

＜疾患のご紹介＞ RELA 異常症 案

患者数

国内では、約 6 名の患者数が推定される。

概要

NF- κ B は免疫応答における代表的な転写因子であり、RelA (p65), RelB, c-Rel, NF- κ B1, NF- κ B2 の 5 つのサブユニットが存在する。これらが二量体を形成し、ターゲット遺伝子の転写を調節することで炎症や免疫制御、細胞生存を調整している¹⁾。NF- κ B 経路の異常による先天性免疫調節障害 (IEI) には、NF- κ B 経路が、TNF- α 受容体、IL-1 β 受容体、Toll-like 受容体、T 細胞受容体、CD40 など多くのシグナルに関与するため、その障害により、複合免疫不全症あるいは抗体産生不全症の一病型として易感染性を示す疾患群と、炎症性腸疾患 (IBD) や周期性発熱などの自己炎症病態を示す疾患群が存在する。

RelA は NF- κ B1 と二量体を形成し、NF- κ B シグナルの古典的経路を活性化する。2017 年に Badran ら²⁾は、RelA をコードする *RELA* 遺伝子のハプロ不全症によって、反復する粘膜皮膚潰瘍、腸炎を認めた症例を初めて報告した。2018 年には、Comrie ら³⁾が自己免疫性リンパ増殖症候群 (autoimmune lymphoproliferative syndrome, ALPS) 様のリンパ増殖を伴う自己免疫性血球減少症を呈した RelA ハプロ不全症例を報告しており、NFKB1 ハプロ不全症⁴⁾と同様に多彩な臨床像を呈する可能性が示唆されている。2021 年の原発性免疫不全症の疾患分類では、RelA ハプロ不全症は重症複合免疫不全症よりも軽症な複合型免疫不全症に分類されている⁵⁾。

2023 年に本邦において、易感染性はなく、周期性発熱、JIA、IBDなどを呈し、より重症の常染色体顕性 RELA 異常症を 5 家系解析、発見した (図 1)⁶⁾。これらの家系の RelA 変異タンパク質は、正常な RelA タンパク質に結合することでその機能を阻害することから、優性阻害効果を持つことが判明した⁶⁾。次に患者の白血球を検討したところ、I 型 IFN 過剰の特徴を示し、既知の I 型インターフェロン症³⁷⁾と同様の病態が示唆された。また、患者白血球を用いてシングルセル RNA シークエンス解析を行うと、患者の骨髄系樹状細胞 (mDC) と形質細胞様樹状細胞 (pDC) において、TLR7 の遺伝子発現が上昇していることが判明した。一方、リンパ球や骨髄球細胞では、IRF7 や MyD88 の遺伝子発現の上昇が認められた。すなわち、優性阻害効果を持つ RelA 変異タンパク質により、TLR7 や IRF7 遺伝子の発現を強く誘導されることで I 型インターフェロンの亢進をきたし、自己炎症性疾患の発症につながっていると考えられた (図 2)。

原因の解明

TNF は炎症性サイトカインであるとともにアポトーシス誘導因子であり、カスパー 8 を介して細胞死を誘導する⁶⁾。また、NF- κ B シグナルは TNF 依存性アポトーシスに対して抑制的に働くことが知られている。Rela^{-/-}マウスでは TNF による肝細胞アポトーシ

スによって胎生致死に至る⁷⁾. Badran ら²⁾の報告では, RelA ハプロ不全症患者の線維芽細胞において NF- κ B シグナルの低下を認め, 間質細胞での TNF 依存性アポトーシスが誘導されている可能性が示唆された. また, RelA \pm マウスにおいて, TNF 刺激に対する皮膚潰瘍の誘発と TNF 阻害薬が有効な腸炎の発症を認め, RelA 低下による TNF 依存性アポトーシスの誘導が病態に関与しているものと考えられた²⁾.

Comrie ら³⁾が報告した ALPS 様症状を認める症例では, IFN- γ を産生する Th1 細胞の増加を認め, T 細胞受容体刺激に対する反応性が亢進していた. また, 誘導性制御性 T 細胞も減少しており, RelA の低下によってこれらの免疫調節が障害された結果, ALPS 様症状を呈したものと考えられた.

主な症状

これまでの報告例では, 易感染性や NEMO 異常症などに認める外胚葉形成不全は認められていない. 免疫グロブリンについても正常である^{2),3)}. Badran ら²⁾が報告した 1 家系 4 例では, 全例に口腔内潰瘍を認め, 治療抵抗性であった. Comrie ら³⁾が報告した症例では, 自己免疫性血球減少症 (自己抗体は陰性), 脾腫, リンパ増殖症を認め, T 細胞において CD3 陽性ダブルネガティブ T (DNT) 細胞が 2.4%と軽度増加していた. 一方で, 口腔内潰瘍や腸炎症状は認めなかった. このように, RelA ハプロ不全症では他の遺伝子多型の関与や後天的な環境要因などによって表現型が大きく異なる可能性が示唆されている³⁾. Moriya ら⁶⁾が報告したドミナントネガティブ変異による症例は, 易感染性はハプロ不全症例と同様に認めないが, 周期性発熱, JIA, IBD など自己炎症症状を呈し, より重症であることが示唆されている.

診断と鑑別診断

再発性の口腔内潰瘍および腸炎を認める場合, 本疾患を疑う. 患者の線維芽細胞での TNF 刺激に対する IL-6 産生能は低下しているものの, 血液細胞での反応は正常である²⁾. ALPS 様症状を認める症例では DNT 細胞の増加を認めるが, Fas によるアポトーシスの低下は認めないことが他の ALPS との鑑別点である³⁾. また, A20 ハプロ不全症と鑑別を要することがあり, 機能解析や最終的に, *RELA* 遺伝子解析にて診断する.

主な治療法

現時点で確立された治療法はない. 治療抵抗性の口腔内潰瘍, 腸炎に対して, TNF 阻害薬の有効性が報告されている²⁾. Comrie ら³⁾の報告では, 慢性免疫性血小板減少性紫斑病に対して, 脾摘, ステロイド, ミコフェノール酸モフェチル, 免疫グロブリン療法, エルトロンボパグ, リツキシマブ投与などが施行され, 症状が寛解した. RelA ハプロ不全症の報告例は少なく, その予後は不明であるが, 臨床症状に幅があるため予後も症例ごとに異なることが想定される. 1 例ではあるが, ドミナントネガティブ変異による症例で, TNF 阻害薬や JAK 阻害剤, リツキシマブに抵抗性の IBD と血球減少を認め, 造血細胞移植を行い, 症状が改善した例が存在するか, 今後の症例の蓄積が必要である.

文献

- 1) Hayden MS, Ghosh S: NF- κ B, the first quarter-century: remarkable progress and outstanding questions. *Genes Dev.* 26:203-234, 2012.
- 2) Badran YR, et al.: Human RELA haploinsufficiency results in autosomal-dominant chronic mucocutaneous ulceration. *J Exp Med.* 214:1937-1947, 2017.
- 3) Comrie WA, et al.: RELA haploinsufficiency in CD4 lymphoproliferative disease with autoimmune cytopenias. *J Allergy Clin Immunol.* 141:1507-1510, 2018.
- 4) Lorenzini T, et al.: Characterization of the clinical and immunologic phenotype and management of 157 individuals with 56 distinct heterozygous NFKB1 mutations. *J Allergy Clin Immunol.* S0091-6749(20)30422-X, 2020.
- 5) Tangye SG, et al.: Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol.* 40:24-64, 2020.
- 6) Brenner D, et al.: Regulation of tumour necrosis factor signaling live or let die. *Nat Rev Immunol.* 15:362-74, 2015.
- 7) Gerondakis S, et al.: Genetic approaches in mice to understand Rel/NF-kappaB and IkappaB function: transgenics and knockouts. *Oncogene.* 18:6888-95, 1999.

担当

森谷邦彦、今井耕輔、岡田賢

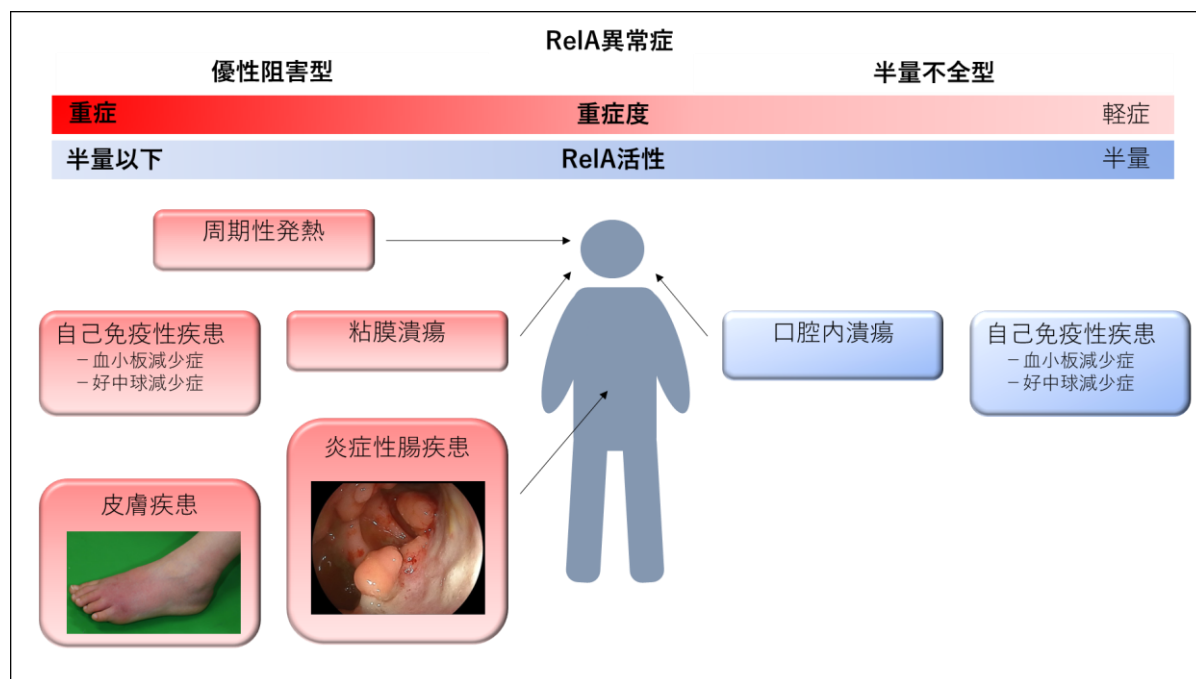
概要・特徴：RELA異常症は、RELA遺伝子変異により発症する常染色体顕性遺伝形式の遺伝性自己炎症性疾患である。

RELA遺伝子のハプロ不全症によって、反復する粘膜皮膚潰瘍、腸炎を認める。さらには、優性阻害効果によるRELA異常症も報告されており、ハプロ不全症より重症型となることが多い。いずれにおいても易感染性はないが、周期性発熱、若年性関節リウマチ、炎症性腸疾患などを呈する。また、周期性発熱をはじめとした自己炎症症状には、I型IFN過剰が関わっている。NFκB1ハプロ不全症と同様に多彩な臨床像を呈する可能性が示唆されている。

幼児期から20歳までの比較的若年期に発症する例が多く、日本、欧米から各々10症例程度の報告がある。A20ハプロ不全症候群との鑑別を要する。

図1 優性阻害型と半量不全型のRelA異常症の比較

優性阻害効果により、RelAの活性低下が顕著になるほど多彩な症状を呈する。



<p>基本治療</p>	<p>非ステロイド性抗炎症薬(NSAID) 発熱、疼痛の緩和に一定の効果が期待されるが、発作の予防病態の改善にはつながらない。</p> <p>副腎皮質ステロイド全身投与 本疾患に対してステロイド全身投与は有効であるが、減量困難な症例がみられる。</p> <p>抗TNF製剤（エタネルセプト、インフリキシマブ、アダリムマブなど） 難治例で抗TNF製剤が有効であった症例報告があるが、二次無効の発生も散見される。</p>
<p>追加治療</p>	<p>生物学的製剤 JAK阻害剤が有効であった症例が報告されている。本邦に於いては現時点で保険適応がない。</p> <p>骨髄移植 難治性自己免疫疾患多発症例に対して骨髄移植が有効であった1例が報告されている。</p>
<p>留意事項</p>	<p>合併症として発症する自己免疫疾患に対してはそれぞれの疾患に応じた治療を行う。</p> <p>症例ごとに重症度の幅が広いため、臨床症状、治療反応を考慮して重症度を判定し、重症度に応じた薬物治療を開始する。患者の成長障害、臓器障害の改善、発作時のQOLが保たれることを目標に治療薬を調整する。</p> <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。</p>