総 説

川崎病における治療反応性とバイオマーカー

阿 部 淳, 松 田 明 生

Biomarkers associated with unresponsiveness to IVIG in children with Kawasaki disease

Jun ABE and Akio MATSUDA

Department of Allergy and Immunology, National Research Institute for Child Health and Development

(Accepted December 13, 2012)

summary

We have adopted DNA-microarray technology to analyze gene expression profiles in patients with Kawasaki Disease (KD). The results demonstrated that neutrophils in acute KD patients were not only expanded in number but also activated through the expression of a variety of late-stage granulocyte-specific genes such as polycythemia rubra vera 1 (PRV-1) and haptoglobin compared with febrile controls. In accordance with these findings, serum granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) levels were also higher in IVIG-resistant patients than those in responsive patients. These results might indicate evidences for dysregulated immunological pathways in KD patients and provide possible tools for diagnosis and prognostics of KD. We also found that high-dose IgG specifically and completely inhibited accelerated expression of KD-related cytokines such as G-CSF, IL-6 and IL-1 β by HCAEC in response to TNF- α . The suppression of these cytokine genes correlated closely with functional inhibition of a transcription factor, C/EBP- δ . These findings suggest that the clinical effects of IVIG on KD patients are at least in part due to its direct anti-inflammatory effects on the coronary endothelium, which is a major lesion site in the pathogenesis of KD.

Key words—Kawasaki disease; Biomarker; Immunoglobulin; IVIG; PRV-1

抄 録

川崎病における IVIG 療法の効果について、その詳細な機序は未だ不明な点が多い。初回 IVIG 療法に不応の患者も 20~30% いるので、冠動脈瘤の発症を予防するためには早期に治療反応性を予測する必要がある。私共は、DNA マイクロアレイを用いた遺伝子発現プロファイリングの結果から、川崎病急性期には好中球数が増加するのみならず、polycythemia rubra vera 1 など顆粒球の分化段階に特異的な遺伝子を発現して質的にも異なることを明らかにした。これに対応して血清中の G-CSF 濃度も、IVIG 不応群では反応良好群に比べて有意に高く、これらの因子が治療反応性の予測マーカーになると考えられた。さらに、IVIG 療法で用いられる濃度の IgG が TNF- α 刺激を受けたヒト冠動脈血管内皮細胞に直接作用して、G-CSF や IL-6 などのサイトカイン産生発現を強く抑制することを明らかにした。この IgG の抗炎症作用は、これらのサイトカインの転写活性化因子である C/EBP- δ の産生抑制と並行してみられることから、血管内皮細胞における炎症反応増幅機構の抑制に関与している可能性が示唆された。

はじめに

川崎病は、乳幼児に好発する原因不明の血管炎である。国内の発症数は年々増加傾向にあり年間 1 万例を超えている¹⁾。1967 年に川崎富作博士により初めて報告されたが、今日まで病因が明らかにされていないために特異的な診断法や治療法がなく、病因の解明が喫緊の課題となっている。また、全患者の約 4% に発生する冠動脈瘤の発症を予防するために

は、できるだけ発症早期に炎症を抑え込むことが有効とされている。免疫グロブリン大量静注 (IVIG) 療法が川崎病の標準治療だが、確定診断のためには症状が出揃うのを待たねばならない中で、できるだけ早期に IVIG 療法を開始して心後遺症の発生リスクを最小にしなければならないジレンマをどう解決するかが、川崎病の診断で直面する問題である。さらに、IVIG 療法を受けた患者の 20~30% が初回投与では解熱しないため、追加の IVIG 療法やプレドニゾロン、メチルプレドニゾロンパルス、抗 TNF- α 抗体製剤のインフリキシマブやシクロスポリン、

血漿交換などのより強力な治療を必要とする。このような患者を早期に判別して、より有効な急性期治療を行うための科学的エビデンスを確立することが治療面での課題である。本稿では、これらの諸問題のなかで、とくに IVIG 療法への反応性を予測するバイオマーカーについて、私共の研究室での経験を中心に概説する。

I. 川崎病治療の課題

川崎病は特定の臨床症状の組合せで診断される。日本では、2002 年に改定された「川崎病診断の手引き（厚生労働省川崎病研究班作成，表 1）」に基づいて、主要症状とされる 6 症状のうち 5 症状が揃った時点で確定診断される（確実 A）²⁾。さらに、冠動脈瘤が認められる場合には 4 症状でも川崎病と診断してよい（確実 B）。しかし、これらの主要症状が同時に出現しない患者も多く、また一方では症状数が足りないけれども他の疾患が否定され、川崎病と診断せざるを得ない患者も存在する³⁾。このような患者は不全型川崎病とされ、全患者の約 15～20%に相当する。6 ヶ月未満の乳児や 4 歳以上の年長児に多く、冠動脈障害の好発年齢とも重なるので、川崎病の心後遺症の予防をすすめる上での障碍となっている。

不全型川崎病とともに今、川崎病の心後遺症の予防をすすめる上で問題となっているのは、初回の IVIG 療法後も解熱の得られない、いわゆる免疫グロブリン不応例の存在である。日本川崎病学会の用語委員会によれば、免疫グロブリン不応例は「通常

総量 2 g/kg の IVIG 投与終了後 24 時間以上持続する発熱、または 24 時間以内に再発熱が認められた場合とする」と定義される⁴⁾。投与後に解熱が得られるか否かが判定基準であり、米国循環器学会（AHA）の川崎病治療診断指針でも、投与終了後 36 時間と観察期間は異なるが同様の判定基準を用いている⁵⁾。しかし実際には、微妙な境界領域の発熱が持続したり、24 時間以降に再発熱が出現したりして治療効果の判断が難しい症例も多い。そのため日本の用語委員会の定義にも、「判定には発熱以外の急性期症状や検査結果の改善度も勘案する。」という一文が加えられている。追加治療のタイミングと基準をどうするか、その決定は現場の小児科医の判断に委ねられているのが現状である。

次に、初回 IVIG 不応例に対する追加治療の内容はどのようなものだろうか。2011 年の第 21 回全国調査によれば、IVIG の追加投与が 91.5%を占めて圧倒的に多いが、「川崎病急性期治療のガイドライン（日本小児循環器学会，2003）」では、IVIG 療法以外の治療手段として経口ステロイド、メチルプレドニゾロンパルス、好中球エラスターゼ阻害薬、血漿交換などの追加治療を紹介している（表 2）⁶⁾。しかし近年、生物学的製剤であるインフリキシマブやシクロスポリンなどによる新規治療法も IVIG 不応の川崎病患者の治療に比較的広く用いられるようになってきている。最近の IVIG 不応例に対する追加治療がどのように変遷しているのか、その概略は隔年で実施されている川崎病全国調査成績の報告から知ることができるので、興味のある方は参照して

表 1 川崎病診断の手引き（厚生労働省川崎病研究班作成改訂 5 版 2002 年）

本症は、主として 4 歳以下の乳幼児に好発する原因不明の疾患で、その症候は以下の主要症状と参考条項とに分けられる。

A 主要症状

1. 5 日以上続く発熱（ただし、治療により 5 日未満で解熱した場合も含む）
2. 両側眼球結膜の充血
3. 口唇、口腔所見：口唇の紅潮、いちご舌、口腔咽頭粘膜のびまん性発赤
4. 不定形発疹
5. 四肢末端の変化：（急性期）手足の硬性浮腫、掌蹠ないしは指趾先端の紅斑（回復期）指先からの膜様落屑
6. 急性期における非化膿性頸部リンパ節腫脹

6 つの主要症状のうち 5 つ以上の症状を伴うものを本症とする。ただし、上記 6 主要症状のうち、4 つの症状しか認められなくても、経過中に断層心エコー法もしくは、心血管造影法で、冠動脈瘤（いわゆる拡大を含む）が確認され、他の疾患が除外されれば本症とする。

B 参考条項（以下略）

表2 IVIG療法以外の治療手段

治療法	投与法	副作用と注意点
経口ステロイド (プレドニゾロン)	2 mg/kg/日 内服 2週間 以後6週間かけて漸減中止	漸減時再燃あり．巨大動脈瘤とその破裂が高くなる危険性あり
ステロイドパルス (メチルプレドニゾロン)	30 mg/kg/日 点滴静注 1～3日間	高血圧，血栓症，電解質異常
好中球エラスターゼ阻害剤 (ウリナスタチン)	ミラクリッドとして 5,000 単位/kg_3～6回/日 点滴静注数日間	白血球減少 発疹
血漿交換 (5% アルブミン液)	循環血漿量と同 1～3日間	ショック，血管損傷

いただきたい¹⁾．「川崎病急性期治療のガイドライン」も近々に改訂される予定だが，有効な治療法を決定するためにはランダム化比較試験を含む大規模な臨床研究が必要であろう．

II. 免疫グロブリン不応例の予測

川崎病に対して IVIG 療法が広く用いられ始めた頃，その適応を決定するための方法として原田スコアが提唱された（表3）⁷⁾．末梢血液検査の白血球数や血小板数，ヘマトクリット値など7つの項目を基準化して，4項目以上が陽性となった症例に IVIG 療法を推奨するというものである．その後，免疫グロブリン不応例を予測する場合にも血液検査や患者の年齢や発症後の日数などの臨床データが活用できないか，種々の試みがなされてきた．最近では，群馬スコア，久留米スコア，大阪スコア，などが相次いで提唱され，それぞれ良好な感度と特異度で IVIG 不応例を予測することができると報告された^{8～10)}．群馬スコアは患者の月齢，発症後の日数，好中球%，血小板数，血清 Na 値，AST 値，CRP 値の7項目，久留米スコアは患者の月齢，発症後の日数，血小板数，血清 AST 値，CRP 値の5項目，大阪スコアは血清 AST 値，CRP 値，総ビリルビン値の3項目で計算式を作り，総得点で判定するシステムである．Kobayashi らはその後，群馬スコアを用いて未治療の川崎病患者を層別化し，スコアの高いハイリスクな患者だけを対象として IVIG 単独療法と IVIG+ステロイドの併用療法を比べる大規模なランダム化比較試験（RAISE Study）を行い，ステロイド併用療法の優位性を証明した¹¹⁾．Ogata らも，同様に久留米スコアを用いて患者を層別化し，メチルプレドニゾロンパルスの初期併用療法の優位性を証明している¹²⁾．これらの論文により，免疫グロブリン不応例の予測が臨床研究にも有益であることが示されたわけだが，これらのスコア・システム

表3 原田のスコア

1. 白血球数	12000/ul 以上
2. 血小板数	35 万/ul 未満
3. CRP	4.5 mg/dl 以上
4. ヘマトクリット値	35%未満
5. 血清アルブミン値	3.5 g/dl 未満
6. 年齢	12 ヶ月以下
7. 男児	

急性期に上記7項目中4項目以上を満たした場合にγグロブリンを投与する．
第9病日までの最も不良な値で判定する．

が人種差をこえて世界で汎用できるかについては，米国の研究グループからは疑問視する報告も出されている¹³⁾．とくに発症後の日数をスコアに数える方法は，各国の医療情勢の影響を受けるだけに，より精度の高い客観的なバイオマーカーの開発が待たれているのが現状である．

III. マイクロアレイ解析から得られたバイオマーカー

私共の研究室では，川崎病の病態を包括的に理解することを目的として急性期患者の遺伝子発現プロファイルを，PAXgeneTM システムと DNA マイクロアレイを用いて解析している^{14,15)}．その中で，IVIG 療法によって患者の末梢血中の免疫細胞がどのような影響を受けるかを，IVIG 療法前，IVIG 療法後，発熱対照の3群の患者を対象として調べた．その結果，IVIG 療法前の患者で発熱対照患者と比べて有意に高く発現し，かつ IVIG 療法後に発現が強く抑制された遺伝子プロンプ 298 個を同定した（図1）．これら 298 個の遺伝子プロンプを使って，初回 IVIG 療法への反応良好群と不応群の治療前後での遺伝子発現プロファイルを観察した（図2）．治療前に発現の亢進していた多くの遺伝子（図2の赤色のタイル）は，IVIG 療法後に，反応良好

図1 IVIG療法後に発現が抑制された遺伝子

図2 IVIG反応例・不応例の遺伝子発現プロファイル

表4 IVIG不応例で発現が高かった遺伝子

遺伝子略号	不応例/反応例	プローブ ID	遺伝子名
HP	4.44	208470_s_at	haptoglobin
—	2.21	239701_at	Transcribed sequence
CD177	2.08	219669_at	Polycythemia Rubra Vera 1
SORT1	1.96	224818_at	sortilin 1
—	1.87	225499_at	Clone CDABP0105
C20orf74	1.66	232500_at	chromosome 20 open reading frame 74
RBPJ	1.66	211974_x_at	recombination signal binding protein for immunoglobulin kappa J region
GAS7	1.59	202191_s_at	growth arrest-specific 7
ITGAM	1.47	205786_s_at	integrin, alpha M (complement component 3 receptor 3 subunit)
SSH2	1.42	226080_at	slingshot homolog 2
LOC150166	1.26	229295_at	hypothetical protein LOC150166
CENTD2	0.75	212516_at	centaurin, delta 2
SOD2	0.70	216841_s_at	superoxide dismutase 2
C6orf190	0.51	1558972_s_at	chromosome 6 open reading frame 190
LOC283666	0.42	226682_at	hypothetical protein LOC283666

群では発現がほとんど無くなっていた（青色のタイル）のに対し、IVIG不応群では発現が持続しているものの治療前と比べると発現量は中くらい（黄色のタイル）になっていることが分かった。すなわち、免疫グロブリン不応例とされる患者でもIVIG療法に対する反応が全く見られないわけではなく、ただその抑制効果が不十分なために不応という形をとるのではないかと考えられた³⁾。どのくらい不十分なのか、その程度には個体差があり、一定のスペクトルが存在するらしいことは図2の遺伝子発現プロファイルからも推察される。追加治療としてIVIGを投与した場合に、初回IVIG投与後と同じ

く約70～80%の患者が反応して解熱することも、マイクロアレイ解析の結果と合わせて、免疫グロブリン不応例の「不応」が絶対的なものではないことを示す所見であると思われる。

さらに興味深かったのは、これら298個の遺伝子プローブの中に顆粒球系細胞が骨髄で分化する途上で特異的に発現する遺伝子が多く含まれていたことである。298個のうち107個(48%)のプローブが、骨髄球あるいは桿状核球の分化過程で多く発現する遺伝子だった^{15,16)}。IVIG療法前の発現が反応良好例と比べて不応例において最も高かった上位15個のプローブを表4に示す。これらの遺伝子プローブ

図3 IVIG 反応群, 不応群における PRV-1 の発現量
* P = .001 ** P = .01

の中から、私共は IVIG 療法の前後で最も発現が大きく変動する遺伝子として、polycythemia rubra vera 1 (PRV-1) という真性多血症患者の診断マーカーとしてクローニングされた遺伝子に注目した。PRV-1 は、骨髄で分化段階にある顆粒球に発現するが、健常人の末梢血中の好中球では殆ど発現されない細胞表面抗原であり、CD177 という白血球分化抗原番号が付与されている¹⁷⁾。真性多血症患者以外では重症細菌感染症や G-CSF を投与された患者の好中球の細胞表面に発現することが知られている¹⁸⁾。実際に、川崎病患者の末梢血中の好中球での PRV-1 の発現をリアルタイム PCR および蛍光フローサイトメトリーで調べたところ、mRNA および蛋白の発現量は治療前の川崎病患者では発熱対照患者と比べて有意に高く、IVIG 反応良好例よりも不応例において有意に高値だった (図3)。さらに、末梢血中に PRV-1 陽性の顆粒球を誘導する増殖因子である G-CSF の血中レベルも、治療反応良好例と比べて不応例において有意に高く、血中の G-CSF 濃度と好中球の PRV-1 発現量には強い正の相関があることも分かった¹⁵⁾。これらの結果から、PRV-1 と G-CSF は、川崎病の特徴である高サイトカイン血症に連動して疾患の重症度を反映するバイオマーカーとなる可能性が考えられた。現在私共は、この2つのマーカーと各種の炎症性サイトカインの測定値を組み合わせる IVIG 不応や冠動脈瘤発症のリスクを予測する研究に取り組んでいる。

IV. ヒト血管内皮細胞に対する免疫グロブリンの作用

PRV-1 と G-CSF は、どうして川崎病の病態を反映するバイオマーカーになるのだろうか。G-CSF はマクロファージや血管内皮細胞、血管平滑筋細胞等から産生される造血系の増殖因子である。TNF- α や IL-6 などの炎症性サイトカイン刺激でその産生は亢進し、重症細菌感染症などの緊急時には造血系幹細胞や桿状核球を骨髄から末梢へ動員する作用をもつ^{19,20)}。私共は、川崎病急性期にみられる血中 G-CSF 濃度の上昇は、炎症性サイトカインによって血管内皮細胞からの G-CSF 産生が亢進するためではないかと推測した。そして、ヒト冠状動脈血管内皮細胞 (HCAEC) の培養系を使って、炎症性サイトカインや IgG が血管内皮細胞に及ぼす影響について調べることにした²¹⁾。

まず、HCAEC を TNF- α で刺激培養してどのような遺伝子の発現が亢進するか、さらに高濃度 IgG を添加するとどのような遺伝子の発現亢進が抑制されるかを DNA マイクロアレイで調べた。その結果、G-CSF, IL-1 β , IL-6 など川崎病の急性期に上昇する炎症性サイトカインが上位 10 位にリストアップされた (表5)。これらのサイトカインの発現量の時間的推移をリアルタイム PCR で調べたところ、TNF- α の添加 12 時間後から 48 時間後までの間に G-CSF, IL-6 および IL-1 β の mRNA 発現量は徐

表 5 高濃度 IgG で発現が抑制された遺伝子 (HCAEC)

遺伝子略号	TNF/TNF+IgG	プローブ ID	遺伝子名
CSF3/G-CSF	27.1	207442_at	colony stimulating factor 3 (granulocyte)
IL1B	11.4	205067_at	interleukin 1, beta
CCL8	11.2	214038_at	chemokine (C-C motif) ligand 8
IL6	9.6	205207_at	Interleukin 6 (interferon, beta2)
IL1B	9.0	39402_at	interleukin 1, beta
TNFAIP6	8.2	206026_s_at	tumor necrosis factor, alpha-induced protein 6
TNFAIP6	7.4	206025_s_at	tumor necrosis factor, alpha-induced protein 6
C3	7.0	217767_at	complement component 3
ITGB8	6.2	226189_at	Integrin, beta 8
C15orf48	5.7	223484_at	chromosome 15 open reading frame 48

図 4 TNF- α によるサイトカイン産生誘導と IgG による抑制

々に増加した。IgG (20 mg/ml) はこれらの発現をほぼ完全に抑制したのに対して、ステロイド (100 nM デキサメサゾン ; DEX) は部分的に抑制しただけだった。さらに、HCAEC 培養上清中の G-CSF および IL-6 の濃度は上昇していたが、これらは IgG 添加によりほぼ完全に抑制された (図 4)。次に、IgG 添加により TNF- α からの刺激伝達シグナルにどのような影響が出るのか検討した。TNF- α の刺激伝達経路としては NF- κ B および MAP キナーゼがよく知られている^{22,23}。TNF- α 刺激後、HCAEC 細胞質中の NF- κ B, Erk および p38MAPK は速やかにリン酸化されたが、IgG を添加してもこ

れらのリン酸化は全く抑制されなかった。さらにゲルシフトアッセイで見ても、NF- κ B p65 の核内移行と DNA への結合は、IgG を添加しても抑制されなかった。

さて、C/EBP ファミリー蛋白は、モノサイトや顆粒球において転写活性化複合体を作り、G-CSF および IL-6 の mRNA 産生を亢進させることが知られている²⁴。先のマイクロアレイの実験から、TNF- α 刺激後の HCAEC では C/EBP- δ 遺伝子が強く発現誘導されること、IgG の添加により発現が抑制されることが分かった。実際に、リアルタイム PCR およびウェスタンブロットによる実験でも、

図5 TNF-αによるサイトカイン産生誘導とIgGによる抑制

C/EBP- δ の発現量の変化は、図4のG-CSFおよびIL-6の変動パターンときわめて良く一致した。さらにゲルシフトアッセイからもTNF- α で刺激したHCAECの核内にはDNA結合能をもつC/EBP- δ が増加することが確認された(図5)。以上より、高濃度IgGはHCAECに直接作用して、TNF- α 刺激によるG-CSFやIL-6の産生亢進を抑制すること、この作用にはNF- κ BやMAPKなどのシグナル分子の一過性の活性化ではなく、転写因子C/EBP- δ を始めとする何らかの増幅サイクルを抑制することが機序として考えられることが明らかになった。

おわりに

川崎病患者のIVIG反応性を予測するシンプルなバイオマーカーは、はたして見い出せるのだろうか。DNAマイクロアレイ解析を用いてこれまでいろいろ試してきたが、単一で十分な働きをするマーカーは見つからなかった。川崎病自体がシンプルな疾患単位ではなくヘテロな病態であることが原因なのかもしれない。そんな中で、同じくDNAマイクロアレイ解析から、急性期に増加する好中球が量的に増えているのみならず、PRV-1やhaptoglobinなどを発現して質的にも異なった好中球であることが分かった点は興味深い。これは、おそらく炎症性サイトカインの刺激で末梢の血管内皮細胞から産生されるG-CSFによって幼若な顆粒球が骨髄からリクルートされるためだと思われる。川崎病の治療で用

いられる高濃度IgGは、冠動脈の血管内皮細胞に直接作用してG-CSFなどの産生を抑制するらしい。川崎病血管炎においても、組織の細胞と免疫系とがpositive feedbackの機構によって炎症を増悪させる病態のあることが明らかになったわけで、今後の治療戦略を考える上で重要な知見と考えられる。

文 献

- 1) 屋代真弓, ほか: 川崎病全国調査担当グループ: 第21回川崎病全国調査成績. 小児科診療 **75**(3): 507-523, 2012.
- 2) 柳川 洋, ほか: 厚生労働省川崎病研究班: 川崎病診断の手引き改訂5版. (<http://www.kawasaki-disease.org/tebiki/tebiki.html>), 2002.
- 3) Sonobe T, Kiyosawa N, Tsuchiya K et al.: Prevalence of coronary artery abnormality in incomplete Kawasaki disease. *Pediatr Int* **49**: 421-426, 2007.
- 4) 日本川崎病学会用語委員会: 川崎病の用語に関する規定. (<http://www.jskd.jp/info/pdf/yougo201007.pdf>), 2010.
- 5) Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA et al.: Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease. *Circulation* **110**: 2747-2771, 2004.
- 6) 日本小児循環器学会学術委員会: 川崎病急性期治療のガイドライン. (<http://www.kawasaki-disease.org/tebiki/pdf>)

- /guide.pdf), 2003.
- 7) 鮎沢 衛, 原田研介: 小児難病の治療 過去・現在・未来 川崎病 (解説/特集). 小児科診療 **60**(1): 47–55, 1997.
 - 8) Kobayashi T, Inoue Y, Takeuchi K et al.: Prediction of intravenous immunoglobulin unresponsiveness in patients with Kawasaki disease. *Circulation* **113**: 2606–2612, 2006.
 - 9) Egami K, Muta H, Ishii M et al.: Prediction of resistance to intravenous immunoglobulin treatment in patients with Kawasaki disease. *J Pediatr* **149**: 237–240, 2006.
 - 10) Sano T, Kurotobi S, Matsuzaki K et al.: Prediction of non-responsiveness to standard high-dose gamma-globulin therapy in patients with acute Kawasaki disease before starting initial treatment. *Eur J Pediatr* **166**: 131–137, 2007.
 - 11) Kobayashi T et al.: Efficacy of immunoglobulin plus prednisolone for prevention of coronary artery abnormalities in severe Kawasaki disease (RAISE study): a randomised, open-label, blinded-endpoints trial. *Lancet* **379**(9826): 1613–1620, 2012.
 - 12) Ogata S, et al.: Corticosteroid pulse combination therapy for refractory Kawasaki disease: a randomized trial. *Pediatrics* **129**(1): e17–e23, 2011.
 - 13) Sleeper LA, et al.: Evaluation of Kawasaki disease risk-scoring system for intravenous immunoglobulin resistance. *J Pediatr* **158**: 831–835, 2011.
 - 14) Abe J, et al.: Gene-expression profiling of the effect of high-dose intravenous immunoglobulin in patients of Kawasaki Disease. *J Immunol* **174**: 5837–5845, 2005.
 - 15) Abe J, et al.: Elevated granulocyte colony-stimulating factor levels predict treatment failure in patients with Kawasaki disease. *J Allergy Clin Immunol* **122**: 1008–1013, 2008.
 - 16) Theilgaard-Monch K, et al.: The transcriptional program of terminal granulocytic differentiation. *Blood* **105**: 1785–1796, 2005.
 - 17) Temerinac S, et al.: Cloning of PRV-1, a novel member of the uPAR receptor superfamily, which is overexpressed in polycythemia rubra vera. *Blood* **95**: 2569–2576, 2000.
 - 18) Stroncek DF, et al.: CD177: A member of the Ly-6 gene superfamily involved with neutrophil proliferation and polycythemia vera. *J Trans Med* **2**: 8–16, 2004.
 - 19) Hirai H, et al.: C/EBP β is required for “emergency” granulopoiesis. *Nat Immunol* **7**: 732–739, 2006.
 - 20) Kohler A, et al.: G-CSF-mediated thrombopoietin release triggers neutrophil motility and mobilization from bone marrow via induction of Cxcr2 ligands. *Blood* **117**: 4349–4357, 2011.
 - 21) Matsuda A, et al.: Anti-inflammatory effects of high-dose IgG on TNF- α activated human coronary artery endothelial cells. *Eur J Immunol* **42**: 2121–2131, 2012.
 - 22) Libermann TA, Baltimore, D.: Activation of interleukin-6 gene expression through the NF- κ B transcription factor. *Mol Cell Biol* **10**: 2327–2334, 1990.
 - 23) Suzuki K, et al.: Selective activation of p38 mitogen-activated protein kinase cascade in human neutrophil stimulated by IL-1 β . *J Immunol* **167**: 5940–5947, 2001.
 - 24) Litvak V, et al.: Function of C/EBP δ in a regulatory circuit that discriminates between transient and persistent TLR4-induced signals. *Nat Immunol* **10**: 437–443, 2009.