

防衛医科大学校  
National Defense Medical College国立大学法人  
東京医科歯科大学

広島大学

公益財団法人  
かずさDNA研究所

報道関係者各位

平成28年7月11日

## 原発性免疫不全症の新しい原因遺伝子を同定

—PTEN 遺伝子変異による免疫不全症の発見—

この度、防衛医科大学校小児科学講座の辻田由喜（研究科学生）、關中（三井）佳奈子（同）、野々山恵章教授、今井耕輔（東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科茨城県小児周産期地域医療学講座寄附講座准教授）、森尾友宏（同・発生発達病態学（小児科学）講座教授）、岡田賢（広島大学大学院医歯薬保健学研究院統合健康科学部門小児科学講師）、小林正夫（同・教授）及び小原收（かずさDNA研究所副所長）らの研究チームは、岐阜大学小児科学講座、京都大学腫瘍生物学講座、名古屋大学小児科学講座及び東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センターなどとの共同研究により、PTEN 遺伝子変異によって免疫不全症を発症することを世界で初めて発見しました。これまで、PTEN 遺伝子変異によりその機能が損なわれると、巨頭症や多発性の過誤腫を引き起こし、甲状腺、子宮、乳腺等に良性・悪性の腫瘍ができるリスクが高くなることが知られていましたが、免疫不全症を起こすことは知られていませんでした。

原発性免疫不全症は、細菌やウイルスの排除に重要な免疫系に、生まれつき何らかの問題のある病気の種類です。まれな疾患ですが、適切な治療がなされない、生命に関わる重症感染症に罹患し、生活に支障をきたす障害を残す危険もあります。

原発性免疫不全症の原因遺伝子はこれまでに300種類以上が知られていますが、いまだに原因遺伝子の同定されていないものも多く、診断のついていない患者様も数多くいらっしゃいます。私たちは、原発性免疫不全症のデータベースである Primary Immunodeficiency Database in Japan (PIDJ) を活用し、専門的な知識・技術を持った施設間の全国的な連携により、迅速・正確な診断と最適な治療の実現を目指しています。

私たちは、PIDJ に登録された症例の中から、近年報告された原発性免疫不全症である活性化 PI3K- $\delta$  症候群（Activated PI3K-Delta syndrome, APDS\* ; *PIK3CD*, *PIK3R1* の変異による疾患）によく似た臨床症状を呈する症例を2例見出しました。APDS では、PI3K\*が恒常的に活性化しており、リンパ球の異常増殖、細胞死によるリンパ球減少や抗体産生不全を引き起こすことが報告されています。このため、APDS ではリンパ組織腫大や、易感染性などが特徴的な症状とされています。次世代シーケンサーを用いた全エクソーム解析の結果、これらの症例では *PIK3CD*, *PIK3R1* には変異を認めず、PTEN 遺伝子に変異を有することがわかりました。PTEN は PI3K を抑制する働きがあるため、PTEN 遺伝子変異によりその機能が損なわれると、PI3K が優位に働き、結果的に APDS と同様の病態を引き起こすことが推測されました。今回の研究により、分子生物学的にもこのことを証明しました。

本研究は、これまで診断のつかなかった免疫不全症の患者様にとって、新たな診断の手がかりとなる可能性のある成果です。この発見により、患者様の最適な治療法の選択や新規治療法の開発につながることを期待されます。

本研究成果は2016年7月14日に米国の医学専門雑誌「*Journal of Allergy and Clinical Immunology*」に掲載されます。

国立大学法人  
東京医科歯科大学

広島大学

公益財団法人  
かずさDNA研究所

## 1. 研究の概要と成果

### 1) *PTEN* 遺伝子変異による免疫不全症患者の同定

研究チームは、PIDJ に登録された原因不明の免疫不全症患者の中に、易感染性、リンパ組織腫大、抗体産生不全、リンパ球減少症など、APDS に特徴的な症状や検査所見を有する小児の患者を2例見出しました。しかし、これらの症例では APDS の原因遺伝子である *PIK3CD* 及び *PIK3R1* に変異は見つかりませんでした。そこで、患者の DNA を用いて、次世代シーケンサーによる全エクソーム解析を施行したところ、*PTEN* と呼ばれる遺伝子に変異があることをつきとめました。この遺伝子変異により、*PTEN* 蛋白の発現は減弱し、正常な機能が損なわれる（＝「機能喪失性変異」）こともわかりました。

これまでに、*PTEN* 機能喪失性変異によって様々な全身症状を生じる「*PTEN* 過誤腫症候群」が知られており、巨頭症や多発性過誤腫の発生、甲状腺、子宮、乳腺等に良性・悪性の腫瘍ができるリスクが高くなることが報告されています。しかし、*PTEN* 機能喪失変異が免疫不全症を起こすことは知られておらず、新しい疾患概念の発見であるといえます。

### 2) APDS と共通したシグナル伝達異常を解明（図参照）

APDS の病因は、クラス IA PI3K の恒常的な活性化による PI3K シグナル経路の過剰活性化、及びその下流の分子である AKT、mTOR、S6 の過リン酸化とされています。AKT は細胞の増殖や分化、成長、代謝を制御する重要な分子であり、過リン酸化の結果、リンパ球の異常な増殖、分化の異常、細胞死の増強が起こることが報告されています。*PTEN* は PI3K を抑制する働きがあるため、*PTEN* 遺伝子変異によりその機能が損なわれると、PI3K が優位に働き、結果的に APDS と同様の病態を引き起こすことが推測されました。

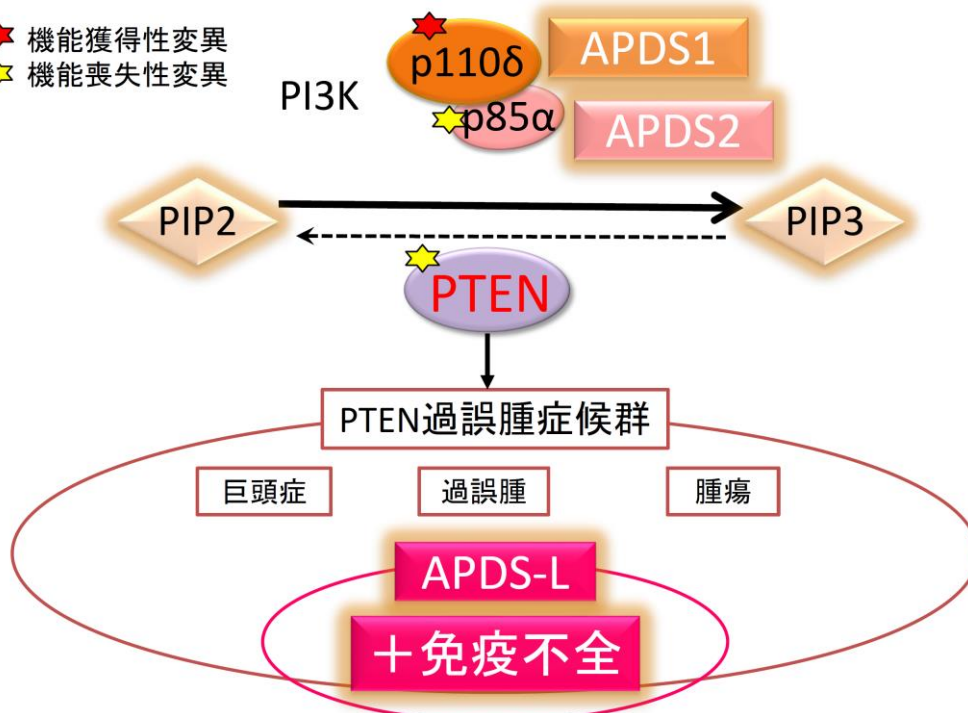
そこで、今回発見した *PTEN* 変異患者の血液からリンパ球を分離し、AKT、mTOR、S6 のリン酸化を定量したところ、正常よりもリン酸化が亢進していることがわかりました。以上の解析結果から、*PTEN* 変異患者のリンパ球は、APDS と同様のシグナル伝達異常を呈していることが示されました。

### 3) 「APDS-L (APDS-Like Immunodeficiency)」の提唱

以上の解析結果から、*PTEN* 機能喪失性変異患者は、臨床症状だけでなく、分子生物学的にも APDS と共通の病態を呈していることがわかりました。これは、*PIK3CD* の機能獲得性変異による「APDS タイプ 1」、*PIK3R1* の機能喪失性変異による「APDS タイプ 2」に続く、APDS の新しいタイプの免疫不全症の発見となります。そこで、研究グループは、*PTEN* 機能喪失性変異による免疫不全症を「APDS-L」と提唱しました。

本研究により、免疫不全症の新しい原因遺伝子が明らかになっただけでなく、*PTEN* 過誤腫症候群の新たな病型を発見することができました。この発見をもとに、今後は未診断症例の診断や最適な治療法の選択、新規治療法の開発に結び付くことが期待されます。

- ★ 機能獲得性変異
- ★ 機能喪失性変異



APDS: Activated PI3Kinase-Delta Syndrome

APDS-L: APDS-like immunodeficiency

#### ■用語解説■

\* PI3K (phosphatidylinositol 3-kinase)

脂質キナーゼである PI3K は 4 つのサブクラス (クラス I A、I B、II、III) に分類され、中でもクラス I A PI3K は触媒サブユニットと制御サブユニットから構成されています。制御サブユニットは触媒サブユニットを安定化させる機能があります。

クラス I A PI3K は細胞膜上の phosphatidylinositol 4,5-bisphosphonate (PIP2) を phosphatidylinositol 3,4,5-triphosphonate (PIP3) に変換する酵素です。PIP3 は様々な分子を細胞膜へリクルートし、活性化することにより細胞内シグナル伝達のセカンドメッセンジャーとして機能します。その中で最も重要な分子が AKT であり、細胞の増殖や分化、成長、代謝を制御しています。この PI3K/AKT シグナル経路は、リンパ球の発生・分化の各段階で重要な役割を持ち、B 細胞受容体、T 細胞受容体などからのシグナルに応じて活性化します。

\* APDS (Activated PI3K-Delta syndrome、活性化 PI3K-δ 症候群)

最近原因遺伝子が明らかになった免疫不全症で、クラス I A PI3K の触媒サブユニット p110δ (責任遺伝子 *PIK3CD*) の機能獲得性変異により発症します。小児期早期から始まる反復性気道感染を特徴とし、免疫学的には、B 細胞・T 細胞ともに異常を認めます。多くの患者で、リンパ節腫脹や抗体産生不全 (IgM 高値、IgG2 低値) を呈するほか、B 細胞リンパ腫を合併することも報告されています。さらに、p110δ の制御サブユニットである p85α (責任遺伝子 *PIK3R1*) の機能喪失性変異が、APDS に類似した症状を呈する患者で同定されたことから、*PIK3CD* の機能獲得性変異によるものを「APDS タイプ 1」、*PIK3R1* の機能喪失性変異によるものを「APDS タイプ 2」と呼ぶようになりました。

防衛医科大学校  
National Defense Medical College国立大学法人  
東京医科歯科大学

広島大学

公益財団法人  
かずさDNA研究所

## 2. 特記事項

本研究は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED） 難治性疾患実用化研究事業「原発性免疫不全症の診断困難例に対する新規責任遺伝子の同定と病態解析」及び厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）「原発性免疫不全症候群の診断基準・重症度分類および診療ガイドラインの確立に関する研究」（H26-難治等(難)-一般-037）などの助成を受けて行われました。

## 3. 研究施設と研究者

本研究は、日本国内 11 か所の研究施設に所属する 29 名の研究者による、他施設共同研究として実施されました。

また、本研究は、辻田由喜、關中（三井）佳奈子の 2 研究者が同等に貢献し、今井耕輔が責任著者として指導した成果として論文発表しております。

- 防衛医科大学校小児科学講座（成長発達臨床医学講座）  
辻田由喜（研究科学生）、關中（三井）佳奈子（同）、關中悠仁（同）、座波清誉（同）、加藤環（同）、野々山恵章（教授）
- 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科茨城県小児周産期地域医療学講座  
今井耕輔（寄附講座准教授）、高木正稔（寄附講座准教授）
- 同・発生発達病態学（小児科学）講座  
葉姿汶（大学院生）、満生紀子（助教）、岡野翼（大学院生）、高島健浩（大学院生）、金兼弘和（准教授）、森尾友宏（教授）
- 広島大学大学院医歯薬保健学研究院統合健康科学部門小児科学  
浅野孝基（大学院生）、岡田賢（講師）、小林正夫（教授）
- かずさ DNA 研究所  
小原 収（副所長兼技術開発研究部部長）
- 岐阜大学小児科学講座及び同大学院連合創薬医療情報研究科  
大西秀典（講師）、加藤善一郎（教授）
- 京都大学腫瘍生物学講座  
吉田健一（助教）、小川誠司（教授）
- 名古屋大学大学院医学系研究科 小児科学講座  
奥野友介（助教）、村松秀城（助教）、小島勢二（教授）
- 東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センター DNA 情報解析分野  
及びシーケンスデータ情報処理分野  
白石友一（助教）、千葉健一（学術支援専門職員）、田中洋子（学術支援専門職員）、宮野悟（教授）

## 4. 論文について

タイトル：

Phosphatase and tensin homolog (*PTEN*) mutation can cause activated phosphatidylinositol 3-kinase  $\delta$  syndrome-like immunodeficiency

「活性化 PI3K- $\delta$  症候群（APDS）様の免疫不全症の原因遺伝子として *PTEN* 遺伝子を同定」



防衛医科大学校  
National Defense Medical College



国立大学法人  
東京医科歯科大学



広島大学

公益財団法人  
かずさDNA研究所



■内容についてのお問い合わせ■

防衛医科大学校 成長発達臨床医学講座

研究科学生 關中（三井）佳奈子、 教授 野々山恵章

TEL: 04-2995-1621

FAX: 04-2996-5204

E-mail: doc00046@ndmc.ac.jp（關中）

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科茨城県小児周産期地域医療学講座

寄附講座准教授 今井 耕輔

TEL: 03-5803-4705

FAX: 03-5803-4705

E-mail: kimai.ped@tmd.ac.jp

広島大学大学院医歯薬保健学研究院統合健康科学部門小児科学

講師 岡田 賢

TEL: 082-257-5212

FAX: 082-257-5214

E-mail: sokada@hiroshima-u.ac.jp

かずさDNA研究所

副所長 小原 收

TEL: 0438-52-3913

FAX: 0438-52-3914

E-mail: ohara@kazusa.or.jp

■取材のお問い合わせ■

防衛医科大学校 事務局総務部総務課

〒359-8513 埼玉県所沢市並木3-2

総務係主任 田中 伸幸

TEL: 04-2995-1511（内線2101）

FAX: 04-2995-1283

E-mail: adm018@ndmc.ac.jp

■AMEDの事業に関するお問い合わせ■

日本医療研究開発機構 戦略推進部難病研究課

〒100-0004 東京都千代田区大手町1-7-1

TEL: 03-6870-2223

E-mail: nambyo-info@amed.go.jp