

## 「その他の複合免疫不全症」に対する診療ガイドラインの改訂と 新たに発見された複合免疫不全症

研究分担者 今井 耕輔 防衛医科大学校小児科学講座  
研究協力者 森谷 邦彦 防衛医科大学校小児科学講座

### 研究要旨

遅発型複合免疫不全症（LOCID：その他の複合免疫不全症）について、新規疾患と情報を追加して診療ガイドラインの改訂案を作成した。国際免疫学会連合（IUIS）の2022年分類で、新たに発見され、付け加えられた複合免疫不全症の原因遺伝子は、8個である。アダプター分子が3つ（*SLP76*, *SASH3*, *COPG1*）、酵素が3つ（*ITPKB*, *CHUK/IKK $\alpha$* , *MAN2B2*）、転写因子が2つ（*PAX1*, *IKZF2/helios*）であり、SCID/LOCID合わせて、66遺伝子になった。

### A. 研究目的

本研究の目的は、原発性免疫不全症（PID）に分類される疾患のうち、遅発型複合免疫不全症（late onset combined immunodeficiency: LOCID, その他の複合免疫不全症）の診療ガイドライン改訂である。

### B. 研究方法

上記に掲げた疾患について、令和三年度厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究「原発性免疫不全症候群の診断基準・重症度分類および診療ガイドラインの確立に関する研究」に於いて作成された診療ガイドラインを基に、国際免疫学会連合（International Union of Immunological Societies: IUIS）の2022年分類で付け加えられた新規疾患と情報を追加して改訂案を作成した。また、PubMedで2022年12月31日までの文献に関して以下の通り検索を行い、重要と思われる7件を参考文献とした。

1. “Combined immunodeficiency” (MESH term): 9,046 件
2. 1 and 2020/1/1-2022/12/31: 914 件
3. 2 and review: 128 件

（倫理面への配慮）

本研究は、患者検体を用いたものではなく、治療介入を伴うものではないため、インフォー

ムドコンセントは不要であり、倫理面の問題は該当しない。

### C. 研究結果

別添の、「その他の複合免疫不全症の診療ガイドライン（案）」を参照。

### D. 考察

2022年の国際免疫学会（IUIS）分類に於いては、複合免疫不全症（CID）として66疾患が記載され、その内訳は重症複合免疫不全症（SCID）19遺伝子疾患、SCIDほど重篤でない複合免疫不全症（CID）47遺伝子疾患である。指定難病の原発性免疫不全症候群は、CIDを9つの疾患と「その他の複合免疫不全症」に分類したものになっている。そのため、2022年IUIS分類のCID疾患のうち、9つの疾患（ $\gamma$ C、RD、ADA、PNP、CD8、ZAP70、MHC-I、MHC-II、Omenn症候群）として挙げられていない疾患については、指定難病においては「その他の複合免疫不全症」に分類され、SCIDからより軽症のCIDまでがここに含まれることになる。また、2022年IUIS分類で「免疫系以外の異常や症候性の特徴を伴うCID」は「その他」を含む9症候群69遺伝子疾患が記載されているが、指定難病においてはこの分類にあたる「免疫不全を伴う特徴的な症候群」は13疾患のみが挙げられており、それ以外の疾患の多くは、指定

難病では「その他の複合免疫不全症」に分類されることになる。さらに、IUIS 分類で CID に含まれている疾患の中で、伝統的に抗体産生不全症に分類されてきたもの (CD40L, CD40, ICOS, IKZF1 など) は、指定難病では「液性免疫不全を主とする疾患」に分類されている (高 IgM 症候群、分類不能型免疫不全症、など)。新規遺伝子変異の追加や分類間での移動のため、指定難病疾患との相違があり、注意する必要がある。

また、IUIS の 2022 年分類では、複合免疫不全症の原因遺伝子は、8 個付け加えられた。アダプター分子が 3 つ (SLP76/LCP2, SLY/SASH3, COPG1)、酵素が 3 つ (ITPKB, CHUK/IKK  $\alpha$ , MAN2B2)、転写因子が 2 つ (PAX1, IKZF2/helios) である。

SLP76/LCP2 遺伝子異常 (常染色体潜性 : AR 遺伝) は、パレスチナの 1 例で発見された (Lev A, et al. JEM, 2020)。感染症、好中球機能異常、血小板凝集異常、自己免疫性溶血性貧血 (AIHA)、肝脾腫、を呈しており、T 細胞受容体のシグナル伝達に関わり、LAT、ITK と複合体を作ることから、その欠損症とも表現型が類似している。

SLY/SASH3 遺伝子異常 (X 連鎖潜性 : XR 遺伝) は、5 例で発見された (Delmonte O, Kawai T, et al. Blood, 2021; Labrador-Horrillo M, et al. Front Immunol., 2022)。感染症、血球減少、肝腫大、皮膚、粘膜所見を示していた。

COPG1 (coat complex protein I: COPI- $\gamma$  鎖) 遺伝子異常 (AR 遺伝) は、オマーン人の 1 家系 5 例で報告された (Bainter W, Geha RS, et al. JCI, 2021)。COPI 複合体は、ゴルジ体から小胞体 (ER) へ転送する際に必要な蛋白であり、その異常により ER ストレスが上昇し、細胞傷害に至る。

イノシトール 1,4,5-3 リン酸キナーゼ  $\beta$  (ITPKB) 異常症 (AR 遺伝) は、エジプト人 SCID 患者で認められた (Almutairi A, et al. JACI, 2020)。

CHUK/IKK $\alpha$  は、完全欠損は Cocoon 症候群として知られているが、機能残存型変異 (p.Y580C) による自己免疫疾患を伴う複合免疫不全症のイタリア人の 1 例 (AR 遺伝) が報

告された (Bainter W, Sci Immunol, 2021)。

$\alpha$ -1,6-マンノシダーゼ遺伝子 MAN2B2 変異 (AR 遺伝) 患者 1 例 (サウジアラビア出身) が報告された (Verheijen J, et al. JACI, 2020)。糖鎖異常により、易感染性 (肺炎、鷲口瘡、下痢) と炎症性疾患 (細小血管炎、関節炎)、血栓、胸腺萎縮、IgE 高値、精神運動発達遅滞がみられている。

PAX1 異常症は、奇形 (外耳、内耳、顔貌など : OTFCS2) を伴う Omenn 症候群様疾患であり、4 家系 8 例で同定された (常染色体顕性 : AD 遺伝) (Yamazaki Y, Notarangelo LD, Sci Immunol, 2020; Sherlam-Sturrock C, EJMG, 2022)。

Helios/IKZF2 欠損症は、AD 遺伝の 6 家系 8 例 (Hetemaki I, et al. Sci Immunol. 2021; Shahin T, et al. Blood Adv, 2021; Hadjadj J, Blood, 2019) と、AR 遺伝の 1 家系 (Shahin T, et al. Sci Immunol, 2021) が報告された。Helios は、制御性 T 細胞とエフェクター T 細胞に主に発現している転写因子であり、Ikaros や Aiolos とヘテロダイマーを形成している。Helios 欠損症は、複合免疫不全症でリンパ増殖も伴っており、MAIT 細胞の減少や、胚中心反応の異常 (Transitional B の増多、Ig クラススイッチ異常、抗サイトカイン抗体の生成) などがみられていた。

## E. 結論

その他の複合免疫不全症の診療ガイドライン案を作成した。

## F. 研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
なし

## G. 知的財産権の出願・登録状況

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