

<疾患のご紹介> RIPK1 異常症

患者数

海外を中心に receptor-interacting serine/threonine kinase 1 (RIPK1) 欠損症 11 家系 14 人、cleavage-resistant RIPK1 induced autoinflammation (CRIA) 症候群 5 家系 12 人の報告がある。

概要

RIPK1 は炎症応答の他、細胞生存と細胞死を制御するシグナル分子である。RIPK1 は機能喪失型 (LOF) 変異と、機能獲得型 (GOF) 変異で、全く異なる原発性免疫不全症を引き起こす。*RIPK1* 遺伝子の LOF 変異は、常染色体劣性遺伝形式に RIPK1 欠損症を引き起こす。本症は免疫調節障害に分類され、炎症性サイトカインの産生障害と細胞死シグナルの調節障害を背景に、再発性感染症、早期発症型炎症性腸疾患、進行性多発性関節炎を示す。一方、*RIPK1* 遺伝子の GOF 変異は、RIPK1-カスパーゼ切断部位に好発する特徴を持ち、常染色体優性形式を示す。この病態は、2020 年に Lalaoui らにより CRIA 症候群と命名された。CRIA 症候群は自己炎症疾患に分類され、炎症性サイトカイン産生と細胞死シグナルの亢進により、生後早期からの周期性発熱と全身性リンパ節腫脹を示す。

原因の解明

RIPK1 は、TNF receptor 1 (TNFR1)、TNFR1-associated death domain protein (TRADD)、E3 ユビキチンリガーゼ等と複合体 (Complex 1) を形成し、NF- κ B や MAPK シグナル伝達経路を活性化する。また、RIPK1 は自己リン酸化されることで、Fas-associated via death domain (FADD)、カスパーゼ-8 と複合体 (Complex 2) を形成しアポトーシスを誘導する他、receptor-interacting serine/threonine kinase 3 (RIPK3)、mixed lineage kinase domain-like protein (MLKL) とネクロソーム複合体を形成することでネクロプトーシスを誘導している。RIPK1 欠損症の詳細な病態は未解明であるが、抗原刺激に対して適切なサイトカイン産生ができず免疫不全を示すと考えられている。また、RIPK3 依存性ネクロプトーシスの誘導と NLRP3 インフラマソーム活性化に伴う IL-1 β の過剰産生により、自己炎症が惹起されると推察されている。一方、CRIA 症候群では、カスパーゼ-8 標的部点である D324 の変異により RIPK1 の切断・不活性化が障害され、IL-6 などの炎症性サイトカインの過剰産生やアポトーシス、ネクロプトーシスの亢進が起こると考えられている。

主な症状

・RIPK1 欠損症

生後早期から繰り返す反復性感染症 (ウイルス、細菌、真菌、抗酸菌)、炎症性腸疾患、進行性多発性関節炎を臨床的特徴とする。口腔潰瘍、肛門周囲膿瘍・痔瘻、嘔吐、下痢、血便、体重増加不良、成長障害、関節痛、肝脾腫、精神運動発達遅延を合併する。

・ CRIA 症候群

生後早期から継続する周期性発熱、全身性リンパ節腫脹を臨床的特徴とする。口腔潰瘍や扁桃炎、腹痛、嘔吐、下痢などの消化器症状、頭痛、関節痛、肝脾腫、小球性貧血を合併する。

主な合併症

本疾患に特徴的な合併症の報告はない。

主な治療法

・ RIPK1 欠損症

感染症に対しては、抗菌薬や免疫グロブリン補充療法が行われる。自己炎症に対しては、副腎皮質ステロイドや非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs)、5-ASA 製剤、免疫抑制薬、抗 TNF 製剤などの投与例があるが、効果は限定的である。抗 IL-1 製剤が有効である可能性があるが、現時点で投与例の報告はない。造血細胞移植は計 4 例に行われているが、生存例は 1 例のみである。より早期の造血細胞移植が有効な可能性はあるが、今後の症例の蓄積が待たれる。

・ CRIA 症候群

抗 TNF 製剤や抗 IL-1 製剤の効果は乏しいとされる。副腎皮質ステロイド、抗 IL-6 製剤の有効性が報告されているが、確立した治療法はない。

担当

内海孝法、岡田 賢

RIPK1異常症

(RIPK1欠損症/CRIA症候群)

概要・特徴：

RIPK1 (receptor-interacting serine/threonine kinase 1) は炎症応答の他、細胞生存と細胞死を制御する重要なシグナル分子である。RIPK1の異常は、機能喪失型 (LOF) 変異によって生じる RIPK1欠損症 と、機能獲得型 (GOF) 変異によって生じる CRIA (cleavage-resistant RIPK1 induced autoinflammation) 症候群*に分けられる。

* Lalaoui N, et al. *Nature*. 2020

1. RIPK1欠損症 (RIPK1 deficiency)

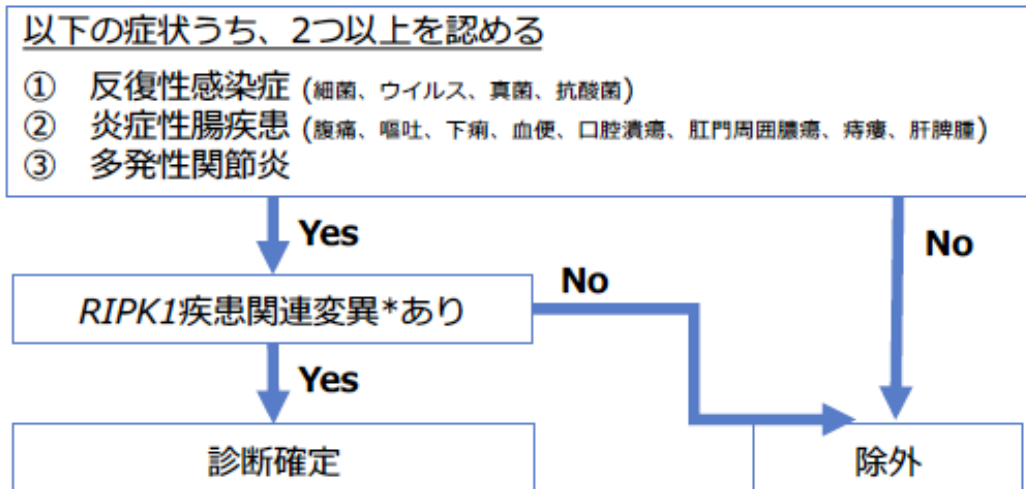
RIPK1 遺伝子の LOF 変異により発症し、常染色体劣性遺伝形式を示す。本症は免疫調節障害に分類され、炎症性サイトカインの産生障害と細胞死シグナルの調節障害を背景に、反復性感染症（ウイルス、細菌、真菌、抗酸菌）、早期発症型炎症性腸疾患、進行性多発性関節炎を呈する。

2. CRIA症候群 (CRIA syndrome)

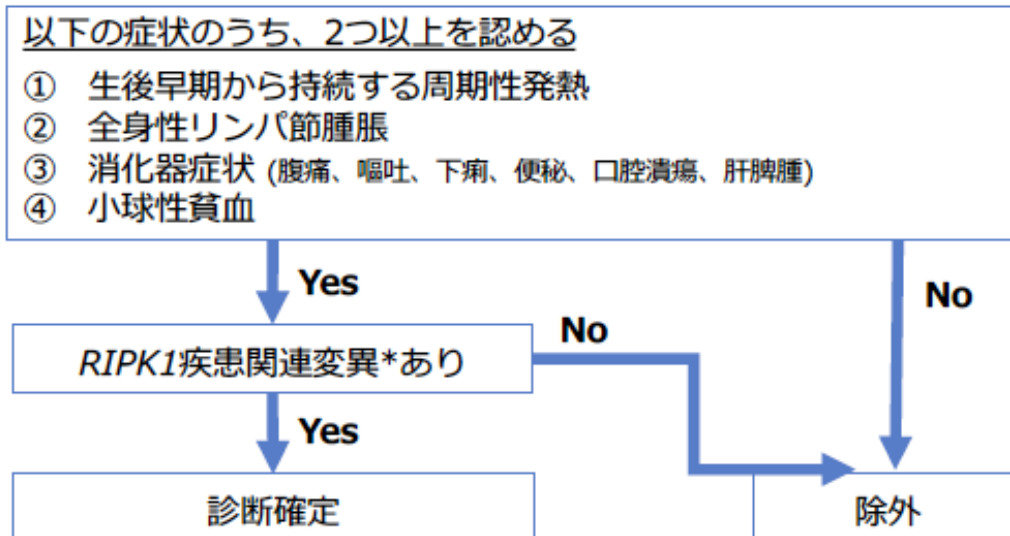
RIPK1 遺伝子の GOF 変異により発症する。RIPK1-カスパーゼ切断部位に好発する特徴を持ち、常染色体優性形式を示す。CRIA症候群は自己炎症疾患に分類され、炎症性サイトカイン産生と細胞死シグナルの亢進により、生後早期からの周期性発熱と全身性リンパ節腫脹を特徴とする。

「RIPK1異常症」の診断フローチャート

RIPK1欠損症



CRIA症候群



*疾患関連変異

疾患関連性が確定された変異を言う。疾患関連変異なしには、変異があっても疾患との関連性が証明されていないものや、変異がないものを含む。疾患関連性の判断に関しては、専門家に相談する。

「RIPK1異常症」の治療

| | |
|------|---|
| 基本治療 | <p><u>RIPK1欠損症</u> 現時点で確立された治療法はない。感染症に対しては、抗菌薬、免疫グロブリン補充療法などが考慮される。自己炎症に対しては、副腎皮質ステロイド、非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs)、5-ASA製剤、免疫抑制薬、抗TNF製剤などが試されているが、いずれも効果は限定的である。病態から抗IL-1製剤の有効性が期待されるが、現時点での投与例報告はない。</p> <p><u>CRIA症候群</u> 現時点で確立された治療法はないが、副腎皮質ステロイド (Prednisone)、抗IL-6製剤 (Tocilizumab) の有効性が報告されている。一方、抗TNF製剤や抗IL-1製剤への反応は乏しい。</p> |
| 追加治療 | <p><u>RIPK1欠損症</u> 早期の造血細胞移植が有効な治療法となり得るが、実施数が少なく今後の症例蓄積が待たれる。</p> |
| 留意事項 | <p>未承認、適応外薬を含む。 治療にあたっては、専門家への相談を考慮する。</p> |