

原発性食細胞機能不全症および欠損症

メンデル遺伝型マイコバクテリア易感染症の診断基準の作成

研究分担者 峯岸克行¹

¹徳島大学疾患予防研究センター病態予防分野

研究要旨

メンデル遺伝型マイコバクテリア易感染症は、BCG や NTM などの低病原性マイコバクテリアに対する選択的な易感染性を主徴とする原発性免疫不全症候群である。重症複合免疫不全症、慢性肉芽腫症等の免疫不全症においても BCG や NTM に対する易感染性が日和見感染症と 1 つの症状として認められるが、これらは本症には含まれない。最初に発見された IFNG のレセプターの欠損症は BCG や NTM の低病原性マイコバクテリアに対してのみ易感染性を呈したが、その後これに加えて、細胞内寄生細菌、カンジダ、ウイルス感染症に対する易感染性を合併する疾患群も同定され、どれを MSMD に含めて、どれを MSMD から除外するかに関しては世界的にも定説がない。そこで、本研究では、病態形成機構に基づいて MSMD を再分類し、臨床的に有用な診断基準を作成した。感染症起炎菌の正確な診断と免疫学的検査で本症の存在を疑い、遺伝子検査で確定診断する。

A. 研究目的

メンデル遺伝型マイコバクテリア易感染症 (MSMD; Mendelian susceptibility to mycobacterial disease) は、BCG (bacillus Calmette-Guérin) や NTM (Non-tuberculous mycobacteria) などの低病原性マイコバクテリアに対する選択的な易感染性を主徴とする原発性免疫不全症である。1996 年に Casanova らにより最初の原因遺伝子 *IFNGR1* が同定された。当初は、BCG や NMT に選択的な易感染性を呈する疾患と考えられていた。その後、IL-12 のシグナルの異常により発症する IL-12 レセプター b1 サブユニット (*IL12RB1*) や IL-12p40 サブユニット (*IL12B*) の異常により、低病原性マイコバクテリアに加えて、サルモネラなどの細胞内寄生菌、カンジダに対する易感染性を呈する疾患が加わった。これらの疾患は、前者が IFN のシグナル伝達の低下を特徴とし、後者が IL-12 と IL-23 のシグナル伝達の低下を特徴とする。さらに IL-12, IL-23, IFN のシグナルの低下による TYK2 欠損症、IFN と IL-17 の産生障害による RORC 欠損症、IFN の産生障害と IFN / のシグナル過剰による大脳基底核の石灰化をきたす

ISG15 欠損症など多様な疾患群が発見された。IRF8 の変異によるものや、変異のうちのごく一部が MSMD を呈する CYBB や NEMO を合計すると、これまでに 11 個の原因遺伝子が同定されている。IFNGR の遺伝子異常症では、多発性の骨髄炎が特徴的で、根治的治療法は造血幹細胞移植に限られ、その予後も不良であることが多く、早期発見、早期治療開始が特に重要である。

B. 研究方法

これまでの MSMD に関する原著論文を詳細に検討し、本症に含まれる 11 個の遺伝子異常がどのような病態形成機構で疾患を発症するかを検討した。また、これまでに提唱されたいくつかの診断基準を比較検討して、臨床的に使いやすい診断基準、診断のためのフローチャートを作成した。

C. 研究結果

実際の診断基準を別紙に示す。

D. 考察

MSMD は原発性免疫不全症候群の中では比較的頻度の高い疾患である。マイコバクテリ

アや細胞内寄生菌を貪食したマクロファージ等の抗原提示細胞は、IL-12 を産生し、これがT細胞、NK細胞に作用してIFN γ が産生される。これがマクロファージ等の貪食細胞に作用してマイコバクテリアや細胞内寄生菌が殺菌・排除される。この過程が障害された状態がMSMDで、異なる多くの分子の異常により類似の病態を呈する。確定診断には、遺伝子検査が重要であるが、一方で臨床症状よりある程度の病型分類が可能である。

E. 結論

MSMDの診断基準を作成した。感染症の起炎菌より本症を疑い、非特異的な日和見感染症が原因のマイコバクテリアや細胞内寄生菌に対する易感染性を除外し、免疫能検査と遺伝子検査により確定診断する。

F. 研究発表

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

無し。

別紙 診断基準

疾患名(日本語) : メンデル遺伝型マイコバクテリア易感染症

疾患名(英語) : Mendelian susceptibility to Mycobacterial infection; MSMD

OMIM 番号:	IL12RB1	AR	614891
	IL12B	AR	614890
	IFNGR1	AR	107470
	IFNGR1	AD	615978
	IFNGR2	AR	614889
	STAT1	AD	614892
	CYBB	XL	300645
	NEMO	XL	300248
	IRF8	AD	614893
	TYK2	AR	611521
	ISG15	AR	616126
	RORC	AR	602943

	MSMD
ICD9 分類	288.2
ICD10 分類	D72

疾患概要

メンデル遺伝型マイコバクテリア易感染症(Mendelian susceptibility to Mycobacterial disease; MSMD)は、マイコバクテリア、サルモネラ、リステリア、レジオネラなどの細胞内寄生菌に対する易感染性を主徴とする原発性免疫不全症である。本症には常染色体劣性遺伝の9個、伴性劣性遺伝の2個の原因遺伝子が存在する。サイトカイン IFN γ の産生が障害される疾患(IL12B, IL12RB1, TYK2, IRF8, ISG15, NEMO, RORC の遺伝子変異によるもの)と IFN γ のシグナル伝達が障害される疾患(IFNGR1, IFNGR2, STAT1, CYBB の遺伝子変異によるもの)に大別され、遺伝子変異の検索が確定診断に重要である。

【診断方法】

A. 臨床症状

1. 易感染性

マイコバクテリア、サルモネラ、リステリア、レジオネラ、カンジダ、ヒストプラズマ、ノカルジアなどの各種の細胞内寄生細菌・真菌に対する易感染性を呈する。

B. 検査所見

1. BCG や非定型抗酸菌感染症で発症する症例が多いが、サルモネラなどそれ以外の細胞内寄生菌感染症で発症する症例もある。多くは、細胞内寄生菌以外の菌に対しては易感染性を認めないが、STAT1 や TYK2 の遺伝子異常によるものではウイルスなどに対する易感染性を、IL-12RB1 や RORC の遺伝子異常によるものではカンジダに対する易感染性を合併する。

2. 一般的な血液学的・免疫学的検査では異常を認めない。

3. FACS による IFNGR1 の発現・IFN γ に対する STAT1 のリン酸化、血中 IFN γ 濃度や試験管内での IFN γ 産生などの機能検査により、確定診断の重要な手掛かりを得られることがある。

4. *IL12B*, *IL12RB1*, *IFNGR1*, *IFNGR2*, *STAT1*, *CYBB*, *TYK2*, *IRF8*, *ISG15*, *NEMO*, *RORC* の遺伝子変異を検索することにより確定診断する。

C. 補助条項

1. 慢性の発熱、肝脾腫、リンパ節腫脹、貧血等を主症状とし、細胞内寄生菌感染症の診断が

重症度分類：重症

IFNGR1 の完全欠損症は重症で、感染症のコントロールができた後も有効な抗生剤の継続投与が必要である。造血幹細胞移植が唯一の根治療法である。

文献

- 1) Newport MJ, Huxley CM, Huston S, et al. A mutation in the interferon-gamma-receptor gene and susceptibility to mycobacterial infection. *N Engl J Med* 1996; 335:1941.
- 2) Altare F, Jouanguy E, Lamhamedi-Cherradi S, et al. A causative relationship between mutant IFNGR1 alleles and impaired cellular response to IFN-gamma in a compound heterozygous child. *Am J Hum Genet* 1998;62:723.
- 3) Jouanguy E, Dupuis S, Pallier A, et al. In a novel form of IFN-gamma receptor 1 deficiency, cell surface receptors fail to bind IFN-gamma. *J Clin Invest* 2000; 105:1429.
- 4) Jouanguy E, Lamhamedi-Cherradi S, Lammas D, et al. A human IFNGR1 small deletion hotspot associated with dominant susceptibility to mycobacterial infection. *Nat Genet* 1999; 21:370
- 5) de Jong R, Altare F, Haagen IA, et al. Severe mycobacterial and Salmonella infections in interleukin-12 receptor-deficient patients. *Science* 1998; 280:1435.
- 6) Altare F, Durandy A, Lammas D, et al. Impairment of mycobacterial immunity in human interleukin-12 receptor deficiency. *Science* 1998; 280:1432.
- 7) Fieschi C, Dupuis S, Catherinot E, et al. Low penetrance, broad resistance, and favorable outcome of interleukin 12 receptor beta1 deficiency: medical and immunological implications. *J Exp Med* 2003; 197:527.
- 8) Altare F, Lammas D, Revy P, et al. Inherited interleukin 12 deficiency in a child with bacille Calmette-Guérin and Salmonella enteritidis disseminated infection. *J Clin Invest* 1998; 102:2035.
- 9) Hambleton S, Salem S, Bustamante J, et al. IRF8 mutations and human dendritic-cell immunodeficiency. *N Engl J Med* 2011; 365:127.
- 10) Bustamante J, Arias AA, Vogt G, et al. Germline CYBB mutations that selectively affect macrophages in kindreds with X-linked predisposition to tuberculous mycobacterial disease. *Nat Immunol* 2011; 12:213.
- 11) Bustamante J, Boisson-Dupuis S, Abel L, Casanova JL. Mendelian susceptibility to mycobacterial disease: Genetic, immunological, and clinical features of inborn errors of IFN-g immunity. *Semin Immunol* 2014; 26:454
- 12) Kreins AY, Ciancanelli MJ, Okada S et al. Human TYK2 deficiency: Mycobacterial and viral infections without hyper-IgE syndrome. *J Exp Med* 2015; 212:1641
- 13) Okada S, Markle JG, Deenich EK et al., Immunodeficiencies. Impairment of immunity to Candida and Mycobacterium in humans with bi-allelic RORC mutations. *Science* 2015; 349:606