

## 総括研究報告書

1. 研究開発課題名：川崎病の病因・病態解明に基づく新規治療・予防法の開発
2. 研究開発代表者：福岡市立こども病院・院長・原 寿郎
3. 研究開発の成果

本研究班では川崎病の病因・病態を病原体関連分子パターン（PAMPs）という着眼点からアプローチし、新規の治療法や予防法を開発することを目的とし、以下の研究を平成 27 年度に実施した。

### 1. 季節性、地域性による PAMPs の相違と治療反応性の検討

平成 26 年度にて福岡だけでなく、北九州、大分、富山、高崎、前橋で検体回収を行った。その検体を液体クロマトグラフィー-質量分析法により川崎病特異的物质を検索した。平成 27 年度は検体処理や解析方法を改良することにより、特異度 100%、感度ほぼ 100%の川崎病特異的物质を検出することができた。さらに、その川崎病特異的物质は、川崎病の疫学的特徴の一つである季節性や地域性を証明できる疫学的特徴を示していた。川崎病特異的物质は回復期には減少していることから、病勢への関与が推測され、診断・治療マーカーとなりうる結果と考えられた。さらにアメリカ在住の白人川崎病患者からも特異度 100%、感度 100%で川崎病特異的物质を検出でき、半分以上で日本人川崎病患者の川崎病特異的物质と共通性が見られた。

### 2. PAMPs をターゲットにした新しい治療法、予防法の開発

#### (1) バイオフィルム制御薬の臨床研究

バイオフィルム制御薬としてクラリスロマイシン(CAM)に着目し、平成 26 年 11 月より北部九州・山口地区で『川崎病におけるバイオフィルム制御薬クラリスロマイシンの臨床効果に関する検討ー多施設共同ランダム化比較第 II 相試験ー』を開始し、平成 27 年 9 月に終了し解析を行った。川崎病の標準治療である免疫グロブリン（IVIG）群と CAM 併用群での比較を行ったところ、primary endpoint である有熱期間では有意差を認めなかったが、secondary endpoint の一つである再発熱の頻度を CAM 併用により有意に低下させる結果が得られた。また、CAM 併用療法に伴う有害事象の増加はなく、安全性が確認された。また、今回登録された 78 症例中、CAM が治療薬で、川崎病との関連性が疑われているマイコプラズマの感染症例は認めなかった。以上の結果を踏まえて、全国規模の臨床試験を行うべく準備を開始した。

#### (2) オートファジー促進薬の予備的臨床研究

オートファジー(ゼノファジー)の促進による PAMPs の分解亢進という新規治療法の開発のために、非臨床データの蓄積や特許申請(平成 27 年 8 月)を行った。さらに、厚労省先進医療事前相談や PMDA 事前相談、各企業との交渉を数回ずつ行い、プロトコルの熟成をすすめた。

#### (3) 川崎病特異的物质による川崎病発症機序の解明

川崎病特異的物质と同物質と考えられる、複数の細菌のバイオフィルムから得られた PAMPs の受容体について検索を行った。レポーターアッセイにより一部の細菌バイオフィルム抽出物に数種の C 型レクチン受容体が反応性を示した。

### 3. 細胞・動物実験による病態解析・治療研究

PAMPs を分解するオートファジー（ゼノファジー）促進薬を臨床試験に応用すべく、基礎実験を行い有意な結果が得られた。

### 4. その他

なし