利 義久、花田 良二

埼玉県立小児医療センター感染免疫科 ))) 高野 忠将、大石 勉  
防衛医科大学校病院小児科 ))) 今井 耕輔、野々山 恵章

### 【はじめに】

重症免疫不全症 (SCID) は、造血幹細胞移植が必要とされる疾患である。今回、我々は、1歳1カ月の男児に対して、前処置なしでHLA一致の姉から骨髄移植を施行した。SCIDに対する同胞間移植は一般的に行われているが、移植後の免疫再構築の経過に関しての報告は少ない。本症例の移植経過および移植後の免疫再構築について考察する。

### 【症例】

症例は1歳1ヶ月、男児。11か月時から活気が低下し、哺乳不良と呼吸障害のため前医に入院となった。入院中の血液検査で低ガンマグロブリン血症とT細胞の欠如を認めたことから、SCIDを疑われて当センターに紹介となった。入院時、著明な低体重を認め、38.0度以上の発熱を認めた。

検査所見は小球性低色素性貧血、CRP上昇、低 $\gamma$ グロブリン血症、FACSでT細胞系、NK細胞系の活性低下を認めた。IL2RG exon2に変異を認めたため、X-SCIDと診断した。姉がHLA一致と判明したため、前処置なしで同種骨髄移植を施行した。GVHD予防にMTX,CYAを使用した。移植直後から解熱傾向になり、活気も改善していった。day16で抗生剤を中止することができた。

### 【結果と考察】

リンパ球サブセット、異性間FISH、TRECを測定することにより経時的に移植後の免疫再構築を観察した。移植前に認めなかったCD3, 4, 8, 56がday14から出現した。

移植後day14から、CD132+/CD3+細胞の分布が正常化していることが確認できた。CD132+/CD19+細胞は部分的に認められた。異性間FISHについて、CD3選択によるT細胞、CD19選択によるB細胞に分けて観察した。

day14以降T細胞は80%以上がドナー型、B細胞についてはday14で0.4%、day30で5.2%、day141で4.4%がドナー型で大部分がレシピエント型で推移していった。TRECについてはday30の時点で検出を確認した。現在移植後7ヶ月の時点で、IVIGの補充から離脱できている。B細胞はドナー型が5%以下でもIVIGを産生できると考えられた。

### 【結語】

移植前Performance statusの悪いX-SCIDに対して姉からの血縁間HLA 一致骨髄移植を行った。移植後の免疫再構築を考察した。

# 臍帯血幹細胞移植においてT細胞の生着不全を認めたNEMO異常症の1例

京都大学医学部附属病院小児科 )))

河田 紗耶架、河合 朋樹

京都大学大学院医学研究科発達小児科 )))

西小森 隆太、藤野 寿典、横山 宏司、

八角 高裕、平家 俊男

京都大学大学院医学研究科人間健康学科 )))

足立 壮一

塚口市民病院小児科 )))

芥川 宏

## 【症例】

症例は2歳男児、兄がNEMO異常症 (Exon 4,5のduplication mutation) による外胚葉形成不全免疫不全症を発症し、4歳時にアスペルギルス感染症により死亡している。本児は2カ月時に同変異が確認された。生後1ヶ月よりST合剤の予防内服、免疫グロブリン補充療法を行っていた。2カ月から末梢血のT細胞においてNEMO陽性細胞の出現を認め、月令とともにその数は増加していった。生後7カ月までは発達発育も良好であったが、以後体重増加が不良となり、1歳7カ月に血液培養にてMycobacterium szulgaiが検出された。この時点で全経過中NEMO陽性T細胞数は最も高くなっていた。抗菌療法を開始したところ、速やかに血液培養は陰性化し、体重増加も認めるようになった。

また、NEMO陽性細胞数も減少に転じた。感染の再燃が懸念されたため、2歳1カ月時に臍帯血幹細胞移植目的に当科に入院となった。ドナーとして血清学的にHLA1座不一致の臍帯血を選択、CD34陽性細胞数は $4.4 \times 10^5/\text{kg}$ であった。移植前処置としてFLU、L-PAM、ATGを用いた。GVHD予防には当初FK506を使用した<sup>3)</sup>が、day6にFK脳症を合併したためCyAに変更した。血球3系統に関しては、好中球 day 13、血小板day 37、赤血球day 33にそれぞれ生着が確認された。day54の末梢血における各分画毎のNEMO陽性細胞の比率はCD19 94%、CD56 97%、CD14 70%と、ドナー由来細胞の生着は良好と考えられたが、経過中末梢血中にT細胞の出現を認めなかった。消化器症状以外にはGVHDを疑う症状は認めなかった。泥状便は入院前から頻繁に認められており、day20頃より1日1回程度の嘔吐が持続するようになった。

また、day 50頃から体重減少が顕著になった。消化管GVHDを疑いday56に上下部内視鏡を施行した。下部腸管における炎症部の病理組織像では、粘膜直下の細胞アポトーシス、細胞脱落がみられ、周囲にリンパ球優位の炎症細胞浸潤が認められた。リンパ球はCD20陽性細胞が集簇し、その周囲に一部CD3陽性細胞も散見された。慢性炎症の所見はなく、アポトーシスが主体であることから急性GVHDが疑われた。day 58夜間から不機嫌、食欲低下を認めた。発熱はなく、血液検査においても異常は認めなかった。

Day 60朝に腹痛を訴え、血圧低下を認めた。血漿エンドトキシン陽性でありエンドトキシンショックと診断し、ただちに治療を開始したが、改善認めず同日夕に心肺停止となり永眠された。NEMO異常症の造血幹細胞移植では生着不全が多いことが報告されており、また血球系以外の細胞の異常は改善しない。本症例に認めた生着不全、急激なエンドトキシンショックによる急死はこれらのことに関連しうると考えられた。



## 骨髓非破壊的前処置 (Flu+BU+ATG) による非血縁者間 HLA一致骨髓移植を行ったWiskott-Aldrich症候群の兄弟例

埼玉県立小児医療センター血液・腫瘍科 )))

牛腸 義宏、康 勝好、高橋 寛吉、関中 悠仁、

関 正史、荒川 歩、松野 良介、加藤 元博、永利 義久、花田 良二

### 【緒言】

Wiskott-Aldrich症候群 (WAS) はX染色体上のWASP遺伝子異常に起因する原発性免疫不全症である。生命予後は不良であり造血幹細胞移植の適応とされ、多くは骨髓破壊の前処置が行われている。また近年、短期的・長期的な有害事象を軽減するために原発性免疫不全症に対する骨髓非破壊的前処置 (RIC; reduced intensity conditioning) による造血幹細胞移植が注目されている。われわれはRICによる非血縁者間HLA一致骨髓移植を行ったWASの兄弟例を報告する。

### 【症例 1】

3歳、男児。9か月時から血小板減少を認め、1歳5か月時にWASP遺伝子解析およびWAS蛋白抗原解析を施行しWASと診断した。2歳3か月時にRIC (Flu 180mg/m<sup>2</sup>+BU 8mg/kg+ATG 2.5mg/kg×4) による非血縁者間HLA一致骨髓移植を行った。GVHD予防はタクロリムス+MTXで行い、急性・慢性GVHDを認めなかった。移植後12日目に生着を得、移植後17日目以降は一貫してWAS蛋白発現は認めしたが、移植後混合キメラが持続した。移植後31日目頃より、血球貪食症候群を合併した。EBV関連リンパ増殖性疾患 (EBV-LPD) と診断し、リツキシマブを投与し改善を認めた。移植後52日目にCMV抗原血症を認め、GCVを投与し改善を認めた。移植後204日目に自己免疫性溶血性貧血を合併しPSL投与で改善を認めた。移植後236日目に再び一時的に濃厚血小板輸血を必要とする血小板減少および好中球減少を認めた。現在、PSLを漸減し観察中である。

### 【症例 2】

1歳、男児。症例1の弟。出生直後から血小板減少を認め、WASP遺伝子解析およびWAS蛋白抗原解析を施行しWASと診断した。11か月時にRIC (Flu 180mg/m<sup>2</sup>+BU 8mg/kg+ATG 1.25mg/kg×4) による非血縁者間HLA一致骨髓移植を行った。GVHD予防はタクロリムス+MTXで行い、現時点で急性GVHDは認めていない。移植後14日目に生着を得た。移植後34日目でWAS蛋白の発現を認め、混合キメラであった。現在、移植後観察中である。

### 【考察】

RICによる非血縁者間HLA一致骨髓移植を安全に施行できた。2例ともに移植後混合キメラになり、症例1は自己免疫性疾患および移植後EBV関連B細胞性リンパ腫を合併した。症例2は今後の自己免疫性疾患の合併に留意する必要がある。症例1はEBV-LPDを合併したが、ATGを半量にした症例2は短い観察期間であるがEBV-LPDの合併を認めていない。ATGの至適投与量に関して検討が必要である。

移植による短期的・長期的な有害事象の軽減のためにも今後のWASに対する移植の課題としてRICによる造血幹細胞移植の適応や最適な前処置法などの検討が必要と思われた。

# 帽状腱膜下血腫にて発症し、生後6か月で臍帯血移植を施行したWiskott-Aldrich症候群の1例

神戸大学大学院医学研究科内科系講座小児科学分野 >>>

山本 暢之、忍頂寺 毅史、久保川 育子、  
森 健、矢内 友子、早川 晶、松尾 雅文

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科発達病態小児科学分野 >>>

森尾 友宏

## 【緒言】

Wiskott-Aldrich症候群 (WAS) はWASP遺伝子の変異により血小板減少・易感染性・難治性湿疹をきたす先天性免疫不全症候群 (PID) である。根治療法は同種造血幹細胞移植 (SCT) のみであるが、WASP蛋白の発現の程度により重症度が様々であるため、適切な移植時期の判断に苦慮することがある。

今回我々は、帽状腱膜下血腫及び治療不応性の血小板減少・湿疹を契機に生後2か月時にWASと診断し、CMV感染管理を行いながら移植コーディネートを進め、生後6か月で臍帯血移植 (CBT) を施行した1例を経験したので報告する。

## 【症例】

妊娠40週2日、体重3480g、仮死なく吸引分娩にて出生。生後1時間で下腹部に点状出血斑を認め、日齢1に血小板減少・帽状腱膜下血腫を認めたため前医に新生児搬送となった。同種免疫性血小板減少症を疑い免疫グロブリン投与を行うも効果なく、生後3週頃より前胸部に湿疹を認めたことからWASを疑い当科に紹介、WASPの遺伝子解析にて確定診断に至った。当院入院時、前医で骨髄穿刺を行った右下腿部に著明な発赤・腫脹を認め、MRIにて骨髓炎と診断し、抗生剤・抗真菌剤の投与を約2か月必要とした。

また、同じく入院時に血性下痢を認め、CMV抗原血症と便中CMV-DNA陽性を認めたため、CMV腸炎としてGCV投与を開始。GCVにてCMV腸炎は速やかに軽快したがその後CMV抗原血症が遷延、VGCV内服中でも陽転化するためGCVが中止できず、血小板減少が進行してからはFCVにて管理を行った。

他に重症感染症の合併はなかったが、静注薬でしかCMV感染のコントロールが出来ないため、早期のSCTが必要と考えた。血縁にドナーはなく、骨髄バンクとのコーディネートの不調のため生後6か月時に臍帯血バンクのHLA-A, B, C, DRアレル適合ドナーよりBU (targeting) +CY 200mg/kgを前処置にCBTを行った。

現在のところ生着は未確認だが重症感染の合併なく順調に経過している。

## 【考察】

WASをはじめとするPIDに対するSCTでは、移植時の感染コントロールが重要とされる。本症例は移植時生後6か月・体重8kgと幼少であったが、帽状腱膜下血腫を契機に生後早期に診断に至り、WASP発現が全く見られず、CMV抗原血症が静注薬でしか抑えられなかったため、早期のSCTが必要と判断した。PIDに対するSCTは、原疾患の重症度の評価と感染管理、適切なSCTの時期の判断が重要であると改めて認識した。



# フォーミーウイルスベクターによる Wiskott-Aldrich 症候群への遺伝子治療

東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野 >>>

内山 徹、笹原 洋二、土屋 滋

National Human Genome Research Institute, USA >>>

Fabio Candotti

Wiskott-aldrich症候群 (WAS) は、伴性劣性遺伝形式をとる原発性免疫不全症で、血小板減少、湿疹、易感染性を特徴とし、WASp (Wiskott-Aldrich Syndrome Protein) 遺伝子とその責任遺伝子である。根治的治療としては造血幹細胞移植が挙げられるが、HLA適合ドナーが得られない症例に対して、造血幹細胞に対する遺伝子治療の開発が期待されている。これまでも先天性免疫不全症患者に対して、オンコレトロウイルスベクター、レンチウイルスベクターを用いた遺伝子治療が報告され成果を挙げているが、フォーミーウイルス (FV) ベクターはこれらのウイルスベクターに対し、①染色体への組み込みの際に遺伝子内、遺伝子外への組み込みがよりランダムである、②フォーミーウイルスは人に対し病原性を持たない、③自然宿主において遺伝子の挿入による挿入変異 (癌化) が認められない、という点で利点を有している。

これらの観点から、我々はFVベクターによるWASへの遺伝子治療の有用性を検討した。FVベクターはlong terminal repeats 内のプロモーター/エンハンサー配列を欠く自己不活型ベクターである。

遺伝子発現には組織特異的な発現の内因性プロモーター (WASp遺伝子上流の500bp配列) と、長期の安定した発現を目標としたUbiquitously acting chromatin opening elements (UCOEs) を使用した。

はじめに、EGFPを組み込んだベクターによりマウスの遺伝子導入を行い、in vivoでの遺伝子発現の評価を行った。採取した骨髓細胞にFVベクターにより遺伝子導入を行いレシピエントマウスに移植したところ、7-12ヶ月後の末梢血および脾臓細胞で10-15%のEGFPの発現が認められた。この結果はこれまでの報告におけるFVベクターの遺伝子導入効率と同程度であったが、さらに条件を検討することで、我々は25-50%の血球細胞 (リンパ球、好中球、血小板) でEGFPを発現させることに成功した。

次に、この条件を用いてWas ノックアウトマウスに対して遺伝子治療 (WASp遺伝子の導入) を行った。遺伝子導入6-9ヶ月のマウスでは、T、Bリンパ球、血小板でのWASpの発現を認め、この発現は二次移植後のマウスでも確認された。またWASpの機能として、脾臓から分離したT細胞のTCRシグナルへの反応 (CD3抗体の刺激による増殖、IL-2の産生)、B細胞のCXCL-12に対する遊走能、血小板のフィブリノゲンに対する接着能を解析し、それぞれ回復が認められた。

骨髓細胞より誘導した樹状細胞でのポドソームの形成も認められ、これらの結果より各血球系での機能回復が確認された。遺伝子挿入パターンは、染色体上の「遺伝子」内外への組み込みに偏りは無く、コピー数も2コピー以下と低く挿入癌変異に関して安全性が高いと思われた。以上の結果より、FVベクターは免疫不全症への遺伝子治療において、従来のベクターに比べ安全でかつ有効であると考えられた。

### Ⅲ 分担研究報告

# 原発性免疫不全症候群疫学調査二次調査結果 重症複合免疫不全症と高 IgE 症候群に関して

石村匡崇	(九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野)
土居岳彦	(九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野)
高田英俊	(九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野)
有賀正	(北海道大学大学院医学研究科小児科学分野)
土屋滋	(東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野)
今井耕輔	(防衛医科大学校小児科学講座)
野々山恵章	(防衛医科大学校小児科学講座)
森尾友宏	(東京医科歯科大学大学院発生発達病態学分野)
峯岸克行	(東京医科歯科大学大学院免疫アレルギー学)
横田俊平	(横浜市立大学小児科)
上松一永	(信州大学医学系研究科感染防御学講座)
宮脇利男	(富山大学大学院医学薬学研究部小児科学)
谷内江昭宏	(金沢大学医薬保健研究域医学系小児科)
小島勢二	(名古屋大学大学院医学系研究科小児科)
平家俊男	(京都大学大学院医学研究院発生発達医学講座発達小児科学)
小林正夫	(広島大学大学院医歯薬学総合研究科小児科学)
原寿郎	(九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野)

## 研究要旨

2008 年度原発性免疫不全症候群全国疫学調査に関し、(重症)複合免疫不全症(SCID/CID)、高 IgE 症候群の二次調査結果をまとめた。SCID/CID は 71 例報告された。遺伝子変異を認めた 60 例のうち、42 例が *IL2RG* の変異であり、欧米に多い *IL7RA* 変異は報告されなかった。初発時感染症は *Pneumocystis* 肺炎などの重篤な感染症が多くを占め、死亡例もあり出生時のマススクリーニングが望まれる結果であった。造血幹細胞移植は 60 例で施行され、移植源は非血縁臍帯血が 33 例と最も多く、欧米と対照的である。重篤な合併症として精神運動発達遅滞 5 例、先天性心疾患 2 例が報告された。移植を行っていない CID 例で悪性腫瘍、自己免疫疾患が見られた。高 IgE 症候群は 46 例報告され、30 例で遺伝子解析が行われ、*STAT3* 異常症が 20 例、*TYK2* 異常症が 1 例で、既知の遺伝子変異を認めなかったのは 9 例だった。*STAT3* 変異の有無で細菌・真菌・細胞内寄生菌に有意差は認めなかったが、常染色体劣性遺伝型に多いとされる重篤なウイルス感染症が *STAT3* 変異例でみられた。精神運動発達遅滞が 4 例、若年発症の脳梗塞が 1 例報告された。高 IgE 症候群の中中枢神経病変は血管炎あるいは感染が関与すると考えられるが、今回報告された精神運動発達遅滞の原因ははっきりせず、現在追加調査中である。

## A. 研究目的

医学研究の進歩により新たな原発性免疫不全症が見出され、また多くの原発性免疫不全症の

原因遺伝子が明らかになってきている。そのような中、わが国の原発性免疫不全症患者の現況を明らかにするため、2008 年度に全国疫学調査

を行った。二次調査で詳細なアンケート調査を行った疾患のうち、(重症)複合免疫不全症(SCID/CID)および高IgE症候群(HIES)に関する調査結果をまとめ、報告する。

## B. 研究方法

2008年原発性免疫不全症全国疫学調査方法に関しては平成21年度原発性免疫不全症研究班報告書に記載している。統計解析はJMP ver.8.0を用い、2x2分割表よりFisherの正確検定を行った。

## C. 研究結果

### 1: 重症複合免疫不全症(SCID/CID)

二次調査報告例は71例で、男性51例、女性20例であった。年齢中央値は5.1歳(0~41歳:2008年12月1日を基準)であった。死亡例が4例報告され、うち1例は造血幹細胞移植前に感染症で、3例は移植後に死亡している(図1)。

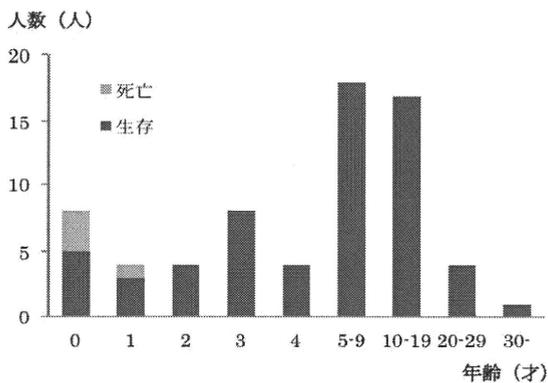


図1. SCID/CID症例の年齢分布

遺伝子変異に関しては65例で検索が行われ、60例で変異が同定されており、*IL2RG*変異が42例と最も多くを占めた。*IL7RA*変異は見られなかった(図2)。

初発時感染症は71例中52例でみられており、Pneumocystis肺炎が最も多く17例みられた。その他にも細菌性肺炎、敗血症、BCG感染症など重篤な疾患が多く報告された(表1)。感染症のない例の多くは家族歴より診断されていた。

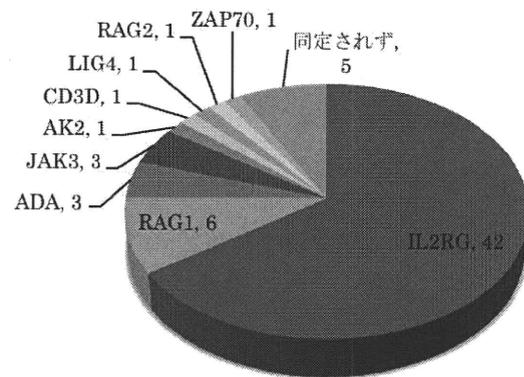


図2. SCID/CID症例の遺伝子変異解析  
遺伝子名と報告人数を表示

Pneumocystis肺炎	17
細菌性肺炎	10
難治性下痢/ウイルス性胃腸炎	9
驚口瘡	9
細菌性気管支炎	6
難治性気管支炎	4
CMV肺炎	4
BCG感染症	4
緑膿菌敗血症	2
中耳炎	2
急性肝炎(原因不明)	2
間質性肺炎	2
帯状疱疹	1
重症水痘	1
アスペルギルス肺炎	1
HSV感染	1
EBV関連リンパ増殖性疾患	1
CMV肝炎	1
RSV細気管支炎	1

表1. SCID/CID症例の初発時感染症(人数)  
(重複あり)

造血幹細胞移植は71例中60例で施行されていた。移植源は非血縁臍帯血が33例(55%)と最も多く、血縁骨髄が24例(40%)であり、血縁からの移植が多い欧米とは対照的な結果である(図3)。移植前処置に関しては、施行した例が35例、前処置せず移植した例が23例、

不明 2 例である。1990 年代は骨髄破壊的移植が行われていたが、近年ではフルダラビンを中心とした骨髄非破壊的移植が行われている (表 2)。

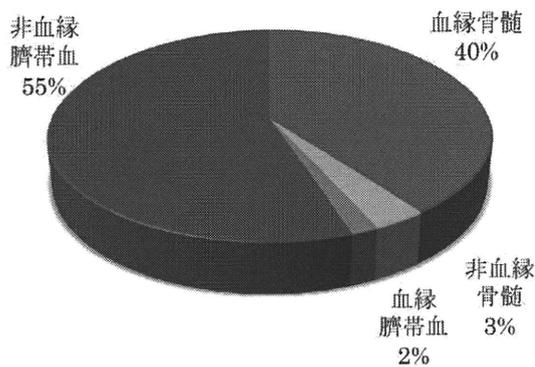


図 3. SCID/CID の造血幹細胞移植源

移植前処置あり	35
<b>前処置詳細</b>	
F $\bar{u}$ +PAM	15
F $\bar{u}$ +PAM+ATG	2
F $\bar{u}$ +BU+ATG	1
F $\bar{u}$ +ATG	1
F $\bar{u}$ +BU	4
F $\bar{u}$ +TBI	2
F $\bar{u}$ +CY+TBI	1
BU+CY	5
Rituximab	1
記載なし	3
前処置なし	23
不明	2

表 2. SCID/CID の造血幹細胞移植前処置

SCID/CID の主な合併症を表 3 に示す。重篤なものとして、悪性腫瘍 2 例、先天性心疾患 2 例、自己免疫疾患が 2 例報告された。また、精神運動発達遅滞が 5 例、自閉症が 1 例みられた。DNA 損傷修復に関連する遺伝子である *LIG4* や *NHEJ1* 変異例では、特徴的な低身長、小頭症が合併していた。造血幹細胞移植を行っていない例で悪性腫瘍・自己免疫疾患・アレルギー疾患の合併が多く見られている。

## 2 : 高 IgE 症候群 (HIES)

二次調査報告数は 46 例で、うち合併症など詳細不明は 1 例で以下 45 名の解析である。男性は 25 名で女性は 20 名、年齢中央値は 11 歳 (0 歳~50 歳 : 2008 年 12 月 1 日を基準) であった (図 4)。

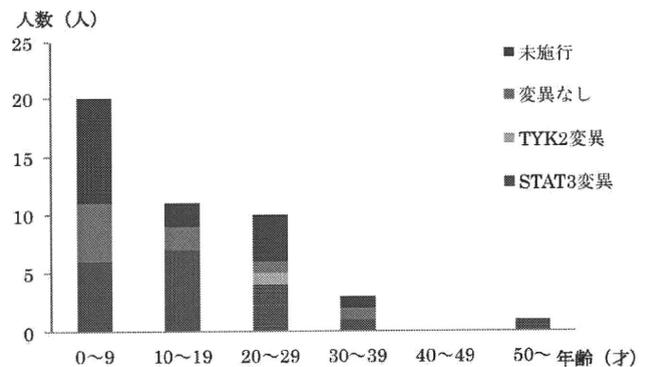


図 4. HIES の年齢分布

遺伝子変異は 30 例で検索され、うち 20 例 (43%) で *STAT3* 変異が、1 例 (2%) で *TYK2* 変異がみられ、9 例では変異が見出されなかった (図 5)。なお、本調査は 2009 年の *DOCK8* 変異の報告前の調査である。

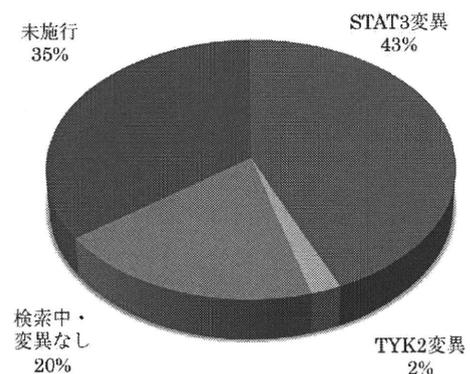


図 5. HIES の遺伝子変異解析

HIES の臨床症状に関しては、表 4 に示すとおり *STAT3* 変異例のみ易骨折、乳歯脱落遅延、側彎、関節過進展といった骨関節系の異常が認められた。乳歯脱落遅延以外の統計学的有意差はでていないが、症例数が少ないためと考えられる。

感染症に関しては肺炎、皮下膿瘍、中耳炎、副

鼻腔炎、リンパ節炎が多く報告された(表5)。*STAT3* 変異の有無で各感染症の頻度に有意差はみられなかった。重篤なウイルス感染症(ヘルペス脳炎1例、重症水痘1例)が *STAT3* 変異例でみられた。

呼吸機能検査は5例のみの解析だが、%VCが  $87.8 \pm 7.3\%$  (62~106%)、FEV1.0%が  $96.4 \pm 3.5\%$  (88~108%)と保たれていた。

ST合剤の予防内服は、行っている例が67%、行っていない例が24%、不明が9%である。

HIESの合併症を表6に示す。繰り返す感染に関連すると考えられる肺嚢胞は5例、気管支拡張症は2例、難聴は1例であった。今回の調査では精神運動発達遅滞が言語の遅れを含め4例、若年発症の脳梗塞が1例報告された。

#### D. 考察とまとめ

SCID/CIDは71例が報告され、65例で遺伝子解析が行われ、うち60例で遺伝子変異を認めている。*IL2RG*変異が42例と最も多いが、欧米で10%程度と報告されている *IL7RA* 変異は報告されず、人種差を示唆する結果であった。初発時感染症は *Pneumocystis* 肺炎をはじめとした重篤な感染症が多く、移植を行わずに死亡した症例やBCG感染症の症例が報告されており、出生時に濾紙血を用いたマススクリーニングが望まれる結果であった。造血幹細胞移植は60例に施行されていた。移植源は非血縁臍帯血が最も多く、血縁移植が多い欧米と比べ、本邦の特徴である。移植前処置を行った例ではFluを中心とした骨髄非破壊的移植が多く行われていた。合併症に関しては、造血幹細胞移植を行っていない例で悪性腫瘍、自己免疫疾患、アレルギー疾患が多く見られた。

HIESは46例報告され、うち30例で遺伝子解析が行われ、*STAT3* 変異が20例、*TYK2* 変異が1例、変異を認めない例が9例であった。骨系統の異常は遺伝子解析例では *STAT3* 変異例のみに認

められ、これまでの報告に合致する所見である。*STAT3* 変異の有無で細菌・真菌・細胞内寄生菌に有意差は認めなかったが、常染色体劣性型 HIES に多いとされる重篤なウイルス感染症が *STAT3* 変異例でみられ、追加解析が必要であると考えられた。精神運動発達遅滞が4例、若年発症の脳梗塞が1例報告された。HIESのCNS病変は血管炎あるいは感染が関与すると考えられているが、今回報告された精神運動発達遅滞の原因ははっきりせず、現在調査中である。

#### E. 研究危険情報

特になし

#### F. 知的財産の出願・登録状況

特になし

分類	疾患	症例数	診断名/原因遺伝子
悪性腫瘍	EB-LPD	1	<u>Ommen 様症候群</u>
	乳癌	1	<u>ADA 活性低下症</u>
自己免疫疾患	慢性ITP/AHA	1	<u>MHC II 欠損症疑</u>
	橋本病	1	<u>CD4 欠損症</u>
アレルギー	気管支喘息	2	<u>IL2RG, MHC II 欠損症疑</u>
	アトピー性皮膚炎	5	<u>IL2RG, RAG1, SCID, MHC II 欠損症疑, CID</u>
神経系	精神運動発達遅滞	5	<u>IL2RG モザイク, LIG4, NHEJ1, SCID 2 例</u>
	自閉症	1	<u>IL2RG</u>
	小頭症	3	<u>LIG4, NHEJ1, SCID</u>
心血管系	心房中隔欠損症	1	<u>IL2RG</u>
	動脈管開存症	1	SCID
呼吸器系	気管支拡張症	1	<u>CD4 欠損症</u>
	肺高血圧症	1	SCID
	肺嚢胞	1	<u>IL2RG</u>
腎泌尿器	両腎低形成	1	SCID
	後部尿道弁	1	<u>IL2RG</u>
耳鼻科疾患	難聴	5	<u>ADA 2 例, AK2, SCID, CID</u>
筋骨関節	低身長症	4	<u>LIG4, NHEJ1, SCID 2 例</u>
皮膚	疣贅	5	<u>IL2RG モザイク, IL2RG 2 例, ADA, SCID</u>
内分泌・代謝	甲状腺機能低下症	3	<u>RAG1 2 例, SCID 1</u>
	GH 分泌不全症	1	SCID

表3. SCID/CID の主な合併症 移植未施行例または、移植前に合併症のあった症例を下線で示す  
遺伝子変異同定例は変異遺伝子名を、診断がついていない例は SCID または CID と表記

項目	全体 (n=46)	STAT3 変異 (n=20)	TYK2 変異 (n=1)	変異 なし (n=9)	検査 未施行 (n=16)	STAT3 vs 変異なし
易骨折	5 (11%)	<b>3</b> (15%)	0	0 (0%)	2 (13%)	p=0.53
乳歯脱落遅延	11 (24%)	<b>10</b> (50%)	0	0 (0%)	1 (6%)	<b>p=0.01</b>
側弯	5 (11%)	<b>5</b> (25%)	0	0 (0%)	0 (0%)	p=0.15
関節過伸展	7 (15%)	<b>5</b> (25%)	0	0 (0%)	2 (13%)	p=0.15
顔貌異常	22 (48%)	13 (65%)	0	6 (67%)	3 (19%)	p=0.45
アトピー様皮疹	40 (87%)	19 (95%)	1	8 (89%)	12 (75%)	p=0.53
粗い皮膚	19 (41%)	12 (60%)	0	2 (22%)	5 (31%)	p=0.11
寒冷膿瘍	29 (63%)	16 (80%)	0	6 (67%)	7 (44%)	p=0.64
ヘルペス感染	3 (7%)	2 (10%)	1	0 (0%)	0 (0%)	p=1.0

表4. HIES の臨床症状 症状のある人数を表示

感染症	全体 (n=45)	STAT3 (n=20)	TYK2 (n=1)	変異なし (n=9)	未施行 (n=16)	STAT3 vs 変異なし
中耳炎	26	11	1	6	8	p=0.69
副鼻腔炎	10	4	1	2	3	p=1.0
細菌性肺炎	27	14	1	4	9	p=0.24
リンパ節炎	12	4	0	3	5	p=0.64
皮下膿瘍	27	13	1	4	9	p=0.42
肝膿瘍	1	0	0	0	1	-
カンジダ肺炎	1	1	0	0	0	p=1.0
鷺口瘡	7	4	1	0	2	p=0.28
カンジダ食道炎	0	0	0	0	0	-
MAC感染症	2	1	0	1	0	p=1.0
BCG感染症	2	1	0	1	0	p=1.0
結核	0	0	0	0	0	-

表5. HIES の主な感染症 (報告人数)

合併症	報告数	STAT3	TYK2	変異なし	未施行
肺嚢胞	5	5	0	0	0
精神運動発達遅滞	3	1	0	1	1
<u>Chiari奇形+脊髄空洞症</u>	2	2	0	0	0
気管支拡張症	2	2	0	0	0
MDS	1	0	0	1	0
角膜潰瘍	1	0	0	0	1
感音性難聴	1	1	0	0	0
胸膜肥厚	1	0	0	0	1
<u>言語の遅れ</u>	1	0	0	0	1
手根管症候群	1	1	0	0	0
脂漏性湿疹	1	1	0	0	0
水腎症	1	1	0	0	0
偽性低アルドステロン症	1	0	0	1	0
性腺機能不全	1	0	0	1	0
成長ホルモン分泌不全症	1	1	0	0	0
直腸腔前庭瘻	1	1	0	0	0
爪変形	1	1	0	0	0
<u>脳梗塞(21歳)</u>	1	0	0	1	0

表6. HIES の合併症 中枢神経系/発達に関連する合併症を下線で示す

# 高 IgE 症候群におけるアトピー性皮膚炎と 高 IgE 血症の発症機構の検討

峯 岸 克 行 (東京医科歯科大学大学院免疫アレルギー学)

## 研究要旨

高 IgE 症候群は、アトピー性皮膚炎・血清 IgE の著しい高値に黄色ブドウ球菌による皮膚膿瘍と肺炎を合併する原発性免疫不全症である。最近我々は、STAT3 のドミナントネガティブ変異が高 IgE 症候群の主要な原因であることを報告したが、その病態形成機構には不明な点が多い。そこで、今回われわれは STAT3 の分子異常がどのようなメカニズムでアトピー性皮膚炎と高 IgE 血症を引き起こすかを検討した。高 IgE 症候群の樹状細胞では IL-10 のシグナル伝達が障害されており、樹状細胞上の抑制分子、PD-L1, PD-L2, ILT-3, ILT-4 の発現が低下していることが明らかになった。そのため、誘導性の制御性 T 細胞 (induced regulatory T cell; iTreg cell) の分化誘導が低下しており、T 細胞の増殖抑制、サイトカインの産生抑制が障害されていた。この iTreg 細胞の誘導障害が、高 IgE 症候群に特徴的なアトピー性皮膚炎と高 IgE 血症の発症に関与している可能性が示唆された。

## A. 研究目的

1 型の高 IgE 症候群において、その原因遺伝子が STAT3 であることが明らかになったものの、STAT3 の分子異常がどのようなメカニズムで高 IgE 症候群の多彩な症状を引き起こしているかはほとんど明らかになっていない<sup>1)</sup>。特に、STAT3 の異常によりなぜ高 IgE 血症とアトピー性皮膚炎を呈するかは、残された重要な研究課題である<sup>2)</sup>。そこで今回我々は、STAT3 の分子異常がどのようなメカニズムでアトピー性皮膚炎を発症するかを検討し、高 IgE 症候群の高 IgE 血症とアトピー性皮膚炎に対する有効な予防法、治療法を開発することを目的として研究を行った。

## B. 研究方法

正常コントロールまたは患児の末梢血より比重遠心法により単核球 (PBMC) を分離し、これを、抗 CD3 抗体と抗 CD28 抗体の存在下で培養し、上清中の各種サイトカインの濃度を ELISA 法で検討した。PBMC より、

ナイーブ CD4 陽性 T 細胞を分離し、Th1/Th2 細胞へと分化誘導する条件で培養し、各種のサイトカイン産生能を検討した。PBMC より単球を分離し、GM-CSF と IL-4 を添加して培養することにより単球由来樹状細胞を樹立した。また、PBMC より樹状細胞をソーティングにより分離した。これらの細胞をサイトカイン等で刺激し、また、樹状細胞とナイーブ CD4 陽性 T 細胞を共培養し、増殖反応とサイトカイン産生能を検討した。Treg 細胞の機能を評価するために、Treg 細胞と CD4 陽性 CD25 陰性 T 細胞の共培養を行い、その増殖抑制とサイトカイン産生抑制を検討した。

(倫理面への配慮) 本研究は、ヒト遺伝子解析を含むので、試料提供者の人権および利益の保護の取り扱いについて慎重に配慮した。そのため遺伝子解析は個人識別情報管理者により連結可能匿名化で行い、また本研究における遺伝子解析に関しては、東京医科歯科大学倫理委員会で承認を得ているので、そ