

女児例を含む X 連鎖リンパ増殖症候群 (XLP) タイプ 2 (XIAP 欠損症) の同胞例に関する研究

金兼弘和¹⁾、楊 曦¹⁾、國津智彬²⁾、池田勇八²⁾、多賀 崇²⁾、八角高裕³⁾、平家俊男³⁾、和田泰三⁴⁾、谷内江昭宏⁴⁾、三宅邦夫⁵⁾、久保田健夫⁵⁾、村松秀城⁶⁾、小島勢二⁶⁾、吉田健一⁷⁾、小川誠司⁷⁾

1) 富山大学大学院医学薬学研究部小児科学

2) 滋賀医科大学小児科

3) 京都大学大学院医学研究科発達小児科学

4) 金沢大学大学院医薬保健学総合研究科小児科

5) 山梨大学医学部環境衛生遺伝医学

6) 名古屋大学大学院医学系研究科小児科学

7) 京都大学医学部腫瘍生物学

研究要旨

X 連鎖リンパ増殖症候群 (XLP) タイプ 2 (XIAP 欠損症) は血球貪食性リンパ組織球症 (HLH) を特徴とする稀な原発性免疫不全症であり、本来男児のみに発症するが、今回我々は世界初と考えられる女児例を同定した。症例 1 (1 歳 1 か月男児) は 4 回の HLH を発症し、症例 2 (5 歳男児) も HLH を発症したため、家族性血球貪食症候群のスクリーニングを行ったが、陰性であった。そこで全エキソームシーケンスを行ったところ新規の XIAP 変異が認められた。症例 3 は 7 歳女児(姉)で、症例 1・2 の姉であるが、弟たちと同様に HLH を発症した。症例 3 は遺伝学的には保因者であったが、XIAP 蛋白の発現低下が認められた。正常 XIAP 遺伝子アレルの不活化を示す X 染色体の非ランダムな不活化が確認され、女性 XLP2 と診断した。サイトカインプロファイルならびにアポトーシスも XLP2 に特徴的なパターンを示した。本研究によって、女児例であっても HLH を繰り返す病歴や家族歴から原因疾患として XLP も念頭に置く必要があることが示された。

A. 研究目的

X 連鎖リンパ増殖症候群 (XLP) タイプ 2 (XIAP 欠損症) は血球貪食性リンパ組織球症 (HLH) を特徴とし、時に低ガンマグロブリン血症、脾腫、腸炎を呈する比較的稀な原発性免疫不全症である。原因遺伝子 XIAP/BIRC4 は X 染色体長腕に存在するため、X 連鎖劣性遺伝形式をとり、本来男性にしか発症しない。しかし X 連鎖劣性遺伝形式をとる X 連鎖無ガンマグロブリン血症や Wiskott-Aldrich 症候群などで X 染色体の不活化の異常により女性保因者でありながら疾患を発症した報告がある。今回、女性保因者でありながら、X 染色体の不活化の異常により発症した女性 XLP2 を世界で初めて同定したので、その病態を明らかとすることを本研究の目的とする。

B. 研究方法

症例 1、2、3 は 1 歳男児、5 歳男児、7 歳女児の同胞例であり、家族から文書による同意を得て、ヘ

パリン加ならびに EDTA 加静脈血を得た。フローサイトメトリー、ウェスタンブロット法、次世代シーケンサーを用いた全エキソームシーケンス、サンガー法によるシーケンス、X 染色体不活化アッセイ、血清サイトカイン測定、アポトーシスアッセイなどの各種解析を行った。

(倫理面への配慮)

本研究はヒト検体を用いて解析を行うものであり、検体量および採取時の苦痛には十分な配慮を行った。遺伝子解析については各種指針を遵守して、患者個人情報保護について十分な配慮を行った。

C. 研究結果

症例 1 は HLH を 4 回発症し、症例 2 は HLH を 1 回発症した。最初は家族性血球貪食症候群が疑われたが、症例 1、2 とともに Perforin、Munc13-4、Munc18-2、Syntaxin11 はいずれも陽性であった。そこで症例 1 について全エキソーム解析を行ったと

こる、新奇 *XIAP* 変異 (p.Asp151ArgfsX11) が同定され、サンガー法にて症例 2 に同じ変異を有し、母親はヘテロ接合体であり、XLP2 家系と診断した(図 1)。

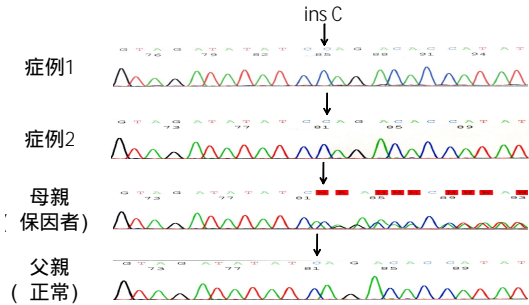


図 1 サンガー法による *XIAP* 遺伝子解析

症例 3 は症例 1、2 の姉であるが、弟と同様に HLH を発症した。そこで *XIAP* 蛋白を調べたところ、症例 1、2 と同様に *XIAP* 蛋白の発現低下を認め、女性 XLP2 が疑われた(図 2)。ウェスタンブロット法でも症例 1、2、3 で *XIAP* 蛋白の発現低下が認められた。

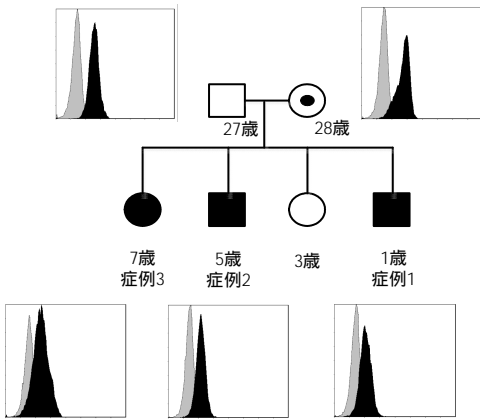


図 2 リンパ球における *XIAP* 蛋白発現

症例 3 は遺伝学的に保因者であるにも関わらず *XIAP* 蛋白の欠損を認めたのは X 染色体の不活化の異常によるものの可能性が考えられ、ヒトアンドロゲンレセプターの多型を利用した X 染色体不活化アッセイを行ったところ、症例 3 は父親由来の X 染色体のみが不活化し、母親由来の変異 *XIAP* 遺伝子を有する X 染色体のみが活性化していた(図 3)。メ

シル化特異的 PCR を用いた X 染色体不活化の解析によっても母親由来のアレルのみ活性化していることが示された。

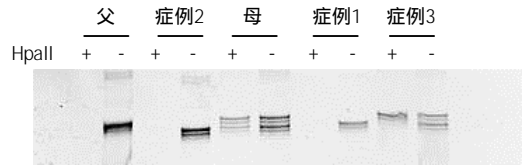


図 3 X 染色体不活化アッセイ

各種サイトカインを調べたところ、症例 3 は症例 1、2 と同様に HLH 回復期にも拘わらず血清 IL-18 が高値を示していた(表 1)。また activation-induced cell death (AICD) を調べたところ、症例 3 では症例 1、2 と同様に正常対照に比べて AICD が促進していた(図 4)。

表 1 サイトカインプロフィール

	正常範囲	症例1	症例2	症例3	母親
IL-6 (pg/mL)	<5	<3	<3	14	<3
IL-18 (pg/mL)	<500	10,800	6,800	3,000	250
Neopterin (nmol/L)	<5	14.3	7.2	11.3	5.1
sTNF-R (pg/mL)	484-1,407	1,640	1,160	1,140	700
sTNF-R (pg/mL)	829-2,262	18,300	7,100	8,100	1,780

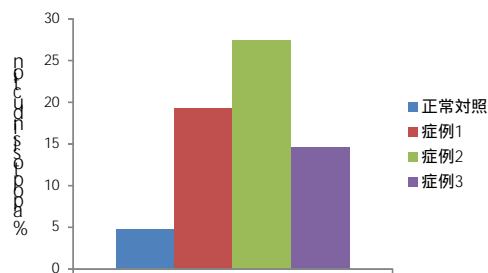


図 4 activation-induced cell death

D. 考察

遺伝学的に保因者である女兒が、XLP2 (*XIAP* 欠損症) の二人の弟と同様に HLH を発症した。弟と同様に *XIAP* 蛋白の発現低下が示され、女性 XLP2 と考えられた。X 染色体不活化アッセイにて正常

XIAP 遺伝子アレルの不活化を示唆する X 染色体の
非ランダムな不活化が確認された。血清 IL-18 高値
ならびに AICD の促進という XLP2 に特徴的なパター
ンを示していた。 特になし

E. 結論

世界初と考えられる女性 XLP2 患者を同定した。
女性例であっても HLH を繰り返す病歴や家族歴か
ら原因疾患として XLP も念頭に置く必要があること
が本研究によって明らかになった。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Marsh RA, Rao K, Satwani P, Lehmborg K, Müller I, Li D, Kim MO, Fischer A, Latour S, Sedlacek P, Barlogis V, Hamamoto K, Kanegane H, Milanovich S, Margolis DA, Dimmock D, Casper J, Douglas DN, Amrolia PJ, Veys P, Kumar AR, Jordan MB, Blessing JJ, Filipovich AH: Allogeneic hematopoietic cell transplantation for XIAP deficiency: an international survey reveals poor outcomes. *Blood* 121: 877-83, 2013
2. Wada T, Kanegane H, Ohta K, Kato F, Imamura T, Nakazawa Y, Miyashita R, Hara J, Hamamoto K, Yang X, Filipovich AH, Marsh RA, Yachie A: Sustained elevation of serum interleukin-18 and its association with hemophagocytic lymphohistiocytosis in XIAP deficiency. *Cytokine* 65: 74-8, 2014

2. 学会発表

特になし

H. 知的財産権の出願・登録状況