

令和 5 年 6 月 23 日現在

機関番号：32633

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2022

課題番号：20K16937

研究課題名（和文）サイトカイン初期応答に基づく新規川崎病再燃予測システムの確立

研究課題名（英文）Establishment of a prediction system of relapse in Kawasaki disease based on cytokine response.

研究代表者

小野 林太郎（ONO, Rintaro）

聖路加国際大学・聖路加国際病院・医員

研究者番号：80841197

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：63例の川崎病患者における治療前後の検体を用いてサイトカインプロファイルを主として行った。一部ではマスマイトメトリーを用いた免疫細胞サブセット解析も行った。また、対比目的で、血球貪食性リンパ組織球症をはじめとした、高サイトカイン状態が病態に関連している小児疾患においても同様の解析を行った。川崎病の診断で同一の治療を受けた患者であっても異なるサイトカインパターンや免疫細胞サブセットのパターンを呈することが明らかになった。今後さらに再発・難治例の症例数や、対比疾患の症例数を増やして解析することが望まれる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

川崎病患者において、共通して上昇するサイトカインおよび患者、治療経過ごとに異なるサイトカインのパターンを明らかにした。本研究の成果を応用し、将来的にサイトカイン解析から再発・難治例を予測し、個々の患者にとって最適と考えられる治療を提案できる可能性がある。

研究成果の概要（英文）：Cytokine profiling was performed on pre- and post-treatment samples in 63 patients with Kawasaki disease. In some cases, immune-profiling was also performed using mass cytometry. For comparison, these analyses were also performed in hypercytokine-associated other pediatric diseases such as hemophagocytic lymphohistiocytosis. This study revealed that even patients with Kawasaki disease exhibit different cytokine patterns and immune cell subset patterns. Further analysis is warranted in larger cohort of Kawasaki disease and other hypercytokine diseases.

研究分野：小児免疫、自己炎症

キーワード：サイトカイン 川崎病 免疫

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

1967年に川崎病が初めて報告されてから、世界中で様々な研究が行われてきたが、詳細な病態生理は不明のままである。川崎病の罹患率は日本人で特に高く、わが国の研究者や臨床医が中心となって川崎病の病態解明を進めてきた。ガンマグロブリンとアスピリンによる治療が標準治療とされているが、20%弱は初期治療に抵抗性で、そのような症例は冠動脈瘤の形成リスクが非常に高くなる。これまで原田スコアや久留米スコア、大阪スコア、群馬スコアなどが初期治療抵抗性の予測因子として提唱されている。近年、当施設も参加し行われた大規模ランダム化比較試験により、群馬スコア高値の患者に対し、初期治療にステロイドを併用することで、初期治療抵抗例さらには冠動脈瘤形成例を有意に減少させることが示された (Kobayashi et al. *Lancet*, 2012)。しかし、群馬スコア低値の患者にも初期治療に抵抗性を示し難治性の経過をとる患者が存在するため、そのような患者を抽出と適切な介入のストラテジーの開発が望まれている。また、川崎病ではIL-6高値を中心とした特徴的なサイトカインプロファイルを呈することが報告されている (Shimizu et al. *Cytokine*, 2018)。一方、川崎病のなかでも冠動脈瘤形成リスクが極めて高いとされる川崎病ショック症候群では定型例とは異なるサイトカインパターンを示すことを報告した (Ono R et al. *Pediatr Int*. 2019)。

現時点において、治療抵抗性の川崎病における2nd-lineの治療法は定まっておらず、難治例における病態解明は重要な医療課題である。

2. 研究の目的

以下の検証を通して、川崎病患者の予後の改善ならびに病態生理の理解向上を目指す。

- ・治療前後の川崎病の各種液性因子と治療反応性との関連
- ・治療前後の川崎病の各種免疫細胞サブセットと治療反応性との関連

3. 研究の方法

治療前後の川崎病患者サンプルを用いてサイトカイン解析およびマスサイトメトリーを用いた網羅的免疫細胞サブセット解析を行った。得られたデータは臨床所見、臨床検査データと統合し解析した。また、2012年以降に当院で診療を行った404例の川崎病患者の臨床データについても後方視に調査した。

4. 研究成果

本研究では当院で入院治療を行った63例の川崎病患者から同意を取得し研究登録し、これらの患者検体を用いてサイトカイン解析を行った。並行して、2012年以降に当院で診療を行った404例の川崎病患者データを後方視的に調査し報告した (Ono R and Hasegawa D. *World J Pediatr*. 2021)。

以下に本研究で施行した解析の一例を提示する。

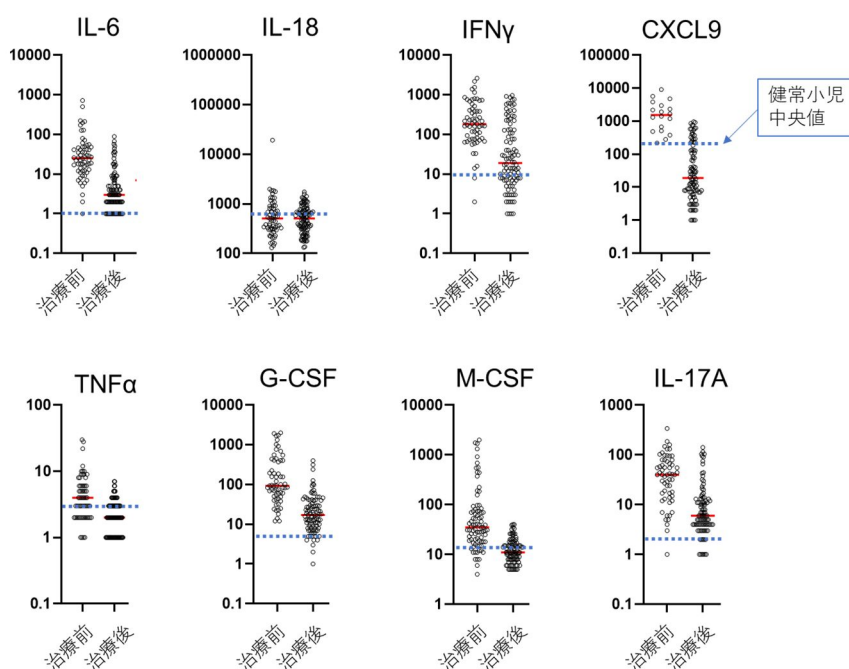


図1. 治療前後の川崎病患者におけるサイトカインプロファイル

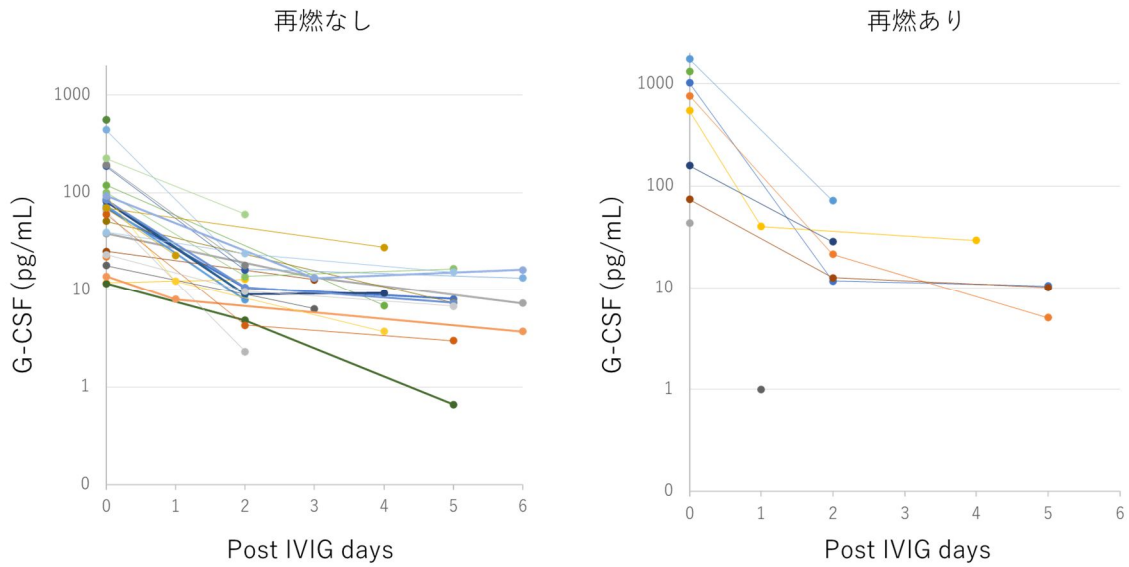


図2. 川崎病患者における G-CSF の経時的変化

一部の患者においてはマスマイトメトリーによる解析を行った。

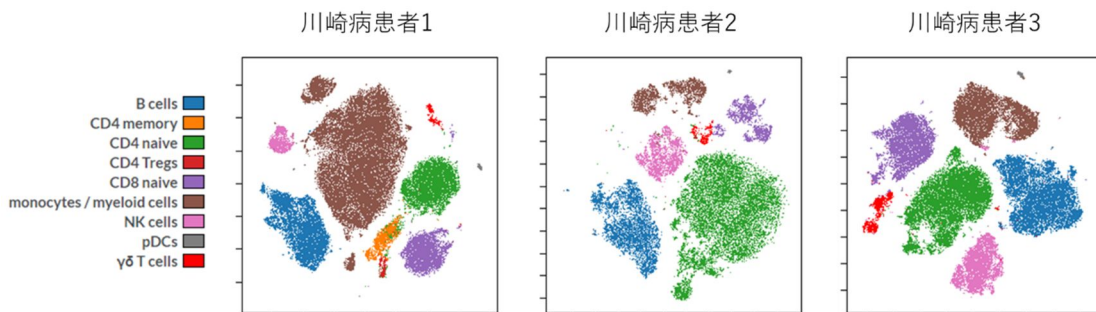


図3. 川崎病患者における immuno-profiling

本研究により、川崎病の診断で同一の治療を受けた患者であっても異なるサイトカインパターンや免疫細胞サブセットのパターンを呈することが明らかになった。本研究の成果から、将来的にサイトカイン解析から再発・難治例を予測し、個々の患者にとって最適と考えられる治療を提案できる可能性がある。

また、本研究では対比のため、川崎病患者や正常小児検体の他に、高サイトカイン状態が関連していると考えられる各種疾患においてもサイトカイン解析を行った。高サイトカインの代表的疾患である血球貪食性リンパ組織球症 (HLH) においては6例の患者の経時的評価を行い、一部論文報告している。(Ono R, et al. *Int J Hematol.* 2021) (Konishi S, Ono R, et al. *Pediatr. Int* (in press))

同様に、インターフェロンガンマ (IFN- γ) シグナルに異常を認める希少な免疫不全症であるメンデル遺伝型マイコバクテリウム易感染症においても多施設と共同し5例のサイトカイン解析を行い論文報告した。(Ono R, Tsumura M, et al. *J Clin Immunol.* 2023.) (プレスリリース: <https://www.tmd.ac.jp/press-release/20221109-1/>)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Ono Rintaro, Tsumura Miyuki, Shima Saho, Matsuda Yusuke, Gotoh Kenji, Miyata Yurina, Yoto Yuko, Tomomasa Dan, Utsumi Takanori, Ohnishi Hidenori, Kato Zenichiro, Ishiwada Naruhiko, Ishikawa Aki, Wada Taizo, Uhara Hisashi, Nishikomori Ryuta, Hasegawa Daisuke, Okada Satoshi, Kanegane Hirokazu	4. 巻 43
2. 論文標題 Novel STAT1 Variants in Japanese Patients with Isolated Mendelian Susceptibility to Mycobacterial Diseases	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Immunology	6. 最初と最後の頁 466 ~ 478
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10875-022-01396-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Konishi Sara, Ono Rintaro, Tsumura Miyuki, Imadome Ken-Ichi, Nakazawa Yozo, Kanegane Hirokazu, Hasegawa Daisuke	4. 巻 in press
2. 論文標題 Cytokine-based disease monitoring in refractory HLH with primary EBV infection.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Pediatrics International	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ono Rintaro, Hasegawa Daisuke	4. 巻 17
2. 論文標題 Prevalence and characteristics of Kawasaki disease before and during the COVID-19 pandemic	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 World Journal of Pediatrics	6. 最初と最後の頁 215 ~ 217
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12519-021-00412-5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ono Rintaro, Ashiarai Miho, Hirabayashi Shinsuke, Mizuki Kazuyoshi, Hosoya Yosuke, Yoshihara Hiroki, Ohtake Junya, Mori Shinichiro, Manabe Atsushi, Hasegawa Daisuke	4. 巻 113
2. 論文標題 Ruxolitinib for hematopoietic cell transplantation-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Hematology	6. 最初と最後の頁 297 ~ 301
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-020-02999-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 小野 林太郎, 友政 弾, 津村 弥来, 宮田 有里奈, 中谷 諒, 細谷 要介, 稲井 郁子, 野崎 太希, 鈴木 悟士, 松田 裕介, 和田 泰三, 大楠 美佐子, 石和田 稔彦, 岡田 賢, 金兼 弘和, 長谷川 大輔
2. 発表標題 重症抗酸菌感染症を来した新奇機能喪失型STAT1変異の母子例
3. 学会等名 第5回日本免疫不全・自己炎症学会総会・学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 宮田 有里奈, 小野 林太郎, 津村 弥来, 島 さほ, 松田 裕介, 後藤 憲志, 和田 泰三, 西小森 隆太, 長谷川 大輔, 岡田 賢, 金兼 弘和
2. 発表標題 BCG接種を契機に同定された メンデル遺伝型マイコバクテリウム易感染症の 3家系
3. 学会等名 第54回 日本小児感染症学会総会・学術集会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------