

	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
3	活性酸素産生の障害			
	a) X連鎖慢性肉芽腫症 (CGD)	☞ P. 136	N+M	殺菌 (O ₂ ⁻ 産生障害)
	b-c) 常染色体性慢性肉芽腫症	☞ P. 136	N+M	殺菌 (O ₂ ⁻ 産生障害)
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	☞ P. 142	L+NK	IFN-γ 分泌
	b) IL-12p40 欠損症	☞ P. 142	M	IFN-γ 分泌
	c) IFN-γ 受容体 1 欠損症	☞ P. 142	M+L	IFN-γ 結合あるいは情報伝達
	d) IFN-γ 受容体 2 欠損症	☞ P. 142	M+L	IFN-γ 情報伝達
	e) STAT1 欠損症 (AD 形式)*	☞ P. 142	M+L	IFN-γ 情報伝達
	f) マクロファージ gp91 ^{phox} 欠損症*	☞ P. 142	MΦのみ	殺菌 (O ₂ ⁻ 産生障害)
	g) IRF8 欠損症 (AD 形式)*	☞ P. 142	CD1c ⁺ MDC	CD1c ⁺ MDC のサブグループの分化
5	その他の障害			
	a) IRF8 欠損症 (AR 形式)*	☞ P. 126	単球, 末梢血 DC	血球減少
	b) GATA2 欠損症 (Mono MAC 症候群)	☞ P. 148	単球, 末梢血 DC+NK+B	多系統血球減少
	c) 肺胞蛋白症*		肺胞マクロファージ	GM-CSF シグナル伝達

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, GFI1 : 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.

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
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	<i>CYBB</i> 遺伝子の変異: 電子輸送蛋白 (gp91 ^{phox})	306400
	AR	<i>CYBA</i> 遺伝子の変異: 電子輸送蛋白 (p22 ^{phox})	233690
		<i>NCF1</i> 遺伝子の変異: アダプター蛋白 (p47 ^{phox})	233700
		<i>NCF2</i> 遺伝子の変異: 活性化蛋白 (p67 ^{phox})	233710
		<i>NCF4</i> 遺伝子の変異: 活性化蛋白 (p40 ^{phox})	601488
マイコバクテリアとサルモネラ菌に対する高感受性	AR	<i>IL12RB1</i> 遺伝子の変異: IL-12 と IL-23 受容体 β1 鎖	601604
マイコバクテリアとサルモネラ菌に対する高感受性	AR	<i>IL12B</i> 遺伝子の変異: IL-12/IL-23 のサブユニット	161561
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	<i>IFNGR1</i> 遺伝子の変異: IFN-γR リガンド結合鎖	107470
マイコバクテリアとサルモネラ菌に対する高感受性	AR	<i>IFNGR2</i> 遺伝子の変異: IFN-γR の accessory 鎖	147569
マイコバクテリアとサルモネラ菌に対する高感受性	AD	<i>STAT1</i> 遺伝子の変異	600555
マイコバクテリアに対する高感受性に限定	XL	<i>CYBB</i> 遺伝子の変異: 電子輸送蛋白 (gp91 ^{phox})	306400
マイコバクテリアに対する高感受性	AD	<i>IRF8</i> 遺伝子の変異: CD1c ⁺ MDC による IL-12 の産生	601565
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	<i>IRF8</i> 遺伝子の変異: IL-12 の産生	
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, ヒストプラスマ症, 肺胞蛋白症, 骨髄異形成症候群 (MDS)/急性骨髄性白血病 (AML)/慢性骨髄性単球性白血病 (CMML)	AD	<i>GATA2</i> 遺伝子の変異: 幹細胞の欠失	137295
肺胞蛋白症	偽常染色体遺伝子の両アレル変異	<i>CSF2RA</i> 遺伝子の変異	306250

- 表 6 では Barth 症候群, Cohen 症候群, 好中球減少症を伴う多形皮膚萎縮症を含め食細胞の数, 機能の異常を示す新たに報告された七つの遺伝的疾患が追加されている (2009 年の分類表に加えて).
臨床的にはよく知られたこれら三つの疾患は, 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. 常染色体劣性の慢性肉芽腫症の新しい原因としては, 細胞質活性化蛋白質 p40^{phox} の欠損と名づけられたが, 2 名の慢性肉芽腫症の患者で発見され, 活性酸素産生の欠損を示した.
- Mendel 遺伝型マイコバクテリア易感染症 (MSMD) では二つの新しい項目が追加された.
 - a) マイコバクテリアに限定して感受性をもち, マクロファージでのみ活性酸素産生の欠損がある, X 連鎖 gp91^{phox} 欠損症の亜型.
 - b) 常染色体優性遺伝形式の IRF8 欠損症は, 正常では IL-12 を分泌する CD1c⁺ の骨髄樹状細胞の欠損をひきおこす. MSMD の臨床表現型は遺伝的欠損の性質に応じて異なる場合がある.
- 最後に GATA2 欠損症は, 日和見感染 (マイコバクテリアを含む), 肺胞蛋白症や悪性腫瘍の発生をひきおこす, 多系統血球減少 (単球, 末梢樹状細胞, NK 細胞, B リンパ球) を伴う Mono MAC 症候群の原因として最近, 報告されたものである.

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

	疾患名	参照 ページ	障害されている 細胞	機能障害
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)	P. 108	リンパ球+単球	NF- κ B シグナル系
	b) 常染色体優性遺伝(AD-) EDA-ID*	P. 108	リンパ球+単球	NF- κ B シグナル系
2	IRAK4欠損症	P. 111	リンパ球+単球	TIR-IRAK シグナル系
3	MyD88欠損症	P. 111	リンパ球+単球	TIR-MyD88 シグナル系
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	P. 115	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
5	疣贅状表皮発育異常症	P. 115	ケラチノサイト+白血 球	
6	(家族性) 単純ヘルペス脳炎 (HSE)*			
	a) TLR3欠損症*	P. 117	中枢神経系(CNS)細胞+ 線維芽細胞	TLR3 依存性 IFN- α , β , λ 誘導
	b) UNC93B1欠損症	P. 117	中枢神経系(CNS)細胞+ 線維芽細胞	UNC93B 依存性 IFN- α , β , λ 誘導
	c) TRAF3欠損症	P. 117	中枢神経系(CNS)細胞+ 線維芽細胞	TRAF3 依存性 IFN- α , β , λ 誘導
7	易真菌感染症*	P. 121	単球	CARD9 シグナル系
8	慢性皮膚粘膜カンジダ症 (CMC)			
	a) IL-17RA欠損症*	P. 121	上皮細胞, 線維芽細胞, 単球	IL-17RA シグナル系
	b) IL-17F欠損症*	P. 121	T細胞	IL-17Fを含む二量体
	c) STAT1異常症(機能獲得型変異)	P. 121	T細胞	STAT1 機能獲得変異によ る IL-17 産生の T細胞分 化障害
9	トリパノソーマ病*			APOLI

XL : X-linked inheritance, AR : autosomal recessive inheritance, AD : autosomal dominant inheritance, NF- κ B : nuclear factor κ B, 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.

• 四つの新しい疾患が表 7 に追加された.

• 常染色体優性遺伝形式の TRAF3 欠損症は, 単一の患者で診断された (家族性) 単純ヘルペス脳炎 (HSE) の新しい遺伝的要因である.

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	遺伝型式	病因遺伝子/想定される病態	OMIM number
無汗性外胚葉形成不全+特異抗体欠損(多糖類に対する抗体反応の欠損)+種々の感染症(マイコバクテリアつまり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 <i>NEMO (IKBKG)</i> 遺伝子の変異	300291, 300584, 300301
無汗性外胚葉形成不全+T細胞欠損+種々の感染症	AD	NF-κB の活性化に障害が生じる <i>IKBA</i> 遺伝子の機能獲得型変異	612132
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 <i>IRAK4</i> 遺伝子の変異	607676
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 <i>MyD88</i> 遺伝子の変異	612260
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	<i>CXCL12</i> の受容体である <i>CXCR4</i> 遺伝子の機能獲得型変異	193670
ヒトパピローマウイルス(B1)感染, 皮膚がん	AR	<i>EVER1, EVER2</i> 遺伝子の変異	226400
単純ヘルペス1型脳炎	AD	<i>TLR3</i> 遺伝子の変異	613002
単純ヘルペス1型脳炎	AR	<i>UNC93B1</i> 遺伝子の変異	610551
単純ヘルペス1型脳炎	AD	<i>TRAF3</i> 遺伝子の変異	
侵襲性カンジダ感染, 末梢性皮膚糸状菌症	AR	<i>CARD9</i> 遺伝子の変異	212050
CMC	AR	<i>IL17RA</i> 遺伝子の変異	605461
CMC	AD	<i>IL17F</i> 遺伝子の変異	606496
CMC	AD	<i>STAT1</i> 遺伝子の変異	614162
トリパノソーマ感染	AD	<i>APOL-1</i> 遺伝子の変異	603743

- 新たに表7に追加された慢性皮膚粘膜カンジダ症(CMC)では三つの遺伝的要因が発見されている。常染色体劣性遺伝 *IL-17RA* 欠損症と常染色体優性遺伝 *IL-17F* 欠損症は、それぞれ一つの家系で発見された。*STAT1* の機能獲得型変異は、50症例以上の常染色体優性遺伝 CMC 患者で発見された。これらの患者の CMC 発症のメカニズムは、*STAT1* のシグナルの機能亢進による *IL-17* 産生 T 細胞の障害である。
- X連鎖免疫不全症を伴う無汗性外胚葉形成異常症(XR-EDA-ID)は、発達の特徴(ある患者ではEDA症状に加えて大理石骨病やリンパ浮腫を示し、他方ではまったく発達の特徴を示さない)と感染症(一方ではウイルス、真菌、細菌など複数の感染症、他方では単一型の感染を示す)の両面で、臨床的に高度に多様性がある。さまざまな OMIM の項目が、これらの異なった臨床的異常と関連する。

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

疾患名	参照ページ	障害されている細胞	機能障害
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)	☞ P. 67	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漿膜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
b) 高IgD症候群 (HIDS)	☞ P. 71		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
c) Muckle-Wells症候群 (MWS)	☞ P. 73	多核白血球, 単球	白血球アポトーシスとNF-κB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
d) 家族性寒冷自己炎症性症候群 (FCAS)	☞ P. 73	多核白血球, 単球	同上
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	☞ P. 73	多核白血球, 軟骨細胞	同上
2 インフラマソームに関連しない状態			
a) TNF受容体関連周期熱症候群 (TRAPS)	☞ P. 78	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
b) 若年発症型炎症性腸疾患	☞ P. 62	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
c) 化膿性無菌性関節炎・壊疽性膿皮症・アクネ (PAPA) 症候群	☞ P. 84	造血幹細胞, 活性化T細胞	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
d) Blau症候群	☞ P. 86	単球	CARD15の核酸結合部位の変異, LPSとNF-κBシグナル伝達の相互作用を障害する
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)*	☞ P. 90	好中球, 骨髄細胞	不確定
f) IL-1受容体アンタゴニスト欠損症 (DIRA)*	☞ P. 93	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

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 (syndrome), TRAPS : tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome, PAPA : pyogenic sterile arthritis, pyoderma gangrenosum, acne (syndrome), CRMO : chronic recurrent multifocal osteomyelitis and congenital dyserythropoietic anemia, DIRA : deficiency of the interleukin 1 receptor antagonist

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
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
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
じんま疹, 感音難聴 (SNHL), アミロイドーシス	AD	<i>CIAS1</i> (<i>PYPAF1</i> あるいは <i>NALP3</i> ともいわれる) 遺伝子の変異	191900
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
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
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
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
破壊性関節炎, 炎症性皮疹, 筋炎	AD	<i>PSTPIP1</i> (<i>CD2BP1</i> ともいわれる) 遺伝子の変異	604416
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
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
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

* : 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.

- 自己炎症性疾患は異常な炎症増強を特徴とした臨床疾患で, 本質的な宿主側の因子を伴い, おもに自然免疫系の細胞と分子によってもたらされるものである.
- もっとも一般的な自己炎症性疾患の一つである周期性発熱・アフタ性口内炎・咽頭炎・頸部リンパ節炎 (PFAPA) 症候群の遺伝子異常は不明であるが, 最近の研究では *IL-1* の経路の活性化と, *IL-1 β* アンタゴニストの反応性に関連があることが提起されている.
- 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 (NOMID), 慢性乳児神経皮膚関節 (CINCA) 症候群は同様の *CIAS1* 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は他の遺伝子の変異や環境要因の影響によって修飾されて発症する.

表9 補体不全症 (complement deficiencies)

疾患名	機能障害
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
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
C1s 欠損症	CH50 溶血活性の欠損
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
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
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
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
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
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
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
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
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
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
Factor D 欠損症	AP50 溶血活性の欠損
Properdin 欠損症	AP50 溶血活性の欠損
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
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
MASP1 欠損症	胚細胞遊走シグナルの潜在的欠損
3MC 症候群 (COLEC11 欠損症)	胚細胞遊走シグナルの潜在的欠損
MASP2 欠損症*	レクチン経路による溶血活性の欠損
補体受容体 3 (CR3) 欠損症	表 6 の LAD1 の項を参照
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
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

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
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
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
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
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, 1 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
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
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
ナイセリア感染, SLE	AR	<i>C5α</i> ? もしくは <i>C5β</i> ? 遺伝子の変異, 補体活性化の欠損	120900
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
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
ナイセリア感染, SLE	AR	<i>C8α</i> 遺伝子の変異, 後期補体活性化の欠損	120950
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
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
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
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
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
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
溶血性尿毒症症候群, 膜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
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
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
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
	AR	<i>INTGB2</i> 遺伝子の変異	116920
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
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

つづく

疾患名	機能障害
発作性夜間血色素尿症	補体による溶血

Ficolin 3 欠損症に関連する免疫不全 Ficolin 3 経路による補体活性の欠損症*

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⁵, 文献にて報告されている疾患.

- 表 9 に追加された新しい疾患は, よく記述された炎症性疾患において補体調節の重要な役割を示している. とくに, 溶血性尿毒症症候群, 加齢黄斑変性症, 妊娠高血圧腎症で認められる膜表面に接着するだけでなく, 膜と結合する可溶性補体調節蛋白質の変異を追加した.
- その他の臨床徴候をつなぐテーマは C3 の活性化過剰か不十分な調節である; これらは白血球の増加と炎症や抗血管

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
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チジルイノシトール (GPI) 合成の減弱が統発した結果, 疾患が発症	300818
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

新生メチエータの産生を誘導し, 標的器官の血管床の破壊をひきおこす.

- 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よりむしろ疾患感受性遺伝子として作用する.
- 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-MBLとして知られている) では感染頻度の上昇は認められていない.
- 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.

(近藤直実, 大西秀典, 渡邊倫子)

I 総論

5. 自己炎症性疾患・自然免疫不全症の病因・病態と診断フローチャート

本書で述べられる自己炎症性疾患・自然免疫不全症は、ヒトの二大免疫システム、すなわち獲得免疫と自然免疫のうち、おもに自然免疫系の異常により発症する疾患群である。両者はいずれも原発性免疫不全症 (primary immunodeficiency disease : PID) の国際分類に含まれている。

自然免疫系のシグナル伝達異常

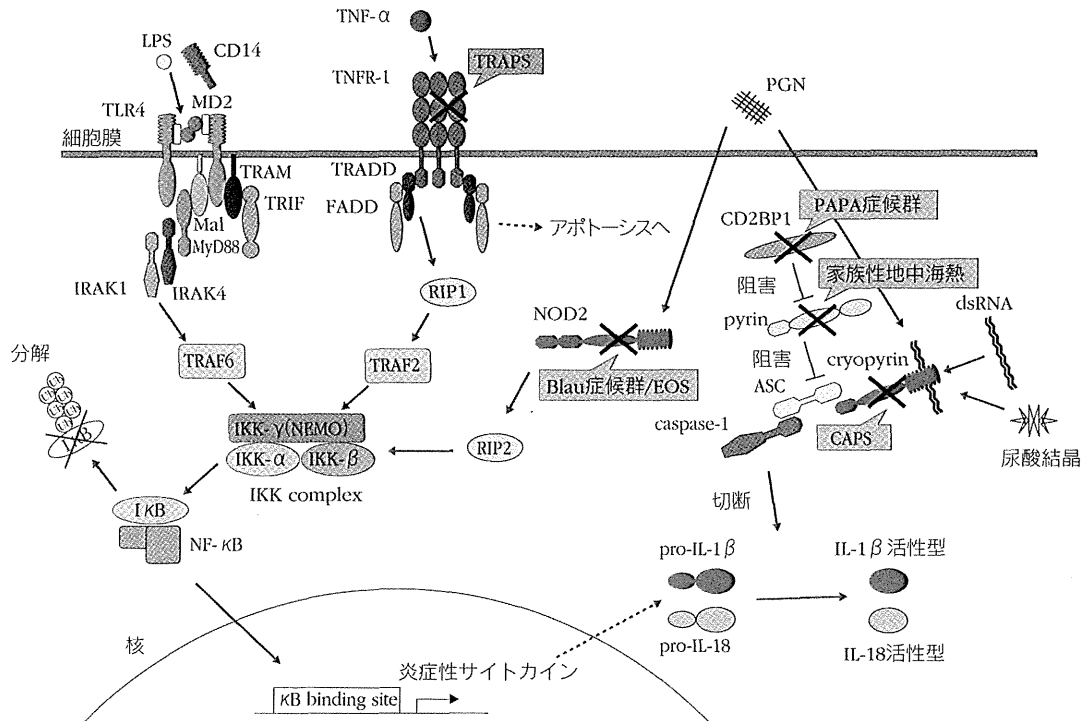
自己炎症性疾患 (autoinflammatory disease) とは、1999 年に Kastner らによって Cell 誌に報告された家族性アイルランド熱 [現在では、TNF 受容体関連周期熱症候群 (tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome : TRAPS) とよばれる] の責任遺伝子同定の報告の中ではじめて呼称された疾患概念で、膠原病類似の症状、つまり感染症や悪性腫瘍を伴わない原因不明の発熱、関節炎、皮疹などの臨床症状を示すが、膠原病とは異なり、一般的に高力価の自己抗体や抗原特異的 T 細胞反応は検出されないことと定義されている¹⁾。したがって広義には、2011 年の IUIS (International Union of Immunological Societies) による PID の分類において免疫調節障害に含まれている家族性血球貪食性リンパ組織球症なども自己炎症性疾患の定義に当てはまることになる。

実際、若年性特発性関節炎 (juvenile idiopathic arthritis : JIA) では、発熱、関節炎、非瘰癧性紅斑といった臨床症状がクリオピリン関連周期熱症候群 (cryopyrin-associated periodic syndrome : CAPS) 患者や TRAPS 患者の臨床症状と類似する点が多く鑑別に苦慮することがあるが²⁾、全身型発症の JIA (systemic onset JIA : soJIA) ではマクロファージ活性化症候群 (macrophage activation syndrome : MAS) として血球貪食状態が発生することもあり、病態の根底

には類似の病態メカニズムが存在する可能性が指摘される。

もっとも発生頻度の高い遺伝性自己炎症性疾患は家族性地中海熱 (familial Mediterranean fever : FMF) で、国内でも現在までにすでに数百の診断症例が報告されている。FMF の責任遺伝子である *MEFV* や CAPS の責任遺伝子である *CIAS1* (*NLRP3*, *NALP3*, *PYPAF1*) の遺伝子異常はいずれもアダプター分子 ASC (apoptosis-associated, speck-like protein containing a caspase recruitment domain) を介して caspase-1 の活性化を促し、活性型 interleukin (IL)-1 β の異常産生を惹起する (図 1)³⁾。pyrin あるいは nucleotide-binding oligomerization domain (NOD)-like receptor (NLR) family, pyrin domain containing 3 (NLRP3)-ASC-caspase-1 および周辺分子のヘテロ多量体形成、いわゆるインフラマソーム (inflammasome) の異常活性化が自己炎症性疾患の主要な病因である。

一方、自然免疫不全症に分類されている疾患で、もっとも古く責任遺伝子が報告されたものは、2000 年に Zonana らによって報告された免疫不全症を伴う X 連鎖無汗性外胚葉形成異常症 (anhidrotic ectodermal dysplasia with immunodeficiency, X-linked : XL-EDA-ID) である⁴⁾。この疾患の責任遺伝子である *NEMO* (*IKBKG*) は、炎症性サイトカインの転写を制御する主要因子 nuclear factor (NF)- κ B の活性調節に直接関与する分子である。*NEMO* 遺伝子は、B 細胞や T 細胞の免疫応答に重要な CD40 シグナルや TCR シグナル経路の下流に存在するだけでなく、当時、シグナル伝達経路の解析が猛烈な勢いで進んでいた Toll 様受容体 (Toll-like receptor : TLR) や IL-1 ファミリー分子のシグナル伝達経路にとっても重要な因子であった。その後、TLR および IL-1 シグナル



【図1】 TLR シグナル, TNF シグナルおよび NLR シグナルの細胞内伝達経路と主要な自己炎症性疾患の責任遺伝子
 TRAPS : TNF 受容体関連周期熱症候群, PAPA : 化膿性無菌性関節炎・壊疽性膿皮症・アクネ, CAPS : クリオピリン関連周期熱症候群, EOS : 若年発症サルコイドーシス, LPS : リポ多糖, TLR : Toll 様受容体, TRIF : Toll/interleukin-1 receptor domain-containing adaptor inducing interferon-β, TRAM : TRIF-related adapted molecule, IL : interleukin, IRAK4 : IL-1 受容体関連キナーゼ 4, MyD88 : myeloid differentiation factor 88, TNF-α : tumor necrosis factor-α, FADD : FAS-associated death domain, TRADD : TNF receptor 1-associated death domain, TRAF : TNF receptor associated factors, IKK : inhibitor of nuclear factor Kappa-B kinase, RIP : receptor interacting protein, NOD : nucleotide-binding oligomerization domain, ASC : apoptosis-associated, speck-like protein containing a caspase recruitment domain, PGN : peptidoglycan
 (大西秀典, 他. 自然免疫の分子機構に基づいた自己炎症性症候群の診断へのアプローチ. アレルギー 2009 ; 58 : 1502-1512)

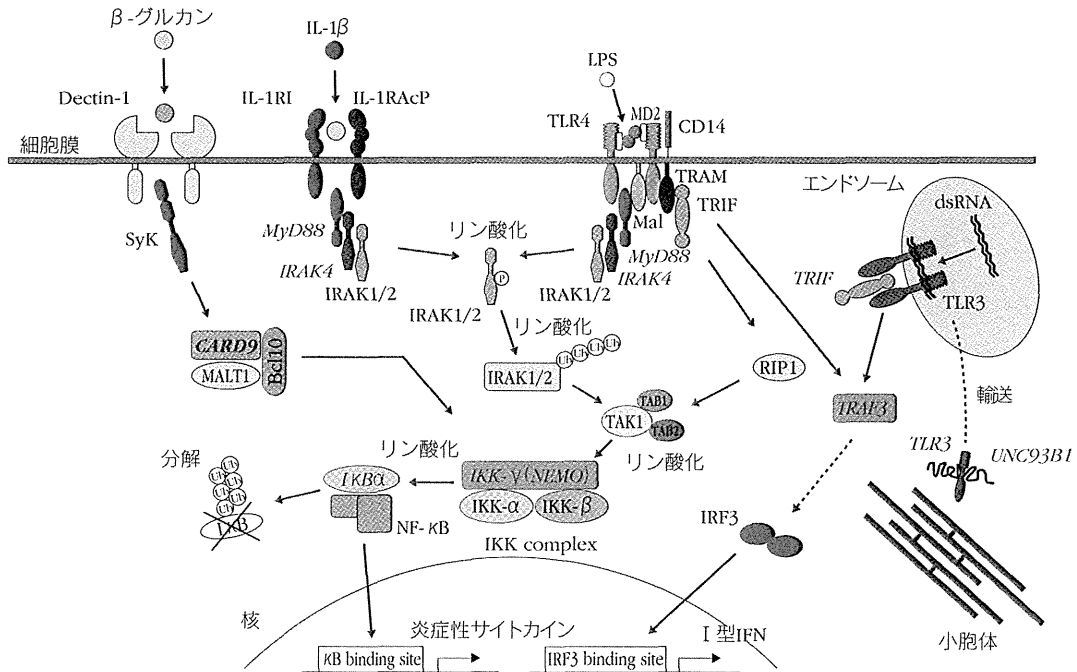
系にのみ存在する分子 IL-1 受容体関連キナーゼ 4 (IL-1 receptor associated kinase 4 : IRAK4), myeloid differentiation factor 88 (MyD88) や C 型レクチン受容体シグナル伝達経路の共通アダプター分子 caspase recruitment domain 9 (CARD9) の欠損症が報告され⁵⁾, 自然免疫不全症の疾患概念が確立していった(図 2). TLR シグナルや NOD 様受容体(NOD-like receptor : NLR), RIG- I 様受容体(retinoic acid-induced gene- I -like receptor : RLR) シグナル経路といった単球, 樹状細胞のシグナル伝達による防御機構だけでなく, 広義には補体系の異常も自然免疫不全症である.

本稿では, 主要な自己炎症性疾患群の診断フローチャートおよび自然免疫不全症のうち, とくに TLR

シグナルの異常により発症する疾患群の診断フローチャートを呈示する.

自己炎症性疾患の診断フローチャート

自己炎症性疾患の中には, 国内ではいまだ報告のないものや頻度がきわめてまれなものも多いが, FMF, CAPS, 高 IgD 症候群 (hyper-IgD syndrome : HIDS), TRAPS, 周期性発熱・アフタ性口内炎・咽頭炎・頸部リンパ節炎 (periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis : PFAPA) 症候群の 5 疾患は, 反復性発熱 (あるいは持続性発熱) が主要症状の一つであり, 不明熱の鑑別において検討されるべき, 比較的頻度の高い自己炎症性疾患である. また, CAPS の詳細は別項 (p.73) で述べられ



【図2】 TLRシグナルおよびIL-1シグナルの細胞内伝達経路と主要な自然免疫不全症の責任遺伝子

本シグナル経路上に存在する責任遺伝子名 (IRAK4, MyD88, NEMO, IKK α , TLR3, TRAF3, TRIF, UNC93B1, CARD9) を青字で表記した

LPS: リポ多糖, TLR: Toll様受容体, TRIF: Toll/interleukin-1 receptor-domain-containing adaptor inducing interferon- β , TRAM: TRIF-related adapted molecule, IL: interleukin, IRAK4: IL-1受容体関連キナーゼ4, MyD88: myeloid differentiation factor 88, TRAF: TNF receptor associated factors, IKK: inhibitor of nuclear factor Kappa-B kinase, RIP: receptor interacting protein, CARD: caspase recruitment domain

ているが、その重症度により以下の三つの疾患に分類され、それぞれの疾患で熱型が大きく異なる。もっとも軽症のものを家族性寒冷自己炎症性症候群 (familial cold autoinflammatory syndrome: FCAS)、もっとも重症のものを慢性乳児神経皮膚関節 (chronic infantile neurologic cutaneous and articular: CINCA) 症候群/新生児期発症多臓器炎症性疾患 (neonatal onset multisystem inflammatory disease: NOMID)、その中間程度の重症度のものを Muckle-Wells 症候群とよぶ。これら自己炎症性疾患群は周期性発熱症候群の名前で総称されることも多いが、それぞれの有熱期間、発熱周期は各疾患、各症例で大きく異なる (図3)⁶⁾。

FCASでは寒冷曝露により炎症を伴う発熱が誘発され、数時間単位の短い期間で炎症が消退する。FMFも有熱期間が短く、一般的には72時間以内に

発熱は消退する。一方、TRAPSは自己炎症性疾患の中では非常に有熱期間が長い疾患であり、通常、1週間以上の有熱期間を有するため、前述のとおりsoJIAとの鑑別に苦慮することがある。したがって自己炎症性疾患が疑われる症例に遭遇した際、鑑別にもっとも重要な情報は熱型であると思われる。可能であれば、解熱鎮痛薬や免疫抑制薬を使用しない状況で体温の経過を詳細に記録していただきたい。また、各疾患の発熱周期に基づく診断フローチャートを図4⁷⁾に提示する。

また、自己炎症性疾患は疾患ごとに特徴的な表現型を有する。CAPSやTRAPSは常染色体優性遺伝形式の疾患であるため、詳細な家族歴の聴取により診断に至ることがある。また、たとえばFMFでは、コルヒチンに対して著しい効果がみられる。CAPSでは全身性の非痒疹性のじんま疹様皮疹がみられ、

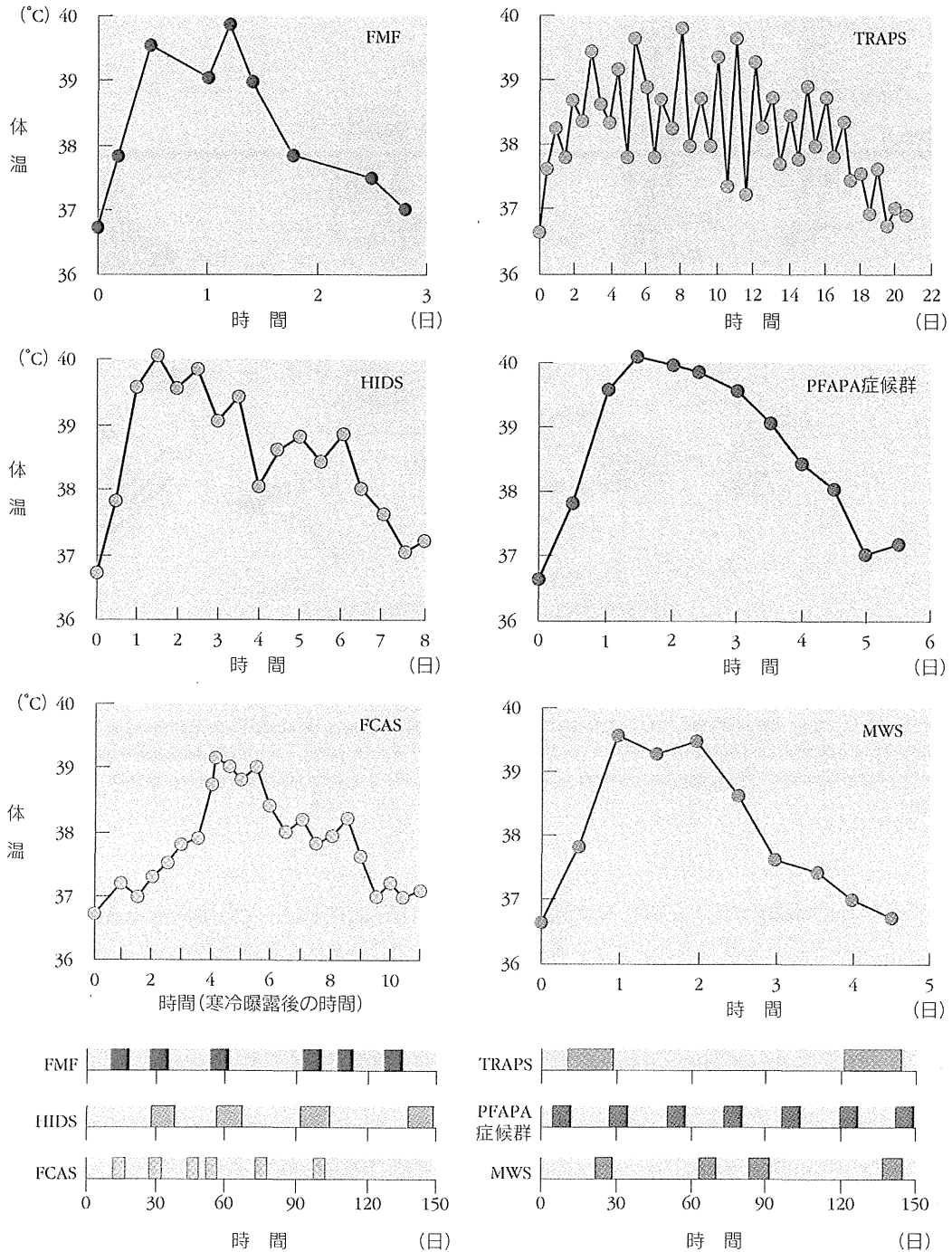


図3 自己炎症性疾患の熱型パターン

FMF: 家族性地中海熱, HIDS: 高IgD症候群, FCAS: 家族性寒冷自己炎症性症候群, TRAPS: TNF受容体関連週期熱症候群, PFAPA: 周期性発熱・アフタ性口内炎・咽頭炎・頸部リンパ節炎
 (Hoffman HM, et al. Recurrent febrile syndromes: what a rheumatologist needs to know. Nat Rev Rheumatol 2009; 5: 249-256)

CAPS の3疾患のうち FCAS では前述のとおり寒冷曝露により発作が誘発される。Muckle-Wells 症候群や CINCA 症候群では感音難聴がみられる。こういった各疾患の詳細な臨床像についてはそれぞれの各論を参照していただきたいが、遺伝形式、皮疹の特徴、治療への反応性、発作の引き金の有無、代表

的な種々の臨床症状によっても診断の類推が可能である。臨床症状から診断を類推するための診断フローチャートを図 5⁸⁾に呈示する。

自然免疫不全症の診断フローチャート

自然免疫不全症のもっとも重要な特徴は、TLR に

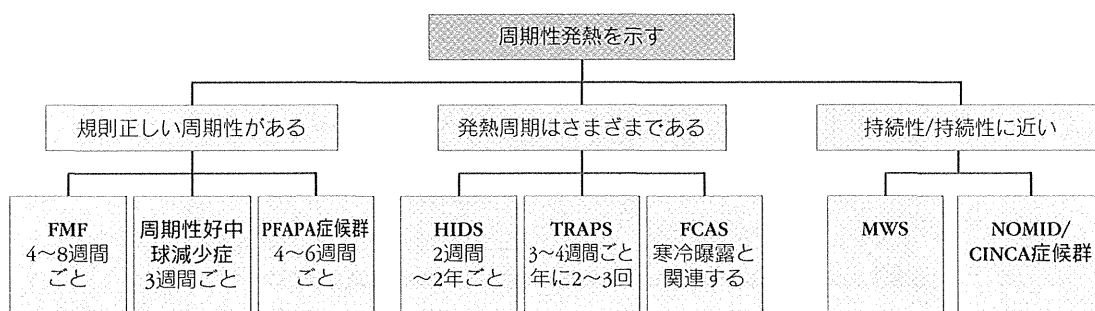


図4 発熱周期に基づいた自己炎症性疾患の診断フローチャート

FMF：家族性地中海熱、PFAPA：周期性発熱・アフタ性口内炎・咽頭炎・頸部リンパ節炎、HIDS：高IgD症候群、TRAPS：TNF受容体関連周期熱症候群、FCAS：家族性寒冷自己炎症性症候群、MWS：Muckle-Wells症候群、NOMID：新生児期発症多臓器炎症性疾患、CINCA：慢性乳児神経皮膚関節

(Wurster VM, et al. Periodic Fever syndromes. *Pediatr Ann* 2011 ; 40 : 48-54 より引用、一部改変)

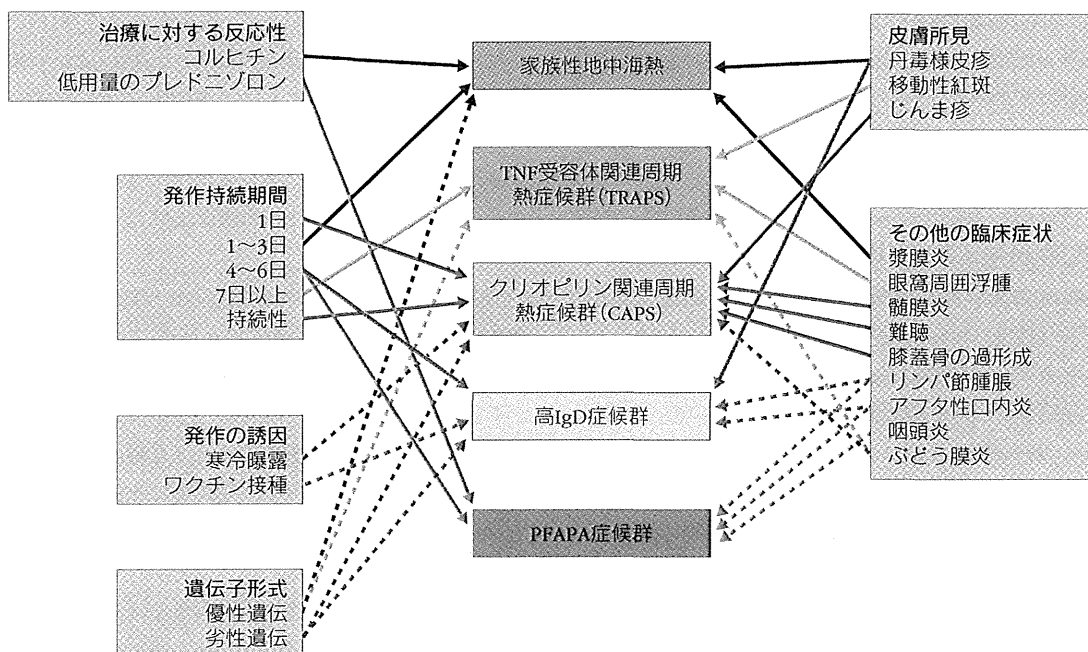
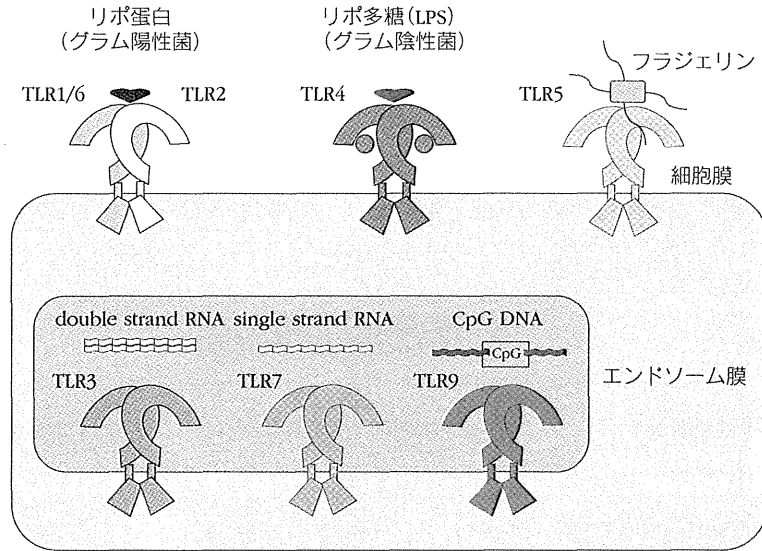


図5 自己炎症性疾患の臨床症状に基づいた診断フローチャート

PFAPA：周期性発熱・アフタ性口内炎・咽頭炎・頸部リンパ節炎

(Hoffman HM, et al. Recurrent febrile syndromes : what a rheumatologist needs to know. *Nat Rev Rheumatol* 2009 ; 5 : 249-256 より引用、一部改変)



【図6】 TLRファミリー分子とその特異的リガンド（病原体関連分子パターン）

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はリポ多糖（lipopolysaccharide : LPS）を認識し、TLR3は2本鎖RNAを認識する。また、C型レクチン受容体は真菌由来の分子パターンを認識する⁸⁾。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特異性が存在することになる。

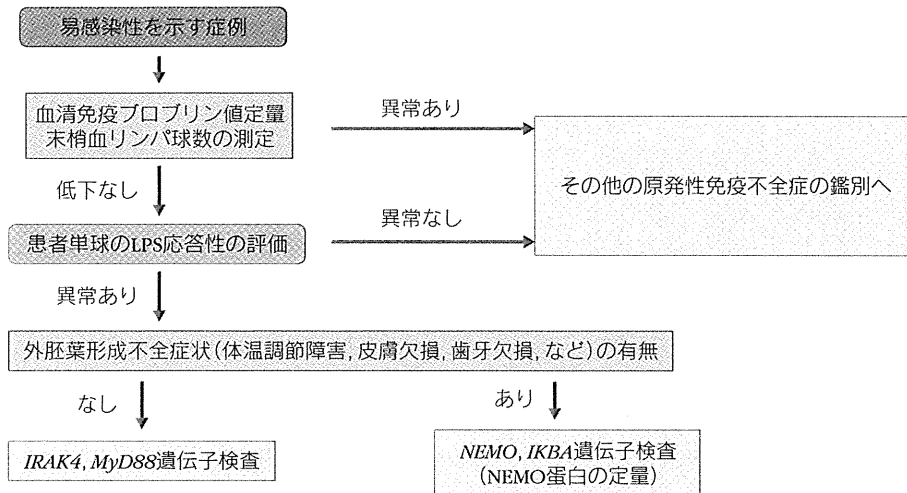
2011年のIUISによるPIDの分類で定義された自然免疫不全症では、肺炎球菌（*Streptococcus pneumoniae*）などの化膿性細菌、単純ヘルペスウイルス、ヒトパピローマウイルス、カンジダ（*Candida*）、トリパノソーマ原虫（*Trypanosoma*）にそれぞれ特異的に易感染性を示す疾患群が分類されている。そのため、個々の症例において反復感染する病原菌が特定できれば、診断は比較的容易であるが、中には複数の起炎菌に対する易感染性を示す疾患群もある。TLRファミリーはヒトではTLR1～TLR10まで存在し、TLR3以外の細胞内シグナル伝達経路は共有されている。TLRファミリーのシグナル伝達経路は複数のPAMPsを認識する経路であるため（図6）、TLRシグナル経路の異常による疾患ではその傾向が認められる。IRAK4欠損症およびMyD88欠損症では肺

炎球菌による侵襲性感染をきたすことが有名であるが、黄色ブドウ球菌（*Staphylococcus aureus*）やサルモネラ菌（*Salmonella*）、緑膿菌（*Pseudomonas aeruginosa*）、またまれにインフルエンザ桿菌（*Haemophilus influenzae*）などに対する感染も報告されている⁹⁾。EDA-IDでは、肺炎球菌、インフルエンザ桿菌、マイコバクテリアといった細菌に対する易感染性だけでなく、サイトメガロウイルスや単純ヘルペスウイルスといったウイルスに対する易感染性を示す。したがって、これらの疾患に対しては簡易な診断方法が必要である。

Takadaらがフローサイトメータを利用したIRAK4欠損症の迅速診断スクリーニング方法を提案している¹⁰⁾。この手法は理論上、MyD88欠損症患者も同定されると考えられる。また、われわれはこの手法がEDA-IDの診断に対しても有用であることを示している¹¹⁾。この手法を基盤にした自然免疫不全症の診断フローチャートを図7¹²⁾に呈示する。

●おわりに

自己炎症性疾患や自然免疫不全症は、自己抗体や免疫グロブリン値などのコマーシャルベースの検査では診断することができない。いずれの疾患も単一遺伝病（一部では責任遺伝子がいまだ解明されていないものも存在し、また複数の低浸透度の遺伝子多



【図7】 自然免疫不全症の診断フローチャート

(厚生労働省難治性疾患克服研究事業 IRAK4 欠損症研究班, 平成 23 年度研究報告書, 2012)

型の組み合わせで発症する非典型例も存在する)であるため、臨床像を注意深く観察し、最終的に遺伝子診断で確定することになる。

自然免疫の異常による疾患群はそれぞれ特異的な治療法があることが多い。たとえば、FMF にコルヒチンが著効することは FMF の診断基準にも含まれている項目であるし¹³⁾、CAPS では抗 IL-1 β 抗体が著効することが報告されている¹⁴⁾。IRAK4 欠損症では肺炎球菌ワクチン接種が感染予防にきわめて有効であるなど、これらの疾患を適切に確定診断することで適切な治療を行うことができる。

診断フローチャート (図 4, 図 5, 図 7) が日常診療の一助になることを期待している。

文献

- 1) McDermott MF, et al. Germline mutations in the extracellular domains of the 55 kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes. *Cell* 1999; **97**: 133-144
- 2) Ohnishi H, et al. Characterization of NLRP3 variants in Japanese cryopyrin-associated periodic syndrome patients. *J Clin Immunol* 2012; **32**: 221-229
- 3) 大西秀典, 他. 自然免疫の分子機構に基づいた自己炎症性症候群の診断へのアプローチ. *アレルギー* 2009; **58**: 1502-1512
- 4) Zonana J, et al. A novel X-linked disorder of immune deficiency and hypohidrotic ectodermal dysplasia is allelic to incontinentia

- pigmenti and due to mutations in IKK-gamma (NEMO). *Am J Hum Genet* 2000; **67**: 1555-1562
- 5) Glocker EO, et al. A homozygous CARD9 mutation in a family with susceptibility to fungal infections. *N Engl J Med* 2009; **361**: 1727-1735
- 6) Hoffman HM, et al. Recurrent febrile syndromes: what a rheumatologist needs to know. *Nat Rev Rheumatol* 2009; **5**: 249-256
- 7) Wurster VM, et al. Periodic Fever syndromes. *Pediatr Ann* 2011; **40**: 48-54
- 8) Kawai T, et al. Toll-like receptors and their crosstalk with other innate receptors in infection and immunity. *Immunity* 2011; **34**: 637-650
- 9) Picard C, et al. Clinical features and outcome of patients with IRAK-4 and MyD88 deficiency. *Medicine (Baltimore)* 2010; **89**: 403-425
- 10) Takada H, et al. Delayed separation of the umbilical cord in two siblings with Interleukin-1 receptor-associated kinase 4 deficiency: rapid screening by flow cytometer. *J Pediatr* 2006; **148**: 546-548
- 11) Ohnishi H, et al. A rapid screening method to detect autosomal-dominant ectodermal dysplasia with immune deficiency syndrome. *J Allerg Clin Immunol* 2012; **129**: 578-580
- 12) 厚生労働省難治性疾患克服研究事業 IRAK4 欠損症研究班. 平成 23 年度研究報告書. 2012
- 13) Livneh A, et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 1997; **40**: 1879-1885
- 14) Lachmann HJ, et al. Use of canakinumab in the cryopyrin-associated periodic syndrome. *N Engl J Med* 2009; **360**: 2416-2425

(大西秀典)

II 各論

③ 自然免疫不全症

1. 自然免疫不全症 総論

疾患全体の概念

病原体に対する哺乳類の生体防御システムは、自然免疫と獲得免疫の大きく二つに区分される。2011年のノーベル医学・生理学賞は自然免疫に関する受賞であったが、HoffmanらはショウジョウバエのToll遺伝子の同定、Beutlerらはグラム陰性菌の細胞膜構成成分であるリポ多糖 (lipopolysaccharide: LPS) を認識する受容体であるToll様受容体 (Toll-like receptor: TLR) 4の同定がそれぞれ評価されたものである。彼らの発見以後、わが国でもAkiraらによって、TLRファミリーをはじめとして種々のパターン認識受容体 (pattern recognition receptor: PRR) や、それらのシグナル伝達機構が詳細に明らかにされてきている。

一方、これら自然免疫の構成分子が明らかになるに伴い、その分子の異常、ヒトにおける遺伝子変異が相次いで報告されている (図)¹⁾²⁾。詳細は後述および、それぞれの疾患については各論でも述べられるが、IL-1受容体関連キナーゼ4 (interleukin-1 receptor associated kinase 4: IRAK4) や myeloid differentiation factor 88 (MyD88) はTLRシグナルを細胞内で仲介する主要な分子であり、それぞれ2003年、2008年にこれらの遺伝子欠損症が報告されている³⁾。また、TLRシグナル伝達経路の下流分子NEMO (I κ B kinase- γ ともよばれる) やI κ B α の遺伝子異常により、免疫不全症を伴う無汗性外胚葉形成異常症 (anhidrotic ectodermal dysplasia with immunodeficiency: EDA-ID) を発症することも明らかとなっている⁴⁾。TLRそれ自体の異常としては、TLR3およびそのシグナル伝達経路に関与する分子群の異常が単純ヘルペス脳炎発症と関連することが報告されてい

る⁵⁾。

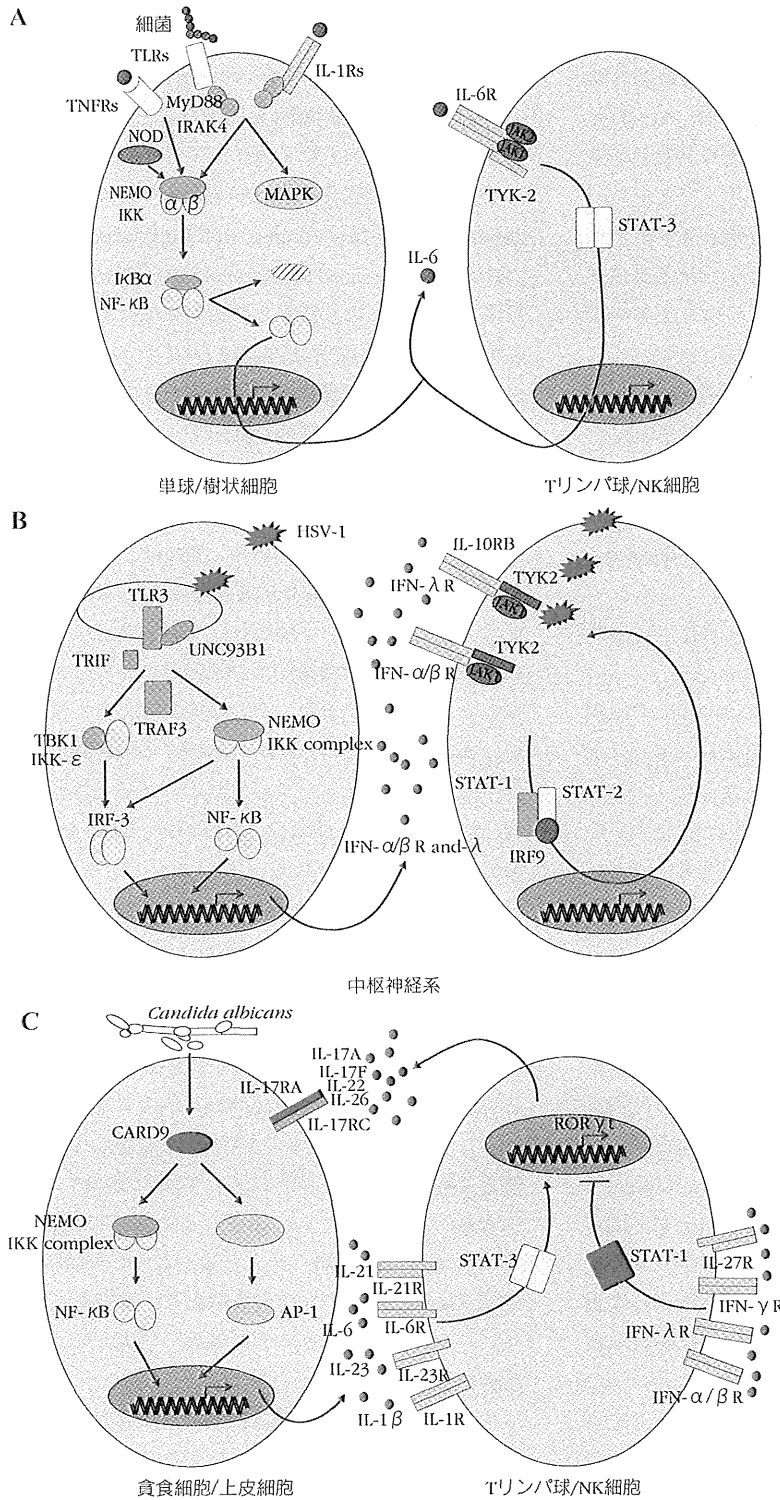
これら自然免疫不全症の特徴は、TLRに代表される自然免疫の受容体群それぞれが認識する病原体 (正確には病原体が有する分子構造パターン、pathogen-associated molecular patterns: PAMPs) に特異性があることに起因する。前述のとおり、TLR4はLPSを、TLR2はグラム陽性菌の細胞膜構成成分であるリポタイコ酸やペプチドグリカン、またTLR3は2本鎖RNAを認識する⁶⁾。したがって、自然免疫にかかわる分子の異常では、易感染性を示す病原体に特異性が存在することになる。

2011年度改訂のIUIS (International Union of Immunological Societies) による原発性免疫不全症国際分類⁷⁾で定義された自然免疫不全症では、肺炎球菌 (*Streptococcus pneumoniae*) などの化膿性細菌、単純ヘルペスウイルス、ヒトパピローマウイルス (human papillomavirus: HPV)、カンジダ、トリパノソ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た。これらについては後述するが、詳細は各論を参照されたい。

各疾患の概要

1. 免疫不全症を伴う無汗性外胚葉形成異常症 (NEMO異常症, I κ B α 異常症)

EDA-IDには現在、2種類の責任遺伝子が知られている。いずれもTLRシグナルやinterleukin (IL)-1受容体のみならず、tumor necrosis factor (TNF)- α 受容体、T細胞受容体、B細胞受容体などの細胞表面からのシグナルカスケードを経て炎症性サイトカイン産生を誘導する転写因子 nuclear factor (NF)- κ Bの活性化を調節する因子であるNF- κ B essential modulator (NEMO) およびI κ B α の遺伝子変異により発症



【図】 自然免疫不全症にかかわる分子群

A: TLRシグナル下流の分子群の遺伝子異常. *IRAK4*, *MyD88*, *NEMO*, *IKBA* が責任遺伝子として知られている

B: 単純ヘルペス脳炎への罹患に関連する遺伝子異常. *TLR3*, *UNC93B1*, *TRAF3*, *TRIF*, *NEMO*, *STAT1*, *TBK1* が報告されている

C: 慢性粘膜皮膚カンジダ症と関連する遺伝子異常. *IL-17RA*, *IL-17F*, *STAT1*, *CARD9* が報告されている

(A: Bustamante J, et al. Novel primary immunodeficiencies revealed by the investigation of paediatric infectious diseases. *Curr Opin Immunol* 2008; 20: 39-48 より引用, 一部改変/C: Boisson-Dupuis S, et al. Inborn errors of human *STAT1*: allelic heterogeneity governs the diversity of immunological and infectious phenotypes. *Curr Opin Immunol* 2012; 24: 364-378 より引用, 一部改変)

する。NEMO 異常症 (XL-EDA-ID, OMIM : 300291, 300584, 300301) は X 連鎖性遺伝を示し, $I\kappa B\alpha$ 異常症 (AD-EDA-ID, OMIM : 612132) は常染色体優性遺伝を示すため, それぞれ XL-EDA-ID, AD-EDA-ID とよばれる。TLR 経路以外の複数の免疫系が障害を受けるため, 肺炎球菌のみならずインフルエンザ桿菌 (*Haemophilus influenzae*) や非定型マイコプラズマ菌などに対する易感染性を示す。サイトメガロウイルスや Epstein-Barr (EB) ウイルスなどヘルペス属ウイルス感染症の重症化も報告されている。

臨床的には, 易感染性に加え, その病名のとおり外胚葉形成不全症状 (無汗症による体温調節障害, 粗な頭髪, 歯牙欠損など) から本疾患を疑うことになる。また NEMO 異常症, $I\kappa B\alpha$ 異常症いずれにおいても炎症性腸疾患 (inflammatory bowel disease : IBD) の発症が報告されている⁴⁾。

2. Myddosome 異常症 (IRAK4 欠損症, MyD88 欠損症)

TLR はそれぞれのリガンドである PAMPs を認識した後, Toll/interleukin-1 receptor (TIR) ドメインを含有する細胞内アダプター分子群と会合し, シグナル伝達が下流に進行する。TLR3 を除くすべての TLR は, アダプター分子 MyD88 と会合する。MyD88 は分子内に二つのドメイン領域 (デスドメインと TIR ドメイン) を有しており, 同様にデスドメインを有するキナーゼ蛋白 IRAK4 とデスドメイン同士の相互作用を介して, 結合, 多量体を形成する。この多量体を Myddosome とよんでいる⁸⁾。

IRAK4 欠損症 (OMIM : 607676), MyD88 欠損症 (OMIM : 612260) では, 遺伝子変異によりそれぞれの分子の蛋白発現, 安定性の不良, あるいは蛋白間相互作用の減弱によって, この Myddosome が形成されないことにより発症する。いずれも片アレルの変異のみでは発症せず, 常染色体劣性遺伝形式の疾患である。IRAK4 欠損症, MyD88 欠損症は肺炎球菌や黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*) といった化膿性細菌に対する易感染性を示し, ウイルスや真菌感染に対する易感染性は示さない。グラム陰性菌のうち緑膿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*) やサルモネラ菌 (*Salmonella*) といった侵襲性の強い菌に対しては重症感染症に進展することも多いが, 通常のグラ

ム陰性菌に対する易感染性は明らかではない。おそらくこの病原体特異性は, TLR シグナルの redundancy に起因するのではないかと推測している。グラム陰性菌由来の PAMPs を認識する TLR4 シグナル伝達には, TIR ドメイン含有アダプター分子群のうち MyD88 と Mal を利用する経路のほかに, TIR domain-containing adaptor inducing interferon- β (TRIF), TRIF-related adaptor molecule (TRAM) を利用する経路が存在するが, 一方でグラム陽性菌由来の PAMPs を認識する TLR2 シグナル伝達には MyD88 依存性経路以外の代替経路が存在しないため細胞表面での防衛機構が働かず, 容易に細胞内への病原菌の侵入を許すことになる。

また Myddosome 異常症の特徴のもう一つとして, 加齢による寛解があげられる。Picard らの報告によると, 8 歳以降では致死的重症感染症の罹患がみられなくなっている³⁾。おそらく, 獲得免疫系の発達により自然免疫の機能低下が補完されるのではないかと考えられているが, その機序にはいまだ謎が多い。興味深いことに, 最近, MyD88 の機能獲得型遺伝子変異が体細胞レベルで生じることで悪性リンパ腫を発症することが報告されており, 新たな oncogene としても注目されている⁹⁾。

3. (家族性) 単純ヘルペス脳炎 (UNC93B1 欠損症, TLR3 欠損症, TRAF3 欠損症, TRIF 欠損症, TBK1 欠損症)

ヒトの 10 種類の TLR ファミリーのうち, TLR1, TLR2, TLR4, TLR5, TLR6, TLR10 は細胞表面に存在し (PAMPs 認識後 internalization するものもあるが), おもに細菌由来の PAMPs を認識して免疫応答を惹起するが, 一方で TLR3, TLR7, TLR8, TLR9 は細胞内エンドソームに局在し, ウイルス核酸などを認識することが知られている。とくに TLR3 は 2 本鎖 RNA を認識する受容体であり, 神経系での発現によってウイルスが中枢神経系へ侵入することを防衛する機能を有している。

単純ヘルペス脳炎の家族内集積例の存在は以前から報告されていたが, TLR3 などをエンドソームへ運搬する役割をもつ分子である UNC93B1 の機能損失型遺伝子変異が, 単純ヘルペス脳炎発症と関連することが 2006 年に報告された (OMIM : 610551)。