

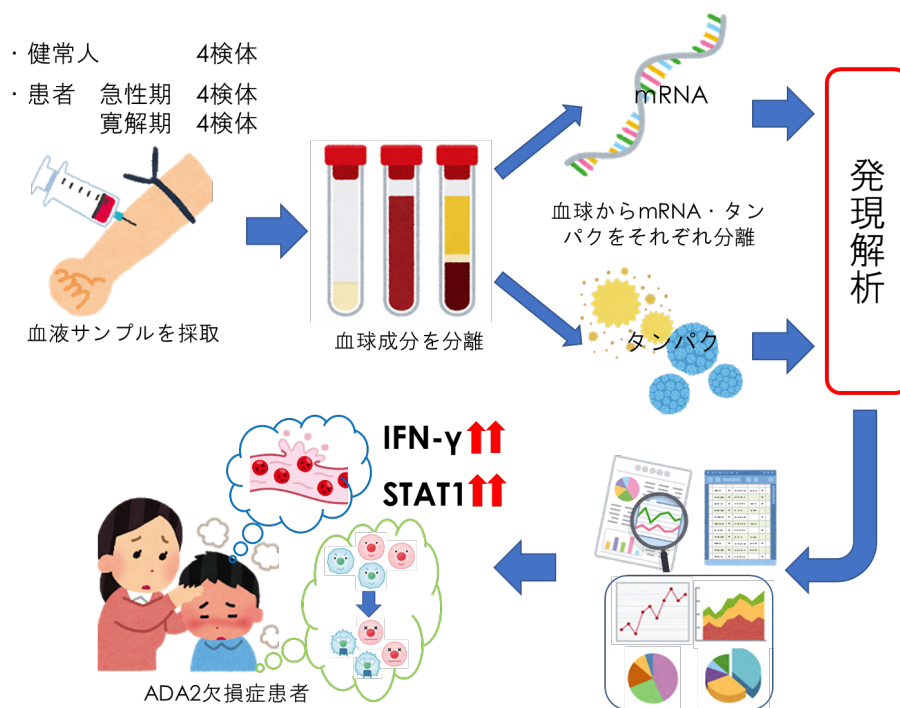
遺伝性血管炎の発症の仕組みを解明 —ADA2 欠損症における炎症経路の同定—

概要

ADA2 欠損症は、*ADA2* 遺伝子の変異によっておこる自己炎症性疾患です。中型～小型動脈で血管炎を生じ、幼少期から反復する発熱、脳梗塞・脳出血、発疹などの症状を伴います。本邦における ADA2 欠損症の臨床像はこれまで明らかになっていませんでした。また、病態の詳細な分子機序も不明でした。

京都大学大学院医学研究科発達小児科学教室 仁平寛士 医員, 井澤和司 同助教, 八角高裕 同准教授、久留米大学医学部小児科 西小森隆太 教授らの研究グループは、本邦における ADA2 欠損症 8 人の臨床像を明らかにしました。8 人中 5 人において血管炎によると考えられる脳梗塞もしくは脳出血を認めること、8 人全員において抗 TNF 製剤を用いることで炎症のコントロールが可能になっていることなどがわかりました。また、ADA2 欠損症患者の血液を用いて RNA と蛋白の発現解析を行い、これまで報告されていた I 型インターフェロン (IFN) である IFN- α/β よりも、むしろ II 型 IFN である IFN- γ と、サイトカインシグナル伝達の重要な転写因子である STAT1 の過剰活性化が特徴的に認められる事を明らかにしました。本結果は、ADA2 欠損症のみならず、非遺伝性の血管炎症候群の病態解明の糸口となる事も期待されます。

本研究成果は、2021 年 1 月 30 日に国際学術誌「The Journal of Allergy and Clinical Immunology」に掲載されました。



1. 背景

ADA2 欠損症は、ADA2 遺伝子の変異によって生じる自己炎症性疾患です。結節性多発動脈炎に似た中・小型動脈炎によって、幼少期から繰り返す発熱、脳梗塞・脳出血、発疹といった症状が出現し、重い後遺症を残す事があります。また免疫不全や造血不全を認めることもあります。しかしながら本邦においてどれくらいの患者さんがいて、どのような症状が認められるのかは明らかになっていませんでした。近年、I型インターフェロン (IFN) である IFN- α/β と ADA2 欠損症の関連を示唆する報告がされていますが、I型 IFN が原因で生じるいわゆる I型インターフェロノパチーとは臨床経過が大きく異なる事から、何らかの違いが存在するのではと考えました。

2. 研究手法・成果

本邦において 2016 年から 2019 年の間に 8 人の ADA2 欠損症患者が診断され、京都大学が中心となり疾患に関する情報を集積しました。8 人中 5 人において血管炎によると考えられる小児期発症の脳梗塞もしくは脳出血を認めました。7 人において網状皮斑とよばれる特徴的な発疹を認めました。2 人において骨髄不全による高度な貧血 (赤芽球癆) を認めました。治療としては、8 人全員において抗 TNF 製剤を用いることで炎症のコントロールが可能になっていることが明らかになりました。

4 人の ADA2 欠損症患者において急性期と寛解期の血液を採取し、メッセンジャーRNA と蛋白の発現解析を実施し、健常人サンプルや他の自己炎症性疾患患者とも比較を行いました。メッセンジャーRNA・蛋白の発現を比較する事により、ADA2 欠損症では急性期・寛解期のいずれにおいても IFN 経路、中でも特に II 型 IFN である IFN- γ 経路の持続的な活性化が認められる事が明らかとなりました。ネットワーク解析では、サイトカインシグナル伝達の重要な転写因子である STAT1 が特に中心的な役割を果たしている事が示唆されました。IFN- γ 刺激により STAT1 の過剰な活性化も明らかとなりました。

本研究では、同一患者の急性期及び寛解期の血液サンプルを確保し、健常人サンプルとの差違を網羅的な発現解析を通して明らかにすることができました。従来の部分的な発現解析では明らかではなかった、II 型 IFN 経路と STAT1 の特異的な発現亢進を世界で初めて示しました。

3. 波及効果、今後の予定

本研究によって、本邦においても、幼少期から原因不明の発熱、脳梗塞、脳出血、網状皮斑などを認める患者においては ADA2 欠損症を疑い、診断が確定すれば早期に抗 TNF 製剤を使用するのが望ましいことが明らかになりました。

自己炎症性疾患は、遺伝性があり且つ非常に稀な疾患ですが、その病態解析を通じてヒト免疫システムの理解が進む事もしばしばです。一方で、非常に稀な故患者数が少なく、患者サンプルを使用した解析は進みにくい背景がありました。しかし、本研究のようにメッセンジャーRNA・蛋白発現を含め包括的に解析を進める手法は、病態理解を深める上で重要なアプローチとなると考えられます。

4. 研究プロジェクトについて

本研究は、以下の研究助成を受けて行われました。

・日本医療研究開発機構 (AMED) 難治性疾患実用化研究事業「Adenosine Deaminase 2 (ADA2) 欠損症の病態解明と治療薬開発の基盤構築」「原発性免疫不全症・自己炎症性疾患・早期発症型炎症性腸疾患の臨床ゲノム情報を連結した患者レジストリの構築研究」

- ・日本医療研究開発機構（AMED）創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業 創薬等先端技術支援基盤プラットフォーム（BINDS）「生薬データベースの高度化と構造創薬への応用」
- ・厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業「自己炎症性疾患とその類縁疾患の全国診療体制整備、移行医療体制の構築、診療ガイドライン確立に関する研究」
- ・森永奉仕会

<研究者のコメント>

ADA2 欠損症を含めた自己炎症性疾患は、非常にまれですがまだ診断がつかずに困っている患者さんもいます。疾患によっては診断がつけばより適切な診断・治療が受けられることがあります。また現時点では有効な治療法がなくても病態解明を進めることで治療薬開発につなげたいと考えています。

<論文タイトルと著者>

タイトル：Detailed Analysis of Japanese Patients with Adenosine Deaminase 2 Deficiency Reveals Characteristic Elevation of Type II Interferon Signature and STAT1 Hyperactivation

（ADA2 欠損症において、II型インターフェロン経路の発現亢進及び STAT1 の活性化が特徴であることを明らかとした）

著者：Hiroshi Nihira, Kazushi Izawa*, Moeko Ito, Hiroaki Umebayashi, Tsubasa Okano, Shunsuke Kajikawa, Etsuro Nanishi, Dai Keino, Kosaku Murakami, Masahiko Isa-Nishitani, Takeshi Shiba, Yoshitaka Honda, Atsushi Hijikata, Tadateru Yasu, Tomohiro Kubota, Yoshinori Hasegawa, Yusuke Kawashima, Naoko Nakano, Hidetoshi Takada, Shouichi Ohga, Toshio Heike, Junko Takita, Osamu Ohara, Syuji Takei, Makio Takahashi, Hirokazu Kanegane, Tomohiro Morio, Sachiko Iwaki-Egawa, Yoji Sasahara, Ryuta Nishikomori, Takahiro Yasumi

*Corresponding Author（責任著者）

掲載誌：The Journal of Allergy and Clinical Immunology

DOI：https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.01.018