

## 論文審査の結果の要旨

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 $\beta$ 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・思春期医学分野  
大学院生 橋本佳亮

The Journal of Nippon Medical School No. 86, Vol. 2 (2019) 掲載予定

川崎病 (KD) は乳幼児期に発症する原因不明の血管炎症候群であり、その最大の問題点は動脈瘤等の冠動脈病変 (CAL) の形成にある。アスピリンに加え、大量ガンマグロブリン療法、ステロイド療法などが行われ、近年では抗 TNF $\alpha$  抗体も使用されるようになったが、治療不応例、CAL 合併例は依然として存在する。KD は全身性血管炎であるが、自然免疫系の関与が示唆されており、IL-1 シグナルが炎症のカスケードの中心と考えられる。そこで、*candida albicans* water-soluble fraction (CAWS) を用いた川崎病モデルマウスに対して抗 IL-1 $\beta$  モノクローナル抗体の効果を検討した。

5 週齢の DBA/2 マウスに対して CAWS 0.5mg を 5 日間連続腹腔内投与し、血管炎を誘発した。これに対し、抗マウス IL-1 $\beta$  モノクローナル抗体 (01BSUR) を様々な濃度、および様々な投与時期で投与し、4 週後に血管炎の程度を組織学的、血清学的に評価した。その結果、01BSUR 投与により全ての濃度群 (2.5, 5, 10 mg/kg) で組織学的に血管炎の明らかな抑制が観察された。IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF $\alpha$  の値も抑制された。投与時期 (CAWS 投与 2 日前、同日、2 日後、5 日後、7 日後、14 日後) の検討では、投与 7 日までの群で、血管炎の抑制効果が認められた。IL-6 は投与時期にかかわらず低値を示したが、IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$ , IL-10 は CAWS 投与以前に 01BSUR を投与した群でのみ低値であった。01BSUR は CAWS 投与開始 7 日以内に投与すれば CAWS 誘発血管炎を明らかに抑制することがわかったが、CAWS 投与前から 01BSUR を投与した群は IL-1 $\beta$  パスウェイそのものを抑制することによって血管炎が抑制されるのに対して、CAWS 投与後に 01BSUR を投与した群では、種々の炎症性サイトカインは抑制されておらず、別の経路からの血管炎抑制効果が想定された。

申請者らによって得られたこれらの知見は、いまだに CAL 合併例の存在が問題となっている KD に対して、抗 IL-1 $\beta$  抗体による新たな治療戦略の可能性を示すばかりでなく、KD の病因、病態の解明についても新たな視点を加えるもので、今後の展開が大変期待されるものである。

第二次審査における議論として、1) 血管炎の炎症の深さとの関係について、2) 血清 IL-1 $\beta$  値のばらつきについて、3) 抗 IL-1 $\beta$  抗体の効果が必ずしも濃度依存的でない理由について、4) 投与時期によるサイトカイン抑制の程度の違いと効果の同等性について、5) 炎症の急性期と慢性期のサイトカインプロファイルの違いと抗 IL-1 $\beta$  抗体の効果について、などの質疑がなされ、いずれも適切な回答が得られた。

以上より、本論文は学位論文として価値あるものと認定した。