

京都大学	博士（医学）	氏名	河合 朋樹
論文題目	Frequent somatic mosaicism of NEMO in T cells of patients with X-linked anhidrotic ectodermal dysplasia with immunodeficiency. (X連鎖性外胚葉形成不全免疫不全症の患者ではT細胞のNEMO発現における体細胞モザイクが高頻度にみられる。)		
(論文内容の要旨)			
NEMO 遺伝子異常による外胚葉形成不全免疫不全症は原発性免疫不全症の一つであり、外胚葉形成不全をはじめとした多様な合併症を呈する。その臨床像は患者により大きなばらつきがあることが知られている。また炎症性腸疾患をはじめとした炎症性疾患の合併が多くみられ、その原因として NEMO の機能が低下した腸管上皮細胞は TNFα の刺激によりアポトーシスを起こしやすく、それを契機に腸管炎症が惹起されやすいと考えられている。しかし NEMO 異常細胞では TNFα の産生が低下しており、アポトーシスの起因となる TNFα の由来はわかっていない。かつて、NEMO 異常に伴う外胚葉形成不全免疫不全症の症例において、NEMO 遺伝子が正常型となり、正常な NEMO を発現するT細胞が混在する体細胞モザイクの1例が報告されていた。本研究においてまず、報告された体細胞モザイク症例と同 NEMO 変異をもつ同胞弟症例を出生時から経時的に観察した。その結果、弟症例は、末梢血単核球におけるフローサイトメトリー解析において出生時は変異型の NEMO 発現細胞しか認めなかったが、月齢とともに正常の NEMO を発現するT細胞が増加していき、兄症例と同様に正常な NEMO を発現するT細胞が混在する体細胞モザイクとなった。このことから、外胚葉形成不全免疫不全症ではT細胞において正常 NEMO 発現細胞が誘導されやすいと考えられた。この結果をもとに、日本における NEMO 異常に伴う外胚葉形成不全症を前述した2例を含めた患者10人で解析を行った。その結果、10人中9人と高頻度で患者の T 細胞は正常 NEMO 発現細胞が存在する体細胞モザイクになっていることを発見した。NEMO はX染色体に存在することから、変異保因者である患者の母親は、正常 NEMO 発現細胞と変異 NEMO 発現細胞の体細胞モザイクとなる。このことを利用して、患者母親の末梢血細胞分画ごとに正常 NEMO 発現細胞と変異 NEMO 発現細胞の比率を見ることで、各細胞の分化または生存における NEMO の依存性を評価した。その結果、特にT細胞においては正常 NEMO 発現細胞の比率が高いことがわかった。これらの結果からT細胞はその分化、または生存において NEMO の依存性が特に高いことが示唆された。またこの正常 NEMO 発現 T 細胞のサイトカイン産生能を評価するために、患者末梢血単核球をPMAとイオノマイシンで刺激し、細胞内の TNFα や IFNγ の発現をフローサイトメトリーにて評価した。結果、変異 NEMO 発現T細胞は TNFα や IFNγ の発現が低下していたが、正常 NEMO 発現T細胞は健常人相当に TNFα や IFNγ を産生することを確認した。このことから患者に認めた正常 NEMO 発現T細胞は炎症部位における TNFα の供給源となりうると考えられた。以上の知見から、NEMO 発現における体細胞モザイクが、NEMO 遺伝子異常による外胚葉形成不全免疫不全症における臨床上の多様性や炎症性疾患の発症に影響を与えている可能性があり、今後の外胚葉形成不全免疫不全症の病態解析において考慮すべき要素であることが示唆された。			

(論文審査の結果の要旨)			
NEMO 遺伝子異常による X連鎖性外胚葉形成不全症は免疫不全症とともに炎症性腸疾患を合併するなど臨床像は多様であり、NEMO 遺伝子変異以外の要因の関与が考えられている。申請者らは本疾患の兄弟 2 例ともに変異 NEMO 遺伝子と正常 NEMO 遺伝子の T 細胞が混在する体細胞モザイク(reversion mosaicism)となっていることを見出した。このことから体細胞モザイクが本疾患の多様な臨床像に関与しうることが示唆され、本疾患における体細胞モザイクの頻度とその臨床像の多様性への影響についての検討に着手した。 体細胞モザイクの臨床的意義を検討すべく、前述の弟症例について体細胞モザイクと臨床経過との関連の検討、および正常 NEMO 発現細胞の機能的解析を行った。その結果、正常 NEMO 発現細胞は出生時には認めず、時間経過と感染症に連動して増加した。また正常 NEMO 発現 T 細胞は T 細胞レセプターに多様性を認め、健常人相当に $\text{TNF}\alpha$ や $\text{IFN}\gamma$ を産生することから、正常な機能を持っていることが示唆された。さらに体細胞モザイクの頻度を調べるために、国内患者を集積し解析を行った。その結果、患者 10 人中 9 人と高頻度に主に T 細胞における体細胞モザイクを見出した。 以上の結果から本疾患では体細胞モザイクを T 細胞において高頻度に認め、このことが本疾患における臨床像の多様性の理解、およびその診断法や治療法の選択において考慮する要素となりうることが考えられた。以上の研究は本疾患の病態の解明や治療に寄与するところが多い。したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。なお、本学位授与申請者は、平成 24 年 10 月 30 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。			
要旨公開可能日： 年 月 日 以降			