

2014年11月19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

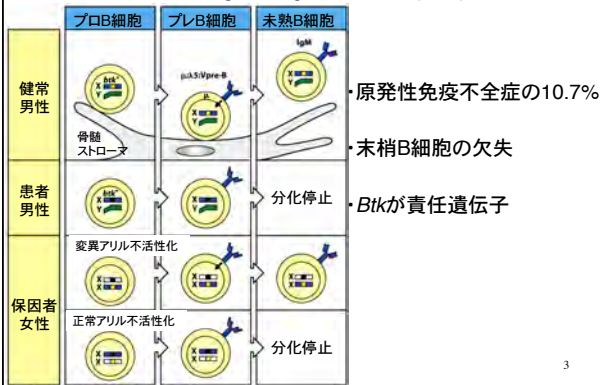
### 原発性免疫不全症候群

- ・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

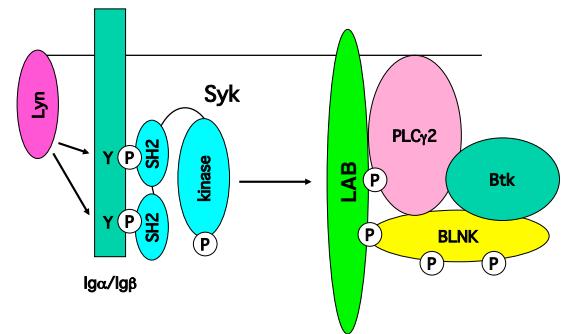
## X連鎖性無ガンマグロブリン血症

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

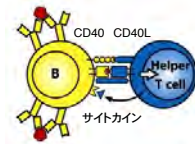
\*原発性免疫不全症の13.5%を占める

\*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)

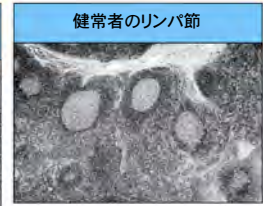
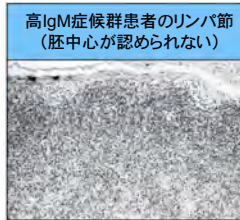


Figure 12-11 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

## 新生児の血中免疫グロブリン濃度

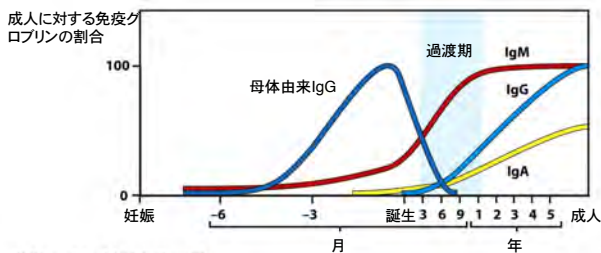


Figure 12-10 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

7

## 骨髄移植時の問題点

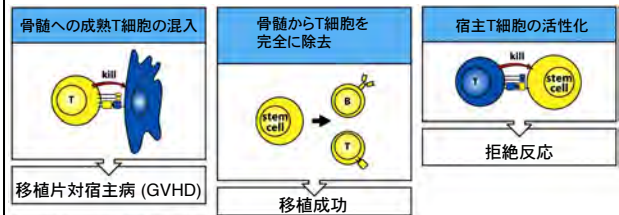


Figure 12-16 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

8

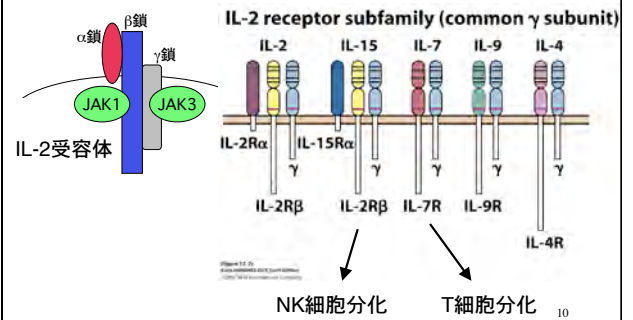
## 重症複合免疫不全症

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	
ADA欠損症	アデニンデアミナーゼ	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

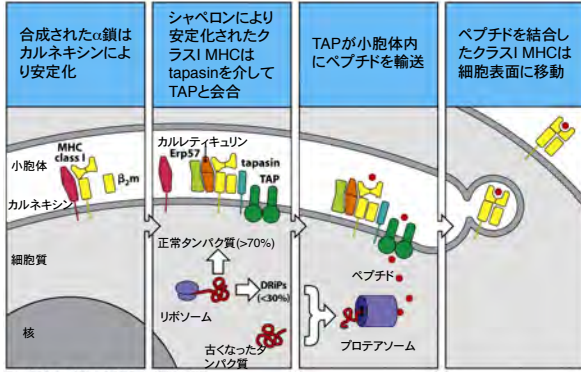


Figure 5-5 Immunobiology, 7ed. © Garland Science 2008

## 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

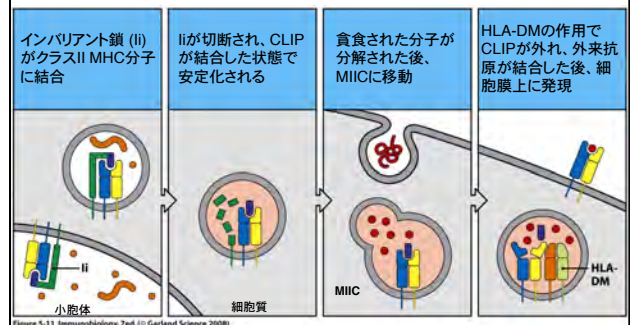


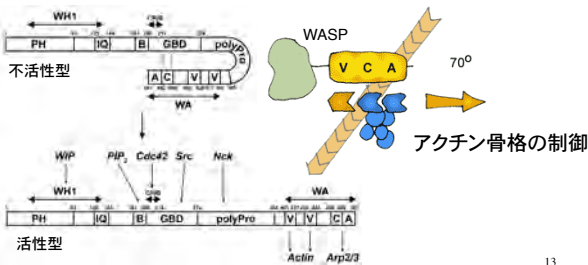
Figure 5-11 Immunobiology, 7ed. © Garland Science 2008

## 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

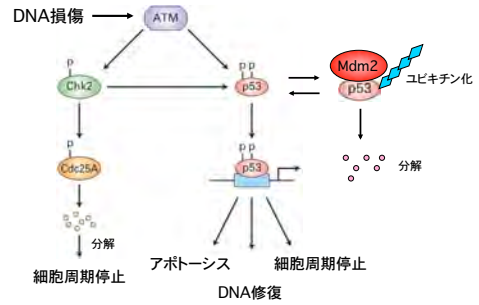


13

## 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	細菌易感染性、肉芽腫
チェディアック・ヒガシ症候群	細菌易感染性、肉芽腫
白血球粘着異常症(LAD)	組織侵入の異常、細菌易感染性
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

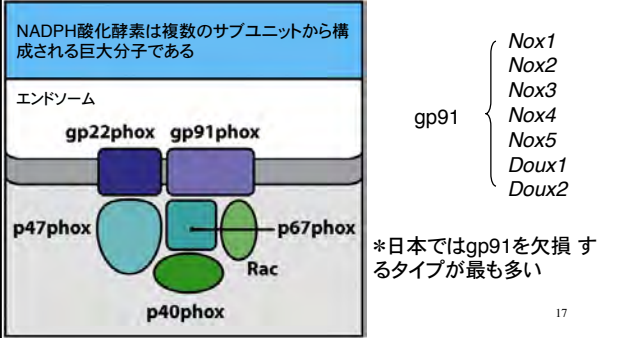
Figure 12.13 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

G6PD: グルコース6リン酸脱水素酵素

16

## 慢性肉芽腫症

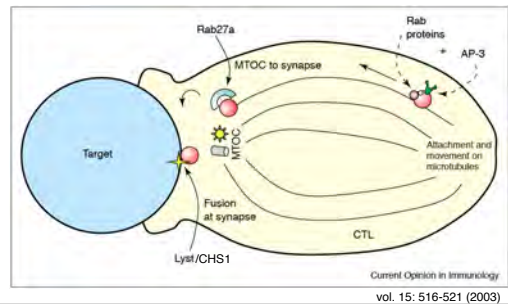
Chronic granulomatous disease (CGD): 活性酸素産生能の異常



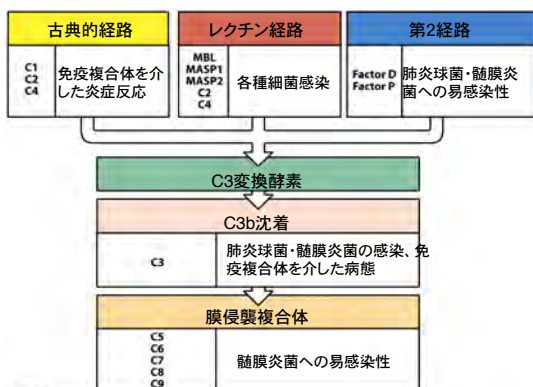
## チェディアック・ヒガン症候群

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Griscelli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

20

## HIV感染後の経過

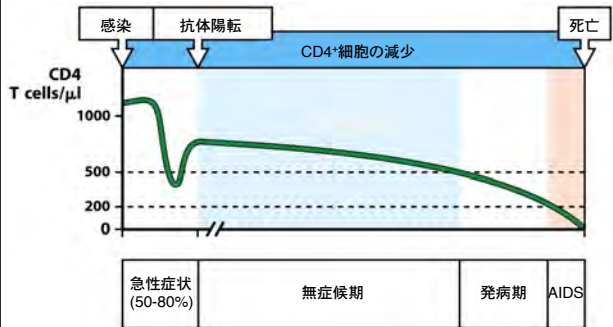


Figure 12-19 Immunobiology, 7ed. © Garland Science 2008

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

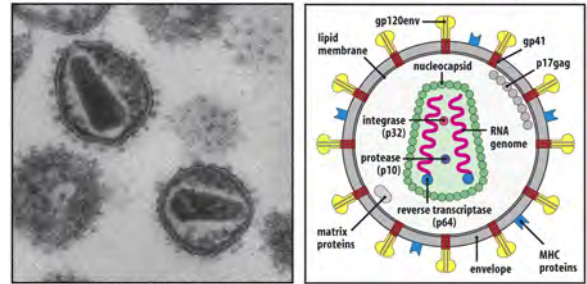


Figure 12-20 Immunobiology, 7ed. © Garland Science 2008

22

## HIVの細胞への感染

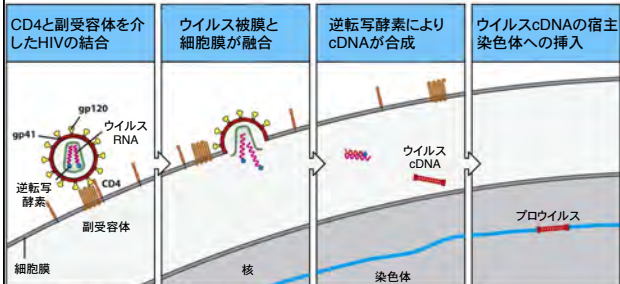


Figure 12-23 part 1 of 2 Immunobiology, 7ed. © Garland Science 2008

\*副受容体: CCR5 (樹状細胞など)・CXCR4 (T細胞)

23

## HIVと樹状細胞

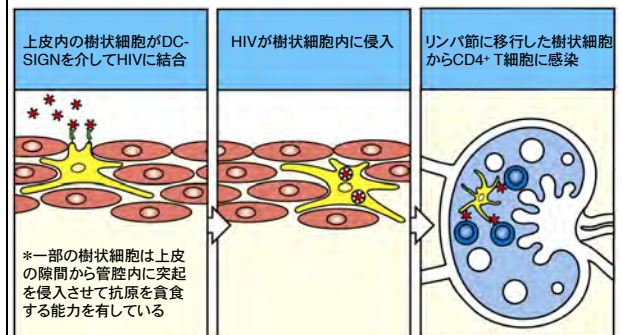


Figure 12-21 Immunobiology, 7ed. © Garland Science 2008

## 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未梢の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。