



## PRESS RELEASE

岡山大学記者クラブ

文部科学記者会

科学記者会

御中

令和4年6月7日

岡山大学

### 新規バイオマーカーを用いて難治性川崎病の病態を解明

#### ◆発表のポイント

- ・川崎病は子どもの代表的な炎症性疾患であり、心臓に重い後遺症を残す場合があります。
- ・新規バイオマーカーHRG, HMGB-1 が難治性川崎病に深く関わっていることを発見しました。
- ・今後、川崎病の新規治療法の開発やその他の疾患の解明につながることを期待されます。

川崎病は原因不明の全身の血管炎であり、子どもに特有の病気です。重篤な合併症として冠動脈瘤があり、既存治療の効果が不十分な場合に発症しやすくなります。治療によく反応する人としない人の違いについて、これまで明らかになっていませんでした。

岡山大学学術研究院医歯薬学域小児医科学分野（塚原宏一教授、八代将登助教、難波貴弘院生）と創薬研究推進室（西堀正洋特任・特命教授）らの研究グループは、普段は細胞核の構成因子として存在し、炎症刺激で放出される HMGB1 と、炎症を増幅させる HMGB1 の働きを抑えて血管内皮を保護する HRG が、難治性川崎病の病態に関わっていると考えました。

本研究の結果、川崎病の治療経過中に HRG が低下し HMGB1 が上昇すると、既存治療が効きにくくなることを発見しました。今回の知見は、より効果的な治療薬の開発やその他の様々なタイプの血管炎の病態生理の解明につながることを期待されます。

本研究は、2016（平成28）年度より4年間、日本学術振興会科学研究費助成事業の支援を得て実施されたもので、「小児リウマチ性疾患の活動性評価に有用なバイオマーカーの検索」をテーマとした研究成果です。

研究成果は、4月29日付けで、国際学術誌「*Modern Rheumatology*」に掲載（Online 先行発表）されました。

#### ◆研究者からのひとこと

体の中で何が起きているのかが明らかになると、病気の重さの判定や新しい治療法の開発につながります。今回の結果が川崎病だけでなく、同じ血管炎の高安動脈炎やベーチェット病などの難病の解明にもつながればいいなとワクワクしています。



八代助教



## PRESS RELEASE

### ■発表内容

#### <現状>

川崎病は川崎富作博士が1960年代に報告した子供に特有の病気です。原因は明らかになっておらず、ウイルスや細菌の感染を契機として、過剰な免疫反応によって全身性に血管炎が起きると考えられています。川崎病の国内発症率は年々増加傾向にあります(2019年は17,347人)。重篤な合併症として冠動脈瘤(心臓に栄養を送る血管である冠動脈に“こぶ”ができること)があり、最新の報告では川崎病の8.3%に冠動脈瘤の発症を認めます。冠動脈瘤は治療に難渋した場合に血管内の激しい炎症と血管内皮の損傷によって形成されます。冠動脈瘤が詰まったり破裂したりすると命を落とすこともあります。しかし、難治性川崎病の発生機序はいまだに明らかになっていません。

#### <研究成果の内容>

川崎病の主な病態は血管炎であり、血管内皮の広範な障害が言われています。また、冠動脈病変の病理所見ではしばしば好中球浸潤が認められています。そこで私たちは、好中球の活動性を抑え血管内皮細胞に保護的に働くHRG(histidine rich glycoprotein)と、普段は血管内皮細胞の核内に存在し炎症増幅作用を有するHMGB1(high mobility group box-1)が、難治性川崎病の発生に関与していると考えました(図1)。

本研究ではまず、川崎病の患者さんの発症時の血液中HRGが健常対照のお子さんと比較して有意に低下していることを発見しました。次に、川崎病の患者さんを、発症から10日目までに解熱した群(治療反応良好群)と10日目以降も発熱が持続している群(治療反応不良群)に分けて違いを調べました。その結果、治療反応不良群では治療の前後で血液中のHRGが減少し、HMGB1が上昇していることが判明しました(図2、図3)。代表的な炎症マーカーであるCRPやその他のマーカーはいずれも川崎病の治療の前後で改善をしており、治療反応良好群と治療反応不良群の間では差を認めませんでした。一方、HRGとHMGB1は治療の前後では治療反応良好群と治療反応不良群の間で傾向が逆転しており、これらの変化は難治性川崎病の病態を反映していると考えました(図2、図3)。

敗血症では、HRGが血管内皮細胞障害の原因となるHMGB1の放出を抑えることが西堀特任・特命教授らの研究で明らかになっています。川崎病でも急性期の炎症刺激により血中にHMGB1が放出されますが、血中HRGが豊富にある場合は血管内皮細胞からのHMGB1の放出が抑えられると推定されました(図4)。

HRGとHMGB1は血管内皮の状態を直接的に反映しているため、血管炎が主病態である難治性川崎病の病態評価にとって有用なバイオマーカーであると考えます。

#### <社会的な意義>

川崎病は小児期に発症する代表的な炎症性疾患であり、HRGとHMGB1は難治性川崎病の病態に深く関与している可能性があります。血管炎を主病態とする他の疾患(高安動脈炎やベーチェット病など)でも、HRGやHMGB1の関与が疑われ、難病の病態解明に繋がります。さらに将来的には、冠動脈病変を防ぐ目的でHRGを補充する治療につながることを期待されます。



## HRGとHMGB1

### HRG (Histidine Rich Glycoprotein)

- 血液中に存在する糖タンパク質です。
  - 好中球の活動性を抑え、血管内皮細胞に保護的に働きます。
- ※ 敗血症では血管内皮障害の原因となるHMGB1の放出を抑え、過剰な炎症性サイトカイン<sup>1)</sup>の産生を抑制します



### HMGB1 (High Mobility Group Box-1)

- 核内に存在するDNA結合タンパクです。
  - 感染などの刺激を受け細胞外に放出され、炎症性サイトカインとして機能し、炎症応答<sup>2)</sup>を促進します。
- ※ 敗血症では血管内皮細胞に働き、種々な炎症性サイトカインの産生に関与しています。



図 1 : HRG と HMGB1

## 川崎病経過中のHRG低下・HMGB1上昇は予後が不良である

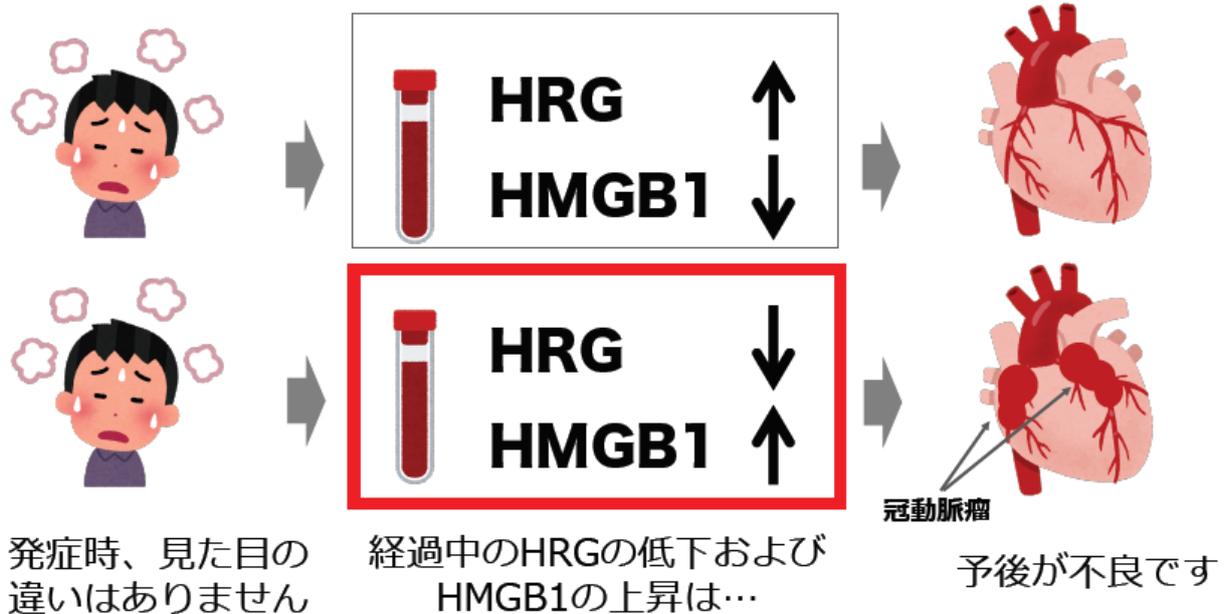


図 2 : 川崎病経過中の HRG と HMGB1 の推移

## 川崎病経過中のHRGとHMGB1の推移

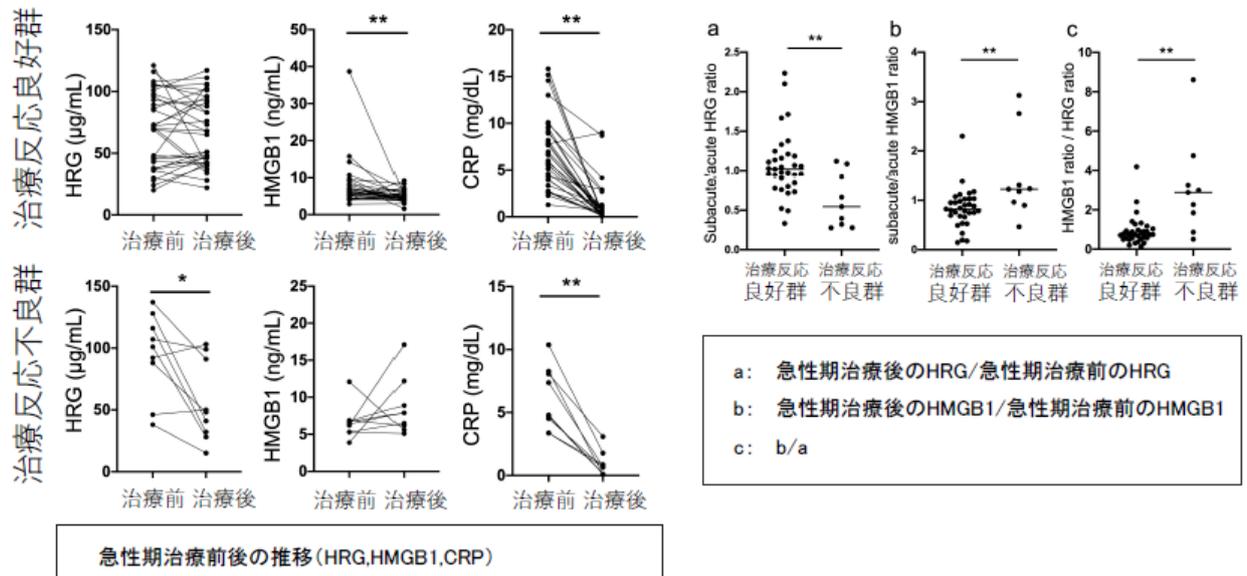


図 3 : 川崎病の経過中の HRG と HMGB1 の推移

## 血管内皮細胞への炎症刺激（川崎病）とHRG・HMGB1

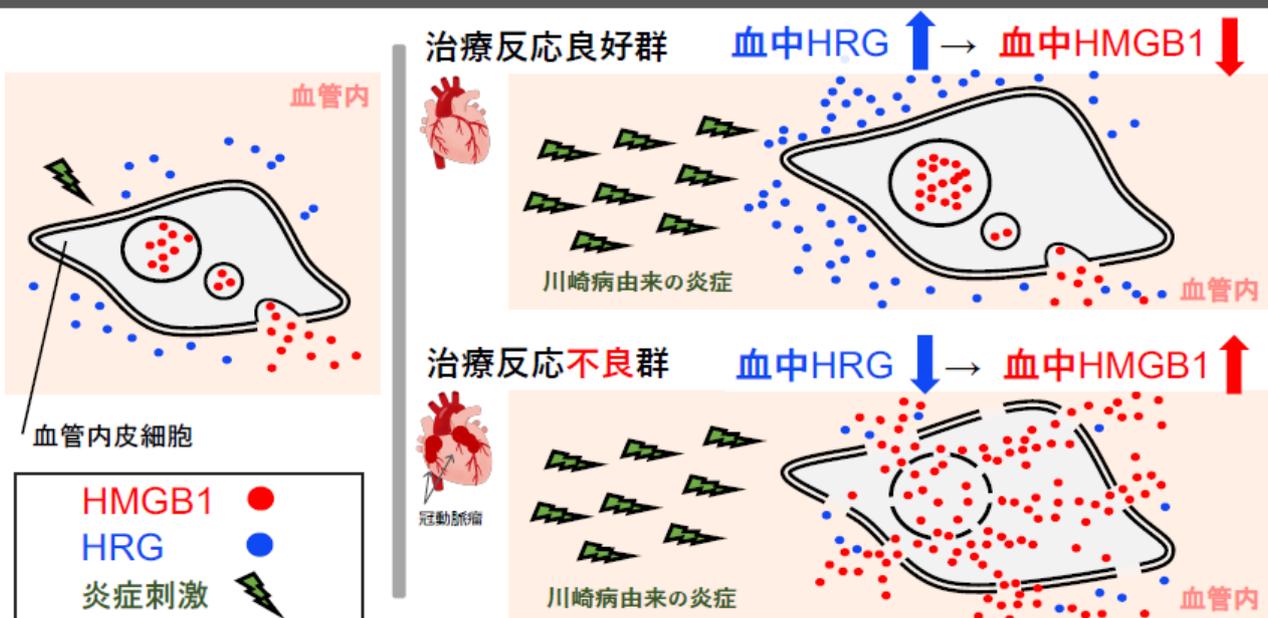


図 4 : 血管内皮細胞への炎症刺激と HRG・HMGB1



## PRESS RELEASE

### ■論文情報

論文名 : Decreased Levels of Histidine-Rich Glycoprotein and Increased Levels of High-Mobility Group Box 1 are Risk Factors for Refractory Kawasaki Disease

掲載紙 : *Modern Rheumatology*

著者 : Takahiro Namba, Masato Yashiro, Yosuke Fujii, Mitsuru Tsuge, Keyue Liu, Masahiro Nishibori, Hirokazu Tsukahara

DOI : [10.1093/mr/roac040](https://doi.org/10.1093/mr/roac040)

URL : <https://doi.org/10.1093/mr/roac040>

### ■研究資金

本研究は、下記の支援を受けて実施しました。

日本学術振興会 科学研究費補助金 若手研究 (B)

研究課題名 : 「小児リウマチ性疾患の活動性評価に有用なバイオマーカーの検索」

課題番号 : 16K19646

研究代表者 : 八代 将登

### ■補足・用語説明

- 1) 炎症性サイトカイン : 免疫反応を誘導し、細菌やウイルスが体に侵入した際に、それらを撃退して体を守る重要な働きをします。多すぎると自らの細胞が障害されます。
- 2) 炎症応答 : 生体が外傷や感染などの刺激を受けた時に起こる反応で、病原体の排除や損傷部位の修復に重要です。

#### <お問い合わせ>

岡山大学学術研究院医歯薬学域 小児医科学分野

助教 八代 将登

(電話番号) 086-235-7249

(FAX) 086-221-4745



岡山大学は持続可能な開発目標 (SDGs) を支援しています。