

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  
**ZAP70 欠損症の診断基準の作成**

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

### 研究要旨

ZAP70 欠損症は比較的まれな疾患であり、国内外に診断ガイドラインは存在しない。そこで、我々は診断基準および診断フローチャートを作成した。易感染性や体重増加不良といった臨床症状をもつ症例に対して、CD8<sup>+</sup>T 細胞数を評価することで比較的容易に疾患のスクリーニングが可能で、遺伝子解析によって最終的に確定する。

### A. 研究目的

原発性免疫不全症の分類のうち、複合免疫不全症に含まれる ZAP70 欠損症の診断基準および診断フローチャートの作成を目的とした。

### B. 研究方法

ZAP70 欠損症に関する過去の原著論文や症例報告をもとに、診断基準を本研究で統一された形式で作成した。

### C. 研究結果

疾患基準及び診断フローチャートを示す。

**疾患名(日本語) :** ZAP70 欠損症

**疾患名(英語) :** ZAP70 deficiency

**OMIM 番号:**176947

### 疾患概要

ZAP70 ( zeta-chain associated protein kinase, 70 kd ) 欠損症は、CD4<sup>+</sup>T 細胞の機能不全と CD8<sup>+</sup>T 細胞の欠損を伴う複合免疫不全症で、原因遺伝子は ZAP70 である。ZAP70 は T 細胞受容体の刺激伝達に関わるチロシンキナーゼである。

### 【診断方法】

#### A. 臨床症状

1. 易感染性

2. 体重増加不良

### B. 検査所見

1. T 細胞数の軽度の低下と CD8<sup>+</sup>T 細胞の欠損。
2. T 細胞の CD3 抗体刺激に対する反応低下。  
イオノマイシンに対する反応は正常。

### C. 補助条項

1. 乳児期以降の生存例では自己免疫疾患を合併することがある。
2. まれに部分的機能低下型変異によって、軽症の表現型を示す場合もある。

### D. 診断の進め方（フローチャート参照）

CD8<sup>+</sup>T 細胞が完全に 0 でなくても、CD8<sup>+</sup>T 細胞が低下している場合は ZAP70 蛋白発現や遺伝子変異を確認する。ZAP70 蛋白発現解析は診断に有用であるが、本邦においてセットアップしている施設は限られるため必須ではない。

### E. 診断基準

臨床症状と検査所見を満たし、ZAP70 遺伝子変異がある場合に ZAP70 欠損症と診断する。ZAP70 遺伝子変異は常染色体劣性遺伝形式をとる。

### 文献

1. Fischer A, Picard C, Chemin K, Dogniaux S, le Deist F, Hivroz C. ZAP70:

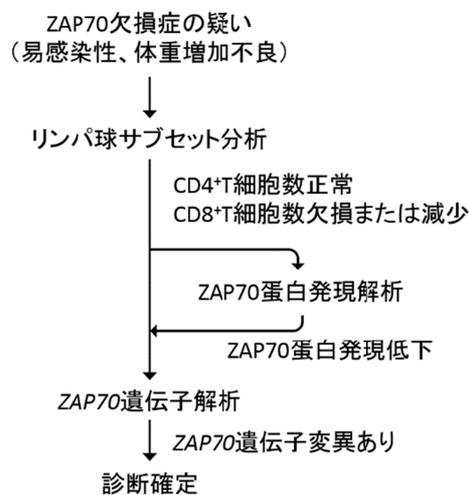
a master regulator of adaptive immunity. Semin Immunopathol 2010; 32: 107-16.

2. Roifman CM, Dadi H, Somech R, Nahum A, Sharfe N. Characterization of  $\zeta$ -associated protein, 70 kd (ZAP70)-deficient human lymphocytes. J Allergy Clin Immunol 2010; 126: 1226-33.

当研究に直接関連した発表はない。

#### G. 知的財産権の出願・登録状況なし。

図1. 診断フローチャート



#### D. 考察

ZAP70 欠損症は早期に診断しなければ致死的となるが、造血幹細胞移植が根治療法として確立されているため早期の診断は重要である。また、リンパ球サブセット解析で CD8<sup>+</sup>T 細胞数を評価することで、比較的容易に疾患をスクリーニングすることができる。

#### E. 結論

ZAP70 欠損症の診断基準を作成した。今後、症例の蓄積によって本診断基準の妥当性を評価したい。

#### F. 研究発表