



Minimal change nephrotic syndrome associated with immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome

橋村, 裕也

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2011-03-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲5117

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1005117>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



氏 名	橋村 裕也
博士の専攻分野の名称	博士（医学）
学 位 記 番 号	博い第 5117 号
学位授与の 要 件	学位規則第 5 条第 1 項該当
学位授与の 日 付	平成 23 年 3 月 25 日

【 学位論文題目 】

Minimal change nephrotic syndrome associated with immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome(IPEX 症候群と微小変化型ネフローゼ症候群)

審 査 委 員

主 査	教 授	西尾 久英
	教 授	山田 秀人
	教 授	山田 秀人
	教 授	西 慎一

(課程博士関係)

学 位 論 文 の 内 容 要 旨

Minimal change nephrotic syndrome associated with immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome

IPEX症候群と微小変化型ネフローゼ症候群

神戸大学大学院医学系研究科医科学専攻
小児科学

(指導教員：松尾雅文教授)

橋村 裕也

はじめに

微小変化型ネフローゼ症候群(MCNS)はT細胞によって産生された糸球体毛細血管透過性亢進作用を持つ液性因子が原因と考えられている。これは、MCNS が細胞性免疫に影響を与える麻疹の罹患によって寛解すること、副腎皮質ホルモンやサイクロフォスファミド治療に反応すること、T 細胞の活性化を選択的に抑制する薬剤であるシクロスポリンが MCNS の治療に有効であること、またホジキン病の治療に伴いネフローゼ症候群が寛解し、その再発とともにネフローゼ症候群も再発することなど、すべて実地臨床から得られた知見に基づいている。しかし MCNS の発症と T 細胞の関連を直接証明し得た報告は現在のところ認められず、液性因子の存在も何ら明らかではない。

IPEX 症候群は臨床症状として免疫調節障害、多発内分泌障害、腸炎を呈する伴性劣性遺伝形式の症候群であり、FOXP3 (Forkhead Box P3) 遺伝子変異に起因する。FOXP3 遺伝子は X 染色体上にある制御性 T 細胞の発生や分化を司る遺伝子であり、自己反応性 T 細胞を制御して自己免疫寛容を正常に保つ役割を果たす。さらに、FOXP3 遺伝子は他の T 細胞のサイトカイン産生と増殖を抑制して自己免疫疾患や炎症性疾患の発症を抑制する。そのため、IPEX 症候群では様々な自己免疫疾患が発症するとされる。

われわれは、MCNS の加療中に難治性腸炎、敗血症、溶血性貧血を合併した 5 歳男児を経験した。患児にはこれらの他にも I 型糖尿病とアトピー性皮膚炎の既往があった。そのため制御性 T 細胞機能異常を疑い精査したところ、FOXP3 遺伝子変異と CD4+CD25+FOXP3+制御性 T 細胞の減少を認め、IPEX 症候群と確定診断した。本報告は、T 細胞異常を証明し得た病態に MCNS を合併したはじめての報告であり、MCNS の発症に T 細胞異常が関与することを強く示唆するものである。

症例

症例は 5 歳男児である。家族歴として、2 人の母方叔父がともに幼少時に感染症で

死亡しているが、詳細は不明であった。出生後より高 IgE 血症を伴ったアトピー性皮膚炎を発症し、生後 4 か月時に I 型糖尿病を発症した。1 歳時にネフローゼ症候群を発症し、その後頻回に再発したためシクロスポリンによる加療が行われた。腎臓の組織型は MCNS であった。5 歳時、水痘に罹患し、その際に難治性の嘔吐が出現したために、抗ウイルス薬の投与とともに、シクロスポリンを中止した。その後、水痘は軽快したが嘔吐は改善せず、同時に敗血症を発症したため、当院に紹介入院となった。当院入院時、body-mass index は 12 とやせを認め、自己免疫性溶血性貧血を呈していた。敗血症は薬物治療により軽快したが嘔吐は改善せずに、さらに栄養状態が悪化した。家族歴とこれまでの病態から、われわれは本児の病態が IPEX 症候群に起因するものではないかと考え、本人および保護者に同意を得て、家系内の FOXP3 遺伝子解析およびフローサイトメトリー解析を行った。

方法および結果

末梢血リンパ球よりゲノム DNA を抽出し、FOXP3 遺伝子を PCR で増幅後、直接シーケンス法により解析を行った。その結果、FOXP3 遺伝子のエクソン 7 に AAG の 3 塩基の欠失 (c. 748-750delAAG, p. 250K. del) を認めた。この変異は IPEX 症候群を発症させる病的遺伝子変異として、過去に報告されているものと一致していた。また、その変異部位は FOXP3 遺伝子のロイシンジッパー領域にあり、FOXP3 蛋白の 2 量体化と DNA 結合に関与するドメインであった。また同時に家系内の検索を行ったところ、患児の祖母、母、姉はともに保因者であることが判明した。

続いて末梢血より単核球を分離し、FOXP3 モノクローナル抗体を用いたフローサイトメトリー法で FOXP3 の発現について解析を行った。フローサイトメトリー法による解析では、CD4+CD25+FOXP3+ の T リンパ球サブセットである制御性 T 細胞が、患児では 0.86% と正常と比べて明らかに減少していた。

これらの検査結果より本児の病態は、FOXP3 遺伝子異常によって制御性 T 細胞機能異常が生じた結果引き起こされる、IPEX 症候群に起因していると確定診断した。

考察

MCNS の発症には T 細胞の機能異常が関与すると考えられているが、直接証明されたものはこれまでない。一方、IPEX 症候群は FOXP3 遺伝子異常に起因する制御性 T 細胞の機能異常症である。われわれは、MCNS を合併した IPEX 症候群の患児における T 細胞の機能異常を、遺伝子レベルと発現レベルの両方から証明することに成功した。IPEX 症候群のような T 細胞の機能異常が直接関与する病態に MCNS が合併した症例は、われわれの報告がはじめてである。

これまでの動物実験から、各種自己免疫疾患の臨床像や重症度は制御性 T 細胞の機能抑制の程度やその期間と相関することが分かっている。本症例において、IPEX 症候群の主要症状ではない MCNS が合併した原因にも、制御性 T 細胞の機能抑制の程度が関与していた可能性がある。

Rubio-Cabezas らは、FOXP3 遺伝子変異 (V408M) を有した 6 歳の男児がステロイド依存性ネフローゼ症候群を発症したと報告している。この患者には腎生検が行われておらず、組織型は不明である。しかしながら小児期に発症するステロイド依存性ネフローゼ症候群の大半は MCNS を呈することが知られており、この症例における腎組織型も MCNS である可能性が高い。よって、Rubio-Cabezas らの報告は、IPEX 症候群に MCNS が合併するという我々の結論を強く裏付けるものと言える。

IPEX 症候群患児のほとんどは敗血症で 2 年以内に死に至るのに対し、われわれが経験した症例は長期に生存している。これにはネフローゼ症候群の治療のために投与していたステロイドやシクロスポリンが寄与していた可能性が高い。両薬剤はともにサイトカインの産生を阻害し、T 細胞の増殖や機能を抑制する働きをもつ。すなわちス

テロイドやシクロスポリンの投与そのものが FOXP3 遺伝子異常によって生じる T 細胞機能異常を阻害し、その結果 IPEX 症候群の主症状である免疫調節障害が抑制され、長期生存が可能になったと考えられた。

以上より、本症例が MCNS を合併したのは、IPEX 症候群の病態である制御性 T 細胞異常が原因であると考えられた。われわれの報告は、T 細胞の機能異常が MCNS の発症に関与するというこれまでの説をさらに強く裏付けるものであり、ネフローゼ症候群の病態生理を解明する上で非常に重要な知見である。

論文審査の結果の要旨			
受付番号	甲 第2148号	氏 名	橋村 裕也
論文題目 Title of Dissertation	Minimal change nephrotic syndrome associated with immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome IPEX症候群と微小変化型ネフローゼ症候群		
審査委員 Examiner	主 査 西尾久英 Chief Examiner 副 査 山田秀人 Vice-examiner 副 査 西 慎一 Vice-examiner		

（要旨は1,000字～2,000字程度）

はじめに

微小変化型ネフローゼ症候群(MCNS)はT細胞によって産生された糸球体毛細血管透過性亢進作用を持つ液性因子が原因と考えられている。これは、MCNSが細胞性免疫に影響を与える麻疹の罹患によって寛解すること、副腎皮質ホルモンやサイクロフォスファミド治療に反応すること、T細胞の活性化を選択的に抑制する薬剤であるシクロスポリンがMCNSの治療に有効であること、またホジキン病の治療に伴いネフローゼ症候群が寛解し、その再発とともにネフローゼ症候群も再発することなど、すべて実地臨床から得られた知見に基づいている。しかしMCNSの発症とT細胞の関連を直接証明し得た報告は現在のところ認められず、液性因子の存在も何ら明らかではない。

IPEX症候群は臨床症状として免疫調節障害、多発内分泌障害、腸炎を呈する伴性劣性遺伝形式の症候群であり、FOXP3（Forkhead Box P3）遺伝子変異に起因する。FOXP3遺伝子はX染色体上にある制御性T細胞の発生や分化を司る遺伝子であり、自己反応性T細胞を制御して自己免疫寛容を正常に保つ役割を果たす。さらに、FOXP3遺伝子は他のT細胞のサイトカイン産生と増殖を抑制して自己免疫疾患や炎症性疾患の発症を抑制する。そのため、IPEX症候群では様々な自己免疫疾患が発症するとされる。

研究者らは、MCNSの加療中に難治性腸炎、敗血症、溶血性貧血を合併した5歳男児を経験した。患児にはこれらの他にもI型糖尿病とアトピー性皮膚炎の既往があった。そのため制御性T細胞機能異常を疑い精査したところ、FOXP3遺伝子変異とCD4+CD25+FOXP3+制御性T細胞の減少を認め、IPEX症候群と確定診断した。本報告は、T細胞異常を証明し得た病態にMCNSを合併したはじめての報告であり、MCNSの発症にT細胞異常が関与することを強く示唆するものである。

症例

症例は5歳男児である。家族歴として、2人の母方叔父がともに幼少時に感染症で死亡

しているが、詳細は不明であった。出生後より高 IgE 血症を伴ったアトピー性皮膚炎を発症し、生後 4 か月時に I 型糖尿病を発症した。1 歳時にネフローゼ症候群を発症し、その後頻回に再発したためシクロスポリンによる加療が行われた。腎臓の組織型は MCNS であった。5 歳時、水痘に罹患し、その際に難治性の嘔吐が出現したために、抗ウィルス薬の投与とともに、シクロスポリンを中止した。その後、水痘は軽快したが嘔吐は改善せず、同時に敗血症を発症したため、当院に紹介入院となった。当院入院時、body-mass index は 12 とやせを認め、自己免疫性溶血性貧血を呈していた。敗血症は薬物治療により軽快したが嘔吐は改善せずに、さらに栄養状態が悪化した。家族歴とこれまでの病態から、研究者らは本児の病態が IPEX 症候群に起因するものではないかと考え、本人および保護者に同意を得て、家系内の FOXP3 遺伝子解析およびフローサイトメトリー解析を行った。

方法および結果

末梢血リンパ球よりゲノム DNA を抽出し、FOXP3 遺伝子を PCR で増幅後、直接シーケンス法により解析を行った。その結果、FOXP3 遺伝子のエクソン 7 に AAG の 3 塩基の欠失 (c.748-750delAAG, p.250K.del) を認めた。この変異は IPEX 症候群を発症させる病的遺伝子変異として、過去に報告されているものと一致していた。また、その変異部位は FOXP3 遺伝子のロイシンジッパー領域にあり、FOXP3 蛋白の 2 量体化と DNA 結合に関与するドメインであった。また同時に家系内の検索を行ったところ、患児の祖母、母、姉はともに保因者であることが判明した。

続いて末梢血より単核球を分離し、FOXP3 モノクローナル抗体を用いたフローサイトメトリー法で FOXP3 の発現について解析を行った。フローサイトメトリー法による解析では、CD4+CD25+FOXP3+ の T リンパ球サブセットである制御性 T 細胞が、患児では 0.86% と正常と比べて明らかに減少していた。

これらの検査結果より本児の病態は、FOXP3 遺伝子異常によって制御性 T 細胞機能異常が生じた結果引き起こされる、IPEX 症候群に起因していると確定診断した。

考察

MCNS の発症には T 細胞の機能異常が関与すると考えられているが、直接証明されたものはこれまでにない。一方、IPEX 症候群は FOXP3 遺伝子異常に起因する制御性 T 細胞の機能異常症である。研究者らは、MCNS を合併した IPEX 症候群の患児における T 細胞の機能異常を、遺伝子レベルと発現レベルの両方から証明することに成功した。IPEX 症候群のような T 細胞の機能異常が直接関与する病態に MCNS が合併した症例は、今回の報告がはじめてである。

これまでの動物実験から、各種自己免疫疾患の臨床像や重症度は制御性 T 細胞の機能抑制の程度やその期間と相関することが分かっている。本症例において、IPEX 症候群の主要症状ではない MCNS が合併した原因にも、制御性 T 細胞の機能抑制の程度が関与していた可能性がある。

本研究は、ネフローゼ症候群を合併した IPEX 症候群について、その腎臓病理所見を明らかにする一方、FOXP3 遺伝子変異を同定し、CD4+CD25+FOXP3+ の T リンパ球サブセットである制御性 T 細胞の動態について検討したものであるが、従来報告のなかった微小変化型ネフローゼ症候群と IPEX 症候群との関連について重要な知見を得たものとして価値ある集積と認める。よって、本研究者は、博士（医学）の学位を得る資格があると認める。