

総 説

高 IgE 症候群の最近の話題

高田 英俊^{*1}, 峯岸 克行^{*2}

Recent advances in the pathogenesis of hyper IgE syndrome

Hidetoshi TAKADA^{*1} and Yoshiyuki MINEGISHI^{*2}^{*1}Department of Pediatrics, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu-University^{*2}Department of Immune Regulation, Tokyo Medical and Dental University Graduate School

(Received January 13, 2010)

summary

Hyperimmunoglobulin-E syndrome (HIES) is one of the primary immunodeficiency with the manifestations of recurrent infections especially with *Staphylococcus aureus*, characteristic facies, hyperextensibility of joints, multiple bone fractures, scoliosis, and delayed shedding of the primary teeth. It is a multisystem disease of autosomal dominant or recessive inheritance. Recently, the genetic causes of HIES (STAT3, TYK2, and DOCK8) were clarified.

Key words—Hyperimmunoglobulin-E syndrome, Multi-system disease, *Staphylococcus aureus*, STAT3, TYK2, DOCK8

抄 録

高 IgE 症候群は、乳児期早期から始まる難治性湿疹、反復性黄色ブドウ球菌感染症（皮膚、肺、関節、軟部組織など）によって特徴づけられ、高 IgE 血症を示すまれな原発性免疫不全症である。これらの症状以外に、顔貌異常、易骨折、側彎、関節過伸展、乳歯脱落遅延などを呈することも多く、multisystem disease の病像を呈する。この優性遺伝形式をとる高 IgE 症候群に加えて、劣性遺伝形式を示すものもある。高 IgE 症候群の原因は長年不明であったが、STAT3, TYK2, DOCK8 などの責任遺伝子が解明され、その病態が次々と明らかになりつつある。

I. 高 IgE 症候群の臨床像

1966 年に Davis らは¹⁾、皮膚炎と繰り返す黄色ブドウ球菌感染による寒冷膿瘍を呈した 2 人の女兒を報告した。患者の膿瘍が多発する様子などが旧約聖書の Job を思い起こさせることから、Job 症候群と名付けることを提唱した。その後 Buckley らは²⁾、同様に皮膚、肺、関節の膿瘍を呈した 2 人の男児を報告し、顔貌異常や著しい高 IgE 血症、好酸球増多が見られることを記載している。1999 年 Grimbacher らは³⁾易感染性、皮膚病変らのこれまで報告されていた症状以外の関節・骨症状や乳歯脱落遅延などの症状を詳細に検討し、multisystem disease と位置づけた。

高 IgE 症候群は、反復性の黄色ブドウ球菌による皮膚・肺の膿瘍、新生児期からはじまるアトピー性皮膚炎様の皮疹、血清 IgE 高値を 3 主徴とす

る。繰り返す肺炎により肺嚢胞を形成することが特徴的である。膿瘍は熱感や痛みを伴わない寒冷膿瘍のこともある。黄色ブドウ球菌以外にもカンジダなどに対する易感染性を呈する。これらの 3 主徴以外に、顔貌異常、骨・歯牙の異常がみられる^{3,4)}。顔の皮膚は厚く肌理が荒い Coarse face と呼ばれる。顔面の左右非対称、眼窩陥凹、前額突出、幅広い鼻梁、大きく肉づきのいい鼻尖などが特徴である。頭蓋骨癒合や高口蓋もまれに見られる。乳歯の脱落遅延はしばしば観察され、抜歯を要することがある。長管骨の易骨折もこの疾患の特徴である。検査所見での特徴は、高 IgE 血症（通常 2,000 U/ml 以上）、好酸球増多（通常 700/ μ l 以上）、を呈する。血清のブドウ球菌特異的 IgE 及びカンジダ特異的 IgE は本疾患患者の 80% 以上で陽性である。高 IgE 症候群には家族性のものがあり、常染色体優性遺伝形式をとるものと考えられていた。

この古典的高 IgE 症候群（多系統の異常を伴う高 IgE 症候群）に対して、2004 年、Renner らに

^{*1}九州大学大学院医学研究院成長発達医学^{*2}東京医科歯科大学大学院免疫アレルギー学

より常染色体劣性遺伝形式をとる高 IgE 症候群が報告された⁵⁾。常染色体劣性遺伝形式をとる高 IgE 症候群患者は基本的な高 IgE 症候群の症状、即ちブドウ球菌に対する易感染性、呼吸器感染症、湿疹、高 IgE 血症、好酸球増多などの症状を有していた。しかし、重症真菌感染症やウイルス感染症（伝染性軟属種、水痘・带状疱疹ウイルス、単純ヘルペスウイルス感染症）を繰り返している点、自己免疫性溶血性貧血の合併頻度が高い点、中枢神経系後遺症を残す頻度が高い点、顔貌異常や骨・歯牙の異常がない点、肺嚢胞形成がない点、mitogen や抗原に対するリンパ球の反応性が低下している点、好中球走化能に異常がない点などがこれまでの高 IgE 症候群と異なっていた。

II. 高 IgE 症候群の原因と病態 (表 1)

1. TYK2 欠損による高 IgE 症候群 (常染色体劣性遺伝)

TYK2 遺伝子は最初に高 IgE 症候群の原因として解明されたものである。峯岸らは⁶⁾、高 IgE 症候群の臨床像を呈した患者末梢血が、IL-12、IFN- α に対する反応性が欠損していたことを手掛かりに (図 1)、それらのシグナル伝達に必須な分子である TYK2 の欠損であることを明らかにした。患者の TYK2 遺伝子の homozygous な deltion によって TYK2 蛋白が欠損していた。この結果、これらのサイトカイン以外に、IL-6、IL-10、IFN- β 、IL-23、に対する反応性も欠損していた。IL-12 のシグナル伝達障害により Th1 分化障害が起こるものと考えられる。また、IL-23 のシグナル伝達障害により Th17 細胞の分化障害がおこり、種々の細菌感染症

が起こる原因となっている可能性がある。TYK2 欠損症は、常染色体劣性遺伝形式と考えられ、この患者では、種々のウイルス感染症（伝染性軟属腫やヘルペスウイルス感染症を含む）、細胞外寄生菌、抗酸菌、真菌の感染症を繰り返している点が Renner が報告した高 IgE 症候群に類似していたが、Renner らの報告した患者等には TYK2 遺伝子変異は認められなかった。現在まで、TYK2 欠損症はこの患者を含めて 2 名しか報告されていない。

2. STAT3 遺伝子異常による高 IgE 症候群 (古典的高 IgE 症候群、多系統の異常を伴う高 IgE 症候群)

峯岸らは^{7,8)}さらに古典的な高 IgE 症候群患者を解析し、末梢血に対する IL-6 と IL-10 に対する反応性の欠如と、IL-12 に対する反応性が保たれている点などから (図 1)、IL-6 や IL-10 のシグナル伝達分子である STAT3 の異常が原因であることを明らかにした。古典的高 IgE 症候群患者の 70% で STAT3 遺伝子異常が確認されている。また、患者では、STAT3 遺伝子のミスセンス変異あるいは小さなインフレーム欠失で、機能的に dominant negative として作用し、STAT3 の DNA binding activity が低下していた。STAT3 遺伝子変異のある患者の 90% 以上は de novo の突然変異であり、家族性にみられるものは少なかった⁹⁾。Davis らが 1966 年に報告した最初の高 IgE 症候群患者は 50 歳で生存しており、STAT3 遺伝子変異が認められたことを Renner らが報告している¹⁰⁾。さらにその患者の子と孫も高 IgE 症候群を呈しており、同じ STAT3 変異が認められた。

STAT3 遺伝子異常のある高 IgE 症候群患者では、STAT3 の機能障害により IL-6、IL-21、IL-23 のシグナル伝達が障害されることによって、Th17 細胞の分化障害がみられる^{11,12)}。Th17 サイトカインは細胞外寄生細菌や真菌に対する感染防御に重要であると考えられており、これが高 IgE 症候群の易感染性の原因のひとつであると考えられる。峯岸らは¹²⁾、ケラチノサイトや気管支上皮細胞がカンジダやブドウ球菌の刺激によってケモカインや anti-microbial peptide である beta defensin を産生する際に、IL-17 の存在が必要である事を明らかにしており、高 IgE 症候群患者がブドウ球菌やカンジダによる皮膚膿瘍や肺炎を起こしやすい理由であると考えられる。

表 1 高 IgE 症候群の分類

遺伝形式	各病型に特徴的な症状 (3 主徴等主要症状は除く)	原因 遺伝子
散発性、常染色体優性	骨・軟部組織・歯牙の異常 (特有の顔貌、脊椎の側彎、病的骨折、骨粗鬆症、関節過伸展、乳歯脱落遅延) 肺嚢胞	STAT3
常染色体劣性	細胞内寄生細菌に対する易感染性 (抗酸菌、サルモネラ) 重症ウイルス感染症 (単純ヘルペスウイルス、伝染性軟属種)	TYK2
常染色体劣性	中枢神経系合併症 (高い死亡率) 重症ウイルス感染症 (単純ヘルペスウイルス、伝染性軟属種)	DOCK8

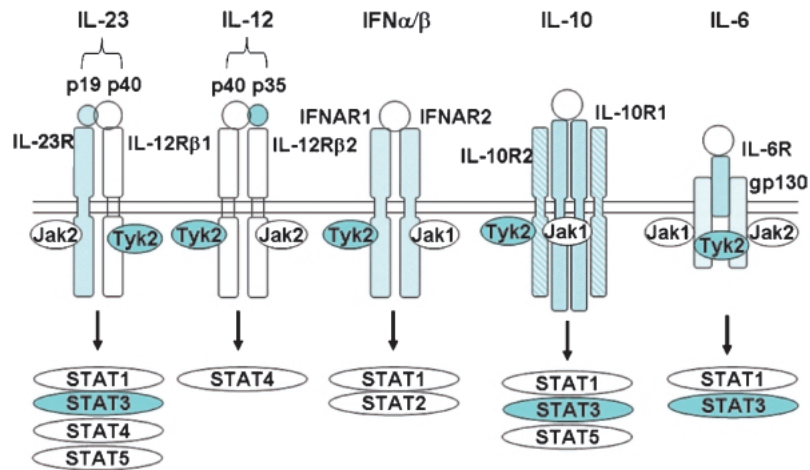


図1 TYK2 と STAT3, 及びそれらが関与するサイトカインシグナル

TYK2 の欠損により図にしめすすべてのサイトカインシグナルの障害がおこる. 他方, STAT3 の異常では, IL-23, IL-10, IL-6 のシグナル伝達障害がおこる.

Minegishi ら Int Immunol 2009 より.

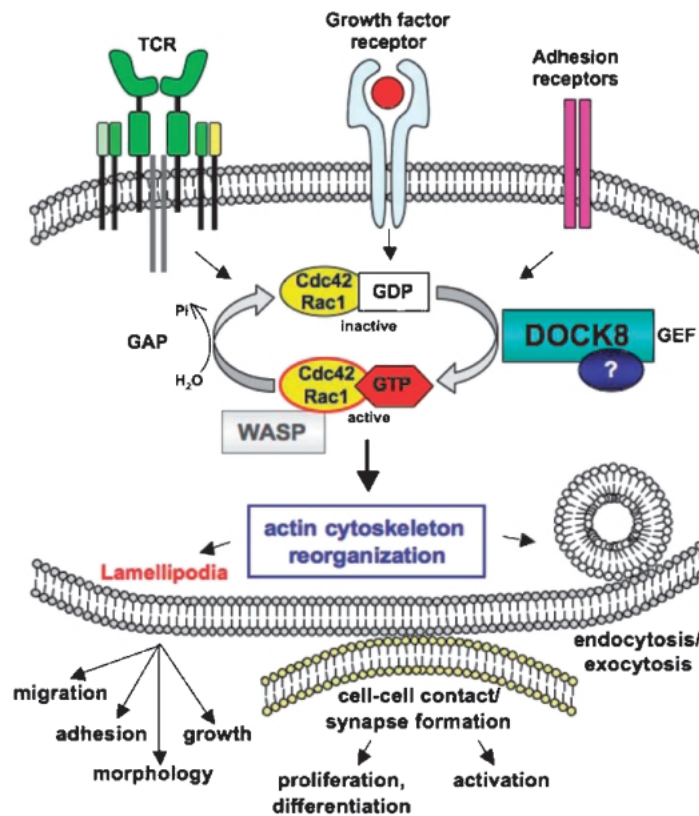


図2 DOCK8 の想定されている機能

DOCK8 はレセプター型チロシンキナーゼや抗原受容体, 接着分子受容体などからの刺激によって, CDC42 や RAC1 を活性化型の GTP 結合型に変換し, その結果 WASP 等を介して actin filament の rearrangement 等を起こし細胞の増殖, 遊走, 接着を起こす.

文献 14 より.

3. Dedicator of cytokinesis 8 (DOCK8) 欠損による高 IgE 症候群 (常染色体劣性遺伝)

Zhang らは¹³⁾, 繰り返す副鼻腔炎, 肺炎, 皮膚のウイルス感染症を呈する複合免疫不全症を呈した 8 家系 11 名を解析した. 患者は中耳炎, 副鼻腔

炎, 肺炎を繰り返し, ブドウ球菌による皮膚感染, 外耳炎, 重症のヘルペスウイルス感染症や带状疱疹を起こし, 伝染性軟属腫や, ヒトパピローマウイルス感染が持続していた. ほとんどの患者では重症のアトピー性皮膚炎がみられ, 血清 IgE レベルは上昇

し、好酸球増多がみられた。Comparative genomic hybridization array (CGH アレイ) 法の結果を基に、新規の homozygous あるいは compound heterozygous な dedicator of cytokinesis 8 protein (DOCK8) 遺伝子の欠損あるいは point mutation が確認された。活性化 CD8T 細胞による in vitro での増殖反応は低下していることがこの疾患の特徴であるとしている。他方、Engelhardt らは¹⁴⁾、Renner らが報告した常染色体劣性遺伝形式をとる高 IgE 症候群患者 20 家系 27 名を調べ、genome-wide single nucleotide polymorphism 解析および homozygosity mapping 結果を基に、その責任遺伝子が DOCK8 であることを明らかにした。彼らは、Zhang らが複合免疫不全症として報告した DOCK8 欠損症患者の多くは、高 IgE 症候群の診断基準をみたすことから、DOCK8 欠損症は、複合免疫不全症とするよりは、常染色体劣性遺伝形式をとる高 IgE 症候群とするべきであるとしている。また、彼らは CD8 陽性 T 細胞に加えて、CD4 陽性 T 細胞にも増殖反応の異常がみられるとしている。DOCK8 の機能はまだ明らかではないが、その構造から、GTP 結合型及び GDP 結合型の CDC42 や RAC1 と interact すると考えられている (図 2)。即ち、レセプター型チロシンキナーゼや抗原受容体、接着分子受容体などからの刺激によって、DOCK8 は CDC42 や RAC1 を活性化型の GTP 結合型に変換し、その結果 WASP 等を介して actin filament の rearrangement 等を起こし細胞の増殖、遊走、接着を起こすと考えられている。しかし、DOCK8 欠損がなぜ皮疹や高 IgE 血症を引き起こすのか、Th17 細胞分化障害にどのように関与しているのかはまだ解明されていない。今後、DOCK8 欠損症を複合免疫不全症として分類するか、高 IgE 症候群として分類するか、議論されるべきであろう。

III. ま と め

長い間解明されていなかった高 IgE 症候群の責任遺伝子が、ここ数年のうちに相次いで解明された。さらに、Th17 の分化障害など、その病態も明らかになってきており、今後の研究の進展が望まれる。これまで高 IgE 症候群は、その臨床像によって診断されてきたが、遺伝子診断にて早期に診断が可能となり、早期からの管理が可能となった。しかし、古典的な高 IgE 症候群、常染色体劣性遺伝形式をとる高 IgE 症候群いずれにしても、遺伝子変

異が確認できない患者も多く残されており、今後の重要な課題である。

文 献

- 1) Davis SD, Schaller J : Job's syndrome. Recurrent "cold" staphylococcal abscesses. *Lancet* **1** : 1013-1015, 1966.
- 2) Buckley RH, Wray BB, Belmaker EZ : Extreme hyperimmunoglobulinemia E and undue susceptibility to infection. *Pediatrics* **49** : 59-70, 1972.
- 3) Grimbacher B, Holland SM, Gallin JI, et al. : Hyper-IgE syndrome with recurrent infections - an autosomal dominant multisystem disorder. *N Engl J Med* **340** : 692-702, 1999.
- 4) 高田英俊, 野村明彦, 原 寿郎 : 高 IgE 症候群 日本臨床免疫学会雑誌 **27** : 361-366, 2004.
- 5) Renner ED, Puck JM, Holland SM et al. : Autosomal recessive hyperimmunoglobulin E syndrome : A distinct disease entity. *J Pediatr* **144** : 93-99, 2004.
- 6) Minegishi Y, Saito M, Morio T, et al. : Human tyrosine kinase 2 deficiency reveals its requisite roles in multiple cytokine signals involved in innate and acquired immunity. *Immunity* **25** : 745-755, 2006.
- 7) Minegishi Y, Saito M, Tsuchiya S, et al. : Dominant-negative mutations in the DNA-binding domain of STAT3 cause hyper-IgE syndrome. *Nature* **448** : 1058-1062, 2007.
- 8) Holland SM, DeLeo FR, Elloumi HZ, et al. : STAT3 mutations in the Hyper-IgE syndrome. *N Engl J Med* **357** : 1608-1619, 2007.
- 9) 峯岸克行, 鳥山 一 : 高 IgE 症候群の原因遺伝子は何か分子リウマチ治療 **2** : 19-21, 2009.
- 10) Renner ED, Torgerson TR, Rylaarsdam S, et al. : STAT3 mutation in the original patient with Job's syndrome. *N Engl J Med* **357** : 1667.
- 11) Milner JD, Brenchley JM, Laurence A, et al. : Impaired Th17 cell differentiation in subjects with autosomal dominant hyper-IgE syndrome. *Nature* **452** : 773-776, 2008.
- 12) Minegishi Y, Saito M, Nagasawa M, et al. : Molecular explanation for the contradiction between systemic Th17 defect and localized bacterial infection in hyper-IgE syndrome. *J Exp Med* **206** : 1291-1301, 2009.
- 13) Zhang Q, Davis JC, Lamborn IT, et al. : Combined immunodeficiency associated with

- DOCK8 mutations. *N Engl J Med* **361** : 2046–2055, 2009.
- 14) Engelhardt KR, McGhee S, Winkler S, et al. : Large deletions and point mutations involving the dedicator of cytokinesis 8 (DOCK8) in the autosomal-recessive form of hyper-IgE syndrome. *J Allergy Clin Immunol* **124** : 1289–1302, 2009.