

フォーラム富山 「創薬」

川崎病における冠動脈病変発生機序

富山医科薬科大学 小児科 市田路子

川崎病は、乳幼児に好発する原因不明の急性熱性疾患で、冠動脈を含む全身の血管炎症候群である。初期には血管透過性が亢進し、四肢の硬性浮腫をはじめとして各臓器に浮腫性病変が見られることが特徴である。炎症が続いた後に、冠動脈障害を 10% から 15% に合併し、日本や米国においては小児における後天的な心疾患の第 1 の原因でなっている。しかし、川崎病の病因未だ不明であり、冠動脈障害の発生、進展の機序は十分に解明されていない。組織学的に病初期には、まず中膜平滑筋層に水腫性変化が起こり、内膜側と外膜側の両方から単球/マクロファージ、好中球やリンパ球が浸潤し、数日のうちに汎血管炎となる。さらに、炎症が全周性に波及し、中膜や内弾性板は激しく傷害され、脆弱化した動脈は動脈内圧のため風船のように拡張し、動脈瘤が形成される。

川崎病では、急性期に各種のサイトカインの産生がみられ、高サイトカイン血症状態と考えられている。また、単球/マクロファージが活性化しており、冠動脈病変には、これらの細胞が多数浸潤している。我々は、これまで川崎病における冠動脈病変進展に関する血管内皮増殖因子(VEGF)と monocytes/macrophage の役割について報告してきた(文献 1)。VEGF は血管透過性を亢進し、血管内皮細胞の分化、遊走や増殖、および血管新生を調節するサイトカインであるが、最近、単球/マクロファージの遊走、活性化にも関与していると報告されている。我々は、川崎病における血管炎と冠動脈障害の進展に果たす VEGF の役割を明らかにする目的で、患者の血清 VEGF 値及び白血球分画内 VEGF 蛋白の発現を、経時的に検討し、特に病初期の浮腫に強く関与していることを明らかにした。また、血管透過性の分子機構は、血管内皮細胞の VEGF 受容体を介した nitric oxide(NO)の産生によることが知られてる。我々の研究でも、川崎病急性期において、特に冠動脈病変合併例において、末梢血中の血管内皮細胞と白血球における iNOS の発現が亢進していることを明らかにした(文献 2)。

川崎病の急性期治療は、1990 年より大量免疫グロブリン療法(IVIG)が確立しているが、15~25%の治療抵抗例があり、治療抵抗例において冠動脈障害の

合併が高頻度であることが明らかになっている。これら治療抵抗例の臨床経過の詳細な検討こそが、川崎病冠動脈障害の発症機構の解明において重要である。我々は、川崎病急性期では、S100 蛋白ファミリーのひとつである S100A12 が、好中球から大量に遊離し、IVIG に対する反応性を反映していることを報告した[文献 3, 4]。また、最近、他の S100 蛋白である Myeloid-related protein (MRP) 8/MRP14 が好中球に発現し、微小血管内皮細胞と特異的に結合し、血栓形成および炎症反応を誘導することを明らかにし、MRP8/MRP14 の発現が血管炎の活動性と相関することを実証した[文献 5]。川崎病血管炎の特徴は、macrophage の集積による増殖性肉芽腫性病変であるが、急性期のごく早期には neutrophils の浸潤が組織学的に確認されている。neutrophils の活性化により血管内皮細胞が傷害されることが知られており、近年、冠動脈病変における好中球の役割が新たに注目されている。現時点では、川崎病治療抵抗例に関する有効な治療法は確立していないが、今後、好中球の活性化抑制に着目した MRP8/MRP14 を含めた新しい治療薬の模索が期待される。

## 文献

1. Hamamichi Y, Ichida F, Xianyi Yu, et al. Neutrophils and mononuclear cells express vascular endothelial growth factor in acute Kawasaki disease. *Pediatric Research* 2001;49:74-80.
2. Yu X, Hirono K, Ichida F, et al. Enhanced iNOS Expression in Leukocytes and Circulating Endothelial Cells Is associated with the Progression of Coronary Artery Lesions in Acute Kawasaki Disease. *Pediatr Research* 2004; 55: 688-694.
3. Foell D, Ichida F, Vogl T, et al. S100A12 (EN-RAGE) in monitoring Kawasaki disease. *Lancet* 2003;361:1270-1272.
4. Ye F, Foell D, Ichida F, et al. Profound S100A12 expression in early stage of Acute Kawasaki Disease. *Am J Cardiol* 2004; 94:840-844
5. Viemann D, Strey A, Ichida F, et al. Myeloid related protein (MRP) 8 and MRP14 induce a specific inflammatory response in human microvascular endothelial cells. *Blood* 2004, Dec 14 (Epub ahead of print)