

論文の内容の要旨

1 目的

樹状細胞(DC)は、自然免疫と獲得免疫の橋渡しをしている重要な細胞であるが、最近までその欠損を伴う、原発性免疫不全症(PID)は見いだされていなかった。原因不明の B 細胞および NK 細胞欠損症例が散見されることから、成熟 NK 細胞の分化、維持に重要な IL-15 の産生を主として担う DC の欠損がそれらの患者の背景にある可能性を考え、PID 患者で樹状細胞を測定し DC 欠損症を同定することとした。

2 対象並びに方法

研究はヒト検体を用いるため、防衛医科大学校倫理委員会の承認（受付番号 1095「原発性免疫不全症の早期診断法の確立に関する研究」）（受付番号 1143「原発性免疫不全症の早期診断法の確立に関する研究」）を得て実施した。検体採取に際しては、対象者もしくはその保護者に研究内容を文書と口頭により説明し、署名と同意を得た。2010 年 2 月から当科に紹介のあった国内 PID 患者 181 例を対象として検討した。このうち、6 例で Myeloid DC(mDC)および Plasmacytoid DC(pDC)完全欠損症を同定し、そのうちの同意を得られた 2 例で Exome 解析を行った。疾患責任遺伝子を同定後、同様の表現型を示す国内患者で T-cell receptor excision circles(TREC), signal joint kappa-deleting recombination excision circles(sjKREC)解析、およびリンパ球分画の測定、T 細胞機能解析を行った。

3 成績

国内 PID 患者 181 例を対象として検討した。このうち 6 例で Myeloid DC(mDC), Plasmacytoid DC(pDC)欠損症を同定し、Exome 解析により GATA2 遺伝子変異を同定した。さらに、PID 患者の前方視的データベース PIDJ(Primary Immuno-deficiency Database in Japan)から患者を集積し、国内で 12 名の GATA2 異常症患者を解析した。

GATA2 異常症患者の感染歴では、3 名は水痘の重症感染の罹患を契機に PID を疑われ診断に至った。また、5 名では非定型抗酸菌の感染を認めた。2 名が重症サルモネラ腸炎に罹患し、1 名の患者はノカルジア肺炎ならびにクリプトコッカス髄膜炎に罹患していた。12 名中 10 名で myelodysplastic syndrome(MDS)を合併し、そのうち 9 名で免疫不全あるいは MDS の進行のため造血幹細胞移植が行われた。移植未施行の 3 名は、1 例が死亡、2 例で重症感染症の既往を認めた。

GATA2 異常症患者では、TREC, sjKREC の低下を認め ($P < 0.001$)、樹状細胞以外にも、B 細胞、NK 細胞、単球分画の減少を認めた。T 細胞は存在したが、CD4/CD8 比は低下していた。また、CD4⁺CD45RA⁺naïve T 細胞率は、GATA2 異常症患者では正常であった ($P = 0.10$) が、naïve T 細胞の中でも特に幼弱な CD4⁺CD45RA⁺CD31⁺thymic naïve T 細胞の減少を認めていた ($P < 0.001$)。次いで、GATA2 異常症患者の CD4 陽性 T 細胞のサイトカイン産生能を解析したところ IL-4, IL-17A の産生低下を見出した ($P = 0.004$, $P = 0.017$)。

4 考 察

GATA2 は、成体型造血において未分化前駆細胞の増殖に必須の転写因子であるが、樹状細胞欠損症の疾患責任遺伝子であることを Exome 解析から独自に見出した。

その臨床症状に関わらず、B 細胞、NK 細胞、DC の減少を認め、TREC、sjKREC は低値で T 細胞新生能、B 細胞新生能障害を認めた。

末梢血中の T 細胞は存在したが、TREC が低値かつ naïve T 細胞率が正常であるのは、GATA2 異常症で特徴的な所見であった。この乖離の原因として、GATA2 異常症患者では TREC を多く含む thymic naïve T 細胞が著明に減少していることが考えられた。

これらの結果、GATA2 遺伝子異常自体による T 細胞の成熟障害、もしくは抗原提示細胞の欠損による CD45RO⁺ memory T 細胞への分化障害の可能性が考えられた。

5 結 論

原発性免疫不全症患者の未診断例から樹状細胞欠損症を同定し、その疾患責任遺伝子として GATA2 遺伝子を同定した。

そこで、他の GATA2 異常症と診断されている患者を調べたところ、水痘重症感染や抗酸菌、真菌感染等の免疫不全症状、血液造血器腫瘍の発症から、根治的治療として造血幹細胞移植を必要とした。免疫不全の原因として、B 細胞、NK 細胞、単球、DC といった免疫担当細胞の欠損に加え、T 細胞では TREC 低値、thymic naïve T 細胞の減少を認め、T 細胞の分化異常を認めた。また、CD4⁺ T 細胞では、IL-4、IL-17 産生細胞が減少し、T 細胞の成熟障害が示唆された。