

厚生労働科学研究費補助金  
(難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業))

分担研究報告書

遺伝性 EB ウイルス関連リンパ増殖症に関する研究

研究分担者 森尾友宏 東京医科歯科大学大学院発生発達病態学分野 教授  
研究協力者 金兼弘和 東京医科歯科大学大学院発生発達病態学分野 准教授

**研究要旨**

遺伝性 EB ウイルス (EBV) 関連リンパ増殖症は X 連鎖リンパ症候群 (XLP) に代表される原発性免疫不全症であり、EBV に対する免疫応答の欠陥を特徴とし、臨床的には EBV 関連血球貪食性リンパ組織球症や悪性リンパ腫を呈する。まれであるが XLP に似た臨床像を呈する原発性免疫不全症があり、近年、全エクソーム解析等によって次々と原因遺伝子 (*ITK*, *CD27*, *MAGT1*, *STK4*, *CORO1A*, *PI3KCD*, *CTPS1*) が明らかとなってきた。本研究においてわが国における遺伝性 EBV 関連リンパ増殖症の原因ならびに病態を明らかとする。

**A . 研究目的**

X 連鎖リンパ症候群 (XLP) は EB ウイルス (EBV) に対する免疫応答の欠陥を有する原発性免疫不全症であり、EBV 関連血球貪食性リンパ組織球症 (HLH) や悪性リンパ腫を呈し、その原因遺伝子として *SH2D1A* (XLP1) ならびに *XIAP* (XLP2) が知られている。まれであるが XLP に似た臨床像を呈する原発性免疫不全症があり、全エクソーム解析等によって次々と原因遺伝子 (*ITK*, *CD27*, *MAGT1*, *STK4*, *CORO1A*, *PI3KCD*, *CTPS1*) が明らかとなってきた。わが国には慢性活動性 EBV 感染症を始めとする EBV 関連リンパ増殖症の患者が多数存在するが、XLP 以外の遺伝的背景は明らかではない。本研究においてわが国の遺伝性 EBV 関連リンパ増殖症の原因ならびに病態を明らかとする。

**B . 研究方法**

EBV 関連 HLH や悪性リンパ腫の患者のうち、家族歴を有する場合はもちろんであるが、孤発例であっても治療抵抗性や合併症を有する場合には原発性免疫不全症を基礎疾患としている可能性が高い。そのような患者を対象として、フローサイトメトリーならびに遺伝子解析によって XLP の診断を行う。XLP が否定された場合、可能な限り患者と両親の検体を採取し、全エクソーム解析を行う。候補遺伝子が見つかった場合には、機能解析を行う。

(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、患者個人情報の保護について十分な配慮を行った。

**C . 研究結果**

これまでわれわれはわが国において XLP1 ならびに XLP2 をそれぞれ 30 例、20 例以上同定している。最近 XLP 以外の遺伝性 EBV 関連リンパ増殖症がいくつか報告されている (表)。

遺伝性疾患	遺伝形式	遺伝子	HLH	慢性 EBV 血症	リンパ腫	異常 g	iNKT 細胞
XLP1 (SAP 欠損症)	XL	<i>SH2D1A</i>	+	-	+	+	↓
XLP2 (XIAP 欠損症)	XL	<i>XIAP</i>	+	-	-	+	正常/↓
ITK 欠損症	AR	<i>ITK</i>	+	+	+	+	↓
CD27 欠損症	AR	<i>CD27</i>	+	+	+	+	正常/↓
XMEN (MAGT1 欠損症)	XL	<i>MAGT1</i>	-	+	+	+	正常
STK4 欠損症	AR	<i>STK4</i>	-	+	+	+	?
Coronin-1A 欠損症	AR	<i>CORO1A</i>	-	+	+	+	↓
APDS	AD	<i>PI3KCD</i>	-	+	+	+	正常
CTPS1 欠損症	AR	<i>CTPS1</i>	-	+	+	-	↓
CAEBV	?	?	+	+	+	+	?

それぞれ HLH、慢性 EBV 血症、リンパ腫、異常ガンマグロブリン血症などの臨床的特徴を有し、一部の疾患では EBV 免疫応答に重要とされるインバリエント NKT 細胞の低下を認める。

1 歳 9 か月時に全身リンパ節腫脹と顔面神経麻痺で発症した EBV 関連リンパ腫様肉芽腫症

の男児例を対象に全エクソーム解析を行ったところ、これまでにEBV関連リンパ増殖症として報告のないA遺伝子が候補遺伝子として同定された。両親由来の複合ヘテロ接合体変異であった。リンパ球における蛋白発現が認められ、現在機能解析を行っているところである。

#### D . 考察

全エクソーム解析により、既知であるが、原発性免疫不全症の原因遺伝子が同定された。これまでにEBV関連リンパ増殖症との関連が知られていなかったが、予備的検討ではEBV特異的免疫応答の欠陥が認められ、新たな遺伝性EBV関連リンパ増殖症と考えられる。この症例の免疫学的解析をさらに行うとともに、その他の遺伝性EBV関連リンパ増殖症を対象に全エクソーム解析等による解析を進めていきたい。

#### E . 結論

PAPA症候群の診断基準、診断フローチャート、治療参考資料を策定した。また実際の患者において遺伝子解析を行うとともに、好中球を主体としてその機能解析を実施した。今後策定した診断基準、診断ガイドラインを基に診断を進めるとともに、機能解析を並行して行い、PAPA症候群と真に関連するPSTPIP1遺伝子変異、壊疽性膿皮症との異同につき、明らかにする必要がある。

#### G . 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Aguilar C, Lenoir C, Lambert N, Begue B, Brousse N, Canioni D, Berrebi D, Roy M, Gerart S, Chapel H, Schwerd T, Siproudhis L, Schappi M, Al-Ahmari A, Mori M, Yamaide A, Galicier L, Neven B, Routes J, Uhlig HH, Koletzko S, Patel S, **Kanegane H**, Picard C, Fischer A, Bensussan NC, Ruemmele F, Hugot JP, Latour S. Characterization of Crohn disease in X-linked inhibitor of apoptosis-deficient male patients and female symptomatic carriers. *Journal of Allergy &*

*Clinical Immunology*. **134**:1131-41.e9, 2014.

2. Yabal M, Muller N, Adler H, Knies N, Gros CJ, Damgaard RB, **Kanegane H**, Ringelhan M, Kaufmann T, Heikenwalder M, Strasser A, Gros O, Ruland J, Peschel C, Gyrd-Hansen M, Jost PJ. XIAP restricts TNF- and RIP3-dependent cell death and inflammasome activation. *Cell Reports*. **7**:1796-808, 2014.
3. Kogawa K, Sato H, Asano T, Ohga S, Kudo K, Morimoto A, Ohta S, Wakiguchi H, **Kanegane H**, Oda M, Ishii E. Prognostic factors of Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in children: report of the Japan Histiocytosis Study Group. *Pediatric Blood & Cancer*. **61**:1257-62, 2014.
4. Fujiwara S, Kimura H, Imadome K, Arai A, Kodama E, **Morio T**, Shimizu N, Wakiguchi H. Current research on chronic active Epstein-Barr virus infection in Japan. *Pediatrics International*. **56**:159-66, 2014.

##### 2. 学会発表

1. **森尾友宏**：免疫不全症・異常症におけるリンパ球亜群解析、**ヒューマンイムノロジーフォーラム 2014 (シンポジウム)**、京都、2014年12月13日
2. **森尾友宏**：原発性免疫不全症における遺伝子解析、**第42回日本臨床免疫学会総会(シンポジウム)**、東京、2014年9月26日

#### H . 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
該当なし
2. 実用新案登録  
該当なし
3. その他  
該当なし