

岡野(栄)——技術とレギュレーションがマッチして進化していかないと駄目で、技術ばかり進化して何時までたっても認可が下りない様にならないように、レギュレーションサイドのシンクタンクが是非出来てほしいですね。

岡野(光)——そういう意味でも再生医療学会のような学者達が、しっかりと患者を治すために必要なものは導入できるように意見を言うていくことが重要なのだと思います。

中畑——ようやくそういった実際の産業イノベーションにつながるような芽が膨らんできたという状況ではないかと思います。

### 再生医療の今後

岡野(栄)——この再生医療学会は、いわゆる発生生物学をやっている基礎的研究者から分子生物学者や臨床関係の人あるいは組織工学の人に参入していただいて、サイエンスをキーにすれば相当なパワーになって行くと思います。先ほど申し上げたように、数年前までは日本だから出来ないというpessimisticなところから、山中先生の功績もあって、わが国がリードしていくという感じになってきたのは非常に良いことです。ぜひとも良い形で進めばと思います。

中畑——これからの再生医療の発展ということでは、山中先生の受賞は大変大きな駆動になったと思います。

岡野(光)——そうですね。

高橋——再生医療に対する注目度が高まって、応援してください。昨日も応援してくださる方の反響がすごく来ました。機運が高まっているこのタイミングで、どんどん物事を進めるのが重要だと思います。

岡野(光)——そのときに“患者のために”ということ機軸に、しっかりと再生医療を患者にどう届けるかです。

高橋——そこさえ間違えなければ、道は間違わないと思います。

岡野(栄)——そうですね。いつも言われていることですが、患者さんへの適切な情報提供ですね。過剰に期待されても困りますし、pessimisticになっても困ります。そこら辺は学会がかなりリードしなければならぬところでしょう。

岡野(光)——そのためにもやれることはちゃんとやらなくてはならない。アカデミアが好い論文を書いたら上がりという考え方ではなく、患者まで届けるということを皆がやりぬかないといけません。日本はそこがすごく弱くなっています。欧米の人たちと付き合っが一番感じるのは、そこだろうと思います。再生医療は、もう一度、医学の新しいテクノロジーで、どう患者を治

すかを考える極めて良い模範例にしたいですね。

岡野(栄)——大学もそういったことを意識して、インパクトファクターや論文数ばかりではなくて、どれだけ医療においてイノベーションをやったか患者さんを救ったかを考えた人事をして欲しいですね。

岡野(光)——それは難しいのですかね。論文だとカウントし易いのでしょうか？

岡野(栄)——論文数とかインパクトファクターだけなら教授会のメンバーが集まって議論する必要はないわけです。せっかく教授会のメンバーが議論するのであれば数字に現れないところを汲み取っていただきたいですね。いろいろな形で医師会などで話しますと、自由診療をやっている方もいらっしやいますが、多くの診療現場の方は、再生医療はまだまだ先のことだと思っている方もいらっしやいます。再生医療に関するコンセプトなどを浸透させていかなければいけないと思います。

中畑——そうですね。

高橋——臨床家の方は実現は遠いと思っておられて、患者さんは近いと思っておられて、それが外来ですごくconflictになっているのです。眼科ですと報道を見て患者さん全員がiPS細胞のことを尋ねるのです。日本全国で、です。

中畑——高橋先生は世界中から注目されているので大変だと思います。

高橋——ただ今回マスコミとか患者さんの患者会で、ずっと勉強会をしてお話していましたので、比較的冷静で、過度な期待を煽らない報道だったと思います。それと、根拠のない批判とか、危ないのではないかという声もあまり聞こえてこない、わりと良い状況で受け入れられたかなと感じています。

岡野(栄)——iPS細胞を生み出した山中先生としても、是非成功して欲しいと考えているでしょうから、最後まで密に連絡をとって成功させてください。

高橋——ほんとうに省庁、文部科学省、厚生労働省、各研究機関の事務方、皆が同じ方向を向いているという極めて珍しいパターンで、一丸となっているという感じがします。CiRAにも非常に協力していただいております。

岡野(光)——iPS細胞を使った再生医療では、岡野(光)先生が開発されたシート技術というのは、澤先生、西田先生そして高橋先生といろいろな要素で活用されています。いろいろな形でトータルサイエンスらしくなってきました。これはわが国における重要かつわが国が誇る技術です。東アジアのいろいろな国に行きますと、現場でやってしまっていますが、わが国としてはサイ



岡野 栄之

エンスとして進めなければいけないし、また現場でプラクティスを踏まなければいけないと思います。

高橋——日本は質の良い再生医療を目指して、しかも大胆に臨床に進む形で、先達が突破していただいている臨床を通して、質の良いものを次々送り出せばよいのかなあと考えています。

岡野(光)——動物実験でちゃんと検証して、安全性と効果が認められたものはヒトでやらないと分からないわけです。ヒトでやるまでにもすごいエネルギーが必要ですね。その後、少数の患者を治した後、また・・・。

高橋——そこからが弱いですね。

岡野(光)——そこから広げていく作業もなかなか難しいので、製薬会社も本気で内容を見て参加していくような環境を作っていないかなくてはならないですね。

岡野(栄)——おっしゃる通りです。“ヒト幹指針”を通して、Phase I で数例やって、論文を書いて、それで終わってはい多くの患者さんに届きません。

高橋——今回、経済産業省の研究会の報告書はかなり企業の興味を引くような形で出たと思いますのでごく期待できると思います。

岡野(栄)——高橋先生の現在申請中の“ヒト幹指針”では、autograftですが、将来的にはiPS細胞ストックなどと連携してということですか？

高橋——勿論、将来というよりここ数年で・・・。

岡野(栄)——治験はそちらの方向と考えるとよろしいでしょうか？

高橋——そうです。

岡野(栄)——それは良いですね。是非いろいろな形でこれまで協力できなかった方々に協力することによってわが国が誇る技術として世界に出していきたいですね。

中畑——そうです。PMDAの中で“ヒト幹指針”で動いているものも、少なくともPMDAの一定の基準をクリアしたものはPMDAの審査の中にも活かそうという議論がいま始まっています。

高橋——それは非常に助かりますね。別トラックになってもう一度というのは非常に時間のロスになりますから。

中畑——神経はどのようなのですか？

岡野(栄)——あ、もう直ぐですね。CiRAの方で申請を始めました。私達も3、4年で出来ると思っています。一応CiRAのiPS細胞ストックが確立すれば、後はスタンダード・プロトコルですので、ものを作るというところでレギュレーションに合ったものを作っていけば・・・、サルまでは4年ぐらい前に治していますので。

岡野(光)——ここ何年かで、皆が思っているより早くに多くの病気を治し始めるだろうと思います。

岡野(栄)——私達は、いままで亜急性期の脊髄損傷の治療をやってきましたが、年間5,000例で、慢性期の方は

20万人いらっしゃいます。慢性期にも効くような形でいろいろなりハビリテーションとか、集学的併用療法などもやっています。それから同じような細胞で130万人もいる脳梗塞の患者さんに使われています。一度成功すると適応拡大が出来ると思っていますので、そのような形で進めて行きたいと思っています。

高橋——いま、リハビリテーションのことを言われましたが、視覚もそうなのです。再生医療は夢の治療ではなくて、それほどすぐ治すのではなくわずかに治して、わずかに治したところで、ロービジョンケアでちゃんと使えるように訓練することが大事なのです。再生医療プラスリハビリということを考えていかなければいけない。

岡野(光)——リハビリをやっていく内にクオリティが上がっていきますから・・・。

高橋——そうです。

岡野(光)——やらないとなかなか上がっていきません。やるということが重要だと思います。

高橋——わずかな効果の時でもリハビリで高められる。そしてだんだん治療も良くなっていくというのが再生医療の良いところです。

岡野(光)——私らは小さな肝臓を皮下に作るということをやっていますが、小さな肝臓から凝固成分が結構出るのです。血友病の患者さんは、正常な値の5%くらい凝固成分が出るだけで重症が軽症化するのです。

中畑——5%あれば大体大丈夫ですね。

岡野(光)——そうですか。先生はご専門ですから。こういったところから順番に行けば、将来iPS細胞で大量に細胞が出来れば、血管を入れて大きなものが作れるような技術が出来ているので、新しい発展が期待できます。三次組織は世界中どこでも出来ないの、いち早くそれを日本でやって行きたいと思っています。糖尿病の膵β細胞などはなかなか増やせないの、iPS細胞で大量に作れば多くの糖尿病患者を治せて、腎移植なども低減できると良いですね。

岡野(栄)——国立国際医療研究センターで膵島移植のグループがチームを組みましたから、まずはそこで膵島移植による糖尿病治療のノウハウを作る、somatic cellで治して後はiPS細胞とかプラクティカルに体性幹細胞で走っていただいて、それからiPS細胞で同じスキームで大量に増やす、大量生産ですね。いままでで薬事法適用になったのはJ-TEC (Japan Tissue Engineering Co. Ltd.) の人工皮膚で、しかも自家でやっているのは寂しいです。これは、PMDAが審査するのに何年もかかっていましたが、何年も審査するのではなく迅速に判断できて、これとこれさえ満たしていれば承認というようなことが今後出来るのではないかと思います、期待しています。

岡野(光)——そうですね。その内、多くの患者を治せる

ような仕組みを作りながら進めるという難しさはあるのですが、学者と産業界と行政が一体となって再生医療社会を作り上げていくということが重要ではないでしょうか。

岡野(栄)——そうですね。そろそろ時間も参りましたので終わりにしたいと思いますがいかがでしょう。

## 最後に

財団——一つ教えていただきたいのですがよろしいでしょうか？

ヒトゲノムが解析されてゲノム情報がかなり分かりましたから、それを使ってゲノム創薬などどんどん薬が出来ていますが、細胞とか生命のことが全部分からない状態で薬を見つけるのは難しいと思います。再生医療はそういう意味では、いまiPS細胞で勢いづいていますがゲノム創薬のように盛り上がり直ぐ終わってしまうものではなくて、完全に細胞の中のメカニズムや生物の中の機構が分かっているもの、もともと細胞が持っているものを上手く使うことで、完全に制御は出来ないが思ったよりも早く進むと今日のお話で感じました。この理解で合っているのでしょうか？

岡野(栄)——そうだと思います。ゲノム創薬は、創薬の標的となる分子の一次構造が分かるということではなく、それを標的とした低分子化合物をスクリーニングするという従来の創薬のコンセプトを出ていないのです。ところが細胞を作るというのは複雑さが低分子と全く違いますから、それをきちっとマネージできればインパクトはゲノム創薬の比ではないと私は思っています。

高橋——ブラックボックスはブラックボックスのままでも使える。一方でそれを理解しながらブラックボックスのままでも使い出そうとしているのが再生医療です。

岡野(光)——私が学生のころのコンピュータは大型計算機でパンチ式の計算用紙を入れて使っていました。いまはチップがトランジスタからLSIになり、超LSIになりとどんどん発展するとシステムも変わっていきます。そのときにチップの中まで分からなくても使えるのです。コンピュータの中を知らなくても私達は使えます。細胞の全てがわからなくても細胞のトータルの振る舞いが分かれば治療には使えるという仕組みを作るのも大切なことだと思います。

中畑——iPS細胞が生まれて、細胞の社会とかそのあたりの研究が急速に進んで、一年前に比べると格段の進歩があります。だから、現在ではまだ完全に細胞そのものは分からず、人間は細胞一つすら作ることは出来ていませんが、その周辺のサイエンスは急速に進んでいます。

岡野(栄)——先ほどの追加ですが、ゲノム創薬の少し前の攻め方が良くなかったということで、ゲノムを迅速に読める技術は非常に大きく、それに基づいたphenotypeを細胞は示すわけですから、iPS細胞の安全性に関してはゲノムやエピゲノムはとても大事です。更に疾患の型から作ったiPS細胞のphenotypeもゲノム情報に基盤しています。このように細胞を活用した広い意味でのゲノム創薬は大切だと思います。このタンパク質をこのゲノムがコードしているからこれに対する低分子を作ろうというアプローチだけでは限界があると思います。

それではこれで本日の座談会を終わります。本日はお忙しい中をご出席いただき、有難うございました。

この座談会は平成25年3月1日に行われました。

岡野 光夫 おかの・てるお  
東京女子医科大学 副学長・教授  
先端生命医科学研究所 (TWins) 所長  
東京都生まれ  
早稲田大学大学院 理工学研究科 博士課程修了  
工学博士  
専門はバイオマテリアル、人工臓器、ドラッグデリバリーシステム

中畑 龍俊 なかはた・たつとし  
京都大学iPS細胞研究所 (CiRA) 副所長  
東京都生まれ  
信州大学 医学部卒  
医学博士  
専門は小児科学、血液学

高橋 政代 たかはし・まさよ  
(独) 理化学研究所 発生・再生科学総合研究センター  
網膜再生医療研究開発プロジェクト プロジェクトリーダー  
大阪府生まれ  
京都大学 医学部卒  
京都大学大学院 医学研究科 博士課程修了  
医学博士  
専門は眼科

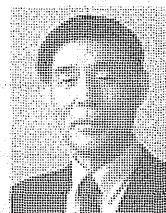
岡野 栄之 おかの・ひでゆき  
慶應義塾大学 医学部 生理学教室 教授  
東京都生まれ  
慶應義塾大学 医学部卒  
医学博士  
専門は分子神経生物学、発生生物学、再生医学

# 総論 iPS細胞の樹立と 臨床病態解析への応用

Clinical applications of disease (patient)-specific induced pluripotent stem cells

中畑 龍俊

京都大学iPS細胞研究所 臨床応用研究部門



中畑 龍俊(なかはた たつとし) 1970年信州大学医学部卒業, '80-'82年米国南カロライナ医科大学血液内科リサーチフェロー。'91年信州大学小児科助教授, '93年東京大学医科学研究所癌病態学教授, '99年京都大学大学院発達小児科学教授, 2010年京都大学iPS細胞研究所副所長, 臨床応用研究部門特定拠点教授。研究テーマ: 幹細胞生物学, 疾患特異的iPS細胞を用いた疾患解析

Key Words: 疾患特異的iPS細胞, 病態解析, 疾患モデル, 創薬

## Abstract

疾患を持つ患者の体細胞から人工多能性幹細胞(induced pluripotent stem cells: iPS細胞)を樹立し(疾患特異的iPS細胞), 患者の罹患細胞へ分化させることにより, 従来得ることが極めて困難であった神経細胞や心筋細胞をiPS細胞から大量に培養し, 解析に用いることが可能となった。疾患特異的iPS細胞は, 患者の病態を反映し, 臨床へと結びつけるツールとして, 疾患の病態解析, 疾患モデル構築, 創薬などへの応用が可能なことから, 幅広い臨床への貢献が期待されている。

## はじめに

iPS細胞の特徴は, 1) 自己複製能を持つ, 2) すべての細胞・組織に分化できる多能性(pluripotency)を有する, 3)それぞれ個人の体細胞より誘導できる, という点にある。疾患を持つ患者の血液や皮膚線維芽細胞などからiPS細胞を樹立すると(疾患特異的iPS細胞), このiPS細胞を患者の罹患細胞へ分化させることにより, 患者由来の様々な分化細胞を得ることができる。特に神経疾患や心筋疾患などでは, 従来得ることが極めて困難であった神経細胞や心筋細胞をiPS細胞から大量に培養し, 解析に用いることが可能となりうる。

このように, 疾患特異的iPS細胞は, 患者の病態を反映し, 臨床へと結びつけるツールとして, 疾患の病態解析や創薬などへの応用が可能なことか

ら, 医学・生物学分野への幅広い貢献が期待されている(図)。欧米ではiPS細胞の再生医療への応用よりも疾患特異的iPS細胞を用いた研究が盛んに行われており, はるかに多数の研究者から様々な疾患特異的iPS細胞を用いた研究が報告されている。一方, 本格的な疾患解析・治療薬開発のために疾患特異的iPS細胞を用いるための課題も明らかになってきた。本特集では, ヒトiPS細胞の臨床応用に向けた樹立の成果について概説いただいた。また, 疾患特異的iPS細胞を用いて, 代表的な疾患について第一線で活躍されている先生方に研究の現状を総括していただくとともに, 今後の展開を述べていただいた。

## 疾患特異的iPS細胞の樹立

疾患特異的iPS細胞を用いた研究を行うためのiPS細胞樹立に当たって考慮すべきことは, ①ソースとなる細胞の種類, ②遺伝子導入方法, ③取得するクローン数, ④コントロールをどうするか, といった事柄である。

①ソース細胞で最も一般的な細胞は, 皮膚より採取し, 培養した線維芽細胞や末梢血単核球である。末梢血CD34陽性細胞などからの樹立も可能

■Tatsutoshi Nakahata

Department of Clinical Application, Center for iPS cell Research and Application (CiRA), Kyoto University

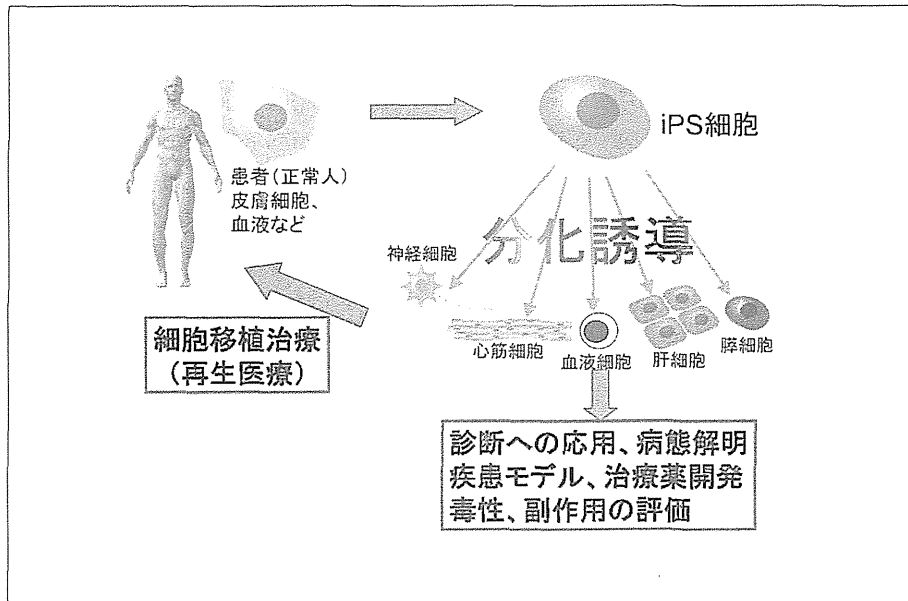


図 iPS細胞の臨床応用の可能性

になっている。さらに、EBウイルスを用いて不  
死化したB細胞株からも樹立が報告されている。

- ② 遺伝子導入方法について、レトロウイルスベク  
ターやセンダイウイルスベクターを用いる方法  
などが頻用されてきた。最近開発されたプラス  
ミド (エピソーマル) ベクターを用いる方法は  
ウイルスベクターの生成が不要で、通常のプラ  
スミドを用いた遺伝子導入方法で行えることか  
ら、ウイルスベクターを用いる方法よりかなり  
簡便である。線維芽細胞の他、末梢血単核球か  
らこの方法で樹立が可能であり、広く用いら  
れるようになってきた。
- ③ 取得するクローン数であるが、我々は当初6-12  
クローン程度を取得し、ストックを作製してか  
ら、幾つかのクローンの分化能や未分化性など  
を評価して、クローンを選別している。実際の  
疾患解析に使用するクローンは1症例あたり1-3  
クローンを用いて行っていることが多いと思わ  
れる。
- ④ 対照群についてであるが、患者家族から樹立し  
たiPS細胞や、分化能などの特性が既に報告され

ている標準的なES/iPS細胞を用いて解析が行わ  
れている。患者iPS細胞が持つ遺伝子変異を相同  
組み替えなどにより修復したクローンが用いら  
れることもある (後述)。体細胞モザイクで発症  
する疾患では、ある個人から特定の遺伝子変異  
を持つ細胞と変異を持たない細胞由来のクロー  
ンを得ることができ、後者を前者の対照として  
用いることができる。また、X染色体連鎖疾患  
の女性由来クローンでは、培養条件等によりiPS  
細胞クローンによって遺伝子変異を持つX染色  
体と変異を持たないX染色体のいずれかがラン  
ダムに不活化されるため、同様に前者のクロー  
ンを対照群として用いることが可能である。

#### ■iPS細胞と分化系

疾患iPS細胞研究に必要な要素として、1)疾患iPS  
細胞、2)これに対応する対照iPS細胞、3)適切な分  
化系、4)機能評価系、が挙げられる。分化系につ  
いては、ヒトES細胞の分化系が応用できることが  
多いが、目的の細胞が得られない場合、独自に開  
発する必要がある。iPS細胞からの*in vitro*分化系で

は、しばしば分化させた細胞は幼弱な表現型を呈し、成人型の分化細胞まで至らないことがある。したがって、遺伝子異常を伴い乳幼児期に発症する疾患に比べて、成人期に発症する疾患の表現型の発露は遅れるかもしれない。場合によっては見られないかもしれない。しかし、胎児・新生児疾患の解析を行うという観点からすると、この点は逆に利点となりうると考えられる。また、ヒト多能性幹細胞は理論的には全ての細胞種に分化が可能であるとされるが、実際には分化系が確立されていない細胞種も数多く存在するため、疾患解析のためにまず分化系開発が必要な場合もある。

#### ■疾患特異的iPS細胞と創薬スクリーニング

創薬スクリーニングは、iPS細胞を用いた近い将来に実現可能な研究として、大きな期待がかけられている。実際、多くの疾患特異的iPS細胞を用いた報告では、少数の活性既知の化合物を用いて表現型の改善を確認し、様々な検討が行われている。

しかし、ラージスケールの化合物スクリーニングは、①特定の分化細胞を大量に純化し、②疾患に関連した表現型をこれらの細胞で再現し、さらに③これをハイスループットスクリーニングの解析系に最適化する必要があるため、現実的にはなかなか進展が見られなかったが、最近、いくつかの疾患について画期的な報告がなされている。

#### ■疾患特異的iPS細胞の課題

疾患特異的iPS細胞には多くの可能性があるが、現状では多くの疾患特異的iPS細胞の報告は“疾患モデリング”に留まっている。iPS細胞技術を用い

て、疾患の病態生理を深く解析するためには、解決すべき課題として、①クローン間表現型のばらつき、②iPS細胞の樹立自体が難しい疾患の存在、③疾患特異的iPS細胞の対照群をどのようにとるかなどの問題が存在する。さまざまな解決方法が図られているが③に関しては、原因遺伝子が判明している場合、患者由来iPS細胞の原因遺伝子を修復して対照クローンとすれば、ゲノムバックグラウンドの差異による表現型のばらつきなどを最小限に抑えて解析することができる。ヒト多能性幹細胞の相同組み替え効率は極めて低かったが、最近、ヘルパー依存性アデノウイルスを用いる手法や、Zinc finger nucleaseやTALENといった配列特異的ヌクレアーゼを用いる方法により高効率かつ簡便に遺伝子ターゲティングが行えるようになってきた。

今後はこのような手法を用いて、十分に機能評価がされた“正常”iPS細胞クローンやES細胞に疾患特異的変異を導入し、疾患モデルとして用いることも可能になるとと思われる。様々な利点から、将来は単一遺伝子疾患の解析にはこちらが主流となってゆくかもしれない。

#### ■終わりに

以上のように、課題もあるものの、疾患iPS細胞を用いることにより、疾患の表現型の少なくとも一部は試験管内で再現可能であることが次々と証明されている。iPS細胞を用いた治療薬開発や病態解明が進み、これまで治療法がなかった様々な難治性疾患に対するアプローチが少しでも早く進展することを期待したい。



特集I

アレルギー性皮膚炎の発症機序をめぐって

## STAT3の異常による アトピー性皮膚炎の発症機序\*

峯岸克行\*\*

**Key Words :** STAT3, atopic dermatitis (AD), IL-10, iTreg cell

### はじめに

Signal transducer and activator of transcription (STAT)3は細胞内のシグナル伝達因子で、多様なサイトカイン・増殖因子の細胞外からのシグナルを核内に伝達し、転写を制御する。STAT3がシグナル伝達に関与するリガンドには、IL-2などの $\gamma$ Cサイトカイン、IL-6ファミリーサイトカイン、IL-10ファミリーサイトカイン、さらにはレセプター型のチロシンキナーゼなど40種類以上がある。最近、このSTAT3の遺伝子異常が原因でヒトの疾患がひき起こされることが明らかになった。STAT3の機能低下をひき起こす先天のドミナントネガティブ変異はヒト高immunoglobulin E (IgE) 症候群をひき起こし、アトピー性皮膚炎、高IgE血症、黄色ブドウ球菌感染症などの臨床症状を呈する。一方、STAT3の体細胞の機能獲得型変異はlarge granular lymphocytic leukemiaをひき起こす<sup>1)</sup>。本稿では、STAT3の遺伝子異常によりひき起こされる疾患、特にアトピー性皮膚炎の発症機序につき概説する。

### STAT3

STATは細胞外からのサイトカインや増殖因子などのリガンドによる刺激に反応して、JAKファ

ミリー (JAK1, JAK2, JAK3, TYK2) のチロシンキナーゼによりリン酸化され、2量体を形成して核内に移行し、標的遺伝子群の転写活性化をする(図1)。ヒトにおいてはSTAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5a, STAT5b, STAT6の7種類のSTATが存在し、多彩な生体内機能を担っている。STAT3は、IL-2などの $\gamma$ Cサイトカイン、IL-6ファミリーサイトカイン、IL-10ファミリーサイトカイン、さらにはEGFなどのレセプター型のチロシンキナーゼなど40種類以上のサイトカイン・増殖因子のシグナル伝達に関与する。1994年にAkiraらによりacute-phase response factor (APRF) としてクローニングされ、STAT1とアミノ酸レベルで53%のホモロジーを有している<sup>2)</sup>。肝臓、心臓、肺、脾臓、脳、精巣、腎臓、筋肉などほとんど全身の組織で発現している。最近になって、STAT3の遺伝子異常がヒトの疾患をひき起こすことが明らかになった。

### STAT3の遺伝子異常で発症する 高IgE症候群

高IgE症候群は、1966年にDavisとWedgwoodにより第一例が報告された免疫不全症である。皮膚の黄色ブドウ球菌による冷性膿瘍(cold abscess)を特徴とし、このため最初はJob's症候群と命名された<sup>3)</sup>。その後、Buckleyらが本症に著しい高IgE血症とアトピー性皮膚炎を合併することを発

\* A molecular mechanism underlying atopic dermatitis in STAT3 dominant negative hyper-IgE syndrome.

\*\* Yoshiyuki MINEGISHI, M.D., Ph.D.: 徳島大学疾患プロテオゲノム研究センター病態プロテオゲノム分野[〒770-8503 徳島県徳島市蔵本町3-18-15]; Division of Molecular Medicine, Institute for Genome Research, The University of Tokushima, Tokushima 770-8503, JAPAN

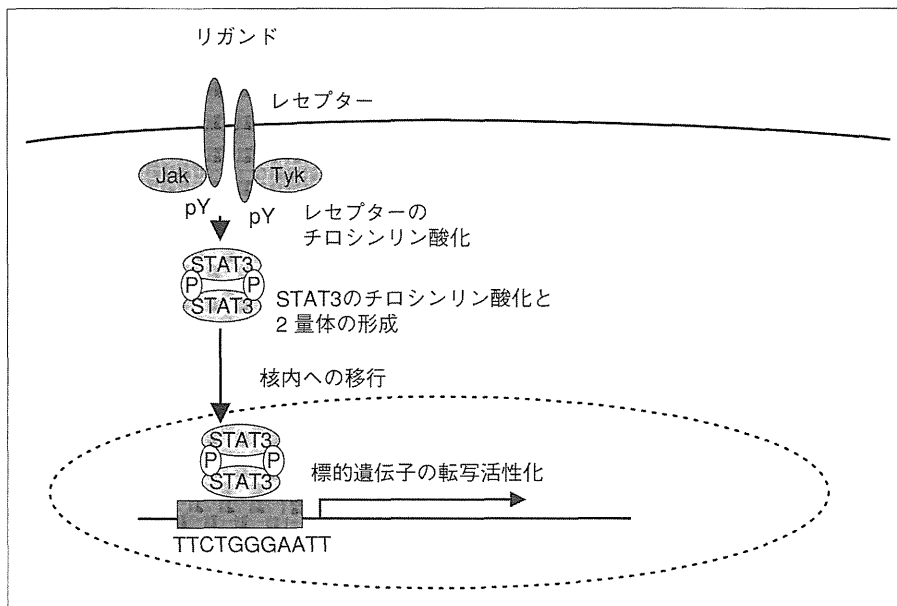


図1 STATによるシグナル伝達

STATは細胞外からのサイトカインや増殖因子などのリガンドによる刺激に反応して、JAKファミリー (JAK1, JAK2, JAK3, TYK2) のチロシンキナーゼによりリン酸化され、まずレセプターがチロシンリン酸化され、これにSTATがリクルートされ、STAT自身がチロシンリン酸化される。これにより2量体を形成して核内に移行し、標的遺伝子群の転写活性化を行う。

見し、高IgE症候群と呼ばれるようになった<sup>4)</sup>。その原因遺伝子は長らく不明であったが、最近、骨・歯牙の異常を伴う古典的な高IgE症候群の原因遺伝子としてSTAT3のドミナントネガティブ変異が同定された<sup>5)6)</sup>。しかし、その病態に関してはほとんど明らかになっていない。

高IgE症候群は、生後2~3週で発症する重症のアトピー性皮膚炎、血清IgEの著しい高値、反復性の黄色ブドウ球菌による皮膚膿瘍と肺炎を特徴とする先天性免疫不全症である<sup>7)8)</sup>。多くの症例が特有の顔貌、病的骨折、骨粗鬆症、脊椎側弯症、関節の過伸展、乳歯の脱落遅延などの骨、軟部組織、歯牙の異常を合併する古典型の臨床像をとる。古典型の高IgE症候群は、常染色体優性遺伝形式をとることがあり、常染色体劣性遺伝のものは、伝染性軟属腫や単純ヘルペスなどのウイルス感染症に反復罹患、重症化することがある。肺炎が治癒した後に肺炎の罹患部位に肺嚢胞ができることは古典型の高IgE症候群の特徴であり、常染色体劣性遺伝の高IgE症候群においては、肺炎の起因菌・頻度は同様である

にもかかわらず、肺嚢胞の形成はみられない。細胞外寄生菌以外にも、真菌の感染が好発し、口腔粘膜のカンジダ感染と肺嚢胞へのアスペルギルス感染が特徴的である。これまで古典型の症例ではウイルスに対する易感染性はないと考えられてきたが、最近NIHのグループにより本症候群においては帯状疱疹の発症頻度が高いことが報告された<sup>9)</sup>。

### 高IgE症候群の病因

主要な古典型高IgE症候群の主要病因はSTAT3のドミナントネガティブ突然変異である<sup>5)6)</sup>。変異はSTAT3分子の片アレルのみで、DNA結合領域とSH2領域に集中し、1アミノ酸置換またはインフレームの小さな欠失である。これらのSTAT3変異は、いずれも機能的にはドミナントネガティブ、すなわち片アレルの変異がもう一方の正常のアレルの機能を阻害するように働く。変異には3個のホットスポットがあり、コドン382のアルギニンがトリプトファンまたはグルタミンに置換するもの、コドン463のバリンが欠失または



小児科診療〔第76巻・第3号〕別刷

2013年3月1日発行

発行所 株式会社 診断と治療社

---

- bility to infection. *Pediatrics* 1972 ; 49 : 59.
- 5) Minegishi Y, Saito M, Tsuchiya S, et al. Dominant-negative mutations in the DNA-binding domain of STAT3 cause hyper-IgE syndrome. *Nature* 2007 ; 448 : 1058.
  - 6) Holland SM, DeLeo FR, Elloumi HZ, et al. STAT3 mutations in the hyper-IgE syndrome. *N Engl J Med* 2007 ; 357 : 1608.
  - 7) Minegishi Y, Saito M. Molecular mechanisms of the immunological abnormalities in hyper-IgE syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 2011 ; 1246 : 34.
  - 8) Minegishi Y. Hyper-IgE syndrome. *Curr Opin Immunol* 2009 ; 21 : 487.
  - 9) Siegel AM, Heimall J, Freeman AF, et al. A critical role for STAT3 transcription factor signaling in the development and maintenance of human T cell memory. *Immunity* 2011 ; 35 : 806.
  - 10) Minegishi Y, Karasuyama H. Hyperimmunoglobulin E syndrome and tyrosine kinase 2 deficiency. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007 ; 7 : 506.
  - 11) Minegishi Y, Saito M, Morio T, et al. Human tyrosine kinase 2 deficiency reveals its requisite roles in multiple cytokine signals involved in innate and acquired immunity. *Immunity* 2006 ; 25 : 745.
  - 12) Bieber T, Cork M, Reitamo S. Atopic dermatitis : a candidate for disease-modifying strategy. *Allergy* 2012 ; 67 : 969.
  - 13) Smith FJ, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, et al. Loss-of-function mutations in the gene encoding filaggrin cause ichthyosis vulgaris. *Nat Genet* 2006 ; 38 : 337.
  - 14) Irvine AD, McLean WH, Leung DY. Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases. *N Engl J Med* 2011 ; 365 : 1315.
  - 15) Boguniewicz M, Leung DY. Atopic dermatitis : a disease of altered skin barrier and immune dysregulation. *Immunol Rev* 2011 ; 242 : 233.
  - 16) Saito M, Nagasawa M, Takada H, et al. Defective IL-10 signaling in hyper-IgE syndrome results in impaired generation of tolerogenic dendritic cells and induced regulatory T cells. *J Exp Med* 2011 ; 208 : 235.
  - 17) Minegishi Y, Saito M, Nagasawa M, et al. Molecular explanation for the contradiction between systemic Th17 defect and localized bacterial infection in hyper-IgE syndrome. *J Exp Med* 2009 ; 206 : 1291.

\* \* \*

## 高IgE症候群についての最近の知見

Recent advances in the pathogenesis of hyper-IgE syndrome

峯岸 克行

徳島大学疾患プロテオゲノム研究センター病態プロテオゲノム分野

Key Words  
IgE, STAT3, IL-17,  
IL-10

## ■ Abstract ■

高IgE症候群は、重症のアトピー性皮膚炎と血清IgEの著しい高値、黄色ブドウ球菌感染による皮膚膿瘍と肺炎、骨異常を呈する免疫難病である。その病因は長い間不明であったが、我々が本症におけるサイトカインのシグナル伝達異常を発見し、これを手がかりにして高IgE症候群の主要原因はSTAT3のドミナントネガティブ変異であることを明らかにした。この発見により、本症候群の早期確定診断・早期治療開始が可能となり、新たな根治的療法が開発できる可能性が出てきた。

## ■ はじめに

高IgE症候群は、黄色ブドウ球菌感染症と重症アトピーの合併を特徴とする免疫不全症である<sup>1, 2)</sup>。多くの症例で特有の顔貌、病的骨折、骨粗鬆症、脊椎側弯症、関節の過伸展、乳歯の脱落遅延などの骨、軟部組織、歯牙の異常を合併する多系統の全身性疾患である。多くの症例は散発例であるが、遺伝性が明らかなものもあり、常染色体優性遺伝形式をとるものは、骨・歯牙の異常を合併することが多い。肺炎が治癒した後に肺嚢胞が出来ることは診断上重要な特徴である。黄色ブドウ球菌以外にも、真菌の感染症が頻発し、皮膚粘膜のカンジダ感染と肺嚢胞内のアスペルギルス感染が特徴的である。アレルギー症状は、生後4週以内の新生児型の重症アトピー性皮膚炎で発症することが多い。この皮疹は臨床的にも病理組織学的にもアトピー性皮膚炎と同一である。

## ■ 高IgE症候群の病因

1型の高IgE症候群のほとんどはSTAT3の  
Yoshiyuki Minegishi  
Division of Molecular Medicine, Institute for Genome  
Research, Tokushima University

突然変異である(図)。すべての症例で変異はSTAT3遺伝子の片アレルのみで、DNA結合領域とSH2領域に集中し、1アミノ酸置換またはフレームシフトを伴わない小さな欠失である<sup>3)</sup>。これらのSTAT3変異は、機能的にはドミナントネガティブ、すなわち片アレルの変異が、もう一方の正常のアレルの機能を阻害するように働く。変異には3個のホットスポットがあり、コドン382のアルギニンがトリプトファンまたはグルタミンに置換するもの(R382W, R382Q)、コドン463のバリンが欠失するもの(ΔV463)、コドン637のバリンがメチオニンに置換するもの(V637)などを合計すると全体の約3分の2を占める。90%以上の症例で新規の突然変異により散発性に発症する。

## ■ 高IgE症候群の病態形成機構

STAT3の分子異常がどのようなメカニズムで皮膚と肺に選択的な黄色ブドウ球菌感染症を引き起こすかは1つの大きな謎であった。STAT3に異常を有する高IgE症候群では、活性化したT細胞からのTh17サイトカインの産生が低下していた。このTh17サイトカインの産生低下は、ケラチノサイトと気管支上皮細胞においては、好中球をリクルートするケモカイン(CXCL8, CXCL1等)とβ-ディフェンシン2/3の産生を低下させるが、線維芽細胞や血管内皮細胞等のそれ以外の細胞ではほぼ正常に好中球をリクルートするケモカインとβ-ディフェンシンの産生を誘導した。これはTh17サイトカイン以外のT細胞から産生されるIFN $\gamma$ , TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ 等の古典的炎症性サイトカインが代償しているためと考えられた。このことは、全身性のTh17サイトカインの産生障害がTh17サイトカイン依存性に

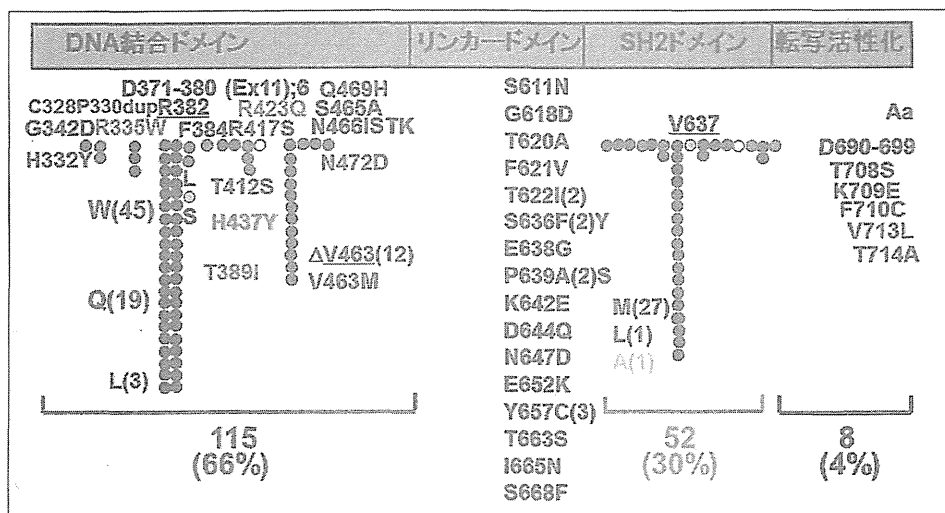


図 高IgE症候群におけるSTAT3の遺伝子変異。遺伝子変異はDNA結合ドメインとSH2ドメインに集中し、片アレルのみのミスセンス変異である(本文参照)

ケモカインとβ-デフェンシンを産生する表皮細胞と気管支上皮細胞においてのみ顕在化している可能性を示唆する<sup>4)</sup>。さらに、高IgE症候群症例に多剤耐性黄色ブドウ球菌感染症がみられ、抗生物質の投与では感染症のコントロールができない場合には、β-デフェンシン等の局所投与が有効である可能性が示唆された。

これまでの研究により、高IgE症候群のナイーブT細胞には、Th2バイアスは存在せず、B細胞自体にはクラススイッチの異常は存在しないことが示されていた。そこで、樹状細胞の機能を検討すると、高IgE症候群の樹状細胞ではIL-10のシグナル伝達が障害されており、そのため樹状細胞上に発現する抑制性機能分子、PD-L1, PD-L2, ILT-3, ILT-4等の発現誘導が低下していた。この機能障害を有する樹状細胞は、Foxp3陽性の誘導型制御性T細胞(induced regulatory T cell; iTreg cell)の分化を効率

的に誘導できず、このiTreg細胞ではT細胞の増殖抑制、サイトカインの産生抑制が障害されていた。さらに、IL-10で処理した樹状細胞は、TGFβ1と同等のiTreg細胞の誘導活性を有しており、TGFβ1とIL-10で処理した樹状細胞の両者が存在するとiTreg細胞の誘導は相乗的に上昇した。本症においては、定常状態の末梢血に存在するnatural Treg(nTreg)細胞の数と機能は正常であった。以上よりiTreg細胞の誘導障害が、高IgE症候群に特徴的なアトピーの発症に関与している可能性が示唆された<sup>5)</sup>。

文献

- 1) Grimbacher B, Holland SM, Puck JM. *Immunol Rev* 203, 244-250 (2005).
- 2) Minegishi Y, Saito M, Tsuchiya S *Curr Opin Immunol* 21, 487 (2009).
- 3) Minegishi Y, *et al. Nature* 448, 1058. (2007).
- 4) Minegishi Y, Saito M, Nagasawa M *et al. J Exp Med* 206, 1291-1301, (2009).
- 5) Saito M, Nagasawa M, Takada H *et al. J Exp Med* 208, 235-249, (2011).

News(新刊)



「BIO Clinica」2013年3月号  
疾患特異的iPS細胞

定価2,200円 2月12日発売!  
特集編輯: 中畑龍俊

(京都大学 iPS細胞研究所副所長)

中畑先生をはじめ、岡野栄之先生を筆頭に昨年のノーベル生理学・医学賞を受賞された山中伸弥先生と共に、iPS細胞研究の第一線でご活躍されている各分野の先生方より、最新の研究開発の現状をご紹介します。

TOP(巻頭言) 疾患特異的iPS細胞を用いた病態・創薬研究 (岡野 栄之)

1. 総論: 疾患特異的iPS細胞を用いた医療 (中畑 龍俊)
2. 神経疾患特異的iPS細胞研究の基礎と実際 (赤松 和士)
3. 疾患特異的iPS細胞を用いた筋萎縮性側索硬化症(ALS)に対する新たな治療法の開発 (江川 育宏・井上 治久)
4. 疾患特異的iPS細胞の網膜疾患への応用 (高橋 政代)
5. 疾患特異的iPS細胞を用いた難治性骨・軟骨疾患の病態解析 (戸口田 淳也)
6. 心疾患と疾患(患者)特異的iPS細胞 (田中 敦史・福田 恵一)
7. 疾患特異的iPS細胞を用いた難治性血液・免疫疾患への取り組み (齋藤 潤)

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

Ⅲ. 病 態

抗体産生不全症—B細胞不全症

みね ぎし よし ゆき  
 峯 岸 克 行 徳島大学疾患プロテオゲノム研究センター病態プロテオゲノム分野

**要 旨** B細胞はB細胞受容体により抗原を特異的に取り込み、MHCクラスII分子上に抗原由来ペプチドを呈示し、T細胞を活性化する。B細胞は活性化したT細胞のCD40L—CD40を介した刺激やサイトカインによる刺激を受けて胚中心を形成、クラススイッチし形質細胞へと分化する。B細胞が産生する抗体は、抗原に結合する多様な可変部とそれぞれのエフェクター機能を営む定常部からなり、血液中の病原体の中和、補体の活性化、抗体依存性の細胞障害活性などの機能を担う。この一連のプロセスが障害されるのがB細胞不全症である。B細胞不全症には、B細胞欠損症（無γグロブリン血症）、高IgM症候群、分類不能型免疫不全症が含まれる。

**Key words** B細胞欠損症、無γグロブリン血症、高IgM症候群、クラススイッチ異常症、分類不能型免疫不全症

B細胞不全症の発症機序

B細胞の初期分化は、前駆B細胞の膜表面に発現するプレB細胞受容体に依存しており、その遺伝子異常はB細胞欠損症（無γグロブリン血症）の原因となる。プレB細胞受容体は、再構成していないγグロブリン軽鎖の代わりにλ5とVpreBからなる代替軽鎖（surrogate light chain）がγグロブリン重鎖と結合している（図1）。プレB細胞受容体は、γグロブリン重鎖遺伝子が再構成をした前駆B細胞を選択的に増殖させ、γグロブリン重鎖の対立遺伝子を排除し、プロB細胞からプレB細胞への分化を誘導し、γグロブリン軽鎖遺伝子の再構成を誘導する。

生体内に侵入した病原体は、自然免疫の受容体とともに獲得免疫の受容体であるB細胞受容体により認識され、抗原特異的にB細胞を活性化し、特異抗体を産生する。B細胞受容体は、γグロブリン重鎖、γグロブリン軽鎖、Igα、Igβの4分子により構成される。B細胞受容体のすぐ下流に存

在するシグナル伝達分子はSRCファミリー、SYKファミリー、BTKファミリーのチロシンキナーゼで、SRCファミリーに属するLYN、BLK、FYNがB細胞受容体の架橋により活性化されて、Igα、Igβをリン酸化する（図1）。さらにSYKチロシンキナーゼがリン酸化されたIgα、Igβにリクルートされ、リン酸化され活性化される。SYKキナーゼはBLNKをリン酸化し、PLCγ2、BTK

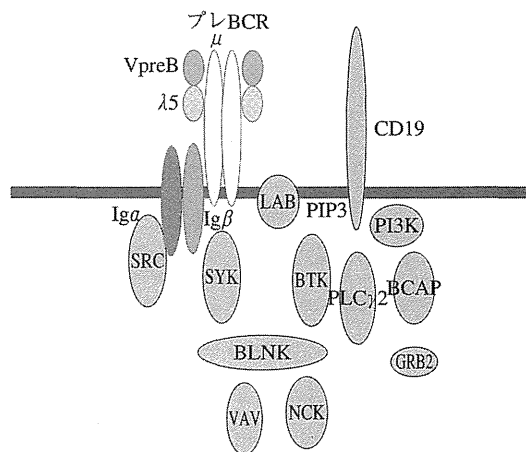


図1 プレB細胞受容体とその下流のシグナル伝達分子

などのSH2ドメインと結合する。さらに、PLC $\gamma$ 2が、膜に存在するphosphatidylinositol 4,5-bisphosphate (以下、PIP2と略す)を分解してinositol 1,4,5-triphosphate (以下、IP3と略す)とdiacylglycerol (以下、DAGと略す)を生成する。IP3は、細胞内小器官の膜表面に存在するIP3受容体を介して細胞内カルシウムを上昇させ、カルモジュリン-カルシニューリン-NFATのシグナル伝達路を活性化する。細胞内カルシウムの上昇はさらに、細胞質のprotein kinase C (PKC)を膜へと移動させ、PLC $\gamma$ 2により生成されたDAGにより活性化される。また膜のPIP2は、phosphoinositide 3-kinase (PI3K)によりリン酸化を受けてphosphatidylinositol 3,4,5-trisphosphate (PIP3)となる。これは、BTKやPLC $\gamma$ のpleckstrin homology (PH)ドメインを介して、これらをlipid raftにリクルートする。このようにB細胞受容体からのシグナルは核に伝達され、B細胞に活性化、抗体産生細胞への分化を誘導する。このシグナル伝達の完全障害がB細胞欠損症をひきおこす<sup>1)</sup>。

$\gamma$ グロブリンのクラススイッチはリンパ節などの2次リンパ組織の胚中心で、抗原、ヘルパーT細胞からのサイトカイン、CD40L-CD40による刺激により誘導される。このときサイトカインにより、各クラスの $\gamma$ グロブリン遺伝子の胚型の転写(germline transcript)が活性化される。胚型の転写により、2本鎖DNAは非転写鎖の1本鎖DNAと転写鎖のRNA:DNAハイブリッドからなるRループの構造をとる。Rループ構造により1本鎖DNA特異的なシチジンデアミナーゼであるactivation induced cytidine deaminase (以下、AICDAと略す)が非転写鎖のデオキシシチジン(dC)をデオキシウリジン(dU)に脱アミノ化する。AICDAにより導入されたdUはuracil-DNA glycosylase (以下、UNGと略す)によりウラシルが取り除かれ、エンドヌクレアーゼにより1本鎖DNAが切断される<sup>2)</sup>。CD40L, CD40, AICDA, UNGの遺伝子異常などが原因でクラススイッチ異常症が発症す

る。分類不能型免疫不全症(common variable immunodeficiency, 以下CVIDと略す)の一部では、T細胞からB細胞へのシグナル伝達に障害がある症例や、B細胞の内因性異常の見られる症例があるが、その多くで発症機序の本態は不明である。

## B細胞欠損症(無 $\gamma$ グロブリン血症)

B細胞の早期分化障害が原因で発症する液性免疫不全症である。B細胞欠損症のうち、約85%はX連鎖の遺伝形式をとる無 $\gamma$ グロブリン血症で、Bruton's tyrosine kinase (以下、BTKと略す)がその原因遺伝子である。残りの15%の半分は常染色体劣性遺伝のプレB細胞受容体のシグナル伝達分子(膜型IgM, Ig $\alpha$ , Ig $\beta$ ,  $\lambda$ 5, BLNKなど)の遺伝子異常で、残りはいまだ原因不明である。

無 $\gamma$ グロブリン血症の患児では、母親からの移行抗体の減少する生後2か月頃より、遅くとも5歳までに発症し、中耳炎、副鼻腔炎、肺炎などの細菌感染症を反復する。常染色体劣性遺伝の無 $\gamma$ グロブリン血症の臨床的な特徴として、X連鎖無 $\gamma$ グロブリン血症と比較して、その発症時期が早く、合併症の頻度も高い傾向が認められた。すなわち、30%以上の症例で、重症のエンテロウイルス感染症を合併し、20%の症例の初発症状は、敗血症である。このため乳児期の重症感染症、敗血症の児では、その基礎疾患として無 $\gamma$ グロブリン血症がないことを除外することが必要である。起炎菌としては、莢膜を有するインフルエンザ桿菌や肺炎球菌が多く、これは血清中の $\gamma$ グロブリンによるオプソニン化が、これらの感染症の生体防御に重要であるためである。その他の感染症の原因因子としては、エンテロウイルス、マイコプラズマ、ランブル鞭毛虫が重要である。

身体所見では、リンパ節を触知しないこと、口蓋扁桃が著明に小さいことが重要である。検査所見は、血清中の $\gamma$ グロブリンが著しく減少しており(IgG < 200 mg/dL, IgA < 20 mg/dL以下, IgM

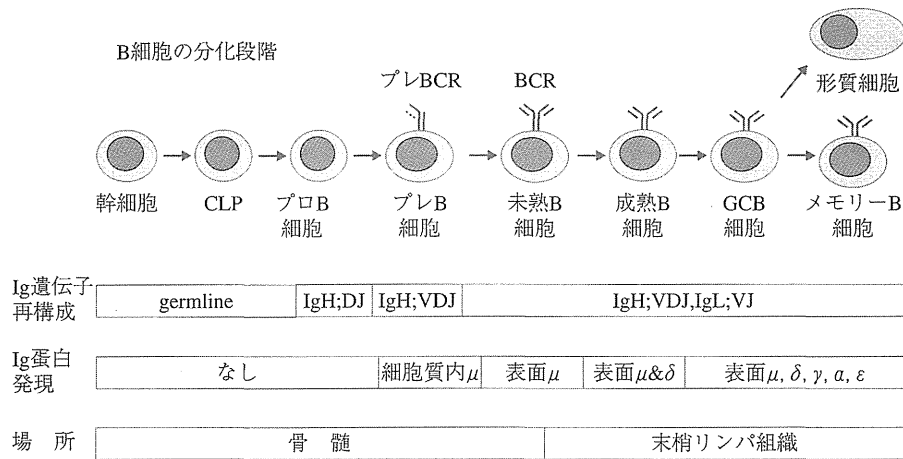


図2 B細胞の分化

< 20 mg/dL以下), 免疫学的には特異抗体が欠損している. フローサイトメトリーで, 末梢血中のCD19陽性のB細胞が1%以下に減少している. 薬剤性や感染性の2次性のB細胞減少症を除外診断し, CVID, 高IgM症候群などと鑑別診断する必要がある. 病因の診断には, 性別, 家族歴, B細胞欠損の重症度(末梢血, 骨髄細胞), 単球を用いたBTK蛋白発現, B細胞のX染色体不活化検査, 遺伝子検査などにより行う. 骨髄のB細胞分化は, 完全にプロB細胞(CD19<sup>+</sup>CD34<sup>+</sup>sIg<sup>-</sup>)からプレB細胞(CD19<sup>+</sup>CD34<sup>-</sup>sIg<sup>-</sup>)への移行段階で停止している(図2).

治療は,  $\gamma$ グロブリンの補充が中心である. 疾患を早期に診断し, 気管支拡張症などの器質的な肺病変が生じる前に治療を開始したほうが治療に対する反応性がよいので, 早期発見, 早期治療開始が重要である.

### クラススイッチ異常症(高IgM症候群)

クラススイッチ異常症, または高IgM症候群は1960年に最初に報告された免疫不全症である. B細胞数は一般に正常で, IgMも正常もしくは高値を呈するが, その他のクラスの $\gamma$ グロブリンは非常に低値を呈する. 本症の本態は $\gamma$ グロブリン重

鎖遺伝子のクラススイッチの障害であり, その名前から受ける印象とは異なり, 診断時半数以上の症例で高IgM血症を伴わないことに注意が必要である. 患児の多くは男児で, その血清学的特徴から“dysgammaglobulinemia;  $\gamma$ グロブリン異常症”と最初は名づけられた. 病態に関してはさらに, B細胞の内因性の異常だけでなく日和見感染症が合併する症例があることから, T細胞の異常も存在する可能性が示唆されていた. 本症の病因・病態は長らく不明であったが, 1992年, 活性化T細胞表面に発現し, B細胞に増殖とクラススイッチを誘導するCD40Lがクローニングされ, 1993年, 本症の主要な原因遺伝子がCD40Lであることが明らかにされた. クラススイッチ再構成は, リンパ節の胚中心で抗原とヘルパーT細胞・濾胞樹状細胞からの刺激により生じるB細胞の成熟反応で, 多くの高IgM症候群で体細胞突然変異も障害されている(図3).

高IgM症候群の臨床症状は三つに大別され, ①IgG, IgAの低下により無 $\gamma$ グロブリン血症と同様の細菌外寄生菌感染症に罹患する, ②好中球減少症により口内炎・歯肉炎などを呈する, さらに, ③CD40L-CD40のシグナル伝達異常に起因しPneumocystis cariniiなどの真菌やCryptosporidiumなどの原虫による日和見感染症を呈する. とく

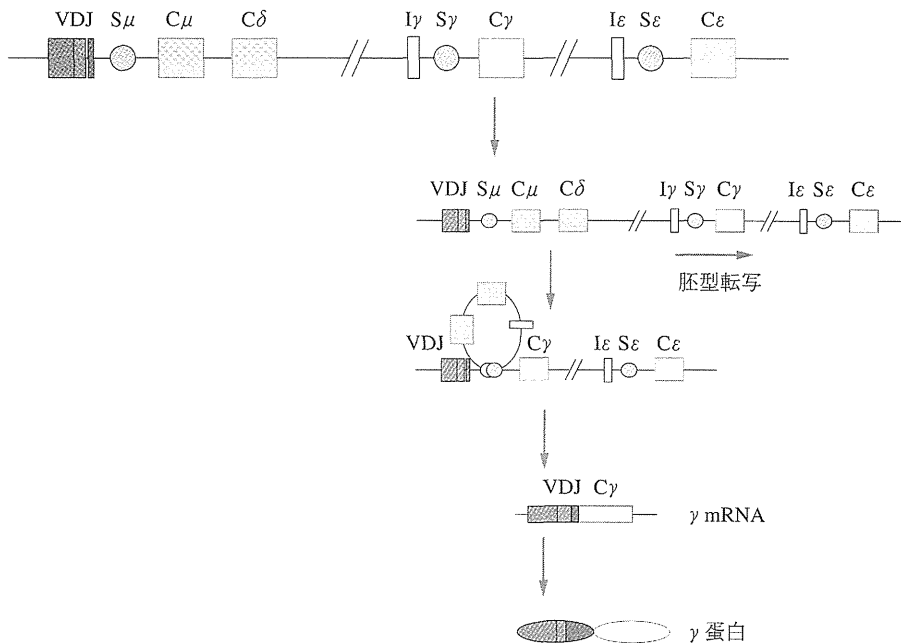


図3 γグロブリン遺伝子のクラススイッチ

に、乳児期のカリニ肺炎と *Cryptosporidium parvum* の慢性感染症による難治性の下痢、肝硬変、胆管細胞がんは、本症候群の重要な予後決定因子である。自己免疫症状として血球減少症、関節炎、炎症性腸疾患などを合併することがあり、このとき各種の自己抗体が陽性である<sup>3)</sup>。

正常数のT細胞、B細胞を有し、正常またはそれ以上の血清IgM、IgDを有しながら、IgG、IgA、IgEの著明な低下を特徴とする。リンパ球増殖反応は正常で、これは乳児期のカリニ肺炎症例では、重症複合型免疫不全症との鑑別に重要である。CD40Lの異常によるものでは、活性化したT細胞上のCD40Lの発現が低下していることが多く、CD40Lの塩基配列に異常を認め、好中球減少を高頻度で認める。無γグロブリン血症、好中球減少症、CVID、重症複合型免疫不全症などの鑑別が必要である。

病因は、X染色体上のCD40Lの遺伝子異常によりX連鎖の遺伝形式をとる1型の頻度が約50%、AICDAに異常を有し常染色体劣性遺伝の2型が約20%、CD40(3型)、UNG(5型)など常染色体劣

性遺伝のものは発症頻度が低い。検査所見からB細胞内因性のクラススイッチ障害があると考えられるが、AICDA、UNGに異常がなく原因不明のものが約20%存在する(4型)。CD40によるB細胞の増殖シグナルはNF-κBを介しており、そのシグナル伝達を担うNEMOの遺伝子異常でもクラススイッチの異常をきたし、上皮異形成症を伴う6型の高IgM症候群となる<sup>4)</sup>。

全症例に対して、無γグロブリン血症と同様に、γグロブリン補充療法の適応がある。CD40L異常症で好中球減少症を伴うものでは、G-CSFが有効であることが多い。CD40L-CD40の異常症に対しては、カリニ肺炎の予防のためST合剤の内服が必要で、*Cryptosporidium parvum*の予防のために、飲料水などの消毒による感染の予防が重要である。CD40L-CD40の異常による重症型の場合、早期の造血幹細胞移植が必要である。軽症型の場合はγグロブリンの補充療法のみで管理可能な例が多い。合併するリンパ組織腫脹に関してもγグロブリンの補充療法による感染のコントロールが改善すると軽快する傾向があり、自己免疫疾患に



関しても保存的に経過観察が可能であることが多い。

### 分類不能型免疫不全症 (CVID)

成人でもっとも多く見られる低 $\gamma$ グロブリン血症である。B細胞数が正常なもの、減少しているもの、T細胞機能不全による抗体産生不全によると考えられるものなど、多くの病型がある。疾患の頻度が高く (common)、さまざまな臨床症状を呈し (variable)、原因が不明、という観点で分類された疾患である。多くは10歳以降に発症し、同種血球凝集素の欠損、ワクチンへの低反応を呈し、既知の免疫不全症でないものと定義されている<sup>5)</sup>。

臨床症状はさまざまで非特異的である。感染症は、細胞外寄生菌に対する易感染性が見られることが多く、感染部位は、呼吸器 (上下気道、副鼻腔) や消化器感染症が多い。それ以外に慢性のヘルペス属ウイルスの感染症が見られることもある。自己免疫性溶血性貧血や血小板減少症などの自己免疫疾患やリンパ腫、消化器がんなどの悪性腫瘍の合併が高頻度で見られ、特徴的で重要である。検査では血清IgG、IgA、IgMがさまざまに低下し、蛋白・多糖抗原に対する抗体産生が低下しているが、B細胞数はほとんどで正常である。診断的アプローチとしては、無 $\gamma$ グロブリン血症、X連鎖リンパ増殖症候群、高IgM症候群、重症複合型免疫不全症がCVIDの臨床像を呈することがあるので、本症を疑う場合には*BTK*、*SAP/XIAP*、*CD40L*、*AICDA*の遺伝子異常の有無を検索する必要がある。これらに異常がある場合には、軽症型のそれぞれ無 $\gamma$ グロブリン血症、X連鎖リンパ増殖症候群、高IgM症候群、重症複合型免疫不全症として診療していく必要がある。

これまでの多くの研究より*CD19*、*CD21*、*CD81*、*CD20*、*BAFF*、*BAFF-R*、*TACI*、*ICOS*などの遺伝子異常がCVIDの症状をひきおこすことが明らかにされた<sup>5)</sup>。これらの分子はいずれもB細胞に抗原受容体以外の副刺激を伝達する分子であるが、この異常がCVIDの本態であるかどうかは必ずしも明らかではない。今後の全エクソーム解析や全ゲノム解析により新しい病因の手がかりが得られることが期待される。さらにエピゲノムの異常が本症の発症に関与している可能性も考えられ、今後の病因・病態の解明から新たな診断法・予防法・治療法が生み出されることが期待される。

### 文 献

- 1) Kurotaki T, Shinohara H, Baba Y: B cell signaling and fate decision. *Annu Rev Immunol*. 28:21-55, 2010
- 2) Conley ME, Dobbs AK, Farmer DM et al.: Primary B cell immunodeficiencies: comparisons and contrasts. *Annu Rev Immunol* 27:199-227, 2009
- 3) Durandy A, Taubenheim N, Peron S et al.: Pathophysiology of B-cell intrinsic immunoglobulin class switch recombination deficiencies. *Adv Immunol* 94:275-306, 2007
- 4) Davies EG, Thrasher AJ: Update on the hyperimmunoglobulin M syndromes. *Br J Haematol* 149:167-180, 2010
- 5) Park JH, Resnick ES, Cunningham-Rundles C: Perspectives on common variable immune deficiency. *Ann N Y Acad Sci* 1246:41-49, 2011

### 著者連絡先

〒770-8503 徳島県徳島市蔵本町3-18-15  
徳島大学疾患プロテオゲノム研究センター  
病態プロテオゲノム分野  
峯岸克行

Experimental Medicine

# 実験医学

別刷

 羊土社

[発行元]

株式会社 羊土社

〒101-0052

東京都千代田区神田小川町2-5-1

TEL 03(5282)1211(代表)


FAX 03(5282)1212

E-mail eigyo@yodosha.co.jp

URL <http://www.yodosha.co.jp/>

© YODOSHA CO., LTD.

本誌に掲載する著作物の複製権・上映権・譲渡権・公衆送信権(送信可能化権を含む)は(株)羊土社が保有します。本誌を無断で複製する行為(コピー、スキャン、デジタルデータ化など)は、著作権法上での限られた例外(「私的使用のための複製」など)を除き禁じられています。研究活動、診療を含み業務上使用する目的で上記の行為を行うことは大学、病院、企業などにおける内部的な利用であっても、私的使用には該当せず、違法です。また私的使用のためであっても、代行業者等の第三者に依頼して上記の行為を行うことは違法となります。

 <(社)出版者著作権管理機構 委託出版物>本誌の無断複写は著作権法上での例外を除き禁じられています。複写される場合は、そのつど事前に、(社)出版者著作権管理機構(TEL 03-3513-6969, FAX 03-3513-6979, e-mail:info@jcopy.or.jp)の許諾を得てください。

# 11. Jak-Stat シグナルとアレルギー制御

峯岸克行

Jak (Janus kinase) と Stat (signal transducer and activation of transcription) は、サイトカイン刺激に応答する細胞内のシグナル伝達分子である。ヒトやマウスでは Jak は 4 種類、Stat は 7 種類存在し、ヒト JAK3, TYK2, STAT1, STAT2, STAT3, STAT5B の胚細胞における機能喪失型変異は免疫不全症を発症し、JAK2, STAT3, STAT5A の体細胞における機能獲得型変異は腫瘍性疾患を発症する。Jak-Stat シグナルは、多様な細胞においてさまざまなシグナル伝達経路を制御するため、その病態形成機構の解明は一筋縄ではないかないことが多い。本稿では最近明らかになったヒトの Jak-Stat 異常症におけるアレルギー制御について概説する。

2章

アレルギーを制御する免疫細胞・基盤分子の最新トピック

## はじめに

免疫系は、ほとんど無限と考えられるほど多様な病原体から宿主を守るために進化してきた。一方で本来免疫応答する必要のない無害の環境抗原や自己抗原に反応してしまい、アレルギーや自己免疫疾患を発症している。哺乳類の免疫応答は 1 型と 2 型に大別されるが、応答を誘導する病原体、関与する自然免疫細胞、サイトカイン、ヘルパー T 細胞、免疫グロブリンアイソタイプなどが異なっている。最近の研究成果により、

1 型と 2 型の詳細な免疫応答機構が明らかになってきており、シグナル伝達分子の Jak と Stat がいずれにおいても関与している。それによるアレルギーの病態形成機構の解明と制御法の開発が望まれている。

## ■ アレルギーの発症メカニズム

1 型の免疫応答は、細菌、ウイルス、真菌、原虫を、Th1 と Th17 の CD4<sup>+</sup>T 細胞 (ヘルパー T 細胞)、CD8<sup>+</sup>T 細胞 (キラー T 細胞)、IgG などにより排除する。この免疫応答が自己抗原に対して反応すると自己

### 【キーワード&略語】

高IgE症候群, TYK2欠損症, STAT3異常症

IFN : interferon (インターフェロン)

IgE : immunoglobulin E (免疫グロブリンE)

IL : interleukin (インターロイキン)

ILC : innate lymphoid cell (自然リンパ球)

iTreg : inducible regulatory T cell

(誘導性制御性 T 細胞)

Jak : Janus kinase (ヤヌスキナーゼ)

SOCS : suppressor of cytokine signaling

Stat : signal transducer and activation of transcription

### Regulation of allergy by Jak-Stat signaling

Yoshiyuki Minegishi : Division of Molecular Medicine, Institute for Genome Research, The University of Tokushima (徳島大学疾患プロテオゲノム研究センター病態プロテオゲノム分野)

免疫疾患が発症する。一方、蠕虫などの細胞外寄生虫に対しては、2型の免疫応答が起こり、この免疫応答が本来は無害な環境抗原に対して反応すると、気管支喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎、食物アレルギー、アナフィラキシーなどを引き起こす。2型免疫応答では、寄生虫などの排除を促進するために、IL-4、IL-5、IL-9、IL-13などのTh2サイトカインが分泌される。IL-4はIgEの産生を促進し、IgEはマスト細胞（肥満細胞）と好塩基球の表面に発現する高親和性のIgE受容体と結合し、サイトカイン、ケモカイン、ヒスタミン、ヘパリン、セロトニン、プロテアーゼなどの炎症性メディエーターの放出を誘導する。これらが平滑筋の収縮、血管透過性の亢進、炎症細胞浸潤を誘導する。IL-5とIL-9は組織の好酸球とマスト細胞の増殖をきたし、IL-13は杯細胞からの粘液産生の亢進と気道過敏性の亢進を引き起こす。これらのTh2サイトカインのシグナル伝達には、Jak-Statが関与する。

2型免疫応答は、上皮バリアが寄生虫やアレルゲンにより障害されることにより開始される。これにより上皮細胞からTSLP、IL-25、IL-33などが放出される。TSLPは肺、腸管などで定常的に発現しており、1型免疫応答の抑制に関与していると考えられている。TSLPの発現が過剰になると、気道過敏性の亢進とアトピー性皮膚炎を引き起こす。TSLPに応答するのは樹状細胞、単球、B細胞、マスト細胞、T細胞で、ナイーブCD4<sup>+</sup>T細胞はTh2細胞へと分化誘導される。IL-25は気道上皮細胞が発現し、IL-25の過剰発現は2型免疫応答の亢進を引き起こす。同様にIL-33も、好酸球増加、IgEとTh2サイトカインの産生亢進、粘液の分泌亢進、気道過敏性の亢進を引き起こす。IL-25とIL-33は、グループ2自然リンパ球（group 2 innate lymphoid cell : group 2 ILC）に作用して、IL-5、IL-9、IL-13などのTh2サイトカインの産生を誘導する。

## ■ Jak-Stat

JakとStatは多くのサイトカインのシグナル伝達に必須の役割を果たす分子である。サイトカインは微量で作用を発揮する細胞外情報伝達物質の総称で、免疫細胞を含むさまざまな細胞に作用する。抗原特異的受容体や主要組織適合遺伝子複合体（MHC）とは無関係に、サイトカインの特異的受容体を発現する細胞に作

用する。サイトカインの本来の機能は感染症や悪性腫瘍などに対する生体防御であるが、一方でアレルギー性疾患においては、自己傷害性に作用する。サイトカインのシグナル伝達は、活性化された1つの細胞が同時に多数のサイトカインを産生し、1種類のサイトカインが多彩な機能を有しており、異なるサイトカインが同一の機能を有しており、1つのサイトカインがいくつものシグナル伝達経路を活性化するなど、非常に複雑なネットワークを構成している。

サイトカインのシグナル伝達は、細胞表面に発現する特異的受容体により開始される。このサイトカイン受容体自体は酵素活性を有さないが、細胞質内にチロシンキナーゼ、Jakと会合するドメインを有する。ヒトとマウスでは、Jak1、Jak2、Jak3、Tyk2の4種類のJakが存在する。受容体にサイトカインが結合すると、Jak同士が接近しそれぞれのキナーゼ活性によりお互いをリン酸化する。サイトカイン受容体は、特定のJakと会合し、例えばI型IFN受容体とIL-10受容体にはJak1とTyk2が会合し、IL-12受容体にはJak2とTyk2が会合する（図1）。これがさらにサイトカインシグナル伝達ネットワークの複雑さを増している。チロシンリン酸化により活性化されたJakはサイトカイン受容体をチロシンリン酸化し、これが細胞質のSTATをそのSH2ドメインを介してリクルートする。次に、STATのC末端近傍のチロシンがJakによりリン酸化され、二量体を形成してImportin- $\alpha$ に結合することにより核内に移行し、そこで応答領域DNAに結合し転写を制御する。サイトカイン受容体の下流にはJak-STAT系だけでなくRas-Raf-MEK-Map, PI3K-Akt, MyD88-IRAK-TRAF6-NF $\kappa$ Bなどの多くのシグナル伝達経路が始動する。

さらに、サイトカインシグナルの過剰な活性化は自己傷害的に働くため、そのシグナルは厳密な負の制御を受けている。IL-10、TGF $\beta$ など抑制的に作用するサイトカインが存在し、免疫応答が過剰になるのを防いでいる。サイトカイン受容体の下流で起こるリン酸化はSHP-1により負の制御を受けている。Cblはリン酸化された受容体の分解をユビキチン化により触媒する。また、サイトカイン刺激により、SOCS (suppressor of cytokine signaling) が誘導され、Jakに結合してそのキナーゼ活性を阻害し、チロシンリン酸化したサイ