

XIAP 欠損症における血清 IL-18 の持続的高値

和田泰三¹⁾、金兼弘和²⁾、東馬智子¹⁾、谷内江昭宏¹⁾

1) 金沢大学大学院医薬保健学総合研究科小児科

2) 富山大学大学院医学薬学研究部小児科学

研究要旨

XIAP 欠損症は、X 連鎖リンパ増殖症候群タイプ 2 として見出された原発性免疫不全症である。タイプ 1 の SAP 欠損症と同様、EB ウイルスに対する特異的免疫応答が障害されており、致死的伝染性単核球症を発症する。XIAP 欠損症では反復性の血球貪食性リンパ組織球症 (HLH) など、SAP 欠損症とは異なる症状を示すことが知られている。今回、XIAP 欠損症の血清サイトカインを解析し、病態との関連について検討した。対象は XIAP 欠損症 10 例である。HLH 急性期と安定期における種々のサイトカインを ELISA により定量した。XIAP 欠損症では、HLH 急性期の IL-18 値が、SAP 欠損症、家族性 HLH、EB ウイルス関連 HLH に比べ極めて高値を示した。治療により IL-6 などの他の炎症性サイトカインが沈静化したあとも、IL-18 の高値は持続した。10 歳以上の患児においても血清 IL-18 は高値であり、長期間の持続高値を示唆していた。以上より、XIAP 欠損症では持続性の血清 IL-18 高値と HLH 罹患時における増悪が特徴であると考えられた。また IL-18 の持続高値が反復性の HLH と関連している可能性が示唆された。

A. 研究の目的

XIAP (X-linked inhibitor of apoptosis) はアポトーシス抑制蛋白の一つで、その欠損は X 連鎖リンパ増殖症候群 (XLP) タイプ 2 を引き起こす。XLP は EB ウイルス (EBV) に対する特異的免疫応答に欠陥があり、致死的な EBV 関連血球貪食症候群 (HLH) を発症する先天性免疫不全症である。XLP の約 8 割が XLP タイプ 1 の SAP 欠損症、約 2 割が XIAP 欠損症と報告されている。XIAP 欠損症では、SAP 欠損症と異なり、反復性の HLH や出血性腸炎、脾腫を認めることが特徴であるが、その原因は不明である。そこで今回、XIAP 欠損症の血清サイトカインを解析し、病態との関連について検討した。

B. 研究方法

対象は、XIAP 欠損症 10 例 (9 家系) である。XIAP 蛋白発現解析は、末梢血より分離した単核球を用いて、フローサイトメトリー法もしくはウエスタンブロット法で解析した。各症例の HLH 急性期と安定期において血清を採取し、IFN- γ 、IL-6、IL-18、neopterin、TNF- α を ELISA により定量した。疾患コントロールとして、SAP 欠損症 4 例、家族性血球貪食症候群 2 型 (FHL2 ; perforin 欠損症) 6 例、EBV-HLH 11 例も解析した。一部の XIAP 欠損症症例では、末梢血から単核球を分離し、LPS と ATP で刺激し、24 時間後の上清中の IL-18 を測定した。

表 1. 解析対象

	Pt1	Pt2.1*	Pt2.2*	Pt3	Pt4	Pt5	Pt6	Pt7	Pt8	Pt9
変異	c.847C>T	c.1021_1022delAA	c.1021_1022delAA	c.664C>T	c.712C>T	c.650delG	c.1056+1G>A	c.1141C>T	c.1445G>G	c.310C>T
Effect	Q283X	N341fs	N341fs	R222X	R238X	W217fs	splice 異常	R381X	P482R	Q104X
蛋白発現	-	±	±	±	±	-	-	-	±	-
発症時年齢	1ヶ月	17ヶ月	15ヶ月	5ヶ月	20ヶ月	2ヶ月	3歳	8ヶ月	乳児期	8歳
現在の年齢	5歳	3歳	15歳	2歳	7歳	12歳	9歳	10ヶ月	死亡	死亡
家族歴	なし	あり	あり	なし	なし	あり	なし	あり	なし	あり
HLH	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
反復性HLH	+	+	+	+	+	+	+	-	NA	+
発熱	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
脾腫	-	+	+	+	+	-	-	+	+	+
血球減少	+	+	+	-	+	+	-	+	+	+
EBV	-	+	+	-	+	+	-	-	-	-
低γグロブリン血症	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
腸炎	-	-	-	-	+	-	-	-	NA	NA
リンパ腫	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
治療	PSL, CsA	IVIg, Dex	PSL	Dex, CsA PSL	PSL, CsA Dex tocilizumab	PSL, CsA	PSL	Dex, CsA	HLH 2004, IT 治療を 含む	Dex rituximab
造血幹細胞移植	-	-	-	+	-	-	-	-	+	+

*兄弟例 . 文献 1)より

C. 研究結果

1) 遺伝子変異と XIAP 発現

ほとんどの患児が XIAP 遺伝子にナンセンス変異かフレームシフト変異を有していた。これらのうち新規の変異は、Pt1 の c.847C>T (Q283X)、Pt3 の c.664C>T (R222X)、Pt6 の c.1056+1G>A であった。Pt1 と Pt6 では XIAP 蛋白発現は欠損し、Pt3 では変異蛋白の弱い発現が認められた (表 1)。

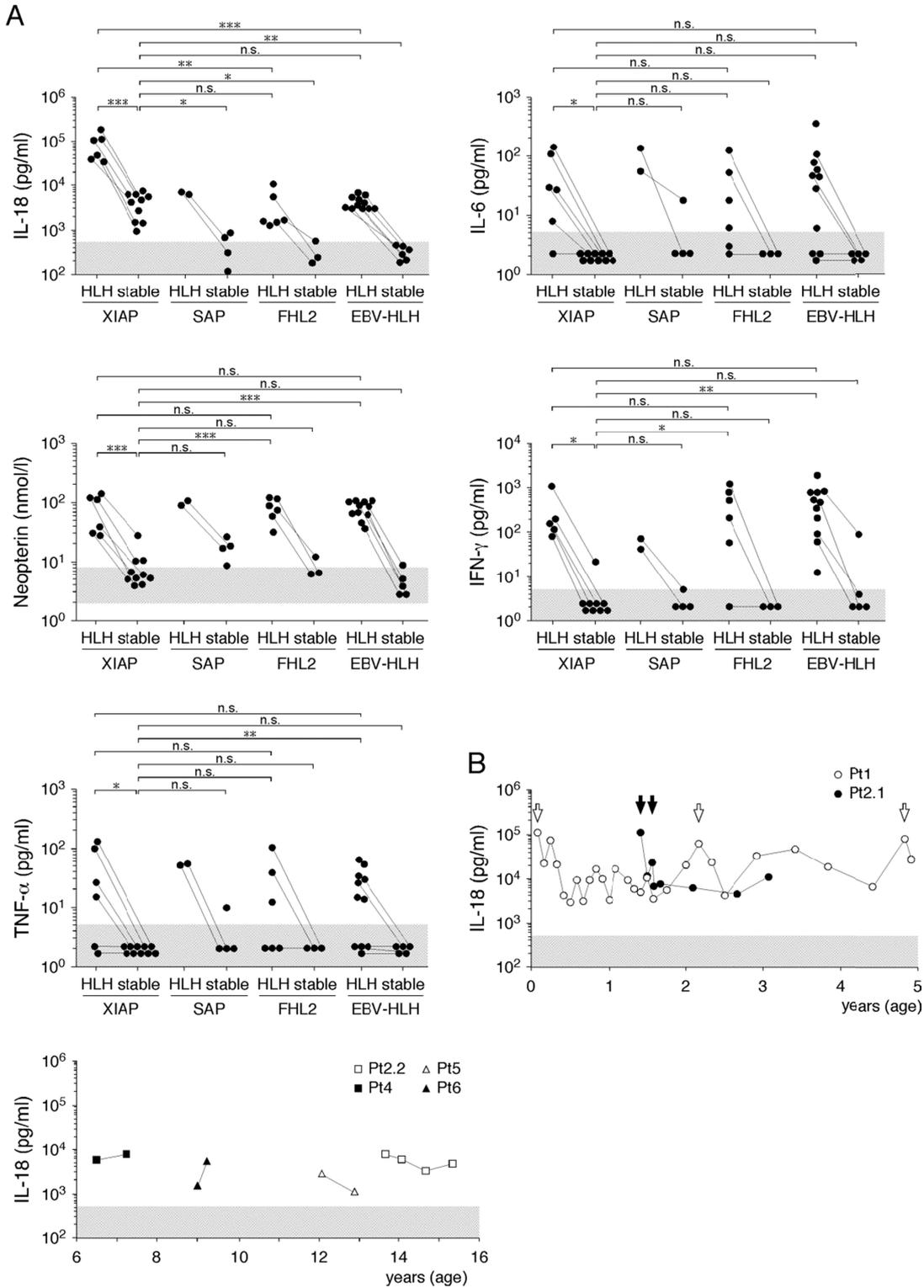
2) サイトカインプロファイル

XIAP 欠損症では、HLH 急性期の IL-18 値 (平均 86,500 pg/mL) が、SAP 欠損症 (平均 6,600 pg/mL)、FHL2 (平均 3,680 pg/mL)、EBV-HLH (平均 4,256 pg/mL) に比べ極めて高値を示した。治療により IL-6 などの他の炎症性サイトカインが沈静化したあとも、XIAP 欠損症においてのみ、IL-18 の高値が持続した (平均 4,090 pg/mL) (図 1A)。経時的に血清 IL-18 を解析したところ、持続的な高値と HLH 時の増悪が認められた (図 1B)。

3) PBMC の IL-18 産生能

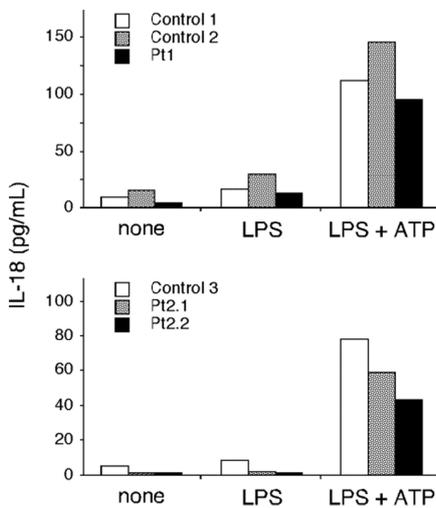
XIAP 欠損症において IL-18 が単球から過剰に分泌されているか否かを検討するために、患児由来の単核球を LPS と ATP を用いて刺激した。しかし正常コントロール同程度の IL-18 産生を認めるのみであった (図 2)。

図1. XIAP 欠損症におけるサイトカインプロファイル



* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$. 矢印はHLHを示す. 文献1)より.

図 2 . IL-18 産生



D. 考察

HLH の急性期においては、原疾患の違いにかかわらず、様々な炎症性サイトカインが上昇する。しかし XIAP 欠損症では、XLP タイプ 1 である SAP 欠損症、遺伝性 HLH の代表である FHL2、二次性 HLH の代表である EBV-HLH と比べ、HLH 急性期において血清 IL-18 が著しく上昇していた。また、HLH から回復し他の炎症性サイトカインが正常化した後も、血清 IL-18 の高値は持続した。さらに、10 歳以上の患児においても血清 IL-18 は高値であり、長期間の持続高値が示唆された。このようなサイトカインプロファイルは、全身性若年性特発性関節炎のサイトカインプロファイルと極めて類似していた。一方、XIAP 欠損症患児の末梢血単核球を LPS と ATP にて刺激した際の IL-18 産生は、正常対照と同程度であり、血清 IL-18 が高値となる機序に関しては現時点では不明であった。IL-18 の異常産生の機序を解明することで、XIAP 欠損症の病態や XIAP 蛋白の生体内での機能の理解が進むと考えられ、今後、さらなる検討が必要と考えられた。

E. 結論

XIAP 欠損症では持続性の血清 IL-18 高値と HLH 罹患時における増悪が特徴であると考えられた。また IL-18 の持続高値が反復性の HLH と関連している可能性が示唆された。

F. 研究危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Wada T, Kanegane H, Ohta K, et al. Sustained elevation of serum interleukin-18 and its association with hemophagocytic lymphohistiocytosis in XIAP deficiency. *Cytokine* 2014; 65: 74-8.

2. 学会発表

1) 和田泰三 . 血球貪食を伴う PID とサイトカイン . 第 4 回関東甲越免疫不全症研究会 . 2013 年 9 月 22 日 . 東京

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし