

別冊日本臨牀 新領域別症候群シリーズ No.22 (2013年3月20日発行) 別刷

# 血液症候群(第2版)

—その他の血液疾患を含めて—

## II

IV リンパ球の異常

リンパ球機能異常と類縁疾患

原発性免疫不全症候群

選択的IgA欠損症

平田 修

小林正夫

## IV リンパ球の異常

リンパ球機能異常と類縁疾患  
原発性免疫不全症候群

### 選択的IgA欠損症

Selective IgA deficiency

Key words : IgA サブクラス, IgA 欠損症, TACI, 反復気道感染

平田 修  
小林正夫

#### 1. 概念・定義

選択的IgA欠損症は、4歳以降で血清IgA値が7mg/dL未満、IgGやIgMなどの他の免疫グロブリンの異常を示さないものと定義されている<sup>1-3)</sup>。IgA欠損症患者の3人に2人は全く無症状で、症状を認める約1/3の症例においても種々の感染症を繰り返すものやアレルギー疾患、自己免疫疾患を合併するものまで臨床的な多様性がある。原発性免疫不全症候群患者に占めるIgA欠損症の頻度は、欧米では約6.8%、厚生労働省原発性免疫不全症候群調査研究班に登録された我が国の症例では約8.5%と報告されている<sup>4)</sup>。

#### 2. IgAの機能と分類

IgAは血中ではIgGについて多い免疫グロブリンであり、血清型IgAと分泌型IgAが存在する。血清型IgAは脾、リンパ節、骨髄の形質細胞で産生され、多くは単量体で存在し血管循環系に入り全身性免疫に関与する。これに対して分泌型IgAは消化管、気道、生殖器などの粘膜組織下にある形質細胞で産生され、主に管腔表面での局所免疫を司っており、その粘膜面の広さから生体内の免疫グロブリン産生量としては最も多い。両者は構造的に異なり分泌型IgAは血清型二量体IgAにJ鎖と分泌成分(secretory component: SC)のそれぞれ1分子が結合している<sup>5)</sup>(図1)。SCと結合することで分泌型IgAはタンパク分解酵素の作用に強い抵抗性を保持

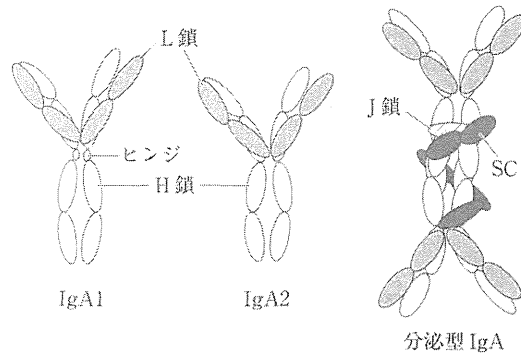


図1 IgA1, IgA2, 分泌型IgAの構造  
(文献<sup>5)</sup>より改変)

し、酸に対しても安定性を維持できるため、粘膜上に分泌されても長期間活性を保つことができる。また、IgAは14番染色体に存在する免疫グロブリン重鎖定常部(CH)遺伝子 $\alpha$ 鎖の種類( $\alpha 1$ ,  $\alpha 2$ )によりIgA1とIgA2のサブクラスに分けられる。血清型IgAではIgA1が約90%と圧倒的に多く、分泌型IgAではIgA2の割合が30-50%と血清型に比べて多くなっている<sup>5)</sup>(表1)。両者の主な違いは、IgA2はヒンジ領域が短く、そのため腸管などにおける細菌のタンパク分解酵素に対する抵抗性がある。一般に、上部消化管ではIgA1が多く、下部消化管ではIgA2が多い。これはIgA2がバクテリアのIgA分解酵素に抵抗性を示し、細菌の膜成分に対する抗体もIgA2サブクラスにあるためと考えられる。また、分泌型IgAは母乳中に大量に含まれており、新生児の消化管を細菌やウイルスの感染か

Osamu Hirata, Masao Kobayashi: Department of Pediatrics, Hiroshima University Graduate School of Biomedical and Health Sciences 広島大学大学院医歯薬保健学研究院 統合健康科学部門 小児科学

表1 血清・分泌液中のIgA濃度・IgAサブクラス比(文献<sup>9)</sup>より改変)

	IgA (mg/dL)	多量体IgA (%)	IgA1:IgA2
血液	328	13	89:11
初乳	1,234	96	65:35
唾液	30.4	96	63:37
小腸	27.6	95	70:30
大腸	82.7	ND	35:65
胆汁	10.5	65	74:26
鼻汁	25.7	ND	95:5
気管支分泌液	ND	82	67:33

ら守る働きがある。

### 3. 病 因

多くの選択的IgA欠損症では、欠損機構に異質性が存在し発症機序は明らかではないが、IgAを発現するB細胞は正常に存在しているため、IgA産生B細胞への分化障害、ヘルパーT細胞の障害、IgA特異的サブレッサーT細胞の存在が示唆されている<sup>6,7)</sup>。患者B細胞ではIgAを発現しているものの、IgMやIgDを同時に発現した状態であり、完全なIgAを分泌する形質細胞には分化していない。また、IL-4、IL-6、IL-10、IL-7、TGF- $\beta$ 、IL-21などサイトカインの異常により、IgA欠損を起こすことも示唆されている<sup>8)</sup>。

2005年にCVIDと選択的IgA欠損症患者の一部にTNF receptor familyに属するTACI(transmembrane activator and calcium-modulator and cyclophilin ligand interactor)をコードする*TNFRSF13B*遺伝子変異が同定され、当科で経験した選択的IgA欠損症患者でも*TNFRSF13B*遺伝子ヘテロ接合性変異を確認した<sup>9)</sup>。両疾患では同一家系内に患者が存在すること、経過中にCVIDに進展するIgA欠損症患者が存在することなどから共通の遺伝的病因が考えられるが、遺伝子異常に関する報告は散見されるのみであり、TACI以外の遺伝子異常や環境因子が必要との報告もある。また、CVID、IgA欠損症患者11人における遺伝子解析の結果で、IgA産生B細胞へのクラススイッチに関与するTACI、

BAFF、APRIL、BAFF-Rに病因となる遺伝子変異を全例で認めなかったとの報告もある<sup>10)</sup>。

### 4. 病 態

IgA欠損症患者の多くは無症状であるが、主な症状には気道感染を繰り返すものやアレルギー疾患、自己免疫疾患を合併するものまで、臨床的な多様性がある。

(1) 気道感染：反復性の副鼻腔炎や肺炎は、IgA欠損症患者で最も頻度の高い症状である<sup>6,11)</sup>。インフルエンザ菌や肺炎球菌によるものが多く、IgG2サブクラス欠損の合併は気道感染を増悪させる。

(2) 消化器疾患：分泌型IgAによる腸管での防御機構が障害されるためランブル鞭毛虫などによる感染性慢性下痢症、腸絨毛での吸収不良による乳糖不耐症やセリアック病、潰瘍性大腸炎などの炎症性腸疾患が報告されている<sup>6,12)</sup>。

(3) アレルギー疾患：反復気道感染について頻度が多く、アレルギー性鼻炎、気管支喘息の合併が多く認められる<sup>6,13)</sup>。アレルギー疾患の頻度は13-48%と報告により異なるが、最近のAghamohammadiらの報告では、選択的IgA欠損症患者の84%に喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎/結膜炎、じんましん、薬物アレルギー、食物アレルギーなどのアレルギー疾患を認め、約半数でアレルギー症状は継続している<sup>12)</sup>。

(4) 自己免疫疾患：長期フォローするうえで自己免疫疾患は、最も重要な臨床症状の一つである<sup>6,13)</sup>。IgA欠損症患者では、種々の自己免疫疾患の合併が認められ明らかな臨床疾患がなくても、スルファチド、JO-1、カルジオリピンなどに対する自己抗体が検出される。主な疾患として、溶血性貧血、特発性関節炎、甲状腺炎、全身性エリテマトーデスなどの報告があり、加齢に伴い頻度が増加する。更に、IgA欠損症患者の家系では自己免疫疾患のリスクが高いとされており、一般頻度の5%と比較して、IgA欠損症患者の一親等血縁者では10%に自己免疫疾患を認めたとの報告もある。これらの病態にはFC $\alpha$ RIの下流に存在する抑制性タンパクで

## IV

### リンパ球の異常

ある SHP-1 のリクルートが生じず細胞の活性化を阻止できないなどの機序が想定されている<sup>13)</sup>。

(5) 悪性腫瘍：高齢な症例で、散発的に胃がんや悪性リンパ腫の報告がある。

## 5. 診断と鑑別診断

呼吸器感染を繰り返す小児や、アレルギー疾患や自己免疫疾患をもつ患者では、IgA 値の測定を考慮すべきである。選択的 IgA 欠損症の血清 IgA 値は 7mg/dL 未満と定義されており、代償的に IgM 増加を認めている症例が多い。血清 IgA 値により診断されるため、臨床所見を呈さない選択的 IgA 欠損症患者の中には、粘膜表面での防御機能に十分な分泌型 IgA をもっている可能性もある。また、血清 IgA 値が 7mg/dL 以上で -2SD 未満である場合、partial IgA 欠損症と定義される。反復感染を契機に診断された IgA、IgG 欠損症の小児 87 人の報告では、IgG サブクラス欠損症の合併も含め partial IgA 欠損が約 80% を占める。7 人 (8%) の選択的 IgA 欠損患者は全例で経過中に IgA が正常化しなかったのに対し、partial IgA 欠損症患者の約半数は

5 年以内に IgA が正常化しており、経過を追って慎重に判断する必要がある<sup>14)</sup>。

鑑別疾患としては、抗てんかん薬や種々の感染などによる続発性の IgA の低下、自己免疫疾患の合併などを鑑別する必要がある。また、CVID との鑑別も必要であるため IgA を含む免疫グロブリン値の経過を追うことも重要である。

## 6. 治療と予後

症状を認めていない多くの選択的 IgA 欠損症患者では、治療を必要としない。反復感染に対しては、適切な抗生剤治療や理学療法が必要である。IgA 欠損症患者では高頻度に抗 IgA 抗体をもっており、輸血やγグロブリン製剤の補充に際し、製剤に含まれている IgA によりアナフィラキシーショックをきたす可能性があるため注意が必要である。また、IgA 欠損症に合併するアレルギー疾患や自己免疫疾患の治療、悪性腫瘍の早期発見も重要である。

重症な合併症がなければ IgA 欠損症の予後は良好である。しかし、IgA 欠損症が CVID に進行する症例もあり、定期的なフォローアップが必要である。

## ■ 文 献

- 1) Conley ME, et al: Diagnostic criteria for primary immunodeficiencies. Representing PAGID (Pan-American Group for Immunodeficiency) and ESID (European Society for Immunodeficiencies). *Clin Immunol* 93: 190-197, 1999.
- 2) Geha RS, et al: Primary immunodeficiency diseases: an update from the International Union of Immunological Societies Primary Immunodeficiency Diseases Classification Committee. *J Allergy Clin Immunol* 120: 776-794, 2007.
- 3) Yel L: Selective IgA deficiency. *J Clin Immunol* 30: 10-16, 2010.
- 4) Gathmann B, et al: The European internet-based patient and research database for primary immunodeficiencies: results 2006-2008. *Clin Exp Immunol* 157: 3-11, 2009.
- 5) Kerr MA: The structure and function of human IgA. *Biochem J* 271: 285-296, 1990.
- 6) Cunningham-Rundles C: Physiology of IgA and IgA deficiency. *J Clin Immunol* 21: 303-309, 2001.
- 7) Wang Z, et al: Discordance between IgA switching at the DNA level and IgA expression at the mRNA level in IgA-deficient patients. *Clin Immunol* 91: 263-270, 1999.
- 8) Borte S, et al: Interleukin-21 restores immunoglobulin production ex vivo in patients with common variable immunodeficiency and selective IgA deficiency. *Blood* 114: 4089-4098, 2009.
- 9) Castigli E, et al: TACI is mutant in common variable immunodeficiency and IgA deficiency. *Nat Genet* 37: 829-834, 2005.
- 10) Jin R, et al: Age-related changes in BAFF and APRIL profiles and upregulation of BAFF and APRIL expression in patients with primary antibody deficiency. *Int J Mol Med* 21: 233-238, 2008.

- 11) Janzi M. et al: Selective IgA deficiency in early life: association to infections and allergic diseases during childhood. *Clin Immunol* 133: 78-85, 2009.
- 12) Aghamohammadi A. et al: IgA deficiency: correlation between clinical and immunological phenotypes. *J Clin Immunol* 29: 130-136, 2009.
- 13) Jacob CM. et al: Autoimmunity in IgA deficiency: revisiting the role of IgA as a silent housekeeper. *J Clin Immunol* 28: S56-61, 2008.
- 14) Kutukculer N. et al: Increases in serum immunoglobulins to age-related normal levels in children with IgA and/or IgG subclass deficiency. *Pediatr Allergy Immunol* 18: 167-173, 2007.

## IV

## リンパ球の異常

# 血液症候群(第2版)

—その他の血液疾患を含めて—

## II

### III 白血球(顆粒球)の異常(悪性腫瘍を除く)

好中球の異常

好中球減少症

#### 周期性好中球減少症

平田 修  
中村和洋  
小林正夫

### III 白血球(顆粒球)の異常(悪性腫瘍を除く)

#### 好中球の異常

#### 好中球減少症

### 周期性好中球減少症

#### Cyclic neutropenia

Key words : 好中球減少, 好中球エラスターゼ, *ELANE*

平田 修  
中村和洋  
小林正夫

### III

白血球(顆粒球)の異常(悪性腫瘍を除く)

#### 1. 概念・定義

周期性好中球減少症(cyclic neutropenia: CyN)は、末梢血好中球絶対数(absolute neutrophil count: ANC)の周期的変動を示す疾患で、ANCは正常レベルから重症好中球減少(200 $\mu$ L未満)まで約21日周期で変動する特徴をもつ。好中球減少期間は1週間以内であり、好中球減少に一致して発熱、口内炎、咽頭扁桃炎、副鼻腔炎、全身倦怠感などの臨床症状をしばしば合併する<sup>1-3)</sup>。末梢血液検査所見では好中球減少と相反した単球の周期的変動も認められるが、赤血球、血小板の周期ははっきりしない。好中球減少時には軽度の白血球減少もみられる。本症は好中球エラスターゼをコードする遺伝子、*ELANE*のヘテロ接合性変異に基づく常染色体優性遺伝形式をとる先天性疾患である<sup>4)</sup>。

#### 2. 疫学

発症頻度は0.5-2/100万人と推定されており、約1/3の症例で家族歴を有している。好中球減少時に認める多くの軽微な感染症は、好中球の増加に伴い数日以内で自然軽快するので、血液検査がなされない場合には単なる感染症として放置されることが多い。早い例では乳幼児期に診断されるが、遅い例では妊娠や、発端者からの家系内遺伝子解析などを契機に20-30歳を超えてから診断されることもある。

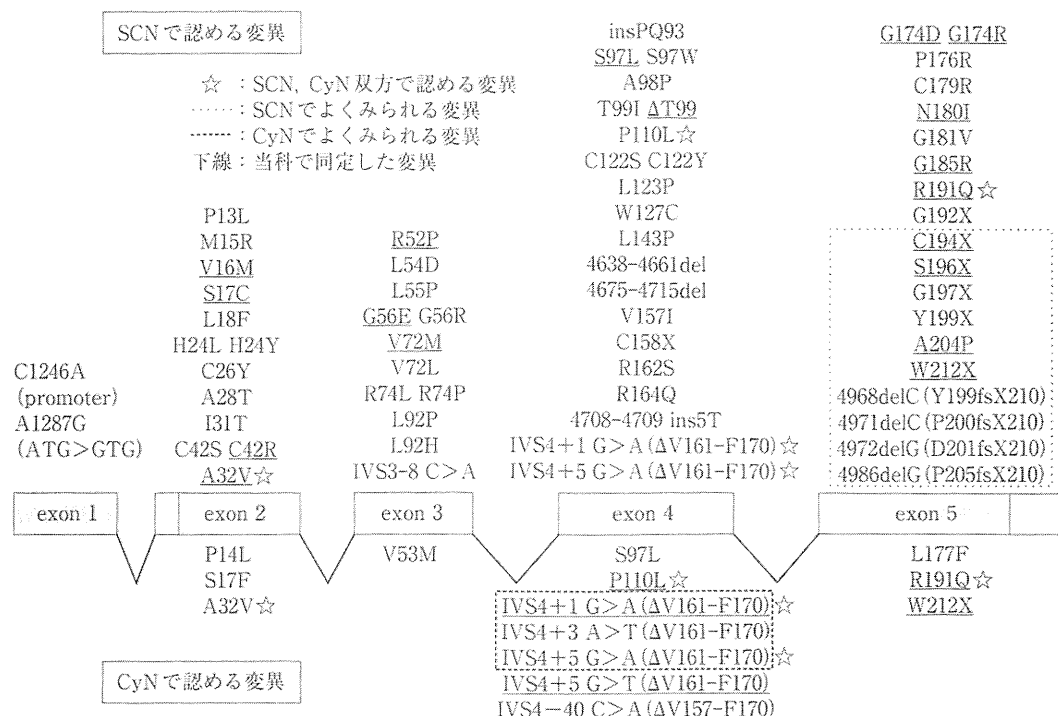
#### 3. 病因

ほとんどの症例で、好中球エラスターゼ(neutrophil elastase: NE)をコードする*ELANE*遺伝子のヘテロ接合性変異を認め、前述のように約1/3で家族歴を有し常染色体優性遺伝形式をとる。NEは骨髄系細胞の一次顆粒に存在する酵素の一つで、遺伝子発現は前骨髄球を主として骨髄芽球、骨髄球に強く、それ以降では分化に伴い発現が低下することが明らかにされている<sup>5)</sup>。1999年、HorwitzらによりCyN患者で高率に*ELANE*変異を認めることが報告されたが<sup>4)</sup>、好中球減少の表現型が異なる重症先天性好中球減少症(severe congenital neutropenia: SCN)患者の約60%でも*ELANE*ヘテロ接合性変異が同定されている<sup>2,6,7)</sup>。*ELANE*は19番染色体p13.3に存在し、5つのエクソンから構成されている。CyN患者での変異はエクソン4、5とイントロン4の一部領域に集中するのに対して、SCN患者ではエクソン4、5に集中しているものの、すべてのエクソンで変異が同定されている<sup>2,4,6,7)</sup>。著者らが実施した我が国の患者の検討を含め、現在までに報告されている変異をSCN、CyNに分けて図に示すが、SCN患者の約70%、CyN患者のほぼ全例で*ELANE*の変異が同定されている(図1)。

CyNの周期性に関しては、前駆細胞に対する成熟好中球のfeedback機構が推測されているが、最近では変異エラスターゼタンパクに起因

Osamu Hirata, Kazuhiro Nakamura, Masao Kobayashi: Department of Pediatrics, Hiroshima University Graduate School of Biomedical and Health Sciences 広島大学大学院医歯薬保健学研究院 統合健康科学部門 小児科学

0047-1852/13/¥60/頁/JCOPY

図1 既報の *ELANE* 変異

するアポトーシスの亢進が注目されてきている。Aprikyanらは形態学およびフローサイトメトリーを用いた検討から、CyNでは好中球数の変動サイクルに関係なく骨髓前駆細胞のアポトーシスが亢進していることを報告している<sup>9)</sup>。変異NEは機能亢進を生じることにより骨髓前駆細胞自体に損傷を加えることや、リソソーム内に貯留せず骨髓環境に放出され骨髓幹細胞に影響を及ぼす機序が考えられているが、変異NEの大部分で機能減弱を生じるとの報告もあり、現時点では変異NEによりCyNを生じる機序については統一した見解は得られていない。

また、近年ではCyNのモデル犬であるグレーコリー犬でタンパク輸送に関与する adaptor protein 群の一つである *AP3B1* の遺伝子変異が同定され、SCN、CyNの病因としてNEの細胞内輸送異常との関連が指摘されている<sup>9,10)</sup>。SCNでは細胞膜に集積したNEが骨髓顆粒球系前駆細胞でG-CSFによるシグナル伝達を抑制し分化増殖にかかわっている可能性や、CyNでは顆

粒内に過剰貯留したNEがアポトーシス亢進に関与し成熟障害に結びついている可能性が考えられている。そのため、*ELANE* 変異部位によるNEの細胞内局在により好中球減少症の表現型に相違をきたしていることも想定されるが、両疾患で同一の変異が認められている症例も存在し、*ELANE* 変異と好中球減少の表現型の違いについての詳細は不明であり、今後の検討が必要である<sup>11)</sup>。

#### 4. 病 態

症状は症例によって幅があるが、典型例では好中球減少期にANCが200/ $\mu$ L未満となり、同時期に一致して発熱、全身倦怠感、口内炎、皮膚感染、上気道感染などを反復し、3-5日で回復する。時に敗血症などに進展するので、感染時には適切な抗菌薬による治療が必要である。臨床的に最も問題となるのは慢性的な歯肉口内炎であり、定期的な好中球の減少に一致して歯肉の発赤、腫脹、口内炎が認められる。一時的



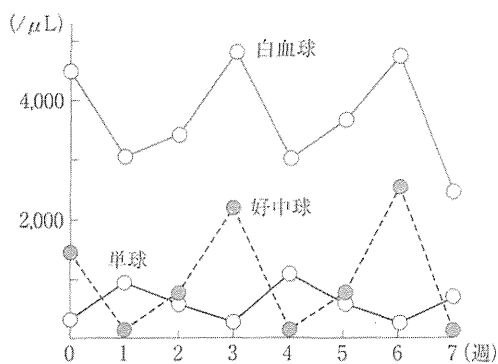


図2 典型的なCyN症例の白血球, 好中球, 単球数の推移

には改善するが, 慢性的な歯肉腫脹と発赤につながる場合が多く, 歯科との連携による口腔ケアも重要である。

末梢血液検査では, 約21日周期で好中球数の減少を認め, 網状赤血球, 血小板も同様の变化をするが好中球ほど顕著ではない。好中球減少時には, 代償性の単球, 好酸球の増加を認め, 相反した周期を示すことも多い(図2)。また, 骨髄でも末梢血に先行して周期的な変化を認める。

## 5. 診断と鑑別診断

末梢血液検査で好中球減少を認めた場合, 一過性であればウイルス感染, 細菌感染などの感染症によるものが多いが, 持続する症例では内因性好中球減少に分類されるCyNやSCN, 好中球以外に原因がある外因性好中球減少などの鑑別をしていく必要がある(図3)。CyNにおける好中球減少(ほとんどの例でANC 200/ $\mu$ L未

満)は常時認められる所見ではなく, 末梢血の血算を週に2-3回, 6-8週間行い, 約21日周期での好中球減少を最低2回確認することが必要である。骨髄では, 好中球減少期の数日前に骨髄球系細胞の減少が認められ, 回復前期ではほぼ正常な骨髄像を認める。このように末梢血での変動周期と骨髄での細胞所見が異なるので, 骨髄像から診断へのアプローチには注意が必要である。ほとんどの症例で, ELANE遺伝子のヘテロ接合性変異が確認されており, 遺伝子検査から確定診断が可能となる。

## 6. 治療と予後

好中球減少期に認められる症状のほとんどは, 一時的で自然に軽快するが, 時に重症な咽頭扁桃炎, 肺炎, 敗血症に進展することがあるので, 感染予防に留意するとともに感染症罹患時には速やかに適切な抗菌薬による治療を行う必要がある。好中球減少時期をある程度推測することが可能であれば, ST合剤などの抗生剤を好中球減少前から1週間予防内服させることも有効である。また, 好中球減少時のみ低用量G-CSF(2-3 $\mu$ g/kg/日)を使用することで, 好中球減少期間の短縮と好中球減少時のANC増加が認められ, 感染症の頻度は減少する。一般に, 幼少期発症例も加齢とともに周期性が消失し感染症の頻度も低下する症例が多い。G-CSF治療を実施しているSCN長期生存例において, AMLやMDSの合併が報告されているが, CyNではこれまでにAMLなどの合併は報告されていない<sup>12)</sup>。

## 文献

- 1) Dale DC, et al: Cyclic neutropenia. *Semin Hematol* 39: 89-94, 2002.
- 2) Horwitz MS, et al: Neutrophil elastase in cyclic and severe congenital neutropenia. *Blood* 109: 1817-1824, 2007.
- 3) 溝口洋子, 小林正夫: 好中球減少症. *小児科* 51: 985-994, 2010.
- 4) Horwitz M, et al: Mutations in ELA2, encoding neutrophil elastase, define a 21-day biological clock in cyclic haematopoiesis. *Nat Genet* 23: 433-436, 1999.
- 5) Borregaard N, et al: Regulation of human neutrophil granule protein expression. *Curr Opin Hematol* 8: 23-27, 2001.
- 6) Dale DC, et al: Mutations in the gene encoding neutrophil elastase in congenital and cyclic neutropenia. *Blood* 96: 2317-2322, 2000.

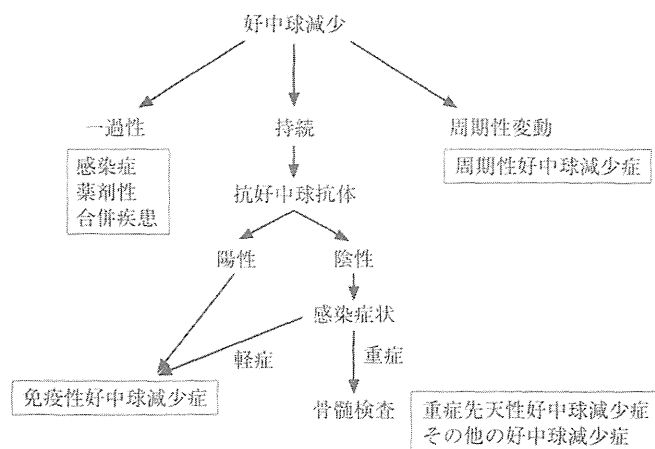


図3 好中球減少症の診断手順

- 7) Bellanne-Chantelot C. et al: Mutations in the ELA2 gene correlate with more severe expression of neutropenia: a study of 81 patients from the French Neutropenia Register. *Blood* 163: 4119-4125, 2004.
- 8) Aprikyan AA, Dale DC: Mutations in the neutrophil elastase gene in cyclic and congenital neutropenia. *Curr Opin Immunol* 13: 535-538, 2001.
- 9) Horwitz M. et al: Hereditary neutropenia: dogs explain human neutrophil elastase mutations. *Trends Mol Med* 10: 163-170, 2004.
- 10) Benson KF. et al: Mutations associated with neutropenia in dogs and humans disrupt intracellular transport of neutrophil elastase. *Nat Genet* 35: 90-96, 2003.
- 11) Newburger PE. et al: Cyclic neutropenia and severe congenital neutropenia in patients with a shared ELANE mutation and paternal haplotype: evidence for phenotype determination by modifying genes. *Pediatr Blood Cancer* 55: 314-317, 2010.
- 12) Dale DC. et al: Severe chronic neutropenia: treatment and follow-up of patients in the Severe Chronic Neutropenia International Registry. *Am J Hematol* 72: 82-93, 2003.

### III 白血球(顆粒球)の異常(悪性腫瘍を除く)

好中球の異常

好中球減少症

## 同種免疫性好中球減少症

Alloimmune neutropenia

Key words : 好中球減少症, Fc $\gamma$ R IIIb, HNA, 母児間不適合妊娠

溝口 洋子  
中村 和洋  
小林 正夫

#### 1. 概念・定義

好中球は細菌、真菌の感染防御において最も重要な血球成分である。好中球減少症は末梢血好中球絶対数(absolute neutrophil count: ANC)が $1,500/\mu\text{L}$ 未満と定義されているが、臨床上で易感染性を呈することで問題となるのはANCが $500/\mu\text{L}$ 以下の場合である。好中球減少症は、好中球系細胞自体に原因が存在する内因性好中球減少症と、細胞外に原因がある外因性好中球減少症に大別される。

外因性好中球減少症に分類される同種免疫性好中球減少症には、新生児期に母子不適合妊娠により発症する新生児同種免疫性好中球減少症(neonatal alloimmune neutropenia)と、同種移植後の同種免疫性好中球減少症があるが、本稿ではより頻度の高い新生児同種免疫性好中球減少症について述べる<sup>1)</sup>。本疾患は妊娠中母体において、児の父方由来好中球抗原に感作された母体が抗好中球抗体を産生し、胎盤を通して児に移行することにより児に好中球減少症をもたらす疾患である。

#### 2. 疫 学

好中球特異抗原(human neutrophil antigens: HNAs)の母児間不適合によるため、人種によるHNAsの種類、保有頻度により疾患頻度は変わってくる。本疾患においては妊婦の約20%で抗好中球抗体が検出されるとの報告もあるが、

実際に同種免疫性好中球減少症を発症する頻度は出生児の0.20-0.35%と報告されている<sup>2,3)</sup>。またポーランドからの報告では母児間不適合妊娠は約19.6%であり、HNA-1系の抗体が4.5%に認められている<sup>4)</sup>。その中で実際に児の好中球減少が生じた割合は2/3であり、これらの妊娠から新生児好中球減少症を発症する頻度は約6,000例に1人の割合と推測されている<sup>4)</sup>。

#### 3. 病 因

HNAsは、抗原の糖タンパクの位置によりHNA-1からHNA-5まで分類されている(表1)<sup>1,5,6)</sup>。最も関与の多い抗原はFc $\gamma$  receptor (Fc $\gamma$ R) IIIbであり、HNA-1抗原と呼ばれている。Fc $\gamma$ R IIIにはマクロファージやNK細胞などに発現する膜貫通型のFc $\gamma$ R IIIaとFc $\gamma$ R IIIbがある<sup>6,7)</sup>。Fc $\gamma$ R IIIbは好中球に発現し、GPI(glycosyl-phosphatidylinositol)により細胞膜に結合している。塩基配列のpolymorphismによりHNA-1a抗原、HNA-1b抗原、HNA-1c抗原の3つのisoformが存在する。また、FCGR3B遺伝子欠失により好中球上にFc $\gamma$ R IIIbをもたないHNA-nullも存在する。HNA-2抗原は細胞表面のみでなく二次顆粒や分泌顆粒上にも発現しており、同じ個体においてもheterozygousに発現することが特徴である<sup>1,6)</sup>。Fc $\gamma$ R IIIbと同様にGPIと結合している。男性より女性に多く発現がみられるが、女性では年齢とともに発現が低下し妊娠とともに増加することから、

Yoko Mizoguchi, Kazuhiro Nakamura, Masao Kobayashi: Department of Pediatrics, Hiroshima University Graduate School of Biomedical & Health Sciences 広島大学大学院医歯薬保健学研究院 小児科学

表1 好中球特異抗原の分類

antigen system	carrier glycoprotein	CD	antigens	frequencies				antibodies
				Whites	Asian	Japanese	Africans	
HNA-1	Fc $\gamma$ R IIIb	CD16b	HNA-1a	57-62	87.8-91	87.8	46-66	TAG1, MIG38
			HNA-1b	88-89	51-63.1	63.1	78-84	TAG2, GRM1
			HNA-1c	5	<1	0	23-31	
			HNA-null	0.15	<1	0-0.1	4	TAG3(CD16)
HNA-2	NB1 glycoprotein	CD177	HNA-2a	87-97	89-98.7	98.7	98	TAG4, 7D8
HNA-3	unknown(GP 70-95)		HNA-3a	89-96	88.9	88.9	N/A	
HNA-4	MAC-1; CR3; $\alpha_M\beta_2$ -integrin	CD11b	HNA-4a	99	100	100	N/A	Anti-CD11b
HNA-5	LFA-1; $\alpha_L\beta_2$ -integrin	CD11a	HNA-5a	86-92	81-96.3	96.3	88	Anti-CD11a

estrogenの関与が指摘されている。HNA-3aは好中球のみならずリンパ球や血小板にも発現がみられるが、その機能は明らかとなっていない。HNA-4は白血球 $\beta_2$ (CD18)インテグリンファミリーの $\alpha_M$ (CD11b)の一塩基多型である。HNA-5aは白血球 $\beta_2$ (CD18)インテグリンファミリーの $\alpha_L$ (CD11a)に位置しており、これもCD11aの一塩基多型である。

各HNA抗原のphenotypeの頻度を表1に示す。Matsuhashiらは570人の日本人におけるHNA-1から-5の遺伝子頻度を解析し、HNA-1aが87.8%、HNA-1bが63.1%、HNA-1cは認めなかったと報告している<sup>5)</sup>。著者らの解析ではHNA-1 nullが1,036例中1例に認められ、0.1%程度の頻度と推測された<sup>6,7)</sup>。HLA-1 nullは易感染性などの臨床症状は認めないが、妊婦が感作された場合、新生児に本疾患を生じる可能性がある。HNA-1抗原の遺伝子頻度には人種差が認められ、欧米ではHNA-1bが優位であるが、日本ではHNA-1aが優位である<sup>6,7)</sup>。またHNA-1以外ではHNA-2a positiveが98.7%、HNA-3a 88.9%、HNA-4a 100%、HNA-5aが96.3%であった<sup>5)</sup>。母児間不適合妊娠において、これらのHNAに対する同種抗体の出現により好中球が破壊され、本疾患が引き起こされる。

#### 4. 病 態

本疾患では児の父由来抗原に感作された母体が抗体を産生し、経胎盤的に児に移行して好中球減少症を呈する。本疾患の原因となる抗体はHNA-1に対するものが最多である。我が国で

のHNA-1系の多型性の頻度はHNA-1a/1aのhomozygousが36.9%、HNA-1b/1bのhomozygousが12.2%、HNA-1a/1bのheterozygousが50.9%であり<sup>5)</sup>、HNA-1bに対する抗体が最も頻度が高いと推測される。実際著者らの検討でもHNA-1bに対する抗体が55%と最も頻度が高かった(表2)。また、HNA-2、-3、-4a、-5aに対する同種抗体も報告がある<sup>1,8-10)</sup>。HNA-2に対する同種抗体は本疾患および同種移植後の免疫性好中球減少症においても報告がある<sup>6)</sup>。また好中球細胞表面抗原には弱いながらHLA(human leukocyte antigen)抗原が存在している。そのため、頻度は低いがHLA抗原の母児間不適合により、母親に産生された抗HLA抗体による好中球減少症を呈する可能性も考慮する必要がある<sup>6)</sup>。

#### 5. 診断, 鑑別診断, 臨床症状

新生児に好中球減少症を認めた場合、頻度の高い敗血症、早産児、妊娠高血圧合併母体からの出生児などを考慮し、鑑別する必要がある<sup>11)</sup>。好中球減少が1週間以上持続する場合は、本疾患も考慮し母児の抗好中球抗体検査や、重症先天性好中球減少症などの鑑別のための骨髓検査を考慮する。本疾患では母児ともに抗好中球抗体が認められるが、児の抗体強度は母親より低値であることが多い。

当施設で抗好中球抗体を検討した新生児同種免疫性好中球減少症11例の臨床像を表2に示す<sup>11)</sup>。全例新生児期早期(8 $\pm$ 12 day)に発症しており、男児に多く認められた。診断時の好中球

表2 Neonatal alloimmune neutropenia の臨床的特徴

	neonatal alloimmune neutropenia
number of patients	11
sex (female : male)	4 : 7
age at onset of neutropenia	8±12 day
WBC at diagnosis (/μL)	6,200±2,600 (2,700-11,000)
ANC at diagnosis (/μL)	170±160 (0-500)
infectious complication	
none	4 (36%)
mild infection	7 (64%)
severe infection	0 (0%)
treatment	
prophylactic antibiotics	3 (27%)
G-CSF	2 (18%)
recovery of neutropenia	85±49 day
anti-neutrophil antibodies	
against HNA-1a	2 (18%)
against HNA-1b	6 (55%)
against FCγR III	3 (27%)

絶対数は全例 500/μL 以下であり、好中球減少の程度の割に重症感染症の合併は少ない傾向であった。抗体の特異性は HNA-1b 抗原に対するものは過半数であり、日本人における抗原頻度によると思われた。抗好中球抗原に反応する抗好中球抗体の同定法として一般的に好中球凝集試験 (granulocyte agglutination test: GAT) と間接免疫蛍光試験 (granulocyte immunofluorescence test: GIFT) が用いられている。抗体測定に関しては抗体の特異性とその感度が重要である。そのため当施設では GIFT の間接法として HNA-1a, HNA-1b, FcγR III 抗原をそれぞれ認識するモノクローナル抗体 (TAG1, TAG2, TAG3) を作成し、表現系の解析に用いている。更にフローサイトメトリーを用いた好中球上の特異抗原を高頻度に検出する方法 (monoclonal antibody-specific immobilization of granulocyte antigens: MAIGA) と併せて型を決定している。

## 6. 治療と予後

最も重要なのは感染症対策である。好中球減

少時の起炎菌は黄色ブドウ球菌が多いが、新生児に頻度の高い大腸菌などのグラム陰性菌や B 群溶連菌、真菌感染に対しても注意が必要である。好中球減少期間に児が感染症を併発する場合には迅速な抗菌療法、重症時には G-CSF の投与が必要である。本疾患では G-CSF は非常に有用であり、ほとんどの症例で投与により速やかに好中球増加が認められる。しかし HNA-2a 抗原不適合児の好中球減少症においては、G-CSF に対する反応不良の報告がある<sup>12)</sup>。また second line として γ グロブリン療法が有効であった報告が散見され、抗生剤および G-CSF 不応例においては考慮する<sup>8,13)</sup>。当施設の解析において、治療として 11 例中 3 例で抗生剤、2 例で G-CSF が投与されているが、その他の症例は無治療で軽快している。また好中球減少は平均 3 カ月で軽快していたが、抗体価が高い例では回復が遅延する傾向が認められた。抗体の強度により好中球減少が数週間から 5 カ月くらいまで継続する場合もあるが、一般的に予後良好な疾患である。

## ■ 文 献

- 1) Bux J: Human neutrophil alloantigens. *Vox Sang* 94: 277-285, 2008.
- 2) Maheshwari A, et al: Immune neutropenia in the neonate. *Adv Pediatr* 49: 317-339, 2002.
- 3) Han TH, et al: Granulocyte Antibodies in Korean Neonates with Neutropenia. *J Korean Med Sci* 21: 627-632, 2006.
- 4) Zupańska B, et al: The risk of antibody formation against HNA1a and HNA1b granulocyte antigens during pregnancy and its relation to neonatal neutropenia. *Transfus Med* 11: 377-382, 2001.
- 5) Matsushashi M, et al: The frequencies of human neutrophil alloantigens among the Japanese population. *Tissue Antigens* 80: 336-340, 2012.
- 6) 小林正夫: 小児好中球減少症. *日児誌* 109: 614-622, 2005.
- 7) 中村和洋ほか: 抗好中球抗体と乳幼児自己免疫性好中球減少症. *日小児血液会誌* 18: 17-22, 2004.
- 8) Tomicic M, et al: Alloimmune neonatal neutropenia due to anti-HNA-2a alloimmunization with severe and prolonged neutropenia but mild clinical course: two case reports. *Arch Med Res* 38: 792-796, 2007.
- 9) Fung YL, et al: Alloimmune neonatal neutropenia linked to anti-HNA-4a. *Transfus Med* 13: 49-52, 2003.
- 10) Porcelijn L, et al: Neonatal alloimmune neutropenia due to immunoglobulin G antibodies against human neutrophil antigen-5a. *Transfusion* 51: 574-577, 2011.
- 11) 中村和洋, 小林正夫: 新生児の好中球減少症. *Jpn J Obstet Gynecol Neonatal Hematol* 18: 149-153, 2009.
- 12) Maheshwari A, et al: Resistance to recombinant human granulocyte colony-stimulating factor in neonatal alloimmune neutropenia associated with anti-human neutrophil antigen-2a(NBI) antibodies. *Pediatrics* 109: e64, 2002.
- 13) Desenfants A, et al: Intravenous immunoglobulins for neonatal alloimmune neutropenia refractory to recombinant human granulocyte colony-stimulating factor. *Am J Perinatol* 28: 461-466, 2011.

特集 知っておきたい最新の免疫不全症分類—診断から治療まで

## IV. 治療

## 原発性免疫不全症に対する造血幹細胞移植

唐川 修平 小林 正夫 広島大学大学院医歯薬保健学研究院小児科学

**要旨** 造血幹細胞移植は原発性免疫不全症の根治療法の一つであり、近年その移植数は増加しつつある。しかし、移植適応、移植時期、移植源、前処置法、移植片対宿主病 (GVHD) 予防、移植前の感染症コントロールなどは疾患や症例ごとに大きく異なり、より専門的な知識や経験が必要となっている。

**Key words** 造血幹細胞移植、骨髄非破壊的前処置、SCID、CGD

## はじめに

原発性免疫不全症の根治療法は、造血幹細胞移植 (stem cell transplantation, 以下 SCT と略す) と遺伝子治療であるが、すべての疾患が根治療法の適応となるわけではなく、適切な抗菌薬・抗真菌薬の投与や定期的なγグロブリン製剤の補充療法が第一選択の疾患もある。現在の原発性免疫不全症の治療選択として SCT が推奨されているものを表 1 にまとめるが、絶対的なものではない。この中で、重症複合型免疫不全症 (severe combined immunodeficiency, 以下 SCID と略す)、Wiskott-Aldrich 症候群 (以下, WAS と略す)、慢性肉芽腫症 (congenital granulomatous disease, 以下 CGD と略す)、重症先天性好中球減少症 (severe congenital neutropenia, 以下 SCN と着洲)、高 IgM 症候群 (hyper IgM syndrome, 以下 HIGM と略す) などの免疫不全症は、根治療法として SCT が選択される疾患であり、とくに SCID は診断後早期に移植が実施されないと死亡する確率が高い。CGD や

SCN, HIGM などの疾患は、症例ごとにその重症度が異なるため、移植適応となるかどうかは個々の症例ごとに考慮されるべきである。また前処置や移植片対宿主病 (graft versus host disease, 以下 GVHD と略す) 予防を含めた移植方法は、疾患ごとかつ症例ごとに異なっており、より専門的な知識および経験が必須となってくる。現在、原発性免疫不全症を専門とする 15 施設を中心として、PIDJ (primary immunodeficiency database in japan) を介して診断・治療の相談を受けている。本稿では、原発性免疫不全症候群に関する調査研究班が呈示しているガイドラインに沿って、SCID, WAS, CGD の造血幹細胞移植の概説を行う。

## 重症複合型免疫不全症 (SCID)

SCID は T および B 細胞、ときに NK 細胞の重度の機能不全を特徴とし、生後数か月より慢性下痢、間質性肺炎、持続性カンジダ症などの重症感染症を発症し、アスペルギルスやサイトメガロウイルスなどの日和見感染も多い。SCID は適切な

表1 原発性免疫不全症と造血幹細胞移植の適応

疾病分類	おもな疾患	SCTの適応について
1. 複合型免疫不全症	SCID, Omenn症候群	適応
2. 免疫不全を伴う特徴的な症候群	WAS, ataxia-telangiectasia, HIES	一部の症例に適応
3. 抗体産生不全症	BTK欠損症, CVID, HIGM	一部の症例に適応
4. 免疫調節障害	FHL, ALPS, IPEX	一部の症例に適応
5. 食細胞の数・機能の異常症	CGD, SCN, MSMDの一部	一部の症例に適応
6. 自然免疫異常	EDA-ID, IRAK4欠損症, HSE	一部の症例に適応
7. 自己炎症性疾患	家族性地中海熱, 高IgD症候群, TRAPS	一部の症例に適応
8. 補体欠損症	C1~C9欠損症	適応なし

SCID: severe combined immunodeficiency, WAS: Wiskott-Aldrich syndrome, HIES: hyper IgE syndrome, BTK deficiency: Bruton's tyrosine kinase deficiency, CVID: common variable immunodeficiency disorders, HIGM: hyper IgM syndrome, FHL: familial hemophagocytic lymphohistiocytosis, ALPS: autoimmune lymphoproliferative syndrome, IPEX: immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, CGD: chronic granulomatous disease, SCN: severe congenital neutropenia, MSMD: mendelian susceptibility to mycobacterial diseases, EDA-ID: anhidrotic ectodermal dysplasia with immunodeficiency, HSE: herpes simplex encephalitis, TRAPS: TNF receptor-associated periodic syndrome

治療がされなければ感染症により乳児期に死亡するため、診断がつき次第SCTを行う必要がある。

SCIDに対するSCTの最大の特徴は、HLA一致血縁ドナーが存在する場合、前処置が必要ないことである。患者は免疫能が欠如しているため輸注した造血幹細胞が生着しやすく免疫能再構築が期待でき、90%以上の患者で免疫不全の状態が改善する。しかしHLA一致血縁ドナーが存在しない場合は、ハプロ一致血縁ドナーもしくは、HLA一致非血縁骨髄もしくは臍帯血を選択することになる。ドナーの種類、前処置の有無や強度による生存率を表2にまとめた。ハプロ一致血縁ドナーで前処置がない場合は、移植後の生涯にわたるγグロブリン療法が必要になり、さらに長期的にT細胞が枯渇し再び免疫不全状態に陥ることが指摘されている<sup>1)2)</sup>。一方、骨髄破壊的前処置を行った場合は、生命予後に直接かかわる感染症、治療関連毒性、晩期障害がおこる頻度が高くなっていく。このようなことから原発性免疫不全症候群に関する調査研究班では、HLA一致血縁ドナーがない場合はHLA一致臍帯血をドナーとし、フルダラビン (fludarabine: Flu, 150 mg/m<sup>2</sup>) + メルファラン (melphalan: L-PAM, 140 mg/m<sup>2</sup>)、もしくはFlu (180 mg/m<sup>2</sup>) + ブスルファン (busulfan: Bu,

表2 造血幹細胞の種類と前処置をもとに分類したSCID患者の移植後生存率

移植源	前処置	生存率	問題点
MRD	なし	80~100%	
Haplo	なし	46~78%	生涯にわたるγグロブリン補充療法
Haplo	MA	50%	移植関連合併症
MUD	MA	63~81%	移植関連合併症
MUD	RI	83%	
Cord	MA	66~88%	移植関連合併症

MRD: HLA一致血縁ドナー, Haplo: ハプロ一致血縁ドナー, MUD: HLA一致非血縁ドナー, Cord: HLA一致非血縁臍帯血  
MA: 骨髄破壊的前処置, RI: 骨髄非破壊的前処置  
原発性免疫不全症候群に関する調査研究班ガイドラインを一部変更 (<http://pidj.rcari.riken.jp/medical-guideline100625.html>)

8 mg/m<sup>2</sup>) の骨髄非破壊的前処置を用いる移植法を推奨している。ただしこれらの前処置に耐えられない感染症がある場合は、前処置なしの移植を行うべきである。まだ症例数は少ないが、Flu + L-PAMを中心とした骨髄非破壊的前処置では83%の生存率が<sup>3)</sup>、Flu + Buでは100%の生存率が報告されており<sup>4)</sup>、今後のさらなる症例の蓄積による評価がまたれるところである。

### Wiskott-Aldrich 症候群 (WAS)

WASは易感染性、難治性湿疹、血小板減少を3主徴とする原発性免疫不全症であり、乳児期は出



血・感染、そして年長児以降ではリンパ系悪性腫瘍の合併により死亡する確率が高いため、診断後は早期の造血幹細胞移植が望まれる。WASの軽症型であるX連鎖性血小板減少症(X-linked thrombocytopenia: XLT)においても自己免疫疾患やリンパ増殖性疾患を合併することがわかっており、移植が考慮されるべきである。

ドナーはHLA一致を基本とする。HLA一致骨髄や臍帯血がない場合、HLA不一致血縁ドナーも検討するが、成績はよくないため推奨されていない。移植前までの感染予防が重要であり、ST合剤の内服と定期的な $\gamma$ グロブリン補充が推奨されている。多糖体抗原に対する抗体欠乏があるため、血清IgGが正常値であっても $\gamma$ グロブリンの定期的投与が勧められている。

WASにおいては骨髄破壊的前処置が行われた場合にも拒絶や混合キメラになる割合が有意に高いこと、混合キメラで移植後の自己免疫疾患の合併頻度が有意に高くなることから、骨髄破壊的処置が必要と考えられる<sup>5)~7)</sup>。現時点では、Bu (16 mg/kg) + シクロホスファミド (cyclophosphamide: CY, 200 mg/kg) が基本レジメと考えられている。Buは年齢および血中濃度により微調整され、適切な投与量が設定される。近年、移植技術の進歩により骨髄非破壊的前処置が積極的に行われる傾向にあり、WASにおいても成功した症例の報告が散見される。

### 慢性肉芽腫症 (CGD)

CGDは反復する細菌感染症のためにリンパ球が活性化されており、原発性免疫不全症の中では拒絶のリスクが高いうえに、慢性に活動している深部感染症の比率が高く、造血幹細胞移植の際に大きな問題となる。2001年に米国にてFlu, CYによる骨髄非破壊的前処置を用いた末梢血幹細胞移植10例の報告があり、3例が死亡、1例が拒絶という結果であった<sup>8)</sup>。また2002年には欧州から27例の報告があり、BuとCYを用いた骨髄破壊的処

置を用い23例生存と良好な成績が得られたが、妊孕性の低下などの晩期移植合併症の問題が認められた<sup>9)</sup>。

CGDはスペクトラムの広い疾患であり、重症度は症例によって大きく異なる。もっとも頻度の高いX連鎖性遺伝であるgp91phox欠損型は、その他の型より重症で予後不良であるが、重症感染症を反復しない軽症例も存在し、造血幹細胞移植の適応に関しては個々の重症度を十分見極めて行うべきである。一般的に重症感染症を反復し、HLA一致のドナーが存在するときは移植適応と考えられる。

移植時期に関してはさまざまな意見があるが、年齢を経ると感染症、とくにリスク因子である肺感染症の頻度が増えること、慢性GVHDの危険性が高まることなどの理由から、10歳未満での移植を推奨している。移植前にGaシンチグラフィやPET-CTを施行し、感染症病変の残存がないか確認し、抗菌薬や抗真菌薬を投与して、可能なかぎり炎症を鎮静させておく必要がある。

原発性免疫不全症候群に関する調査研究班のガイドラインでは、移植前処置は、Flu (100 mg/m<sup>2</sup>) + L-PAM (80 mg/m<sup>2</sup>) + CY (3000 mg/m<sup>2</sup>) + low dose TBI (total body irradiation) (3 Gy) ± ATG (antithymocyte globulin) を推奨している。拒絶の可能性が高いため、一般的な骨髄非破壊的前処置よりは強い前処置となっているが、妊孕性の低下を含めた晩期合併症が出現しないよう工夫している。当院では上記前処置による骨髄移植を19例行い、16例生存、3例死亡であった(表3)。当初、前処置にL-PAMを加えないレジメで行っていたが、5例中3例にdonor lymphocyte infusion (以下、DLIと略す)を必要とした。そのため前処置にL-PAMを加えることで早期に完全キメラを達成し、その後DLIは14例中4例に減少した。死亡した3例の死因はそれぞれ肺出血、ウイルス感染症後の血球貪食症候群、GVHDであったが、移植時の年齢は17歳、35歳、39歳と比較的高齢で、保存的

表3 当院でのCGDに対するSCTの成績

症例	年齢	ドナー	移植前感染症	前処置	DLI	結果
1	21	MRD	肝膿瘍	Flu, CY, TBI	4回	生存
2	28	MMRD3/6	肺膿瘍	Flu, CY, TBI, ATG	2回	生存
3	20	MRD	脳膿瘍	Flu, CY, TBI, ATG	4回	生存
4	26	MRD	脳膿瘍	Flu, CY, TBI, ATG	(-)	生存
5	26	MRD	脳膿瘍	Flu, CY, TBI, ATG	(-)	生存
6	7	MMUD5/6	肛門周囲膿瘍	Flu, CY, TBI, ATG, L-PAM	(-)	生存
7	17	MMUD5/6	肉芽腫性大腸炎	Flu, CY, TBI, ATG, L-PAM	(-)	死亡(肺出血)
8	28	MUD	肺炎	Flu, CY, TBI, ATG, L-PAM	(-)	生存
9	25	MRD	肝膿瘍	Flu, CY, TBI, ATG, L-PAM	(-)	生存
10	9	MMUD5/6	肉芽腫性大腸炎	Flu, CY, TBI, ATG, L-PAM	(-)	生存
11	8	MUD	肺膿瘍	Flu, CY, TBI, ATG, L-PAM	(-)	生存
12	35	MRD	肺膿瘍	Flu, CY, TBI, L-PAM	1回	死亡(ウイルス感染後HPS)
13	6	MUD	肉芽腫性大腸炎	Flu, CY, TBI, ATG, L-PAM	(-)	生存
14	8	MUD	肺アスペルギルス症	Flu, CY, TBI, ATG, L-PAM	(-)	生存
15	39	MUD	肺膿瘍	Flu, CY, TBI, ATG, L-PAM	3回	死亡(GVHD)
16	4	MUD	慢性肉芽腫性大腸炎	Flu, CY, TBI, ATG, L-PAM	2回	生存
17	28	MUD	肺膿瘍	Flu, CY, TBI, ATG, L-PAM	3回	生存
18	28	MUD	肺炎	Flu, CY, TBI, ATG, L-PAM	(-)	生存
19	5	MUD	肛門周囲膿瘍	Flu, CY, TBI, ATG, L-PAM	(-)	生存

MRD: HLA一致血縁ドナー, MUD: HLA一致非血縁ドナー, MMUD: HLA不一致非血縁ドナー, MMRD: HLA不一致血縁ドナー  
HPS: 血球貪食症候群 (hemophagocytic syndrome), GVHD: 移植片対宿主病 (graft versus host disease)

治療では軽快しない深部感染症を合併しており、リスク因子であると考えられた。

### おわりに

本稿で述べた前処置や移植方法は、原発性免疫不全症に対するSCTの一部である。移植適応、ドナー選択、移植までの感染症コントロール、移植時期、前処置法、GVHD予防は、それぞれの症例によって変更や工夫が必要となることが多い。PIDJのホームページ (<http://pidj.rcai.riken.jp/>) にガイドラインや相談施設の情報が掲載されているため積極的に活用していただきたい。

### 文献

- 1) Fischer A, Le Deist F, Hacein-Bey-Abina S et al.: Severe combined immunodeficiency. A model disease for molecular immunology and therapy. *Immunol Rev* 203:98-109, 2005
- 2) Buckley RH, Schiff SE, Schiff RI et al.: Hematopoietic stem-cell transplantation for the treatment

of severe combined immunodeficiency. *N Engl J Med* 340:508-516, 1999

- 3) Rao K, Amrolia PJ, Jones A et al.: Improved survival after unrelated donor bone marrow transplantation in children with primary immunodeficiency using a reduced-intensity conditioning regimen. *Blood* 105:879-885, 2005
- 4) 金田真他: BuslfanとFuldarabineを前処置として臍帯血移植を施行したX連鎖型重症免疫不全症の3例. 第32回造血細胞移植学会, 2010
- 5) Griffith LM, Cowan MJ, Kohn DB et al.: Allogeneic hematopoietic cell transplantation for primary immune deficiency disease: Current status and critical needs. *J Allergy Clin Immunol* 122:1087-1096, 2008
- 6) Yamaguchi K, Ariga T, Yamada M et al.: Mixed chimera status of 12 patients with Wiskott-Aldrich syndrome (WAS) after hematopoietic stem cell transplantation: evaluation by flow cytometric analysis of intracellular WAS protein expression. *Blood* 100:1208-1214, 2002
- 7) Ozsahin H, Cavazzana-Calvo M, Notarangelo LD et al.: Long-term outcome following hematopoietic

stem-cell transplantation on Wiskott-Aldrich syndrome: collaborative study of the European Society for Immunodeficiencies and European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood* 111: 439-445, 2008

- 8) Horwitz ME, Barrett AJ, Brown MR et al.: Treatment of chronic granulomatous disease with nonmyeloablative conditioning and a T-cell-depleted hematopoietic allograft. *N Engl J Med* 344:881-888, 2001
- 9) Seger RA, Gungor T, Belohradsky BH et al.: Treat-

ment of chronic granulomatous disease with myeloablative conditioning and an unmodified hematopoietic allograft: a survey of the European experience, 1985-2000. *Blood* 100:4344-4350, 2002

著者連絡先

〒734-8551 広島県広島市南区震1-2-3  
広島大学大学院医歯薬保健学研究院小児科学  
唐川修平

新生児けいれんおよび関連疾患国際シンポジウム  
第15回乳幼児けいれん研究会のお知らせ

会 期 平成25年4月12日(金)～14日(日)  
会 場 順天堂大学医学部有山記念講堂, 他  
〒113-8421 東京都文京区本郷2-1-1  
会 長 新島新一(順天堂大学附属練馬病院小児科教授)  
公 用 語 英語のみ  
抄 録 締 切 平成24年12月20日  
早期登録締切 平成24年12月20日  
主 催 乳幼児けいれん研究会 (ISS)  
共 催 国際抗てんかん連盟 (ILAE) Pediatrics Commission  
連 絡 先 順天堂大学附属練馬病院小児科 大友義之(事務局)  
〒177-0033 東京都練馬区高野台3-1-10  
isns2013@k-con.co.jp  
<http://www.k-con.co.jp/isns2013.html>

Keywords

疾患特異的 iPS 細胞  
疾患モデル  
神経疾患  
心臓疾患  
血液疾患  
化合物スクリーニング

## 疾患特異的 iPS 細胞

*Disease-associated iPS cells*

齋藤 潤 中畑 龍俊

京都大学 iPS 細胞研究所 臨床応用研究部門

Summary

Induced pluripotent stem cells (iPSCs) are potential cell sources for regenerative medicine and other clinical applications, such as cell therapies, drug screening, toxicology testing, and the investigation of disease mechanisms. Discovery of disease-associated iPSCs has led to the development of a new field of disease modeling, as they can provide somatic cells which cannot be directly obtained from each patient. In this review, we focus on the applications of disease-associated iPSCs for understanding various human disorders, while discussing the findings of previous reports of disease-associated iPSCs and future perspectives.

### はじめに

人工多能性幹細胞(induced pluripotent stem cells : iPS細胞)とは、京都大学の山中らによって樹立された幹細胞の一種である。その特徴は、①すべての細胞・組織に分化できる多能性(pluripotency)を有する、②体細胞より誘導できる、という点にある。2006年にマウス iPS細胞<sup>1)</sup>、2007年にヒト iPS細胞<sup>2)</sup>が樹立された。ヒトの初期胚から作られるES細胞(embryonic stem cells)は、個体のすべての組織へ分化することができるが、iPS細胞も同等の万能性をもつ。しかし、大きく異なるのは、ES細胞はヒトの受精卵を滅失して作成する必要があるのに対し、iPS細胞は線維芽細胞や血球など、ある個体の体細胞から人工的に樹立することができる点である。これらの万能性細胞から心筋や神経、内分泌細胞

Saito, Megumu / Nakahata, Tatsutoshi

Department of Clinical Application, Center for iPS Cell Research and Application, Kyoto University

E-mail : msaito@cira.kyoto-u.ac.jp