

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

Shwachman-Diamond症候群および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、カルシウムチャンネル異常症、その他）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	九州大学大学院周産期・小児医療学分野	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 恵志郎	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)は現在 400 を超える原因遺伝子が報告され、その報告は増加している。今回、原発性免疫不全症候群のうち Shwachman-Diamond 症候群、および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・葉酸代謝異常およびカルシウムチャンネル異常症、その他)の診断基準について検討を行った。これまでの文献を集積した知見から、その病因と病態を検討し、診断基準案を作成した。

A. 研究目的

本研究では、原発性免疫不全症候群のうち Shwachman-Diamond 症候群、および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・葉酸代謝異常およびカルシウムチャンネル異常症、その他）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。

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、診断基準案を策定した。

(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2022では、先天性好中球減少症の一つとして Shwachman-Diamond 症候群が分類され、好中球減少に加えて膵外分泌不全および骨格異常を伴う。また、免疫骨形成異常に

軟骨毛髪低形成、Schimke症候群、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欠損症がある。これらは、生後早期に汎血球減少と免疫不全を呈し、適切な補充療法を必要とする。免疫不全を引き起こすカルシウムチャンネル異常症としてORAI1またはSTIM1欠損症が知られるが、IUIS分類2022では新たにCRACR2A欠損症が追加された。

【病因・病態および臨床像】

< Shwachman-Diamond症候群>

SBDS遺伝子、DNAJC21遺伝子、およびEFL1遺伝子が原因として報告されている。SBDS、DNAJC21、およびEFL1はリボソームの60Sサブユニットと40Sサブユニットが結合して、80Sリボソームが形成される過程に必要な蛋白である。60Sサブユニットが40Sサブユニットと結合するためには、eIF6が60Sサブユニットから放出される必要がある。Shwachman-Diamond 症候群ではその過程の障害により80Sリボソームの生成が阻害されると考えられている。乳幼児期から膵外分泌不全による慢性下痢、体重

増加不良を認め、好中球減少を契機に診断されることが多い。骨格異常としては、低身長、胸郭異常、骨幹端異形成などがみられる。肝障害、行動異常および歯牙異常も頻度が高い。約半数のSDS患者では腭外分泌機能が年長になるにつれ改善する。骨髄異形成症候群／急性骨髄性白血病に進展し得る疾患であり、生命予後に関わる。

<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。

Roifman症候群(MIM #616651)は液性免疫不全、成長障害、精神発達遅滞、網膜萎縮を特徴とする症候群として報告された。*RNU4ATAC*が原因遺伝子とされ、同遺伝子の異常で発症する疾患として、他にTaibi-Linder syndrome(MOPD1)、Lowry-Wood syndromeが知られる。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。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、嘔吐などの症状で発症する。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*遺伝子の病原性バリエーションにより発症する。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病である。*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、OR

AI1欠損症では無汗症が特徴的である。新たにCRACR2A欠損症として報告された1症例はORAI1・STIM1欠損症に比べ発症は遅く、免疫不全の重症度も軽い。

またIUIS分類2022において、その他の複合免疫不全症として、他14疾患が報告されている。

上記の知見を参考にガイドライン案をそれぞれ策定した。

D. 考察

Shwachman-Diamond症候群はわが国では稀とされてきたが、疾患の認知度の高まりと共に診断例が増加している。治療に関する情報は欧米を中心に蓄積されつつあり、骨髄異形成症候群／急性骨髄性白血病に進展した場合は造血細胞移植を行っても予後不良となることが明らかとなっているため、進展を予測するサーベイランスの重要性についても研究がなされており、本疾患の重要な課題である。治療法が研究され長期生存する患者が増えてきた背景もあり、これまでは知られていなかった若年発症の固形腫瘍についての報告が散見されており、今後のデータの集積が待たれる。

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、稀ではあるが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

Shwachman-Diamond症候群および、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

1. Tobai H, Endo M, Ishimura M, Moriya K, Yano J, Kanamori K, Sato N, Amanuma F, Maruyama H, Muramatsu H, Shibahara J, Narita M, Fumoto S, Peltier D, Ohga S. Neonatal intestinal obstruction in Hoyeraal-Hreidarsson syndrome with novel RTEL1 variants. *Pediatr Blood Cancer*. 2023 Feb 13:e30250.
2. Yamamoto S, Nakao S, Inoue H, Koga Y, Kojima-Ishii K, Semba Y, Maeda T, Akashi K, Ohga S. A preterm newborn-onset juvenile myelomonocytic leukemia-like myeloproliferation with PTPN11 mutation. *Pediatr Blood Cancer*. 2023 Feb;70(2):e29915
3. Kawaguchi K, Umeda K, Miyamoto S, Yoshida N, Yabe H, Koike T, Kajiwara M, Kawaguchi H, Takahashi Y, Ishimura M, Sakaguchi H, Hama A, Cho Y, Sato M, Kato K, Sato A, Kato K, Tabuchi K, Atsuta Y, Imai K. Graft-versus-host disease-free, relapse-free, second transplant-free survival in allogeneic hematopoietic cell transplantation for genetic disorders. *Bone Marrow Transplant*. 2023 Feb 16.
4. Miyamoto S, Umeda K, Kurata M, Yanagimachi M, Iguchi A, Sasahara Y, Okada K, Koike T, Tanoshima R, Ishimura M, Yamada M, Sato M, Takahashi Y, Kajiwara M, Kawaguchi H, Inoue M, Hashii Y, Yabe H, Kato K, Atsuta Y, Imai K, Morio T. Hematopoietic Cell Transplantation for Inborn Errors of Immunity Other than Severe Combined Immunodeficiency in Japan: Retrospective Analysis for 1985-2016. *J Clin Immunol*. 2022 Apr;42(3):529-545.
5. Tanita K, Kawamura Y, Miura H, Mitsui N, Tomoda T, Inoue K, Iguchi A, Yamada M, Yoshida T, Muramatsu H, Tada N, Matsui T, Kato M, Eguchi K, Ishimura M, Ohga S, Imai K, Morio T, Yoshikawa T, Kanegane H. Rotavirus Vaccination and Severe Combined Immunodeficiency in Japan. *Front Immunol*. 2022 Feb 23;13:786375.

2. 学会発表

1. Reversing B cell mosaicism in a NEMO-deficient male with incontinentia pigmenti and anhidrotic ectodermal dysplasia with immunodeficiency. Motoshi Sonoda, Masataka Ishimura, Reina Ogata, Wakato Matsuoka, Fumiya Yamashita, Katsuhide Eguchi, Akira Shiraishi, Nina Lenhartová, Tamami Tanaka, Hirotsugu Oda, Osamu Ohara, Shouichi Ohga. 第6回日本免疫不全・自己炎症学会総会・学術集会
2. 慢性肉芽腫症に対する臍帯血移植後に発症したSchizophyllum commune による肺・脳膿瘍. 矢田 裕太郎, 江口 克秀, 石村 匡崇, 白石 暁, 本村 良知, 木部 泰志, 亀井 克彦, 大賀 正一. 第6回日本免疫不全・自己炎症学会総会・学術集会
3. 前処置なしでの臍帯血移植後に、細胞性免疫再構築不全に対して再移植を要したCD38欠損症の兄弟例. 朴 崇娟, 江口 克秀, 石村 匡崇, 足立 俊一, 木下 恵志郎, 園田 素史, 高田 英俊, 大賀 正一. 第6回日本免疫不全・自己炎症学会総会・学術集会

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