

平成30年6月26日現在

機関番号：87122

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15H04877

研究課題名(和文) 小児血管炎患者の血清中PAMPsの自然免疫受容体の解明による新規治療法の開発

研究課題名(英文) Development of a new therapy through the clarification of innate immune receptor for PAMPs in children with vasculitis

研究代表者

原 寿郎 (Hara, Toshiro)

地方独立行政法人福岡市立病院機構福岡市立こども病院(臨床研究部)・臨床研究部・院長

研究者番号：40150445

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,100,000円

研究成果の概要(和文)：我々は、液体クロマトグラフィー質量分析法(LC-MS)を用いて川崎病患者特異的に出現する物質を患者血清中に同定した。抽出法・解析法の改良によりPAMPsと考えられる川崎病特異的物質を網羅的包括的LC-MSを行うことにより川崎病特異物質を高感度、高特異度で検出可能となった。網羅的包括的LC-MSで計10回独立に測定し、2回以上有意であった分子群を特定した。その分子群を4地区で測定したところ不全型1例を除くすべてで検出した。また一部の川崎病特異物質と冠動脈病変との関連も見られた。一部の特異物質は分子構造もほぼ同定された。

研究成果の概要(英文)：With the improvement of extraction method and by the comprehensive high resolution LC-MS analysis of 10 independent KD samples, we selected KD-specific molecules with levels significantly higher than those of controls at least in 2 different periods.

We prospectively analyzed these molecules in 7 independent KD clusters. The KD-specific molecules were detected in all, except for one incomplete case. Some KD-specific molecules were significantly associated with the degree of inflammation, and the formation of coronary artery lesions. Some of the KD-specific molecules showed MS/MS fragments similar to those of biofilm products from *Yersinia pseudotuberculosis*. KD-specific molecules appear to be involved in the pathophysiology of KD and the development of coronary artery lesions.

研究分野：臨床免疫

キーワード：自然免疫 川崎病 PAMPs



獲得免疫系を介さない血管炎の存在を明らかにし、小児2大血管炎、川崎病とHenoch-Schönlein 紫斑病: HSP(IgA 血管炎)患者血清から世界で初めてPAMPsを同定した。さらに川崎病特異的分子のm/z, MS/MSから高感度マスマスペクトロメトリーで解析しPAMPsの構造を決定することができた。

PAMPs・DAMPsと考えられる物質は川崎病急性期に特異的に患者検体に検出され、川崎病の流行、季節変動、増加傾向(衛生環境の改善による細菌叢の未熟性、抗生物質の使用、食事の欧米化と関連する可能性)、罹患年齢の特徴、ヒト-ヒト感染がない、などの疫学的特徴と、抗生物質不応、グロブリン有効などの臨床的特徴を説明可能である。自然免疫受容体を介する場合、病原体は単一である必要はない。

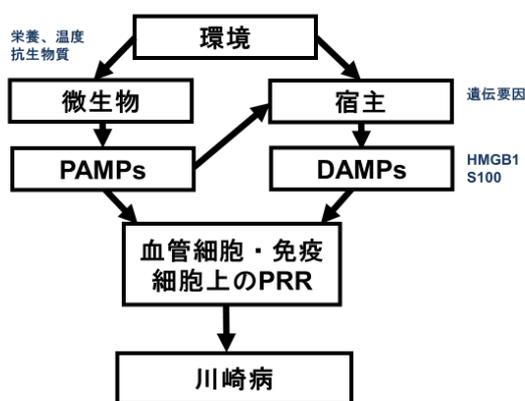


図1. 川崎病の自然免疫機構を介する発症機構(仮説)

これらの疾患の病因・病態解明はその予後の改善に大きく貢献すると考えられる。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 2件)

1. Murata K, 13人, Nishio H, Yamasaki S, Hara T. Calcineurin inhibitors exacerbate coronary arteritis via the MyD88 signalling pathway in a murine model of **Kawasaki disease**. Clin Exp Immunol. 2017; 190:54-67. doi: 10.1111/cei.13002.

2. Nanishi E, Nishio H, 他 19人, Hara T. Clarithromycin Plus Intravenous Immuno globulin Therapy Can Reduce the Relapse Rate of **Kawasaki Disease**: A Phase 2, Open-Label, Randomized Control Study. J Am Heart Assoc. 2017;6(7). pii: e005370. doi: 10.1161/JAHA.116.005370.

3. Sugitani Y, Furuno K, Sueishi K, Hara T. Macrophages and cytotoxic T cells infiltrate the destructed mitral tissue in Kawasaki disease. BMJ Case Rep. 2018

Feb 2;2018. pii: bcr-2017-223584. doi: 10.1136/bcr-2017-223584.

[学会発表](計 4件)

1. Hara T, Motomura Y, Nanishi E, Nakashima Y, Nishio H. Innate immunity-mediated **vasculitis**: A new pathogenic mechanism. 10th Frontiers in Immunology Research 2017 International Conference, Island of Crete, Greece, July 1-4, 2017

2. Nanishi E, Nishio H, Takada H, Yamamura K, Ohga S, Hara T. Clarithromycin plus intravenous immunoglobulin therapy can reduce the relapse rate of **Kawasaki Disease**: a phase 2, open-label, randomized control study. 10th Frontiers in Immunology Research 2017 International Conference, Island of Crete, Greece, July 1-4, 2017

3. Mizuno Y, Sagawa K, Furuno K, Lee S, Kuraoka A, Onoyama S, Matsuzaki H, Hara T: Cardiovascular sequelae of **Kawasaki disease** at a single hospital between 1982 and 2016. The 13th Congress of the Asian Society for Pediatric Research. Oct. 6-8, 2017, Hong Kong, China

4. Hara T. The pathogenesis/pathophysiology of **Kawasaki disease**: a keynote address. The 12th International Kawasaki Disease Symposium. Yokohama, June 12-15, 2018

[図書](計 0件)

[産業財産権]

出願状況(計 0件)

取得状況(計 0件)

[その他]  
ホームページ等

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

原 寿郎 (Hara Toshiro)  
福岡市立こども病院・臨床研究部・院長  
研究者番号: 40150445

### (2) 研究分担者

山崎 晶 (Yamasaki Sho)  
九州大学生体防御医学研究所・教授  
研究者番号: 40312946

### (3) 研究分担者

宮本 智文 (Miyamoto Tomofumi)

九州大学薬学研究院・准教授  
研究者番号：40182050

(4)研究分担者

西尾 壽乘 (Nishio Hisanori)  
九州大学病院・助教  
研究者番号：00507783