

報道関係各位

2021年7月14日

国立大学法人 東京医科歯科大学

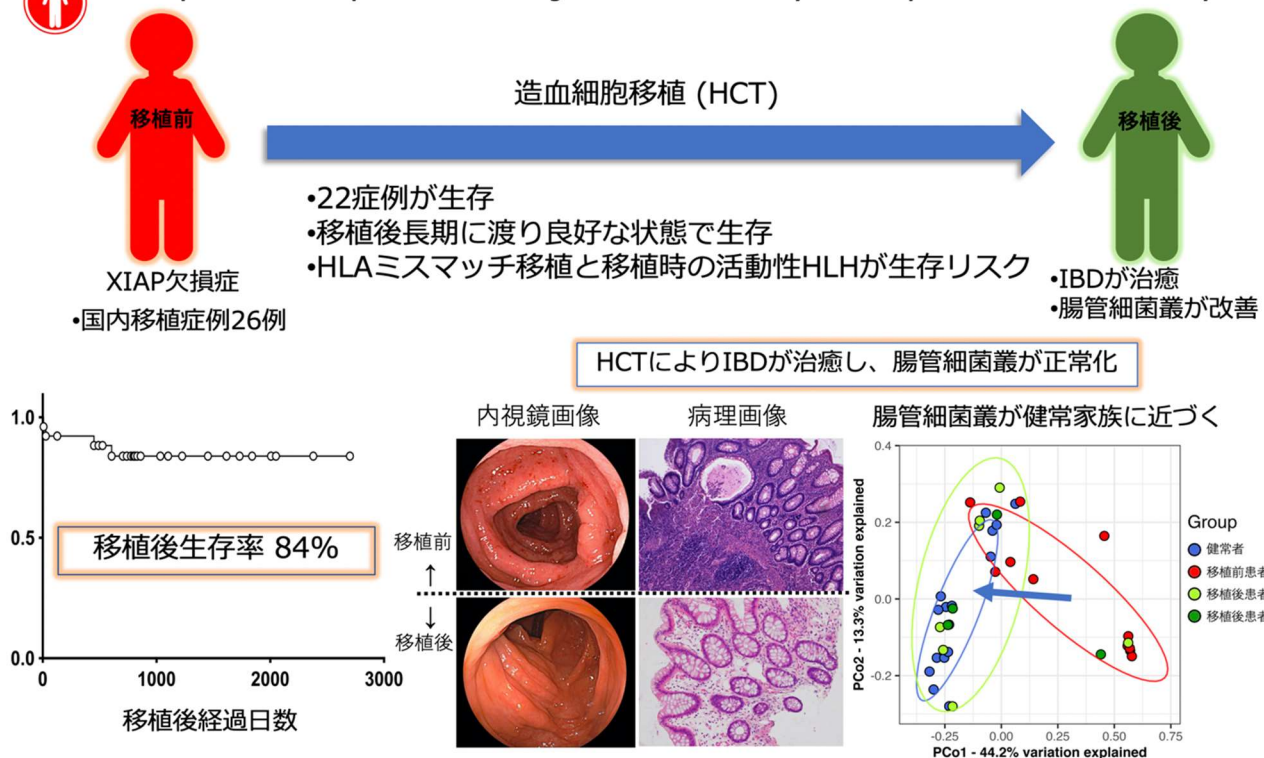
## XIAP欠損症における炎症性腸疾患と腸内細菌叢の異常が造血細胞移植により改善 — 難治性炎症性腸疾患における造血細胞移植の可能性 —

### 【ポイント】

- XIAP 欠損症に合併した炎症性腸疾患が造血細胞移植により完治することを、多数の症例で明らかにしました。
- XIAP 欠損症関連炎症性腸疾患では、腸内細菌叢の異常が発症や治療抵抗性に関与している可能性を示し、この異常が造血細胞移植で改善することを明らかにしました。
- 本邦における XIAP 欠損症の移植成績が世界と比較して優れていることを明らかにしました。
- こうした成果は、先天性免疫異常症に合併した難治性炎症性腸疾患の病態解明や新規治療方法の開発に大きく貢献することが期待されます。

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科小児地域成育医療学講座の金兼弘和寄附講座教授、発生発達病態学分野の小野真太郎大学院生、および森尾友宏教授の研究グループは、慶応大学微生物免疫学教室の本田賢也教授のグループならびに全国の諸施設との共同研究で、XIAP 欠損症に合併した炎症性腸疾患では、腸内細菌叢の異常が発症に関与している可能性を示し、この異常が造血細胞移植で改善すること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ならびに土田直樹研究助成金などの支援のもとで行われたもので、その研究成果は国際科学誌 *Journal of Allergy and Clinical Immunology In Practice* に、2021年7月8日にオンライン版で発表されました。

**Hematopoietic cell transplantation rescues gut inflammation and dysbiosis in patients with XIAP deficiency**



**【研究の背景】**

X-linked inhibitor of apoptosis protein (XIAP)欠損症<sup>※1</sup>は稀な先天性免疫異常症であり、血球貪食性リンパ組織球症(HLH)<sup>※2</sup>の反復や難治性の炎症性腸疾患(IBD)<sup>※3</sup>を特徴とします。XIAP欠損症の唯一の根治治療法は同種造血細胞移植(HCT)<sup>※4</sup>ですが、国際的な移植成績は芳しくなく、改善が急がれています。また、XIAP欠損症に合併したIBDは幼少期に発症し、症状も重篤である一方、病態は依然として不明な点が多く、有効な治療法が限られているといった問題があります。

**【研究成果の概要】**

本研究では、わが国におけるXIAP欠損症患者の移植成績、移植前後でのIBDの病勢変化、および腸内細菌叢の組成と多様性を解析しました。

2020年3月末までにXIAP欠損症26症例でHCTが行われ、生存率は84%と諸外国からの報告に比べて非常に優れた成績でした。解析の結果、HLA<sup>※5</sup>ミスマッチの移植である場合と、移植時に活動性HLHを合併する場合で、移植後の生存率が有意に低下することが明らかになりました。

本研究では、わが国でXIAP欠損症に対して行われたHCTの情報を全国から集積し、移植前後で腸管内視鏡所見、病理所見が大幅に改善していることをほぼすべての症例で確認することができました。また、小児の炎症性腸疾患の病勢を評価する小児潰瘍性大腸炎活動指数(PUCAI score, Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index score)は移植後で著明に改善していることを明らかにしました。

さらに研究グループは、XIAP欠損症に合併したIBDがHCT後に改善した理由を探るために、前後で腸内細菌

菌叢の変化を調べました。HCT 前の患者群では、Ruminococcus 属と Lachnospiraceae 属が減少し、HCT 後には健康な家族と同じレベルまで増加することがわかりました。これらの細菌属は、腸管上皮細胞の炭素源となる短鎖脂肪酸を産生し、腸管の恒常性維持に貢献していると考えられています。また Lachnospiraceae 属は、クローン病における抗 TNF- $\alpha$ 治療の抵抗性に関係していることが近年明らかになっています。本研究では、この属が減少することと、XIAP 欠損症に合併した IBD が抗 TNF- $\alpha$ 治療を行っても難治性で薬剤耐性を示すこととの関連性が示唆されました。HCT 前の患者群では、同居している健常家族群と比較して腸管細菌叢の主成分分析が大きく離れていましたが、HCT 後には健常家族群に大幅に近づいている、すなわち正常化していることがわかりました。

### 【研究成果の意義】

XIAP 欠損症に対する HCT は、国際的な研究では望ましい成績が得られていませんでした。しかし本研究により、わが国における XIAP 欠損症に対する HCT の成績が優れていることを明らかになりました。

また、本研究では XIAP 欠損症に合併した IBD が HCT により完治することを多数の症例で初めて示しました。さらに XIAP 欠損症関連 IBD では、腸内細菌叢の異常が発症や治療抵抗性に関与している可能性を示し、この異常が IBD で改善することを明らかにしました。

本研究により、XIAP 欠損症のみならず先天性免疫異常症に合併した IBD の病態解明や新規治療方法の開発に大きく貢献することが期待されます。

### 【用語解説】

#### ※1 XIAP 欠損症

XIAP 遺伝子の異常によっておこる稀な先天性免疫異常症である。X 連鎖劣性であり、基本的には男児にのみ発症する。

#### ※2 血球貪食性リンパ組織球症(hemophagocytic lymphohistiocytosis: HLH)

T 細胞やマクロファージの異常により高熱、肝脾腫、血球減少、凝固異常などの症状を呈し、時に致死的となる疾患である。

#### ※3 炎症性腸疾患(inflammatory bowel disease: IBD)

Crohn 病や潰瘍性大腸炎など、免疫の異常により、自身の免疫細胞が腸の細胞を攻撃してしまうことで腸に炎症を起こす病気で、慢性的な下痢や血便、腹痛などの症状を呈する。

#### ※4 造血細胞移植(hematopoietic cell transplantation: HCT)

血液をつくる元になる造血幹細胞を含む造血細胞を患者(レシピエント)に移植することである。ドナーソースによって骨髓移植、臍帯血移植、末梢血幹細胞移植に分けられ、移植後は長期間にわたり免疫抑制剤の投与を必要とする。

※5 HLA(ヒト白血球型抗原、human leukocyte antigen)

ヒトの主要組織適合遺伝子複合体のことであり、白血球の血液型ともいえる。造血細胞移植の際には HLA が合致あるいは近いドナーからの移植でないと、拒絶反応が強くなる。

### 【論文情報】

掲載誌: Journal of Allergy and Clinical Immunology In Practice

論文タイトル: Hematopoietic cell transplantation rescues inflammatory bowel disease and dysbiosis of gut microbiota in XIAP deficiency

### 【研究者プロフィール】

金兼 弘和 (カネガネ ヒロカズ) Hirokazu Kanegane

東京医科歯科大学 医歯学総合研究科

小児地域成育医療学講座 寄附講座教授

#### ・研究領域

先天性免疫異常症、EB ウイルス感染症



小野 真太郎 (オノ シンタロウ) Shintaro Ono

東京医科歯科大学 医歯学総合研究科

発生発達病態学分野 大学院生

理化学研究所 生命科学研究センター

統合ゲノミクス研究チーム 客員研究員

#### ・研究領域

先天性免疫異常症、ゲノム解析



森尾 友宏 (モリオ トモヒロ) Tomohiro Morio

東京医科歯科大学 医歯学総合研究科

発生発達病態学分野 教授

#### ・研究領域

先天性免疫異常症、再生医療



**【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  
小児地域成育医療学講座 金兼弘和(カネガネ ヒロカズ)

TEL & FAX:03-5803-5244

E-mail:hkanegane.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