

I 総論

1. 原発性免疫不全症の概念と分類, および自己炎症性疾患・自然免疫不全症・近縁疾患の位置づけ

原発性(先天性)免疫不全症の概念

生体防御機構のうち感染防御機構に破綻が生じると免疫不全状態となり, 細菌, ウイルス, 真菌, 寄生虫などに対し易感染性を示し感染症を繰り返したり, 日和見感染をおこしたり, また重症な感染症に陥る. 先天的に免疫系のどこかに異常が存在する場合を原発性(先天性)免疫不全症(primary immunodeficiency diseases)という. 後天的に続発性(二次性)におこる場合を続発性免疫不全症(secondary immunodeficiency diseases)というが, このうちとくにヒト免疫不全ウイルス(human immunodeficiency virus: HIV)感染による免疫不全症を後天性免疫不全症候群(acquired immunodeficiency syndrome: AIDS, エイズ)という.

本稿では, 原発性(先天性)免疫不全症について最新の分類を紹介するとともに, その中における自己炎症性疾患, 自然免疫不全症, さらには近縁疾患の位置づけについて言及する.

原発性(先天性)免疫不全症の分類と自己炎症性疾患・自然免疫不全症・近縁疾患の位置づけ

免疫システムは, 自然免疫(innate immunity)と獲得免疫(acquired immunity)の大きく二つに分けられる. 自然免疫はマクロファージ, 白血球, 樹状細胞(dendritic cell: DC)などの食細胞が担当し, 体内に侵入してきた病原体を貪食し分解する. 侵入に際し, いくつかの種類 Toll 様受容体(Toll-like receptor: TLR)や RIG-I 様受容体(retinoic acid-induced gene-I-like receptors: RLRs), NOD 様受容体(nucleotide-binding oligomerization domain-like receptors: NLRs)が働く. 一方, 獲得免疫はリンパ球を中心としたシステムである. 自然免疫系の活性化が, 獲得免疫系の誘導に必須である.

原発性(先天性)免疫不全症の病因, 病型, 種類はきわめて多彩である. その分類は従来より種々試みられているが, 近年, 個々の病型の病因や病態が遺伝子レベルで解明されてきており, 新たな分類が発表されている.

表1 原発性免疫不全症のカテゴリー

| | | |
|---|---|---------------------------|
| 1 | combined immunodeficiencies | 複合免疫不全症 |
| 2 | well defined syndromes with immunodeficiency | 免疫不全症を伴うよく定義された症候群 |
| 3 | predominantly antibody deficiencies | 主として抗体不全症 |
| 4 | diseases of immune dysregulation | 免疫調節障害 |
| 5 | congenital defects of phagocyte number, function, or both | 食細胞の数, 機能, あるいはその両方の先天性障害 |
| 6 | defects in innate immunity | 自然免疫不全症 |
| 7 | autoinflammatory disorders | 自己炎症性疾患 |
| 8 | complement deficiencies | 補体不全症 |

1970年以來 WHO, その後 The International Union of Immunological Societies Primary Immunodeficiency Disease Classification Committee により, 分類についての meeting が2~3年ごとに開かれ発表されてきた。

本項では, 最新の分類が2011年に“Frontiers in Immunology Vol. 2”に発表されたので, これを日本語訳にして紹介する¹⁾。カテゴリーは表1¹⁾に示すとおりである。

従来のもに加え, さらに自然免疫系の障害や自己炎症性疾患がまとまった形で示されていることに注目すべきである。さらに, いくつかの新しい疾患や新たな病因遺伝子も報告されてきている。

各カテゴリー内の疾患については, 表2, 表3, 表4, 表5, 表6, 表7, 表8, 表9に日本語訳を示す¹⁾。

従来の獲得免疫系の免疫不全症においてもいくつかの疾患が新たに分類された。病因遺伝子や病態の解明が進んできており, また治療法の開発も進められている。一方, 自然免疫系の免疫不全症はそれ以上に新しい展開をもって, 自然免疫系が明らかになる勢いとともに, その系の分子や遺伝子の異常による疾患について, 病因遺伝子や病態の解明が大いに進められてきた。自己炎症性疾患や近縁疾患についても同様に解明されてきている。そういった報告をきくたびに, ヒトの免疫系の奥深さと幅広さに改めて驚くばかりである。本書では自然免疫系の疾患の病因遺伝子や病態のみならず, シグナル伝達についても取り上げる。

獲得免疫系の障害における日常診療での主訴は易感染性であるが, 本書で取り上げる自己炎症性疾

患・自然免疫不全症・近縁疾患における主訴は, 不明の易感染性のほか, 不明熱, 繰り返される発熱が主訴になることが圧倒的に多い。

自然免疫系の不全症については表7に示すように, 今回の分類ではこれらが自然免疫系のシグナル伝達系における系統的な障害部位として整理されつつあり, 今後さらにその確立が望まれる。それは診断においても治療においても重要である。

また表8に示すとおり, 自己炎症性疾患では今回からインフラマソームに影響する異常とインフラマソームに関連しない状態に大きく分けられて整理されている。さらに, 自己炎症性疾患も大きく自然免疫不全症としてまとめられる傾向にある。今後さらなる検討を通して, 本書で取り上げる疾患群の新たな分類や位置づけの再編成も考慮することが必要であろう。今後ますます, 生理的また病的解明がなされ, 診断と治療, 管理の開発を通して, 病める方々へ大きく貢献できることを期待している。

文献

- 1) Al-Herz W, et al. Primary immunodeficiency disease : an update on the classification from the international union of immunological societies expert committee for primay immunodeficiency. Front Immunol 2011 ; 2 : 54

参考文献

- ・大西秀典, 寺本貴英, 久保田一生, 山本崇裕, 渡邊倫子, 加藤善一郎, 金子英雄, 近藤直実. 原発性(先天性)免疫不全症の分類—2012 update—. 小児科診療 2012 ; 75 : 2320-2337

表2 複合免疫不全症 (combined immunodeficiencies)

| | 疾患名 | T細胞 | B細胞 | 血清Ig |
|---|---|----------------------------------|--|-----------------------------|
| 1 | T⁻B⁺重症複合免疫不全症 (SCID) | | | |
| | a) γ c 欠損症 | 著明に減少 | 正常または増加 | 減少 |
| | b) Jak3 欠損症 | 著明に減少 | 正常または増加 | 減少 |
| | c) IL7 α 欠損症 | 著明に減少 | 正常または増加 | 減少 |
| | d) CD45 欠損症* | 著明に減少 | 正常 | 減少 |
| | e) CD3 δ * / CD3 ϵ * / CD ζ * 欠損症 | 著明に減少 | 正常 | 減少 |
| | f) Coronin-1 A 欠損症* | 著明に減少 | 正常 | 減少 |
| 2 | T⁻B⁻重症複合免疫不全症 (SCID) | | | |
| | a) RAG1/2 欠損症 | 著明に減少 | 著明に減少 | 減少 |
| | b) DCLRE1C (Artemis) 欠損症 | 著明に減少 | 著明に減少 | 減少 |
| | c) DNA-PKcs 欠損症* | 著明に減少 | 著明に減少 | 減少 |
| | d) 細網異形成症, AK2 欠損症 | 著明に減少 | 減少または正常 | 減少 |
| | e) Adenosine deaminase (ADA) 欠損症 | 生直後から欠失しているか(完全欠損型変異), または進行性に減少 | 生直後から欠失しているか, または進行性に減少 | 進行性に減少 |
| 3 | Omenn 症候群 | 存在する; ある程度制限された多様性がある | 正常または減少 | 減少; ただし, IgE の増加を除く |
| 4 | DNA ligase IV 欠損症 | 減少 | 減少 | 減少 |
| 5 | Cernunnos/NHEJ1 欠損症* | 減少 | 減少 | 減少 |
| 6 | CD40 リガンド欠損症 | 正常; 進行性に減少 | IgM ⁺ と IgD ⁺ B 細胞は存在するが, 他のアイソタイプは存在しない | IgM の増加または正常範囲, 他のアイソタイプは減少 |
| 7 | CD40 欠損症* | 正常 | IgM ⁺ と IgD ⁺ B 細胞は存在するが, 他のアイソタイプは存在しない | IgM の増加または正常範囲, 他のアイソタイプは減少 |
| 8 | Purine nucleoside phosphorylase (PNP) 欠損症 | 進行性に減少 | 正常 | 正常または減少 |
| 9 | CD3γ 欠損症* | 正常, T 細胞受容体発現の減少 | 正常 | 正常 |

1. 原発性免疫不全症の概念と分類、および自己炎症性疾患・自然免疫不全症・近縁疾患の位置づけ

| 随伴所見 | 遺伝形式 | 病因遺伝子/想定される病態 | OMIM number |
|---|------|--|------------------------------|
| NK細胞が著明に減少; Leaky現象を伴う症例ではT細胞および/あるいはNK細胞が低下から正常範囲を示す, あるいはOmenn症候群を示すことがある | XL | IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21 受容体のγ鎖の欠損 | 300400 |
| NK細胞が著明に減少; Leaky現象を伴う症例ではT細胞および/あるいはNK細胞が低下から正常範囲を示す | AR | JAK3 (Janus activating kinase 3) 遺伝子の欠損 | 600173 |
| NK細胞正常 | AR | IL-7 受容体のα鎖の欠損 | 146661 |
| γ/δT細胞正常 | AR | CD45 遺伝子の欠損 | 151460 |
| NK細胞正常 | AR | T細胞抗原受容体複合体であるCD3δ/CD3ε/CDζ鎖の欠損 | 186790, 186830, 186740 |
| γ/δT細胞の欠損 | | | |
| 胸腺は検出される | AR | 胸腺からのT細胞の流出障害とT細胞の運動性の欠損 | 605000 |
| Omenn症候群を示すことがある, γ/δT細胞の増加, 自己免疫疾患, 肉芽腫 | AR | VDJ再構成の障害; リコンビナーゼ活性化遺伝子 (RAG) 1または2の欠損 | 601457 |
| VDJ再構成の障害, 放射線感受性の亢進; Omenn症候群を示すことがある | AR | VDJ再構成の障害; DNAリコンビナーゼ修復蛋白であるArtemisの欠損 | 602450 |
| (scidマウスで広く研究された欠損) | AR | VDJ再構成の障害; DNAリコンビナーゼ修復蛋白であるDNA-PKcsの欠損 | 600899 |
| 顆粒球減少症, 難聴を伴うT細胞, B細胞, NK細胞の欠損 | AR | ミトコンドリアアデニル酸キナーゼ2の障害における, リンパ球, ミエロイド細胞の成熟障害 (幹細胞障害) | 103020 |
| NK細胞減少, 肋骨肋軟骨の境界部のフレアリング, 神経学的特徴, 聴覚障害, 肺と肝臓の症状; 部分的ADA欠損症では遅発性が緩やかな症状を示す | AR | ADA活性の欠損, リンパ球障害性の代謝産物の増加 (dATP, s-アテノシルホモシステイン) | 102700 |
| 紅皮症, 好酸球増加症, リンパ節腫脹, 肝脾腫 | AR | RAG1/2, Artemis, IL-7Rα, RMRP, ADA, DNA ligase IV, γcの機能減損型変異, あるいはDiGeorge症候群と関連; いくつかの症例では遺伝子変異が証明されていない | 603554 |
| 小頭症, 顔面奇形, 放射線感受性の亢進; Omenn症候群, または遅発性に臨床症状が発症することがある | AR | DNA ligase IVの欠損, NHEJ (non-homologous end joining) の障害 | 601837 |
| 小頭症, 子宮内発育遅延, 放射線感受性の亢進 | AR | Cemunnos (NHEJ1) の欠損, NHEJ (non-homologous end joining) の障害 | 611291 |
| 好中球減少症, 血小板減少症, 溶血性貧血, 胆道・肝障害, 日和見感染 | XL | CD40リガンド (CD40L) の欠損は, アイソタイプのスイッチングと樹状細胞のシグナル伝達障害をおこす | 300386 |
| 好中球減少症, 消化管および胆管・肝障害, 日和見感染 | AR | CD40の欠損は, アイソタイプのスイッチングと樹状細胞のシグナル伝達障害をおこす | 109535 |
| 自己免疫性溶血性貧血, 神経学的障害 | AR | PNPの欠損, 増加した毒性代謝物質 (とくにdGTP) によるT細胞と神経の障害 | 164050 |
| | AR | CD3γの欠損 | 186740 |

つづく

| | 疾患名 | T 細胞 | B 細胞 | 血清 Ig |
|----|---------------------------------------|------------------------------|--------|-------------------------|
| 10 | CD8 欠損症* | CD8 細胞欠損, CD4 細胞正常 | 正常 | 正常 |
| 11 | ZAP-70 欠損症 | CD8 細胞減少, CD4 細胞正常 | 正常 | 正常 |
| 12 | Ca ⁺⁺ チャネル欠損症 | | | |
| | 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 |
| | 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 |
| 13 | MHC クラス I 欠損症 | CD8 細胞減少, CD4 細胞正常 | 正常 | 正常 |
| 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 |
| 15 | Winged helix 欠損症 (nude)* | 著明に減少 | 正常 | 減少 |
| 16 | 完全型 DiGeorge 症候群 | 非常に減少 | 低下から正常 | 減少 |
| 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 |
| 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 |
| 19 | STAT5b 欠損症* | やや減少 | 正常 | 正常 |
| 20 | ITK 欠損症* | やや減少 | 正常 | 正常または減少 |
| 21 | MAGT1 欠損症* | CD4 細胞減少 | 正常 | 正常 |
| 22 | DOCK8 欠損症 | 減少 | 減少 | IgM 低下, IgE 増加 |

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。

- DOCK8 欠損症, IKAROS 欠損症, MAGT1 欠損症の 3 疾患を表 2 に追加した。(2009 年の分類表に加えて)
- 母親由来の移行 T 細胞を有する重症複合免疫不全症 (SCID) の乳児は, 正常に機能しない T 細胞が認められることがある; これらの細胞は自己免疫性血球減少または移植片対宿主病 (GVHD) をひきおこすことがある。
- SCID の原因となる遺伝子のいくつかの機能減損型変異が, Omenn 症候群 (OS), または Leaky 現象を伴う SCID をひきおこすことがある。完全型変異によってひきおこされる典型的な SCID と比較した場合, これら疾患の両方では, 活性化反応の欠損というよりむしろ減少と T 細胞数の上昇を伴う。
- 典型的な SCID, OS, Leaky 現象を伴う SCID, T リンパ球減少を示す肉芽腫などを含む臨床所見のスペクトラムは,

1. 原発性免疫不全症の概念と分類、および自己炎症性疾患・自然免疫不全症・近縁疾患の位置づけ

| 随伴所見 | 遺伝形式 | 病因遺伝子/想定される病態 | OMIM number |
|---|--------------------|--|-------------|
| | AR | CD8α 鎖の欠損 | 186910 |
| | AR | ZAP-70 のリン酸化機能の障害 | 176947 |
| 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ネル (CRAC) の調節性因子である ORAI-1 の欠損 | 610277 |
| 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 |
| 血管炎 | AR | TAP1, TAP2 または TAPBP (タパシン) 遺伝子の変異による MHC クラス I の欠損 | 604571 |
| 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 |
| 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 | FOXN1 によってコードされている forkhead box N1 転写因子の欠損, ニードマウスの病因遺伝子 | 600838 |
| 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 |
| 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 |
| 貧血, 好中球減少症, 血小板減少 | AD de novo (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 IKAROS 遺伝子の欠損 | |
| 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, γδT 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 |
| | AR | ITK 遺伝子の欠損, EBV に関連したリンパ増殖 | 613011 |
| 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 |
| 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 |

RAG 遺伝子変異の患者で見つかる。

- Rac2 欠損症は白血球の運動性の障害であるので表 6 に示す。しかし 1 例の RAC2 欠損症患者で、新生児スクリーニングにおいて TREGs (T cell receptor excision circles) の欠損があることが発見されたが、T 細胞数とマイトジェン応答は損なわれていなかった。
- さらに、T リンパ球減少を伴う症候群として、DNA 修復障害、軟骨毛髪形成不全症、IKAROS 欠損症、NEMO 異常症のような疾患があるが、これらについては表 3 と表 7 を参照していただきたい。しかしながら、これらの疾患群を有する患者でもっとも重症な症状は、SCID の臨床症状であることは留意すべきである。
- 重症な葉酸欠乏症 (葉酸の運搬または輸送にかかわる遺伝子 SLC10A1 または PCFT の欠損による吸収障害を伴うような) や、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、それぞれの特徴的な所見に加えて可逆的な重症のリンパ球減少症を呈することがある。
- (注釈は一部著者追加)

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 |
|--|---------------------------|-----------------------------------|--|
| 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 |
| 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 |
| 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 |
| 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 |
| d) Bloom 症候群 | 正常 | 正常 | 減少 |
| e) セントロメア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の抗体産生不全症 |
| 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 |
| g) Riddle 症候群* | 正常 | 正常 | IgG 低下 |
| 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 |
| 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 |
| b) Schimke 症候群 | 減少 | 正常 | 正常 |
| 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 |

1. 原発性免疫不全症の概念と分類, および自己炎症性疾患・自然免疫不全症・近縁疾患の位置づけ

| 随伴所見 | 遺伝形式 | 病因遺伝子/想定される病態 | OMIM number |
|---|-----------------------|--|-------------|
| 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 WASP 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 |
| 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 2本鎖切断修復の異常 | 208900 |
| 中等度の小脳失調; 肺感染症; 著しい放射線感受性亢進 | 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 2本鎖切断修復の異常 | 604391 |
| 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) 遺伝子の機能減損型変異; 細胞周期チェックポイント経路と DNA 2本鎖切断修復の異常 | 251260 |
| 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 |
| 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 番染色体のマルチテラディアル形状; 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 |
| 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 2本鎖切断の障害をきたす | 600259 |
| 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 2本鎖切断修復の異常をきたす | 611943 |
| 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 (3 Mb) | 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 |
| 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 |
| 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, SMARCA1 遺伝子の変異 | 242900 |
| 先天性魚鱗癬, 竹状毛 (ハンブーヘア), 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 |

つづく

| 疾患名 | T 細胞 | B 細胞 | 血清 Ig |
|--------------------------------------|-----------------------|--|--------------------------------------|
| 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 |
| b) AR-HIES | | | |
| (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 |
| (ii) DOCK8 欠損症 | 減少 | 減少 | (±) IgE の増加, IgM の低下 |
| (iii) 原因不明 | 正常 | 正常 | IgE の増加 |
| 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, 胚中心の欠損と組織の形質細胞の欠失 |
| 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 |
| b) AR-DKC* | 異常 | さまざま | さまざま |
| c) AD-DKC | さまざま | さまざま | さまざま |
| 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 |

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

* : 10 症例あるいはそれ以下の非血縁症例が¹⁾, 文献にて報告されている疾患.

• 表 3 に示された次の四つの疾患, すなわち完全型 DiGeorge 症候群, 軟骨毛髪形成不全症, IKAROS 欠損症, DOCK8 欠損症に起因する常染色体劣性高 IgE 症候群 (AR-HIES) は, 著しい T 細胞および B 細胞の異常が特徴的なため表 2 でも示されている. DOCK8 欠損症のすべての患者において血清 IgE が増加するわけではなく, 多くは複合免疫不全症によって反復するウイルス感染症や悪性腫瘍をおこす. TYK2 欠損症による AR-HIES は非定型抗酸菌 (マイコバクテリア) 感染と関連し MSMD をおこすことがある.

1. 原発性免疫不全症の概念と分類, および自己炎症性疾患・自然免疫不全症・近縁疾患の位置づけ

| 随伴所見 | 遺伝形式 | 病因遺伝子/想定される病態 | OMIM number |
|---|---------------------------|---|-------------|
| 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 (新規発症) (皮膚・肺膿瘍・肺嚢胞) やカンジダ症 | AD, しばしば <i>de novo</i> | 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 | |
| 骨格や結合組織異常はない; 肺嚢胞はない | AR | | |
| 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 | | <i>TYK2</i> 遺伝子の変異 | 611521 |
| 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 | | <i>DOCK8</i> 遺伝子の変異 | 611432 |
| 中枢神経系 (CNS) の出血, 真菌やウイルス感染 | | 不明 | |
| 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; 肝脾腫 | AR | <i>SP110</i> 遺伝子の変異 | 235550 |
| 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 |
| 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 (NHP2)</i> または <i>NOLA3 (NOP10)</i> 遺伝子の変異 | 224230 |
| 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>TERC</i> 遺伝子の変異 <i>TERT</i> 遺伝子の変異 <i>TINF2</i> 遺伝子の変異 | 127550 |
| 貧血, 好中球減少, 血小板減少症 | AD <i>de novo</i> (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 <i>IKAROS</i> 遺伝子の欠損 | |

- Riddle 症候群は DNA 2 本鎖切断修復に関与する遺伝子の変異により発症し, 低ガンマグロブリン血症を伴うものであるため, われわれはこの稀少疾患を表 3 に追加した.
- 慢性皮膚粘膜カンジダ症 (CMC) は表 7 へ移動した.
- 最近, 同定された遺伝子変異によって発症する常染色体優性遺伝と常染色体劣性遺伝形式の先天性角化異常症は, 表 3 に含まれた.
- 最後に, 単一症例で見つかり, 未熟児で生まれ生後 87 日で死亡した IKAROS 欠損症を追加した. B 細胞と NK 細胞の欠損と非機能的 T 細胞による複合免疫不全症が示唆される.

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

| | 疾患名 | 血清 Ig |
|---|--|--|
| 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 |
| | b) μ 重鎖欠損症 | すべてのアイソタイプの減少 |
| | c) $\lambda 5$ 欠損症* | すべてのアイソタイプの減少 |
| | d) Ig α 欠損症* | すべてのアイソタイプの減少 |
| | e) Ig β 欠損症* | すべてのアイソタイプの減少 |
| | f) BLNK 欠損症* | すべてのアイソタイプの減少 |
| | 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 |
| | 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 |
| 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 |
| | b) ICOS 欠損症* | IgG と IgA が低下、IgM 低下を伴うこともある |
| | c) CD19 欠損症* | IgG と IgA が低下、IgM 低下を伴うこともある |
| | d) CD81 欠損症* | IgG は低下、IgA と IgM は低下または正常 |
| | e) CD20 欠損症* | IgG は低下、IgM と IgA は正常または増加 |
| | f) TACI 欠損症 | IgG と IgA が低下、IgM 低下を伴うこともある |
| | g) BAFF 受容体欠損症* | IgG と IgM の低下 |
| 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 |
| | b) CD40 欠損症* | IgG と IgA は低下；IgM は正常あるいは増加 |
| | c) AID 欠損症 | IgG と IgA は低下；IgM は増加 |
| | d) UNG 欠損症 | IgG と IgA は低下；IgM は増加 |
| 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 |

1. 原発性免疫不全症の概念と分類, および自己炎症性疾患・自然免疫不全症・近縁疾患の位置づけ

| 随伴所見 | 遺伝形式 | 病因遺伝子/想定される病態 | OMIM number |
|---|------------|--|-------------|
| 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 |
| 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 |
| 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 |
| 重症細菌感染, プロ B 細胞数正常 | AR | <i>Igα</i> (<i>CD79a</i>) 遺伝子の変異; プレ BCR と BCR の一部 | 112205 |
| 重症細菌感染, プロ B 細胞数正常 | AR | <i>Igβ</i> (<i>CD79b</i>) 遺伝子の変異; プレ BCR と BCR の一部 | 147245 |
| 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 に結合するスキヤフォールド蛋白 | 604615 |
| 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 | |
| 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 | |
| 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 | |
| | AR | <i>ICOS</i> 遺伝子の変異 | 604558 |
| 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 |
| 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 |
| | AR | <i>CD20</i> 遺伝子の変異 | 112210 |
| 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 |
| 臨床的症候は多様 | AR | <i>TNFRSF13C</i> (<i>BAFF-R</i>) 遺伝子の変異 | 606269 |
| 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 |
| 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 |
| リンパ節と胚中心の拡大 | AR | <i>AICDA</i> 遺伝子の変異 | 605257 |
| リンパ節と胚中心の拡大 | AR | <i>UNG</i> 遺伝子の変異 | 191525 |
| おそらく無症状 | AR | 14q32 での遺伝子変異または染色体欠失 | |

つづく

| 疾患名 | 血清 Ig |
|----------------------------|-------------------------------------|
| b) κ 鎖欠損症* | すべての免疫グロブリンは λ 鎖を有する |
| 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 |
| 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 |
| e) 選択的 IgA 欠損症 | IgA の低下/欠損 |

- 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
- 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

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.

§ : Tashita H, et al. Molecular basis of selective IgG2 deficiency. The mutated membrane-bound form of gamma 2 heavy chain caused complete IGG2 deficiency in two Japanese siblings. J Clin Invest 1998 ; **101** : 677-681

- 以前は分類不能型免疫不全症 (CVID) とされていた二つの新しい常染色体劣性疾患を表 4 に追加した. CD81 は B 細胞の表面で CD19 と共発現する分子である. CD19 変異のように, CD81 の変異では末梢血 B 細胞数は正常で, 血清 IgG 値が低下し, 糸球体腎炎の発生率の増加をもたらす. 1 名の患者で CD20 のホモ接合性変異が報告された.
- CVID はいくつかの臨床的所見や検査所見を内包しているが, それはおそらく異なった遺伝的要因や環境要因によつ

1. 原発性免疫不全症の概念と分類、および自己炎症性疾患・自然免疫不全症・近縁疾患の位置づけ

| 随伴所見 | 遺伝形式 | 病因遺伝子/想定される病態 | OMIM number |
|---|------|---|-------------|
| 無症状 | AR | κ 定常部領域の遺伝子の変異 | 147200 |
| 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、ただし筆者らにより $\gamma 2$ 遺伝子の欠損が報告されている ⁹ | |
| 大多数で反復性細菌感染 | さまざま | 不明 | |
| 通常は無症状、糖鎖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 | |
| 特異抗原に対する抗体産生低下 | さまざま | 不明 | |
| 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 | |

でもたらされている。既知の遺伝子変異が同定されないCVIDの一部の患者で、低ガンマグロブリン血症だけでなく著しいB細胞の低下を示すものが存在する。*TNFRSF13B (TACI)* と *TNFRSF13C (BAFF-R)* の遺伝子配列の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変異であるといえる。

- CD40 リガンド欠損症と CD40 欠損症は表 4 だけでなく表 2 にも含まれる。
- X 連鎖リンパ増殖症候群 (XLP) (表 5)、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 (WHIM) 症候群 (表 7)、セントロメア不安定と顔貌異常を伴う免疫不全 (ICF) (表 3)、免疫不全症を伴う肝静脈閉塞性疾患 (VODI) (表 3)、免疫不全症を伴う胸腺腫 (Good 症候群) や骨髄異形成症を有する少数の疾患患者は、反復感染、低ガンマグロブリン血症、B 細胞数が正常あるいは減少などの所見により最初は免疫専門医によって診断される。
- *GATA2* 遺伝子変異 (表 6) の患者では、単球と NK 細胞の減少や骨髄異形成症の発生素因だけでなく B 細胞の著明な減少がみられるが、抗体産生不全はみられない。

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

| | 疾患名 | 参照 ページ | T細胞 | B細胞 | 血清Ig |
|---|--------------------------------|-----------|--|--|---------|
| 1 | 色素脱失を伴う免疫不全症 | | | | |
| | a) Chédiak-Higashi 症候群 | ☞ P. 156 | 正常 | 正常 | 正常 |
| | b) Griscelli 症候群, 2型 | ☞ P. 156 | 正常 | 正常 | 正常 |
| | c) Hermansky-Pudlak 症候群, 2型* | | 正常 | 正常 | 正常 |
| 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 | ☞ P. 159 | 正常 | 正常 | 正常 |
| | b) UNC13D (Munc13-4) 欠損症, FHL3 | ☞ P. 159 | 正常 | 正常 | 正常 |
| | c) Syntaxin11 欠損症, FHL4 | ☞ P. 159 | 正常 | 正常 | 正常 |
| | d) STXP2 (Munc18-2) 欠損症, FHL5 | ☞ P. 159 | 正常 | 正常 | 正常または低下 |
| 3 | リンパ増殖症候群 | | | | |
| | a) SH2D1A 欠損症, XLP1 | ☞ P. 163 | 正常 | 正常または減少 | 正常または低下 |
| | b) XIAP 欠損症, XLP2 | ☞ P. 163 | 正常 | 正常または減少 | 正常または低下 |
| 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) | ☞ P. 166 | | | |
| | (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 |
| | (ii) ALPS-FASLG | | DNT細胞の増加 | 正常 | 正常 |
| | (iii) ALPS-CASP10* | | DNT細胞の増加 | 正常 | 正常 |
| | (iv) Caspase-8の欠損* | | DNT細胞が微増 | 正常 | 正常または減少 |

1. 原発性免疫不全症の概念と分類、および自己炎症性疾患・自然免疫不全症・近縁疾患の位置づけ

| 随伴所見 | 遺伝形式 | 病因遺伝子/想定される病態 | OMIM number |
|---|--------------------|--|-------------|
| 部分的白子症, 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 |
| 部分的白子症, 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 |
| 部分的白子症, 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 |
| 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 |
| 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 (* : OMIM での名称) MUNC13D 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 |
| 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 | 603552 |
| 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 | 613101 |
| 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 |
| 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 |
| 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 は含まれたが, 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) をおこす | 601859 |
| 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>TNFRSF6</i> 遺伝子の変異, CD95 アポトーシス受容体のリガンド | 134638 |
| 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 |
| 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 |

つづく

| 疾患名 | 参照 ページ | T 細胞 | B 細胞 | 血清 Ig |
|---|-----------|--|--|---|
| (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 |
| (vi) FADD 欠損症* | | DNT 細胞の増加 | 正常 | 正常 |
| b) APECED (APS-1), カンジダ感染と外胚葉異形 成を伴う自己免疫性多腺性内分泌不全症 | ☞ P. 169 | 正常 | 正常 | 正常 |
| c) IPEX, 多腺性内分泌不全症, 腸疾患を伴う 免疫調節異常 (X 連鎖性) | ☞ P. 172 | 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 |
| d) CD25 欠損症 | | 正常ないし軽度 減少 | 正常 | 正常 |
| e) ITCH 欠損症* | | 評価されていな い (<i>Itch</i> 欠損マウ スでは Th2 skew- ing 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) |

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.

1. 原発性免疫不全症の概念と分類、および自己炎症性疾患・自然免疫不全症・近縁疾患の位置づけ

| 随伴所見 | 遺伝形式 | 病因遺伝子/想定される病態 | OMIM number |
|---|------|---|-------------|
| 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 |
| 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 |
| 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 |
| 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 |
| リンパ増殖, 自己免疫, T 細胞増殖障害 | AR | IL-2R α 鎖遺伝子の変異 | 606367 |
| 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 ユビキチンリガーゼ | 613385 |

- STXBP2/Munc18-2 欠損症は, 家族性血球貪食性リンパ組織球症 (FHL) の新しい病型 “FHL5” として追加された. 注目すべきは “FHL1” は, まだ病因遺伝子/分子の同定がなされていない.
- FADD 欠損症は ALPS の原因の一つに分類される. しかしながら FADD 欠損症は, 脳や肝臓の原発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ことを強調しておかなければならない.
- ITK 欠損症と MAGT1 欠損症 (表 2) においても, EBV が誘発するリンパ球増殖が認められる.

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 | 参照ページ | 障害されている細胞 | 障害されている機能 |
|--------------------------------------|--------|-----------|---|
| 1 好中球分化の障害 | | | |
| a) 重症先天性好中球減少症 (SCN) 1 型 (ELANE 欠損症) | P. 130 | N | 骨髄系分化 |
| b) SCN2 型* (GFI 1 欠損症) | P. 130 | N | 骨髄系分化 |
| c) SCN3 型 (Kostmann 病) | P. 130 | N | 骨髄系分化 |
| d) SCN4 型 (G6PC3 欠損症) | P. 130 | N+F | 骨髄系分化, 走化, O ₂ ⁻ 産生 |
| e) 糖原病 1b 型 | P. 126 | N+M | 骨髄系分化, 走化, O ₂ ⁻ 産生 |
| f) 周期性好中球減少症 | P. 126 | N | ? |
| g) X連鎖好中球減少症/ *骨髄異形成症 | P. 126 | N+M | 有糸分裂 |
| h) P14 欠損症* | | N+L Mel | エンドソーム生成 |
| i) Barth 症候群 | | N | 骨髄系分化 |
| j) Cohen 症候群 | | N | 骨髄系分化 |
| 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 |
| 2 好中球運動能の障害 | | | |
| a) 白血球接着不全症 1 型 (LAD1) | P. 133 | N+M+L+NK | 接着, 走化, 貪食, T細胞/NK細胞障害性 |
| b) 白血球接着不全症 2 型 (LAD2)* | P. 133 | N+M | ローリング, 走化 |
| c) 白血球接着不全症 3 型 (LAD3) | P. 133 | N+M+L+NK | 接着, 走化 |
| d) Rac2 欠損症* | | N | 接着, 走化, O ₂ ⁻ 産生 |
| e) β -actin 欠損症* | | N+M | 遊走 |
| f) 限局性若年性歯周囲炎 | | N | フォルミールペプチドによる走化 |
| g) Papillon-Lefèvre 症候群 | | N+M | 走化 |
| h) 特異顆粒欠損症* | | N | 走化 |
| i) Shwachman-Diamond 症候群 | P. 126 | N | 走化 |

1. 原発性免疫不全症の概念と分類、および自己炎症性疾患・自然免疫不全症・近縁疾患の位置づけ

| 随伴所見 | 遺伝形式 | 病因遺伝子/想定される病態 | OMIM number |
|--|------|--|-------------|
| 骨髄異形成の亜型 | 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/T リンパ球減少 | AD | <i>GFI1</i> 遺伝子の変異：ELANE 発現抑制の障害 | 613107 |
| 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 |
| 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 |
| 空腹時低血糖，乳酸アシドーシス，高脂質血症，肝腫大 | AR | <i>G6PT1</i> 遺伝子の変異：グルコース-6-リン酸トランスポーター 1 | 232220 |
| 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 |
| 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 |
| 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 |
| 心筋症，成長遅滞 | XL | Tafazzin (<i>TAZ</i>) 遺伝子の変異：ミトコンドリア膜の異常な脂質構造 | 302060 |
| 網膜症，発達遅延，顔面奇形 | AR | <i>COH1</i> 遺伝子の変異：病因不明 | 216550 |
| 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 |
| 臍帯脱落遅延，皮膚潰瘍，歯周肉炎，白血球増加 | AR | <i>INTGB2</i> 遺伝子の変異：接着因子（CD18） | 116920 |
| 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 |
| LAD1 型症状，出血傾向 | AR | <i>KINDLIN3</i> 遺伝子の変異： β 1-3 インテグリンの Rap1 を介する活性化 | 612840 |
| 創傷治癒遅延，白血球増加 | AD | <i>RAC2</i> 遺伝子の変異：アクチン細胞骨格の制御 | 602049 |
| 精神発達遅滞，低身長 | AD | <i>ACTB</i> 遺伝子の変異：細胞質アクチン | 102630 |
| 歯周肉炎のみ | AR | <i>FPR1</i> 遺伝子の変異：ケモカイン受容体 | 136537 |
| 一部の患者では歯周肉炎，掌蹠角化症 | AR | <i>CTSC</i> 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 |
| 二分葉核好中球 | AR | <i>CEBPE</i> 遺伝子の変異：骨髄系細胞の転写因子 | 245480 |
| 汎血球減少，腺外分泌腺不全，軟骨異形成症 | AR | <i>SBDS</i> 遺伝子の変異：リボソーム合成の欠損 | 260400 |

つづく