

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

IPEX症候群の診断ガイドラインに関する研究

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	九州大学病院小児科	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

先天性免疫異常症(IEI)に関する報告は近年増加し続けており、International Union of Immunological Societies (IUIS) による最新の分類が公表された 2022 年時点で 485 もの疾患が報告されている。今回、IEI のうち免疫調節障害により発症する代表疾患である IPEX (immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked) 症候群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、診断ガイドライン案を作成した。

A. 研究目的

本研究では、先天性免疫異常症のうち IPEX 症候群に関して、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、診断ガイドライン案を策定した。

(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】

IPEX症候群は、1982年に初めて報告された難治性下痢症、慢性皮膚炎、1型糖尿病および甲状腺機能低下症などの多腺性内分泌異常を特徴とするX連鎖疾患である。IUIS分類2022においては免疫調節障害による疾患の一つに分類されている。

【病因・病態および臨床像】

IPEX症候群は制御性T細胞 (Treg) の分化に

かかわる転写因子FOXP3の異常によって引き起こされ、全世界で300例以上の報告がある。FOXP3遺伝子の疾患関連遺伝子変異を認めるものの未発症の報告例もあり、潜在的にはさらに多くの症例が存在すると推測される。TregはCTLA-4などの抑制性補助受容体やIL-10、TG F- β などの抑制性サイトカインを介して自己反応性T細胞や抗原提示細胞の抑制を行っている。IPEX症候群ではFOXP3の異常によってTregの数的あるいは機能的な欠損を生じる。自己反応性T細胞の抑制が困難となった結果、多彩な自己免疫疾患を発症する。古典的三徴は腸症・内分泌異常・皮疹であるが必ずしもすべてはそろわず、臨床像は多彩である

上記の知見を参考に診断ガイドライン案を策定した。

D. 考察

IPEX症候群では標的臓器に対応する自己抗体が検出される場合があり、中でも抗腸管上皮細胞抗体は特異性が高いが、2024年3月時点で保険適用はない。また、IPEX症候群患者の末梢血フローサイトメトリー解析ではCD4⁺CD25⁺Tリンパ球のFOXP3蛋白発現が減少

するが、FOXP3蛋白の完全欠損は稀であり判断が難しいことと、Tregの数そのものは必ずしも欠損しないことに注意が必要である。IPEX症候群と同様な臨床症状を呈するIPEX様症候群との鑑別が重要となるが、臨床症状のみで鑑別することは困難であり、IPEX症候群を疑った場合には最終的に遺伝子解析が必要となる。治療としては多彩な症状に対する支持療法に加えて免疫抑制療法または造血細胞移植が行われる。免疫抑制療法においては海外でシロリムスの有効性が示されているが、本邦では保険適用外である。免疫抑制療法のみで長期の寛解を維持することは困難であり、現在のところ唯一の根治療法として造血細胞移植の有効性が報告されている。適合ドナーが見つからない症例や比較的軽症例に対する造血細胞移植の選択が今後の課題である。

E. 結論

IPEX症候群に関する診断ガイドライン案を策定した。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Pretransplant ribavirin and interferon- α therapy for rhinovirus interstitial pneumonia in a RAG1-deficient infant. Harada N, Sonoda M, Ishimura M, Eguchi K, Kinoshita K, Matsuoka W, Motomura Y, Kaku N, Kawaguchi N, Takeuchi T, Ohga S. J Infect Chemother. 2024 Apr;30(4):362-365.
- 2) Early hematopoietic cell transplantation for familial hemophagocytic lymphohistiocytosis in a regional treatment network in Japan. Ishimura M, Eguchi K, Sonoda M, Tanaka T, Shiraishi A, Sakai Y, Yasumi T, Miyamoto T, Voskoboinik I, Hashimoto K, Matsumoto S, Ozono S, Moritake H, Takada H, Ohga S. Int J Hematol. 2024 Mar 20.
- 3) Non-conditioned cord blood transplantation for infection control in athymic CHARGE syndrome. Sonoda M, Ishimura M, Inoue H, Eguchi K, Ochiai M, Sakai Y, Doi T, Suzuki K, Inoue T, Mizukami T, Nakamura K, Takada H, Ohga S. Pediatr Blood Cancer. 2024 Mar;71(3):e30809.
- 4) STIM-mediated calcium influx regulates maintenance and selection of germinal center B cells. Yada Y, Matsumoto M, Inoue T, Baba A, Higuchi R, Kawai C, Yanagisawa M, Kitamura D, Ohga S, Kurosaki T, Baba Y. J Exp Med. 2024 Jan 1;221(1):e20222178.
- 5) *Williamsia muralis* bacteraemia in a patient

- with Fanconi anaemia after haematopoietic cell transplantation. Sonoda M, Motomura Y, Ishimura M, Kanno S, Kiyosuke M, Ohga S. Access Microbiol. 2023 Dec 4;5(12):000679.v3.
- 6) Split Immunological Reconstitution in a NEMO-Deficient Male with Incontinentia Pigmenti and Immunodeficiency. Sonoda M, Ishimura M, Ogata R, Oda H, Ohga S. J Clin Immunol. 2023 Nov;43(8):1743-1746.
 - 7) Heterogeneity and mitochondrial vulnerability configure the divergent immunoreactivity of human induced microglia-like cells. Yonemoto K, Fujii F, Taira R, Ohgidani M, Eguchi K, Okuzono S, Ichimiya Y, Sonoda Y, Chong PF, Goto H, Kanemasa H, Motomura Y, Ishimura M, Koga Y, Tsujimura K, Hashiguchi T, Torisu H, Kira R, Kato TA, Sakai Y, Ohga S. Clin Immunol. 2023 Oct;255:109756.
 - 8) POT1a deficiency in mesenchymal niches perturbs B-lymphopoiesis. Nakashima K, Kunisaki Y, Hosokawa K, Gotoh K, Yao H, Yuta R, Semba Y, Nogami J, Kikushige Y, Stumpf PS, MacArthur BD, Kang D, Akashi K, Ohga S, Arai F. Commun Biol. 2023 Sep 29;6(1):996.
 - 9) Human RELA dominant-negative mutations underlie type I interferonopathy with autoinflammation and autoimmunity. Moriya K, Nakano T, Honda Y, Tsumura M, Ogishi M, Sonoda M, Nishitani-Isa M, Uchida T, Hbibbi M, Mizoguchi Y, Ishimura M, Izawa K, Asano T, Kakuta F, Abukawa D, Rinchai D, Zhang P, Kambe N, Bousfiha A, Yasumi T, Boisson B, Puel A, Casanova JL, Nishikomori R, Ohga S, Okada S, Sasahara Y, Kure S. J Exp Med. 2023 Sep 4;220(9):e20212276.
 - 10) Neonatal intestinal obstruction in Hoyerai l-Hreidarsson syndrome with novel RTEL1 variants. Tobai H, Endo M, Ishimura M, Moriya K, Yano J, Kanamori K, Sato N, Amanum a F, Maruyama H, Muramatsu H, Shibahara J, Narita M, Fumoto S, Peltier D, Ohga S. Pediatr Blood Cancer. 2023 Jun;70(6):e30250. doi: 10.1002/pbc.30250. Epub 2023 Feb 13.

2. 学会発表

- 1) STIM-mediated store-operated calcium entry regulates positive selection and affinity maturation of germinal center B cells. Yutaro Yada, Masanori Matsumoto, Shouichi Ohga, Tomohiro Kurosaki, Yoshihiro Baba. April 2024 The 7th Annual Scientific Meeting of JSIAD
- 2) Pretransplant ribavirin and interferon- α therapy for rhinovirus interstitial pneumonia in a RAG1-deficient infant; against respiratory viral infection of HCT. Nobutaka Harada, Motoshi Sonoda, Masataka Ishimura, Katsuhide Eguchi, Keishiro Kinoshita, Wakato Matsuoka, Yoshitomo Motomura, Noriyuki Kaku, Naoki Kawaguchi, Takami Takeuchi, Shouichi Ohga. March 2024 A

A(8)別添 4

PSID-JSIAD Congress

3) 先天性溶血性貧血に対する造血細胞移植-Hydroxyurea単剤によるpreconditioningの有用性-
足立 俊一、江口 克秀、石村 匡崇、朴 崇娟、木下 恵志郎、矢田 裕太郎、園田 素史、中川 慎一郎、白山 理恵、高畑 靖、菅野 仁、大賀 正一
2024年3月第46回日本造血・免疫細胞療法学会総会・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