

疾患名	T細胞	B細胞	血清Ig	随伴所見	遺伝形式	病因遺伝子/想定される病態	OMIM number
10 CD8欠損症*	CD8細胞欠損, CD4細胞正常	正常	正常		AR	CD8 α 鎖の欠損	186910
11 ZAP-70欠損症	CD8細胞減少, CD4細胞正常	正常	正常		AR	ZAP-70のリン酸化機能の障害	176947
12 Ca ⁺⁺ チャンネル欠損症							
a) ORAI-1欠損症*	正常数, しかしT細胞受容体を介する活性化障害がある	正常	正常	自己免疫疾患, 無汗性外胚葉性形成不全, 非進行性ミオパチー	AR	Ca ⁺⁺ イオン放出活性化チャンネル(CRAC)の調節性因子であるORAI-1の欠損	610277
b) STIM-1欠損症*	正常数, しかしT細胞受容体を介する活性化障害がある	正常	正常	自己免疫疾患, 無汗性外胚葉性形成不全, 非進行性ミオパチー	AR	Ca ⁺⁺ イオンセンサーであり, 間質との相互作用分子であるSTIM-1の欠損	605921
13 MHCクラスI欠損症	CD8細胞減少, CD4細胞正常	正常	正常	血管炎	AR	TAP1, TAP2またはTAPBP(クバシン)遺伝子の変異によるMHCクラスIの欠損	604571
14 MHCクラスII欠損症	正常, CD4細胞減少	正常	正常または減少	成長障害, 下痢, 気道感染症	AR	MHCクラスII分子の転写因子の変異(CIITA, RFX5, RFXAP, RFXANK遺伝子)	209920
15 Winged helix欠損症 (nude)*	著明に減少	正常	減少	脱毛症, 胸腺上皮異常, T細胞分化障害(ヌードマウスで広く研究された障害)	AR	FOXP1によってコードされているforkhead box N1転写因子の欠損, ヌードマウスの病因遺伝子	600838
16 完全型DiGeorge症候群	非常に減少	低下から正常	減少	リンパ増殖(リンパ節腫脹, 肝脾腫), 自己免疫疾患(IPEX症候群に類似), T細胞増殖障害	AD	染色体22q11.2, または少数の症例では10pを含む他の染色体領域の欠損; 転写因子TBX1のヘテロ接合性欠損	188400
17 軟骨毛髪形成不全症 (Cartilage hair hypoplasia)	減少または正常; リンパ球増殖障害	正常	正常または減少, 抗体群はさまざまな減少を示す	骨幹端の骨形成不全による手足の短い低身長, 粗な毛髪, 骨髄不全, 自己免疫疾患, リンパ腫や他のがんの罹患率の上昇, 精子形成機能障害, 腸管の神経異常	AR	RMRP (RNase MRP RNA) 遺伝子の変異, リボソームRNAのプロセッシング, ミトコンドリアDNAの複製や細胞周期制御に関与する	250250
18 IKAROS欠損症*	正常, しかしリンパ球増殖の障害はある	欠損	おそらく減少	貧血, 好中球減少症, 血小板減少	AD (de novo, 新規発症例)	造血細胞に特異的なZnフィンガー蛋白であり, リンパ球分化の主要な因子であるIKAROS遺伝子の欠損	
19 STAT5b欠損症*	やや減少	正常	正常	成長ホルモン不応性の低身長, 顔面奇形, 湿疹, リンパ球性間質性肺炎, 自己免疫疾患	AR	STAT5b遺伝子の欠損, γ DT細胞, 調節性T細胞, NK細胞の分化と機能の障害, T細胞増殖障害	604260
20 ITK欠損症*	やや減少	正常	正常または減少		AR	ITK遺伝子の欠損, EBVに関連したリンパ増殖	613011
21 MAGT1欠損症*	CD4細胞減少	正常	正常	EBV感染, リンパ腫; ウイルス感染, 呼吸器および消化管感染症	XL	MAGT1遺伝子の欠損, TCRのシグナル伝達障害をもたらすMg ⁺⁺ イオン流入不全	300715
22 DOCK8欠損症	減少	減少	IgM低下, IgE増加	NK細胞の低下, 好酸球増加症, 反復性感染; 重症アトピー性皮膚炎, 広範な皮膚のウイルスおよび細菌(ブドウ球菌)感染, 悪性腫瘍の発生率上昇	AR	DOCK8の欠損	243700

XL: X-linked inheritance, AR: autosomal recessive inheritance, AD: autosomal dominant inheritance, SCID: severe combined immune deficiency, IPEX: immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, x-linked, EBV: Epstein Barr virus, Ca⁺⁺: calcium, MHC: major histocompatibility complex, IL: interleukin

*: 10症例あるいはそれ以下の非血縁症例が, 文献にて報告されている疾患

毛髪形成不全症, 前述のIKAROS欠損症のような疾患もあるが, これらについてそれぞれ本項と表3と表7に分類されている。また, 2011年にはナイーブT細胞の欠損を伴う免疫不全症として

STK4欠損症と, EBウイルス血症症例から同定されたCD27欠損症が報告されており, 今後, 本項に追加されると思われる⁶⁾⁷⁾。重篤な葉酸欠乏症(葉酸の運搬または輸送にかかわる遺伝子

表3 免疫不全症を伴うよく定義された症候群 (well-defined syndromes with immunodeficiency)

	疾患名	T細胞	B細胞	血清Ig	随伴所見	遺伝形式	致病遺伝子/想定される病態	OMIM number
1	Wiskott-Aldrich 症候群 (WAS)	進行性に減少, 抗CD3 に対する異常なリンパ球反応	正常	IgM 低下, とくに多糖体抗原に対する抗体産生低下; しばしば IgA や IgE が増加	小型血小板性血小板減少症; 湿疹; リンパ腫; 自己免疫疾患; IgA 腎症; 細菌またはウイルス感染; X 連鎖血小板減少症は WAS の軽症型であり, X 連鎖好中球減少症は WAS の GTPase 結合ドメインのミスセンス変異による	XL	WAS 遺伝子の変異; 細胞骨格と免疫シナプスの欠損が造血幹細胞の誘導に影響する	301000
2	DNA 修復障害 (表2に記載されたもの以外)							
	a) 毛細血管拡張性小脳失調症 (ataxia-telangiectasia)	進行性に減少	正常	しばしば IgA, IgE と IgG サブクラスが低下; IgM モノマーの増加; 抗体群はさまざまな程度の低下を示す	小脳失調; 毛細血管拡張症; 肺感染症; リンパ網内系および他の悪性腫瘍; α-フェトプロテインの増加, X 線感受性の亢進; 染色体の不安定性	AR	ATM 遺伝子の変異; 細胞周期チェックポイント経路と DNA 二本鎖切断修復の異常	208900
	b) 毛細血管拡張性小脳失調症様疾患 (ATLD)*	進行性に減少	正常	抗体群はさまざまな程度の低下を示す	中等度の小脳失調; 肺感染症; 著しい放射線感受性亢進を示す	AR	MRE11 遺伝子の機能減損型変異; 細胞周期チェックポイント経路と DNA 二本鎖切断修復の異常	604391
	c) Nijmegen breakage 症候群	進行性に減少	さまざまな程度の減少を示す	しばしば IgA, IgE と IgG サブクラスの低下, IgM 増加, 抗体群はさまざまな程度の低下を示す	小頭症; 鳥様顔貌; リンパ腫; 固形腫瘍; イオン化放射線感受性; 染色体不安定性	AR	NBS1 (Nibrin) 遺伝子の変異; 細胞周期チェックポイント経路と DNA 二本鎖切断修復の異常	251260
	d) Bloom 症候群	正常	正常	減少	低身長; 鳥様顔貌; 日光過敏性紅斑; 骨髄不全; 白血病; リンパ腫; 染色体不安定性	AR	BLM 遺伝子の変異; RecQ 様ヘリカーゼ	210900
	e) セントロメアの不安定と顔貌異常を伴う免疫不全 (ICF)	減少または正常; PHA に対する応答低下の可能性	減少または正常	低ガンマグロブリン血症; さまざまなパターンでの抗体産生不全症	顔貌異常; 巨舌; 細菌/日和見感染症; 吸収不全; 血球減少症; 悪性腫瘍; 1, 9, 16 番染色体のマルチラディアル形状; DNA 切断はない	AR	DNA メチルトランスフェラーゼ DNMT3B (ICF1) の変異の結果, DNA のメチル化障害がおきる; または ZBTB24 (ICF2) の変異	242860
	f) PMS2 欠損症 (ミスマッチ修復不全によるクラススイッチ組換えの欠損症)	正常	クラススイッチした, あるいはクラススイッチしていない B 細胞が減少	IgG, IgA の低下, IgM の増加, 異常な抗体反応	反復性感染症; café-au-lait 斑; リンパ腫, 結腸直腸がん, 脳腫瘍	AR	PMS2 遺伝子の変異, 免疫グロブリンのスイッチ領域での CSR が誘導する DNA 二本鎖切断の障害をきたす	600259
	g) Riddle 症候群*	正常	正常	IgG 低下	軽度の運動制御と学習障害, 軽度の顔貌異常と低身長	AR	RNF168 遺伝子の変異, DNA 二本鎖切断修復の異常をきたす	611943
3	胸腺欠損症 (DiGeorge 奇形 (染色体 22q11.2 欠失症候群))	減少または正常	正常	正常または減少	副甲状腺機能低下症; 円錐動脈幹心奇形; 異常顔貌; 22q11.2 (または 10p) の大規模欠失 (3Mb)	de novo (新規発生) または AD	90% の症例で胸腺発育に影響する隣接遺伝子の欠失がある; TBX1 の変異	188400
4	免疫骨形成異常							
	a) 軟骨毛髪形成不全症 (Cartilage hair hypoplasia)	減少または正常; リンパ球増殖障害	正常	正常または減少, 抗体群はさまざまな減少を示す	骨幹端の骨形成不全による手足の短い低身長, 粗な毛髪, 骨髄不全, 自己免疫疾患, リンパ腫や他のがんの罹患率の上昇, 精子形成機能障害, 腸管の神経異常	AR	RMRP (RNase MRP RNA) 遺伝子の変異, リボソーム RNA のプロセッシング, ミトコンドリア DNA の複製や, 細胞周期制御に関与する	250250
	b) Schinke 症候群	減少	正常	正常	低身長, 脊椎骨端の形成異常, 子宮内発育遅延, 腎障害; 細菌, ウイルス, 真菌感染症; SCID の症状を示す可能性; 骨髄不全	AR	クロマチンリモデリングに関与する, SMARCAL1 遺伝子の変異	242900
5	Comel-Netherton 症候群	正常	クラススイッチした, あるいはクラススイッチしていない B 細胞が減少	IgE の増加, IgA 抗体はさまざまな減少を示す	先天性魚鱗癬, 竹状毛 (バンブーヘア), アトピー素因, 細菌感染症の増加, 成長障害	AR	SPINK5 遺伝子の変異, 上皮細胞で発現するセリンプロテアーゼ阻害因子 LEKTI の欠損をきたす	256500

疾患名	T細胞	B細胞	血清Ig	随伴所見	遺伝形式	病関連遺伝子/想定される病態	OMIM number
6 高IgE症候群 (HIES)							
a) AD-HIES (Job症候群)	正常, Th17細胞の減少	正常 (クラススイッチした,あるいはクラススイッチしていないメモリーB細胞が減少;BAFFのレベルは増加)	IgEの増加;特異抗体産生の低下	特異的顔貌 (広い鼻梁, 湿疹, 骨粗鬆症, 骨折, 脊柱側彎症, 乳歯の生え代わりの遅延/障害, 関節の過伸展, 黄色ブドウ球菌による細菌感染症 (皮膚・肺膿瘍・肺囊胞) やカンジダ症	AD, しばしば <i>de novo</i> (新規発生)	ドミナントネガティブ型のヘテロ接合性 <i>STAT3</i> 遺伝子の変異	
b) AR-HIES				骨格や結合組織異常はない;肺囊胞はない	AR		
(i) TYK2欠損症*	正常, 複数のサイトカインシグナル伝達異常	正常	(±) IgEの増加	細胞内細菌 (マイコバクテリア, サルモネラ), 真菌やウイルスに対する罹患率の亢進		TYK2 遺伝子の変異	611521
(ii) DOCK8欠損症	減少	減少	(±) IgEの増加, IgMの低下	反復性呼吸器感染症; 広範な皮膚のウイルスやブドウ球菌感染症, 発がんリスクの増加, アナフィラキシーを伴う重症アトピー		DOCK8 遺伝子の変異	611432
(iii) 原因不明	正常	正常	IgEの増加	中枢神経系 (CNS) の出血, 真菌やウイルス感染		不明	
7 免疫不全症を伴う肝静脈閉塞性疾患 (VODI)	正常 (メモリーT細胞の減少)	正常 (メモリーB細胞の減少)	IgG, IgA, IgMの低下, 肝中心の欠損と組織の形質細胞の欠失	肝静脈閉塞性疾患; <i>Pneumocystis jirovecii</i> による肺炎; サイトメガロウイルス (CMV), カンジダの罹患率上昇; 血小板減少症; 肝腫腫	AR	<i>SP110</i> 遺伝子の変異	235550
8 先天性角化異常症 (DKC)							
a) XL-DKC (Hoyeraal-Hreidarsson症候群)	進行性に減少	進行性に減少	さまざま	子宮内発育遅延, 小頭症, 爪萎縮, 反復感染, 消化管症状, 汎血球減少症, NK細胞の数と機能低下	XL	Dyskerin (<i>DKC1</i>) 遺伝子の変異	305000
b) AR-DKC*	異常	さまざま	さまざま	汎血球減少症, 粗な頭髮と睫毛, 著明な眼窩周囲の毛細血管拡張, 爪の低形成/異形成	AR	<i>NOLA2</i> (<i>NHP2</i>) または <i>NOLA3</i> (<i>NOPI0</i>) 遺伝子の変異	224230
c) AD-DKC	さまざま	さまざま	さまざま	皮膚の網状色素沈着, 爪の萎縮, 骨粗鬆症, 口腔粘膜の前がん状態の白色角化症, 手掌角化症, 貧血, 汎血球減少症	AD	<i>TERT</i> 遺伝子の変異 <i>TINF2</i> 遺伝子の変異	127550
9 IKAROS欠損症*	正常, しかしリンパ球増殖の障害はある	欠損	おそらく減少	貧血, 好中球減少, 血小板減少症	AD <i>de novo</i> (新規発生例)	造血細胞に特異的な Znフィンガー蛋白であり, リンパ球分化の主要な因子である <i>IKAROS</i> 遺伝子の欠損	

SCID : severe combined immune deficiency, XL : X-linked inheritance, AR : autosomal recessive inheritance, AD : autosomal dominant inheritance, SCID : severe combined immunodeficiency, MSMD : Mendelian susceptibility of mycobacterial disease

* : 10症例あるいはそれ以下の非血縁症例が, 文献にて報告されている疾患

SLC10A1 または *PCFT* の欠損による吸収障害), またはメチルマロン酸尿症などのいくつかの代謝性疾患では, それぞれの臨床的特徴に加えて, 可逆的なリンパ球減少症を呈することがあるが, 本項には含まれていない。

2. 免疫不全症を伴うよく定義された症候群 (well defined syndromes with immunodeficiency) (表3)

“その他のよく定義された免疫不全症候群” は, 従来の分類では次の “主として抗体産生不全症” の次 (つまり3番目) に配置されていたが, 2011

年度の分類から2番目に配置され, カテゴリー名が微修正された。本項には, Wiskott-Aldrich症候群, 毛細血管拡張性小脳失調症, DiGeorge奇形, 高IgE症候群といった有名な疾患群が含まれている。2009年度にセントロメアの不安定と顔貌異常を伴う免疫不全 (immunodeficiency with centromeric instability and facial anomalies : ICF) と, DNAミスマッチ修復異常によって免疫グロブリンのクラススイッチリコンビネーションに障害が見られる PMS2欠損症, Comel-Netherton症候群, 高IgE症候群の3番目の責任遺伝子である *DOCK8*

が本項に追加されており、次いで2011年度には放射線高感受性を示しIgG低下を伴うRiddle症候群、常染色体劣性遺伝形式と常染色体優性遺伝形式の先天性角化異常症 (dyskeratosis congenita, 以下DKCと略す)、IKAROS欠損症が追加されている。PMS2欠損症は、血清IgM値の上昇を伴う抗体産生不全症であることが知られており、新しい高IgM症候群としても認識されている。2007年度からすでにX連鎖遺伝形式のDKC (重症病型をHoyeraal-Hreidarsson症候群とよぶ) は分類表に追加されていたが、いわゆるテロメア病の解析が進むに伴い、次々に新たな遺伝子異常が明らかになってきており、X連鎖遺伝形式以外のDKCも追加になっている。また同じくテロメア関連遺伝子である*TCAB1*が2011年に、*CTCF*が2012年に、新たなDKCの責任遺伝子として報告されており、今後本項に追加されると思われる⁸⁾⁹⁾。IKAROS欠損症は、乳児期に死亡した1例でしか報告されていないが¹⁰⁾、従来からIKAROS遺伝子に関する機能解析がノックアウトマウスなどを利用して精力的に行われており、その臨床病型がすでに推測されていたことから、表2だけでなく本項にも記載されているようである。また、一方で慢性粘膜皮膚カンジダ症 (chronic mucocutaneous candidiasis, 以下CMCと略す)の病態がインターロイキン (interleukin, 以下ILと略す)-17の機能不全にあることが明らかになり、新たな責任遺伝子群が同定されたことにより、自然免疫不全症の項に移動されている。また、2012年にはWiskott-Aldrich症候群の原因蛋白であるWASと相互作用する分子WIPの異常、さらに新しいDNA修復障害による免疫不全症としてMCM4欠損症が報告されており、今後これらも本項に追加されると思われる¹¹⁾¹²⁾。

3. 主として抗体不全症 (predominantly antibody deficiencies) (表4)

カテゴリー名称のとおり、おもに抗体産生不全症 (基本的なコンセプトとしてT細胞の機能異常

を伴わないもの) が、分類されている。X連鎖遺伝形式でB細胞の欠損を伴うものの多くはブルトン型チロシンキナーゼ (BTK) 欠損症であるが、他の遺伝形式によるまれなものも掲載されている。高IgM症候群I~IV型も本項に含まれている。B細胞が存在するにもかかわらず、抗体産生不全を示すものをcommon variable immunodeficiency (CVID) とよんでいる。これらの多くは従来責任遺伝子が不明であったが、近年精力的に解析されており、次々に新たな責任遺伝子が報告されている。2011年度の種類にはCD81欠損症とCD20欠損症が追加されているが、さらに2011年にはB細胞表面に発現するCD19およびCD81と複合体を形成する分子であるCD21の欠損症が、2012年には寒冷誘発じんま疹を伴う免疫不全症としてPLCG2欠損症 (PLCG2の機能獲得型変異は、免疫不全を伴う新規自己炎症性疾患を発症することも報告されている)、炎症性腸疾患や自己免疫疾患の合併が見られる免疫不全症としてLRBA欠損症、B細胞系統の分化障害をきたすPIK3R1欠損症が報告されており、今後本項に追加されると思われる^{13)~16)}。また、*TNFRSF13B* (TACI) と*TNFRSF13C* (BAFF-R) の遺伝子置換は、疾患をひきおこす突然変異というよりもむしろ、疾患の発症を修飾するものであると考えられる。IgGサブクラス欠損症や選択的IgA欠損症、特異抗体産生不全も本項に含まれているが、その多くの責任遺伝子は不明のままである。筆者らは以前、選択的IgG2欠損症の病因として膜型IgG2の異常により分泌型IgG2が産生されない病態を明らかにしたが、本症の病因はこれら以外にも多彩であると考えられる¹⁷⁾。たとえば、IgGサブクラス欠損症例においてMSH6欠損症などのミスマッチ修復障害の遺伝子異常も最近報告されている¹⁸⁾。GATA2遺伝子変異 (表6) の患者では、B細胞の著明な減少が見られるが、抗体産生不全は見られないため本項には含めていない。

表4 主として抗体不全症 (predominantly antibody deficiencies)

疾患名	血清Ig	随伴所見	遺伝形式	病因遺伝子/想定される病態	OMIM number
1 B細胞欠如あるいは著明な低下を伴い、すべての血清免疫グロブリンのアイソタイプの著明な低下を示すもの					
a) BTK欠損症	大多数の患者では、すべてのアイソタイプが減少；一部の患者においては免疫グロブリンが検出されている	重症細菌感染、プロB細胞数正常	XL	<i>BTK</i> 遺伝子の変異、B細胞受容体(BCR)の架橋によって活性化される細胞質チロシンキナーゼ	300300
b) μ 重鎖欠損症	すべてのアイソタイプの減少	重症細菌感染、プロB細胞数正常	AR	μ 重鎖遺伝子の変異	147020
c) $\lambda 5$ 欠損症*	すべてのアイソタイプの減少	重症細菌感染、プロB細胞数正常	AR	$\lambda 5$ 遺伝子の変異；プレBCRの代替軽鎖の一部	146770
d) $Ig\alpha$ 欠損症*	すべてのアイソタイプの減少	重症細菌感染、プロB細胞数正常	AR	$Ig\alpha$ (<i>CD79a</i>) 遺伝子の変異；プレBCRとBCRの一部	112205
e) $Ig\beta$ 欠損症*	すべてのアイソタイプの減少	重症細菌感染、プロB細胞数正常	AR	$Ig\beta$ (<i>CD79b</i>) 遺伝子の変異；プレBCRとBCRの一部	147245
f) BLNK欠損症*	すべてのアイソタイプの減少	重症細菌感染、プロB細胞数正常	AR	<i>BLNK</i> 遺伝子の変異；BTKに結合するスキャフォールド蛋白	604615
g) 免疫不全症を伴う胸腺腫	1種類あるいは複数のアイソタイプの減少	細菌感染と日和見感染；自己免疫疾患；プロB細胞数の減少	不明	不明	
h) 低ガンマグロブリン血症を伴う骨髓異形成症	1種類あるいは複数のアイソタイプの減少	感染症；プロB細胞数の減少	さまざま	モノソミー7、トリソミー8、または先天性角化不全症に伴う可能性	
2 B細胞数正常か低下を伴い、少なくとも2種類の血清免疫グロブリンアイソタイプの重篤な低下を示すもの					
a) 分類不能型免疫不全症	IgG と IgA が低下、 IgM 低下を伴うこともある	臨床症状はさまざま；多くは反復する細菌感染、多クローン性のリンパ増殖、自己免疫性血球減少、肉芽腫性疾患を伴うこともある	さまざま	不明	
b) ICOS欠損症*	IgG と IgA が低下、 IgM 低下を伴うこともある		AR	<i>ICOS</i> 遺伝子の変異	604558
c) $CD19$ 欠損症*	IgG と IgA が低下、 IgM 低下を伴うこともある	糸球体腎炎を伴う可能性	AR	<i>CD19</i> 遺伝子の変異；B細胞受容体を介するシグナル伝達を増幅する膜貫通蛋白	107265
d) $CD81$ 欠損症*	IgG は低下、 IgA と IgM は低下または正常	糸球体腎炎を伴う可能性	AR	<i>CD81</i> 遺伝子の変異；B細胞受容体を介するシグナル伝達を増幅する膜貫通蛋白	186845
e) $CD20$ 欠損症*	IgG は低下、 IgM と IgA は正常または増加		AR	<i>CD20</i> 遺伝子の変異	112210
f) TACI欠損症	IgG と IgA が低下、 IgM 低下を伴うこともある	臨床的症候は多様	AD, AR, 複合	<i>TNFRSF13B</i> (<i>TACI</i>) 遺伝子の変異	604907
g) BAFF受容体欠損症*	IgG と IgM の低下	臨床的症候は多様	AR	<i>TNFRSF13C</i> (<i>BAFF-R</i>) 遺伝子の変異	606269
3 IgM 正常または高値とB細胞数正常を示す、血清 IgG と IgA の著明な低下					
a) $CD40$ リガンド ($CD40L$)欠損症	IgG と IgA は低下； IgM はおそらく正常または増加；B細胞数おそらく正常または増加	日和見感染、好中球減少症、自己免疫疾患	XL	<i>CD40L</i> 遺伝子の変異 (<i>TNFSF5</i> 遺伝子または <i>CD154</i> 遺伝子ともよばれる)	300386
b) $CD40$ 欠損症*	IgG と IgA は低下； IgM は正常あるいは増加	日和見感染、好中球減少症、自己免疫疾患	AR	<i>CD40</i> 遺伝子の変異 (<i>TNFRSF5</i> 遺伝子ともよばれる)	109535
c) AID欠損症	IgG と IgA は低下； IgM は増加	リンパ節と脾中心の拡大	AR	<i>AICDA</i> 遺伝子の変異	605257
d) UNG欠損症	IgG と IgA は低下； IgM は増加	リンパ節と脾中心の拡大	AR	<i>UNG</i> 遺伝子の変異	191525
4 B細胞数正常を示す、アイソタイプあるいは軽鎖の欠損症					
a) Ig 重鎖遺伝子の変異と欠失	IgE だけでなく、1種類あるいは複数の IgG と IgA サブクラスの欠損	おそらく無症状	AR	14q32での遺伝子変異または染色体欠失	
b) κ 鎖欠損症*	すべての免疫グロブリンは κ 鎖を有する	無症状	AR	κ 定常部領域の遺伝子の変異	147200

	疾患名	血清 Ig	随伴所見	遺伝形式	病因遺伝子/想定される病態	OMIM number
4	c) IgG サブクラス欠損症	1種類あるいは複数のIgGサブクラスの減少	通常は無症状、少数で特異抗原に対する抗体産生不全と、反復性のウイルスまたは細菌感染	さまざま	不明	
	d) IgG サブクラス欠損を伴ったIgA欠損症	1種類あるいは複数のIgGサブクラスの減少を伴うIgAの減少	大多数で反復性細菌感染	さまざま	不明	
	e) 選択的IgA欠損症	IgAの低下/欠損	通常は無症状、槽頸抗原に対する抗体産生不全を伴う反復性感染；アレルギー疾患や自己免疫疾患の可能性；極少数の症例では分類不能型免疫不全症に進行する；その他には分類不能型免疫不全症が同一家系内に存在する	さまざま	不明	
5	正常なIg濃度とB細胞数を示す、特異抗体産生不全症	正常	特異抗原に対する抗体産生低下	さまざま	不明	
6	正常なB細胞数を示す、乳児一過性低ガンマグロブリン血症	IgGとIgAの低下	ワクチン抗原に対する抗体産生は正常、通常は免疫不全として意義のある感染症とは関連しない	さまざま	不明	

XL : X-linked inheritance, AR : autosomal recessive inheritance, AD : autosomal dominant inheritance, BTK : Bruton tyrosine kinase, BLNK : B cell linker protein, AID : activation-induced cytidine deaminase, UNG : uracil-DNA glycosylase, ICOS : inducible costimulator, Ig (κ) : immunoglobulin or κ light chain type

* : 10 症例あるいはそれ以下の非血縁症例が、文献にて報告されている疾患

4. 免疫調節障害 (diseases of immune dysregulation) (表5)

本項に含まれる疾患群は、必ずしも易感染性を示す疾患群ではないことに留意されたい。すなわち免疫調節機能の異常により、血球貪食症候群やリンパ増殖症を示す疾患や自己免疫性疾患を多発する疾患群が含まれている。2009年度にEBウイルス関連リンパ増殖性疾患であるITK欠損症(複合免疫不全症の項にも含まれる)と、調節性T細胞の異常により自己免疫性疾患を多発する疾患としてCD25欠損症が本項に追加されており、次いで2011年度には家族性血球貪食性リンパ組織球症V型の責任遺伝子としてSTXBP2 (Munc18-2)、自己免疫性リンパ増殖症候群(autoimmune lymphoproliferative syndrome, 以下ALPSと略す)に活性化K-RASの異常とFADD欠損症、自己免疫疾患が多発する疾患としてITCH欠損症が追加されている。FADD欠損症はALPSの原因の一つに分類されているが、脳や肝臓の先天性機能異常だけでなく、脾機能低下症や、それに伴う細菌感染症を含む複合異常症候群である。前述のITK欠損症および2011年度に追加されたMAGT1欠損症は、ともにEBウイルスが誘発するリンパ増殖を示す疾

患であるが、この両者はT細胞減少を伴うため“複合免疫不全症”(表2)に分類されなおしている。また、2012年にHermansky-Pudlak様の免疫不全症としてPLDN遺伝子変異が報告されており、今後本項に追加されると思われる¹⁹⁾。

5. 食細胞の数、機能、あるいはその両方の先天性障害 (congenital defects of phagocyte number, function, or both) (表6)

本項には、好中球、単球、マクロファージといった生体防御の第一線を担う食細胞の機能異常が含まれる。したがって、これらの疾患群は広義には自然免疫の異常とも解釈できる。食細胞異常症は、さらに好中球分化の障害、好中球運動能の障害、活性酸素産生の障害、Mendel 遺伝型マイコバクテリア易感染症 (Mendelian susceptibility to mycobacterial diseases, 以下MSMDと略す)、その他の異常の5病型に分類される。興味深いことに、糖代謝にかかわる分子の異常が好中球減少を伴うためG6PT1異常とG6PC3異常、肺胞蛋白症の責任遺伝子CSF2RAが2009年度の分類から本項に追加されている。高IgE症候群のうちSTAT3欠損症とTYK2欠損症は、2009年度分類では本項にも含まれていたが、2011年度から“免疫不全症を

表5 免疫調節障害 (diseases of immune dysregulation)

	疾患名	T細胞	B細胞	血清Ig	随伴所見	遺伝形式	病因遺伝子/想定される病態	OMIM number
1	色素脱失を伴う免疫不全症							
	a) Chediak-Higashi 症候群	正常	正常	正常	部分的白血症, 反復感染, 遅発性原発性脳症, リンパ腫のリスク増加, 好中球減少症, 巨大リソソーム顆粒, NK細胞とCTL活性の低下, 急性期反応の上昇	AR	<i>LYST</i> 遺伝子の変異, リソソーム輸送の異常	214500
	b) Griscelli 症候群, 2型	正常	正常	正常	部分的白血症, 急性期反応の上昇, 脳症がみられることがある, NK細胞とCTL活性の低下	AR	分泌型小胞の細胞膜への結合を誘導するGTPaseをコードしている <i>RAB27A</i> 遺伝子の変異	607624
	c) Hermansky-Pudlak 症候群, 2型*	正常	正常	正常	部分的白血症, 出血傾向, 好中球減少症, NK細胞とCTL活性の低下	AR	AP-3複合体のβサブユニットをコードしている <i>AP3B1</i> 遺伝子の変異	608233
2	家族性血球貪食性リンパ組織球 (FHL) 症候群							
	a) Perforin 欠損症, FHL2	正常	正常	正常	重度の炎症, 持続性発熱, 血球減少, 脾腫, 血球貪食, NK細胞とCTL活性の低下ないし欠如	AR	<i>PRF1</i> 遺伝子の変異; 主要な細胞溶解蛋白 perforin	603553
	b) UNC13D (Munc13-4) 欠損症, FHL3	正常	正常	正常	重度の炎症, 持続性発熱, 脾腫, 血球貪食, NK細胞とCTL活性の低下	AR	<i>UNC13D</i> * 遺伝子の変異, 融合のための初期の空胞に必要な (*: OMIM での名称) <i>MUNC13D</i> 欠損症の名称は OMIM での公式名が <i>UNC13D</i> 欠損症となることに注意	608898
	c) Syntaxin11 欠損症, FHL4	正常	正常	正常	重度の炎症, 持続性発熱, 脾腫, 血球貪食, NK細胞活性の低下ないし欠如	AR	<i>STX11</i> 遺伝子の変異, 細胞膜と分泌型小胞の融合と内容物の放出に必要な	603552
	d) STXBP2 (Munc18-2) 欠損症, FHL5	正常	正常	正常または低下	重度の炎症, 発熱, 脾腫, 血球貪食, 腸疾患の可能性, IL-2 刺激後に部分回復がみられる NK細胞とCTL活性の低下	AR	<i>STXBP2</i> 遺伝子の変異, 細胞膜と分泌型小胞の融合と内容物の放出に必要な	613101
3	リンパ増殖症候群							
	a) SH2D1A 欠損症, XLP1	正常	正常または減少	正常または低下	EBV 感染が引き金となる臨床的および免疫の異常, 肝炎, 血球貪食症候群, 再生不良貧血, リンパ腫, 異常ガンマグロブリン血症, 低ガンマグロブリン血症, NKT細胞が低下あるいは欠損	XL	細胞内シグナルを制御するアダプター蛋白をコードする <i>SH2D1A</i> 遺伝子の変異	308240
	b) XIAP 欠損症, XLP2	正常	正常または減少	正常または低下	EBV 感染が引き金となる臨床的および免疫の異常, 脾腫, 肝炎, 血球貪食症候群, 大腸炎	XL	アポトーシスの抑制分子をコードする <i>XIAP</i> 遺伝子の変異	300635
4	自己免疫疾患を伴う症候群							
	a) 自己免疫性リンパ増殖症候群 (ALPS)							
	(i) ALPS-FAS	CD4 ⁺ CD8 ⁻ ダブルネガティブ (DN) T細胞の増加	正常, ただし CD5 ⁺ B細胞は増加	正常または増加	脾腫, リンパ節腫大, 自己免疫性血球減少, リンパ腫のリスク増加, リンパ球アポトーシスの欠損	AD (AR はまれだが重症)	<i>TNFRSF6</i> 遺伝子の変異, 膜表面アポトーシス受容体・胚細胞変異に加えて体細胞突然変異も同様の表現型 (ALPS-sFAS) を起こす	601859
	(ii) ALPS-FASLG	DNT細胞の増加	正常	正常	脾腫, リンパ節腫大, 自己免疫性血球減少, SLE, リンパ球アポトーシスの欠損	AD, AR	<i>TNFSF6</i> 遺伝子の変異, CD95 アポトーシス受容体のリガンド	134638
	(iii) ALPS-CASP10*	DNT細胞の増加	正常	正常	リンパ節腫大, 脾腫, 自己免疫疾患, リンパ球アポトーシスの欠損	AD	<i>CASP10</i> 遺伝子の変異, 細胞内のアポトーシス経路の分子	603909
	(iv) Caspase8の欠損*	DNT細胞が微増	正常	正常または減少	リンパ節腫大, 脾腫, 反復性の細菌とウイルス感染, リンパ球アポトーシスと活性化の欠損, 低ガンマグロブリン血症	AD	<i>CASP8</i> 遺伝子の変異, 細胞内アポトーシスと活性化の経路の分子	607271
(v) 活性化N-RAS 活性化K-RASの欠損*	DNT細胞が増加または正常	CD5 ⁺ B細胞の増加	正常	リンパ節腫大, 脾腫, 白血病, リンパ腫, IL-2が誘導するリンパ球アポトーシスの欠損	孤発	多様なシグナル伝達機能を有するGTP結合蛋白をコードしている <i>NRAS</i> の体細胞突然変異; 活性型変異はミトコンドリアアポトーシスを障害する	164790	
(vi) FADD 欠損症*	DNT細胞の増加	正常	正常	脾機能低下, 反復性の細菌とウイルス感染, 脳症および肝機能障害の反復, リンパ球アポトーシスの欠損	AR	FAS と相互作用するアダプター分子をコードする <i>FADD</i> 遺伝子の変異, アポトーシス, 炎症や自然免疫を促進する	613759	

疾患名	T細胞	B細胞	血清Ig	随伴所見	遺伝形式	病因遺伝子/想定される病態	OMIM number
b) APECED (APS-1), カンジダ感染と外胚葉形成異常を伴う自己免疫性多腺性内分泌不全症	正常	正常	正常	自己免疫疾患, とくに副甲状腺・副腎・他の内分泌器官の異常, 慢性カンジダ症・エナメル質形成不全・その他の異常	AR	胸腺の自己免疫寛容を確立するのに必要な転写調節因子をコードしている <i>AIRE</i> の変異	240300
c) IPEX, 多腺性内分泌不全症, 腸疾患を伴う免疫調節障害 (X連鎖性)	CD4 ⁺ CD25 ⁺ FOXP3 ⁺ の制御性T細胞の欠損 (または機能障害)	正常	IgA, IgE の増加	自己免疫性腸疾患, 早発型の糖尿病, 甲状腺炎, 溶血性貧血, 血小板減少症, 皮疹	XL	T細胞転写因子をコードしている <i>FOXP3</i> 遺伝子の変異	304790
d) CD25欠損症	正常ないし軽度減少	正常	正常	リンパ増殖, 自己免疫, T細胞増殖障害	AR	<i>IL-2Ra</i> 鎖遺伝子の変異	606367
e) ITCH欠損症*	評価されていない (<i>Itch</i> 欠損マウスではTh2 skewing がみられる)	評価されていない (<i>Itch</i> 欠損マウスではB細胞機能異常)	評価されていない (<i>Itch</i> 欠損マウスでは増加)	多臓器に自己免疫疾患がみられる, 慢性肺疾患, 成長障害, 発達遅滞, 大頭症	AR	<i>ITCH</i> 遺伝子の変異, E3ユビキチンリカーゼ	613385

XL : X-linked inheritance, AR : autosomal recessive inheritance, AD : autosomal dominant inheritance, DN : double negative, SLE : systemic lupus erythematosus, IL : interleukin, FHL : familial hemophagocytic lymphohistiocytosis, XLP : X-linked lymphoproliferative syndrome, ALPS : autoimmune lymphoproliferative syndrome, APECED : autoimmune polyendocrinopathy with candidiasis and ectodermal dystrophy, APS-1 : autoimmune polyendocrinopathy syndrome type1, IPEX : immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked

* : 10症例あるいはそれ以下の非血縁症例が, 文献にて報告されている疾患

表6 食細胞の数, 機能, あるいはその両方の先天性障害 (congenital defects of phagocyte number, function, or both)

疾患名	障害されている細胞	障害されている機能	随伴所見	遺伝形式	病因遺伝子/想定される病態	OMIM number
1 好中球分化の障害						
a) 重症先天性好中球減少症 (SCN1型 (ELANE欠損症))	N	骨髄系分化	骨髄異形成の重症型	AD	<i>ELANE</i> 遺伝子の変異: 蛋白の異常な折り畳みによる反応	202700
b) SCN2型* (GFI1欠損症)	N	骨髄系分化	B/Tリンパ球減少	AD	<i>GFI1</i> 遺伝子の変異: <i>ELANE</i> 発現抑制の障害	613107
c) SCN3型 (Kostmann病)	N	骨髄系分化	一部の患者では認知機能および神経学的異常	AR	<i>HAX1</i> 遺伝子の変異: アポトーシスのコントロール	610738
d) SCN4型 (G6PC3欠損症)	N+F	骨髄系分化, 走化, O ₂ ⁻ 産生	心臓の奇形, 泌尿生殖器異常, 胴体と四肢の静脈血管拡張	AR	<i>G6PC3</i> 遺伝子の変異: グルコース-6-ホスファターゼの酵素活性の消失, 異常なグリコシル化, および好中球と線維芽細胞のアポトーシスの増強	612541
e) 糖尿病 1b型	N+M	骨髄系分化, 走化, O ₂ ⁻ 産生	空腹時低血糖, 乳酸アンダーシス, 高脂質血症, 肝腫大	AR	<i>G6PT1</i> 遺伝子の変異: グルコース-6-リン酸トランスボーター-1	232220
f) 周期性好中球減少症	N	?	他の白血球や血小板の周期性変動	AD	<i>ELANE</i> 遺伝子の変異: 蛋白の異常な折り畳みによる反応	162800
g) X連鎖好中球減少症/*骨髄異形成症	N+M	有糸分裂	単球減少	XL	<i>WAS</i> 遺伝子の変異: アクチン細胞骨格制御 (自己抑制の欠失)	300299
h) P14欠損症*	N+L Mel	エンドソーム合成	好中球減少症, 低ガンマグロブリン血症, CD8細胞障害の低下, 限局性白皮症, 成長障害	AR	<i>ROBLD3</i> 遺伝子の変異: エンドソームアダプター蛋白質14	610389
i) Barth症候群	N	骨髄系分化	心筋症, 発育遅滞	XL	Tafazzin (<i>TAFZ</i>) 遺伝子の変異: ミトコンドリア膜の異常な脂質構造	302060
j) Cohen症候群	N	骨髄系分化	網膜炎, 発達遅延, 顔面奇形	AR	<i>COH1</i> 遺伝子の変異: 病因不明	216550
k) 好中球減少症を伴う多形皮膚萎縮症	N	骨髄系分化, O ₂ ⁻ 産生	多形皮膚萎縮症, 骨髄異形成症候群	AR	<i>C16orf57</i> 遺伝子の変異: 病因不明	604173
2 好中球運動能の障害						
a) 白血球接着不全症 1型 (LAD1)	N+M+L+NK	接着, 走化, 貪食, T細胞/NK細胞障害性	臍帯脱落遅延, 皮膚潰瘍, 歯周膜炎, 白血球増加	AR	<i>INTGB2</i> 遺伝子の変異: 接着因子 (CD18)	116920
b) 白血球接着不全症 2型 (LAD2)*	N+M	ローリング, 走化	軽度のLAD1型症状, hh血液型, 精神発達遅滞と成長遅滞	AR	<i>FUCT1</i> 遺伝子の変異: GDPフコース輸送	266265
c) 白血球接着不全症 3型 (LAD3)	N+M+L+NK	接着, 走化	LAD1型症状, 出血傾向	AR	<i>KINDLIN3</i> 遺伝子の変異: β1-3インテグリンのRap1を介する活性化	612840

疾患名	障害されている細胞	障害されている機能	随伴所見	遺伝形式	病関連遺伝子/想定される病態	OMIM number
d) Rac-2欠損症*	N	接着, 走化, O ₂ 産生	創傷治癒遅延, 白血球増加	AD	RAC2 遺伝子の変異: アクチン細胞骨格の制御	602049
e) β-actin 欠損症*	N+M	遊走	精神発達遅滞, 低身長	AD	ACTB 遺伝子の変異: 細胞質アクチン	102630
f) 限局性若年性歯周膜炎	N	フォルミルペプチドによる走化	歯周膜炎のみ	AR	FPR1 遺伝子の変異: ケモカイン受容体	136537
g) Papillon-Lefèvre 症候群	N+M	走化	一部の患者では歯周膜炎, 掌蹠角化症	AR	CTSC 遺伝子の変異: カテプシン C: セリンプロテアーゼの活性化の異常	245000
h) 特異顆粒欠損症*	N	走化	二分葉核好中球	AR	CEBPE 遺伝子の変異: 骨髄系細胞の転写因子	245480
i) Shwachman-Diamond 症候群	N	走化	汎白血球減少, 膵外分泌腺不全, 軟骨形成不全	AR	SBDS 遺伝子の変異: リボソーム合成の欠損	260400
3 活性酸素産生の障害						
a) X 連鎖慢性肉芽腫症 (CGD)	N+M	殺菌 (O ₂ 産生障害)	隣接する Kell 遺伝子座まで及ぶ欠損をもつ患者では McLeod の表現型を示す	XL	CYBB 遺伝子の変異: 電子輸送蛋白 (gp91 ^{phox})	306400
b-c) 常染色体性慢性肉芽腫症	N+M	殺菌 (O ₂ 産生障害)		AR	CYBA 遺伝子の変異: 電子輸送蛋白 (p22 ^{phox}) NCF1 遺伝子の変異: アダプター蛋白 (p47 ^{phox}) NCF2 遺伝子の変異: 活性化蛋白 (p67 ^{phox}) NCF4 遺伝子の変異: 活性化蛋白 (p40 ^{phox})	233690 233700 233710 601488
4 Mendel 遺伝型マイコバクテリア易感染症 (MSMD)						
a) IL-12 と IL-23 受容体 β1 鎖欠損症	L+NK	IFN-γ 分泌	マイコバクテリアとサルモネラ菌に対する高感受性	AR	IL12RB1 遺伝子の変異: IL-12 と IL-23 受容体 β1 鎖	601604
b) IL-12p40 欠損症	M	IFN-γ 分泌	マイコバクテリアとサルモネラ菌に対する高感受性	AR	IL12B 遺伝子の変異: IL-12/IL-23 のサブユニット	161561
c) IFN-γ 受容体 1 欠損症	M+L	IFN-γ 結合あるいは情報伝達	マイコバクテリアとサルモネラ菌に対する高感受性	AR, AD	IFNGR1 遺伝子の変異: IFN-γ R リガンド結合鎖	107470
d) IFN-γ 受容体 2 欠損症	M+L	IFN-γ 情報伝達	マイコバクテリアとサルモネラ菌に対する高感受性	AR	IFNGR2 遺伝子の変異: IFN-γ R の accessory 鎖	147569
e) STAT1 欠損症 (AD 形式)	M+L	IFN-γ 情報伝達	マイコバクテリアとサルモネラ菌に対する高感受性	AD	STAT1 遺伝子の変異	600555
f) マクロファージ gp91 ^{phox} 欠損症*	MΦのみ	殺菌 (O ₂ 産生障害)	マイコバクテリアに対する高感受性に限定	XL	CYBB 遺伝子の変異: 電子輸送蛋白 (gp91 ^{phox})	306400
g) IFR8 欠損症 (AD 形式)*	CD1c ⁺ MDC	CD1c ⁺ MDC のサブグループの分化	マイコバクテリアに対する高感受性	AD	IFR8 遺伝子の変異: CD1c ⁺ MDC による IL-12 の産生	601565
5 その他の障害						
a) IFR8 欠損症 (AR 形式)*	単球, 末梢血 DC	血球減少	マイコバクテリアとカンジダに対する高感受性, 骨髄増殖	AR	IFR8 遺伝子の変異: IL-12 の産生	
b) GATA2 欠損症 (Mono MAC 症候群)	単球, 末梢血 DC + NK+B	多系統血球減少	マイコバクテリア, パピローマウイルスに対する高感受性, ヒストプラズマ症, 肺胞蛋白症, 骨髄異形成症候群 (MDS)/急性骨髄性白血病 (AML)/慢性骨髄性白血病 (CMML)	AD	GATA2 遺伝子の変異: 幹細胞の欠失	137295
c) 肺胞蛋白症*	肺胞マクロファージ	GM-CSF シグナル伝達	肺胞蛋白症	偽常染色体遺伝子の両アレル変異	CSP2RA 遺伝子の変異	306250

XL: X-linked inheritance, AR: autosomal recessive inheritance, AD: autosomal dominant inheritance, ACTB: Actin beta, B: B-lymphocytes, CEBPE: CCAAT/enhancerbinding protein epsilon, CMML: chronic myelomonocytic leukaemia, CTSC: cathepsin C, CYBA: cytochrome b alpha subunit, CYBB: cytochrome b beta subunit, DC: dendritic cells, ELANE: elastase neutrophil-expressed, GATA2: GATA binding protein 2, IFN: interferon, IFNGR1: interferon-gamma receptor subunit 1, IFNGR2: interferon-gamma receptor subunit 2, IL12B: interleukin-12 beta subunit, IL12RB1: interleukin-12 receptor beta 1, IFR8: interferon regulatory factor 8, F: fibroblasts, FPR1: formyl peptide receptor 1, FUCT1: fucose transporter 1, GF11: growth factor independent 1, HAX: HLCS1-associated protein X1, ITGB2: integrin beta-2, L: lymphocytes, M: monocytes-macrophages, MDC: myeloid dendritic cells, MDS: myelodysplasia, Mel: melanocytes, MΦ: macrophages, MSMD: Mendelian susceptibility to mycobacterial disease, N: neutrophils, NCF1: neutrophil cytosolic factor 1, NCF2: neutrophil cytosolic factor 2, NCF4: neutrophil cytosolic factor 4, NK: natural killer cells, ROBLD3: roadblock domain containing 3, SBDS: Shwachman-Bodian-Diamond syndrome, STAT: signal transducer and activator transcription

*: 10 症例あるいはそれ以下の非血縁症例が, 文献にて報告されている疾患

伴うよく定義された症候群” (表3) に統一された。さらに、2011年度には慢性肉芽腫症 (chronic granulomatous disease, 以下CGDと略す) の新しい責任遺伝子として *NCF4* (p40 phox), MSMDの新しい責任遺伝子として *IRF8* (常染色体優性遺伝形式), またCGDの責任遺伝子である *CYBB* (gp91 phox) の変異によってもMSMDを呈することがあり, それらが追加されている。Barth症候群, Cohen症候群, 多形皮膚萎縮症を伴う好中球減少症は, 臨床的にはよく知られた疾患である。その分子病態は明確に定義されていないが, 遺伝子異常が最近解明されたため2011年度から本項に追加された。その他の欠損として新たに病型分類されたものに, MSMDの責任遺伝子 *IRF8* の完全型欠損症 (常染色体劣性遺伝形式) と, 単球, 末梢血樹状細胞, NK細胞, B細胞の欠損を呈する Mono MAC 症候群の責任遺伝子 *GATA2* が追加されている。2012年には新たなMSMDの責任遺伝子として, *ISG15* 欠損症が報告されており, 今後本項に追加されると思われる²⁰⁾。

6. 自然免疫不全症 (defects in innate immunity) (表7)

1996年にショウジョウバエのToll遺伝子が自然免疫を担う受容体として同定され, 次いで1997年以降ヒトにおいてもそのホモログであるToll様受容体 (Toll like receptor, 以下TLRと略す) ファミリーが相次いで同定されるに伴い, その詳細なシグナル伝達機構が明らかとなってきた。それに伴いこのシステムを構成する分子群の遺伝子異常が次々に同定されてきている。代表的な疾患としてTLRファミリー分子そのものであるTLR3や, TLRシグナルの細胞内伝達経路を担う分子 *IRAK4* や *NEMO* の異常がある。自然免疫不全症の特徴として易感染性を示す病原体に各疾患の特異性があげられるが, このことはTLRに代表される自然免疫の受容体群それぞれが認識する病原体 (正確には病原体が有する分子構造パターン, pathogen-associated molecular patterns:PAMPs) に

特異性があることに起因する。TLR4はLPS (lipopolysaccharide) を認識し, TLR2はグラム陽性菌の細胞膜構成成分であるリポタイコ酸やペプチドグリカン, TLR3は二本鎖RNAを, 認識する。したがって, 自然免疫にかかわる分子の異常症では, 易感染性を示す病原体にそれぞれ特異性が存在することになる。2009年度にMyD88欠損症, CARD9欠損症, トリパノゾーマ病が本項に追加されており, 次いで2011年度には単純ヘルペスウイルス (herpes simplex virus:HSV) 脳炎の責任遺伝子として *TRAF3* が追加され, さらに“その他のよく定義された免疫不全症候群” から本項にCMC (IL-17FおよびIL-17RA欠損症, STAT1機能獲得型変異) が移動された結果として, 自然免疫不全症には, 肺炎球菌などの化膿性細菌, HSV, ヒトパピローマウイルス (human papillomavirus, 以下HPVと略す), カンジダ, トリパノゾーマ原虫にそれぞれ特異的に易感染性を示す疾患群が分類されていることになる。また2011, 2012年に相次いでHSV脳炎の責任遺伝子として *TRIF*, *TBK1* が, またHPVに対する免疫不全として *RHOH* 欠損症が報告されており, 今後本項に追加されると思われる^{21)~23)}。

7. 自己炎症性疾患 (autoinflammatory disorders) (表8)

TLRはおもに単球や樹状細胞の表面や細胞内のエンドソーム膜上に発現しているが, 細胞質に存在する自然免疫系の受容体分子群としてRIG-I様受容体, NOD様受容体も同定されている。とくにNOD様受容体ファミリーのうちNLRP3は, インフラマソームとよばれる炎症反応をひきおこす超高分子複合体の中心的な役割を担う受容体であることが判明している。このNLRP3の遺伝子異常により発症する疾患は, クライオパイリン関連周期熱症候群 (cryopyrin associated periodic syndrome: CAPS) とよばれるが, 本疾患では炎症を伴う周期性発熱, 関節症状, 紅斑などリウマチ性疾患を思わせる症状が特徴的であり, 時に関節リウマチ

表7 自然免疫不全症 (defects in innate immunity)

疾患名	障害されている細胞	機能障害	随伴所見	遺伝型式	病関連遺伝子/想定される病態	OMIM number
1 免疫不全症を伴う無汗性外胚葉形成異常症 (EDA-ID) a) X連鎖(XL-) EDA-ID (NEMO異常症) b) 常染色体優性遺伝(AD-) EDA-ID*	リンパ球+単球	NF-κB シグナル系	無汗性外胚葉形成不全+特異抗体欠損(多種類に対する抗体反応の欠損)+種々の感染症(マイコプラズマ肺炎、抗酸菌と化膿性細菌)	XL	NF-κB 活性化のモジュレーターである NEMO (IKBK0) 遺伝子の変異	300291, 300584, 300301
2 IRAK4欠損症	リンパ球+単球	TIR-IRAK シグナル系	細菌感染症(化膿性細菌)	AR	TLRとIL-1受容体シグナル伝達経路を構成する分子である IRAK4 遺伝子の変異	607676
3 MyD88欠損症	リンパ球+単球	TIRMyD88 シグナル系	細菌感染症(化膿性細菌)	AR	TLRとIL-1受容体シグナル伝達経路を構成する分子である MyD88 遺伝子の変異	612260
4 WHIM (疣贅, 低ガンマグロブリン血症, 易感染性, ミエロカテキシス) 症候群	顆粒球+リンパ球	リガンドである CXCL12 (SDF-1) に対する CXCR4 ケモカイン受容体の反応過剰	低ガンマグロブリン血症, B細胞数減少, 重度の好中球減少, 疣贅/ヒトパピローマウイルス (HPV) 感染	AD	CXCL12の受容体である CXCR4 遺伝子の変異	193670
5 疣贅状表皮発育異常	ケラチノサイト+白血球		ヒトパピローマウイルス (B1) 感染, 皮膚がん	AR	EVER1, EVER2 遺伝子の変異	226400
6 (家族性) 単純ヘルペス脳炎 (HSE)* a) TLR3欠損症* b) UNC93B1欠損症 c) TRAF3欠損症	中枢神経系 (CNS) 細胞+線維芽細胞	TLR3 依存性 IFN-α, β, λ 誘導	単純ヘルペス1型脳炎	AD	TLR3 遺伝子の変異	613002
	中枢神経系 (CNS) 細胞+線維芽細胞	UNC93B1 依存性 IFN-α, β, λ 誘導	単純ヘルペス1型脳炎	AR	UNC93B1 遺伝子の変異	610551
	中枢神経系 (CNS) 細胞+線維芽細胞	TRAF3 依存性 IFN-α, β, λ 誘導	単純ヘルペス1型脳炎	AD	TRAF3 遺伝子の変異	
7 易真菌感染症*	単球	CARD9 シグナル系	侵襲性カンジダ感染, 末梢性皮膚糸状菌症	AR	CARD9 遺伝子の変異	212050
8 慢性粘膜皮膚カンジダ症 (CMC) a) IL-17RA欠損症* b) IL-17F欠損症* c) STAT1異常症 (機能獲得型変異)	上皮細胞, 線維芽細胞, 単球	IL-17RA シグナル系	CMC	AR	IL17RA 遺伝子の変異	605461
	T細胞	IL-17Fを含む二量体	CMC	AD	IL17F 遺伝子の変異	606496
	T細胞	STAT1 機能獲得型変異による IL-17 産生 T細胞分化障害	CMC	AD	STAT1 遺伝子の変異	614162
9 トリパゾーム病*		APOL-I	トリパゾーム感染	AD	APOL-I 遺伝子の変異	603743

XL : X-linked inheritance, AR : autosomal recessive inheritance, AD : autosomal dominant inheritance, NF-κB : nuclear factor κB, TIR : toll and interleukin 1 receptor, IFN : interferon, HP : human papilloma virus, TLR : toll-like receptor, IL : interleukin, EDA-ID : anhidrotic ectodermal dysplasia with immunodeficiency, WHIM : warts, hypogammaglobulinemia, infections, myelokathexis, HSE : herpes simplex encephalitis, CMC : chronic mucocutaneous candidiasis.

* : 10 症例あるいはそれ以下の非血縁症例が, 文献にて報告されている疾患

と誤診されていることもある。自己炎症性疾患は、感染症や悪性疾患が除外され、高力価の自己抗体や自己反応性T細胞の検出されない炎症性疾患と定義されており、2011年の分類から各疾患がインフラマソームに影響する疾患とインフラマソームに関連しない疾患に大きく分けられている。Muckle-Wells 症候群, 家族性寒冷自己炎症性症候群, 新生時期発症多臓器炎症性疾患 (neonatal-onset multisystem inflammatory disease: NOMID) ま

たは慢性乳児神経皮膚関節 (chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome: CINCA) 症候群は, 同じ CIASI 遺伝子の変異に起因している。これらの個々の疾患の表現型の相違は, CIASI 遺伝子型の違い, 別の遺伝子変異や環境要因の影響によって修飾されて生じると考えられる。また本項に新たに追加された疾患としては, 2009年度には家族性寒冷自己炎症性症候群2型の責任遺伝子として NLRP12 と IL-1 アンタゴニスト

表8 自己炎症性疾患 (autoinflammatory disorders)

	疾患名	障害されている細胞	機能障害	随伴所見	遺伝形式	病因遺伝子/ 想定される病態	OMIM number
1	インフラマソームに影響する異常						
	a) 家族性地中海熱 (FMF)	成熟顆粒球, サイトカインにより活性化された単球	ピリンの産生減少により, ASCが誘導するIL-1プロセッシングと不顕性臓腺障害につながる炎症をおこす; マクロファージのアポトーシス減少	コルヒチン反応性の反復性発熱, 漿膜炎と炎症徴候, 血管炎や炎症性腸疾患への易罹患傾向	AR	<i>MEFV</i> 遺伝子の変異	249100
	b) 高IgD症候群 (HIDS)		コレステロール合成に影響するメバロン酸キナーゼ欠損; 疾患の病態は不明	高IgD値を伴う周期性発熱と白血球増多	AR	<i>MVK</i> 遺伝子の変異	260920
	c) Muckle-Wells症候群 (MWS)	多核白血球, 単球	白血球アポトーシスとNF- κ Bシグナル伝達とIL-1プロセッシングにかかわる, クリオピリンの異常	じんま疹, 感音難聴 (SNHL), アミロイドーシス	AD	<i>CIAS1</i> (<i>PYPAFI</i> あるいは <i>NALP3</i> ともいわれる) 遺伝子の変異	191900
	d) 家族性寒冷自己炎症性症候群 (FCAS)	多核白血球, 単球	同上	寒冷曝露後の非痒痒性じんま疹, 関節炎, 悪寒, 発熱, 白血球増多	AD	<i>CIAS1</i> , <i>NLRP12</i> 遺伝子の変異	120100
e) 新生児期発症多臓器炎症性疾患 (NOMID)または慢性乳児神経皮膚関節 (CINCA) 症候群	多核白血球, 軟骨細胞	同上	新生児期発症の発疹, 慢性髄膜炎, 発熱と炎症を伴う関節症	AD	<i>CIAS1</i> 遺伝子の変異	607115	
2	インフラマソームに関連しない状態						
	a) TNF受容体関連周期性症候群 (TRAPS)	多核白血球, 単球	55 kD TNF受容体の変異により, 細胞内での受容体の残留またはTNFに結合可能な可溶性サイトカイン受容体の減少がひきおこされる	反復性発熱, 漿膜炎, 発疹, 眼球や関節の炎症	AD	<i>TNFRSF1A</i> 遺伝子の変異	142680
	b) 若年発症型炎症性腸疾患	単球/マクロファージ, 活性化T細胞	IL-10またはIL-10受容体の変異, TNF- α や他の炎症性サイトカインの増加につながる	若年性腸炎や腸瘻, 肛門周囲膿瘍, 慢性化膿性毛嚢炎	AR	<i>IL10</i> , <i>IL10RA</i> , <i>IL10RB</i> 遺伝子の変異	146933
	c) 化膿性無菌性関節炎, 壊疽性膿皮症, アクネ (PAPA) 症候群	造血幹細胞, 活性化T細胞の増強	アクチンの再編障害が, 炎症反応における生理的シグナル伝達の減弱をひきおこす	破壊性関節炎, 炎症性皮膚疹, 筋炎	AD	<i>PSTPIP1</i> (<i>CD2BP1</i> ともいわれる) 遺伝子の変異	604416
	d) Blau症候群	単球	CARD15の核酸結合部位の変異, LPSとNF- κ Bシグナル伝達の相互作用を障害する	ぶどう膜炎, 肉芽腫性滑膜炎, 屈指症, 発疹, 脳神経障害, 30%はCrohn病を発症する	AD	<i>NOD2</i> (<i>CARD15</i> ともいわれる) 遺伝子の変異	186580
	e) 慢性反復性多発性骨髄炎 (CRMO) および先天性赤血球生成不全性貧血 (Majeed症候群)*	好中球, 骨髄細胞	不確定	慢性反復性多発性骨髄炎, 輸血依存性貧血, 皮膚炎症性疾患	AR	<i>LPIN2</i> 遺伝子の変異	609628
f) IL-1受容体アンタゴニスト欠損症 (DIRA)*	多核白血球, 単球	IL-1の活性異常をおこすIL-1受容体アンタゴニストの変異	新生児期発症の無菌性多発性骨髄炎, 骨膜炎, 膿疱症	AR	<i>IL1RN</i> 遺伝子の変異	612852	

AR : autosomal recessive inheritance, AD : autosomal dominant inheritance, PMN : polymorphonuclear cells, ASC : apoptosis-associated speck-like protein with a caspase recruitment domain, CARD : caspase recruitment domain, CD2BP1 : CD2 binding protein 1, PSTPIP1 : proline/serine/threonine phosphatase-interacting protein 1, SNHL : sensorineural hearing loss, CIAS1 : cold-induced autoinflammatory syndrome 1, IL : interleukin, FMF : familial Mediterranean fever, HIDS : hyper IgD syndrome, MWS : Muckle-Wells syndrome, FCAS : familial cold autoinflammatory syndrome, NOMID : neonatal onset multisystem inflammatory disease, CINCA : chronic infantile neurologic cutaneous and articular, TRAPS : tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome, PAPA : pyogenic sterile arthritis, pyoderma gangrenosum, acne, CRMO : chronic recurrent multifocal osteomyelitis and congenital dyserythropoietic anemia, DIRA : deficiency of the interleukin 1 receptor antagonist

* : 10症例あるいはそれ以下の非血縁症例が, 文献にて報告されている疾患

の欠損であるDIRA (interleukin 1 receptor antagonist deficiency) が追加されている。周期性発熱, アフト性口内炎, 咽頭炎, 頸部リンパ節炎 (periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis : PFAPA) 症候群は, 責任遺伝子が同定されていないため本項には含まれていないが, 最近の研究ではIL-1の活性化や, IL-1アンタゴニストに対する反応性と関連があることが提起されており²⁴⁾, 一般的に自己炎症性疾患の一つとして

認識されている。また, 疾患頻度も自己炎症性疾患の中でもっともよく臨床の場で遭遇するものである。さらに, 新たに2011年には, DIRAと類似病態により発症する汎発性膿疱性乾癬の責任遺伝子として*IL36RN* [*DITRA* (deficiency of interleukin thirty-six receptor antagonist)ともよばれる], 中條-西村症候群の責任遺伝子*PSMB8*, 2012年に尋常性乾癬II型の責任遺伝子*CARD14*が報告されており^{25)~27)}, 今後本項に追加されるものと思

われる。

8. 補体不全症 (complement deficiencies) (表9)

補体は、広義には自然免疫系に含まれる免疫機能を担う分子群であるため、補体不全症も自然免疫不全症の1病型といえる。本項に含まれる疾患は、易感染性を示すものだけではなく、全身性エリテマトーデス (systemic lupus erythematosus: SLE) やその他のリウマチ性疾患、糸球体腎炎、非典型的溶血性尿毒症症候群 (atypical hemolytic uremic syndrome, 以下 aHUS と略す) などの臨床症状を示すものも含まれる。aHUS をひきおこすとされる factor B (CFB), factor I (CFI), factor H (CFH) や CD46 の遺伝子置換は、疾患をおこす突然変異というよりむしろ疾患感受性遺伝子として作用すると考えられる。また、人種間を対象とした研究によれば、成人の MBP 欠損症 [マンノース結合レクチン (mannose-binding lectin: MBL) として知られている] では感染頻度の増加は認められていない。2009 年度に易感染性を示すものとして Ficolin3 欠損症が本項に追加されており、次いで 2011 年度には胚細胞遊走シグナルの潜在的欠損により多発奇形を示す疾患として MASPI 欠損症と 3MC 症候群 (COLEC11 欠損症) が追加されている。3MC 症候群は発達異常症候群であるが、Carnevale 症候群, Mingarelli 症候群, Malpuech 症候群, Michels 症候群とさまざまによばれていたものである。

おわりに

従来型の原発性免疫不全症 (つまり、おもに SCID や抗体産生不全症など) では、血液検査で血球数や血清免疫グロブリン値を調べるといったコマmercialベースの手法で診断することができていたが、近年の著しい分子生物学、免疫学、さらには遺伝学の進歩に伴い、新たな疾患、とくに自然免疫系の疾患群が相次いで判明してきており、これらは臨床の場でコマmercialベースの検査だけでは診断に至れないことが多い。易感染性を示

す患者に遭遇した場合、さまざまな角度から臨床情報を収集し、まずは本稿で記載された症候群に該当する疾患がないか検討していただきたい。

また、一方で疾患概念の拡大から易感染性は示さないが、免疫機能の異常として家族性血球貪食性リンパ組織球症、自己炎症性疾患や補体系の異常による非典型的溶血性尿毒症症候群などもこの分類に含まれている。これらも主として臨床症状や一般的な検査所見から疾患を疑うことではじめて診断に至ることができるものである。確定診断することで、特異的な治療法が存在するものも多くあるため、この点にも留意されたい。

現在、厚生労働科学研究原発性免疫不全症に関する調査研究班、理化学研究所免疫アレルギー科学総合センター (Research Center for Allergy and Immunology: RCAI)、かずさ DNA 研究所が共同で Primary immunodeficiency database in Japan (PIDJ) のホームページを開設している (<http://pidj.rcai.riken.jp/>)。原発性免疫不全症を疑った場合、臨床医からの患者相談、さらには遺伝子診断を受け入れているので活用していただきたい。

..... ● 文 献 ●

- 1) Geha RS et al.: J Allergy Clin Immunol 120:776-794, 2007
- 2) 近藤直実・他:小児科診療 72:178-187, 2009
- 3) International Union of Immunological Societies Expert Committee on Primary Immunodeficiencies et al.: J Allergy Clin Immunol 124:1161-1178, 2009
- 4) Al-Herz W et al.: Front Immunol 2:1-26, 2011
- 5) 近藤直実・他:自己炎症性疾患・自然免疫不全症とその近縁疾患。近藤直実・平家俊男・編, 診断と治療社, 2-31, 2012
- 6) Nehme NT et al.: Blood 119:3458-3468, 2012
- 7) van Montfrans JM et al.: J Allergy Clin Immunol 129:787-793 e6, 2012
- 8) Anderson BH et al.: Nat Genet 44:338-342, 2012
- 9) Zhong F et al.: Genes Dev 25:11-16, 2011
- 10) Goldman FD et al.: Pediatr Blood Cancer 58:591-597, 2012

表9 補体不全症 (complement deficiencies)

疾患名	機能障害	随伴所見	遺伝形式	病変遺伝子/想定される病態	OMIM number
C1q 欠損症	CH50 溶血活性の欠損, 細胞膜障害複合体の欠損, 免疫複合体の分解欠損, アポトーシス細胞のクリアランス欠損	SLE 様症状, リウマチ性疾患, 感染	AR	<i>C1QA</i> , <i>C1QB</i> , <i>C1QC</i> 遺伝子の変異, 早期補体活性化の欠損	120550, 601269, 120575
C1r 欠損症	CH50 溶血活性の欠損, 細胞膜障害複合体の欠損, 免疫複合体の分解欠損	SLE 様症状, リウマチ性疾患, 多発性自己免疫疾患, 感染	AR	<i>C1r</i> 遺伝子の変異, 早期補体活性化の欠損	216950
C1s 欠損症	CH50 溶血活性の欠損	SLE 様症状, 多発性自己免疫疾患	AR	<i>C1s</i> 遺伝子の変異, 早期補体活性化の欠損	120580
C4 欠損症	CH50 溶血活性の欠損, 細胞膜障害複合体の欠損, 免疫複合体の分解欠損, 一部の患者では糖鎖抗原による液性免疫反応の欠損	SLE 様症状, リウマチ性疾患, 感染, C4A のホモ接合性変異では SLE, I 型糖尿病, C4B のホモ接合性変異では細菌性髄膜炎	AR	<i>C4A</i> と <i>C4B</i> 遺伝子の変異, 早期補体活性化の欠損	120810, 120820
C2 欠損症	CH50 溶血活性の欠損, 細胞膜障害複合体の欠損, 免疫複合体の分解欠損	SLE 様症状, 血管炎, アテローム性動脈硬化, 多発性筋炎, 化膿性感染, 糸球体腎炎	AR	<i>C2</i> 遺伝子の変異, 早期補体活性化の欠損	217000
C3 欠損症	CH50 と AP50 溶血活性の欠損, 細胞膜障害複合体の欠損, 殺菌活性の欠損, 液性免疫反応の欠損	生死にかかわる反復細菌感染, SLE 様疾患, 糸球体腎炎, 非定型溶血性尿毒症症候群, SNP の遺伝型によっては加齢黄斑変性症	AR	<i>C3</i> 遺伝子の変異, 古典経路と第二経路による補体活性化の欠損	120700
C5 欠損症	CH50 と AP50 溶血活性の欠損, 細胞膜障害複合体の欠損, 殺菌活性の欠損	ナイセリア感染, SLE	AR	<i>C5a</i> ? もしくは <i>C5β</i> ? 遺伝子の変異, 補体活性化の欠損	120900
C6 欠損症	CH50 と AP50 溶血活性の欠損, 細胞膜障害複合体の欠損, 殺菌活性の欠損	ナイセリア感染, SLE	AR	<i>C6</i> 遺伝子の変異, 補体活性化の欠損	217050
C7 欠損症	CH50 と AP50 溶血活性の欠損, 細胞膜障害複合体の欠損, 殺菌活性の欠損	ナイセリア感染, SLE, 血管炎	AR	<i>C7</i> 遺伝子の変異, 後期補体活性化の欠損	217070
C8a 欠損症	CH50 と AP50 溶血活性の欠損, 細胞膜障害複合体の欠損, 殺菌活性の欠損	ナイセリア感染, SLE	AR	<i>C8a</i> 遺伝子の変異, 後期補体活性化の欠損	120950
C8b 欠損症	CH50 と AP50 溶血活性の欠損, 細胞膜障害複合体の欠損, 殺菌活性の欠損	ナイセリア感染, SLE	AR	<i>C8β</i> 遺伝子の変異, 後期補体活性化の欠損	120960
C9 欠損症	CH50 と AP50 溶血活性の欠損, 細胞膜障害複合体の欠損, 殺菌活性の欠損	ナイセリア感染, 関連性は C5, C6, C7, C8 欠損症よりも低い	AR	<i>C9</i> 遺伝子の変異, 後期補体活性化の欠損	613825
C1 inhibitor 欠損症	C4/C2 の消費を伴う補体経路の自発的活性化, 高分子量キニンノーゲンから産生されるブラジキニンによる接触システムの自発的活性化	遺伝性血管性浮腫 (HAE)	AD	<i>C1 inhibitor</i> 遺伝子の変異と補体 C1 の蛋白質分解活性の調節欠損	138470
Factor D 欠損症	AP50 溶血活性の欠損	重度のナイセリア感染	AR	Factor D (<i>CFD</i>) 遺伝子の変異, 第二経路による補体活性化の欠損	134350
Properdin 欠損症	AP50 溶血活性の欠損	重度のナイセリア感染	XL	Properdin (<i>PFCD</i>) 遺伝子の変異, 第二経路による補体活性化の欠損	312060
Factor I 欠損症	C3 の消費亢進を伴う補体第二経路の自発的活性化	反復化膿性感染, 糸球体腎炎, SLE, 溶血性尿毒症症候群; SNP の遺伝型によっては重篤な妊娠高血圧腎症	AR	Factor I (<i>CFI</i>) 遺伝子の変異, C3 の異化を加速	610984
Factor H 欠損症	C3 の消費亢進を伴う補体第二経路の自発的活性化	溶血性尿毒症症候群, 慢性増殖性糸球体腎炎, ナイセリア感染; SNP の遺伝型によっては重篤な妊娠高血圧腎症	AR	Factor H (<i>CFH</i>) 遺伝子の変異, 補体第二経路の持続的活性化および C3 組織沈着	609814
MASP1 欠損症	胚細胞遊走シグナルの潜在的欠損	顔面奇形, 口唇口蓋裂, 頭蓋骨癒合症, 学習障害, 生殖器, 四肢, 膀胱腎の奇形	AR	<i>MASP1</i> 遺伝子の変異, マンナン結合レクチンセリンプロテアーゼによる補体経路の障害	600521
3MC 症候群 (COLEC11 欠損症)	胚細胞遊走シグナルの潜在的欠損	顔面奇形, 口唇口蓋裂, 頭蓋骨癒合症, 学習障害, 生殖器, 四肢, 膀胱腎の奇形	AR	<i>CL-K1</i> の遺伝子産物, C 型レクチンが走化性因子として働く可能性	612502
MASP2 欠損症*	レクチン経路による溶血活性の欠損	細菌感染, 炎症性肺疾患	AR	<i>MASP2</i> 遺伝子の変異, マンナン結合レクチンセリンプロテアーゼによる補体経路の障害	605102
補体受容体 3 (CR3) 欠損症	表6の LAD1 の項を参照		AR	<i>INTGB2</i> 遺伝子の変異	116920
Membrane cofactor protein (CD46) 欠損症	補体活性第二経路の阻害, C3b 結合能の低下	糸球体腎炎, 非典型型溶血性尿毒症症候群; SNP の遺伝型によっては重篤な妊娠高血圧腎症	AD	<i>MCP</i> 遺伝子の変異, I 因子依存性の C3b と C4b の解裂に必要な補助因子活性の欠損	120920
Membrane attack complex inhibitor (CD59) 欠損症 (細胞膜障害複合体阻害因子欠損症)	補体を介した溶血に対する赤血球の高い感受性	溶血性貧血, 血栓症	AR	<i>CD59</i> 遺伝子の変異, 細胞膜障害複合体 (MAC) に対する阻害因子の欠損	107271

疾患名	機能障害	随伴所見	遺伝形式	病因遺伝子/想定される病態	OMIM number
発作性夜間血色素尿症	補体による溶血	再発性の溶血、ヘモグロビン尿症、腹痛、平滑筋ジストニア、疲労、血栓症	後天性のX連鎖性変異	<i>PIGA</i> 遺伝子の変異による造血幹細胞の拡大と、細胞表面に蛋白を接着するグリコシルホスファンジルイノシトール (GPI) 合成の減弱が続発した結果、疾患が発症	300818
Ficolin 3 欠損症に関連する免疫不全症*	Ficolin 3 経路による補体活性の欠損	肺に再発性の重度の化膿性感染症、乳児期に壊死性腸炎、肺炎球菌多糖体抗原に対する選択的抗体欠損	AR	<i>FCN3</i> 遺伝子の変異、補体沈着障害	604973

XL : X-linked inheritance, AR : autosomal recessive inheritance, AD : autosomal dominant inheritance, MAC : membrane attack complex, SLE : systemic lupus erythematosus, MBP : Mannose binding protein, MASP2 : MBP associated serine protease 2, SNP : single nucleotide polymorphism

* : 10 症例あるいはそれ以下の非血縁症例が、文献にて報告されている疾患

- | | |
|---|---|
| 11) Gineau L et al.: J Clin Invest 122:821-832, 2012 | 2012 |
| 12) Lanzi G et al.: J Exp Med 209:29-34, 2012 | 23) Herman M et al.: J Exp Med 209:1567-1582, 2012 |
| 13) Lopez-Herrera G et al.: Am J Hum Genet 90:986-1001, 2012 | 24) Stojanov S et al.: Proc Natl Acad Sci U S A 108:7148-7153, 2011 |
| 14) Thiel J et al.: J Allergy Clin Immunol 129:801-810 e6, 2012 | 25) Arima K et al.: Proc Natl Acad Sci U S A 108:14914-14919, 2011 |
| 15) Conley ME et al.: J Exp Med 209:463-470, 2012 | 26) Marrakchi S et al.: N Engl J Med 365:620-628, 2011 |
| 16) Ombrello MJ et al.: N Engl J Med 366:330-338, 2012 | 27) Jordan CT et al.: Am J Hum Genet 90:784-795, 2012 |
| 17) Tashita H et al.: J Clin Invest 101:677-681, 1998 | |
| 18) Gardès P et al.: J Immunol 188:2023-2029, 2012 | |
| 19) Badolato R et al.: Blood 119:3185-3187, 2012 | |
| 20) Bogunovic D et al.: Science 337:1684-1688, 2012 | |
| 21) Sancho-Shimizu V et al.: J Clin Invest 121:4889-4902, 2012 | |
| 22) Crequer A et al.: J Clin Invest 122:3239-3247, | |

●—————● 著者連絡先 ●—————●
 〒501-1194 岐阜県岐阜市柳戸1-1
 岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学
 大西秀典

Characterization of *NLRP3* Variants in Japanese Cryopyrin-Associated Periodic Syndrome Patients

Hidenori Ohnishi · Takahide Teramoto ·
Hiroaki Iwata · Zenichiro Kato · Takeshi Kimura ·
Kazuo Kubota · Ryuta Nishikomori · Hideo Kaneko ·
Mariko Seishima · Naomi Kondo

Received: 5 August 2011 / Accepted: 1 December 2011 / Published online: 24 December 2011
© Springer Science+Business Media, LLC 2011

Abstract The etiology of cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS) is caused by germline gene mutations in NOD-like receptor family, pyrin domain containing 3 (*NLRP3*)/cold-induced autoinflammatory syndrome 1 (*CIAS1*). CAPS includes diseases with various severities. The aim of this study was to characterize patients according to the disease severity of CAPS. Five Japanese patients with four kinds of gene variations in *NLRP3* were found and diagnosed as CAPS or juvenile idiopathic arthritis. Two mutations in *NLRP3*, Y563N and E688K, found in CAPS patients exhibit significant positive activities in the nuclear factor- κ B reporter gene assay. Increased serum interleukin (IL)-18 levels were only observed in severe cases of CAPS. In mild cases of CAPS, the serum IL-18 levels were not increased, although lipopolysaccharide- or hypothermia-enhanced IL-1 β and IL-18 production levels by their peripheral blood mononuclear cells were detectable. This

series of case reports suggests that a combination of in vitro assays could be a useful tool for the diagnosis and characterization of the disease severity of CAPS.

Keywords Autoinflammatory disease · cryopyrin · familial cold autoinflammatory syndrome · interleukin-18 · *NLRP3*

Abbreviations

CAPS	Cryopyrin-associated periodic syndrome
<i>CIAS1</i>	Cold-induced autoinflammatory syndrome 1
CINCA	Chronic infantile neurologic cutaneous and articular
CRP	C-reactive protein
FCAS	Familial cold autoinflammatory syndrome
HEK	Human embryonic kidney
IL	Interleukin
JIA	Juvenile idiopathic arthritis
LPS	Lipopolysaccharide
MWS	Muckle–Wells syndrome
<i>NLRP3</i>	NOD-like receptor family, pyrin domain containing 3
NF- κ B	Nuclear factor- κ B
NOMID	Neonatal-onset multisystem inflammatory disease
PBMCs	Peripheral blood mononuclear cells
TNF	Tumor necrosis factor

H. Ohnishi (✉) · T. Teramoto · Z. Kato · T. Kimura · K. Kubota ·
H. Kaneko · N. Kondo
Department of Pediatrics, Graduate School of Medicine,
Gifu University,
1-1 Yanagido,
Gifu 501-1194, Japan
e-mail: ohnishi@gifu-u.ac.jp

H. Iwata · M. Seishima
Department of Dermatology, Graduate School of Medicine,
Gifu University,
Gifu, Japan

R. Nishikomori
Department of Pediatrics, Graduate School of Medicine,
Kyoto University,
Kyoto, Japan

H. Kaneko
Department of Clinical Research, Nagara Medical Center,
Gifu, Japan

Introduction

Cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS) is an auto-inflammatory syndrome [1] caused by germline gene mutations in NOD-like receptor family, pyrin domain containing 3 (*NLRP3*)/cold-induced autoinflammatory syndrome 1 (*CIAS1*) [2–4]. The diagnosis of CAPS is based on its

characteristic clinical phenotypes and examination of gene mutations in *NLRP3*. A hotspot of gene mutations in *NLRP3* is located on exon 3. On the other hand, approximately 40% of cases with the clinically diagnosed severe form of CAPS, chronic infantile neurologic cutaneous and articular (CINCA)/neonatal-onset multisystem inflammatory disease (NOMID) syndrome, have no detectable germline gene mutations in *NLRP3* [5, 6]. Some of these patients have gene mutations in *NLRP3* outside of exon 3, *NLRP12*, or somatic mosaicism of *NLRP3* [5, 7–10]. In some of the remaining typical CAPS patients, the disease-causing mutations cannot be confirmed. Thus, the clinical phenotypes are very important for diagnosing CAPS patients.

Familial cold autoinflammatory syndrome (FCAS) shows the mildest clinical phenotypes in the spectrum of CAPS, such as cold-induced urticaria-like skin rash, while CINCA/NOMID syndrome shows additional severe phenotypes, such as severe arthritis, patella overgrowth, aseptic meningitis, mental retardation, and progressive sensory neural hearing loss [1]. The diagnosis of FCAS is relatively difficult owing to its mild phenotypes compared with the more severe phenotypes of CAPS (CINCA/NOMID syndrome or Muckle–Wells syndrome (MWS)). On the other hand, and similar to other autoinflammatory syndromes such as familial Mediterranean fever, it is important for CAPS treatment to prevent the onset of renal amyloidosis for consideration of the prognosis. Interleukin (IL)-1 β inhibitory drugs, such as anakinra, rilonacept, and canakinumab, can prevent the clinical phenotypes of CAPS including renal amyloidosis [11]. However, the usage of IL-1 blockade for the severe form of CAPS may sometimes be an overtreatment for FCAS because the clinical symptoms are relatively mild and the frequency of onset of renal amyloidosis was reported to be low in FCAS patients [11]. Therefore, precise evaluation of the disease severity of CAPS may contribute to a reduction in the usage of IL-1 blockade. Consequently, a convenient objective standard is anticipated for discrimination between the mild and severe forms of CAPS.

In this study, to diagnose CAPS and characterize the differences between the mild and severe forms of CAPS, we evaluated the serum inflammatory cytokine levels, cytokine production levels by peripheral blood mononuclear cells (PBMCs), and cell-based nuclear factor (NF)- κ B reporter gene activities of *NLRP3* variants in patients. Our results provide new insights into the characterization of the severity of CAPS.

Methods

Case Reports

The five clinical cases evaluated in this study are described below, and their characteristics are summarized in Table I.

Table I Genotypes and clinical profiles of the patients

Case	Analyzed age	Onset age	Gender	Diagnosis	Genotype (<i>NLRP3</i>)	CNS			Joint	Others	The inflammatory markers		
						Meningitis	Mental retardation	Urticaria like rash			Arthritis	Hearing loss	Renal amyloidosis
Case 1	3 months	3 months	Female	FCAS	Y563N	-	-	+	-	-	-	14,890	0.48
Case 2	34 years	Unknown	Male	FCAS	Y563N	-	-	+	-	-	-	13,120	3.05
Case 3	14 years	11 months	Male	CINCA/NOMID	E688K, G809S	+	+	+	-	-	-	22,500	12.30
Case 4	45 years	Unknown	Female	MWS	E688K	-	-	+	+	-	-	13,640	4.17
Case 5	3 years	3 years	Female	JIA	E378K	-	-	+	-	-	-	15,200	11.69

CNS central nervous system, FCAS familiar cold inflammatory syndrome, CINCA chronic infantile neurologic cutaneous and articular syndrome, MWS Muckle–Wells syndrome, JIA juvenile idiopathic arthritis, WBC the count of white blood cells, CRP the serum C-reactive protein level

All of the patients' family members and healthy control subjects provided informed consent to participate in the study, and the ethical principles of the Declaration of Helsinki were followed.

Case 1 The onset of disease (FCAS) in this patient occurred at 3 months of age. She exhibited a recurrent generalized urticaria-like skin rash upon exposure to cold temperatures (Fig. 1a). Progressive sensory neural hearing loss and renal amyloidosis were not seen. Her serum C-reactive protein (CRP) levels were continuously and slightly increased (0.24–2.1 mg/dl).

Case 2 Case 2 was the father of case 1. He was a 34-year-old male with a recurrent urticaria-like skin rash, fever, conjunctivitis, and arthralgia that developed following fatigue or exposure to cold temperatures. The precise time of his disease onset was unknown. Progressive sensory neural hearing loss and renal amyloidosis were not seen [12]. His CRP levels were continuously increased (1.52–3.98 mg/dl).

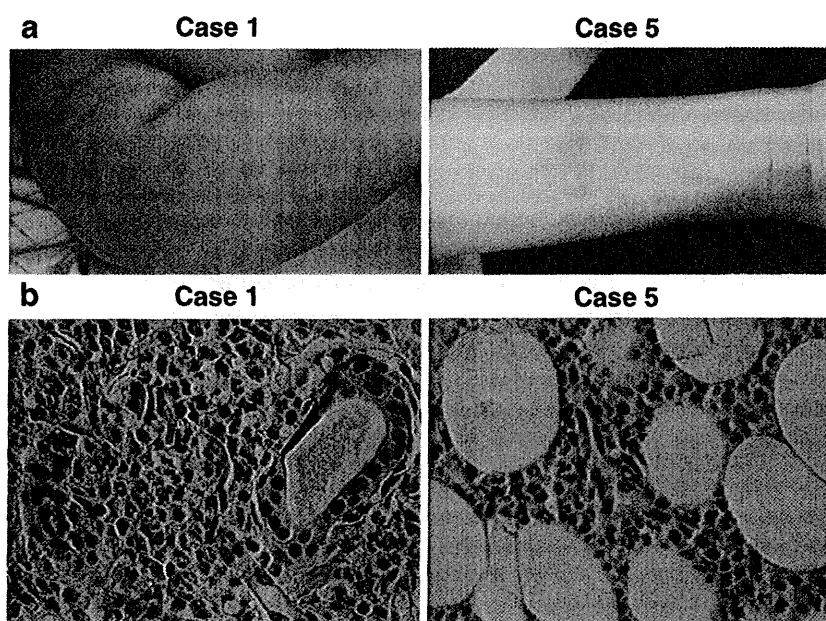
Case 3 The onset of disease (CINCA/NOMID) in this patient occurred at 11 months of age. Continuous aseptic meningitis, urticaria-like skin rash, arthritis at the end of the fingers, and Raynaud's symptoms were observed. Arteriosclerosis of the ophthalmic artery was found. However, severe patella overgrowth was not seen. At 14 years of age, he had heart failure with myocarditis, which was considered to be a rheumatic characteristic. The patient died suddenly at 19 years of age (the detailed

clinical case will be described elsewhere by Teramoto et al.).

Case 4 Case 4 was the mother of case 3. The precise time of her disease (MWS) onset was unknown. Initially, she was diagnosed with rheumatic arthritis and received oral prednisolone therapy. She suffered progressive sensory neural hearing loss at 30 years of age and underwent artificial cochlea replacement therapy at 48 years of age. This was greatly effective in improving her hearing ability. Meningitis and renal amyloidosis were not seen.

Case 5 The onset of disease in this patient occurred at 3 years of age. Fever that continued for more than 2 weeks, severe polyarthritis (serum matrix metalloproteinase-3 of >800 ng/ml), and recurrent urticaria-like non-itchy skin rash (Fig. 1b) were observed. Lymphadenopathy, hepatosplenomegaly, and serositis were not seen. Patella overgrowth, aseptic meningitis, progressive sensory neural hearing loss, and renal amyloidosis were not seen. Rheumatoid factor was negative. Other autoantibodies, including anticyclic citrullinated peptide antibody, were not detected. Her serum CRP and ferritin levels were increased (11.69 mg/dl and 255.1 ng/ml, respectively). Based on the below-mentioned hereditary traits and the results of in vitro functional assays, we diagnosed this patient as juvenile idiopathic arthritis (JIA), according to the criteria for JIA from the International League of Associations for Rheumatology [13]. A combination therapy with steroid and tocilizumab was effective.

Fig. 1 Urticaria-like skin rash of cases 1 and 5. **a** Clinical appearances of the urticaria-like rash of cases 1 and 5. **b** Histopathological examinations of biopsy specimens from the skin rash of cases 1 and 5. Both skin biopsies show a recurrent cold-induced non-itchy urticaria-like skin rash and also show neutrophil infiltration



DNA Sequencing

Genomic DNA was extracted from leukocytes using SepaGene (Eidia, Tokyo, Japan). A DNA fragment of the *NLRP3* gene was amplified by PCR and analyzed using Big Dye Terminator Bidirectional Sequencing (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA).

Cell Culture

PBMCs were isolated from heparinized blood from control donors and patients by gradient centrifugation in Ficoll-Paque (GE Healthcare, Uppsala, Sweden). The PBMCs were cultured in medium consisting of RPMI 1640 supplemented with 10% heat-inactivated fetal calf serum, L-glutamine (2 mmol/l), penicillin (100 U/ml), and streptomycin (100 µg/ml). Human embryonic kidney (HEK) 293T cells were cultured in Dulbecco's modified Eagle's medium (high glucose-containing DMEM; Invitrogen, Carlsbad, CA, USA) supplemented with 10% heat-inactivated fetal bovine serum (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA), penicillin (100 U/ml), and streptomycin (100 µg/ml).

Vector Preparations

A cDNA encoding *NLRP3* tagged at the C terminus with a FLAG epitope (NLRP3-FLAG) was cloned into the plasmid vector pcDNA3.1+ (Invitrogen). Mutants of *NLRP3* (E378K, Y563N, E688K, and G809S) were generated using a GeneEditor In Vitro Site-Directed Mutagenesis System (Promega, Madison, WI, USA). An ASC variant 1 tagged at the C terminus with a myc epitope (ASC1-myc) was also cloned into pcDNA3.1+. An NF-κB luciferase reporter vector (pGL4.32-luc2P/NF-kappaB-RE/Hygro) and a *Renilla* luciferase reporter vector (pGL4.74-hRluc/TK) were purchased from Promega.

NF-κB Reporter Gene Activity

HEK293T cells in 96-well plates were transfected with 16 ng/well of pcDNA3.1+ control vector or pcDNA3.1+ NLRP3-FLAG vector (wild-type or mutant-type) using Lipofectamine 2000 (Invitrogen), according to the manufacturer's instructions. The pcDNA3.1+ ASC1-myc vector, NF-κB luciferase reporter vector, and *Renilla* luciferase reporter vector were cotransfected. After transfection, the cells were cultured for 24 h. The luciferase reporter gene activities were analyzed using a Dual-Luciferase Reporter Assay System (Promega). The statistical significance of differences in the luciferase activities between the wild-type and mutant genes in the NF-κB gene reporter assays was analyzed by the Kruskal–Wallis test, and further

analysis was performed by the Bonferroni/Dunn test. Statistical significance was assumed for values of $P < 0.05$.

Lipopolysaccharide- or Hypothermia-Induced Assays

PBMCs were suspended at 1×10^6 cells/ml in culture medium and cultured in the presence or absence of 10 or 100 ng/ml of LPSO127 (Sigma) for 24 h in six-well plates at 30°C or 37°C in a humidified atmosphere containing 5% CO₂.

Measurements of Tumor Necrosis Factor-α, IL-6, IL-1β, IL-1ra, and IL-18

Sera from the patients and healthy control subjects ($n=10$; age range, 1–35 years) were stored at -80°C until analysis. The sera of cases 1 and 2 were collected when they had the cold-induced rash, but not fever. The sera of cases 3, 4, and 5 were collected during a fever episode as an autoinflammatory symptom. Culture supernatants in test tubes or microtiter plates were centrifuged to remove the cells and then stored at -80°C until analysis. The tumor necrosis factor (TNF)-α, IL-6, IL-1β, IL-1ra, and IL-18 concentrations were measured using a Human TNF-α Immunoassay Kit (BioSource, Camarillo, CA, USA), Human IL-6 Immunoassay Kit (BioSource), Human IL-1β Immunoassay Kit (BioSource), Quantikine Human IL-1ra/IL-1F3 ELISA Kit (R&D Systems, Minneapolis, MN, USA), and Human IL-18 ELISA Kit (MBL, Nagoya, Japan), respectively. The detection limits of the cytokine measurement kits were as follows: TNF-α, 1.7 pg/ml; IL-6, 2.0 pg/ml; IL-1β, 1.0 pg/ml; IL-1ra, 6.26 pg/ml; IL-18, 12.5 pg/ml. Values under the detection limits were shown as not detected. The serum cytokine levels were measured at two points at least, and the average values were calculated. The cytokine production levels by PBMCs were measured in duplicate and the average values were calculated. We defined cytokine levels of more than the mean+2 SD as increasing.

Results

Detection of Gene Variations in *NLRP3*

In the five patients, four heterozygous missense variations (E378K, Y563N, E688K, and G809S) of the *NLRP3* gene were identified (Table I). Interestingly, case 3 showed compound heterozygous gene variations, E688K and G809S, while his mother (case 4) had only one mutation, E688K, of *NLRP3*. The G809S allele was inherited from his asymptomatic father. In case 5, a novel missense variation, E378K, in *NLRP3* was identified. In addition, a heterozygous mutation, E148Q, in *MEFV* was identified. Gene mutations in *TNFRSF1A*, *MVK*, *NLRP12*, and *NOD2* were not found.

The genotypes of *NLRP3* and *MEFV* in her asymptomatic mother were the same. It should be noted that E378K and G809S were not present in the *INFEVERS* database (<http://fmf.igh.cnrs.fr/ISSAID/infevers/>) [14] and were confirmed as rare variants that were not identified in the 100 ethnically matched control subjects.

NF- κ B Reporter Gene Activities of the *NLRP3* Variants

Figure 2 shows the ASC-dependent NF- κ B activities of the *NLRP3* variants in vitro. The NF- κ B reporter gene activities were increased by the Y563N and E688K mutations in *NLRP3*. The activities were higher for D303N (as a positive control *NLRP3* mutation that was previously identified in a CINCA/NOMID patient [5]) and E688K than for the FCAS mutation, Y563N. E378K and G809S did not cause any significant increases in the activities. Initially, we suspected that case 5 had CAPS. However, based on these results, we were able to confirm the diagnosis of case 5 as JIA, rather than CAPS.

Cytokine Profiles of the Patients

The serum IL-1 β , IL-6, and TNF- α levels were not detected in the sera of the healthy control subjects. Although we were unable to detect IL-1 β in the patients' sera, we clearly detected the serum IL-18 and IL-1ra levels in all cases (Fig. 3a, b). The serum IL-18 levels were extremely high in the CINCA/NOMID (case 3), MWS (case 4), and JIA

(case 5) patients compared with the control subjects. The serum IL-1ra and IL-6 levels were increased in cases 2, 3, 4, and 5 (Fig. 3b, c). The serum TNF- α levels were increased in cases 1, 2, and 3 (Fig. 3d).

Interestingly, the serum IL-18 levels in the FCAS patients (cases 1 and 2) did not show any increases compared with the control subjects (Fig. 3a). Furthermore, the levels of spontaneous IL-1 β production by PBMCs from the CINCA/NOMID (case 3) and MWS (case 4) patients were increased, whereas those of the control subjects, FCAS patients, and JIA patient (cases 1, 2, and 5) did not show any increases (Fig. 4a).

The lipopolysaccharide (LPS)-induced cytokine production levels by PBMCs from the FCAS and JIA patients are shown in Fig. 4b–d. The IL-1 β and IL-18 production levels were increased in the FCAS patients compared with the control subjects. However, TNF- α did not show any significant changes. Comparisons of the cytokine production levels by the PBMCs cultured at 30°C and 37°C are shown in Fig. 5. The PBMCs from the FCAS patients showed obvious increases in the IL-1 β and IL-18 production levels after culture at the lower temperature with no stimulation.

Discussion

The diagnosis of CAPS is still based on the clinical symptoms and recognition of a syndrome. Detection of a pathogenic *NLRP3* mutation can confirm the CAPS diagnosis. However, to confirm the diagnosis of CAPS patients with novel identified *NLRP3* variations, some functional experiments regarding the effects of the *NLRP3* mutations, such as the NF- κ B luciferase reporter gene assay used in this study, are necessary because of the existence of nonfunctional missense variations of *NLRP3* [7]. Furthermore, although there are many previously reported missense mutations of *NLRP3* associated with CAPS in the *INFEVERS* database [14], the mutations with confirmed functional evidence are limited. In this study, we identified *NLRP3* gene mutations in five patients who were suspected of having autoinflammatory syndromes. Two mutations of *NLRP3*, Y563N and E688K, were previously reported to be disease-causing mutations [15, 16], although in vitro functional assays were not performed. Y563N was first identified in FCAS patients who were diagnosed based on the clinical criteria of FCAS [16, 17]. Our FCAS patients (cases 1 and 2) showed a skin rash, occasional fever, and mild arthritis and did not show any severe symptoms, such as neurological disorders, hearing loss, and renal amyloidosis. On the other hand, E688K was first identified in an Italian male CINCA/NOMID patient [15] who was described as having a skin rash, hearing loss, fever, and transient arthritis without persistent deformities of the involved joints. Our patients with E688K

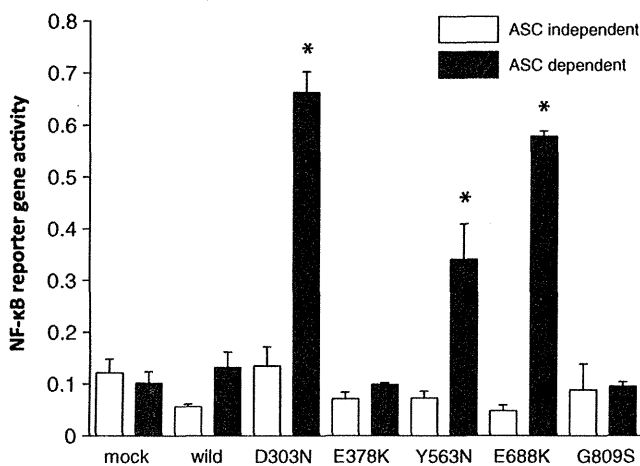


Fig. 2 NF- κ B reporter gene activities of the *NLRP3* variants. The white bars indicate the NF- κ B reporter gene activities of the *NLRP3* variants without cotransfection of ASC, while the black bars indicate these activities with cotransfection of ASC. The data shown are the means \pm SD of triplicate assays. The ASC-dependent NF- κ B reporter gene activities are increased for the variants with D303N, Y563N, and E688K. The activities for the CINCA/NOMID mutations, D303N and E688K, are higher than those for the FCAS mutation, Y563N. The variants with E378K and G809S do not show any significant increases in the activities. * P <0.05