

表5 続き

疾患名	障害細胞	機能障害	合併所見	遺伝形式	遺伝子変異	OMIM
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	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	IRF8	
(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	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	GATA-2	137295
(c) 肺胞蛋白症*	肺胞マクロファージ	GM-CSF シグナル伝達	肺胞蛋白症	性染色体上の偽常染色体領域の両アレル変異による	CSF2RA	306250

*: まれな疾患

症反応が持続することによる炎症性腸疾患, 肉芽腫形成等がみられる. 反応性に免疫グロブリンの増多がよくみられる.

MSMD は, 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 とその受容体の異常により, 細胞内寄生菌に対して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, その他の感染症には易感染性を示さない疾患群である.

また, マクロファージ, 樹状細胞が欠損する疾患も同様に細胞内寄生菌に対する易感染性を呈する. 転写因子 *IRF8* は, ヘテロ変異の場合, 骨髄球系樹状細胞 (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³⁾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⁴⁾¹⁶⁾. MSMD に加え, ウイルスに対する易感染性を呈するのも特徴であ

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⁵⁾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おり⁶⁾¹⁸⁾, 日本でも診断例が増えている⁷⁾¹⁹⁾.

VII 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

表 6 自然免疫不全症

疾患名	障害細胞	機能障害	合併所見	遺伝形式	遺伝子変異	OMIM
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	NFκB シグナル伝達経路	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
(b) 常染色体優性型 EDA-ID*	リンパ球+単球	NFκB シグナル伝達経路	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
2. IRAK4欠損症	リンパ球+単球	TIR-IRAK シグナル伝達経路	さまざまな感染症(化膿菌感染症を含む)	AR	<i>IRAK4</i>	607676
3. MyD88欠損症	リンパ球+単球	TIR-MyD88 シグナル伝達経路	細菌感染症(化膿菌感染症を含む)	AR	<i>MYD88</i>	612260
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	低ガンマグロブリン血症, 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
5. 疣贅状表皮異形成	ケラチン細胞+白血球		HPV-B1 感染症, 皮膚がん	AR	<i>EVER1</i> , <i>EVER2</i>	226400
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 IFNα, β, γ 誘導	HSE	AD	<i>TLR3</i>	613002
(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 IFNα, β, γ 誘導	HSE	AR	<i>UNC93B1</i>	610551
(c) TRAF3欠損症	中枢神経 (CNS) 細胞および線維芽細胞	TRAF3 依存性 IFNα, β, γ 誘導	HSE	AD	<i>TRAF3</i>	
7. 真菌易感染症*	単核貪食細胞	CARD9 シグナル伝達経路	侵襲性カンジダ症, 末梢性皮膚真菌症	AR	<i>CARD9</i>	212050
8. 慢性粘膜皮膚カンジダ症 (CMC)						
(a) IL-17RA欠損症*	epithelial 細胞, fibroblasts, mononuclear phagocytes	IL17RA シグナル伝達経路	CMC	AR	<i>IL17RA</i>	605461
(b) IL-17F欠損症*	T細胞	IL17F を含むダイマー	CMC	AD	<i>IL17F</i>	606496
(c) STAT1 活性化変異	T細胞	STAT1 活性化変異による IL17 産生 T細胞 (Th17) 発生	CMC	AD	<i>STAT1</i>	614162
9. トリパノソーマ病*		APOL-I	トリパノソーマ症	AD	<i>APOL-I</i>	603743

表7 自己炎症性疾患

疾患名	障害細胞	機能障害	合併所見	遺伝形式	遺伝子変異	OMIM
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引き起こす。マクロファージのアポトーシス減少	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	MEFV	249100
(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関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	IgD高値を伴う周期性発熱と白血球増多	AR	MVK	260920
(c) Muckle-Wells 症候群	多核白血球, 単球	白血球のアポトーシスとNFκBシグナル伝達とIL-1処理に関わるクライオピリン欠損	蕁麻疹, 神経性難聴, アミロイドーシス	AD	CIAS1 (PYPAF1/NALP3)	191900
(d) 家族性寒冷自己炎症性症候群	多核白血球, 単球	同上	非搔痒性蕁麻疹, 関節炎, 寒冷刺激後の悪寒, 発熱, 白血球増多	AD	CIAS1 NLRP12	120100
(e) 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	新生児発症の発疹, 慢性髄膜炎, 発熱と炎症反応を伴う関節症状	AD	CIAS1	607115
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	反復性発熱, 漿膜炎, 発疹, 眼あるいは関節炎	AD	TNFRSF1A	142680
(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	早期発症腸炎, 腸瘻, 肛門周囲膿瘍, 慢性毛嚢炎	AR	IL10 IL10RA IL10RB	146933
(c) 化膿性無菌性関節炎, 壊疽性膿皮症, 瘰癧 (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	破壊性関節炎, 炎症性発疹, 筋炎	AD	PSTPIP1 (C2BP1)	604416
(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NFκBシグナル伝達の障害を生じることによると考えられる	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	NOD2 (CARD15)	186580

表7 続き

疾患名	障害細胞	機能障害	合併所見	遺伝形式	遺伝子変異	OMIM
10. 慢性反復性多巣性骨髄炎・先天性異形成貧血 (Majeed 症候群)*	好中球, 骨髄細胞	不明	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	LPIN2	609628
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	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	IL1RN	612852

*: まれな疾患

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, I κ B α の異常では、外胚葉の形成に関わる EDA 受容体のシグナルも障害されるため、円錐歯、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, およびその下流分子の異常により単純ヘルペス脳炎に罹患しやすくなる^{8)9)20)~22)}。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 IFN α / 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。他の細胞では、側副経路が存在するため播種性 HSV 感染症にはならないとされる^{10)~12)23)}。

Th17 が分泌する IL17 は、炎症性サイトカインである IL1, IL6, TNF α 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²¹⁾。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²⁵⁾²⁶⁾。

VIII 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、比較的新しい疾患群概念であるが、個々の疾患の記載は 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 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。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。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。MEFV 遺伝子異常は人種により異なっているようである。重症度も含めさまざまな病像があるようであり、メカニズムを含め今後の研究の発展が期待される。TNF α R, IL1R, IL10, IL10R の変異やシグナル

表 8 補体欠損症

疾患名	機能障害	合併所見	遺伝形式	遺伝子変異	OMIM
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	SLE 様症候群, リウマチ疾患, 感染症	AR	<i>C1QA</i> , <i>C1QB</i> , <i>C1QC</i>	<u>120550</u> : <u>601269</u> : <u>120575</u>
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	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>C1r</i>	<u>216950</u>
C1s 欠損症	補体価 CH50 欠損	SLE 様症候群, 多系統の自己免疫疾患	AR	<i>C1s</i>	<u>120580</u>
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	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</i> , <i>C4C</i>	<u>120810</u> : <u>120820</u>
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	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>	<u>217000</u>
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	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>	<u>120700</u>
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	ナイセリア感染症, SLE	AR	<i>C5a</i> または <i>C5b</i>	<u>120900</u>
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	ナイセリア感染症, SLE	AR	<i>C6</i>	<u>217050</u>
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	ナイセリア感染症, SLE, 血管炎	AR	<i>C7</i>	<u>217070</u>
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	ナイセリア感染症, SLE	AR	<i>C8</i>	<u>120950</u>
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	ナイセリア感染症, SLE	AR	<i>C8</i>	<u>120960</u>
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	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>	<u>120940</u>
C1 inhibitor 欠損症	C4, C2 の消費を伴う補体系路の自発的活性化, 高分子量キニン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	遺伝性血管神経性浮腫	AD	<i>C1INH</i>	<u>606860</u>
Factor B 欠損症	C3 の消費を伴う補体第 2 経路活性化障害	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>	<u>138470</u>
Factor D 欠損症	補体価 AP50 の欠損	重症ナイセリア感染症	AR	<i>CFD</i>	<u>134350</u>
Properdin 欠損症	補体価 AP50 の欠損	重症ナイセリア感染症	XL	<i>PFC</i>	<u>312060</u>

表 8 続き

疾患名	機能障害	合併所見	遺伝形式	遺伝子変異	OMIM
Factor I 欠損症	C3 の消費を伴う補体第 2 経路自発的活性化	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
Factor H 欠損症	C3 の消費を伴う補体第 2 経路自発的活性化	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
MASP1 欠損症	胚細胞の遊走に関わるシグナル伝達の潜在的障害	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>MASP1</i>	600521
3MC 症候群 COLEC11 欠損症	胚細胞の遊走に関わるシグナル伝達の潜在的障害	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
MASP2 欠損症*	レクチン経路による補体活性化障害	化膿菌感染, 炎症性肺疾患	AR	<i>MASP2</i>	605102
Complement Receptor 3 (CR3) 欠損症	表 5 の LAD1 を参照	—	AR	<i>INTGB2</i>	116920
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	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
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	溶血性貧血, 血栓症	AR	<i>CD59</i>	107271
発作性夜間血色素尿症	補体関連溶血反応	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
Ficolin 3 欠損症*	Ficolin 3 経路による補体価の欠損	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

* : まれな疾患

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。炎症反応の上昇を伴う周期性発熱患者の多くでは原因遺伝子が不明であり, 今後の研究が期待される。

IX 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, とく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, オプソニン化に関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, 補体の過度な活性化を抑える働きをしている補体抑制成分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。

おわりに

以上、2011年版のPIDの最新国際分類について概説したが、発表後も次々と新しい原因遺伝子が判明しつつある。また、最近、この分類をフローチャートの診断に利用する試みも示されている²⁷⁾。こちらのほうも参考にさせていただき、日常診療に隠れているPIDを見逃さないようにしていただきたい。

文献

- 1) Al-Herz W et al : Primary immunodeficiency diseases : an update on the classification from the international union of immunological societies expert committee for primary immunodeficiency. *Front Immun* 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 : 1399-1406
- 3) Lanzi G et al : A novel primary human immunodeficiency due to deficiency in the WASP-interacting protein WIP. *J Exp Med* 2012 ; 209 : 29-34
- 4) de Greef JC et al : Mutations in ZBTB24 are associated with immunodeficiency, centromeric instability, and facial anomalies syndrome type 2. *Am J Hum Genet* 2011 ; 88 : 796-804
- 5) Chouery E et al : A novel deletion in ZBTB24 in a Lebanese family with immunodeficiency, centromeric instability, and facial anomalies syndrome type 2. *Clin Genet* 2011 ; 82 : 489-493
- 6) Zhang Q et al : Combined immunodeficiency associated with DOCK8 mutations. *N Engl J Med* 2009 ; 361 : 2046-2055
- 7) Conley ME et al : Agammaglobulinemia and absent B lineage cells in a patient lacking the p85 α subunit of PI3K. *J Exp Med* 2012 ; 209 : 463-470
- 8) Gardès P et al : Human MSH6 deficiency is associated with impaired antibody maturation. *J Immunol* 2012 ; 188 : 2023-2029
- 9) Imai K et al : Human uracil-DNA glycosylase deficiency associated with profoundly impaired immunoglobulin class-switch recombination. *Nat Immunol* 2003 ; 4 : 1023-1028
- 10) van Zelm MC et al : CD81 gene defect in humans disrupts CD19 complex formation and leads to antibody deficiency. *J Clin Invest* 2010 ; 120 : 1265-1274
- 11) van Montfrans JM et al : CD27 deficiency is associated with combined immunodeficiency and persistent symptomatic EBV viremia. *J Allergy Clin Immunol* 2011 ; 129 : 787-793. e6
- 12) Ombrello MJ et al : Cold urticaria, immunodeficiency, and autoimmunity related to PLCG2 deletions. *N Engl J Med* 2012 ; 366 : 330-338
- 13) Takagi M et al : Autoimmune lymphoproliferative syndrome-like disease with somatic KRAS mutation. 2011 ; 117 : 2887-2890
- 14) Kanegane H et al : Clinical features and outcome of X-linked lymphoproliferative syndrome type 1 (SAP deficiency) in Japan identified by the combination of flow cytometric assay and genetic analysis. *Pediatr Allergy Immunol* 2012 ; 23 : 488-493
- 15) Hambleton S et al : IRF8 mutations and human dendritic-cell immunodeficiency. *N Engl J Med* 2011 ; 365 : 127-138
- 16) Dickinson RE et al : Exome sequencing identifies GATA-2 mutation as the cause of dendritic cell, monocyte, B and NK lymphoid deficiency. *Blood* 2011 ; 118 : 2656-2658
- 17) Ostergaard P et al : Mutations in GATA2 cause primary lymphedema associated with a predisposition to acute myeloid leukemia (Emberger syndrome). *Nat Genet* 2011 ; 43 : 929-931
- 18) Hyde RK, Liu PP : GATA2 mutations lead to MDS and AML. *Nat Genet* 2011 ; 43 : 926-927
- 19) Ishida H 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 : 1273-1276
- 20) Pérez de Diego R et al : Human TRAF3 adaptor molecule deficiency leads to impaired Toll-like receptor 3 response and susceptibility to herpes simplex encephalitis. *Immunity* 2010 ; 33 : 400-411
- 21) Sancho-Shimizu V et al : Herpes simplex encephalitis in children with autosomal recessive and dominant TRIF deficiency. *J Clin Invest* 2011 ; 121 : 4889-4902
- 22) Herman M et al : Heterozygous TBK1 mutations impair TLR3 immunity and underlie herpes simplex encephalitis of childhood. *J Exp Med* 2012 ; 209 : 1567-1582

- 23) Lafaille FG et al : Impaired intrinsic immunity to HSV-1 in human iPSC-derived TLR3-deficient CNS cells. Nature 2012 ; 491 : 769-773
- 24) Puel A et al : Chronic mucocutaneous candidiasis in humans with inborn errors of interleukin-17 immunity. Science. 2011 ; 332 : 65-68
- 25) van de Veerdonk FL et al : STAT1 mutations in autosomal dominant chronic mucocutaneous candidiasis. N Engl J Med 2011 ; 365 : 54-61
- 26) Liu L et al : Gain-of-function human STAT1 mutations impair IL-17 immunity and underlie chronic mucocutaneous candidiasis. J Exp Med 2011 ; 208 : 1635-1648
- 27) Bousfiha AA et al : A phenotypic approach for IUIS PID classification and diagnosis : guidelines for clinicians at the bedside. J Clin Immunol 2013 ; 33 : 1078-1087

○ ○ ○

-- お知らせ -----

第五回 条件反射制御法研修会

- 日 時 : 2013 年 12 月 6 日 (金)
- 会 場 : 下総精神医療センター
〒 266-0007 千葉県千葉市緑区辺田町 578
- 内 容 : 条件反射制御法は無意識的に生じる神経活動を抑制し、物質使用障害や病的賭博、過食症、性嗜好障害、自傷行為、強迫行為、PTSD、反応性抑うつなどの治療、ならびにパターン化された業務におけるヒューマンエラーの予防に高い効果をもたらします。この技法の理論と具体的な方法をお伝えいたします。
- 定 員 : 40 名程度
- 学会HP : <http://www.shimofusa-pc.jp/training/index.html>
- 問 合 せ : 下総精神医療センター 条件反射制御法研修会事務局
TEL 043-291-1221

【第54回日本小児血液・がん学会学術集会】イブニング・セッション3：小児血液・がん医療における遺伝医療

原発性免疫不全症における遺伝学的検査の取り扱いと諸問題について

今井 耕輔*

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科小児・周産期地域医療学

要 旨

原発性免疫不全症 (PID) は、先天性の遺伝子異常により、易感染性あるいは免疫制御異常、さらには自己炎症を呈する疾患群であり、様々な遺伝形式があり、現在までに 200 を越える遺伝子がある原因として報告されている。2011 年に日本医学会は、「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」を発表し、現在各分科会で問題点について検討中であるが、PID の診断に用いる遺伝学的検査としては、遺伝子解析を行う方法だけでなく、原因遺伝子のコードする蛋白をフローサイトメトリー法で見る方法や、酵素活性等の機能解析を行う方法が含まれる。これらの検査は保険収載されているものはほとんどなく、「研究」の枠組みで各大学などの研究費で行われているものがほとんどである。

いずれの疾患についても、遺伝子診断は、その予後の判定と治療方針の決定にきわめて重要であるため、全例に必要である。そこで、厚労省研究班などによる PIDJ プロジェクトでは、PID 患者の候補となる既知遺伝子についての遺伝子解析を行っている。また、保因者診断や出生前診断については、医学的にも社会的、倫理的にも留意すべき多くの課題がある。多くの PID は正確な診断により感染対策等の管理が十分可能であるため、ガイドラインをよく理解し、遺伝学的検査を活用した上で、患者の予後向上に役立てていただきたい。

キーワード：先天性免疫不全症、遺伝学的検査、非発症保因者、出生前診断、新生児マススクリーニング

Key words: primary immunodeficiency, genetic testing, asymptomatic carrier, prenatal diagnosis, newborn mass screening

I 原発性免疫不全症とその遺伝形式について

原発性免疫不全症 (PID) は、先天性の遺伝子異常により、易感染性あるいは免疫制御異常、さらには自己炎症を呈する疾患群であり、現在までに 231 の遺伝子がある原因として報告されているが、原因不明な例も少なくない¹⁾。なお、毎年 10 前後の原因遺伝子が報告されており、その最新情報は、我々が理化学研究所免疫アレルギー科学研究センターとインドの Institute of Bioinformatics との共同研究で設立したウェブサイトである RAPID (Resource of Asian Primary Immunodeficiency Diseases) に、Omim, Genbank をはじめとした各種データベースへのリンク、報告された論文の Pubmed へのリンクなどと共に日々更新されているので、ご活用いただきたい (<http://rapid.rcai.riken.jp/RAPID>)。

PID の診断に用いる遺伝学的検査としては、原因遺伝子のコードする蛋白をフローサイトメトリー法で見る方法 (γ C, BTK, CD40L, WASP, gp91phox, SAP, XIAP, Fas, perforin など)、酵素活性等の機能解析を行う方法 (ADA 活性、活性酸素産生能など)、さらに、遺伝子解析を行う

方法があげられる。

PID の遺伝形式としては、X連鎖性、常染色体劣性、常染色体優性および de novo のいずれも存在する。

X連鎖性免疫不全症は、連鎖解析が行いやすいこともあり、1986年に発見されたX連鎖性慢性肉芽腫症 (XCGD) の原因遺伝子である CYBB 遺伝子 (gp91phox をコードする) を皮切りに、1993-1994年に γ C 変異型重症複合免疫不全症 (SCID)、ブルトン型無 γ グロブリン血症 (XLA)、CD40L 変異型高 IgM 症候群 (XHIM)、Wiskott-Aldrich 症候群 (WAS) の原因遺伝子が相次いで発見された。保因者は通常無症候性であるが、まれに X 染色体不活化の異常などにより野生型遺伝子を持つ方の X 染色体が不活化され、変異型遺伝子を持つ方の X 染色体のみが活性化されることにより症状を呈する場合がある²⁾。日本、欧米では比較的患者数の割合が多い。

常染色体劣性免疫不全症には、RAG1/2, Artemis 遺伝子異常などによる SCID, AID 欠損型高 IgM 症候群、毛細血管拡張性運動失調症 (AT)、補体欠損症、などがあげられる。イスラム圏 (モロッコ、トルコ、サウジアラビア、イランなど)、ナバホ族、アパッチ族インディアンなどでは、近親婚、部族内結婚が多いため、常染色体劣性免疫不全症の疾患頻度が高いが、日本、アメリカ、ヨーロッパでは概してまれである³⁾。同胞の数が多い場合には複数の患者が見られうるが、祖先には患者は見られないため、通常家族

2013年7月31日受付, 2013年7月31日受理

* 別刷請求先: 〒113-8519 東京都文京区湯島 1-5-45

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科小児・周産期地域医療学 今井耕輔

E-mail: kimai.ped@tmd.ac.jp

歴はないのが特徴である。

常染色体優性免疫不全症は、近年発見が相次いでいる。ELA2変異型重症先天性好中球減少症、TACI変異型分類不能型免疫不全症、STAT3変異型高IgE症候群、STAT1変異型慢性皮膚粘膜カンジダ症、GATA2変異型樹状細胞欠損症などである。患者数は多いがde novoで発症する患者も多いため、家系分析は容易ではなく、機能解析による候補遺伝子解析から見つかった遺伝子が多かった。しかし、次世代シーケンサー解析の普及により、全ゲノム中にde novoで70カ所以上に変異が導入されることが明らかになり⁴⁾、今後トリオ解析(両親+患者)で同定される例が増える可能性も考えられる。

いずれの疾患についても、患者本人に対する遺伝子解析による正確な診断は、その予後の判定と治療方針の決定にきわめて重要であるため、全例に必要なことは論を待たない。

II 日本医学会「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」のPIDにおける適用について

2011年に日本医学会から、「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」(以下、医学会ガイドライン)が発表され、各分科会にて、特異的な問題について検討するように指示があった(jams.med.or.jp/guideline/genetics-diagnosis.html)。

このため、日本小児科学会では、現在、遺伝学的検査ワーキンググループにて、その特異的な問題について議論し、Q&A集の作成を行っている。

医学会ガイドラインの主な対象は、遺伝子検査のうち、病原体遺伝子検査、体細胞遺伝子検査を除いた、生殖細胞系列の遺伝子変異に関する検査で、分子遺伝学的検査(DNA, RNA検査)、染色体検査、遺伝生化学的検査などの関連検査である。注意すべき点は、本ガイドラインが研究ではなく、医療の場において行う検査を対象としていることである。

また、遺伝生化学的検査などの関連検査というのは、遺伝性疾患であることがわかるような検査であり、たとえば血友病での凝固第8因子活性や、先天性副腎過形成の17-OHP、あるいはサラセミアにおける血色素量や平均赤血球容積などもこれにあたる。

PIDにおいてこのガイドラインの適用範囲を考えるとどうなるであろうか。まず、遺伝生化学的検査の中では、補体欠損症の補体価やWiskott-Aldrich症候群における血小板数、毛細血管拡張性運動失調症における α フェトプロテインなどが、これにあたる。また、染色体検査としては、DiGeorge症候群における22q11.2のFISHなどが含まれる。

もちろん、PIDは基本的には単一遺伝子変異による疾患であるため、ゲノムDNAのダイレクトシーケンシス解析やcDNAシーケンシスなどはこの適用範囲に含まれる。ADA酵素活性や、BTK蛋白やCD40L蛋白のFACS解析もこの範囲である。ただし、「医療の場において」という点が問題である。上記のような検査については、診断的な意義がすでに確立した遺伝学的検査であり、遺伝子検査の臨床的妥当性が証明されたものである。しかし、検査によっては、「研究」の枠組みでしか行われていないものも多いのも現実である。BTKの遺伝子解析はすでに単一患者で証明したからといって研究的価値は大きくはないが、臨床検査会社で一般的には行われてはいない。このため、ゲノム指針に則って行われている遺伝子解析研究の一部として行われているのが現状である。

現在、厚生省原発性免疫不全症に関する調査研究班のPIDJ(primary immunodeficiency in Japan)プロジェクトでは、日本中の一般病院からの紹介患者について、かずさDNA研究所、理化学研究所との共同研究として、PIDの既知の全遺伝子(231遺伝子)を対象とし、研究班施設の専門家が指定した候補遺伝子についての遺伝子解析を行っている(pidj.rcai.riken.jp)。これは、現時点では研究ではあるが、遺伝学的検査の側面が強い研究である。代謝異常や筋疾患の遺伝子検査の中には保険収載されたものもある。今後、比較的患者数の多いPID(XSCID, XLA, WAS, XCGDなど)については、検査会社での受託、保険収載も目指していくべきであろう。一方、候補遺伝子に異常が見出せなかった場合は、次世代シーケンサーを使ったエクソーム解析などを順次行っているが、こちらは、探索的研究の側面が強い。このように、PIDの遺伝学的検査では、医療と研究の境目が連続的である。

医学会ガイドラインの対象となるのは、上記の既発症患者の診断目的検査だけではない。保因者検査、発症前検査、易罹患性検査、薬理遺伝学検査、出生前検査や新生児マススクリーニングまでがその対象として含まれている。PIDに対する新生児マススクリーニングは、アメリカ、台湾、スウェーデンなどでは、すでにT細胞受容体遺伝子断片(TREC)定量検査を用いたパイロットスクリーニングが行われており、日本でもI γ C鎖遺伝子断片(KREC)定量検査を加えて、パイロットスクリーニング研究が進んでいるため、先天性代謝異常に続き、PIDに対する新生児マススクリーニングにおける問題も明らかになってくるものと思われる⁵⁾。

III 保因者検査・診断の注意点について

医学会ガイドラインでは、非発症保因者診断、発症前診断、出生前診断を目的に行われる遺伝学的検査は、事前に

適切な遺伝カウンセリングを行った後に実施する、とされている。遺伝カウンセリングというと、それまでの診療に関係ない遺伝カウンセラーだけが関わる印象があるが、机上の情報提供だけでなく、患者・被検者等の自律的選択が可能となるような心理的社会的支援も重要であることから、医学会ガイドラインでは、「当該疾患の診療経験が豊富な医師と遺伝カウンセリングに習熟した者が協力し、チーム医療として実施することが望ましい」とされている。これは、「遺伝カウンセリングは、臨床遺伝専門医などが行う」とした遺伝医学関連10学会ガイドラインからの変更点であり、臨床遺伝専門医資格は必ずしも持たない当該疾患の専門医と、遺伝学的知識・経験の豊富な臨床遺伝専門医や認定遺伝カウンセラーが、力を合わせて、患者家族と関わり、よりよい決断の援助をしていくことが重要である。

さて、非発症保因者診断は、通常は当該疾患を発症せず治療の必要のない者に対する検査であり、原則的には本人の同意が得られない状況での検査は特別な理由がない限り実施すべきではない、とされている。PIDでは、X連鎖性疾患は多く、その母親は通常保因者であるが、機械的に保因者診断を行うのは勧められない。次子の妊娠を考えていて、その際の発症確率が知りたい場合や、患者本人の変異が未発表のもので家族歴もなく、病的意義がはっきりしない場合などが対象となると考えられる。一方、未成年者など同意能力がないものを対象とする非発症保因者の診断や、成年以降に発症する疾患の発症前診断については、原則として本人が成人し自律的に判断できるまで実施を延期すべきで、両親等の代諾で検査を実施すべきではない、とされている。たとえば、X連鎖性疾患であるWiskott-Aldrich症候群である兄の移植後に生まれた妹に関しては、その成人後まで検査をするべきではないということになる。ただ、その妹が兄の骨髄移植のドナーとなりうるような状況の場合は、まれにX染色体不活化の異常を伴う可能性もあるため、遺伝カウンセリングを行った上で、念のため、保因者診断を行う場合がある。また、保因者の可能性があることを成人まで説明しなかった場合、未成年者に自分が遺伝性疾患の保因者であることを知らずに妊娠してしまった場合に問題になる可能性がある。そのため、思春期以降、中学、あるいは高校生前後では、兄弟の疾患が遺伝性であることや遺伝形式、保因者の可能性があることなどについて、保護者の同席のもと、説明しておくことも必要であると思われる。

IV 出生前検査・診断の注意点について

出生前診断には、絨毛検査、羊水検査を含む胎児試料を

用いた細胞遺伝学的、遺伝生化学的、分子遺伝学的、細胞・病理学的方法などが含まれるが、疾患によっては超音波検査などを用いた画像診断の方法も含まれる。しかしながら、出生前診断には、医学的にも社会的および倫理的にも留意すべき多くの課題があることから、検査、診断を行う場合は、日本産科婦人科学会の見解を遵守する。すなわち、検査を行う意義、診断限界、母体・胎児に対する危険性、合併症、検査結果判明後の対応等について検査前によく説明し、十分な遺伝カウンセリングを行った上で、インフォームドコンセントを得て実施する。

多くのPIDは、出生直後の診断により感染対策等の管理が十分可能であり、臍帯血移植をはじめとした根治療法がある例も少なくないことを踏まえた上で、各症例に応じて検討するようにしている。

なお、着床前診断は、日本産科婦人科学会の見解により、重篤な遺伝性疾患を出産する可能性のある保因者に対して、臨床研究として行われるものであること、適応の可否も日本産科婦人科学会にて事例毎に審査されることとされている。PIDについては、感染症に罹患しなければ重篤な状態になるわけではないので、一般的には着床前診断の対象とはならないと考えられる。

V おわりに

以上、PIDにおける遺伝学的検査の留意点について、医学会ガイドラインをもとに解説してきたが、多くのPIDは正確な診断により感染対策等の管理が十分可能であるため、ガイドラインをよく理解し、遺伝学的検査を活用した上で、患者の予後向上に役立てていただきたい。

文 献

- 1) Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova J-L, et al: Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the international union of immunological societies expert committee for primary immunodeficiency. *Front Immun*, 2: 1-31, 2011.
- 2) Imai K, Shimadzu M, Kubota T, et al: Female hyper IgM syndrome type 1 with a chromosomal translocation disrupting CD40LG. *Biochim Biophys Acta*, 1762: 335-340, 2006.
- 3) Al-Herz W, Al-Mousa H: Combined immunodeficiency: the Middle East experience. *J Allergy Clin Immunol*, 131: 658-660, 2013.
- 4) Veltman JA, Brunner HG: De novo mutations in human genetic disease. *Nat Rev Genet*, 13: 565-575, 2012.
- 5) Verbsky J, Thakar M, Routes J: The Wisconsin approach to newborn screening for severe combined immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*, 129: 622-627, 2012.

特集

子どもの免疫Update

①

自然免疫について



東京医科歯科大学小児科 いまいこうすけ 今井耕輔

自然免疫とは

免疫系は、「疫」病（感染症）から「免」れるための生体がつくみ（系）です。疫病から免れるためには、2つのステップが必要です。①疫病の原因である病原体（細菌、かび、ウイルス）を見分け、②病原体をやっつける、という2つのステップです。免疫系には、病原体に応じて、さまざまな細胞やたんぱくがかかっていますが、大きく2つの軸に分けて考えると把握しやすいと思います（図1）。

一つめの軸は、自然免疫（innate immunity）と、獲得免疫（adaptive/acquired immunity）の軸です。「自然」（innate）というの「生来の」という意味であり、経験を積んで「獲得」していくの対比させてできた概念です。獲得免疫系は、言い換えれば「免疫記憶」ができるもので

あり、T細胞と抗体、そして抗体を産生するB細胞からなっています。免疫記憶とは、一度かかった感染症（はしかや水痘、天然痘など）にはかからないという「二度なし」現象のことであり、病原体特異性があります。つまり、水痘にかかり、その免疫ができたなら水痘にはかからなくなりますが、はしかにかかったことがなければ、はしかにはかかります。水痘ウイルスに対する免疫はできても、麻疹ウイルスに対する免疫はできない、という特異性があるわけです。一度目の感染のときに戦いながら記憶をし、二度目の襲撃に備えます。ですので、初めての感染のときには十分には働くことができません。また、生まれて間もない幼少期で、病原体への経験が少なく免疫記憶が不十分なときにも、十分に働くことができません。

そのために、自然免疫系がありま

す。自然免疫系は、免疫記憶はできませんが、おおざっぱに病原体を認識することができ、迅速に戦うことができます。

もう一つの軸は、液性免疫と細胞性免疫です。たんぱくなどの飛び道具を用いる液性免疫と、白兵戦を挑む細胞性免疫です。獲得免疫では、抗体が液性免疫、細胞傷害性（キラー）T細胞やヘルパーT（Th）細胞が細胞性免疫です。自然免疫では、補体とインターフェロン（IFN）、抗菌ペプチドが液性免疫として働き、細胞性免疫としては、好中球、マクロファージ（Mφ）、樹状細胞、ナチュラルキラー（NK）細胞が働いています。

ここでは、おもに遺伝子異常による原発性免疫不全症の症状からわかる、小児における自然免疫の役割について概説します。

著者プロフィール 1992年東京医科歯科大学卒業。以後、原発性免疫不全症を中心に骨髄移植、臍帯血移植、基礎研究を経験。1999年医学博士。2001年から3年間、パリで免疫グロブリンクラススイッチ障害の原因遺伝子探索に従事し、UNG欠損症を同定。帰国後、PIDJネットワークの構築と新生児マススクリーニング法の開発に尽力。2011年より現職。

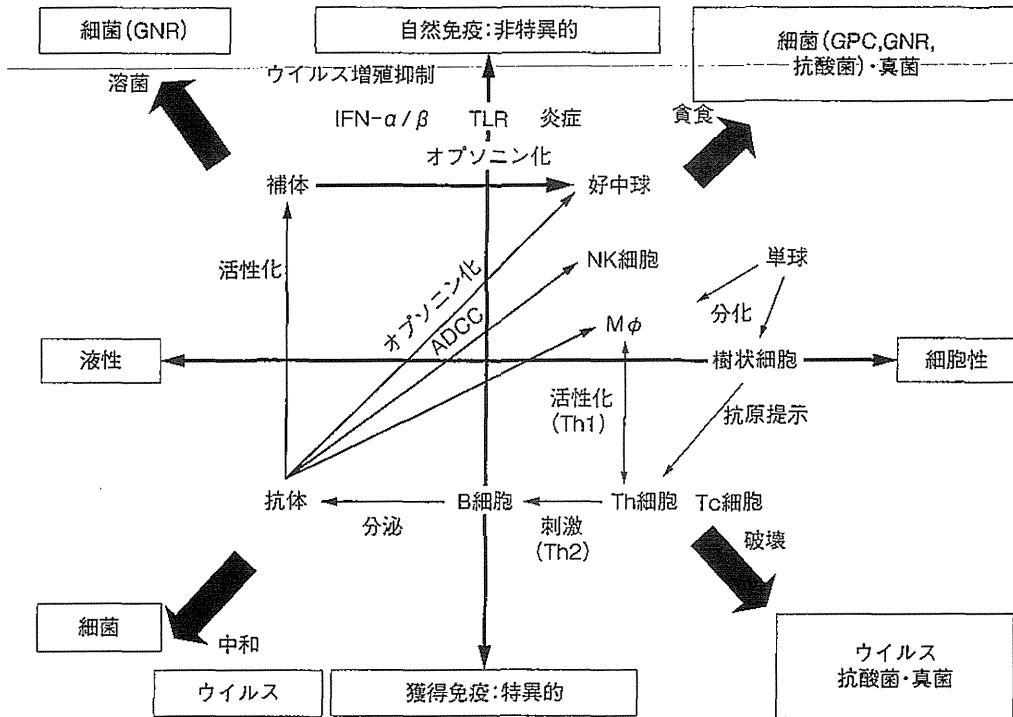


図1 病原体と免疫系

液性自然免疫～補体と Toll 様受容体 (TLR)～

自然免疫系のおもな対象は、細菌、真菌です。とくに自然免疫系の液性成分である補体が対象にしているのは、グラム陰性桿菌 (GNR) です。補体は、病原体の糖鎖を認識するレクチン、あるいは抗原を認識した抗体と結合する C1q により、C4, C2, C3 がカスケード状に活性化し、C5 が分解され、C5b から C9 までが膜障害複合体という円筒状の構造体を形成し、細胞膜に穴をあけ溶菌します。グラム陽性菌 (GPC) は細胞膜が厚いため、膜障害複合体

を作ることができず、補体抵抗性を示します。ただし、細菌表面についた C3b が貪食細胞上の C3 受容体を介して貪食を促進するオプソニン物質として働き、グラム陽性菌の除去にも働きます。C5-C9 の欠損症はナイセリア (淋菌、髄膜炎菌) をはじめとする細菌による全身感染症、髄膜炎にかかりやすいことが知られており、こうした病原体の感染への補体の働きの重要性がうかがえます。

レクチンや抗体は病原体を認識し、自然免疫系である補体を活性化させる受容体として働いていることが知られていましたが、1990 年代

に入り、Toll 様受容体 (TLR) という分子群が、病原体を認識する新たな分子群として発見され、発見者の 2 人は 2011 年のノーベル医学生理学賞を受賞しました。細胞膜に発現する TLR 1,2,4,5,6 は細胞外の微生物の表面物質を認識し、MYD88・IRAK4 を介した細胞内シグナルを活性化させ、転写因子 NF-κB を活性化し、種々の炎症性サイトカイン (IL-1β, IL-6, TNF-α など) の産生につなげます (図 2)。炎症性サイトカインは、炎症反応 (発赤・熱感・腫脹・疼痛) を起こします。炎症性サイトカインにより、熱が出ることで、血流が増え、血管透過性が

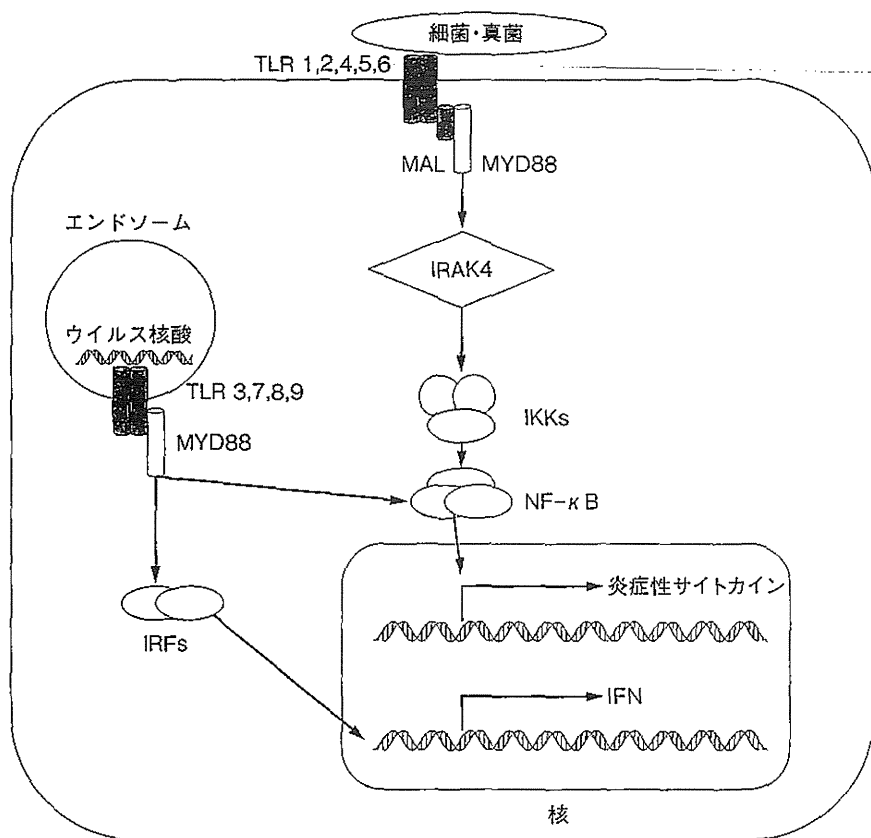


図2 病原体を認識するTLRの細胞内シグナル伝達

亢進することで、貪食細胞を局所に効率的に派遣し、病原体を殺菌するのに有利に働くことができるわけです。「熱が出たほうが治りがいい」というのは、あながち間違っていないのです。最近、常染色体劣性遺伝を示し、MYD88あるいはIRAK4遺伝子変異を持つ原発性免疫不全症患者が報告されました。これらの患者では、肺炎球菌、緑膿菌などの重症感染症に罹患しますが、通常免疫系検査（血算、白血球分画、IgG・A・M、PHA芽球化反応など）では異

常がないため、発見は困難です。国内では、肺炎球菌髄膜炎に2回罹患し、敗血症を合併した例、あるいは、一夜にして緑膿菌の皮膚化膿症から、化膿性筋膜炎に至り、片足の切断まで行ったにもかかわらず救命できなかった例などのIRAK4欠損症が数例報告されています。世界的にはIRAK4の上流のMYD88欠損症も同様の症状を呈することが報告されており、細菌感染症に対する、TLR・MYD88・IRAK4経路の重要性がうかがわれます。このように乳

幼児期に致死率の高い自然免疫不全症ですが、国際調査では、8歳を過ぎてからの死亡例は報告されておらず、獲得免疫系（とくにIgG抗体）が発達することにより、何とか代償できるようになるのではないかと考えられます¹⁾。

一方、細胞内小器官であるエンドソームには、おもにウイルス核酸(DNA, RNA)を認識するTLR 3,7,8,9が発現しており、ウイルスの複製を抑制するなどの働きをもつIFN- α/β を産生させます(図2)。この経路の異常、とくにTLR3経路の遺伝子(UNC93B, TRIF, TRAF3, TBK1)の異常により、ヘルペス脳炎に罹患しやすくなることがあきらかになりました。単純ヘルペスウイルスは嗅神経から侵入してきますが、その過程でTLR3がウイルスの作る二重鎖RNAを認識し、IFN- α/β を産生し、ウイルス増幅を抑えるとともに、MHCクラスI分子の発現を上げ、キラーT細胞に破壊してもらおうことで、それ以上の感染を食い止めます。「江戸の火消しの消火方法」に似た方法です。

ところが、TLR3経路の異常があると、感染したことを周りに知らせることができず、側頭葉まで到達し、抑えられることなく増殖し、神経細胞を破壊することで壊死性の脳症をきたすと考えられます。脳炎にかかっても歯肉口内炎をきたさない例が多いのですが、通常の上皮細胞ではTLR3を代償する経路があるけ

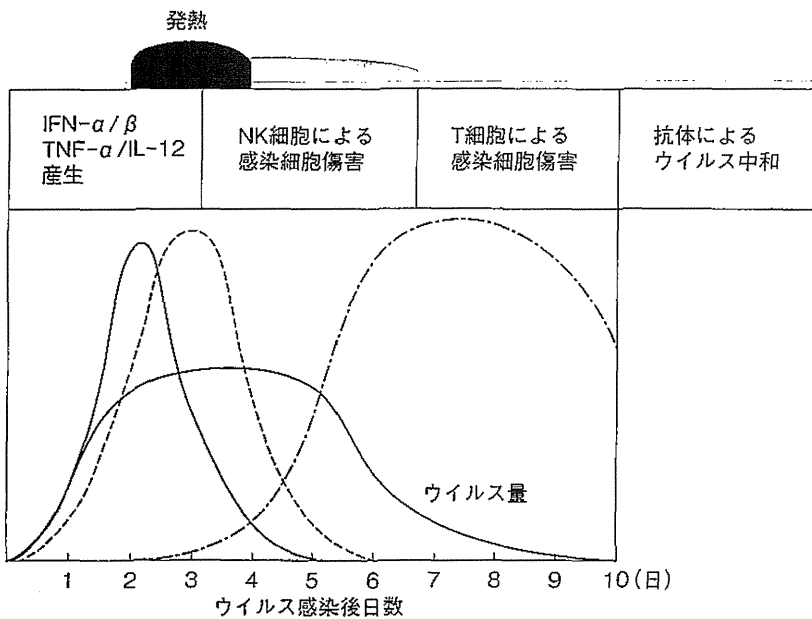


図3 ウイルス感染時の免疫系の働き

ウイルス感染時には、まず、IFN- α/β の産生によりウイルスの増殖が抑えられ、炎症性サイトカイン (TNF- α /IL-12 など) の産生により炎症反応、発熱が生じ、NK細胞による感染細胞傷害と炎症反応の拡大が生じる。感染細胞、抗原提示細胞からの抗原提示を受け、キラーT細胞による感染細胞傷害が本格化する5日目頃からウイルス量は減り始め、感染は終息する。引き続き、抗体産生も行われ始め、おもにIgG型の中和抗体が以後の感染を予防することになる。

れども、分化した神経細胞には、その経路がないため、増殖を止めることができないということが、iPSから神経細胞への誘導系を使った実験により証明されています²⁾。

細胞性自然免疫～貪食細胞とNK細胞～

貪食細胞が相手にする病原体は、おもに細菌と真菌(かび)です。貪食細胞には、好中球とマクロファージがあります。細菌も真菌もすばやく食べて消化してくれるのは、好中球です。食べて殺菌した細菌ごと死骸になったものが膿となります。好

中球減少症は、白血病などに対する抗癌剤治療でもよく経験する状態ですが、遺伝子異常により生まれつき好中球が少ない疾患もあります(ELA2遺伝子異常, HAXI遺伝子異常など)。好中球は皮膚や粘膜に病原体が感染すると呼び寄せられて(遊走)、貪食し、殺菌します。数が少ない、あるいは機能が低下していると、臍帯脱落遅延(臍帯脱落に3週間以上かかること)、細菌感染の反復(皮下膿瘍、肛門周囲膿瘍、口内炎、中耳炎など)、重症化(肺炎、敗血症、髄膜炎など)がみられます。とくにエンドトキシンを産生するグ

ラム陰性菌感染症に罹患すると、激しい経過をたどり、致命的になり得ます。接着因子の異常により遊走能の低下した疾患(白血球接着異常症)や、殺菌の産生機構の障害をきたす疾患(慢性肉芽腫症)もあります。慢性肉芽腫症では、M ϕ の殺菌能も低下します。M ϕ は、真菌や細胞内寄生菌(結核菌やサルモネラ菌など)のように消化に時間のかかる病原体を貪食し、時間をかけて殺菌する、寿命の長い細胞です。このため、慢性肉芽腫症では、細菌感染症だけではなく、細胞内寄生菌や真菌にも弱く、アスペルギルスを殺菌できないことによる肉芽腫形成や、BCGによる全身感染症に罹患するので、注意が必要です。M ϕ や樹状細胞は貪食した病原体を分解し、MHCクラスIIにのせてTh細胞に提示し、獲得免疫系を活性化させ、さらに効果的な免疫を誘導しています。

NK細胞は、ウイルスに対する初期免疫として働いています。NK細胞はT細胞、B細胞のように特異的な受容体は持ちませんが、MHCクラスIを認識する抑制性受容体と、糖鎖を認識するレクチン受容体を持っています。巧妙なウイルスはMHCクラスIの発現を低下させ、キラーT細胞による破壊を免れようとします。こうした感染細胞を認識し、レクチン受容体を介して活性化されると、パーフォリンで細胞膜に穴を開け、セリンプロテアーゼであるグランザイムでアポトーシ

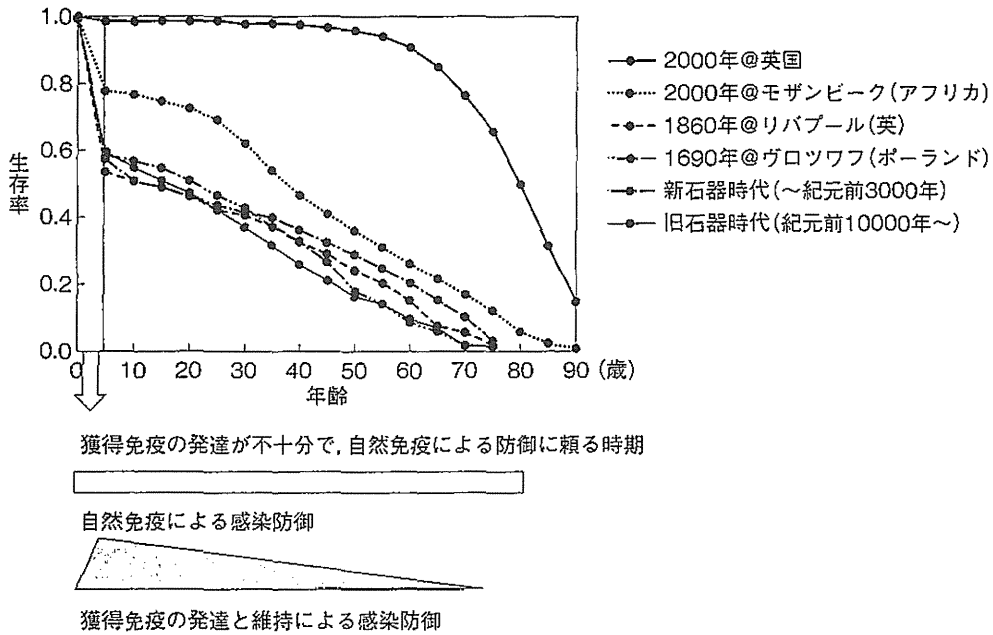


図4 旧石器時代から現代までの人類の生存率の変化

(3) Casanova JL, Abel L : Inborn errors of immunity to infection : the rule rather than the exception. J Exp Med 202 (2) : 197-201, 2005

スを誘導します。感染細胞に抗体が結合していれば、Fc 受容体を介して、抗体依存性細胞傷害 (ADCC) により、感染細胞を破壊します。図3には、ウイルス感染時の免疫反応を示していますが、最初の炎症性サイトカインの産生とNK細胞による感染細胞傷害時に発熱します。その後、T細胞による効果的な感染細胞傷害により、ウイルス感染症は収束します。この過程を考えると、ウイルスの初感染では熱が3日出るのが基本であり、獲得免疫系が発達してくれば、熱も1日ですむのではないかと想像することができます。

人類の生存における自然免疫の役割

人類の最大の敵は病原体とそれによる感染症であり、19世紀半ばまでは死因の60%が感染症でした。それ以前はさらにその割合は高く、平均寿命は旧石器時代から産業革命期に至るまでわずか25歳でした。このため、ヨーロッパでさえ19世紀の終わりに至るまで、35%の人しか40歳に到達することはできませんでした(図4)³⁾。生存曲線を見てもわかるように、1万数千年の間、人類は感染症に対して目立った進化は遂げていないわけです。現在の最貧国の一つであるモザンビークで

は、その生存曲線はほとんど変わっておらず、平均寿命は48歳で、40歳に達するのは約50%です。一方、日本を含む先進国の多くでは、平均寿命80歳以上であり、ほぼ100%の人が40歳に達しています。これは、人類が生物学的に進化したわけではなく、①19世紀半ばに始まった衛生環境の向上による伝染の阻止と栄養状態の改善、②19世紀終わりに始まったワクチンの開発による感染患者の発症の阻止、③20世紀初めに始まった抗菌薬の開発による感染性疾患患者の死亡の阻止、の3点によると考えられます。原発性免疫不全症という概念は、1942年に開発されたペニシリンGをはじめ

めとする種々の抗菌薬投与にもかかわらず、重篤な感染症に罹患する、あるいは反復感染症に罹患したり、日和見感染症にかかる一群の患者のことを指すようになったわけで、抗菌薬誕生前には見分けることはできませんでした。元来半数以上の人類は、20代までに感染症で死亡する免疫不全症であるということもできます。

人類という種としては、子孫を残し、育てるまでの年齢までは感染症に倒れないため、この20万年の間絶滅せずにきたわけですが、個々人としては、決して感染症に強い種に進化したわけではありません。

とくにその傾向が顕著なのは、5歳までの年少児です。図4を見て

も、先史時代から19世紀までは40%が、モザンビークでは20%が5歳までに死亡しています。免疫学的に考えると、衛生環境の不良により、皮膚、粘膜（呼吸器、消化器）が細菌、真菌、ウイルスに冒されやすい環境では、獲得免疫能が十分でない年少児は自然免疫で立ち向かうしかありません。自然免疫の役割は、6割の人類を生き残らせるのに有効だけれども、4割は感染症に倒れてしまうということです。この生存曲線は5歳以降、急にゆるやかになります。つまり、5歳以降は獲得免疫が発達し、そう簡単には死ななくなると考えることができます。したがって、自然免疫だけで守られている乳幼児に対しては、清潔な環

境、十分な栄養に加え、早期からのワクチン接種による獲得免疫の早期獲得、必要時に十分量の抗菌薬投与による補助があったからこそ、生存率の改善が得られたのであることを再認識する必要があると思います。

◎文献◎

- 1) Picard C, Bernuth von H, Ghandil P, et al : Clinical features and outcome of patients with IRAK-4 and MyD88 deficiency. *Medicine (Baltimore)* 89 (6) : 403-425, 2010
- 2) Lafaille FG, Pessach IM, Zhang S-Y, et al : Impaired intrinsic immunity to HSV-1 in human iPSC-derived TLR3-deficient CNS cells. *Nature* 491 (7426) : 769-773, 2012
- 3) Casanova JL, Abel L : Inborn errors of immunity to infection : the rule rather than the exception. *J Exp Med* 202 (2) : 197-201, 2005



原 著

NEMO 蛋白異常をフローサイトメトリーにより早期診断した 色素失調症の新生児例

日本赤十字社和歌山医療センター小児科¹⁾, 京都大学医学部発達小児科学²⁾

内尾 寛子¹⁾ 額田 貴之¹⁾ 井庭 憲人¹⁾ 深尾 大輔¹⁾

橋本有紀子¹⁾ 田部 有香¹⁾ 井上美保子¹⁾

濱畑 啓悟¹⁾ 吉田 晃¹⁾ 百井 亨¹⁾

河合 朋樹²⁾ 西小森隆太²⁾ 平家 俊男²⁾

要 旨

色素失調症は, NEMO 遺伝子の変異を原因とする神経皮膚症候群のひとつである. 生下時から出現する4段階の皮膚症状を特徴とし, 歯牙・中枢神経・眼の合併症を伴う場合がある. 特に網膜症は早期発見と治療が重要となる.

症例は正期産の女児で, 生下時から紅色皮疹を認め, 全身に広がった. 皮疹の特徴的配列および皮膚病理組織像から色素失調症が疑われた. 日齢14に末梢血単核球のフローサイトメトリーにて単球におけるNEMO低発現細胞を検出し, NEMO異常による色素失調症をより強く示唆した. 以上の所見は, 慎重な合併症検索による網膜症病変の進行の発見につながり, 日齢15にレーザー治療が行えた. その後のNEMO遺伝子解析により, 患者においてNEMO遺伝子欠失が同定されNEMO遺伝子異常による色素失調症であることが確認された.

色素失調症の診断において, 臨床症状と皮膚病理組織検査に加えて, フローサイトメトリー検査によるNEMO異常の検出は早期診断の一助となり, 特に典型的症状を欠く症例での, 合併症の早期発見, 治療につながる可能性を示した.

キーワード: 色素失調症, NEMO, フローサイトメトリー

はじめに

色素失調症 (Incontinentia Pigmenti) は, 1926年に Bloch, 1928年に Sultzberger が報告し, Bloch-Sultzberger 症候群とも呼ばれる神経皮膚症候群である^{1)~3)}. 生下時から出現する4段階の皮膚症状を特徴とし, 歯牙・中枢神経・眼などの合併症を伴う場合がある. 皮膚感染の予防が大切であるとともに, 合併症のひとつである網膜症は失明の危険性があり, 早期発見, 治療が必要である.

色素失調症はNEMO (NF- κ B essential modulator) 遺伝子の機能欠損型変異により, X染色体優性遺伝形式にて発症し⁴⁾, X染色体不活化が関与する代表的な疾患として知られている. NEMO 遺伝子には exon 3~10までが相同の偽遺伝子が存在し, かつ色素失調症の場合, その変異の多くが広範囲にわたる欠損であ

るため, 遺伝子診断には多くの時間と労力を要する. 今回我々は, NEMO 蛋白のフローサイトメトリー解析により, 迅速にNEMO異常を診断しえた1例を報告する.

症 例

【症例】0歳 女児

【主訴】皮膚発赤・発疹・表皮剝離

【現病歴】在胎38週2日に体重2,928g, Apgar Score 9点(1分)10点(5分)で仮死なく出生した. 生下時から下肢に数か所の紅色皮疹を認めており, 生後数時間で全身に広がったため, 皮膚感染症の疑いで当院へ紹介され入院した.

【家族歴】母: 新生児期の皮膚異常を認めず. 歯牙(両側の側切歯)欠損, アトピー性皮膚炎あり. 流産歴なし. 同胞: 2歳男児, 生来健康で新生児期の皮膚異常を認めず. 乳歯(臼歯)の不足あり.

【入院時身体所見】体温36.1°C 脈拍122bpm 呼吸数41/min SpO2 99% room air

大泉門: 平坦, 1cm 胸部: 呼吸音清明 心臓: 心音整, 心雑音なし 腹部: 平坦・軟 四肢: 筋張低下な

(平成23年9月3日受付)(平成25年3月13日受理)

別刷請求先: (〒530-0025) 大阪市北区扇町2丁目4番20号

田附興風会医学研究所北野病院小児科

内尾 寛子

E-mail: h-uchio@kitano-hp.or.jp

し 皮膚：全身の発赤・紅色皮疹，表皮剝離あり，口腔・手掌・足底の皮疹なし 日齢1~4の皮膚所見写真を示す（図1）

【入院時検査所見】（表1）WBC 18,800/ μ L（好中球78%）と好中球優位の白血球増多を認めたが，CRPは陰性であった．また血清IgMも10mg/dlと上昇を認めなかった．細菌培養では咽頭，便，耳漏，皮膚，血液すべて陰性であり，皮膚病変部位のHSV 特異抗

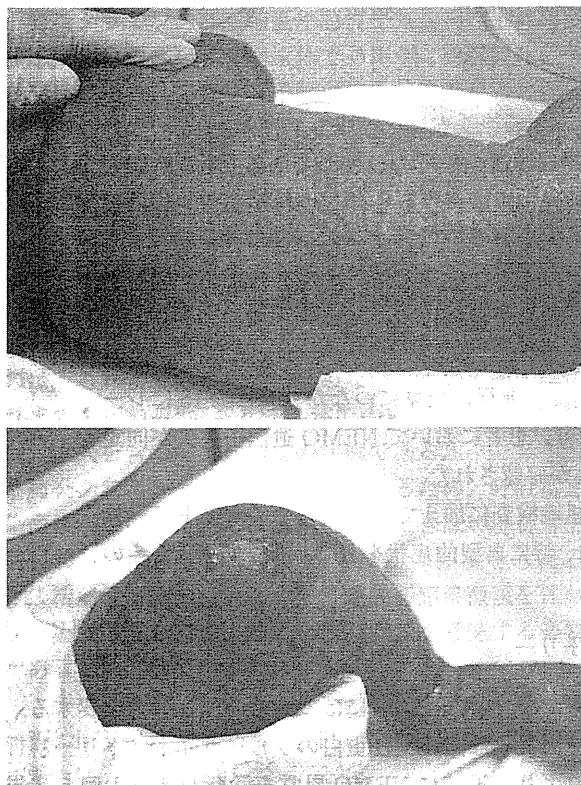


図1 皮膚所見 日齢1~4

原も1型，2型とも陰性であった．

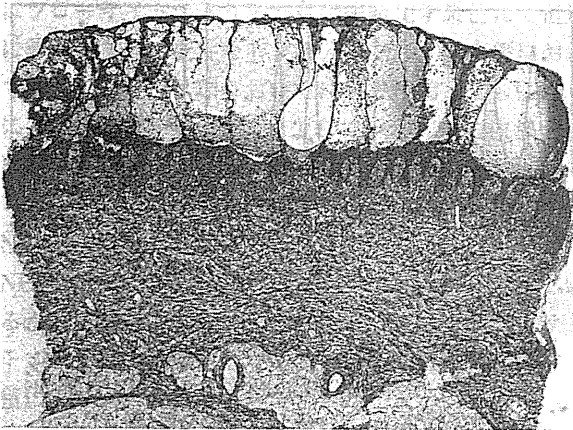
【皮膚病理所見】（図2）日齢7日の皮膚生検では，表皮内に連続的多房性の水疱が形成され，好酸球優位の白血球（分葉核球）が浮遊していた．真皮は浮腫状でリンパ球や好酸球の浸潤を認めた．

【経過】日齢0~1の皮膚症状は紅皮症・皮疹・表皮剝離を中心とし，急速に全身への広がりをも認めた．当初は皮膚感染症を疑い，血液検査および細菌検査を施行し，抗菌薬 ABPC 100mg/kg/day, CTX 100mg/kg/day を投与した．日齢2以後は四肢・体幹に広がる紅色皮疹は赤みを増し，水疱・膿胞形成を伴い，やや線状に配列する傾向が認められた．配列はBlaschko's線に沿っており，皮膚所見の変化から色素失調症が疑われた．細菌培養検査陰性を確認後，抗菌薬投与は中止した．日齢7に皮膚生検を行ったところ，表皮の水疱形成と真皮への好酸球を中心とする浸潤を認め，色素失調症に矛盾しない所見であった．血清抗デスモグレイン1,3抗体，抗BP180抗体は陰性であり，天疱瘡・類天疱瘡は否定的であった．日齢14に採取した末梢血単核球を用いて，我々が過去に報告した手法によりフローサイトメトリー解析をおこなった⁵⁾．その結果，CD14陽性の単球において34.0%にNEMO蛋白が低発現であることを確認した（図3）．一方CD4細胞，CD8細胞，CD19のリンパ球細胞ではほぼすべての細胞がNEMO蛋白を正常相当に発現していた（図3）．この結果からNEMO異常による色素失調症と考え，患者家族よりNEMO遺伝子解析に対するインフォームドコンセント（京都大学医の倫理委員会承認，G-32：ヒト原発性免疫不全症の臨床的遺伝子診断）を取得した後，色素失調症の確定診断のため，NEMO遺伝子解析を行った．Bardaroらの手法によるPCR検査⁶⁾にて

表1 検査所見

WBC	18,800 / μ L	IgM 10 mg/dL
Band	14.0 %	各種細菌培養：陰性 (咽頭・便・耳漏・皮膚・血液)
Seg	64.0 %	
Eo	6.0 %	
Baso	0.0 %	
Lymph	11.0 %	
Mono	5.0 %	皮膚 HSV 特異抗原1型：陰性 皮膚 HSV 特異抗原2型：陰性 血清 HSV IgM：陰性
RBC	601 10 ⁴ / μ L	<胸腹部 X線> 肺野・腹部異常所見なし 第1肋骨の欠損あり
Hb	23.1 g/dL	
Ht	66.4 %	<超音波検査> 頭部：出血・脳室拡大なし
PLT	23.2 10 ⁴ / μ L	
AST	54 IU/L	<頭部 MRI 日齢13> 出血・梗塞病変なし
ALT	13 IU/L	
LD	538 IU/L	
CK	798 IU/L	
CRP	0.01 mg/dL	

× 10



× 100

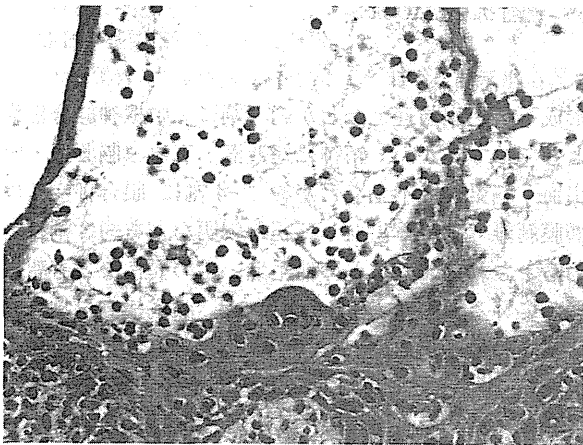


図2 皮膚病理所見

病変部位より皮膚切片を採取し、Hematoxylin-Eosin染色で処理し顕鏡した。10倍と100倍の拡大を示す。

NEMO 遺伝子 exon4-10 の欠失を確認し、NEMO 異常に伴う色素失調症と確定診断した (図4)。

合併症の検索のため施行した頭部画像検査では、頭部エコーでの出血や脳室拡大など認めず、日齢13の頭部MRIでも異常所見は指摘されなかった。眼底検査では、当初から眼底の微小出血斑が認められていたが、生後2週に網膜異常血管病変の進行を認めたため、日齢15に左眼のレーザー治療を施行した。その後もレーザー治療と眼底検査を繰り返したが、大きな眼底出血や網膜剝離のなどへの進行はなく治療終了し、定期検査を継続している。

皮膚症状は、当初の発赤・表皮剝離・水疱形成の時期から、日齢14頃からは痂皮形成と苔癬化が混在して認められた。ワセリン保護を中心として管理を行い、炎症の強い部分にはステロイド軟膏を適宜使用した。日齢21頃からやや灰色がかかった色素沈着を残し、水疱・膿疱形成や痂皮形成は徐々に減少を認めた。生後1~2か月では炎症の強い部分の痂皮を残しているが、他の部位は治癒して薄い灰色の色素沈着のみをのこすまでに変化した。生後3~4か月頃には色素沈着は薄い褐色調となり、生後半年以降では背部の渦巻き状の色素沈着の形態を呈した。適宜ステロイド軟膏やワセリンを使用し、皮膚の管理を継続している。

血液所見としては白血球増多がみられたが、特に好酸球数増多が顕著であった。生後1か月時の48%をピークとしてその後は徐々に減少し、ゆっくりと正常化していった。また、NEMO 蛋白のフローサイトメトリー検査にて、末梢血のCD14陽性の単球において日

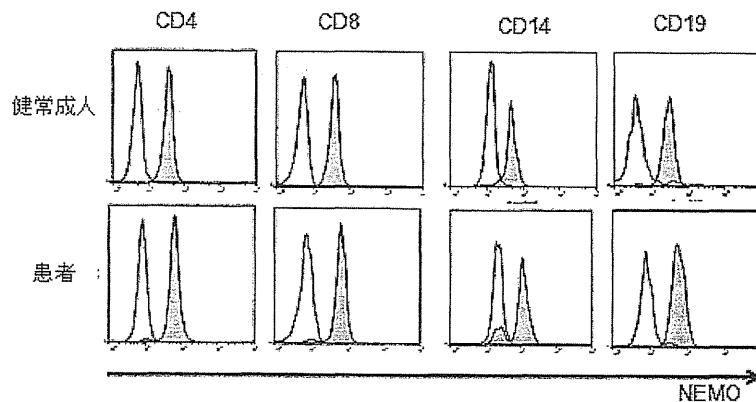


図3 NEMO 蛋白フローサイトメトリー解析 (日齢14)

□ Isotype 抗体
 ■ 抗 NEMO 抗体

末梢血 CD4, CD8, CD14, CD19 陽性細胞における NEMO 蛋白のフローサイトメトリー解析結果を示す。

抗 NEMO 抗体と Isotype 抗体を使用して解析を行った。

健常成人の解析では、Isotype 抗体と NEMO 抗体陽性細胞のピークを一か所に認めるのに対し、患者では CD14 陽性細胞において NEMO 低発現細胞の存在を示す二峰性のピークを認める。