

分類不能型免疫不全症における遺伝子・分子病態解析

加藤善一郎

岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学

研究要旨

背景: 分類不能型免疫不全症(CVID)症例の大部分では責任遺伝子が不明であるが、近年一部の症例において徐々に責任遺伝子が明らかになりつつある。

症例: 発端者は、9カ月の男児。血液検査で低グロブリン血症を指摘され、精査目的で当科紹介受診された。異父長女(18歳)が5歳時と17歳時に低IgG血症を指摘されグロブリンを補充されている。異父次女(15歳)は1歳4カ月時にADEMを発症した際に、CVIDと確定診断されており、以後定期的にグロブリン補充療法を施行されている。父、母に特記すべき異常は無い。

方法: フローサイトメーターでリンパ球の各種表面マーカーを検索した。さらに既知のCVIDの責任遺伝子を解析した。

結果: 発端者とその異父姉2名においてCD20⁺、CD27⁺、IgD-細胞(Class switched memory B cell)の低下を認めた。TREC、KRECは正常範囲であった。このことからIgGの低下が認められた3姉弟は全例CVIDと診断された。TACI等のCVIDの既知責任遺伝子群、及び類似病型を示す可能性のある高IgM症候群の既知責任遺伝子群にはいずれも病的変異は同定されなかった。

考察: 同一家系内で発症したCVID症例であるが、その臨床的重症度に相違がみられた。特に発端者では未だ明らかな重症感染症の発症を認めていないが、クラススイッチしたメモリーB細胞の検討によりCVIDと確定診断することができ、早期にグロブリン補充療法を開始することができた。責任遺伝子の明らかとなっているCVIDの多くは常染色体劣性遺伝形式を示すが、本家系では異父姉弟で同一疾患を発症しており、母体の卵細胞レベルで生じた体細胞突然変異に起因して常染色体優性(AD)遺伝形式で発症したものと推測している。現在、本家系のExome解析を施行中であるが、発端者には今年度新規に報告されたAD形式の責任遺伝子*TNFSF12*、*NFKB2*には変異は認められず、家系解析により新規責任遺伝子の同定が期待される。

研究協力者

大西秀典¹⁾、川本典生¹⁾、金子英雄²⁾、近藤直実³⁾

1) 岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学

2) 国立病院機構長良医療センター臨床研究部

3) 平成医療短期大学

A. 研究目的

分類不能型免疫不全症(CVID)症例の大部分では責任遺伝子が不明であるが、その病因としてナイーブB細胞がメモリーB細胞、形質細胞に分化する過程の障害と考えられている。近年一部の症例においては徐々に責任遺伝子が明らかになりつつある。本

研究では、当科で診断した1家系内に3人のCVID患者がみられた例を対象として遺伝子解析及び各種病態解析を行った。

B. 研究方法

1. 症例: 1歳6カ月男児。現病歴: 姉が分類不能型免疫不全症(CVID)にてガンマグロブリン補充療法を施行されているため、生後9カ月時に念のため血液検査で免疫グロブリン値を調べたところ血清IgG、IgA、IgMが低値であることが判明したため、近医総合病院にて原発性免疫不全症の疑いで経過観察されていた。1歳5カ月時の血清IgG値が190mg/dlと依

然低値であるため、精査目的で当科に紹介。既往歴：特記すべきことなし。家族歴：異父姉（次女、15歳）が1歳4ヵ月時にADEMを発症。1歳6ヵ月時に気管支炎に罹患した際に免疫グロブリン値が低いこと（IgG 14mg/dl）に気付かれ、精査の結果CVIDと診断。以後、定期的にガンマグロブリン補充療法を施行されている。また、ADEMの後遺症としててんかんを発症し、2歳時にレノックスガストー症候群と診断されている。異父姉（長女、18歳）は5歳時に肺炎、17歳時に回腸末端炎に罹患。それぞれ免疫グロブリン値が軽度低下していることを指摘され、ガンマグロブリンを単回補充されている。父、母に特記すべき既往は無い。姉の父は42歳にてアルコール性肝硬変で死去している。

- 患者末梢血血清中の免疫グロブリン値を定量した。
- 患者末梢血リンパ球表面マーカーをフローサイトメーターで確認した。
- 患者ゲノムDNAを末梢血から抽出し、Direct sequence法で既知のCVID責任遺伝子群を解析した。

C. 研究結果

図1

血液検査結果（当院初診時）					
WBC	9980 / μ l	TP	6.0 g/dl	IgG	196 mg/dl
Neut	28.0%	ALB	4.5 g/dl	IgG1	55.88%
Lymph	60.5%	AST	42 IU/l	IgG2	13.77%
Mono	4.5%	ALT	26 IU/l	IgG3	29.01%
Baso	1.5%	LDH	271 IU/l	IgG4	<1.34%
Eosino	5.5%	ALP	808 IU/l	IgA	22 mg/dl
RBC	554x10 ⁴ / μ l	γ -GTP	9 IU/l	IgM	15 mg/dl
Hb	14.1 g/dl	BUN	19.9 mg/dl	IgD	0.7 mg/dl
Hct	41.9 %	CRE	0.21 mg/dl	IgE	<5.0 IU/ml
Plt	31.4x10 ⁴ / μ l	Na	137 mEq/l	C3	91 mg/dl
		K	4.2 mEq/l	C4	15 mg/dl
CD3	53.10%	Cl	107 mEq/l	CH50	46.0 U/ml
CD4	39.30%	Ca	10.4 mg/dl		
CD8	13.10%	Fe	141 μ g/dl	好中球殺菌能	91.20%
CD19	25.20%	UIBC	243 μ g/dl	NK細胞活性	36%
NK	20.40%	CRP	<0.02 mg/dl	LST-PHA	34100 cpm
				LST-Con-A	36600 cpm
				LST-no stimuli	232 cpm

1. 発端者の当院初診時の血液検査所見、本家系の免疫グロブリン値を図1、図2に示す。発端者は、IgG、IgA、IgM共に低値を示し、異父姉（Sister2）だけでなく、Sister1も免疫グロブリン値に異常があることが判明した。

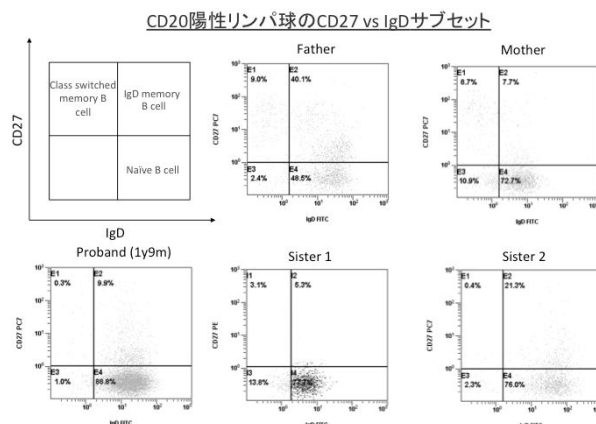
図2

家族の免疫グロブリン値

	Father	Mother	Sister1	Sister2	Proband
Age (year)	42	42	18	15	1.5
IgG (mg/dl)	932	1182	481	replacement	196
IgA (mg/dl)	149	276	596	<5	22
IgM (mg/dl)	95	151	188	6	15
IgD (mg/dl)			27.1	<0.6	0.7
IgE (IU/ml)			<5	<5	<5
IgG1 (mg/dl)			277		118
IgG2 (mg/dl)			24		26
IgG3 (mg/dl)			184		60.3
IgG4 (mg/dl)			<3		<3

2. CD20陽性リンパ球のCD27、IgDサブセットを図3に示す。発端者は1歳9ヵ月時点でもCD20+、CD27+、IgD-細胞（Class switched memory B cell）の比率の低下が認められた。Sister1、Sister2も同じくCD20+、CD27+、IgD-細胞比率が低下している。

図3



3. CVIDの既知遺伝子であるTAC1、CD19、CD81、CD21、CD20、ICOS、BAFF-R、LRBA、PLCG2、TNFSF12、NFKB2には異常は認めなかった。

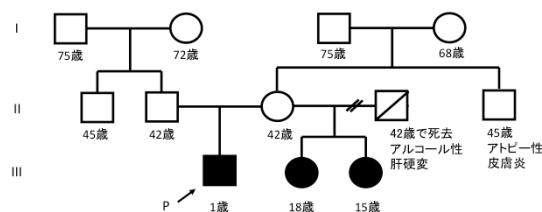
D. 考察

本症例の家系図を示す（図4）。発端者とその姉2名は、父親が異なるにも関わらず同様にCVIDを発症している。母親はCVIDのパターンを示していないが、おそらく体細胞モザイク変異を有しており、常染色体優性遺伝として3名の子どもにCVIDが発症したものと考えられる。近年常染色体優性遺伝形

式の CVID の責任遺伝子の報告が相次いでいるが、いずれの遺伝子にも変異は同定されなかった。

図 4

常染色体優性遺伝形式が推定されるCVIDの家系図



E . 結論

常染色体優性遺伝形式が推定される CVID の 1 家系を経験した。おそらく責任遺伝子は同一と考えられるが、それぞれの臨床像は多彩であった。また、乳幼児一過性低ガンマグロブリン血症と CVID の鑑別にメモリー B 細胞の解析が有用であることが再確認できた。現在、エクソーム解析を施行中であるが、遺伝形式が推測可能な遺伝性疾患の多発家系は有望な解析対象であると考えられる。

今後も、引き続き網羅的遺伝子解析及び再生医学的手法を用いた分子病態解析を進めていくことが重要である。

F . 健康危険情報

特になし

G . 研究発表

論文業績

1. Yamamoto T, Tsutsumi N, Tochio H, Ohnishi H, Kubota K, Kato Z, Shirakawa M, Kondo N. Functional assessment of the mutational effects of human IRAK4 and MyD88 genes. *Mol Immunol.* 58: 66-76, 2014
2. Funato M, Kaneko H, Sasai H, Kubota K, Ozeki M, Kanda K, Kato Z, Kondo N.

Peripheral blood stem cell transplantation in a significant body weight difference between a smaller donor and a larger recipient: a case report. *Transfus Apher Sci.* 49: 504-6, 2013

学会発表

1. 船戸道徳、豊田太郎、近藤恭士、細川吉弥、須藤智美、沖田圭介、浅香 勲、上杉志成、加藤善一郎、太田 章、山中伸弥、近藤直実、長船健二. 病態解析に向けた iPS/ES 細胞の脾外分泌細胞への分化誘導法の開発. 第 12 回日本再生医療学会総会 2013 年 3 月 21-23 日 (横浜)
2. 森本将敬、笠原由貴子、折居建治、寺本貴英、大西秀典、小関道夫、川本典生、加藤善一郎、近藤直実、藤澤智美、清島真理子. BCG 接種後に結核疹を伴い発症した川崎病の 1 乳児例. 第 258 回日本小児科学会東海地方会 2013 年 5 月 19 日 (名古屋)
3. 大塚博樹、桑原秀次、寺本貴英、大西秀典、白上遊、川本美奈子、川本典生、加藤善一郎、近藤直実. 抗 GQ1b 抗体陰性 Bickerstaff 型脳幹脳炎の一例. 第 116 回日本小児科学会総会 2013 年 4 月 19-21 日 (広島)
4. 大西秀典、寺本貴英、久保田一生、加藤善一郎、近藤直実. カナキヌマブで治療した家族性寒冷自己炎症性症候群症例の免疫プロファイルの推移. 第 116 回日本小児科学会総会 2013 年 4 月 19-21 日 (広島)
5. 大西秀典、寺本貴英、久保田一生、加藤善一郎、近藤直実. カナキヌマブで治療した家族性寒冷自己炎症性症候群の 1 家系の免疫プロファイルの推移. 第 25 回日本アレルギー学会春期臨床大会 2013 年 5 月 11-12 日 (横浜)
6. 大西秀典、寺本貴英、川本典生、加藤善一郎、深尾敏幸、金子英雄、臼井新治、新井隆広、山岸篤至、近藤直実. 常染色体優性遺伝形式が推測される分類不能型免疫不全症の 1 家系. 第 4 回東海信州免疫不全症研究会 2013 年 7 月 6 日 (名古屋)

7. 大西秀典、寺本貴英、川本典生、加藤善一郎、深尾敏幸、金子英雄、臼井新治、新井隆広、川尻美和、山岸篤至、近藤直実. 常染色体優性遺伝形式が推測される分類不能型免疫不全症の 1 家系. 第 50 回日本小児アレルギー学会 2013 年 10 月 19-20 日 (横浜)
8. Takeshi Kimura, Naotaka Tsutsumi, Hidenori Ohnishi, Hidehito Tochio, Mariko Ariyoshi, Kyohei Arita, Zenichiro Kato, Masahiro Shirakawa, Naomi Kondo. Structural analysis of the interleukin-18 ligand-receptor complex for the development of new therapeutic molecules. 第 50 回日本小児アレルギー学会 2013 年 10 月 19-20 日 (横浜)

H . 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

特許取得

特になし

実用新案登録

特になし

その他

特になし