

先天性骨髄不全症の登録システムの構築と診断基準・重症度分類・診断ガイドラインの確立に関する研究

先天性好中球減少症- 新規SRP54欠損症の診断-

研究分担者 小林正夫（国立大学法人広島大学 名誉教授）

研究要旨： International Union of Immunological Societies は 2019 年の原発性免疫不全症分類で、食細胞の数と機能異常として、先天性好中球減少症（Congenital neutropenia, CN）19 疾患を分類し、その中に重症先天性好中球減少症（Severe congenital neutropenia, SCN）5 疾患を含めている¹⁾。Shwachman-Diamond 症候群（SDS）も CN の一つとして分類されており、SCN、SDS については個別の研究班での調査が行われていた。近年、SDS に類似した疾患群としてフランスから 3 家系の Signal recognition particle (SRP) 54 GTPase 蛋白をコードする SPR54 遺伝子変異による CN が報告された。その後、23 例が報告され、本邦でも当施設で 2 家系 3 症例を診断した。SRP54 欠損症は CN の 19 番目の疾患として分類されているが、フランスでは ELANE 変異例に次いで 2 番目に頻度が多いとされている。本研究では、当院で診断した 2 家系 3 例を提示し、先天性骨髄不全症の一つとして本ガイドラインの中で管理される疾患である。

A . 研究目的

Shwachman-Diamond症候群（SDS）は臨床的には好中球減少を主とした血液異常、膵外分泌異常、慢性下痢、発育不全、骨格異常を呈し、SBDS遺伝子の両アレルに変異を認める常染色体性劣性遺伝形式をとる先天性骨髄不全性症候群である。2017年にSDSに類似した疾患群としてフランスから3家系のSignal recognition particle (SRP) 54 GTPase蛋白をコードするSPR54遺伝子変異による先天性好中球減少症（congenital neutropenia, CN）が報告された¹⁾。その後のフランス好中球減少症登録患者の解析から、23症例のSPR54遺伝子変異による好中球減少症が同定された²⁾。フランスではELANE変異による重症先天性好中球減少症（severe congenital neutropenia, SCN）に次ぐ頻度の先天性好中球減少症である。2019年の新しい原発性免疫不全症の分類においてもCNの一つに分類されている³⁾。本邦で新規に診断したSRP54欠損症について報告する。

B . 研究方法

症例はこれまで好中球減少症の確定診断が困難であった3症例である。症例1は数年前に全エクソーム解析したが、変異遺伝子の同定が不可能であった。

症例2、3の親子例は先天性好中球減少症の既知の遺伝子検査では変異は認めなかった。本研究では、新規好中球減少症の報告に準じて、さらなる遺伝子変異の同定を行った。

（倫理面への配慮）

遺伝子検査を含め、すべての検査は患者ならびにその保護者の同意のもとに行った。

C . 研究結果

症例1：20歳女性、生後早期から好中球減少と上気道感染の反復を認め、米国ならびに本邦で経過観察されていた。2003年に当院紹介され、好中球減少症の既知の遺伝子変異は認めず、2012年には全エクソーム遺伝子解析を行うも同定に至らなかった。2018年、SRP54遺伝子変異の先天性好中球減少症の報告とともに再度遺伝子解析を行い、SRP54の遺伝子変異を同定した。慢性歯肉炎と重症肺炎での入院歴あり。骨髄像では明らかな成熟障害は認めていない。

症例 2、3：7 歳女兒とその父親（45 歳）の親子例。父親は 10 代から好中球減少を指摘され、種々の検査を行うが、診断には至っていない。肺炎、虫垂炎、皮膚化膿症など、長期間にわたる入院歴

もあった。慢性歯肉炎あり。女兒も1歳代に重症肺炎、慢性歯肉炎、皮膚化膿症の反復、慢性副鼻腔炎あり。骨髄像では明らかな成熟障害なし。親子で当院受診し、遺伝子検査からSRP54遺伝子変異を同定した。3症例ともにSRP54遺伝子の片アレルの変異であるが、症例1の家族内には遺伝子変異は認めていないことから散発例と後者は既報と同じく常染色体性優性遺伝と考えられた。また、SDSに認められる膵外分泌異常、骨格異常等の合併症は現在まで全く認められていない。

D. 考察

SRP54変異症例はSDSに類似した疾患群として報告された経緯から、好中球減少を中心とした血液異常、膵外分泌能低下、慢性下痢、発育不全、骨格異常の合併が報告されている。しかし、合併症については本症の表現型が種々であることから、一定ではない。本邦の3症例も血液異常以外の合併を認めていない。また、好中球減少もSCNに比して軽度であり、また感染症併発時には増加を認める場合がある。SDSでは血液所見の持続から骨髄異形成症候群/急性骨髄性白血病(myelodysplastic syndrome/acute myeloid leukemia, MDS/AML)に進展する頻度が高く、慎重な経過観察が重要であるが、現在までSRP54異常例での白血病化は報告されていない。今後の長期予後の観察が重要である。

感染症もSCNにみられる難治性感染症に比して軽度ではあるが、上下気道感染症の反復、皮膚化膿症、慢性歯肉炎は高頻度に認められている。特に、慢性歯肉炎は歯周病から永久歯の脱落に繋がるので口腔管理は重要である。口腔ケアが不十分な症例での歯牙の喪失は健康関連QOL低下の要因となる。

好中球減少に伴った反復性細菌性感染症(上下気道感染症、副鼻腔炎、皮膚化膿症、歯肉炎等)においては急性期、慢性期ともに抗菌薬を中心とした管理が重要である。また、慢性歯肉炎、歯周病に対する口腔ケアは歯牙の脱落予防に重要である。重症感染症併発時にはG-CSF投与が考慮されるべきであり、我々の症例も適宜使用している。

SDSではMDS/AML進展例が報告されているが、本症では現在まで報告はない。先天性好中球減少

症の一つであり、先天性骨髄不全症としてガイドライン下に管理される必要がある。

E. 結論

本邦における初のSRP54遺伝子変異による先天性好中球減少症、2家系3症例を同定した。先天性骨髄不全症の一つとして、SRP54を含めたりボソーム蛋白欠損による好中球減少症の頻度ならびに病態解明が必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Nakamura-Utsunomiya A, Tsumura M, Okada S, Kawaguchi H, Kobayashi M. Downregulation of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) and endothelin-1 (ET-1) in a co-culture system with human stimulated X-linked CGD neutrophils. **PLoS one**. 2020 (in press).
- 2) Tamaura M, Satoh-Takayama N, Tsumura M, Sasaki T, Goda S, Kageyama T, Hayakawa S, Kimura S, Asano T, Nakayama M, Koseki H, Ohara O, Okada S, Ohno H, Kobayashi M. Human gain-of-function STAT1 mutation disturbs IL-18 immunity in mice. **Int Immunol**. 2020;32:259-272.
- 3) Umeda K, Imai K, Yanagimachi M, Yabe H, Kobayashi M, Takahashi Y, Kajiwarra M, Yoshida N, Cho Y, Inoue M, Hashii Y, Atsuta Y, Morio T. Inherited Disease Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Impact of graft-versus-host disease on the clinical outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for non-malignant diseases. **Int J Hematol**. 2020 (in press) Feb 12. doi: 10.1007/s12185-020-02839-4. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 32052319.
- 4) Shimomura M, Doi T, Nishimura S, Imanaka Y, Karakawa S, Okada S, Kawaguchi H, Kobayashi M. Successful allogeneic bone marrow transplantation using immunosuppressive conditioning regimen for a patient with red blood transfusion-dependent pyruvate kinase deficiency

- anemia. **Hematology Reports**. 2020 (in press)
- 5) Kawashima N, Iida M, Suzuki R, Fukuda T, Atsuta Y, Hashii Y, Inoue M, Kobayashi M, Yabe H, Okada K, Adachi S, Yuza Y, Kawa K, Kato K. Prophylaxis and treatment with mycophenolate mofetil in children with graft-versus-host disease undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a nationwide survey in Japan. **Int J Hematol**. 2019;109:491-498.
 - 6) Umeda K, Yabe H, Kato K, Imai K, Kobayashi M, Takahashi Y, Yoshida N, Sato M, Sasahara Y, Kato K, Adachi S, Koga Y, Okada K, Inoue M, Hashii Y, Atsuta Y, Morio T. Inherited Disease Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Impact of low-dose irradiation and in vivo T-cell depletion on hematopoietic stem cell transplantation for non-malignant diseases using fludarabine-based reduced-intensity conditioning. **Bone Marrow Transplant**. 2019;54:1227-1236.
 - 7) 小林正夫 . 【原発性免疫不全症候群-最近の話題】新たに確立された疾患・疾患概念 . **小児科** 2019;60:1235-1239.
 - 8) 小林正夫 . 【発達・加齢と血液疾患】好中球異常症 . **血液内科** 2019;79:277-283.
2. 学会発表
- 1) Tamaura M, Satoh-Takayama N, Tsumura M, Sasaki T, Goda S, Kageyama T, Hayakawa S, Kimura S, Asano T, Nakayama M, Koseki H, Ohara O, Okada S, Ohno H, Kobayashi M. A mouse model of human disease caused by gain-of-function STAT1 mutation. **The 2019 Focused Meeting of the European Society for Immunodeficiencies (ESID 2019)** (2019年9月18-20 , ベルギー・ブリュッセル) .
 - 2) Sakata S, Okada S, Matsubayashi T, Tamaura M, Tsumura M, Okano T, Imai K, Bustamante J, Morio T, Casanova JL, Kobayashi M. The first intronic mutations which caused autosomal recessive complete STAT1 deficiency. **The 2019 Focused Meeting of the European Society for Immunodeficiencies (ESID 2019)**. (2019年9月18-21日 , ベルギー・ブリュッセル) .
 - 3) Mizoguchi Y, Hesse S, Linder M, Zietara N, Lyszkiewicz M, Liu Y, Tatematsu M, Grabowski P, Ahomaa K, Jeske Y, Hollizeck S, Rusha E, K Saito M, Kobayashi M, Alizadeh Z, Pourpak Z, Iurian S, Rezaei N, Unal E, Drukker M, Walzog B, Hauck F, Rappsilber J, Christoph Klein. Defects in Signal Recognition Particle (SRP) Components Reveal an Essential and Non-Redundant Role for Granule Biogenesis and Differentiation of Neutrophil Granulocytes. **The 61th American Society of Hematology Annual Meeting**(2019年12月7-10日 , 米国・オーランド) .
 - 4) Matsumura R, Tomioka K, Nishimura S, Mizoguchi Y, Kawaguchi H, Kobayashi M. Pharmacokinetics of Extended Half-Life Factor VIII Products By myPKFiTR Is Useful for Personalized Treatment in Children with Severe Hemophilia A. **The 61th American Society of Hematology Annual Meeting**(2019年12月7-10日 , 米国・オーランド) .
 - 5) Matsumura R, Nishimura S, Mizoguchi Y, Miki M, Taniguchi M, Shimomura M, Karakawa S, Mochizuki S, Doi T, Kawaguchi H, Kobayashi M. Successful Bone Marrow Transplantation Using an Immunomyelosuppressive Conditioning in Patients with Severe Congenital Neutropenia: The Results of a Single-Institute. **The 61th American Society of Hematology Annual Meeting** (2019年12月7-10日 , 米国・オーランド) .
- G . 知的財産権の出願・登録状況
該当なし