

報道関係各位

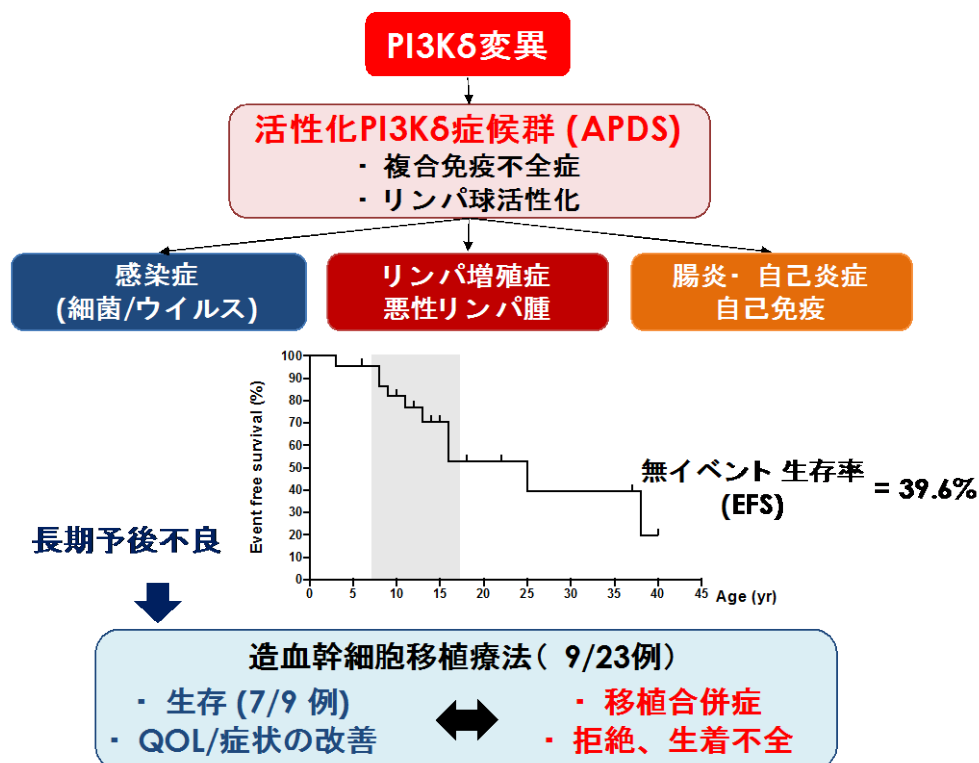
平成30年6月5日

国立大学法人 東京医科歯科大学

「 稀少な原発性免疫不全症“活性化PI3K δ 症候群 (APDS)”23例を診断・解析 」 — APDS患者に有効な治療法開発に貢献 —

【ポイント】

- 新規の原発性(遺伝性)免疫不全症“活性化 PI3K δ 症候群 (APDS)”を国内外の他施設と共同で23例診断し、その臨床症状・治療結果について詳細な解析を行いました。
- APDS患者の6割は成人期までに重篤な転帰を辿り、特に重篤な4割の患者で造血幹細胞移植療法を要していました。
- 造血幹細胞移植療法が本疾患に有効であり、根治治療として期待されることがわかりました。一方、現状の移植療法では高頻度の移植関連合併症や移植細胞の拒絶・生着不全が問題となることがわかりました。
- 本知見は APDS 患者の予後改善に多大な貢献を果たすものと期待されます。



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岡野翼と森尾友宏教授、茨城県小児・

周産期地域医療学分野の今井耕輔寄附講座准教授らの研究グループは、国内 20 施設(防衛医科大学校、京都大学、藤田保健衛生大学、北里大学、神奈川県立こども医療センター、大阪母子医療センター、近畿大学、東京都立小児総合医療センター、順天堂大学、滋賀医科大学、福島県立医科大学、長崎大学、国立成育医療研究センター、九州大学、東京医科大学、日本大学、名古屋大学、金沢大学、東千葉メディカルセンター、かずさ DNA 研究所)、国立台湾大学、パリ第 5 大学との共同研究で、計 23 例の免疫不全症“活性化 PI3K δ 症候群(APDS)”患者を診断し、多数例を用いた詳細な解析によって、その臨床経過や予後、治療成績を明らかにしました。この研究は文部科学省科学研究費補助金、厚生労働科学研究費補助金、公益財団法人難病医学研究財団、公益財団法人小児医学研究振興財団、公益財団法人川野小児医学奨学財団、日本学術振興会、米国 Jeffrey Modell Foundation(JMF:ジェフリー・モデル基金)、仏国国立研究基金 the French National Research Agency (ANR)の支援のもとでおこなわれたもので、その研究成果は、米国の医学専門雑誌Journal of Allergy and Clinical Immunology に、2018 年 5 月 17 日(米国東部時間)にオンライン版で発表されました。

【研究の背景】

活性化 PI3K δ 症候群(APDS)は 2016 年に同定された新規の原発性(遺伝性)免疫不全症であり、病原体の排除に重要なリンパ球の異常活性化をきたす病気です。当初、免疫不全症とリンパ増殖症を合併する症候群として報告されましたが、その詳細な臨床経過や自然予後、適切な治療方法などは明らかではありませんでした。従来、APDS 患者は他の多彩な患者群とともに“原因不明の免疫不全症”と暫定診断され治療が行われていましたが、リンパ球機能不全と異常活性化という相反する性質や悪性リンパ腫の合併のため、より治療に難渋する例があり、本疾患に適切な治療法の開発が望まれていました。さらに、本疾患は常染色体優性遺伝性疾患であり、一部に家族発症例もあるなど、先天性疾患の中では症例数が多いことが予想されました。

このような背景から、我々は“原因不明の免疫不全症”と診断されている患者群の中から APDS 症例を診断・抽出し、その臨床経過的特徴や治療経過、更には根治治療として期待される造血幹細胞移植療法の有効性や安全性について、後方視的な解析を試みました。

【研究成果の概要】

1) 23 例の APDS 患者を診断、免疫学的な特徴を同定

研究グループは、東京医科歯科大学小児科と防衛医科大学校小児科を受診した未診断の免疫不全症患者を対象に変異検索を行い 17 例の APDS 患者を診断し、さらに国内及び台湾の共同研究者の協力の元、計 23 例の大きな患者レジストリを作成することに成功しました。また、患者のリンパ球分画解析の結果、APDS 患者では移行 B 細胞・濾胞 T 細胞・形質芽細胞の増加、CD4 ヘルパー T 細胞の減少が特徴であることを同定し、これら細胞分画を含む詳細なリンパ球分画の解析は APDS の早期診断に有効であることがわかりました。

2) 臨床経過・予後の解明

患者リストの対象患者各主治医を対象に臨床経過の詳細なアンケート調査を行い、全ての APDS 患者が反復性気道感染症(肺炎・副鼻腔炎・中耳炎)・リンパ増殖症・腸炎の 3 主徴のいずれかを発症し、9 割の患者がそ

の複数を合併していました。臨床症状に非常に多様性があり、一部の軽症例の存在も明らかになりましたが、一方で、長期無イベント生存率(Event Free Survival; EFS) (造血幹細胞移植を要するような重篤な感染症・リンパ増殖症を発症せずに生存した確率)が30歳時点で39.6%と、およそ6割の患者が非常に重篤な経過を辿ることが明らかになりました。また、本邦においても1例悪性リンパ腫を発症していました。

3) 造血幹細胞移植療法の有効性・安全性を検討

特に重篤な9例に対して造血幹細胞移植療法が施行され、感染やリンパ増殖症・腸炎が全ての症例で改善し、7例が移植後生存していました。さらに、重篤な経過のため発育や思春期発来が遅れを合併していた2例ではそれら二次的な症状の改善も認め、QOL(quality of life; 生命の質)の改善にもつながりました。一方で、およそ9割の移植において移植関連合併症が問題となり、また4割の移植において移植細胞の拒絶・生着不全を発症していました。これらはAPDSに対する造血幹細胞移植療法に特徴的な問題点であり、今後さらに本疾患に最適化した移植療法の開発が望まれます。

【研究成果の意義】

従来、APDSを含む多くの免疫不全症患者は“原因不明の免疫不全症”と暫定診断され、疾患の全体像や予後が分からない中、対症的・随時的な治療が行われていました。そのような中、近年遺伝学的診断技術の進歩により多くの希少な遺伝子異常が同定されるようになり、その中でもAPDSは常染色体優性遺伝形式の比較的頻度の高い疾患として報告されました。実際に本研究において23例もの多くの患者がわずか短期間で集積され、本邦においてもまだ多くの未診断例がいるものと想定されます。APDS患者の予後をさらに改善するためにはその臨床像・治療への応答を明らかにし、より疾患特異的な治療を開発することが非常に重要であり、その一環として本研究は多大な貢献をすることが期待されます。

本研究グループはAPDS患者の検査的・臨床症状的特徴を明らかにしました。この成果はAPDSの早期診断、適切な、また長期的視点に立った治療介入を可能にします。さらに、根治的治療として造血幹細胞移植療法の有効性を示し、また現状の移植療法の問題点を明らかにしました。移植療法には選択する化学療法の強度や移植細胞の由来など多くの未確定要素が存在し、それらを原因遺伝子ごとに最適化することが治療成績の改善に重要です。今後、本研究で明らかにした問題点を改善する視点に立った前方視的な研究がなされ、特に、本疾患に有効性が期待されるmTOR阻害剤やAPDS原因遺伝子PI3K δ の特異的阻害剤の本疾患への適応を含めて、国際的な議論が進むものと期待されます。

【論文情報】

掲載誌: Journal of Allergy and Clinical Immunology

論文タイトル: Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Progressive Combined Immunodeficiency and Lymphoproliferation in Activated PI3K δ Syndrome Type 1

【研究者プロフィール】

今井 耕輔 Imai Kohsuke

東京医科歯科大学 茨城県小児・周産期地域医療学 寄附講座准教授

・研究領域

原発性免疫不全症

造血幹細胞移植(骨髄移植・臍帯血移植)

小児血液・免疫・腫瘍疾患



【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 氏名 岡野 翼 (オカノ ツバサ)

氏名 今井 耕輔 (イマイ コウスケ)

TEL:03-5803-5249 FAX:03-5803-5246

E-mail:kimai.ped@tmd.ac.jp

<報道に関すること>

東京医科歯科大学 総務部総務秘書課広報係

〒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