

日本川崎病研究センターニュースレター

(No.18) 2009.8.1

発行：特定非営利活動法人 日本川崎病研究センター

緒言 川崎富作

暑中お見舞い申し上げます。今夏は例年になく不順な気候でしたが、昨今の朝夕の冷たい空気が将に秋を感じさせます。

さて、ご承知のように、本年はこのセンターが特定非営利活動法人(NPO 法人)として認定・設立されてから、満 10 年です。そこで設立 10 周年を記念して、昨年末に特別企画として「川崎病の病因」と題して座談会を開催し、ニュースレターNo.17 に全体を掲載させていただき、大変好評を得ました。今回は特別企画第 2 弾として、現在、川崎病の病因解明の第一線で研究に携わっておられる先生方にお集まりいただき、お話を伺いました。是非お読み下さい。もしお持ちでしたら前回のニュースレター No.17 も合わせてお読みいただくと幸いです。(日本川崎病研究センター理事長)

座談会「川崎病の病因」2009



(この座談会は平成 21 年 7 月 24 日に当センターで行われました。)

出席者：阿部淳先生（国立成育医療センター研究所）、尾内善広先生（理化学研究所遺伝子研究チーム）、水谷哲也先生（国立感染症研究所ウイルス第一部）、黒田誠先生（国立感染症研究所ゲノム解析センター）、小川俊一先生（日本医科大学附属病院小児科）、司会：川崎富作（日本川崎病研究センター）



(川崎)：では小川先生が少し遅れてお見えになるそうですので、折角 on time にお集まりいただきましたから座談会を始めさせていただきます。ど

うも暑い中をご苦労様です。有難うございます。やはり川崎病の病因が何かということが、一番の関心事なものですから、今日も先生方の忌憚のないご意見を伺って、もちろんこれですすぐ結論が出るわけではありませんけれども、これから何をすれば良いかということなどお話いただければということでお集まりいただきました。ではまず、尾内先生から先生の研究されたことなどを中心にお話ください。

(尾内)：私は小児科の臨床研修を 3 年行った後 1997 年に大学院に入りましてその時に中村祐輔先生に川崎病の遺伝的要因を解明するというテーマをいただきました。その当時はヒトゲノム配列の解読は殆どされてなくて現在の様に SNP 地図もありませんでしたから連鎖解析

を行ってまず染色体領域を絞ることから着手しました。その時に川崎先生にお願いして自治医大の柳川先生、中村先生にご協力いただくことが出来るようになりました。日本中から兄弟姉妹で川崎病に罹患した患者さんの DNA を収集し、罹患同胞対解析でいくつかの染色体領域に連鎖の傾向をみつけることが出来ました。その間にヒトの多様性についての研究分野にブレークスルーがあり、連鎖のみられた 19 染色体長腕上の領域にある ITPKC^(註) 遺伝子の SNP^(註) と川崎病との関連を見いだすことができました。

(川崎) : どうも有り難うございます。尾内先生には体質のほうの問題を分析して頂いて、まだまだいろいろな問題がある中で、そのうちの一つを見つけ出して頂いたわけで、また更に深めて頂ければ幸いと思います。先生方ご質問ありませんか。

(水谷) : どのくらいの SNPs を考えられておられたのですか、10 位とか。最初に ITPKC を発表されていてまだ研究されていると思うのですが。



(尾内) : 川崎病に関係する遺伝要因は単一でないということは間違いはないですが、合計いくつあるかということは全く分かりません。個々の遺伝要因は川崎病の罹患しやすさに非常に強く寄与しているものから、どちらかという寄与しているかなというレベルのものまで色々だろうと思います。寄与の大きなものは比較的見つけやすいですが、そうでないものは検出するために数千から一万といったサンプルの解析が必要なので全部を見つけるというのは難しいと考え

ています。ただし寄与の度合いが大きなものの組み合わせで考えることで川崎病にならないとか、なる可能性がどのくらいあるとかかの予測が将来出来るようになるのではないかと考えています。

(川崎) : 尾内先生がそういった genetic なことを相当突っ込んで研究して下さい、これからどれ位かかるか分かりませんが、ぜひ続けて解析して頂ければ有難いと思います。

(阿部) : 尾内先生がいま研究されているのは、これまでの遺伝の研究から比べると非常にたくさん症例を纏められている、そして厳密な方法論にしたがってやられているということで、非常に信頼性の高い確実性のあるデータを出されていると思います。一つ質問は川崎病がアジア人に多いということ、genetic な面からどのように考えられるかということ、です。

(尾内) : 私たちは川崎病の罹患しやすさに注目して研究しているんですけど、それは特に日本人に多いという民族差の他に同胞例、親子例が多いという日本人の中にもなり易い人なり難い人がいるということにもよります。自分達の行っている手法というのは、日本人の中で見ているので日本人とそれ以外の民族の違いは直接は見えてこない。例えば日本人集団で川崎病になりやすさに関わる SNP が他の人種では存在しないか非常に稀である等が想定出来ます。その辺は今後日本人のデータとシンガポールで進んでいる他人種のデータを比較することである程度見えてくるのではないかと期待しています。

(黒田) : ITPKC の SNP は川崎病が小児に多いことの原因とは関係があるのでしょうか？ また、そのアレルが成人においてもリスクファクターとして何らかの病態に関与している可能

性があるのでしょうか？

(尾内)：川崎病が小児に多い理由はやはり agent にあると考えています。遺伝子多型は生まれた時から死ぬまで変わらないものです。ITPKC 遺伝子も大人の細胞でも発現していますし SNP によって発現が変わることも確かめています。今のところ川崎病以外の病気と ITPKC の SNP が関連したという報告はないですけれど、乳幼児期以降の別の病気にこの SNP が関わっている可能性はあるかもしれないと思っています。逆にこの SNP が本当に川崎病にしか関連しないものだとすればこの遺伝子は川崎病の謎にかなり近い部分に関わっていると考えられると思います。

(川崎)：初めの頃患者さんをみていて、特異体質の子どもが罹り易いのではないかと、体質的なことがあるのではないかと。ところが症例を増やしていくとどうも必ずしも関係ない。genetic に詳しい検査をしたわけではないのですが、臨床観察でそういうことを、考えたことはあるのですが、尾内先生はそれを genetic に色々な手法でされたわけです。では次、阿部先生お願いします。阿部先生も初期から川崎病の原因について突っ込んで研究して頂いていましたので。



(阿部)：そうですね。私の現在の立場は、病因研究に関してはOBみたいなものでして…。最初に川崎病に取り組むようになったのは Jane Burns さんが発表されたレトロウイルス説の検証をするようにと勧められたのがきっかけです。その後、黄色ブドウ球菌がスーパー抗原を産生することが発見されて、もしかしてこれが川崎病の原因かもしれないと興味をもって研究を始めまし

た。スーパー抗原を産生する菌を捕まえようとして、いろいろやってみたのですが、なかなかこれという特定のものがありません。なかなか、それから先に進めませんでした。その後マイクロアレイという、非常に広範な遺伝子発現を解析できる方法が開発されたので、それを使って川崎病の病態を調べることにしました。本当に川崎病の核心といえる病態は何なのかを、遺伝子発現のレベルから明らかにできれば、病因の特定にも結び付けることができるのではないかと期待しています。

(川崎)：阿部先生にはその辺のところを総合的に進めていただいて、何か掴めるようなときが来るのではないかと期待しています。では水谷先生、お願いします。

(水谷)：私たちの研究内容を紹介させていただきますが、他の先生方も同じ壁にぶつかっていると思いますが、川崎病の患者さんに共通した微生物がなかなか見つからない。たとえば、C型肝炎ウイルスに感染すると慢性肝炎になるとかの因果関係がはっきりとわかるのですが、川崎病の場合にはそうではなくて、論文などによりまずと地域ごとに原因ウイルスは異なるようです。原因ウイルスと川崎病の発症は一対一対応ではないような。どのような研究をしたら、これが川崎病の原因という証明ができるのでしょうか？

(阿部)：その点が私自身、病因研究から病態研究へ移行した理由でもあります。いろんな病原菌が原因になり得るのだとすれば、それに対するレスポンスそのものが川崎病の本態ではないのかな、と…。先生がおっしゃられるように確かに、これとこれが揃ったら川崎病であると、それが今の方法論でつかまるのかなというのは疑問に思っています。

(黒田) : 患者さんは往々にして、前段階でいろんな病院のいろいろな診療科をまわってこられて、私は文献知識しかないのですけれども、結果、先生方が診られたときにはごちゃ混ぜになっているということはないかと。

(阿部) : どうですか、川崎先生、実際に患者さんの経過を診ておられて、ある特定の時点で診断をつけられるのでしょうか？

(川崎) : そうですねえ。まず最初は発熱で始まるのが大部分です。熱の病気はいっぱいありますから、最初に医師が患者さんを見たときに熱が主体であるという時には、まだ診断は付かないのです、お風邪なのか何なのか。その間に目が赤いとか、唇が赤いとか、それから一番多いのは首のリンパ腺が腫れてくるとか、そういうことのコンビネーションが出てくる、それから体に赤い発疹が出るとか、手足が赤く腫れてくるとか、そういうのが大体、熱が出てから4ないし5病日あたりで大体川崎病の主要症状がそろそろ。ですから最初から主要症状が揃うというケースは少ないのです。だから熱が出て4,5日後に他の症状が出てきてそのときに始めて、これは川崎病の疑いが強いとか、あるいは川崎病だと云えるようになるわけです。ですからそういうプロセスはどうしてもあるわけで、初めから主要症状が出てきてこれは川崎病だというケースは非常に少ない、全くないことはありませんが。

(阿部) : ただ、黒田先生が言われるように、その前のところで、たとえば点滴をやるとか、あるいは抗生物質を入れるとかで抑えられるようなものではないと言うことですね。

(川崎) : 抗生物質は、殆どの場合使われてしまうのですね。お熱が出て、首のリンパ腺が腫れたりすると、殆ど最初に行った病院の先生が抗

生物質を使ってしまう。その抗生物質で modify されるということは有るかも知れません。だから日本の医療というのは抗生物質を何でも使ってしまうというところに問題があるのですが、薬を使わないで、**natural history** だけで成り立っている症例がどれだけあるかということなかなか難しいのですね。ほとんど病院に来た時点で、抗生物質が使われている。そこが一つの大きな問題点です。熱が出てもジーっと診ているという先生は少ないです。

(尾内) : ガンマグロブリン治療が何故効くのかということもまだ解明されていないと思いますが、阿部先生がなさっているマイクロアレイの遺伝子発現解析からはその辺について見えてきたことというのはあるんでしょうか？

(阿部) : ガンマグロブリン治療のあとでは非常に多くの遺伝子の発現が抑制されます。なかでも、モノサイトとか好中球とか、免疫の初期反応に関わる細胞の遺伝子発現が主に抑制されることが分かってきました。ガンマグロブリン治療が直接相手にしている細胞が何かということが一番知りたいわけで、それを今後明らかにしていくことが大事なポイントかなと思っています。

(黒田) : 他の免疫疾患と川崎病の共通点や相違点は遺伝子発現解析などで明らかになっているのでしょうか？

(阿部) : そうですね、例えば EB ウイルス感染や化膿性リンパ節炎の患者さんと比べてみたことはあります。遺伝子発現のパターンでいうと、ウイルス感染よりは細菌感染、とくにトキシックショック症候群のパターンが川崎病により近いようです。自己免疫疾患のなかでは、全身性エリテマトーデスなどはインターフェロン系統が強いのですが、川崎病ではそういう

ことはなく、むしろ若年性特発性関節炎のような強い炎症を特徴とする疾患に似ています。

(水谷): 仮に、感染症が川崎病の原因だとして、それも一種類ではないのだとすると、AでもBでもCでもいいとして、そこに遺伝的な素因があって川崎病になったとします。例えばAという感染症に罹り川崎病を発病した子が、その後にはBもCも罹ると仮定すると、もっと再発率は上がりそうな気がします。もともとが仮定の話なので申し訳ないのですけれども、....

(尾内): agent がありふれたものであるという見方があるのですけれども、まだ、それが何であるのかは分っていないのです。それが分ったときに考えようかなと思っています。(笑い)

(水谷): そうするとですね、再発率から考えると、病原微生物はある程度単一なのかと、抗体が出来るから再発率が低いと。一般論としてこうなるのではないかなと思います。

(尾内): 患者さんの圧倒的多数を占めるメジャーな agent とエルシニアの様なマイナーな agent があってそれぞれに対する感受性にはある部分共通で、またある部分 agent 特異的な遺伝子多型が関係しているのかもしれませんが。再発するケースはマイナーな agent に対する宿主側の特殊な要因が必要だということはあるかもしれないと思っています。

(川崎): 今言われたエルシニア・スードトゥベルクローシスというのと川崎病とは何か関連があるのか。エルシニア感染症と、川崎病は別のものであるのか、類似性があるのかということもわかっていない。エルシニア・スードトゥベルクローシスというのは、特に岡山の地域にあって、東京からはほとんどその報告はないんです。

(黒田): エルシニア・スードトゥベルクローシス

とエンテロコリチカとで、食中毒の発生に地域差が有るかもしれないと疑われています。

(川崎): 川崎病の臨床症状を呈したエルシニア・エンテロコリチカが出たという報告はないのです。スードトゥベルクローシスが圧倒的なのです。その辺が、本当に関係があるのか無いか。

(阿部): 手前味噌で言うと、スードトゥベルクローシスはスーパー抗原を持っています。

(川崎): エンテロコリチカは持っていないのですか?

(阿部): 持っていないのです。

(川崎): その辺に、謎解きの何かがあるかもわからない。

(尾内): エルシニアも川崎病の症状なのですよ?

(川崎): そうなのです。莓舌とか。

(阿部): (莓舌といえば溶連菌感染症ですが) 溶連菌は色んなスーパー抗原を持っていますので、おそらくどの菌も川崎病のような症状と結びつく可能性をもっているのではないのでしょうか。

(川崎): それとか猩紅熱ですね。あれは莓舌が一つの特徴なのですね。川崎病もおなじで、病態のプロセスなど共通なところがあります。

(水谷): 猩紅熱は川崎病の出現にとってかわっていますね。東大病院の渋谷先生の発表によれば、東大病院のカルテで川崎病は 1950 年くらいまでさかのぼることができます。そのころから川崎病が出現したとするとやはり川崎病の原因というのは、何かの環境か病原体が外から関与したと考えるのが良さそうですね。黒田先生如何ですか。

(黒田): 一般的な外的環境・要因も発病に大きく貢献していると考えています。われわれ感染

症研究所の立場としては、病原体の存在を仮定して、それを見つけないかという気持ちです。



(水谷) : 私たちは3年間川崎病の研究をさせて頂いているのですが、1年目はですね、ウイルスからスタートしました。つまり、原因をウイルスに求めるということでスタートしました。「ウイルス」というのとそれから「網羅的」というのがキーワードした。初年度は感染病理部の片野晴隆先生、その年の終わり頃からゲノム解析センターの黒田先生と関塚剛史先生に参画して頂いて、そのころからウイルスだけではなく細菌も何もかもひっくるめて解析するという方にシフトしていきました。どうしてウイルスだけではだめかという、片野先生は164種類のウイルスを一度に検出するシステムをお持ちなのですが、患者さんを何例か検査して頂いたのですが、どうしても、これというウイルスが見つからないのです。意外に川崎病の患者さんからウイルスがあまり出てこない。共通して出てくるのはいつも、内在性のレトロウイルスとTTVだけです。それ以外に既知のウイルスとして共通するものは存在しないということがわかってきましたので、黒田先生に入って頂くということになりました。黒田先生には細菌学の専門という立場と、次世代型シーケンサーを使って遺伝子を網羅的に見ていくというアプローチで参画して頂きました。ウイルスに関してですが、ウイルス説肯定派と否定派の先生に分かれると思います。否定派の先生は川崎病ではインターフェロンがあまり上がらないことが根拠のひとつになっていると思われま

(小川) : 遅くなりました。

(川崎) : いえ、いえ。お忙しいところをご苦勞様です。もう、はじめさせて頂いてはいますが、尾内先生、阿部先生、水谷先生、それから黒田先生、皆さんそれぞれの立場から発言されております。小川先生のお考えもぜひお聞かせください。

(小川) : 本日は皆様からの病因論に関するお話しを拝聴し、勉強させて頂きます。

(水谷) ほとんどの人が感染しているウイルスでインターフェロンの上昇しないものは、TTVくらいではないでしょうか？感染初期はわかりませんが、だからといってすぐこれが川崎病の原因だということは絶対言えないのですが、可能性だけは求めていこうと今のところは考えています。話を研究体制に戻して、我々の網羅的解析はウイルスと細菌の核酸、それと昨年度から横浜市大の森先生らと共同で蛋白質の解析です。感染研と横浜市大で同じ検体について、核酸とタンパク質を同時に解析していき、共通した部分があればそこから病因論を論じようと思っています。細菌については黒田先生からお願いします。

(黒田) : 私は、学生の頃から今でも黄色ブドウ球菌の研究をしています。博士課程の学生の頃ですが、当時の小児科・教授から川崎病研究を手伝って欲しかったかと相談がありました。もちろん、私にではなく、指導教官にです。当時、スーパー抗原が絶頂期だったので、川崎病に特徴的なTCR $\nu\beta$ サブセットに相関するブドウ球菌の新規スーパー抗原が存在するのだろう…と想定していました。結局、共同研究はしなかったのですが、ずっと頭の中であって、筑波大学・講師の時も授業・実習では結核と連鎖球菌に付随して川崎病を取り上げてきました。感染症の授業ですが、病因が確定していない病気が

あることを知って貰いたくて。その後、感染研に赴任して1年後になります。水谷先生と一緒にやらないかというお話があり、非常にびっくりというか嬉しいお話でした。自分に何か出来るのが有るだろう、だから今まで頭から離れなかったのだと。水谷先生からお話しを頂いた時期と、次世代シーケンサーという解析技術が熟した時期と重なった事も何かの引き合わせだと思います。私が今使っている手法というのは、ありとあらゆる検体の中の DNA を全部解読することが出来ます。その中に何かがあれば、仮に病原体が在れば、解読して患者さんの検体に潜んでいる共通項を見つけることができるかもしれません。まず手始めとして、原発巣として最も可能性のある咽頭拭い液からヒトゲノム配列を含む DNA を丸ごと解読しました。実際、*Corynebacterium* 属、*Neisseria* 属などの常在細菌が多数検出され、病原体候補として何を取り上げて良いのか分からなくなるほど細菌だらけの解読状況でした。まるで海岸で無くした指輪を探すようなものです。川崎病は全身性の炎症性疾患ですから、血中に病原体候補の痕跡なら残っているかもしれないし、もともと無菌的ですから始発材料としてより好ましいと考えました。解読してみると、患者さんの血清からあれもこれもと色々な腸内細菌群の配列が出てきて、正直、困ったというか、コンタミネーションも含め何が原因なのか、もしかしたらこれが本当なのか半信半疑でした。

(川崎) : 川崎病の患者さんからですか。

(黒田) : はい。エンドトキシンやプロカルシトニンが血中から優位な濃度で検出されるとの報告があることから、菌血症に近い症状になっていることが推測されます。ただ、血液培養で細菌が検出されることはほとんどないよう

です。腸内細菌が血中に流入したのか、咽頭の常在菌が流入したのか定かではありませんが、網羅解読で検出された菌種は主に腸内細菌叢として分離されますし、その分離頻度は健常者の便の存在比に近いものでした。他に皮膚常在菌も検出されるため、どの時点で存在していたのか、つまり、血中ではなく採血から解読までの過程におけるコンタミネーションも考慮しなければいけません。

(川崎) : それは採血した後の処理の仕方でしょうね。



(黒田) : その問題も多分に有るかもしれませんが、ただ皮膚常在菌が混入したり、保存不備による可能性も否定できません。何件か川崎病とは異なる症例の

網羅解読も行っていますが、皮膚常在菌は検出されるものの、腸内細菌群全般の配列が検出されることはないようです。腸内細菌群の検出が正しいと仮定すれば、川崎病患者さんのような全身性の炎症を伴うことによって全体的な粘膜の透過性が亢進し、結果、どこからでも細菌を含めた病因物質が血中に流入することはあり得ると考えています。

(川崎) : 今まで何例ぐらいありましたか。症例数は。

(黒田) : 咽頭拭い液を 2 検体、血清を 11 検体、リンパ節を 1 検体です。

(阿部) : 同年齢くらいの健常児の血液ではどうなのか、是非とも知りたいところですね。大変な仕事ですから、やってくださいというのも恐縮なんです(笑)。

(水谷) : 健常児の血液はまだあまり集まっていませんので、

(阿部) : 川崎病だけではなくて他の熱性疾患でも、同定の難しい病原体を網羅的なスクリーニングで調べようという研究が盛んになっていますね。次世代シーケンサーのような発明はまさにうってつけの機器だと思います。少し前まではやはり、マイクロアレイでもそういう網羅的スクリーニングをやって、いくつか成果を挙げていますね。

(水谷) : ウイルスのチップでは **Virochip** が有名ですが、昨年の台湾の国際学会で少なくとも 2 グループは使っていました。しかし、やはり川崎病の患者さんからは意外なほどにウイルスは検出されていませんでした。

(川崎) : 台湾で川崎病の患者さんからですか？

(水谷) : 両方ともアメリカのグループで、おそらくアメリカの患者さんと思われれます。この **Virochip** を使う予定は今のところありませんが、私たちはもっと網羅的な解析方法をおこなっております。現在、多くの施設から検体を頂いておりますので、順次解析していく予定です。

(川崎) : 小川先生のところなどは、川崎病の患者は年間どのくらい入ってきますか？



(小川) : 私の所は **fresh** な患者さんは少ないですが、他に附属病院が 3 つ有りそれらを合計すると年間 150 例~200 例位と思います。都内では清瀬小児病院が

多いのではないのでしょうか。

(川崎) : 関連病院だけでもそんなに患者さんがいるのだとすると、検体を頂く上においては、有力ではないかと。

(小川) : 先日伺った話ですが九州大学の原先生の所で、高率に血管炎を惹起することが出来る **アニマルモデル** が完成したとのことですが。この様な

血管炎モデルを使うことによって病態の解明の一助になることが期待されます。

(川崎) : あの **アニマルモデル** というのは、ナチュラルなのとは違って相当強制的に蛋白を大量にいろいろ入れたりするわけで、これを臨床の現場に当てはめるのは、ちょっと無理があるのではないかなと、いつも思っているのですが、先生、どうでしょうか。

(小川) : 仰る通りと思います。 **アニマルモデル** は **アニマルモデル** でしかなく、川崎病の血管炎との間には **discrepancy** があります。しかし、血管炎の形成機序、さらに血管炎に伴い惹起される諸病態の解明には大いに役立つと思います。

(阿部) : 正直に言うと怒られてしまいますが(笑)、やっぱり無理がありますね。大量にやるのは、実際のヒトでの病態とはやはり違うと思います。でも、モデルとして、そういう良い例があるということは参考になるし、研究が進むと思いますね。とくにノックアウトマウスを使った実験ができるのは大きいと思います。

(尾内) : ごく最近トロントのグループから **MMP9** の活性を抑えるとマウスモデルの症状を軽くすることが出来る、というレポートがありましたね。

(阿部) : テトラサイクリン系の抗生物質ですね。

(尾内) : それをモデルにラットやラビットでも同じことが起こるとなると、川崎病に近づいてくるように思いますけれども。

(水谷) : マウスの実験では、川崎病様症状を起こしやすいマウスの系統と起こしにくいマウスの系統があるのでしょうか？

(阿部) : 東邦大学の高橋先生のところで、カンジダ由来の抗原を使ってかなり詳しく調べておられますが、やはり系統差があるようです。

(尾内) : 我々は現在動物を使った実験は行って

いませんが、川崎病感受性遺伝子についての遺伝子改変マウス等に冠動脈炎を惹起するこれらの菌体成分なりを与えるとどうなのか、という点は興味があります。

(水谷) : ちょっとよろしいですか。川崎病は10月に少ないという現象がありますが...

(小川) : 多いのは初冬から春先にかけて、特に12月、1月に多いと感じています。

(川崎) : この病気は大体9月、10月は少ないのです。昔から「柿の実が赤くなると、医者顔が青くなる」と言いましたが、(笑い)。

(水谷) : 北海道でも10月に少ないのですね。北海道に15年くらい住んでいたのですが、気候は本州で言う冬なんです、九州のほうはどうかというとき、夏を残していますね。ずいぶんと気候が違うのですが、それでも、統計上から言うとどの地域であっても10月に少ない。その辺に何か病因論のヒントがあるのではないかと考えてしまいます。

(黒田) : 標準時に例えると北海道で太陽が沈んでも沖縄では夕日が見えるように、太陽の位置が違うのに時刻は一緒ですよ？ なにか国全体で行う施策と関係有るのでしょうか？ そうであれば、北海道も沖縄も関係ないでしょうから。

(阿部) : 以前の大流行のときにはそのような時間と空間を追っての流行波もありました。

(川崎) : 3回確かに流行があったんですよ。それが、ぴたっと、無くなってしまったんですね。ただこれも、毎年罹る患者さんは増えているんですね。明らかにその時は流行と感じましたので、どうしても何か感染症、感染のtriggerになっているのが何かある、僕なんかの体験からでは、そう思ってしまうんですね。

(小川) : 今までに多くの病因論に対する議論がなされてきました。大変複雑な病因論を抱えた

この疾患を川崎先生は大変 simple に纏められ一つの症候群になさいました。先生がご提案なさった当初は、病因論も大変 simple なものと皆思っていたのではないのでしょうか。現在までの所、感染症として宜しいでしょうとの点については大方 consensus が得られているように思います。大流行した年に、沖縄の離島で大々的に疫学調査が行われ、特定地域に始まって、周辺に波及していくことが解り、感染の関与が大きくクローズアップされました。

(川崎) : person to person transmission というのは無いのですね。

(小川) : 感染は否定できないと思いますが、単純な感染では解決できないと思います。以前は、川崎病の患者さんが他の疾患をもつ患者さんと同部屋で入院していたことは珍しいことではなかったと思います。私も含め、川崎病の院内感染を経験された方はいらっしやらないのではないかと思います。

(川崎) : 熱の出ているお子さんでも、昔は大部屋で一緒でしたが、人から人に感染するというのは無いんです。

(水谷) : 何か trigger は必ずあるのでしょうか。

(阿部) : 一週間ぐらい前の状態がわかれば、分析して、何か掴めるかも、---

(川崎) : それは目の付け所としては大変いいでしょうね。でも難しいでしょうね、前のことは。

(小川) : retrospective には無理かも知れませんが、これから prospective な study を組んでやれば可能なことだと思います。また、血小板の寿命は約1週間ですので、血小板の遺伝子トランスクリプトを解析することで約1週間前までに遡った個体の遺伝子発現情報を分析することも重要と考えます。

(川崎) : 病気そのものはきわめてシンプルな臨

床像をしています。

(小川) : 非常に **complicate** された疾患を川崎先生は **simple** にお纏めになられたと言うことは、余人に出来ることではなく、改めて川崎先生の偉大さに敬服申し上げる次第です。

(川崎) : 初めはこんなに複雑なものとは思いませんでしたので、日赤のような患者さんの多い病院で、今までに経験したことのない **symptom complex** をもっているということに、非常に興味を持ちまして、それまでにいっぱい患者さんを体験していたから、最初の患者にぶつかったときに、どうも違うと。だけれど 1 例では何も言えないものですから、それが 1 年後に全く同じ症状のお子さんをみて、同じものが 2 例この世に存在すると、強く印象にのこったのですね、そしてその後数ヶ月の間に全部で 7 例ありました。それで発表したのですが。

(小川) : この間、関東川崎病研究会に NTT 関東の渋谷先生をお呼びして、川崎病に関する東大の古い資料の調査結果を直接伺う機会を得ました。渋谷先生のお話ですとやはり昭和 25 年ごろを境に認められるようになったとのことで、戦前には明らかな症例は存在しなかったとのことでした。従って、戦後の日本で大きく変わった点にもう一度注目して見る必要があると思います。例えば、予防接種、食事の欧米化、粉ミルク、環境因子としては排気ガスを含む大気汚染などが上げられると思います。

(川崎) : 昭和 25 年というと敗戦後 5 年ですから、たまたま僕は日赤医療センターに入ったのが、昭和 25 年ですが、僕にとってはエポックメイキングな年ではありますね。

(尾内) : 自治医大の中村先生がお書きになっていたのですが南北に分断された朝鮮半島の疫学は大変重要ですね。北朝鮮と韓国は人種的に

は同一ですが、衛生・栄養状態などの面ではかなり違いますから。

(小川) : 先程も言いましたように、戦後の日本に於ける食糧事情は大きく様変わりしました。特に、粉ミルクが川崎病に与えている影響はないか最近興味を持っています。人体の免疫能を考える上で、肺も重要ですが、腸管も大いに免疫に関与しています。本日奇しくも、黒田先生から血清の網羅的解読で細菌が検出されたが菌体そのものではなく、DNA のみであったとの話を伺いました。また、菌種は主に腸内細菌叢として分離されているようで、何か腸内細菌叢が病因論として関わっているのではないかと感じました。母乳栄養児とミルク栄養児では当然腸内細菌叢は違ってきます。ミルク栄養児に川崎病発症が多いかどうか、私は知りませんが、その様な論文を読んだこともありませんが、今後注目してみたい気がします。

(黒田) : 母乳とミルクとでは発症に因果関係が認められないと聞いたことありますが、やはり母乳保育のほうが子供にとって健康上良いでしょうね。

(水谷) : 母乳を飲んでいる子供のほうが明らかに強いですね。

(小川) : また、予防接種が始まったのも、戦後ですね。そのこともどうでしょうか。

(黒田) : 私の知人がムンプス感染時にワクチン接種して特発性血小板減少性紫斑病を発症しました。難病指定ですので、特有の原因は掴めていないわけですが、発症における個人の遺伝特性と外的要因が織りなした結果なのかもしれません。そう言う意味で、全般的な免疫能を亢進するワクチン接種も一つの外的要因と想定できるのでしょうか？

(小川) : 昔は安定剤として水銀が結構使われて

いましたね。現在もインフルエンザワクチンの一部などには混在しています。水銀の影響はどうでしょうか。

(尾内)：予防接種に関しても先ほどの南北朝鮮ではかなり違うのではないのでしょうか。

(川崎)：韓国なんかと一度ジョイント研究してみるということで、やってみるのもいいですね。

(小川)：外国との共同研究を考えていく必要が有ると思います。小児循環器の分野では中国、韓国、日本の3カ国で3カ国フォーラムと言う学術集会を立ち上げ、各国持ち回りで毎年開催しています。今年は9月に北京で開催されます。また、現在、日本小児循環器学会とヨーロッパ小児循環器学会(AEPC)との間で学術連携を深めていく話が進行しています。先日のアソブの会議でも共同研究の話が出ましたが、AEPC側から川崎病についての共同研究をやりたい旨の要望が出されました。川崎病に対する関心の高さに驚かされました。次回の川崎病国際シンポジウムは佐地先生が会長を務められ日本で開催されますが、この様な場を活用して、世界各国、各地域との共同研究を含む連携が生まれれば素晴らしいことと思います。

(川崎)：というわけで、今日はお忙しい中、お集まりいただいて有難うございました。この問題はこれからも一つ、共同で、ぜひ、追求して頂きたいと思います。今日は本当に有難うございました。



(注釈：水谷先生に伺いました。)

SNP：(スニップ：Single Nucleotide Polymorphism、一塩基多型)は個人間における遺伝子の違いを意味します。SNPは数百から千塩基に一個の割合いで存在し、ヒトの全ゲノム中には300万～1000万個所もあると考えられています。このSNPが、病気の罹りやすさや薬の効きやすさなどで個人差があることと関連していると考えられています。

ITPKC：(Inositol 1,4,5-trisphosphate 3 kinase C)が作るたんぱく質は免疫細胞の活性を抑えると考えられています。ITPKCの特定の型をもつひとは過剰な免疫反応が起きて川崎病の発症や重症化につながる可能性があることを尾内先生は発表されました。

ニュースレターNo.18をお届けいたします。
ご意見ご感想をお寄せください

川崎病 HP(<http://www.kawasaki-disease.org/index2.html>)でもお読みいただけます。

Japan Kawasaki Disease Research Center

事務局から

【センター日報】

- 平成 21 年 5 月 8 日 平成 21 年度第 1 回理事会開催 6:00pm～（於:当センター）
平成 21 年 6 月 6 日 平成 21 年度第 2 回理事会開催 12:30pm～（於:東京 YWCA）
平成 21 年 6 月 6 日 平成 21 年度総会と研究報告会および懇親会開催（於:東京 YWCA）1:00pm
各年度の事業報告及び会計報告、次年度の事業計画及び予算計画は総会議事録と共に
当センターでいつでも閲覧できますので、お気軽にお立ち寄りください。
平成 21 年 10 月 30 日 平成 21 年度（財）生存科学研究所川崎病研究会・平成 21 年度第 3 回特
定非営利活動法人日本川崎病研究センター理事会合同会議開催予定 5:00（於:生存科学研究所）
平成 22 年 3 月 19 日 平成 21 年度第 4 回理事会開催予定（於:当センター）

【特定非営利活動法人日本川崎病研究センター会員総数 278】平成 21 年 7 月末現在
[正会員：107 名、3 法人、4 任意団体]：[賛助会員：160 名、3 法人、1 任意団体]

【研究会・講演会】

- ★ 第 9 回北海道川崎病研究会 平成 21 年 9 月 26 日（土）14:30～ 於:KKR 札幌
代表世話人:濱田勇先生（札幌徳洲会病院小児科）
- ★ 第 29 回日本川崎病学会 平成 21 年 10 月 16-17 日（金・土）於:ホテル ルブラ王山
会長:岩佐充二先生（名古屋第二赤十字病院小児科）
- ★ 第 25 回関東川崎病研究会 平成 21 年 11 月 28 日（土）13:00～ 於:日赤医療センター
事務局代表:今田義夫先生（日赤医療センター小児科）
- ★ 第 34 回近畿川崎病研究会 平成 22 年 3 月 13 日（土）13:00～ 於:テイジンホール
会長:三谷義英先生（三重大学大学院医学系研究科小児科）
- ★ 第 30 回東海川崎病研究会 平成 22 年 6 月 12 日（土）14:30～ 於:愛知県医師会館
地下 1 階「健康教育講堂」 当番世話人:武田紹先生（聖隷浜松病院小児科）
- ★ 「川崎病の子供を持つ親の会」問い合わせ先： Tel:044-977-8451 浅井 満

新会員募集にご協力ください!!!

正会員 年会費 20,000 円

賛助会員 年会費 5,000 円

【川崎病に関するご相談】

当センターでは、川崎富作理事長が川崎病に関するご相談を受けております(無料)。お電話お手紙、Fax 等でご相談をお寄せください。 月曜日～金曜日(木曜日を除く)：午後 2 時～午後 4 時

特定非営利活動法人日本川崎病研究センター
〒101-041 東京都千代田区神田須田町 1-1-1 久保キクビル 6 階
Tel:03-5256-1121 Fax:03-5256-1124

日本川崎病研究センターニュースレター

(No.1) 2001.1.1

発行：特定非営利活動法人 日本川崎病研究センター