第 35 回総会ポスター受賞記念論文

総 説 (推選論文)

推薦者：日本臨床免疫学会理事，第 35 回総会長 吉崎和幸

分類不能型免疫不全症

高橋尚美，森尾友宏

Common variable immunodeficiency

Naomi TAKAHASHI and Tomohiro MORIO

Department of Pediatrics and Developmental Biology Tokyo Medical and Dental University, Graduate School

(Received January 8, 2008)

summary

Common variable immunodeficiency (CVID) is a primary immunodeficiency that is characterized by low level of serum immunoglobulins and an increased susceptibility to infections. The patients show a variety of clinical, cellular, and immunological defects, may develop autoimmune disease, and are susceptible to malignancy. The recent identification of four genetic defects that result in the CVID phenotype demonstrates that the genetic basis of CVID is highly variable. The responsible gene products include, ICOS, TACI, BAFF-R, CD19. Insufficiency of each molecule disrupts B cell maturation, function and differentiation at a different stage. Despite the elucidation of responsible genes, the molecular mechanisms leading to the immune defects are still yet to be understood. In this paper, we overview the molecular basis of CVID, and will provide some data on how the defect leads to autoimmunity.

Key words——CVID; ICOS; TACI; BAFF-R; CD19

抄 録

分類不能型免疫不全症は血清イムノグロブリンの低下と感染に対する感受性の増加を特徴とする原発性免疫不全症である。患者は様々な臨床症状を呈し、細胞レベルおよび免疫学的においても多様な欠損があり、自己免疫疾患を合併しやすく悪性腫瘍への感受性も高い。最近 CVID の原因となる 4 つの遺伝子の欠損 (ICOS, TACI, BAFF-R, CD19) が同定され、CVID における遺伝的基盤の多様性を実証している。これら遺伝子の異常はそれぞれ異なる段階で B 細胞の成熟、機能および分化を障害する。原因遺伝子の解明にも関わらず、それが免疫不全に結びつく分子メカニズムは未だによく理解されていない。本稿では、CVID の分子基盤について概説し、分子の欠損が自己免疫にどのように結びつくかについての知見を紹介する。

はじめに

分類不能型免疫不全症 (common variable immunodeficiency : CVID) は、原因不明の低ガンマグロブリン血症において、暫定的に付けられる病名である。原発性免疫不全症候群の中で最も発症頻度が高い疾患の一つであり、本邦においても、2007 年 11 月現在 171 症例が登録されており、原発性免疫不全症候群の 12.3% を占めている¹⁾。ここ数年、いくつかの CVID 原因遺伝子が報告され、CVID と診断されていた一部が特定の遺伝子の機能不全によ

る症状であると考えられるようになった。本稿では、ICOS 欠損症を中心として、CVID の病態、診断、発症機構について概説したい。

CVID の病態と原因遺伝子

CVID は、成人領域で最も多くみられる低ガンマグロブリン血症である。発症のピークは 5-10 歳、20-30 歳にあり、男女両性のいかなる年齢にも発症する。患者の末梢血 B 細胞の数はしばしば正常範囲にあるが、リンパ組織中に形質細胞およびメモリー B 細胞が認められず、その結果血清中の免疫グロブリン値の低下を認める。前駆細胞の細胞性免疫 (T 細胞) は、通常正常である。患者は化膿性感

感染症にかかりやすく、自己免疫疾患や悪性腫瘍と合併することがよくある。治療は、免疫グロブリン置換療法が主である。免疫グロブリンの投与は治療的なものではなく、定期的に生涯を通じた投与が必要となる。それゆえ、CVIDの病因に影響する遺伝因子の同定は、診断のみならず革新的な治療法をもたらすことができるとして期待されている。CVIDの多くは孤発例であるが、家族性の遺伝が患者の10-20%にみられる²⁾。ほとんどの多様なCVID家系は常染色体優性遺伝形式を示し、常染色体劣性遺伝形式をとる家系もあるが少ない。IgA欠損症とCVIDは、しばしば同一家系内に認められることが古くから報告されてきて³⁾、IgA欠損症からCVIDへの移行例もあり⁴⁾、遺伝的共通性が想定されている。初期の遺伝研究であるCVIDとIgA欠損症両方の患者の複合解析では6番染色体のMHC領域にCVID感受性遺伝子座の存在が同定された^{5,6)}。2000年にはIgA欠損症家系においてより詳細なマッピング研究がなされ、CVID感受性遺伝子座が6番染色体短腕の*IGAD1*と名づけられた領域にあることが報告された⁷⁾。引き続き2003年には同一グループが主な感受性決定遺伝子座は*HLA-DQ/DR*であると示唆し、他にMHCではない感受性遺伝子座が4p, 12p, 14qに同定された²⁾。他の家系解析では、16q, 4qにCVID感受性遺伝子座の存在が同定されている^{8,9)}。このように、CVIDにはかなりの遺伝不均一性があり、それはその病気の多用な臨床症状を反映している。これまでの解析ではCVIDの感受性遺伝子座は多部位に存在し、原因遺伝子の存在の有無が問われていたが、2003年以降4つのCVID原因遺伝子が発見された(表1)。CVIDにおける遺伝子変異の発見はCVIDの原因を探る上できわめて重要な発見である。CVIDの病因、発症機序を解明するために、B細胞の活性化、増殖、分化に関与するさまざまな分子群、ならびにノックアウトマウスによってB細胞機能異常をきたした分子群について、CVID患者に異常を認めるかどうかの解析が行

われてきており、報告された4遺伝子それぞれについても、ノックアウトマウスの表現形質やB細胞機能から候補にあげられていた。TACI欠損症とBAFF-R欠損症およびCD19欠損症は、B細胞そのものの機能不全による欠損であるが、ICOS欠損症は胚中心でのB細胞を助けるT細胞の機能が激しく損なわれることによる。そのほかに、ミスマッチ修復タンパクであるMSH5やMSH4遺伝子の欠損したマウスはクラススイッチ異常、IgG3欠損がみられ、実際、ヒトMSH5はHLAクラスIII領域に存在し、CVID患者にもその多型に偏りがあることが報告されており¹⁰⁾、さらなる原因遺伝子の探索が進みつつある。

TACI欠損症

CVIDに関連した症候群であるIgA欠損症は、IgA(免疫グロブリンA)抗体の選択的欠損を特徴としている。IgAは、口、気道と消化管の内側を覆っている粘膜の感染症を防ぐ役割がある。CVIDとIgA欠損症の臨床症状には、共通の部分と異なっている部分があるが、特に感染症と自己免疫疾患のリスク増加という特徴がある。同じ家族にCVIDとIgA欠損症の患者がいるケースが多いため、この2つの症候群については、何らかの共通の遺伝的基盤があると、これまで長い間推測されていた。2005年に2つのグループからIgA欠損症やCVIDの一部の症例で、TACI(Transmembrane activator and calcium-modulator and cyclophilin ligand interactor)をコードする遺伝子TNFRSF13Bに変異が存在することが報告され^{13,14)}、これにより両疾患の一部がTACIの異常という共通の分子基盤のもとに引き起こされていることが明らかとなった。これらの患者では、末梢血中のCD27⁺IgD⁻メモリーB細胞の減少、血清中のTACIの増加、肺炎球菌ワクチンなどの多糖体抗原に対する抗体産生障害などが認められた。TACIはTNFレセプターファミリーの一つで、主としてCD27⁺メモリーB細胞やMZ

表1 CVID原因遺伝子の変異

遺伝子	別 名	染色体	変 異	2 アレル変異の患者数	1 アレル変異の患者数	文 献
<i>ICOS</i>	CD278, AILIM	2q33	1	9	0	[10], [11]
<i>TNFRSF13C</i>	CD268, BAFF-R	22q13.1-q13.31	1	1	0	[12]
<i>TNFRSF13B</i>	CD267, TACI	17p11.2	17	20	38	[13], [14]
<i>CD19</i>	B4	16p11.2	3	5	0	[15], [22]

(marginal zone) B 細胞に発現し, B 細胞の増殖, 免疫グロブリンのクラススイッチに参与している. N 末端側の細胞外領域に TNFR スーパーファミリーに共通する cysteine-rich domain ; CRD を 2 つ有し, 2 つの CRD を介して TNF スーパーファミリーに属するリガンドである BAFF (B cell-activating factor), APRIL (a proliferation inducing ligand), BAFF/APRIL のヘテロ 3 量体と結合する (図 1). 細胞内領域では CAML, TRAFs2, 5, 6 と結合することで, NF-AT/AP-1, NF- κ B を介してシグナル伝達を行っている¹⁷⁾. TACI の変異は細胞外, 膜貫通, 細胞内, それぞれのドメインで報告されており, またその変異はホモ接合のみならずヘテロ接合でも抗体の欠失に参与する. このことは, TACI 欠損症が家族性そして弧発性の CVID において常染色体優性遺伝であり, 劣性形質であることを現している. TACI をコードする遺伝子に変異を持つと TACI の構造変化をきたしリガンドが結合できないためにクラススイッチが障害され免疫不全を発症する¹³⁾とされたが, 後の研究で, TACI の変異をもちながら抗体産生障害のない健常人が存在することがわかり, 報告された TACI 変異はシークエンスバリエントである可能性が示唆された^{18,19)}. これらの結果 TACI の変異は CVID 発症の危険因子であることは確かであるが, IgA 欠損症発症への関与についてはさらに検討が必要であるとされている. 本邦でも, IgA 欠損症の患者において TNFRSF13B

の変異 (1 塩基挿入) 報告がある²⁰⁾. しかし, 同じ TACI の変異が, 抗体産生障害をもたない患者の母, 弟にも同定されたことから, TACI の変異が IgA 欠損症または CVID の発症原因の一部を担っているのではないかと推測されている. われわれの検索においても, CVID 女児 1 名の TACI にアミノ酸置換を伴うヘテロ接合性の変異を同定したが, その変異が直接 CVID 発症や病態に参与しているかどうかは未検索である (未発表).

BAFF-R 欠損症

TNF/TNF レセプターファミリーで一般的にみられるように, BAFF, APRIL はリガンドとレセプターが一对一对応ではない. TACI と BCMA は BAFF と APRIL 両者のレセプターであるが, BAFF-R は BAFF とのみ特異的に結合する²¹⁾. BAFF-R は B 細胞の広範な分化段階において発現がみられ, BAFF の主要な受容体と考えられている (図 1). また, TACI と BAFF-R は T 細胞にも発現している. BAFF-R を介するシグナルは B 細胞および形質細胞の分化・生存に重要な働きをもち, 免疫グロブリンのクラススイッチにも深く関わっていることが知られている¹⁷⁾. TACI 欠損症の発見により, B 細胞の恒常性維持とその機能における BAFF/BAFF-R シグナルの重要性が理解され, 自然と CVID 患者における BAFF-R 欠損の探索が行われるに至った. 数多くの患者が解析されたにもかかわらず, 現在までに発見された BAFF-R 欠損患者は低ガンマグロブリン血症の 60 歳の男性たった一名である¹²⁾. この患者は BAFF-R のエクソン 2 に 24bp の欠失をホモで持ち, その場所は膜貫通領域にあたる. 患者の B 細胞は BAFF-R を発現しておらず, B 細胞におけるステージの移行性をブロックしており, 末梢 B 細胞生存における BAFF と BAFF-R の特別な役割と一致している.

CD19 欠損症

CD19 抗原 (または B4 抗原) は, 分子量 95 kDa の I 型膜貫通糖タンパクである. CD19 は B 細胞の発生, 活性化, 分化の調節に参与する. この分子は, 初期 B 細胞を含むすべての正常 B 細胞に発現するが, 形質細胞に成熟すると消失し, 細胞表面の CD19 発現はフローサイトメトリーで B 細胞を同定するのによく用いられる. また, 濾胞樹状細胞や骨髄単球系の分化初期の細胞, B 細胞系培養細胞株の

図1 APRIL/BAFFのネットワーク

TNF レセプターファミリーである BAFF-R, TACI, BCMA とそのリガンドである BAFF と APRIL は B 細胞の終末分化や, イムグロブリン合成のクラススイッチ組換えをチェックする. TNF レセプターとそのリガンドは免疫システム分化と免疫応答の間の生存とアポトーシス両方を制御する. 点線は制限された機能を示す.

ほとんどの発現がみられる。さらに CD19 は B 細胞抗原受容体を通じて入ってくるシグナルのフィードバック制御に関係する一方、B 細胞抗原受容体と共に CD21 分子にリンクする抗原-抗体複合体の認識を促進する。van Zelm らは、血縁関係のない 2 家族の患者 4 例で CD19 遺伝子のホモ変異を検出した¹⁵⁾。患者は、感染感受性が高く、低ガンマグロブリン血症を呈しており、CD19 の発現量は大幅に低下、CD21 の発現量も低下していたのに対し、CD81 と CD225 の発現量は正常であり、骨髓の前駆 B 細胞コンパートメントの組成と血液中の B 細胞数は正常であった。しかし、CD27⁺ メモリー B 細胞数および CD5⁺ B 細胞数は減少していた。患者における胚中心の形成や体細胞突然変異は正常に見えたが、*in vivo* での狂犬病ワクチンに対する抗体反応は強く損なわれていた。*in vitro* 刺激に対する B 細胞受容体を介した反応が低下していることから、CD19 遺伝子の変異は、抗原刺激に対する成熟 B 細胞の反応が低下するタイプの低ガンマグロブリン血症を引き起こすことがわかる。要するに、この患者における CD19 変異は、正常な B 細胞分化を導くが、CD19 シグナル伝達は欠失の結果、抗原刺激に対する反応が低下し、有効な体液性応答を開始することができなくなっていた。CD19 の欠損は常染色体劣性遺伝である。CVID 患者における CD19 欠損症の割合はその報告が稀少であるため知られていない。CD19 欠損症患者は、細菌感染の反復という典型的な病歴を持つが、TACI 欠損症のような自己免疫とリンパ球増殖症状は観察されない¹⁵⁾。本邦でも 8 歳の CVID 男児において、CD19 遺伝子の欠失が報告されている²²⁾。

ICOS 欠損症

1. ICOS の概要

T 細胞の活性化と免疫機能は副刺激分子によって調節されている (図 2)。B7 遺伝子産物の受容体である CD28 は、T 細胞応答の開始に重要な役割を果たしている。B7 と高い親和性で結合する CTLA4 は、T 細胞の活性化後に誘導され、T 細胞応答の抑制に働いている。ICOS (inducible T-cell co-stimulator) は CD28/CTLA4 ファミリーの属する分子で CD28 とアミノ酸レベルで 20% 以上の相同性がある I 型膜貫通受容体であり、活性化された T 細胞で発現する²³⁾。CD28 と ICOS からの共刺激系は同じようなサイトカイン産生を誘導するが、CD28 刺激

図2 T細胞-B細胞間のシグナル伝達

現在のところ、30種類以上のレセプター-リガンドの組み合わせが報告され、それぞれ、刺激性、あるいは抑制性シグナルを伝達する。ここにはCD28ファミリー-B7ファミリー、TNF-Rファミリー-TNFファミリーを中心に示す。ICOSは主副刺激として重要なCD28ファミリーに属する。

図3 ICOS-ICOS-L シグナル

CD28 と異なり、IL-2 産生を誘導しないが、IFN- γ 、IL-4、IL-10、IL-17 などの誘導を増強する。T 細胞依存性 B 細胞成熟、胚中心形成に重要である。

は大量の IL-2 産生を誘導し、ICOS 刺激は B 細胞記憶・形質細胞形成に重要な IL-10 誘導能が高いという点で異なっている。ICOS のリガンドである ICOS-L は B7H, B7RP-1 などとも呼ばれ、B 細胞や抗原提示細胞に発現している。ICOS は胚中心や周辺の T 細胞領域の T 細胞に発現し、CXCR5⁺ CD4⁺ 細胞での発現が高い。ICOS-ICOS-L シグナル伝達は胚中心 T 細胞からの IL-10 産生を導き、B 細胞のクラススイッチ組換えを可能にする (図 3)。さらに、胚中心の ICOS-ICOS-L シグナルは CXCR5⁺ follicular helper T (T_{FH}) 細胞サブセットの分化と機能において特に重要である。ICOS 発現の喪失はこの特別な細胞サブセットの欠損を導き、さらには胚中心形成不全を引き起こし、最終的に終末 B 細胞分化が障害され低ガンマグロブリン血症となる。ICOS ノックアウトマウスでは、ウィルス

や細菌感染の反復に対する二次的な胚中心の発達が見られず、特異抗体応答ができない。また、ICOS ノックアウトマウスが、実験的な自己免疫性脳脊髄炎に非常に罹りやすくなったことから、ICOS が炎症性自己免疫疾患を防ぐ役割を果たしていることが示唆される。ICOS ノックアウト、ICOS-L ノックアウトマウスは両方とも同じようにヘルパー T 細胞応答欠損および体性免疫の減少を示すので、ICOS-ICOS-L が唯一のレセプター-リガンドペアである²⁴⁻²⁸⁾。

2. ICOS 欠損患者の報告

現在までに報告されている ICOS 欠損はドイツで報告されたドナウ川流域の 4 家系 9 症例のみである^{10,11)}。すべてのケースでヒトの ICOS 欠損症は常染色体劣性遺伝形式をとり、多型解析から同一の発端者 (common founder) に由来した同じ変異をホモで持つことがわかった。患者の genomic DNA は intron1 の途中から intron3 の途中までの 1815bp が欠失しており、その結果 exon2 と exon3 が欠失し、さらにフレームシフトから途中でストップコドンが入って、本来なら 199 アミノ酸である ICOS が 28 アミノ酸になっている。これらの患者は反復する気道や腸管の細菌感染症が見られ、典型的な CVID の臨床像を持ち、自己免疫疾患などの CVID で時々認められる所見はない。また T 細胞免疫不全を示唆する既往も認められなかった。患者の末梢血 B 細胞数は減少傾向であり、その B 細胞も CD19⁺/CD27⁺B 細胞が減少していてほとんどがナイーブ B 細胞で、末梢血免疫グロブリン値はほとんどの患者で低下している。小児の患者でもメモリー B 細胞の減少が見られたが、末梢血 B 細胞およびナイーブ B 細胞の数は正常であった²⁹⁾。ICOS ノックアウトマウスと同様に、ICOS 欠損患者では胚中心形成が阻害されている³⁰⁾。加えて、ICOS 欠損患者における CXCR5⁺ follicular helper T (T_{FH}) 細胞サブセットの減少が報告されている³⁰⁾。CXCR5⁺T_{FH} 細胞サブセットは、胚中心において CXCR5 とともに ICOS を高発現しており、ICOS を介した共刺激による IL-10 を分泌することによって、胚中心形成、メモリー B 細胞およびエフェクター B 細胞の分化に重要な役割を持つ。胚中心でメモリー B 細胞が分化するため、患者における ICOS-ICOS-L を介する細胞相互作用の障害が胚中心形成を障害し、その結果としてメモリー B 細胞

が産生されないものと思われる。患者の CD4⁺T 細胞の表現型、機能は大きな異常はなく、刺激に対するサイトカインの産生は IL-10 および IL-17 の産生のみが減少していた²⁹⁾。これらのデータは、二次的な B 細胞分化、クラススイッチ、B 細胞メモリー形成そしてイムノグロブリン産生の重要な制御分子として活性化 T 細胞における ICOS が重要な役割をしていることを示している。けれども、ICOS 欠損症患者の何人かは IgM が正常レベル (または急性感染で抗原特異的 IgM の一時的増加を示す) であるが、IgG と IgA のレベルは低い。ICOS 欠損症はクラススイッチ組換え (class switch recombination ; CSR) 欠損というよりむしろ CVID の原因として現在分類されている。

3. 本邦における ICOS 欠損症

2003 年 Grimbacher らによる最初の報告¹⁰⁾以来、ICOS 欠損症の報告は同じ発端者から派生した 4 家系 9 症例¹¹⁾のみと世界的にも稀な疾患で、発症年齢が高いことや、一般的な CVID と同様の感染の反復や低 IgG が見られる程度で、場合によっては重篤な症状が見られないために、その発見は未だ少ない。我々は、本邦で初めて ICOS の変異 (ホモ 1 塩基欠失) を姉弟例で認めた³¹⁾ (図 4 : 未発表データ)。これは今まで報告の無い新規の変異で、1 塩基欠失により細胞外領域にて終止コドンが形成される。FACS 解析でも刺激後の ICOS 発現が欠如していた。両親は近親婚であり、患者の母親と姉および女性患者の三人の子供にヘテロで同じ変異を認めたことから保因者であり、既存の報告どおり常染色体劣性遺伝形式をとっている。姉は現在 40 歳で、34 歳時に虫垂炎、肺膿瘍、卵巣嚢胞を起こし、検査にて低ガンマグロブリン血症を指摘された。感染の反復、低 IgG、B 細胞の減少により CVID と診断された。また、炎症性腸疾患、乾癬様湿疹および関節リウマチなどの自己免疫疾患を合併している。CD20 細胞は 3%程度で CD27⁺δ⁻ 細胞は減少、CD4⁺細胞では CD45RA⁺ 細胞が増加、T 細胞レセプターレパトアに大きな偏りはない。ICOS 遺伝子に同じ変異を持つ弟は、明らかな易感染性はないが、外耳道炎、蜂窩織炎を反復し、抗菌薬の静注を必要とすることがある。本症例の解析結果をまとめたものを表 2 に示す。両者とも B 細胞における ICOS-L 発現が高まっているためフィードバック機構が働いているものと推定される。また、メモリー B 細胞の

図 4 ICOS 欠損患者における新規の変異のアミノ酸配列

表 2 新規および既知の ICOS 欠損症と ICOS ノックアウトマウスの比較

	ICOS 欠損症 (姉/弟)	ICOS 欠損症* 2 論文 9 症例	ICOS 欠損マウス**
臨床症状	関節リウマチ, 乾癬様湿疹, 腫瘍性大腸炎/易感性性	易感染症, HPV→頸癌 自己免疫は AIHA 程度	自己免疫なし
T 細胞			
メモリー T	減少	未検査	未検査
レパトア	偏りなし	未検査	未検査
刺激によるサイトカイン産生	ほとんどのサイトカインが低下	IL-10, 17 低下 TNF α , IFN γ , IL-2, -4, -13 正常	IL-2, IL-4 低下
共刺激分子	CD40L 正常	未検査	CD40L 発現低下
抑制性分子	低下を認めるものもある	未検査	未検査
制御性 T	減少	未検査	未検査
B 細胞			
メモリー B	Low CD27 ⁺ B cell	Low CD27 ⁺ B cell	若年では正常
Ig レベル	IgG (↓/↓) IgA (↓/N) IgM (N/↑)	IgG ↓ IgA ↓ IgM ↓ (6/9)	IgE, IgG ₁ ↓ (クラススイッチ異常)

N: 正常

* [10], [11]

** [24-28], [30]

減少, IgG の低下など, CVID 特有の B 細胞機能低下を認めたが, B 細胞増殖能力は問題なかった. 患者の T 細胞は CD45RO⁺ メモリー T 細胞が著名に減少していた. 刺激による様々なサイトカインの産生異常がみられ, 既知の ICOS 欠損症とは違う. そのサイトカイン産生異常はナイーブ T 細胞でもメモリー T 細胞でも同様に見られた. しかし, 患者血清中には血清では健常者と同等 (またはそれ以上) の発現がみられたため, T 細胞がアナジーになっている可能性も示唆される. また, 制御性 T 細胞の減少が見られたことから, 抑制性シグナルの異常も考えられた. 既知の ICOS 欠損症患者と同様に末梢血中の CXCR5⁺CD4⁺T 細胞は減少していたことから, 胚中心の形成不全が予想された. ICOS-

ICOS-L のシグナルは collagen-induced arthritis などの関節炎, そのほかの自己免疫疾患にて重要な働きを示すことが示唆されており³²⁾, この症例における関節リウマチの発症機構解析についても. 本変異が疾患を引き起こす分子基盤について興味ももたれる. 今までの解析では, RANK/RANK-L 系の発現の偏りや, IFN- γ 産生の低下, 制御性 T 細胞数減少などが判明しており, これらが破骨細胞分化誘導に関与しているか, さらに検討を進めているところである. 一方, 破骨細胞分化誘導には IL-17 を分泌する Th17 細胞の存在が不可欠であるが, 患者の細胞は刺激による IL-17 の産生能力も低下していた. ICOS が特定の T 細胞集団の発生・分化・生存に関与していることは, 既知の ICOS 欠損症やノッ

クアウトマウスの解析からも確かであるが、ICOSの発現がみられないこの患者において自己免疫症状が前面に出ているのは何故なのか？という疑問解決には未だ至っていない。同様のICOS欠損症である、患者弟も合わせてさらに解析を行っていくことを予定している。

おわりに

CVID患者は、ガンマグロブリン製剤の補充療法を中心とした治療が生涯を通じて必要となる。近年の原因遺伝子や病態の解明が進んでいるが、未だ発症機構については不明な点が多い。また、現在までに同定された原因遺伝子には異常のない患者も多く、今後は、新たな病因の発見とともにさらなる病態の解明が期待される。我々の検索でも、CVID患者のほとんどが、前述の4つの遺伝子の発現および遺伝子配列に何の異常もなく、さらなる原因遺伝子の存在が示唆される。新たなCVID原因遺伝子として、ICOSのリガンドであるICOS-L, TACIやBAFF-Rと同様にB細胞に発現するTNF様レセプターであるBCMA, TACIのリガンドであるBAFF, APRIL (図2)などの欠損症が候補としてあげられ、これらに対する検索はすでに始まっていると思われる。

謝 辞：本論文要旨は、第35回日本臨床免疫学会にて発表した。研究に当たり、独協医科大学医学部免疫学講座の小端哲二先生、東京医科歯科大学分子免疫学分野の東みゆき先生、成育医療センター研究所免疫アレルギー研究部の松本健治先生、齋藤博久先生、および東京医科歯科大学膠原病・リウマチ内科学分野の南木敏宏先生、宮坂信之先生に深謝いたします。

文 献

- 1) 原発性免疫不全症候群登録症例数。[会]平成19年度第2回班会議総会。2007。
- 2) Kralovicova, J., L. Hammarstrom, A. Plebani, et al.: Fine-scale mapping at IGAD1 and genome-wide genetic linkage analysis implicate HLA-DQ/DR as a major susceptibility locus in selective IgA deficiency and common variable immunodeficiency. *J Immunol*, 170(5) : 2765–2775, 2003.
- 3) Burrows, P. D. and M. D. Cooper: IgA deficiency. *Adv Immunol*, 65 : 245–276, 1997.
- 4) Espanol, T., M. Catala, M. Hernandez, et al.: Development of a common variable immunodeficiency in IgA-deficient patients. *Clin Immunol Immunopathol*, 80(3 Pt 1) : 333–335, 1996.
- 5) Volanakis, J. E., Z. B. Zhu, F. M. Schaffer, et al.: Major histocompatibility complex class III genes and susceptibility to immunoglobulin A deficiency and common variable immunodeficiency. *J Clin Invest*, 89(6) : 1914–1922, 1992.
- 6) Schroeder, H. W., Jr., Z. B. Zhu, R.E. March, et al.: Susceptibility locus for IgA deficiency and common variable immunodeficiency in the HLA-DR3, -B8, -A1 haplotypes. *Mol Med*, 4(2) : 72–86, 1998.
- 7) Vorechovsky, I., M. Cullen, M. Carrington, et al.: Fine mapping of IGAD1 in IgA deficiency and common variable immunodeficiency: identification and characterization of haplotypes shared by affected members of 101 multiple-case families. *J Immunol*, 164(8) : 4408–4416, 2000.
- 8) Finck, A., J. W. Van der Meer, A. A. Schaffer, et al.: Linkage of autosomal-dominant common variable immunodeficiency to chromosome 4q. *Eur J Hum Genet*, 14(7) : 867–875, 2006.
- 9) Schaffer, A. A., J. Pfannstiel, A. D. Webster, et al.: Analysis of families with common variable immunodeficiency (CVID) and IgA deficiency suggests linkage of CVID to chromosome 16q. *Hum Genet*, 118(6) : 725–729, 2006.
- 10) Grimbacher, B., A. Hutloff, M. Schlesier, et al.: Homozygous loss of ICOS is associated with adult-onset common variable immunodeficiency. *Nat Immunol*, 4(3) : 261–268, 2003.
- 11) Salzer, U., A. Maul-Pavicic, C. Cunningham-Rundles, et al.: ICOS deficiency in patients with common variable immunodeficiency. *Clin Immunol*, 113(3) : 234–240, 2004.
- 12) Warnatz, K., U. Salzer, S. Gutenberger, et al.: Finally found: human BAFF-R deficiency caused CVID. in XIth Meeting of the European Society for Immunodeficiencies. 2004. Versailles.
- 13) Salzer, U., H.M. Chapel, A.D. Webster, et al.: Mutations in TNFRSF13B encoding TACI are associated with common variable immunodeficiency in humans. *Nat Genet*, 37(8) : 820–828, 2005.
- 14) Castigli, E., S. A. Wilson, L. Garibyan, et al.:

- TACI is mutant in common variable immunodeficiency and IgA deficiency. *Nat Genet*, **37**(8) : 829–834, 2005.
- 15) van Zelm, M. C., I. Reisli, M. van der Burg, et al. : An antibody-deficiency syndrome due to mutations in the CD19 gene. *N Engl J Med*, **354**(18) : 1901–1912, 2006.
 - 16) Sekine, H., R. C. Ferreira, Q. Pan-Hammarstrom, et al. : Role for Msh5 in the regulation of Ig class switch recombination. *Proc Natl Acad Sci USA*, **104**(17) : 7193–7198, 2007.
 - 17) Mackay, F., P. Schneider, P. Rennert, et al. : BAFF AND APRIL : a tutorial on B cell survival. *Annu Rev Immunol*, **21** : 231–264, 2003.
 - 18) Pan-Hammarstrom, Q., U. Salzer, L. Du, et al. : Reexamining the role of TACI coding variants in common variable immunodeficiency and selective IgA deficiency. *Nat Genet*, **39**(4) : 429–430, 2007.
 - 19) Castigli, E., S. Wilson, L. Garibyan, et al. : Reexamining the role of TACI coding variants in common variable immunodeficiency and selective IgA deficiency. *Nat Genet*, **39**(4) : 430–431, 2007.
 - 20) 岡田 賢, 梶梅輝之, 石川暢恒, ほか. TACI 遺伝子異常を認めた IgA 欠損症. [会] 臨床血液. 2006.
 - 21) Bacchelli, C., S. Buckridge, A. J. Thrasher, et al. : Translational mini-review series on immunodeficiency : molecular defects in common variable immunodeficiency. *Clin Exp Immunol*, **149**(3) : 401–409, 2007.
 - 22) Kanegane, H., K. Agematsu, T. Futatani, et al. : Novel mutations in a Japanese patient with CD19 deficiency. *Genes Immun*, **8**(8) : 663–670, 2007.
 - 23) Hutloff, A., A. M. Dittrich, K. C. Beier, et al. : ICOS is an inducible T-cell co-stimulator structurally and functionally related to CD28. *Nature*, **397**(6716) : 263–266, 1999.
 - 24) Dong, C., A. E. Juedes, U. A. Temann, et al. : ICOS co-stimulatory receptor is essential for T-cell activation and function. *Nature*, **409**(6816) : 97–101, 2001.
 - 25) McAdam, A. J., R. J. Greenwald, M. A. Levin, et al. : ICOS is critical for CD40-mediated antibody class switching. *Nature*, **409**(6816) : 102–105, 2001.
 - 26) Tafuri, A., A. Shahinian, F. Bladt, et al. : ICOS is essential for effective T-helper-cell responses. *Nature*, **409**(6816) : 105–109, 2001.
 - 27) Mak, T. W., A. Shahinian, S. K. Yoshinaga, et al. : Costimulation through the inducible costimulator ligand is essential for both T helper and B cell functions in T cell-dependent B cell responses. *Nat Immunol*, **4**(8) : 765–772, 2003.
 - 28) Nurieva, R. I., X. M. Mai, K. Forbush, et al. : B7h is required for T cell activation, differentiation, and effector function. *Proc Natl Acad Sci USA*, **100**(24) : 14163–14168, 2003.
 - 29) Warnatz, K., L. Bossaller, U. Salzer, et al. : Human ICOS deficiency abrogates the germinal center reaction and provides a monogenic model for common variable immunodeficiency. *Blood*, **107**(8) : 3045–3052, 2006.
 - 30) Bossaller, L., J. Burger, R. Draeger, et al. : ICOS deficiency is associated with a severe reduction of CXCR5⁺CD4 germinal center Th cells. *J Immunol*, **177**(7) : 4927–4932, 2006.
 - 31) 高橋尚美, 森尾友宏, 松本健治, ほか. 自己免疫疾患を伴った ICOS 欠損症患者姉弟例の解析. [会] 第 35 回 日本臨床免疫学会総会. 2007. 大阪.
 - 32) Theill, L. E., W. J. Boyle, and J. M. Penninger : RANK-L and RANK : T cells, bone loss, and mammalian evolution. *Annu Rev Immunol*, **20** : 795–823, 2002.