

令和 5 年 5 月 23 日現在

機関番号：82406

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2022

課題番号：20K16942

研究課題名（和文）MIRAGE症候群の免疫異常の病態解明と新規治療法開発への応用

研究課題名（英文）Elucidation of the pathogenesis of immune disorders in MIRAGE syndrome and its application to the development of new therapies

研究代表者

關中 悠仁（Sekinaka, Yujin）

防衛医科大学校（医学教育部医学科進学課程及び専門課程、動物実験施設、共同利用研究施設、病院並びに防衛・小児科学・助教

研究者番号：90837238

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：SAM9の機能亢進型変異によるMIRAGE症候群の免疫不全および自己炎症の発症機序を解明し新規治療法を開発する事、SAM9の免疫系における機能を明らかにする事を目的とし、研究を行った。

1）MIRAGE症候群患者では樹状細胞等の免疫細胞に異常を認め、免疫不全症状、自己炎症疾患様の病態に關与する。2）MIRAGE症候群患者の免疫異常は経時的に進行する可能性があり、長期的なフォローアップが必要である。3）疾患iPS細胞を用いた解析により、MIRAGE症候群の樹状細胞は成熟障害、細胞形態異常を呈し、免疫異常の原因である可能性が示唆された。今後、細胞機能等の解析により、さらなる病態解明を目指す。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、MIRAGE症候群の免疫異常に焦点を絞り、免疫不全および自己炎症の発症機序を解明し新規治療法を開発する事、原因遺伝子SAM9の免疫系における機能を明らかにする事を目的とした。これまでMIRAGE症候群の詳細な免疫学的解析は行われておらず、本研究で免疫学的な異常を同定することで、患者の感染症及び自己炎症症状の予防及び治療に活かすことが出来た。また、SAM9の機能を解析することで、免疫系におけるSAM9の役割を知ることが出来た。近年、免疫不全と自己炎症を合併する免疫異常が注目を浴びているが、本研究により樹状細胞の分化異常、機能異常からその病態を解明し、新たな疾患概念を構築した。

研究成果の概要（英文）：The purpose of this study was to elucidate the pathogenesis of immunodeficiency and autoinflammation in MIRAGE syndrome caused by hyperfunctional mutations of SAM9, to develop new treatment methods, and to clarify the function of SAM9 in the immune system. (1) Patients with MIRAGE syndrome show abnormalities in immune cells such as dendritic cells, which are involved in immunodeficiency symptoms and autoinflammatory disease-like conditions. (2) The immune abnormalities in MIRAGE syndrome patients may progress over time and require long-term follow-up. (3) Analysis using diseased iPS cells suggests that dendritic cells in MIRAGE syndrome exhibit maturation defects and abnormal cell morphology, which may be the cause of the immune abnormalities. Further clarification of the pathogenesis of MIRAGE syndrome will be sought through analysis of cellular functions.

研究分野：Pediatrics

キーワード：MIRAGE症候群 SAM9 原発性免疫不全症 自己炎症症候群 樹状細胞

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

近年、免疫不全と自己炎症を合併する免疫異常が注目を浴びている。2016年に我が国の鳴海らにより、新規疾患 MIRAGE 症候群（造血異常 (Myelodysplasia) 易感染性 (Infection) 成長障害 (Restriction of growth) 先天性副腎低形成症 (Adrenal hypoplasia) 性腺症状 (Genital phenotypes) 消化器症状 (Enteropathy)）が発見された。MIRAGE 症候群では易感染性が生じるものの、詳細な免疫学的解析は行われておらず、原因遺伝子 SAMD9 の免疫系における働きも不明であった。

2. 研究の目的

MIRAGE 症候群の免疫異常に焦点を絞り、免疫不全および自己炎症の発症機序を解明する事、原因遺伝子 SAMD9 の免疫系における機能を明らかにする事を目的とした。

3. 研究の方法

- 1) MIRAGE 症候群患者の免疫異常の実態調査
- 2) MIRAGE 症候群患者の樹状細胞の解析
- 3) MIRAGE 症候群患者における炎症性サイトカイン解析
- 4) 疾患 iPS 細胞での病態解析

4. 研究成果

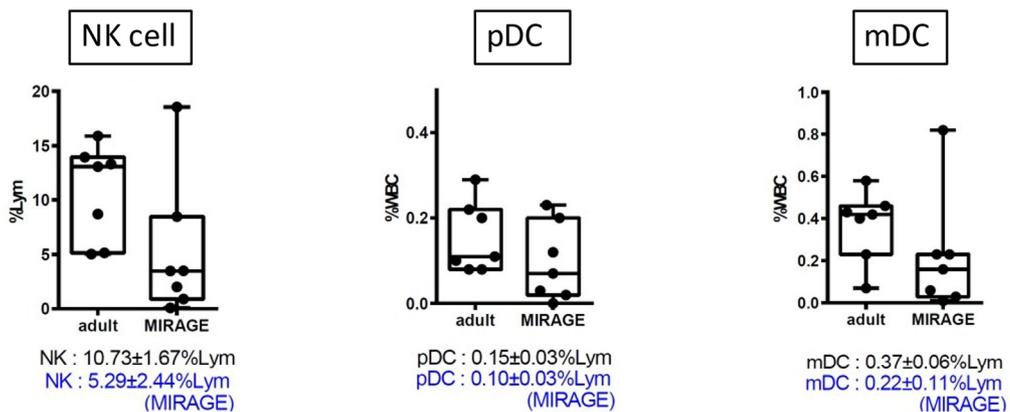
- 1) MIRAGE 症候群患者の免疫異常の実態調査：遺伝子解析にて SAMD9 異常と確定診断されている MIRAGE 症候群 10 症例を対象とし、臨床情報を収集した。その結果、細菌感染症だけでなく、ウイルス・真菌感染症の反復罹患や重症化を呈し、幅広い病原微生物に対する易感染性が存在することが示された。さらに、大部分の症例で、繰り返す不明熱や周期性発熱といった自己炎症疾患に類似した病態を呈していることが判明した。予後は非常に不良で、2 歳未満で 10 例中例が死亡した。死因はすべて感染症に起因するものであった。
- 2) MIRAGE 症候群患者の樹状細胞の解析：本疾患 10 症例の末梢血リンパ球 FACS 解析の結果から、樹状細胞 (DC) が pDC, mDC とともに減少している事を見出した。pDC 欠損症例 (10 例中 2 例) は早期死亡していた。一方で、樹状細胞が比較的残存している患者は年長まで生存しており、樹状細胞の減少と生命予後の相関が示唆された。また、Tfh 細胞、T 細胞、NK 細胞の減少が共通して認められた。
- 3) MIRAGE 症候群患者における炎症性サイトカイン解析：患者（発熱時、非発熱時）血清及び健常コントロール血清を用いて、血清サイトカイン解析を実施した。MIRAGE 症候群患者の発熱時検体では血清炎症性サイトカイン (IL-1、IL-6、TNF- α 、GM-CSF、MIP3 など) が異常高値を示した。一方で、自己炎症疾患患者で持続的に高値を示す IL17-A は MIRAGE 症候群患者でも発熱の有無によらず高値であり、自己炎症疾患様の病態を呈していることを示した。
- 4) MIRAGE 症候群患者から iPS 細胞を樹立した。今後、樹状細胞の分化誘導、性状評価、機能評価を実施予定である。

上記の解析結果をまとめ、Journal of Clinical Immunology 誌に投稿し、掲載済みである。
Clinical and Immunological Analyses of Ten Patients with MIRAGE Syndrome
Journal of Clinical Immunology 2021 Apr;41(3):709-711. doi: 10.1007/s10875-020-00964-7. Epub 2021 Jan 9.

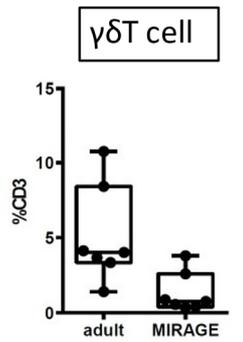
Mitsui-Sekinaka Kanako, Narumi Satoshi, Sekinaka Yujin, Uematsu Kenji, Yoshida Yusuke, Amano Naoko, Shima Hirohito, Hasegawa Tomonobu, Nonoyama Shigeaki

患者背景、臨床学的特徴

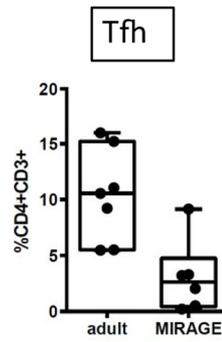
Number of the patients	n=10	
Age at analysis (Median, range)	2.5 y.o. (6mo~18y.o.)	
Karyotype	46XY: 5 46XX: 5	
Immunodeficiency	100% (10/10)	
Bacterial infection	70% (7/10)	pneumonia, meningitis, sepsis
Viral infection	30% (3/10)	RSV, Adenovirus, hMPV, HSV
Fungal infection	30% (3/10)	pneumonia, mucocutaneous candidiasis
Chronic diarrhea	90% (9/10)	
Autoinflammatory Disease-like episodes	80% (8/10)	FUO, Periodic fever with elevated CRP and/or Ferritin
Outcome Death	40% (4/10)	Virus-associated HLH(2y), Cerebral hemorrhage(3y) Infection(2y, 2y)



MIRAGE症候群患者ではNK cell、DCの減少を示す症例が認められた



gdT: $5.10 \pm 1.23\% \text{CD3}$
 gdT: $1.33 \pm 0.5\% \text{CD3}$
 (MIRAGE)

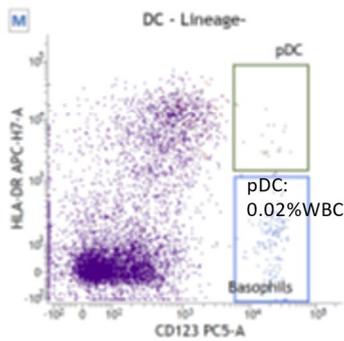


Tfh: $10.43 \pm 1.58\% \text{CD3}$
 Tfh: $3.07 \pm 1.33\% \text{CD3}$
 (MIRAGE)

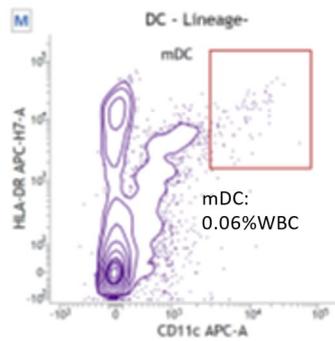
*Tfh: Follicular helper T cell

MIRAGE症候群患者では $\gamma\delta$ Tcell、Tfhの減少も共通して認められた。

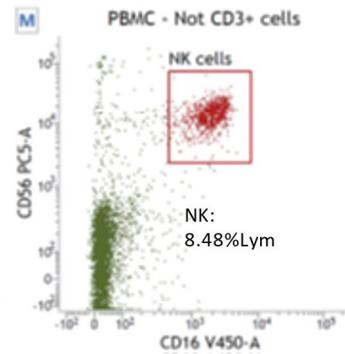
P2(死亡症例)



pDC



mDC



NK cell

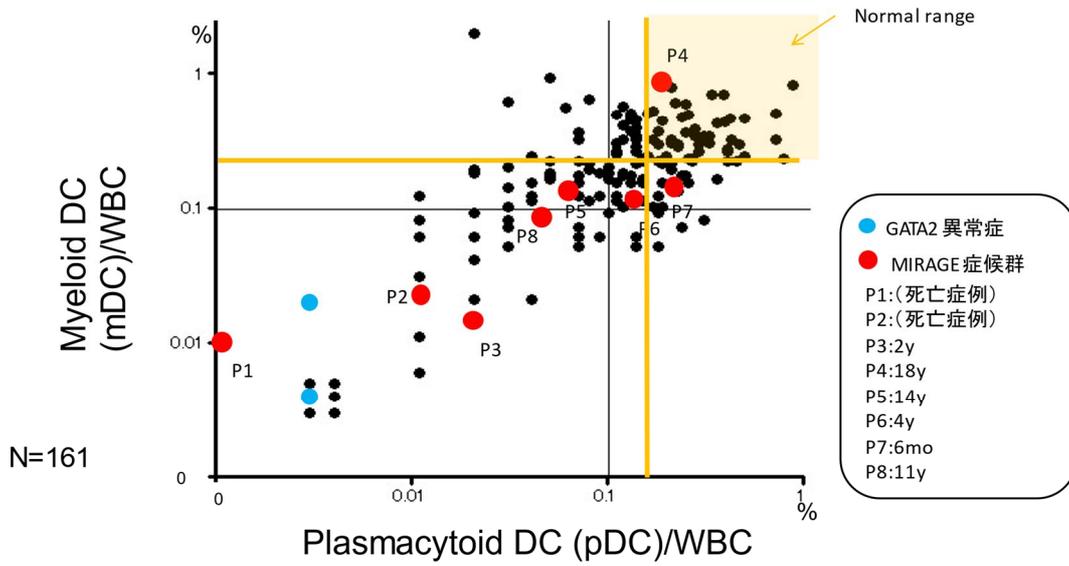
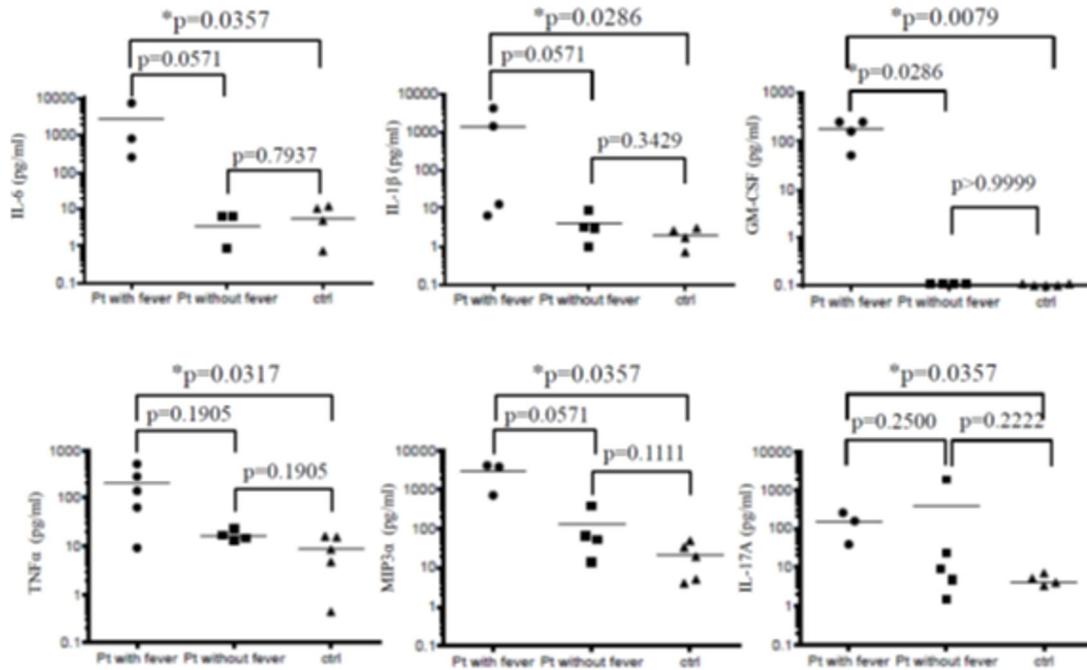


Fig.2-a Serum inflammatory cytokine levels in patients with MIRAGE syndrome



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Mitsui-Sekinaka Kanako, Sekinaka Yujin, Endo Akifumi, Imai Kohsuke, Nonoyama Shigeaki	4. 巻 12
2. 論文標題 The Primary Immunodeficiency Database in Japan	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fimmu.2021.805766	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Hoshino Akihiro, Toyofuku Etsushi, Mitsui Noriko, Mitsui-Sekinaka Kanako, Sekinaka Yujin, Nonoyama Shigeaki, Morio Tomohiro, Latour Sylvain, Kanegane Hirokazu	4. 巻 12
2. 論文標題 Clinical Courses of IKAROS and CTLA4 Deficiencies: A Systematic Literature Review and Retrospective Longitudinal Study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fimmu.2021.784901	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Nishimura Masashi, Miyata Jun, Tanigaki Tomomi, Nomura Sakika, Serizawa Yusuke, Igarashi Syunya, Ito Koki, Ohno Tomohiro, Kurata Yuhei, Kimizuka Yoshifumi, Fujikura Yuji, Sekinaka Yujin, Sekinaka Kanako, Matsukuma Susumu, Nonoyama Shigeaki, Kawana Akihiko	4. 巻 62
2. 論文標題 Successful Treatment of Granulomatous-lymphocytic Interstitial Lung Disease in a Patient with CTLA-4 Deficiency	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 871 ~ 875
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2169/internalmedicine.0076-22	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Miyamoto Satoshi, Urayama Kevin Y., Arakawa Yuki, Koh Katsuyoshi, Takahashi Hiroyuki, Keino Dai, Toyama Daisuke, Takita Junko, Tomizawa Daisuke, Morio Tomohiro, Sekinaka Yujin, Manabe Atsushi, Takagi Masatoshi	4. 巻 -
2. 論文標題 Rare <i>TCF3</i> variants associated with pediatric B cell acute lymphoblastic leukemia	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Pediatric Hematology and Oncology	6. 最初と最後の頁 1 ~ 7
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1080/08880018.2023.2201302	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Mitsui-Sekinaka Kanako, Narumi Satoshi, Sekinaka Yujin, Uematsu Kenji, Yoshida Yusuke, Amano Naoko, Shima Hirohito, Hasegawa Tomonobu, Nonoyama Shigeaki	4. 巻 41
2. 論文標題 Clinical and Immunological Analyses of Ten Patients with MIRAGE Syndrome	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Immunology	6. 最初と最後の頁 709 ~ 711
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10875-020-00964-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 古園美和、牧村美佳、都研一、中尾佳奈子、鳴海覚志、萩原秀俊、関中佳奈子、関中悠仁、森谷邦彦 今井耕輔
2. 発表標題 長期生存MIRAGE症候群における遺伝学的、免疫学的特徴の経時的変化
3. 学会等名 第56回日本小児内分泌学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 古園美和、牧村美佳、都研一、中尾佳奈子、鳴海覚志、萩原秀俊、関中佳奈子、関中悠仁、森谷邦彦 今井耕輔
2. 発表標題 長期生存MIRAGE症候群における遺伝学的、免疫学的特徴の経時的変化
3. 学会等名 小児分子内分泌研究会
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------