

小児科診療 UP-to-DATE

2014年12月17日放送

川崎病発症宿主因子、どこまで分かったの？

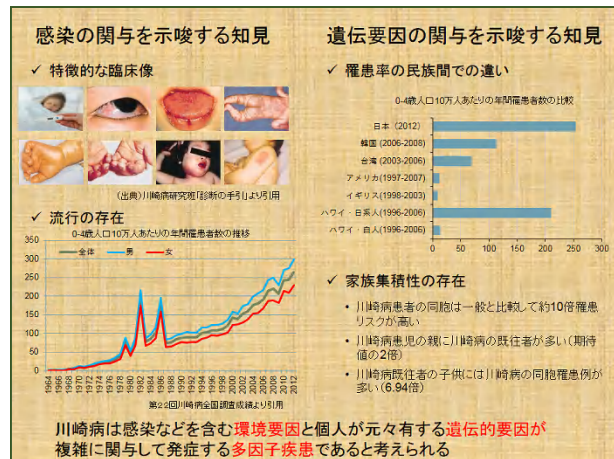
千葉大学大学院 公衆衛生学
准教授 尾内 善広

川崎病が1967年に日本の小児科医である川崎富作氏によって世界ではじめて報告されて以来45年以上が経過していますが、未だに原因は解明されていません。好発年齢や、発熱や発疹といった特徴的な臨床像に加え、流行や、季節性があるといった疫学的な知見から何らかの感染が発症に関与していると考えられていますが、残念ながら病原体の特定には至っていません。

その一方で、川崎病の発症には遺伝的要因が関与することを強く示唆する示す重要なデータがあります。まず第一に川崎病は日本人をはじめとした東アジアの民族に非常に多いことが挙げられます。日本では白人集団と比較すると10倍から20倍という世界で最も高い罹患率を有し、同じ東アジアの韓国、台湾がそれぞれ世界第2位、第3位であることから、一見川崎病が東アジア特有の風土病であるかのような印象を与えますが、ハワイでは、日系人および白人の罹患率が、それぞれ日本在住の日本人、米国本土在住の白人と同等であり、この罹患率の違いは気候や生活習慣も含めた地理的な要因によってもたらされたのではなく、民族と民族の間に元々存在する、すなわち遺伝的に規定された川崎病への罹患しやすさの違いによるものであることを物語っています。第二に川崎病には家族集積性が見られるということがあります。川崎病には同胞、すなわち兄弟、

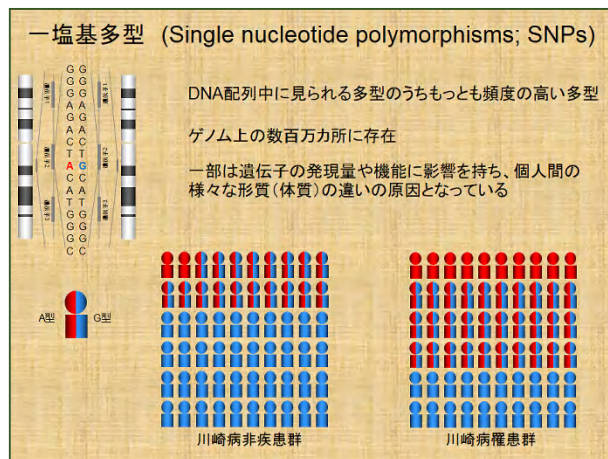
姉妹で川崎病に罹患するケースが多く、同胞の一人が川崎病に罹患した場合、もう一方が川崎病に罹患する確率は一般の場合と比較して約10倍程度高くなることが分かっています。また近年過去に川崎病に罹患した方が子を持つ親の世代となり、そのような方の子供が川崎病を発症するケースがやはり多いことや、その場合、同胞で罹患する頻度が高いことなどが報告されています。

このような臨床上、そして疫学上の知見から川崎病は感染などを含む環境要因と個人が元々有する遺伝的要因が複雑に関与して発症する多因子疾患であると考えられます。従って、川崎病の



病因を解明するためには、環境要因、遺伝要因双方の解明が不可欠であると言えます。

ヒトのゲノム配列上にはいくつかの種類が多型部位が存在することが知られています。そのうちもっとも数が多いのは、A、G、C、Tの4つの塩基で記された遺伝暗号がとことろ違う配列に置き換わったもので、一塩基多型もしくはエスエヌピー、SNP（スニップ）と呼んでいます。SNPはヒトのゲノム中に数百万個あることがわかっており、その一部は近傍の遺伝子の発現量や機能に対し影響を持ち、様々なヒト個人間の体質の違いを生むもととなっていると考えられています。そして川崎病を含む多因子疾患の遺伝的要因の多くは、単一の遺伝子の変異ではなく、複数の遺伝子の SNP によって形成されると考えられています。個々の SNP がもたらす影響は比較的小さく、それを有していると必ず病気を発症したり、逆に持っていないと病気にならない、というわけではありません。SNP と疾患との関連は患者群と非患者群という集団間での頻度の違いとして観察することができます。近年、ヒトゲノムの解読、詳細な SNP のマップ作成と、それらを大量かつ迅速にタイピングする技術の開発により多因子疾患の遺伝的要因の解明が急速に進みました。



川崎病についても数多くの関連遺伝子の候補が報告されましたが、関連に再現性があり、確実性が高いものとしては、FCGR2A、CASP3、HLA クラス 2、BLK-FAM167A、ITPKC、CD40 の 6 つの遺伝子領域が挙げられます。

FCGR2A

FCGR2A は免疫グロブリン IgG 分子の Fc 部分に対する受容体であり、マクロファージや好中球に多く発現することが知られています。免疫グロブリンと抗原分子とからなる免疫複合体によって架橋されることによりこれらの細胞を活性化させます。川崎病と関連する FCGR2A の SNP の型により FCGR2A と IgG2 サブクラスとの結合親和性が高くなることが知られています。

CASP3 は細胞のアポトーシスを司るプロテアーゼであり、末梢血単核球内では SNP の影響により発現量が低下することが確かめられています。特に免疫細胞のアポトーシスに重要であることから、炎症の制御に重要な活性化した免疫細胞のアポトーシスが遅延することが川崎病血管炎の進展に関与することが予想されます。

HLA 領域

HLA 領域には非常に多くの遺伝子が存在し、関連を示す SNP も広い範囲に存在するため、現時点では領域内のどの HLA もしくは非 HLA 遺伝子が関連遺伝子であるのか、特定には至っていません。しかし、この領域の多型には人種間で種類や頻度に違いがあったり、時に人種特異的に疾患との関連を示すことがあるため、川崎病の罹患率の民族間の違いを解き明かす鍵となる可能性を秘めています。

これまで明らかとなった川崎病関連遺伝子の機能と予想される病態への関与

遺伝子 染色体位置	機能	SNPの影響	病態への寄与
FCGR2A 1q23	免疫複合体のIgG Fc部分の受容体	IgGとの親和性上昇	好中球、マクロファージの活性化亢進
CASP3 4q34-35	細胞(特に免疫細胞)アポトーシスの実行	発現量低下	活性化炎症細胞の寿命延長
HLAクラス2 6p21.3	HLA: 抗原提示 非HLA: 種々の遺伝子機能	不明	HLA, 非HLA遺伝子が多数存在し、関連遺伝子が未特定
BLK FAM167A 8p23-p22	BLK: B細胞受容体シグナル伝達を介しB細胞の分化、活性化に関与。 IL17産生性ガンマデルタT細胞の分化等 FAM167A: 機能未知	発現量上昇 (BLK) 発現量減少 (FAM167A)	B細胞系の活性化亢進?
ITPKC 19q13.2	イノシトール3リン酸のリン酸化酵素	発現量低下	炎症細胞、血管内皮の活性化亢進
CD40 20q12-q13.2	CD40Lの受容体 細胞分化・活性化シグナルの伝達	発現量上昇	炎症細胞、血管内皮の活性化亢進

BLK と FAM167A

BLK と FAM167A の遺伝子間領域にも川崎病と強い関連を示す SNP が多数存在します。BLK は B 細胞に発現の比較的多い非受容体型チロシンキナーゼ分子であり、B 細胞受容体のシグナル伝達に関与することが知られています。一方の FAM167A はタンパクとして機能しているか現時点ではあきらかではありません。この領域の SNP は全身性エリテマトーゼスなどの自己免疫性疾患とも関連が知られており、それらの疾患の病態に関与する B 細胞の機能に重要である BLK が関連遺伝子である可能性が高いと考えられています。

ITPKC

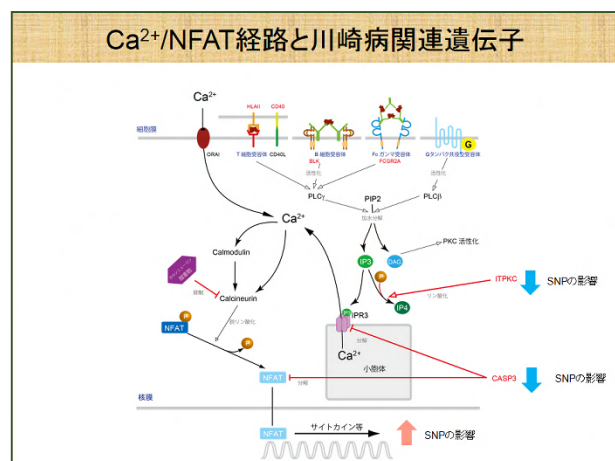
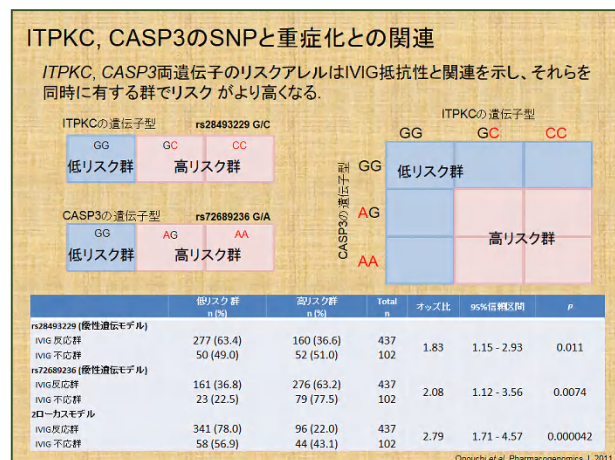
ITPKC はイノシトール 3 リン酸をイノシトール 4 リン酸へと転換するリン酸化酵素であり、イノシトール 3 リン酸が関与するカルシウム-NFAT 経路と呼ばれる細胞内シグナル伝達経路を負に制御する因子です。CASP3 と同様、末梢血単核球内で SNP の影響により発現量が低下することが確かめられています。

CD40

そして CD40 は TNF 受容体スーパーファミリーに属する分子で、抗原提示細胞や血管内皮細胞などの表面に発現しています。活性化した CD4 T 細胞や血小板の表面に発現する CD40 リガンドと結合することにより、細胞内に活性化や分化のシグナルを伝えます。BLK の場合と同様、CD40 遺伝子近傍の SNP は全身性エリテマトーゼスなどの自己免疫性疾患と関連することが知られています。

これら 6 つの関連遺伝子のうち、ITPKC と CASP3 に関しては川崎病の罹患しやすさだけでなく、罹患した際のガンマグロブリン治療への抵抗性や冠動脈病変の形成のリスクとも関連することがわかっています。ITPKC、CASP3 の SNP のそれぞれについてみると、リスク型を持っているとガンマグロブリン治療への反応性が悪くなる傾向がみられますが、2 つの SNP のリスク型を同時に持つと、そのリスクがさらに高くなることが分かりました。同様の傾向が冠動脈病変形成のリスクについても観察されています。

ITPKC は Ca-NFAT 経路を負に制御する因子であることをさきほど述べましたが、CASP3 も同様の役割を演じている可能性があり注目しています。川崎病の重症化にこの 2 つの遺伝子の SNP が協調的に作用することに加え、この Ca/NFAT 経路における 2 つの重要な分子、ひとつは小胞体の膜上に存在し、イノシトール 3 リン酸の受容体として、そして、小胞体からカルシウムイオンが放出される際のチャンネルとして機能する IPR3 分子、それから、転写因子である NFAT 分子、これら 2 つが CASP3 によって分解されるという報告があるからです。SNP の影響により ITPKC、CASP3 はいずれも発現量が低下しますから、それぞれのブレーキ機能が弱くなること、つまりこの Ca/NFAT 経路のシ



ンが低下しますから、それぞれのブレーキ機能が弱くなること、つまりこの Ca/NFAT 経路のシ

グナル伝達の亢進が川崎病重症化の背景にある要因であると予想されます。免疫抑制剤であるカルシニューリン阻害剤はこの Ca/NFAT 経路の活性化を抑制する作用があるため、ガンマグロブリンが効きにくい重症川崎病患者への有効性が期待され、検証のための臨床試験が現在進められています。先に述べたその他の関連遺伝子にも直接、もしくは間接的にこの経路に関与している可能性が考えられます。

以上、現在明らかとなっている川崎病の宿主因子について説明いたしました。残念ながら現時点では遺伝要因に関する情報から川崎病発症の契機となる病原体の特定には結びついていません。民族間にみられる罹患率の違いや家族内集積性も十分説明できていません。従って、まだ未解明の遺伝要因が多数あるものと思われ、その検索を継続する必要があります。

成果と課題

- ✓ 川崎病の発症には遺伝要因が関与することが実際の関連遺伝子の特定によって証明された
- ✓ 罹患しやすさだけでなく、罹患した際の重症化にも遺伝要因が関与することがわかった
- ✓ 川崎病の遺伝背景の全体(川崎病の罹患率の人種・民族間での違い、同胞、親子にみられる相対リスク)を説明できていない
- ✓ 病原体の謎にせまる手がかりが得られていない

さらなる関連遺伝子の検索が必要である

「小児科診療 UP-to-DATE」

<http://medical.radionikkei.jp/uptodate/>