

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲 第 1028 号	氏 名	原 洋祐
論文審査担当者	主 査 塩沢 丹里 副 査 宇佐美 真一 ・ 竹下 敏一		

(論文審査の結果の要旨)

重症複合免疫不全症(SCID)は救命するためには造血幹細胞移植(SCT)が必要である。しかし、感染症合併後では SCT の治療成績が著明に低下するため、感染をきたす前に早期診断することが重要である。SCID は遺伝学的に heterogeneous で、変異を認める遺伝子により異なる免疫学的特徴を示す。従って、SCID の確定診断は免疫学的特徴より推測される責任遺伝子の変異を確認することによりなされる。SCID の約半数を占める X 連鎖 SCID(X-SCID)は、サイトカイン受容体の共通 γ 鎖(CD132)をコードしている *IL2RG* 遺伝子の変異が原因で、一般的に T 細胞および NK 細胞が欠損する。

IL2RG に変異を認めた SCID 2 例について、免疫学的特徴と mRNA および CD132 発現の異常について検討した。

その結果、原らは次の結論を得た。

(1) 症例 1 は 6 か月の男児で、白血球数は正常範囲内であったがリンパ球数は著減しており、血清 γ グロブリンも低値であった。CD3⁺T 細胞と CD16⁺CD56⁺NK 細胞は減少していたが、CD19⁺CD20⁺B 細胞数は正常範囲内であった。

(2) 症例 2 は 2 か月の男児で、白血球数の減少、好中球とリンパ球の著明な減少を認めた。低 γ グロブリン血症、CD3⁺T 細胞の著明な減少、CD16⁺CD56⁺NK 細胞数の減少を認めたが、B 細胞数は正常範囲内であった。合併していたサイトメガロウィルス (CMV) 感染症の治療後に好中球数、CD16⁺CD56⁺NK 細胞数の減少は改善した。

(3) *IL2RG* の全エクソンについて DNA シークエンスを行なった。症例 1 では、exon 2 の 3'末端にナンセンス変異 (c. 269 G>A, p. Trp90X)を認めた。症例 2 では新規変異である exon 3 の 1 塩基欠失(c. 359delA, p. Lys120ArgfsX26)を認めた。

(4) 症例 1 の exon 1 から 8 までの PCR 産物は主にサイズの小さな mRNA のバンドから構成されていた。また、exon 2 から 3 にかけてのバンドは認められなかった。mRNA の配列を解析したところ、exon 2 の skipping が判明し、このことが CD132 発現を低下させたと考えられた。

(5) Flow cytometry 解析では、末梢血の CD19⁺CD20⁺B 細胞の CD132 発現は 2 例とも著明な低下を認めた。CD4⁺と CD8⁺T 細胞における発現は症例 1 では上昇していたが、症例 2 では健常者と大きな差異を認めなかった。症例 2 の CD56⁺NK 細胞の CD132 発現は低下していた。

(6) XY-FISH 法による検討では、症例 1 と 2 の CD3⁺T 細胞では XX シグナルがそれぞれ 64.4%と 93.4%であり、CD3⁺T 細胞は主に母体由来であった。一方、症例 2 の CD56⁺NK 細胞の 97.0%は XY シグナルを呈し、大部分が患児由来であった。

(7) 両例に対して臍帯血移植を施行し、免疫学的再構築を得られた。

今回の研究で、c. 269 G>A 変異では exon 2 のスキップが起こることで CD132 の発現低下が起こることを明らかにし、c. 359delA 変異では通常の X-SCID とは異なる T⁺, B⁺, NK⁺ phenotype を示すことを明らかにした。CD132 発現での母由来の細胞の評価は煩雑な XY-FISH 法だけでなく、CD132 を flow cytometry で確認することで免疫学的特徴を容易に捉えられることが明らかになった。これらのことは X-SCID 患者の早期診断に役立つ重要な知見と思われ、主査、副査は一致して本論文を学位論文として価値があるものと認めた。