

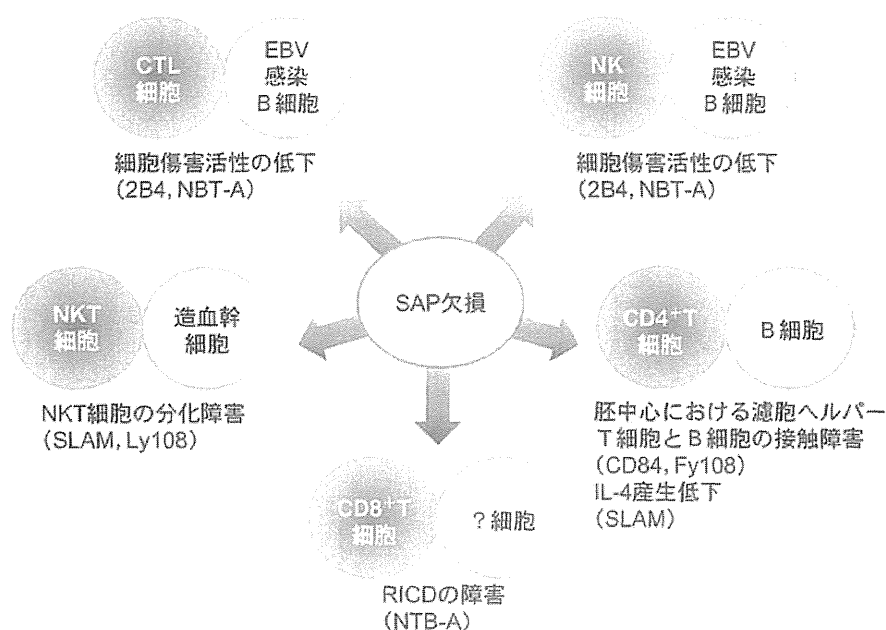


図3 SAP欠損と細胞機能の障害

SAP欠損はT細胞、NK細胞、NKT細胞において様々な機能障害をもたらす。

(文献7より改変)

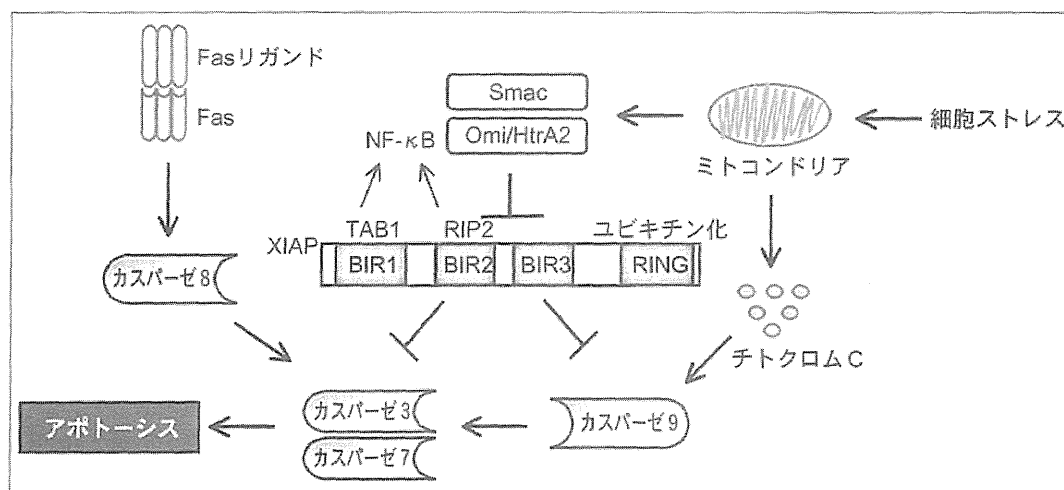


図4 アポトーシス経路とXIAP

XIAPはBIRドメインを介してカスパーゼ3, 7および9の活性を抑制し、外因系、内因系いずれのアポトーシスも抑制している。(筆者作成)

原提示にSAPは関与していない。EBVが他のウイルスと異なりB細胞に感染して抗原提示の多くをB細胞が担うため、細胞傷害性T細胞はEBVに対して特異的に活性化されないことになる⁸⁾。

XIAPに関しては、XIAP変異によってアポトーシスが誘導されることが示されており(図4)、NKT細胞数の減少やtransforming growth factor (TGF)- β , c-Jun N terminal kinase (JNK),

表1 XLP1 および XLP2 の臨床所見

	XLP1			XLP2		
	Booth, et al. ⁹⁾	Pachlopnik Schmid, et al. ¹⁰⁾	Kanegane, et al. ¹¹⁾	Marsh, et al. ¹²⁾	Pachlopnik Schmid, et al. ¹⁰⁾	Yang, et al. ¹³⁾
患者数	91 人	33 人	33 人	10 人	30 人	9 人
家族歴	17%	70%	52%	40%	83%	67%
HLH	40%	55%	55%	90%	76%	67%
反復性 HLH	不明	29%	不明	60%	61%	83%
EBV-HLH	79%	92%	89%	30%	84%	67%
脾腫	不明	7%	不明	90%	87%	50%
低ガンマグロブリン血症	22%	67%	36%	20%	33%	25%
悪性リンパ腫	14%	30%	21%	0%	0%	0%
腸炎	0%	0%	0%	0%	17%	22%

XLP1 では EBV-HLH の頻度が高く、XLP2 では反復性 HLH の頻度が高い。低ガンマグロブリン血症は XLP1, XLP2 とともに認めるが、悪性リンパ腫は XLP1 のみで報告されている。

(文献 1 より改変)

NF- κ B の異常も hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) の発症に関与していることが示唆されるが、XLP の臨床的特徴を呈する詳細な機序は明らかでない²⁾。

3. 臨床像

XLP は 100 万人の男児に 1～3 人発症するとされるが、実際にはもう少し多いと予想される。FIM, 低ガンマグロブリン血症, 悪性リンパ腫が特徴である(表 1)^{9～13)}。その他には、XLP1 では再生不良性貧血, リンパ性血管炎, 肺リンパ様肉芽腫症が^{9～11)}, XLP2 では腸炎が報告されている^{10, 13)}。EBV 感染後に症状を呈することが一般的であるが、一部の症例では EBV 感染前に前述の症状が出現することもある。特に XLP2 の腸炎は、EBV との関連は少ないと考えられている。XLP2 では脾腫を呈する割合が高い。臨床的に HLH を発症していなくても、病理組織学的には

活性化した細胞障害性 T 細胞と貪食細胞の浸潤が示されており、HLH と同様の機序が働いているものと推測される¹⁰⁾。

XLP1 において、EBV 感染後にも重症化しない症例もあることが知られていた。近年、このような症例で CD8⁺細胞の一部に遺伝子変異の reversion (復帰) が生じ、SAP の発現があることが報告された¹⁴⁾。この T 細胞は EBV 感染細胞に対しての細胞傷害活性を有し、長期間にわたって一定の割合で存在していることが示された¹⁴⁾。

1) FIM, HLH

FIM の平均発症年齢は 3 歳であり、致死率は約 90% と高い。臨床的には発熱, 肝脾腫, リンパ節腫脹や血球減少など HLH を呈するために、通常の EBV 関連 HLH (EBV-HLH) と区別し難い^{1, 2)}。しかし、EBV-HLH では EBV が T 細胞 (主に CD8⁺) に感染しているのに対し (図 5 A), XLP の FIM では EBV が B 細胞に感染していることが鑑別点となる (図 5 B)¹⁵⁾。健常者では EBV が B 細胞

TGF (transforming growth factor) JNK (c-Jun N terminal kinase) HLH (hemophagocytic lymphohistiocytosis)
EBV-HLH (EBV 関連 HLH)

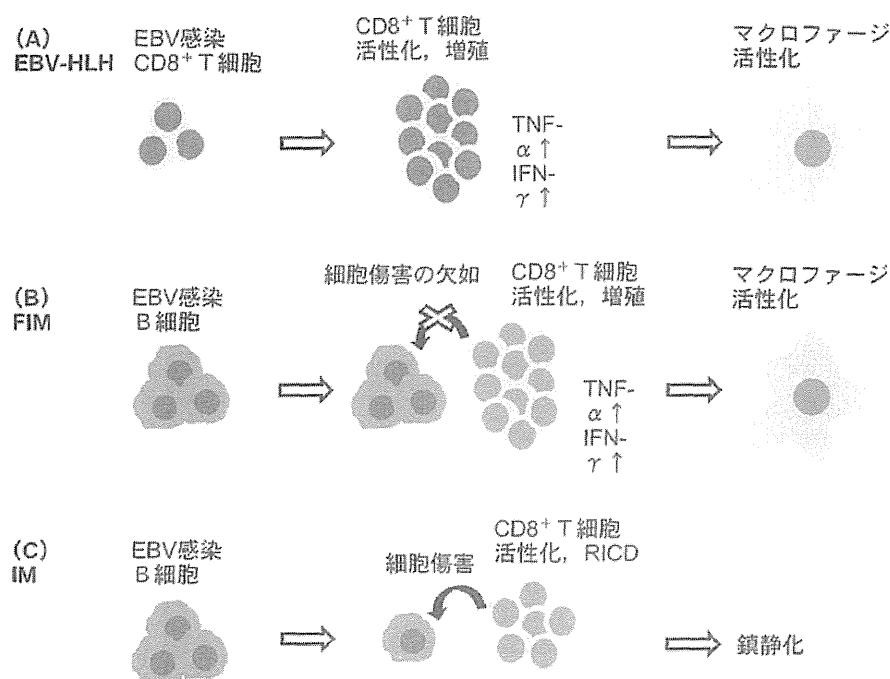


図5 EBVと感染細胞

(A) EBV-HLH: EBVはCD8⁺T細胞に感染し、T細胞の異常な活性化と高サイトカイン血症が生じる。その結果、マクロファージの活性化と血球貪食をきたす。

(B) FIM: EBVはB細胞に感染するが、EBV特異的CD8⁺T細胞は感染細胞を排除することができない。CD8⁺T細胞の異常な活性化と高サイトカインの結果、マクロファージの活性化と血球貪食をきたす。

(C) 伝染性単核症: EBVはB細胞に感染し、EBV特異的CD8⁺T細胞によって排除される。CD8⁺T細胞はRICDによる細胞死に至り、一部はメモリーT細胞となって鎮静化する。

(筆者作成)

胞に感染すると感染細胞は細胞傷害性T細胞によって排除され、T細胞もRICDによる細胞死に至るため、不顕性感染あるいは伝染性単核症となる(図5C)。XLP1では細胞傷害活性の低下によりEBV感染細胞の排除ができず、RICDも生じないために異常なT細胞の増殖と高サイトカイン血症が生じ、二次的なマクロファージの活性化が生じる(図5B)。

XLP1はXLP2と比較して神経合併症が多く、重症なFIMを呈して予後不良であることが多い¹⁰⁾。これは*in vitro*において、T細胞やNK細胞の細胞傷害活性がXLP1ではより低いことと一

致する¹⁶⁾。XLP2ではEBV非関連のHLHが反復することが多いことも特徴である¹⁰⁾。

2) 異常ガンマグロブリン血症

XLPの約30%に低ガンマグロブリン血症を認める。XLP1では濾胞ヘルパーT細胞とB細胞の接触障害によってメモリーB細胞への分化障害があることが原因であると考えられている⁷⁾。XLP2ではB細胞の活性化誘導細胞死の結果であると考えられているが、詳細は不明である²⁾。EBV感染後に持続性の低ガンマグロブリン血症を呈するが、XLP2の一部では一過性のことが多い¹⁰⁾。また、急性期には高IgA、IgM血症を伴う

ことがある¹⁰⁾。

3) 悪性リンパ腫

XLP1 の約 20% に悪性リンパ腫を認める。ほとんどが B 細胞由来であり、EBV 陽性の Burkitt リンパ腫が多い¹⁰⁾。SAP 欠損によってプロアポトーシス機能や EBV 感染細胞の排除に障害があるために悪性転化した結果と考えられているが²⁾、EBV 感染の既往が明らかな症例も存在する。抗腫瘍効果のある NKT 細胞が欠如していることも一因である可能性がある²⁾。さまざまな組織型の報告があり、病理組織像のみからは XLP を診断することは困難である。家族歴や異常ガンマグロブリン血症の有無が重要となる。また、XLP2 における悪性リンパ腫の報告はない。

4. 診 断

男児で、致死性あるいはそれに近い EBV 感染症、HLH、低ガンマグロブリン血症、EBV 陽性悪性リンパ腫、特に母系内の男性についての家族歴を有する場合には、XLP を疑う必要がある。確定診断は遺伝子解析によってなされるが、フローサイトメトリーを用いた SAP や XIAP の発現解析はスクリーニングに有用である¹⁷⁾。

5. 治療、予後

XLP に対しても、HLH と同様の病態であるため免疫化学療法が行われる。HLH-2004 プロトコルではデキサメタゾン、エトポシド、シクロスポリン A が使用される。また、通常の EBV-HLH とは異なり EBV は B 細胞に感染しているため、感染細胞を排除する目的で抗 CD20 モノクローナル抗体であるリツキシマブが使用されることがある¹⁸⁾。低ガンマグロブリン血症に対しては免疫グロブリン定期補充療法が行われ¹⁰⁾、悪性リンパ腫に対しては標準的な化学療法が行われ

る¹⁰⁾。根治療法は造血幹細胞移植である。以前は非常に予後不良な疾患であったが、XLP1 に対しては移植をすることで有意に生存率が上昇することが報告されている^{9, 11)}。近年では骨髄非破壊的前処置が選択されることも多い¹⁹⁾。XLP2 においては造血幹細胞移植による長期予後を評価した報告はないが、骨髄非破壊的前処置による移植により予後改善が期待される²⁰⁾。

おわりに

XLP の病態およびその臨床像を概説した。XLP の分子病態はいまだに明らかなことも多いが、原因遺伝子が同定されて過去 10 数年の間で、その研究は飛躍的に進歩している。また、臨床においても、その成果は XLP の早期診断と予後向上に結びついている。今後さらなる XLP の病態の解明が疾患自体の理解だけでなく、普遍的な免疫応答のより深い理解につながると考えられる。

文 献

- 1) Yang X, Miyawaki T, Kanegane H: SAP and XIAP deficiency in hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Int* **54**: 447-454, 2012.
- 2) Rezaei N, Mahmoudi E, Aghamohammadi A, et al: X-linked lymphoproliferative syndrome: a genetic condition typified by the triad of infection, immunodeficiency and lymphoma. *Br J Haematol* **152**: 13-30, 2011.
- 3) Nichols KE, Harkin DP, Levitz S, et al: Inactivating mutations in an SH2 domain-encoding gene in X-linked lymphoproliferative syndrome. *Proc Nat Acad Sci USA* **95**: 13765-13770, 1998.
- 4) Coffey AJ, Brooksbank RA, Brandau O, et al: Host response to EBV infection in X-linked lymphoproliferative disease results from mutations in an SH2-domain encoding gene. *Nat*

- Genet **20** : 129-135, 1998.
- 5) Sayos J, Wu C, Morra M, et al : The X-linked lymphoproliferative disease gene product SAP regulates signals induced through the co-receptor SLAM. *Nature* **395** : 462-469, 1998.
 - 6) Rigaud S, Fondanèche MC, Lambert N, et al : XIAP deficiency in humans causes an X-linked lymphoproliferative syndrome. *Nature* **444** : 110-114, 2006.
 - 7) Cannons JL, Tangye SG, Schwartzberg PL : SLAM family receptors and SAP adaptors in immunity. *Annu Rev Immunol* **29** : 665-705, 2011.
 - 8) Palendira U, Low C, Chan A, et al : Molecular pathogenesis of EBV susceptibility in XLP as revealed by analysis of female carriers with heterozygous expression of SAP. *PLoS Biol* **9** : e1001187, 2011.
 - 9) Booth C, Gilmour KC, Veys P, et al : X-linked lymphoproliferative disease due to SAP/SH2D1A deficiency : a multicenter study on the manifestations, management and outcome of the disease. *Blood* **117** : 53-62, 2011.
 - 10) PachlopnikSchmid J, Canioni D, Moshous D, et al : Clinical similarities and differences of patients with X-linked lymphoproliferative syndrome type 1 (XLP-1/SAP deficiency) versus type 2 (XLP-2/XIAP deficiency). *Blood* **117** : 1522-1529, 2011.
 - 11) Kanegane H, Yang X, Zhao M, et al : Clinical features and outcome of X-linked lymphoproliferative syndrome type I (SAP deficiency) in Japan identified by the combination of flow cytometric assay and genetic analysis. *Pediatr Allergy Immunol* **23** : 488-493, 2012.
 - 12) Marsh RA, Madden L, Kitchen BJ, et al : XIAP deficiency : a unique primary immunodeficiency best classified as X-linked familial hemophagocytic lymphohistiocytosis and not as X-linked lymphoproliferative disease. *Blood* **116** : 1079-1082, 2010.
 - 13) Yang X, Kanegane H, Nishida N, et al : Clinical and genetic characteristics of XIAP deficiency in Japan. *J Clin Immunol* **32** : 411-420, 2012.
 - 14) Palendira U, Low C, Bell AI, et al : Expansion of somatically reverted memory CD8⁺ T cells in patients with X-linked lymphoproliferative disease caused by selective pressure from Epstein-Barr virus. *J Exp Med* **209** : 913-924, 2012.
 - 15) Yang X, Wada T, Imadome K, et al : Characterization of Epstein-Barr virus (EBV)-infected cells in EBV-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in two patients with X-linked lymphoproliferative syndrome type 1 and type 2. *Herpesviridae* **3** : 1, 2012.
 - 16) Veillette A, Dong Z, Pérez-Quintero LA, et al : Importance and mechanism of "switch" function of SAP family adapters. *Immunol Rev* **232** : 229-239, 2009.
 - 17) Zhao M, Kanegane H, Kobayashi C, et al : Early and rapid detection of X-linked lymphoproliferative syndrome with SH2D1A mutations by flow cytometry. *Cytometry B Clin Cytom* **80** : 8-13, 2011.
 - 18) Milone MC, Tsai DE, Hodinka RL, et al : Treatment of primary Epstein-Barr virus infection in patients with X-linked lymphoproliferative disease using B-cell-directed therapy. *Blood* **105** : 994-996, 2005.
 - 19) Amrolia P, Gaspar HB, Hassan A, et al : Nonmyeloablative stem cell transplantation for congenital immunodeficiencies. *Blood* **96** : 1239-1246, 2000.
 - 20) Marsh RA, Rao K, Satwani P, et al : Allogeneic hematopoietic cell transplantation for XIAP deficiency : An international survey reveals poor outcomes. *Blood* (in press).



小児科診療〔第76巻・第3号〕別刷

2013年3月1日発行

発行所 株式会社 診断と治療社

特集 知っておきたい最新の免疫不全症分類—診断から治療まで

Ⅲ. 病 態

免疫不全を伴う特徴的な症候群①
— Wiskott-Aldrich 症候群, 高 IgE 症候群ささ はら よう じ
笹 原 洋 二 東北大学病院小児科要
旨

特徴的な臨床所見を有する原発性免疫不全症の中で、Wiskott-Aldrich 症候群 (WAS)、X連鎖性血小板減少症 (XLT) および高IgE症候群 (HIES) につき、具体的な症例を呈示してその病態と診断、治療を概説した。WASは小型の血小板減少症や易感染性、湿疹を伴い先天性血小板減少症の鑑別に、HIESは高IgE血症と特徴的顔貌、肺嚢胞、皮膚と肺の細菌感染症を伴い、高IgE血症の鑑別に重要である。

Key words Wiskott-Aldrich 症候群, X連鎖性血小板減少症, 高IgE症候群

はじめに

原発性免疫不全症の中で、特徴的な臨床所見から明確に定義された症候群としての代表的な疾患に、Wiskott-Aldrich 症候群 (Wiskott-Aldrich syndrome, 以下 WAS と略す)、X連鎖性血小板減少症 (X-linked thrombocytopenia, 以下 XLT と略す)、および高IgE症候群 (hyper IgE syndrome, 以下 HIES と略す) がある。ここでは、実際の症例の臨床所見を呈示し、病態を中心にその診断から治療をまとめた。

Wiskott-Aldrich 症候群 (WAS) と X連鎖性血小板減少症 (XLT)

1. 症 例

症 例 7歳, 男児。

既往歴・家族歴 これまで易感染性や湿疹の既往はなく、血小板減少症や免疫不全症の家族歴はない。

経 過 出血傾向のため某総合病院を受診し、

特発性血小板減少性紫斑病 (idiopathic thrombocytopenic purpura, 以下 ITP と略す) と診断された。ステロイド、大量γグロブリン療法の効果は一時的であり、難治性ITPとして当科紹介となった。血小板数は0.9万で、血小板サイズは正常かやや小型で、PAIgGは軽度上昇、骨髄検査にて巨核球数は正常であった。難治性ITPの鑑別として、WASPフローサイトメトリー法を提出したところ正常コントロールより若干WASP蛋白発現が減少していた。WASP遺伝子解析にてC-末端付近にミスセンス変異を同定し、XLTと診断した。XLTは自己免疫疾患を合併することがあり、ITPとしての自己免疫的要因も病態に加味されていると判断された。根治目的に骨髓非破壊的前処置による非血縁者間臍帯血移植を施行した。

2. 疾患概念

WASは、サイズの減少を伴う血小板減少、湿疹、易感染性を3主徴とし、通常、男児に発症するX連鎖性劣性原発性免疫不全症であり、その原因遺伝子はWASPである¹⁾²⁾。WASPはX染色体上

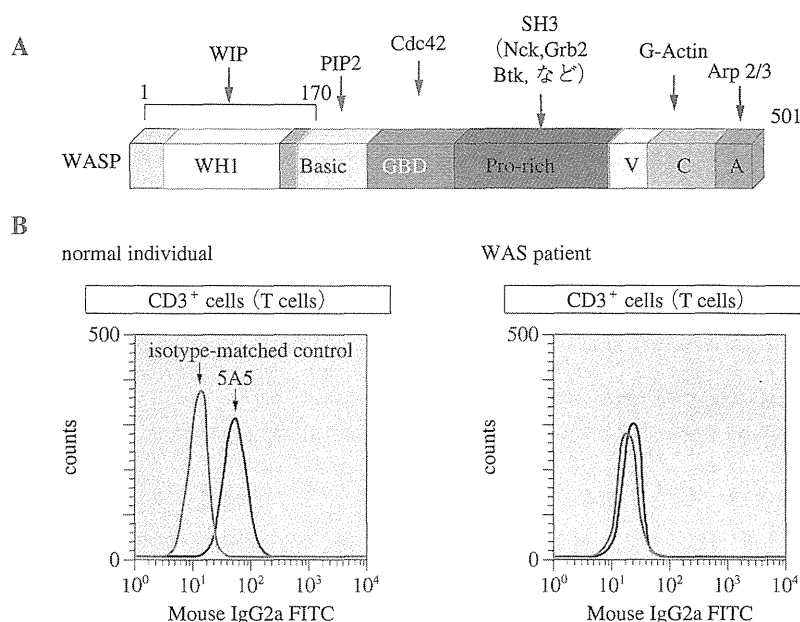


図1 WASP遺伝子の1次構造 (A), WASP蛋白発現のフローサイトメトリー法による迅速診断法 (B)

(Xp11.22) に存在し、12エクソンと501個のアミノ酸より構成される。図1-Aにその1次構造と結合蛋白群を示した。同じWASP異常で血小板減少のみを呈するXLTは、治療抵抗性ITPや他の血小板減少を伴う疾患群との鑑別に重要であり、今回の症例に一致する。またWASPの恒常的活性化変異によるX連鎖性好中球減少症(X-linked neutropenia)もWASP異常症である。ごくまれに、WASは女兒にも発症したとの報告がある³⁾。

遺伝子型/表現型(重症度)の関連性として、リンパ球におけるWASP蛋白の発現の有無が相關し、XLTを含む軽症例はWASP蛋白が発現している例が多い⁴⁾。免疫不全の程度は多様であり、表1のようなクラス(重症度)分類が提唱されている。

3. 臨床症状

血小板減少は全例で見られ、初発症状の約80%を占める。血便、皮下出血が多いが、頭蓋内出血はITPより明らかに高頻度である。

易感染性の程度は症例により異なるのが特徴である。起炎菌としては肺炎球菌やブドウ球菌など

表1 Wiskott-Aldrich症候群, X連鎖性血小板減少症の重症度分類

クラス1 (XLT)	血小板減少のみ
クラス2 (XLT)	血小板減少+軽症一過性の湿疹+軽症感染症
クラス3 (WAS)	血小板減少+持続性の湿疹and/or反復性感染症
クラス4 (WAS)	血小板減少+持続性難治性湿疹+反復性重症感染症
クラス5 (WAS)	血小板減少+湿疹and/or反復性感染症+自己免疫疾患あるいは悪性腫瘍の合併

XLT:X-linked thrombocytopenia, WAS:Wiskott-Aldrich syndrome

の細胞外寄生菌が多く、ウイルス感染ではヘルペス属ウイルス感染症(単純ヘルペスウイルス、水痘・帯状疱疹ウイルス、サイトメガロウイルス、EBウイルス)が多いのが特徴である。T細胞の細胞性免疫異常が主体であるが、NK細胞活性の低下例や抗多糖類抗体、同種血球凝集素価などの特異抗体産生の低下も見られる。補体価は正常であるが、好中球および単球の遊走能は低下する例が多い。

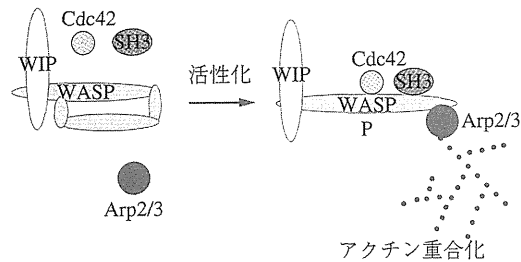


図2 T細胞受容体シグナル伝達系でのWASPの3次構造と結合蛋白との相互作用の変化
WIP:WASP-interacting protein

湿疹はアトピー性湿疹様で、難治である。

自己免疫疾患は古典的WASの約40%に見られ、自己免疫性溶血性貧血、血管炎、IgA腎症、炎症性腸疾患の合併が報告されている。悪性腫瘍の合併はほとんどが悪性リンパ腫であり、EBウイルス関連を含むB細胞性腫瘍が多い。

4. 確定診断法

臨床症状の多様性から、確定診断にはWASP遺伝子異常を同定することが必須である。スクリーニング法として、フローサイトメトリー法による細胞内WASP蛋白検出を末梢血各分画にて行う方法が確立している。当研究室で確立したモノクローナル抗体による方法で⁵⁾、三菱化学への外注検査が可能である（図1-B）。WASP蛋白発現が減少している例に対して末梢血を用いてWASP遺伝子の変異解析を行うが、国内ではPIDJ（Primary Immunodeficiency Database in Japan）にて解析可能である。

5. 治療法と長期予後

根治的治療は造血幹細胞移植である。WASP蛋白発現を認めず、感染をくり返す症例では早期に移植を考慮すべきである。XLT症例でも、合併症の観点から移植は考慮すべきである。5歳以下の症例の移植後長期生存率は約80%であるが、5歳以上ではさまざまな合併症により生存率が低くなる点に留意する⁶⁾。

血小板減少に対する脾摘術によって、多くの症例で血小板増加が得られるが、感染症のリスク増加から適応は慎重に考慮され、推奨はされていない。

表2 WIP欠損症のスクリーニング

1. WIP蛋白は、WASP蛋白の安定に重要である
2. WASPとWIPノックアウトマウスの表現形が類似している
3. WIP遺伝子はヒトでは常染色体上にコードされる



対象症例として

- 性別を問わず
- WAS様の臨床経過があり
- WASP蛋白発現レベルが減少している
- WASP遺伝子異常が同定できない
- 常染色体性-またはtype 2- WASとしてのWIP欠損症

い。血小板輸血は、重大出血、手術時では、やむを得ない。湿疹は一般的なアトピー性皮膚炎治療に準じた治療を行い、食物アレルギーには除去食を考慮する。感染症対策としては、前述のとおり細胞外寄生菌、ヘルペス属ウイルス群、真菌が多いため、臨床経過に応じてST合剤、抗真菌薬、抗ウイルス薬投与を考慮する。γグロブリンの定期的補充は、低IgG血症状態や重症感染時に考慮する。ヘルペス属ウイルスのモニタリングも重要である。

わが国における免疫不全合併例の平均長期生存年齢は11歳とされる。感染症、出血、悪性腫瘍がおもな死因である。XLTの予後は古典的WASよりも良好であるが、経過とともに出血、自己免疫疾患や悪性腫瘍の合併が増加する⁴⁾。

6. 病態に関する最近の知見—新しいWAS病型

現在までWASPの機能や結合蛋白に関して数多くの報告がなされており²⁾、その中のWIP（WASP-interacting protein）は、われわれの共同研究者によりクローニングされたWASP結合蛋白である⁷⁾。図2にWASP活性化後のWASP-WIP複合体の3次構造の変化と結合分子群との関係について図示した。筆者らはWIPノックアウトマウスの解析から、WIPがWASP蛋白の安定性に不可欠な分子であることを報告した⁸⁾。現在、筆者らは、表2に示した根拠から、WIP欠損症のスクリーニングを継続している。近年、イタリアのグループ

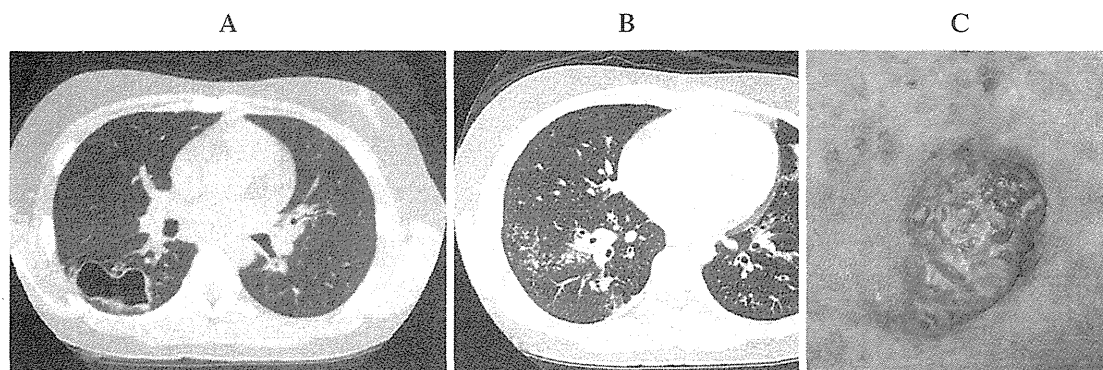


図3 高IgE症候群症例での特徴的な肺所見と皮膚感染症所見
A：肺嚢胞，B：気管支肺炎像，C：皮膚ブドウ球菌による cold abscess

表3 高IgE症候群の病型分類

原因遺伝子	遺伝形式	特徴的な症状
<i>STAT3</i>	常染色体優性 多くが散発性	骨，軟部組織，歯の異常（特異的顔貌，側彎，骨折，乳歯脱落遅延，関節過伸展） 肺嚢胞，肺炎 湿疹，皮膚の cold abscess
<i>TYK2</i>	常染色体劣性	細胞内寄生菌に対する易感染性 重症ウイルス感染症
<i>DOCK8</i>	常染色体劣性	中枢神経合併症 重症ウイルス感染症

からWIP欠損症の1例が報告されたが⁹⁾，常染色体性WASとしての新しい疾患概念を確立すべく，候補症例がある場合はぜひご連絡いただきたい。

高IgE症候群

1. 症 例

症 例 3歳，女児。

経 過 生下時より皮膚感染症をくり返していた。血清IgE 35,200 IU/dLと異常高値を指摘され，精査目的に当科紹介となった。高IgE症候群に特異的な顔貌，ブドウ球菌による皮膚 cold abscess，胸部X線とCTにて肺嚢胞と気管支肺炎像を呈していた（図3）。常染色体優性型高IgE症候群を疑い，遺伝子検索を施行して*STAT3*のヘテロ変異を同定した。細菌感染には入院にて抗菌薬治療を施行し，その後は予防的ST合剤と抗真菌薬，抗アレルギー薬，皮膚科と共同で外用療法を継続し，外来フォロー中である。

2. 疾患概念

高IgE症候群は，黄色ブドウ球菌を中心とする細胞外寄生細菌による皮膚膿瘍と肺炎，新生児期から発症するアトピー性皮膚炎，血清IgEの高値を3主徴とする免疫不全症である。表3にその病型をまとめた。

常染色体優性型高IgE症候群の原因は*STAT3*の変異である¹⁰⁾¹¹⁾。*STAT3*の変異はドミナントネガティブで，変異アレルがもう一方の正常のアレルの機能を阻害する。常染色体劣性型高IgE症候群の*TYK2*欠損症¹²⁾はTh-1細胞の分化が障害されてIFN- γ の産生が低下し，そのため細胞内寄生菌に対する易感染性を呈する。同時にTh-2細胞の分化が過剰なためアトピー性皮膚炎と高IgE血症が発症する。ウイルス感染，とくに単純ヘルペスウイルスと伝染性軟属腫に対する易感染性を伴う。さらに最近，*DOCK8*¹³⁾が高IgE症候群の3番目の原因遺伝子として報告された。

表4 国内および報告例での高IgE症候群の臨床症状

臨床症状	頻度 (国内)	頻度 (Grimbacherら) ¹⁴⁾
湿 疹	94%	90%
肺 炎	89%	85%
肺嚢胞	24%	63%
cold abscess	75%	86%
リンパ節炎	68%	
カンジダ症	68%	41%
中耳炎	55%	
顔貌異常	77%	83%
骨 折	34%	34%
乳歯脱落遅延	22%	69%
側 彎	16%	24%
関節過伸展	6%	43%

3. 臨床症状

表4に具体的な臨床症状をまとめた¹⁴⁾。特徴としては呼吸器と皮膚の細胞外寄生菌感染症の頻度が高い点がある。皮膚はcold abscessが特徴的である。肺炎が治癒した後に、肺の炎症修復機構が正常に働かず、肺嚢胞ができることが常染色体優性型高IgE症候群の特徴である。肺嚢胞に感染が合併する場合がある。高IgE症候群においては、炎症反応が十分におこらないため、感染症罹患時にCRP値や重症度に反映されないことがあり、診療する場合には注意を要する。

アレルギー症状では、皮疹の性状は丘疹性膿疱性で慢性に拡大し、皮膚の黄色ブドウ球菌感染症などを合併することがある。

特異的な顔貌は15歳頃までに常染色体優性型高IgE症候群の患者のほとんどで見られるようになる。その他、側彎症、病的骨折、関節過伸展、乳歯脱落遅延などの骨・関節・歯牙の異常は常染色体優性型に特徴的である。

4. 確定診断法

血清IgE値や好酸球数、肺炎・皮膚膿瘍・皮膚膿瘍の罹患回数、脊椎側彎症、病的骨折、乳歯の脱落遅延、特徴的顔貌、肺の器質的病変の有無によって本疾患を疑い、必要に応じて米国国立衛生研究所 (National Institutes of Health: NIH) でつく

られた臨床診断スコアにより評価する。PIDJを通じて、遺伝子検査により確定診断可能である。

5. 治療法と長期予後

感染症に対する早期の対応とスキンケアが重要である。予防的抗菌薬 (ST合剤など) と抗真菌薬の投与が推奨され、肺の器質的変化を予防することが重要である。全身疾患であることから造血幹細胞移植の施行例はまだ少ないが、T細胞機能障害が細菌感染症の原因であり、重症感染症のコントロールが困難な症例で、今後、実施例が増加する可能性がある。

6. 病態に関する最近の知見

高IgE症候群においては細胞外寄生菌による感染症が皮膚と肺に局限しているが、なぜ皮膚と肺にのみ感染症が局限するのかの検討がMinegishiらにより行われた¹⁵⁾¹⁶⁾。高IgE症候群においては、Th-17サイトカインの産生が低下しており、さらにケラチノサイトと気管支上皮細胞においては、好中球を遊走させるサイトカインやデフェンシンの産生増加がほとんど見られなかった。このことは、Th-17サイトカインに対する反応性には細胞特異性があり、高IgE症候群で皮膚と肺でのみ感染症をおこしやすい病態をよく説明するものであった。

WAS・XLTとHIESについて各疾患の特徴的な病態を概説した。本稿がその診断と治療の一助になれば幸いである。

文 献

- 1) Derry JMJ, Ochs HD, Francke U: Isolation of a novel gene mutated in Wiskott-Aldrich syndrome. Cell 78:635-644, 1994
- 2) Thrasher AD: WASP in immune-system organization and function. Nat Rev 2:635-646, 2002
- 3) Lutskiy MI, Sasahara Y, Remold-O'Donnell E et al.: Wiskott-Aldrich syndrome in a female. Blood 100:2763-2768, 2002
- 4) Imai K, Morio T, Nonoyama S et al.: Clinical course of patients with WASP gene mutations. Blood 103:456-464, 2004

- 5) Kawai S, Sasahara Y, Tsuchiya S et al.:Flow cytometric demonstration of intracytoplasmic Wiskott-Aldrich syndrome protein in peripheral blood lymphocyte subpopulations. *J Immunol Methods* 260:195-205, 2002
- 6) Kobayashi R, Ariga T, Nonoyama S et al.:Outcome in patients with Wiskott-Aldrich syndrome following stem cell transplantation:an analysis of 57 patients in Japan. *Br J Hematol* 135:362-366, 2006
- 7) Ramesh N, Anton IM, Geha RS et al.:WIP, a protein associated with Wiskott-Aldrich syndrome protein, induces actin polymerization and redistribution in lymphoid cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 94:14671-14676, 1997
- 8) de la Fuente MA, Sasahara Y, Ramesh N et al.: WIP is a chaperone for Wiskott-Aldrich syndrome protein (WASP). *Proc Natl Acad Sci USA* 104: 926-931, 2007
- 9) Lanti G, Moratto D, Giliani S et al.:A novel primary human immunodeficiency due to deficiency in the WASP-interacting protein WIP. *J Exp Med* 209:29-34, 2012
- 10) Holland SM, DeLeo FR, Grimbacher B et al.: STAT3 mutation in the hyper-IgE syndrome. *N Eng J Med* 357:1608-1619, 2007
- 11) Minegishi Y, Saito M, Karasuyama H et al.: Dominant-negative mutations in the DNA-binding domain of STAT3 cause hyper-IgE syndrome. *Nature* 448:1058-1062, 2007
- 12) Minegishi Y, Saitoh M, Karasuyama H et al.: Human tyrosine kinase 2 deficiency reveals its requisite roles in multiple cytokine signals involved in innate and acquired immunity. *Immunity* 25:745-755, 2006
- 13) Zhang Q, Davis JC, Su HC et al.:Combined immunodeficiency associated with DOCK8 mutations. *N Eng J Med* 361:2046-2055, 2009
- 14) Woellner C, Gertz EM, Schäffer AA et al.: Mutations in STAT3 and diagnostic guidelines for hyper-IgE syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 125:424-432, 2010
- 15) Saitoh M, Nagasawa M, Minegishi M et al.:Defective IL-10 signaling in hyper-IgE syndrome results in impaired generation of tolerogenic dendritic cells and induced regulatory T cells. *J Exp Med* 208:235-249, 2011
- 16) Minegishi Y, Saitoh M, Karasuyama H et al.: Molecular explanation for the contradiction between systemic Th17 defect and localized bacterial infection in hyper-IgE syndrome. *J Exp Med* 206:1291-1301, 2009

著者連絡先

〒980-8574 宮城県仙台市青葉区聖陵町1-1
東北大学病院小児科
笹原洋二

シンポジウムⅡ 5

自然免疫と動脈硬化 との関連が指し示す 適応とその破綻

河野 肇

帝京大学医学部内科学講座

病原体が体内への侵入を試みるとき、自然免疫が生体防御の初期反応を行う。さらに自然免疫は抗原特異的な免疫反応である獲得免疫の活性化を行うなど、生体防御における不可欠な機構である。近年の研究により、自然免疫に関与する分子機構が明らかとなってきた。無数といってもよい多種多様の外来抗原に対応するために、自然免疫は代表的な微生物の抗原に対応するのみならず、自己が障害された状況も感知する。しかし、その機構は諸刃の剣であり、心筋梗塞などの外来抗原がない状況における組織障害においても炎症を増悪させることが明らかとなってきた。現在の先進国においては進化の過程における例外的長寿を享受しており、その結果として動脈硬化が死因の多くに関与する状況となっている。動脈硬化に関与する自然免疫の機構を、"適応とその破綻"の視点からの解説を試みたい。

表 題

著 者 名

週 刊

医学のあゆみ

別 刷

第 卷・第 号： 年 月 日号

動脈硬化の発症メカニズム：免疫反応のかかわり

The immune mechanism of atherosclerosis



河野 肇

Hajime Kono

帝京大学医学部内科学講座

◎動脈硬化は動脈壁の内膜における脂質の蓄積による代謝性疾患であるが、その病変部位である血管内皮下にはT細胞やマクロファージなどの免疫細胞が集積しており、その慢性炎症性疾患としての側面が注目されている。マウスにおいてT細胞の共刺激分子や抑制性分子は動脈硬化の程度と関連することから、獲得免疫がその病態に関与することが判明した。また、自然免疫も重要な役割を果たしている。Scavenger受容体はリポ蛋白の回収を行い、マクロファージが泡沫細胞へと分化するのに重要な機能を果たし、Toll-like受容体は内因性のdanger signalを認識し、炎症性サイトカインの産生や炎症を導く。さらに動脈硬化巣におけるコレステロール結晶が、NLRP3インフラマソームの活性化を通じてIL-1依存性に動脈硬化の進展に関与していることが示された。



自然免疫、獲得免疫、NLRP3インフラマソーム、IL-1、danger signal

動脈硬化巣における免疫担当細胞

動脈硬化は動脈壁における過剰な脂質の蓄積が主因である代謝性疾患であると同時に、慢性の炎症性疾患であり、自然免疫も獲得免疫もその病態形成に関与していることが知られている¹⁾。動脈硬化巣には脂質とともに種々の炎症細胞が集積し、さらにそれらの細胞は細胞死に陥り、さらなる炎症の惹起ならびに線維化が引き起こされる。この一連の炎症を惹起し、維持する機構が動脈硬化巣には存在する。まず酸化LDLが血管内皮細胞に作用し、内皮細胞上には接着分子の発現が亢進する。ケモカインの作用により、血管内腔の血流より単球やT細胞が血管内皮細胞に接着し、酸化LDLが沈着した血管内皮下へと遊走する(図1)²⁾。酸化LDLを受容体によるエンドサイトーシスで取り込んだ単球はマクロファージへと分化し、さらにその細胞内に脂質を蓄積する泡沫細胞へと変化する。T細胞はマクロファージと比較するとその細胞数は10~20%であるが、いずれも活性型のフェノタイプを示しており、病態形成に重要な役割を果たしている。ほかにマスト細胞が

散見され、好中球やBリンパ球、樹状細胞も少数であるが認められる。

泡沫細胞はさらにscavenger receptorsを介してLDLを取り込むと同時に活性化を受け、サイトカイン、ケモカインを介してさらなる炎症細胞浸潤を引き起こし、最終的には細胞死へと至る。しかしその内容物は動脈硬化領域にとどまり続け、カルシウムの沈着を伴うnecrotic coreを形成する。最終的には粥状硬化巣内の炎症によりその線維性キャップの破綻とnecrotic coreの放出が発生し、血栓を形成し臓器虚血へと至る³⁾。このような一連の動脈硬化の進展において、免疫細胞の果たす役割がその分子機構も含め明らかとなってきた。

動脈硬化における獲得免疫のかかわり

動脈硬化における獲得免疫の重要性が数々の研究により明らかとなってきた⁴⁾。B細胞とT細胞両者を欠失するRAG1欠失マウスでは動脈硬化の改善が認められた⁵⁾。さらなる研究により、CD4陽性T細胞の病態増悪への関与が明らかと

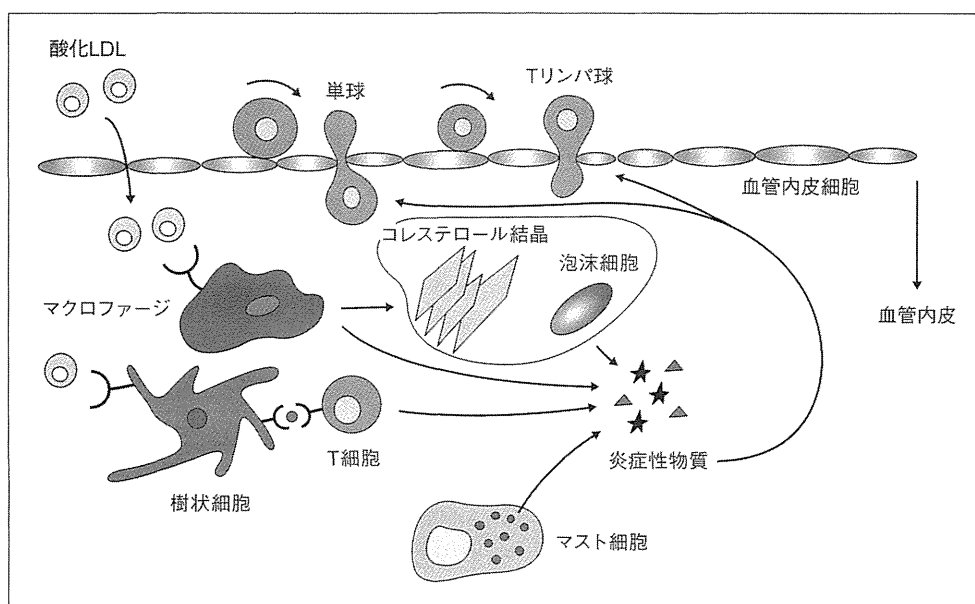


図 1 動脈硬化巣における免疫細胞

酸化 LDL が内皮下に沈着し、T 細胞と単球が血中より遊走し、内皮下に侵入する。動脈硬化巣の中心には泡沫細胞に脂質が蓄積しており、コレステロール結晶が生成される。マクロファージ、単球、好中球、マスト細胞、T 細胞、樹状細胞がそれぞれに低レベルの獲得免疫・自然免疫炎症を継続している。

なったが、その逆に B 細胞を欠失するマウスにおいては動脈硬化の増悪が認められた。その後、B 細胞の中に動脈硬化促進性サブセットと動脈硬化抑制性サブセットが存在していることが明らかになってきている。

動脈硬化巣における T 細胞はおもに $\alpha\beta$ TCR を発現し、CD4 陽性でメモリーフェノタイプである。少数ではあるが、CD8 陽性細胞、 $\gamma\delta$ T 細胞も認められる。Apoe 欠失マウスにおいては動脈硬化巣における局所でのクローナリティをもった増殖が認められ、血管内皮下局所において特異的抗原に対する免疫応答が起こっていることが示唆される。T 細胞が活性化シグナルを受ける際に共刺激分子として重要な CD40 の欠失マウスでは、動脈硬化の改善が認められる。また、抑制性分子である PD-L1 と PD-L2 を欠失するマウスにおいては動脈硬化の増悪が認められており、いずれも T 細胞の活性化が動脈硬化の病態に関連していることを示唆する。CD4 陽性ヘルパー T 細胞のなかで、病態との関連が認められているのは Th1 細胞であり、Th2 細胞、Th17 細胞の役割は明らかではない。制御性 T 細胞(Treg)が動脈硬化を抑制

している可能性についても報告されている。

● 動脈硬化炎症における T 細胞活性化にかかわる特異的抗原はなにか

病原体の慢性持続感染が動脈硬化に促進的に働く可能性が示唆されてきた。しかし抗菌薬投与などによる動脈硬化抑制効果はヒトにおいては認められていない。動脈硬化局所においては、感染症による外来抗原よりも自己抗原のほうが重要な役割を果たしている可能性が想定されている。とくに、danger signal として知られる熱ショック蛋白(hsp)や LDL などが動脈硬化における T 細胞活性化の抗原として示されている。とくに hsp は免疫すると動脈硬化の増悪が認められ、経口寛容で動脈硬化に保護的となるなど、動脈硬化関連抗原としての可能性が示されている⁶⁾。

● 動脈硬化における pattern recognition receptors

自然免疫の中心的細胞であるマクロファージにはさまざまな pattern recognition receptors が発現しており⁷⁾、動脈硬化病変の形成にも重要な役

割を果たしている。これらの受容体は2種類に分けられる。ひとつはエンドサイトーシス系受容体群であり、もう一方は信号伝達系受容体群である。エンドサイトーシス系受容体群はオプソナイズされた抗原、リポ蛋白、アポトーシス細胞などを取り込み、病原体の処理、さらには抗原提示に関与している。Scavenger受容体、C型レクチン、Fc受容体や補体受容体などが属している。動脈硬化病変においては酸化LDLの取込みにscavenger receptor AやCD36が関与している⁸⁾。信号伝達受容体群の代表はToll like受容体(TLR)である。ほかにNOD1、NOD2などの細胞内受容体がある。TLRはさまざまな病原体由来の成分を認識し、サイトカイン・ケモカイン産生などを行い、急性炎症反応を惹起する⁷⁾。動脈硬化においては、後述の内因性danger signalを認識している可能性が示唆されている。

TLRは自然免疫と獲得免疫の両者において重要な役割を果たしている。これまでヒトでは10、マウスでは13のTLRが発見されており、さまざまな微生物由来の分子を認識することが判明している。TLRは全身に発現しているが、おもにマクロファージ、樹状細胞、マスト細胞などの自然免疫系細胞に発現していることが知られている一方、内皮細胞や平滑筋細胞にも発現していることが判明している。これらの細胞はすべて動脈硬化病変に認められ、とくにTLR1、2、4、5の発現が亢進していることが報告されている⁹⁾。TLR4^{-/-}ApoE^{-/-}マウスはApoE^{-/-}マウスに比較して動脈硬化の進展が減弱していることが報告されており、TLR2欠失マウスにおいてもLDLR^{-/-}バックグラウンドにおいて動脈硬化病変の改善が報告されている(後述)。このように、TLRsは動脈硬化の進展に関与していると考えられている。

動脈硬化に関与する感染症と Toll like受容体

TLRsは微生物に共通して認められる蛋白質、脂質、核酸などさまざまな分子(pathogen associated molecular patterns:PAMPs)を認識する¹⁰⁾。TLR4はグラム陰性桿菌細胞壁由来のリポポリサッカライド(LPS)を認識し、さらにほかにも細

菌由来の毒素やウイルス由来の糖脂質をも認識する¹¹⁾。TLR2も微生物由来のリポ蛋白質、真菌の細胞壁成分やウイルス粒子など、多種多様の分子を認識することが知られている。これらのTLRのリガンドは、動脈硬化の進展に関与する可能性が示唆されている。LPSをApoE^{-/-}マウスに投与することにより、その動脈硬化が悪化することが示された^{12,13)}。また、TLR2リガンドの投与によりLDLR^{-/-}マウスにおいて動脈硬化が増悪することが示された¹⁴⁾。これまでに、疫学調査を通じて感染症が動脈硬化に関与していることが報告されている¹⁵⁾。報告されたものには*Chlamidophila pneumoniae*, *Helicobacter pylori*, *Porphyromonas gingivalis*, Cytomegarovirus, EB virus, HIV, HSV1, HSV2, A型肝炎ウイルス, B型肝炎ウイルス, インフルエンザAウイルスなどがある¹⁶⁾。ヒトの動脈硬化病変からの微生物の検出も報告されている。さらにマウスにおいても、感染実験によりこれらの病原体の感染により動脈硬化巣の増悪が観察されている。実際、*C. pneumoniae*の動脈硬化促進作用はTLR2/TLR4経路を経ることが報告された¹⁷⁾。ウイルス感染症による動脈硬化症の促進においてはTLR3やTLR9などウイルス由来の核酸を認識する他のTLRの関与が想定されているが、検証はされていない。現時点では、単一の病原体が原因となり動脈硬化が発症・進展するとは証明されていないが、病原体の感染がTLRの頻回の活性化をもたらし動脈硬化局所の慢性炎症を促進させる可能性があると考えられる。

内因性danger signalも TLRにより認識される

われわれの自然免疫システムは微生物由来の分子を認識するのみならず、自分自身の統合性の破綻を危険信号として認識することができる¹⁸⁾。自然免疫システムが生体防御のフロントラインとしてすべての病原体のパターンを認識することは理論上不可能である。そのため自然免疫システムは自身に問題が発生したことを認識できるように進化したと考えられる。その方策として、自然免疫システムはネクローシスによる細胞死、あるいは

細胞外基質の分解を認識する^{19,20)}。かくしてネクロシスあるいは細胞外基質の分解産物により炎症反応が惹起される。

このような自己由来の炎症惹起性の分子群は damage associated molecular patterns (DAMPs) あるいは danger signal とよばれる^{18,21)}。TLR の danger signal を認識する分子群としての機能も明らかとなってきた。動脈硬化の粥状硬化巣の necrotic core には死細胞成分が集積し、さらに組織のリモデリングに伴い細胞外基質が活発に代謝されており、これまでに同定されている danger signal が豊富に局所に集積していることが判明している。とくに動脈硬化との関連で注目されているのは minimally modified LDL (mmLDL), oxidised phospholipid (oxPL), ApoCIII などである。

● 動脈硬化における内因性

danger signal 認識への TLR の関与

TLRs が動脈硬化において役割を果たしていることを示唆する知見は、上述したリガンド刺激実験のみならず TLR 欠失マウスからも得られている。TLR4^{-/-}Apoe^{-/-}マウスは TLR4^{+/+}Apoe^{-/-}マウスに比較して動脈硬化病変の軽減が認められた¹⁶⁾。また、TLR2 においては TLR2^{-/-}LDLR^{-/-}マウスは TLR2^{+/+}LDLR^{-/-}マウスに比較して動脈硬化病変の改善が認められた¹⁴⁾。また最近、TLR2^{-/-}Apoe^{-/-}マウスにおいて TLR2^{+/+}Apoe^{-/-}マウスに比較し動脈硬化病変の軽減が認められた²²⁾。興味深いことに TLR2 や TLR4 の共受容体として知られている CD14 に関して、CD14^{-/-}Apoe^{-/-}マウスは CD14^{+/+}Apoe^{-/-}マウスと同等の動脈硬化性病変をきたしたことが報告された²³⁾。これらの結果は TLR よりの信号伝達が動脈硬化に関して促進的に働いていることを示している。

実際、このような TLR のリガンドが微生物由来か、内因性 danger signal かを示す重要な知見は Wright により報告された。彼らは腸管内にも細菌叢をもたない無菌的な Apoe 欠失マウスを用いて動脈硬化病変を検討したところ、通常の SPF マウスと比較してとくに動脈硬化の改善を認めず、すくなくとも通常の腸管細菌叢由来の TLR

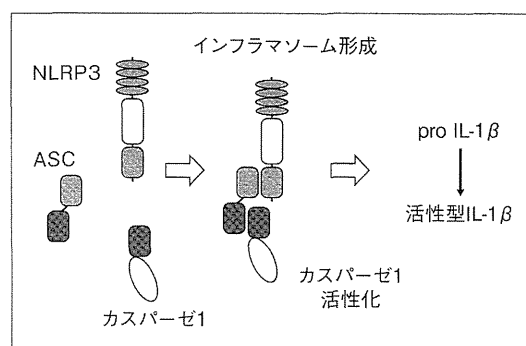


図2 NLRP3インフラマソーム

NLRP3, ASC, カスパーゼ1がPyrinドメイン, CARDドメインを介して分子複合体を形成し、インフラマソームとなる。インフラマソームによりカスパーゼ1は活性化を受け、さらにIL-1の活性化を行う。

リガンドは重要な役割を果たしていないことが明らかとなった。一方、TLR2リガンドの腹腔投与により動脈硬化は亢進することが示されており、これらを合わせて考えると、動脈硬化の発症に腸内細菌叢も含め細菌由来成分は不可欠ではないが、細菌由来成分の過剰は動脈硬化を悪化させると考えられる。

● コレステロール結晶はインフラマソームと自然免疫炎症を介して動脈硬化を促進する

IL-1βの活性はその転写・発現・活性化・細胞外放出に至るまで厳密なコントロール下にある²⁴⁾。IL-1βはマクロファージ、単球、樹状細胞においてTLRの刺激などによる炎症性転写因子の活性化を第1シグナルとして、非活性型の前駆体分子pro IL-1βが産生される。さまざまな第2シグナル刺激によりカスパーゼ1(またの名をIL-1 converting enzyme : ICE)によって切断されることにより17 kDaの活性体となる。カスパーゼ1自体も非活性型の前駆体分子として産生され、切断により四量体をつくり活性化される。このカスパーゼ1の活性化ならびにIL-1βの切断活性化はインフラマソームとよばれる多分子複合体の形成によることが、最近の研究で明らかとなった。とくに尿酸結晶によるカスパーゼ1活性化においては、NLRP3, ASCを含むNLRP3インフラマソームが重要な役割を果たしていることが明らかとなった(図2)。NLRP3遺伝子はcryopyrin関連周

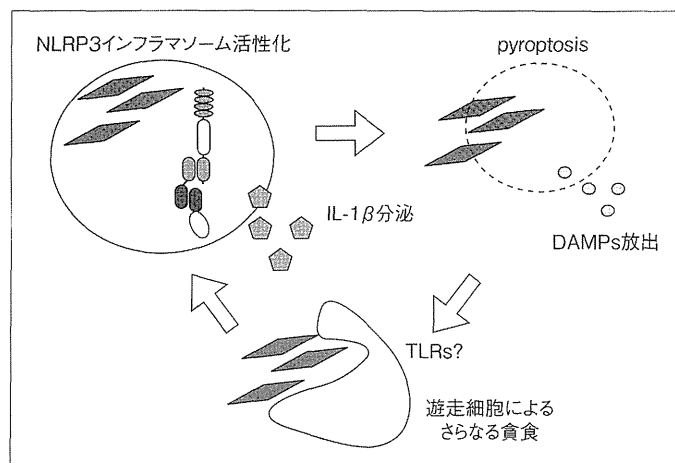


図3 インフラマソーム形成によるサイトカイン放出とpyroptosisによる細胞死が慢性炎症のループを形成する

期熱症候群における原因遺伝子として同定されている²⁵⁾。Cryopyrin 関連周期熱症候群においては NLRP3 遺伝子の変異により恒常的な活性化が起こり、IL-1 β の過剰産生が認められ、IL-1 阻害薬が非常に有効であることが知られている。

マウスモデルにおける痛風結晶やピロリン酸カルシウム結晶に対する炎症(好中球遊走)が NLRP3, ASC の欠失マウスにおいては減弱していることが Tchopp らにより報告された²⁶⁾。著者らは尿酸がネクロシスにおいて細胞死後も産生され、danger signal として機能することを報告しており²⁷⁾、死細胞に対する炎症反応も NLRP3 インフラマソームが関与していることが報告された²⁸⁾。

進行した粥状硬化巣にコレステロール結晶があることはよく知られていた。HE 染色など一般的な病理標本作製時には有機溶媒固定を行うためにコレステロール結晶は溶出し、その存在はなにもないスペース“cleft”として認識される。コレステロール結晶による cleft は程度の進んだ動脈硬化巣では非常によく認められるため、このようなコレステロール結晶は過剰なコレステロールの最終的な無害な形態と信じられていた。しかし、尿酸結晶が NLRP3 インフラマソーム依存性の急性炎症反応を起こすことが明らかとなり、著者らは動脈硬化病変におけるコレステロール結晶の炎症性病態への関与を検討した²⁹⁾。

まず著者らは、これまでは完成した粥状硬化に

おいてのみ認められると考えられていたコレステロール結晶を、動脈硬化巣の形成の初期から検出した。つぎにコレステロール結晶は *in vitro* においても *in vivo* においても、インフラマソームおよび IL-1 依存性の炎症を惹起することが明らかとなった。さらに著者らは、NLRP3 インフラマソームがマウスにおける動脈硬化に関与しているかを検討した。この検討のために、著者らは LDL 受容体欠失マウスに野生型コントロールの C57BL/6、または NLRP3, ASC, IL-1 $\alpha\beta$ 欠失マウスより骨髓を移植してキメラマウスを作製し、検討を行ったところ、動脈硬化 NLRP3, ASC, IL-1 $\alpha\beta$ 欠失骨髓移植マウスにおいては大動脈洞における動脈硬化の減少が認められた。

● コレステロール結晶は細胞死を惹起する

In vitro において、コレステロール結晶を加えられ、インフラマソーム活性化をきたした細胞はサイトカインを活性化・分泌する一方、pyroptosis とよばれる細胞死に至る³⁰⁾。Pyroptosis をきたした後もコレステロール結晶は分解を受けず、動脈硬化巣に残存すると考えられる。インフラマソーム活性化から IL-1 β による作用で好中球・単球が集積してくることとなるが、それらの炎症細胞がふたたびコレステロール結晶を貪食し、インフラマソームの活性化、pyroptosis をきたすこととなる(図3)。インフラマソーム活性化のみなら

ず上記に述べた danger theory のように, pyroptosis による細胞死 DAMPs の放出を引き起こし, さらなる急性炎症を引き起こす. このようなサイクルにより炎症が持続し, 動脈硬化の進展がもたらされると考えられる.

文献

- 1) Hansson, G. K.: *N. Engl. J. Med.*, **352**(16) : 1685-1695, 2005.
- 2) Cybulsky, M. I. et al.: *J. Clin. Invest.*, **107**(10) : 1255-1262, 2001.
- 3) van der Wal, A. C. et al.: *Circulation*, **89**(1) : 36-44, 1994.
- 4) Andersson, J. et al.: *Clin. Immunol.*, **134**(1) : 33-46, 2010.
- 5) Reardon, C. A. et al.: *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, **21**(6) : 1011-1016, 2001.
- 6) Wick, G. et al.: *Ann. Rev. Immunol.*, **22** : 361-403, 2004.
- 7) Akira, S. et al.: *Cell*, **124** : 783-801, 2006.
- 8) Moore, K. J. et al.: *J. Clin. Invest.*, **115**(8) : 2192-2201, 2005.
- 9) Edfeldt, K. et al.: *Circulation*, **105**(10) : 1158-1161, 2002.
- 10) Medzhitov, R.: *Nat. Rev. Immunol.*, **1**(2) : 135-145, 2001.
- 11) Kurt-Jones, E. A. et al.: *Nat. Immunol.*, **1**(5) : 398-401, 2000.
- 12) Lehr, H. A. et al.: *Circulation*, **104**(8) : 914-920, 2001.
- 13) Ostos, M. A. et al.: *FEBS Lett.*, **519**(1-3) : 23-29, 2002.
- 14) Mullick, A. E. et al.: *J. Clin. Invest.*, **115**(11) : 3149-3156, 2005.
- 15) Smeeth, L. et al.: *N. Engl. J. Med.*, **351**(25) : 2611-2618, 2004.
- 16) Michelsen, K. S. et al.: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **101**(29) : 10679-10684, 2004.
- 17) Naiki, Y. et al.: *J. Immunol.*, **181**(10) : 7176-7185, 2008.
- 18) Matzinger, P.: *Science*, **296** : 301-305, 2002.
- 19) Kono, H. and Rock, K. L.: *Nat. Rev. Immunol.*, **8**(4) : 279-289, 2008.
- 20) Rock, K. L. and Kono, H.: *Ann. Rev. Pathol.*, **3** : 99-126, 2008.
- 21) Matzinger, P.: *Ann. Rev. Immunol.*, **12** : 991-1045, 1994.
- 22) Liu, X. et al.: *Atherosclerosis*, **196**(1) : 146-154, 2008.
- 23) Bjorkbacka, H. et al.: *Nat. Med.*, **10**(4) : 416-421, 2004.
- 24) Dinarello, C. A.: *Ann. Rev. Immunol.*, **27** : 519-550, 2009.
- 25) Feldmann, J. et al.: *Am. J. Hum. Genet.*, **71**(1) : 198-203, 2002.
- 26) Martinon, F. et al.: *Nature*, **440**(7081) : 237-241, 2006.
- 27) Kono, H. et al.: *J. Clin. Invest.*, **120**(6) : 1939-1949, 2010.
- 28) Li, H. et al.: *J. Immunol.*, **183**(3) : 1528-1532, 2009.
- 29) Duewell, P. et al.: *Nature*, **464**(7293) : 1357-1361, 2010.
- 30) Bergsbaken, T. et al.: *Nat. Rev. Microbiol.*, **7**(2) : 99-109, 2009.

* * *