

□文献紹介□

WHIM 症候群患者に生じたクロモスリプシスによる自然治癒

クロモスリプシスとは染色体の大規模な欠失とその後のランダムな再構成のことであり、近年、癌細胞で起こることが示された驚くべき現象である。WHIM (warts, hypogammaglobulinemia, infections, myelokathexis) 症候群はケモカインレセプター CXCR4 の遺伝子変異による常染色体優性遺伝性の免疫不全症である。著者らはクロモスリプシスにより WHIM 症候群が自然治癒した 1 例を報告し、その発生機序について検討した。

本人およびその娘 2 人が WHIM 症候群と診断されている 58 歳女性患者(患者 A)において、30 代以降に症状の自然治癒が確認された。患者 A の頬粘膜細胞、培養繊維芽細胞、リンパ芽球、末梢単核球では遺伝子変異が確認されたのに対し、白血球では変異を認めなかったことから、患者 A は体細胞モザイクの状態と考えられた。患者 A の骨髓細胞の遺伝子解析を行ったところ、2 番染色体が順序および方向がランダムな 18 個の断片により再構成されており、WHIM 症候群の病原性変異を有した CXCR4 および他の 163 の遺伝子が欠失していた。患者 A の血液を用いた血球の種

類別の PCR 結果より、骨髓球系細胞はクロモスリプシスが起った細胞、リンパ球系細胞はクロモスリプシスが起っていない細胞からなっていることがわかった。

マウス骨髓に行った競合的移植実験では、クロモスリプシスが起った細胞のモデルである CXCR4 ハプロ不全細胞は、野生型細胞や WHIM 症候群変異を持つ細胞に比べて優位に骨髓に生着した。すなわち患者 A では、クロモスリプシスを起こした細胞が、元来の変異細胞よりも骨髓での生着、増殖において有利であり、クロモスリプシスにより WHIM 症候群変異を失った細胞によって骨髓球系細胞が置き換えられた結果、WHIM 症候群の症状が消えてしまったと推測された。

McDermott DH, et al: Chromothriptic cure of WHIM syndrome. *Cell* **160**: 686-699, 2015

(慶應義塾大学 伊勢 美咲)