

□文献紹介□

IRF8 遺伝子変異によるヒト樹状細胞免疫不全

IRF8(interferon regulatory factor 8)は MHC class I 遺伝子プロモーター領域に存在する interferon consensus sequence に結合する分子として 1990 年単離され、その後 IRF8 欠損マウスの解析から IRF8 は樹状細胞(dendritic cell: DC)の分化に関与し DC において IL-12 の転写を誘導すること、IRF8 欠損マウスはマイコバクテリアの易感染性をきたすことなどがわかった。著者らはヒトにおいても IRF8 を原因に DC の機能異常が引き起こす免疫不全の病態があることを予測、播種性 BCG 感染症患者を精査した。

1 例目は重篤な播種性 BCG 感染症をきたし治療に造血幹細胞移植を要した乳児である。FACS 解析の結果、末梢血中に DC, monocyte が存在せず、組織中 macrophage は少数、Langerhans 細胞は正常数であった。IRF8 遺伝子の解析から 1 アミノ酸変異(K108E)が判明、この変異によって患者 IRF8 の DNA への結合、IL-12 転写機能が顕著に障害されて

いることがわかった。次に、メンデル遺伝型マイコバクテリア易感染症(原発性免疫不全症の 1 つで BCG, 非結核性抗酸菌, サルモネラなど細胞内寄生性細菌への易感染を特徴とする)と診断された患者 454 人の IRF8 遺伝子を解析し、2 名に変異(T80A)を見つけた。この変異では DC, monocyte の全体数には明らかな異常はないが、CD11c+CD1c+DC 分画が減少しており、マイコバクテリア易感染の原因と考えられた。本論文は DC の障害を原因とする免疫不全症の初めての報告である。

Hambleton S, et al: IRF8 mutations and human dendritic-cell immunodeficiency. *N Engl J Med* 365: 127-138, 2011

(慶應義塾大学 和田 直子)