

## PIGT を責任遺伝子とする発作性夜間ヘモグロビン尿症 (PNH) の発症メカニズム解明 —自己炎症症状を来す新しい PNH の病型—

発作性夜間ヘモグロビン尿症 (PNH) は造血幹細胞の X 染色体上の *PIGA* 遺伝子の突然変異により発症する血液疾患で溶血発作を主症状とする。GPI-AP 生合成と修飾に関わる遺伝子は 27 個同定されているが、大部分の PNH 患者の原因遺伝子は *PIGA* である。その理由は *PIGA* のみが X 染色体上の遺伝子で男女とも機能的アレルは 1 本で 1 回の体細胞突然変異で GPI 欠損細胞になるためと考えられる。我々は *PIGT* を原因遺伝子とする PIGT-PNH の 4 症例を報告した。患者はいずれも遺伝的に一方のアレルに変異があるところに、造血幹細胞において体細胞突然変異による 20 番染色体の *PIGT* 周辺領域の欠損が起こって発症したものであった。この染色体 20q の領域は骨髄増殖性疾患で共通して欠損している領域を含んでおりこの部位にあるインプリンティング遺伝子の欠損が異常クローン拡大に関与していると考えられた。国内症例では PNH の診断前 15 年以上にわたって蕁麻疹、発熱、関節痛、腹痛、無菌性髄膜炎などの自己炎症症状を来していたが PNH 診断後抗補体薬であるエクリズマブの投与によりこれらの炎症も治まった。このように PIGT-PNH は *PIGA*-PNH に見られない自己炎症症状が特徴的である。この症状の違いは、*PIGA* 欠損では GPI 合成が最初のステップで止まるのに対し、*PIGT* は前駆タンパク質に GPI アンカーを付加する反応に関わるため、その欠損ではタンパク質に付かない GPI アンカー (フリー GPI) が蓄積し細胞表面に発現しており、これが補体活性化と共にインフラマソームの活性化をきたし炎症を誘導するためである。ヒトの単球細胞株である THP-1 細胞の *PIGT*-KO 細胞ではレクチン経路の活性化により補体の活性化がより増幅され、膜障害複合体 (MAC) 形成が促進されて大量の IL-1 $\beta$  が遊離されることがわかった。このように PIGT-PNH は特徴的な臨床症状に加えて異常クローンの拡大メカニズムについても *PIGA*-PNH と異なる新しい PNH の病型である。

