

<特集「川崎病医療の現状と今後の問題点を考える」>

川崎病の病因と発症機序をめぐる最近の研究

中 村 明 宏*

京都府立医科大学大学院医学研究科小児循環器腎臓学講座

Recent Studies on Etiological Mechanisms of Kawasaki Disease

Akihiro Nakamura

*Department of Pediatric Cardiology and Nephrology,
Graduate School of Medical Sciences, Kyoto Prefectural University of Medicine*

抄 録

川崎病は小児に見られる全身性血管炎で、後遺症としてしばしば冠動脈瘤を伴い、成年後の冠動脈イベントのリスクの増加につながる可能性が懸念されている。数多くの研究にも関わらず、川崎病の原因およびその発症機序については依然として明らかでない。本稿では川崎病の発症メカニズムに関するこれまでの研究を最新知見を交えて紹介する。川崎病の発症機序については、スーパー抗原刺激や自己免疫応答などの免疫系の制御異常が関与することが繰り返し示唆されていることから、本稿でもこの点に特に焦点を当てて概説する。また最近、遺伝子多型が川崎病の発症リスクを規定する因子として明らかになりつつあるが、これについては最近2つのグループから出された興味深い知見を紹介する。さらに近年広く用いられつつある川崎病動物モデルを用いた研究についても触れたい。川崎病の発症には、おそらく微生物感染等の外的要因を契機とする免疫応答異常と、ある種の遺伝子の遺伝子多型に代表される内的要因とが複合的に関与していると考えられる。

キーワード：川崎病，スーパー抗原，自己免疫，動物モデル。

Abstract

Kawasaki disease (KD) is a pediatric vasculitis, in which occasionally coronary aneurysm develops as a sequel of arteritis. Despite extensive efforts undertaken to analyse the causal factors, its etiology remained unclear. On the basis of evidences accumulated from previous studies, I hereby describe some possible causal factors and pathological mechanisms of the disease in this short review.

A number of hypotheses have been put forth to understand the pathological mechanisms of the disease, and dysregulated immune responses to various pathogens have been implicated extensively. Hence I especially focus on this issue (e.g. superantigen and autoimmunity). A part from exogenous factors such as bacterial and viral infection, onset of KD is influenced by some intrinsic factors including genetic polymorphism. Regarding the same, I present two findings obtained from recent molecular genetic

平成23年12月22日受付

*連絡先 中村明宏 〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路上ル梶井町465番地
nakam993@koto.kpu-m.ac.jp

開示すべき潜在的利益相反状態はない。

researches on KD. In addition, I mention to some studies using animal models for KD.

Etiological mechanisms of KD are likely to consist of multiple exogenous and intrinsic factors.

Key Words: Kawasaki disease, Super antigens, Autoimmunity, Animal models.

はじめに

川崎病の原因と発症機序については、1967年に川崎病がはじめて報告されて以来¹⁾ 40年をわたり基礎、臨床両面から精力的に研究が進められ、膨大な量のデータの蓄積とそれにもとづく、様々な仮説が発表されている。にもかかわらず原因および分子レベルでの発症機序はいまだ明らかになっていない。本稿でははじめこれまでの国内外の研究成果を整理し、提唱されている主要な仮説について検討するとともに、最近の研究で明らかになった知見と今後の川崎病基礎研究の展望について述べたい。

川崎病とウイルスの関係を巡る研究

現在、川崎病が特定の微生物により引き起こされる感染症であるという明確な証拠はないが、ある種のウイルス感染が発症の間接的な契機となる可能性はこれまで繰り返し指摘されてきた。

Kikutaらは、川崎病患者の末梢血単核球のPCR解析から、その60%にEpstein Berr virus (EB virus) DNA配列を検出した。また大動脈組織などにおいてもEB virus DNAの配列を検出し、冠動脈病変への直接の関与の可能性を報告した²⁾。しかし川崎病へのEB virusの関与についてはその後、複数のグループからの否定的な報告³⁻⁴⁾もあり、現在、同ウイルスの関与について明確な結論は出ていない。

Esperらは、川崎病患者11例中72.7%にあたる8例で新種のhuman corona virusを検出した(対照群は4.5%)と報告し、研究機関の所在地にちなんでこれをNew Heaven human corona virus (HCoV-NH)を命名した⁵⁾。しかし、その後の日本の川崎病患者を対象として行われたEbiharaらの追試はEsperらの結果を支持しな

かった⁶⁾。またShimizuらも、Esperらの見いだしたHCoV-NHは、すでに知られていたHCoV-NL68である可能性を指摘し、HCoV-NL68と川崎病との相関については否定的な調査結果を報告している⁷⁾。ノースウェスタン大学のRowleyのグループは、ユニークなアプローチの方法で、川崎病におけるRNAウイルスの関与について研究を進めている。同グループは川崎病患者の血管組織や気道粘膜にIgA産生形質細胞が浸潤していることに着目し、患児の動脈組織のcDNAライブラリーより α H鎖配列を含む遺伝子をクローニングし、これを元に、川崎病患者にみられるIgAと同様の抗原特異性を持つ人工合成抗体を作成した⁸⁻⁹⁾。これを用いた川崎病患者の気道粘膜組織の免疫組織化学的解析から、同抗体が認識する抗原として、RNAを含有する細胞質封入体を見いだした⁹⁻¹⁰⁾。この発見は、川崎病発症におけるRNAウイルスの関与を強く示唆するが、現時点ではウイルス種の同定までには至っていない。

川崎病にウイルスが関係している可能性は散発的に報告されているものの、いずれもまだ議論の範囲を出るものでなく、現在のところ川崎病を発症させうる特定のウイルスは同定されていない。

川崎病におけるスーパー抗原の役割

スーパー抗原とは細菌、ウイルス、あるいは植物によって産生される蛋白質性分子で、まずマクロファージ等のMHC-IIと結合したのち、ある種のタイプのTCR β 領域を有するT細胞に結合してこれらを非特異的に活性化させる¹¹⁾。その結果、TNF α 、IL-6、MCP-1をはじめとする各種炎症性サイトカインの産生を著しく亢進させ、全身性の炎症病態を惹起する。また、胸腺外で分化した自己反応性T細胞が増殖

刺激を受ければ自己免疫疾患の発症にもつながる可能性がある。

Yoshioka らは、連鎖球菌の産生する streptococcal pyrogenic exotoxin C (SPEC) が、V β 2 および V β 6.5 を持つ T 細胞に対してスーパー抗原として働くことを見いだした¹²⁾。さらに川崎病患児 22 人、他の熱性疾患患児、および健康人 (成人) の末梢単核球の比較解析から、川崎病急性期において V β 2 および V β 6.5 陽性 T 細胞が有意に増加しており、抗 SPEC 抗体の抗体価も川崎病急性期間から回復期に至るまで、健康人と比較して有意に高値を示すことを見いだした。またスーパー抗原による T 細胞活性化は、HLA class-II のタイプとも関係があるが、川崎病患児の HLA-DRB1 の遺伝子型は、平均的な日本人のそれと比べて偏りが見られるという¹³⁾。連鎖球菌に感染した際の SPEC の刺激に対する川崎病発症リスクを規定する因子として興味深い。Yoshioka らの研究は、連鎖球菌の感染に伴うスーパー抗原 SPEC を介した全身性の炎症反応という観点から川崎病病態メカニズムの一端を説明する仮説として興味深い。川崎病以外の熱性疾患患児でも V β 2 および V β 6.5 陽性 T 細胞は増加しており、川崎病患児との間に有意な差異が見られない事から¹²⁾、V β 2 および V β 6.5 陽性 T 細胞の増加そのものは川崎病特異的な変化とはいいがたく、V β 2 および V β 6.5 陽性 T 細胞の増加から川崎病血管炎に至る過程について更なる研究が期待される。

腸内細菌由来の hsp60 の関与

Nagata らは川崎病患児と健康児の腸内細菌フローラの比較解析を行い、川崎病患児に特徴的な 13 種類のグラム陰性細菌を見いだした¹⁴⁾。これらはいずれも広範な抗生物質に対して比較的高い抵抗性を示すほか、大量の hsp60 を産生して、これを介して末梢単核球 (PBMC) の増殖を促進し、(おそらくスーパー抗原を介して) V β 2 T 陽性 T 細胞の増殖を促進することを *in vitro* の実験系で明らかにした¹⁴⁾。また、これらの腸内細菌由来の産物は PBMC からの内因性 hsp60 の産生、分泌も亢進させ、結果とし

て、PCMB からの IL-10 産生を亢進させるという。実際、患児血中には抗 hsp60 抗体が増加しており、川崎病患児の生体内においても同様の現象が起こっている事が予想されている。川崎病では各種腸内細菌および患児の細胞由来の hsp60 がスーパー抗原とともにサイトカイン産生の亢進を引き起こしていることが示唆される。

自己免疫応答の関与

自己免疫応答による血管内皮細胞の細胞傷害が血管炎を発症させる可能性は古くより指摘されており、実際、Wegener 肉芽腫症をはじめ血管炎症候群と総称される疾患に関する研究の中で、さまざまな自己抗体が見いだされている¹⁵⁾。川崎病においても自己抗原の探索とその役割について 1990 年代より現在までいくつかの研究が進められてきた。Cunningham らは川崎病の自己抗体として抗 cardiac myosin 抗体を同定している¹⁶⁾。しかし、その後の研究で同自己抗体は川崎病に限らず、心筋炎はじめ、様々な心血管疾患でも検出される事が明らかになっており¹⁷⁾、同抗体の産生は、炎症による細胞傷害に伴い漏出した細胞内成分に起因する 2 次的な自己抗体産生である可能性は否定出来ない。抗 cardiac myosin 抗体の病態生化学的意義はまだ明らかでないが、同抗体が β adrenergic receptor と交差反応し、同受容体を介して cAMP dependent protein kinase (PKA) 依存性のシグナル伝達経路に影響を与えることが報告されており¹⁸⁾、この経路を介して炎症反応に関与する可能性がある。

Karasawa らは血管炎でしばしば認められる抗血管内皮細胞抗体 (anti-endothelial cell antibody: AECA) の抗原蛋白質として peroxiredoxin 2 を同定した¹⁹⁾。その後の研究によると川崎病においても調査対象患児の 43.3% で抗 Prx2 抗体の増加が認められ、その抗体価は IVIG 治療抵抗性や重症度と相関するという²⁰⁾。Prx はもともと細胞質に局在する抗酸化酵素として知られるが、興味深い事に培養ヒト臍帯静脈内皮細胞 (HUVEC) を用いた免疫組織化学的研究による

と細胞質のみならず細胞膜にも分布しており、抗 Prx2 抗体は同細胞における IL-6 をはじめとする各種サイトカインの発現を亢進させる¹⁹⁾。これらの研究では assay に培養ヒト臍帯静脈内皮細胞 (HUVEC) を使用しているが、一方で、サイトカイン応答性などの点で冠動脈内皮細胞は他の血管内皮細胞と異なる性質を示すことが最近明らかになっている²¹⁾。冠動脈内皮細胞に対する抗 Prx2 抗体の作用、およびその HUVEC との差異についての今後の研究に期待したい。また最近 Yahata らの見いだした川崎病患児の血漿の酸化ストレスの亢進と治療抵抗性との関係についても、Prx2 自己抗体のはたらきから説明出来るかどうか興味もたれる²²⁾。川崎病患児由来の Anti-AECA 抗体が HUVEC の IL-6 産生を亢進させることは Grunebaum らも報告している²³⁾。しかし同抗体をマウスに投与するとメサンジウム細胞への IgG の沈着と蛋白尿が起こるものの、心血管系には明らかな病理組織学的変化は認められないという。AECA の役割については *in vitro* のみならず *in vivo* での更なる研究が求められよう。

AECA とならんで抗好中球細胞質抗体 (anti-neutrophil cytoplasmic antibody: ANCA) もまた、川崎病をはじめ Wegener 肉芽腫症や顕微鏡的多発血管炎など多くの血管炎において高頻度で認められる自己抗体で、自己抗原分子として好中球細胞質の myeloperoxidase (MPO) および proteinase 3 (PR3) が同定されている²⁴⁾。MPO, PR3 ともに好中球から放出され血管内皮細胞表面に接着して内皮細胞傷害を引き起こすが、ANCA-MPO あるいは ANCA-PR3 もまた、好中球の存在なしに同様の傷害を引き起こす²⁵⁾。

川崎病発症リスクを規定する 遺伝的背景

川崎病の原因としてあげられているものの中には、前述の連鎖球菌のスーパー抗原のように必ずしも川崎病特異的といえるものはいまのところ見いだされていない。ゆえに、川崎病の発症リスクを規定する遺伝的素因が背景にあることが予想される。この点については理化学研究所の

グループを中心として分子遺伝学的解析が進められており、川崎病と連鎖傾向をしめすことが明らかとなっている染色体領域についての、川崎病既往歴のある人とない人を対象としたケースコントロール相関解析から、Inositol 1,4,5-triphosphate 3 kinase C (ITPKC) 遺伝子の一塩基多型 (SNP) が川崎病の発症や IVIG 抵抗性と関係することが明らかにされている²⁶⁾。またこの結論は人種を越えて当てはまるという。ITPKC は T 細胞活性化に対して負の方向の調節に働くが、川崎病と関連する SNP をもつ ITPCK は発現量が低下している。ゆえにスーパー抗原等の刺激で活性化した T 細胞の抑制的制御がうまくいかず、過度の免疫応答につながると思われる²⁶⁾。またごく最近、Korr らは川崎病の既往歴を有する 2173 人と対照群 9383 人についてゲノムワイド関連解析を行い、IgG 受容体 FCGR2A をコードする遺伝子のある遺伝子多型が川崎病発症に関係することを報告している²⁷⁾。IVIG 治療抵抗性のメカニズムにも重要な示唆を与える発見として注目される。

動物モデルを用いた実験病理学的研究

川崎病の標準的治療法として大量免疫グロブリン療法等が確立されて以降、川崎病の急性期死亡率は著しく減少した。これに伴い、現在の川崎病の基礎研究は、従来の剖検材料の病理検索を中心とした研究から、血液等の臨床検体や実験動物を用いた生化学的、実験病理学的研究に移っている。現在、川崎病研究のための動物モデルとしてウサギおよびマウスモデルが確立されており²⁸⁻³⁰⁾、国内外で広く利用されている。以下、これら動物モデルを用いた川崎病研究について紹介したい。

1. ウサギモデル

幼若ウサギに馬血清を 2 週間隔で 2 回投与することで川崎病様血管炎を惹起する事が出来る。市販の抗体のうちウサギ蛋白質に適用可能なものは少なく、後述するマウスモデルと比べ免疫組織化学的解析にはしばしば困難を伴うが、このモデルを用いて、血管炎に伴う組

織破壊や血管モデリングにメタロプロテアーゼ9 (MMP9) が関与すること, および HMG-CoA reductase inhibitor による炎症抑制効果が Ozawa らにより明らかにされており³⁰⁻³¹, 実験的治療研究での有用性は高い。

2. マウスモデル

4~5 週齢のマウスに *Candida albicans* 培養上清抽出物 (CAWS) を腹腔内に反復投与すると, 投与後 1~4 週で川崎病様血管炎をほぼ 100% の発症率で惹起する事が出来る²⁹ (図 1)。また一部の系統を除き, 急性期をすぎると死亡せず回復するため, 急性期以後の血管リモデリング過程も経時的に追跡出来るなど多くの利点をもつ。CAWS による血管炎発症機序はまだ明らかでないが, CAWS の主成分は β -glucan と mannoprotein であることから, Dectin や Toll-like receptor (TLR), コレクチン等を介した自然免疫機構が血管炎発症に関与していることが予想される。これらはカンジダに限らず様々な微生物の細胞壁に広く見られる化学構造であり, 多様な細菌あるいは真菌の感染が血管炎発症につながりうる可能性を示唆する。実際, マウスに乳酸菌 *L. casei* の抽出物を投与すると, 発症率は CAWS と比べて高くはないものの, 動脈瘤を伴う

川崎病様血管炎を発症させることができる³²。Ohno および Miura らの研究から, CAWS 感受性には明らかな系統差があり, CAWS 投与時の各種サイトカイン産生も系統間で有意な差異がみられることが判明している³³。血管炎の発症に影響を与える遺伝的要因についても同動物モデルは多くの情報を与える事が期待される。

川崎病基礎研究の今後の課題と展望

川崎病の原因および病態メカニズムについては本稿で触れることの出来なかった多くの研究を含め, 数々の有力な仮説が出されているにもかかわらず依然解明には至っていない (図 2)。理由として, その多くが, しばしば必ずしも川崎病のみならず, 他の疾患にも当てはまる事があげられる。今後, 川崎病に特異性の高い事象の発見に期待したい。また川崎病は小児疾患であるにもかかわらず, 小児期に好発する理由をテーマに取り上げた研究は筆者の知る限り極めて少ない。小児期の冠動脈組織の細胞生物学的特性や発達段階での免疫系の変化との関連に着目した研究は, 新たなブレイクスルーにつながる可能性がある。川崎病の病因の全容解明には, 小児科領域のみならず, 免疫学, 感染症学,

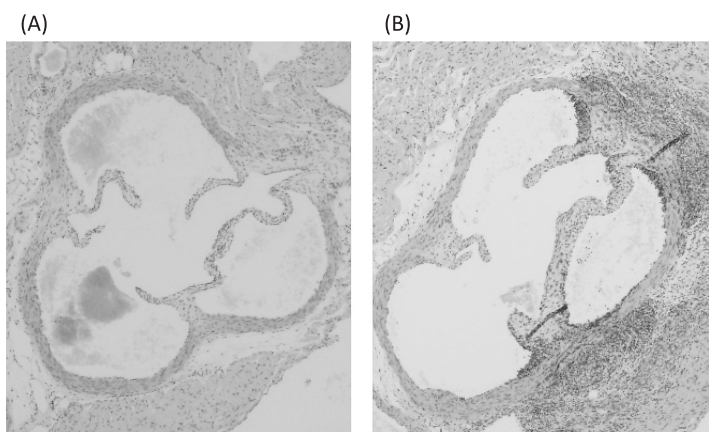


図 1 CAWS で誘発されたマウス川崎病様血管炎の病理組織像。(A) に正常対照群, (B) に Ohno らにより確立された方法にもとづき, CAWS を DBA2 マウスの腹腔内に投与した後 6 日目の大動脈起始部付近の HE 染色像をそれぞれ示す。CAWS 投与群において, 著明な炎症性細胞の浸潤を認める。

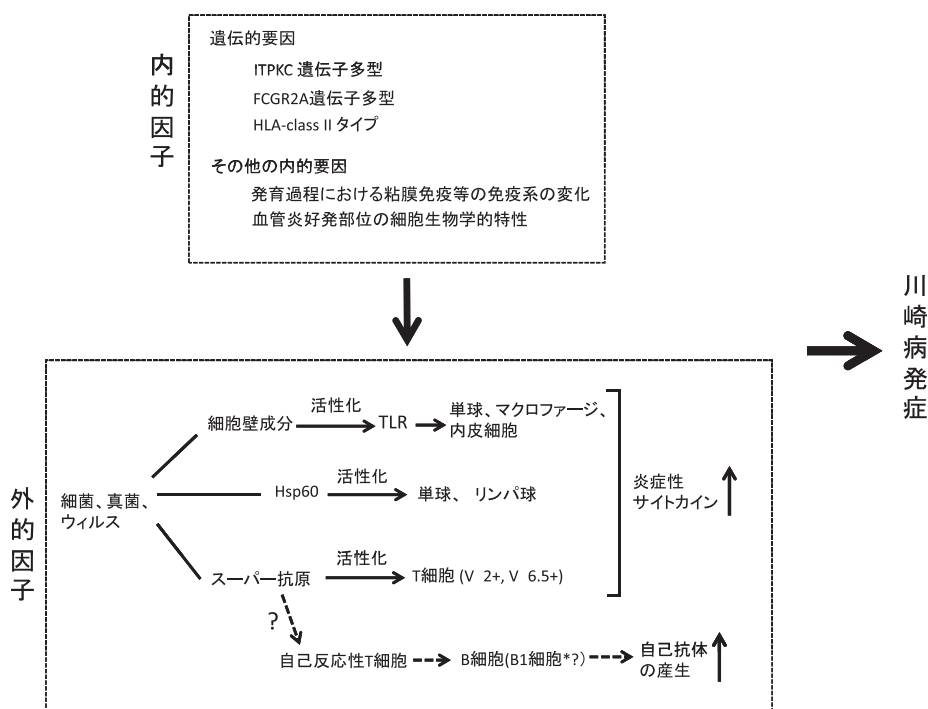


図2 川崎病発症機序に関する仮説。

川崎病の発症には、おそらく微生物感染などの外的要因を契機とする免疫応答の制御異常が重要な役割を担っている事が予想される。しかしこれらの免疫応答は、ある種の遺伝子多型を始めとする内的な要因によっても強く支配されていると考えられる。

(注*) B1細胞：脾臓の辺縁帯や腹腔内などに存在し、微生物細胞壁の糖鎖構造などをブロードに認識するいわゆる自然抗体を、恒常的に産生している細胞。これら自然抗体は、比較的ブロードな抗原特異性ゆえ、その一部はしばしば自己の成分とも交差反応することと考えられ、自己免疫疾患との関係からも近年興味を持たれている。

分子遺伝学、あるいは年齢軸生物学等の、互いに専門を異にする多くの研究者の参入と協力が強く望まれている。

謝 辞

本稿を執筆する機会を与えてくださいました、京都府

立医科大学小児内科、濱岡建城教授はじめ京都府立医科大学雑誌編集委員会委員の方々に深く感謝いたします。また執筆にあたり情報提供等のご協力をいただいた本学循環器腎臓内科松原弘明教授、沖垣光彦準教授、本学小児内科スタッフならびに大学院生の皆様に深くお礼申し上げます。

文 献

- 1) 川崎富作. 指趾の特異的落屑を伴う小児の急性熱性皮膚粘膜リンパ腺症候群. アレルギー 1967; 16: 178-222.
- 2) Kikuta H, Sakiyama Y, Matsumoto S, Hamada I,

Yazaki M, Iwaki T, Nakano M. Detection of Epstein-Barr virus DNA in cardiac and aortic tissues from chronic, active Epstein-Barr virus infection associated with Kawasaki disease-like coronary artery aneu-

- rysms. *J Pediatr* 1993; 123: 90-92.
- 3) Hattori T, Matsukawa Y, Takei M, Yamaguchi K, Yamazaki T, Sawada U, Sawada S, Horie T, Ayusawa M, Noto N, Harada K. Adult Kawasaki disease unrelated to Epstein-Barr virus and group A Streptococcus. *Intern Med* 2005; 44: 1182-1184.
 - 4) Fuse S, Fujinaga E, Mori T, Hotsubo T, Kuroiwa Y, Morii M. Children with Kawasaki disease are not infected with Epstein-Barr virus. *Pediatr Infect Dis J* 2010; 29: 286-287.
 - 5) Esper F, Shapiro ED, Weibel C, Ferguson D, Landry ML, Kahn JS. Association between a novel human coronavirus and Kawasaki disease. *J Infect Dis* 2005; 191: 499-502.
 - 6) Ebihara T, Endo R, Ma X, Ishiguro N, Kikuta H. Lack of association between New Haven coronavirus and Kawasaki disease. *J Infect Dis* 2005; 192: 351-352.
 - 7) Shimizu C, Shike H, Baker SC, Garcia F, van der Hoek L, Kuijpers TW, Reed SL, Rowley AH, Shulman ST, Talbot HK, Williams JV, Burns JC. Human coronavirus NL63 is not detected in the respiratory tracts of children with acute Kawasaki disease. 2005; 192: 1767-71.
 - 8) Rowley AH, Shulman ST, Garcia FL, Guzman-Cottrill JA, Miura M, Lee HL, Baker SC. Cloning the arterial IgA antibody response during acute Kawasaki disease. *J Immunol* 2005; 175: 8386-91.
 - 9) Rowley AH, Baker SC, Shulman ST, Garcia FL, Fox LM, Kos IM, Crawford SE, Russo PA, Hammadeh R, Takahashi K, Orenstein JM. RNA-containing cytoplasmic inclusion bodies in ciliated bronchial epithelium months to years after acute Kawasaki disease. *PLoS One* 2008; 3: e1582.
 - 10) Rowley AH, Baker SC, Shulman ST, Fox LM, Takahashi K, Garcia FL, Crawford SE, Chou P, Orenstein JM. Cytoplasmic inclusion bodies are detected by synthetic antibody in ciliated bronchial epithelium during acute Kawasaki disease. *J Infect Dis* 2005; 192: 1757-66.
 - 11) Llewellyn M, Cohen J. Superantigens: microbial agents that corrupt immunity. *Lancet Infect Dis* 2002; 2: 156-62.
 - 12) Yoshioka T, Matsutani T, Iwagami S, Toyosaki-Maeda T, Yutsudo T, Tsuruta Y, Suzuki H, Uemura S, Takeuchi T, Koike M, Suzuki R. Polyclonal expansion of TCRBV2- and TCRBV6-bearing T cells in patients with Kawasaki disease. *Immunology* 1999; 96: 465-72.
 - 13) Yoshioka T, Matsutani T, Toyosaki-Maeda T, Suzuki H, Uemura S, Suzuki R, Koike M, Hinuma Y. Relation of streptococcal pyrogenic exotoxin C as a causative superantigen for Kawasaki disease. *Pediatr Res* 2003; 53: 403-10.
 - 14) Nagata S, Yamashiro Y, Ohtsuka Y, Shimizu T, Sakurai Y, Misawa S, Ito T. Heat shock proteins and superantigenic properties of bacteria from the gastrointestinal tract of patients with Kawasaki disease. *Immunology* 2009; 128: 511-20.
 - 15) Wikk AS. Autoantibodies in vasculitis. In *Vasculitis*, Ball GV and Bridges SL eds, 2008; 53-65.
 - 16) Cunningham MW, Meissner HC, Heuser JS, Pietra BA, Kurahara DK, Leung DY. Anti-human cardiac myosin autoantibodies in Kawasaki syndrome. *J Immunol* 1999; 163: 1060-1065.
 - 17) Mocumbi AO, Latif N, Yacoub MH. Presence of Circulating Anti-Myosin Antibodies in Endomyocardial Fibrosis. *PLoS Neglected Trop Dis* 2010; 4: e661.
 - 18) Li Y, Heuser JS, Cunningham LC, Kosanke SD, Cunningham MW. Mimicry and antibody-mediated cell signaling in autoimmune myocarditis. *J Immunol* 2006; 177: 8234-8240.
 - 19) Karasawa R, Kurokawa MS, Yudoh K, Masuko K, Ozaki S, Kato T. Peroxiredoxin 2 is a novel autoantigen for anti-endothelial cell antibodies in systemic vasculitis. *Clin Exp Immunol* 2010; 161: 459-70.
 - 20) Fujieda M, Karasawa R, Takasugi H, Yamamoto M, Kataoka K, Yudoh K, Kato T, Ozaki S, Wakiguchi H. A novel anti-peroxiredoxin autoantibody in patients with Kawasaki disease. *Microbiol Immunol* 2011 [Epub ahead of print].
 - 21) Luu NT, Rahman M, Stone PC, Rainger GE, Nash GB. Responses of endothelial cells from different vessels to inflammatory cytokines and shear stress: evidence for the pliability of endothelial phenotype. *J Vasc Res* 2010; 47: 451-61.
 - 22) Yahata T, Suzuki C, Hamaoka A, Fujii M, Hamaoka K. Dynamics of reactive oxygen metabolites and biological antioxidant potential in the acute stage of Kawasaki disease. *Circ J* 2011; 75: 2453-2459.
 - 23) Grunebaum E, Blank M, Cohen S, Afek A, Kopolovic J, Meroni PL, Youinou P, Shoenfeld Y. The role of anti-endothelial cell antibodies in Kawasaki disease — in vitro and in vivo studies. *Clin Exp Immunol* 2002; 130: 233-40.
 - 24) Jennette JC, Falk RJ, Gasim AH. Pathogenesis of

- antineutrophil cytoplasmic autoantibody vasculitis. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2011; 20: 263-70.
- 25) Harper L, Savage CO. Pathogenesis of ANCA-associated systemic vasculitis. *J Pathol* 2000; 190: 349-59.
- 26) Onouchi Y, Gunji T, Burns JC, Shimizu C, Newburger JW, Yashiro M, Nakamura Y, Yanagawa H, Wakui K, Fukushima Y, Kishi F, Hamamoto K, Terai M, Sato Y, Ouchi K, Saji T, Nariai A, Kaburagi Y, Yoshikawa T, Suzuki K, Tanaka T, Nagai T, Cho H, Fujino A, Sekine A, Nakamichi R, Tsunoda T, Kawasaki T, Nakamura Y, Hata A. ITPKC functional polymorphism associated with Kawasaki disease susceptibility and formation of coronary artery aneurysms. *Nat Genet* 2008; 40: 35-42.
- 27) Khor CC, Davila S, Breunis WB et al. Genome-wide association study identifies FCGR2A as a susceptibility locus for Kawasaki disease. *Nat Genet* 2011; 43: 1241-6.
- 28) Murata H, Naoe S. Experimental *Candida*-induced arteritis in mice-relation to arteritis in Kawasaki disease. *Prog Clin Biol Res* 1987; 250: 523.
- 29) Ohno N. Murine model of Kawasaki disease induced by mannoprotein-beta-glucan complex, CAWS, obtained from *Candida albicans*. *Jpn J Infect Dis* 2004; 57: S9-10.
- 30) Ozawa S. MMP-9 Trigtgers early injury of coronary arteries in the rabbit model of kawasaki disease. *京都府立医科大学雑誌* 2004; 113: 443-455.
- 31) Ozawa S, Hamaoka K. Anti-inflammatory effects of HMG-CoA Reductase Inhibitors (statins) on acute coronary arteritis in a rabbit Model of Kawasaki disease. *Cardiology in the Young* 2007; 17: suppl 1.
- 32) Lehman TJ, Warren R, Gietl D, Mahnovski V, Prescott M. Variable expression of *Lactobacillus casei* cell wall-induced coronary arteritis: an animal model of Kawasaki's disease in selected inbred mouse strains. *Clin Immunol Immunopathol* 1988; 48: 108-118.
- 33) Nagi-Miura N, Shingo Y, Adachi Y, Ishida-Okawara A, Oharaseki T, Takahashi K, Naoe S, Suzuki K, Ohno N. Induction of coronary arteritis with administration of CAWS (*Candida albicans* water-soluble fraction) depending on mouse strains. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2004; 26: 527-543.

著者プロフィール



中村 明宏 Akihiro Nakamura

所属・職：京都府立医科大学小児循環器腎臓学講座博士研究員

略歴：1997年東邦大学大学院薬学研究科修了。

信州大学医学部加齢生物学分野，英国セントアンドリューズ大学，慶應義塾大学先端生命科学研究所勤務を経て2010年より現職。

専門分野：生化学（翻訳後修飾によるエネルギー代謝制御とその加齢変化）

- 主な業績：1. Nakamura A, Kawakami K, Kametani F, Nakamoto H, Goto S. Biological significance of protein modifications in aging and calorie restriction. *Ann NY Acad Sci* 2010; 1197: 33-39.
2. Matsushita K, Takeoka M, Sagara J, Itano N, Kurose Y, Nakamura A, Taniguchi S. A splice variant of ASC regulates IL-1beta release and aggregates differently from intact ASC. *Mediators Inflamm* 2009, 287387 Epub.