

日本川崎病研究センターニュースレター

(No.23) 2012. 1. 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

新年おめでとうございます。会員の皆様には今年も良い一年をお過しなされることをお祈り申し上げます。

それにしても昨年は東北の大災害を始めとして、政治の不安定、景気の底冷えなど落ち着いたの無い年でした。しかしその一方で、11月に国賓として来日したブータン国王夫妻は一服の清涼剤のような印象を与えてくれました。彼等の優しさや心遣いは、ほんの少し前まで日本人にとって当たり前であったのではないのでしょうか。国王夫妻の振舞いに郷愁を感じたからなのかもしれません。今思えば、優しさや細かい心遣いとか勿体ないという気持ちは金銭至上主義のような1970年代のバブル時代から急激に低下してきたように感じます。

しかし、何が幸いするのか分かりません。今回の大災害を受けた方々が様々な形で本来日本人も持っていた優しさや心遣いとか人情を感じさせる場面にしばしばあいました。私が感激したのは、災害地に応援に来たアメリカの兵隊に、あるお婆さんが大変なときに来ていただいて有難いが、お礼をするものがこれしかないと言って、おせんべいを一枚あげたということでした。このことはNew York Timesでも取り上げられ、「自分が大変な時に感謝の気持ちを忘れな人達」として紹介され話題を呼んだと云

われています。これが「日本人力」でしょう。災害を受けた人々からこの「日本人力」を感じさせていただいたことが大切だと思うのです。昔から根付いていた“日本の無形の文化”として潜在していたものが、顕在化したと云えましょう。今ならまだ日本人は大丈夫と思った次第です。改めて”頑張ろう日本”と云いたいと思います。

ところで、川崎病の原因はまだ分かりません。誠に残念です。本センターでは、これまでの膨大な疫学調査の結果から、本症の原因に微生物が大きく関与しているとの推定のもとにウイルス、細菌などを種々な方面から検討して頂いてきています。個々の研究者の努力には頭が下がる思いがあります。これまでの研究では、サイトカインの動態や遺伝子学的な面からもう一步の所まで来ているように感じるのですが、象の一部をさすっているだけなのではないでしょうか、確信にいたっておりません。可能ならば日本人の行った研究で原因を掴まえてくれることを望んでいます、それこそ”頑張ろう日本”と叫びたい思いです。

そこで、今年は方向を少し変えてみて、極めて一般的な微生物ですが、これまで殆ど省みられることの無かった真菌の成分を検討して貰うことにいたしました。これは、1970年代から村田久雄先生（元東邦大学公衆衛生学）が川崎病の患者さんの糞便から得た *Candida albicans* を用いてマウスの冠状動脈炎ばかりでなく、様々な点から川崎

病の動物モデルとして検討されてきた研究です。その後、大野尚仁教授（東薬大免疫）が先に進め、動脈炎の発生率が増したことで実験しやすくなり、村田先生の時代から病理学的な研究を続けている高橋啓教授（東邦大学大橋病理）達を始めとし、最近では幾つかの大学でも別の角度からこの実験を行っています。このような背景を見て共同研究の形で研究の促進を依頼しました。先般この実験系に携わっている先生方にお集まり頂き勉強会を開催し、村田先生にこのような研究を始めたいきさつを解説して頂き、大野、高橋先生のほか濱岡教授（京都府医大）、小川教授（日医大）にこれまでの研究とこれからの研究の進め方などをお聞きしました。

真菌のように高等微生物は分類やその性質が菌株ごとにより異なることから、地味な研究領域で、あまり注目が払われない傾向がありますが、この実験が川崎病とどのような関係にあるか、また川崎病の原因と考えられないか、考えられるならばどのような方法で攻めていけば良いかを検討して貰うつもりでいます。是非とも会員諸氏の応援をお願いする次第です。

国際川崎病シンポジウム（於京都、会長・東邦大佐地教授）が目前に迫ってきました。2月の京都市は寒いと思いますが、この数年の本症に関する内・外の研究の進歩を知るには最も良い機会です。奮ってご参加いただければ幸いです。（当センター理事長）

川崎病の病原因子としての真菌

高橋 啓

新年明けましておめでとうございます。本年もどうぞよろしくお願い申し上げます。

この度、日本川崎病研究センター平成23年度研究課題に「川崎病発症における真菌由来病原体関連分子パターン(PAMPs)の関与について」を採用して戴きました。これまで川崎病の原因としてウイルスや細菌などが考えられ、これらの関与を証明するために多くの努力が払われてきました。しかしながら、とても残念なことに有力候補の発見には至っていません。本研究では、少々大胆に、これまで川崎病の原因候補として注目されることがほとんどなかった真菌のひとつであるカンジダの可能性について検討します。1979年、村田久雄先生らは川崎病患者さんの糞便から分離したカンジダ・アルビカンスというカビ(真菌)を培養し、その菌体から得た成分をマウスに接種すると冠状動脈をはじめとする全身の血管にマクロファージや線維芽細胞を主体とした炎症が惹起されることを報告しました。血管炎の組織像や病変の分布は川崎病と良く似ており川崎病の疾患モデルとしての評価を受けています。自然発症する血管炎の疾患モデルはいくつかあるものの、動物に起炎物質を投与することで血管炎が引き起こされる血管炎誘発モデルはその数が少なく、特に冠状動脈や腎動脈などに炎症が発生する動物モデルはとても少ないといわざるを得ません。このモデルを用いたこれまでの検討では、カンジダ由来物質をマウスに注射すると速やかにTNF- α やIL-6などの炎症性サイトカインが上昇すること、マウスの種類により血管炎の発生頻度が異なる

ニュースレターNo.23をお届けいたします。
ご意見ご感想をお寄せ下さい。

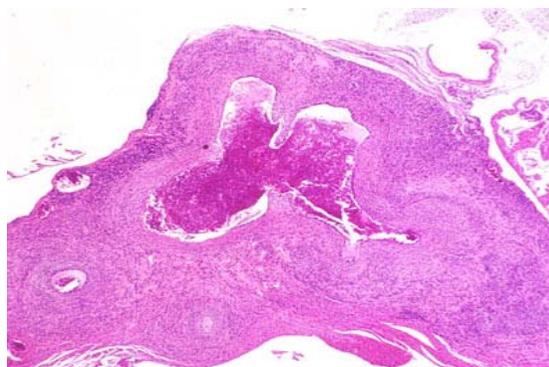
Japan Kawasaki Disease Research Center

り血管炎発生には遺伝的要因が関与することなどが明らかになっています。さらに、川崎病治療として広く用いられている免疫グロブリンや抗TNF- α 製剤をこのモデルに投与すると血管炎の発生は有意に抑制されることも確認しています。この他にも本モデルの特徴について様々な報告がなされていますが、日常的に広く存在するありふれた微生物の一つであるカンジダの菌体の中に少なくともマウスに対して血管炎をはじめとする炎症を引き起こす活性物質が存在していることは明らかです。病原微生物はヒトには存在しない微生物特有な物質を有しており、ヒトにとってこれらの物質は微生物を排除する際の絶好の標的になります。この微生物に特有な物質を“病原体関連分子パターン(PAMPs)”と呼びます。本動物モデルで観察される血管炎発生の仕組み、症状や合併病変を細かく解析し、川崎病患者さんにおけるそれらと注意深く比較検討することにより、カンジダ由来のPAMPsが川崎病発症にどのように関わっているのか検討してみたいと思っています。

研究には、私達の施設に加えカンジダの菌体成分を用いて既に研究を開始されている3施設に参加して戴きました。まず、血管炎を惹起させるためのカンジダ菌体成分を私達はCAWSと呼んでいます。このCAWSを生成・供給して下さっている東京薬科大学大野尚仁先生のグループです。大野先生のグループには免疫学の立場から本物質の有する生物活性について *in vitro*, *in vivo* 両面で広く検討を加えて戴きます。次いで、京都府立医科大学濱岡建城先生のグループです。このグループは本血管炎誘発モデルの血清中で増加する自己抗体を見出

しました。血管炎発生と関連が深いと推測されるこの抗体が認識する分子の同定など病態生化学的役割を明らかにすると共に、川崎病患者さんの中に同様の抗体が存在するかを検討して戴ける予定です。第3は日本医科大学小川俊一先生のグループです。本実験モデルの末梢血、組織における遺伝子発現プロファイリングを行い、血管炎発生に至る過程を明らかにし川崎病との異同について検討して戴きます。最後に、私達のグループは血管炎誘発モデルで観察される血管炎以外の症状、つまり、本モデルでは発熱やリンパ節の腫脹、皮膚症状など川崎病と共通する症状がみられるかを検証します。また、カンジダが常在する臓器として第1に想定されるのは消化管でしょう。CAWSを経口的に与えた際にも血管炎が発生するかという点についても試してみたいと思っています。

期間は限られていますが、“チーム真菌”一丸となって、川崎病病原因子としてのカンジダの可能性について検討したいと考えています。(東邦大学医療センター大橋病院 病理診断科)



(写真：高橋 啓 先生 ご提供)

川崎病とその実験モデル動物

大國壽士

川崎病の病因に関しては、詳細な疫学的検討から、何らかの感染因子を基盤として発症するであろうことが示唆され、これまでに感染性病原因子として多くの報告がなされてきました（表1）が、その証拠は明確でなく、発症に与る病原因子はなお明らかになっていません。

本症では病変組織に感染因子を直接証明することができず、感染を基盤として惹起される疾患ではあっても、一般の感染症とは異なり、いわゆる Koch の 3 ないしは 4 原則を満たす感染症とは異なるように見えます。そして感染を基盤として発症するにしても、川崎病患児周辺の小児もまた同一の感染因子に暴露されている可能性があるにも関わらず、患児周辺から本症が特に多発する様相もありません。このことは宿主側の要因もまたその発症に関わっているであろうことを示唆しています。

一方、川崎病の類似モデル動物の作出を介して川崎病の病因を理解するための検討もなされてきました。

私共は以前に本症が細菌感染を基盤として起るとの想定の下に、細菌細胞壁に共通に存在する peptidoglycan (PG) をマウスに投与することにより、川崎病類似の心、血管病変が惹起されました。また、村田は川崎病患児の糞便から *Candida albicans* を分離し、この *C. albicans* に対する凝集値は対照の健常小児のそれより高いこと、分離菌数も対照群に比し多いこと、などから川崎病患児の糞便から分離されたこの *C. albicans* をマウスに投与し、川崎病の実験モデル動物の作出を試みました。その後、

直江らはこの川崎病患児から分離された *C. albicans* の全菌体ないしは細胞壁から抽出され多糖体成分 (β 1,6 結合のグルカンとマンナンに少量の蛋白を含む) をマウスに繰り返し投与し、川崎病に見られる血管病変と極めて類似した血管炎を見事に生起させ、その性状を詳細に検討しています。彼らは川崎病の病因として一先ず *C. albicans* の感染を考慮しているように見えます。しかし、従前報告された川崎病の病原因子としての A 群レンサ球菌に対する批判と同様に、*C. albicans* を病原因子として想定する場合には幾つかの考慮すべき問題点があるように思われます。一つは患児由来の *C. albicans* と対照患児ないしは健常児から分離される *C. albicans* 間での、多糖成分の組成やその結合様式に相違があるか。*C. albicans* はかなり古くから存在しているにも拘らず、何故、昭和 30 年代前後から川崎病が出現して来たのか。従来から存在していた *C. albicans* と川崎病患児から分離されるそれとの間に分子生物学的、分子遺伝学的な相違が存在するか、を明確にする必要があります。更には川崎病患児の口腔や糞便から、この特異的な *C. albicans* が対照群より頻度高く分離されるか、菌体多糖成分に対する抗体が患児血清中に高頻度に検出されるか、などその疫学的検討も必要でしょう。その相違はまた、他の真菌種や細菌種に存在するか否かも問題となります。また、*C. albicans* による血管炎の誘導にはマウスの系統間に相違があることが指摘されています。

一方、生体側には遺伝学的疾患感受性が存在する可能性があります。進化の過程で環境因子からの影響も含めて様々な遺

伝的変異が惹起され、その過程で川崎病に対する感受性が高まったとしても、昭和30年前後から急に発現してきた変異とは考え難く、川崎病患児の遺伝的な背景を健常児と比較、検討するは極めて重要ではありますが、その検討を介して病原因子に迫ることは難しいように思われます。川崎病が発見されて以来、四十数年が経過し、この間病原因子は不明のまま残されておりますが、患児や対照群から分離された微生物を一つ一つ検討しながら潰して行く以外に原因究明の道はないかも知れません。

微生物ないしはその成分による川崎病のモデル動物の作出は、そのままヒトのそれに外挿は出来ないにしても、川崎病の病理形態学的な検討をする上で意義のある情報を提供しましょう。その意味では *C. albicans* のモデル動物の作出は極めて重要

であるように見えます。(保健科学 東日本総合研究所所長 日本医科大学名誉教授)

表：川崎病の病原因子として疑われた微生物

Group A <i>Streptococcus</i> (<i>S. pyogenes</i>)
Viridans group streptococci
<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Yersinia pseudotuberculosis</i>
<i>Propionibacterium acnes</i>
Gram-negative rods
<i>Candida albicans</i>
<i>Rickettsia</i> ap.
Epstein-Barr virus (EB virus)
Retrovirus
Tongue teno virus (TTV)

「親の会を想う」

細田有二

1982年、火の玉のようになった長男は川崎病と診断されました。「難病の川崎病」と週刊誌で報道され暗渠に突き落とされる思いでした。少しでもすがるものを求める思いで川崎病に関する情報を漁りましたが、どこにも何もありませんでした。保健所にさえ川崎病に関する情報は皆無だったので。そんな折、朝日新聞紙上に浅井、江種両氏が「川崎病の子供をもつ親の会」を立ち上げる記事が掲載され、すぐに飛びつき会に参加しました。

「突然死を招く川崎病」「川崎病を苦しめる親子心中」などセンセーショナルな報道記事が氾濫しました。各地の小児科病棟は川崎病児であふれかえっていました。そして1986年の第二次大流行。もはや川崎病を耳にしない親はいないくらいになりました。私たちは川崎富作先生をはじめ川崎病専門医の方々から、川崎病が早期発見、正確な検査、適正な薬の使用が大事で決して恐れる病気ではないことを教えられました。なかでも冠動脈瘤の存否の確認が重要な要件であることを知りました。

私たちは、川崎病を正しく理解してもらうこと、親たちが結束して情報を交換し励まし合うことを会の目標にしました。その一端として全国各地の川崎病専門医を講師にお迎えし、各地で川崎病講演会を開きました。

初めて訪ねる講演会場は、必死の面持ちの親たちであふれかえていました。難病川崎病に取り込まれた子供をもつ親たちは、どのようなことも聞き逃すまいと真剣なまなざしで講師の話に耳を傾けました。そんな親たちの中から数人が手を挙げ、親の会の連絡会ができ上がっていききました。川崎病からわが子を救い出したいという熱い思いに駆られた親たちとは旧知の仲であったように結びつきは固くなっていききました。まさに川崎病が取り持った仲でした。

帰りの列車の中で私たちは講演会での親たちのまなざしを思い返ししながら自分たちはまるで興行主のようだねと語り合ったものです。

やがて会報「やまびこ通信」、双書、リーフレットの編集発行、全国の川崎病の子供をもつ親のアンケート調査の実施など、その活動を広げていきました。また川崎病専門医師や研究者の助力となるべく調査に協力する一方、全国講演会キャラバンを実施して全国の津々浦々まで情報を伝播し地域連絡会を立ち上げていきました。

川崎病の原因究明と撲滅は当初からの変わらぬ目標でしたが、その目標への到達は果たされていません。その間に川崎病に罹った子供たちは成長し、私たちの講演会でのテーマは、川崎病患者の就職、結婚、出産の領域に入っていきました。昨年第30回を迎えた親の会総会

では、成人した川崎病患者と、そんな子どもを見守ってきた母親の代表が貴重な体験談を披露しました。一方専門医による講演会はたった今川崎病にみまわれた子供を抱え、ワラにもすがる思いの親たちであふれました。30年前の状況と何も変わっていないのです。しかも巨大瘤を抱えた病児の親が散見され、川崎病の病態が異様な様相を呈していることを実感せざるを得なかったのです。

2010年に発表された第21回川崎病全国調査によりますと、2010年の罹患率が過去最高となってしまいました。1982年の大流行時より高い罹患率に震撼とする思いです。

果たして川崎病の原因究明はなされるのでしょうか。川崎病で巨大瘤を抱え乳幼児の時から将来の見えない人生を覚悟せざるを得ないのでしょうか。川崎病児は親となり、川崎病児の親である我々に残された時間に限りが見えてきました。

新年を迎えるに当たり、今年こそ一条の光が差し込んでくれることを祈るばかりです。(川崎病の子供をもつ親の会世話人)

川崎先生の古い写真が出てきました

(川崎病の子供をもつ親の会ご提供)



事務局から

【センター日報】

平成 23 年 5 月 6 日 平成 23 年度第 1 回理事会開催 6:00pm～（於:当センター）

平成 23 年 5 月 28 日 平成 23 年度第 2 回理事会開催 12:30pm～（於:エッサム神田）

平成 23 年 5 月 28 日 平成 23 年度総会と研究報告会（於:エッサム神田） 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 23 年 10 月 21 日 平成 23 年度（財）生存科学研究所川崎病研究会・平成 23 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 5:00（於:生存科学研究所）

平成 24 年 3 月 9 日 平成 23 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 280】平成 23 年 12 月末現在

[正会員：108 名、3 法人、5 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 10 回国際川崎病シンポジウム 平成 24 年 2 月 7-10 日 於:Hyatt Regency Kyoto
会長:佐地勉先生（東邦大学医療センター大森病院小児科）

★ 第 36 回近畿川崎病研究会 平成 24 年 3 月 10 日（土）13:00～ 於:テイジンホール
会長:寺口正之先生（中野こども病院）

★ 第 32 回東海川崎病研究会 平成 24 年 6 月 9 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:西原榮起先生（大垣市民病院小児科）

★ 第 29 回関東川崎病研究会 平成 24 年 6 月 16 日（土）15:00～ 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 13 回北海道川崎病研究会 平成 24 年 9 月 15 日（土）16:00～ 於:札幌 KKR ホテル
代表世話人:濱田勇先生（札幌徳洲会病院小児科）

★ 第 32 回日本川崎病学会 平成 24 年 10 月 12-13 日（金・土）於:品川インターシティーホール
会頭:小川俊一先生（日本医科大学小児科）

★ 「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。（電話相談：月曜日・水曜日：午後）

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

特定非営利活動法人

日本川崎病研究センター

〒101-0041 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