

IKAROS 欠損症

研究分担者	森尾 友宏	東京医科歯科大学発生発達病態学分野
研究協力者	金兼 弘和	東京医科歯科大学小児地域成育医療学講座
研究協力者	星野 顕宏	東京医科歯科大学発生発達病態学分野
研究協力者	山下 基	東京医科歯科大学発生発達病態学分野

研究要旨

IKAROS 欠損症は B 細胞欠損症や分類不能型免疫不全症の原因の一つとして知られ、近年報告が相次いでいる。これまでの IKAROS 欠損症の報告例から臨床的特徴、治療内容についてまとめ、クリニカルクエスション策定、診療ガイドラインを作成した。

A. 研究目的

IKAROS 欠損症は 2012 年に汎血球減少症の原因遺伝子として報告され、その後分類不能型免疫不全症（Common variable immunodeficiency）や B 細胞欠損症の原因として報告が相次いだ先天性免疫異常症のひとつであり、*IKZF1* 遺伝子のヘテロ接合性昨日喪失型変異により生じる。多くはミスセンス変異だが、一部にトランケーションを起こす変異やスプライス異常が知られている。

多くの症例は他の抗体産生不全症と同様に気道感染症を発症するが、中には複合免疫不全症をきたす変異も知られている。また、自己免疫疾患や造血器腫瘍の合併も報告されている。

本研究の目的は、これまでの報告例をもとに病態、臨床経過、治療介入の内容を検討し、IKAROS 欠損症を疑う場合の診断の手順、IKAROS 欠損症と診断された患者のマネジメントに有用となるガイドラインの策定を行うことである。

B. 研究方法

IKAROS 欠損症に関する論文検索を行い、臨床症状、検査所見、遺伝子変異と表現型の相関、治療内容に関してまとめた。

また、これまでの報告例を参考に診断、治療上、問題になりうる点を抽出し、クリニカ

ルクエスション及びその回答を作成した。

（倫理面への配慮）

本研究は患者検体は用いずに行われた。

C. 研究結果

本研究により IKAROS 欠損症の臨床的特徴の多彩さが明らかとなった。気道感染症を中心としながら、N159変異はニューモシスチス肺炎などの複合免疫不全症を呈するほか、Y210C変異に見られるような汎血球減少も呈することが明らかとなった。また、自己免疫疾患や造血器腫瘍が一部の症例では合併した。IKAROS 欠損症は不完全浸透を示し、変異を有していても易感染性を示さない例や、自己免疫疾患のみを呈する例も存在する。

臨床像の幅広さから、治療介入の必要度も多岐にわたることが明らかになった。無症候性で低ガンマグロブリン血症もなく、免疫グロブリン補充さえ必要としない例もある一方で、複合免疫不全症や骨髄不全のため造血細胞移植を必要とする例まで存在することが明らかとなった。同じ変異を有していても重症度に差があることや、汎血球減少や B 細胞欠損症・低ガンマグロブリン血症は経時的に変化する症例も存在することから、造血細胞移植の適応に関しては慎重に判断すべきことが示唆された。

本研究の内容は、班会議（「原発性免疫不

全症候群の診療ガイドライン改訂、診療提供体制・移行医療体制構築、データベースの確立に関する研究」)において発表し、改善点の議論を行った。

D. 考察

本ガイドラインは、作成時点でのIKAROS欠損症の報告を網羅し臨床的特徴や治療内容をまとめているが、その数はまだ少なく十分にIKAROS欠損症の病態を把握できているとは言えない。長期予後に関する検討・報告も得られておらず、易感染性だけでなく自己免疫疾患や腫瘍の観点からもIKAROS欠損症の長期的な転機がどうなるのかは注目される。今後報告される症例の情報をアップデートすることによりより正確で情報量の多いガイドラインが作成で

きることが期待される。

E. 結論

IKAROS欠損症の疾患概念、分子病態、臨床所見、検査所見、診断基準と鑑別診断の進め方、合併症、重症度分類、治療・管理指針、予後と成人期の課題、診療上注意すべき点、クリニカルクエスションを含めたガイドラインを策定した。

F. 研究発表

現時点では未定

G. 知的財産権の出願・登録状況

現時点では未定