

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

36 から 43 に掲げるもののほかの、白血球機能異常に関する研究
GATA2 欠損症、CSF2RA 欠損症・CSF2RB 欠損症

研究分担者	西小森 隆太	久留米大学小児科学講座
研究協力者	満尾 美穂	久留米大学小児科学講座
研究協力者	後藤 憲志	久留米大学小児科学講座
研究協力者	田中 征治	久留米大学小児科学講座
研究協力者	日吉 祐介	久留米大学小児科学講座
研究協力者	北城 恵史郎	久留米大学小児科学講座

研究要旨

原発性免疫不全症候群は免疫系疾患の遺伝性疾患である。今回、食細胞機能不全症及び欠損症のうち「36 から 43 に掲げるもののほかの、白血球機能異常」に属する GATA2 欠損症、CSF2RA 欠損症・CSF2RB 欠損症についてガイドラインの改訂をおこなった。それぞれの疾患の CQ (GATA2 欠損症：2、CSF2RA 欠損症・CSF2RB 欠損症：1) に対する推奨文を提案、ガイドライン案を作成して班会議にて検討した。稀少疾患ではあるが、いずれも診療上重要な疾患で、症例の集積によるエビデンス構築が重要である。

A. 研究目的

原発性免疫不全症は易感染性を中心とする遺伝性免疫異常症を中心とする疾患群である。近年、上記疾患群に加え、自己免疫現象、炎症を主病態とする疾患群が含まれるようになり、Inborn errors of immunity という疾患概念でとらえられている。

今回、既作成ガイドラインのうち 5 年経過した、食細胞機能不全症及び欠損症「36 から 43 に掲げるもののほかの、白血球機能異常」に属する GATA2 欠損症、CSF2RA 欠損症・CSF2RB 欠損症についてガイドラインの改訂をおこなった。

B. 研究方法

新規に同定された疾患、原因遺伝子についての文献を集積、その病態、臨床所見、治療等について情報を集積、診療ガイドライン原案を作成した。さらに同ガイドラインについて班会議(2024年2月9日)にて討議を行い、修正を行った。

(倫理面への配慮)

患児及びその家族の遺伝子解析の取扱に際しては、“人を対象とする生命科学・医学系研究

に関する倫理指針”及び文部科学省研究振興局長通知に定める細則に沿って、提供者その家族血縁者その他の関係者の人権及び利益の保護について、十分配慮しながら研究する。今回の研究では患者臨床情報、検体を用いることはなかった。

C. 研究結果

GATA2欠損症ガイドラインの改訂では、前回と同じ2つのCQ(CQ1: GATA2欠損症において感染予防としての免疫グロブリン補充療法の推奨は? CQ2: GATA2欠損症に対して造血細胞移植の推奨は?)を取り上げ、Systematic Review後、重要な文献から推奨文案を作成した。GATA2欠損症に合併する臨床所見において類似する疾患群(メンデル遺伝型マイコバクテリウム易感染症、疣贅状表皮発育異常症、B細胞欠損症、単球減少症、樹状細胞欠損症、複合免疫不全症、肺胞蛋白症、難聴、リンパ浮腫症、骨髄不全症候群、胚異常による免疫不全症を素地とする悪性腫瘍)を取り上げ、遺伝子検査による鑑別ができるよう記載した。またフォローアップ指針において、血液疾患の合併のモニタリング、HPV感染症への対応、非定型抗酸菌易

A(8)別添4

感染性にたいする予防投与などを追記した。

CSF2RA欠損症・CSF2RB欠損症ガイドラインの改訂では新たに、CQ：CSF2RA欠損症・CSF2RB欠損症に対する全肺洗浄の推奨は？を取り上げSR後推奨文案を作成した。鑑別すべき疾患として先天性肺胞蛋白症、抗GM-CSF抗体による自己免疫性肺胞蛋白症、続発性肺胞蛋白症、について記載した。また全肺洗浄以外の治療として、肺移植、造血細胞移植についても言及した。

各疾患に対する診療ガイドラインとして、疾患背景、病因・病態、臨床像と重症度分類、診断、治療、フォローアップ指針、診断上注意すべき点、予後、成人期の課題、社会保障、について記載、報告した。

D. 考察

GATA2欠損症では、症例の蓄積とともに易感染性対策がより具体的に記載された。また、骨髄不全症候群・AMLなどの血液悪性疾患合併に伴う分子病態的な知見が増えたが、モニタリングについてのコンセンサスは未報告でその形成が待ち望まれる。

CSF2RA欠損症・CSF2RB欠損症では報告症例が未だ少なく、有効な治療として全肺洗浄が報告されている。近年、肺移植のみでは肺胞蛋白症再燃することが報告されているが、造血細胞移植で良好な結果がえられた症例報告が存在する。ただし、まだ症例数が限られており、今後の症例集積がまたれる。

E. 結論

食細胞機能不全症及び欠損症のうち「36から43に掲げるもののほかの、白血球機能異常」に属するGATA2欠損症、CSF2RA欠損症・CSF2RB欠損症についてガイドラインの改訂をおこなった。稀少疾患であり、さらなる症例の集積によるエビデンスの構築が期待される。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Andou M, Tominaga M, Nishikomori R, Gotou K, Komatsu N, Matsuoka M, Kawayama T, Hoshino T. A Case of STAT1 Mutations in Chronic Mucocutaneous Candidiasis Diagnosed in an Adult. Intern Med. 2023.
- 2) Hojo K, Furuta T, Komaki S, Yoshikane Y, Kikuchi J, Nakamura H, Ide M, Shima S, Hiyoshi Y, Araki J, Tanaka S, Ozono S,

Yoshida A, Nobusawa S, Morioka M, Nishikomori R. Systemic inflammation caused by an intracranial mesenchymal tumor with a EWSR1::CREM fusion presenting associated with IL-6/STAT3 signaling. Neuropathology. 2023;43(3):244-251.

- 3) Kuchitsu Y, Mukai K, Uematsu R, Takaada Y, Shinojima A, Shindo R, Shoji T, Hamano S, Ogawa E, Sato R, Miyake K, Kato A, Kawaguchi Y, Nishitani-Isa M, Izawa K, Nishikomori R, Yasumi T, Suzuki T, Dohmae N, Uemura T, Barber GN, Arai H, Waguri S, Taguchi T. STING signalling is terminated through ESCRT-dependent microautophagy of vesicles originating from recycling endosomes. Nat Cell Biol. 2023;25(3):453-466.
- 4) Maeda A, Tsuchida N, Uchiyama Y, Horita N, Kobayashi S, Kishimoto M, Kobayashi D, Matsumoto H, Asano T, Migita K, Kato A, Mori I, Morita H, Matsubara A, Marumo Y, Ito Y, Machiyama T, Shirai T, Ishii T, Kishibe M, Yoshida Y, Hirata S, Akao S, Higuchi A, Rokutanda R, Nagahata K, Takahashi H, Katsuo K, Ohtani T, Fujiwara H, Nagano H, Hosokawa T, Ito T, Haji Y, Yamaguchi H, Hagino N, Shimizu T, Koga T, Kawakami A, Kageyama G, Kobayashi H, Aoki A, Mizokami A, Takeuchi Y, Motohashi R, Hagiyaama H, Itagane M, Teruya H, Kato T, Miyoshi Y, Kise T, Yokogawa N, Ishida T, Umeda N, Isogai S, Naniwa T, Yamabe T, Uchino K, Kanasugi J, Takami A, Kondo Y, Furuhashi K, Saito K, Ohno S, Kishimoto D, Yamamoto M, Fujita Y, Fujieda Y, Araki S, Tsushima H, Misawa K, Katagiri A, Kobayashi T, Hashimoto K, Sone T, Hidaka Y, Ida H, Nishikomori R, Doi H, Fujimaki K, Akasaka K, Amano M, Matsushima H, Kashino K, Ohnishi H, Miwa Y, Takahashi N, Takase-Minegishi K, Yoshimi R, Kirino Y, Nakajima H, Matsumoto N. Efficient detection of somatic UBA1 variants and clinical scoring system predicting patients with variants in VEXAS syndrome. Rheumatology (Oxford). 2023.

A(8)別添4

- 5) 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. Human RELA dominant-negative mutations underlie type I interferonopathy with autoinflammation and autoimmunity. *J Exp Med*. 2023;220(9).
 - 6) Ono R, Tsumura M, Shima S, Matsuda Y, Gotoh K, Miyata Y, Yoto Y, Tomomasa D, Utsumi T, Ohnishi H, Kato Z, Ishiwada N, Ishikawa A, Wada T, Uhara H, Nishikomori R, Hasegawa D, Okada S, Kanegane H. Novel STAT1 Variants in Japanese Patients with Isolated Mendelian Susceptibility to Mycobacterial Diseases. *J Clin Immunol*. 2023;43(2):466-478.
 - 7) Luca D, Lee S, Hirota K, Okabe Y, Uehori J, Izawa K, Lanz AL, Schütte V, Sivri B, Tsukamoto Y, Hauck F, Behrendt R, Roers A, Fujita T, Nishikomori R, Lee-Kirsch MA, Kato H. Aberrant RNA sensing in regulatory T cells causes systemic autoimmunity. *Sci Adv*. 2024;10(9):eadk0820.
 - 8) Miyamoto T, Izawa K, Masui S, Yamazaki A, Yamasaki Y, Matsubayashi T, Shiraki M, Ohnishi H, Yasumura J, Kawabe T, Miyamae T, Matsubara T, Arakawa N, Ishige T, Takizawa T, Shimbo A, Shimizu M, Kimura N, Maeda Y, Maruyama Y, Shigemura T, Furuta J, Sato S, Tanaka H, Izumikawa M, Yamamura M, Hasegawa T, Kaneko H, Nakagishi Y, Nakano N, Iida Y, Nakamura T, Wakiguchi H, Hoshina T, Kawai T, Murakami K, Akizuki S, Morinobu A, Ohmura K, Eguchi K, Sonoda M, Ishimura M, Furuno K, Kashiwado M, Mori M, Kawahata K, Hayama K, Shimoyama K, Sasaki N, Ito T, Umebayashi H, Omori T, Nakamichi S, Dohmoto T, Hasegawa Y, Kawashima H, Watanabe S, Taguchi Y, Nakaseko H, Iwata N, Kohno H, Ando T, Ito Y, Kataoka Y, Saeki T, Kaneko U, Murase A, Hattori S, Nozawa T, Nishimura K, Nakano R, Watanabe M, Yashiro M, Nakamura T, Komai T, Kato K, Honda Y, Hiejima E, Yonezawa A, Bessho K, Okada S, Ohara O, Takita J, Yasumi T, Nishikomori R. Clinical Characteristics of Cryopyrin-Associated Periodic Syndrome and Long-Term Real-World Efficacy and Tolerability of Canakinumab in Japan: Results of a Nationwide Survey. *Arthritis Rheumatol*. 2024.
 - 9) 西小森隆太, 井手水紀, 田中征治. 【SLEとAAVの新展開】SLEと先天性免疫異常症・腎と透析. 2023;94(6):892-897. DOI : 10.24479/kd.0000000767
2. 学会発表
 - 1) 東陽三, 向井純平, 日吉祐介, 荒木潤一郎, 田中征治, 西小森隆太, 山下裕史朗. 抗原凝集抗体で診断した腸管出血性大腸菌 0121 感染に伴う溶血性尿毒症症候群 (HUS). 第 126 回日本小児科学会学術集会. 2023. 4. 14-16 (東京)
 - 2) 白木真由香, 三輪友紀, 門脇紗織, 井澤和司, 八角高裕, 西小森隆太, 大西秀典. A20 ハプロ不全症に関する全国疫学調査. 第 126 回日本小児科学会学術集会. 2023. 4. 14-16 (東京)
 - 3) 日衛嶋栄太郎, 仁平寛士, 新井勝大, 工藤孝広, 岩間達, 水落建輝, 十河剛, 梶恵美里, 清水泰岳, 竹内一朗, 伊藤夏希, 安田亮輔, 乾あやの, 恵谷ゆり, 西小森隆太, 八角高裕, 井澤和司, 滝田順子. 小児潰瘍性大腸炎の診断における Integrin $\alpha v \beta 6$ 自己抗体の有用性に関する多施設共同研究. 第 126 回日本小児科学会学術集会. 2023. 4. 14-16 (東京)
 - 4) 栗屋智就, 齋藤潤, 西小森隆太, 萩原正敏. iPS 細胞由来ミクログリアを用いた Aicardi-Goutieres 症候群の中樞神経免疫病態の解析. 第 65 回日本小児神経学会学術集会. 2023. 5. 25-27 (岡山)
 - 5) 大植啓史, 日衛嶋栄太郎, 井澤和司, 宮本尚幸, 仁平寛士, 本田吉孝, 山本修司, 樋口浩和, 山東奈津子, 岩田直也, 荻野諒, 平田惟子, 西谷真彦[伊佐], 中長摩利子, 西小森隆太, 八角高裕, 滝田順子. A20 ハプロ不全症に合併する炎症性腸疾患 3 例の臨床的特徴に関する検討. 第 50 回日本小児栄養消化器肝臓学会学術

A(8)別添4

集会. 2023. 10. 20-22 (宮城)

- 6) 日衛嶋栄太郎, 仁平寛士, 村本雄哉, 新井勝大, 工藤孝広, 岩間達, 水落建輝, 十河剛, 梶恵美里, 清水泰岳, 竹内一郎, 伊藤夏希, 安田亮輔, 乾あやの, 恵谷ゆり, 西小森隆太, 八角高裕, 井澤和司, 塩川雅広, 滝田順子. 小児潰瘍性大腸炎の診断における Integrin $\alpha v \beta 6$ 自己抗体の有用性に関する多施設共同研究. 第 50 回日本小児栄養消化器肝臓学会学術集会. 2023. 10. 20-22 (宮城)
- 7) 三宅淳, 島さほ, 屋宮清仁, 後藤憲志, 西小森隆太. CYBB 遺伝子完全欠損から XK 遺伝子欠損を疑い McLeod 症候群を診断しえた X 連鎖性慢性肉芽腫症の乳児例. 第 55 回日本小児感染症学会総会・学術集会. 2023. 11. 25-26. (名古屋)
- 8) 金兼弘和, 遠藤明史, 岡田賢, 大西秀典, 石村匡崇, 西小森隆太, 村松秀城, 和田泰三, 今井耕輔, 野々山恵章, 久我敦, 坂本航, Russo-Schwarzbaum Sharon, Chu Liang-Hui, McCoy Barbara, Li Zhaoyang, Yel Leman. 第55回日本小児感染症学会総会・学術集会. 2023. 11. 25-26. (名古屋)

G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

2. 実用新案登録

3. その他

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