

日本川崎病研究センターニュースレター

(No.6) 2003.8.1

発行：特定非営利活動法人 日本川崎病研究センター

緒言 川崎富作

暑中お見舞い申し上げます。

毎年8月になると、広島、長崎の原爆と8月15日の敗戦の思い出が改めて蘇ります。そして、戦争の悲惨さ、無意味さ、平和の尊さ、有難さをしみじみと噛みしめています。

1945年第2次世界大戦が終わってすでに60年近くが経ったにも拘らず、大小さまざまな紛争は世界各地で繰り返されてきました。今年も強者の論理によるイラク戦争が起きました。戦争で犠牲になるのは古今東西を問わず、常に弱者である一般市民や、子供であります。私は一人一人の子供の命を守る立場の小児科医として強い憤りを感じます。なんとかしてこの世から戦争を亡くす法則を考え出したいものです。皆さんも共に考えようではありませんか。

さて、今回のニュースレターNo.6には、古川漸先生と鈴木淳子先生のお二人から玉稿をいただきました。古川先生は川崎病の免疫異常を一貫して追及してこられた小児科医で、岡山大学の中山睿一教授（免疫学）とチームを組んで新しい方法で川崎病の病因解明に取り組んでおられます。川崎病の病因解明は当センターの最大の目標ですので今後もこのチームをサポートしたいと思います。古川教授は2～3年のうちに結果を出したいと記されています。大いに期待します。

鈴木淳子先生は長年、国立循環器病センター

小児科で、川崎病の冠動脈障害をカテーテル造影法と心エコー法とによって多数の症例を追跡、研究されてこられました。近年、東京通信病院小児科に転勤されてからは、磁気共鳴装置による画像を追求して、カテーテル造影法や心エコー法の欠点を補う研究をつづけてこられ、カテーテル造影法に劣らぬ鮮明度で冠動脈病変がわかるようになりました。カテーテルを避けたい方には是非お勧めしたいと思います。

追記：当センターでは毎年川崎病の研究を公募し助成を行なっておりますが、今年はアメリカからの一編を含む6編の応募がありました。当センター選考委員会で検討の上、良い研究に助成をしたいと思います。（当センター理事長）

ニュースレターNo.6をお届けいたします。
ご意見ご感想をお寄せください。

川崎病病因解明の展望

古川 漸

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す。病変部においてはこれらの細胞の浸潤、活性化がみられますが、末梢血での動態は異なっています。末梢血では単球/マクロファージの活性化は明らかですが、Tリンパ球の活性は弱

く、一部機能低下を思わせませす。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ます。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す。川崎病のTリンパ球は病変部では活性化していますが末梢血では必ずしもそうではありません。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ます。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す。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だと考えます。

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ますが、そのメカニズムに関しては不明な点が多くあります。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ました。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 κ B (NF- κ B) 活性化および免疫グロブリンの受容体の面から行いました。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- κ B 活性化を抑制し、かつ免疫グロブリン受容体(Fc γ 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ました。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ます。

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ます。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ます。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レベルでの解析です。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す。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)の解析を行いました。その結果、46種類の遺伝子を同定しました。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みられました。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ました。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でした。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冠動脈病変を合併しなかった血清(抗体)を用いての検索であります。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す。あらためて川崎病の奥深さを認識した次第です。現在、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で解析しています。ご期待にそえる結果が出せるか否かは2~3年で明らかになるかと思います。(山口大学医学部生殖・発達・感染医科学講座/小児科学)

MRI による冠動脈画像(MRCA)診断の進歩 と川崎病の冠動脈障害 鈴木淳子

川崎病急性期の冠動脈瘤形成の有無は心エコーで観察されますが、描出可能な範囲は限られており、時として“見落とし”や“描出不可能”な瘤も存在します。冠動脈瘤はその後、狭窄、閉塞などに進展するものが認められ、生涯、心カテーテル検査による冠動脈造影(CAG)で経過観察が必要とされ、多大な重荷を患者様とその家族に架しております。

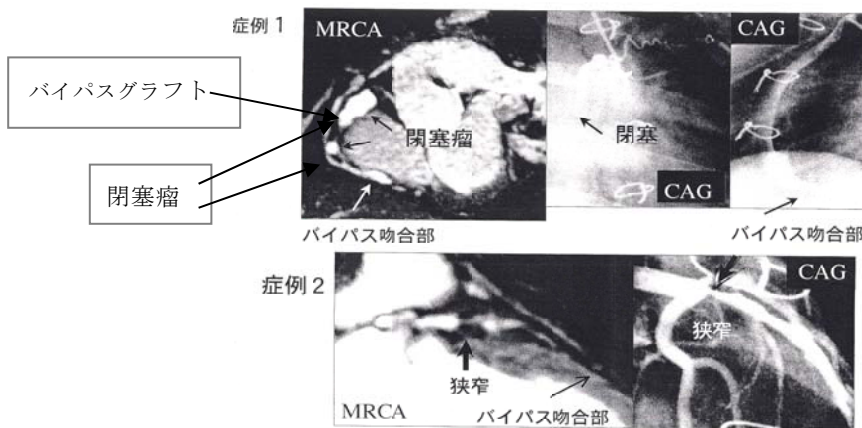
ところが最近、川崎病に福音がもたらされました。磁気を用い、放射線の被曝も無く、造影剤も不用な MRI による冠動脈画像 (MRCA) が著しい発達を遂げ、画像が鮮明となったばかりでなく、検査中の息止めの必要すら無くなり乳幼児でも検査可能となったのです。

私どもは川崎病の 120 例に MRCA を行い冠動脈瘤、狭窄、閉塞、再疎通血管の描出能力およびバイパスグラフトの開存の評価を検討し良好な成績を得ました。冠動脈瘤は心エコーで描出できない部位の瘤や閉塞して瘤としての画像が得られない 4 例が MRCA で瘤を描出しました。閉塞瘤は MRCA で異常な高信号で描出されることが判明し、今まで CAG でも心エ

コーでも描出不可能であった閉塞瘤の全貌が MRCA で描出されました (図: 症例 1)。局所性狭窄の描出も優れており (図: 症例 2)、CAG で認めた 13 例に加え、CAG 後に出現した狭窄をさらに 3 例で認めました。再疎通血管は様々な MRCA 画像が得られており、再疎通の多様な病態を示していると考えられました。バイパスグラフト 13 本の開存の有無は CAG と 100% 一致しました。

また、冠動脈障害のスクリーニングとして、急性期に心エコーによる観察が不十分な例、瘤が退縮し経過観察が中断されていた例、高脂血症や高血圧を合併し、若年性動脈硬化症の発生が懸念される例、胸痛を訴える例、肥満や巨大乳房の為心エコーで冠動脈描出が不可能となった例など、36 例に MRCA を行い、いずれも鮮明な画像が得られております。

今後、非侵襲的に、外来で短時間で行える MRCA は川崎病冠動脈障害の画像診断法として普及することが期待されます。(東京通信病院小児科)



事務局から

【センター日報】

平成 15 年 5 月 9 日 平成 15 年度第 1 回理事会開催 6:00pm～ (於:当センター)

平成 15 年 6 月 7 日 平成 15 年度第 2 回理事会開催 12:30pm～ (於:東京 YWCA)

平成 15 年 6 月 7 日 平成 15 年度総会と研究報告会および懇親会開催(於:東京 YWCA) 1:00pm
各年度の事業報告及び会計報告、事業計画及び予算計画は総会議事録と共に当センター
でいつでも閲覧できますので、お気軽にお立ち寄りください。

平成 15 年 10 月 24 日 平成 15 年度(財)生存科学研究所川崎病研究会・平成 15 年度第 3 回
特定非営利活動法人日本川崎病研究センター理事会合同会議(於:生存科学研究所)
4:00pm(予定)

平成 16 年 3 月 14 日 平成 15 年度理事会開催予定

【特定非営利活動法人日本川崎病研究センター会員数】平成 15 年 7 月末現在

[正会員:117名(個人)、2法人、4任意団体] : [賛助会員:162名(個人)、2法人]

【研究会・講演会】

★ 第 23 回日本川崎病研究会 平成 15 年 9 月 26-27 日(金・土)(於:アイリス愛知)

会長:長嶋正實(あいち小児保健医療総合センター長)

★ 第 13 回東京川崎病研究会 平成 15 年 11 月 29 日(土) 15 時～(於:日赤医療センター)

代表世話人:菌部友良(日赤医療センター小児科部長)

★ 第 28 回近畿川崎病研究会 平成 16 年 3 月 6 日(土)(於:テイジンホール・大阪市)

会長:越後茂之(国立循環器病センター小児科)

★ 第 24 回東海川崎病研究会 平成 16 年 6 月 12 日(土) 14 時～(於:愛知県医師会館

地下 1 階「健康教育講堂」予定) 当番世話人:馬場礼三(愛知医科大学小児科)

★ 第 5 回北海道川崎病研究会 平成 16 年 7 月 3 日(土) 予定(於:札幌市)

代表世話人:濱田勇(手稲溪仁会病院小児科部長)

★ 「川崎病の子供を持つ親の会」講演会(および医療相談会)

問い合わせ先:「川崎病の子供を持つ親の会」事務局 Tel:044-977-8451

新会員募集にご協力ください!!!

正会員 年会費 20,000 円

賛助会員 年会費 5,000 円

【川崎病に関するご相談】

当センターでは、川崎富作理事長が川崎病に関するご相談を受けております(無料)。お電話お手紙、Fax 等でご相談をお寄せください。(月曜日～金曜日:午後 2 時～午後 4 時) **時間変更**

特定非営利活動法人日本川崎病研究センター

〒101-0041 東京都千代田区神田須田町 1-1-1 久保キクビル 6 階

Tel:03-5256-1121 Fax:03-5256-1124

日本川崎病研究センターニュースレター

(No.1) 2001.1.1

発行：特定非営利活動法人 日本川崎病研究センター