

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

複合免疫不全症
CD8 欠損症の診断基準の作成について

| | | |
|-------|-------|---------------------|
| 研究分担者 | 有賀 正 | 北海道大学大学院医学研究科小児科学分野 |
| 研究協力者 | 戸澤 雄介 | 北海道大学大学院医学研究科小児科学分野 |
| | 山田 雅文 | 北海道大学大学院医学研究科小児科学分野 |

研究要旨 CD8 欠損症は CD8 サブユニットをコードする遺伝子 *CD8A* の異常によって CD8 発現が欠損し、細菌感染やウイルス感染を反復する原発性免疫不全症である。現在までにホモのアミノ酸置換による 3 家系報告がみられ、本邦からは未報告である。遺伝子の異常はいずれも c.331G>A, p.G111S である。検査上の特徴は CD8 陽性細胞の完全欠損、CD4 陽性細胞正常、CD4-CD8-(DN) β T 細胞増多である。成人期に呼吸機能不全で死亡したものから軽症、無症状まで重症度は様々である。診断基準案として、CD4 陽性細胞数が正常で CD8 陽性細胞が完全欠損し、CD8A 遺伝子に既報の Gly111Ser 変異がある場合に CD8 欠損症と診断することとし、未報告の CD8A 遺伝子の変異ある場合には疾患との関連性評価が必要とした。CD8 陽性細胞が部分欠損の場合は、CD8 陽性細胞が部分欠損する責任遺伝子も解析することが必要である。

A. 研究目的

本研究では CD8 欠損症に関して、診断基準を作成することが目的である。

B. 研究方法

文献検索システムを用いて、CD8 欠損症に関する過去の文献的報告を検討し、臨床所見、検査所見を取りまとめ、診断基準案を策定した。

C. 研究結果

以下のように調査検討結果をまとめた。

疾患名(日本語) : CD8 欠損症

疾患名(英語) : CD8 deficiency

OMIM 番号: 608957

Gene MIM number: 186910

疾患概要

CD8 欠損症は CD8 サブユニットをコードす

る遺伝子 *CD8A* の異常によって CD8 発現が欠損し、主に呼吸器系の細菌感染を反復する原発性免疫不全症である。常染色体連鎖劣性遺伝形式をとる。

【診断方法】

1. 臨床症状

小児期から特に呼吸器系の細菌感染を反復するが、易感染性の程度は症例により異なるのが特徴である。報告例では成人期に呼吸機能不全で死亡したのものから軽症、無症状まで様々である。

2. 検査所見

a. CD8 陽性細胞の完全欠損、CD4 陽性細胞数正常

- b. CD4⁺CD8⁻(DN) T細胞分画増多
- c. 抗 CD3 抗体刺激や PHA 刺激に対するリンパ球幼若化反応は正常
- d. *CD8A* 遺伝子のホモ変異 (c.331G>A, p.G111S)

3. 補助条項
なし。

4. 診断の進め方 (フローチャート参照)
易感染性を呈し、CD8 欠損症を疑った場合、リンパ球の解析を行う。CD4 陽性細胞数が正常、CD8 陽性細胞の完全欠損を認めたら、*CD8A* 遺伝子検査に進む。*CD8A* に既報の Gly111Ser 変異を両アリルに認めた時に CD8 欠損症と診断する。*CD8A* に未報告の変異を認めた場合、疾患との関連性を評価する。また CD8 陽性細胞の部分欠損を認めた場合には *CD8A* 以外にも *ZAP70*、*TAP1*、*TAP2*、*TAPBP*、*B2M* など CD8 陽性細胞の欠損を来す責任遺伝子の解析を行う。

リンパ球表面抗原の特徴

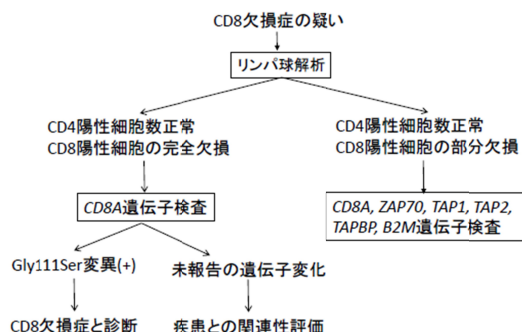
CD8 欠損症：DN T細胞増多、抗 CD3 抗体刺激に正常に反応する。

ZAP70 欠損：CD8⁺細胞は欠損又は減少し、CD4⁺が CD3⁺細胞の大部分を占める。PHA や CD3 抗体刺激に低反応を示す。

TAP 欠損症：CD8⁺ T細胞は減少し、NK細胞と T細胞が増加する。

2mg 欠損症：報告例では CD8⁺ T細胞欠損するが、CD8⁺ T細胞が著増するため、CD8⁺T細胞の総和は正常である。

< CD8 欠損症の診断フローチャート >



5. 診断基準

- a. CD4 陽性細胞数が正常で CD8 陽性細胞が完全欠損し、両アリルの *CD8A* 遺伝子に既報の Gly111Ser 変異がある場合に CD8 欠損症と診断する。
- b. 未報告の *CD8A* 遺伝子の変異ある場合には疾患との関連性評価が必要である。
- c. CD8 陽性細胞が部分欠損の場合は同様に CD8 陽性細胞が部分欠損する責任遺伝子も解析することが必要である。

6. 重症度分類：報告症例が限られており、現段階での重症度分類は困難である。

7. 参考文献

- 1) de la Calle-Martin O, Hernandez M, Ordi J, et al: Familial CD8 deficiency due to a mutation in the CD8 alpha gene. *J Clin Invest.*2001;108:117-123.
- 2) Mancebo E1, Moreno-Pelayo MA, Mencía A, et al: Gly111Ser mutation in CD8A gene causing CD8 immunodeficiency is found in Spanish Gypsies. *Mol Immunol.*2008;45:479-484.
- 3) Dumontet E, Osman J, Guillemont-Lambert N, et al: Recurrent Respiratory Infections Revealing CD8 Deficiency. *J Clin Immunol.*2015;35:692-695.

D. 考察

本疾患では呼吸不全による死亡例から無症状例まで幅広い表現型があり、また症例数が非常に限られているため、免疫学的所見を含めた臨床像の重症度やスペクトラムはさらに広い可能性がある。

E. 結論

CD8 欠損症について、診断基準案を作成した。

F. 研究発表

1.論文発表

なし

2.学会発表

なし

G. 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