

# 免疫症候群(第 2 版)III

- ① 標題 : 細網異形成症, AK2 欠損症
- ② 英文標題 : Reticular dysgenesis, adenylate kinase 2 (AK2) deficiency
- ③ 著者名 : 川島希、小島勢二
- ④ 英文著者名 : Nozomu Kawashima, Seiji Kojima
- ⑤ 著者所属名 : 名古屋大学大学院医学系研究科小児科学
- ⑥ 英文著者所属名 : Department of Pediatrics, Nagoya University Graduate School of Medicine
- ⑦ キーワード : 細網異形成症・AK2・重症複合免疫不全症・感音性難聴・造血細胞移植

## 1. 概念・定義

細網異形成症 (Reticular dysgenesis; RD, OMIM#267500) は非常に稀ではあるが最重症型の原発性免疫不全症の一つであり、リンパ球および好中球の成熟障害を特徴とする(1)。Tリンパ球分化障害のため、末梢血中のリンパ球の欠如、胸腺・二次リンパ器官の低形成がみられる。顆粒球系は前骨髄球レベルで分化停止が見られるため末梢血中の顆粒球の欠如がみられる。一方、赤芽球系や巨核球系の分化は正常であるという特徴がある。その他、感音性難聴や液性免疫機能低下も合併する(2)。

一部の患者ではリン酸基転移酵素をコードするアデニル酸キナーゼ 2 (adenylate kinase 2; AK2) 欠損症が見られ、常染色体劣性遺伝形式をとる(3, 4)。

## 2. 疫学

重症複合免疫不全症(severe combined immunodeficiency; SCID)のうち3%以下と稀であり、発症頻度は300-500万出生に一人と推定されている。本邦では4例が登録されている(5)。

## 3. 病因

AK2遺伝子(1番染色体p35.1)が責任遺伝子であると報告されている(3, 4)。AK2のホモ接合型変異あるいは複合ヘテロ接合型変異のため、AK2蛋白の発現欠損あるいは著しい発現低下がみられる図1。アデニル酸キナーゼはMg<sup>2+</sup>存在下で以下の反応を触媒するリン酸基転移酵素であり細胞エネルギー・ホメオスタシスに関与する。



ATP生合成はADP濃度に依存するため、アデニル酸キナーゼ欠損ではミトコンドリアの酸化的リン酸化反応がうまく機能しなくなると考えられる。

ヒトにおけるアデニル酸キナーゼのアイソザイムには、AK1, AK2, AK3, AK3L1 (AK4), AK5, AK6, AK7, AK8, AK9が知られている。このうち、AK2はミトコンドリアの膜間腔に局在している。細胞質に局在するAK1が赤血球あるいは巨核球では高発現しているのに対して骨髄単核細胞では発現していないことが、AK2欠損におけるリンパ球や顆粒球系低形成という表現型を呈する一つの仮説として挙げられている(4)。一方、最近の報告ではAK2のダウンレギュレーションはAK1の過剰発現では補正されず、AK2欠損によるミトコンドリアにおける酸化的リン酸化の抑制が特にリンパ球および顆粒球系の分化抑制にはたらくとする報告もある(6)。またAK2は蝸牛管内にある血管条で高発現しており感音性難聴の発症と関与していると考えられる(3)。ak2欠損ゼブラフィッシュモデルでは造血幹細胞・前駆細胞の分化において酸化ストレスが増加してアポトーシスをきたし、AK2欠損患者由来iPS細胞の分化誘導実験では前骨髄球レベルで分化停止するが、抗酸化物質である還元型グルタチオン処理により成熟好中球にまで分化されることが示された(7)。またAK2欠損iPS

細胞および分化した血球前駆細胞の両者でミトコンドリアの形態が未熟であり、ミトコンドリア内の ATP が上昇し核では低下しているとの報告もあり、造血細胞における AK2 の役割の解明は今後の研究に期待される。

AK2 に変異を持たない細網異形成症も存在しており、次世代シーケンス技術による新規原因遺伝子の同定が進行中である。

#### 4. 診断と鑑別診断

RD の診断に有用である特徴が、小児慢性特定疾病情報センターの診断の手引きに掲載されている(5)表 1。末梢血中の好中球の欠損または  $200/\mu\text{L}$  未満の著減を認め、生後数日以内に致死的な敗血症を発症するため生後早期の診断を要する。末梢血 T 細胞は欠損または著減 ( $<300/\mu\text{L}$ ) も見られ、PHA 幼若化反応が正常の 10%未満である。液性免疫不全の合併もみられ、無または低ガンマグロブリン血症を認めることもあるが、出生後数ヶ月間は母体からの移行抗体が存在するため必ずしも低値とならない。骨髄穿刺では、リンパ球やマクロファージの減少のほか、他の先天性好中球減少症と同様に骨髄顆粒球系の成熟停止をみる。非典型例では再生不良性貧血、骨髄異形成症候群、骨髄不全などとの鑑別が困難である。

8 例中 7 例 (88%) の患者で感音性難聴を合併すると報告されており、RD に特徴的である(8)。

遺伝学的確定診断は AK2 遺伝子変異の同定である。

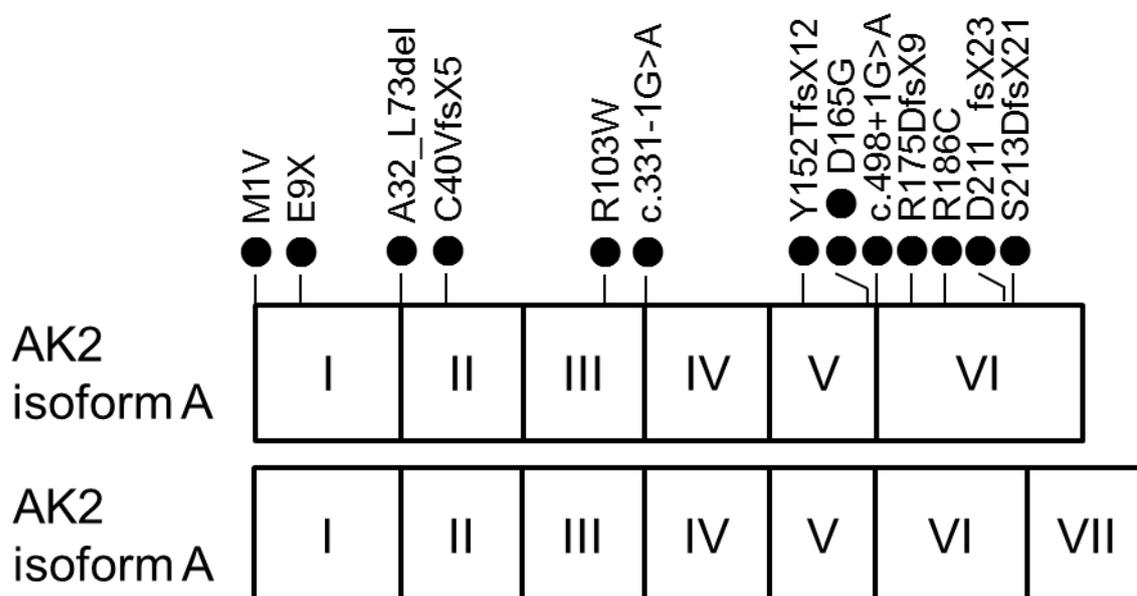
#### 5. 治療と予後

現在唯一の根治的治療法は造血細胞移植である。免疫能を再構築しなければ致命的疾患であるため、重症感染症を発症する前にできる限り早期に造血幹細胞移植を行う必要がある。RD に対する造血細胞移植のまとまった報告は少ないが、ブスルファンとシクロホスファミドを用いた骨髄破壊的前処置による移植が、安定した移植片生着の維持と生存に重要であると考えられている(9, 10)。移植ドナーとして HLA 一致同胞のほか(11)、ハプロ半合致同胞(9, 10)、非血縁臍帯血(12)で成功例が報告されている。移植前の感染症管理が最重要であり、逆隔離、免疫グロブリン補充、抗菌薬、抗真菌剤、抗ウイルス剤の投与が必要である場合が多い。移植後の長期予後の報告は少ないが、4 年以上無病生存も報告されている(10, 11)。造血幹細胞移植を行わない場合、生後 1 年以内に死亡する。

RD における好中球減少症に対する G-CSF 投与は、一般的には治療反応が見られないばかりか(13)、移植前または移植後混合キメラ状態で G-CSF 投与を受けた症例でクローン進化がみられた症例もあり RD と診断された例では避けるべきである(11, 14)。

合併症として前述した感音性難聴のほか、悪性リンパ腫、骨髄異形性症候群(14)など悪性腫瘍の発症が報告されており、定期的な経過観察が必要である。

図1. 細毛異形成症の遺伝学的全体像 (文献 3,4 より作成)



Subjects	Allele	Mutation (NM_013411.4)	Predicted effect on RNA/protein	Protein detection
F1	**	c.636_*2601del	p.S213DfsX21	No
F2	*	c.118delT	p.C40VfsX5	No
		c.1A>G	p.M1V	
F3	**	c.331-1G>A	Aberrant splicing	No
F4	**	c.453delC	p.Y152TfsX12	No
F5	**	c.498+1G>A	Aberrant splicing	No
F6	**	c.494A>G	p.D165G	No
F7	**	c.494A>G	p.D165G	Very low
F8	**	c.523delC	p.R175DfsX9	No
F9	*	c.556C>T	p.R186C	n.d.
		n.d.	Exon 2 skipping	
F10	**	c.307C>T	p.R103W	Very low
F11	**	c.633del5kb	p.D211fsX23	No
F12	**	c.25G>T	p.E9X	n.d.

\*compound heterozygous; \*\*homozygous; n.d., not determined.

表 1. 細網異形成症の診断に有用な特徴 (文献 5 改変)

臨床所見	
1	通常生後数ヶ月以内に日和見感染を含む様々な重症感染症を発症。
2	感音性難聴を合併
検査所見	
1	末梢血 T 細胞は欠損または著減 (<300/ $\mu$ L)
2	好中球も欠損または著減 (<200/ $\mu$ L)
3	PHA 幼若化反応が正常の 10%未満
4	骨髄塗抹像：顆粒球系の成熟停止所見
5	無または低ガンマグロブリン血症 (出生後数ヶ月間は母体からの IgG 型移行抗体が存在するため必ずしも低値とならない。また IgG 値の正常値は月齢や年齢によって大きく異なる。)
遺伝学的所見	
1	adenylate kinase 2 (AK2) 遺伝子の変異。

## 6. 文献

1. de VAAL O, SEYNHAEVE V. Reticular dysgenesis. *Lancet*. 1959 Dec;2(7112):1123-5.
2. Klein C. Genetic defects in severe congenital neutropenia: emerging insights into life and death of human neutrophil granulocytes. *Annu Rev Immunol*. 2011;29:399-413.
3. Lagresle-Peyrou C, Six EM, Picard C, Rieux-Laucat F, Michel V, Ditadi A, et al. Human adenylate kinase 2 deficiency causes a profound hematopoietic defect associated with sensorineural deafness. *Nat Genet*. 2009 Jan;41(1):106-11.
4. Pannicke U, Hönig M, Hess I, Friesen C, Holzmann K, Rump EM, et al. Reticular dysgenesis (aleukocytosis) is caused by mutations in the gene encoding mitochondrial adenylate kinase 2. *Nat Genet*. 2009 Jan;41(1):101-5.
5. 日本免疫不全症研究会. 小児慢性特定疾病 1. 複合免疫不全症 2. 細網異形成症. 2014 [cited 2015 2015/09/20]; Available from: [http://www.shouman.jp/details/10\\_1\\_2.html](http://www.shouman.jp/details/10_1_2.html)
6. Six E, Lagresle-Peyrou C, Susini S, De Chappedelaine C, Sigrist N, Sadek H, et al. AK2 deficiency compromises the mitochondrial energy metabolism required for differentiation of human neutrophil and lymphoid lineages. *Cell Death Dis*. 2015;6:e1856.
7. Rissone A, Weinacht KG, la Marca G, Bishop K, Giocaliere E, Jagadeesh J, et al. Reticular dysgenesis-associated AK2 protects hematopoietic stem and progenitor cell development from oxidative stress. *J Exp Med*. 2015 Jul;212(8):1185-202.
8. Small TN, Wall DA, Kurtzberg J, Cowan MJ, O'Reilly RJ, Friedrich W. Association of reticular dysgenesis (thymic aplasia and congenital aleukocytosis) with bilateral sensorineural deafness. *J Pediatr*. 1999 Sep;135(3):387-9.
9. Bertrand Y, Müller SM, Casanova JL, Morgan G, Fischer A, Friedrich W. Reticular dysgenesis: HLA non-identical bone marrow transplants in a series of 10 patients. *Bone Marrow Transplant*. 2002 May;29(9):759-62.
10. Heltzer ML, Paessler M, Raffini L, Bunin N, Perez EE. Successful haploidentical bone marrow transplantation in a patient with reticular dysgenesis: three-year follow-up. *J Allergy Clin Immunol*. 2007 Oct;120(4):950-2.
11. Al-Zahrani D, Al-Ghoniaim A, Al-Mousa H, Al-Kassar A, Roifman CM. Skeletal abnormalities and successful hematopoietic stem cell transplantation in patients with reticular dysgenesis. *J Allergy Clin Immunol*. 2013 Oct;132(4):993-6.
12. Reubsæet LL, Boelens JJ, Rademaker C, Smal J, Wulffraat NM. Successful cord blood transplantation in a premature and dysmature neonate of 1700 g with reticular dysgenesis. *Bone Marrow Transplant*. 2007 Mar;39(5):307-8.
13. Bujan W, Ferster A, Azzi N, Devalck C, Leriche A, Sariban E. Use of recombinant

human granulocyte colony stimulating factor in reticular dysgenesis. *Br J Haematol.* 1992 May;81(1):128-30.

14. Lagresle-Peyrou C, Neven B, Six E, Picard C, Demerens-de Chappedelaine C, Bertrand Y, et al. Occurrence of myelodysplastic syndrome in 2 patients with reticular dysgenesis. *J Allergy Clin Immunol.* 2011 Jul;128(1):230-2.e2.