

## 免疫系疾患分野

# インターロイキン 1 受容体関連キナーゼ 4 (IRAK4) 欠損症

### 1. 概要

インターロイキン 1 受容体関連キナーゼ 4 (IRAK4) 欠損症は、2003 年に Picard らによって初めて報告された疾患で、Toll 様受容体 (TLR) のシグナル伝達を担う分子 IRAK4 遺伝子の異常により生じる常染色体劣性遺伝形式の疾患である。本邦でも数例の症例報告が為されているが、実態は明らかではない。IRAK4 欠損症及び関連分子である MyD88 欠損症は、類似した表現型としてグラム陽性菌 (特に肺炎球菌や黄色ブドウ球菌) による感染症が重症化 (敗血症、細菌性髄膜炎) することが報告されている。

### 2. 疫学

現時点では、国内での症例数の詳細は不明である。

### 3. 原因

TLR あるいは IL-1R が刺激により活性化されると、アダプター分子である骨髄分化因子 88 (MyD88) が結合する。さらに、IRAK4、IRAK1 が誘導され、IRAK4 は IRAK1 をリン酸化し、以降下流のキナーゼカスケードの働きで NF- $\kappa$ B の活性化に至る。IRAK4 遺伝子の異常により、TLR および IL-1R のシグナル伝達障害が起こり、自然免疫応答低下と特にグラム陽性球菌に対する易感染性を示す。

### 4. 症状

生後まもなくより膿瘍形成や重症細菌感染症を繰り返す。その多くは *S. pneumoniae* によるものであり、より頻度は落ちるが *S. aureus* によるものもある。グラム陰性菌による重症感染を呈することも時にあるが、寄生虫感染症、真菌感染症、ウイルス感染症が重症化する傾向にあるとの報告はない。

### 5. 合併症

上記の通り、細菌感染症の合併により、敗血症、細菌性髄膜炎等を合併し、時に致死的である。

### 6. 治療法

- グロブリンの補充療法および抗生剤の予防投与が行われる。また、肺炎球菌ワクチン接種も行われているが、効果がないとの報告もある。

### 7. 研究班

インターロイキン 1 受容体関連キナーゼ 4 (IRAK4) 欠損症の全国症例数把握及び早期診断スクリーニング・治療法開発に関する研究班