

プリンヌクレオシドホスホリラーゼ欠損症の診断基準及び診療ガイドラインの策定

研究分担者 小野寺 雅史 国立成育医療研究センター研究所 成育遺伝研究部

研究要旨

プリンヌクレオシドホスホリラーゼ（PNP）欠損症は極めて稀な常染色体劣性の免疫不全症で、ADA 欠損症同様、核酸代謝系の異常という先天代謝症という一面を有する。このためその症状は免疫系に限らず神経症状や自己免疫性疾患を含め多岐に及ぶ。一方、免疫異常の程度は ADA 欠損症より軽度ではあるが、時に悪性腫瘍が発生し、根治療法は造血幹細胞移植に限定される。本研究では過去の文献等を基に Minds における診断・治療ガイドラインを策定した。

A. 研究目的

プリンヌクレオシドホスホリラーゼ（PNP）欠損症（OMIM#613179）は常染色体劣性遺伝形式をとるプリン代謝異常症で、PNPが欠損すると細胞内に deoxy-guanosine triphosphate (dGTP)が蓄積し、これによりリンパ球が障害を受け、免疫不全症を発症する疾患である。また、患者は感染症以外にも消化器障害や呼吸器障害を繰り返し、運動障害や精神遅滞を伴う神経障害を呈する。さらに溶血性貧血、血小板減少等の自己免疫性疾患やリンパ腫等の悪性腫瘍の発生も比較的多く観察される。ただ、その割合は重症複合免疫不全症（SCID）に約1~2%程度で、2014年の段階で80名の登録、さらに国内ではこれまで数例のみ報告されるにすぎないためその実態は不明な点が多い。本研究では、過去の文献を基にPNP欠損症の実態を把握し、Mindsにおける診断・治療ガイドラインを策定する。

B. 研究方法

PuBMed（<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>）を含め internet を用いて可能な限り過去の報告された PNP 欠損症の論文等を参考にした。

（倫理面への配慮）

個人情報扱わないため該当しない。

C. 研究結果

1. 原因・病態

inosine を hypoxanthine、guanosine と guanine に変換する酵素の PNP をコードする *PNP* 遺伝子に変異に起因し、PNP 活性が低下することでリン酸化核酸代謝産物の dGTP が細胞内に蓄積し、リンパ球や神経細胞に障害をもたらす。なお、中枢神経系において細胞質内の一定量の GTP 濃度が高分子の合成や神経伝達に重要と考えられていることから患者で見られる神経障害は GTP の濃度低下が原因と考えられている。また、PNP が DNA の合成に用いられる ribonucleotide から deoxy-ribonucleotide の変換に関与するため、細胞質の dGTP 蓄積はミトコンドリア DNA 複製に障害を与え、結果、細胞死を誘導する。このため患者の骨髄やリンパ球は放射線に対して感受性が高い。

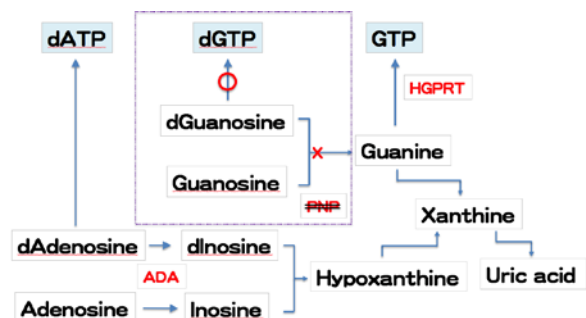


図. プリン代謝酵素系と PNP 欠損症

2. 臨床症状

(1) 臨床症状

1) 残存酵素量により症状、発症時期異なる（4ヶ月～6歳）が、明確な genotype-phenotype correlation は確立されていない。

2) 日和見感染症を伴う重篤な感染症に罹患し、呼吸器系の感染症が多く、肝膿瘍やリンパ節炎を伴う。

3) ワクチンによる播種性 BCG 感染症や水痘の重症化、JC ウイルスによる多発性白質脳症が報告されている。

(2) 神経症状

1) 約 2/3 の患者で著明な進行性の神経障害

2) 神経症状として運動神経障害、脳性麻痺、筋緊張・低下、痙性麻痺、錐体路兆候を伴う不均衡症候群

3) 知的障害として知能低下、発達遅滞、行動異常が認められることがある。脳血管障害や感音性難聴も認める。

(3) 自己免疫性疾患・悪性腫瘍

1) 約 1/3 の患者で様々な自己免疫疾患（溶血性貧血、血小板減少、好中球減少、甲状腺炎、SLE、脳血管炎、硬化性胆管炎等）を呈する。

2) リンパ腫等の悪性腫瘍の発症が多い。

3. 検査・診断

(1) 検査

赤血球、白血球、線維芽細胞中の PNP 低下（5%）or 欠損。血漿、尿中の尿酸値の低下。T 細胞数（CD3, CD4, CD8）の減少、B 細胞（CD19）は正常のことが多い。カンジダ、破傷風等に対する DTH 反応の低下。ガンマグロブリン値は正常か上昇。骨髓異形成や好中球減少症を呈した症例も報告されている

(2) 診断

・易感染性や成長障害から SCID を疑い、神経症状や自己免疫性疾患、尿酸値の低値（<2mg/dl）より PNP 欠損症を考える。

・ TREC 測定は遅発型を検出できない場合があり、タンデムマススペクトロメーター (TMS) による紙血中の purine nucleoside や 2'-deoxy-nucleosides 測定が有用である。

・ 確定診断は PNP 酵素活性測定と PNP 遺伝

子解析による。

・ 除外診断としては DiGeorge 症候群、Ataxia-telangiectasia、ADA 欠損症、DNA ligase IV 欠損症が上げられる。

4. 治療・予後

・ 予防投与として通常の SCID と同様に抗菌剤、抗真菌剤、ガンマグロブリン補充療法を行う。

・ 造血幹細胞移植が唯一の根治療法であるが、神経障害に対する効果は不明

・ ADA 欠損症に対するような酵素補充療法は開発されておらず、頻回なる赤血球の輸血が移植に向けて行われる場合もある。

・ 造血幹細胞移植を行わなければ感染症により 10～20 歳台で死亡する。

D. 考察

PNP欠損症は極めて稀な免疫不全症で、2014年の段階で80名の登録されているのみであり、国内においてはPubMed等で調べる限りその報告は見つからなかった。ただ、その臨床症状はSCIDで、さらに運動障害や精神遅滞を伴う神経障害ならびに溶血性貧血、血小板減少等の自己免疫性疾患やリンパ腫等の悪性腫瘍の発生すること早期の診断が必要で、TREC測定やPNP活性を測定するタンデムマスによる新生児スクリーニングは有用と思われる。一方、その治療法は造血幹細胞移植のみであり、今後はADA欠損症のように酵素補充療法の導入や遺伝子治療の開発に期待したい。

E. 結論

過去の文献を基にPNP欠損症の実態を把握し、Mindsにおける診断・治療ガイドラインを策定した。今後も新たな情報を基に今回策定した診断・治療ガイドラインを改訂していく。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Shoji K, et al. Multiple osteolytic lesions on the skull of a girl with Mendelian susceptibility to mycobacterial disease. *Pediatr Int.* 60: 1043-1044, 2018.

2. Tomono T, et al. Highly Efficient Ultracentrifugation-free Chromatographic Purification of Recombinant AAV Serotype 9. *Mol Ther Methods Clin Dev*. 11: 180-190, 2018.
3. Osumi T, et al. A prospective study of allogeneic transplantation from unrelated donors for chronic granulomatous disease with target busulfan-based reduced-intensity conditioning. *Bone Marrow Transplant*. 2018 Jun 29. doi: 10.1038/s41409-018-0271-9. [Epub ahead of print]
4. Kamei K, et al. Prospective Study of Live Attenuated Vaccines for Patients with Nephrotic Syndrome Receiving Immunosuppressive Agents. *J Pediatr*, S0022-3476 (17) 31756-0, 2018.
5. Nishi K, et al. X-linked agammaglobulinemia complicated with pulmonary aspergillosis. *Pediatr Int* 1: 90-92, 2018.

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
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし