

(別紙1)

## 総括研究報告書

課題番号	2021B - 1	
研究開発課題名	川崎病の重症化病態メカニズムの解明に基づく新規治療薬開発を目指した研究	
分類*	<input checked="" type="checkbox"/> ① <input checked="" type="checkbox"/> ② <input checked="" type="checkbox"/> ③ <input type="checkbox"/> ④ <input type="checkbox"/> ⑤ <input type="checkbox"/> ⑥ <input type="checkbox"/> ⑦	
区分	<input type="checkbox"/> A <input checked="" type="checkbox"/> B <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> S	
主任研究者	所属	研究所 免疫アレルギー・感染研究部
	役職	部長
	氏名	松本 健治
実施期間	2023年 4月 1日 ~ 2024年 3月 31日	

※分類は下記①～⑦より選択

- ① 日本の成育分野の疾患の研究の基盤となる研究
- ② 診断、治療及び予防法の開発に関する研究
- ③ 発症機序や病態の解明等を行う研究
- ④ 診断や治療のための基準の開発等に関する研究
- ⑤ 患児・者のQOL向上に結びつく研究
- ⑥ 研究的視点や技術をもつ医療従事者を育てるための研究  
(プロトコル作成のフェージビリティ研究)
- ⑦ 政策提言に結びつく研究

### 成果の概要

私たちはこれまでに、冠動脈血管内皮細胞 (HCAEC) の培養系を用いた川崎病の冠動脈病変モデルを用いて、TNF- $\alpha$  刺激時には大量免疫グロブリン療法 (IVIG) によって炎症 (IL-6 や IL-8 産生) が抑制されるのに対して、IL-1 や IL-17 刺激時には IVIG が無効となることを見出していた。本研究では、まず IVIG 不応の機序を検索し、IVIG 不応となる IL-1 $\beta$  や IL-17 刺激時には転写因子 C/EBP  $\delta$  や I $\kappa$ B $\zeta$  が核内に出現することを見いだした。I $\kappa$ B $\zeta$  を IVIG 不応の治療の標的分子と想定し、I $\kappa$ B $\zeta$  の核内発現を抑制する物質を広く検討し、TCA サイクルの代謝物およびその誘導体であるイタコン酸ジメチル (DI) とフマル酸ジメチル (DMF) が I $\kappa$ B $\zeta$  を強く抑制し、冠動脈細胞における IVIG 不応性炎症を抑制することを見いだした (この成果は大学院生である伊藤育容が第 42 回日本川崎病学会総会・学術集会で日本川崎病学会最優秀演題賞を受賞、第 31 回日本医学会総会 2023 東京 サテライト企画 6NC リトリートポスターセッションでも発表した)。これらの成果は、川崎病の病態形成に生体内の代謝経路が関与する可能性を示唆しており、川崎病研究に新たな視点をもたらすことが期待される。これら基礎研究から得られた知見に基づき、ターゲットとする分子パスウェイを中心に引き続き川崎病遺伝コンソーシアムを通じて全国から川崎病患者の DNA 検体および臨床情報を収集し、疾患感受性や重症化に関連するゲノム解析を実施している。

一方、本研究において発見した新規治療薬候補（DI および DMF）の *in vivo* における薬効を評価する目的で、乳酸菌細胞壁抽出液（LCWE）による川崎病血管炎モデルマウスの予備検討を実施した。数回に渡って LCWE 投与による冠動脈病変の形成を検討したが、安定して病変を誘導できる細菌の大量培養に至っていない。

一方、COVID-19 禍の厳格な感染防御期間に川崎病が減少したこと等、川崎病の発症には何らかの先行感染の関与が想定されているが、こうした先行感染が冠動脈病変形成に与える影響に関しては全く不明である。そこで、2023 年度はヒト冠動脈血管内皮細胞（HCAECs）モデルを用いて先行する感染刺激が自然免疫受容体 TLRs の発現等に与える影響を検討した。その結果、TLR3 の ligand である二重鎖 RNA や炎症性サイトカインである IL-1 $\beta$  で刺激すると HCAECs に特異的に TLR2 の発現が誘導されることを見出した。このことは、ウイルスの先行感染によって冠動脈特異的に TLR2 の発現が誘導され、その後の細菌感染（特に溶血性連鎖球菌などのグラム陽性球菌）で冠動脈に強い炎症が惹起される可能性が示唆されることから、第 43 回日本川崎病学会総会・学術集会で発表した。

今後は現在の知見を論文化するとともに、それらの分子経路を明らかにし、さらに DI および DMF の臨床応用への可能性について検討をしてゆく方針である。