

新たな遺伝様式を示す *LIG4* 不全型疾患の病態解明

山本浩之

国立健康危機管理研究機構 国立感染症研究所 エイズ研究センター

【研究の背景】

ウイルス感染の易感受性を決めるヒト宿主条件の全貌は明らかでない。その一因として、「潜性遺伝ほど破局的・全身性の病像でないが、免疫障害を起こす顕性遺伝の先天性免疫不全疾患 (IEI) が多数未発見・未同定である」可能性が挙げられる。申請者はこのような一種の「隠れ免疫疾患」の例として、これまでは「潜性遺伝・小児期発症・全身症状」が通念であった DNA リガーゼ 4 (*LIG4*) 不全症に、「顕性遺伝・成人発症・免疫固有」の 3 徴を示す新疾患、顕性 *LIG4* 不全症候群 (仮称) が存在することを発見した¹⁾。

【目 的】

この新規 *LIG4* 疾患概念の全容は明らかではない。特に、類型がどの程度存在するか、単アレル変異による penetrance (発症/保因の比率) がどの程度か等の基礎的な情報は、当該先行報告の文献引用が 12 回迄増えてきた本報告書作成時点 (2025/12) でも欠けている。そこで本研究では、先行研究で初報告した顕性遺伝型の *LIG4* 不全症候群の更なる性状解明と、更なるコホート精査による疾患概念の拡がりの比較解析的な描出を目的とした。

【方 法】

本研究では、バーゼル大学病院医科学部門・免疫不全講座 (提携者: Mike Recher) の①慢性経過を辿り、②二次性免疫不全症 (含 HIV 疾患等) が除外された、前向き先天性免疫不全疾患 (IEI) コホートにおいて、患者データ蓄積・オンサイトで代表者による臨床検体の *ex vivo* 及び機能的評価・本邦での代表者・分担者による *LIG4* 再構成実験系による蛋白機能評価・手法作出したシングルセル画像解析²⁾等を組み合わせ、新規疾患概念の描出を試みた。

【結 果】

(知見 1): 初報した家系における新たな *LIG4* 機能喪失変異保有 CID 患者の特定:
バーゼル大学病院コホートの更なるオンサイトでの実験系精査も踏まえ、同一家系内で 3 例目、報告症例 P1 の叔父、P2 の兄となり、酵素活性喪失型である p.R580Q 型変異の単アレル変異を有し、ITP (免疫性血小板減少症) エピソードを複数回来した症例を特定した。

(知見 2): 新規 2 独立家系における新たな単アレル *LIG4* 変異保有 CID 患者 2 例の特定:
同様にコホートの更なるオンサイトでの実験系精査により、先行報で報告した点変異 (p.R580Q, p.A842D) と異なる、(変異残基は両者とも成果物刊行前につき非公開とする) 2 種類の新たな単アレル *LIG4* 変異保有複合免疫不全 (CID) 患者 2 名 (別家系) を特定した。共に変異 *LIG4* の CADD スコア > 15 であり、片方は 60 代男性で継続性かつ中等度の液性免疫 (抗体・B 細胞) 障害を来し、もう一方は 20-30 代女性で継続性かつ比較的軽度の液性免疫 (抗体) 障害を来していた。

(知見 3): 新規特定した 2 種の *LIG4* 変異の、改変した再構成評価系における機能減弱型変異の表現型の示唆:
初報において作出した、T 細胞株の DNA 損傷 (ブレオマイシン刺激) に対する *LIG4* 依存的な NHEJ の再構成実験系の改

良を試み、新たな変異 2 種を評価した結果、両者は共に機能減弱型変異である可能性が示唆された。現在、他種の実験系を増設し、更なる表現型の対照と把握を進めている。

【考 察】

これまでに *LIG4* 不全疾患の描出に用いられてきた、定量的な測定にやや難のある DNA 傷害による核内 γ H2AX 測定と比べて、セルベースで DNA 傷害依存性 T 細胞死を読み出す再構成系は、今研究のように新しい変異型が見つかった場合でも酵素学的な比較と比べて：*LIG4* 不全疾患の統一的な機能表現型評価に非常に有用であると考えられた。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

本研究の実施によって得られた臨床的意義は二つある。一つ目は、2023 年に初報を行った顕性遺伝 *LIG4* 不全症の報告家系(うち 1 つ)中の症例増多により、家族性 *LIG4* 不全の概念が広汎化する示唆を得たことにある。二つ目は、初報で得られなかった 2 種類の変異型の *LIG4* 不全症の症例と機能的表現型を得たことにより合計 5 家系 7 症例の蓄積を得て、従前に比べて単アレル性 *LIG4* 疾患の疾患概念自体の頑健性が大幅に増多したことにある。現時点では、初報で試験的に作成した機能指標より簡便な *ex vivo* の(ラボ実験操作ベースの機能表現型でない)単一の指標を導出するまでには至っていないが、更なる高次元(スペクトル/CyTOF 系)サイトメリー解析などを重ねて特異的な分子動態、特に TCRV α 7.2 以外の細胞集団中での unbiased なシグネチャを把握してゆくことで、新たな臨床サイトメリーベースの *ex vivo* 診断指標を作出することも見込まれ、次の本 *LIG4* 不全疾患研究の一つのエンドポイントとなると見込まれる。

【参考・引用文献】

1. Jauch, A.J., Bignucolo, O., Seki, S., et al. & Yamamoto, H^{##}., Recher, M^{##}.,
Autoimmunity and immunodeficiency associated with monoallelic *LIG4* mutations via haploinsufficiency.
Journal of Allergy and Clinical Immunology 152:500–516, 2023.
2. Yamamoto, H^{##}., Matano, T^{##}.,
SIV-specific neutralizing antibody induction following selection of a PI3K drive-attenuated *nef* variant.
eLife 12: RP88849, VOR Mar 3 2025.