

合併する免疫不全症

合併所見	遺伝形式	遺伝子変異	OMIM
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, 細菌性・ウイルス性感染症. X連鎖性血小板減少症はWASの軽症型である. X連鎖性好中球減少症はWASPのGTPase結合領域のミスセンス変異により生じる	XL	WAS	301000
小脳失調, 毛細血管拡張, 肺炎, リンパ網内系ほかの悪性腫瘍, α フェトプロテインの増加, X線高感受性, 染色体不安定性	AR	ATM	208900
軽度の小脳失調, 肺炎, 重度の放射線高感受性	AR	MRE11	604391
小頭症, 鳥様顔貌, リンパ腫, 固形がん, 放射線イオン化放射線感受性, 染色体不安定性	AR	NBS1	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	210900
顔面奇形, 巨舌症, 細菌・日和見感染症, 吸収不良症候群, 血球減少症, 悪性腫瘍, 1番, 9番, 16番の分枝染色体のDNA損傷	AR	DNMT3B, ZBTB24	242860
反復感染, カフェオレ斑, リンパ腫, 大腸癌, 脳腫瘍	AR	PMS2	600259
軽度の運動障害と学習障害, 軽度の顔面奇形, 低身長	AR	RNF168	611943
副甲状腺機能低下症, 動脈脈門錐幹奇形, 顔貌, 異常, 22q11.2(またはまれに10p)の大規模欠失(3Mb)	De novo defectまたはAD	22q11.2または10pの大規模欠失, TBX1	188400
骨幹端骨形成不全を伴う短肢小人症, 疎な毛髪, 骨髄不全, 自己免疫疾患, 易発がん性(リンパ腫, ほか), 精子形成不全, 腸管神経異形成	AR	RMRP	250250
低身長, 脊椎骨端異形成症, 子宮内発育遅延, 神経疾患, 細菌・ウイルス・真菌感染症, SCIDの病型もある, 骨髄不全症	AR	SMARCA1	242900
先天性魚鱗癬, 竹状毛, アトピー性体質, 易細菌感染増加, 成長障害	AR	SPINK5	256500
特徴的顔貌所見(広い鼻根), 湿疹, 骨粗鬆症, 病的骨折, 脊椎側彎, 乳歯脱落遅延・障害, 関節過伸展, 細菌感染(ブドウ球菌による皮膚, 肺膿瘍, 肺嚢胞), カンジダ感染症	AD Often de novo defect	STAT3	147060
筋骨格系の異常なし, 肺嚢胞なし, 細胞内寄生菌への易感染性(マイコプラズマ, サルモネラ), 真菌, ウイルス	AR	TYK2	243700
反復性呼吸器感染症, 重症ウイルス・ブドウ球菌感染症, がん発症リスクの増加, アナフィラキシーを伴う重症アトピー	AR	DOCK8	611521
中枢神経出血, 真菌・ウイルス感染症	AR		611432
肝中心静脈閉塞症, カリニ肺炎, CMV・カンジダに対する易感染性, 血小板減少症, 肝脾腫	AR	SP110	235550
子宮内胎児発達遅延, 小頭症, 爪異形成, 反復感染症, 消化管症状, 汎血球減少, NK細胞数減少, NK活性低下	XL	DKC1	305000
汎血球減少, 疎な頭髪, まつ毛, 著明な眼窩周囲毛細血管拡張症, 低形成・異形成爪	AR	NOLA2(NHP2), NOLA3(NOPI0)	224230
皮膚の網状色素亢進症, 異形成爪, 骨粗鬆症, 口腔粘膜の前がん病変である白板症, 掌蹠角化症, 貧血, 汎血球減少	AD	TERC, TERT, TINF2	127550
貧血, 好中球減少, 血小板減少	AD de novo	IKZF1	603023

表3 抗体産生不全症

疾患名	血清免疫グロブリン	合併所見	遺伝形式	変異遺伝子	OMIM
1. B細胞欠損を伴う低 γ グロブリン血症					
(a) BTK欠損症	ほとんどの患者ですべてのアイソタイプ低値、なかには検出可能な例もある	重症細菌感染症, pro-B細胞数正常	XL	<i>BTK</i>	300300
(b) μ heavy chain欠損症	すべてのアイソタイプ低値	重症細菌感染症, pro-B細胞数正常	AR	<i>IGHM</i>	147020
(c) $\lambda 5$ 欠損症*	すべてのアイソタイプ低値	重症細菌感染症, pro-B細胞数正常	AR	<i>IGLL1</i>	146770
(d) Ig α 欠損症*	すべてのアイソタイプ低値	重症細菌感染症, pro-B細胞数正常	AR	<i>CD79A</i>	112205
(e) Ig β 欠損症*	すべてのアイソタイプ低値	重症細菌感染症, pro-B細胞数正常	AR	<i>CD79B</i>	147245
(f) BLNK欠損症*	すべてのアイソタイプ低値	重症細菌感染症, pro-B細胞数正常	AR	<i>BLNK</i>	604615
(g) 胸腺腫を伴う免疫不全症	一つ以上のアイソタイプの低値	細菌, 日和見感染症, 自己免疫疾患, pro-B細胞数減少	なし	不明	
(h) 低 γ グロブリン血症を伴う骨髄異形成症	一つ以上のアイソタイプの低値	感染症; pro-B細胞数減少	さまざま	不明	
2. 低 γ グロブリン血症(2 アイソタイプ以上, B細胞数正常または低下)					
(a) 分類不能型免疫不全症(CVID)	IgG および IgA および/または IgM低値	臨床症状はさまざま, 多くは反復性感染, 一部は多クローン性リンパ増殖症, 自己免疫性血球減少, 肉芽腫を合併	さまざま		
(b) ICOS欠損症*	IgG および IgA および/または IgM低値		AR	<i>ICOS</i>	604558
(c) CD19欠損症*	IgG および IgA および/または IgM低値	糸球体腎炎の合併	AR	<i>CD19</i>	107265
(d) CD81欠損症*	IgG および IgA および/または IgM低値	糸球体腎炎の合併	AR	<i>CD81</i>	186845
(e) CD20欠損症*	IgG低値, IgM, IgA: 正常または高値		AR	<i>CD20</i>	112210
(f) TAC1欠損症	IgG および IgA および/または IgM低値	臨床症状はさまざま	ADまたはARまたは	<i>TNFRSF13B</i>	604907
(g) BAFF受容体欠損症*	IgG および IgM低値	臨床症状はさまざま	AR	<i>TNFRSF13C</i>	606269
3. 高IgM症候群(IgG, IgAの低下, IgMの正常または上昇を伴い, B細胞数正常)					
(a) CD40L欠損症	IgG および IgA 低値; IgM正常または高値; B細胞数正常または高値	日和見感染症, 好中球減少症, 自己免疫疾患	XL	<i>CD40LG</i>	300386
(b) CD40欠損症*	IgG および IgA低値; IgM正常または高値	日和見感染症, 好中球減少症, 自己免疫疾患	AR	<i>CD40</i>	109535
(c) AID欠損症	IgG および IgA 低値; IgM 高値	胚中心腫大を伴うリンパ節腫大	AR	<i>AICDA</i>	605257
(d) UNG欠損症	IgG および IgA 低値; IgM 高値	胚中心腫大を伴うリンパ節腫大	AR	<i>UNG</i>	191525
4. Igアイソタイプまたは軽鎖欠損症(B細胞数正常)					
(a) Ig重鎖変異と欠失	一つ以上のIgG および/または IgAサブクラス および IgEの欠損	無症候性のこともある	AR	<i>14q32</i> の変異または欠失	
(b) Ig・鎖欠損症*	すべての免疫グロブリンが鎖を軽鎖として持つ	無症候性	AR	<i>IGKC</i>	147200
(c) 選択的IgGサブクラス欠損症	一つ以上のIgGサブクラスの低値	通常無症候性; 一部は特定の抗原に対する抗体産生不全と反復性ウイルス・細菌感染症を伴う	さまざま	不明	
(d) IgA, IgGサブクラス欠損症	IgA低値, 一つ以上のIgGサブクラス低値	大部分は反復性細菌感染症	さまざま	不明	
(e) 選択的IgA欠損症	IgA低値/欠損	通常無症候性, 多糖類抗原に対する抗体産生不良による反復感染症をきたしうる; アレルギー, 自己免疫疾患の合併もみられる; ごく一部の症例でCVIDへの移行, あるいは家系内にCVID患者を認める	さまざま	不明	
5. 特異抗体欠損症(Ig値正常, B細胞数正常)	正常	特定の抗原に対する抗体産生不全	さまざま	不明	
6. 乳児一過性低 γ グロブリン血症(B細胞数正常)	IgG および IgA低値	ワクチン抗原に対する抗体産生は正常, 通常有意な感染症を伴わない	さまざま	不明	

*10例以下の報告しかない稀な疾患

性化障害によるSCID/CIDの報告もみられる²⁾。

また、胸腺上皮細胞の発生障害もT細胞の発生障害につながるため、SCID/CIDの表現型をとる。DiGeorge症候群や、Nudeマウスと同じ*FoxN1*遺伝子異常がその例である。主要組織適合抗原(major histocompatibility antigen; MHC)の異常は、クラスIの異常はCD8⁺T細胞の、クラスIIの異常はCD4⁺T細胞の減少につながり、SCID/CIDの表現型を呈する。

特徴的な症状を合併する 免疫不全症(表2)

Wiskott-Aldrich症候群は、アクチン細胞骨格をコントロールし、多くの細胞内シグナル伝達分子の足場となる機能を持つWASPをコードするWAS遺伝子の異常による疾患である。WASP蛋白は、造血幹細胞をはじめとする血球系の細胞でのみ発現している。WASは、血小板減少、アトピー性皮膚炎用の難治性湿疹、免疫不全症を3主徴とし、悪性腫瘍、自己免疫性疾患の合併が多いことでも知られる。ただ、蛋白を発現し、機能の低下をきたすような変異の場合、血小板減少のみ、あるいは、軽い湿疹、一過性の感染症にとどまる場合もあり、その場合、X連鎖性血小板減少症(XLT)と呼ぶ。WASP蛋白は通常、C末がG蛋白結合領域(GBD)に結合し、不活化しているが、活性化型G蛋白(CDC42-GTP)により、C末にアクチンが結合可能となり、アクチン重合化による運動や、貪食、免疫シナプス形成、膜受容体からのシグナル伝達などの活性化が行われる。このGBD領域のミスセンス変異により、恒常的にWASP蛋白が活性化された場合、好中球減少症と骨髄異形成症を呈するX連鎖性好中球減少症となる(WASにみられる症状はみられない)。したがって、WAS遺伝子変異は、その変異部位により異なる表現型を示す。また、WASP結合蛋白であるWASP interacting protein (WIP)遺伝子に変異を持つ女性患者でWASと同じ表現型を持つ例が報告された³⁾。WIPはWASP蛋白の安定性に寄与しており、その変異により、WASP蛋白発現も低下する。

奇形や神経系の異常、あるいは骨異常を合併する免疫不全症は、多くは免疫系のみならず多系統の臓器の発生やDNA修復などに影響を与え

る分子の遺伝子異常によるものである。

DNA修復にかかわる蛋白の異常症の場合、その多くが神経系の発達障害、あるいは奇形を合併する。毛細血管拡張性運動失調症(Ataxia-telangiectasia; AT)は、DNA損傷修復、細胞周期の制御をつかさどるATM遺伝子に変異をきたすために生じる疾患である。小脳失調、眼球結膜などの毛細血管拡張は少し年長になってから生じることがあり、易感染性が先にみられることもある。易感染性はV(D)J再構成異常、クラススイッチ異常、リンパ球減少などにより生じると考えられている。

ATMがリン酸化する*Mre11*, *NBS1*の変異により、AT類似の疾患であるAT様疾患(ATLD)、ナイミーヘン症候群をきたす。この2疾患の免疫不全症の程度はさまざまである。PMS2欠損症、Riddle症候群(*RNF168*遺伝子異常による)は、クラススイッチに伴うDNA損傷の修復障害により生じる疾患であり、そのほかの経路のDNA損傷修復にもかかわっているため、発癌の増加や発達障害などの症状をきたす。

ICF症候群はDNAのメチル化にかかわる*DNMT3B*の異常による小奇形、染色体異常を伴う疾患である。リンパ球減少や、低γグロブリン血症を伴い、易感染を呈する。昨年、ICF症候群を示す例で、*ZBTB24*遺伝子異常が報告されたが、そのメカニズムはまだ不明である⁴⁾⁵⁾。

免疫骨異形成症には、軟骨毛髪低形成症(cartilage hair hypoplasia; CHH)とShimke症候群がある。ミトコンドリアDNA合成時に生じるRNAおよび核内の前リボソームRNAを切断するエンドヌクレアーゼであるRNase MRPを構成するRNA成分をコードする*RMRP*遺伝子の異常により、低身長、細胞性免疫の低下、癌の多発を示すCHHをきたす。

先天性角化異常症(Dyskeratosis congenita)は、小頭症、爪異形成を呈する疾患で、*DKC1*遺伝子の異常が最も多いが、それ以外のテロメラーゼ複合体の構成成分(*TERC*, *TERT*など)の異常によっても発症する。重症例で汎血球減少を呈するものをHoyeraal-Hreidarsson症候群とよぶ。*DKC1*によるものもあるが、原因不明の場合もある。

高IgE症候群は、IgEの上昇を伴う湿疹と、皮膚、および肺のブドウ球菌による炎症反応を伴

表4 免疫制御

疾患名	末梢血 T 細胞数	末梢血 B 細胞数	血清免疫グロブリン
1. 色素脱失(白子症)を伴う免疫不全症			
(a) Chédiak-Higashi症候群	正常	正常	正常
(b) Griscelli症候群, type2	正常	正常	正常
(c) Hermansky-Pudlak症候群, type 2*	正常	正常	正常
2. 家族性血球貪食リンパ組織球増多症候群(FHL)			
(a) Perforin欠損症(FHL2)	正常	正常	正常
(b) UNC13D(Munc13-4)欠損症(FHL3)	正常	正常	正常
(c) Syntaxin 11欠損症(FHL4)	正常	正常	正常
(d) STXB2(Munc 18-2)欠損症(FHL5)	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)	正常	正常または減少	正常または低下
(b) XIAP欠損症, XLP2	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)			
(i) ALPS-FAS	CD4 ⁻ CD8 ⁻ double negative (DN) T 細胞増加	正常	正常または上昇
(ii) ALPS-FASLG	DN T 細胞増加	正常	正常
(iii) ALPS-CASP10*	DN T 細胞増加	正常	正常
(iv) CASP8欠損*	DN T 細胞軽度増加	正常	正常または低下
(v) 活性化N-Ras・活性化K-Ras異常*	DN T 細胞増加または正常	CD5 ⁺ B 細胞増加	正常
(vi) FADD 欠損症*	DN T 細胞増加	正常	正常
(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
(c) IPEX (多腺性内分泌不全症, 腸疾患を伴う伴性劣性免疫調節異常)	CD4 ⁺ CD25 ⁺ FOXP3 ⁺ 制御性 T 細胞欠損(および・または機能異常)	正常	IgA, IgE上昇
(d) CD25欠損症	正常~軽度減少	正常	正常
(e) ITCH欠損症*	不明(Itch欠損マウスではTh2偏倚)	不明(Itch欠損マウスではB細胞機能不全)	不明(Itch欠損マウスでは上昇)

*10例以下の報告しかない稀な疾患

わなない細菌感染症(冷膿瘍), カンジダに対する易感染症を特徴とする免疫不全症である。STAT3遺伝子のヘテロ異常の場合, 特徴的な顔貌所見, 病的骨折, 骨粗鬆症, 脊椎側彎, 乳歯脱落遅延, 関節過伸展といった骨格異常を伴い, 常染色体優性遺伝形式を示す。STAT3遺伝子の異常により, Th17細胞の発生が障害されることにより,

前述の免疫系の異常を呈する。一方, その上流のTyk2の両アレルの異常の場合, 筋骨格系の異常や肺嚢胞の形成はみられないが, IFN α / β の産生障害により, ウイルスへの易感染を, IFN γ の産生障害により, 細胞内寄生菌への易感染を呈する。DOCK8遺伝子の異常では, 重症アトピー性皮膚炎に加え, T, Bリンパ球の減少, Tリン

異常症

合併所見	遺伝形式	遺伝子変異	OMIM
部分白子症, 反復感染症, 遅発型原発性脳症, リンパ腫増加, 好中球減少, 巨大リソゾーム, NK, CTL活性低下, 急性期蛋白上昇	AR	<i>LYST</i>	214500
部分白子症, 急性期蛋白上昇, 一部の患者で脳症, NK, CTL活性低下	AR	<i>RAB27A</i>	607624
部分白子症, 出血傾向, 好中球減少, NK, CTL活性低下	AR	<i>AP3BP1</i>	608233
重症感染症, 遷延性発熱, 血球減少, 脾腫, 血球貪食, NK, CTL活性低下	AR	<i>PRF1</i>	603553
重症感染症, 遷延性発熱, 血球減少, 脾腫, 血球貪食, NK, CTL活性低下	AR	<i>UNC13D</i>	608898
重症感染症, 遷延性発熱, 脾腫, 血球貪食, NK活性低下・欠損	AR	<i>STX11</i>	603552
重症炎症, 発熱, 脾腫, 血球貪食, 腸疾患の可能性, NK・CTL活性低下, IL-2投与による部分的代償	AR	<i>STXBP2</i>	613101
EBV感染に伴い引き起こされる, 臨床的, 免疫学的異常(肝炎, 血球貪食症候群, 再生不良性貧血, リンパ腫), 異常あるいは低 γ グロブリン血症, NKT細胞低下あるいは減少	XL	<i>SH2D1A</i>	308240
EBV感染に伴い引き起こされる, 臨床的, 免疫学的異常(脾腫, 肝炎, 血球貪食症候群, 腸炎)	XL	<i>XIAP</i>	300635
脾腫, リンパ節腫脹, 自己免疫性血球減少, リンパ腫の合併, リンパ球アポトーシスの障害	AD (ARは稀で重症)	<i>TNFRSF6</i> (胚細胞性変異, 体細胞性変異)	601859
脾腫, リンパ節腫脹, 自己免疫性血球減少, リンパ球アポトーシスの障害	AD, AR	<i>TNFSF6</i>	134638
脾腫, リンパ節腫脹, 自己免疫疾患, リンパ球アポトーシスの障害	AD	<i>CASP10</i>	603909
脾腫, リンパ節腫脹, 反復性細菌, ウイルス感染症, リンパ球アポトーシスと活性化の障害, 低 γ グロブリン血症	AD	<i>CASP8</i>	607271
脾腫, リンパ節腫脹, 白血病, リンパ腫, IL-2除去後のリンパ球アポトーシスの障害	散発例	<i>NRAS</i> (胚細胞性変異)・ <i>KRAS</i> (体細胞性変異)	164790
機能的脾機能低下症, 反復性細菌, ウイルス感染症, 反復性脳症, 肝機能障害, リンパ球アポトーシスの障害	AR	<i>FADD</i>	613759
副甲状腺, 副腎, およびそれ以外の内分泌臓器を主な標的とした自己免疫疾患, 慢性カンジダ症, 歯牙エナメル低形成ほか	AR	<i>AIRE</i>	240300
自己免疫腸炎, 若年発症糖尿病, 甲状腺炎, 溶血性貧血, 血小板減少症, 湿疹	XL	<i>FOXP3</i>	304790
リンパ組織増殖症, 自己免疫疾患, T細胞増殖障害	AR	<i>IL2RA</i>	606367
多臓器自己免疫疾患, 慢性肺疾患, 成長障害, 発達遅延, 大頭症	AR	<i>ITCH</i>	613385

バク菌機能の低下や, IgMの低下を認め, 複合免疫不全症を合併しており, より重篤である⁶⁾.

抗体産生不全症(表3)

B細胞の発生異常, 機能異常により, 抗体産生不全症をきたすが, その障害部位により, B細胞欠損症, Igクラススイッチ不全症〔高IgM症候群

(hyper-IgM syndrome ; HIGM)], 分類不能型免疫不全症 (common variable immunodeficiency ; CVID)に大きく分けられる.

B細胞欠損症は, プレB細胞受容体のシグナル伝達にかかわる分子の異常により, 骨髄プレB細胞の発生障害をきたし, それにより, 末梢血B細胞の欠損と免疫グロブリンの低下を示す.

表5 貪食細胞

疾患名	障害細胞	機能障害
1. 好中球分化異常		
(a)重症先天性好中球減少症1型(SCN1)(ELANE欠損症)	好中球	骨髄分化能
(b)SCN2*(GFI1欠損症)	好中球	骨髄分化能
(c)SCN3(Kostmann症候群)	好中球	骨髄分化能
(d)SCN4(G6PC3欠損症)	好中球, 線維芽細胞	骨髄分化能, 走化能, 活性酸素産生能
(e)糖尿病1b型	好中球, 単球-マクロファージ	骨髄分化能, 走化能, 活性酸素産生能
(f)周期性好中球減少症	好中球	不明
(g)X連鎖性好中球減少症/骨髄異形成症候群*	好中球, 単球-マクロファージ	有糸分裂
(h)P14欠損症*	好中球, リンパ球, メラニン産生細胞	エンドソーム産生能
(i)Barth症候群	好中球	骨髄分化能
(j)Cohen症候群	好中球	骨髄分化能
(k)好中球減少症を伴う多形皮膚萎縮症	好中球	骨髄分化能, 活性酸素産生能
2. 遊走能異常		
(a)白血球接着異常症1型(LAD1)	好中球, 単球-マクロファージ, リンパ球, NK細胞	接着能, 走化能, エンドサイトーシス, T/NK細胞障害活性
(b)LAD2*	好中球, 単球-マクロファージ	ローリング, 走化能
(c)LAD3	好中球, 単球-マクロファージ, リンパ球, NK細胞	接着能, 走化能
(d)Mac2欠損症*	好中球	接着能, 走化能, 活性酸素産生能
(e) β -actin欠損症*	好中球, 単球-マクロファージ	移動能
(f)局在性若年性歯肉炎	好中球	Formylpeptide誘導走化能
(g)Papillon-Lefèvre症候群	好中球, 単球-マクロファージ	走化能
(h)特殊顆粒欠損症*	好中球	走化能
(i)Shwachman-Diamond症候群	好中球	走化能
3. 活性酸素産生異常		
(a)X連鎖性慢性肉芽腫症(CGD)	好中球, 単球-マクロファージ	殺菌能(活性酸素産生能)
(b-e)常染色体劣性CGD	好中球, 単球-マクロファージ	殺菌能(活性酸素産生能)
4. メンデル遺伝型マイコプラズマ易感染症(MSMMD)		
(a)IL-12 \cdot IL-23R1欠損症	リンパ球, NK細胞	IFN- γ 分泌
(b)IL-12p40欠損症	単球-マクロファージ	IFN- γ 分泌
(c)IFN- γ R1欠損症	単球-マクロファージ, リンパ球	IFN- γ 結合とシグナル伝達
(d)IFN- γ R2欠損症	単球-マクロファージ, リンパ球	IFN- γ シグナル伝達
(e)STAT1欠損症(常優型)*	単球-マクロファージ, リンパ球	IFN- γ シグナル伝達
(f)マクロファージgp91phox欠損症*	マクロファージのみ	殺菌能(活性酸素産生能)
(g)IRF8欠損症(常優型)*	CD1c ⁺ 骨髄系樹状細胞	CD1c ⁺ 骨髄系樹状細胞の分化
5. 他の欠損症		
(a)IRF8欠損症(常劣型)*	単球, 末梢血樹状細胞	血球減少
(b)GATA2欠損症(Mono MAC症候群)	単球, 末梢血樹状細胞, NK細胞, B細胞	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

*10例以下の報告しかない稀な疾患

異常症

合併所見	遺伝形式	遺伝子変異	OMIM
一部の症例で, 骨髄異形成症	AD	<i>ELANE</i>	202700
B/T リンパ球減少症	AD	<i>GFI1</i>	613107
一部の患者で高次脳機能, 神経学的障害	AR	<i>HAX1</i>	610738
先天性心疾患, 尿路性器奇形, 体幹, 四肢の静脈拡張症	AR	<i>G6PC3</i>	612541
空腹時低血糖, 乳酸アシドーシス, 高脂血症, 肝腫大	AR	<i>G6PT1</i>	232220
他の白血球, 血小板も周期性変動	AD	<i>ELANE</i>	162800
単球減少	XL	<i>WAS</i>	300299
低γグロブリン血症, CD8 ⁺ T細胞細胞障害活性低下, 部分白子症, 成長遅滞	AR	<i>ROBLD3</i>	610389
心筋症, 成長遅滞	XL	Tafazzin (<i>TAZ</i>)	302060
網膜症, 発達遅延, 顔面奇形	AR	<i>COH1</i>	216550
皮膚萎縮症, MDS	AR	<i>C16orf57</i>	604173
臍帯脱落遅延, 皮膚潰瘍, 歯周炎, 白血球増多症	AR	<i>INTGB2</i>	116920
LAD1と同様の症状の軽症型に加え, 血液型hh型, 精神成長発達遅滞	AR	<i>FUCT1</i>	266265
LAD1と同様の症状に加え, 出血傾向	AR	<i>KINDLIN3</i>	612840
創傷治癒遅延, 白血球増多症	AD	<i>RAC2</i>	602049
精神発達遅滞, 低身長	AD	<i>ACTB</i>	102630
歯周炎	AR	<i>FPR1</i>	136537
歯周炎, 一部の患者で掌蹠角化症	AR	<i>CTSC</i>	245000
二裂細胞核を持つ好中球	AR	<i>C/EBPE</i>	245480
汎白血球減少, 睪外分泌不全, 軟骨異形成症	AR	<i>SBDS</i>	260400
Kell式血液型遺伝子XKを含む欠損例では, McLeod表現型(有棘赤血球を伴う舞踏病)をとる	XL	<i>CYBB</i>	306400
	AR	<i>CYBA</i> (p22phox)	233690
	AR	<i>NCF1</i> (p47phox)	233700
	AR	<i>NCF2</i> (p67phox)	233710
	AR	<i>NCF4</i> (p40phox)	601488
細胞内寄生菌(マイコバクテリア, サルモネラ)に対する易感染性	AR	<i>IL12RB1</i>	601604
細胞内寄生菌(マイコバクテリア, サルモネラ)に対する易感染性	AR	<i>IL12B</i>	161561
細胞内寄生菌(マイコバクテリア, サルモネラ)に対する易感染性	AR, AD	<i>IFNGR1</i>	107470
細胞内寄生菌(マイコバクテリア, サルモネラ)に対する易感染性	AR	<i>IFNGR2</i>	147569
細胞内寄生菌(マイコバクテリア, サルモネラ)に対する易感染性	AD	<i>STAT1</i>	600555
マイコバクテリアのみに対する易感染性	XL	<i>CYBB</i>	306400
マイコバクテリアに対する易感染性	AD	<i>IRF8</i>	601565
マイコバクテリア, カンジダに対する易感染性骨髄増殖症	AR	<i>IRF8</i>	
マイコバクテリア, パピローマウイルスへの易感染症, ヒストプラズマ症, 肺胞蛋白症, MDS/AML/CMML	AD	<i>GATA-2</i>	137295
肺胞蛋白症	性染色体上の偽常染色体領域の両アレル変異による	<i>CSF2RA</i>	306250

表 6 自然免疫

疾患名	障害細胞	機能障害
1. 免疫不全を伴う無汗性外胚葉形成異常症 (EDA-ID)		
(a) X連鎖性EDA-ID (NEMO欠損症)	リンパ球+単球	NF- κ Bシグナル伝達経路
(b) 常染色体優性型EDA-ID*	リンパ球+単球	NF- κ Bシグナル伝達経路
2. IRAK4欠損症	リンパ球+単球	TIR-IRAKシグナル伝達経路
3. MyD88欠損症	リンパ球+単球	TIR-MyD88シグナル伝達経路
4. WHIM (Warts, Hypogammaglobulinemia, infections, Myelokathexis) 症候群	顆粒球+リンパ球	ケモカイン受容体CXCR4とそのリガンドCXCL12 (SDF-1) との反応性の上昇
5. 疣贅状表皮異形成	ケラチン細胞+白血球	
6. 単純ヘルペス脳炎 (HSE)*		
(a) TLR3欠損症*	中枢神経 (CNS) 細胞 および線維芽細胞	TLR3依存性IFN- α , - β , - λ 誘導
(b) UNC93B1欠損症	中枢神経 (CNS) 細胞 および線維芽細胞	UNC-93B依存性IFN- α , - β , - λ 誘導
(c) TRAF3欠損症	中枢神経 (CNS) 細胞 および線維芽細胞	TRAF3依存性IFN- α , - β , - λ 誘導
7. 真菌易感染症*	単核貪食細胞	CARD9シグナル伝達経路
8. 慢性粘膜皮膚カンジダ症 (CMCD)		
(a) IL-17RA欠損症*	Epithelial 細胞, fibroblasts, mononuclear phagocytes	IL-17RAシグナル伝達経路
(b) IL-17F欠損症*	T細胞	IL-17Fを含むダイマー
(c) STAT1活性化変異	T細胞	STAT1活性化変異によるIL-17産生T細胞 (Th17) 発生
9. トリパノソーマ病*		APOL-I

*10例以下の報告しかない稀な疾患

伴性劣性遺伝を示すブルトン型無 γ グロブリン血症は*BTK*遺伝子変異による疾患で、最も多い。そのほかに、IgM定常領域をコードする*IGHM*、代替軽鎖の一つである $\lambda 5$, B細胞受容体と複合体を形成し、シグナル伝達にかかわる*Ig α* , *Ig β* 、細胞内シグナル伝達分子である*BLNK*がその原因遺伝子として同定されている。昨年、さらに*PI3K-p85 α* 異常が報告された⁷⁾。また、汎血球減少あるいは低形成性骨髄異形成症候群 (MDS) を伴うB細胞欠損症として、*IKZF1*, *GATA2*の遺伝子異常が報告された⁸⁾⁹⁾。

HIGMは、免疫グロブリンのクラススイッチの異常により、IgM, IgD産生は可能であるが、IgG, IgA, IgEの産生ができない疾患である。IgM高値ではなく、正常値の例も少なくないので注意が必要である。*CD40L*遺伝子はX染色体上にあり、伴性劣性HIGMの原因遺伝子である。*CD40L*は活性化したヘルパーT細胞上に発現し、B細胞上の*CD40*に結合することでクラススイ

チを誘導する。また、樹状細胞、マクロファージに働き、その活性化を誘導したり、寄生虫に感染した胆管上皮細胞などに働き、アポトーシスを誘導する。したがって、その欠損では、クラススイッチ障害に起因する抗体産生不全症に伴う感染症に加え、ウイルス、真菌、原虫などに対する日和見感染もみられ、予後不良の理由となっている。*CD40*欠損症はきわめて稀だが、*CD40L*欠損と同様の表現型をとる。*AID*は*CD40*とサイトカインの刺激により、成熟B細胞で発現が誘導されるシチジン脱アミノ化酵素である。サイトカイン刺激により、IgMの定常領域の5'側のスイッチ領域が転写され、クロマチンがオープンになる。特定のサイトカイン刺激により特定のクラスのスイッチ領域のクロマチン領域がオープンになり、その両者のゲノムDNAのシチジンが*AID*により脱アミノ化されウリジンになる。ウリジンの塩基であるウラシルを取り除く酵素がUNGである。UNGにより生じた無塩基部位を

不全症

合併所見	遺伝形式	遺伝子変異	OMIM
無汗性外胚葉形成異常症+特異抗体産生不全(多糖類に対する抗体産生不全)+さまざまな感染症(好酸菌感染, 化膿菌感染症を含む)	XL	<i>IKBK</i>	300291, 300584, 300301
無汗性外胚葉形成異常症+T細胞障害 cell defect+さまざまな感染症	AD	<i>IKBA</i>	612132
さまざまな感染症(化膿菌感染症を含む)	AR	<i>IRAK4</i>	607676
細菌感染症(化膿菌感染症を含む)	AR	<i>MYD88</i>	612260
低 γ グロブリン血症, B細胞減少, 好中球減少, ヒトパピローマウイルス(HPV)感染症・尋常性疣贅	AD	<i>CXCR4</i>	193670
HPV-B1感染症, 皮膚癌	AR	<i>EVER1, EVER2</i>	226400
HSE	AD	<i>TLR3</i>	613002
HSE	AR	<i>UNC93B1</i>	610551
HSE	AD	<i>TRAF3</i>	
侵襲性カンジダ症, 末梢性皮膚真菌症	AR	<i>CARD9</i>	212050
CMCD	AR	<i>IL17RA</i>	605461
CMCD	AD	<i>IL17F</i>	606496
CMCD	AD	<i>STAT1</i>	614162
トリパノソーマ症	AD	<i>APOL-1</i>	603743

認識するエンドヌクレアーゼによりDNA二重鎖の切断が生じる。あるいは、MSH6をはじめとしたミスマッチ修復経路からもDNA二重鎖切断が生じる¹⁰⁾。IgMスイッチ領域とIgG, IgA, IgEスイッチ領域との間でDNA二重鎖切断が修復されるとクラススイッチが成立する。DNA二重鎖切断の修復には、非同相末端結合(non-homologous end joining; NHEJ)修復にかかわる分子が携わる。これらの分子は、免疫系以外でも働いているため、その障害は臓器発生異常による奇形や神経障害、V(D)J再構成異常によるSCID/CIDを呈しうる。HIGMには、原因不明の例も少なくない(HIGM4型)。

CVIDは、B細胞を末梢血中に認める抗体産生不全症で、通常IgMは低値であり、さらにIgG, IgAともに低値を示す。メモリーB細胞、抗体産生細胞(形質細胞)の分化障害によると考えられ、in vitroで末梢血やB細胞をCD40とIL4などのサイトカインで刺激した場合、クラススイッ

チし、IgE産生は可能なことが多い。発症年齢のピークは小児期(6歳前後)と成人期(20歳代)にみられる。原因遺伝子が判明している例は、今のところごくわずかである。B細胞の活性化(*CD19, CD20, CD81, CD27, PLC γ 2*)¹¹⁾⁻¹³⁾、および、CD40Lを介さないクラススイッチを誘導する分子(*TACI, BAFFR, ICOS*)がその原因として同定されている。*TACI*遺伝子変異を持つ患者の家族には、IgA欠損症を認める場合もある。そのほか、特定のアイソタイプやサブクラスなどの異常も知られているが、原因遺伝子の同定に至っているのはごく少数である。

免疫制御異常症(表4)

免疫系は自己と非自己の認識を行い、自己に対しては免疫寛容を誘導することで、自己を攻撃しないようにしている。免疫寛容には、胸腺でのT細胞の教育による中枢性と、制御性T細胞とFasを用いた末梢性があるが、それぞれの機能不全に

表7 自己炎

疾患名	障害細胞	機能障害
1. インフラマソーム分子欠損		
(a) 家族性地中海熱	成熟顆粒球, サイトカイン活性化単球	ピリンの産生減少がASC誘導IL-1処理と炎症を進行させ, 無症状の漿膜障害をひき起こす. マクロファージのアポトーシス減少
(b) 高IgD 症候群(メバロン酸キナーゼ欠損症)		コレステロール合成にかかわるメバロン酸キナーゼの欠損症. 疾患の病態生理は不明
(c) Muckle-Wells症候群	多核白血球, 単球	白血球のアポトーシスとNF- κ Bシグナル伝達とIL-1処理にかかわるクライオピリン欠損
(d) 家族性寒冷自己炎症性症候群	多核白血球, 単球	同上
5. 新生児期発症型多臓器炎症疾患 (NOMID) または乳児慢性神経皮膚関節症候群(CINCA)		
	多核白血球, 軟骨細胞	同上
2. 非インフラマソーム関連疾患		
(a) TNF受容体関連周期性症候群 (TRAPS)	多核白血球, 単球	TNF受容体の55kDサブユニットの変異に伴う細胞内受容体の停留またはTNFに結合する可溶性TNF受容体の減少による
(b) 早期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受容体変異によるTNFほかの前炎症性サイトカインの上昇による
(c) 化膿性無菌性関節炎, 壊疽性膿皮症, 瘡瘡 (PAPA) 症候群	造血細胞, 活性化T細胞で活性化	アクチン再構成の障害による炎症反応時の生理的シグナル伝達の異常による
(d) Blau 症候群	単球	Mutations in nucleotide binding site of CARD15のヌクレオチド結合領域の変異により, リポ多糖体とNF- κ Bシグナル伝達の障害を生じることによると考えられる
10. 慢性反復性多単性骨髄炎・先天性異形成貧血 (Majeed 症候群)*		
	好中球, 骨髄細胞	不明
11. DIRA(インターロイキン1受容体拮抗分子欠損症)*		
	多核白血球, 単球	IL1受容体拮抗分子の異常により, IL1の作用が持続することによる

*10例以下の報告しかない稀な疾患

より免疫系の制御異常が生じる。転写因子AIREは胸腺上皮細胞における自己抗原発現によるT細胞教育により, 中枢性免疫寛容に寄与しているが, その遺伝子異常によりAPECEDを呈する。自己免疫性内分泌疾患と慢性皮膚粘膜カンジダ症(chronic mucocutaneous candidiasis ; CMC)がその症状であるが, CMCは, IL17, IL23に対する自己抗体により, 局所免疫を担うTh17の機能不全を生じることがその原因であることが明らかにされている。末梢性の免疫寛容の破綻は, 制御性T細胞の発生をつかさどる転写因子FOXP3の変異によるimmunodysregulation polyendocrinopathy enteropathy X-linked syndrome (IPEX) でみられる。また, 自己反応性のリンパ球は, Fas-FasLを介した

アポトーシスにより死滅するが, この経路の異常(Fas, FasL, CASP8, CASP10, FADD)である自己免疫性リンパ増殖症候群(ALPS)では, 自己免疫疾患(特に自己免疫性血球減少)と肝脾腫, リンパ節腫脹がみられる。この症候群は, 胚細胞変異での報告が多いが, Fasの体細胞変異でもALPSがみられることがわかっている。また, 同様の症状を呈する疾患として, N-Rasの胚細胞変異, K-Rasの体細胞変異での報告もみられているが, こちらの疾患(Ras associated lymphoproliferative disease ; RALD)では, CD4⁻CD8⁻細胞の増加が必ずしも認められない点でALPSと異なっている¹⁴⁾。

NK細胞, CD8⁺T細胞は, 感染防御などの際に, パーフォリン, グランザイムなどを含む顆粒

症性疾患

合併所見	遺伝形式	遺伝子変異	OMIM
反復性発熱，漿膜炎，コルヒチン反応性の炎症反応，血管炎と炎症性腸疾患に罹患しやすい	AR	<i>MEFV</i>	249100
IgD高値を伴う周期性発熱と白血球増多	AR	<i>MVK</i>	260920
じんましん，神経性難聴，アミロイドーシス	AD	<i>CIAS1(PYPAF1/NALP3)</i>	191900
非痒痒性蕁麻疹，関節炎，寒冷刺激後の悪寒，発熱，白血球増多	AD	<i>CIAS1</i> <i>NLRP12</i>	120100
新生児発症の発疹，慢性髄膜炎，熱と炎症反応を伴う関節症状	AD	<i>CIAS1</i>	607115
反復性発熱，漿膜炎，発疹，眼あるいは関節炎	AD	<i>TNFRSF1A</i>	142680
早期発症腸炎，腸瘻，肛門周囲膿瘍，慢性毛のう炎	AR	<i>IL-10</i> <i>IL10RA</i> <i>IL10RB</i>	146933
破壊性関節炎，炎症性発疹，筋炎	AD	<i>PSTPIP1(C2BP1)</i>	604416
ぶどう膜炎，肉芽腫性滑膜炎，屈指症，発疹，脳神経症状，30%がクローン病を発症	AD	<i>NOD2(CARD15)</i>	186580
慢性反復性多巣性骨髄炎，輸血依存性貧血，皮膚炎症性疾患	AR	<i>LPIN2</i>	609628
無菌部に生じる新生児発症の多発性骨髄炎，骨周囲炎，膿疱症	AR	<i>IL1RN</i>	612852

を放出することで，感染細胞などを傷害する．したがって，脱顆粒の機構に異常があると，さらにT細胞などを活性化させるべく，マクロファージから，炎症性サイトカインが放出され続け，それにより，リンパ球がさらに活性化することで，発熱，毛細血管漏出症候群(capillary leak syndrome)，肝脾腫，リンパ節腫脹，血球貪食症候群をきたすという悪循環に陥る．これが，家族性血球貪食リンパ組織球増多症候群(familial hemophagocytic lymphohistiocytosis ; FHL)である．パーフォリン，Munc13-4, Syntaxin11, Munc18-2がその原因遺伝子として同定されているが，原因不明の例も少なくない．また，Chediack-Higashi症候群(*LYST*遺伝子)，Griscelli症候群 2 型(*Rab27a*遺伝子)，

Hermansky-Pudlak症候群 2 型(*AP3*遺伝子)は，メラニン細胞でも脱顆粒にかかわる分子の異常であるため，部分白子症を合併する．

NKT細胞の欠失を伴うリンパ増殖症候群である伴性劣性リンパ増殖症候群(X-linked lymphoproliferative syndrome ; XLP)は，*SAP*(XLP-1)，*XIAP*(XLP-2)遺伝子の異常による疾患である．EBウイルスによる伝染性単核症の重症化などの日和見感染と，異常γグロブリン血症(低あるいは高γグロブリン血症)，リンパ節腫脹，肝脾腫を認め，汎血球減少をきたす例もある．原因不明の例(XLP様疾患)も存在する．詳細なメカニズムは，まだ明らかではない．

表 8 補体

疾患名	機能障害
C1q欠損症	補体価CH50欠損, 膜侵襲複合体作用不全, 免疫複合体分解障害, アポトーシス細胞の除去障害
C1r欠損症	補体価CH50欠損, 膜侵襲複合体作用不全, 免疫複合体分解障害
C1s欠損症	補体価CH50欠損
C4欠損症	補体価CH50欠損, 膜侵襲複合体作用不全, 免疫複合体分解障害, 一部の患者で, 多糖類抗原に対する体液性免疫反応の欠損
C2欠損症	補体価CH50欠損, 膜侵襲複合体作用不全, 免疫複合体分解障害
C3欠損症	補体価CH50, AP50欠損, 膜侵襲複合体作用不全, 殺菌活性障害, 体液性免疫反応の欠損
C5欠損症	補体価CH50, AP50欠損, 膜侵襲複合体作用不全, 殺菌活性障害
C6欠損症	補体価CH50, AP50欠損, 膜侵襲複合体作用不全, 殺菌活性障害
C7欠損症	補体価CH50, AP50欠損, 膜侵襲複合体作用不全, 殺菌活性障害
C8a欠損症	補体価CH50, AP50欠損, 膜侵襲複合体作用不全, 殺菌活性障害
C8b欠損症	補体価CH50, AP50欠損, 膜侵襲複合体作用不全, 殺菌活性障害
C9欠損症	補体価CH50, AP50低下, 膜侵襲複合体作用不全, 殺菌活性障害
C1 inhibitor欠損症	C4, C2の消費を伴う補体系路の自発的活性化, 高分子量キニノーゲンからのブラディキニンの生成を伴う内因系凝固系の自発的活性化
Factor B 欠損症	C3の消費を伴う補体第2経路活性化障害
Factor D 欠損症	補体価AP50の欠損
Properdin欠損症	補体価AP50の欠損
Factor I 欠損症	C3の消費を伴う補体第2経路自発的活性化
Factor H 欠損症	C3の消費を伴う補体第2経路自発的活性化
MASP1欠損症	胚細胞の遊走にかかわるシグナル伝達の潜在的障害
3MC 症候群	胚細胞の遊走にかかわるシグナル伝達の潜在的障害
COLEC11欠損症	胚細胞の遊走にかかわるシグナル伝達の潜在的障害
MASP2 欠損症*	レクチン経路による補体活性化障害
Complement Receptor 3 (CR3) 欠損症	表5のLAD1を参照
Membrane Cofactor Protein (CD46) 欠損症	補体第2経路の抑制因子の欠損, C3b結合減少
Membrane Attack Complex Inhibitor (CD59) 欠損症	補体の関与した溶血反応に対する易活性化
発作性夜間血色素尿症	補体関連溶血反応
Ficolin 3 欠損症*	Ficolin 3 経路による補体価の欠損

*10例以下の報告しかない稀な疾患

貪食細胞異常症(表5)

貪食細胞には, 大きく分けて好中球などの顆粒球と, 単球・マクロファージがあり, 疾患分類もそれに沿って行われている。

顆粒球のうち, 好中球の減少症は免疫不全症として認識される。重症先天性好中球減少症

(severe congenital neutropenia ; SCN)のうち, 最も多いのは好中球エラストラーゼ(*ELA2/ELANE*)の異常症である。常染色体優性遺伝あるいはde novoの片アリル変異で発症する。初発症状として, 新生児期の細菌感染症や臍帯脱落遅延, 肛門周囲膿瘍や皮下膿瘍, 中耳炎がみられる。変異部位によっては軽症型の周期性好中球減少症

欠損症

合併所見	遺伝形式	遺伝子変異	OMIM
SLE様症候群, リウマチ疾患, 感染症	AR	<i>CIQA, CIQB, CIQC</i>	120550 ; 601269 ; 120575
SLE様症候群, リウマチ疾患, 多系統の自己免疫疾患, 感染症	AR	<i>CIr</i>	216950
SLE様症候群, 多系統の自己免疫疾患	AR	<i>CI s</i>	120580
SLE様症候群, リウマチ疾患, 感染症, C4A : SLE, 1型糖尿病 C4B : 細菌性髄膜炎	AR	<i>C4B, C4C</i>	120810 ; 120820
SLE様症候群, 血管炎, 動脈硬化, 多発筋炎, 化膿性感染症, 糸球体腎炎	AR	<i>C2</i>	217000
致死的化膿性感染症, SLE様症候群, 糸球体腎炎, 非典型溶 血性尿毒症性症候群(aHUS5), 一部のSNPsは加齢による黄斑 変性と関係	AR	<i>C3</i>	120700
ナイセリア感染症, SLE	AR	<i>C5a</i> または <i>C5b</i>	120900
ナイセリア感染症, SLE	AR	<i>C6</i>	217050
ナイセリア感染症, SLE, 血管炎	AR	<i>C7</i>	217070
ナイセリア感染症, SLE	AR	<i>C8</i>	120950
ナイセリア感染症, SLE	AR	<i>C8</i>	120960
ナイセリア感染症(C5, C6, C7, C8欠損症より関与は少ない)	AR	<i>C9</i>	120940
遺伝性血管神経性浮腫	AD	<i>C1INH</i>	606860
重症ナイセリア感染症, 非典型溶血性尿毒症性症候群(aHUS4), 一部のSNPsは若年の黄斑変性と関係	AR	<i>CFB</i>	138470
重症ナイセリア感染症	AR	<i>CFD</i>	134350
重症ナイセリア感染症	XL	<i>PFC</i>	312060
反復性化膿菌感染症, 糸球体腎炎, SLE, 溶血性尿毒症性症 候群(aHUS3), 一部のSNPsは重症子癇と関連	AR	<i>CFI</i>	610984
溶血性尿毒症性症候群(aHUS1), 膜性増殖性糸球体腎炎, ナ イセリア感染症, 一部のSNPsは重症子癇と関連	AR	<i>CFH</i>	609814
顔面奇形, 口唇・口蓋裂, 頭蓋骨癒合, 学習障害, 泌尿器, 四肢, 尿管腎臓奇形	AR	<i>MASPI</i>	600521
顔面奇形, 口唇・口蓋裂, 頭蓋骨癒合, 学習障害, 泌尿器, 四肢, 尿管腎臓奇形	AR	<i>CL-K1</i>	612502
化膿菌感染, 炎症性肺疾患	AR	<i>MASP2</i>	605102
—	AR	<i>INTGB2</i>	116920
糸球体腎炎, 非典型的溶血性尿毒症性症候群(aHUS3), 一部 のSNPsは重症子癇と関連	AD	<i>MCP</i>	120920
溶血性貧血, 血栓症	AR	<i>CD59</i>	107271
反復性血色素尿, 腹痛, 平滑筋ジストニア, 易疲労感, 血栓 後天性X連鎖性		<i>PIGA</i>	300818
反復性重症化膿菌感染症(通常肺), 肺炎球菌多糖体に対する 特異抗体産生低下	AR	<i>FCN3</i>	604973

となる。約3週間隔で好中球減少症を生じ、それによって細菌感染症をきたす。

SCNは、最初の報告例からKostmann症候群とも呼ばれてきたが、その原因遺伝子はHAX1であることが判明した。HAX1遺伝子異常を持つ場合、神経病変(てんかん、精神運動発達遅滞、発達障害など)を合併する例が多いこともわかった。HAX1

は、ミトコンドリアの機能に関係しており、その異常により、発生中の細胞にアポトーシスが起きやすくなるために種々の症状が生じると考えられている。

そのほか、少数例のSCN患者で原因遺伝子がいくつか同定されている。

好中球機能には大きく、遊走能、貪食能、殺

菌能があり、その機能異常によっても免疫不全症をきたす。遊走能異常としては、接着因子であるβ2インテグリンの異常により生じる白血球接着異常症1型が知られている。接着能の異常のため末梢血白血球数は増多するが、主に細菌への易感染性を示す。そのほかの類縁疾患では、多系統の臓器に影響がでるため、多彩な合併症がみられる。貪食能単独の異常は知られていない。好中球、マクロファージにおける殺菌には、活性酸素産生複合体が用いられており、それぞれの分子異常により免疫不全症である慢性肉芽腫症をきたす。慢性肉芽腫症では、好中球機能低下による細菌感染症とマクロファージ機能低下による真菌感染、抗酸菌感染と、殺菌が不十分なことによる炎症反応の持続に伴う炎症性腸疾患、肉芽腫形成などがみられる。反応性に免疫グロブリンの増多がよくみられる。

マクロファージの機能異常は抗酸菌をはじめとする細胞内寄生菌(サルモネラ、リステリアなど)に対する易感染性を示し、MSMDと呼ばれる。インターフェロンγとその受容体、およびその下流のSTAT1,あるいはIL12とその受容体に異常があると、細胞内寄生菌に対しては十分な殺菌ができず、持続感染症、あるいは重症感染症をきたすが、そのほかの感染症には易感染性を示さない。

また、マクロファージ、樹状細胞が欠損する疾患も同様の症状をきたす。転写因子*IRF8*は、ヘテロ変異の場合、骨髄系樹状細胞(myeloid dendritic cell ; mDC)の欠損をきたし、MSMDを呈するが、ホモ変異では、形質細胞様樹状細胞(plasmacytoid dendritic cell ; pDC)、単球の欠損も合併し、カンジダへの易感染性や、骨髄増殖症候群をきたすことが報告された¹⁵⁾。また、*GATA2*のヘテロ変異では、mDC, pDCに加え、単球、組織マクロファージ、B細胞、NK細胞も欠損し、半数程度の症例では骨髄異形成症候群・急性骨髄性白血病を発症する¹⁶⁾。MSMDに加え、ウイルスに対する易感染性を呈するのが特徴である。Emberger症候群(骨髄異形成を伴う原発性リンパ浮腫)を呈する例もあり¹⁷⁾、易感染性を示さず、骨髄異形成・白血病を呈する症例も報告されている¹⁸⁾。

自然免疫不全症(表6)

貪食細胞は、細胞性の自然免疫を、補体は体液性の自然免疫を担い、病原体に対する即時の非特異的な防御を担っているが、病原体やその構成成分を直接認識する受容体(TLRなど)とそのシグナル伝達の異常、および局所免疫を担うヘルパーT細胞の一群であるTh17の異常により、炎症反応を十分に惹起できず、比較的限られた病原体に対する易感染性を呈することが知られるようになった。これらの疾患が自然免疫不全症に分類される。

TLR1, 2, 4, 5, 6に共通するシグナル伝達分子である、MYD88およびIRAK4の異常により、肺炎球菌、緑膿菌などの化膿菌に対する易感染性を示し、致死的髄膜炎、敗血症をきたしうる。しかし、8歳以降は比較的感染症への罹患が減ってくる。このことから、自然免疫系が幼少期に、より必須であり、獲得免疫系の発達により補完されていくことがわかる。さらに、下流のNEMO, IκBαの異常では、外胚葉の形成にかかわるEDA受容体のシグナルも障害されるため、円錐菌、毛髪減少、発汗低下によるうつ熱、爪の異形成、部分白子症などの外胚葉形成不全による症状も認める。

細胞内病原体由来の二重鎖RNAの受容体であるTLR3、およびその下流の分子であるUNC93B1, TRAF3, TRIF, TBK1の異常により、単純ヘルペス脳炎に罹患しやすくなる^{19)~21)}。これは、TLR3経路の異常により、神経細胞特異的に単純ヘルペスウイルス(HSV)を認識することができなくなり、神経細胞でのIFNα/βの分泌が不良となるため、増殖を抑えられなくなることによる。ほかの細胞では、側副経路の存在のため、播種性HSV感染症にならないとされる。

また、真菌を認識する*Dectin1*の下流分子である*CARD9*の異常により真菌に対する易感染性を呈する。

Th17が分泌するIL17は、炎症性サイトカインである、IL1, IL6, TNFαなどの分泌や、IL8などのケモカインの分泌を促し、好中球の遊走を含む炎症を皮膚、粘膜局所で惹起するサイトカインである。そのため、IL17Fとその受容体であるIL17Rの異常により、皮膚粘膜表面の常在菌であるカンジダに対する易感染性を示す慢性皮膚

粘膜カンジダ症 (chronic mucocutaneous candidiasis disease ; CMCD) をきたす²²⁾。また, STAT3 の異常による高IgE症候群 (後述) では, Th17 の発生の障害がみられるが, 皮膚粘膜のカンジダに対する易感染性を示すことで知られている。STAT1は, STAT3の活性化を抑えるため, その恒常的活性化によりTh17の発生が阻害され, やはりCMCDの原因となることが報告された²³⁾²⁴⁾。

ケモカイン受容体であるCXCR4の変異は, 好中球, B細胞の遊走を阻害し, 好中球減少, 低 γ グロブリン血症をきたすWHIM症候群 (warts, hypogammaglobulinemia, immunodeficiency, myelokathexis) を呈する。WHIM症候群では, HPVに対する易感染性を呈するが, EVER1/2の異常では, 表皮側の異常によりHPVに対する易感染性が生じ, 疣贅状表皮異形成症となる。

自己炎症性疾患 (表 7)

自己炎症性疾患は, 病原体の存在なしに, 炎症反応が周期的, あるいは持続的に起きる疾患群であり, 比較的新しい疾患概念であるが, 疾患としての記載は100年以上前に遡る。自己炎症性疾患は, インフラマソーム関連とそれ以外の大きく2つに分類されている。インフラマソームは, 病原体あるいは細胞内外のストレスによって生じる物質を認識するパターン認識受容体と, 炎症性サイトカイン前駆体を活性化させる酵素を含む蛋白複合体である。パターン認識受容体であるクリオピリンをコードする*NLRP3* (別名, *CIAS1*) 遺伝子の異常は, その程度により3種類の疾患の原因となる。最重症は, 新生児期発症型多臓器炎症疾患 (NOMID) または乳児慢性神経皮膚関節症候群 (CINCA) と呼ばれる, 乳児期からの不明熱と持続性髄膜炎に皮膚症状を合併する症候群である。Muckle-Wells症候群は, 神経性難聴, 持続する炎症によるアミロイドの沈着によるアミロイドーシスがみられる。皮膚症状としては, 慢性蕁麻疹様発疹がみられる。主に皮膚症状のみみられる家族性寒冷蕁麻疹も*NLRP3*遺伝子変異による疾患である。クリオピリンは, ピリンを介して, caspase1を活性化し, IL1などの炎症性サイトカインの産生を誘導するが, ピリンをコードする*MEFV*遺伝子の変異による疾患が, 家族性地中海熱である。

ピリンの産生減少はインフラマソームの恒常的活性化につながる。また, 高IgD症候群の原因はコレステロールの代謝にかかわるメバロン酸キナーゼ (MVK) であることが明らかになっているが, その機序は明らかではない。

TNF α 受容体, IL1受容体, IL10, IL10Rの変異や, シグナル伝達物質の変異によっても, インフラマソームを介さない自己炎症性疾患が生じる。

補体欠損症 (表 8)

補体の主な働きは, 古典経路, 第二経路, あるいはレクチン経路を介して, 膜侵襲複合体 (membrane attack complex) により, グラム陰性桿菌を溶菌させることにあるため, その各成分 (C1-9) の欠損により, グラム陰性桿菌, 特に髄膜炎菌への易感染性をきたす。また, 補体の活性化成分は, オプソニン化にかわり好中球によるグラム陽性球菌の貪食を助ける役割もしているため, グラム陽性球菌への易感染性も生じうる。さらに, 補体成分によっては, 補体の過度な活性化を抑える働きをしているため, その欠損により自己免疫様疾患 (SLE様疾患, 糸球体腎炎, 非典型溶血性尿毒症など) や遺伝性血管性浮腫 (*C1INH*異常症) をきたす。

文 献

- 1) Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, et al. Primary immunodeficiency diseases : an update on the classification from the international union of immunological societies expert committee for primary immunodeficiency. *Front Immunol* 2011 ; 2 : 54.
- 2) Gorska MM, Alam R. A mutation in the human Uncoordinated 119 gene impairs TCR signaling and is associated with CD4 lymphopenia. *Blood* 2012 ; 119 : 1399.
- 3) Lanzi G, Moratto D, Vairo D, et al. A novel primary human immunodeficiency due to deficiency in the WASP-interacting protein WIP. *J Exp Med* 2012 ; 209 : 29.
- 4) de Greef JC, Wang J, Balog J, et al. Mutations in ZBTB24 are associated with immunodeficiency, centromeric instability, and facial anomalies syndrome type 2. *Am J Hum Genet* 2011 ; 88 : 796.

- 5) Chouery E, Abou-Ghoch J, Corbani S, et al. A novel deletion in ZBTB24 in a Lebanese family with immunodeficiency, centromeric instability, and facial anomalies syndrome type 2. *Clin Genet* 2011 Sep 9. doi: 10.1111/j.1399-0004.2011.01783.x. [Epub ahead of print].
- 6) Zhang Q, Davis JC, Lamborn IT, et al. Combined Immunodeficiency Associated with DOCK8 Mutations. *N Engl J Med* 2009 ; 361 : 2046.
- 7) Conley ME, Dobbs AK, Quintana AM, et al. Agammaglobulinemia and absent B lineage cells in a patient lacking the p85 α subunit of PI3K. *J Exp Med* 2012 ; 209 : 463.
- 8) Goldman FD, Gurel Z, Al-Zubeidi D, et al. Congenital pancytopenia and absence of B lymphocytes in a neonate with a mutation in the *ikaros* gene. *Pediatr Blood Cancer* 2012 ; 58 : 591.
- 9) Hsu AP, Sampaio EP, Khan J, et al. Mutations in GATA2 are associated with the autosomal dominant and sporadic monocytopenia and mycobacterial infection (MonoMAC) syndrome. *Blood* 2011 ; 118 : 2653.
- 10) Gardès P, Forveille M, Alyanakian M-A, et al. Human MSH6 deficiency is associated with impaired antibody maturation. *J Immunol* 2012 ; 188 : 2023.
- 11) van Zelm MC, Smet J, Adams B, et al. CD81 gene defect in humans disrupts CD19 complex formation and leads to antibody deficiency. *J Clin Invest* 2010 ; 120 : 1265.
- 12) van Montfrans JM, Hoepelman AIM, Otto S, et al. CD27 deficiency is associated with combined immunodeficiency and persistent symptomatic EBV viremia. *J Allergy Clin Immunol* 2011 ; 129 : 787.
- 13) Ombrello MJ, Remmers EF, Sun G, et al. Cold urticaria, immunodeficiency, and autoimmunity related to PLCG2 deletions. *N Engl J Med* 2012 ; 366 : 330.
- 14) Takagi M, Shinoda K, Piao J, et al. Autoimmune lymphoproliferative syndrome-like disease with somatic KRAS mutation. *Blood* 2011 ; 117 : 2887.
- 15) Hambleton S, Salem S, Bustamante J, et al. IRF8 mutations and human dendritic-cell immunodeficiency. *N Engl J Med* 2011 ; 365 : 127.
- 16) Dickinson RE, Griffin H, Bigley V, et al. Exome sequencing identifies GATA-2 mutation as the cause of dendritic cell, monocyte, B and NK lymphoid deficiency. *Blood* 2011 ; 118 : 2656.
- 17) Ishida H, Imai K, Honma K, et al. GATA-2 anomaly and clinical phenotype of a sporadic case of lymphedema, dendritic cell, monocyte, B- and NK-cell (DCML) deficiency, and myelodysplasia. *Eur J Pediatr* 2012 ; 171 : 1273.
- 18) Hyde RK, Liu PP. GATA2 mutations lead to MDS and AML. *Nat Genet* 2011 ; 43 : 926.
- 19) Pérez de Diego R, Sancho-Shimizu V, Lorenzo L, et al. Human TRAF3 adaptor molecule deficiency leads to impaired Toll-like receptor 3 response and susceptibility to herpes simplex encephalitis. *Immunity* 2010 ; 33 : 400.
- 20) Sancho-Shimizu V, Pérez de Diego R, Lorenzo L, et al. Herpes simplex encephalitis in children with autosomal recessive and dominant TRIF deficiency. *J Clin Invest* 2011 ; 121 : 4889.
- 21) Herman M, Ciancanelli M, Ou YH, et al. Heterozygous TBK1 mutations impair TLR3 immunity and underlie herpes simplex encephalitis of childhood. *J Exp Med* 2012 Aug 7 [Epub ahead of print].
- 22) Puel A, Cypowyj S, Bustamante J, et al. Chronic Mucocutaneous Candidiasis in Humans with Inborn Errors of Interleukin-17 Immunity. *Science* 2011 ; 332 : 65.
- 23) van de Veerdonk FL, Plantinga TS, Hoischen A, Smeekens SP, Joosten LAB, Gilissen C, et al. STAT1 mutations in autosomal dominant chronic mucocutaneous candidiasis. *N Engl J Med* 2011 ; 365 : 54.
- 24) Liu L, Okada S, Kong X-F, et al. Gain-of-function human STAT1 mutations impair IL-17 immunity and underlie chronic mucocutaneous candidiasis. *J Exp Med* 2011 ; 208 : 1635.

原発性免疫不全症の遺伝子診断・治療

今井 耕 輔

臨床血液 第53巻第10号 別刷

(2012年10月)

原発性免疫不全症の遺伝子診断・治療

今井 耕輔

Key words: Primary immunodeficiency, Genetic diagnosis, Hematopoietic stem cell transplantation, Gene therapy

1. 免疫系と免疫不全症

原発性免疫不全症 (primary immunodeficiency: PID) は、先天性の特定の遺伝子異常のために、免疫系の分子の数的、機能的欠損を来し、それによって、免疫系の機能に障害をもつ疾患群である。

厚生労働省 (厚労省) の特定疾患に指定されている難病であり、発症頻度は1万人に1例程度と考えられてきたが、近年、PID の概念の拡大や研究の進展により、従来よりもPID患者は多いと考えられており、1,000人に1人程度は存在していると考えられている。

免疫系の機能とは、一言で言うと、「自己と非自己を見極め、非自己を排除すること」である。非自己を、外来からの病原微生物と考えると、病原微生物を見極められない、あるいは、排除できない場合、免疫不全状態である、ということができる。

免疫系の構成成分を、自然免疫、獲得免疫の軸と、細胞性免疫、液性免疫の軸に分けると、図1のように、分ける事ができる。好中球やマクロファージは、病原体をえり好みせずに貪食し、殺菌している非特異的免疫である、自然免疫を担っている。また、NK細胞はウイルス感染や悪性化した細胞に共通した特徴 (たとえばHLAクラスI分子の発現低下) だけを見て、即座に殺し、感染の拡大を未然に防いでいる。自然免疫系はそのため、非特異的ではあるが、すばやく感染症に対処する事ができる。

一方、手強い相手である細胞内寄生菌や真菌などに対しては、単球から分化した樹状細胞からの伝令を受けたヘルパーT細胞 (1型: Th1) が、単球から分化したマクロファージをサイトカインで活性化させる事により、殺菌が可能になる。また、潜伏感染する二本鎖DNAウ

イルス (ヘルペスウイルス属など) の再活性化などに対しては、特異的な細胞傷害性T細胞が直接感染細胞をパーフォリンなどを用いて破壊することで、感染被害を最小限に食い止める。さらに、ヘルパーT細胞 (2型: Th2) は、B細胞を刺激し、IgM抗体だけでなく、IgG、IgA、IgEにクラススイッチさせることで、より効果的な場所での感染防御を可能にしている。補体は、菌体などから直接、あるいは、抗体を介して活性化され、膜侵襲複合体をつくり、グラム陰性桿菌を溶菌させる。さらに、オプソニン化という形で好中球の貪食を促進する。オプソニン化は抗体によってもなされる。また、Toll like receptor (TLR) は病原体を認識する受容体であり、炎症を惹起するサイトカイン産生に関わっている。IL-17を分泌する皮膚、粘膜局所に分布するヘルパーT細胞 (17型: Th17) は、炎症を惹起し、好中球をよびよせ、細菌感染防御に関わっている。

以上の感染免疫の仕組みの中で、各構成細胞 (好中球、T細胞、B細胞など)、機能分子 (抗体、補体) の数的、量的異常は、古くから原発性免疫不全症として記載されている (図2)。

古典的な免疫不全症は「易感染性」を示すが、感染症の反復、重症化、難治化、遷延化、および日和見感染症への罹患の5つのうちいずれかの場合、易感染性があると考えられる。そのため、一般に考えられているより、易感染性を示す患者というのは多い。その具体的な目安としては、昨年厚労省の難治疾患調査研究班を中心に作られた、「原発性免疫不全症を疑う10の徴候」が参考になると思われる (図3)。どのような病原体への易感染性を示すかによって、図1と照らし合わせると免疫系のどの部分の異常があるかを推測し、診断に役立てる事が可能である。

「自己と非自己を見極め、非自己を排除する」機能のうち、非自己の見極めに異常がある場合もある。

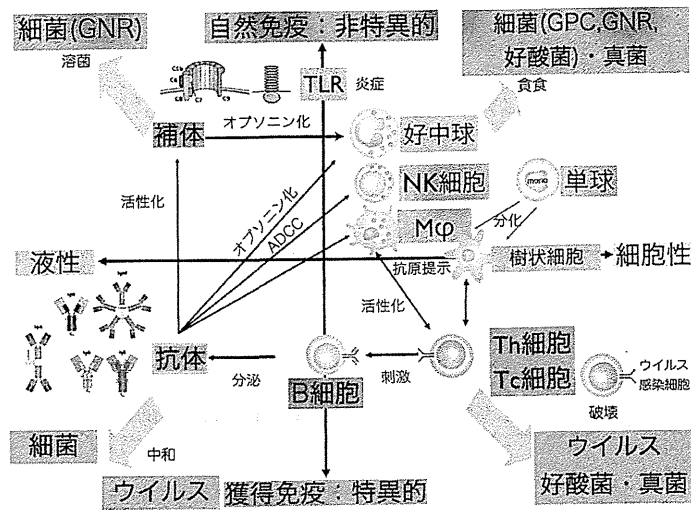


図1 免疫系の担当細胞と病原体に対する感染免疫
 GPC：グラム陽性球菌，GNR：グラム陰性桿菌，Mφ：マクロファージ，TLR：Toll様受容体，Th細胞：ヘルパーT細胞，Tc細胞：細胞傷害性T細胞，NK細胞：ナチュラルキラー細胞

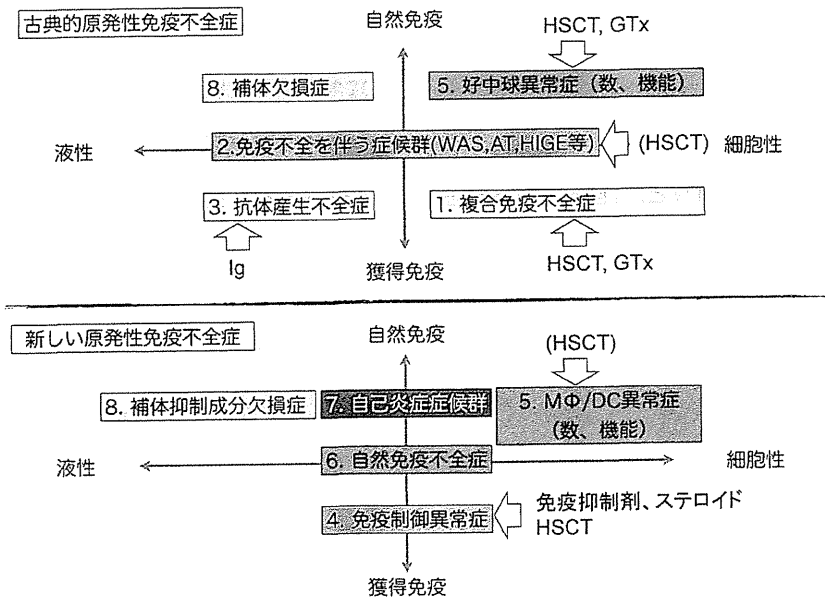


図2 古典的免疫不全症と新しい免疫不全症
 HSCT：造血幹細胞移植，GTx：遺伝子治療，Ig：免疫グロブリン補充療法

鈍感になってしまうと、変異した自己、すなわち、悪性腫瘍の排除にも支障が生じるようになる。そのため、免疫不全症患者では悪性腫瘍の罹患率が健常者より高かったり、早期に罹患したりすることが多い。

一方、敏感になりすぎてしまうと、自己に対しても免疫反応を惹起することになり、自己免疫疾患の発症につ








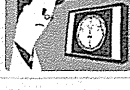


ながる。

また、本来は無害であり、病原体ではない非自己に対して過剰な免疫反応を生じると、アレルギー疾患や自己炎症性疾患の発症に至る。

こうした、免疫系の調節「不全」も広い意味で免疫「不全」と考えられてきている(新しい免疫不全症)。

原発性免疫不全症を疑う10の徴候

— 患者・プライマリケア医師へ向けて —

07		1年に4回以上、中耳炎にかかる。	01		乳児で呼吸器・消化器感染症を繰り返し、体重増加不良や発育不良がみられる。
06		重症副鼻腔炎を繰り返す。	08		1歳以降に、持続性の唇口瘡、皮膚真菌症、重症・広範な疣贅(いぼ)がみられる。
02		1年に2回以上肺炎にかかる。	04		2回以上、髄膜炎、骨髄炎、蜂窩織炎、敗血症や、皮下膿瘍、臓器内膿瘍などの深部感染症にかかる。
03		気管支拡張症を発症する。	09		BCGによる重症副反応(骨髄炎など)、単純ヘルペスウイルスによる肺炎、髄膜炎による髄膜炎、EBウイルスによる重症血球粒免疫不全症に罹患したことがある。
05		抗生剤を服用しても2か月以上感染症が治癒しない。	10		家族が乳幼児期に感染症で死亡するなど、原発性免疫不全症候群を疑う家族歴がある。

これらの所見のうち1つ以上当てはまる場合は、原発性免疫不全症の可能性がないか専門の医師に相談して下さい。この中で、乳児期早期に発症することの多い重症複合免疫不全症は緊急に治療が必要です。(Jeffrey Modell Foundation : 10 Warning Signs of Primary Immunodeficiencyより改変)

<http://pidj.rcai.riken.jp>
 疫学・診断・治療・免疫不全症候群診療研究会(2016年改訂)

図3 原発性免疫不全症を疑う10の徴候(一部改変)

新しい免疫不全症には、先天性自己免疫疾患などの免疫調節異常症、周期性発熱や関節炎を特徴とする自己炎症性疾患、補体抑制因子の欠損による非典型溶血性尿毒症性症候群などに加え、比較的少数の病原体に易感染性を示す疾患である、マクロファージの機能異常による非定型抗酸菌やBCGへの易感染性を示す疾患(mendelian susceptibility of mycobacterial disease: MSMD)や、TLRなどの病原体を認識する受容体のシグナル伝達に異常をきたす狭義の自然免疫不全、なども含まれ、原因遺伝子も判明しつつある(図2)¹⁾。

2. PIDを疑ったら、どうする?

PIDを疑ったら、どうするか?

まずは、病歴をしっかりと聞いていただき、感染症の頻度、病原体について、できるだけ詳しく情報を得るのが診断への近道である。さらに、家族歴についても、近年は少子化のためもあり兄弟に家族歴があることは、まれであるが、叔父、叔母、いとこや祖父母の兄弟くらいまでさかのぼると、伴性劣性の家族歴が明らかになる事もあるので、初診時にできるだけ病歴を聴取するようにしてほしい。

また、身体所見から有用な情報が得られる事も多い。PIDは神経疾患や皮膚異常を伴うことは多く、他の合併症についても診断のヒントになる事は多い。

PID診断に必要な検査を、特異度と保険適応を考慮して4段階に分けたのが、図4である。第一段階として、大部分の病院の院内検査で可能であり、保険適応もあ

る、血算、白血球分画と免疫グロブリン(Ig)値と補体価を上げた。Igは低いだけでなく、高い場合も免疫系のどの成分に異常があるのかを知る上で重要である。自然免疫系の異常のある場合、Igが全体的に上がっているのを経験する。機械カウントではなく、目視による白血球分画についても、言うまでもなく重要である。第二段階は外注検査になりがちではあるが、保険適応のある項目である。特異抗体について、多糖体に対する抗体(血液型裏試験)、蛋白に対する抗体(百日咳、日本脳炎、ワクチン後のHBVなど)、生のウイルスワクチンに対する抗体、自然感染するヘルペス属ウイルスに対する抗体などに分ける事で、獲得免疫系の障害部位の有無について想像する事が可能である。直接的な、リンパ球分画の割合についても、まずは押さえておきたい。第3段階は一部保険適応外ではあるが、外注で可能な検査である。注意が必要なのは、PHA幼若化反応で異常が出るのは重症複合免疫不全症(SCID)くらいであり、やや軽症ではあるが、十分日和見感染を起こしうる複合免疫不全では、正常に出る事も多い事である。また、殺菌能試験は、数値のみならず、刺激前後のパターンをヒストグラムでみないことには、だまされることもあるので、注意が必要である。ここまでの最低限に必要な検査を踏まえ、免疫不全症を疑った場合、確定診断のための遺伝子解析、原因遺伝子蛋白の発現解析、を行いたい場合、あるいは治療についての相談がある場合には次項のPrimary Immunodeficiency Database in Japan (PIDJ) ネットワークへご相談いただきたい。