

小児科診療 UP-to-DATE

2022年5月10日放送

川崎病の病因論

福岡市立こども病院
院長 原 寿郎

川崎病は1967年の報告以来50年以上経過しましたが、未だ原因は不明です。川崎病の発症には年齢、性、遺伝要因などの個体要因と環境要因が関与します。川崎病の疫学的特徴として、季節性を有すること、流行や地域集積性があること、患者数のピークが乳児期後期の5歳未満が大半を占めることなどから、環境要因としては特に感染因子の関与が示唆されています。一方、3つの代表的な川崎病マウスモデルでは、微生物そのものでなくカンジダ水溶性分画、乳酸桿菌細胞壁抽出物、自然免疫受容体 NOD1 のリガンド FK565 など、微生物由来あるいは関連する物質で冠動脈炎が惹起されます。近年自然免疫系では、病原微生物由来の病原体関連分子パターン PAMPs、自己細胞由来のダメージ関連分子パターン DAMPs という特定の分子パターンが、炎症を惹起するメカニズムが明らかになっています。

川崎病マウスモデルと再現性良く川崎病症状を呈する新型コロナウイルス感染症、エルシニア感染症などの知見から、川崎病の病因を概説します。

表1. 代表的川崎病モデルマウスの特徴

	CAWS モデル	LCWE モデル	NOD1 リガンドモデル
惹起物質 PAMPs	CAWS:カンジダ水溶性分画	LCWE: <i>Lactobacillus casei</i> 細胞壁抽出物	NOD1リガンド(FK565)
DAMPs	酸化分子 HMGB1	酸化分子 IL-1 α , HMGB1	酸化分子 HMGB1?
その他	-	スーパー抗原	-
自然免疫受容体	Dectin-2	TLR2	NOD1
自然免疫	血管細胞 心臓マクロファージ NLRP3 インフラマソーム	血管平滑筋細胞 マクロファージ NLRP3インフラマソーム	血管内皮細胞 心臓マクロファージ
獲得免疫の関与	T細胞/B細胞非依存性	T細胞依存性 (CD8 ⁺ T細胞)	T細胞/B細胞非依存性
血管炎	T細胞/B細胞欠損マウスでも惹起	T細胞/B細胞欠損マウスで惹起しない	T細胞/B細胞欠損マウスでも惹起
サイトカイン/ケモカイン	TNF- α , IL-1 β , GM-CSF, CCL2	TNF- α , IL-1 β , IL-1 α	IL-1 β , CCL2
主な浸潤細胞*	マクロファージ 好中球	T細胞 マクロファージ 樹状細胞	マクロファージ 好中球

*川崎病患者剖検例の病理組織学的解析ではマクロファージや好中球が冠動脈炎の主な浸潤細胞
Hara T, et al. Clin Transl Immunol 2021.

1. まずトリガー、原因微生物あるいは原因物質、は単一か多様か？ についてお話しします。

川崎病の発症との関連が指摘されている微生物として、細菌、ウイルスなど多数報告されてきました。川崎病患者血液のリピドミクス解析、メタゲノミクス解析、トランスクリプトミクス解析・プロテオミクス解析でも多様性が見られました。川崎病の症状はクラスター依存性で、クラスターごとに微生物などのトリガーが異なる可能性があり、患者血液のオミックス解析からもトリガー

の多様性が推定されています。

川崎病の再発率が欧米・日本で 1~4% であることから、微生物などのトリガーは単一でないと説明が困難という考えがありました。しかし 2 つの川崎病モデルマウスの研究でダメージ関連分子パターン DAMP の 1 つである high mobility group box 1 : HMGB1 に対する抗体により血管炎の発症が抑制されたことから、抗 DAMPs 抗体は病原体の種類に関係なく川崎病発症や再発を抑制する可能性があります。川崎病患者血清中に同様の抗 DAMPs 抗体である酸化 LDL や HMGB1 類似たんぱく質に対する抗体が検出されています。そこで抗 DAMPs 抗体により多様な微生物による再発が抑制されていると考えると、トリガーが多数あっても再発率が低い説明がつかます。

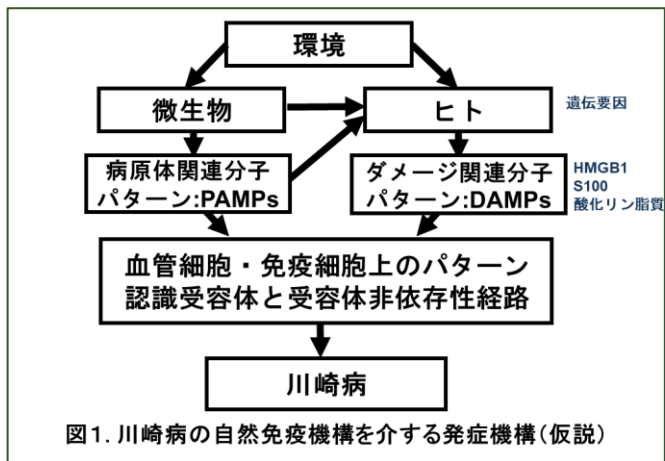


図1. 川崎病の自然免疫機構を介する発症機構(仮説)

2. 次に原因微生物などのトリガーが多様にもかかわらず川崎病という均一な症状を呈する理由についてお話しします。

新型コロナウイルス SARS-CoV-2 感染症は欧米で再現性良く 0.02%~0.3%に川崎病症状を呈しました。SARS-CoV-2 感染後 2~6 週間で発症しますので、感染そのものでなく免疫応答が発症に関与していると考えられています。川崎病症状を呈することがある小児の新型コロナウイルス感染症：小児多系統炎症性症候群 (MIS-C) の症例定義が広いため、病態解析では多くの病態が混在したのを見ていました。しかし MIS-C の中で川崎病症状を呈する MIS-C に限定して解析すると、川崎病と病態が類似していました。川崎病症状を呈する MIS-C では実際、HMGB1、S100A などのダメージ関連分子パターン DAMPs が放出され、そこから自然免疫の過剰活性化が起こる可能性が考えられています。一方、エルシニア感染症では 12~35%に川崎病症状を呈します。エルシニア菌は活性化したマクロファージに炎症誘発性細胞死 (パイロトーシス) を誘導します。一方火傷や重症の日焼けでは主なタイプの細胞死は炎症誘発性細胞死の中の (ネクローシス) で、損傷した細胞から DAMP が大量に放出されます。SARS-CoV-2、エルシニア感染症、火傷/重症の日焼けで炎症誘発性細胞死 (パイロトーシス、ネクローシス等) が惹起され、それに由来する DAMPs が川崎病発症に重要と推定されます。

ヒトは感染症において病原体関連分子パターン PAMPs だけを生体内で免疫細胞等が検出した場合、その病原体はそれほ

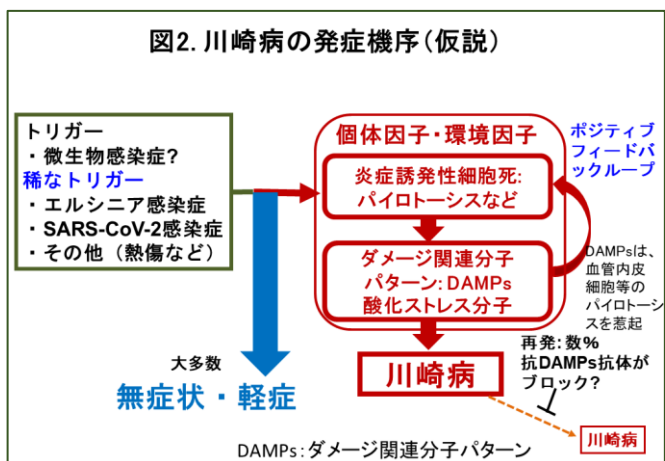


図2. 川崎病の発症機序(仮説)

DAMPs: ダメージ関連分子パターン

ど脅威ではないと判定し、強い免疫反応を示しません。しかし PAMPs と同時に、細胞・組織傷害から放出される DAMPs を検出した場合、生体にとって脅威とみなし強い免疫反応が惹起されるため、川崎病のような病態が起きると推定されます。

実際、我々は PAMPs、DAMPs による生体反応を利用した川崎病迅速診断法を開発しました。従来の方法より簡便で感度・特異度が優れています。

表2. 川崎病における細胞死と関連するDAMPsの検出

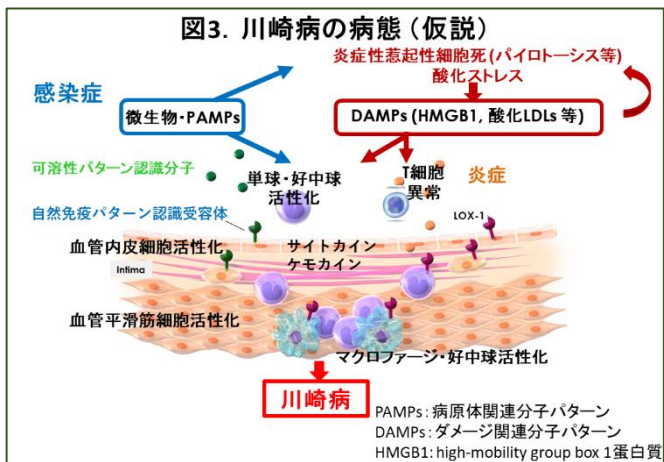
DAMPs	機能	細胞死の種類	川崎病での変化	文献
ASC	ライゾソームの障害 IL-1β活性化	パイロトーシス	増加	Jiaら, 2019
カルレチキュリン	"Eat me signal" 免疫原性	アポトーシス	増加	Abeら, 2005
ディフェンジンα	抗微生物作用 抗炎症作用	アポトーシス ネクロトーシス	増加	Truongら, 2019
熱ショック蛋白質	単球・好中球引き寄せ 樹状細胞成熟	ネクロトーシス ネクロトーシス	増加	Takeshitaら, 1994
HMGB1	樹状細胞・マクロファージ活性化 サイトカイン活性化	アポトーシス ネクロトーシス パイロトーシス	増加	Hoshinaら, 2008
酸化リン脂質	炎症促進作用 血栓促進作用	ネクロトーシス パイロトーシス	増加	Nakashimaら, 2019
S100 蛋白質	白血球の動員 サイトカイン誘導	ネクロトーシス ネクロトーシス	増加	Foellら, 2003

ASC: Apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD, DAMPs:ダメージ関連分子パターン, HMGB1: high-mobility group box 1蛋白質

Hara T, et al. Clin Transl Immunol 2021より一部改変。

3. 次に多様な原因微生物の感染経路についてお話しします

2020年4~5月のCOVID-19緊急事態宣言下では、飛沫・接触感染で起こる呼吸器・消化管感染症は激減しましたが、川崎病は軽度の減少にとどまりました。その後の6月から12月で呼吸器感染の著減は持続しましたが川崎病は半分以下には減少しませんでした。それ故、川崎病の病原体は、その主な感染経路として空気媒介伝播が関与している可能性が示唆されました。川崎病が極めて広域で流行する事実や、局地的あるいは広域の風と関連するという報告が米国、チリ、カナダ、イタリア、日本などからみられることは、川崎病の主要感染経路として空気媒介伝播が関与している可能性を支持しています。もし川崎病において空気媒介伝播が主な感染経路ならば、その川崎病トリガーは病原性が低い環境微生物が考えられます。日本の他の報告でもCOVID-19緊急事態宣言後、川崎病患者が2/3に減少していることから、部分的には飛沫・接触感染が感染経路である様々な細菌、ウイルス感染が関連している可能性があります。



4. 最後に抗原刺激後、ごく一部の小児に引き続き起こる自然免疫系の過剰活性化についてお話しします

通常ウイルス・細菌感染では自然免疫応答と獲得免疫応答が適度に起こり大部分は収束します。自然免疫系の過度の活性化は全身性炎症や組織損傷につながる可能性があるため、通常は厳しく抑制されています。一部のヒトで感染に引き続き血管内皮細胞等が炎症誘発性細胞死に陥ります。活性酸素種 (ROS) は、損傷した細胞の膜リン脂質を含む分子を酸化します。酸化リン脂質や酸化 LDL を含むダメージ関連分子パターン DAMPs は、血管内皮細胞や自然免疫細胞等を活

活性化して、炎症誘発性サイトカインと ROS をさらに生成します。またこれらのプロセスは標準的・非標準的インフラマソーム：インフラマソームとは炎症を惹起させるエンジンのような分子群のことですが、その活性化を誘導し、血管内皮細胞と自然免疫細胞の炎症誘発性細胞死を加速させます。炎症誘発性細胞死からの DAMPs は、さらに血管内皮細胞等の炎症誘発性細胞死を惹起しますので、ポジティブ・フィードバック・ループを形成し、川崎病血管炎の発症に重要な役割を果たしている可能性があります。この点に関しては未だエビデンスが十分ではありませんので、今後のさらなる研究が必要です。川崎病の原因解明がさらに進み、新しい治療、予防法が開発されることを願っています。

「小児科診療 UP-to-DATE」

<http://medical.radionikkei.jp/uptodate/>