

HO1-1

Wiskott-Aldrich 症候群の分子病態における WIP の機能解析

笹原 洋二、杜 偉、吉成 みやこ、久間木 悟、土屋 滋

東北大学加齢医学研究所発達病態研究分野(東北大学病院小児腫瘍科)

【目的】X 染色体連鎖性原発性免疫不全症である Wiskott-Aldrich 症候群 (WAS) の分子病態の根底には WASP 遺伝子変異による同蛋白質発現の低下とそれによるアクチン重合化を主体とする細胞骨格系の異常があると考えられているが、未だ不明な点が多い。今回我々及び共同研究者は、WASP 結合蛋白質である WASP-interacting protein (WIP) の機能と WAS の分子病態への関与につき検討した。【結果】機能解析の結果、WASP-WIP 複合体と T 細胞受容体 (TCR) を繋ぐシグナル伝達系として ZAP70-CrkL-WIP-WASP 複合体及び ZAP70-SLP76-Nck-WASP/WIP 複合体が存在し、lipid rafts 及び T 細胞-抗原提示細胞間免疫学的シナプスへの WASP のリクルートの分子機序として重要であること、TCR 刺激後に WIP は PKC によりセリンリン酸化され WASP-WIP 複合体は一過性に解離すること、WIP より解離し活性化された WASP は、その後 calpain 及び ubiquitin-proteasome 系により蛋白分解を受けることを明らかにした。次に、WIP ノックアウトマウス T 細胞において WASP 蛋白質発現が対照の 10% 以下に低下していることから、WIP は WASP 蛋白質の安定化に不可欠である事を発見した。臨床的に、WAS/XLT (X-linked thrombocytopenia) 患者における WASP ミスセンス変異の 90% 以上が WIP 結合領域に集中している。この変異のため、これらの患者リンパ球では WASP-WIP 複合体は恒常的に解離し、WASP はより蛋白分解を受けやすくなる事が発症機序に重要と考えられた。WIP ノックアウトマウス及び WAS 患者 T 細胞の WASP 蛋白分解を calpain 及び proteasome inhibitor で阻害することで、WASP 蛋白質発現量は上昇し、機能的にもアクチン重合化が回復した。【総括】WIP による WASP 蛋白質の安定化は、WIP 結合領域にミスセンス変異をもつ多数の WAS/XLT 患者の分子病態の理解及び classical WAS と XLT の遺伝子型/表現型相関の説明に重要と考えられた。現在、WIP 及び WASP ノックアウトマウスの表現型が類似していること、WIP は常染色体上にコードされていることから、性別を問わず、WAS/XLT 様の臨床経過がありながら、WASP 遺伝子変異が同定できなかった症例を対象に、常染色体性または Type2-WAS としての WIP 欠損症の screening が進行中であり、検体を募集している。

HO1-2

自己免疫性リンパ増殖症候群 type 1a と慢性活動性 EB ウイルス感染症

大坪 慶輔¹⁾、笠原 善仁²⁾、脇口 宏³⁾、野田 幸弘⁴⁾、野村 恵子¹⁾、金兼 弘和¹⁾、宮脇 利男¹⁾富山医科薬科大学 小児科¹⁾、金沢大学 医学部 小児科²⁾、高知医科大学 小児科³⁾、関西医科大学 小児科⁴⁾

【目的】自己免疫性リンパ増殖症候群 (ALPS) は、溶血性貧血や血小板減少などの自己免疫疾患と脾腫やリンパ節腫脹などのリンパ増殖症を特徴とする先天性免疫不全症であり、リンパ球におけるアポトーシスの異常が認められる。いくつかの責任遺伝子が報告され、最も頻度が多い type 1a は Fas 遺伝子の変異によって生じる。一方、慢性活動性 EB ウイルス感染症 (CAEBV) は遷延する伝染性単核症様の症状と EBV 抗体価の異常を伴う疾患であり、原因不明であるが、EBV 関連 T/NK リンパ増殖性疾患と考えられる。CAEBV 様の 3 例で ALPS type 1a と診断したので、両者の関係とその病態形成について考察を加える。

【方法】リンパ節腫脹、肝脾腫、血小板減少、EBV 抗体価の異常より当初 CAEBV と考えられた 3 例について免疫学的検査ならびに Fas 遺伝子解析を行った。

【成績】3 例とも末梢血リンパ球において TCR- α/β +CD4-CD8-T 細胞の増加を認め、活性化リンパ球を抗 Fas 抗体で刺激してもアポトーシスは誘導されなかった。Fas 遺伝子解析を行ったところ、イントロン内の変異によるスプライシングの異常を 1 例、ナンセンス変異を 2 例で認め、ALPS type 1a と診断した。また血清の IL-10 は高値を示した。なお EBV 感染細胞は調べた 2 例では T/NK 細胞ではなく、B 細胞であった。

【結語】ALPS において TCR- α/β +CD4-CD8-T 細胞が IL-10 を産生することが知られている。さらに IL-10 は CAEBV で高値をとることがあり、EBV 感染細胞の増殖に働くと考えられている。以上より、ALPS type 1a では IL-10 高値により CAEBV 様の病態が形成されるものと推察される。