

川崎病における IgG 大量療法の作用機序
(分担研究：川崎病の病因及び発症機序に関する免疫病理学的研究)

倉辻 忠俊, 竹田 多恵, 四宮 範明

要約 IgG 療法は、単球の IL-1 産生を抑制することにより、好中球の priming をブロックし、間接的に凝集能、活性酸素産生をコントロールして冠動脈病変を予防しているものと思われる。

見出し語：川崎病, IL-1, 活性酸素, ガンマグロブリン療法

研究方法 0-8歳の川崎病患者25人を対象にし、その親より Informed consent を得た。患者から発病時、ガンマグロブリン投与直後、及び回復期末梢血を採取、型の如く単球と好中球を分離した。O₂⁻ は中野等によるCLA増幅 chemiluminescence 法, H₂O₂ は 2', 7'-dichlorofluorescein の酸化による Flow cytometric analysis, Lipid peroxides (LP) はリンタングステンによる沈渣を Thiobarbituric acid 反応物質として測る八木法, Glutathione peroxidase は蛍光法, Superoxide dismutase (SOD) は Radioimmunoassay により Cu, Zn-, Mn-SOD をそれぞれ別々に測った。

結果 1. 急性期の患者好中球は O₂⁻ を過剰産生しているが、H₂O₂ の生成は亢進していない。

FMLP に対する親和性が対照の100倍以上, PMA, Opronized Zymosan に対して10倍になっている。対照好中球に IL-1 添加すると川崎病好中球と同じ状態となり、抗 IL-1 抗体を用いて O₂⁻ 産生を抑制できる。しかし川崎病好中球は抗 IL-1 抗体により抑制されない(図1)。
2. ガンマグロブリン投与直後では、好中球の親和性は正常近くに戻り、O₂⁻ 産生は対照と差がない(図2)。3. in vitro では、川崎病患者好中球に IgG 添加しても O₂⁻ 産生抑制は見られない(図3)。4. 細胞膜 LP 及び血漿 LP 値は病初期より上昇している。ガンマグロブリン治療後低下するが有意ではない。5. Cu, Zn- および Mn-SOD 産生誘導はガンマグロブリン治療により増加しない。6. Glutathione peroxidase も著変ない。7. 患者単核球の IL-1 産生はガンマグロブリン治療後正常化する(表1)。

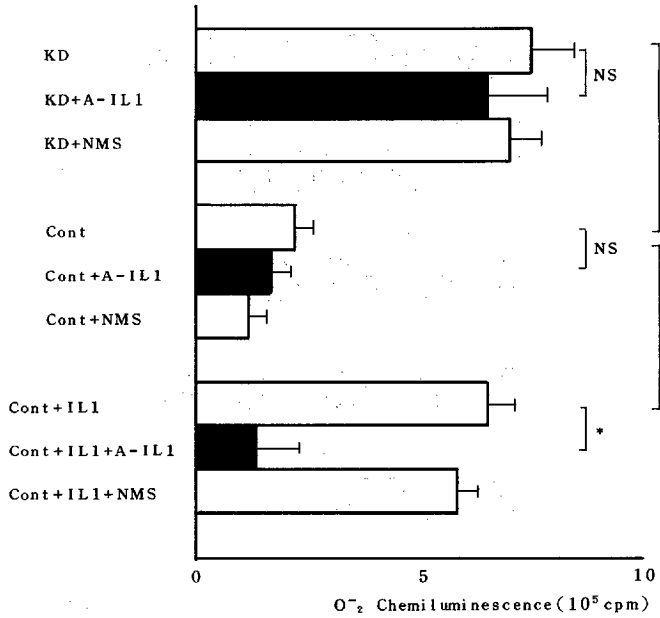


Figure 1.
 EFFECT of ANTI-IL1 on
 SUPEROXIDE ANION
 PRODUCTION by NEUTROPHILS
 STIMULATED with FMLP (10⁻¹⁰ M)
 (M ± SE, n = 12, *: P < 0.01, NS: Not Significant)

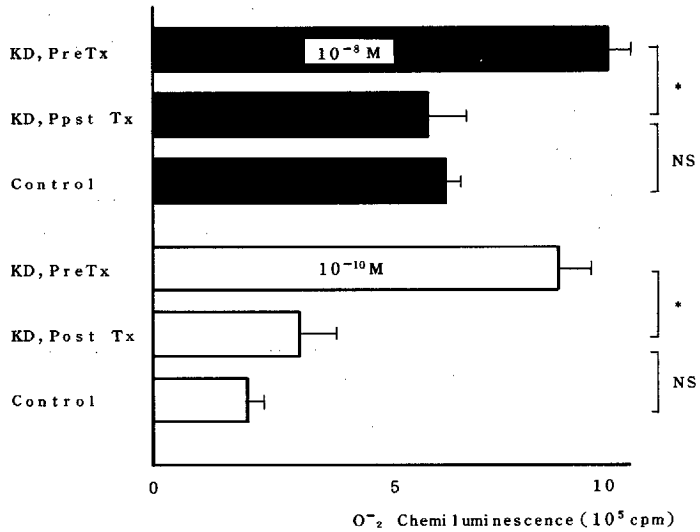


Figure 2.
 EFFECT of HIGH DOSE IgG TREATMENT
 on SUPEROXIDE ANION PRODUCTION by
 NEUTROPHILS STIMULATED with FMLP.
 (M ± SE, n = 25, *: p < 0.01, NS: Not Significant)

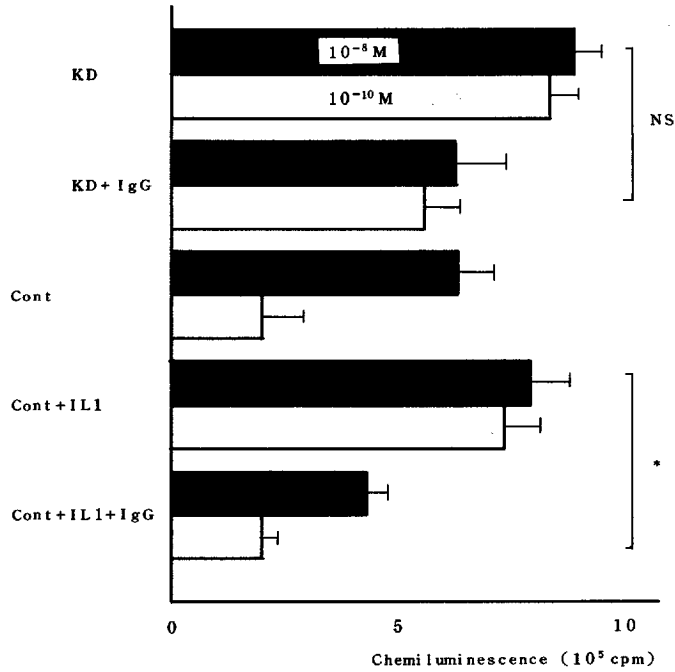


Figure 3.
 IN VITRO EFFECT of IgG on SUPEROXIDE ANION
 PRODUCTION by NEUTROPHILS STIMULATED with FMLP.
 (M ± SE, n=13, *: p<0.01, NS:Not Significant)

Table 1. IL-1 Synthesis by Monocyte from Patients with
 Kawasaki Disease Before and After High Dose of
 Gammaglobulin Treatment.

³H-Thymidine uptake by thymocytes from C3H/He mice
 incubated with monocytes culture supernatants in
 the absence(b) or presence(a) of PMA(10 ng/ml) and
 LPS(100 μg/ml). M ± SE, *: p<0.05)

Supernatant of Monocytes	10 ³ cpm	p
KD, pre Tx. (a)	14.8 ± 2.5	* []
Post IgG Tx.(a)	12.4 ± 1.9	
Control (a)	11.7 ± 1.6	
KD, pre Tx. (b)	5.8 ± 3.0	* []
Post IgG Tx.(b)	2.6 ± 1.3	
Control (b)	1.5 ± 0.8	

考察：川崎病において単核球のIL-1産生亢進、好中球の凝集能、 O_2^- 産生亢進している。川崎病患者から分離されたStr. sanguisは特異なbiotypeで、単核球のIL-1産生を刺激する²。活性酸素、IL-1は炎症・血管障害の主因と考えられている³。ガンマグロブリン療法は上記の結果より、活性酸素そのものやスカベンジャーには直接作用せず、単核球のIL-1産生制御を介して好中球の活性酸素産生を抑えることにより、冠動脈合併症予防効果を発揮するものと思われる。

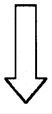
文 献

1. Kuratsuji, T. & Shinomiya, N. : Kawasaki disease and reactive oxygen. Free Radical in Biology and Medicine, 1987 (inpress).
2. Shinomiya, N., Kuratsuji, T. & Takeda, T. : Variant of str. Sanguis as an etiological agent of Kawasaki disease. "Kawasaki Disease" (Shulman ed) 571, Alan R. Liss, Inc., New York, 1987.
3. Warner, S. J. C. et al : Human IL-1 induces IL-1 gene expression in human vascular smooth muscle cells. J. Exp. Med. 165:1316, 1987.

Abstract

Effect of high dose gammaglobulin therapy on IL-1 synthesis and O_2^- production by blood cells in Kawasaki Disease.

Str. sanguis from patients with Kawasaki disease produces and releases a toxin, which induces IL-1 synthesis by monocytes. IL-1 primes neutrophils for O_2^- production. Gammaglobulin is capable of inhibiting IL-1 synthesis by monocytes, and inhibits neutrophil hyperfunctions observed in Kawasaki disease. The gammaglobulin treatment might be effective means of preventing coronary complications.



検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



要約 IgG療法は、単球のIL-1産生を抑制することにより、好中球のprimingをブロックし、間接的に凝集能、活性酸素産生をコントロールして冠動脈病変を予防しているものと思われる。