

解禁日時:平成 28 年 12 月 6 日(火)午後 9 時(日本時間)

## プレス通知資料 (研究成果)



国立大学法人  
東京医科歯科大学

報道関係各位

平成 28 年 12 月 6 日

国立大学法人 東京医科歯科大学

「2つの新たな原発性免疫不全症: *TNFAIP3*変異による自己免疫性リンパ増殖症候群と  
*IKZF1*変異による自己免疫疾患を伴う無ガンマグロブリン血症を発見」  
—免疫不全症や自己免疫疾患の新規治療法開発への期待—

### 【ポイント】

- *TNFAIP3* 変異による自己免疫性リンパ増殖症候群と *IKZF1* 変異による自己免疫疾患を伴う無ガンマグロブリン血症の 2 つの新たな原発性免疫不全症を同定しました。
- 原因不明の原発性免疫不全症の患者さんの診断が可能となるとともに、最適な治療法選択への道が開かれました。
- 免疫不全症のみならず自己免疫疾患の病態解明と新規治療法開発への応用が期待できます。

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科発生発達病態学分野の森尾友宏教授と金兼弘和准教授、茨城県小児周産期地域医療学講座の高木正稔准教授、生涯免疫難病学講座の星野顕宏助教の研究グループは、京都大学大学院医学研究科腫瘍生物学講座、名古屋大学大学院医学系研究科小児科学講座、東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センターなどとの共同研究で、*TNFAIP3* 変異による自己免疫性リンパ増殖症候群と *IKZF1* 変異による自己免疫疾患を伴う無ガンマグロブリン血症の 2 つの新たな原発性免疫不全症を同定しました。この研究は文部科学省科学研究費補助金、厚生労働省科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）、AMED 診療の質を高める研究ならびに革新的な医薬品等の開発を促進させる研究などの支援のもとでおこなわれたもので、その研究成果はいずれも国際科学誌 *Journal of Allergy and Clinical Immunology* に、1 報は 2016 年 11 月 11 日に掲載され、もう 1 報は 2016 年 12 月 6 日午前 7 時（米国東部時間）にオンライン版で発表されます。

### 【研究の背景】

原発性免疫不全症は、細菌やウイルスの排除に重要な免疫系に、生まれつき何らかの問題がある病気の総称です。感染症にかかりやすいだけでなく、自己免疫疾患や悪性腫瘍を合併しやすいという特徴もあります。まれな病気ですが、適切な治療がなされないと、さまざまな感染症や合併症に罹患し、生命を脅かしたり、生活に支障をきたす障害を残す危険もあります。原発性免疫不全症の原因遺伝子はこれまで 300 種類以上が知られていますが、いまだに原因遺伝子が同定されていないものもたくさんありま

す。今回、原因不明の原発性免疫不全症の患者検体を用いて次世代シーケンサーによる全エクソーム解析を行い、新たに原因遺伝子を同定しました。

### 【研究成果の概要】

自己免疫性リンパ増殖症候群は自己免疫性汎血球減少とリンパ増殖を特徴とするまれな原発性免疫不全症です。そのほとんどは *FAS* 遺伝子あるいはその関連遺伝子の変異によって発症しますが、一部はいまだに原因不明です。今回、臨床的に自己免疫性リンパ増殖症候群と診断された1歳の男児において、全エクソーム解析を行ったところ、A20 をコードする *TNFAIP3* 変異が同定されました。A20 は NF- $\kappa$ B 経路を負に制御する分子ですが、この変異体によって NF- $\kappa$ B の活性が亢進していることが実験レベルで証明されました。最近、A20 欠損によって家族性ベーチェット病を始めとする家族性自己炎症性疾患が報告されていますが、A20 欠損による自己免疫性リンパ増殖症候群の発見は世界初です。

*IKZF1* 遺伝子によってコードされる Ikaros は造血に関わる重要な転写因子です。*IKZF1* の体細胞変異が急性リンパ性白血病の発症に関わることが明らかとなり、最近 *IKZF1* の生殖細胞変異による無ガンマグロブリン血症が報告されました。私たちは原因不明の無ガンマグロブリン血症や自己免疫疾患を発症している患者さんの原因遺伝子を全エクソーム解析などにより調べている過程で、6家系9例の患者で *IKZF1* の生殖細胞変異があることを同定しました。発症年齢は0-20歳（平均7.4歳）であり、8例ではB細胞欠損無ガンマグロブリン血症を呈していました。4例では免疫性血小板減少性紫斑病、IgA血管炎、全身性エリテマトーデスを含む自己免疫疾患を合併していました。汎血球減少が1例で認められました。すべての Ikaros 変異蛋白は DNA 結合能が低下し、細胞内で異常な局在を示しました。*IKZF1* の生殖細胞変異は B 細胞欠損と自己免疫を伴う新たな原発性免疫不全症であることが明らかとなりました。

### 【研究成果の意義】

*TNFAIP3* 変異と *IKZF1* 変異による原発性免疫不全症はすでに報告されていましたが、今回私たちが見つけた疾患は従来の疾患概念と異なるものであり、原発性免疫不全症の疾患概念の拡がりを示唆するデータです。またいずれも自己免疫疾患を合併しており、これらの疾患を解析することによって自己免疫疾患の病態解明や新たな治療法開発につながる成果と考えられます。

### 【問い合わせ先】

#### <研究に関すること>

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科

発生発達病態学分野 森尾 友宏（モリオ トモヒロ）

金兼 弘和（カネガネ ヒロカズ）

茨城県小児周産期地域医療学 高木 正稔（タカギ マサトシ）

生涯免疫難病学講座 星野 顕宏（ホシノ アキヒロ）

TEL : 03-5803- 6111 FAX : 03-5803- 0110

E-mail : tmorio.ped@tmd.ac.jp または hkanegane.ped@tmd.ac.jp

**<報道に関すること>**

東京医科歯科大学 広報部広報課

〒113-8510 東京都文京区湯島 1-5-45

TEL:03-5803-5833 FAX:03-5803-0272

E-mail:kouhou.adm@tmd.ac.jp