

## 第 42 回日本小児感染症学会シンポジウム 1

## IRAK4 欠損症と感染症

高田 英俊\*

## はじめに

自然免疫における分子免疫学的メカニズムが解明されるに伴い、それを構成する分子異常が原因となる原発性免疫不全症も明らかになってきた。2009 年に IUIS (International Union of Immunological Societies) の分類によると、自然免疫不全症として 10 の疾患が分類されている<sup>1)</sup>が、これ以外にも自然免疫異常といえる疾患は新たに報告されている。このなかで今回、IRAK4 欠損症およびこれに病態および臨床類似する疾患である MyD88 欠損症について述べる。

## I. Toll-like receptor とそのシグナル伝達

自然免疫は、好中球、マクロファージ、樹状細胞、NK 細胞などによって担われる早期の生体防御機構であり、病原体に特異的な分子パターンを認識するレセプター (pattern recognition receptor: PRR) によってこれらの細胞内にシグナルが伝達される。Toll-like receptor (TLR) は PRR の代表的存在であり、自然免疫のなかで重要な位置を占めている。TLR は細胞外に Leucine-rich repeat を有し、細胞内には IL-1 receptor と TLR とに共通する TIR domain といわれる構造を有する。TLR が種々の病原体の構成成分を認識することによって (表)<sup>2)</sup>、アダプター分子を介してシグナルが伝達され、NF- $\kappa$ B, MAPK, IRF3, IRF7 の活性化が起こり、炎症、type 1 IFN の産生を引き起こす (図 1)<sup>3)</sup>。

## II. IRAK4 欠損症

Interleukin-1 receptor associated kinase (IRAK) 4 は、IRAK1 の homologue として同定され、2002 年にそのノックアウトマウスが発表された<sup>4)</sup>。IRAK4 欠損マウスでは、IL-1R, IL-18R 刺激、TLR 刺激 (TLR 2, 3, 4, 9) に対する反応が欠損し、ブドウ球菌に対する感染抵抗性が著しく低下していた。この結果を基に、2003 年に、ヒトにおける IRAK4 欠損症が初めて報告され、グラム陽性球菌、特に肺炎球菌に対する易感染性がみられること、肺炎球菌による化膿性髄膜炎で死亡する例が少なくないこと、加齢に伴って易感染性が軽減していくこと、各種の TLR ligand や IL-1 に対する反応性が欠損することなどが示された<sup>5)</sup>。Kuらは、日本国内の 1 家系を含めて、28 名 18 家系の IRAK4 欠損症の臨床像を解析している<sup>6)</sup>。それによると IRAK4 欠損症患者の 79% が重症肺炎球菌感染症 (化膿性髄膜炎や敗血症など) に罹患しており、その 59% に重症肺炎球菌感染症の再発がみられている。患者の 25% が重症ブドウ球菌感染症を起こしている。特に重要な点は、IRAK4 欠損症患者の 43% が感染症で死亡しており、死亡率が高いことである。また興味深いことに、易感染性は乳幼児期に著しく、その後次第に軽減する。実際に 8 歳以上の死亡例はなく、14 歳以上の重症感染例はなかったと報告している (図 2)。したがって IRAK4 欠損症患者の管理において、乳幼児期の重症感染を予防することが極めて大切である。その

\* 九州大学大学院医学研究院成長発達医学  
〔〒 812-8582 福岡市東区馬出 3-1-1〕

表 TLR のリガンドと TLR の細胞内局在

TLR (co-receptors)	細胞内局在	TLR リガンド
TLR1/2	Cell surface	Triacyllipopeptides
TLR2 (Dectin-1, C-type lectin)	Cell surface	Peptidoglycan, lipoarabinomannan, hemagglutinin, phospholipomannan, glycosylphosphatidyl inositol mucin, zymosan
TLR3	Endosome	ssRNA virus, dsRNA virus, respiratory syncytial virus, murine cytomegalovirus
TLR4 (MD2, CD14, LBP)	Cell surface	Lipopolysaccharide, mannan, glycoinositolphospholipids, envelope and fusion proteins from mammary tumor virus and respiratory syncytial virus, respectively, endogenous oxidized phospholipids produced after H5N1 avian influenza virus infection, pneumolysin from <i>Streptococcus pneumoniae</i> , paclitaxel
TLR5	Cell surface	Flagellin from flagellated bacteria
TLR6/2 (CD36)	Cell surface	Diacyl lipopeptides from mycoplasma, lipoteichoic acid
TLR7	Endolysosome	ssRNA viruses, purine analog compounds (imidazoquinolines) RNA from bacteria from group B <i>Streptococcus</i>
TLR8	Endolysosome	ssRNA from RNA virus, purine analog compounds (imidazoquinolines)
TLR9	Endolysosome	dsDNA viruses, herpes simplex virus and murine cytomegalovirus, CpG motifs from bacteria and viruses, hemozoin malaria parasite

(文献2)より引用, 改変)

ためにも, 早期に診断されることが望まれる. IRAK4 欠損症を迅速に診断する方法として, われわれは以下の方法を報告した<sup>7)</sup>. すなわち, 末梢血全血を Brefeldin A の存在下に LPS で 4 時間刺激し, 単球内の TNF- $\alpha$  産生をフローサイトメーターで調べると, 健常者では 90% 以上の単球が TNF- $\alpha$  を産生するのに対して, IRAK4 欠損症患者では LPS に対する細胞内シグナル伝達が障害されるため, TNF- $\alpha$  産生単球の割合が著しく減少する (図 3). この方法は簡便であり, 検査当日に結果が判明する. また同じ TLR のシグナル伝達に重要な分子である MyD88 の欠損症でもこのスクリーニングが有用であると考えられる. この方法で IRAK4 欠損症・MyD88 欠損症をスクリーニングし, 遺伝子診断で確定する. この方法で, 現在までに国内で 4 家系 7 名の IRAK4 欠損症患者を同定した (図 4) のでその臨床像を紹介する.

### 1. 家系 1

発端者 (男児) は, 出生後の臍帯脱落遅延が認められ, 肺炎球菌による化膿性髄膜炎に 1 歳時と 2 歳時の 2 回罹患し, 2 回目の髄膜炎が急激な経過をとり死亡している. 遺伝子検査で IRAK4 遺伝子の Exon 2 に homozygous な 1 塩基挿入が認め

られ, その直下にストップコドンが生じていた. その後出生した第 2 子, 第 3 子については, 出生直後に IRAK4 欠損症と診断され, 予防的抗菌剤の投与, 肺炎球菌ワクチンの接種, ガンマグロブリンの投与, 発熱時の早期抗生剤の静注などで, 積極的に感染症を予防し, 早期に治療することで, 第 2 子 (男児), 第 3 子 (女児) は重症感染症を起こしていない.

### 2. 家系 2

患者 (男児) は, 生後 5 カ月時と 11 カ月時の 2 回, 肺炎球菌による化膿性髄膜炎に罹患したが, 抗生剤治療により治癒している. IRAK4 欠損症を疑われフローサイトメーターによるスクリーニング法により単球内 TNF- $\alpha$  産生細胞の割合が低値であったため, 遺伝子検査を行った結果, 上述の Exon 2 の異常と, Exon 5 と 1 塩基置換の compound heterozygote であり, いずれもストップコドンを生じていた.

### 3. 家系 3

患者 (女児) は, 生後 6 カ月時にブドウ球菌による皮下膿瘍を繰り返していた. 生後 11 カ月時に肺炎球菌による化膿性髄膜炎に罹患し, 急速に進行し死亡. 遺伝子検査にて, 家系 1 と同じ遺伝

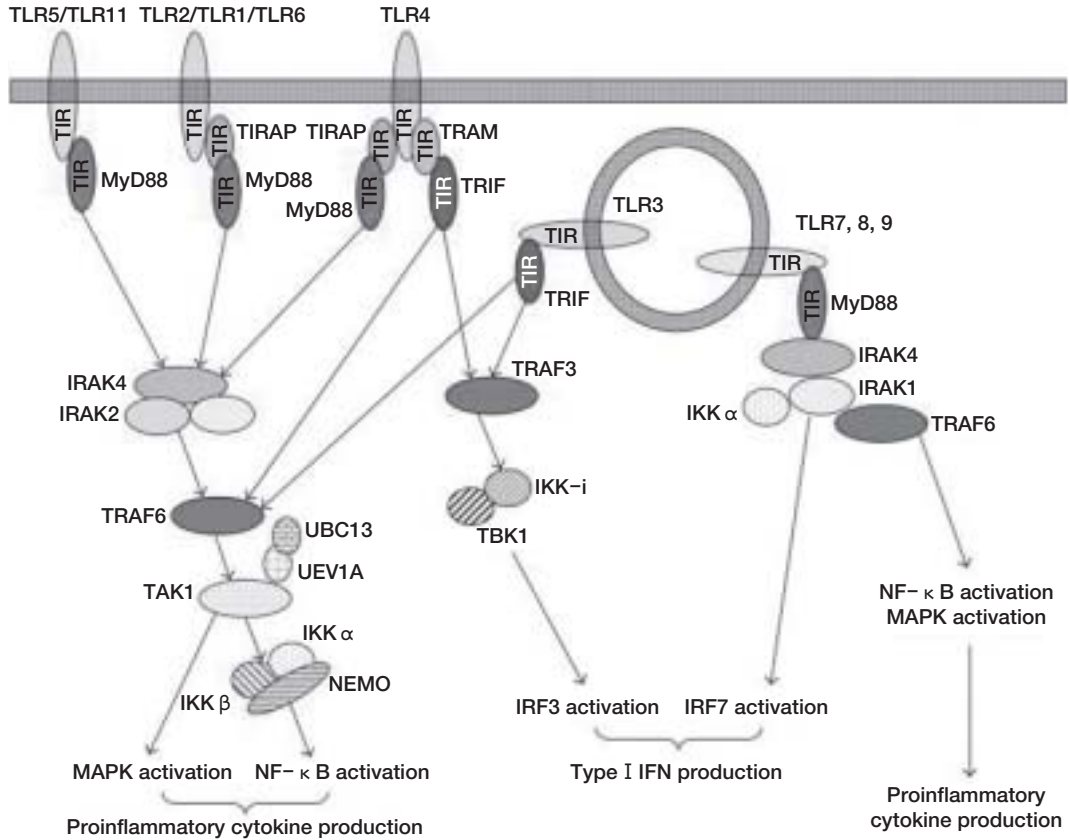


図 1 TLR からのシグナル伝達

TLR は細胞膜あるいは endosome に発現し、そのリガンドを認識することによってシグナルを伝達する。IRAK4, MyD88, NEMO, IκB 分子はこのシグナル伝達において重要な働きを担っており、これらの欠損症および TLR3 欠損症が報告されている。(文献 2) より引用, 改変)

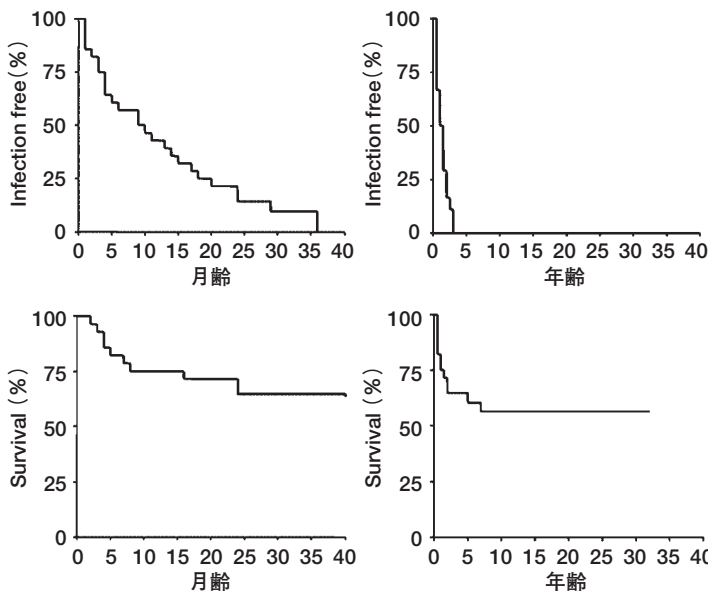


図 2 IRAK4 欠損症の予後

上段：重症感染症の発生。下段：生存率。各々左は月齢，右は年齢で示す。

IRAK4 欠損症患者は乳幼児期に重症感染に罹患することが多く、感染症による死亡もこの時期に多い。

(文献 5) より引用, 改変)

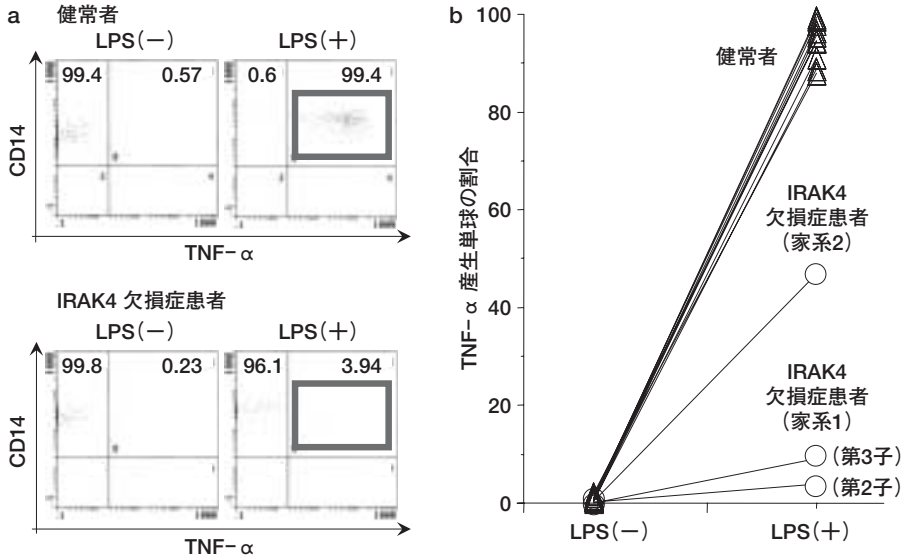


図 3 IRAK4 の迅速診断法

- a : 末梢血を Brefeldin A の存在下に LPS で刺激すると, 健常者では単球のほとんどが細胞内に TNF- $\alpha$  を発現するが (上段), IRAK4 欠損症患者では LPS 刺激に対する反応性が低下するため, 単球内の TNF- $\alpha$  産生細胞の割合は著しく低下する (下段).
- b : LPS 刺激後, 健常者では 90% 以上の単球が TNF- $\alpha$  を産生するが, IRAK4 欠損症では TNF- $\alpha$  産生細胞の割合が低下している. ○は IRAK4 欠損症, △は健常者を示す.  
(文献 7) より引用, 改変)

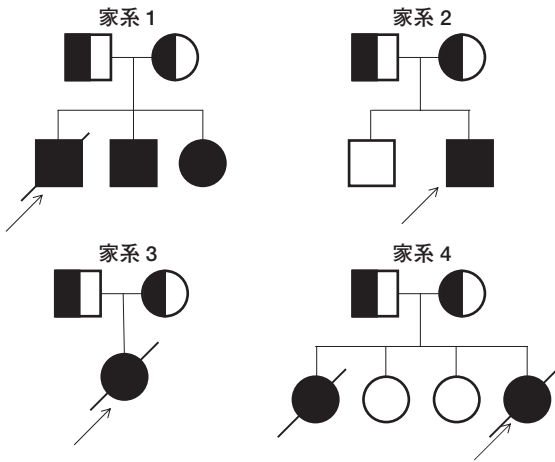


図 4 わが国の IRAK4 欠損症の家系

子変異を認めた.

4. 家系 4

発端者は, 第 4 子 (4 人姉妹) であり, 生後の臍帯脱落遅延があった. 生後 9 カ月時に緑膿菌による両側下腿の蜂窩織炎, 敗血症が急速に進行し

死亡. 家族歴で, 姉 (長女) も臍帯脱落遅延があり, 生後 7 カ月時に緑膿菌による肝膿瘍・腹腔内膿瘍, 3 歳時に肺炎球菌による化膿性髄膜炎に罹患し死亡していたことから, IRAK4 欠損症が疑われた. 発端者は遺伝子解析にて家系 1 と同じ IRAK4 遺伝子異常を認め, 欠損症と診断された. 姉の遺伝子解析はできなかったが, IRAK4 欠損症であると考えられる.

以上のように, 国内の IRAK4 欠損症は 4 家系 (7 名) あり, 肺炎球菌による化膿性髄膜炎を高率に起こしている. また, 7 名中 4 名が乳幼児期に死亡している. 重症感染症の起こる以前に診断された患者は, 抗生剤や肺炎球菌ワクチンの接種などで, 重症感染症を免れることができており, 早期の診断が重要であることが確認された.

国内の MyD88 欠損症患者はまだ確認されていない.

Picard らは, わが国の患者を含めた 31 家系 48 人の IRAK4 欠損症と MyD88 欠損症の臨床像を

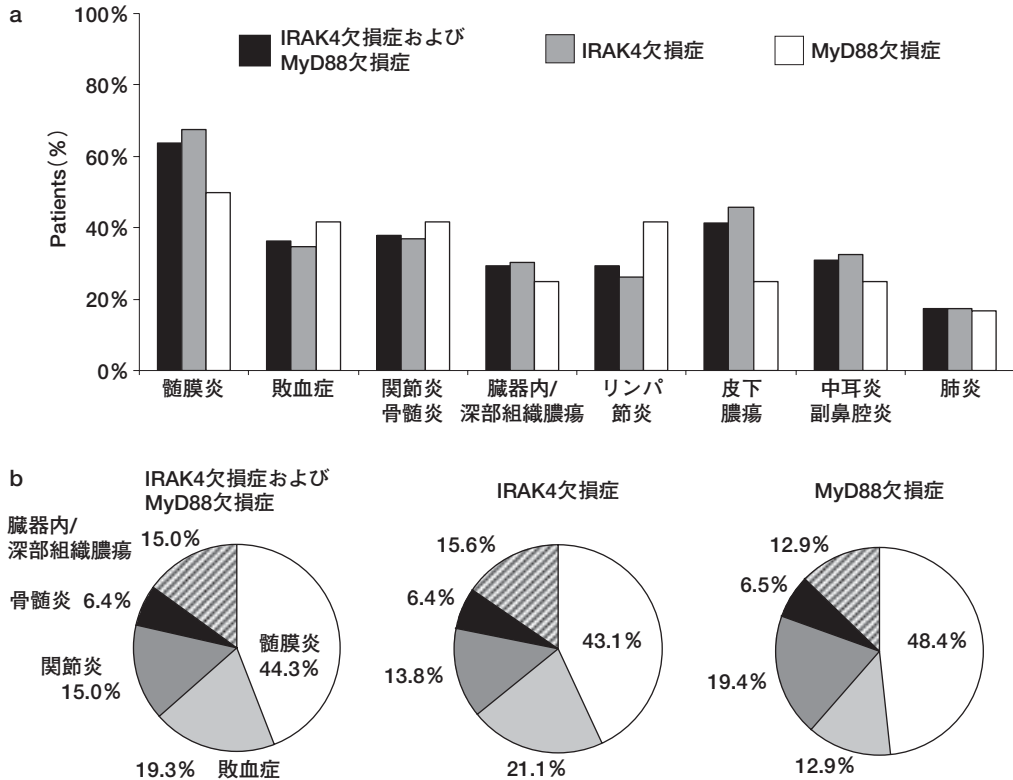


図 5 IRAK4 欠損症および MyD88 欠損症の臨床像 (感染症の種類)

a : 感染症全体での感染症の種類を示す, b : Invasive bacterial infection での感染症の種類を示す.  
(文献 8) より引用, 改変)

詳細に検討している<sup>8)</sup>。IRAK4 欠損症と MyD88 欠損症は臨床像はほぼ類似している。IRAK4 欠損症ではそのうち 10 名に臍帯脱落遅延があり、臍帯脱落遅延はこの疾患の特徴の一つであることが確認された。

感染症の種類は、髄膜炎、敗血症、関節炎、骨髄炎など、invasive bacterial infection (本来無菌状態である臓器や組織への感染症)が多く(図 5)、これらの重症感染症が予後を左右する。起炎菌はこれまで報告されていたように肺炎球菌やブドウ球菌が多いが、緑膿菌や連鎖球菌、それ以外のグラム陰性菌も起炎菌になることは注目すべき点である(図 6)。

ま と め

IRAK4 欠損症や MyD88 欠損症では、国内外ではほぼ半数が乳幼児期に死亡している。化膿性髄

膜炎などの重症感染症が急速に進行して死亡した患者の経過から IRAK4 欠損症が初めて疑われていることが多い。致死的な感染症が起こる以前に診断できた場合、感染予防が可能である。特に乳幼児期の感染予防が重要であり、14 歳以降は感染予防がなくとも重症感染症は起こっていない。加齢によって獲得免疫が得られると易感染性がなくなっていくのであろう。

文 献

- 1) International Union of Immunological Societies Expert Committee on Primary Immunodeficiencies ; Notarangelo LD, Fischer A, Geha RS, et al : Primary Immunodeficiencies : 2009 update. J Allergy Clin Immunol 124 (6) : 1161-1178, 2009
- 2) Kumar H, Kawai T, Akira S : Pathogen recognition by the innate immune system. Int Rev Immunol 30

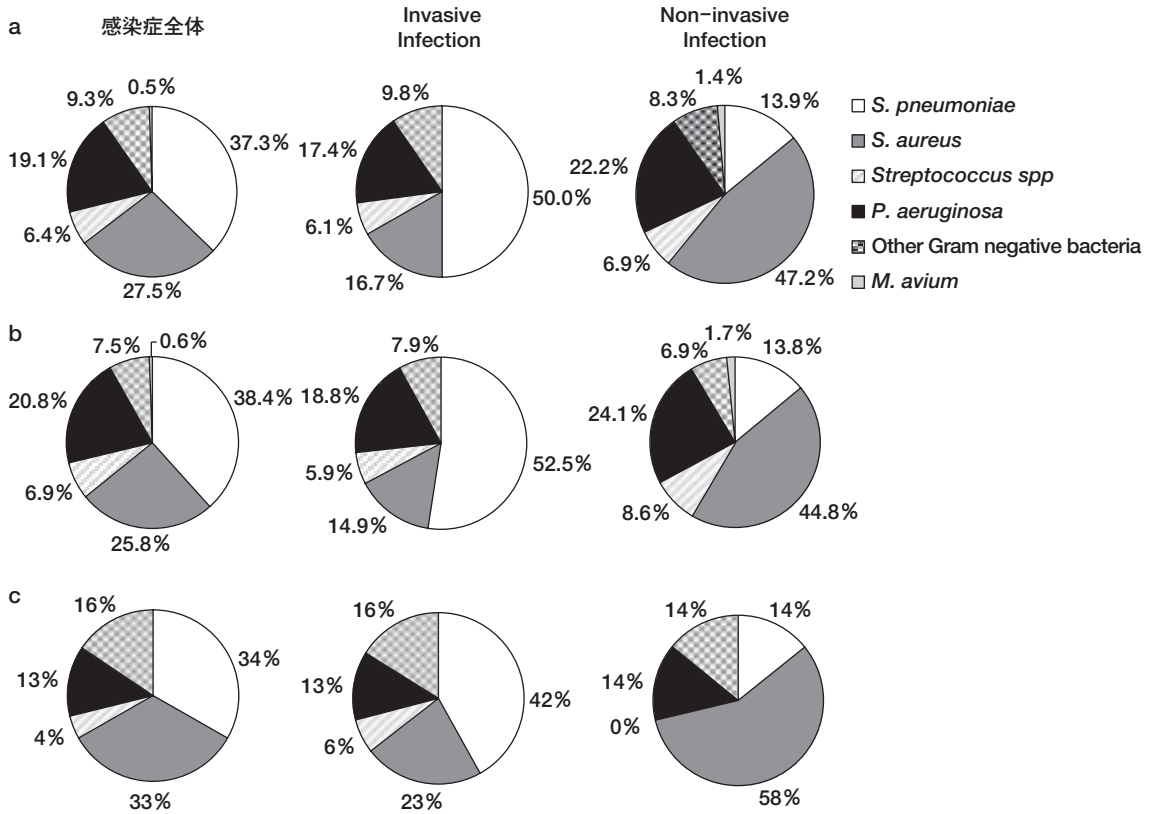


図 6 IRAK4 欠損症および MyD88 欠損症の臨床像 (起炎菌の種類)

a : IRAK4 欠損症, MyD88 欠損症における起炎菌の種類. b : IRAK4 欠損症における起炎菌の種類.  
c : MyD88 欠損症における起炎菌の種類. (文献 8) より引用, 改変)

(1) : 16-34, 2011

- 3) Yamamoto M, Takeda K : Current views of toll-like receptor signaling pathways. Gastroenterol Res Pract 2010 : 240365, 2010 [Epub Dec 14, 2010]
- 4) Suzuki N, Suzuki S, Duncan GS, et al : Severe impairment of interleukin-1 and Toll-like receptor signalling in mice lacking IRAK-4. Nature 416 (6882) : 750-756, 2002
- 5) Picard C, Puel A, Bonnet M, et al : Pyogenic bacterial infections in humans with IRAK-4 deficiency. Science 299 (5615) : 2076-2079, 2003
- 6) Ku CL, von Bernuth H, Picard C, et al : Selective

predisposition to bacterial infections in IRAK-4-deficient children : IRAK-4-dependent TLRs are otherwise redundant in protective immunity. J Exp Med 204 : 2407-2422, 2007

- 7) Takada H, et al : Delayed separation of the umbilical cord in two siblings with interleukin-1 receptor-associated kinase 4 deficiency : rapid screening by flow cytometer. J Pediatr 148 : 546-548, 2006
- 8) Picard C, von Bernuth H, Ghandil P, et al : Clinical features and outcome of patients with IRAK-4 and MyD88 deficiency. Medicine (Baltimore) 89 (6) : 403-425, 2010

---

**IRAK4 deficiency and infection**

Hidetoshi TAKADA

*Department of Pediatrics, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University*

According to the recent findings of the molecular mechanism in innate immunity, some new primary immunodeficiency diseases have been clarified. Ten diseases are included in IUIS (International Union of Immunological Societies) classification of primary immunodeficiency. Among them, IRAK4 deficiency and MyD88 deficiency, both of which are closely related in clinical and pathophysiological point of view are described here.

\* \* \*