



図 2 Flow cytometryによるPNHクローンの拡大の追跡

CD59 や DAF などの GPI 蛋白を認識する抗体を使うと PNH 血球を GPI 蛋白欠損血球として検出でき、PNH クローンの動態観察に便利である。再生不良性貧血から PNH が発症した患者の臨床経過を前向きに追跡したところ、溶血発症前にはわずかであった PNH 赤血球がしだいに増加して、溶血が鮮明になったころには正常赤血球を凌駕していた。

A：発症前，B：発症後。

### 免疫選択による優位生存

わが国における PNH 患者の 60% 以上に血球減少が認められ<sup>3)</sup>、また骨髓 CD34 陽性細胞数が健常人の約 40% に減少しているという報告もある。GPI 蛋白を欠損する CD34 陽性細胞の割合は正常細胞の 4~14 倍に及ぶ場合もあり、PNH クローンによる正常細胞の凌駕は明白である<sup>4)</sup>。この造血障害の発生には AA の場合と同様の自己免疫の関与が示唆されている。根拠として、①たとえば AA から PNH が発生し逆もあるなど、両疾患は臨床的に緊密である、②つぎに免疫抑制療法により PNH 造血不全が改善する、さらに、③免疫抑制薬のシクロスポリンが有効な PNH 症例には HLA DRB1\*1501 が共有されることなどがある<sup>2)</sup>。こ

の自己免疫は造血細胞にアポトーシスを誘導すると考えられ、結果として患者にはアポトーシス感受性が低い血球が残存・濃縮されている<sup>2)</sup>。

自己免疫現象を特徴とする AA 患者の 30~50% において GPI 蛋白欠損細胞(または PNH 細胞)が検出され、一部が拡大して PNH を発症させる(図 2)<sup>2)</sup>。補体に弱いはずの PNH クローンにとって、はたしてこの病的環境は選択的生存に好都合なのであろうか。GPI 蛋白のなかには免疫細胞による標的細胞の認識や接着に利用される分子も含まれており、これらを欠損する PNH クローンは免疫細胞から逃れるのかもしれない(エスケープ、「サイドメモ 2」参照)。このような免疫攻撃を利用した選択的生存は他の疾患で実例があり、

#### サイドメモ 1

### PNHと白血病発生

日本では PNH 有病率は百万人に数人で、PNH 患者における白血病の発生率は~3%と推定される<sup>3,11)</sup>。一般人口における白血病の発生率を 10 万人に数人と仮定すると、PNH 患者の白血病発生率は約千倍になり、PNH は前白血病といえる。この白血病は骨髄性が主でリンパ性もみられる。最近、PNH の染色体異常が予想より多いこと、PIG-A のほかにも多様な遺伝子の変異が共存すること、HPRT 変異解析から体細胞変異の高率発生がみられることなどが判明している。日本の PNH は欧米より造血障害および白血病の発生率が高いが、たがいの関連性は不明である。PNH クローンの発生や拡大の解析が進むにつれて、白血病発生の仕組みにも理解が深まるであろう。

#### サイドメモ 2

### エスケープ

生体の恒常性の維持の仕組みのひとつに免疫監視があり、感染病原体の駆除や病的細胞の除去に働く。PNH などヒトの病気を発症させる変異クローンの拡大にはこの免疫監視を逃れる必要がある(エスケープ)。PNH クローンの生存には変異クローンの細胞膜の変化が免疫監視を逃れるのに好都合である場合、変異クローンから免疫抑制因子が放出される場合などが考えられる。この観点からの PNH 分子病態の追跡は広く癌や慢性感染症などの病態にも通じるものがあり、まれな疾患ながら PNH の研究は斬新な切り口を提供するかもしれない。