

2013年11月20日

## 第22回 免疫不全症

1. 原発性免疫不全症候群
2. 後天性免疫不全症候群

附属生命医学研究所 生体情報部門 (1015号室)  
 松田達志 (内線2431)  
<http://www3.kmu.ac.jp/bioinfo/>  
 参考文献: 免疫生物学 (南江堂)

1

## 免疫不全

Ⅱ  
 原発性(先天性)免疫不全 + 続発性免疫不全

↓ 疾患の総称

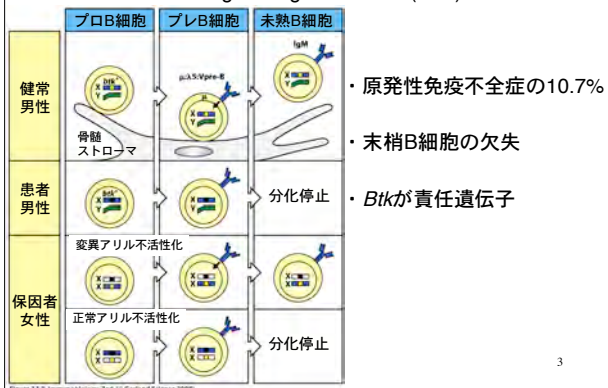
### 原発性免疫不全症候群

- ・抗体産生不全を主とする疾患 (47.3%)
- ・細胞性免疫不全を主とする疾患(複合免疫不全症) (10.3%)
- ・明確に定義された免疫不全症 (17.8%) ; AT、WAS etc
- ・発症に免疫不全が関与する疾患群 (6.5%) ; 高IgE症候群 etc
- ・原発性食細胞機能不全症 (17.6%)
- ・先天性補体欠損症 (2.4%)

2

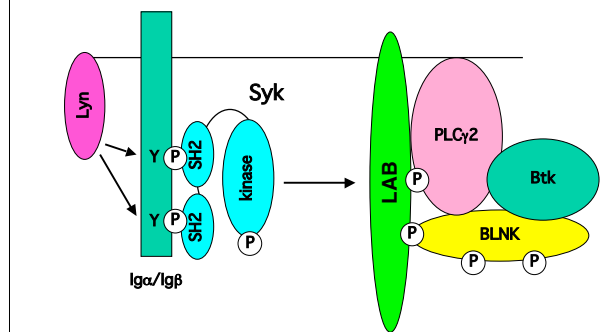
## X連鎖性無ガンマグロブリン血症

X-linked agammaglobulinemia (XLA)



3

## B細胞の活性化機構



4

## 分類不能型低ガンマグロブリン血症

Common variable immunodeficiency (CVID)

\* 一般に原因が特定できない低ガンマグロブリン血症の総称

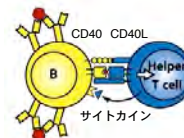
\* 原発性免疫不全症の13.5%を占める

\* 近年、原因遺伝子としてICOS、TACI、BAFF-R、CD19などに遺伝子異常が見つかった

5

## 高IgM症候群

- CD40欠損、CD40L欠損
- NEMO (IKK $\gamma$ )欠損
- AID欠損 etc.



B細胞活性化

AID発現

クラススイッチ・体細胞高頻度突然変異 (胚中心の形成)

高IgM症候群患者のリンパ節 (胚中心が認められない)



健常者のリンパ節

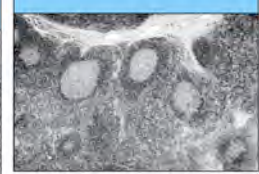


Figure 12-11 Immunobiology, 7ed. © Garland Science 2008

## 新生児の血中免疫グロブリン濃度

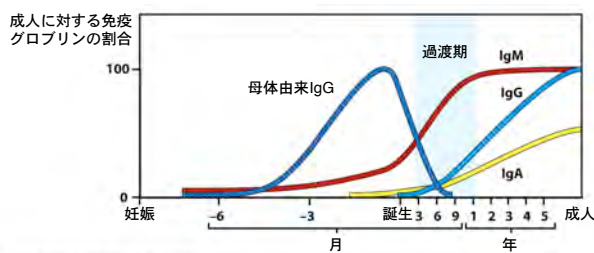


Figure 12-19 Immunobiology, 7ed. © Garland Science 2008

7

## 骨髄移植時の問題点



Figure 12-16 Immunobiology, 7ed. © Garland Science 2008

8

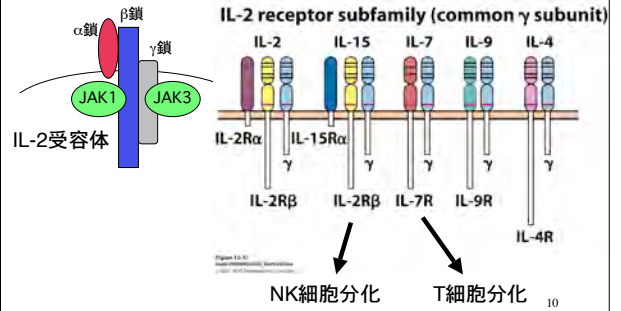
## 重症複合免疫不全症

Severe combined immune deficiency (SCID)

\* 複合免疫不全症のうち、無または低ガンマグロブリン血症 (血清IgG<250 mg/dl、IgA<5 mg/dl、IgM<20 mg/dl) を伴うものを指す

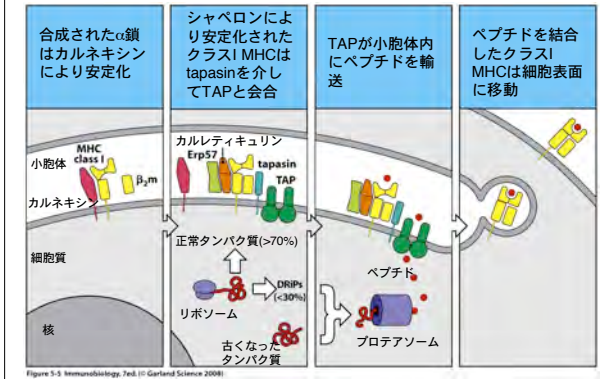
疾患名	責任遺伝子	分子機序
XSCID	IL-2受容体 $\gamma$ 鎖	
Jak3欠損症	Jak3	リンパ球分化異常
	IL-7受容体 $\alpha$ 鎖	
Rag欠損症	Rag1/Rag2	
オーメン症候群	Artemis	遺伝子再構成不全
ADA欠損症	アデノシンデアミナーゼ	dATPの蓄積による核酸合成経路の阻害

## IL-2受容体 $\gamma$ 鎖とリンパ球分化



## HLAクラスI欠損症

\* TAP分子の欠損などが原因

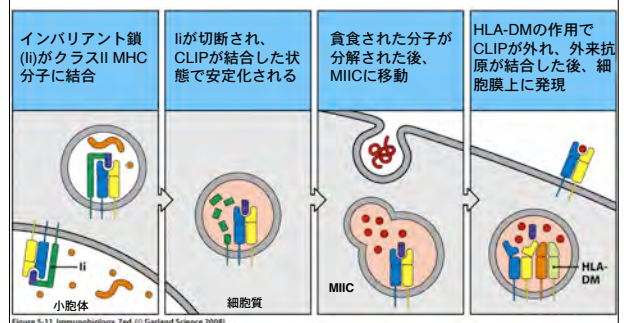


## HLAクラスII欠損症

\* Bare lymphocyte syndromeとも呼ばれる

\* 多くの場合、クラスII MHCの遺伝子発現の異常が原因

\* CD4<sup>+</sup> T細胞の欠失

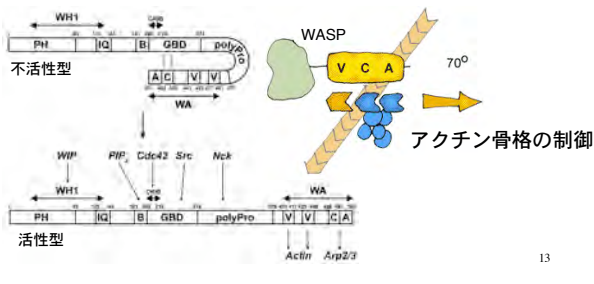


## ウィスコット・アルドリッチ症候群

Wiskott-Aldrich Syndrome (WAS)

→ WASタンパク質 (WASP) 変異によるアクチンの制御異常

\* T細胞の活性化に異常

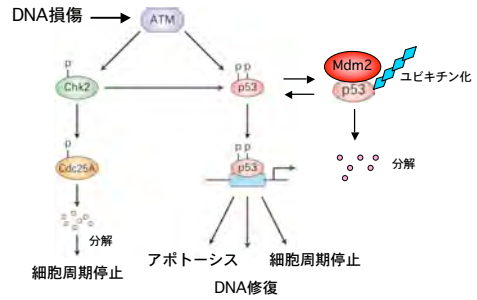


13

## 毛細血管拡張性運動失調症

Ataxia telangiectasia (AT) : ATM変異による遺伝子再構成の異常

\* T細胞数の減少・機能低下



14

## ブルーム症候群 (Bloom's syndrome)

・ DNAヘリカーゼ (Blm)の異常によるT細胞・B細胞機能の低下

## ディジョージ症候群 (DiGeorge's syndrome)

・ 胸腺低形成にともなうT細胞機能の異常  
・ 22q11.2との関連 (Tbx1など)

## X連鎖性リンパ球増殖症候群

X-linked lymphoproliferative syndrome (XLP)

・ SAPの異常にともなうT細胞・NK細胞機能の低下  
・ EBウイルスに感受性でリンパ腫を発症

## IgA欠損症

・ IgAのみの選択的な欠失  
・ 稀に呼吸器感染症、慢性下痢などを発症

15

## 原発性食細胞機能不全症

\* 慢性肉芽腫症が原発性免疫不全症の14%を占める

疾患名	感染病態など
慢性肉芽腫症	細菌易感性、肉芽腫
チェディアック・ヒガシ症候群	細菌易感性、肉芽腫
白血球粘着異常症(LAD)	組織侵入の異常、細菌易感性
G6PD欠損症	NADPHの産生異常、慢性感染
ミエロペルオキシダーゼ欠損症	殺菌力の低下、慢性感染

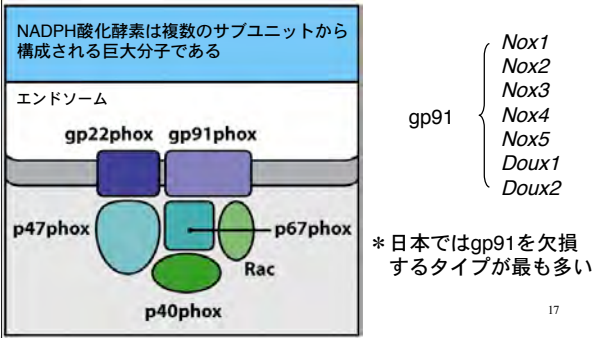
Figure 12-18 Immunobiology, 7ed. © Garland Science 2008

G6PD: グルコース6リン酸脱水素酵素

16

## 慢性肉芽腫症

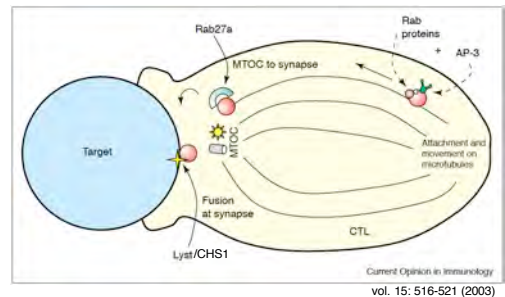
Chronic granulomatous disease (CGD) : 活性酸素産生能の異常



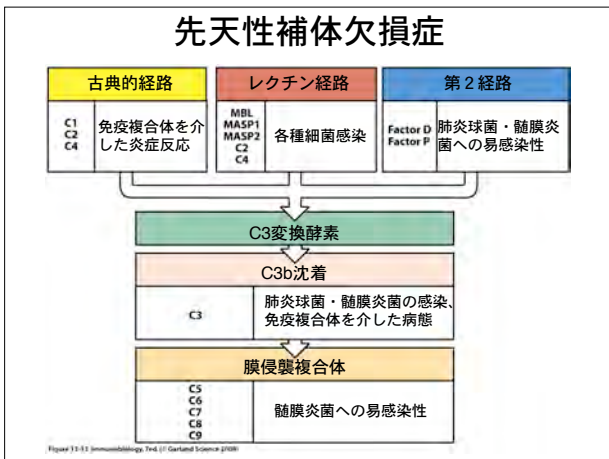
## チェディアック・ヒガシ症候群

Chediak-Higashi Syndrome : Lyst/CHS1変異による膜融合異常

- \* 好中球・NK細胞・CTLに加え、メラノサイトにも異常
- \* Rab27aの変異は類似のGriselli症候群を引き起こす



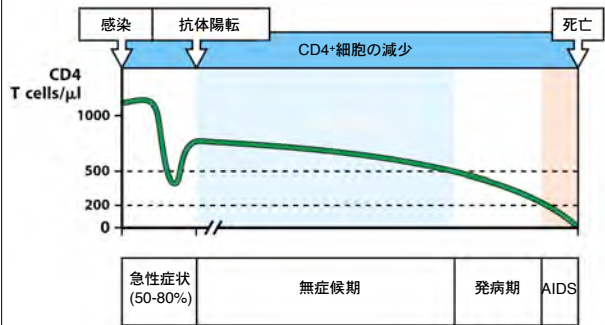
## 先天性補体欠損症



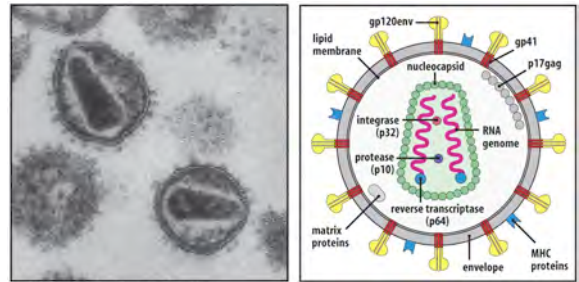
## 後天性免疫不全症候群

- ・ Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS)
- ・ ヒト免疫不全ウイルス (HIV) が免疫細胞に感染・破壊することで、後天的に引き起こされる免疫不全症

## HIV感染後の経過

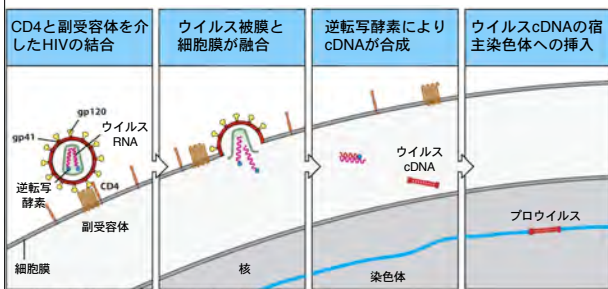


## HIV (human immunodeficiency virus) レトロウイルス属レンチウイルス科



22

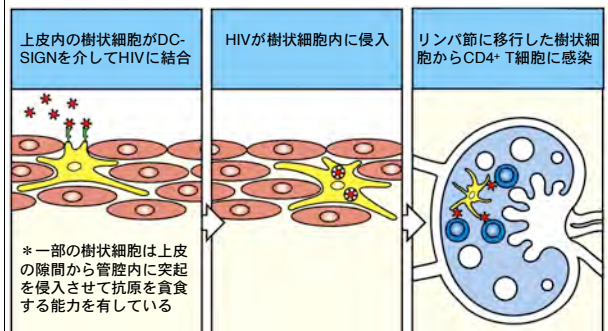
## HIVの細胞への感染



\* 副受容体 : CCR5 (樹状細胞など)・CXCR4 (T細胞)

23

## HIVと樹状細胞



\* 一部の樹状細胞は上皮の隙間から管腔内に突起を侵入させて抗原を貪食する能力を有している

## 確認問題

免疫不全症は、( ) に免疫系の働きに異常がある原発性免疫不全と、感染症や悪性腫瘍の化学療法によって後天的に引き起こされる( ) とに区別される。特に HIV によって引き起こされる免疫不全症は、( ) と呼ばれる。

原発性免疫不全症候群は WHO によって大きく 6 つのカテゴリーに分類されるが、日本国内で最も患者数が多いのは、( ) を主とする疾患である。その中の代表例である ( ) は、チロシンキナーゼである Btk の遺伝子異常が原因となり末梢の B 細胞が欠損することで引き起こされる。

B 細胞による抗体産生には T 細胞のヘルプが大きな影響を与えるため、T 細胞に異常がある疾患では B 細胞機能にも何らかの異常を伴う。したがって、このような免疫不全症は ( ) と呼ばれる。中でも、B 細胞機能の低下が著しく、無または低ガンマグロブリン血症を伴うものを ( ) という。