

*RORC*遺伝子の先天的な異常で、カンジダとマイコバクテリアに易感染性を示す原発性免疫不全症が発症する

論文タイトル

“Impairment of immunity to *Candida* and *Mycobacterium* in humans with bi-allelic *RORC* mutations” (*Science*)

広島大学 小児科

岡田 賢

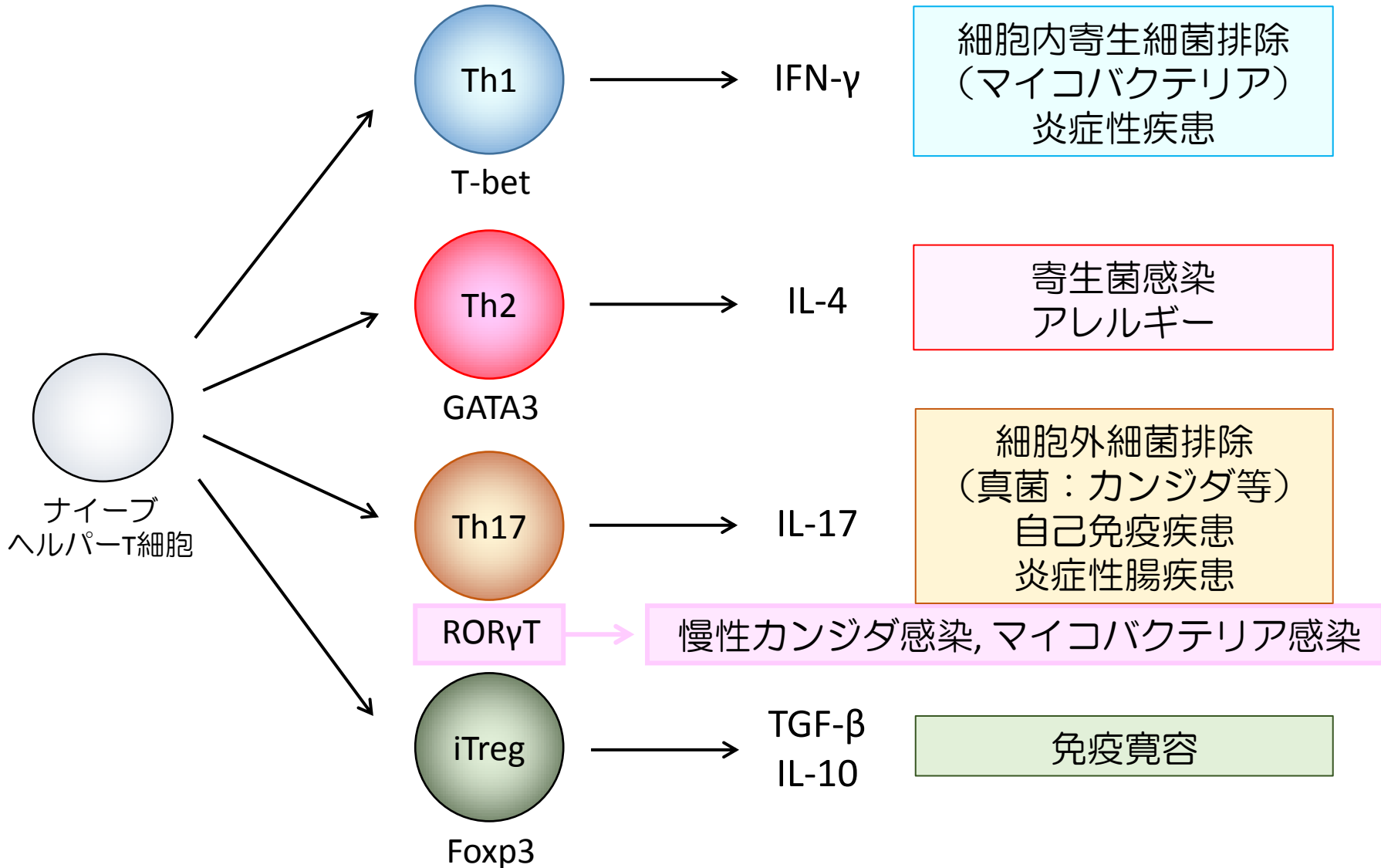
小林 正夫

# 今回の研究で明らかにしたこと

1. *RORC*遺伝子の先天的な欠損により,カンジダとマイコバクテリアに対する易感染性を示す原発性免疫不全症を発症する
2. 患者では,インターロイキン17 (IL-17) の産生障害があり,カンジダに対する粘膜免疫が障害される
3. 患者では, インターフェロン $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) の産生障害があり,マイコバクテリアに対する全身性免疫が障害される

# RORC遺伝子とは？

## Th17 細胞のマスター転写因子 ROR $\gamma$ T の責任遺伝子



# 慢性皮膚粘膜カンジダ症（CMC）



爪真菌症



間擦疹



口腔粘膜カンジダ症



食道カンジダ症

爪, 口腔粘膜, 外陰部などを主病変に慢性, 反復性のカンジダ感染を呈する状態  
宿主の免疫能が障害されて発症する

インターロイキン17 (IL-17) が, カンジダに対する感染防御に重要な役割を果たす

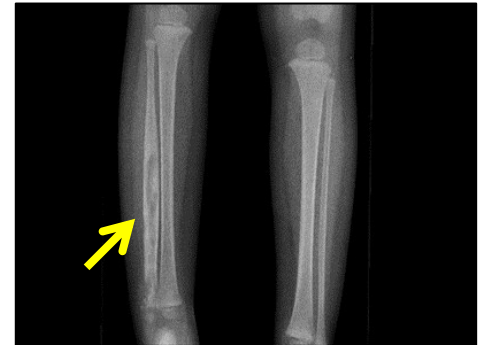
# メンデル遺伝型マイコバクテリア易感染症 (MSMD)



BCG接種部の潰瘍



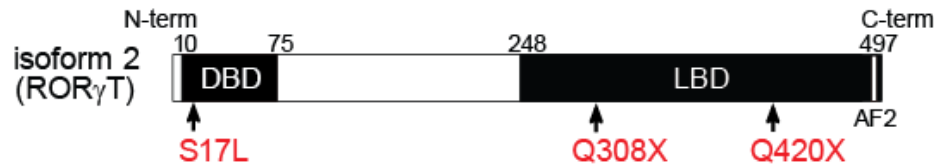
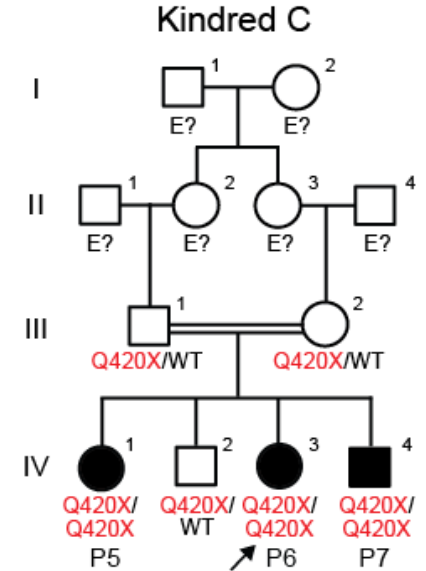
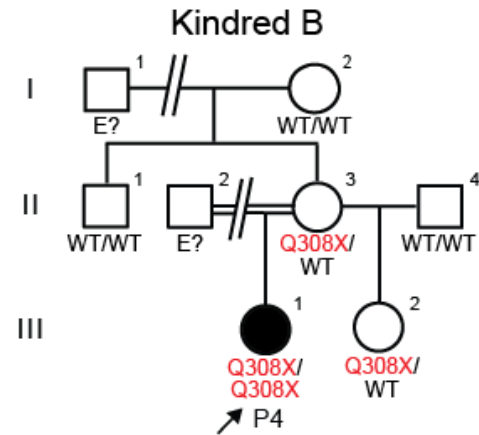
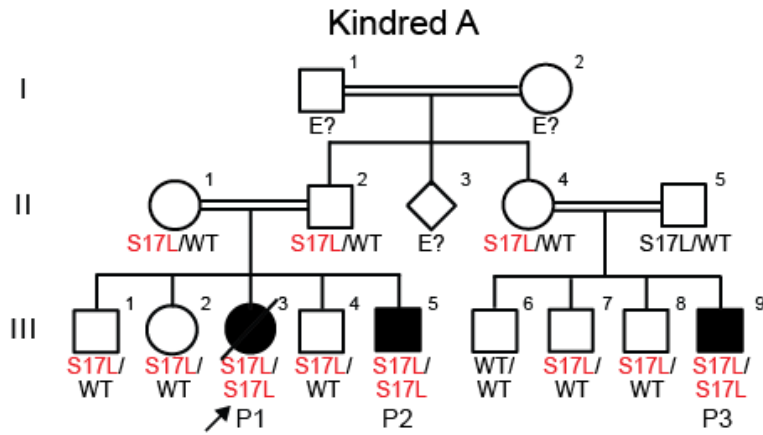
リンパ節腫脹（自壊）



多発性骨髄炎

- ✓ BCG, 非定型抗酸菌などに選択的に易感染性を示す
- ✓ 細菌, ウイルスなど, 他の病原体に対する免疫能は, 正常に保たれている
- ✓ インターフェロン $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) が, マイコバクテリアに対する感染防御に重要な役割を果たす

# RORC 遺伝子異常を認めた 3 家系



# RORC遺伝子変異を認めた患者の経過 (P4)

【家族歴】 近親婚家系 (Chile)

【既往歴】 乳児期早期にBCGを接種

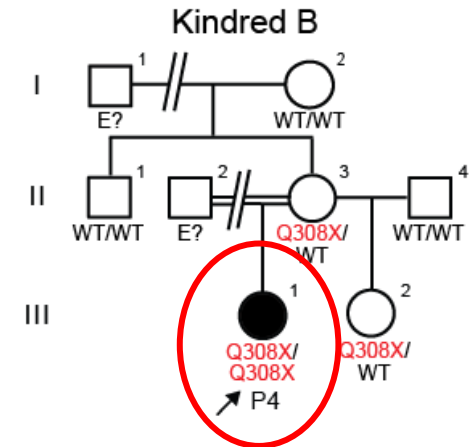
【現病歴】

乳児期より口腔粘膜カンジダ症, 爪真菌症あり

1歳4ヶ月 BCGによる肺炎を発症

胸腺低形成, 肝脾腫を指摘される

3歳8ヶ月 BCGによる頭蓋内肉芽腫を発症



胸部CT (1歳4ヶ月)

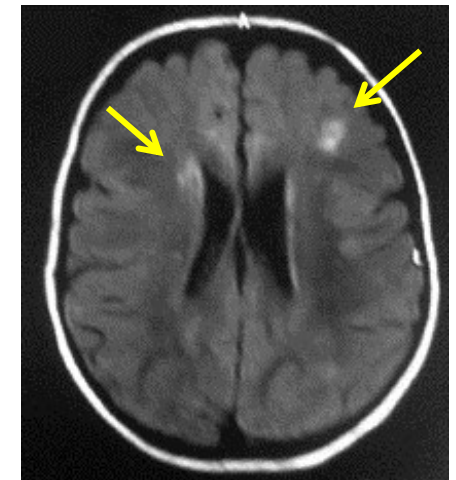


患者



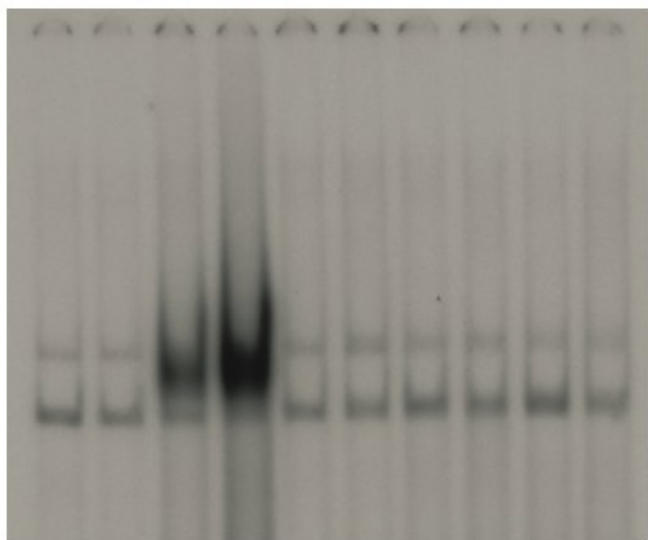
健常者

頭部MRI (3歳8ヶ月)

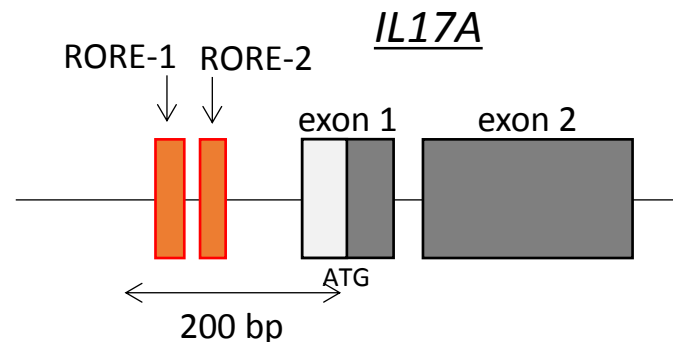


# 患者で認めた変異ROR $\gamma$ Tは機能（DNA結合能）が失われている

EMSA

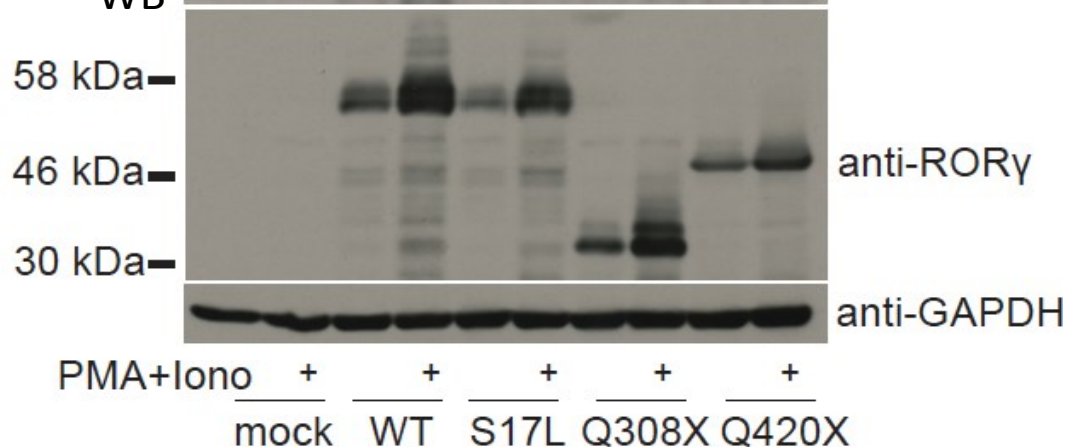


RORE-2 probe



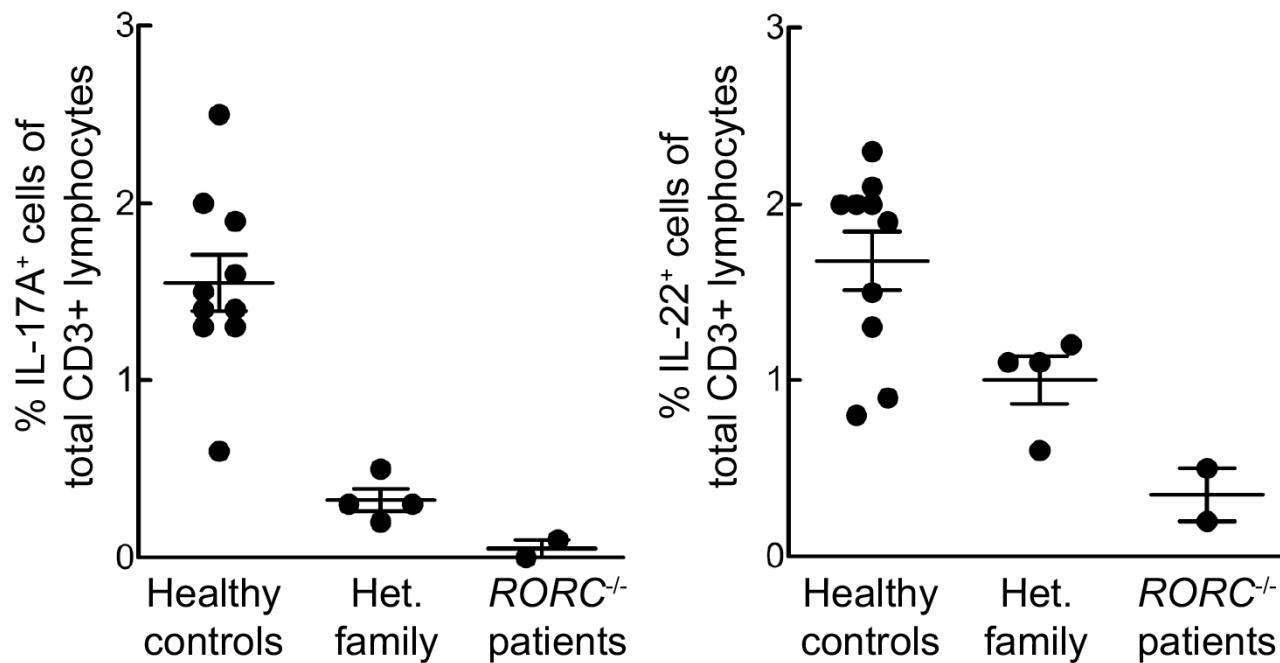
ROR $\gamma$ T binding sequence  
“TGACCT” in A/T rich sequence

WB

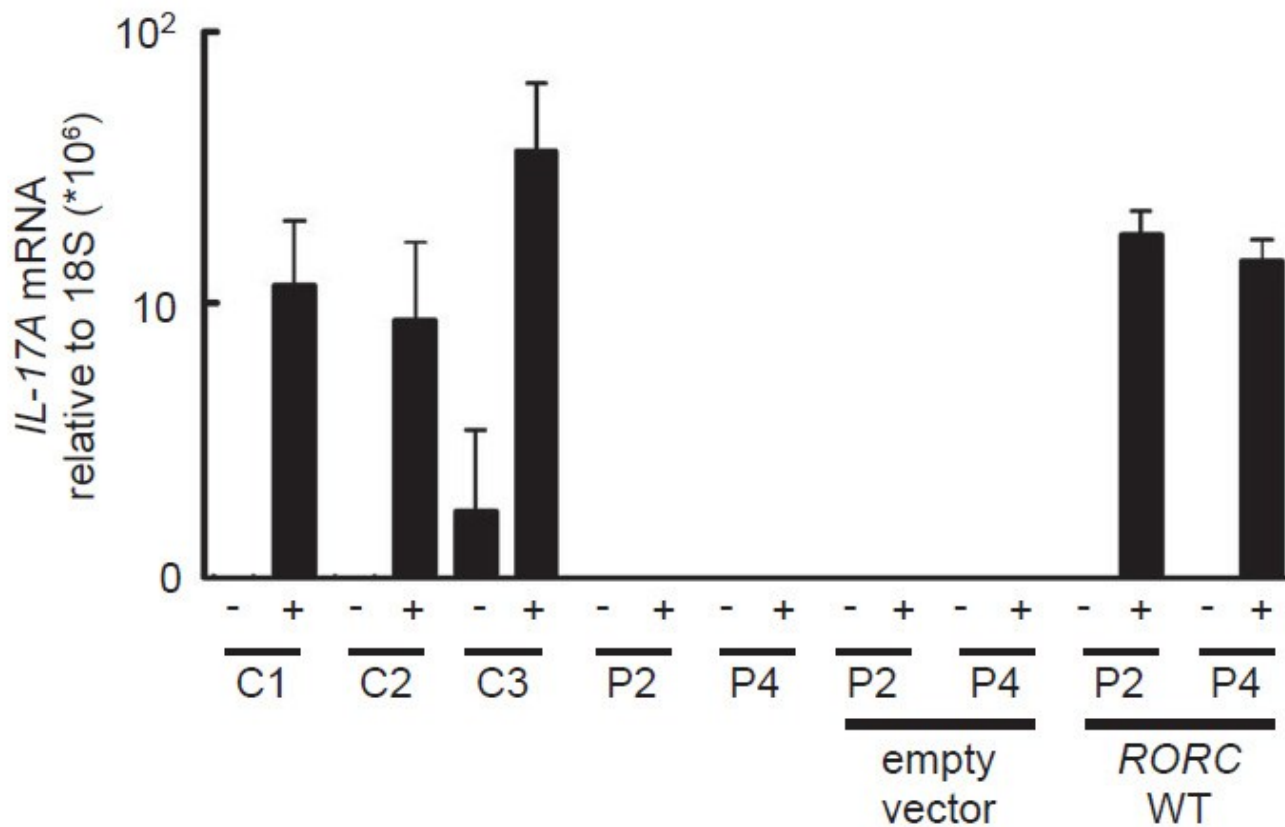




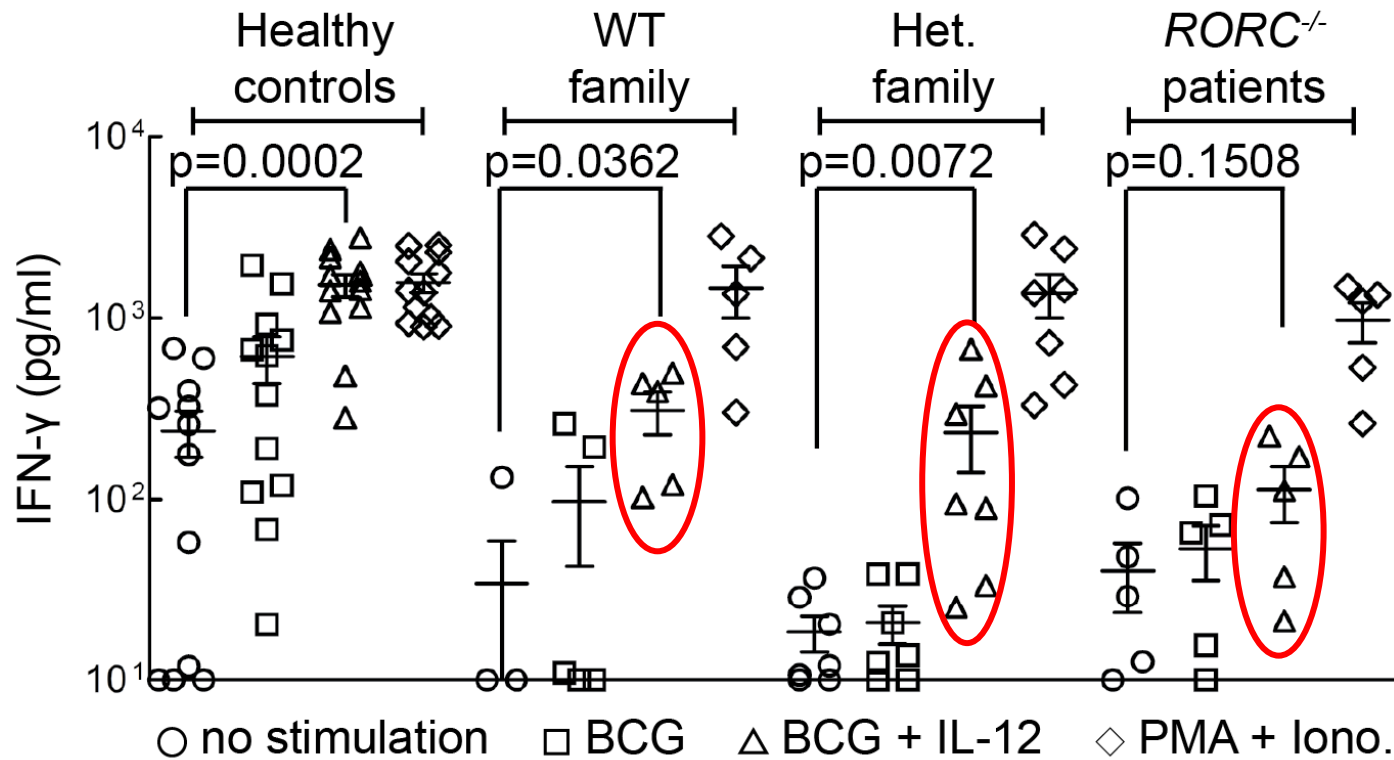
# 患者末梢血由来単核球は, IL-17産生障害を有する



# 患者細胞に正常RORC遺伝子を導入すると、機能が回復する

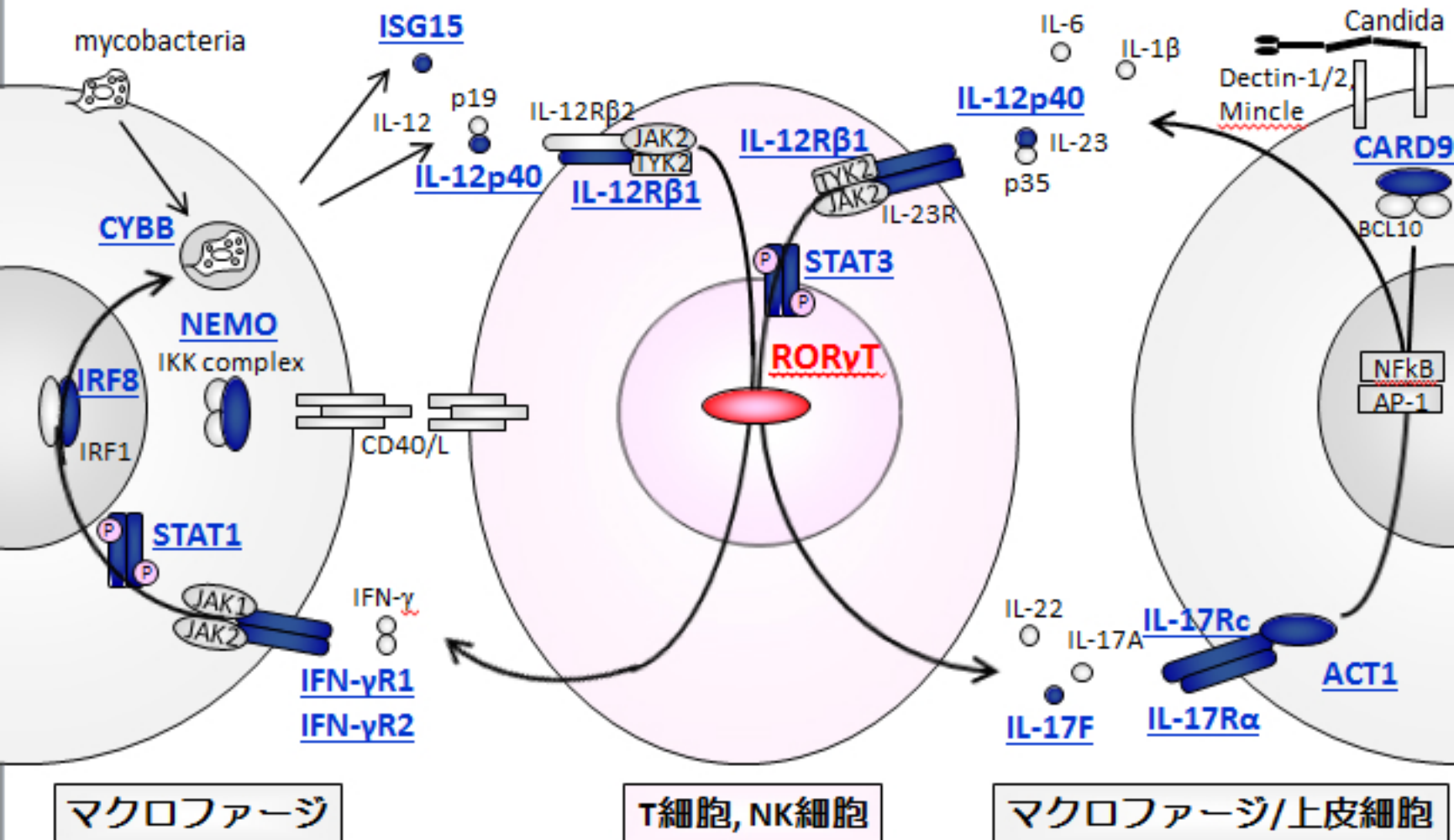


# 患者末梢血由来単核球は、BCG刺激に対する特異的なIFN- $\gamma$ 産生能が障害されている



マイコバクテリア易感染性に  
関与する遺伝子群  
IL-12/IFN- $\gamma$ シグナル伝達を障害

CMC発症に關与する遺伝子群  
IL-17シグナル伝達を障害



# 共同研究施設

Janet Markle, Jean-Laurent Casanova

St. Giles Laboratory of Human Genetics of Infectious Diseases, The Rockefeller University, USA

Anne Puel, Jacinta Bustamante

Laboratory of Human Genetics of Infectious Diseases, INSERM UMR 1163, France

Elissa Deenick, Stuart Tangye

Immunology Division, Garvan Institute of Medical Research, Australia

Federico Mele, Federica Sallusto

Institute for Research in Biomedicine, Università della Svizzera Italiana, Switzerland

Lauren Henderson, Luigi Notarangelo

Division of Immunology, Boston Children's Hospital, USA