

遺伝性骨髄不全症の登録システムの構築と診断基準・重症度分類・診断ガイドラインの確立に関する研究

Kostmann症候群における乳児期早期の同種臍帯血移植例 - 神経合併症軽減の可能性 -

研究分担者 唐川 修平（国立大学法人広島大学 助教）
小林 正夫（国立大学法人広島大学 名誉教授）

研究要旨：重症先天性好中球減少症（Severe congenital neutropenia, SCN）は責任遺伝子から現在、5型に分類されている。HAX1異常によるSCN type 3は、Kostmann症候群とも呼ばれ、常染色体劣性（潜性）遺伝形式をとり、変異部位によって、重症慢性好中球減少による反復感染症のみならず、重度の精神運動発達遅滞や難治性てんかんなどの神経学的合併症を併発する。重篤な神経合併症を発症した兄をもつKostmann症候群の1例に対し、新生児期に遺伝子変異を同定し、乳児期早期に同種臍帯血移植を施行した。現在5歳で移植後5年となるが、好中球減少が改善しただけでなく、重度精神運動発達遅滞の兄に比して、神経系合併症は極めて軽微である。早期臍帯血移植の神経系への影響についての機序は不明であるが、臍帯血あるいは生着した造血系細胞に含まれる間葉系幹細胞によるミトコンドリア移送が神経障害を軽減する可能性が推測された。乳児期早期の臍帯血移植がKostmann症候群の好中球減少のみならず神経合併症の改善につながる可能性が考えられた。

A. 研究目的

重症先天性好中球減少症（Severe congenital neutropenia, SCN）の一つであるHAX1異常症（Kostmann症候群）は、好中球減少症だけでなく、遺伝子変異部位によって、中枢神経症状を合併する。神経合併症は重篤となることがあり、最重症精神運動発達遅滞や難治性てんかんを発症する。同じHAX1遺伝子変異をもつ兄妹を経験した。妹は新生児期に遺伝子解析を行い、乳児期早期に臍帯血移植を行ったが、最重症精神運動発達遅滞である兄と比較し神経学的な臨床経過がかなり異なり、臍帯血移植による有効性も推測された。今後の移植適応の参考になる可能性があり報告する。

B. 研究方法

家族歴（同胞の兄がKostmann症候群）、臨床所見（好中球絶対数の低下、骨髄でのmaturation arrestの所見、新生児期からの難治性皮膚感染症）、遺伝子解析（HAX1 R86X homozygous）からKostmann症候群と診断した症例に対して臍帯血移植を行った。移植できなかった兄と比較してその相違を神経学的症状や所見を中心に後方視的に検討した。

（倫理面への配慮）

遺伝子検査を含めすべての検査ならびに治療法は患者ならびにその保護者の同意のもとに行った。

C. 研究結果

症例はKostmann症候群と診断された兄妹の2例である。兄は乳児期から好中球減少症および発達遅滞などの神経症状を合併し、遺伝子解析にてHAX1遺伝子にホモ接合性の変異R86Xを認め、診断された。その後も好中球減少による難治性再発性細菌感染症と精神運動発達遅滞および難治性てんかんを合併し、特に神経学的合併症については進行性で、気管切開および人工呼吸器による呼吸補助や完全経管栄養を必要とし、寝たきり状態である。妹は出生直後に兄と同じ遺伝子変異を同定し、Kostmann症候群と診断した。生直後より臍周囲炎や肛門周囲膿瘍を発症した。根治目的で生後4か月時に同種臍帯血移植を施行した。前処置はシクロホスファミド 320 mg/m²、フルダラビン 67 mg/m²、ATG 10 mg/kg、メルファラン 60 mg/m²とした。HLAはGVHD方向に8/8合致、拒絶方向に7/8合致、血型一致、CD34陽性細胞数は4x10⁵/kgの臍帯血を選択した。好中球生着はday 14であった。急性GVHD grade II（皮膚stage 3）、血栓性微小血管症（TMA） grade Iを合併したが、それぞれ治療に反応して改善した。キメリズムは完全ドナータイプを維持した。

以後外来にてフォローを継続しており現在5歳になる。晩期拒絶もなく明らかな臓器障害もみられな

い。定頸3か月、座位6か月、寝返り6か月、ハイハイ8か月、つかまり立ち10か月、伝い歩き11か月、一人立ち1歳3か月、一人歩き1歳5か月と運動発達に大きな遅れはみられなかった。しかし、意味のある言語1歳6か月、二語文3歳と言語を中心とした精神発達には遅滞がみられた。3歳、4歳、5歳時に行ったK式発達検査では、全DQがそれぞれ、65、69、62であり、認知・適応や言語・社会領域における発達遅滞がみられた。しかし、兄が前述のとおり寝たきりであるのと比較し、妹は運動発達にはほぼ異常や遅滞がなく、会話は可能で日常生活に大きな支障なく過ごしている。

D. 考察

HAX1は、主にミトコンドリア内に存在し、細胞内のシグナル伝達に関与し細胞内タンパク質と相互作用し細胞骨格形成やアポトーシスに関連すると言われている。血球においてHAX1は、ミトコンドリア内膜の膜電子を保つ作用を有し、その欠失は骨髄前駆細胞にチトクロムCを放出し、好中球におけるアポトーシスを亢進させる。中枢神経系における障害のメカニズムについては明らかになっていないが、血球細胞と同様にミトコンドリア機能異常の関与が考えられている。

近年ミトコンドリアが細胞間を移動する現象が報告され注目されている。ミトコンドリアを機能不全にした細胞にヒト間葉系幹細胞 (MSC) を共培養したところMSCからミトコンドリアが移送され、効果的な酸化的リン酸化機能を供給することで好気性呼吸を回復したことが確認された。機能回復した細胞として、心筋細胞、内皮細胞、気管上皮細胞、角膜上皮細胞、そして神経細胞などが挙げられている。

生後早期の造血幹細胞移植は、造血細胞由来のMSCや生着細胞からの細胞間ミトコンドリア移送によって、HAX1異常を有する神経細胞の機能回復に寄与する可能性が推測される。神経細胞ミトコンドリア機能を確認することは不可能であるが、生後早期の同種造血幹細胞移植によって、Kostmann症候群の神経学的異常を軽減させる可能性が考えられ、早期の造血幹細胞移植症例の集積が必要である。

E. 結論

Kostmann症候群に対して乳児期早期に臍帯血移植を行い、神経学的合併症を軽微にできた症例を報

告した。ドナー由来MSCからのミトコンドリア移送が、Kostmann症候群における神経細胞機能障害を改善させる可能性が示唆された。今後のKostmann症候群の移植適応を考慮する上で貴重な症例と考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Matsumura R, Mochizuki S, Morishita Y, Hayakawa H, Karakawa S, Kawaguchi H, Okada S, Hyakuna N, Kobayashi M. Successful bone marrow transplantation in a patient with acute myeloid leukemia developed from severe congenital neutropenia using modified chemotherapy and conditioning regimen for leukemia. **Hematol Rep.** 2024 Feb 26;16(1):98-105. doi: 10.3390/hematolrep16010010. PMID: 38534880.
- 2) Goda S, Karakawa S, Okada S, Kawaguchi H, Kurita E, Noma M, Yamaoka A, Komatsu M, Yanai A, Kashihara M, Fujii T, Onodera R, Taniguchi K, Aizawa M, Kobayashi M. Clinical significance of human neutrophil antigen-1 antibodies in children with neutropenia. **Int J Hematol.** 2023 Nov;118(5):627-635. doi: 10.1007/s12185-023-03661-4. PMID: 37735323.
- 3) Ishimoto Y, Taniguchi K, Bayat B, Tobita R, Miyazaki T, Onodera R, Kurita E, Kobayashi M, Muroi K, Tsuno NH. Production of recombinant humanized monoclonal anti-human neutrophil antigen (HNA) antibodies with potential applicability as standard antibodies. **Transfusion.** 2023 Dec;63(12):2282-2288. doi: 10.1111/trf.17590. PMID: 37952222.
- 4) Linder MI, Mizoguchi Y, Hesse S, Csaba G, Tatematsu M, Łyszkiewicz M, Zietara N, Jeske T, Hastreiter M, Rohlf s M, Liu Y, Grabowski P, Ahomaa K, Maier-Begandt D, Schwestka M, Pazhakh V, Isiaku A, Briones Miranda B, Blombery P, Saito MK, Rasha E, Alizadeh Z, Pourpak Z, Kobayashi M, Rezaei N, Unal E, Hauck F, Drukker M, Walzog B, Rappsilber J, Zimmer R, Lieschke GJ, Klein C. Human genetic defects in SRP19 and SRPRA cause severe congenital neutropenia with distinctive proteome changes. **Blood.** 2023 Feb 9;141(6):645-658. doi: 10.1182/blood.2022016783. PMID: 36223592.

- 5) Asano T, Utsumi T, Kagawa R, Karakawa S, Okada S. Inborn errors of immunity with loss- and gain-of-function germline mutations in STAT1. **Clin Exp Immunol**. 2023 Apr 25;212(2):96-106. doi: 10.1093/cei/uxac106. PMID: 36420581.
- 6) Sakura F, Noma K, Asano T, Tanita K, Toyofuku E, Kato K, Tsumura M, Nihira H, Izawa K, Mitsui-Sekinaka K, Konno R, Kawashima Y, Mizoguchi Y, Karakawa S, Hayakawa S, Kawaguchi H, Imai K, Nonoyama S, Yasumi T, Ohnishi H, Kanegane H, Ohara O, Okada S. A complementary approach for genetic diagnosis of inborn errors of immunity using proteogenomic analysis. **PNAS Nexus**. 2023 Mar 28;2(4):pgad104. doi: 10.1093/pnasnexus/pgad104. PMID: 37077884.
- 7) Asano T, Noma K, Mizoguchi Y, Karakawa S, Okada S. Human STAT1 gain of function with chronic mucocutaneous candidiasis: A comprehensive review for strengthening the connection between bedside observations and laboratory research. **Immunol Rev**. 2024 Mar;322(1):81-97. doi: 10.1111/imr.13300. PMID: 38084635.
- 8) Miyamoto K, Fujita Y, Maya Y, Ikemori Y, Sano H, Takashima Y, Karakawa S, Shimizu S. Primary autoimmune neutropenia in infancy and childhood accompanied by cutaneous infection. **J Dtsch Dermatol Ges**. 2023 May;21(5):525-526. doi: 10.1111/ddg.14986. PMID: 36772918.
- 9) Noma K, Tsumura M, Nguyen T, Asano T, Sakura F, Tamaura M, Imanaka Y, Mizoguchi Y, Karakawa S, Hayakawa S, Shoji T, Hosokawa J, Izawa K, Ling Y, Casanova JL, Puel A, Tangye SG, Ma CS, Ohara O, Okada S. Isolated Chronic Mucocutaneous Candidiasis due to a Novel Duplication Variant of IL17RC. **J Clin Immunol**. 2023 Dec 22;44(1):18. doi: 10.1007/s10875-023-01601-9. PMID: 38129603.
- 10) 唐川修平. 【免疫機序による血球減少症とそのマネジメント】自己免疫性好中球減少症. **血液内科** 2023;86(3):363-368.
- 11) 唐川修平. 【血液症候群（第3版） - その他の血液疾患を含めて-】白血球（顆粒球）の異常（悪性腫瘍を除く）好中球の異常 好中球減少症 自己免疫性好中球減少症. **日本臨床別冊血液症候群II** 2023:52-56.
- 12) 小林正夫, 唐川修平, 溝口洋子. 先天性好中球減少症. **遺伝性骨髄不全症診療ガイドライン2023**. 日本小児血液・がん学会編, 診断と治療社（東京）, 2023, p63-75.
2. 学会発表
- 1) 木戸口千晶, 唐川修平, 土居岳彦, 川口浩史, 岡田賢. 好中球減少症の小児における抗好中球抗体の解析. **第55回日本小児感染症学会学術集会**（2023年11月25日-26日, 名古屋）.
- G. 知的財産権の出願・登録状況
該当なし