

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

IKAROS 異常症

研究代表者	森尾 友宏	東京医科歯科大学発生発達病態学分野
研究分担者	金兼 弘和	東京医科歯科大学小児地域成育医療学講座
研究協力者	山下 基	理化学研究所生命医科学研究センター 免疫転写制御研究チーム 東京医科歯科大学発生発達病態学分野
研究協力者	星野 顕宏	東京医科歯科大学発生発達病態学分野

研究要旨

IKAROS 異常症は、胚細胞系列におけるヘテロ接合性の *IKZF1* 遺伝子の異常により引き起こされる先天性免疫異常症である。機能喪失型バリエーションは B 細胞欠損症や分類不能型免疫不全症を引き起こし、機能獲得型バリエーションは免疫調節障害をきたす。IKAROS 異常症の報告例から臨床的特徴、治療内容についてまとめ、クリニカルクエスション、診療ガイドラインの改訂を行なった。

A. 研究目的

IKAROS は血液細胞の分化を司るマスター転写因子の IKAROS 異常症は、*IKZF1* 遺伝子の胚細胞系列のヘテロ接合性機能喪失・獲得型バリエーションによって引き起こされる常染色体顕性遺伝形式を示す先天性免疫異常症である。

2012 年に汎血球減少症を呈した乳児例に *IKZF1* 遺伝子のヘテロ接合性機能喪失型バリエーションが同定・報告され、その後分類不能型免疫不全症や B 細胞欠損症の原因として報告が相次いだ。また、近年 DNA 結合能の増強するヘテロ接合性機能獲得型バリエーションが自己免疫、アレルギー、形質細胞増多症を主徴とする患者に同定された。報告例が増えるにつれて臨床症状の多彩さや遺伝子異常のタイプと特徴的な臨床症状の関連も徐々に

に明らかになっている。

本研究の目的は、これまでの報告例をもとに病態、臨床経過、治療介入の内容を検討し、IKAROS 異常症を疑う場合の診断の手順、IKAROS 異常症と診断された患者の治療・管理に有用となるガイドラインの策定を行うことである。

B. 研究方法

IKAROS 異常症に関する論文検索を行い、臨床症状、検査所見、遺伝子変異と表現型の相関、治療内容に関してまとめた。

また、これまでの報告例を参考に診断、治療上、問題になりうる点を抽出し、クリニカルクエスション及びその回答の改訂を行なった。

（倫理面への配慮）

本研究は、患者検体は用いずに行われた。

C. 研究結果

本研究によりIKAROS異常症の臨床的特徴の多彩さが明らかとなった。

機能喪失型バリエーションによるIKAROS異常症における易感染性は、他の抗体産生不全症と同様に気道感染症が高率に見られることが特徴である。一方で、IKAROS^{N159}のミスセンスバリエーションを有する患者は、ニューモシス肺炎などの日和見感染を合併することが多く複合免疫不全と考えられる。汎血球減少を呈する症例もみられる。また、自己免疫疾患や造血器腫瘍が一部の症例に合併する。

機能獲得型バリエーションによるIKAROS異常症はアレルギー、自己免疫疾患、形質細胞増殖症の合併が半数以上の患者にみられる。アレルギー、形質細胞増殖症は機能喪失型バリエーションを有する患者にはみられない特徴的な徴候である。機能獲得型バリエーションによるIKAROS異常症患者にも、B細胞減少、低ガンマグロブリン血症や易感染性や造血器腫瘍の発生も観察されている。

IKAROS異常症は不完全浸透を示す疾患であり、無症候性のキャリアも存在する。また、無症候性であってもリンパ球サブセットの異常や低ガンマグロブリン血症を示す症例も散見される。

IKAROS異常症の治療の基本は、低免疫グロブリン血症に対する免疫グロブリン補充療法である。目標とするIgGトラフ値は、他の交代産生不全症に準じ、700 mg/dL以上とするが、有効な感染合併予防が得られるトラフ値は患者によって異なり、個々の症例で検討すべきである。複合免疫不全症を呈し、重症感染を繰り返す場合や骨髓不全を来した症例には根治的治療として造血細胞移植が施行されているが、これらの免疫異常・造血異常は自然回復する例もあり適応には注意が必要と考えられる。

本研究の内容は、班会議（「原発性免疫不全症候群の全国診療体制確立、移行医療体制構築、診療ガイドライン確立に関する研究」）において発表し、改善点の議論を行った。

D. 考察

本ガイドラインは、作成時点での異常症の報告を網羅し臨床的特徴や治療内容をまとめているが、IKAROS異常症の報告は相次いでおり今後も症例の蓄積と臨床的・免疫学的特徴の解析が望まれる。特にIKAROS異常症の長期予後に関しては未解明な部分も多く今後の報告・解析が重要である。

E. 結論

IKAROS異常症の疾患概念、分子病態、臨床所見、検査所見、診断基準と鑑別診断の進め方、合併症、重症度分類、治療・管理指針、予後と成人期の課題、診療上注意すべき点、クリニカルエクステンションを含めたガイドラインを改訂した。

F. 研究発表

現時点では未定

G. 知的財産権の出願・登録状況

現時点では未定