

川崎病の血清中サイトカインについて
(分担研究：川崎病の病因および発症機序に関する)
免疫病理学的研究

古川 漸，松原知代，笹井敬子，藪田敬次郎

要約 川崎病の免疫反応を明らかにする為に免疫担当細胞の活性化に伴い分泌されるサイトカインについて、その血清レベルを測定した。川崎病ではTNF (tumor necrosis factor), 1L-2R (interleukin 2 receptor) および 1FN- γ (interferon γ) はいずれも高値を示した。とくにTNFは冠動脈病変のあったものに血清での検出率が高かった。また1L-2Rも冠動脈病変併発例で高値の傾向がみられた。対照疾患とした血管炎ではTNF, および1FN- γ 値が高値、麻疹では1L-2Rおよび1FN- γ 値が高かった。

川崎病ではモノサイト/マクロファージやT cellなどの免疫担当細胞の活性化に伴い分泌されるサイトカインが血清中に検出された。サイトカインの血清レベルの上昇が対照疾患とした血管炎や麻疹に比して、川崎病では多くの種類でのサイトカインの上昇が予想される。川崎病の免疫病態は免疫担当細胞のhyper-reactiveな状態と考えられる。著者らの成績から免疫担当細胞のより強い活性化が川崎病の冠動脈病変の併発につながることが示唆された。

見出し後：川崎病，サイトカイン，TNF，1L-2R，1FN- γ

研究方法 川崎病は強い炎症反応を伴った全身の血管炎である。免疫組織学的検索では、冠動脈病変組織にマクロファージ/モノサイトやT cellの浸潤がみられることが報告されている。¹⁾ また筆者らも皮膚生検組織でマクロファージとhelper/inducer T cellの浸潤がみられることについて報告した。²⁾ 本年度は川崎病の免疫反応を明らかにする為に免疫担当細胞の活性化に伴い分泌されるサイトカインについて、その血清レベルを測定したので報告する。

1. TNF について

tumor necrosis factor (TNF) は活性化モノサイト/マクロファージから分泌されるモノカインの一つである。TNFは1975年Carswellらにより腫瘍を壊死させる物質として報告されたが、³⁾ その後炎症免疫反応において注目されるようになってきた。TNFは発熱作用、好中球の活性化、マクロファージからのinterleukin 1 (1L-1) と prostaglandinE₂ (PGE₂) の産生の促進⁶⁾などの作用がある。さらに最近、TNFが血管内皮細胞で営まれてい

る凝固系のホメオスタシスを障害し凝固亢進状態にすること^{7), 8)}, 又TNEとinterferon γ (IFN- γ)を正常血管内皮細胞に加えると内皮細胞の変性がおこることなどが報告され,⁹⁾ 血管炎における働きについて注目されている。

著者らは川崎病の血清中TNF値を測定した。対照疾患として血管炎および2-3の感染症をとりあげた(表1)。血清中のTNF値はモノクローナル抗体を用いたsandwich enzymelinked immunosorbent assayで測定した。図

表1. 川崎病および対照疾患患児の例数
および平均年齢

| | TNF | IL-2R | IFN- γ |
|-------------------------|-------------------------------|--|---------------|
| Kawasaki disease | n=47 1Y7M | n=42 1Y8M | n=30 1Y9M |
| measles | n=20 2Y7M | n=12 2Y4M | n=14 2Y5M |
| streptococcal infection | n=4 5Y7M | n=5 6Y3M | n=3 6Y7M |
| anaphylactoid purpura | n=18 5Y7M | n=13 6Y7M | n=17 5Y7M |
| Vasculitis | JRA3 SLE1 PN1 DM2 3Y11M | JRA3 SLE1 PN1 DM1 3Y7M | |
| healthy children | n=10 2Y0M | n=16 $\geq 2Y: 6$ $< 2Y: 10$ 1Y9M | n=5 1Y1M |

JRA: juvenile rheumatoid arthritis,
SLE: systemic lupus erythematosus,
PN: polyarteritis nodosa, DM: dermatomyositis

1に示すごとく正常対照の血清中TNF値は全て10unit/ml未満であった。10unit/ml以上を陽性とする川崎病患児47例中20例(43%)にTNFが陽性であった。又、冠動脈病変のみられた10例では全例に陽性であった。対照疾患とした血管炎ではアナフィラクトイド紫斑病18例中10例(55%)に、他の血管炎では皮膚筋炎1例を除き高値であった。陽性限界としたTNF10unit/mlは、recombinant TNF430pg/mlに相当する。

著者らはすでに川崎病では急性期に末梢血中のモノサイト/マクロファージが増加していることを報告した。^{10), 11)} TNFは活性化したモノサイト/マクロファージから分泌されるので両者の関連を検討した。図2に示すごとく血清中TNF陽性例の末梢血中のLeuM3陽性細胞(モノサイト/マクロファージ)の平均は21.2 \pm 13.7%で、TNF陰性例の平均7.15 \pm 5.0%に比し高値であった。

川崎病の血清中TNFについて、先の第3回国

際川崎病シンポジウムで血清中にTNFが検出されたという報告^{12), 13), 14)}や末梢血単核球でのTNFの産生が増加しているという報告¹⁵⁾がみられた。筆者らの成績と他施設での研究から、活性

化したモノサイト/マクロファージとその分泌するTNFが川崎病の血管炎と冠動脈病変の発症に関与していると思われる。

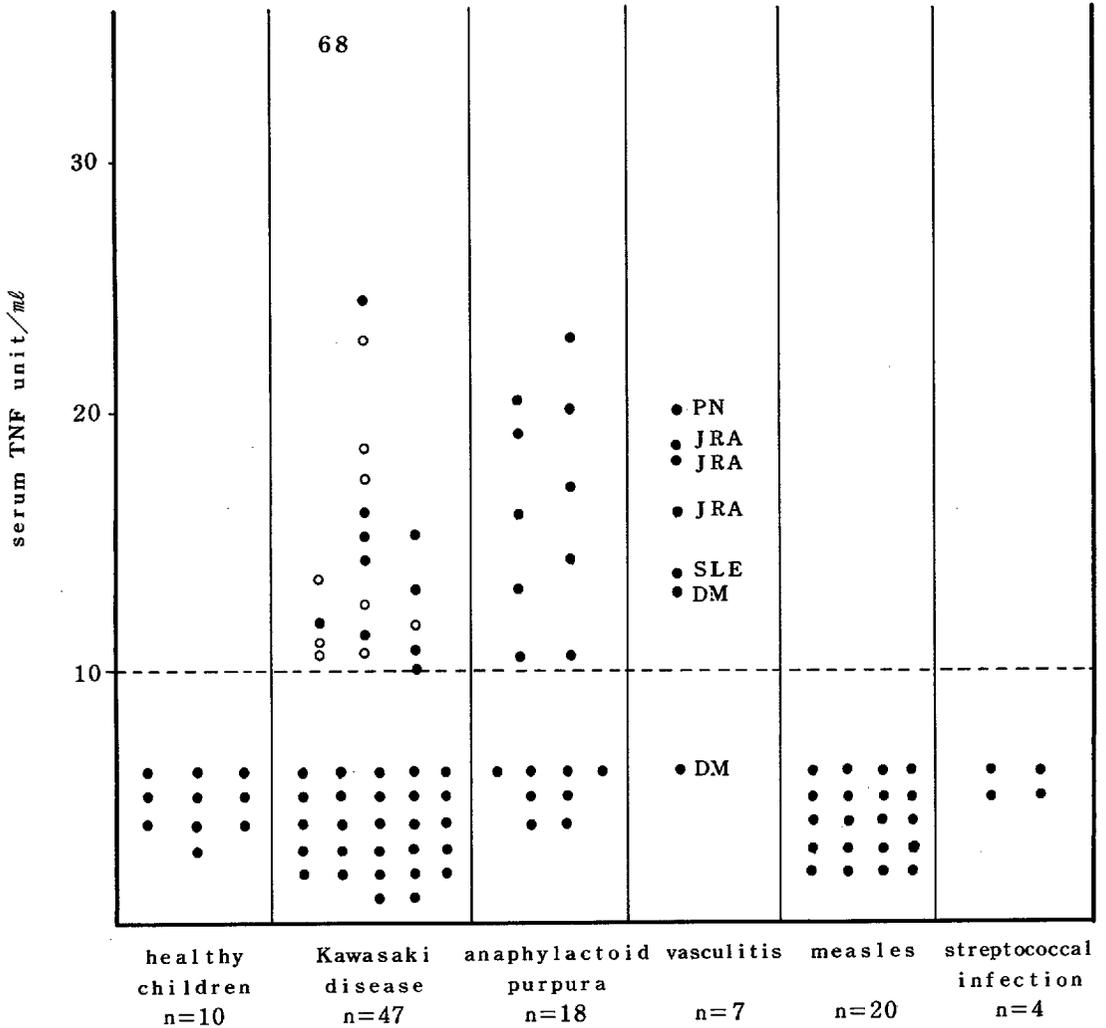


図1 川崎病および対照疾患の血清中TNF値

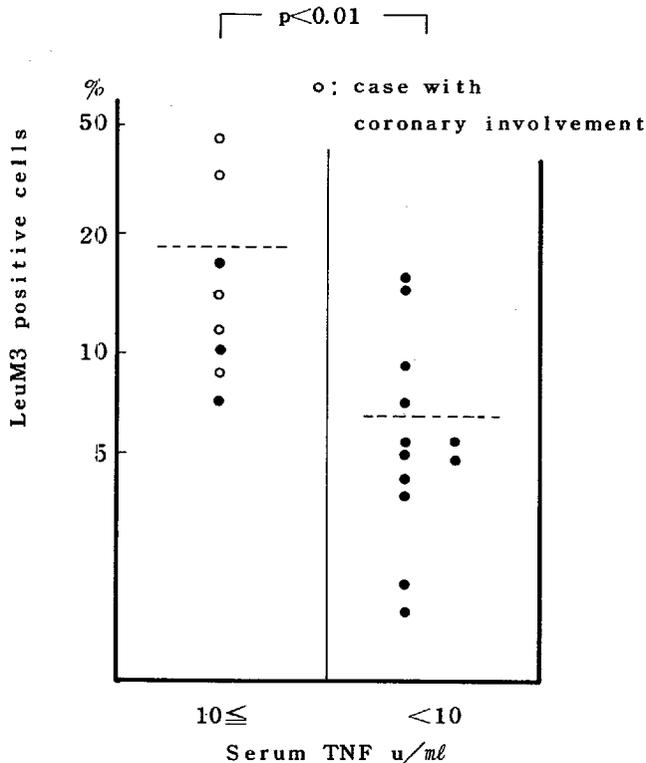


図2 川崎病の血清中TNF値とLeuM3陽性細胞との関連

2. IL-2Rについて

Interleukin 2 (IL-2) は、活性化モノサイト/マクロファージから分泌されるIL-1の刺激と抗原或いはmitogenにより活性化したT cell, 主に helper T cellから産生される。¹⁶⁾一方IL-2反応細胞, 即ちT cell, NK cell, B cellおよびモノサイトは、抗原或いはmitogenの刺激とIL-2がこのIL-2Rと結合するとIL-2反応細胞が分化, 増殖する。¹⁷⁾その際に膜表面のIL-2Rはsheddingし血清中に遊離する。¹⁷⁾その際に膜表面のIL-2Rはsheddingし血清中に遊離する。¹⁸⁾血清中遊離IL-2RはT cellを主体として活性化したIL-2反応系の最終産物と考えられる。

TNFと同様の対象について血清中遊離IL-2R値をsandwich enzymeimmunoassayで測定した(表1)。¹⁹⁾川崎病および対照疾患の血清中遊離IL-2R値は平均737.2 ± 319.5 unit/mlであった。年齢を考慮して検討すると2才未満に高い傾向があるので図3には2才未満と2才以上を分けて記載してそれぞれの正常域値(mean ± 2SD)を破線で示した。急性期の川崎病患児の血清中遊離IL-2R値は2503.5 ± 2240.8 unit/mlと高値であった。冠動脈病変との関連では、冠動脈病変合併例の血清中遊離IL-2R値は平均2805.7 ± 2508.6 unit/mlで冠動脈病変合併のない例の平均2439.3 ± 2044 unit/mlに比しやや高値であった。対照

疾患については、麻疹では血清中遊離IL-2R値は川崎病と同程度の高値を示し、溶連菌感染症

でも正常対照に比しやや高値であり、また2才以上の血管炎で極く軽度の上昇がみられた。

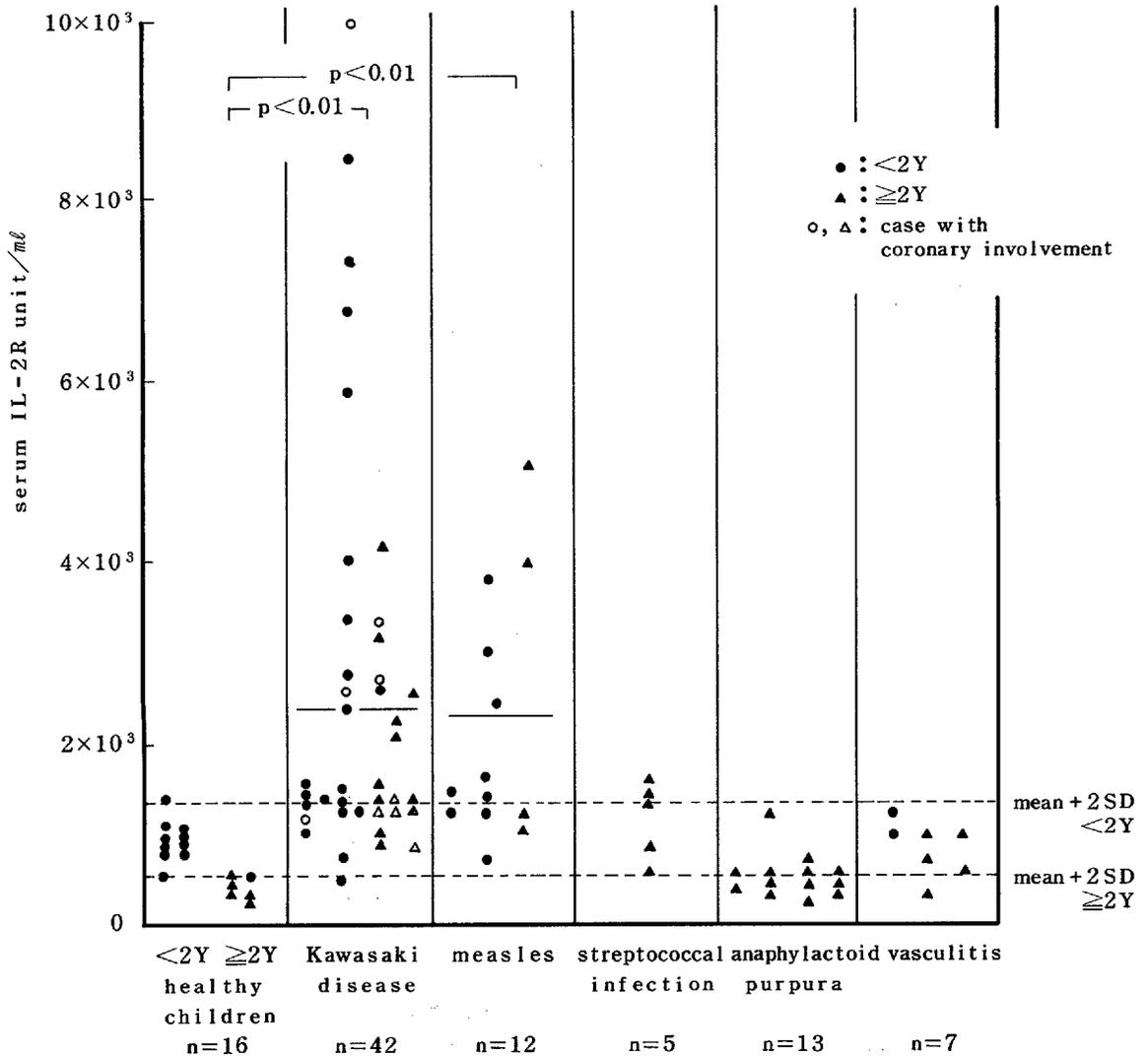


図3 川崎病および対照疾患の血清中遊離IL-2R値

川崎病の血清中IL-2R値と末梢血単核球亜型との関連を図4に示す。血清中遊離IL-2R値はLeu3a陽性細胞(helper/inducer T cell) / Leu2a陽性細胞(suppressor/

cytotoxic T cell)の比と正の相関が得られた。

すなわちhelper T cell 優位の症例に血清中遊離IL-2R値が高値であった。先の第3回国際川崎病シンポジウムでも血清中IL-2R値の

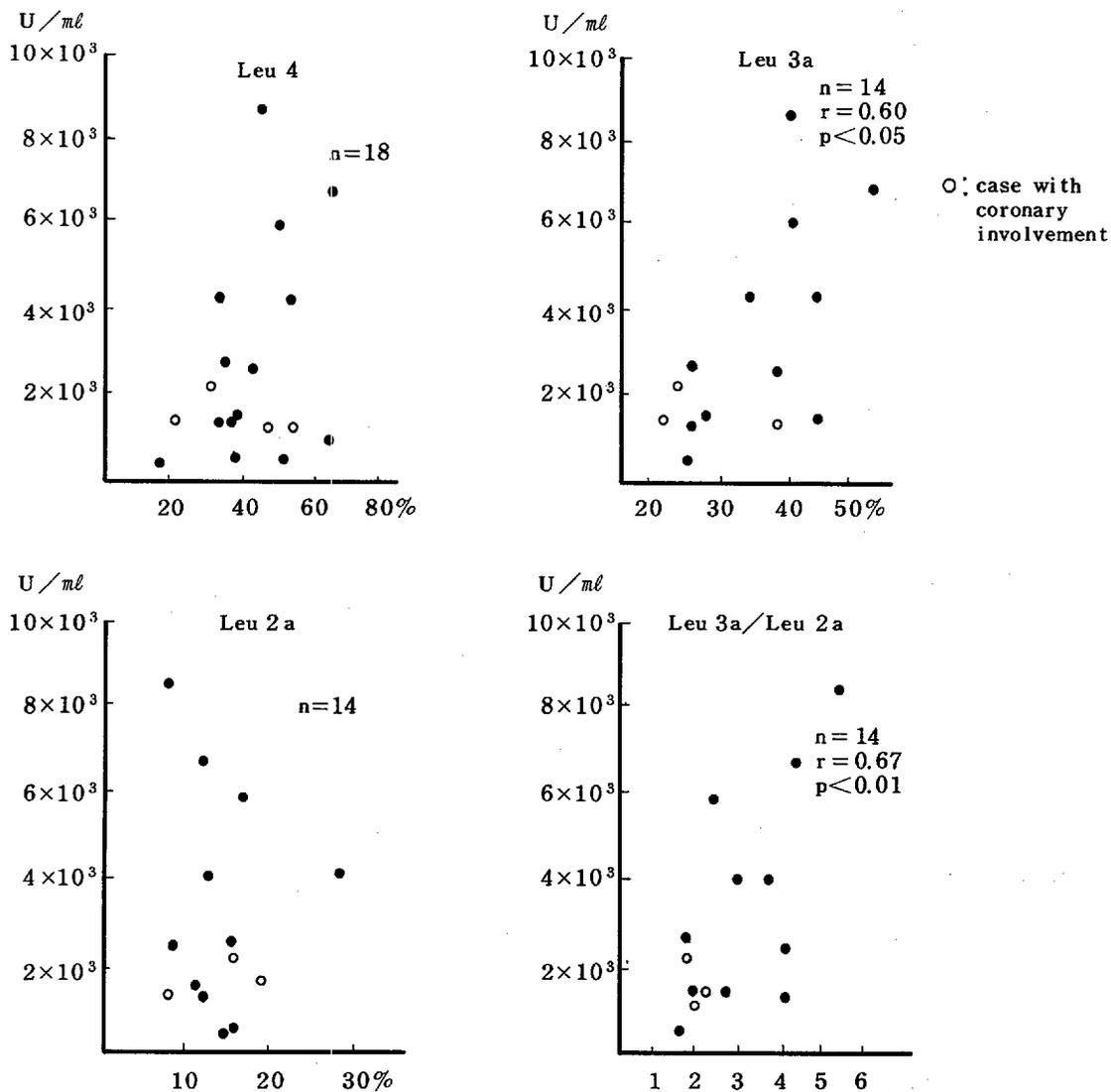


図4. 川崎病の血清中遊離 IL-2R 値と末梢単核球亜型との関連
縦軸は IL-2R 値を、横軸は末梢血単核球亜型の比率を示す

上昇がみられたとの報告があった。²⁰⁾すでに著者らは川崎病では IL-2R 反応能の亢進がみられることを報告した。²¹⁾したがって、血清中遊離 IL-2R 値の高値は IL-2 産生能および反応能の両者の亢進の結果と考えられる。

以上より、川崎病では helper T cell を主体

とした IL-2 反応系の活性化がおこっている。又、IL-2 反応系の面からは主として T cell に感染し T cell を活性化する麻疹と似た病態と思われた。

3. IFN- γ について

IFN- γ は、1965年 Wheelock によって、

性であった。対照とした血管炎ではSLE 1例、JRA 1例のみ陽性であった。

Leungらは、IFN- γ で処理したヒトの血管内皮細胞に対して細胞障害作用をもつIgM抗体が川崎病の血清中に存在したと報告している。²⁷⁾ 著者らはin vivoで検討し、川崎病では麻疹ほど高値ではないが血清中にIFN- γ が検出された。前述した様に、IFN- γ はTNFとの相乗作用があり、川崎病の血管炎の発症に関与している可能性が考えられる。

4 Fc ϵ R (CD23)について

Fc ϵ R receptor (Fc ϵ R)は肥満細胞や好塩基球に発現するIgEに対するリセプターである。²⁸⁾最近B cellおよびマクロファージなどが低親和性にFc ϵ Rを発現することが明らかとなりFc ϵ R IIと呼ばれている。^{29) 30)}このFc ϵ R IIはB cellの分化成熟段階に出現しクラススイッチやIgEの産生に関与していると考えられている。^{31) 32)}又、interleukin 4 (IL-4)はB cellやマクロファージにFc ϵ R IIを発現させることがわかってきた。³³⁾川崎病のB cellとマクロファージにおけるFc ϵ R IIの発現をH107抗体を用いてfluorescence activated cell sorterで解析した。川崎病の急性期にはH107陽性細胞、すなわちFc ϵ R II発現細胞が増加していた。又、B cellだけでなくモノサイト/マクロファージにも発現がみられたことより、川崎病の急性期にはIL-4が分泌されている可能性が考えられる。この点については今後さらに検討が必要であろう。

5. まとめ

川崎病ではモノサイト/マクロファージやT cellなどの免疫担当細胞の活性化に伴い分泌されるサイトカインが血清中に検出された。これらのサイトカインが相乗、相加したり抑制しあつて川崎病の免疫反応を彩っている。川崎病のサイトカインの血清レベルの上昇は対照疾患とした血

管炎や麻疹と異なり多くの種類のサイトカインの上昇が予想されることから、川崎病の免疫病態は免疫担当細胞のhyper-reactiveな状態と考えられる。著者らの成績は免疫担当細胞のより強い活性化が川崎病の冠動脈病変の併発につながることを示唆した。

文 献

- 1) 寺井 勝ほか：川崎病冠動脈瘤患者にみるT細胞サブセットの不均衡と冠動脈病変部位のHLA-DR 抗原陽性血管内皮細胞の存在，アレルギー 36:394-403, 1987
- 2) Sugawara, T. et al.: Immunopathology of the skin lesion of Kawasaki disease. In "Kawasaki Disease" (ed. S.T. Schulman), pp. 185-192, Alan R. Liss, New York, 1987
- 3) Carswell, E.A. et al.: An endotoxin-induced serum factor that causes necrosis of tumors. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 72:3666-3670, 1975
- 4) Dinarello, C.A. et al.: Tumor necrosis factor (cachectin) is an endogenous pyrogen and induces production of interleukin 1. J. Exp. Med. 163:1433-1450, 1986
- 5) Shalaby, M.R. et al.: Receptor binding and activation of polymorphonuclear neutrophils by tumor necrosis factor-alpha. J. Leukocyte. Biol. 41:196-204, 1987
- 6) Bachwich, P.R. et al.: Tumor necrosis factor stimulates interleukin-1 and prostaglandin E₂ and production in resting macrophages. Biochem. Biosys. Res. Commun. 136:94-101, 1986

- 7) Nawroth, P.P. and Stern D.M.: Modulation of endothelial cell and hemostatic properties by tumor necrosis factor. *J. Exp. Med.* 163: 740-745, 1986
- 8) Bevilacqua, M.P. et al.: Recombinant tumor necrosis factor induces procoagulant activity in cultured human vascular endothelium; Characterization and comparison with the actions of interleukin 1. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 83:4533-4537, 1986
- 9) Stolpen, A.H. et al.: Recombinant tumor necrosis factor and immune interferon act singly and in combination to recognize human vascular endothelial cell monolayer. *Am. J. Pathol.* 123:16-24, 1986
- 10) Furukawa, S. et al.: Peripheral blood monocyte/macrophages and serum tumor necrosis factor in Kawasaki disease. *Clin. Immunol. Immunopathol.* 48:247-251, 1988
- 11) 松原知代:川崎病における Cytokine に関する研究, 第1編, 末梢血中の Monocyte/Macrophage および血清中 Tumor Necrosis Factor について, *アレルギー* 37:454-460, 1988
- 12) Leung, D.Y.M. et al.: Cytokine production and vascular endothelial cell activation in Kawasaki disease. In "The third international Kawasaki disease symposium", Tokyo, pp. 33, 1988
- 13) Suzuki, H. et al.: The significance of serum tumor necrosis factor (TNF) in Kawasaki disease. In "The Kawasaki disease. In "The third international Kawasaki disease symposium", Tokyo, pp. 34, 1988
- 14) Lin, C.Y. et al.: Serial T cell subsets, tumor necrosis factor, interleukin-2 production and PMN activity studies in patients with Kawasaki disease. In "The third international Kawasaki disease symposium", Tokyo, pp. 76, 1988
- 15) Silverman, E. et al.: Elevated tumor necrosis factor production in Kawasaki disease. In "The third international Kawasaki disease", Tokyo, pp. 35, 1988
- 16) Smith, K.A.: T-cell growth factor. *Immunological. Rev.* 51: 337-357, 1980
- 17) Robb, R.J. et al.: T cell growth factor receptors. Quantitation, specificity, and biological relevance. *J. Exp. Mxp.* 154:1455-1474, 1981
- 18) Rubin, L.A. et al.: Soluble interleukin 2 receptors are released from activated human lymphoid cells in vitro. *J. Immunol.* 135: 3172-3177, 1985
- 19) 松原知代:川崎病における Cytokine に関する研究, 第2編, 血清中遊離 Interleukin 2 Receptor について。 *アレルギー* 38:49-56, 1989

- 20) Jordan, S.C. et al.: Serum interleukin-2 (IL-2) levels in Kawasaki syndrome (KS), relationship to IVGG therapy. In "The third international Kawasaki disease symposium", Tokyo, pp. 38, 1988
- 21) 松原知代ほか: 川崎病のIL-2について. 治療70:176, 1988
- 22) Wheelock, E.F.: Interferon-like virus-inhibitor induced in human leukocytes by phytohemagglutinin. Science 149:310-311, 1965
- 23) Handa, K. et al.: Natural killer (NK) cells as a responder to interleukin 2(IL-2) II. IL 2-induced interferon- γ production. J. Immunol. 130:988-992, 1983
- 24) Pace, J.L. et al.: Macrophage activation: Priming activity from a T-cell hybridoma is attributable to interferon- γ . Proc. Natl. Acad. Sci USA 80:3782-3786, 1983
- 25) Aggarwal, B.B. et al.: Characterization of receptors for human tumor necrosis factor and their regulation by γ -interferon. Nature 318:665-667, 1985
- 26) Pober, J.S. et al.: Ia expression by vascular endothelium is inducible by activated T cells and human γ interferon. J. Exp. Med. 157:1339-135, 1983
- 27) Leung, D.Y.M. et al.: Immunoglobulin M antibodies present in the acute phase of Kawasaki syndrome lyse cultured vascular endothelial cells stimulated by gamma interferon. J. Clin. Invest. 77:1428-1435, 1986
- 28) Ishizaka, K. et al.: Mechanisms of passive sensitization. I, Presence of IgE and IgG molecules on human leukocytes. J. Immunol. 105:1459-1467, 1970
- 29) Melewicz, F.M. et al.: Comparison of the Fc receptors for IgE on human lymphocytes and monocytes. J. Immunol. 129:563-569, 1982
- 30) Finbloom, D.S. et al.: Binding of immunoglobulin E to the receptor on rat peritoneal macrophages. J. Immunol. 129:2004-2008, 1982
- 31) Kikutani, H. et al.: Fc ϵ receptor, a specific differentiation marker transiently expressed on mature B cells before isotype switching. J. Exp. Med. 164:1455-1469, 1986
- 32) 永井朝子ほか: IgE産生の制御—木村氏病におけるFc ϵ R発現とIgE産生異常について—。臨床科学 20:731-737, 1984
- 33) Vercelli, D. et al.: Human recombinant interleukin 4 induces Fc ϵ R2/CD23 on normal human monocytes. J. Exp. Med. 167:1406-1416, 1988

Abstract

SERUM LEVELS OF CYTOKINES IN KAWASAKI DISEASE

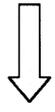
SUSUMU FURUKAWA, TOMOYO MATSUBARA,
KEIKO SASAI and KEIJIRO YABUTA

We investigated the possibility that tumor necrosis factor (TNF), interleukin-2 receptor (IL-2R) and gamma interferon (IFN- γ) might be detectable in serum during the acute phase of Kawasaki disease (KD).

Serum TNF levels were measured by an enzyme-linked immunosorbent assay using monoclonal antibodies to react against recombinant TNF in 47 patients during the acute phase of KD. Serum TNF levels were seen to increase during the acute phase of the illness, in patients with KD. The percentage of TNF positive cases ($>0.43\text{ng/ml}$) in KD patients with coronary involvement, was higher than in patients without coronary involvement. In addition, the increased serum TNF levels correlated with the percentages of peripheral blood monocyte/macrophages among mononuclear cells.

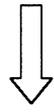
Serum levels of soluble interleukin 2 receptor (IL-2R) were determined by a sandwich enzyme immunoassay in 42 patients during the acute phase of KD. Serum IL-2R levels in patients with KD were increased in the acute phase and return to the normal range in the convalescent phase. The increased serum IL-2R levels during the acute phase correlated with the percentages of peripheral blood helper/inducer T cells among mononuclear cells. Serum levels of IFN- γ were measured in 46 patients with KD by a radio immunoassay. Fourteen out of 30 patients with KD, serum IFN- γ levels were over 0.3 unit/ml.

The observed immunological abnormalities in patient with KD reflect hyperreactive responses in immuno-competent cells. Our results suggest the possibility that immunological activation accompanied by the secretion of cytokines from immuno-competent cells, is an important predisposing condition for the exacerbation of vascular damage in KD-involved coronary lesions.



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 川崎病の免疫反応を明らかにする為に免疫担当細胞の活性化に伴い分泌されるサイトカインについて、その血清レベルを測定した。川崎病では TNF(tumor necrosis factor), 1L-2R(interleukin2receptor)および 1FN-r(interferon r)はいずれも高値を示した。とくに TNF は冠動脈病変のあったものに血清での検出率が高かった。また 1L-2R も冠動脈病変併発例で高値の傾向がみられた。対照疾患とした血管炎では TNF, および 1FN-r 値が高値, 麻疹では 1L-2R および 1FN-r 値が高かった。

川崎病ではモノサイト/マクロファージや T cell などの免疫担当細胞の活性化に伴い分泌されるサイトカインが血清中に検出された。サイトカインの血清レベルの上昇が対照疾患とした血管炎や麻疹に比して、川崎病では多くの種類でのサイトカインの上昇が予想される。川崎病の免疫病態は免疫担当細胞の hyper-reactive な状態と考えられる。著者らの成績から免疫担当細胞のより強い活性化が川崎病の冠動脈病変の併発につながることを示唆された。