

ICF（免疫不全－動原体不安定性－顔面奇形）症候群診療ガイドラインの作成

研究代表者	野々山恵章	防衛医科大学校小児科学
研究分担者	森尾 友宏	東京医科歯科大学発生発達病態学
研究協力者	今井 耕輔	東京医科歯科大学 茨城県小児・周産期地域医療学
研究協力者	釜江智佳子	自衛隊中央病院小児科、防衛医科大学校小児科学

研究要旨

ICF症候群は、1999年に免疫不全（Immunodeficiency）、動原体不安定性（Centromeric instability）、顔貌異常（Facial Anomalies）を三主徴とする稀な常染色体劣性遺伝病として報告された。我々は分類不能型免疫不全症と診断された患者の中で、複数のICF症候群を診断してきた。動原体不安定性は、検討する条件により見逃される例が存在し、顔貌異常も軽度な例が存在するためである。従って、潜在的には更に多くの患者が存在すると考えられる。原因遺伝子として*DNMT3B*、*ZBTB24*、*CDCA7*、*HELLS*が報告されており、共通して記憶B細胞の減少が見られるが、その発症機構は未だ明らかではない。治療として、免疫グロブリン補充療法や感染予防が有効であるが一部の例で造血幹細胞移植を必要とした例の報告もあり、今後症例の集積が重要と考える。

A. 研究目的

ICF（免疫不全－動原体不安定性－顔面奇形）症候群は、1999年に免疫不全、動原体不安定性、顔貌異常を三主徴とする稀な常染色体劣性遺伝病として報告された。4つの遺伝子が原因として報告されている（*DNMT3B*、*ZBTB24*、*CDCA7*、*HELLS*）。免疫不全の原因は、CD27+記憶B細胞の分化異常による低ガンマグロブリン血症に伴う易感染性である。動原体不安定性（Centromeric instability）は第1・9・16番染色体のヘテロクロマチン領域の伸長や分枝染色体が特徴であるが、疑って検査に出さないと見逃される。顔貌異常は、小頭、眼間解離、内眼角贅皮、平坦な顔、小顎、巨舌、低く幅広い鼻、耳介低位などが報告されているが、いずれも軽度な例が存在するため気づくのは容易ではない。また、合併症として、知能低下、言語発達遅滞も症状として知られている。日本も含む世界でのICF症候群の報告数は100例未満である。日本では、従来、分類不能型免疫不全症（common variable immunodeficiency: CVID）と診断されていた患者の中でICF症候群と診断された例が多く、潜在的にはさらに多くの患者が存在す

ると考えられる。本研究では、既報告における原因、病態、症状について整理するとともに、診断基準、フローチャートを示し、治療のガイドラインを示すことを目的とする。

B. 研究方法

診断指針に関しては欧州免疫不全症学会（European society for immunodeficiency: ESI D）のガイドラインをベースに、本邦における現状を加味し作成を行った。治療指針に関してはMINDSに準拠し過去の論文の検索からエビデンスの構築、またエキスパートオピニオンをベースとしたガイドラインを本邦の現状にあわせ作成した。

（倫理面への配慮）
該当なし

C. 研究結果

診断フローチャート、診断基準、診療ガイドラインを作成し、MINDSに準拠した、クリニカルクエスチョンとして、別紙に示すものを設定し、エビデンスを収集した。

D. 考察

ICFについて、診療ガイドライン、クリニカルクエスションの作成を行った。ICF症候群の原因は4つ知られているが、1型のDNMT3B遺伝子は、*de novo* DNAメチル化酵素であり、出生後の遺伝子のエピジェネティックな制御に関わっていると考えられる。2型のZBTB24遺伝子変異患者においても*de novo* DNAメチル化異常が見られており、同様の機序で疾患の原因となっていると考えられる。3型、4型の原因である、CDCA7、HELLSもDNAメチル化に関わっていることが示されている。ICFで共通してみられる所見は、CD27+記憶B細胞の欠損である。記憶B細胞の欠損は、CVIDでも広く見られる異常であり、その機構は明らかになっていない。ICF症候群患者において、*in vitro*でsCD40L+IL4などで刺激した場合、CD27陽性の活性化B細胞は出現してくるため、CD27の発現異常は原因ではなく、結果だと考えられる。CD27は通常T細胞に発現している。B細胞では記憶B細胞、すなわち既に抗原刺激を受けたあと、次の抗原刺激を受けるまで待機する細胞、および抗体産生細胞である形質細胞でのみ発現している。リガンドであるCD27L(CD70)は活性化T細胞・抗原提示細胞で発現する。従って、抗原刺激を受け、クラススイッチ、V領域の体細胞突然変異による親和性成熟をした記憶B細胞になるべき細胞は、CD27を発現したまま、次にB細胞受容体を介した抗原刺激を受けるまで、活性化しすぎず、待機していなければならない。この部分に、DNAの*de novo*メチル化が関わっているのではないかと考えられる。本疾患患者では、この機構に障害があるため、記憶B細胞が維持できず、結果的に形質細胞分化も生じることができず、抗体産生不全症に陥るのではないかと考えられる。

ICF症候群の症例蓄積が進むにつれて、抗体産生不全に伴う気道感染だけではなく、日和見感染症・重症感染症による死亡例も報告されており、自己炎症・自己免疫の合併例も報告されている。自験例では、TREC低下例は、7例中2例見られ、遅発型複合免疫不全症(Late Onset combined immunodeficiency: LOCID)の基準をみたすものと考えられる(IUIS国際分類でも特徴的症候を伴う複合免疫不全症: Table 2に入っている)。そのため、予後不良の症例が存在し、造血幹細胞を含めた治療の考慮が症例によっては必要である。CQ3として、この点について、記載を行った。

CQ1, CQ2として、3徴候のうち診断に有用な徴候が免疫不全症であることをあげた。これは、

染色体脆弱性の診断が検査会社によってまちまちであること、顔貌異常が軽微な症例が少ないことからである。診断の確定には有用であるが、本症候群を疑うのに利用するのは困難であると考えられるため、フローチャートにおいても症例の入口はCVIDと同様であり、参考となる身体所見があった場合に染色体分析あるいは遺伝子解析に進むこととしている。現在、日本免疫不全・自己炎症学会(JSIAD)を介したパネル遺伝子検査が保険適用となっており、CVID患者では、パネル遺伝子解析が行われている。その際に、ICF1~4の原因遺伝子を加えておくことにより、症例の見逃しを防げるのではないかと考えられる。

ヒトの記憶B細胞維持、抗体産生細胞分化、のメカニズム、エピジェネティック制御の関与は、まだ十分には分かっておらず、本疾患についての病態解析、原因遺伝子の特定を通して、そのメカニズムが明らかになることが期待される。日本では、PIDJ(原発性免疫不全症データベース)を2008年から運用し、遺伝子変異も含めた症例の蓄積が行われているが、遺伝子変異解析は、まだ十分ではない。このレジストリを用いた観察研究、原因遺伝子の同定、および治療研究により、臨床的な診療ガイドラインに資することも可能かと思われる。

E. 結論

ICF症候群に対する診断フローチャート、診断基準、診療ガイドラインを作成した。

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
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし