

- 第X章 免疫不全症 139
- X-1) 重症複合免疫不全症 140
- X-2) X連鎖リンパ増殖性 142
- X-3) 高IgE症候群 144
- X-4) 慢性粘膜皮膚カンジダ症 146
- X-5) マイコバクテリア易感染性疾患 148
- X-6) 自然免疫系の不全症 150
- X-7) 自己炎症性疾患／周期性発熱症候群 152
- X-8) AIDS における免疫異常 154

● 原発性免疫不全症は、300以上の遺伝子以上がわかっているが、そのうち自己炎症性疾患あるいは周期性発熱症候群は、周期的に発熱を反復する疾患で、IL-1 β の分泌・制御に関わるNLRP3, pyrin, IL-1RaやTNF- α の制御をするTNFレセプターなどの遺伝子異常が原因として挙げられている。

● 続発性免疫不全症の代表は、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）によるAIDS。普遍的なものには抗悪性腫瘍薬や免疫抑制薬、放射線照射によるものや、栄養障害（蛋白エネルギー栄養障害など）、糖尿病なども原因となる。麻疹でも細胞性免疫が低下する。

● 重症複合免疫不全症（複合とは古典的意味で細胞性も体液性もと言う意味）の一つRAG遺伝子(B細胞レセプター、T細胞レセプター両方の遺伝子再編成において、最初のDNA切断に関わる酵素を支配している遺伝子)の異常は、抗原レセプターの生成不全をもたらし、B細胞とT細胞欠損の原因となるばかりか、さまざまな免疫異常の原因となる。こういった遺伝子のうち、adenosine deaminase 酵素の遺伝子異常は、遺伝子治療が最初に北大小児科で行われた。

● 図にはSLAM(signaling lymphocytic activating molecule)のファミリー(SLAMなど)は、リンパ球やマクロファージ、樹状細胞の機能制御に重要な働きをしている(図1)。図の右はEBウイルスが感染したときのシグナル伝達で、そのうちSAP(x-linked gene)が欠損するとX連鎖リンパ増殖性症候群となる。つまり重症のEBウイルス感染症となる。

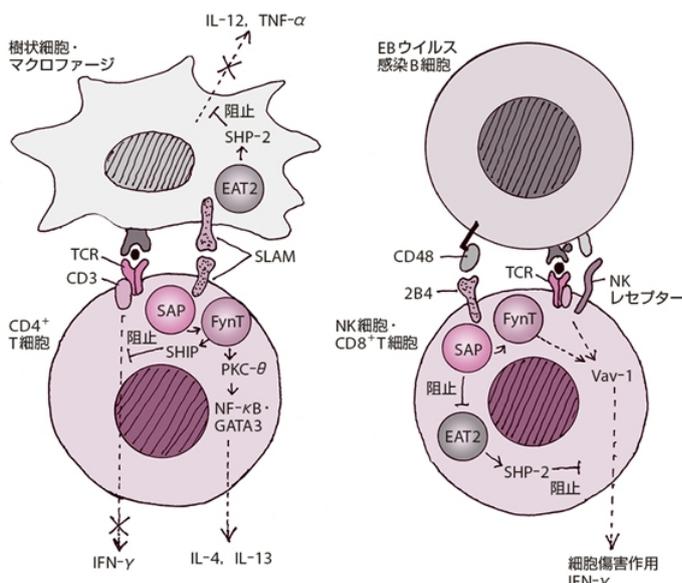


図1 リンパ球活性化におけるSLAMファミリー、SAP、EAT2の役割

SLAMへの刺激はCD4⁺T細胞のIL-4の産生を高めIFN- γ の産生を抑える(左)。SAPが欠損するとIFN- γ の過剰産生とIL-4の産生不全が生じる。2B4がEBウイルス感染細胞上のCD48に反応するとNK細胞、キラーT細胞の活性が高まる(右)。SAPが欠損するとそれが損なわれる

● 高IgE症候群は血清IgE量が2,000IU/mL以上ときわめて高い値を示し、アトピー性皮膚炎とブドウ球菌による皮膚・肺の化膿症を反復する疾患である。STAT3やTyk2の遺伝子異常が明らかにされたが、前者のものは、別にjob症候群と呼ばれている。機序は、Th17細胞活性の異常である。Th17は、IL-6とTGF- β との作用を受けることによって分化するが、このものは、線維芽細胞、血管内皮細胞、上皮細胞、マクロファージなどから好中球の生成を導く造血因子G-CSF、GM-CSF、好中球遊走のケモカインCXCL群、好中球活性化のサイトカイン

IL-1 β 、INF- α 、IL-22と一緒に上皮細胞から抗菌ペプチド β -defensin、RegIIIなどを産生するなど細菌防御に重要だからである。

- 高IgE症候群でアトピー性皮膚炎が生じる理由としては、次のようなことが考えられる。IgEへのスイッチはIL-12、IFN- γ およびIL-21によって抑制されるのであるが、T細胞・NK細胞からのIFN- γ の産生を誘導するIL-12の作用が働かず、IFN- γ の産生が悪いこと、またIL-21レセプターやIL-12レセプターからのシグナルが伝わらないことである。

- 皮膚や粘膜局所でのカンジダの防御には、菌膜のペプチドグリカンを破壊するRegIII (regenerating III) , 菌膜の透過性を高める β -defensin, 菌の鉄利用を阻害するlactoferrin, lipocalinなどの抗菌ペプチドが重要で、これらの抗菌ペプチドはIL-17やIL-22が作用することによって上皮細胞から産生される。さらに、一旦皮膚を通ると今度はマクロファージや好中球がそれをとらえ、細胞内で活性酸素 (reactive oxygen species ; ROS) , 酸化窒素 (nitrogen oxide ; NO) およびその誘導物 (reactive nitrogen intermediate ; RNI) などで殺菌して処理する。M ϕ だと表面のPRRがカンジダの β グルカンに反応すると消毒が行われる。ところが、IL-17, IL-22, dectin-1などの関与が考えられているのであるが、慢性粘膜皮膚カンジダ症の成因としてそれらの欠陥が言われている。

- マイコバクテリア (結核菌, 非定型抗酸菌, BCG菌) , サルモネラ, リステリアなどは、マクロファージなどの細胞質に直接侵入したり、食胞から細胞質へ逃れたりして、細胞内で生存し続け、増殖するような性質を持つ細菌である。M ϕ はIFN- γ で活性化を受け、NOなどで殺菌するが、IFN- γ はIL12の誘導が必要。これらのようにさまざまな相互作用が必要なところに、IL-12レセプター欠損症、IFN- γ レセプター欠損症、シグナル伝達不全をもたらすSTAT1欠損症などで、マイコバクテリア易感染性を生じる。この状態の疾患をメンデル性(Mendel 遺伝をすることで、)マイコバクテリア易感染性疾患 (Mendelian susceptibility to mycobacterial disease ; MSMD)

- 病原体に普遍的な物質PAMPsに対応するPRRでの反応は、自然免疫での中核。中でもTLRは、マクロファージ・樹状細胞, 線維芽細胞, 上皮細胞などの活性化に重要である。

- 同様にIL-1レセプターからのsignal伝達の異常では、MyD88(IL-1レセプターからのシグナルを導く最初のアダプター分子)欠損症があり、これは肺炎球菌・ブドウ球菌など細菌に対する易感染性がみられる。

- 転写因子NF- κ B, AP-1などの炎症性サイトカインを導く分子の誘導に関するタンパク分子CARD9の欠損症では真菌の易感染性がみられる。

- 原発性免疫不全症の項でも触れた周期性発熱症候群 (periodic fever syndrome) では発熱・炎症をもたらすサイトカインIL-1 β が周期的に活性化される遺伝性の疾患であり、同様の疾患群は18以上報告されている。

- 細胞質の分子NLRP3 (cryopyrin)は、カスパーゼ1の活性化をもたらし、IL-1 β の分泌を導く。このようにカスパーゼ1の活性化を導く分子複合体をインフラマソーム (inflammasome) という。すなわち、遺伝子異常で生じた変異cryopyrinが自然にASCと重合しインフラマソームを形成することで発症する疾患群の一つである。

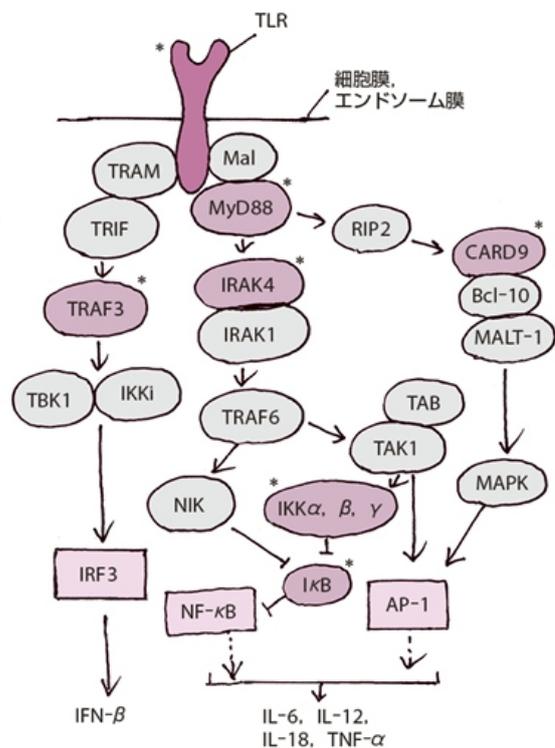


図1 TLRからのシグナル伝達 (TLR3ではMyD88系は関与しない)

*遺伝子異常で免疫不全症が発生

- その中で、NOD2 は菌由来のムラミルジペプチドに反応すると、転写因子 NF- κ B を活性化し炎症性サイトカインの産生をもたらすが、その遺伝子変異で NOD2 が自然に働き発症するのが Blau syndrome である。
- その中で TNF- α は炎症をもたらすサイトカインである。TNF レセプター I の遺伝子異常で、それが細胞膜に長くとどまり TNF- α に過剰に反応する疾患を、TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS) という。
- ヒト免疫不全ウイルス (human immunodeficiency virus ; HIV) は表面の糖蛋白 gp120 で CD4 と、gp4 で T 細胞ではケモカインレセプター CXCR4 と、マクロファージでは CCR5 と結合して、CD4⁺T 細胞、一部の CD4⁺マクロファージに感染する。CD4⁺T 細胞の HIV による障害の機序は大きく 6 つに分類されている。