

## 今日の医学

## 川崎病病因解明の展望

山口大学医学部分子制御系・小児科学講座

古川 漸

## 川崎病とは

川崎病は1967年に川崎富作博士(写真)によって初めて報告された4歳以下の乳幼児に好発する原因不明の急性熱性疾患である。39℃前後の発熱、全身の発疹、眼の充血、唇の荒れ、手足の硬性浮腫、頸部リンパ節腫脹および回復期の手足の皮膚の落屑が主な症状



川崎富作博士  
第16回日本川崎病研究会(平成8年11月,宇部市)にて

である(写真)。検査所見では白血球増多,好中球増多,CRP値の上昇,赤沈促進,血小板増加などが目立つ。疫学的見地から何らかの感染症が原因で,感染症を契機とした免疫反応により高サイトカイン血症が引き起こされるcytokine-associated diseaseと考えられている。組織学的には全身の中小動脈の系統的血管炎を示し,約1ヵ月半で陳旧化する急性の炎症である。冠動脈瘤が心合併症として重要で,一過性冠動脈拡大を含めヒト免疫グロブリン療法導入前の急性期の心病変は約20%,ヒト免疫グロブリン療法後は約10%と減少したが死亡の多くは心筋梗塞で冠動脈瘤破裂例もある。

## 免疫病態,スーパー抗原説を含めて

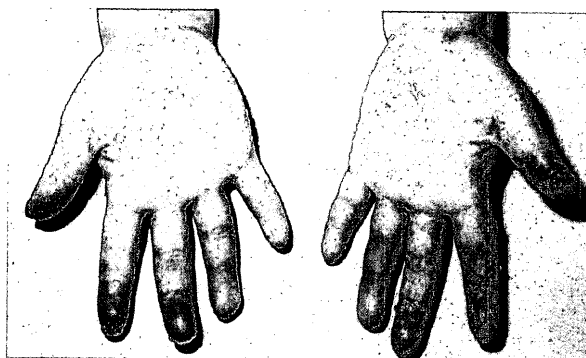
川崎病の免疫病態の基本は,単球/マクロファージ, Tリンパ球などの免疫担当細胞の活性化である。



3歳男児  
顔面の発疹,眼球結膜充血,口唇の発赤



四肢末端の硬性浮腫



回復期の膜様落屑

病変部においてはこれらの細胞の浸潤,活性化がみられるが,末梢血での動態は異なっている。末梢血では単球/マクロファージの活性化は明らかであるが, Tリンパ球の活性は弱く,一部機能低下を思わせる。川崎病の病因としてスーパー抗原説が取りざたされている。基本的にスーパー抗原は多くのTリンパ球を活性化することが原則である。川崎病のT

リンパ球は病変部では活性化しているが末梢血では必ずしもそうではない。このことが末梢血Tリンパ球を用いてのスーパー抗原の検索に異なる結果をもたらさせ、一定の傾向が示されない理由であるように思われる。現在のスーパー抗原の検索法はTリンパ球の活性化を前提とした方法である。活性化Tリンパ球がその後免疫不応答に陥ることもスーパー抗原の特徴の1つであり、末梢血を用いる場合免疫不応答状態での検索方法をアプローチすべきであろう。

### 免疫グロブリン製剤の作用機序

川崎病にヒト免疫グロブリン製剤の有効性が示されているが、そのメカニズムに関しては不明な点が多い。この点に関して、ヒト末梢血単球/マクロファージ、Tリンパ球および単球系、Tリンパ球系の培養細胞を用いてヒト免疫グロブリン製剤の抗炎症作用について検討した。抗炎症作用の解析は炎症性サイトカインなどを制御する転写因子nuclear factor  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) 活性化および免疫グロブリンの受容体の面から行った。その結果ヒト免疫グロブリン製剤は主として単球/マクロファージおよび血管内皮細胞におけるNF- $\kappa$ B活性化を抑制し、かつ免疫グロブリン受容体 (Fc $\gamma$ RIII) の発現を低下させ、抗炎症作用を発揮することが示唆された。このことは川崎病では末梢血単球/マクロファージの活性化を抑える効果がヒト免疫グロブリン製剤にあることを示している。Fc $\gamma$ RIIIの発現低下を介してNF- $\kappa$ B活性化の抑制がもたらされるのだろうか興味深い。

### SEREXによる病態解析

抗原抗体反応を利用して癌抗原を同定しうる有力な方法として開発されたSEREX (serological identification of antigens by recombinant expression cloning) 法によって現在多くの癌抗原の同定が報告されている。最近では全身性ループスエリテマトーデス、全身性強皮症およびリウマチ性疾患などの自己免疫病においてもこのSEREX解析がなされ、さまざまな自己抗体が報告されている。SEREXは抗原抗体反応が疑われる疾患におい

て、抗原あるいは抗体が明らかでない場合に用いられるmRNAレベルでの解析である。川崎病は病理学的には中小動脈の血管炎であり、炎症の場合は血管内皮細胞である。川崎病血管炎の病態および病因因子を解明する目的でヒト臍帯静脈由来血管内皮細胞からcDNAライブラリーを作製し、SEREX法を用いて川崎病患児の血清と反応する細胞成分 (抗原遺伝子) の解析を行った。その結果、46種類の遺伝子を同定した。細胞骨格系タンパクとして、トロポミオシンが46クローン中18クローン、T-プラスチンが3クローンと高頻度に見られた。また、細胞内プロセッシング関連タンパクとしてプロテアソーム26サブユニットやユビキチンライガーゼなども単離された。24クローン (48%) は動脈および臍帯静脈の血管内皮細胞に関連した7種類のUniGeneライブラリーに登録されていない未知の遺伝子だった。驚くべきことは川崎病発症後4カ月以上経過した回復期の血清 (抗体) を用いての検索であるが、長期に渡って血管内皮細胞に関連した抗体が存在していたことである。あらためて川崎病の奥深さを認識した次第である。現在、急性期にみられる活性化した単球/マクロファージ内に川崎病の病因が存在する可能性を考慮し、SEREXで解析している。

### おわりに

川崎病が新しい疾患として報告されて以後30数年経った。世界の研究者がその病因に興味を示し、多くの病因が浮上したがいずれも確証は得られていない。それは偏に本症の病態の複雑さにある。最近、本症の病態の解明に新しい免疫学的手法が次々と取り入れられており、免疫病態の解明とともにその病因が明らかになるう。

第26回日本医学会総会 (平成15年4月 福岡) にて講演。