

厚生労働科学研究費補助金
(難治性疾患政策研究事業)
分担研究報告書

「32 から 34 に掲げるもののほかの免疫調節障害 (FHL 症候群)」
に対する診療ガイドラインの改訂

研究分担者 八角 高裕 京都大学大学院医学研究科発達小児科学講座
研究協力者 井澤 和司 京都大学大学院医学研究科発達小児科学講座
研究協力者 日衛嶋 栄太郎 京都大学大学院医学研究科発達小児科学講座

研究要旨

原発性免疫不全症候群 (PID) 診療の均てん化を目的として、「32 及び 33 に掲げるもののほかの免疫調節障害 (FHL 症候群)」の診療ガイドラインについて、2023 年に新たに報告された MADD 欠損症に関する記載を追記すると共に、治療の推奨を若干修正した。加えて、本邦に於いて近年報告の増えている晩期発症・非典型 FHL3 症例に見出される UNC13D 遺伝子バリエーションの機能評価を行い、その病原性を評価した。

A. 研究目的

本研究の目的は、原発性免疫不全症 (PID) に分類される免疫調節障害をきたす PID のうち、FHL 症候群の診療ガイドラインのアップデートである。加えて、本邦に於いて近年報告の増えている晩期発症・非典型 FHL3 症例に見出される UNC13D 遺伝子の c.2588G>A バリエーションについて、その機能と病原性評価を行った。

B. 研究方法

上記に掲げた疾患について、令和4年度の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療ガイドライン改訂、診療提供体制・移行医療体制構築、データベース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、新規疾患情報を追加して改訂案を作成した。

UNC13D 遺伝子バリエーションの評価については、臨床情報の収集と患者血球等を用いた機能評価を行った。

(倫理面への配慮)

臨床情報の収集と患者検体を用いた機能解析の施行にあたっては、京都大学医の倫理委員会の承認を受けて行われた。

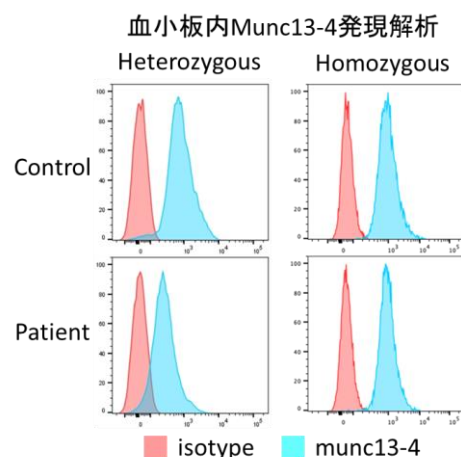
C. 研究結果

ガイドラインの改定については、別添「35」32から34に掲げるもののほかの免疫調節障害の診療ガイドライン」を参照。

UNC13D の c.2588G>A バリエーション (東アジアに於けるアレル頻度 : 0.35%) を保有する非典型

的 FHL3 症例の解析に於いては、ヘテロ接合 (対立アレルに機能喪失バリエーションを保有) 3 症例、及びホモ接合 1 症例について検討を行った。

ヘテロ接合の 3 症例では何れも中枢神経 (脳炎) 症状を認め、発症年齢は 37 歳・15 歳・11 歳であった。この内、HLH を発症したのは 37 歳発症の 1 例のみであり、この症例の姉は同じ UNC13D 遺伝子型を保有するものの健康体であることが明らかとなった。Flow Cytometry による血小板内 munc13-4 蛋白発現解析に於いては、3 症例に於いて明らかな低下が確認され、NK 細胞の顆粒放出機能低下が確認されたが、IL-2 刺激によってある程度回復することが確認された。ホモ接合症例は 2 歳で血小板減少性紫斑病を発症しており、インフルエンザ脳症の既往が確認されたが、進行性の脳炎は認められなかった。Flow Cytometry による血小板内 munc13-4 蛋白発現解析は正常であったが、NK 細胞の顆粒放出機能低下が確認された。



D. 考察

IUIS分類には登録されていないが、2023年には、Rab27Aと相互作用する分子であるMADDの欠損症で細胞傷害機能低下を生じる症例が報告されている事を追記した。

UNC13Dのc. 2588G>Aバリエントは蛋白安定性が軽度低下するものの、ある程度の機能を保持している機能低下型バリエントであることが確認された。アレル頻度と患者と同一の遺伝子型を保有する無症状同胞の存在より、このバリエント保有者の一部が非典型的な症状で発症するのではないかと推察される。

E. 結論

35) 32から34に掲げるもののほかの免疫調節障害（FHL症候群）の診療ガイドライン案を改訂した。

F. 研究発表

1. 論文発表

Tsubata T, Umezawa N, Yasumi T, Kanegane H, Yasuda S. Impaired development of B cells with PRF1 variants in an adult. *Scand J Rheumatol*. 2023 Sep 26:1-3.

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし