

図1 サイトカイン (I型IFN, IL-6, IL-10, IL-12) のシグナル伝達
I型IFNのシグナル伝達には, IFNAR1とIFNAR2のサイトカイン受容体, Tyk2とJak1のJak, Stat1とStat2のStat分子が関与する

トカイン受容体に結合してSTATの会合を阻害する。

③ ヒトのTYK2の機能喪失型変異によるアレルギーの発症

ヒトの免疫難病, 高IgE症候群は原発性免疫不全症の1つに分類されている。臨床症状として, ①新生児期から発症するアトピー性皮膚炎, ②血清IgEの高値 ③黄色ブドウ球菌を中心とする細胞外寄生細菌による皮膚膿瘍と肺炎を特徴とする¹⁾。多くの症例で特有の顔貌, 脊椎の側弯, 病的骨折, 骨粗鬆症, 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。骨・歯牙の異常を合併する1型の高IgE症候群は常染色体優性遺伝をとることがあり, ウイルス感染症に頻回罹患する2型高IgE症候群は常染色体劣性遺伝をとることがある。

常染色体劣性遺伝をとる高IgE症候群に, 細胞内寄生細菌 (抗酸菌とサルモネラ) に対する易感染性を合併する症例が存在した²⁾。細胞内寄生細菌に対する易感染症の制御には, IL-12 - IFN γ の経路が重要であることが明らかにされていたので, この症例におけるIL-12に対する応答性から検討したところ, T細胞活性化に汎用されるPMA (PKC活性化因子) とイオノマイシン (カルシウムイオノフォア) の刺激では, ほぼ正常レベルのIFN γ の産生がみられたのに対して, IL-12とIL-18の刺激に対してはIFN γ の産生が全くみられず, IL-12 and/or IL-18のシグナル伝達経路が障害されているものと考えられた。本症例のT細胞では

IL-18に対するシグナル伝達は正常であったが, IL-12に対しては, IL-18Raの発現亢進もSTAT4のチロシンリン酸化もみられず, IL-12のシグナル伝達がSTAT4のリン酸化より前の段階で障害されていた。本症例のT細胞においては, IFN α 刺激に対してもSTAT4のチロシンリン酸化がみられず, IL-12とIFN α のシグナル伝達経路の両方が障害される, 新たな病態が本疾患の原因になっている可能性が示唆された。

IL-12とIFN α の両方のシグナル伝達経路上に存在する候補分子として, TYK2の塩基配列の検討を行い, コーディング領域に4ベースの欠失があり, フレームシフトにより, TYK2の機能的に重要なすべてのドメインが欠損していた。それに一致して, 患者T細胞のウエスタンブロットティングで, TYK2タンパク質の欠損が確認された。本患者の両親は, 血族結婚で, 父親, 母親の両方のcDNAとゲノムDNAの両方に4塩基対の遺伝子欠失が, ヘテロで認められたが, 両親のIgE値, 免疫能は正常であった。

TYK2は, ヒトの線維芽細胞株においてI型IFNのシグナル伝達に必須の分子としてクローニングされたが³⁾, その後のノックアウトマウスの検討では, その欠失の影響は軽微で^{3) 4)}, この違いがヒトとマウスにおけるTyk2の機能の違いなのか, ヒト線維芽細胞株がヒトの*in vivo*の状態を反映していないのか不明だった。TYK2欠損症のヒトT細胞においては, I型IFNの刺激によって, Jak1, STAT1, STAT2, STAT3のチロシンリン酸化が全くみられず, さらに抗ウイルス

り、非常に複雑な病態形成機構が関与しているものと考えられている。

おわりに

ヒトにおいて、JAKとSTATの異常により発症するアレルギー性疾患について概説した。TYK2の機能喪失型変異においては、I型IFN、IL-12、IL-10のシグナル伝達障害があり、これがTh1細胞の分化障害とTh2細胞の分化亢進、さらには樹状細胞によるiTreg細胞の分化誘導障害を引き起こしており、これらがアレルギー性炎症を誘発している可能性が示唆されている。一方で、STAT3変異による高IgE症候群においては、IL-10のシグナル伝達障害はみられるものの、I型IFNとIL-12のシグナル伝達は正常で、Th1とTh2細胞の分化には大きな異常はみられない。その高IgE血症とアトピー性皮膚炎の発症メカニズムに関しては不明の部分が残されており、今後の解明が待たれている。

文献

- 1) Minegishi, Y. : Curr. Opin. Immunol., 21 : 487-492, 2009
- 2) Minegishi, Y. et al. : Immunity, 25 : 745-755, 2006
- 3) Karaghiosoff, M. et al. : Immunity, 13 : 549-560, 2000
- 4) Shimoda, K. et al. : Immunity, 13 : 561-571, 2000
- 5) Minegishi, Y. et al. : J. Exp. Med., 206 : 1291-1301, 2009
- 6) Saito, M. et al. : J. Exp. Med., 208 : 235-249, 2011
- 7) Minegishi, Y. et al. : Nature, 448 : 1058-1062, 2007

<著者プロフィール>

峯岸克行：1986年、東京医科歯科大学医学部卒業、東京医科歯科大学小児科学教室で臨床研修後、St. Jude小児病院免疫部門、東京医科歯科大学免疫アレルギー学教室を経て、2012年より現所属教授。ヒト免疫疾患の病因・病態解明と新規治療法の開発をめざした研究を行っている。

2章

アレルギーを制御する免疫細胞
基底分子の最新トピック

3. 高 IgE 症候群に見られる易感染性

Susceptibility to infections in hyper-IgE syndrome

峯岸 克行*

原発性免疫不全症は、先天性の遺伝子異常が原因で免疫機能が低下し、各種感染症に対する易感染性を呈する疾患である。高 IgE (免疫グロブリン E) 症候群はその主要疾患のひとつで、黄色ブドウ球菌による皮膚膿瘍、肺炎と、その後の肺嚢胞の形成をおもな感染症状とする。1966年に第一例が発見されたが、このときはブドウ球菌感染による多発性の寒冷膿瘍が旧約聖書のヨブ記の記載に類似することから、ヨブ (Job) 症候群と命名された¹⁾。その後、本症候群に著しい高 IgE 血症が合併することを Backley らが見出し、そのため高 IgE 症候群と呼ばれるようになった²⁾。さらにその後、Glimbacher らにより、高 IgE 症候群においては免疫系だけではなく、骨・歯牙・結合組織の異常を合併することが明らかになった³⁾。その原因は長いあいだ不明であったが、最近になって STAT3 のドミナントネガティブ変異がその主要な原因であることが明らかになった⁴⁾。現在、その病態解明と新規の治療法の開発が進められている。

Key Words : STAT3 / 黄色ブドウ球菌 / アスペルギルス / カンジダ / 帯状疱疹

I 原発性免疫不全症

免疫系は各種病原体の共通構造を認識し、すばやく排除する自然免疫系と、各種病原体の特異構造を認識し、免疫学的記憶を特徴とする獲得免疫系とからなる。原発性免疫不全症は先天性の DNA 異常が原因で、自然免疫または獲得免疫の機能不全が生じる疾患である。WHO 分類では、①液性免疫に異常を有するもの、②細胞性免疫に異常を有するもの、③食細胞に異常を有するもの、④その他の明確な症状を合併するもの、⑤自然免疫に異常を有するもの、⑥免疫制御に異常を有するもの、⑦補体に異常を有するもの、⑧自己炎症性疾患など大きく 8 群に分類され、そのうち高 IgE (免疫グロブリン E) 症候群^{1)~3)} はその他の明確な症状を合併する免疫不全症に分類されている。

免疫不全症の中心症状は易感染性で、具体的には、感染症の反復化・重症化・難治化・持続化と日和見感染症がみられる。多くの免疫不全症において、その疾患に特有の感染症罹患パターン (再発する細菌感染症、日和見感染症や細胞内寄生細菌、単純ヘルペス脳炎、髄膜炎菌による髄膜炎、劇症型 EB (Epstein-Barr) ウイルス感染症など) があり、これは免疫不全症の早期診断に重要である。これらの臨床症状により初期の症候を発見することにより遺伝子解析で早期診断をすることが可能である。これは、免疫不全症の早期治療開始と予後改善につながるから臨床的意義が大きい。治療には、免疫グロブリン補充療法、造血幹細胞移植、遺伝子治療などがある。本稿では、最近、STAT3 の遺伝子変異が原因であることが明らかとなった高 IgE 症候群について⁴⁾、その病因・病態とその易感染性について述べる。

*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 教授 Yoshiyuki Minegishi

II 高 IgE 症候群

高 IgE 症候群は、反復性のブドウ球菌による皮膚膿瘍・肺炎、新生児期に発症する重症アトピー性皮膚炎、血清 IgE の著しい高値を 3 主徴とする^{5) 6)}。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。多く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 1 型のは骨・歯牙の異常を合併することが多く、常染色体劣性遺伝の 2 型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が重症化する(表)。

感染部位は肺と皮膚が多く、起炎菌は黄色ブドウ球菌が中心である。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 1 型の重要な特徴であり、2 型の高 IgE 症候群においては肺炎の起炎菌・頻度は 1 型と同様であるにもかかわらず、この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症と肺嚢胞へのアスペルギルス感染症が特徴的である。これまで 1 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、米国 NIH (国立衛生研究所) 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。

III 高 IgE 症候群の病因

1 型の高 IgE 症候群の病因は STAT3 遺伝子のドミナントネガティブ突然変異である(図)。すべての症例で突然変異は STAT3 分子の片アレルのみに存在し、DNA 結合ドメイン、SH2 ドメイン、転写活性化ドメインに集中する。ほとんどの変異は 1 アミノ酸置換または、それと同等の機能的意義を有するインフレームの小さな欠失である。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遺伝子変異が、もう片アレルの正常 STAT3 の機能を阻害するように働く。

変異には 3 個の突然変異好発部位 (ホットスポット) があり、STAT3 遺伝子のコドン 382 のアルギニン (R) が、トリプトファン (W)、グルタミン (Q)、またはロイシン (L) に置換したもの、コドン 463 のバリンが欠失またはメチオニン (M) に置換したもの、コドン 637 のバリン (V) が、メチオニン (M)、ロイシン (L)、アラニン

表 高 IgE 症候群の分類

| 病型 | 遺伝形式 | 特徴的な症状 | 原因遺伝子 |
|-----|-----------------------|---|-------|
| 1 型 | 散発性 まれに常染色体性 優性 | 骨・軟部組織・歯牙の異常 (特有の顔貌、脊椎の側弯、病的骨折、骨粗鬆症、 関節の過伸展、乳歯の脱落遅延など) 肺嚢胞 | STAT3 |
| 2 型 | おもに常染色体性 劣性 | 重症ウイルス感染症 (単純ヘルペスウイルス、伝染性軟属腫) 中枢神経系の合併症 | TYK2 |

高 IgE 症候群は骨異常を合併し、肺炎後に肺嚢胞を発症する 1 型と、これらの症状を合併しない 2 型に分類される。

IgE: 免疫グロブリン E

(筆者作成)

IgE (免疫グロブリン E)

EB (Epstein-Barr)

NIH (国立衛生研究所)

38 (2430)

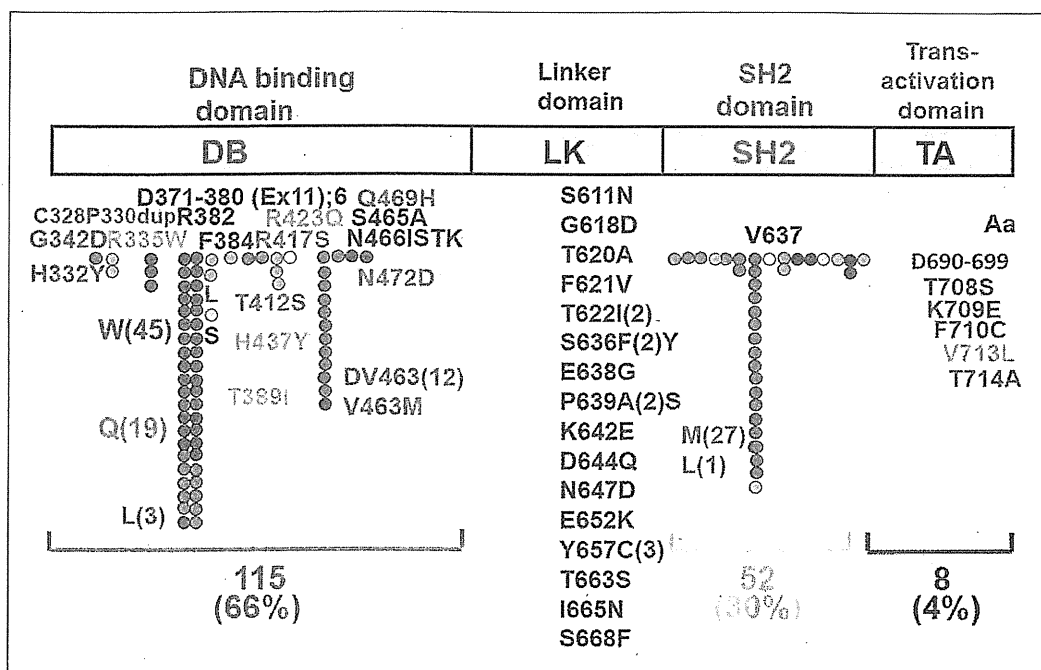


図 高 IgE 症候群でみられた遺伝子変異

高 IgE 症候群の遺伝子変異は、STAT3 の DNA 結合ドメイン、SH2 ドメイン、転写活性化ドメインに集中する。

IgE : 免疫グロブリン E

(筆者作成)

(A) に置換したもので、合計すると突然変異全体の約 2/3 を占める。ホットスポット以外の変異は、STAT3 の DNA 結合ドメイン、SH2 ドメイン、転写活性化ドメインに広く散在する。当初は常染色体優性遺伝をする疾患と考えられていたが、原因遺伝子の同定により 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ことが明らかになった。

IV 高 IgE 症候群における黄色ブドウ球菌感染症

黄色ブドウ球菌に対する易感染性を発症する先天性免疫不全症には高 IgE 症候群以外には慢性肉芽腫症がある⁷⁾。慢性肉芽腫症は NADPH (ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸) オキシ

ターゼの変異で発症する疾患で、好中球などの貪食細胞の殺菌能が低下する。高 IgE 症候群は黄色ブドウ球菌に対する易感染性を呈するが貪食細胞の殺菌能は正常である。

慢性肉芽腫症と高 IgE 症候群の感染症の発症部位を比較すると、高 IgE 症候群においては感染症が皮膚と肺に限局しているのに対して、慢性肉芽腫症においては皮膚と肺に留まらず、肝膿瘍、骨髄炎、敗血症、消化管・尿路の感染症、脳膿瘍、髄膜炎、心嚢炎と、全身性に黄色ブドウ球菌感染症が波及する。この臨床症状には 2 点の謎が存在する。①なぜ、黄色ブドウ球菌感染症に対する特異的易感染性が存在するか、②なぜ、黄色ブドウ球菌感染症が皮膚と肺に限局するかの 2 点である。

まず末梢血単核球のサイトカイン産生能が検討

NADPH (ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸)

(2431) 39

された。高 IgE 症候群においては、TNF- α (腫瘍壊死因子 α)、IL (インターロイキン)-1 β 、IFN- γ (インターフェロン γ) などの古典的炎症性サイトカインの産生は正常であったが、Th17 サイトカインである IL-17A, IL-17F, IL-22 の産生は顕著に低下していた。この正常人活性化 T 細胞由来の上清をケラチノサイトに投与すると、CXCL1, CXCL2, CXCL8 等のケモカインと、 β -デフェンシン 2, β -デフェンシン 3 の産生を上昇させたが、高 IgE 症候群の活性化 T 細胞由来の上清は、これらのケモカイン、 β -デフェンシンの産生をほとんど上昇させなかった。このことは、高 IgE 症候群のケラチノサイトにおいては、これらの好中球をリクルートするケモカインの産生が低下している可能性が考えられた。

さらに、中和抗体を用いた検討により、高 IgE 症候群の患者由来の活性化 T 細胞上清は Th17 サイトカインの産生が低下しているためにケモカインとデフェンシンの産生が低下していることが明らかになった⁸⁾。

さらに、これを各種の細胞で検討すると、ケラチノサイトと気管支上皮細胞においては正常人由来の活性化 T 細胞上清によってのみ、CXCL8, CXCL1, CXCL2, β -デフェンシンの発現上昇がみられたが、線維芽細胞、血管内皮細胞においては患者由来の活性化 T 細胞上清によっても、CXCL8, CXCL1, β -デフェンシンの産生上昇がみられた。このことは、Th17 サイトカインに対する反応性が細胞特異的であることを示しており、また、そのパターンは高 IgE 症候群の患児で皮膚と肺で黄色ブドウ球菌感染症を起こしやすいこととよく一致していた。

以上のことは、高 IgE 症候群においては STAT3 の機能低下による全身性の Th17 サイトカインの産生障害の影響が上皮細胞においてのみ症状を出現させ、肺と皮膚に特異的な黄色ブドウ球菌感染症が発症してくると考えられた⁸⁾。このことは、高

IgE 症候群の黄色ブドウ球菌が抗生剤のみではコントロールできない場合にはケモカインや β -デフェンシンの局所投与が有効である可能性を示唆している。

V 高 IgE 症候群における真菌感染症

高 IgE 症候群においては黄色ブドウ球菌以外にも真菌であるカンジダやアスペルギルスに対して易感染性を呈する。カンジダは健常人の皮膚・粘膜の常在菌で、健常小児などにおいて、驚口瘡、爪囲炎や膺炎などを呈することがある。また、日和見感染症の起炎としても重要である。最近、カンジダに対する易感染性を中心症状とし、黄色ブドウ球菌に対しても軽度の易感染性を呈する免疫不全症の中に IL-17 の機能異常を有する症例が存在することが明らかにされた⁹⁾。カンジダの全身性感染症においては好中球がその感染防御に重要な働きをすることが知られているが、カンジダの皮膚・粘膜感染症においては Th17 サイトカインもカンジダの感染防御に重要な働きをしていることが明らかにされた。

IL-17RA は、血管内皮細胞、T 細胞、B 細胞、線維芽細胞、骨髄ストローマ細胞に発現しているが、IL-17RA に Q284X のホモの変異を有する患児においては IL-17 に対しての応答はみられなかった。どの細胞が IL-17 のシグナルを受け取れないことが重要であるのかは今後の検討課題であるが、真菌感染防御における IL-17 サイトカインの重要性が示された。

VI 高 IgE 症候群におけるウイルス感染症

高 IgE 症候群におけるウイルス感染症の合併は 2 型に限られると考えられていたが、2011 年になって米国 NIH のグループが STAT3 に変異を有する 1 型の高 IgE 症候群においても水痘・帯状疱疹ウイルスの再活性化による帯状疱疹の罹患率が

TNF- α (腫瘍壊死因子 α)

IFN- γ (インターフェロン γ)

ST (スルファメトキサゾールトリメトプリム)

40 (2432)

IL (インターロイキン)-1 β

CRP (C 反応性タンパク)

高いことを報告した¹⁰⁾。水痘の初感染後、そのウイルスは神経節中に存在して潜伏感染する。さまざまな原因で宿主の免疫力が低下すると、このウイルスが再活性化し帯状疱疹を発症する。高 IgE 症候群の患児では全体の約 1/3 が帯状疱疹に罹患しており、この罹患率は正常人と比較すると 6～20 倍高かった。その原因を検討すると、末梢血中のセントラルメモリー T 細胞が減少しており、それに一致してメモリー T 細胞で発現の高い BCL6 や SOCS3 遺伝子の発現も低下していた。末梢血中の EB ウイルスの DNA 量も高 IgE 症候群では多いことが示され、その詳細なメカニズムは不明であるものの、一部のウイルスに対する防御が低下している可能性が考えられた。

VII 高 IgE 症候群の診断と治療

高 IgE 症候群にもっとも特徴的な臨床症状は寒冷膿瘍 (cold abscess) と肺嚢胞 (pneumatocele) で、これらは高 IgE 症候群の診断に非常に重要である。米国 NIH で作られた臨床診断スコアにより、血清 IgE 値や好酸球数、肺炎・皮膚膿瘍・皮膚膿瘍の罹患回数、脊椎側弯症、病的骨折、乳歯の脱落遅延、特徴的顔貌、肺の器質的病変の有無に応じて得点化し、高得点のものを臨床的に高 IgE 症候群と診断する。高得点のものに対して遺伝子検査を行い確定診断する。

最近になって STAT3 に異常を有する高 IgE 症候群でサイトカイン (IL-6, IL-10, IL-23) のシグナル伝達が障害されていることが明らかとなり、今後は本症の鑑別にサイトカインシグナル伝達障害を評価することが可能となった。また、肝臓における IL-6 による急性期反応が障害されているため、感染初期における感染症の重症度を評価するマーカーとして CRP (C 反応性タンパク) は実際よりも低値となり、IL-6 などのより早期の指標を用いることが望ましい。

治療としては、高 IgE 症候群の生活の質を改善するために黄色ブドウ球菌に対して有効な抗菌薬の予防的投与が必要であることが多い。一般には ST (スルファメトキサゾールトリメトプリム) 合剤が使われているが白血球減少症などの副作用

に対する十分な注意が必要である。特に肺嚢胞を有する症例ではアスペルギルス感染症が重篤な経過をとることが多いため抗真菌薬の予防的投与が推奨される。また、高 IgE 症候群の長期予後を改善するためには、この肺の器質的変化を予防することが重要であるため、遺伝子診断により早期確定診断し、予防的抗菌薬を早期から投与し、肺の器質的変化を予防し、本症候群の長期予後を改善することが望まれる。


本症の患児では重症感染症に罹患していても重症感に乏しく、CRP の上昇なども軽度のため感染症の早期発見に十分な注意を払う必要がある。

全身性の疾患で骨・歯牙の症状など非造血組織の症状が合併するため造血幹細胞移植は本症に対してあまり行われていなかったが、T 細胞の機能障害が細菌感染症の発症に関与していることが明らかになってきたため、感染症のコントロールが困難な症例で今後、造血幹細胞移植の適応例が増加することが考えられる。

文 献

- 1) Davis SD, Schaller J, Wedgwood RJ: Job's Syndrome. Recurrent, "cold", staphylococcal abscesses. *Lancet* 1: 1013-1015, 1966.
- 2) Buckley RH, Wray BB, Belmaker EZ: Extreme hyperimmunoglobulinemia E and undue susceptibility to infection. *Pediatrics* 49: 59-70, 1972.
- 3) Grimbacher B, et al: Hyper-IgE syndrome with recurrent infections--an autosomal dominant multisystem disorder. *N Engl J Med* 340: 692-702, 1999.
- 4) Minegishi Y, Saito M, Tsuchiya S, et al: Dominant-negative mutations in the DNA-binding domain of STAT3 cause hyper-IgE syndrome. *Nature* 448: 1058-1062, 2007.
- 5) Grimbacher B, Holland SM, Puck JM: Hyper-IgE syndromes. *Immunol Rev* 203: 244-250, 2005.
- 6) Minegishi Y: Hyper-IgE syndrome. *Curr Opin Immunol* 21: 487-492, 2009.
- 7) Winkelstein JA, Marino MC, Johnston RB Jr, et

- al: Chronic granulomatous disease. Report on a national registry of 368 patients. *Medicine* (Baltimore) **79**: 155-169, 2000.
- 8) 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* **206**: 1291-1301, 2009.
- 9) Puel A, Cypowyj S, Bustamante J, et al: Chronic mucocutaneous candidiasis in humans with inborn errors of interleukin-17 immunity. *Science* **332**: 65-68, 2011.
- 10) 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* **35**: 806-818, 2011.



感染症診療の基礎と臨床 ～耐性菌の制御に向けて～

京都大学大学院医学研究科教授 一山 智 監修
 東邦大学医学部医学科微生物・感染症学講座教授 山口 恵三
 金沢医科大学臨床感染症学教授 飯沼 由嗣 編
 東邦大学医学部医学科微生物・感染症学講座准教授 館田 一博

B5判 376頁 定価(本体7,800円+税) 送料実費
 ISBN978-4-7532-2435-7 C3047

おもな内容

基礎編

I. 総論

1. 抗菌薬耐性のメカニズム
2. 耐性因子検出法

II. 各論

1. 多剤耐性緑膿菌
2. 耐性ブドウ糖非発酵菌
3. 耐性腸内細菌科
4. 耐性嫌気性菌
5. 耐性 *H. influenzae*
6. 耐性淋菌
7. 耐性黄色ブドウ球菌
8. 耐性肺炎球菌
9. バンコマイシン耐性腸球菌
10. マクロライド耐性 *Mycoplasma*
11. 耐性真菌
12. 耐性結核菌

III. 宿主, デバイス関連感染症


1. カテーテル関連血流感染症
2. 血液悪性腫瘍治療中の感染症
3. 臓器移植後の感染症
4. 周術期感染対策

IV. 病原体別治療法

1. ブドウ球菌
2. レンサ球菌
3. 腸内細菌科
4. 非発酵菌
5. 偏性嫌気性菌
6. 真菌
7. ニューモシスチス肺炎
8. サイトメガロウイルス (CMV)
9. インフルエンザウイルス

V. 耐性菌の新しい治療法

1. リネゾリド
2. コリスチン
3. テリスロマイシン
4. 新薬

 株式会社 医薬ジャーナル社

<http://www.iyaku-j.com/>

〒541-0047 大阪市中央区淡路町3丁目1番5号・淡路町ビル21 電話 06(6202)7280(代) FAX 06(6202)5295 (振替番号) 00910-1-33353

〒101-0061 東京都千代田区三崎町3丁目3番1号・TKIビル 電話 03(3265)7681(代) FAX 03(3265)8369

書籍・雑誌バックナンバー検索, ご注文などはインターネットホームページからが便利です。

特集 **クローズアップ** 新しい子どもの病気

免疫不全

<原因が解明された既存疾患>

高 IgE 症候群

峯岸克行*

I. 概念

高 IgE 症候群は、原発性免疫不全症の一つで比較的頻度が高く、全体の約 5% を占める。臨床症状として、1) 黄色ブドウ球菌を中心とする細胞外寄生細菌による皮膚膿瘍と肺炎、2) 新生児期から発症するアトピー性皮膚炎、3) 血清 IgE の高値を特徴とする^{1,2)}。多くの症例で特有の顔貌、脊椎の側彎、病的骨折、骨粗鬆症、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。多くは散発性であるが遺伝性があるものもあり、骨・歯牙の異常を合併する 1 型の高 IgE 症候群は常染色体優性遺伝をとることがあり、ウイルス感染症に頻回罹患する 2 型高 IgE 症候群は常染色体劣性遺伝を呈することがある (表)。

II. 病因, 病態生理

高 IgE 症候群 1 型の主要な病因は STAT3 遺伝子のドミナントネガティブ変異である。突然変異は STAT3 分子の片アレルのみで起こり、STAT3 分子の DNA 結合領域・SH2 領域・転写活性化領域に集中し、1 アミノ酸の置換または小さなインフレームの欠失であり、この変異はもう一方のアレルの正常 STAT3 の機能を阻害する、すなわちドミナントネガティブに作用する³⁾。当初は常染色体優性遺伝の疾患と考えられていたが、90% 以上の症例で新規の突然変異により散発性に発症していることが明らかになった。病態生理にはまだ不明な点が多いが、黄色ブドウ球菌の皮膚と肺の感染症には活性化した T 細胞からの Th17 サイトカインの産生が低下していることが示唆されている。これは、皮膚ケラチンサイトと肺の気管支上皮細胞からの、好中球をリクルートするケモカイン (CXCL8, CXCL1 など) と黄色ブドウ球菌を殺菌する β -ディフェンシン 3 の産生障害をひき起こすと考えられている。

2 型高 IgE 症候群の TYK2 欠損症においては、I 型イ

MINEGISHI Yoshiyuki

* 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 徳島市蔵本町 3-18-15)

TEL 088-633-9152 FAX 088-633-9155

E-mail : yminegishi@genome.tokushima-u.ac.jp

表 高 IgE 症候群の分類

| 病型 | 遺伝形式 | 特徴的な症状 | 原因遺伝子 |
|-----|-------------------|---|-------|
| 1 型 | 散発性 まれに常染色体性優性 | 骨・軟部組織・歯牙の異常 (特有の顔貌、脊椎の側彎、病的骨折、骨粗鬆症、関節の過伸展、乳歯の脱落遅延など)、肺嚢胞 | STAT3 |
| 2 型 | 主に常染色体性劣性 | 重症ウイルス感染症 (単純ヘルペスウイルス、伝染性軟属腫)、中枢神経系の合併症 | TYK2 |

ンターフェロンのシグナル伝達障害によりヘルペスウイルスに感染に反復罹患する。また、IL-12 のシグナル伝達障害により Th1 細胞の分化障害と Th2 細胞の分化亢進が起こり、細胞内寄生菌に対する易感染性とアレルギー症状が発症すると考えられている⁴⁾。

III. 臨床所見

細菌感染症の起炎菌は黄色ブドウ球菌の頻度が非常に高く、それ以外に連鎖球菌やインフルエンザ桿菌のこともある。肺炎が治癒した後に、肺嚢胞ができることが 1 型の高 IgE 症候群に特徴的である。肺嚢胞に多剤耐性緑膿菌やアスペルギルスが感染し、その治療に難渋することがある。細胞外寄生菌以外にも、真菌、抗酸菌の日和見感染症に対する易感染性もみられる。

アレルギー症状は、生後 2~3 週より、新生児湿疹として発症する。皮疹は丘疹性膿疱性で、顔面・頭部から始まり下降性に進展する。膿疱は抗菌薬に反応せず慢性に拡大進展し湿疹性変化を呈する。病理学的には、好酸球性膿疱性毛嚢炎である。皮膚の黄色ブドウ球菌感染症などの合併により複雑に修飾されることがあるが、高 IgE 症候群の皮疹はアトピー性皮膚炎の皮疹と臨床的・病理組織学的に同一のものと考えられている。約 10% の症例で気管支喘息の合併もみられるが、ほぼ 100% でアトピー性皮膚炎を認めるのと比較すると低頻度である。

骨・軟部組織・歯牙の症状には特異的な顔貌、病的骨折、脊椎側彎、関節過伸展、乳歯脱落遅延などがある。特異的な顔貌は、顔面の左右非対称、前額突出と眼窩陥没、幅の広い鼻梁と大きな鼻尖などが特徴である。頭蓋骨癒合もまれにみられる。

IV. 検査所見

血清 IgE 値が、ほとんどすべての症例で 2,000 IU/mL 以上に上昇している。血清のブドウ球菌特異的 IgE およびカンジダ特異的 IgE は多くの症例で高値である。末梢血中の好酸球数も増加している。IL-6, IL-10, IL-23 な

どのサイトカインに対するシグナル伝達が障害されていることが明らかとなり、本症の診断にサイトカインシグナル伝達を用いることが可能となった。遺伝子検査により確定診断する。また、肝臓におけるIL-6シグナル伝達が障害されているため、急性期反応が低下しており感染初期における感染症の重症度を評価するマーカーとしてCRPは不适当で、IL-6などのより早期の指標を用いることが望ましい。

V. 診断, 鑑別診断

高IgE症候群に特異的な臨床症状は、肺嚢胞、乳歯の脱落遅延などで、これらは高IgE症候群の臨床診断に非常に有用である。NIHでつくられた20項目の臨床診断スコアにより、血清IgE値や好酸球数、肺炎・皮膚膿瘍の罹患回数、脊椎側彎症、病的骨折、乳歯の脱落遅延、特徴的顔貌、肺の器質的病変の重症度や有無に応じてスコア化し、40点以上を臨床的に高IgE症候群と診断する。遺伝子検査により確定診断する。黄色ブドウ球菌に対する易感染性を呈することから、慢性肉芽腫症との鑑別が必要になることがある。アトピー性皮膚炎との鑑別は、本症に特徴的な臨床症状の有無が重要である。

VI. 治療

スキンケアと感染症に対する早期の抗菌薬による治療が重要である。予防的抗菌薬(ST合剤など)と抗真菌薬の投与が推奨される。肺嚢胞が存在する症例では多剤耐性緑膿菌やアスペルギルス感染症を発症すると治療に難渋することが多いので、抗菌薬の予防投与がとくに重要である⁵⁾。全身性疾患で骨症状など非造血系臓器の症状が合併するため、造血幹細胞移植は本症に対してあまり行われていなかったが、T細胞の機能障害が細菌感染症の発症に関与していることが明らかになってきたので、感染症のコントロールが困難な症例で今後、造血幹細胞移植の実施例が増加することが考えられる。

* * *

VII. 予 後

高IgE症候群に特徴的な肺炎後の肺嚢胞の形成は、2次のアスペルギルス感染症などを誘発し、この予防することが患児の生活の質を向上させるために重要である。そのため、早期確定診断による早期予防的治療の開始が重要である。

Key Points

- ① 高IgE症候群の病因は、Stat3やTYK2などサイトカインのシグナル伝達に関する遺伝子変異である。
- ② 肺嚢胞、乳歯の脱落遅延など本疾患に特徴的な臨床症状が診断の有力な手掛かりとなる。
- ③ 肺炎など重症感染症に罹患しているのに重症感に乏しく、CRPの上昇なども軽度のため重症感染症の早期発見に十分な注意を払う必要がある。
- ④ 病因・病態が明らかにされたことから、今後の治療法の進歩に期待が掛けられている。

文献

- 1) Davis SD, Schaller J, Wedgwood RJ: Job's syndrome. Recurrent, "cold", staphylococcal abscesses. *Lancet* **1**: 1013-1015, 1966
- 2) Grimbacher B, et al: Hyper-IgE syndrome with recurrent infections—an autosomal dominant multi-system disorder. *N Engl J Med* **340**: 692-702, 1999
- 3) Minegishi Y, Saito M, Tsuchiya S, et al: Dominant-negative mutations in the DNA-binding domain of STAT3 cause hyper-IgE syndrome. *Nature* **448**: 1058-1062, 2007
- 4) 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* **25**: 745-755, 2006
- 5) Minegishi Y: Hyper-IgE syndrome. *Curr Opin Immunol* **21**: 487-492, 2009

VI. 免疫・アレルギー・感染症

免疫担当細胞機能異常検査（リンパ球）

金兼弘和 宮脇利男 富山大学医学部小児科

はじめに

免疫系には、①B細胞による液性免疫系、②T細胞やナチュラルキラー（NK）細胞による細胞性免疫系、③好中球やマクロファージによる食細胞系、④補体系、の四つがあり、それぞれが独自に機能を発揮するとともに、相互に作用して生体防御機構（免疫）を担っている。いずれのコンポーネントの異常によっても免疫不全となるが、特徴的な臨床症状からどこに異常があるか類推できることもあり、むやみやたらと検査する必要はない。

免疫不全症に共通して認められる徴候は“易感染性”であり、具体的には、①重症化あるいは難治性感染症、②不測の合併症あるいは異常な表現型をとる感染症、③病原性の低い微生物による感染症（日和見感染症）、である。しかしながら易感染性だけでなく、自己免疫疾患や悪性腫瘍の合併も忘れてはならない特徴の一つである。表1に原発性免疫不全症に認められる一般症状について示すが、複数の症状が認められた場合には積極的に免疫不全症を疑う¹⁾。合併した感染症における原因菌の同定も原発性免疫不全症の診断に有用であり、①侵襲力の強い化膿菌による感染が反復する場合には液性免疫不全症、②ニューモシスチス肺炎を発症したり、グラム陰性桿菌、真菌、ヘルペスウイルス感染が重症化あるいは遷延化したりする場合には細胞性免疫不全症、③皮膚粘膜に細菌感染を反復する場合には食細胞機能異常症、を疑

い、それぞれの検査を進める。本稿ではリンパ球に関する検査について述べる（好中球に関する検査についてはp. 186「免疫担当細胞機能異常検査（好中球）」参照）。

表1 原発性免疫不全症にみられる一般症状
文献1) より引用、一部改変

| | |
|----------------|---|
| 高頻度に認められる症状 | 1) 反復性呼吸器感染 2) 重症細菌感染症 (肺炎, 敗血症, 髄膜炎など) 3) 反復性下痢症 4) 発育不全 |
| しばしば認められる症状 | 1) 化膿性耳漏, または鼻漏 2) 貧血, 易刺激性 3) 慢性肺炎, 気管支拡張症 4) 膿皮症 5) リンパ節および扁桃の発育不全 6) 口腔カンジダ症 (鵝口瘡) 7) 弱毒菌による感染 (緑膿菌, <i>Candida</i> など) 8) <i>Pneumocystis jirovecii</i> による肺炎 9) 重症ウイルス感染症 (とくにサイトメガロウイルス, ヘルペスウイルスなど) 10) 湿疹 |
| ときに認めるところのある症状 | 1) 慢性結膜炎 2) 皮膚紅斑の出没または脱毛症 3) 進行性種痘疹 4) 難治性リンパ節炎 5) 関節炎 6) 吸収不全症候群 7) 肝・脾腫大 |

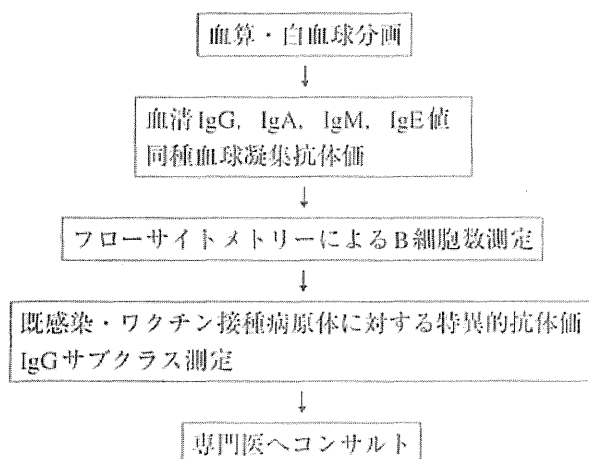


図1 液性免疫不全症が疑われる場合の検査手順

オーダーの出しかた

液性免疫不全症が疑われる場合

液性免疫不全症が疑われる場合の検査の手順を図1に示す。まず血算・白血球分画を調べる。次に免疫グロブリン (Ig) 値 (血清IgG, IgA, IgM, IgE 値) あるいは同種血球凝集素抗体価を調べる。免疫グロブリン値の異常が認められた場合にはフローサイトメトリーによる末梢血B細胞数を測定する。さらに既感染あるいはワクチン接種病原体に対する特異的抗体価あるいはIgGサブクラスを測定する。以上から液性免疫不全症が疑わしい場合には専門医へコンサルトする。

細胞性免疫不全症が疑われる場合

細胞性免疫不全症が疑われる場合の検査の手順を図2に示す。まずは血算・白血球分画を調べる。とくにリンパ球絶対数を評価する。次にフローサイトメトリーによるT細胞サブセット (CD4およびCD8) を測定するが、できればナイーブ分画 (CD45RA陽性) またはメモリー分画 (CD45RO陽性) についても調べる。さらにphytohemagglutinin (PHA) やconcanavalin A (ConA) といった細胞分裂誘導物質 (マイトジェン) に対するリンパ球芽

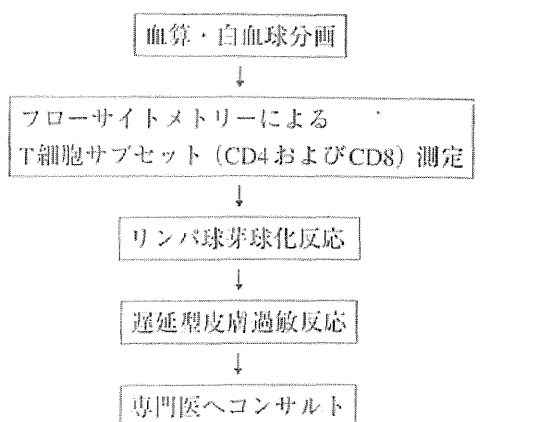


図2 細胞性免疫不全症が疑われる場合の検査手順

球化反応を調べる。もしBCG接種歴があればツベルクリン反応も遅延型皮膚過敏反応の評価として有用である。以上より細胞性免疫不全症が疑わしい場合には専門医へコンサルトする。

実際の手技

免疫グロブリン

免疫グロブリンは、B細胞から分化した形質細胞から産生され、血液などの体液中に広く存在し、IgG, IgA, IgM, IgE, IgDの五つのクラスに分けられる。IgGはIgG1~IgG4の四つのサブクラスに分けられ、IgAはIgA1とIgA2の二つのサブクラスに分けられる。血液中のおもな免疫グロブリンはIgGであり、機能的にもっとも重要である。血清中のIgG, IgA, IgMは免疫比濁法で測定され、通常の検査室で測定されていることが多い。IgGサブクラスは保険収載されていないが、外注検査で測定可能である。

末梢血リンパ球サブセット

末梢血リンパ球サブセットはモノクローナル抗体を用いてフローサイトメトリーで解析する (図3)。原理はノズルを1個1個の細胞が通過する際にレーザーをあてて、その蛍光強度を測定して解析する。複数の蛍光色素と複数のレーザーを同時

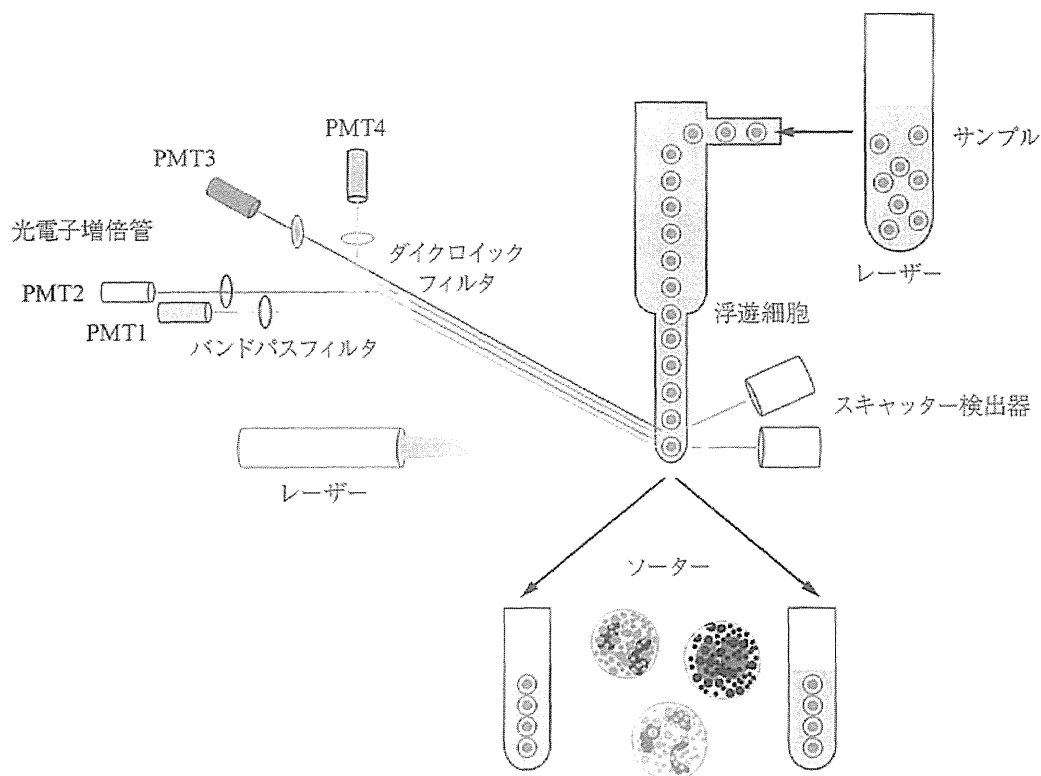


図3 フローサイトメトリーの原理

に使用することによって1度に10種類程度の表面抗原を識別することが可能である。通常はCD19およびCD20によってB細胞を、CD3によってT細胞を、CD56およびCD16によってNK細胞を識別する。T細胞はさらに細別され、大きくCD4とCD8に分けられる。CD45分子にはCD45RAやCD45ROなどのアイソフォームがあり、抗原と反応する前のいわゆるナイーブT細胞はCD45RAを発現しているが、抗原と反応してメモリーT細胞となるとCD45ROを発現するようになるとされるため、CD45RAまたはCD45ROとの2カラー解析によってナイーブまたはメモリーT細胞を調べることができる。

リンパ球芽球化反応

リンパ球の機能をみる代表的検査としてリンパ球芽球化反応がある。リンパ球にマイトジェンを添加して、細胞の増殖を調べる方法である。T細胞のマイトジェンとしてPHAやConAがしばしば

使われる。リンパ球にマイトジェンを添加して培養すると3日ほどで増殖が盛んになる。この増殖反応はDNAの合成能で評価され、具体的にはトリチウムで標識されたチミジンを培養液に加え、一定時間後に細胞だけを分離してその放射能を液体シンチレーションで測定する。増殖能が高いほど細胞内に取り込まれるチミジン量が多くなり、放射能が高くなる。この検査は培養条件に影響されやすいので、無添加のものを同時に測定し、その比(stimulation index:SI)で評価することもある。

データの読みかた

免疫グロブリン

IgGは胎盤通過性があり、新生児期は母体とほぼ同レベルであるが、生後まもなくは産生能が低いため、徐々に低下し、生後6か月頃に最低値となり、その後、徐々に増加し、10歳頃までに成人レベルに達する(表2)²⁾。年齢によって正常値が

表2 各年齢における免疫グロブリン値
文献2)より引用

| 年齢 | IgG (mg/dL) | IgM (mg/dL) | IgA (mg/dL) |
|---------|----------------|----------------|----------------|
| 新生児 | 1,031 ± 200 | 11 ± 5 | 2 ± 3 |
| 1～3か月 | 430 ± 119 | 30 ± 11 | 21 ± 13 |
| 4～6か月 | 427 ± 186 | 43 ± 17 | 28 ± 18 |
| 7～12か月 | 661 ± 219 | 54 ± 23 | 37 ± 18 |
| 13～24か月 | 762 ± 209 | 58 ± 23 | 50 ± 24 |
| 25～35か月 | 892 ± 183 | 61 ± 19 | 71 ± 37 |
| 3～5歳 | 929 ± 228 | 56 ± 18 | 93 ± 27 |
| 6～8歳 | 923 ± 256 | 65 ± 25 | 124 ± 45 |
| 9～11歳 | 1,124 ± 235 | 79 ± 33 | 131 ± 60 |
| 12～16歳 | 946 ± 124 | 59 ± 20 | 148 ± 63 |
| 成人 | 1,158 ± 305 | 99 ± 27 | 200 ± 61 |

基準値は平均±標準偏差を表す

大きく異なるため、結果の解釈には留意すべきである。慢性感染、膠原病、自己免疫疾患では血清IgG値が高値となることがある。易感染性に伴い低ガンマグロブリン血症が認められた場合には原発性免疫不全症を鑑別する。IgGだけに注目しがちであるが、高IgM血症やIgA欠損症もあるので、IgMやIgAにも留意する。

IgGサブクラス

IgGサブクラスの比率はIgG1:65～70%、IgG2:20～30%、IgG3:～8%、IgG4:～2%と比較的一定であるが、健常者でも血清中のIgG量のばらつきが大きく、年齢ごとに正常値が異なるため、解釈に注意が必要である(表3)³⁾。IgG1は血清IgGの主たるサブクラスであり、IgG1欠損症では低ガンマグロブリン血症を呈するが、その他のIgGサブクラス欠損症はIgGが正常でもありうるため、IgGサブクラス欠損症が疑われる場合にはIgGサブクラスの測定を行う。IgG2は細菌莢膜多糖体に対する抗体を含むため、IgG2欠損症では肺炎球菌やインフルエンザ菌による感染症に罹患しやすい。できれば肺炎球菌特異的IgG2の測定も行う(第一岸本臨床検査センター⁴⁾にて測定可能)。し

かし、血清IgG2値はいわゆるslow starterも存在するので、時間をあけて測定し、解釈する。IgG3やIgG4は健常者でも量的に少ないため、欠損症の判断は容易ではない。

末梢血リンパ球サブセット

末梢血リンパ球サブセットも年齢によって正常値が異なり、正常値の幅も広く、ときに解釈が困難である(表4)。しかしT細胞が50%以下、B細胞が5%以下の場合には減少、T細胞が85%以上、B細胞が20%以上では増加と考えてよい。百分率のみで判断せず、リンパ球絶対数と一緒に判断することが大切である。異常増加している場合には腫瘍性疾患、異常低下している場合には原発性免疫不全症が疑われる。末梢血リンパ球のうちCD4陽性T細胞は40～60%、CD8陽性T細胞は20～40%を占め、通常ではCD4/CD8比は1.2～2.0程度である。免疫異常が関与する病態ではCD4陽性T細胞の減少またはCD8陽性T細胞の増加がみられ、CD4/CD8比が1以下に逆転することがしばしばであり、CD4/CD8比は免疫異常のモニタリングの指標として使用される。とくに後天性免疫不全症候群(acquired immune deficiency syndrome: AIDS)の診断・治療経過の指標として重要であるが、絶対数による評価が重要であることと、健常者でもCD4/CD8比が1以下となることもあり、結果の解釈には慎重を期すべきである。またCD45RO陽性細胞はメモリー分画であり、加齢とともに増加するが、伝染性単核症などのリンパ球の異常活性化や造血幹細胞移植後などの胸腺機能低下がある場合には、メモリーT細胞の異常増加が認められる。NK細胞は末梢血リンパ球の5～15%を占め、異常増加している場合には蚊刺過敏症などのNK細胞増殖性疾患を鑑別すべきであり、NK細胞が欠損している場合にはMonoMAC症候群などの一部の原発性免疫不全症が疑われる。

表3 各年齢におけるIgGサブクラス値(文献3)より引用,一部改変)

| 年齢 | IgG1 (mg/dL) | IgG2 (mg/dL) | IgG3 (mg/dL) | IgG4 (mg/dL) |
|--------|---------------|--------------|--------------|--------------|
| 臍帯血 | 528.4~1,457.6 | 173.5~756.7 | 19.4~131.2 | 3.9~140.9 |
| 0~1か月 | 281.7~804.3 | 111.3~373.3 | 6.9~92.1 | 2.2~41.2 |
| 2~3か月 | 159.1~483.4 | 34.5~291.8 | 6.3~83.8 | 0.3~22.0 |
| 4~6か月 | 136.9~497.8 | 42.3~159.6 | 8.3~107.5 | 0.3~10.0 |
| 7~11か月 | 234.0~830.6 | 50.8~224.0 | 18.7~95.4 | 0.3~16.5 |
| 1歳 | 291.8~820.7 | 62.2~275.1 | 15.4~106.8 | 0.2~76.2 |
| 2~3歳 | 391.2~955.2 | 58.5~292.1 | 11.4~98.8 | 1.2~76.7 |
| 4~5歳 | 390.5~1,289.8 | 106.4~381.9 | 12.8~92.5 | 2.7~66.3 |
| 6~7歳 | 476.2~1,233.3 | 110.4~412.5 | 9.3~146.6 | 2.3~83.3 |
| 8~9歳 | 401.8~1,305.4 | 147.7~459.9 | 10.9~134.1 | 2.4~89.5 |
| 10~11歳 | 496.2~1,099.5 | 190.3~501.7 | 11.4~142.4 | 2.6~104.0 |
| 12~13歳 | 438.3~1,284.3 | 190.7~587.1 | 13.6~106.4 | 3.0~122.4 |
| 14~16歳 | 411.1~1,138.4 | 181.5~700.0 | 13.1~120.2 | 1.6~143.2 |

測定法: ELISA法

表4 各年齢における末梢血リンパ球サブセット構成比率

| 年齢 | %CD3 | %CD4 | %CD8 | %CD45RO陽性細胞 | | %CD16 | %CD20 |
|--------|----------|-----------|----------|-------------|-----------|----------|----------|
| | | | | CD4 | CD8 | | |
| 新生児 | 63.4±9.8 | 55.3±9.0 | 10.9±8.5 | 3.1±1.6 | 2.9±2.3 | 8.2±3.4 | 18.8±8.4 |
| 0~1か月 | 72.3±7.9 | 53.1±5.8 | 17.3±7.0 | 8.7±3.3 | 4.1±2.4 | 8.1±2.8 | 19.2±5.7 |
| 2~3か月 | 76.2±9.8 | 52.0±4.9 | 20.4±5.9 | 10.7±3.2 | 8.3±4.4 | 5.9±3.2 | 20.3±9.9 |
| 4~11か月 | 67.5±6.9 | 45.6±9.3 | 15.2±4.2 | 11.1±4.3 | 12.7±6.1 | 7.9±3.2 | 16.7±5.4 |
| 1~2歳 | 65.3±6.7 | 45.8±7.9 | 15.0±7.6 | 16.7±5.9 | 15.7±6.6 | 5.5±4.1 | 15.0±6.7 |
| 3~6歳 | 71.4±5.8 | 43.2±11.5 | 22.3±6.6 | 21.9±4.4 | 14.9±5.6 | 6.3±3.9 | 12.5±6.7 |
| 7~15歳 | 69.5±4.6 | 43.1±6.0 | 22.0±5.4 | 28.7±9.2 | 19.0±10.0 | 8.0±4.4 | 11.2±3.5 |
| 成人 | 72.3±8.3 | 41.2±6.7 | 22.0±4.4 | 38.2±8.7 | 24.1±7.9 | 11.1±3.3 | 7.6±4.7 |

基準値は平均±標準偏差を表す

測定法: モノクローナル抗体を用いたフローサイトメトリー法

リンパ球芽球化反応

リンパ球数やT細胞サブセットが正常であっても, 細胞性免疫不全症が疑われる場合にはリンパ球芽球化反応を調べるが, 前述のSI値のみで判断してはならない。培養条件によってバックグラウンドが高くなり, 見かけ上, SI値が低くなることもあるためである。場合によっては再検査が必要であろう。リンパ球芽球化反応の低下は明らかに細胞性免疫能の異常であり, 専門医へのコンサル

トが望ましい。

おわりに

リンパ球機能検査の多くは外注検査で可能ではあるが, 年齢ごとに正常値が異なり, 正常値の幅も広く, 解釈には注意が必要である。結果の解釈に困った場合や, さらには免疫不全症が疑われる場合にはPIDJ⁵⁾を通じて筆者らも含めた専門医へコンサルトすることをすすめたい。

■文献■

- 1) Stiehm ER, et al.: Immunodeficiency disorders: general consideration. Immunologic Disorders in Infants and Children, 5th ed, Stiehm ER, et al. eds., Elsevier Saunders, Philadelphia, 289-355, 2004
- 2) Stiehm ER, et al.: Serum levels of immune globulins in healthy and disease: a survey. Pediatrics 37:715-727, 1966
- 3) Hayashibara H, et al.: Normal levels of IgG subclass in childhood determined by a sensitive ELISA. Acta Paediatr Jpn 35:113-117, 1993

- 4) 第一岸本臨床検査センター

URL→<http://www.kclgroup.co.jp/>

- 5) Primary Immunodeficiency Database in Japan

URL→<http://pidj.rcai.riken.jp/>

著者連絡先

〒930-0194 富山県富山市杉谷2630

富山大学医学部小児科

金兼弘和



保護者と学校の先生に伝えたい

食物アレルギーの基礎知識(改訂第2版)

大阪総合保育大学児童保育学部教授 小林陽之助 監修

兵庫食物アレルギー研究会 編集

●B5判・168頁・定価2,310円(本体2,200円)税5% ISBN978-4-7878-1940-6

●「食物アレルギーの診療の手引き2011」「食物アレルギー診療ガイドライン2012」の発表に伴いupdate。平易で分かりやすい内容はそのままに、消化管アレルギー、エビベン®の使用上の注意点など、社会事情に即した項目も取り上げる。食物アレルギーの病態から、検査法、治療、日常生活における注意点や指導まで、保護者と園・学校関係者との「食物アレルギーの理解のかけ橋」となるよう、必要な知識を盛り込んでいる。



診断と治療社

〒100-0014 東京都千代田区永田町2-14-2山王グランドビル4F

電話 03(3580)2770 FAX 03(3580)2776

<http://www.shindan.co.jp/> E-mail: eigyobu@shindan.co.jp

3. X-linked lymphoproliferative syndrome (XLP) /signaling-lymphocytic-activation-molecule-associated protein (SAP) の病態

星野 顕宏・金兼 弘和¹⁾
Hoshino Akihiro Kanegane Hirokazu

富山大学医学部 小児科¹⁾ 講師

Summary X連鎖リンパ増殖症候群は致死性的伝染性単核症、低ガンマグロブリン血症、悪性リンパ腫を三徴とする原発性免疫不全症である。Signaling-lymphocytic-activation-molecule (SLAM)-associated protein (SAP) 蛋白の欠損あるいはX-linked inhibitor of apoptosis protein (XIAP) 蛋白の欠損によって生じる。SAPはT細胞, NK細胞, NKT細胞に発現し, SLAMファミリーレセプターと結合してシグナル伝達の制御にかかわっているために, SAP欠損はさまざまな臨床型を呈する。XIAPに関する分子病態の詳細は未だ明らかでない。今後のさらなるXLPの病態の解明が, 疾患自体の理解だけでなく, 普遍的な免疫応答のより深い理解につながると考えられる。

はじめに

X連鎖リンパ増殖症候群 (X-linked lymphoproliferative syndrome : XLP) は稀な原発性免疫不全症である。Epstein-Barr ウイルス (EBV) に対する特異的な免疫応答を欠如し, 致死性的伝染性単核症 (fatal infectious mononucleosis : FIM) をきたすのが特徴である^{1, 2)}。他にも低ガンマグロブリン血症や悪性リンパ腫など多くの臨床型を呈するが, その原因は長らく不明であった。原因

遺伝子として1998年にSH2D1Aが^{3~5)}, 2006年にXIAPが同定され⁶⁾, XLPはsignaling-lymphocytic-activation-molecule (SLAM)-associated protein (SAP) 欠損によるXLP1およびX-linked inhibitor of apoptosis protein (XIAP) 欠損によるXLP2に分類されるようになった。遺伝子や蛋白に関する研究が可能となり, その臨床像や分子病態が次第に明らかになりつつある。本章ではXLPの病態に関して, 臨床像を含めて概説する。

XLP (X-linked lymphoproliferative syndrome ; X連鎖リンパ増殖症候群) EBV (Epstein-Barr ウイルス)
FIM (fatal infectious mononucleosis ; 致死性的伝染性単核症) SLAM (signaling-lymphocytic-activation-molecule)
SAP (SLAM-associated protein) XIAP (X-linked inhibitor of apoptosis protein)

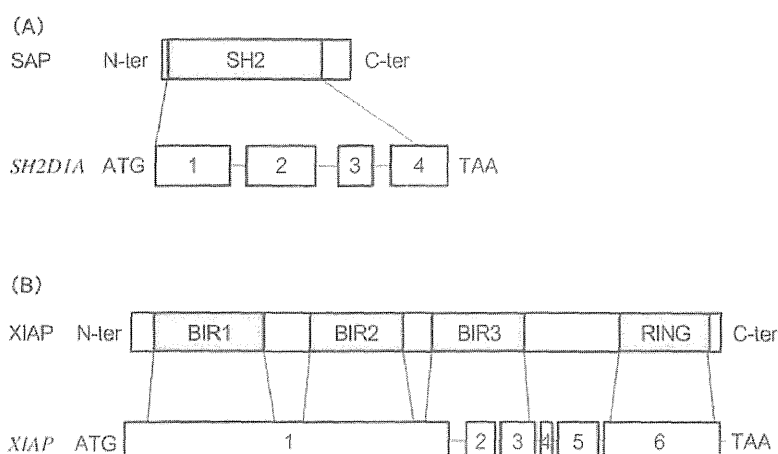


図1 SAP, XIAP 蛋白と遺伝子構造

(A) SAP 蛋白は SH2 ドメインを有する。(B) XIAP 蛋白は 3 個の BIR ドメインと RING ドメインを有する。
(筆者作成)

1. SAP 蛋白, XIAP 蛋白

XLP1 の原因遺伝子である *SH2D1A* は、これまで 70 以上のさまざまな遺伝子変異が報告されている (<http://bioinf.uta.fi/SH2D1Abase/index.php?content=index/IDbases>)。ほとんどの変異で SAP 蛋白の発現低下または欠損をきたす。SAP 蛋白は 128 個のアミノ酸からなり、1 個の Src homology 2 (SH2) ドメインを有している (図 1 A)。SAP は T 細胞, NK 細胞, NKT 細胞に発現し, SLAM ファミリー (SLAM, 2B4, NTB-A, CRACC, CD84, Ly9 など) に属するレセプターの細胞内ドメインに結合して細胞内シグナルを制御する役割がある。

XLP2 の原因遺伝子である *XIAP* は、X 染色体長腕の *SH2D1A* と極めて近い場所に位置している。XIAP 蛋白は 497 個のアミノ酸からなり、inhibitor of apoptosis (IAP) ファミリーに属し、3 個の baculovirus IAP repeat (BIR) ドメインと E3 ユビキチンリガーゼ活性のある RING ドメ

インを有する (図 1 B)。XIAP はすべての血液担当細胞に発現し、カスパーゼ 3, 7, 9 の活性を抑制することでアポトーシスを抑制しているとともに、ユビキチン化にも関与している。

2. シグナル伝達と XLP の病態

SLAM ファミリーレセプターは 2 個の免疫グロブリン様ドメインを含む細胞外蛋白、膜貫通ドメイン、少なくとも 2 個のチロシン残基を含む細胞内テールから構成されている。チロシン残基と SH2 が結合することでシグナル伝達が調節されている。SAP は主に 2 種類の役割を担っている。1 つは、SLAM と SAP が結合することで Src ファミリーに属するチロシンリン酸化蛋白 Fyn を動員、活性化し、protein kinase C (PKC) θ を介して IL-4 の産生亢進など、活性化シグナルを伝達する (図 2 A)⁷⁾。もう 1 つは、2B4 や NTB-A と SAP が結合することで、抑制シグナル伝達を担う SHP-1, SHP-2, SHIP とレセプターとの結

SH2 (Src homology 2) IAP (inhibitor of apoptosis) BIR (baculovirus IAP repeat) PKC (protein kinase C)

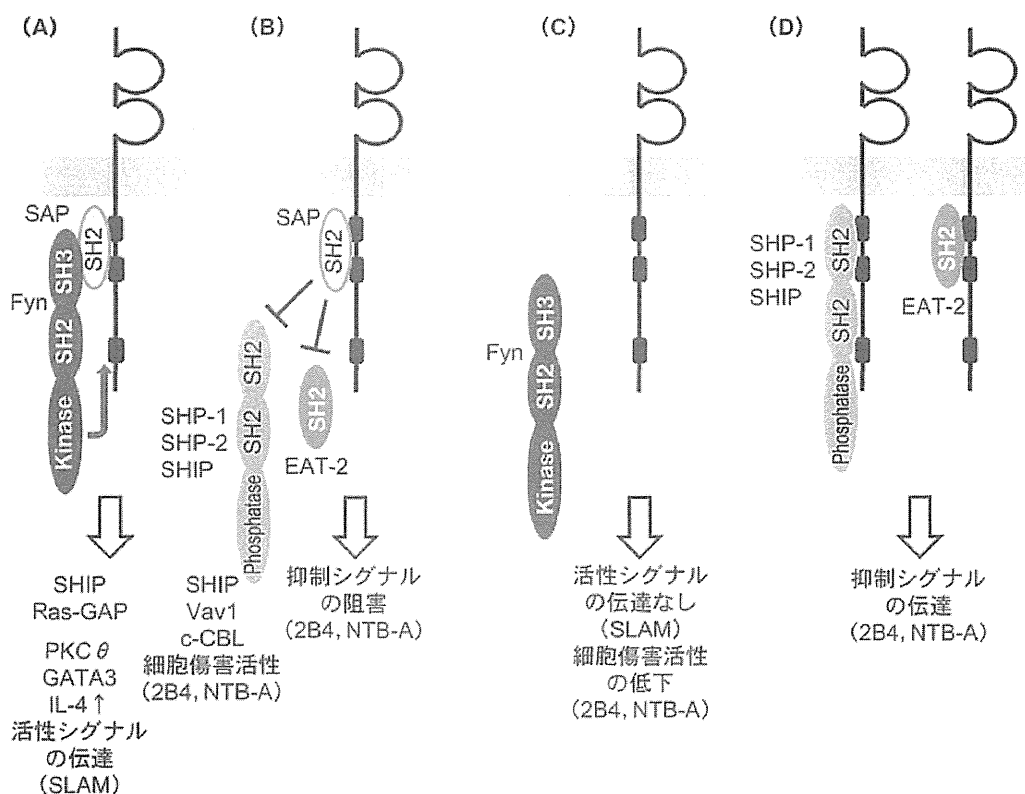


図2 SLAM ファミリーレセプターのシグナル伝達

(A) SLAM と SAP が結合すると Fyn が動員、活性化され、protein kinase C (PKC) θ を介する経路により IL-4 の産生が亢進する。2B4, NTB-A と SAP が結合すると SH2-containing inositol phosphatase (SHIP) を介する経路により細胞傷害活性が亢進する。

(B) 2B4 や NTB-A と SAP が結合すると、抑制シグナル伝達を担う SHP-1, SHP-2, SHIP や EAT-2 とレセプターとの結合が競合的に阻害され、SAP は制御因子としても機能する。

(C) SAP 欠損では Fyn が動員されないために活性化シグナルが伝達されない。

(D) SAP 欠損では SHP-1, SHP-2, SHIP や EAT-2 と 2B4, NTB-A とが結合し、抑制シグナルが伝達されてリンパ球機能が抑制される。(筆者作成)

合を競合的に阻害し、抑制シグナル伝達を阻害する(図2B)⁷⁾。SAP が欠損することでこれらの細胞内シグナルの制御ができず(図2C, D)、細胞傷害性 T 細胞や NK 細胞の細胞傷害活性の低下、NKT 細胞の分化障害、胚中心における濾胞ヘルパー T 細胞と B 細胞の接触障害、reactivation-induced cell death (RICD) の障害などが生じる

(図3)⁷⁾。特に、細胞傷害性 T 細胞や NK 細胞における 2B4 や NTB-A のシグナル異常は細胞傷害活性低下をもたらし、EBV 感染細胞の排除ができずに FIM や悪性リンパ腫が発症すると考えられている⁷⁾。また、細胞傷害性 T 細胞が B 細胞から抗原提示を受ける際に、SAP が抑制シグナルの伝達阻害に働く一方で、樹状細胞や単球からの抗

RICD (reactivation-induced cell death)