

テュートリアル

事例1 (11月6日・月曜日に提示)

A子さんは、近畿大学医学部附属病院の小児科で働く若い医師です。

ある日、13歳の少女が母親に連れられてA子さんの外来にやって来ました。患者の体幹と顔面、それに上腕の表面は、直径4mmほどの脆く表在性の水疱に覆われ、水疱の周囲には著明な発赤を伴っています。水疱の一部は痂皮を伴う一方、首や前腕には小さな紅斑性の丘疹も見られます。咽頭痛があり、口腔粘膜にも皮膚と同様の水疱が認められました。

患者には発熱と呼吸困難があり、胸部X線検査では両側の上肺野に融合傾向のある斑状陰影と浸潤影が認められました。

家族歴に特別のものはありませんが、患者自身は中耳炎を反復していた既往がありました。

皮疹の特徴から水痘を疑い、血液検査を行ったところ、白血球数は2,000/ μ lで、VZV IgM抗体が高値、VZV IgG抗体は陰性でした。

キーワード

- ☐ 小児科
- ☐ 13歳の少女
- ☐ 求心性の皮疹
- ☐ 発赤
- ☐ 紅斑性丘疹、水疱、痂皮の混在
- ☐ 咽頭痛
- ☐ 口腔粘膜病変
- ☐ 発熱
- ☐ 呼吸困難
- ☐ 肺の浸潤影
- ☐ 中耳炎
- ☐ 水痘
- ☐ 末梢血白血球数
- ☐ VZV(水痘帯状疱疹ウイルス)
- ☐ IgMとIgG

こんなことを考えてみよう

- ☐ 患者の体幹や顔面にある皮疹の特徴は何だろうか？
- ☐ 丘疹と水疱の違いは？
- ☐ 発赤は何を意味するか？
- ☐ 呼吸困難と胸部X線所見は何を示しているのか？
- ☐ 発熱の原因は何だろうか？
- ☐ 局所の発赤と全身の発熱の違いは？
- ☐ 中耳炎の原因は？
- ☐ 中耳炎を繰り返す場合に考えなければいけないことは？
- ☐ 末梢血白血球数の正常値はどのくらいだろうか？
- ☐ VZVって何だ？

- ☐ IgMとIgGの違いは何だろうか？
- ☐ 水痘ワクチンはある？ワクチンの効果は？

解説

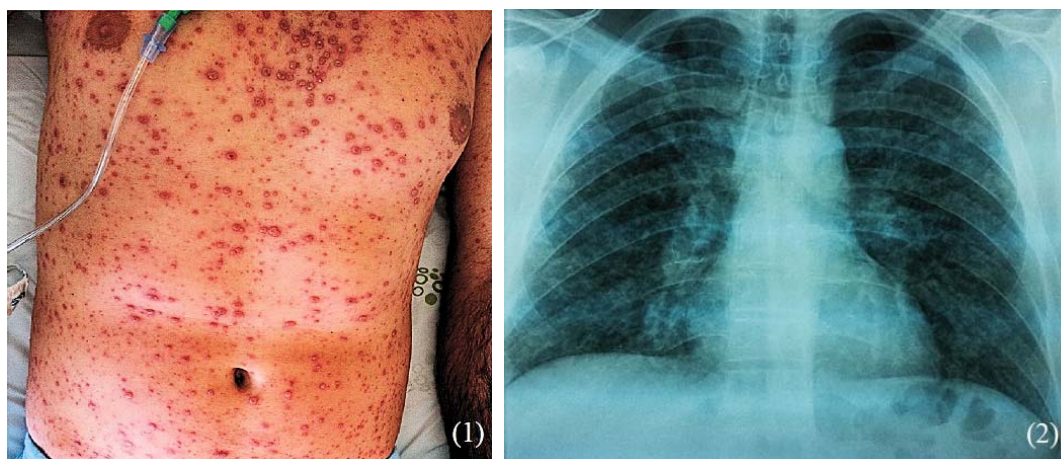
今年度はウイルス感染に対する宿主防御機構の生理的意義を、これが破綻した症例から考えることにします。今回提示する症例の免疫学的な特徴については、事例4以降で明らかにしていきますので、今週の段階では先月までに学んだ微生物学の知識を復習・整理し、生体防御学で学ぶ概念を、事例を通じて自ら予習していくことに重点を置いて下さい。

事例1は、実在の症例¹⁾を下敷きにした重症水痘ウイルス感染症の思春期例です。水痘ウイルスについては、既に10月23日の講義で角田教授から詳しく説明を受けている筈ですので、学生さんたちは水痘ウイルスの性状やその複製機構、病原性については十分理解していると期待されます。

水痘は、水痘帯状疱疹ウイルス(Varicella Zoster virus: VZV)の初感染時に現れる疾患です。**初感染後のVZVは脊髄後根神経節に潜伏感染**し、宿主は長期間無症状に過ごします。しかし、宿主の加齢や免疫応答能の低下に伴い、潜伏感染していたVZVが再活性化し、神経の支配領域に局限して病変を起こすと、帯状疱疹となります²⁾。ウイルスの侵入門戸は、上気道粘膜への空気感染が考えられています^{3, 4)}。空気感染したVZVは扁桃のメモリーT細胞に感染して皮膚に再循環し、表皮細胞で増殖します⁴⁾。これが、潜伏期が比較的長い原因と考えられます。皮膚の水疱は表皮内にあり、水疱液中にはウイルス粒子が存在します。感染細胞は核内に好酸性の封入体を持ち、細胞質はウイルス抗原で満たされて、その突起からのcell-to-cell spreadが起こると考えられています。

水痘の潜伏期間は直接接触で9～12日、院内感染で14～16日前後と言われており、発疹出現の1～2日前に軽度の発熱、全身倦怠感、食思不振、頭痛などの前駆症を見ることがあります。皮疹は、軀幹から顔面、続いて頸部に出現して四肢に広がり、末梢部程少ない「求心性」のパターンを示します。手掌には病変を認めません。事例のように、紅斑性の小丘疹から発赤を伴う水疱、一部水疱の膿疱化、そして痂皮形成まで、各時期の皮疹が同時に見られるのが水痘の特徴とされ³⁾、個々の皮疹の小丘疹から痂皮までの経過は多くは1日以内、場合によって2～3日とされます。

初感染が成人である場合は重症化する傾向があり⁵⁾、皮疹の数が100を越えるような重症例では、**水痘肺炎**の合併が高頻度であり得ます⁶⁾。また、免疫抑制状態または免疫不全症候群のある患者では全身感染症があり得、一部の免疫不全症候群患者(AIDSを含む)では、潜伏感染からの再活性化で全身感染を起こすこともあります。成人での全身感染例では、こ



の事例のように白血球減少症や血小板減少症を伴うことがあります⁵⁾。

さて、この事例では診断にあたり血液検査を行っています。典型的な水痘では皮疹の特徴から臨床的診断が比較的容易ですが、この事例のような初感染における重症化を疑う例では、早期の治療開始のためにもウイルスDNAの検出や、血清学的な診断が行われます。VZV IgM抗体が高値で、VZV IgG陰性であれば初感染と考えられますが、学生さんたちはその理由を考えて下さい。

なお、水痘ワクチンは大阪大学微生物病研究所の高橋らにより、Oka株(岡は患者名)と呼ばれるVZV分離株から開発された弱毒生ワクチンで、VZVに感染した場合重症化する**免疫不全症候群患者に対して発症予防のため用いられるよう開発された**、副反応の殆どないワクチンです⁷⁾。有効性が高く、欧米では早くから普及していましたが、我が国でも2014年10月から1・2歳児を対象に定期接種が開始されました。米国では1996年の定期接種化後に水痘の発症率が激減し⁸⁾、我が国でも接種開始後の2015年には水痘患者報告数が減少しており、疫学的にその効果が確認されています⁹⁾。勿論、この事例で採り上げた症例は、米国でも日本でも水痘ワクチンが定期接種化される以前の感染者です。

事例2（11月8日・水曜日に提示）

A子さんは直ちに患者を入院させ、酸素吸入とアシクロビルの反復静脈内注射で治療を行いました。治療開始3日後には新しい皮疹の出現はなくなり、1週間のうちには肺炎も軽快して、患者は10日目には退院しました。退院時の検査で、血清免疫グロブリンは正常値でした。

3年後、17歳になった同じ患者が、39℃の発熱、悪寒、全身倦怠で再び来院しました。末梢血リンパ球数400/ μ l、血小板数19,000/ μ lで、イムノクロマト法によるHIV検査は陰性、胸部X線検査では両側上肺野のスリガラス状陰影が認められ、胸部CT検査で間質性肺炎と診断されました。気管支鏡検査の検体と尿及び血液からサイトメガロウイルスが同定され、ガンシクロビルによる治療が行われました。

患者は長期に亘る入院治療の後退院しましたが、2年後には全身に掻痒性の小水疱と斑状丘疹状皮疹が生じ、抗体検査で単純ヘルペスウイルス1型の初感染と診断されました。1週間に亘るアシクロビルの静脈内投与と、その後の経口投与で皮疹は消失しました。

キーワード

- ☐ アシクロビル
- ☐ 皮疹
- ☐ 肺炎
- ☐ 血清免疫グロブリン値
- ☐ 発熱
- ☐ 悪寒
- ☐ 全身倦怠
- ☐ 末梢血リンパ球数
- ☐ 血小板数
- ☐ イムノクロマト法
- ☐ HIV検査
- ☐ 間質性肺炎
- ☐ 気管支鏡検査
- ☐ 尿と血液からウイルス
- ☐ サイトメガロウイルス
- ☐ ガンシクロビル
- ☐ 掻痒
- ☐ 小水疱
- ☐ 抗体検査
- ☐ 単純ヘルペスウイルス
- ☐ 初感染

こんなことを考えてみよう

- ☐ 水痘ウイルス感染症の治療はどのように行われるのだろうか？
- ☐ 血清免疫グロブリン濃度はどのようにして測定するのだろうか？
- ☐ ヒトの血清免疫グロブリン濃度の正常値はどのくらいだろうか？
- ☐ 末梢血のリンパ球数は、正常でどのくらいあるのだろうか？
- ☐ 血小板数の正常値は？
- ☐ イムノクロマト法とはどのような検査法だろうか？

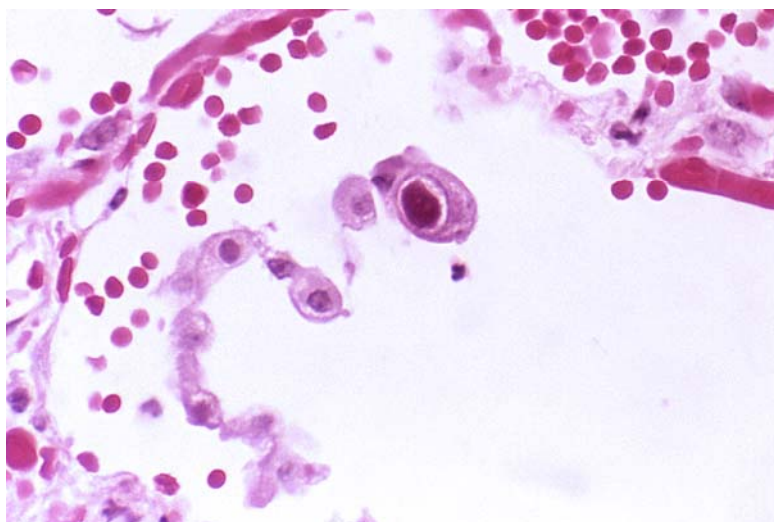
- ☐ どうしてHIV感染の検査をしたのだろうか？
- ☐ サイトメガロウイルスとは、どのようなウイルスか？
- ☐ 血液からウイルスが分離されたことから何が言えるか？
- ☐ 単純ヘルペスウイルスとはどのようなウイルスか？
- ☐ どうしてこの患者はヘルペスウイルスの仲間の感染を繰り返すのだろうか？

解説

事例1の患者は、入院による抗ヘルペス薬静脈内投与で回復し、退院することができました。アシクロビルは、ウイルスDNA鎖の伸長を阻害する複製抑制薬です。最近では、小腸で吸収後肝臓のエステラーゼで分解されてアシクロビルとなる、プロドラッグのバラシクロビルも使われています。

退院時の血清免疫グロブリン値が正常であったことから、この患者が原発性免疫不全症候群であるとしても、無または低ガンマグロブリン血症ではないことがわかります。ところが、同じ患者が3年後にサイトメガロウイルス肺炎で再び入院し、それから2年後には更に単純ヘルペスウイルスによる全身感染症を起こしました。

この患者が最初に全身感染症を起こした VZV (Human herpesvirus 3とも呼ぶ)と、3度



CDC/Dr. Edwin P. Ewing, Jr. (PHIL #958), 1982

目の入院時に検出された単純ヘルペスウイルス1型 (Herpes simplex virus 1: HSV-1; Human herpesvirus 1とも呼ぶ)とは、ヘルペスウイルス科・アルファヘルペスウイルス亜科に属するDNAウイルスで、前者はバリセロウイルス属 Varicellovirus、後者は単純ウイルス属 Simplexvirusに分類され、それぞれ霊長類の他にウマ・ウシ・シカ・イヌ・ネコなどに感染するウイルス、及び主に霊長類に感染するウイルスが含まれます。HSVとVZVの間には、免疫学的に交差反応性があることが知られています。一方、サイトメガロウイルス (Cytomegalovirus: CMV) はベータヘルペスウイルス亜科に属し、ヒトサイトメガロウイルス (HCMV, Human herpesvirus 5とも呼ぶ)は、ヒトのみを宿主とします。これらヘルペスウイルス科の各種ウイルスについては、既に微生物学の講義で学んでいる筈ですので、その増殖様式やゲノム構造については学生の皆さんが容易に想起できると思います。

事例2で注目して貰いたいのは、この症例がヘルペスウイルス科の複数のウイルスで、次々と重篤な全身感染症を起こしているという点です。

ヒトサイトメガロウイルス感染症は、CMVの初感染、再感染あるいは再活性化によって起こる病態で、**感染と発症とを明確に区別することが必要**です¹⁰⁾。CMVは、通常幼小児期に不顕性感染を起こし、生涯潜伏感染して、免疫抑制状態下で再活性化、種々の病態を引き起こします。発症するのは、先天性感染の場合を除くと、主に未熟児、原発性免疫不全症候群患者、移植後の免疫抑制薬使用中、AIDS患者などです。

末梢血における白血球数やリンパ球数、血小板数の正常値は、既に生理学で学んでいる筈です。末梢血の白血球数は、 $6,600 \pm 1,300/\mu\text{l}$ 前後で、通常その55%前後が好中球、リン

パ球は40%前後ですから、大雑把に考えて健常人では末梢血リンパ球数は2,500/μl前後となる筈です。末梢血リンパ球の3/4はTリンパ球で、そのまた6割はCD4陽性Tリンパ球ですので、正常では末梢血のCD4陽性Tリンパ球数は1,100/μl程度であろうと言うことは、すぐに計算できる筈です(実際には700～1,300/μlが正常値とされます)。

この事例ではリンパ球数自体が400/μlと著減している上、サイトメガロウイルス肺炎を含むサイトメガロウイルスの全身感染症を起こしていますので、A子さんがAIDSを除外することが必要と考えたのは当然です。そのために、スクリーニングとして行ったのがイムノクロマト法による血清学的診断でした。イムノクロマト法によるHIVの血清学的診断法については、11月24日の講義で詳細に教えますが、ここでは学生さんたちがイムノクロマト法の原理を予習してくれることを期待しています。

サイトメガロウイルス感染の診断は、肺病変局所と血液・尿からのウイルスの直接検出により行われていますが、血液からウイルスDNAが検出されたことにより、この患者ではウイルス血症が起こっていたことがわかります。

一方、単純ヘルペスウイルスによる全身感染の診断は、この事例では抗体によって行われています。HSVは粘膜または皮膚に初感染後、神経向性に上行感染した神経細胞に終生潜伏感染し、宿主に免疫不全状態が生じると再活性化して回帰感染を引き起こします¹¹⁾。初感染・回帰感染共に、ほぼ無症状な場合から致死性の病態発症まで、様々な発症経過があり得ます。また、潜伏感染中に神経細胞中のHSVが再活性化して、無症状のまま支配領域の唾液腺から唾液中にウイルス粒子を排出させることがあり、これが感染源となります。血清HSV抗体陽性率は年齢と共に上昇し¹²⁾、初感染年齢は以前に比べて高くなる傾向が認められます。事例1で述べたと同様、初感染ではIgM抗体が上昇し、次いでIgG抗体価の上昇を見ます。

学生さんたちには、この事例でヘルペスウイルス科のウイルスによる全身感染が繰り返される一方、他の細菌やウイルスによる感染症を示唆する所見が乏しいことに注目して貰いたいと思います。

事例3（11月10日・金曜日に提示）

患者が重篤なウイルス感染症を反復するので、A子さんは原発性免疫不全症候群を疑いました。但し、中耳炎反復の既往はありますが、血清の免疫グロブリン濃度は正常範囲です。従って、細胞性免疫機能の異常を疑いたいのですが、重症複合型免疫不全症なら出生直後から下痢や血尿などを繰り返す筈です。

A子さんは患者の末梢血単核球を分離し、蛍光セルソーターで調べて見ました。その結果、Tリンパ球数は正常で、Tリンパ球を多クローン性に活性化するフィトヘマグルチニン（PHA）で刺激した時の増殖反応も、インターフェロン- γ 産生能も正常でした。また、A子さん自身の単核球をX線照射によって増殖できないようにしたものと、患者の単核球を混ぜ合わせて混合リンパ球反応を行ってみても、患者のリンパ球の増殖反応は正常でした。

キーワード

- ☐ 原発性免疫不全症候群
- ☐ 中耳炎反復
- ☐ 血清免疫グロブリン濃度
- ☐ 細胞性免疫機構
- ☐ 重症複合型免疫不全症候群
- ☐ 末梢血単核球
- ☐ 蛍光セルソーター
- ☐ Tリンパ球
- ☐ 多クローン性
- ☐ フィトヘマグルチニン
- ☐ 混合リンパ球反応

こんなことを考えてみよう

- ☐ 原発性免疫不全症候群にはどのような疾患が含まれるのだろうか？
- ☐ 原発性免疫不全症候群の原因はわかっているのだろうか？
- ☐ 血清の免疫グロブリン濃度が低いと、どのような疾患が起こるのだろうか？
- ☐ 細胞性免疫反応とは何だろうか？
- ☐ 細胞性免疫反応は、どのような感染症の時重要なのだろうか？
- ☐ 細胞性免疫反応の異常があると、どうして出生直後から下痢や血尿が生じるのだろうか？
- ☐ Tリンパ球とはどのような細胞だろうか？
- ☐ PHAとは、どのような物質か？
- ☐ Tリンパ球の活性化は、どのようにして起こるのだろうか？
- ☐ インターフェロンとはどのような物質だろう？
- ☐ インターフェロン- γ 以外にも、インターフェロンと呼ばれる物質があるのだろうか？
- ☐ 混合リンパ球反応とは、どのような反応だろうか？

解説

A子さんが原発性免疫不全症候群を疑ったのは当然ですが、事例1・2に見られるウイルス感染症の発症経過には、通常の原因性免疫不全症候群とかなり異なる特徴が認められます。

講義でも繰り返し述べますが、一般にB細胞機能の欠損では、グラム陽性菌に対する感染感受性が高まり、肺炎・副鼻腔炎・中耳炎などを反復します。グラム陰性菌は、抗体がなくてもレクチン経路や代替経路を介する補体活性化により、比較的容易に排除できます。これに対して、グラム陽性菌の排除には抗体を介したオプソニン化が必要です。従って、抗体機能の欠損では、グラム陽性菌による髄膜炎や敗血症が死因となり得ます。新生児では母体からの移行抗体が存在するため、一般に発症は生後1～2年を過ぎて以降で、思春期まで抗体機能の異常が気付かれない場合もあります。一方、T細胞機能の欠損では、一般に複合型免疫不全症候群の病態を示しますが、これはタンパク質抗原に対する抗体産生にはT-B細胞間相互作用が必要だからです。このため、Tリンパ球機能の欠損では細菌感染とウイルス感染の両方に対する感受性が高まり、細胞性免疫機構の欠損により、移行抗体がまだ存在する出生直後から、ウイルス感染症の症状を発します。生ワクチン接種で通常はあり得ない全身感染を起こすことがあり、サイトメガロウイルス肺炎や真菌症などが死因となり得ます。

この事例では、ヘルペスウイルス科の複数のウイルスによる重篤な全身感染症が生じていますが、これが出生直後からではなく、思春期になってから発症している点が通常のT細胞機能欠損症とは異なります。また、中耳炎の反復はありましたが、それ以外に細菌感染症を反復したと疑われる病歴はなく、ヘルペスウイルス科のウイルス以外によると考えられる、小児期の下痢の反復や尿路感染なども記載がありません。勿論、血清中の抗体の濃度も正常範囲です。

過去の事例で複数の原発性免疫不全症候群を扱っていますので、学生さんたちはホームページの記述を参照して下さい。

さて、一般にウイルス感染に対する生体防御に重要な役割を果たすと考えられているのはTリンパ球ですから、A子さんがTリンパ球の数と機能を調べたのは当然です。

蛍光セルソーターによるヒト末梢血リンパ球の分画と計数は、次週(11月13日から)に実習を行います。学生さんたちは、配付しているユニットガイドの実習の記述を参照して下さい。この事例を考えることが、実習への導入にもなります。

蛍光セルソーター解析でTリンパ球が正常だったので、A子さんは機能検査も行いました。ヒトTリンパ球の機能検査として良く行われるのが、植物レクチンであるフィトヘマグルチニン(PHA)やコンカナバリンA(ConA)を用いた多クローン性の刺激です。これらのレクチンは、細胞表面にある糖タンパク質の糖鎖に結合し、膜タンパク質の凝集を引き起こします。PHAやConAがTリンパ球を活性化する本当の分子機構は未だによくわかっていないのですが、これらのレクチンがT細胞受容体(T-cell receptor: TCR)に結合してそれを架橋し、活性化シグナルを入れるという説と、これらレクチンによるT細胞活性化には樹状細胞などの抗原提示細胞が必要であり、PHAやConAは抗原提示細胞表面のMHC分子とTCRを架橋すると言う説などがあります。また、PHAはTリンパ球表面のCD2分子に結合するとも言われています。CD2は全てのT細胞とNK細胞に強く発現しており、抗原提示細胞の発現する接着分子LFA-3(CD58)のリガンドとされていますから、矢張りT細胞と抗原提示細胞の接着を模したシグナルを引き起こすと考えられます。

レクチンによるヒトT細胞活性化の結果は、抗原特異性に依らない多クローン性のT細胞活性化であり、活性化されたTリンパ球は分裂増殖し、インターフェロン(IFN)- γ などのサイトカインを産生します。最近では、ナイーブなTリンパ球を多クローン性に活性化させる場合には、固定化した抗CD3抗体と、副刺激を入れるための抗CD28抗体を同時に用いることが多くありました。

混合リンパ球反応(mixed lymphocyte reaction: MLR)については、11月20日の講義「移植免疫と腫瘍免疫」で詳しく解説します。ここで行われているのは、一方向型(one-way)の

MLRで、A子さんの抗原提示細胞表面にある同種異系 (allogeneic) のMHC分子とペプチドの複合体に対して、患者末梢血中の多数クローンのTリンパ球が一度に反応して増殖することになります。同種異系のMHC分子に対してどうして多数のTリンパ球クローンが反応するのかは、TCRによる抗原認識の機構を理解する上で大切なことです。これは、講義で詳細に述べます。

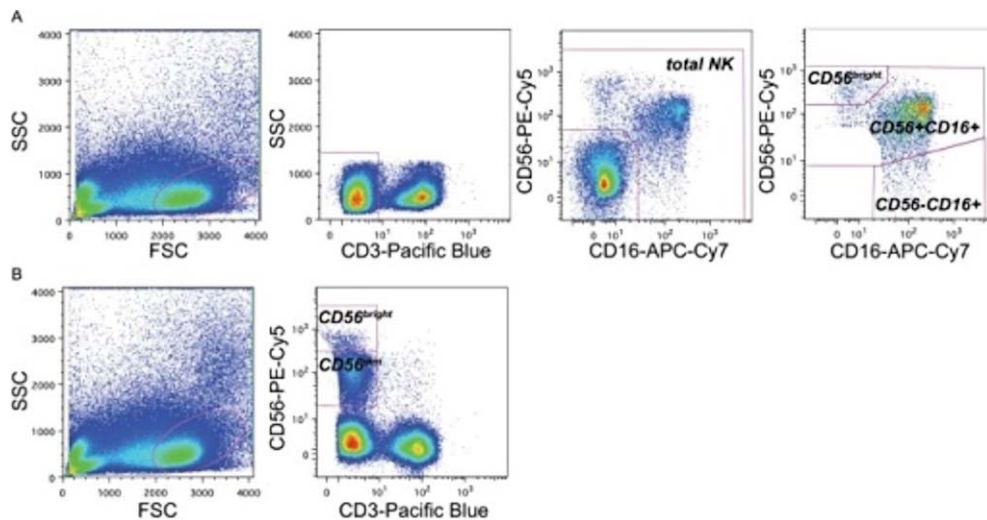
事例では検査結果からTリンパ球機能にも異常がないことがわかった訳ですが、それならばどうしてヘルペスウイルス科のウイルス感染症がこれほど重症化したのでしょうか？ヘルペスウイルス感染の制御には、Tリンパ球以外の細胞が重要なのでしょうか？学生さんたちには週末にそれを考えて貰いたいと思いました。

事例4 (11月13日・月曜日に提示)

患者にB細胞機能の異常もT細胞機能の異常も見られないことに驚いたA子さんは、患者末梢血単核球の蛍光セルソーターによる解析データをより詳しく見直してみることにしました。すると、CD3陰性でCD56陽性の細胞群が、健常者では全リンパ球の12%はあるのに、患者では殆ど全く見られないことが分かりました。

特にCD56の発現が高い、CD3陰性、CD56^{bright}と分類される細胞がほとんど全く見られません。A子さんは学生時代に使った免疫学の教科書を見直して、CD3陰性・CD56陽性の細胞群は、ナチュラルキラー(NK)細胞であると知りました。

A子さんは、免疫学の講義でNK細胞のことを少しだけ習ったのを思い出しました。



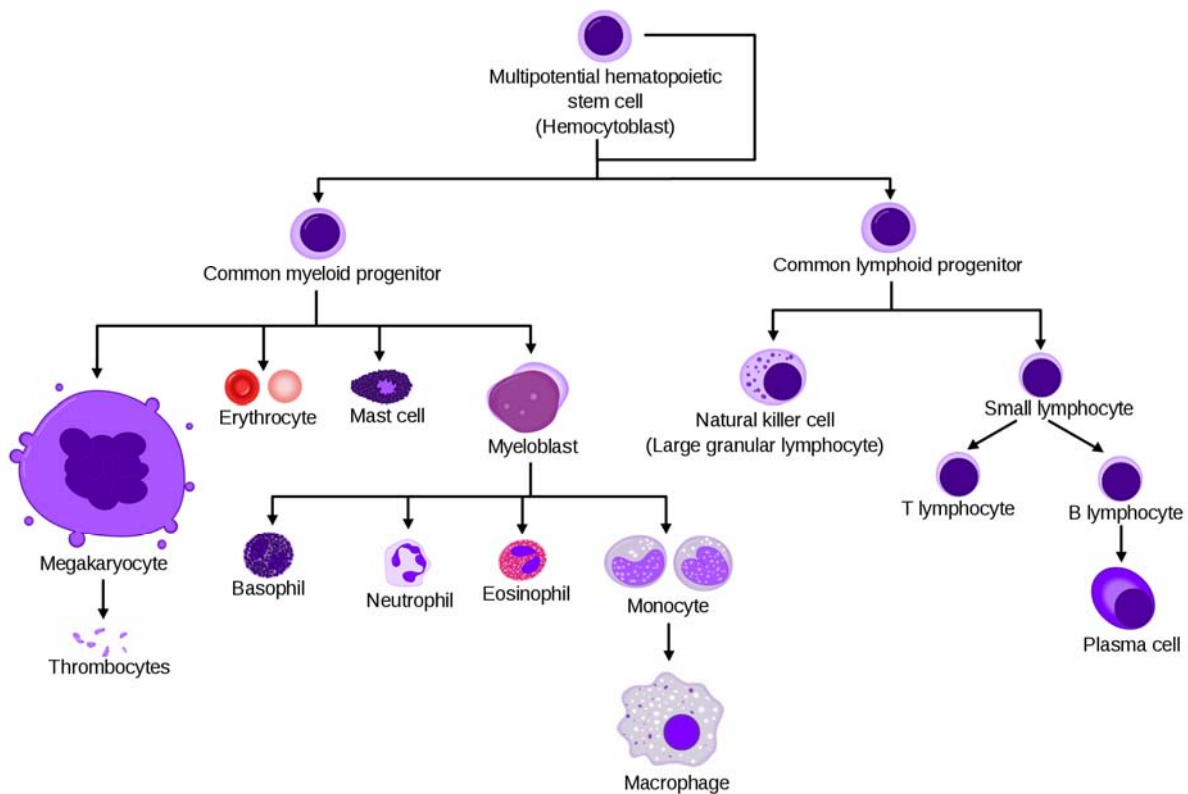
Slyker JA, Lohman-Payne B, John-Stewart GC, Dong T, Mbori-Ngacha D, Tapia K, Atzberger A, Taylor S, Rowland-Jones SL, Blish CA. Front. Immunol. (2012) 3:399

キーワード

- ☐ B細胞機能
- ☐ T細胞機能
- ☐ 蛍光セルソーター
- ☐ CD3
- ☐ CD56
- ☐ NK細胞
- ☐ 免疫学の講義

こんなことを考えてみよう

- ☐ CD3分子とは何だろうか？
- ☐ CD3分子はどのようなポリペプチドで構成されているか？
- ☐ CD3分子の機能は？
- ☐ CD3陰性細胞にはどのような細胞が含まれるか？
- ☐ CD56とはどのような分子だろうか？
- ☐ NK細胞とはどのような細胞か？
- ☐ NK細胞の働きは何か？
- ☐ NK細胞とヘルペスウイルス科のウイルス感染症との関係は？



解説

この事例は、世界で最初に報告されたNK細胞欠損症の症例¹⁾を下敷きにしています。

免疫学の講義ではNK細胞について深く触れることは少なく、この事例で述べられている通り、私たちのユニットでも、NK細胞については免疫系の基本構成を説明する講義や、MHC分子について解説する講義、及び原発性免疫不全症候群の講義の中で少し述べるだけとなっています。実際には、NK細胞の機能は私たちが専門的に研究しているレトロウイルス感染に対する宿主防御にも重要であり、これまで複数の(当時)大学院学生が、これに関して学位論文を発表しているのですが、NK細胞だけを1回の講義で採り上げて、学生さんたちに詳しく述べることはして来ませんでした。

一方で、学生さんたちの一部に「NK細胞のことをもっと知りたい」と言う要求があったことも事実で、今年は事例で採り上げてみることにしました。

NK細胞は健常人で末梢血リンパ球の10%前後を占め、発生過程ではリンパ系共通幹細胞から、**double-negative (DN) 胸腺細胞**の手前で分かれます。NK細胞とDN細胞の共通前駆細胞の分化にはIL-15が必要で、IL-15受容体のシグナル伝達分子は共通 γ 鎖(γ_c)ですので、重症複合型免疫不全症候群の1つである**共通 γ 鎖欠損症**では、Tリンパ球もNK細胞も欠損します。

末梢血中のNK細胞は、TCRのシグナル伝達分子であるCD3が陰性で(従って、T細胞とは異なる分化系列に属します)、CD56陽性の細胞集団として同定されますが、CD3陰性・CD56陽性細胞には、CD56の発現量が高いCD56^{bright}集団と、CD56が陽性であるが発現量がやや低いCD56^{dim}の集団があることがわかっており、CD56^{dim}の集団が高い細胞傷害活性を示す成熟NK細胞であって、CD56^{bright}集団はその前駆細胞(未熟NK細胞)であるとされています¹⁵⁾。

CD56は、NCAM(神経細胞接着分子)としても知られている、免疫グロブリンスーパーファミリーに属する糖タンパク質で、血中のほぼ全ての休止期および活性化NK細胞と、一部の

Tリンパ球サブセットに発現しています。また、CD56はNCAMという名前の通り、小脳と大脳皮質の神経細胞や神経筋接合部にも発現し、NK細胞が腫瘍化したlarge granular lymphocyte (LGL)白血病、小細胞肺癌、神経由来腫瘍、骨髄腫、一部の骨髄性白血病でも発現しています。NK細胞におけるCD56発現の意義はよくわかっていなかったのですが、ごく最近、CD56はNK細胞による*Aspergillus fumigatus*認識に関わる可能性が示され¹⁶⁾、真菌感染症におけるNK細胞機能に新たな光が当てられました。

NK細胞はこの他に活性化型のFcγR IIIa (CD16)を発現しており、CD16が抗体依存性細胞介在性細胞傷害反応(ADCC)に果たす役割については、講義でも触れています。

NK細胞欠損症には、NK細胞そのものが全く、または非常に少数しか検出されない古典的NK細胞欠損症(Classical NK deficiency: CNKD)と、NK細胞の数は保たれているが、その機能に欠損のある機能的NK細胞欠損症(Functional NK deficiency: FNKD)とが存在し、それぞれ複数の原因遺伝子が明らかにされています¹⁵⁾。但し、前述の共通γ鎖欠損症のように、他の免疫系細胞の発生異常または機能欠損症に伴って、共通の遺伝的原因により、または二次的にNK細胞が欠損する場合は、NK細胞欠損症には含めず、主にNK細胞の数や機能のみに異常が認められる場合をNK細胞欠損症としています。

この事例の下敷きになった症例では、NK細胞による細胞傷害活性が全く見られないことが、NK細胞欠損症発見の契機となりました¹⁾。

事例5（11月15日・水曜日に提示）

自分の患者が稀な原発性免疫不全症候群であるNK細胞欠損症であると考えたA子さんは、文献を調べて見ました。NK細胞欠損症には、NK細胞そのものが殆ど完全に見られなくなる古典的NK細胞欠損症と、NK細胞は存在するが、その機能に異常のある機能的NK細胞欠損症があることがわかりました。更に、古典的NK細胞欠損症の原因遺伝子がいくつか同定されており、その1つは造血系細胞で発現する転写制御因子GATA2の異常であることがわかりました。そう言えば、免疫学の講義で、GATA2の仲間の転写制御因子GATA3がヘルパーT細胞の分化に関わることを教わった覚えがあります。

早速自分の患者のGATA2遺伝子を調べたA子さんは、患者のGATA2遺伝子には、一方の染色体でフレームシフト変異があり、2番目のジンクフィンガードメインが欠落していることを見つけました。

でも、2本ある染色体の一方の遺伝子にフレームシフトが起こるだけで、どうしてNK細胞が分化しなくなってしまうのでしょうか？

キーワード

- ☐ 古典的NK細胞欠損症
- ☐ 機能的NK細胞欠損症
- ☐ 原因遺伝子
- ☐ 造血系細胞
- ☐ 転写制御因子
- ☐ GATA2
- ☐ GATA3
- ☐ ヘルパーT細胞
- ☐ フレームシフト変異
- ☐ ジンクフィンガードメイン
- ☐ 染色体は2本

こんなことを考えてみよう

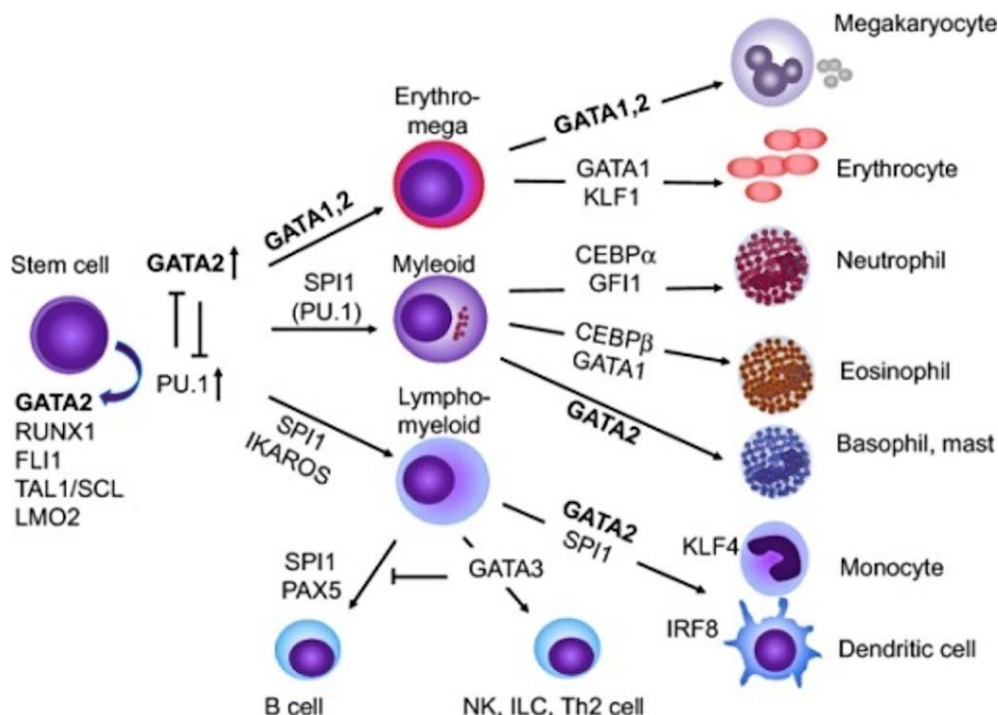
- ☐ NK細胞はどのように分化するのだろうか？
- ☐ 転写制御因子とはどのような機能を持ったタンパク質だろうか？
- ☐ CD4陽性T細胞分化におけるGATA3の機能は何だったか？
- ☐ 転写制御因子であるGATA3が発現すると、CD4陽性Tリンパ球はどのような方向に分化するのか？
- ☐ メモリーT細胞の形成におけるGATA3の役割は何だったか？
- ☐ ジンクフィンガードメインとはどのようなものだったか？
- ☐ 体細胞の持つ2本の染色体は、平等に発現するのだろうか？
- ☐ 2本の染色体のうち、一方しか発現しないのはどのような場合か？

解説

古典的NK細胞欠損症の原因遺伝子として、現時点で確実に同定されているものにはGATA2とMCM4があります。

MCM4はMinichromosome maintenance complex member 4で、DNA複製起点における二本鎖DNAの巻き戻しに関与します。従って、MCM4の完全欠損は胎生致死となりますが、あ

る特定の遺伝子変異ではNK細胞の欠損が起こります。患者リンパ球は、アフィジコリンなどある種の抗がん薬で処理した時、DNAの二本鎖切断が起こり易くなることが知られており、MCM4変異によるNK細胞欠損症ではCD56^{dim}分画だけが完全に消失することから、CD56^{bright}分画からCD56^{dim}分画への成熟過程で、MCM4が何らかの重要な機能を果たすものと考えられています¹⁵⁾。



Collin M, Dickinson R, Bigley V. Br. J. Haematol. (2015) 169:173-187

これに対して、もう一つのCNKD原因遺伝子座であるGATA2は、明らかに造血系機能に重要な役割を持っています。GATA転写因子は、文字通りGATA配列に結合する転写制御因子で、GATA1は赤芽球系の幹細胞と巨核球の分化、及び赤血球の終分化に重要な役割を果たします。一方、GATA2は全能性造血幹細胞の自己複製から赤芽球分化、骨髓芽球系細胞の終分化やリンパ系共通幹細胞の分化誘導に至るまで、血球系分化に広汎な役割を果たすことが知られています。これに対し、GATA3は抗原刺激を受けたナイーブCD4陽性Tリンパ球が、Th2細胞に分化する際に主要な役割を果たす転写制御因子で、その機能については複数回の講義で詳しく触れます。

GATA2がこのような多彩な機能を持っているため、**GATA2の完全欠損は胎生致死**となります。一方、各細胞に存在するGATA2の2つの対立遺伝子(アレル)のうち一方に異常がある場合には、遺伝子異常の実体により、極めて多彩な造血系細胞異常が生じます。これは、造血系細胞の分化が、複数の転写制御因子により制御されているためで、GATA2の2つのアレルの一方に異常があると、正常なGATA2の発現量に変化が生じ、他の転写制御因子の発現量との間にアンバランスが生じるためと考えられます¹⁶⁾。このように、2つのアレルのうち一方の異常で表現型が変わる現象を**haploinsufficiency (ハプロ不全)**と呼び、常染色体優性の遺伝形式を示します。GATA2ハプロ不全の表現型は、多くの場合単球欠損症や骨髓異形成症(myelodysplastic syndrome: MDS) 或いは骨髓性白血病などの形を取りますが、肺抗酸菌症の頻度も高く、皮膚に疣贅が多発するなど、パピローマウイルス感染症の頻度も高まります¹⁷⁾。

これらのGATA2変異のうち、ある特定の遺伝子変異、特に2番目のジンクフィンガードメイ

ンが欠失するようなフレームシフト変異では、他の血球系の機能異常に先立ってNK細胞欠損が表に出る場合が多く、これはGATA2がCD56^{bright} NK細胞で強く発現し、この細胞の分化に必須の役割を果たすためと考えられます¹⁸⁾。当然、NK細胞欠損の他にGATA2欠損症の他の表現型を部分的に合併する例もあり、この事例で見られた全身性のヘルペスウイルス感染症の他に、非結核性抗酸菌の全身感染症、重篤なヒトパピローマウイルス感染症、真菌症なども報告されています¹⁸⁾。CD56がNK細胞による*Aspergillus fumigatus*認識に関わる可能性¹⁶⁾を考えると、GATA2ハプロ不全で真菌感染症に対する感受性が高まるのは頷ける点です。

ここでは、事例でNK細胞欠損症にヘルペスウイルス科の複数のウイルスによる重篤な全身感染症を認めた点に焦点を絞り、以下NK細胞が欠損するとどうしてヘルペスウイルス感染症が重症化するのかを考えて行きます。

事例6 (11月18日・金曜日に提示)

それにしても不思議なのは、NK細胞が欠損している患者で、次々と重篤なヘルペスウイルス群の感染症が起こったことです。患者のTリンパ球機能は正常ですから、ヘルペスウイルスに感染した細胞は、CD8陽性の細胞傷害性Tリンパ球によって排除できる筈です。どうしてNK細胞の存在が重要なのでしょうか？また、NK細胞はどのようにしてヘルペスウイルスに感染した細胞を見つけるのでしょうか？

A子さんは、NK細胞によるウイルス感染細胞認識のしくみや、ヘルペスウイルスの特殊性を勉強しないといけないなと考えました。

キーワード

- ☐ NK細胞とヘルペスウイルス
- ☐ CD8陽性Tリンパ球
- ☐ ウイルス感染細胞の排除
- ☐ NK細胞によるウイルス感染細胞の認識
- ☐ ヘルペスウイルスの特殊性

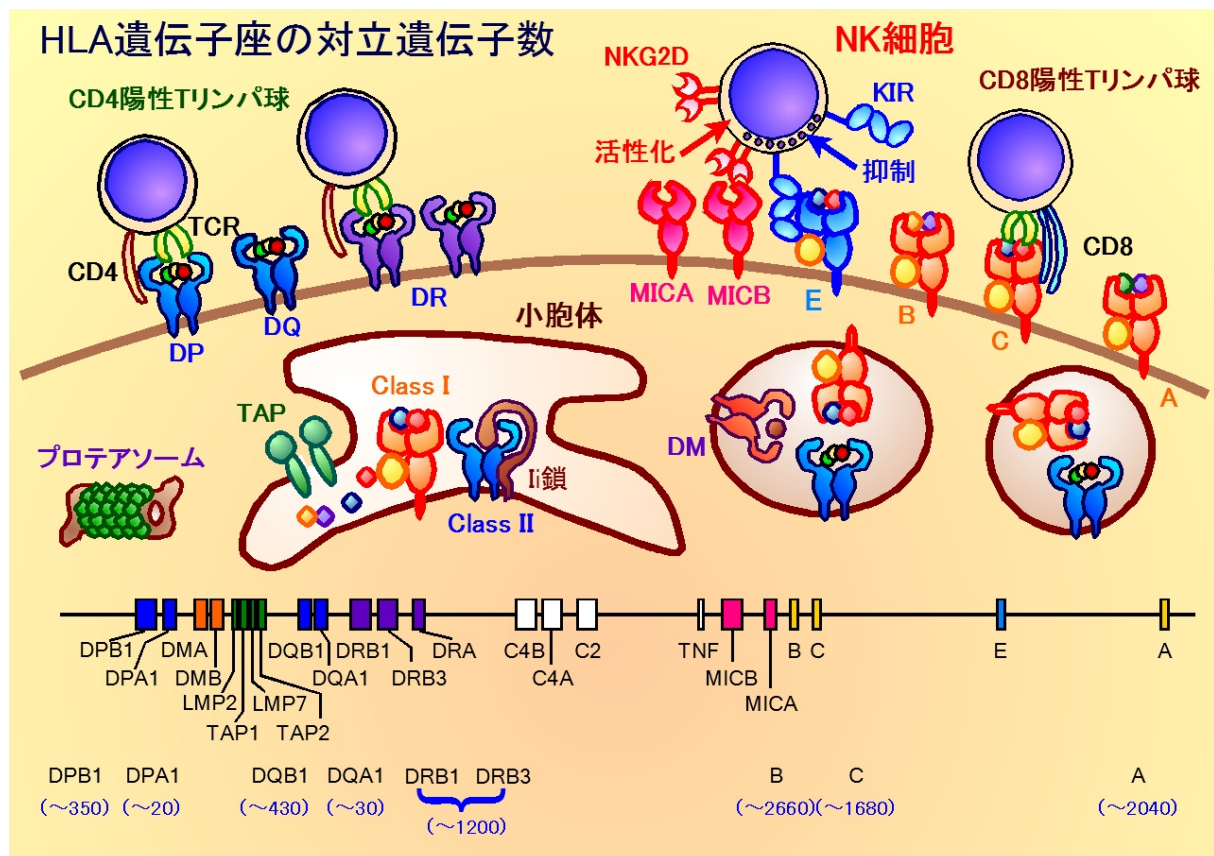
こんなことを考えてみよう

- ☐ ウイルス感染細胞は、細胞傷害性Tリンパ球によってどのように認識され、排除されるのか？
- ☐ ヘルペスウイルスは、どのようにして潜伏感染を起こすのだろうか？
- ☐ 細胞傷害性Tリンパ球の機能で、どうしてヘルペスウイルスを完全に排除できないのか？
- ☐ TCRを持たないNK細胞は、どのようにしてウイルス感染細胞を認識するのだろうか？
- ☐ NK細胞の持つ受容体には、どのようなものがあるか？

解説

一般に免疫学の教科書には、ウイルス感染細胞に対する免疫反応にはCD8陽性Tリンパ球が重要な役割を果たすと書いてありますし、我々も学生さんたちに対する講義では、CD8陽性Tリンパ球の機能は、ウイルス感染細胞や突然変異細胞など、「非自己の遺伝子」が発現している細胞を傷害して取り除くことであると教えます。

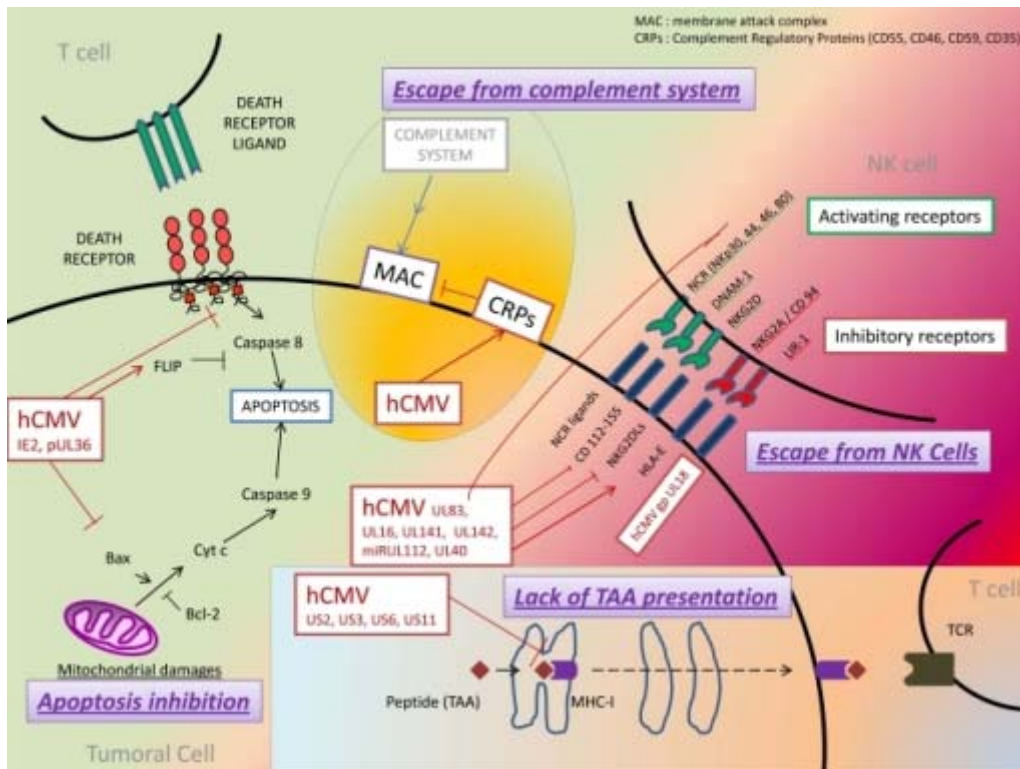
CD8陽性Tリンパ球は、全身のほぼ全ての有核細胞に発現するMHC class I分子に非自己タンパク質由来のペプチドが結合したものを認識します。そうすると、MHC class I分子が欠損するような遺伝的異常は、細胞傷害性Tリンパ球の機能欠損に繋がり、重篤なウイルス感染症の反復により致死的になると予想されます。ところが、驚くべきことに**MHC class I分子の発現を完全に欠くヒトが、成人に達するまで全く気づかれずに成長している例が知られているのです。**MHC class I分子の発現を欠くBare lymphocyte syndrome (BLS) I型(HLA class I deficiency)には、TAPトランスポーターの欠損やタパシンの欠損などいくつかの遺伝子型がありますが、驚くべきことに**何れも軽症で、小児期の重症ウイルス感染や反復性の下痢などは無く(!)、上気道の慢性感染症に伴う副鼻腔ポリープや気管支拡張症が主要な所見です。**これに対して、MHC class II分子の発現を欠くBLS II型は何れも重症で、乳児期の死亡が多く見られます。BLS I型については、過去の事例で扱っていますので、ホームページを参照して下さい(<http://www.med.kindai.ac.jp/immuno/tut2004b.htm#4>)。



実は、ウイルス感染症の制御にCD8陽性Tリンパ球が必須でないことは、我々もレトロウイルスを用いた実験で繰り返し示しています¹⁹⁻²¹⁾。そもそも、ウイルス感染細胞が細胞傷害性Tリンパ球によって完全に排除されてしまうなら、ヘルペスウイルス科のウイルスがヒトの一生に亘るような持続感染を起こせる筈がありませんし、HIV感染がエイズ発症にまで進展する筈もありません。ウイルスは数百万年に亘る共存関係を経て、宿主の細胞傷害性Tリンパ球による認識・排除を免れる術を獲得してきたのだと考えるべきでしょう。例えば、レトロウイルス逆転写産物の組込みから細胞ゲノムを護るため、哺乳類は逆転写によって生じた一本鎖DNAを標的とするシチジンデアミナーゼAPOBEC3を獲得しました。しかし、レトロウイルスの側では、宿主細胞のAPOBEC3機能を無効化するためのタンパク質を獲得し、感染能を保っています。HIVの持つ*vif*遺伝子は、宿主細胞のAPOBEC3に対する対抗因子です。その一方で、哺乳類はAPOBEC3の遺伝子重複を起こし、複数種類のAPOBEC3分子を同時発現することで、進化するレトロウイルスに対抗してきたのです^{22, 23)}。

ヘルペスウイルス科のウイルスのように、大きなゲノムを持ったDNAウイルスは、宿主体内における複製の継続や持続感染に有利となるよう、複数の「免疫逃避機構」を獲得しています。それらは、EBウイルスのEBNA1やKaposi's sarcoma-associated herpesvirus (KSHV; HHV8) のlatency-associated nuclear antigen (LANA-1) によるプロテアソーム機能の抑制、HSVのICP47やHCMVのUS6によるTAPトランスポーター機能の抑制、HCMVのUS2やUS11による小胞体内MHC class I分子の細胞質へのトランスロケーションとプロテアソーム分解の誘導、HCMVのUS3による、MHC class I分子-ペプチド複合体の小胞体からの輸送阻害などが含まれます^{24, 25)}。これらは何れも、MHC class I分子の細胞表面発現とCD8陽性Tリンパ球への抗原提示を阻害する結果となりますから、ヘルペスウイルス科のウイルスは、宿主の細胞傷害性Tリンパ球による攻撃を巧妙に逃れることが出来る訳です。

ところが、MHC class I分子の細胞表面発現が低下した細胞は、NK細胞による攻撃の対象となります。NK細胞表面には複数の抑制性受容体が発現しており、これらはMHC class I分



Lepiller Q, Aziz Khan K, Di Martino V, Herbein G. Open Virol. J. (2011) 5:60-69

子を認識して細胞内に抑制性シグナルを送ります²⁶⁾。従って、正常にMHC class I分子を発現している細胞はNK細胞の標的とはなりません。一方、ヘルペスウイルスに感染した細胞や、ある種のがん細胞など、MHC class I分子の細胞表面発現が低下した細胞では、抑制性受容体からのシグナルが低下しますので、NK細胞はそれらの細胞を攻撃し、破壊します。

NK細胞には、その機能を活性化する受容体もあり、特にNKG2DはNK細胞による標的細胞傷害機能の活性化に重要です。NKG2Dのリガンドとなるのは、ヒトではMHC class I類似のMICAやMICB、ULBPなど、マウスではRAE1などですが、これらの分子はウイルス感染や腫瘍化に伴って細胞にストレスが加わった時、その発現が上昇します。

このようにして、ヘルペスウイルス科のウイルスは、感染宿主細胞のMHC class I分子発現を阻害することでCD8陽性細胞傷害性Tリンパ球による攻撃を避ける一方で、NK細胞による攻撃を甘受していると考えられます。勿論、ヘルペスウイルス科のウイルスはNK細胞による攻撃を避けるための遺伝子産物も獲得しているのですが²⁵⁾、現時点ではそれは十分には機能しておらず、健常人ではNK細胞により、ヘルペスウイルスの病原性は致命的な病態を発症しない程度に抑え込まれていると考えられます。その証拠が、NK細胞欠損症における重篤なヘルペスウイルス感染症の発症であると理解できるでしょう。

引用文献

- 1) Biron, C. A., K. S. Byron, and J. L. Sullivan. Severe herpesvirus infections in an adolescent without natural killer cells. *New Engl. J. Med.* 320:1731-1735, 1989.
- 2) 国立感染症研究所. 水痘帯状疱疹ウイルス疾患の病理. *IASR* 34:302-303, 2013.
- 3) 山本 舜伍, 竹下 望. 水痘: 詳細情報. *今日の臨床サポート*
- 4) 木村 宏. 水痘・帯状疱疹の発症病理と予防. *小児感染免疫* 26:517-518, 2014.
- 5) 国立感染症研究所. 成人水痘—妊婦の水痘などを中心に. *IASR* 34:293-294, 2013.
- 6) 斎藤 美和子, 新妻 一直, 粕川 禮司. 成人重症水痘肺炎の2例. *日呼吸会誌* 36:251-256, 1998.

- 7) 予防接種ガイドライン等検討委員会 監修. **予防接種必携**. 公益財団法人予防接種リサーチセンター.
- 8) 羽田 敦子. 小児水痘ワクチン定期接種化とその影響. **HZ・S研究会第7回**: 7-8.
- 9) 浅田 秀夫. 帯状疱疹の疫学動向. **HZ・S研究会Update 2**:11-12.
- 10) 多屋 馨子. サイトメガロウイルス感染症とは. 国立感染症研究所 **感染症の話**
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/kansennohanashi/407-cmv-intro.html>
- 11) 皆川 洋子. 単純ヘルペスウイルス. **ウイルス** **52**:109-115, 2002.
- 12) 本田 まりこ. 帯状疱疹・単純ヘルペスの診断. **HZ・S研究会Update 1**:5-6.
- 13) Iwanami, N., A. Niwa, Y. Yasutomi, N. Tabata, and M. Miyazawa. Role of natural killer cells in resistance against Friend retrovirus-induced leukemia. **J. Virol.** **75**:3152-3163, 2001.
- 14) Ogawa, T., S. Tsuji-Kawahara, T. Yuasa, S. Kinoshita, T. Chikaishi, S. Takamura, H. Matsumura, T. Seya, T. Saga, and M. Miyazawa. Natural killer cells recognize Friend retrovirus-infected erythroid progenitor cells through NKG2D-RAE-1 interactions in vivo. **J. Virol.** **85**:5423-5435, 2011.
- 15) Orange, J. S. Natural killer cell deficiency. **J. Allergy Clin. Immunol.** **132**:515-526, 2013.
- 16) Ziegler, S., E. Weiss, A.-L. Schmitt, J. Schlegel, A. Burgert, U. Terpitz, M. Sauer, L. Moretta, S. Sivori, I. Leonhardt, O. Kurzai, H. Einsele, and J. Loeffler. CD56 Is a Pathogen Recognition Receptor on Human Natural Killer Cells. **Scientific Reports** **7**:6138, 2017.
- 16) Collin, M., R. Dickinson, and V. Bigley. Haematopoietic and immune defects associated with GATA2 mutation. **Brit. J. Haematol.** **169**:170-187, 2015.
- 17) Spinner, M. A. et al. GATA2 deficiency: a protean disorder of hematopoiesis, lymphatics, and immunity. **Blood** **123**: 809-821, 2014.
- 18) Mace, E. M. et al. Mutations in GATA2 cause human NK cell deficiency with specific loss of the CD56bright subset. **Blood** **121**:2669-2677, 2013.
- 19) Kawabata, H., A. Niwa, S. Tsuji-Kawahara, H. Uenishi, N. Iwanami, H. Matsukuma, H. Abe, N. Tabata, H. Matsumura, and M. Miyazawa. Peptide-induced immune protection of CD8⁺ T cell-deficient mice against Friend retrovirus-induced disease. **Int. Immunol.** **18**:183-198, 2006.
- 20) Tsuji-Kawahara, S., H. Kawabata, H. Matsukuma, S. Kinoshita, T. Chikaishi, M. Sakamoto, Y. Kawasaki, and M. Miyazawa. Differential requirements of cellular and humoral immune responses for Fv2-associated resistance to erythroleukemia and for the regulation of retrovirus-induced myeloid leukemia development. **J. Virol.** **87**:13760-13774, 2013.
- 21) Tsuji-Kawahara, S. and M. Miyazawa. Elimination of Friend retrovirus in the absence of CD8⁺ T cells. **J. Virol.** **88**: 1854-1855, 2014.
- 22) 宮澤 正顯. 生理的に機能するレトロウイルス複製制限因子APOBEC3 の分子進化. **ウイルス** **62**: 27-38, 2012.
- 23) 宮澤 正顯, 博多 義之, 武田 英里, 李 君, 河原 佐智代. マウスAPOBEC3の生理機能と分子進化. **生化学** **88**: 582-592, 2016.
- 24) Tortorella, D., B. E. Gewurz, M. F. Furman, D. J. SDChest, and H. L. Ploegh. Viral subversion of the immune system. **Annu. Rev. Immunol.** **18**:861-926, 2000.
- 25) Griffin, B. D., M. C. Verweij, and E. J. H. J. Wiertz. Herpesviruses and immunity: The art of evasion. **Veterinary Microbiol.** **143**:89-100, 2010.
- 26) Costello, R. T., C. Fauriat, S. Sivori, E. Marcenaro, and D. Olive. NK cells: innate immunity against hematologic malignancies? **TRENDS Immunol.** **25**:328-333, 2004.
- 27) Yokoyama, W. M. and B. F. M. Plougastel. Immune functions encoded by the natural killer gene complex. **Nature Rev. Immunol.** **3**:304-316, 2003.