

36及び37に掲げるもののほか、慢性の経過をたどる好中球減少症の診断基準

研究分担者 小野寺 雅史 国立成育医療研究センター 成育遺伝研究部
研究協力者 内山 徹 国立成育医療研究センター 成育遺伝研究部

研究要旨

重症先天性好中球減少症 (severe congenital neutropenia: SCN)、周期性好中球減少症 (cyclic neutropenia: CN) 以外に、慢性的な経過をとる好中球減少の原因遺伝子が明らかになっている。2018年度のIUIS免疫不全症分類では、SCN、CN以外に11疾患が示されている。抗菌薬の予防投与に加えて、顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) の投与は、多くの疾患において有効であるが、一方で、複数の疾患では骨髄異形成症候群 (MDS) /急性骨髄性白血病 (AML) の発症リスクがあるため、定期的な骨髄の評価が必要である。

A. 研究目的

重症先天性好中球減少症 (severe congenital neutropenia : SCN)、周期性好中球減少症 (cyclic neutropenia : CN) 以外に、慢性的な経過をとる好中球減少の原因遺伝子が明らかになっている。2018年のIUIS免疫不全症分類では、SCN、CN以外に、11疾患が示されている。

B. 研究方法

原因及び病態・臨床像は以下である。

1) 糖原病Ib型: グルコース6リン酸トランスカララーゼ (G6PT1) の異常によりグリコーゲンが蓄積する代謝性疾患であり、好中球の数及び機能の低下を来す。低血糖、肝脾腫、発達遅滞を合併し、常染色体劣性遺伝形式をとる。細胞質から小胞体へのグルコース6リン酸 (G6P) の輸送障害によって白血球における抗酸化保護作用が低下し、好中球の減少を示すと考えられている¹。

2) X連鎖好中球減少症: Wiskott-Aldrich症候群の原因遺伝子である *WAS* 遺伝子の恒常活性化変異によって発症する。前骨髄球での *maturation arrest* が認められる。重症好中球減少の他に、単球減少や骨髄異形成を伴う。X連鎖遺伝形式をとる²。

3) P14/LAMTOR2欠損症: エンドソームのアダプタータンパクであるp14 (*LAMTOR2*) の欠損によって、重度の好中球減少の他、メモリーB細胞の減少による低ガンマグロブリン血症、細胞障害性T細胞 (CD8+T細胞) の活性低下が

起こる。そのほか、低身長、白皮症の合併が報告される³。

4) Barth症候群: リン脂質のトランスアシラーゼである *taffazin* をコードする *TAZ* 遺伝子の機能喪失変異により、カルジオリピンのリモデリングが減少する。ミトコンドリアの膜貫通タンパク質複合体の *complex IV* の形成が不安定となり、電子伝達系の障害が起こる。好中球減少は断続的かつ不規則であり、そのほか、心筋症や骨格筋ミオパチーを合併する。X連鎖遺伝形式をとる⁴。

5) Cohen症候群: 細胞内小器官である小胞体タンパクをコードする *VPS13B* の変異によって発症する。乳幼児からの精神運動発達遅滞、特異顔貌、網膜症とともに、間欠的好中球減少を呈する。慢性の歯肉口内炎を呈し、早期の歯牙喪失の可能性がある。常染色体劣性形式をとる⁵。

6) Clericuzio症候群 (好中球減少症を伴う多形皮膚萎縮症): エクソリボヌクレアーゼである *hMpn1* タンパクをコードする *USBI* 遺伝子の変異によって生じる。多形皮膚萎縮、爪甲肥厚、掌蹠角化症、低身長、重症好中球減少症を呈する。常染色体劣性遺伝形式をとる^{6,7}。

7) JAGN1欠損症: 新規のSCNの原因遺伝子として *JAGN1* 遺伝子が同定された。 *JAGN1* 変異によって、好中球の小胞体細網構造の異常や異常顆粒の増加、タンパクのN-glycosylationの異常、アポトーシスの増加がみられる。また、*JAGN1* は顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) 受容体が関与するシグナル伝達にも必要であ

る。骨髄では前骨髄球～骨髄球でのmaturation arrestを呈し、好中球減少による気道感染、皮膚膿瘍、大腸炎などの重症感染を繰り返す。その他の症状として、幽門狭窄、脊柱側弯、てんかん、骨粗鬆症、骨形成異常、エナメル形成不全、大動脈縮窄、甲状腺機能低下、泌尿器奇形の合併を認める。常染色体劣性形式をとる⁸。

8) 3-メチルグルタコン酸尿症：Caseinolytic peptidase B (CLPB) 遺伝子の変異によって発症する。3-メチルグルタコン酸 (3-MGA) が増加し、神経学的症状 (精神運動発達遅滞) と好中球減少を来す⁹。

9) G-CSF受容体欠損症：顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) 受容体をコードするCSF3R遺伝子の異常により発症する。乳児期より好中球減少に伴い、肺炎などの重症感染を繰り返す。常染色体劣性形式をとる¹⁰。

10) SMARCD2欠損症：ATP依存性のSWI/SNFクロマチンリモデリング複合体のサブユニットであるSMARCD2の変異によって発症する。SMARCD2の変異によって、転写因子CEBPeの二次顆粒遺伝子のプロモーターへの誘導が障害される。好中球減少に伴う臍帯脱落遅延、肺炎や敗血症などの重症細菌感染症を呈すし、また骨髄異形成も認められる。常染色体劣性形式をとる¹¹。

11) HYOU1欠損症：HYOU1は小胞体やミトコンドリアに存在するシャペロンであり、小胞体ストレスに対する反応に関与している。HYOU1遺伝子の異常によって、好中球減少やB細胞、樹状細胞の低下を示す。気道や皮膚、粘膜などでの重症感染のほか、ストレス時の低血糖症が特徴である。常染色体劣性遺伝形式を示す¹²。

C. 研究結果

1. 検査所見

- ・好中球数
- ・周期性の有無
- ・好中球抗体
- ・その他、合併症に伴う異常所見の有無 (表1)

| 疾患名 | 遺伝子 | 合併所見 | 遺伝形式 | MDS/AMLへのリスク | G-CSFへの反応 |
|----------------|---------|--|---------------------|--------------|-----------|
| 難病1b型 | G6PT2 | 低血糖、炎症性腸疾患、肝脾腫、高熱血症 | AR | 有り | 有り |
| X連鎖好中球減少症 | WAS | | XL gain of function | 有り | 有り |
| P14/LAMTOR2欠損症 | LAMTOR2 | 乳がんマダカブリン血症、CD8+T細胞増殖活性低下、部分白子症、成長障害 | AR | 無し | 有り |
| Barth症候群 | TAZ | 心臓症、骨髄軟骨オパール、発達成長遅滞 | XL | 無し | 有り |
| Cohen症候群 | VPS13B | 精神運動発達遅滞、特異顔貌、網膜症 | AR | 無し | 有り |
| Clericuzio症候群 | USP8 | 多形皮膚萎縮、爪甲肥厚、掌蹠角化症、軀身長 | AR | 有り | 有り |
| JAGN1欠損症 | JAGN1 | 幽門狭窄、骨髄系異常、てんかん、エナメル形成不全、大動脈縮窄、甲状腺機能低下、泌尿器奇形 | AR | 有り | 無し |
| 3-メチルグルタコン酸尿症 | CLPB | 小頭症、低血糖、筋緊張低下、痙攣、白内障 | AR | 有り | 有り |
| G-CSF受容体欠損症 | CSF3R | 子宮内胎死産 | AR | 有り | 無し |
| SMARCD2欠損症 | SMARCD2 | 脾腫大、高熱症、慢性下痢、発達遅滞 | AR | 有り | 無し |
| HYOU1欠損症 | HYOU1 | 乳がんマダカブリン血症、低血糖 | AR | 無し | 有り |

表1：疾患と合併症の一覧 (13を一部改変)

2. 診断とフローチャート (図1)

先天性好中球減少症の多くは、末梢血の好中球数は200/μL以下である。免疫性好中球減少や、骨髄異形成症候群などとの鑑別を念頭に診断を行う。

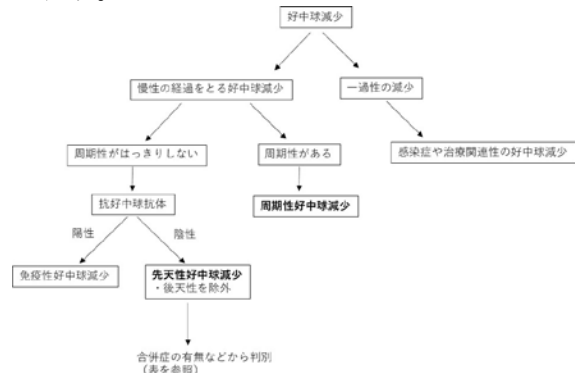


図1：診断フローチャート

3. 重症度分類

一般に、好中球が1000—1500/μLより低下した場合に軽度の好中球減少とされるが、易感染性を示すようになるのは、500/μL未満である。200/μL未満では、炎症の消失などがあり、重症感染症を呈するようになる。その他、好中球以外の免疫異常を合併する場合には、感染症状のさらなる悪化が起こり得る。

4. 治療と予後

抗菌薬の予防投与に加えて、顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) の投与は、多くの疾患において、顆粒球減少症に対して有効であり、好中球数をモニタリングしながら投与量を調節する。一方で、複数の疾患でMDS/AMLの発症リスクがあり、定期的な骨髄の評価が必要である¹³。一部の疾患では造血幹細胞移植の効果が認められる¹⁴。生命予後は、重症感染のほか、合併症による症状が大きく影響する。

1) 糖原病Ib型：G-CSFが有効であり、炎症性腸疾患にも有効である¹⁵。ただし、G-CSFの投与によって肝脾腫の増大があることから最少量での投与が重要である。その他、低血糖に対する食事療法などが行われる。

2) X-linked neutropeniaでは、G-CSFは有効であるが、骨髄異形成のリスクが上がることから、定期的なモニタリングが必要である。

3) P14/LAMTOR2欠損症：低用量のG-CSFによって好中球数の上昇が期待できる³。予後は不明である。

4) Barth症候群：心筋障害による心不全に対する治療など対症療法が中心である。G-CSF投与が有効であるとの報告がある⁴。心不全や重症感染により4歳までの死亡率が高いこと

から、早期診断と適切な管理が重要である。

5) Cohen症候群：好中球減少は慢性に経過する。好中球減少に伴い、抗菌薬治療を開始する。口腔内感染症に対する口腔衛生管理は重要である。好中球減少に対してG-CSFは有効である⁵⁾。

6) Clericuzio 症候群：皮膚症状に対するスキンケアなど対症療法が中心である。G-CSF は好中球数の上昇を認めるが、感染に対する有効性の報告は少ない。

7) JAGN1 欠損症では、G-CSF への反応は不良である^{8,16)}。根治的治療として造血幹細胞移植は有効とされる。

8) 3-メチルグルタコン酸尿症：重症感染に対してはG-CSFによる好中球上昇が報告されている⁹⁾。新生児期の死亡から思春期の生存まで予後に関しては様々である。

9) G-CSF 受容体欠損症：G-CSF に対する反応は乏しく、予後は悪い。*CSF3R* 変異は、他の付加的異常が加わることでMDS/AMLのリスクとも考えられている。HSCTの報告はあるが、その適応に関しては検討が必要である。

10) SMARCD2 欠損症：G-CSF に対する反応は乏しい¹¹⁾。

11) HYOU1 欠損症：好中球減少に対してのG-CSFは有効である。低ガンマグロブリン血症に対するガンマグロブリン補充療法との併用により、感染の頻度が低下する¹²⁾。

D. 考察

SCN 及び CN 以外の先天性好中球減少症では、その多くで末梢血での好中球数が 200/ μ L である。ただし、現在では保険診療による候補遺伝子のターゲットリシーケンスが可能であるため、一過性ではなく免疫性好中球減少症及び、MDS などの骨髄不全を否定された場合には、積極的に遺伝子解析を実施すべきである。遺伝子検査の結果とともに、その他の臨床症状を考慮し、確定診断を実施する。治療においては、多くの疾患において、G-CSF の投与により好中球の上昇が認められ、抗菌薬との併用によって感染症管理が可能である。一方で、糖原病 Ib 型、JAGN1 欠損症では、造血幹細胞移植による改善が報告されており、重症感染を繰り返したり、G-CSF に不応であったりした場合には検討する¹⁴⁾。ただし、神経などの合併症が存在する場合には総合的な判断が必要である。

E. 結論

2018年IUIS免疫不全症分類では、SCN、CN

以外に11疾患が挙げられている。原因によって、他に合併する臨床症状や治療が異なり、遺伝子解析に基づく適切な診断と治療方針の選択が重要である。

参考文献

1. Visser G, Jager W, Verhagen LP, et al. Survival, but not maturation, is affected in neutrophil progenitors from GSD-1b patients. *J Inher Metab Dis* 2012; 35:287-300.
2. Ancliff PJ, Blundell MP, Cory GO, et al. Two novel activating mutations in the Wiskott-Aldrich syndrome protein result in congenital neutropenia. *Blood* 2006; 108:2182-2189.
3. Bohn G, Allroth A, Brandes G, et al. A novel human primary immunodeficiency syndrome caused by deficiency of the endosomal adaptor protein p14. *Nat Med* 2007; 13:38-45.
4. Steward CG, Groves S, Taylor C, et al. Neutropenia in Barth syndrome: characteristics, risks, and management. *Curr Opin Hematol* 2019; 26:6-15.
5. Rodrigues J, Fernandes H, Caruthers C, et al. Cohen syndrome: Review of the Literature. *Cureus* 2018; 10:e3330.
6. Volpi L, Roversi G, Colombo EA, et al. Targeted next-generation sequencing appoints c16orf57 as clericuzio-type poikiloderma with neutropenia gene. *Am J Hum Genet* 2010; 86:72-76.
7. Piard J, Holder-Espinasse M, Arai B, et al. Systemic search for neutropenia should be part of the first screening in patients with poikiloderma. *Eur J Med Genet* 2012; 55: 8-11.
8. Boztug K, Jarvinen PM, Salzer E, et al. JAGN1 deficiency caused aberrant myeloid cell homeostatic and congenital neutropenia. *Nat Genet* 2014; 46:1021-1027.
9. Wortmann SB, Zeitkiewicz S, Kousi M, et al. CLPB mutations cause 3-methylglutaconic aciduria, progressive brain atrophy, intellectual disability, congenital neutropenia, cataracts, movement disorder. *Am J Hum Genet* 2015; 96:245-57.
10. Triot A, Jarvinen PM, Arostegui JI et al. Inherited Biallelic CSF3R mutations in severe congenital neutropenia. *Blood* 2014; 123: 3811-7.
11. Witzei M, Petersheim D, Fan Y, et al. Chromatin-remodeling factor SMARCD2 regulates transcriptional networks controlling differentiation of neutrophil granulocytes. *Nat Genet* 2017; 49:742-752.
12. Haapaniemi EM, Fogarty CL, Keskitalo S, et al. Combined immunodeficiency and hypoglycemia associated with mutations in hypoxia upregulated 1. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 139:1391-1393.
13. Donadieu J, Beaupain B, Fenneteau O, et al. Congenital neutropenia in the era of genomics:

classification, diagnosis, and natural history. *Br J Haematol* 2017; 179:557-574.

14. Bakhtiar S, Shadur B, Stepensky P. The evidence for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for congenital neutrophil disorders: a comprehensive review by the inborn errors working party group of EBMT. *Front Pediatr* 2019; 7:436. doi: 10.3389/fped.2019.00436.

15. Dale DC, Bolyard AA, Marrero T, et al. Neutropenia in glycogen storage disease Ib: outcomes for patients treated with granulocyte colony-stimulating factor. *Curr Opin Haematol* 2019; 26:16-21.

16. Baris S, Karakoc-Aydiner E, Ozen A, et al. JAGN1 deficient severe congenital neutropenia: two case from the same family. *J Clin Immunol* 2015; 35:339-343.

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kimura Y, Shofuda T, Higuchi Y, Nagamori I, Oda M, Nakamori M, Onodera M, Kanematsu D, Yamamoto A, Katsuma A, Suemizu H, Nakano T, Kanemura Y, Mochizuki H. Human Genomic Safe Harbors and the Suicide Gene-Based Safeguard System for iPSC-Based Cell Therapy. *Stem Cells Transl Med.* 2019 Mar 19. doi: 10.1002/sctm.18-0039.
 - 2) Tsuchida M, Kirino Y, Soejima Y, Onodera M, Arai K, Tamura E, Ishikawa T, Kawai T, Uchiyama T, Nomura S, Kobayashi D, Taguri M, Mitsuhashi T, Takata A, Miyake N, Nakajima H, Miyake S, Matsumoto N. Haploinsufficiency of A20 caused by a novel nonsense variant or entire deletion of TNFAIP3 is clinically distinct from Behçet disease. *Arthritis Res Ther.* 21: 137, 2019 doi: 10.1186/s13075-019-1928-5
 - 3) Hosaka S, Kobayashi C, Saito H, Imai-Saito A, Suzuki R, Iwabuchi A, Kato Y, Jimbo T, Watanabe N, Onodera M, Imadome KI, Masumoto K, Nanmoku T, Fukushima T, Kosaki K, Sumazaki R, Takada H. Establishment of immunity against Epstein-Barr virus infection in a patient with CHARGE/complete DiGeorge syndrome after peripheral blood lymphocyte transfusion. *Pediatr Transplant.* 23:e13424. 2019 doi: 10.1111/ptr.13424.
 - 4) Tomono T, Hirai Y, Chono H, Mineno J, Ishii A, Onodera M, Tamaoka A, Okada T. Infectivity Assessment of Recombinant Adeno-Associated Virus and Wild-Type Adeno-Associated Virus Exposed to Various Diluents and Environmental Conditions. *Hum Gene Ther Methods.* 30: 137-143, 2019.
 - 5) Kikuchi T, Nakae J, Kawano Y, Watanabe N, Onodera M, Itoh H. Foxo in T Cells Regulates Thermogenic Program through Ccr4/Ccl22. *iScience.* 22: 81-96, 2019.
- ### 2. 学会発表
- 1) 小野寺雅史 遺伝子治療におけるウイルスベクターの安全性. 第19回医薬品ウイルス安全性シンポジウム 東京 H31.2月
 - 2) 小野寺雅史 遺伝子治療の最新の動向と今後の展望 世田谷医師会小児科医会 東京 H31.2月
 - 3) 小野寺雅史 遺伝子治療の現状と今後の展望 埼玉医科大学卒業教育委員会後援学術集会 東京 H31.2月
 - 4) 小野寺雅史 遺伝子治療の概要. 第122回日本小児科学会 国際シンポジウム「小児難治性疾患に対する遺伝子細胞治療の現状と新たな挑戦」 金沢 H31.4月
 - 5) Onodera M. Regulation of Gene and Cell Therapy in Japan 第25回日本遺伝子細胞治療学会 東京 2019.7.23
 - 6) 小野寺 雅史 医療機関における遺伝子細胞治療用製品への対応 MAB2019年進捗状況報告会遺伝子治療関係 逗子 2019.9.14
 - 7) Ishikawa T, Tamura E, Okai M, Uchiyama T, Onodera M, Ida H, Kawai T: Bacillus Calmette Guerin infection in patients with chronic granulomatous disease. European Society of Immunodeficiency Disease, poster, Belgium, 2019/9/20
 - 8) 小野寺 雅史 原発性免疫不全症に対する遺伝子治療 第81回日本血液学会学術集会教育講演 東京 R元10月
 - 9) Onodera M. How to establish the management system for CAR-T therapy in Japan. JSFA2019 and JSFA2019. Kyoto. R元10月
 - 10) Onodera M. What we have learnt from stem cell gene therapy for primary immunodeficiencies. In session 5 (gene therapy) of the 10th ACTO. Sapporo. R元11月
 - 11) Onodera M. Where GMP/GCTP starts from in ex vivo gene therapy? In evening seminar of the 10th ACTO. Sapporo. R元11月
 - 12) Onodera M. Gene therapy, Past, Present, and Future. Select Bio Cell and Gene

- therapy Asia 2019. Kobe. R 元 11 月
- 13) Onodera M. Regulations of Gene and Cell Therapy in Japan. International Forum on Regulatory Science for Advanced Therapy Medical Products. Shanghai. R 元 11 月
 - 14) 小野寺 雅史 遺伝子治療の現状と今後の展望 九州大学革新的バイオ医薬創成学講義 福岡 R 元 11 月
 - 15) Onodera M. Points to consider of comparability in viral vectors. 4th DIA cell and gene therapy products symposium in Japan. Tokyo. R 元 12 月
 - 16) Onodera M. A good practice for the Cartagena protocol in clinical sides. 4th DIA cell and gene therapy products symposium in Japan. Tokyo. R 元 12 月

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
 2. 実用新案登録
 3. その他
- 特になし。