

論文内容の要旨

Interleukin-1beta inhibition attenuates vasculitis in mouse model of Kawasaki disease

川崎病モデルマウスにおいてインターロイキン-1 β 阻害薬は血管炎を抑制する

日本医科大学大学院医学研究科 小児期・思春期分野

大学院生 橋本 佳亮

Journal of Nippon Medical School 第86巻 第2号(2019)掲載予定

Yoshiaki Hashimoto¹, Ryuji Fukazawa¹, Noriko Nagi-Miura², Naohito Ohno², Nobuko Suzuki¹, Yasuhiro Katsube¹, Mitsuhiro Kamisago¹, Miharu Akao¹, Makoto Watamabe¹, Koji Hashimoto¹, Kanae Tsuno¹, Ryosuke Matsui¹, Yasuhiko Itoh¹

1. Department of Pediatrics, Nippon Medical School

2. Laboratory for Immunopharmacology of Microbial Products, Tokyo University of Pharmacy and Life Sciences

【背景】

川崎病は乳幼児に影響を与える熱性疾患であり、原因はいまだに不明である。川崎病の最も大きな問題は冠動脈瘤・冠動脈狭窄といった冠動脈病変(CAL)の形成である。経静脈的免疫グロブリン療法(IVIG)、ステロイド療法、抗TNF α 療法などの治療法が発達したが、治療不応例・CAL発生例は依然として存在し、川崎病新規薬剤開発が期待される。川崎病(KD)は全身性の血管炎であり、自然免疫の異常との関連が疑われている。自然免疫におけるIL-1シグナルは重要であり、我々は *Candida albicans* water-soluble fraction (CAWS)を用いた川崎病モデルマウスにおけるIL-1 β 抗体の効果を研究した。

【方法】

5週齢のDBA/2マウスに対し、CAWS (0.5 mg/mouse)を連続5日間腹腔内投与し、血管炎を誘発した。マウスIL-1 β モノクローナル抗体(01BSUR)を、様々な濃度(2.5 mg/kg, 5.0 mg/kg, 10.0 mg/kg)、および様々な投与時期(CAWS投与開始2日前、同日、2日後、5日後、7日後)で投与を行った。4週間後に血管炎の程度を組織学的・血清学的に評価した。

【結果】

組織学的にすべての01BSUR投与濃度群で血管炎の抑制が確認された。投与時期の検討ではCAWS投与開始後7日までの群で、01BSURは血管炎を抑制した。IL-1 β , IL-6, TNF α は、すべての01BSUR投与濃度群においてCAWS単独投与群と比較して低値であった。投与時期の検討では、CAWS単独投与群と比較すると、IL-6はすべての群で低値であったが、IL-1 β , TNF α , IL-10はCAWS投与以前に01BSUR投与を行った群で低値であった。一方、CAWS投与後に01BSUR投与を行った群ではIL-1 β , TNF α , IL-10はCAWS単独投与群と有意差を認めなかった。

【考察】

01BSURは、CAWS投与後7日までに投与することによりCAWS誘発血管炎を著しく抑制した。投与時期実験のサイトカインプロファイル結果より、01BSURの血管炎抑制機序は、CAWS投与前と投与後で異なることが考えられた。CAWS投与以前に01BSURを投与した群はIL-1 β パスウェイそのものを抑制し血管炎を抑制する一方、CAWS投与後に01BSUR投与を行った群ではIL-1 β , TNF α , IL-10はCAWS単独投与群と有意差を認めなかったことから、01BSURは炎症性サイトカインが上昇した後にも何らかの炎症抑制効果を持つことが示唆された。我々は、血管炎抑制効果の報告がされているIL-10の01BSURによる動員などが推測しているが、さらなる検討が必要である。

【結論】

01BSURはCAWS誘発血管炎を抑制した。IL-1 β パスウェイを抑制することは川崎病治療次の代替治療として有望であると思われた。