

学位論文の関連論文の研究背景及び要旨

所属 山口大学医学部大学院医学系研究科

氏名 松隈 知恵

〔題名〕

Dynamics of immunocyte activation during intravenous immunoglobulin treatment in Kawasaki disease

(川崎病における免疫グロブリン大量静注療法前後での免疫担当細胞の活性化の推移について)

〔研究背景〕

川崎病は、乳幼児期に好発する非特異的全身性血管炎である。その発症には微生物や過剰な免疫応答が関与していると報告されているが、根本的な原因は依然として不明である。急性期の症状が時間的経過に伴い重複して出現することが特徴で、第3～7病日までには、抗菌薬不応性の発熱、非化膿性頸部リンパ節腫脹、眼球結膜充血、四肢末端の発赤・硬性浮腫、口唇の発赤・亀裂およびイチゴ舌などの血管炎症状がそろうという経過をたどるのが、一般的である。最も重篤な合併症は冠動脈病変 (coronary arterial lesion; CAL) で、心筋梗塞や動脈瘤破裂による突然死のリスクとなり、また成人期の虚血性心疾患も引き起こす可能性がある。したがって、CAL形成予防のために、川崎病の早期診断および早期治療介入が重要である。免疫グロブリン大量静注療法 (intravenous immunoglobulin; IVIG) は川崎病の標準的治療であり、CAL発生率の減少に有用である。しかしIVIGは13~21%の患児には無効で、IVIG不応の患児は近年増加傾向にある。それにも関わらず、IVIG不応のメカニズムの全貌は明らかにされていない。

川崎病急性期において、末梢血での単球およびT細胞の活性化について、様々な報告がなされている。当教室ではこれまでに、活性化単球、特にCD16発現CD14陽性細胞が川崎病急性期に増加し、IVIG後に速やかに正常化することから、活性化単球が川崎病の炎症における中心的役割を果たしていると報告した。また、川崎病急性期におけるT細胞については、CD3陽性細胞、CD4陽性細胞、CD8陽性細胞数が減少すると報告されている。しかし、T細胞の活性化については一定しておらず、詳細は明らかにされていない。

IVIG不応川崎病のメカニズムについて、様々な考察がなされている。IVIGは、tumor necrosis factor (TNF)- α により活性化誘導される単球系および血管内皮細胞のnuclear factor- κ B (NF- κ B) を阻害し、T細胞に対しては作用しないと報告されている。さらにIVIG不応の川崎病において、可溶性interleukin (IL)-2レセプターなどの、T細胞の活性化を示すマーカーの上昇についても報告されている。IVIG重症例およびCAL発症例に、T細胞を介してサイトカイン産生に抑制的に作用する遺伝子inositol 1,4,5-trisphosphate 3-kinase C (ITPKC) およびcaspase 3 (CASP3)が関与し、ITPKCおよびCASP3の活性が低下す

ることで、T細胞の過剰な活性化が惹起されると考察されている。当教室でもhuman leukocyte antigen (HLA)-DRの発現したT細胞が、IVIG不応に関連していると報告した。以上のことから、IVIG不応症例では、IVIG有効症例と比較して、T細胞に関連した免疫応答が優勢である可能性が示唆されている。

川崎病における免疫担当細胞の活性化の推移、IVIG不応のメカニズムについては、まだ完全には明らかになっていない。そこで、本研究では、IVIG不応のメカニズムの解明に寄与すべく、IVIG有効例と不応例において、免疫担当細胞の活性化についてIVIG前後での推移を比較し検討した。

〔要旨〕

本研究では、川崎病患児をIVIG有効例および不応例の2群に分け、IVIG前後での単球とT細胞の活性化の推移を検討した。2011年1月から2016年5月に山口大学医学部附属病院小児科に入院し加療した46名の川崎病患児末梢血において、CD16発現CD14陽性細胞数と、human leukocyte antigen-DR (HLA-DR)発現CD4陽性細胞数とCD8陽性細胞について、IVIG前後での各細胞数の推移を評価した。対象となった46名の患児のうち、30名はIVIG有効、16名はIVIG不応であった。IVIG前、CD16発現CD14陽性細胞数は、2群で差はなかった。HLA-DR発現CD4陽性細胞数およびHLA-DR発現CD8陽性細胞数は、IVIG不応群でIVIG有効群に比して少数であった。また、CD16発現CD14陽性細胞数は、IVIG有効群ではIVIG前後で有意に減少していたが、IVIG不応群では変化はなかった。HLA-DR発現CD4陽性細胞数は、両群ともIVIG前後で有意に増加していた。HLA-DR発現CD8陽性細胞数は、IVIG前後で、IVIG有効群では変化なかったが、IVIG不応群では有意に増加していた。

以上の結果から、IVIG不応川崎病において活性化単球の制御が不十分であることが、その病態に関与している可能性があると考えた。T細胞活性化、特にCD8陽性細胞関連の免疫系が、IVIG抵抗性に関与している可能性があると考えた。T細胞活性化抑制の解除が、川崎病の病勢回復において、重要な役割を果たしている可能性が示唆され、IVIG抵抗性川崎病の病態に関与している可能性が考えられた。