

川崎病末梢血のモノサイト/マクロファージの活性化について

分担研究者 古川 漸 山口大学医学部小児科

研究協力者 松原知代、片山久美子、有賀史郎、藤原元紀、古賀まゆみ 山口大学医学部小児科

研究主旨 川崎病(KD)急性期の末梢血モノサイト/マクロファージの活性化について検討した。フローサイトメトリーによる表面抗原の解析では、炎症の進展・遷延化に關与するCD14<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>モノサイト/マクロファージの増加がみられた。またペルオキシダーゼ染色およびマクロファージの特異抗体であるPM-2K抗体との反応性による解析では、末梢血中にモノサイトとマクロファージの両者が混在した。以上の所見は、重症細菌感染症においてもみられた。KD末梢血ではモノサイト/マクロファージの活性化が重要である。

A 研究目的

川崎病(KD)末梢血のモノサイト/マクロファージの活性化について検討した。

モノサイト/マクロファージのサブポピュレーションであるCD14<sup>+</sup>CD16(FcγR)<sup>+</sup>モノサイト/マクロファージは通常のモノサイト/マクロファージよりも小型で、炎症性サイトカインを産生するが、IL-10などの抗炎症性サイトカインを産生しない。したがって、より炎症の進展・遷延化に關与するモノサイト/マクロファージサブポピュレーションである。KDのCD14<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>モノサイト/マクロファージについて検討した。

また、KD急性期のモノサイト/マクロファージの電顕像は、核の複雑な分葉化や明瞭な核小体、細胞質内顆粒の増加がみられることを既に報告した(Pathol Int, 1998)。この細胞質内顆粒の半数は酸ホスファターゼ陽性で、旺盛な食食能を示していた。KD末梢血でのモノサイトからマクロファージの変化の有無について検討した。

B 研究方法

対象はKD 28例(平均2才)である。敗血症などの重症感染症9例(平均4.8才)、細菌性肺炎5例(平均0.9才)、伝染性単核症6例(平均4.8才)、アナフィラクトイド

紫斑病10例(平均8.3才)を対照疾患とした。正常対照は健常小児20例(平均2.3才)である。

末梢血のCD14<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>モノサイト/マクロファージサブポピュレーションはフローサイトメトリーで解析した。

ついで、Magnetic Cell Separatorを用いてCD14<sup>+</sup>モノサイト/マクロファージを分離し、ペルオキシダーゼ染色およびマクロファージ特異抗体であるPM-2K抗体との反応性を電顕で観察した。

C 研究結果

1) KD急性期にはCD14<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>モノサイト/マクロファージの増加がみられた(表1)。対照疾患では、重症細菌感染症でCD14<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>モノサイト/マクロファージの増加がみられた(図1)。

2) KD急性期の末梢血CD14<sup>+</sup>モノサイト/マクロファージには、ペルオキシダーゼ陽性顆粒を有しPM-2K抗体陰性細胞(モノサイト)と、ペルオキシダーゼ陽性顆粒陰性PM-2K抗体陽性細胞(マクロファージ)が混在していた(図2)。健常小児、KD回復期および伝染性単核症のCD14<sup>+</sup>モノサイト/マクロファージは、ペルオキシダーゼ陽性顆粒を有しPM-2K抗体陰性細胞(モノサイト)だった。

D まとめ

表1 KDのCD14<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>モノサイト/マクロファージ

|  |                  | KD                    |                              | Control<br>(n=20) |
|--|------------------|-----------------------|------------------------------|-------------------|
|  |                  | Acute stage<br>(n=28) | Convalescent stage<br>(n=27) |                   |
| PBMC   | /mm <sup>3</sup> | 5,271±2,705           | 5,311±2,302                  | 5,585±1,783       |
| CD14 <sup>+</sup>  | %                | 16.2±8.2*             | 8.3±3.6                      | 6.5±2.1           |
| monocyte/macrophages   | /mm <sup>3</sup> | 746±418*              | 402±157                      | 339±91            |
| CD14 <sup>+</sup> CD16 <sup>+</sup>  | %                | 3.6±3.5*              | 0.5±0.4                      | 0.7±0.3           |
| monocyte/macrophages   | /mm <sup>3</sup> | 155±132*              | 25±18                        | 35±18             |
| Percentage of CD14 <sup>+</sup> CD16 <sup>+</sup> cells<br>among CD14 <sup>+</sup> cells | %                | 21.6±12.5*            | 6.7±3.8                      | 10.1±4.3          |

KD: Kawasaki disease

PBMC: peripheral blood mononuclear cells

\* Significant at p<0.01 vs. at convalescent stage and control subjects

KD では  $CD14^+CD16^+$  モノサイト/マクロファージ の増加が炎症の進展・遷延化に關与している。また、末梢血中に成熟マクロファージの存在が確認されたことから、KD では末梢血中でモノサイトからマクロファージへの変化が起っていると考えられる。

E 研究発表

1 論文発表

1) Koga M et al : Activation of peripheral blood monocytes and macrophages in Kawasaki disease: Ultrastructural and immunocytochemical investigation . Pathol Int 48 : 512-517, 1998.

2) Koga M et al : No increase in soluble Fas and Fas ligand in Kawasaki disease: comment on the article by Nozawa et al . Arthritis Rheum 41 : 568-570, 1998.

3) Ichiyama T et al: Cerebral hypoperfusion

during acute Kawasaki disease. Stroke 29: 1320-1321, 1998.

4) Matsubara T et al: Decreased interferon-gamma-producing T cells in patients with acute Kawasaki disease. Clin Exp Immunol , in press

2 学会発表

1) 松原知代ほか：川崎病における末梢血 T リンパ球の Th1-Th2 バランスについて。第 101 回日本小児科学会学術集会。

2) 片山久美子ほか：川崎病の末梢血 monocyte/macrophage subpopulation について。第 18 回日本川崎病研究会。

3) 松原知代ほか：川崎病の免疫病態。第 30 回日本小児感染症学会（シンポジウム）。

4) 有賀史郎ほか：川崎病における末梢血単球/マクロファージの免疫電顕による検討。第 48 回日本アレルギー学会総会。

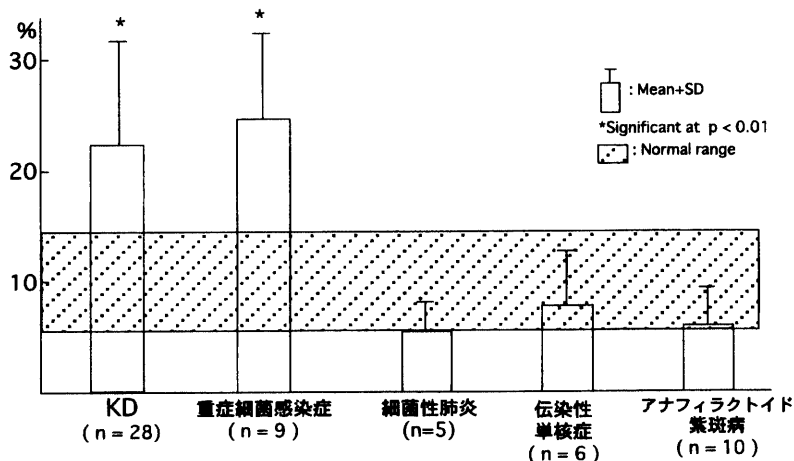


図1 KDおよび対照疾患の  $CD14^+CD16^+$  モノサイト/マクロファージ  $CD14^+$  モノサイト/マクロファージに占める  $CD14^+CD16^+$  モノサイト/マクロファージのパーセンテージを示す

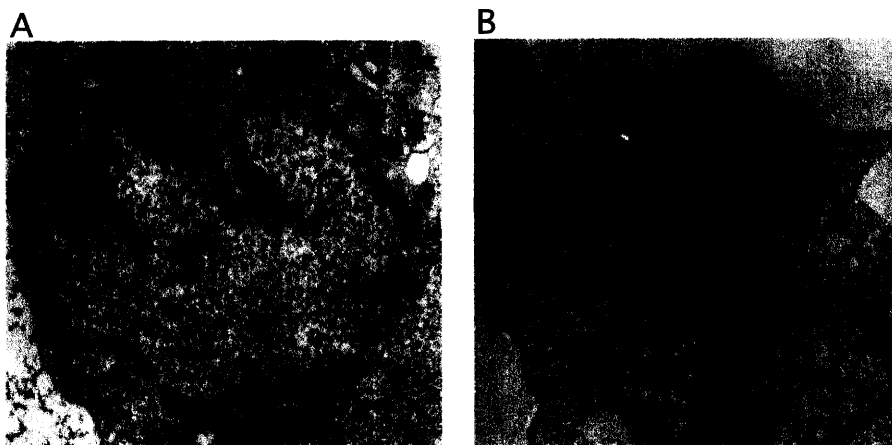


図2 KD末梢血  $CD14^+$ モノサイト/マクロファージの電顕像  
A:  $\Delta$ ルキナーゼ (PO)陽性PM-2K抗体陰性細胞 (モノサイト)  
B: PO陰性PM-2K抗体陽性細胞 (マクロファージ)

↓ 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

研究主旨 川崎病(KD)急性期の末梢血モノサイト/マクロファージの活性化について検討した。フローサイトメトリーによる表面抗原の解析では、炎症の進展・遷延化に關与するCD14+CD16+モノサイト/マクロファージの増加がみられた。またペルオキシ外ゼ染色およびマクロファヴの特異抗体である PM-2K 抗体との反応性による解析では、末梢血中にモノサイトとマ如ファージの両者が混在した。以上の所見は、重症細菌感染症においてもみられた。KD 末梢血ではモノサイト/マクロファヴの活性化が重要である。