

第 44 回日本小児感染症学会会長講演

小児感染・免疫疾患の発症におけるヒト-環境相互作用

原 寿 郎*

はじめに

ヒトの感染症は、ヒトと病原体の相互作用の総和として発症する。従来感染症においては、外部環境要因が大きな比重を占めていた。日本においては生活衛生環境が改善されるにつれ宿主側要因の比重が高くなり、環境要因では内部環境要因(ヒト微生物叢)の重要性が相対的に高くなってきている。

世界における 5 歳未満の小児死亡では 41% が新生児死亡で、肺炎、敗血症、破傷風、下痢、麻疹、マラリア、エイズ、百日咳、髄膜炎など約 2/3 が感染症である(図 1)¹⁾。先進国における 5 歳未満の小児死亡は日本 20%、ドイツ 16%、フランス 28%、アメリカ 20% が感染症によるもので、日本においても下痢、肺炎、新生児敗血症、その他などの感染症による死亡がある(図 2)。

九州大学病院小児医療センター・NICU の 10 年間の死亡例の解析では、19% が感染症による死亡で、基礎疾患がないものが 1% (乳児心筋炎)であった。残り 18% が基礎疾患を有し、基礎疾患としては、6% (新生児)、7% (悪性腫瘍・血液免疫疾患)、5% (先天異常)であった。

先進国での感染症の死亡例の多くは新生児か基礎疾患を有する小児で、生理的な免疫不全状態、原発性免疫不全症候群、続発性免疫不全、解剖生理学的な異常、このようなものを十分理解してこれらに伴う死亡例を減らす必要がある。

I. ヒト-微生物相互作用

1. 小児における自然免疫の重要性

感染症は宿主と病原体の相互作用の総和として発症するので、病原体の理解とともに、病原体別の感染防御機構の理解、疾患あるいは治療別の感染防御機構の問題点の理解が必要になる。これらを理解すると、すべての基礎疾患に対応が可能となる(図 3)。

自然免疫とは、その病原体に遭遇することなしに自然に備わっている免疫のことで、5 歳未満の小児、あるいは乳幼児では自然免疫の役割が感染防御、疾患発症のうえで重要である。自然免疫疾患である IRAK4/MyD88 欠損症による重症感染症の発症は大部分乳幼児期に起こり(国際共同研究)²⁾、TLR3/UNC93B1/TRAF3/TRIF/TBK1 欠損症によるヘルペス脳炎発症も乳幼児期である³⁾。5 歳未満の小児では、自然免疫が感染防御に非常に重要な役割を果たし、成人では獲得免疫の発達とともに代償されるようである。

感染防御機構として、皮膚粘膜など物理的バリアや生物学的バリアとしての正常の常在菌に加え、化学的バリア、体液性バリア、細胞性バリアなどがある。自然免疫細胞としては顆粒球(好中球、好酸球、好塩基球)、NK 細胞、マクロファージ、樹状細胞、獲得免疫との中間として γ δ T 細胞や NKT 細胞がある⁴⁾。自然免疫系の細胞は微生物を構造パターン認識受容体(pattern recognition receptors: PRRs)で感知する。自然免疫受容体に

* 九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野(小児科) Toshiro Hara
〔〒 812-8582 福岡市東区馬出 3-1-1〕

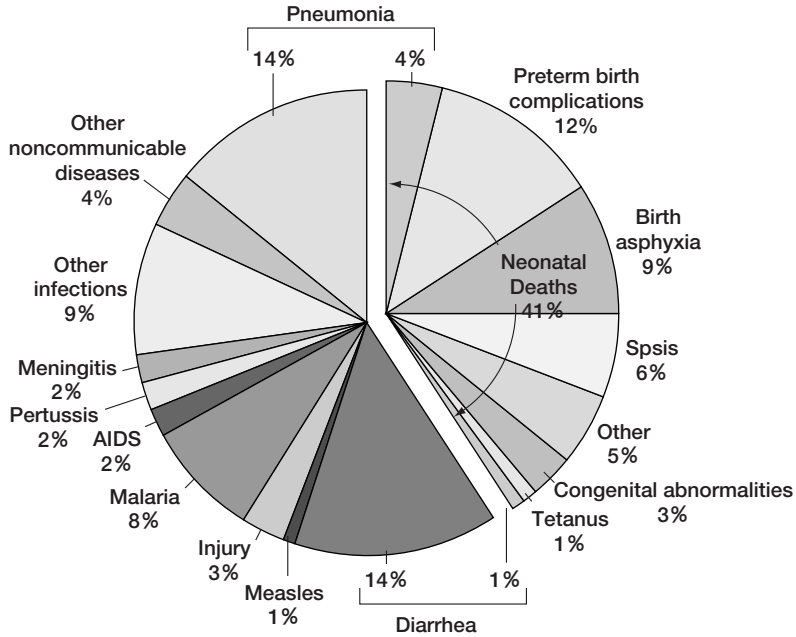


図 1 世界における5歳未満の小児死亡の原因

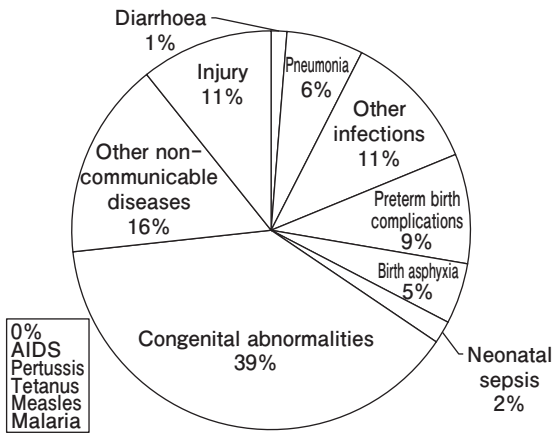


図 2 日本における5歳未満の小児死亡の原因

は Toll-like receptors (TLR), C-type lectin receptors (CLR), RIG-I-like receptors (RLR), NOD-like receptors (NLR) などがあり、それぞれ病原体に特異的な分子パターンの認識をし、抗原特異的な認識ではない⁵⁾。例えば TLR の場合にはリポペプチド、核酸、糖、蛋白などそれぞれ認識するレセプターが異なる。NLR は 20 種類以上あり、それぞれ認識するものが異なるが、認識するものがわかっているのはごく一部である。

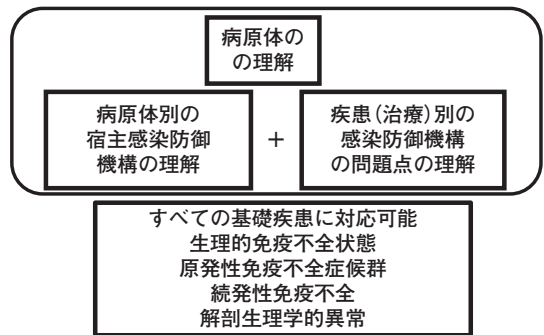


図 3 感染症は宿主と病原体の相互作用の総和として発症

2. 病原体別の感染防御機構

ウイルス、細菌、真菌それぞれ病原体により感染防御機構が異なる (図 4)⁶⁾。このなかで特にブドウ球菌、肺炎球菌、髄膜炎菌などの細胞外寄生細菌、細胞内寄生細菌、ヘルペスウイルス、カンジダについて概説する。

図 5 に示すように、Th1 細胞は細胞内寄生細菌、Th2 細胞は寄生虫、産生される抗体は細胞外寄生細菌やウイルスに作用し、Th17 細胞は細胞外寄生細菌や真菌の感染防御に重要な役割を果た

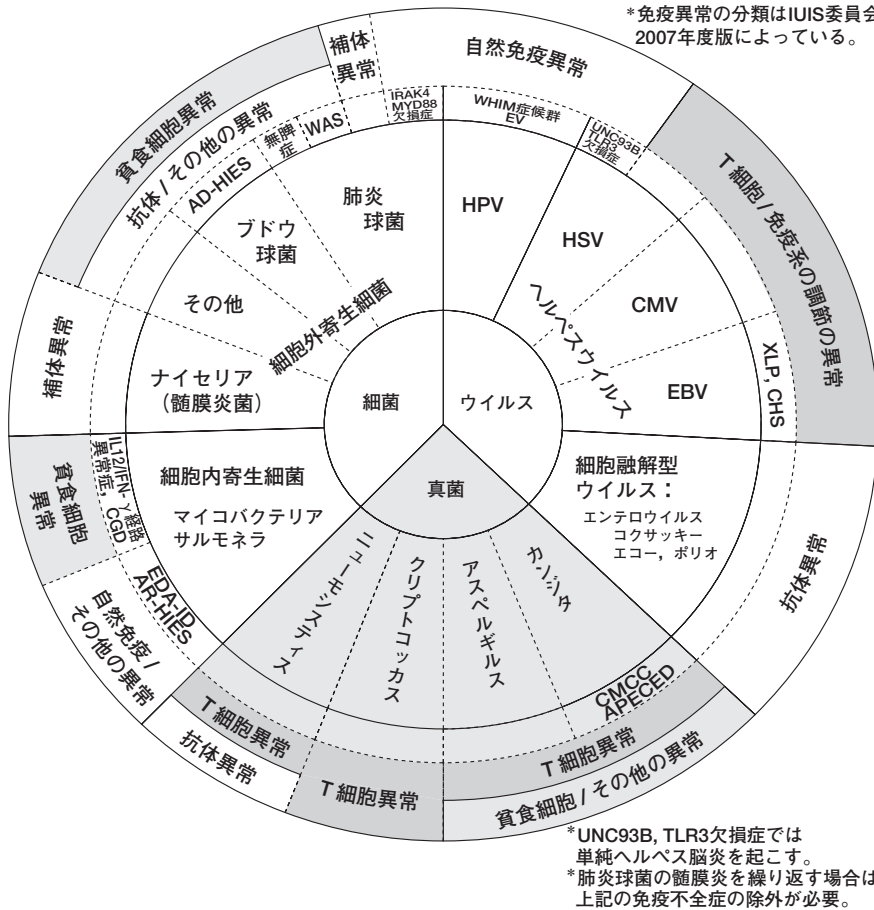


図 4 病原体別の感染防御機構

APECED : autoimmune polyendocrinopathy with candidiasis and ectodermal dystrophy, AD : 常染色体優性, AR : 常染色体劣性, CGD : 慢性肉芽腫症, CHS : Chediak-Higashi 症候群, CMCC : 慢性皮膚粘膜カンジダ症, EDA-ID : 無汗性外胚葉形成異常を伴う免疫不全症, EV : 疣贅状表皮異形成症, HIES : 高 IgE 症候群, HPV : Human papillomavirus, WAS : Wiskott-Aldrich 症候群, WHIM : Waris, hypogammaglobulinemia infections, myelokathexis, XLP : X-linked lymphoproliferative disorder
 (厚生労働科学研究難治性疾患克服研究事業原発性免疫不全症候群調査研究班作成)

す⁷⁾。

1) 細胞外寄生細菌

表 1 に示すように、感染防御には抗体, Th17 細胞, 好中球が重要で、ナイセリアの場合には補体が重要である。ブドウ球菌に対しての感染防御機構としては、自然免疫分子の IRAK4, MYD88, 貪食細胞, 抗体, 補体, それに Th17 細胞が働く。Th17 細胞は皮膚や肺で好中球を遊走させるケモカインや抗菌ペプチドの産生に重要である⁸⁾。肺炎球菌では同様に、自然免疫の分子である

IRAK4, MYD88, 貪食細胞, 特に脾臓, 抗体, 補体, Th17 細胞は部分的に働く。脾臓摘出後重症感染症は、まれではあるが急速に進行し致死的となる。感染は莢膜を有する肺炎球菌などによる髄膜炎が敗血症で、大部分の感染症は最初の数年に起きるが、脾臓摘出後重症感染症の危険は一生続く。死亡率は 40~70%といわれている⁹⁾。

IRAK4, MYD88 欠損症は、TLR の下流に位置するシグナル分子の欠損症である (図 6)¹⁰⁾。IRAK4・MYD88 欠損症の臨床的特徴は非常に類

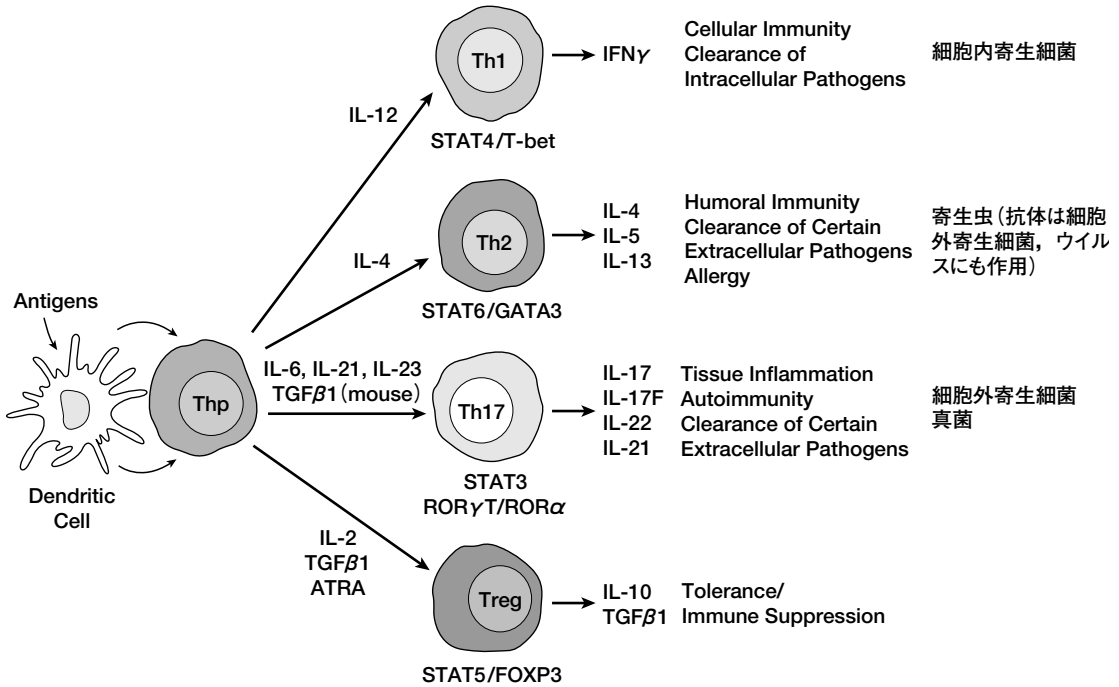


図 5 Th17 細胞 vs Th1/Th2 細胞 (文献 7) より引用)

表 1 病原微生物と感染防御機構

	抗体欠乏	T 細胞不全	Th17 細胞不全	補体欠損	好中球不全	単球不全
細胞外寄生細菌	++		++	++ (ナイセリア属)	++	++
細胞内寄生細菌		++	+			
ヘルペスウイルスなど		++				
肝炎ウイルス	+	++				
細胞融解型ウイルス	++	+				
真菌カンジダ		++	++		+	
アスペルギルス					++	
クリプトコッカス		++				
ニューモシスティス	+	++				

似し、感染症の種類としては、髄膜炎、敗血症、関節炎、骨髄炎、膿瘍などがあり、感染症全体としてはその他リンパ節炎、中耳炎、副鼻腔炎、肺炎もある。起炎菌の種類としては肺炎球菌が最も多く、ブドウ球菌、あるいは緑膿菌も主要な起炎菌である。初期には炎症反応が上がりにくい、急激に重症化する。感染症の発症年齢としては、ほとんど3歳未満で何らかの感染症が起こっている。生存曲線では8歳以降の死亡例はないの

で、乳幼児期に注意しながらフォローすれば、あとは健康な生活が送れる(図7)。肺炎球菌などによる化膿性髄膜炎などの重症感染症を起こし、死亡率が高い。国内のIRAK4欠損症5家系の患者8名中4名が死亡している。また、臍帯脱落の遅延が高頻度にみられる。臍帯脱落遅延の正確なメカニズムは不明であるが、好中球の関与が推定されている。臍帯脱落は2週間を超えると異常の可能性があり、3週間を超えると明らかに異常であ

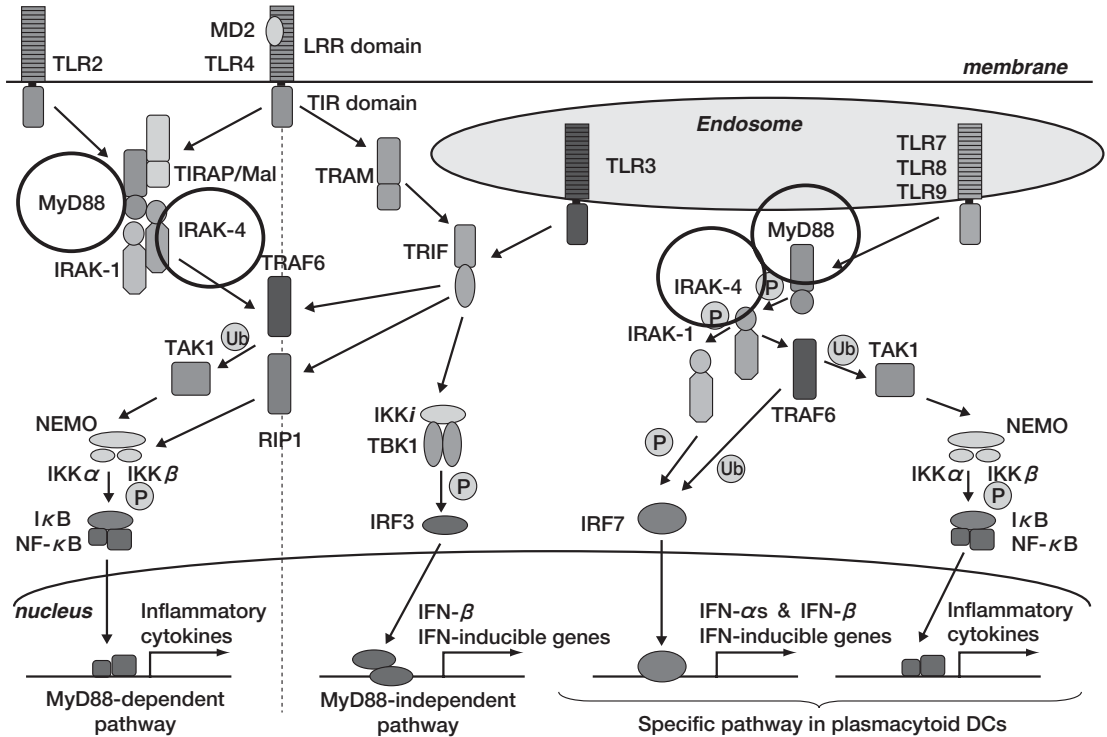


図 6 IRAK4 欠損症/MYD88 欠損症 (文献 10) より引用)

る。LPS 刺激による単球の細胞内 $\text{TNF}\alpha$ 産生能の測定は早期診断に有用である (図 8)。発熱時の早期治療、肺炎球菌ワクチンや抗生剤予防投与などで感染症制御可能であることから早期診断が重要である。国内外の IRAK4 欠損症家系の調査では、4 例の IRAK4 欠損症が無症状で維持できており、そのなかで日本の 2 例が γ グロブリン、ワクチン、抗生剤投与で管理し生存している。早期診断と感染予防で正常な成長発達を期待することができるので、小児科医にとっては正確な診断は重要である^{11,12)}。

髄膜炎菌に関しては補体が感染防御機構で重要な役割を果たす。C5~9、あるいは Factor D、Properdin の異常でナイセリア感染が起きやすくなる。日本では C9 欠損症の頻度は、日本では 0.1% で非常に高頻度であるが、大部分は無症状である^{13~16)}。

2) 細胞内寄生細菌

感染防御には T 細胞と単球、特に Th1 細胞の $\text{IFN-}\gamma$ / IL-12 経路が重要であるが、Th17 細胞は

成熟肉芽形成に関与する^{17~19)}。 $\text{IFN-}\gamma$ / IL-12 経路のなかでは *IFNGR1*, *IFNGR2*, *STAT1*, *IL12B*, *IL12RB1* などの遺伝子異常と細胞内寄生細菌に対する易感染性が明らかになっている²⁰⁾。わが国におけるメンデル遺伝型マイコバクテリア易感染症 (MSMD) の病原体と感染部位の検討では BCG が最も多く、骨髄炎、関節炎の頻度が高い。BCG ワクチン-BCG 感染の期間は、関節炎・骨髄炎は中央値で 11 カ月、皮下膿瘍は 3 カ月、リンパ節炎は 4 カ月である (図 9)。遺伝子変異を有する MSMD の患者は *IFNGR1* の遺伝子変異が最も高率で、遺伝子変異を認めた患者では抗酸菌感染症を多発し繰り返すという特徴がみられた (表 2)²¹⁾。

図 10 に細胞外・細胞内寄生細菌感染の基礎疾患の診断アルゴリズムを示す。

3) ウイルス

ヘルペスウイルス・肝炎ウイルス、細胞融解型ウイルスの感染防御機構はそれぞれ T 細胞主体、抗体主体であるが、今回はヘルペスウイルスについて概説する。

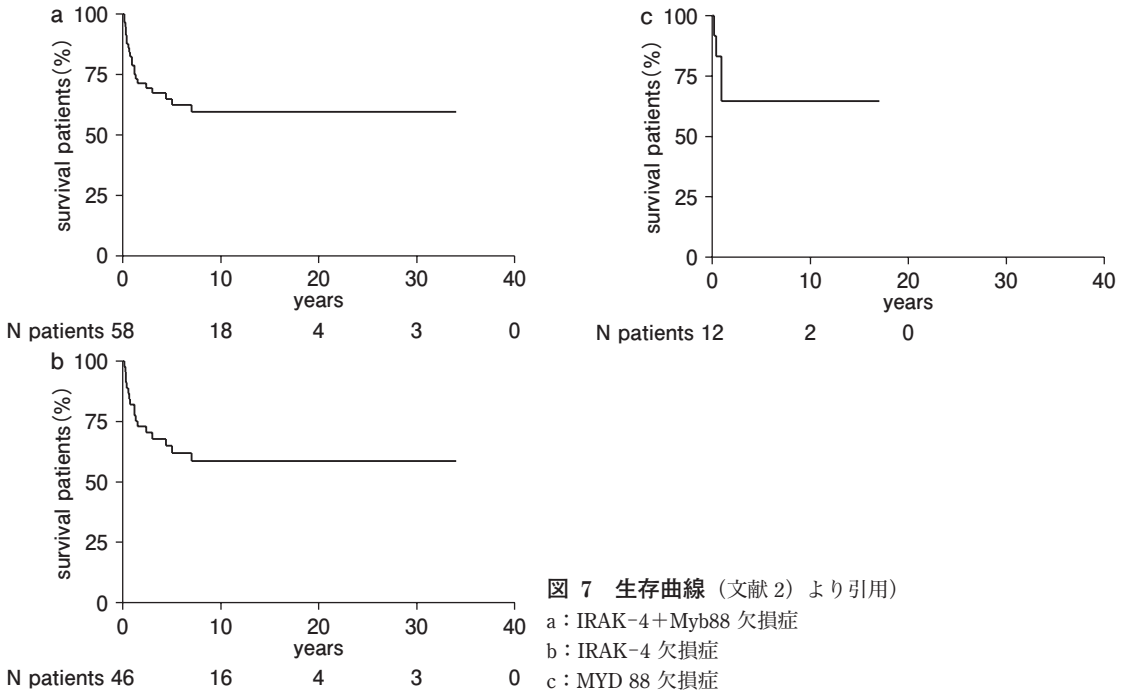


図 7 生存曲線 (文献 2) より引用

a : IRAK-4+Myb88 欠損症

b : IRAK-4 欠損症

c : MYD 88 欠損症

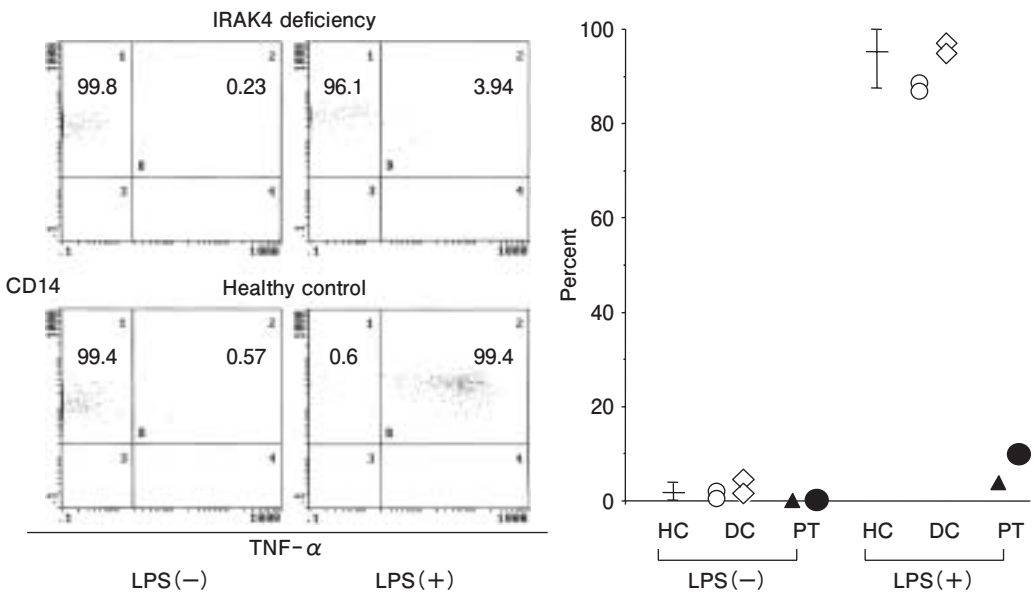


図 8 IRAK4 欠損症の迅速スクリーニング法

末梢血を LPS で 4 時間刺激し、単球における細胞内 TNF-a 産生能を Fastimmune Intracellular Staining System (BD Bioscience Pharmingen) で検討。

HC : 健常小児 (10 名), DC : 疾患コントロール (○ : CGD 患者, ◇ : 高 IgE 症候群患者), Pt : IRAK4 欠損症患者 (▲ : Patient 2, ● : Patient 3) (文献 11) より引用)

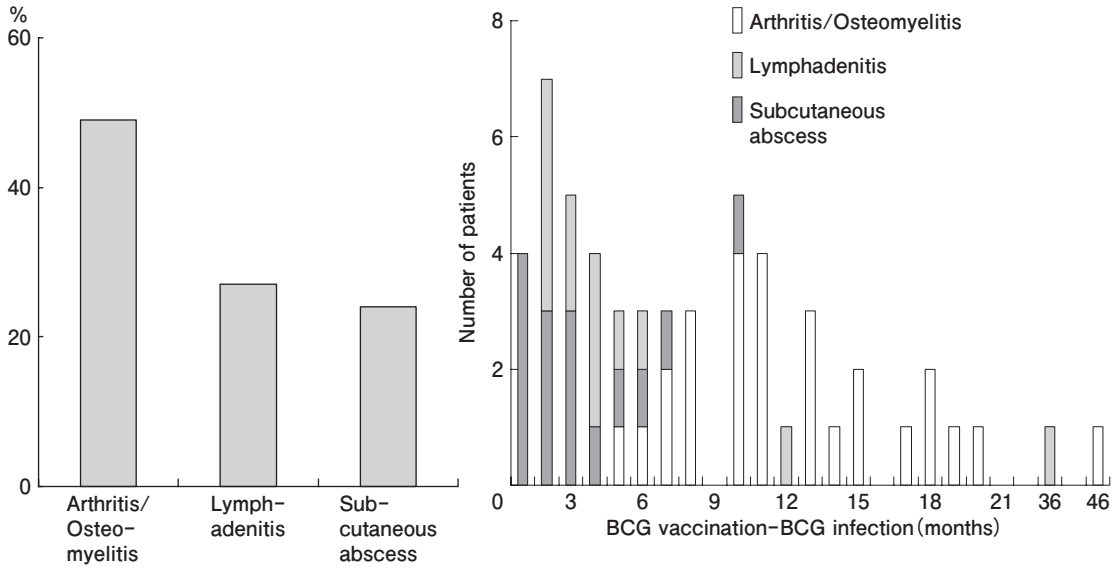


図 9 BCG 感染部位と BCG ワクチン-BCG 感染の期間

ワクチンと BCG 感染の期間は Median で骨髄炎・関節炎は 11 カ月、皮下膿瘍は 3 カ月、リンパ節炎は 4 カ月。(文献 21) より引用)

表 2 遺伝子変異の有無と臨床的特徴

	遺伝子変異 (+)	変異 (-)
発症年齢 (月)	10	14
男:女	2.5:1	1.6:1
家族歴あり	2	0
BCG ワクチン-BCG 感染 (月)	9.5	10
再発 (%)	85.7*	7.0
多発性骨髄炎・関節炎 (%)	100*	3.8

**p* < 0.001

遺伝子変異を認めた患者では、抗酸菌感染症の再発と多発性骨髄関節病変が高頻度にみられた。(文献 21) より引用)

水痘、帯状疱疹ウイルスの感染防御機構としては、自然免疫、分子、NK 細胞、T 細胞が重要である。内臓播種性水痘・帯状疱疹ウイルス感染症は造血幹細胞移植 1 年以内の患者や免疫抑制剤投与中の患者が発症しやすく、腹痛が初期症状で皮疹はでないこともある。致死率は高く、発症から死亡まで 3~7 日と極めて進行が早いことが特徴で、劇症肝炎、DIC、脳炎などを併発して重篤化する。Common ALL の化学療法中で強化療法直後に上腹部痛で入院した 5 歳の女兒は、発熱も水

疱疹もなく意識も清明であったが、劇症肝炎、DIC で 3 日で死亡した。ウイルス学的検査では VSV 定量で 6×10^8 と極めて大量のウイルス DNA が検出され、Necropsy 所見では肝臓の広範な壊死、かつ VZV の抗体でウイルスが肝細胞に高濃度に染色された。水痘ワクチン接種の重要性が痛感された^{22,23)}。

単純ヘルペスウイルスの感染防御機構は同様に自然免疫の分子、NK 細胞、T 細胞が重要であるが、近年 *TLR3*, *TRIF*, *TRAF3*, *TBK1*, *UNC93B1* がヘルペスウイルス脳炎の原因遺伝子であるということが明らかになっている²⁴⁾。

4) 真菌

カンジダ、アスペルギルス、クリプトコッカス、ニューモシスティスなどそれぞれ感染防御機構が異なる。カンジダでは自然免疫、T 細胞、Th17 細胞が感染防御に重要である。乳児によくみられる口内カンジダ症は生理的な免疫系の未熟性によって起こると考えられるが、持続性の口内カンジダ症は T 細胞不全、エイズ、全身カンジダ症は免疫不全、好中球減少機能異常、高 IgE 症候群によるものは Th17 細胞欠損によるもの、カンジダ感染と外胚葉形成異常を伴う自己免疫性多腺性内分泌

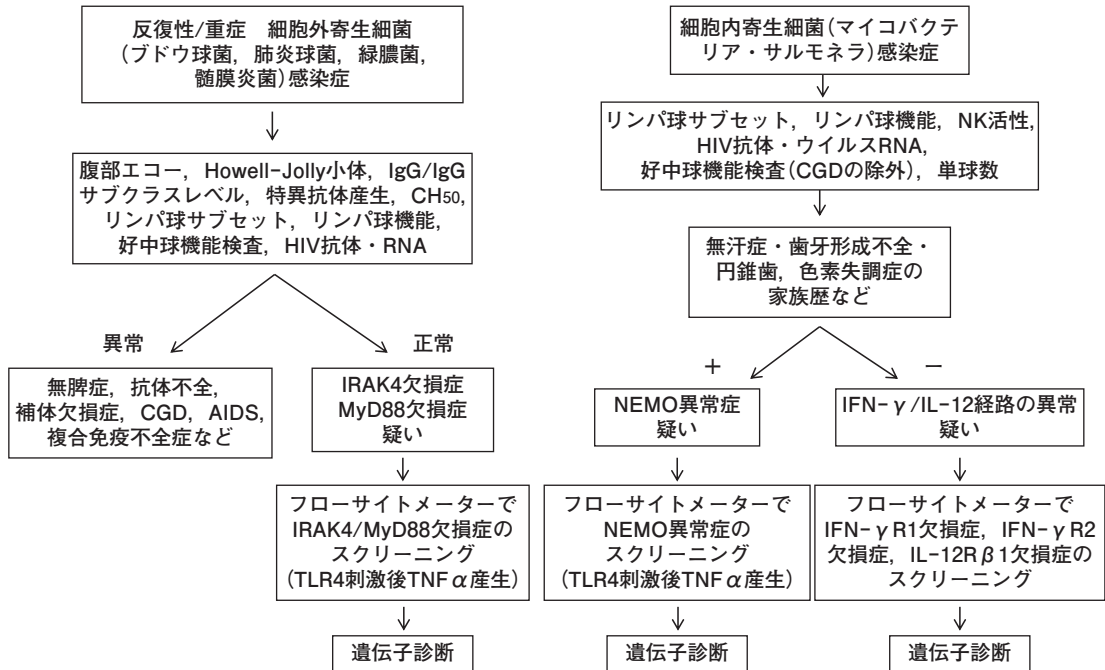


図 10 細胞外・細胞内寄生細菌感染の基礎疾患診断アルゴリズム

不全症 (APECED) では自己抗体, MSMD では *IL12*, *IL12R* の変異によるもの, 皮膚粘膜カンジダ症はさまざまなカンジダに関連する自然免疫分子の変異によるものが報告されている²⁵⁾.

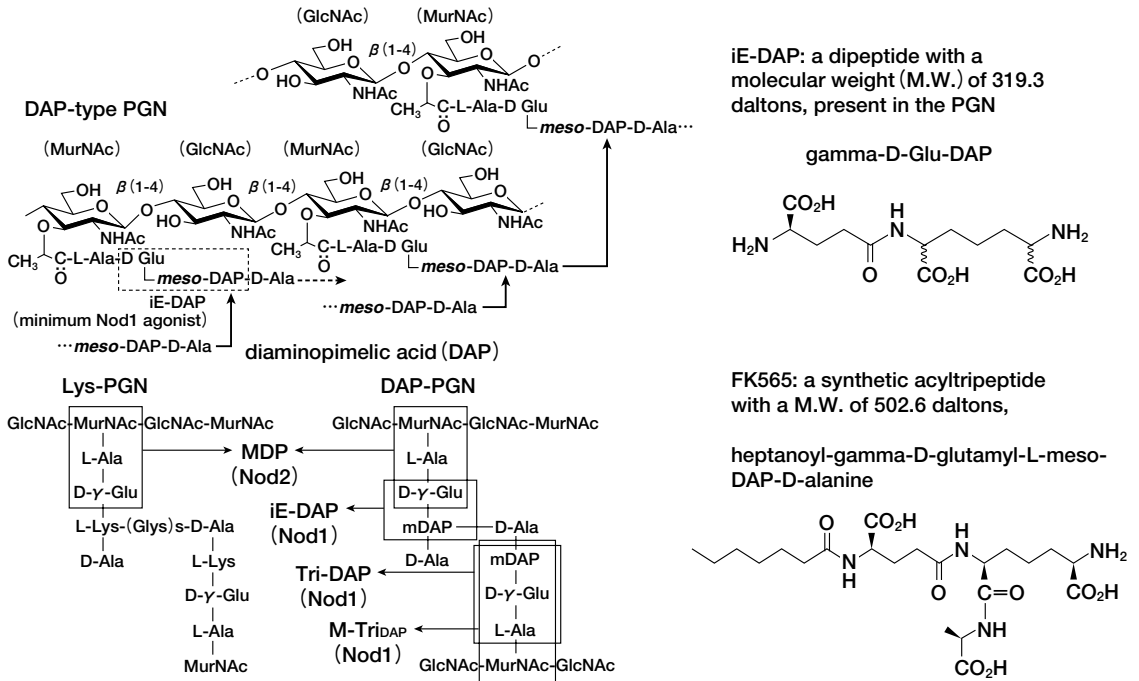
II. ヒト-微生物-環境相互作用と疾患

川崎病は急性の一過性炎症性疾患で, 短期間に再発し得る. 自然免疫を介すると考えられる自己炎症性疾患 PFAPA 症候群 (periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis syndrome) を合併する^{26,27)}. 川崎病末梢血中では主に $\gamma\delta$ T 細胞, NK 細胞など自然免疫系の細胞が活性化抗原を発現している²⁸⁾. 川崎病末梢血単核球のマイクロアレイ解析で自然免疫分子の遺伝子発現の亢進がみられ, 川崎病の発症・病態に自然免疫の関与が推定される.

ヒト冠動脈内皮細胞に自然免疫受容体 TLR あるいは NLR のリガンドを添加すると, 活性化しサイトカインを産生した. そこでマウスにこれらの物質を投与すると, Nod1 のリガンド (FK565) が冠動脈炎を惹起した²⁹⁾. この Nod1 のリガンド FK565 は分子量約 500 ダルトンで, その構造は

図 11 に示すようにアミノ酸 3 つの合成純品である.

病理学的には冠動脈あるいは大動脈弁に激しい炎症が起こり, 弾性線維も破壊される. また, SCID マウス, Nod1 KO マウスにおける冠動脈炎誘発を調べると, SCID マウスでは冠動脈炎が明らかで, エラスチンファイバーも破壊される. Nod1 KO マウスでは全く炎症は起きない (図 12, 13). 次に, 口腔内投与による冠動脈炎発症の有無をみると, 直接口に投与する方法と, 水のボトルのなかに入れて投与する方法どちらでも激しい冠動脈炎が起こる. また, その他の微生物由来 TLR4, TLR2 を刺激する物質を加えることによって増強された. 一方, 経口投与で消化管の炎症は全く起きない. Nod1 受容体の血管特異的な発現の差はみられないが, 冠動脈・大動脈には炎症が起き, 肺動脈には炎症は起きない. マウスに FK565 を *in vivo* で投与したあと, マイクロアレイで大動脈, 冠動脈, 肺動脈, 脾臓を調べると, ケモカインや Mmp の持続的高発現と炎症の程度が相関していた (図 14). 冠動脈特異的炎症の理由として血流の影響も考えられていたが, *ex vivo*



Schematic structure of Lys-PGN (found in Gram-positive bacteria) and DAP-PGN (found in Gram-negative bacteria)

図 11 NOD1 リガンドの構造

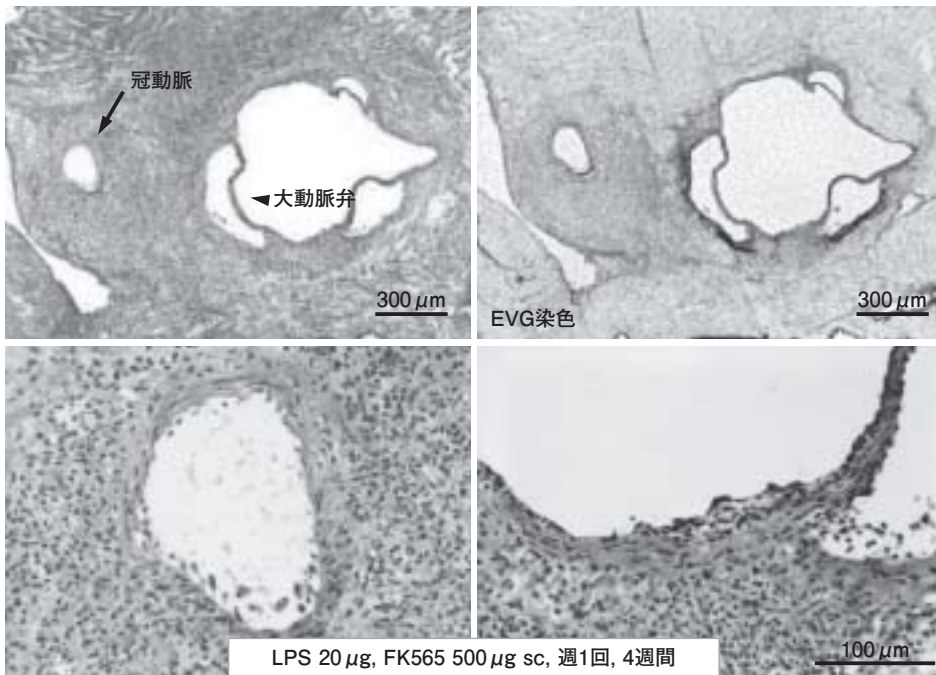


図 12 BALB/c での Nod1 リガンド投与後の病理組織学的変化

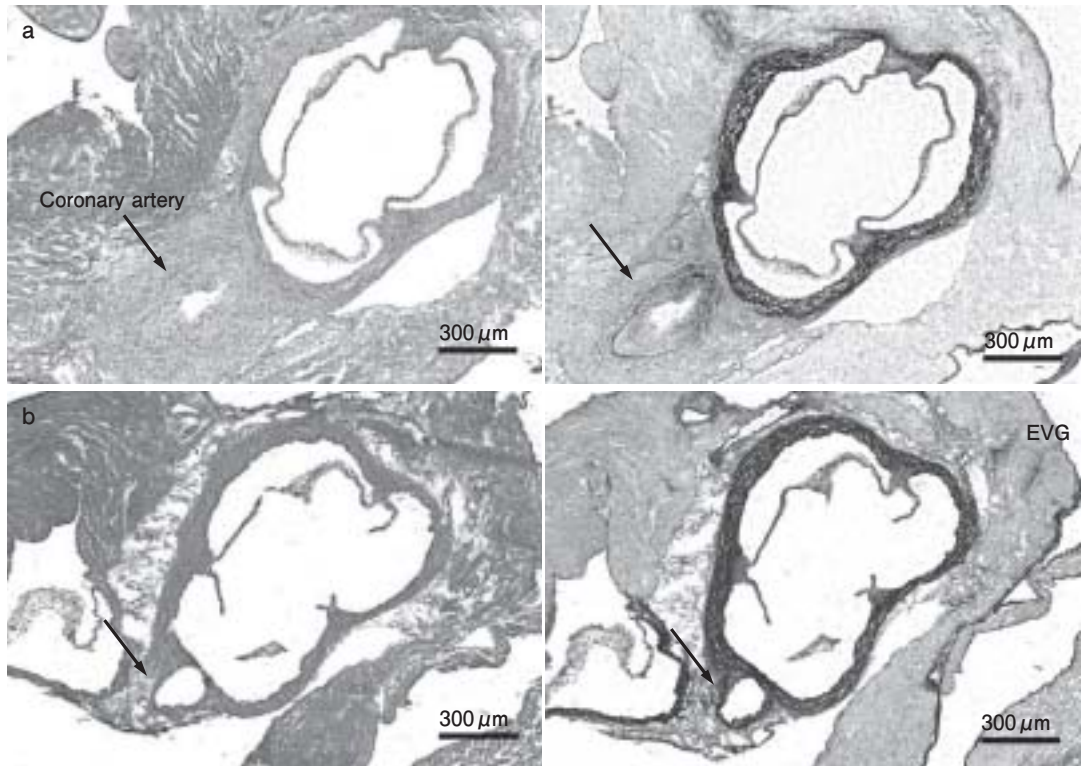


図 13 SCID マウス, Nod1 ノックアウト (KO) マウスでの Nod1 リガンド投与による冠動脈炎惹起の有無

a : SCID マウス, b : Nod1 KO マウス

でそれらを取り出して自然免疫受容体リガンドを加えてサイトカイン産生を調べてみると、冠動脈で FK565 によるサイトカイン、ケモカイン産生が最も高く、この部位特異的の血管炎症は血管細胞の内因的な因子によるものが推定された。このように NLR は病原体認識以外に神経細胞の生存、消化管のホメオスタシス、生殖細胞の発達など多彩な機能を有する³⁰⁾が、われわれが初めて血管炎を惹起することを明らかにした (図 15)。

実際、われわれは川崎病患者に特異的な物質を同定している (未発表データ)。この川崎病特異的物質の産生機序というものをいろいろ検討したところ、環境因子や微生物相互作用、ヒト微生物相互作用が複雑に関与して特異的物質が産生されることがわかった。ヒトの口腔、腸管、皮膚などには総数にして 100 兆以上の微生物が棲み、その重量は成人 1 人当たり約 1 kg にもなる。すなわちヒ

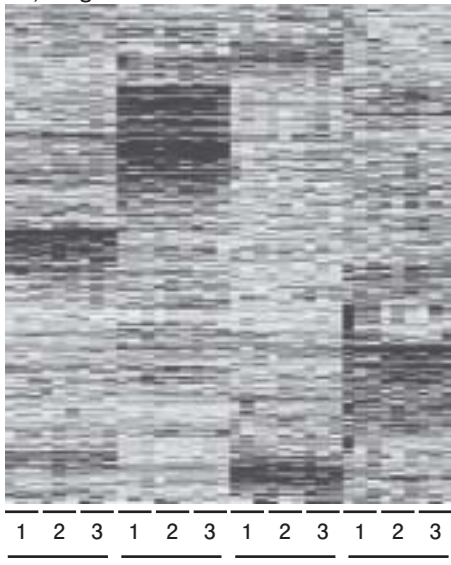
トはヒトの細胞と微生物細胞からなる“超有機体 (superorganism)”である。共生している微生物は、宿主の恒常性維持に働く有益な生理機能を有する一方、疾患とも密接に関係し、消化管のみならず宿主全身の恒常性の破綻にも関与する^{31,32)}。

おわりに

小児疾患の発症は、ヒト-微生物の相互作用、ホスト感染防御作用、微生物-微生物相互作用、環境因子などが複雑に関与して発症する疾患があることが徐々に明らかになりつつある (図 16)。従来、一微生物で一疾患という疾患概念であったが、ヒト-微生物-環境の相互作用による小児疾患が、今後徐々に明らかになってくるものと思われる。

謝辞：今回の講演内容は下記の多くの先生方と

44,170 genes



Category	Symbol	Rank	Aortic root			Pulmonary artery			Aorta			Spleen		
			FK565			FK565			FK565			FK565		
			day2	day4	day7	day2	day4	day7	day2	day4	day7	day2	day4	day7
All	Ccl5	1	86.2	123.9	56.1	3.5	6.4	3.0	42.7	85.6	44.9	0.9	3.3	2.8
	Arg1	2	64.4	9.3	4.6	2.7	0.7	0.5	16.1	6.0	3.7	7.9	1.8	0.6
	Ccl2	3	34.4	36.7	15.2	10.1	11.6	8.2	20.3	26.2	12.7	2.6	3.1	1.3
	Cxcl13	4	32.1	8.2	17.0	0.7	2.8	0.3	4.7	8.0	6.2	1.8	1.2	3.4
	Ccl8	5	8.1	27.1	48.0	7.9	16.5	21.4	2.5	12.7	21.0	0.9	3.8	0.8
	Il6	6	2.8	12.9	15.3	0.8	0.9	0.5	1.3	7.7	4.2	0.5	0.6	0.4
	Serpina3n	7	25.4	17.6	14.5	42.1	6.7	9.9	4.3	3.3	4.0	3.6	5.9	2.1
	Saa3	9	35.8	25.5	20.6	24.0	11.4	16.1	28.9	25.1	42.2	21.3	15.7	9.8
	Cfb	10	22.4	24.2	21.8	7.4	7.8	8.5	1.9	2.4	2.3	1.5	0.9	2.2
	Lcn2	11	15.1	9.5	8.2	22.3	14.6	12.7	0.9	0.8	0.6	0.9	1.2	0.8
	Chemokine/cytokine	Ccl5	1	86.2	123.9	56.1	3.5	6.4	3.0	42.7	85.6	44.9	0.9	3.3
Ccl2		3	34.4	36.7	15.2	10.1	11.6	8.2	20.3	26.2	12.7	2.6	3.1	1.3
Cxcl13		4	32.1	8.2	17.0	0.7	2.8	0.3	4.7	8.0	6.2	1.8	1.2	3.4
Ccl8		5	8.1	27.1	48.0	7.9	16.5	21.4	2.5	12.7	21.0	0.9	3.8	0.8
Il6		6	2.8	12.9	15.3	0.8	0.9	0.5	1.3	7.7	4.2	0.5	0.6	0.4
Ccl7		16	12.0	12.7	13.8	6.7	4.8	1.9	2.1	12.1	4.6	1.7	2.4	1.8
Cxcl9		21	10.4	25.2	17.4	1.1	1.4	0.6	19.7	13.3	8.5	1.8	1.7	2.4
Cxcl10		22	17.2	18.8	11.4	7.6	6.5	2.6	45.1	42.7	17.5	3.0	1.6	2.6
Cxcl2		23	6.3	8.4	9.4	1.8	1.7	2.9	2.5	3.3	3.0	0.7	1.0	1.2
Ccl19		30	14.5	15.7	6.2	0.8	2.3	0.4	3.7	7.9	2.3	0.8	1.1	1.0
Mmp	Mmp3	29	4.6	14.2	10.4	2.3	1.4	0.7	4.1	4.5	3.4	3.0	5.3	2.8
	Mmp12	39	9.6	15.6	5.9	1.0	1.8	1.8	2.0	4.6	3.2	1.7	0.7	2.0

day2 day4 day7
 1, 2, or 3
 1 : LPS
 2 : FK565
 3 : LPS+FK565 compared with no stimulation
 ■ : low expression
 ■ : high expression

図 14 マウス *in vivo* における自然免疫リガンド刺激による血管・免疫組織の遺伝子発現

の共同研究でなされたものである。細胞外寄生細菌感染の IRAK4 欠損症は高田准教授 (九州大学), 吉川先生, 今泉先生 (宮城県立こども病院), 島袋先生, 喜瀬先生 (沖縄県立南部医療センター), Casanova 教授 (Rockefeller 大学), C9 欠損症は永田, 吉良, Vahid, 井原准教授 (九州大学), 高 IgE 症候群・Th17 細胞は峯岸教授 (徳島大学疾患プロテオゲノム研究センター), 細胞内寄生細菌感染 (BCG 感染, サルモネラ感染) は保科診療講師, 佐々木, 高田准教授 (九州大学), 楠原教授 (現 産業医科大学), 小林教授 (広島大学), 水野部長 (福岡市立こども病院), ヘルペスウイルス感染は, 石崎助教講師, 大賀教授, 古賀助教講師, 住江特任准教授, 松崎元教授 (九州大学), 川崎病/NOD1 は西尾, 池田, 楠田, 野崎, 神野, 村田, 中島 (九州大学), 齋藤特任准教授 (九州大学細菌学), 居石名誉教授 (九州大学病理), 厚生労働省「原発性免疫不全症候群に関する調査研究班班員の先生方, 特に今井准教授 (東京医科歯科大学), 野々山教授 (防衛医大), 平家教授 (京都大学), 宮脇教授 (富山大学), 小原部長 (理研) に深謝する。

文 献

- 1) Black RE, et al ; for the Child Health Epidemiology Reference Group of WHO and UNICEF : Global, regional, and national causes of child mortality in 2008 : a systematic analysis. Lancet 375 : 1969-1987, 2010
- 2) Picard C, von Bernuth H, Ghandil P, et al : Clinical features and outcome of patients with IRAK-4 and MyD88 deficiency. Medicine (Baltimore) 89 : 403-425, 2010
- 3) Lafaille FG, Pessach IM, Zhang SY, et al : Impaired intrinsic immunity to HSV-1 in human iPSC-derived TLR3-deficient CNS cells. Nature 491 : 769-773, 2012
- 4) Dranoff G : Cytokines in cancer pathogenesis and cancer therapy. Nat Rev Cancer 4 : 11-22, 2004
- 5) Delgado MA, Deretic V : Toll-like receptors in control of immunological autophagy. Cell Death Differ 16 : 976-983, 2009
- 6) 原 寿郎 : 免疫不全症を疑うのはどんな時か? 日小児会誌 115 : 1880-1885, 2011
- 7) Jetten AM : Retinoid-related orphan receptors

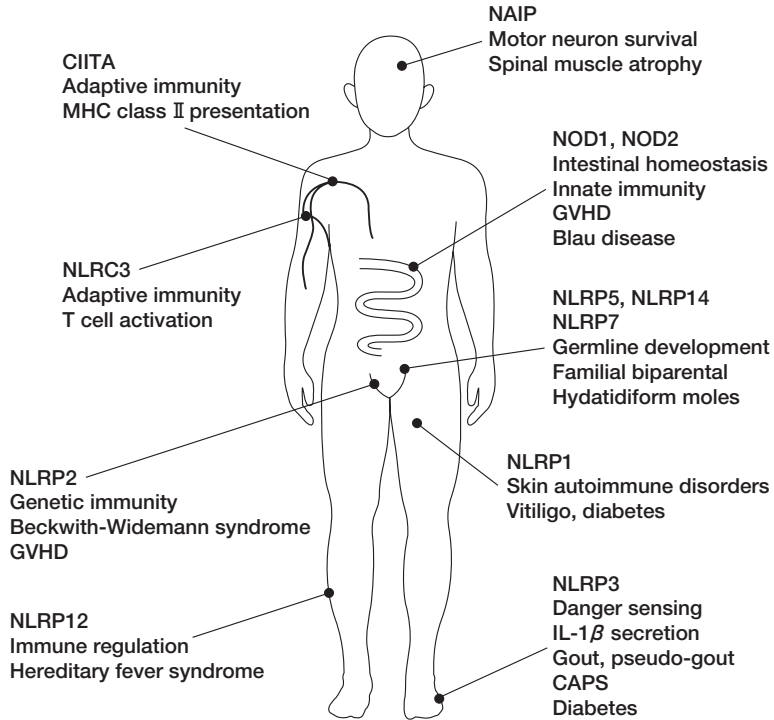


図 15 NLR は病原体認識以外に多彩な機能を有する (文献 30) より引用)

自然免疫受容体 NLR

- ・病原体認識による感染防御
- ・その他の機能

1. 炎症の惹起, 自己炎症, 血管炎など
2. 神経細胞の生存
3. 消化管のホメオスターシス
4. 生殖細胞の発達

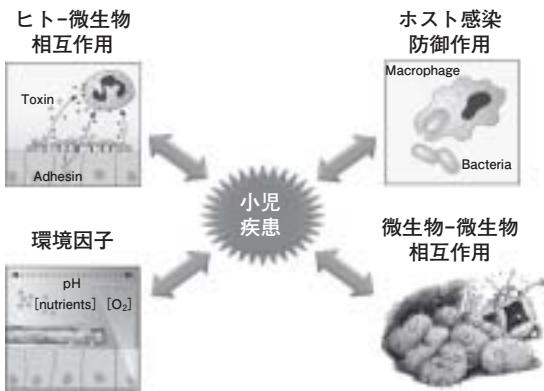


図 16 小児疾患とヒト-環境相互作用 (文献 32) より引用)

(RORs) : critical roles in development, immunity, circadian rhythm, and cellular metabolism. Nucl Recept Signal 7 : 1-32, 2009

- 8) Minegishi Y, Saito M, Nagasawa M, 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
- 9) Jones P, Leder K, Woolley I, et al : Postsplenectomy infection : Strategies for prevention in general practice. Aust Family Physician 39 : 383-386, 2010
- 10) Uematsu S, Akira S : Toll-like receptors and innate immunity. J Mol Med 84 : 712-725, 2006
- 11) Takada H, Yoshikawa H, Imaizumi M, et al :

- Delayed separation of the umbilical cord in two siblings with Interleukin-1 receptor-associated kinase 4 deficiency : rapid screening by flow cytometer. *J Pediatr* 148 : 546-548, 2006
- 12) Ku CL, von Bernuth H, Picard C, et al : Selective predisposition to bacterial infections in IRAK-4-deficient children : IRAK-4-dependent TLRs are otherwise redundant in protective immunity. *J Exp Med* 204 : 2407-2422, 2007
 - 13) Nagata M, Hara T, Aoki T, et al : Inherited deficiency of ninth component of complement : an increased risk of meningococcal meningitis. *J Pediatr* 114 : 260-264, 1989
 - 14) Kira R, Ihara K, Takada H, et al : Nonsense mutation in exon 4 of human complement C9 gene is the major cause of Japanese complement C9 deficiency. *Hum Genet* 102 : 605-610, 1998
 - 15) Kira R, Ihara K, Watanabe K, et al : Molecular epidemiology of C9 deficiency heterozygotes with an Arg95Stop mutation of C9 gene in Japan. *J Hum Genet* 44 : 109-111, 1999
 - 16) Khajooe V, Ihara K, Kira R, et al : Founder effect of the C9 R95X mutation in Orientals. *Hum Genet* 112 : 244-248, 2003
 - 17) Hara T, Mizuno Y, Takaki K, et al : Predominant activation and expansion of $\gamma\delta$ T cell receptor-positive cells in Salmonella infection. *J Clin Invest* 90 : 204-210, 1992
 - 18) Mizuno Y, Takada H, Nomura A, et al : Th1 and Th1-inducing cytokines in Salmonella infection. *Clin Exp Immunol* 131 : 111-117, 2003
 - 19) Hoshina T, Kusuhara K, Saito M, et al : NKRP1A+ $\gamma\delta$ and $\alpha\beta$ T cells are preferentially induced in patients with Salmonella infection. *Hum Immunol* 73 : 623-628, 2012
 - 20) Sasaki Y, Nomura A, Kusuhara K, et al : Genetic basis of patients with Bacille Calmette-Guérin osteomyelitis in Japan : identification of dominant partial interferon- γ receptor 1 deficiency as a predominant type. *J Infect Dis* 185 : 706-709, 2002
 - 21) Hoshina T, Takada H, Sasaki-Mihara Y, et al : Clinical and host genetic characteristics of Mendelian susceptibility to mycobacterial diseases in Japan. *J Clin Immunol* 31 : 309-314, 2011
 - 22) Ishizaki Y, Tezuka J, Ohga S, et al : Quantification of circulating varicella zoster virus-DNA for the early diagnosis of visceral varicella. *J Infect* 47 : 133-138, 2003
 - 23) Matsuzaki A, Suminoe A, Koga Y, et al : Fatal visceral varicella-zoster virus infection without skin involvement in a child with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Hematol Oncol* 25 : 237-242, 2008
 - 24) Herman M, Ciancanelli M, Ou YH, et al : Heterozygous TBK1 mutations impair TLR3 immunity and underlie herpes simplex encephalitis of childhood. *J Exp Med* 209 : 1567-1582, 2012
 - 25) Hanna S, Etzioni A : New host defense mechanisms against Candida species clarify the basis of clinical phenotypes. *J Allergy Clin Immunol* 127 : 1433-1437, 2011
 - 26) Broderick L, Tremoulet AH, Burns JC, et al : Recurrent fever syndromes in patients after recovery from Kawasaki syndrome. *Pediatrics* 127 : e489-e493, 2011
 - 27) Ninomiya T, Ikeda K, Nagatomo Y, et al : Development of Kawasaki disease in a patient with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis. *Pediatr Int* 54 (S1) : 117, 2012
 - 28) Ikeda K, Yamaguchi K, Tanaka T, et al : Unique activation status of peripheral blood mononuclear cells at acute phase of Kawasaki disease. *Clin Exp Immunol* 160 : 246-255, 2010
 - 29) Nishio H, Kanno S, Onoyama S, et al : Nod1 ligands induce site-specific vascular inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 31 : 1093-1099, 2011
 - 30) Kufer TA, Sansonetti PJ : NLR functions beyond pathogen recognition. *Nat Immunol* 12 : 121-128, 2011
 - 31) Clemente JC, Ursell LK, Parfrey LW, et al : The impact of the gut microbiota on human health : an integrative view. *Cell* 148 : 1258-1270, 2012
 - 32) Peters BM, Jabra-Rizk MA, O'May GA, et al : Polymicrobial interactions : impact on pathogenesis and human disease. *Clin Microbiol Rev* 25 : 193-213, 2012