

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

**免疫不全を伴う特徴的な症候群（免疫骨形成異常、ビタミンB12・葉酸代謝異常、
カルシウムチャネル異常症）の診断基準についての検討**

研究分担者	大賀 正一	九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野	教授
研究協力者	石村 匡崇	九州大学病院総合周産期母子医療センター	助教（学内講師）
	江口 克秀	九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野	助教
	園田 素史	九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野	助教
	矢田 裕太郎	九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野	博士課程
	木下 恵史郎	九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野	博士課程

研究要旨

原発性免疫不全症候群(PID)は近年 400 を超える原因遺伝子が報告されており、日々その報告は増えている。今回、原発性免疫不全症候群のうちさまざまなカテゴリーに属する疾患群として、新たに免疫骨形成異常、ビタミン B12・葉酸代謝異常およびカルシウムチャネル異常症の診断基準について検討を行った。これまでの文献知見を参考に、病因・病態を検討し、診断基準案を作成した。

A. 研究目的

本研究では、その他の原発性免疫不全症候群のうち免疫骨形成異常、ビタミンB12・葉酸代謝異常およびカルシウムチャネル異常症に関して、Mindsに準拠した診療ガイドラインを新たに作成することが目標である。

減少と免疫不全を呈し、適切な補充療法を必要とする。ORAI1またはSTIM1異常によるカルシウムチャネル異常症は抗原刺激によるリンパ球活性化が損なわれ複合免疫不全を呈し、筋緊張低下・歯エナメル質異常を特徴とする。

B. 研究方法

文献検索システムを用いて、国内外でこれまでに集積された知見・論文をもとに、原発性免疫不全症候群のうち免疫骨形成異常、ビタミンB12・葉酸代謝異常およびカルシウムチャネル異常症の診断基準案を策定した。

病因・病態および臨床像

<免疫骨異形成症>

軟骨毛髪低形成(MIM #250250)は常染色体潜性遺伝で発症する骨格異形成症の一つであり、リボヌクレアーゼミトコンドリアRNAプロセシング (RMRP) 遺伝子の病原性変異によって引き起こされる。四肢短縮型の低身長を特徴とし、毛髪の異常、種々の程度の免疫不全を伴う。ヒルシュスプルング病や悪性腫瘍の合併が多い。免疫不全による感染症、悪性腫瘍、自己免疫疾患が主な死因となる。一部の症例ではTRECによる新生児スクリーニングを契機に診断される可能性がある。

(倫理面への配慮)

本研究においては特に必要としない。

C. 研究結果

疾患概要

IUIS分類2019では、免疫骨形成異常に軟骨毛髪低形成、シムケ症候群、Taybi-Linder syndrome (MOPD1)/Roifman症候群、神経発達障害を伴う免疫骨異形成症、およびMYSM1欠損症が分類される。ビタミンB12・葉酸代謝異常にはTCN2欠損症、先天性葉酸吸収不全、MTHFD1欠損症などがあり、生後早期に汎血球

Taybi-Linder syndrome (MOPD1) (MIM #210710), Roifman syndrome (MIM #616651)の原因遺伝子として*RNU4ATAC*が共通に挙げられており、これらの臨床症状は互いにオーバーラップする。Roifman syndromeでは感染の反復と特異抗体産生の低下など免疫不全が特徴的な症候として知られてきた。一方で、Taybi-Linder syndromeにおいても特異抗体

産生の低下、T細胞増殖の低下を伴う症例が報告され、これらの疾患はスペクトラムとして免疫不全の合併に注意する。

神経発達障害を伴う免疫骨異形成症は低身長、頸部脊柱管狭窄、神経発達遅滞を特徴とし、好酸球増多、T細胞減少などの免疫異常を合併する。EXTL3 (Exostosin-like 3)の変異により引き起こされる常染色体潜性遺伝形式の疾患であり、これまでに9家系、14人の症例が報告されている。本邦の報告はまだない。乳幼児期の呼吸器感染が主な死因である。

MYSM1欠損症は造血およびリンパ球分化に必須であるMYSM1遺伝子の異常により発症する常染色体潜性遺伝形式の疾患である。これまで本邦の報告例はない。新生児期～乳児期に身体奇形や発育・発達障害、感染を契機に診断され、汎血球減少を生じる。易感染性には免疫グロブリン製剤の定期補充や予防的抗菌薬の投与が行われる。報告が少なく本疾患の詳細な自然歴は不明であるが、成長に伴い血球が自然回復した症例が報告されている。

<ビタミンB12・葉酸代謝異常>

トランスコバラミン2欠損症 (TCN2欠損症) (MIM #275350)はTCN2遺伝子のホモ接合性変異で発症し、常染色体潜性遺伝を示す稀な疾患である。生後数か月で巨赤芽球性貧血、成長障害、嘔吐、汎血球減少で発症する。新生児白血病や骨髄異形成症候群と診断される可能性があり注意する。治療はヒドロキシコバラミンの筋注である。本邦の報告例あり。また、C3カルニチンの上昇により新生児マススクリーニングによって診断される可能性がある。

先天性葉酸吸収不全 (SLC46A1欠損症)は腸管からの葉酸吸収不全および中枢神経系への葉酸輸送障害により、生体内で葉酸欠乏を生じる常染色体潜性遺伝疾患である。腸管からの葉酸吸収に寄与するproton-coupled folate transporter (PCFT)をコードするSLC46A1遺伝子の変異により発症する。葉酸の吸収不全により生後1か月頃から血清葉酸が低値となり、臨床症状が生後2か月頃から出現する。稀な疾患で正確な発症頻度は不明だが、血球減少と重度の免疫不全により、確定診断の前に死亡する例も少なくないと考えられている。新生児期から乳児期早期に体重増加不良・易感染を呈し、重症複合免疫不全 (SCID) が疑われる例では本疾患を鑑別にあげる必要がある。本疾患では早期の診断と治療介入により生命予後・神経予後の改善が期待できる。本疾患は指定難病253として診断基準・重症度分類が策定されている。

メチレンテトラヒドロ葉酸デヒドロゲナーゼ1欠損症 (MTHFD1欠損症)はMTHFD1の遺伝子異常による常染色体潜性遺伝形式の疾患である。MTHFD1は葉酸代謝回路内の3つの酵素として作用する多機能蛋白で、葉酸代謝回路の機能低下により巨赤芽球性貧血、免疫不全症、神経学的障害を呈する。THF誘導体はT細胞の分化・成熟にも関与し、発症早期から重度の易感染性を示す。非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS) 合併例が報告されている。症状の顕在化は生後2か月頃からであり、葉酸・フォリン酸の大量投与など代謝的補充療法により症状の改善が期待できる。

<カルシウムチャネル異常症>

ORAI1およびSTIM1はカルシウム放出活性化カルシウムチャネルの作動に必須の蛋白で、これらの欠損ではリンパ球における抗原刺激に続くカルシウム流入と活性化が損なわれ重症複合免疫不全を引き起こす。リンパ球数は正常で免疫グロブリンは正常から軽度上昇までさまざまだが、特異抗体の上昇はない。いずれの欠損も筋緊張低下・歯牙エナメル質形成不全を引き起こし、易感染性を示す。STIM1欠損症では部分的な虹彩形成不全が特徴であり、ORAI1欠損症では無汗症が特徴的である。

上記の知見を参考に診断基準案をそれぞれ策定した。(図1~7)

D. 考察

免疫骨形成異常に分類される疾患は大きく骨格異常と免疫異常を合併しており、相互に鑑別診断となる。それぞれが非常に稀な疾患であり、骨格異常と免疫異常を合併する症例ではそれぞれの診断基準に照らし合わせるとともに、原発性免疫不全症候群の遺伝子パネル検査などを利用して網羅的に鑑別を進めることも有用であると考えられる。また、軟骨毛髪低形成症の重症例など一部の症例でTRECによる新生児スクリーニングを契機に診断される可能性があり、TRECによる新生児スクリーニングの普及により早期診断・早期介入が可能となる症例の出現も期待される。

ビタミンB12・葉酸代謝異常は適切な補充療法により予後の改善が期待されるため、早期診断が極めて重要と考えられる。中でもTCN2欠損症はタンデム質量分析でのC3上昇で特定される可能性があり、稀な疾患ではあるがC3上昇例の鑑別診断としてTCN2欠損症をあげることが重要であると考えられる。

ORAI1またはSTIM1の異常によるカルシウムチャネル異常症は無治療では既報のほぼ全例が乳幼児期に死亡しており、極めて予後の悪い疾患である。末梢血のリンパ球減少がないなど、一般的なスクリーニング検査で診断につなげることが困難である一方で、早期診断・治療介入が可能であった症例では、長期生存が可能となっている。稀な疾患ではあるが本疾患の予後改善には疾患の認知度をあげることが重要と考えられる。

E. 結論

その他の原発性免疫不全症候群のうち免疫骨形成異常、ビタミンB12・葉酸代謝異常およびカルシウムチャネル異常症に関して診断基準案を策定した。

F. 研究発表

1. 論文発表
特になし
2. 学会発表
特になし。

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
該当なし。
2. 実用新案登録
該当なし。
3. その他
該当なし

軟骨毛髪低形成症診断基準案

臨床症状

- 1) 四肢短縮型の低身長
- 2) 細くまばらな毛髪
- 3) 再発性の気道感染
- 4) 骨髄不全

合併症

- 1) Hirschsprung 病
- 2) 悪性腫瘍：非ホジキンリンパ腫、皮膚基底細胞がんなど
- 3) 自己免疫疾患：腸炎、免疫性血小板減少、自己免疫性溶結性貧血、甲状腺機能低下症など

検査所見

- 1) T細胞数は正常から著減まで様々
- 2) 免疫グロブリン正常から低下まで様々

確定診断

臨床症状および合併症より本疾患を疑い、遺伝子検査により *RMRP* 遺伝子の変異を同定することで確定診断とする。

図1. 軟骨毛髪低形成症診断基準案

Roifman 症候群診断基準案

主な臨床症状

- 1) 発達遅滞
- 2) 低身長
- 3) 脊椎骨端異形成症
- 4) 反復性細菌感染
- 5) 特異顔貌
- 6) 小頭症
- 7) 網膜ジストロフィー

検査所見

- 1) 免疫グロブリン低下
- 2) 特異抗体産生低下

特に発達遅滞、低身長、免疫不全が本疾患の診断に際して重要な所見となる。脊椎骨盤異形成は画像による評価が望ましい。*RNU4ATAC* 遺伝子の病的変異が確定診断の参考となる。

図2. Roifman症候群診断基準案

神経発達障害を伴う免疫骨異形成症診断基準案

臨床症状

- 1) 骨格異常（扁平椎、短指症、低身長、側彎、頸部脊柱管狭窄、骨盤形成異常）
- 2) 運動発達遅滞
- 3) 体幹の筋緊張低下
- 4) 免疫異常（T 細胞減少、好酸球増多症）
- 5) 特異顔貌（粗な顔、眼瞼裂斜上、前額部の突出、突出した鼻、広い鼻尖）
- 6) 肝嚢胞

検査所見

- 1) T 細胞の減少
- 2) 好酸球の増加
- 3) 高 IgE 血症

上記所見から本疾患を疑い、*EXTL3* の病的変異を同定することにより確定診断とする。

図3. 神経発達障害を伴う免疫骨異形成症診断基準案

MYSM1 異常症診断基準案

臨床症状

- 1) 精神運動発達遅滞
- 2) 低身長・成長障害
- 3) 骨格異常
- 4) 骨髄不全

検査所見

- 1) 汎血球減少・リンパ球減少（naïve T/B/NK 細胞の減少）
- 2) 低ガンマグロブリン血症

臨床症状より本疾患を疑い、*MYSM1* の病的変異を両アレルで検出することにより確定診断される。

図4. MYSM1異常症診断基準案

TCN2 欠損症診断基準案

臨床症状

- 1) 成長障害
- 2) 嘔吐、下痢
- 3) 貧血、汎血球減少

検査所見

- 1) 巨赤芽球性貧血
- 2) 血中ビタミン B12 (コバラミン) は正常
- 3) 血中ホモシステイン高値
- 4) 血中・尿中メチルマロン酸の増加

上記臨床症状・検査所見から本疾患を疑い、遺伝子検査で *TCN2* 遺伝子の病的変異を同定することにより確定診断される。

図5. TCN2欠損症診断基準案

メチレンテトラヒドロ葉酸デヒドロゲナーゼ 1 欠損症 (MTHFD1 欠損症) 診断基準案

臨床症状

- 1) 巨赤芽球性貧血
- 2) 重症複合免疫不全
- 3) 精神発達遅滞
- 4) 網膜萎縮を伴う進行性黄斑変性

検査所見

- 1) 汎血球減少
- 2) B 細胞減少、多糖抗原に対する抗体反応低下

上記の所見より本疾患を疑い、*MTHFD1* の病的変異を同定することにより確定診断される。

図6. メチレンテトラヒドロ葉酸デヒドロゲナーゼ1欠損症 (MTHFD1欠損症) 診断基準案

カルシウムチャネル異常症診断基準案

臨床症状

- 1) 生後早期からの重症感染症
- 2) 自己免疫疾患
- 3) 非進行性の筋緊張低下
- 4) 歯牙エナメル質の形成不全

検査所見

- 1) T リンパ球の増殖反応低下
- 2) 特異抗体産生の低下

上記所見から本疾患を疑い、遺伝子検査で *ORAI1* もしくは *STIM1* の病的変異を同定することにより確定診断される。

図7. カルシウムチャネル異常症診断基準案