

はり他人種にくらべて高く、日本国内と同程度であることから<sup>4)</sup>、むしろ川崎病への罹患感受性に影響を与えているものが民族の遺伝的背景に含まれているという考え方を支持している。

## ● 川崎病は遺伝するのか

川崎病は同胞罹患率が高いことでも知られており、川崎病の同胞再発危険率 ( $\lambda_s$ ) は約 10 である<sup>5)</sup>。これは同胞の一人が川崎病に罹患した場合、その未罹患の同胞は一般の罹患率にくらべ約 10 倍程度川崎病になりやすいということを意味する。また近年の川崎病罹患児の親に関する調査から、川崎病親子例が多いことも報告されている<sup>6)</sup>。米国においても同胞例や親子例の存在が知られており<sup>7)</sup>、同一民族間においても遺伝的要因による個人の川崎病への罹患しやすさ (感受性) の違いがあること

を裏付けているが、明白な遺伝形式を示す家系の報告はこれまでになく、単一の稀な遺伝子変異によるものとは考えにくい。川崎病に罹患しやすいという遺伝的体質が、集団にありふれて存在する複数の SNP を主とした遺伝子多型によって担われていると考えるのが妥当である。従って川崎病そのものは遺伝しないが、川崎病の罹患しやすさに関連する遺伝子多型は遺伝するという表現が正しい。

## ● ゲノムワイドアプローチによる川崎病感受性遺伝子の同定

過去の川崎病に関する遺伝子研究は全て既知の病態や病因から関与が想定される遺伝子に着目し、多型と疾患との相関を調べる「候補遺伝子アプローチ」によるものであった (表①)<sup>8)</sup>。筆者らが採用したゲノムワイドアプローチは仮説を設けず広く全ゲノムから罹患感受性に関

表① 過去に川崎病との関連が調べられた候補遺伝子

遺伝子	遺伝子名	染色体領域	表現型
<i>MTHFR</i>	5, 10-methylenetetrahydrofolate reductase	1p36.3	CAL
<i>CRP</i>	C-reactive protein	1q21-q23	川崎病 CAL
<i>IL-10</i>	interleukin-10	1q31-q32	内臓中膜肥厚度 (総頸動脈) 川崎病 CAL
<i>FCGR2A</i>	Fc fragment of IgG, low affinity II a, receptor (CD32)	1q23	血清アルブミン値 川崎病 CAL
<i>FCGR2B</i>	Fc fragment of IgG, low affinity II b, receptor (CD32)	1q23	川崎病 CAL
<i>FCGR3A</i>	Fc fragment of IgG, low affinity III a, receptor (CD16a)	1q23	川崎病 CAL
<i>FCGR3B</i>	Fc fragment of IgG, low affinity III b, receptor (CD16b)	1q23	川崎病 CAL
<i>IL-1<math>\beta</math></i>	interleukin-1, $\beta$	2q14	川崎病
<i>IL-1Ra</i>	interleukin-1 receptor antagonist	2q14.2	川崎病
<i>CXCR2</i>	chemokine (C-X-C motif) receptor 2	2q35	川崎病
<i>CXCR1</i>	chemokine (C-X-C motif) receptor 1	2q35	川崎病
<i>SLC11A1</i>	solute carrier family 11	2q35	川崎病
<i>UGT1A1</i>	UDP glucuronosyltransferase 1 family, polypeptide A1	2q37	川崎病
<i>PDCD1</i>	programmed cell death 1	2q37.3	川崎病 CAL
<i>CX3CR1</i>	chemokine (C-X3-C motif) receptor 1	3p21.3	川崎病
<i>CCR3</i>	chemokine (C-C) receptor 3	3p21	川崎病
<i>CCR2</i>	chemokine (C-C) receptor 2	3p21	川崎病
<i>CCR5</i>	chemokine (C-C) receptor 5	3p21	川崎病 CAL
<i>AGTR1</i>	angiotensin II receptor, type 1	3q21-q25	川崎病 冠動脈狭窄
<i>VEGFR2</i>	vascular endothelial growth factor receptor: 2	4q12	川崎病 CAL

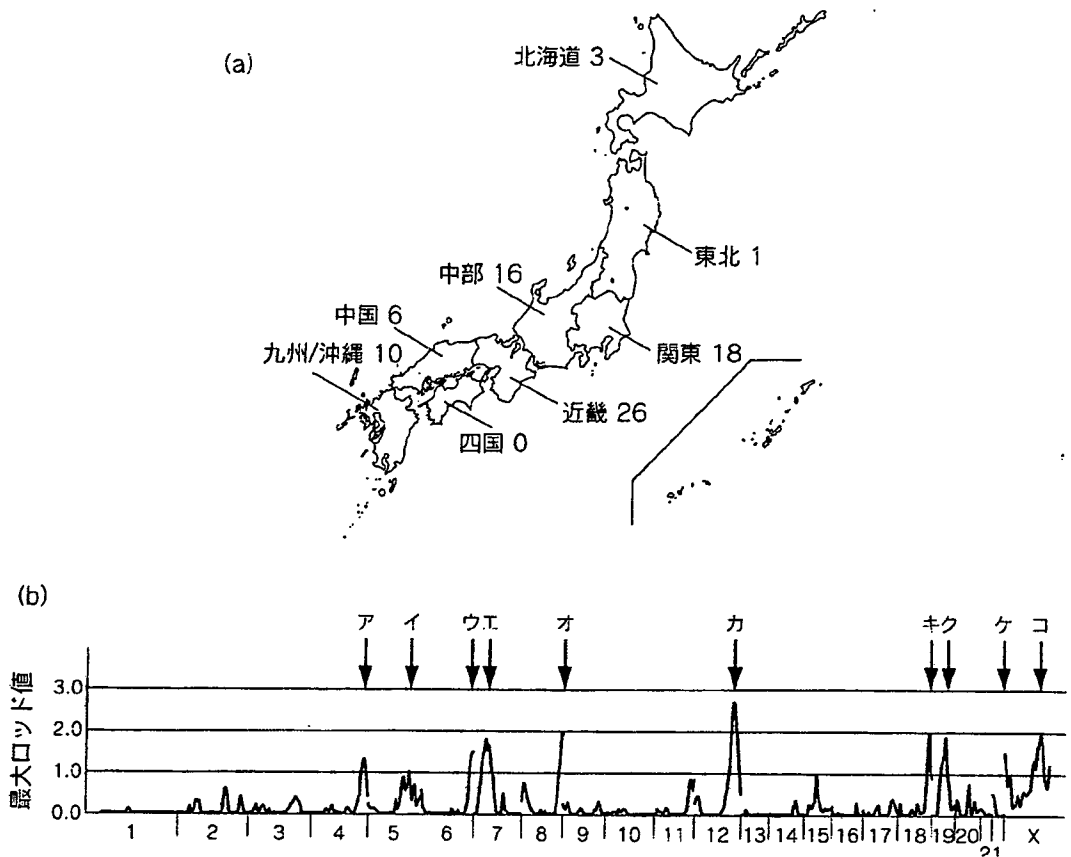
ゲノム解析からみた罹患遺伝子、冠動脈病変関連遺伝子を考察する

<i>IL-4</i>	interleukin-4	5q31.1	川崎病 CAL
<i>CD14</i>	CD14 antigen	5q31.1	川崎病 CAL
<i>VEGFA</i>	vascular endothelial growth factor A	6p12	川崎病 CAL
<i>MICA</i>	MHC class I polypeptide-related sequence A	6p21.3	CAL
<i>LTA</i>	lymphotoxin $\alpha$	6p21.3	川崎病 CAL
<i>TNF-<math>\alpha</math></i>	tumor necrosis factor- $\alpha$	6p21.3	川崎病 CAL
<i>PAFAH</i>	platelet-activating factor acetylhydrolase	6p21.2-p12	動脈硬化化 (頸動脈) 川崎病 CAL
<i>IL-6</i>	interleukin-6	7p21	IVIG 不応 川崎病
<i>eNOS</i>	endothelial nitric oxidase synthase	7q36	川崎病 CAL
<i>MBL</i>	mannose-binding lectin	10q11.2-q21	川崎病 CAL
<i>IL-18</i>	interleukin-18	11q22.2-q22.3	動脈硬化化 (腕頭動脈) 川崎病 CAL
<i>MMP3</i>	matrix metalloproteinase 3	11q22.3	川崎病 CAL
<i>MMP12</i>	matrix metalloproteinase 12	11q22.3	川崎病 CAL
<i>MMP13</i>	matrix metalloproteinase 13	11q22.3	川崎病 CAL
<i>MMP2</i>	matrix metalloproteinase 2	16q13-q21	川崎病 CAL
<i>iNOS</i>	nitric oxide synthase 2, inducible	17q11.2-q12	川崎病 CAL
<i>MCP1</i>	monocyte chemoattractant protein-1	17q11.2-q12	川崎病
<i>CCL3L1</i>	chemokine (C-C motif) ligand 3-like 1	17q11.2	川崎病
<i>ACE</i>	angiotensin I converting enzyme	17q23	川崎病 CAL
<i>TIMP2</i>	tissue inhibitor of metalloproteinase 2	17q25	冠動脈狭窄 川崎病 CAL
<i>MMP9</i>	matrix metalloproteinase 9	20q11.2-q13	川崎病 CAL
<i>HMOX1</i>	heme oxygenase (decycling) 1	22q12	川崎病
<i>CD40L</i>	CD40 ligand	Xq26	川崎病 CAL

(Onouchi Y, 2009<sup>9)</sup>より引用)

連する遺伝子を探索するため、川崎病のように謎が多い疾患の解析に有効である。まず同胞例に関する連鎖解析 (罹患同胞対解析) により染色体領域を特定することから取り組んだ。日本全国から検体を募り、約 80 組の川崎病同胞罹患例につき 1~22 までの常染色体および X 染色体から選んだ 399 ヶ所のマイクロサテライトマーカーの遺伝子型を決定し、同胞間で同祖的アレルを共有している確率が高い領域を川崎病との連鎖ありと捉え、

10 ヶ所の染色体領域の特定をおこなった (図①)<sup>9)</sup>。つづいて各候補領域に存在する SNP と川崎病との相関を体系的に進め、19 番染色体長腕 (19q13.2) に存在する inositol 1,4,5-tris phosphate 3-kinase-C (*ITPKC*) 遺伝子の SNP (rs28493229) が日本人および米国人に共通して川崎病と強く相関することを見出した (図②, 表②)<sup>10)</sup>。



染色体領域	末端からの距離 (cM)	Mb	最大ロッド値
ア 4q35	195.7	184.9	1.30
イ 5q34	152.6	149.6	1.14
ウ 6q27	197.7	169.9	1.49
エ 7p15	48.8	30.1	1.80
オ 8q24	149.7	135.7	1.99
カ 12q24	140.0	120.6	2.69
キ 18q23	112.1	70.4	1.99
ク 19q13.2	65.4	47.9	1.86
ケ Xp22	12.1	7.0	1.49
コ Xq26	159.1	139.3	1.94

**図1 罹患同胞対解析の結果**

(a) 全国から収集した同胞罹患例の地域別内訳。

(b) 各染色体上の位置を横軸に最大ロッド値を縦軸に多点解析の結果をプロットしたもの。1.0以上の最大ロッド値を示した領域を矢印で示す。(Onouchi Y *et al*, 2007<sup>6)</sup>より引用)

**ITPKC は T 細胞の活性化を負に制御する**

イノシトール 3 リン酸 (IP3) は種々の細胞における細胞膜上の受容体を介したシグナル伝達において細胞内セカンドメッセンジャーとして作用している (図2)。T

細胞においては T 細胞受容体からのシグナルを小胞体へと伝達し、IP3 受容体からのカルシウム流出とそれに惹起される細胞外からのカルシウム流入 (Store Operated Calcium Entry) に与る重要な分子である。ITPK 蛋白は IP3 の 3 位にリン酸基を付加するリン酸化酵素で、同じ

ゲノム解析からみた罹患遺伝子, 冠動脈病変関連遺伝子を考察する

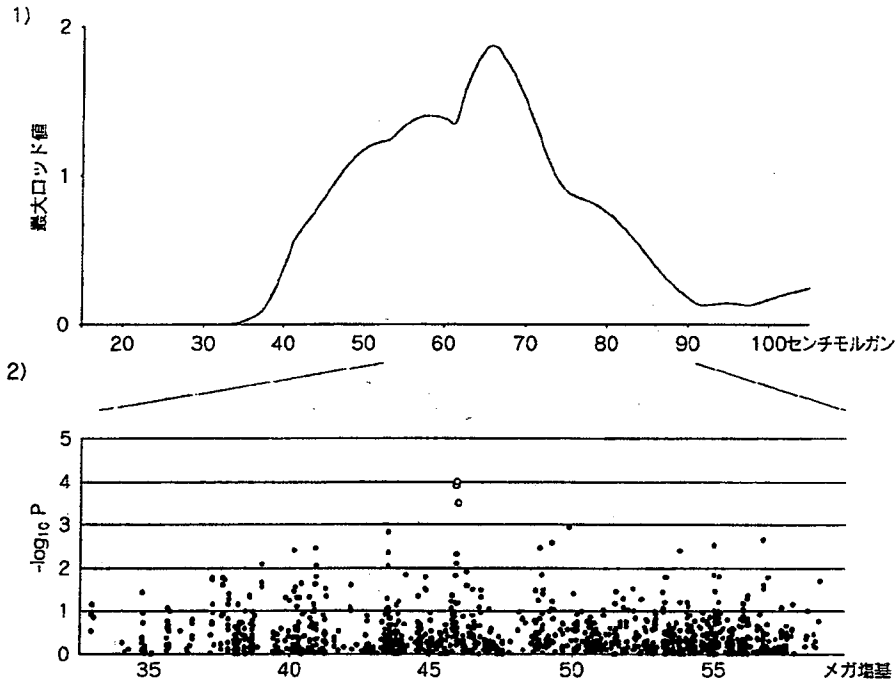


図2 川崎病との連鎖を示した19番染色体長腕のSNP 相関解析  
 1) 最大ロッド値のプロット。  
 2) 連鎖のピーク近傍のSNPの川崎病との相関。横軸は染色体上における位置を、縦軸はアレル頻度の比較を川崎病患者94人、対照564人で行った際の各SNPのP値(対数x-1)をあわらす。(Onouchi Y *et al*, 2008<sup>10</sup>より引用)

表2 ITPKC 遺伝子の相関解析の結果

日本人

	rs28493229 遺伝子型			合計	C アレルをもつ人の割合	オッズ比*	95% CI	カイ2乗値	p 値
	GG	GC	CC						
川崎病 (全体)	376	234	27	637	41%	1.89	1.53~2.33	35.8	2.2×10 <sup>-9</sup>
CAL (+)**	61	44	2	107	43%	2.05	1.37~3.08	12.4	0.00044
CAL (-)**	172	94	12	278	38%	1.68	1.27~2.21	13.4	0.00025
対照	756	249	29	1,034	27%				

米国人\*\*\*

	伝達した C アレル	伝達しなかった C アレル	オッズ比	95% CI	カイ2乗値	p 値
川崎病 (全体)	64	30	2.13	1.38~3.29	12.3	0.00045
CAL (+)	37	11	3.36	1.72~6.59	14.1	0.00018
CAL (-)	27	18	1.50	0.63~2.72	1.8	0.18
ガンマグロブリン不応	14	3	4.67	1.34~16.24	7.1	0.0076
ガンマグロブリン有効	39	22	1.77	1.05~2.99	4.7	0.030

\*:優性遺伝モデル (GG 対 GC+CC), \*\*:CALの有無について情報があるもののみで解析, \*\*\*:209組の親子検体による伝達不平衡試験の結果 (Onouchi Y *et al*, 2008<sup>10</sup>より引用)

活性を有する ITPKA (15q14-q21) および ITPKB (1q42.13) のイソ酵素がヒトその他の動物には存在する。血球系の細胞株や末梢血単核球内において ITPKC の発現は他のイソ酵素よりも数~数十倍も高く<sup>10)</sup>, かつ刺激によ

り ITPKC のみが強く誘導されることから ITPKC が免疫系の組織において重要な役割を演じていると予想された(図3)。実際 ITPKC のノックダウンまたは過剰発現することにより Jurkat 細胞のインターロイキン (IL)-2 発

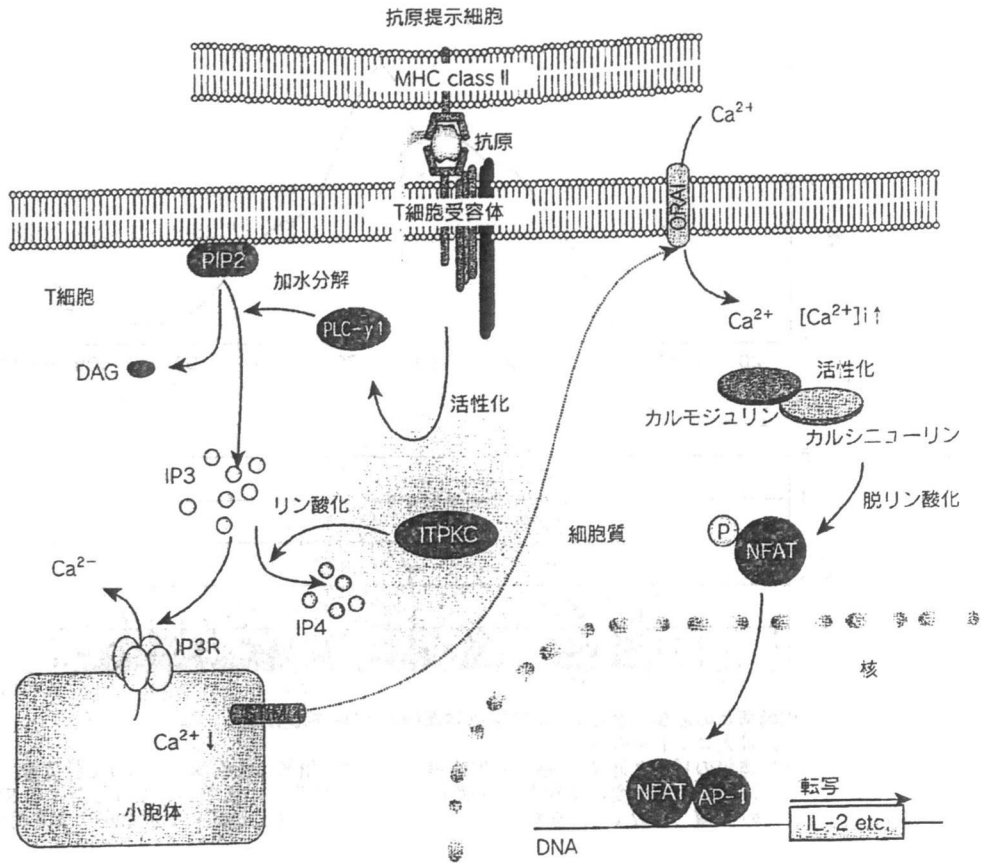


図3 T細胞受容体シグナル伝達におけるITPKCの役割 (Onouchi Y, 2009<sup>2)</sup>より引用)

現が高進または低下することから、ITPKCはT細胞受容体からのシグナル伝達を負に調節する因子として機能していることが確かめられた。rs28493229はITPKCのイントロン1に存在し、感受性アレル(C)はイントロンのスプライシングの効率を低下させるため有効な転写物が低下する。その結果、Cアレルを有するとITPKCによる負の制御が弱まりT細胞の過剰な活性化が起きやすくなると予想される。

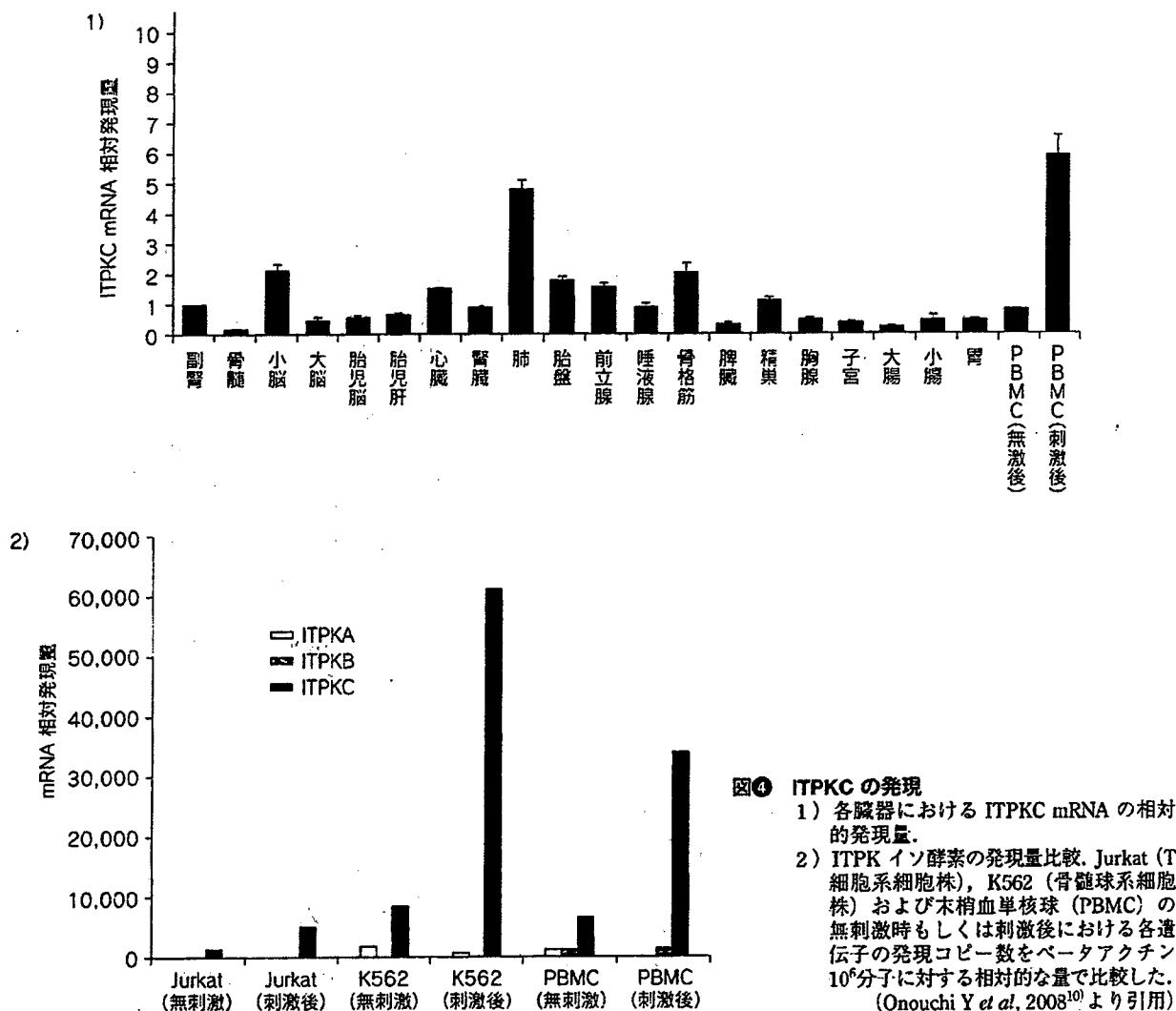
### ITPKCのSNPは冠動脈病変やガンマグロブリン不応のリスクとも関連する

rs28493229のCアレル頻度をCAL陽性の群と陰性の群に階層化して解析してみると、表2に示すようにCAL陽性群でよりCアレル保有率が高いことがわかる。同様の傾向が米国人においても観察され、米国人ではガンマ

グロブリン不応群において有効群より強い相関が認められた。最近筆者らは日本人においてもrs28493229のCアレルがガンマグロブリンへの応答性に関連することを確認した(未発表データ)。川崎病に罹患した際の重症化とも関連する因子であると考えられる。現在さらに多くの症例の検討による確認を急いでいる。

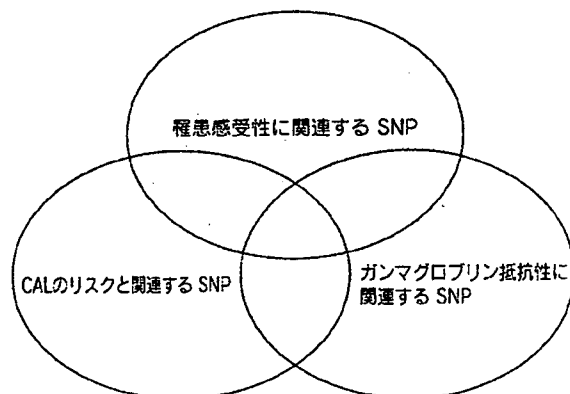
### 川崎病の臨床への応用の可能性

川崎病の診療上における最大の課題はいかに冠動脈病変(CAL)の発生を防ぐかである。CALのハイリスク群であるガンマグロブリン不応例を臨床データにもとづいたリスクスコアで予測し、強化した初期治療をおこなう必要性が認識されている。川崎病の重症化に関連する遺伝子多型を複数明らかにし、その組み合わせによる治療開始前のリスク診断が実現すれば臨床に非常に有益であ



**図4 ITPK の発現**  
 1) 各臓器における ITPK mRNA の相対的発現量。  
 2) ITPK イソ酵素の発現量比較。Jurkat (T細胞系細胞株), K562 (骨髄球系細胞株) および末梢血単核球 (PBMC) の無刺激時もしくは刺激後における各遺伝子の発現コピー数をベータアクチン  $10^6$  分子に対する相対的な量で比較した。(Onouchi Y *et al*, 2008<sup>10)</sup> より引用)

ると考える。ITPKC の例にみられるように、川崎病の罹患感受性に関連する遺伝子多型が常に重症化リスクとも関連を示すとは限らず (図5), それらを効率よく発見するためには患者—対照間ではなく、患者間 (IVIG 不応 vs 応答, CAL 陽性 vs 陰性) での比較を大規模におこなう戦略が必要となるであろう。そのためには今よりもさらに多数の検体および詳細な臨床情報の収集が不可欠となる。すでに海外で発足しているような遺伝研究コンソーシアム (International Kawasaki Disease Genetics Consortium) のような組織作りが有効となろう。



**図5 川崎病に関連する SNP**

## ◎ 今後の展望

ヒトゲノムシーケンスの解読、高密度な SNP 地図の完成とジェノタイピング技術の進歩は多因子遺伝疾患の解析に飛躍的な加速をもたらした。全ゲノムの 50 万~100 万カ所の SNP を一度にジェノタイピングし、解析する Genome Wide Association Study (GWAS) の手法も確立し、さまざまな疾患に関する罹患感受性遺伝子の同定が相次いでいる。筆者らの施設では現在川崎病の GWAS が進行中であり、新規川崎病感受性遺伝子の有力な候補が多数見出されつつある。それらのなかにはすでに他の疾患との関連が報告されているものも含まれており、遺伝的要因の共通性という新たな観点で川崎病を位置づけることが将来可能になることを予感させている。

## ◎ おわりに

これからの数年間で日本人や他人種の川崎病の遺伝的要因の解析は大きく進むと思われるが、今後は得られた知見を実際の臨床や病態のさらなる理解に役立てていくことが課題となろう。世界で最も川崎病の罹患率が高くほぼ単一の民族で構成され、また患者の症状、検査値、受けた治療とその効果、合併症などについて充実した情報の収集が見込めるわが国が、川崎病の基礎および臨床をリードしていくことを期待している。



## 文献

- 1) Nakamura Y, Yashiro M, Uehara R *et al* : Epidemiologic features of Kawasaki disease in Japan : results from the nationwide survey in 2005-2006. *J Epidemiol* 18 : 167-172, 2008
- 2) Park YW, Han JW, Park IS *et al* : Kawasaki disease in

- Korea, 2003-2005. *Pediatr Infect Dis J* 26 : 821-823, 2007
- 3) Huang WC, Huang LM, Chang IS *et al* : Epidemiologic features of Kawasaki disease in Taiwan, 2003-2006. *Pediatrics* 123 : e401-e405, 2009
- 4) Holman RC, Curns AT, Belay ED *et al* : Kawasaki syndrome in Hawaii. *Pediatr Infect Dis J* 24 : 429-433, 2005
- 5) Fujita Y, Nakamura Y, Sakata K *et al* : Kawasaki disease in families. *Pediatrics* 84 : 666-669, 1989
- 6) Uehara R, Yashiro M, Nakamura Y *et al* : Kawasaki disease in parents and children. *Acta Paediatr* 92 : 694-697, 2003
- 7) Dergun M, Kao A, Hauger SB *et al* : Familial occurrence of Kawasaki syndrome in North America. *Arch Pediatr Adolesc Med* 159 : 876-881, 2005
- 8) Onouchi Y : Molecular genetics of Kawasaki disease. *Pediatr Res*, 2009
- 9) Onouchi Y, Tamari M, Takahashi A *et al* : A genomewide linkage analysis of Kawasaki disease : evidence for linkage to chromosome 12. *J Hum Genet* 52 : 179-190, 2007
- 10) Onouchi Y, Gunji T, Burns JC *et al* : ITPKC functional polymorphism associated with Kawasaki disease susceptibility and formation of coronary artery aneurysms. *Nat Genet* 40 : 35-42, 2008

## 尾内 善広 (おのうち・よしひろ)

理化学研究所ゲノム医科学研究センター循環器疾患研究チーム

1994年3月 大阪大学医学部医学科卒業

1994年4月~1997年5月 小児科 研修医

1997年4月~2001年3月 大阪大学大学院医学系研究科博士課程 (小児科)

2001年4月~2002年9月 東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センター・ゲノムシーケンス解析分野 客員研究員

2002年10月~2005年3月 理化学研究所遺伝子多型研究センター 消化器系疾患関連遺伝子研究チーム 研究員

2005年4月~2008年3月 同 上級研究員

2008年4月~現在 理化学研究所ゲノム医科学研究センター 循環器疾患研究チーム 上級研究員

7

## 川崎病感受性遺伝子の同定

尾内善広

日本臨床免疫学会会誌, 32 (5) , 342, 2009



## シンポジウム 1-5

## 川崎病の罹患感受性遺伝子の同定

独立行政法人理化学研究所 ゲノム医科学研究センター・循環器系疾患研究チーム

尾内善広

川崎病 (Kawasaki disease) は乳幼児に好発する原因不明の急性熱性疾患である。症例の多くは自然軽快するが、無治療で経過した川崎病患者の約 20~25% に冠動脈瘤や拡張に代表される冠動脈病変が生じ先進国における小児の後天性心疾患の最大の原因となっている。川崎病は東アジア、特に日本人に多く発症すること、同胞間の再発危険率が高いことなどから遺伝的要因が原因の一端を担っていると考えられており、我々はその解明が川崎病の謎を解く鍵になると考え、同定に取り組んだ。まず日本全国から川崎病同胞罹患例を募り、罹患同胞対解析により 10 箇所の染色体領域を候補として特定した。その後、各候補領域に関し SNP による連鎖不平衡マッピングを日本人及び米国人川崎病検体を用い体系的に行った。その結果 19q13.2 に存在する inositol 1,4,5-trisphosphate 3-kinase-C (*ITPKC*) が人種を越えた川崎病のリスクファクターであることを発見した。*ITPKC* はイノシトール 3 リン酸 (IP3) を IP4 へと変換するリン酸化酵素である。*ITPKC* の発現が刺激時に T 細胞内で誘導され、NFAT を介したサイトカイン産生に抑制的に働くこと、イントロン 1 に位置する機能的多型がスプライシング効率を変化させることにより *ITPKC* 産物が減少することも判り、川崎病の病態に  $Ca^{2+}$ /NFAT 経路が重要であることが示唆された。現在  $Ca^{2+}$ /NFAT 経路を抑制するシクロスポリン A (CsA) や FK506 が知られているが、これらがエヴィデンスに基づく川崎病の治療薬となる可能性を検討中である。今後はさらに検討の幅を広げ、さらなる感受性遺伝子の同定を通じ川崎病の臨床へ貢献したいと考えている。

## 川崎病と ITPKC 遺伝子多型との相関

尾内善広、尾崎浩一、鈴木啓之、寺井勝、  
鈴木洋一、羽田明、中村祐輔、田中敏博

日本人類遺伝学会抄録集, 160, 2009

## OC 102 IL-13遺伝子多型と成人気管支喘息発症との関連解析

○玉利 真由美<sup>1</sup>(たまり まゆみ)、広田 朝光<sup>1</sup>、原田 通成<sup>1</sup>、  
人見 祐基<sup>1</sup>、宮武 明彦<sup>2</sup>、鈴木 洋一<sup>3</sup>、中村 祐輔<sup>4</sup>

<sup>1</sup>理化学研究所ゲノム医科学研究センター呼吸器疾患研究チーム、<sup>2</sup>医療法人宮武内科、<sup>3</sup>千葉大学大学院医学研究公衆衛生学、<sup>4</sup>東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センター

【目的】IL-13はアレルギー炎症の重要なメディエーターであり、気道過敏性や上皮細胞障害、好酸球浸潤、杯細胞増生に関連することが報告されている。本研究では、独立に収集された2つの成人気管支喘息の症例対照集団を用いてIL-13の遺伝子多型と成人気管支喘息発症との関連を検討した。また、IL-13の標的細胞である気道上皮細胞はウイルス感染に応答し、Th-2炎症を誘導するケモカインを産生することが知られている。我々はこれらのケモカイン誘導に対するIL-13の影響についても検討を行なった。

【方法】IL-13周辺のSNPsの探索により、14個のSNPsが同定された。10個のSNPs (MAF > 10%) について連鎖不平衡を検討し、4つのTagSNPsを選出した。独立に収集された成人気管支喘息患者915名とコントロール1020名、および成人気管支喘息患者373名とコントロール376名の2つの集団において症例対照関連解析を実施した。遺伝子型タイピングはTaqMan法を用いた。気道上皮細胞をウイルス感染疑似物質であるpolyI:Cにより刺激を行ない、その際に発現が誘導されるケモカイン、CCL5およびCXCL8についてIL-13の影響を検討した。遺伝子発現量はSYBR Premix Ex Taqを用いたRT-PCR法により行なった。

【結果】これまでアミノ酸の変化を伴うSNP、rs20541 (R144Q) と気管支喘息との関連が多く報告されているが、本研究ではIL-13遺伝子のプロモーター (rs1881457) およびintron1 (rs2066960) に存在するSNPと気管支喘息発症との強い相関が認められた (rs1881457, P=0.00068, OR=1.23; rs2066960, P=0.00013, OR=0.80; meta-analysis)。またIL-13は気道上皮細胞においてpolyI:Cによるケモカインの誘導を促進した。

【考察】日本人集団においてもIL-13の遺伝子多型と成人気管支喘息発症との相関を認めた。またIL-13は気道上皮細胞からのpolyI:Cによるケモカイン誘導を促進することから、ウイルス感染時のアレルギー炎症の増悪にも関与可能性がある。

## OC 104 18番染色体長腕における関節リウマチの新たな関連領域の同定—日本人大規模コホートを用いた全ゲノム関連解析—

○寺尾 知可史<sup>1,2</sup>(てらお ちかし)、大村 浩一郎<sup>1</sup>、山田 亮<sup>3</sup>、  
島田 浩太<sup>4</sup>、高杉 深<sup>5</sup>、鎌谷 直之<sup>6</sup>、中込 一之<sup>7</sup>、  
Marc Lathrop<sup>8</sup>、三森 経世<sup>1</sup>、松田 文彦<sup>2,8</sup>

<sup>1</sup>京都大学大学院臨床免疫学講座、<sup>2</sup>京都大学大学院医学研究科付属ゲノム医学センター、<sup>3</sup>東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センターゲノム機能解析分野、<sup>4</sup>独立行政法人国立病院機構相模原病院、<sup>5</sup>道後温泉病院、<sup>6</sup>東京女子医大膠原病リウマチ痛風センター、<sup>7</sup>東大病院アレルギーリウマチ内科、<sup>8</sup>Centre National de Genotypage

【目的】関節リウマチ (RA) は自己免疫性関節炎の最多の原因であり、その発症には環境因子と遺伝因子が関与している。遺伝因子の中でHLAは人種を超えてRAとの関連が示されている。一方で、HLA以外にこれまで報告されてきたPADI4、PTPN22やTRAF1/3といった疾患感受性遺伝子は、人種限局的な関連が見られるに過ぎない。さらに、既報の遺伝子では遺伝要因の一部しか説明できず、疾患感受性遺伝子はまだまだ多く存在すると考えられている。そこで我々は、日本人における新たなRA疾患関連領域を同定するためにゲノムワイド関連解析を行った。

【方法】第一コホート (RA669vsコントロール934)、第二コホート (332vs307) を用いて一塩基多型 (SNP) の全ゲノムにわたるタイピングをillumina社の4種類のinfiniumアレイを用いて行なった。アレイ共通の277420SNPに關しデータ品質チェック (QC) を行い、関連解析疾患感受性領域の候補を選別した。得られた結果を第三コホート (845vs855)、第四コホート (1264vs948) の検体を用いてApplied Biosystems社のTaqman法により、再現性検証を行なった。

【結果】コホート成功率とアレル頻度を用いたデータQC (コホート成功率: SNP > 0.95、検体 > 0.9、アレル頻度: マイナーアレル頻度 > 0.05) の結果残った229228SNPを用いてスクリーニングを行った。その結果、関連が未報告のものでは5つの領域が第一、第二コホートの両方で関連を示し (p < 0.01)、メタ解析で強い関連を示した (p < 0.0001)。既知の領域では、HLAとPADI4領域が強い関連を示した。5つのSNPを第三、第四コホートで確認を行なった結果、18番染色体長腕のSNPのみが両方のコホートで関連を再確認できた (第三コホート p=0.027、第四コホート p=0.0041)。全コホートの合計はp値4.4 × 10<sup>-8</sup>、オッズ比1.23 (95%信頼区間1.14-1.32) であり、メタ解析ではp値2.9 × 10<sup>-8</sup>、オッズ比1.23 (同1.14-1.32) であった。

【結論】18番染色体長腕にRAの日本人における新たな疾患関連領域を同定した。

## OC 103 関節リウマチ発症におけるPADI4遺伝子多型と喫煙の関連

○高地 雄太<sup>1</sup>(こうち ゆうた)、鈴木 亜香里<sup>1</sup>、山田 亮<sup>2</sup>、岡田 陸象<sup>2</sup>、  
明前 敬子<sup>1</sup>、中村 祐輔<sup>2</sup>、山本 一彦<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>理化学研究所ゲノム医科学研究センター自己免疫疾患研究チーム、<sup>2</sup>東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センター、<sup>3</sup>東京大学大学院医学系研究科

関節リウマチ (RA) は遺伝・環境因子によって発症する多因子疾患である。遺伝因子としては、HLA-DRB1、PTPN22、PADI4などの遺伝子多型、環境因子として喫煙習慣やウイルス感染などの関与が報告されている。我々は、これらの遺伝因子と環境因子の相互作用を明らかにする目的で、特にRA特異的な抗シトルリン化ペプチド抗体の出現に関与するとされるPADI4遺伝子の多型に注目し、喫煙習慣・性別で層別化を行ったうえで、ケース・コントロール関連解析を行った。日本人RA患者 1037人、コントロール群907人の検体について、疾患との関連が報告されているSNP (rs11203367) のジェノタイプをTaqMan法により行なった。ケース全体とコントロール間で、多型のアレル頻度比較を行ったところ、疾患感受性との関連をみとめた (OR 1.14, 95% CI 1.01-1.30, P=0.039)。次に、RA患者群を、性別、喫煙習慣の有無で層別化を行い、コントロール群との比較を行ったところ、男性 (OR 1.42, 95% CI 1.14-1.78, P=0.0016) および喫煙者 (OR 1.33, 95% CI 1.12-1.59, P=0.0015) で高い寄与度をもとめた。さらに男性かつ喫煙者の群では、より高い寄与度を認めた (OR 1.55, 95% CI 1.22-1.98, P=0.00029)。これらのことは、PADI4多型、喫煙習慣、性別の間に相互作用が存在することを示唆する。また、欧米白人集団におけるPADI4多型の寄与度は、東アジア人と比較すると相対的に低いことが報告されているが、その背景には男性における喫煙率の相違が存在することが考えられた。

## OC 105 川崎病とITPKC遺伝子多型との相関

○尾内 善広<sup>1</sup>(おのうち よしひろ)、尾崎 浩一<sup>1</sup>、鈴木 啓之<sup>2</sup>、  
寺井 勝<sup>3</sup>、鈴木 洋一<sup>4</sup>、羽田 明<sup>5</sup>、中村 祐輔<sup>5,6</sup>、田中 敏博<sup>7</sup>

<sup>1</sup>理化学研究所ゲノム医科学研究センター循環器疾患研究チーム、<sup>2</sup>和歌山県立医科大学小児科、<sup>3</sup>東京女子医科大学八千代医療センター小児科、<sup>4</sup>千葉大学大学院医学研究公衆衛生学、<sup>5</sup>東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センター、<sup>6</sup>理化学研究所ゲノム医科学研究センター

【目的】川崎病は主として乳幼児を冒す全身性の血管炎である。昨年我々はinositol 1, 4, 5-trisphosphate 3-kinase C (ITPKC) 遺伝子のイントロン1内のSNP (rs28493229) が日米共通に川崎病罹患および冠動脈病変 (CAL) 形成リスクと相関すること、米国人においてはrs28493229は経静脈脈ガンマグロブリン (IVIg) 療法に対する抵抗性とも相関を示すことを報告した。しかしながら相関の再現性を他集団で確認した報告は現在までなく、また日本人川崎病患児におけるIVIg抵抗性との相関についても未検討である。そこで我々は新たに収集した日本人川崎病患者および健常対照者との間で相関解析を実施した。【方法】すでに論文報告した集団とは独立した282人の川崎病患者および373人の対照者につきrs28493229の遺伝子型をInvader法により決定、アレルおよび遺伝子型頻度の違いをカイ2乗検定にて評価した。オリジナルの集団のデータ (川崎病637人、対照1034人) とのメタ解析も実施した。【結果】rs28493229のCアレルは今回の集団でも川崎病と有意な相関を示した (OR=1.60, 95% CI 1.15 - 2.21, P=0.0047; 優性遺伝モデル)。オリジナルデータ (OR=1.89, 95% CI 1.53 - 2.33, P=2.2 × 10<sup>-9</sup>; 優性遺伝モデル) とのメタ解析におけるオッズ比は1.80 (1.51 - 2.14)、P値は5.5 × 10<sup>-11</sup>であった。また急性期に2g/kg単回もしくは1g/kg × 2回のIVIg治療を受けた122人の川崎病患者群における検討ではIVIg抵抗性との有意な相関が認められ (n=34, OR=2.76, 95% CI 1.23 - 6.23, P=0.013; 優性遺伝モデル)、CAL発生リスクとも相関の傾向を示した (n=14, OR=2.94, 95% CI 0.92 - 9.39, P=0.059; 優性遺伝モデル)。【考察】rs28493229のCアレルは川崎病と相関することが確認された。また罹患早期にIVIg不応やCAL合併のハイリスク群を予測し、治療法の追加・変更を行う「オーダーメイド医療」のためのマーカーとして、rs28493229は有望な候補であると思われる。

Susceptibility genes for Kawasaki Disease

尾内善広

第 74 回日本循環器学会学術集会, 抄録集, 2010

## Meet the Expert 05 (ME-5) (IHD)

### Prevention of Coronary Artery Aneurysms: Advances in Kawasaki Disease

March 6 (Sat)

Room10 (Kyoto International Conference Center 2F Room B-1)

8:30—10:00

#### Chairpersons:

Tsutomu Saji

The First Department of Pediatrics, Toho University Omori Medical Center, Tokyo

Kenji Hamaoka

Department of Pediatric Cardiology & Nephrology, Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate School of Medical Science, Kyoto

#### Cardiovascular Complications in Adults after Kawasaki Disease

—Prevention and Management of Coronary Artery Disease—

**Kawasaki disease (KD)** is a systemic vasculitis frequently seen in infants and young children that results in coronary artery aneurysms (CAA) in up to 3.2% as sequelae even in treated children. Cumulative number of the patients is >240,000 after first report in 1967. By 2005, the number of new cases exceeded 10,000/y, and with more than 11,000/y cases in 2007. Analysis of Japanese population data for children aged 0 to 4y reveals that the average 2-year (2007–2008) incidence rate was 216.9 cases per 100,000 children (0–4y). The reported sequelae included dilated coronary arteries (1.86%), aneurysm (0.81%), valvulopathy (0.49%), giant aneurysm (0.25%), stenosis (0.02%), and myocardial infarction (0.01%); Boys had higher rates of all sequelae.

**Treatment:** A principle of initial treatment is to use IVIG, but in around 15% of treated children is IVIG-resistant. Additional reagents include Re-IVIG, steroids & infliximab. RAISE study (IVIG+Predonin) by Japanese Grant Research is in process.

**Genetic Backgrounds:** Particular genes of immunological regulators have been reported to be involved in initiation and aneurysm formation.

**Imaging:** MRCA and MD-CT became quite useful and standards for detecting CAA in small children.

**Guidelines:** GLs for acute treatment, diagnosis & long-term management of CAA, and indications for catheter interventions have been published and reviewed.

**Coronary Interventions:** Firm & stiff calcification is a common feature at stenotic or aneurysmal lesion >3 years after acute KD. Criteria, type of procedures, additional indications such as stent implantation or use of rotablator will be re-discussed.

#### Corticosteroid and Infliximab: Novel Therapies for Severe Kawasaki Disease

Tohru Kobayashi

Tsutomu Saji

Department of Pediatrics, Gunma University Graduate School of Medicine, Gunma, \*The First Department of Pediatrics, Toho University Omori Medical Center, Tokyo

Intravenous immunoglobulin (IVIG) therapy for Kawasaki disease (KD), administered together with aspirin, suppresses vasculitis and reduces the incidence of coronary artery abnormalities. However, 10% to 20% of KD patients have persistent or recurrent fever after IVIG; this subgroup of children is at an increased risk of developing coronary artery abnormalities. Therefore, new therapeutic approaches to decrease the incidence of coronary artery abnormalities of these IVIG nonresponders are required. Corticosteroids are considered as a treatment option for various types of vasculitides. However, many physicians were reluctant to use corticosteroids in KD because an early study repor-

ted high incidence of coronary artery abnormalities in a group that received prednisolone. On the other hand, later clinical studies on effects of corticosteroids in KD as initial or additional therapy have shown either no ill effects or possible benefits. A nationwide Randomized controlled trial to Assess Intravenous immunoglobulin plus Steroid Efficacy for KD (RAISE Study) started in Sept 2008. Infliximab (Remicade), a chimeric mouse-human monoclonal antibody against tumor necrosis factor- $\alpha$ , has been also reported to be effective for nonresponders. In these 4 years, about 100 IVIG nonresponders were treated with Infliximab and no major adverse events were reported. These new therapies are expected to reduce the risk of developing coronary artery abnormalities.

## 2

#### Susceptibility Genes for Kawasaki Disease

Yoshihiro Onouchi

Laboratory for Cardiovascular Diseases, Center for Genomic Medicine, RIKEI Yokohama

Kawasaki disease (KD) is a leading cause of acquired cardiac disease of children in developed countries. Epidemiological findings have suggested involvement of infectious trigger and host genetic factors in the disease pathogenesis. Despite much effort paid, the pathogen which triggers this enigmatic disease remains still uncovered after 40 years from the first description by Kawasaka in 1967. Since 1997, we have been trying to identify genetic determinants of KD by a genome-wide approach. By an affected sibpair method followed by a linkage disequilibrium mapping using single nucleotide polymorphisms (SNPs), we found a SNP in 19q13.2 region which is commonly associated with KD in Japanese and US populations. The SNP also confers risk for IVIG responsiveness in CAL formation. Functional assays revealed that the SNP alters expression of inositol 1,4,5-trisphosphate 3-kinase C (*ITPKC*) and modulates signal transduction via  $Ca^{2+}$ /NFAT pathway. Recently we also identified two other SNPs associated with KD in the other candidate loci. Both SNPs are on genes related to  $Ca^{2+}$ /NFAT pathway. Thus,  $Ca^{2+}$ /NFAT pathway could be one of the target pathways which may play important roles in the pathogenesis of KD and clozapine A, an immunosuppressant targeting the pathway is presumably an alternative treatment of KD. A Genome-wide association study of KD is underway in our institute and a number of promising loci are being identified. A consortium for genetic study of KD is being formed in Japan. Knowledge about genetic components provided from such research activity may hopefully facilitate unraveling the etiology and development of therapeutic and preventive strategies of KD in the near future.

## 3

#### Which Method is the Most Useful for Detecting and Following-up Coronary Arterial Lesions due to Kawasaki Disease

Atsuko Suzuki

Department of Pediatrics, Tokyo Teishin Hospital, Tokyo

Although coronary arterial lesions (CAL) due to Kawasaki disease should be followed up throughout their lives, X-ray coronary angiography poses high risks for children and provides little information about intimal thickening with using intravascular ultrasound. Less invasive MDCT needs breath-holding, bradycardia which are almost impossible requirements for children. Therefore, we performed non-contrast enhanced, free-breathing MR coronary angiography (MRCA) in 510 patients with Kawasaki disease since 2000 using 1.5T Canon Intra Master R.9. Among the 510 patients, 163 patients have been followed up routinely with interval of average 13 months. Their ages at the first MRCA ranged from 3 months to 36 years (median: 9.6 years old). CAL had changed as follows: "decreasing size of aneurysm" in 78, "enlargement of aneurysm" in 2, "developing to obstruction" in 4, "progressing localized stenosis" in 14, "newly recanalized vessels" in 6, and "intimal thickening of arterial wall and/or thrombus formation" in 44. In conclusion, MR imaging may be the most competent method for monitoring CAL in patients with Kawasaki disease.

Association between a functional polymorphism  
of ITPKC gene and Kawasaki disease:  
a replication study.

Onouchi Y, Ozaki K, Suzuki H, Terai M,  
Suzuki Y, Hata A, Nakamura Y, Tanaka T.

The American Society of Human Genetics  
59th annual meeting Abstract 291,2009

**945/W/Poster Board #603**

**Association between a functional polymorphism of *ITPKC* gene and Kawasaki disease: a replication study.** Y. Onouchi<sup>1</sup>, K. Ozaki<sup>1</sup>, H. Suzuki<sup>2</sup>, M. Tera<sup>3</sup>, Y. Suzuki<sup>4</sup>, A. Hata<sup>4</sup>, Y. Nakamura<sup>5,6</sup>, T. Tanaka<sup>1</sup>. 1) Lab. Cardiovascular Diseases, Center for Genomic Medicine RIKEN, Yokohama, Japan; 2) Dept. Pediatrics, Wakayama Medical Univ., Wakayama, Japan; 3) Dept. Pediatrics, Tokyo Women's Medical Univ. Yachiyo Medical Center, Yachiyo, Japan; 4) Dept. Public Health, Graduate School of Medicine, Chiba Univ., Chiba, Japan; 5) Lab. Molecular Medicine, Human Genome Center, Institute of Medical Science, the Univ. of Tokyo, Tokyo, Japan; 6) Director, Center for Genomic Medicine RIKEN, Yokohama, Japan.

Kawasaki disease (KD) is an acute systemic vasculitis syndrome of infants and young children. Recently we reported that a single nucleotide polymorphism (SNP) located in intron 1 of inositol 1,4,5-trisphosphate 3-kinase C (*ITPKC*) gene was associated with KD and the risk for formation of coronary artery lesions (CALs) both in Japanese and Caucasian populations. The SNP (rs28493229) was also associated with the risk for unresponsiveness to intravenous immunoglobulin (IVIG) therapy in Caucasian KD patients. However, the findings have not been replicated to date and the association between the SNP and unresponsiveness to IVIG therapy has not been investigated in the Japanese KD patients yet. We recruited 282 Japanese KD patients and 373 ethnically matched controls independent from those in the original report and performed an association study. In this new case-control panel, the C allele of rs28493229 was significantly associated with KD again (OR = 1.60, 95%CI 1.15 - 2.21,  $P = 0.0047$  in dominant model). When combined with the data in the original report (637 KD patients vs. 1034 controls; OR = 1.89, 95%CI 1.53 - 2.33,  $P = 2.2 \times 10^{-9}$  in dominant model) using the Mantel-Haenszel method, the pooled OR was 1.80 (1.51 - 2.14) and the  $P$  value was  $5.5 \times 10^{-11}$ . In addition, among the KD patients who received a single dose of 2g/kg or 1g/kg daily for 2 days of IVIG in the acute phase ( $n = 122$ ), the C allele was significantly overrepresented in patients subgroup who responded poorly to the therapy ( $n = 34$ , OR = 2.76, 95%CI 1.23 - 6.23,  $P = 0.013$  in dominant model) and was marginally associated with CALs formation ( $n = 14$ , OR = 2.94, 95%CI 0.92 - 9.39,  $P = 0.059$  in dominant model). These data indicated that the C allele of rs28493229 truly confers susceptibility to KD and has the potential to be a tool for personalized medicine predicting patients who will experience severe clinical course and treating them with alternative or additional therapy before they are destined to develop CALs.

**946/W/Poster Board #604**

**Association analyses between 9 loci and metabolic traits in Chinese Han population.** Y. Liu<sup>1,3</sup>, D.Z. Zhou<sup>2</sup>, D. Zhang<sup>2</sup>, Z. Zhang<sup>2</sup>, L. He<sup>1,2,3</sup>. 1) Institutes Of Biomedical Sci., Fudan university, Shanghai, China; 2) Institute for Nutritional Sciences, Shanghai Institutes for Biological Sciences, Chinese Academy of Sciences, Shanghai, China; 3) Bio-X Center, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai, China.

**Aims/hypothesis:** Recently, genome-wide association studies had been performed in the genetics studies of plasma lipid level, and identified several common variants associated with LDL-C, HDL-C and triglycerides, including some new polymorphisms. The aim of this study was to replicate these associations in Han Chinese individuals. **Methods:** In the present study, nine SNPs in nine loci were genotyped in a Chinese Han population ( $n = 3,953$ ), the associations of these SNPs with metabolic traits were assessed by linear regression adjusted for age, gender, diabetes status and body mass index. **Results:** Four variants (rs780094,  $p = 4.43 \times 10^{-11}$ ; rs17145738,  $p = 4.28 \times 10^{-7}$ ; rs439401,  $p = 3.47 \times 10^{-5}$ ; rs326,  $p = 1.51 \times 10^{-6}$ ) show strong evidence for association with TG after multiple testing, four variants (rs3764261,  $p = 4.67 \times 10^{-14}$ ; rs1800588,  $p = 1.93 \times 10^{-7}$ ; rs17145738,  $p = 1.90 \times 10^{-4}$ ; rs326,  $p = 1.14 \times 10^{-3}$ ) show strong evidence for association with HDL-C after multiple testing, two variants (rs3764261,  $p = 6.24 \times 10^{-7}$ ; rs12654264,  $p = 1.57 \times 10^{-6}$ ) show strong evidence for association with total cholesterol after multiple testing, one variant (rs12654264  $p = 1.92 \times 10^{-5}$ ) show strong evidence for association with LDL-C after multiple testing. **Conclusions:** Our findings indicate that these variants associated with metabolic traits in Europeans may also play a role in Chinese Han population.

**947/W/Poster Board #605**

**Variants in the TNFAIP3 locus form Three Risk Haplotypes Associated with SLE in Koreans.** J.S. Bates<sup>1</sup>, C.J. Lessard<sup>1,2</sup>, S.C. Bae<sup>3</sup>, Y.W. Song<sup>4</sup>, B.P. Tsao<sup>5</sup>, L.J. Battisti<sup>1</sup>, T. Nguyen<sup>1</sup>, J. Rodgers<sup>1</sup>, A. Adler<sup>1</sup>, K.M. Kaufman<sup>1,2</sup>, J.A. Kelly<sup>1</sup>, J.B. Harley<sup>1,2</sup>, C. Gray-McGuire<sup>1</sup>, K.L. Moser<sup>1</sup>, P.M. Gaffney<sup>1</sup>. 1) Oklahoma Medical Research Foundation, Oklahoma City, OK, OK; 2) University of Oklahoma Health Sciences Center, Oklahoma City, OK; 3) Hanyang University, Seoul, Republic of Korea; 4) Seoul National University, Seoul, Republic of Korea; 5) University of California-Los Angeles, Los Angeles, CA.

Systemic lupus erythematosus (SLE) is an autoimmune disease characterized by acute and chronic inflammation in multiple tissues and often leads to organ malfunction and failure. Variants in tumor necrosis factor alpha interacting protein 3 (TNFAIP3) have recently been associated with SLE and rheumatoid arthritis risk in Europeans. TNFAIP3 encodes A20, a zinc-finger protein with dual ubiquitin and de-ubiquitin properties required for efficient termination of the NF- $\kappa$ B signaling axis. Variants in TNFAIP3 ( $n = 22$ ) were assessed for association with SLE in Koreans using 821 cases and 1008 controls in PLINK. Genotyping was performed using the Illumina GoldenGate chemistry. Association of SLE risk with the TNFAIP3 locus in Koreans was observed in 13 variants (OR = 1.78-2.32,  $P < 1 \times 10^{-4}$ ). Eight haplotypes (MHF > 0.5%) in the TNFAIP3 locus were formed with greater than 95% confidence per individual using DECIPHER in SAGE from 20 observed variants and evaluated for SLE risk using the LOGISTIC procedure in SAS. Three risk haplotypes explained 98.8% of SLE risk in the TNFAIP3 locus and each contained a primary risk block marked by minor alleles from rs5029937, rs5029939, rs2230926, rs610604, rs7752903, rs9494894, rs7749323, and rs6932056. The most strongly associated risk haplotype was further marked by the minor allele at rs9494883 (OR = 3.35,  $P = 3.4 \times 10^{-7}$ ). The second most strongly associated haplotype was further marked by the major allele at rs10499194 and the minor allele at rs10499197 (OR = 2.27,  $P = 8.9 \times 10^{-3}$ ). The third risk haplotype, further marked by the minor allele at rs10499194, was independent from the major frequency non-risk haplotype (OR = 1.80,  $P = 0.005$ ) and the most strongly associated risk haplotype (OR = 0.54,  $P = 0.04$ ). Our results suggest variants in TNFAIP3 form three risk haplotypes associated with SLE risk in Koreans and that two risk haplotypes are independent of one another, suggesting multiple causal variants in the TNFAIP3 locus may exist.

**948/W/Poster Board #606**

**The Protein Kinase C Alpha (PRKCA) gene is associated with multiple sclerosis in the Italian population.** R. Asselta<sup>1</sup>, E.M. Paraboschi<sup>1</sup>, G. Soldà<sup>1</sup>, C. Dall'Osso<sup>1</sup>, D. Gemmati<sup>2</sup>, P. Zamboni<sup>3</sup>, M.D. Benedetti<sup>4</sup>, S. D'Alfonso<sup>5</sup>, S. Duga<sup>1</sup>. 1) Dipartimento di Biologia e Genetica per le Scienze Mediche, Università degli Studi di Milano, Milano, Italia; 2) Center Hemostasis and Thrombosis, University of Ferrara, Ferrara, Italy; 3) Vascular Diseases Center, University of Ferrara, Ferrara, Italy; 4) Department of Neurological and Vision Sciences, Section of Clinical Neurology, University of Verona, Verona, Italy; 5) Department of Medical Sciences and IRCAD, Eastern Piedmont University, Novara, Italy.

Multiple sclerosis (MS) is a chronic neurological disorder characterized by multicentric inflammation, demyelination, and axonal damage. The Protein Kinase C Alpha (PRKCA) gene was found to be associated with MS in Finnish, Canadian, and UK populations, in which specific risk haplotypes were identified. Moreover, PRKCA transcript levels were shown to be higher in CD4+ mononuclear cells of MS patients carrying the risk haplotypes, suggesting a contribution of PRKCA regulatory mechanisms in the pathogenesis of MS. In this study, we analyzed the role of PRKCA in MS susceptibility in a cohort of 358 cases and 662 controls from continental Italy. An association analysis was performed genotyping 3 microsatellites and 20 single nucleotide polymorphisms (SNPs) covering the whole gene. A significant association with 2 microsatellites, mapping respectively in the promoter region and in intron 2, was found ( $P = 0.032$  and  $P = 0.027$ ). The 5' regulatory region of the PRKCA gene was hence further investigated by sequencing the first 424 bp of the promoter and the entire exon 1 in all MS cases and controls. However, no genetic variants specific for MS cases were identified. Analysis of individual SNPs did not show any evidence for association; however, a haplotype of 7 SNPs, spanning a genomic region of 43 kb of PRKCA intron 3, resulted strongly associated with the disease status ( $P = 7.4 \times 10^{-4}$ ; OR = 1.54, 95% CI = 1.22-1.95). This haplotype, which partially overlaps the risk haplotypes observed both in Finns and Canadians, includes an alternative exon characterizing a shorter PRKCA protein isoform. Since no information were available on the tissue distribution of this isoform, its expression pattern was analyzed and compared to the expression profile of PRKCA in a panel of 20 human tissues by RT-PCR: the shorter isoform showed a more marked tissue-specific expression. The possible differential expression of the 2 transcripts between MS patients and controls is currently underway by qRT-PCR on RNA extracted from peripheral blood mononuclear cells. In conclusion, our study provides a strong replication evidence that haplotypes characterizing PRKCA increase the risk of MS; a metanalysis including all studies investigating the role of PRKCA as a MS susceptibility gene reported so far showed the considerable OR of 1.52 (95% CI = 1.36-1.69;  $P = 2.2 \times 10^{-14}$ ).

2 回の IVIG に不応の川崎病 17 例に対する  
シクロスポリン治療の検討

鈴木啓之、寺井勝、浜田洋通、本田隆文、末永智浩、武内崇、  
渋田昌一、吉川徳茂、尾内善広、鈴木洋一、羽田 明

第 29 回日本川崎病学会抄録集, 97, 2009



## 2回の IVIG に不応の川崎病 17 例に対するシクロスポリン治療の検討

Analysis of Cyclosporin therapy for 17 cases with Kawasaki disease resistant to both initial and additional IVIG

○鈴木 啓之<sup>1)</sup>、寺井 勝<sup>2)</sup>、浜田 洋通<sup>2)</sup>、本田 隆文<sup>2)</sup>、末永 智浩<sup>1)</sup>、武内 崇<sup>1)</sup>、  
 渋谷 昌一<sup>3)</sup>、吉川 徳茂<sup>1)</sup>、尾内 善広<sup>4)</sup>、鈴木 洋一<sup>5)</sup>、羽田 明<sup>5)</sup>

1) 和歌山県立医科大学医学部 小児科、2) 東京女子医科大学八千代医療センター 小児科、  
 3) 社会保険紀南病院 小児科、4) 理化学研究所 ゲノム医科学研究センター 循環器疾患研究チーム、  
 5) 千葉大学大学院医学研究院 公衆衛生

○Hiroyuki Suzuki<sup>1)</sup>, Masaru Terai<sup>2)</sup>, Hiromichi Hamada<sup>2)</sup>, Takafumi Honda<sup>2)</sup>,  
 Tomohiro Suenaga<sup>1)</sup>, Takashi Takeuchi<sup>1)</sup>, Shouichi Shibuta<sup>3)</sup>, Norishige Yoshikawa<sup>1)</sup>,  
 Yoshihiro Onouchi<sup>4)</sup>, Yoichi Suzuki<sup>5)</sup>, Akira Hata<sup>5)</sup>

1) Wakayama Medical University, Dept. of Pediatrics.  
 2) Tokyo Women's Medical University, Yachio Medical Center, Dept. of Pediatrics.  
 3) Social Insurance Kinan Hospital, Department of Pediatrics,  
 4) RIKEN, Center for Genomic Medicine, Laboratory of Cardiovascular Diseases.  
 5) Chiba University, Graduate School of Medicine, Dept. of Public Health

**【目的】**川崎病(KD)の標準治療であるγグロブリン大量療法(IVIG)に不応な症例に対する治療法は、今なお確立されていない。今回、統一プロトコールを作成し、シクロスポリン(CyA)の治療効果を検討したので報告する。

**【方法】**平成20年1月以降、和歌山県立医大と6関連病院および東京女子医大八千代医療センターに入院し、統一プロトコールに同意を得て、7病日以内に初回IVIG(2g/kg)を24時間で行った169例を対象とした。終了後24-36時間で37.5℃以上の場合に追加IVIG(2g/kg)を24時間で行い、終了以降に37.5℃以上の場合にCyAを投与した。CyAは経口剤(ネオーラル)を4mg/kg/日で開始し、体温やトラフ値、副作用をモニターし投与量を調節した。トラフ値は60-200ng/mlを目標とし、有熱期はアスピリンを30-50mg/kg/日を併用した。CyA開始前後の発熱、炎症反応、CALの有無を検討した。

**【結果】**169例中初回IVIG反応例は127例(75.1%)、不応例は42例(24.9%)であった。この42例に追加IVIGを行い、24例(14.2%)が解熱、18例(10.7%)が不応であった。18例中、4か月齢以上の17例にCyAを投与し、1か月齢には3回目のIVIGを行った。CyA開始病日は7-12で、2日以内に11例、5日以内に3例が解熱した。3例は解熱せずCyA不応と判断し、内2例は3回目IVIGを行い解熱した。解熱例ではCRPは急速に低下したが、陰性化に時間を要した。CyAの有害事象は認めなかったが、無症候性の高K血症を高率に認めた。CALはCyA不応の2例(小瘤)とCyA投与前に瘤形成を認めた巨大瘤1例の3/169(1.7%)であった。

**【考察】**不応例への治療としてCyAは一つのオプションであり、安全性や投与時期も含め更なる検討が必要である。

**ITPKC 遺伝子多型と川崎病の重症度の分析**

**鈴木啓之、渋田昌一、武内 崇、**

**吉川徳茂、末永智浩、尾内善広**

**日本小児循環器学会雑誌, 25, (3) 418, 2009**

## II-C-03 抗血小板療法中の川崎病遠隔期症例におけるアスピリン耐性について

京都府立医科大学大学院医学研究科小児循環器・腎臓学  
八幡倫代, 濱岡亜希子, 藤井麻衣子, 小澤誠一郎, 濱岡建城

【背景】これまでわれわれは、血小板由来マイクロパーティクル(PDMP)の動態から冠動脈障害を残した川崎病遠隔期症例においては血小板活性化状態が持続し、抗血小板療法が重要であることを報告してきた。しかしながら抗血小板薬として頻用されるアスピリンでは不応例が存在することも報告されている。このアスピリン耐性ははまだその実態は明らかでない。われわれは川崎病遠隔期例に対し、血小板コラーゲン凝集能とPDMP測定による抗血小板効果を経時的に評価しているが、今回、血小板活性化が持続している症例に対し尿中トロンボキサンB2(Tx-B2)の測定を行い、アスピリン耐性の有無を検討した。【方法】アスピリンを含んだ抗血小板療法を行っている川崎病既往例のうち、血小板活性化が持続している3症例と、対照として血小板活性化がコントロールされていると考えられる4症例の計7症例において、血小板コラーゲン凝集能・PDMP値と尿中Tx-B2について検討した。凝集能はレーザー光散乱法(興和社製PA-200)を用いて、-2~+2の5段階でクラス判定を行った。また尿中Tx-B2はELISA法で測定した。【結果】アスピリンの効果ありと考えられる4例では、コラーゲン凝集能は全例でクラス-2, PDMPは $8.8 \pm 2.2$ (U/ml)とほぼ正常値を示した(正常値3~10)。抗血小板効果が不良と思われた3例では血小板コラーゲン凝集能はクラス0~+2とばらつきがみられ、PDMPは $26.3 \pm 4.3$ と高値を示した。尿中Tx-B2についてはアスピリン効果ありと考えられる4例は $15.3 \pm 1.9 \times 10^{-9}$ (/Cre)で、効果不良の3例の $51.8 \pm 16.1 \times 10^{-9}$ に比べ明らかに低値を示していた。【結論】抗血小板療法を行っている川崎病遠隔期例のうちに、アスピリン耐性が存在する可能性が示され、アスピリン投与時はその薬効評価が必要であると考えられた。

## II-C-04 ITPKC遺伝子多型と川崎病の重症度の分析

和歌山県立医科大学医学部小児科<sup>1)</sup>, 日高総合病院小児科<sup>2)</sup>, 理化学研究所・ゲノム医学研究センター・循環器疾患研究チーム<sup>3)</sup>  
鈴木啓之<sup>1)</sup>, 洪田昌一<sup>1)</sup>, 武内 崇<sup>1)</sup>, 吉川徳茂<sup>1, 2)</sup>, 末永智浩<sup>3)</sup>, 尾内善広<sup>3)</sup>

【背景】川崎病(KD)の原因について、疫学データからは感染性因子が強く示唆されるが容易に水平感染しないことから宿主側の因子の関与も考えられてきた。近年、ITPKC遺伝子多型が、KD感受性に、また冠動脈障害(CAL)や免疫グロブリン大量療法(IVIG)抵抗性に関与する可能性をOnouchiらが報告した。今回、この遺伝子多型とCALやIVIG抵抗性との関連を検討した。【対象と方法】対象は1980年1月~2008年7月にKDを発症し、書面による同意を得た188例である。患者ゲノムDNAを鋳型としてrs28493229を含む189塩基をPCRで増幅した後、Invader assay(Thirdwave Technology社)を用いて遺伝子型を決定した。全188例のCALの有無について、また1999年以降に1g/kg/日を2日、または2g/kg/日を1日のIVIG超大量療法を受けた122例におけるIVIG抵抗性およびCALの有無と遺伝子型との関連を検討した。【結果】188例のrs28493229遺伝子多型頻度は、GG(116例), GC(62例), CC(10例)であった。CAL(+)/(-)は、GG(23/93), GC(14/48), CC(2/8)でCALとCアレルに相関はなかった( $p = 0.69$ )。一方、IVIG超大量療法を受けた122例のIVIG抵抗性(+)/(-)は、GG(14/58), GC(18/24), CC(2/6)でIVIG抵抗性とCアレルに有意な相関を認めた( $p = 0.013$ )。122例のCAL(+)/(-)は、GG(5/67), GC(8/34), CC(1/7)であり有意ではないが( $p = 0.060$ )、Cアレルと相関傾向を認めた。【まとめ】ITPKC遺伝子多型とCALはKD全例では相関しないが、IVIG超大量療法例では相関傾向を認めた。またIVIG超大量療法を受けた際のIVIG抵抗性と有意に相関した。

## II-C-05 川崎病における脳血管機能

はらだ小児科医院  
原田徳二

【目的】最近の知見によれば、川崎病既往児の頸動脈や大動脈では機能障害が生じており、“川崎病にかかった”ことが成人期心血管病発症のrisk factorの一つ、とされている。川崎病では脳血管にも炎症変化が認められるが、脳血管や肺動脈機能に関する知見は乏しい。川崎病既往児では脳血管障害のリスクはないのだろうか? 今回の研究目的は、川崎病既往児における脳血管血流速度波形を検討し、脳血管機能を明らかにすること。【方法】対象は川崎病罹患歴のある小児および成人32例と同年齢の健常者30例。経頭蓋的に側頭骨ウィンドウから中大脳動脈の血流信号を検出した後、パルスドプラ法を用いて血流速度波形を記録。収縮期最大血流速度(PSV), 拡張末期血流速度(DV), 平均血流速度(APV)を計測し、 $pulsatile\ index = (PSV - DV) / APV$ を算出した。血管機能の指標として頸動脈intima-media thickness(IMT)および頸動脈stiffness indexを計測した。川崎病既往例に炎症の指標として高感度CRP検査を測定した。【成績】川崎病既往例におけるpulsatile indexは対照に比し有意に高値( $0.94 \pm 0.10$  vs.  $0.84 \pm 0.12$ ,  $p < 0.01$ )であった。冠動脈正常の川崎病既往例ではpulsatile indexは対照と差はなかったが、動脈瘤を有す例では高値( $0.92 \pm 0.11$ ,  $p < 0.01$ )であった。動脈瘤のある例のうち3~5年の喫煙歴(smoking index 60~150)を有す成人3例のpulsatile indexは $0.96 \pm 0.07$ で、同年齢の喫煙者( $0.86 \pm 0.13$ )に比し有意に高値であった。頸動脈IMT, stiffnessおよび高感度CRPはpulsatile indexと有意な関係は認めなかった。【結論】小児期川崎病では脳血管抵抗は正常である。脳血管抵抗に変化を来さないとされる短期間の喫煙でも冠動脈瘤を有す成人では脳血管抵抗増加のリスクとなる。喫煙は川崎病による潜在的な血管障害を顕在化させるリスクとなる。

13

川 崎 病

寺井 勝

特集：小児の治療指針

小児科診療, 増刊号 73, 297 - 299