

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 免疫アレルギー疾患等実用化研究事業
(免疫アレルギー疾患実用化研究分野)
(英語) Practical Research Project for Allergic Diseases and Immunology
(Research on Allergic Diseases and Immunology)

研究開発課題名： (日本語) 川崎病の病因・病態解明に基づく新規治療・予防法の開発
(英語) Development of a new therapy and prevention of Kawasaki disease
based on its pathogenesis and pathophysiology

研究開発担当者 (日本語) 福岡市立こども病院・院長・原 寿郎

所属 役職 氏名： (英語) Fukuoka Children's Hospital, President, Toshiro Hara

実施期間： 平成 26 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

1 分担研究 (日本語) 川崎病 PAMPs の受容体の解明に基づく治療法の開発
開発課題名： (英語) Development of a new therapy for Kawasaki disease
Based on the clarification of a receptor for KD PAMPs

研究開発分担者 (日本語) 九州大学生体防御医学研究所・教授 山崎 晶

所属 役職 氏名： (英語) Institute of Bioregulation, Kyushu University,
Professor, Sho Yamasaki

2 分担研究 (日本語) 川崎病の発症・増悪機序に関する実験的検討
開発課題名： (英語) Studies on the mechanisms of development of Kawasaki disease
研究開発分担者 (日本語) 京都府立医科大学・小児循環器・腎臓学・助教 池田和幸
所属 役職 氏名： (英語) Department of Pediatric Cardiology/Nephrology, Kyoto
Prefectural University, Assistant Professor, Kazuyuki Ikeda

3 分担研究 (日本語) 治療・予防法の開発
開発課題名： (英語) Development of a new therapy for Kawasaki disease
研究開発分担者 (日本語) 東邦大学医学部・心疾患研究先端統合講座・客員教授 佐地 勉
所属 役職 氏名： (英語) Department of Pediatrics, Toho University,
Visiting Professor, Tsutomu Saji

- 4 分担研究 (日本語) 川崎病の病理学的解析
開発課題名: (英語) Pathological analysis of Kawasaki disease lesions
研究開発分担者 (日本語) 東邦大学医学部・病理学・教授 高橋 啓
所属 役職 氏名: (英語) Department of Pathology, Toho University,
Professor, Kei Takahashi
- 5 分担研究 (日本語) 川崎病の疫学
開発課題名: (英語) Epidemiological study on Kawasaki disease
研究開発分担者 (日本語) 自治医科大学・公衆衛生学・教授 中村 好一
所属 役職 氏名: (英語) Department of Public Health, Jichi University,
Professor, Yoshikazu Nakamura
- 6 分担研究 (日本語) 治療・予防法の開発
開発課題名: (英語) Development of a new therapy for Kawasaki disease
研究開発分担者 (日本語) 群馬大学医学研究科・小児科・教授 荒川 浩一
所属 役職 氏名: (英語) Department of Pediatrics, Gunma University,
Professor, Koichi Arakawa
- 7 分担研究 (日本語) 治療・予防法の開発
開発課題名: (英語) Development of a new therapy for Kawasaki disease
研究開発分担者 (日本語) 富山大学大学院医学薬学研究部・小児科・准教授 市田 露子
所属 役職 氏名: (英語) Department of Pediatrics, Toyama University,
Associate Professor, Fukiko Ichida
- 8 分担研究 (日本語) 川崎病の罹患および治療反応性等の遺伝学的要因検索
開発課題名: (英語) Genetic studies on Kawasaki disease
研究開発分担者 (日本語) 千葉大学大学院医学研究院・環境健康科学 公衆衛生学・准教授
尾内 善広
所属 役職 氏名: (英語) Department of Public Health, Chiba University,
Associate Professor, Yoshihiro Onouchi
- 9 分担研究 (日本語) 川崎病類似モデルマウスでの病態解析、治療・予防法の開発
開発課題名: (英語) Analysis of Kawasaki disease model mouse,
Development of a new therapy for Kawasaki disease
研究開発分担者 (日本語) 九州大学病院・グローバル感染症センター/小児科・診療講師
西尾 壽乗
所属 役職 氏名: (英語) Department of Pediatrics, Kyushu University Hospital,
Assistant Professor, Hisanori Nishio

10 分担研究 (日本語) 治療・予防法の開発
開発課題名: (英語) Development of a new therapy for Kawasaki disease
研究開発分担者 (日本語) 国立研究開発法人 国立成育医療研究センター・室長 小林 徹
所属 役職 氏名: (英語) Center for Clinical Research and Development, National Center for Child Health and Development, Head, Tohru Kobayashi,

11 分担研究 (日本語) 川崎病の臨床検体から得られた細菌についての網羅的解析
開発課題名: (英語) Comprehensive analysis of bacteria obtained from clinical samples of Kawasaki disease
研究開発分担者 (日本語) 産業医科大学・微生物学・教授 齋藤 光正
所属 役職 氏名: (英語) Department of Microbiology, University of Occupational and Environmental Health, Professor, Mitsumasa Saito

II. 成果の概要 (総括研究報告)

・ 研究開発代表者による報告

川崎病は未だ原因不明で、日本人での罹患率が世界一高く現在も増加傾向にある。また先進国の小児の後天性心疾患において最も頻度が高く、小児期の冠動脈疾患の重要な原因の一つである。しかし川崎病に特異的な診断法が確立されてないため、特に不全型・非定型例の診断は非常に困難で、病因の究明と診断・治療法の確立が待たれている。

我々は世界で初めて自然免疫病原体関連分子パターン (pathogen-associated molecular patterns: PAMPs) の1つである NOD1 リガンド (FK565) を単独経口投与することにより冠動脈炎が惹起されることを明らかにした (Nishio et al. ATVB 2011)。それに基づき液体クロマトグラフィー質量分析法 (LC-MS) を用いて川崎病患者特異的に出現する物質を患者血清中に同定した。川崎病患者特異的物質の少なくとも一部はエルシニア菌や空中微生物由来の PAMPs と同一の物質であった。さらにその PAMPs は、それらの細菌のバイオフィーム形成条件で産生され、同時に血管内皮細胞活性化作用を有していた (Kusuda et al. PLoS One 2014)。その後抽出法や解析法を改良することで、川崎病特異的物質を特異度 100%、高感度で検出することができた。研究分担者らの協力により川崎病特異的物質の全国調査を行ったところ、川崎病の疫学的特徴である地域性、季節性について説明できる結果が得られた。また臨床データの γ グロブリン不応性といくつかの川崎病特異的物質との間に有意な相関を認めている。さらに、診断が難しい不全型川崎病の川崎病特異的物質について検討を行うことや川崎病特異的物質の構造解析を行うことにより、診断のためのバイオマーカーだけでなく、川崎病自体の病因・病態の解明につながると考えられる (Hara T, et al. CEI 2016)。

川崎病特異的物質がバイオフィーム形成下の細菌培養液から検出されたことから、バイオフィームの制御が重要と考え、『川崎病におけるバイオフィーム制御薬クラリスロマイシンの臨床効果に関する検討—多施設共同ランダム化比較第 II 相試験—』を実施し、2015年9月30日に終了した。secondary endpoint の一つである再発熱が有意に減少し、また入院期間も有意な短縮を認め、バイオフィームによる川崎病特異的 PAMPs の放出が川崎病発症・病勢に関わっている可能性があることを示唆する結果がえられた。現在その結果を検証すべく『バイオフィーム制御薬クラリスロマイシンの川崎病再燃抑制効果に関する

検証的試験-多施設共同ランダム化比較第Ⅲ相試験- (CLARITY study)』を当院研究費で継続して実施中である。バイオフィーム制御による再燃予防が確認されれば、入院日数の減少、医療費の抑制ならびに遷延する血管炎や後遺症の抑制に大きく寄与することが期待される。さらに将来的には再発予防、未発症同胞の発症予防、病態解明などにも有用である可能性が高い。また PAMPs 分解促進の新規治療の臨床試験について、先進医療事前相談・PMDA 事前相談を行っており、医師主導治験として準備をすすめていく予定である。

英文

Kawasaki disease (KD) is an acute self-limiting systemic vasculitis of unknown etiology and predominantly affects coronary arteries. The incidence of KD is still increasing, according to the most recent nationwide survey (2013-2014) in Japan. KD is usually diagnosed by clinical symptoms and signs because no specific diagnostic tests are available.

We have demonstrated that an NOD1 ligand, one of the innate immune pathogen-associated molecular patterns (PAMPs), can cause vasculitis (Nishio et al. 2011), which provides new insights regarding the pathogenesis of KD. Since approximately 10% of patients with *Y. pseudotuberculosis* infection develop KD, we searched for KD-specific PAMPs in sera derived from the *Y. pseudotuberculosis*-associated KD patients by liquid chromatography-mass spectrometry (LC-MS) and identified KD-specific molecules with high specificity but low sensitivity in the article by Kusuda, et al (2014). The serum KD-specific molecules showed MS/MS fragmentation patterns similar to those of PAMPs in the biofilm extracts from certain bacteria. There was also a significant correlation between γ globulin refractoriness and some KD-specific molecules. Human coronary artery endothelial cell (HCAEC)-stimulatory activities (IL-6 and IL-8 production from HCAECs) also tended to be much higher in the biofilm extracts from certain bacteria in cultures supplemented with a nutrition.

Then, we improved extraction and analysis methods in a nationwide collaborative study. KD-specific molecules were detected in the sera of affected patients with a specificity of 100% and a sensitivity of almost 100%. In this study, we confirmed that KD-specific molecules possessed structures similar to those of PAMPs found in biofilm extracts from certain bacteria using LC-tandem mass spectrometry (2017, in preparation). Recently, we analyzed KD sera with an advanced LC-MS system and detected KD-specific molecules (possible PAMPs) in high specificity and sensitivity. We are going to establish a diagnostic test for KD

Since we found that biofilms and innate immunity might contribute to the pathogenesis of Kawasaki disease (KD), we aimed to assess the efficacy of clarithromycin, an anti-biofilm agent, for KD. We conducted an open-label, multicenter, randomized, phase 2 trial at eight hospitals in Japan. Participants were randomly allocated to receive either intravenous immunoglobulin (IVIG) or IVIG plus clarithromycin. The duration of the fever did not differ between the 2 groups. The relapse rate of patients in the IVIG plus clarithromycin group was significantly lower than that in the IVIG group. No serious adverse events occurred during the study period. In a post hoc analysis, the patients in the IVIG plus clarithromycin group required significantly shorter mean lengths of hospital stays than those in the IVIG group. Although IVIG plus clarithromycin therapy failed to shorten the

duration of the fever, it reduced the relapse rate and shortened the duration of hospitalization in KD patients (Nanishi et al. 2017 under revision). We are now doing the confirmatory clinical study with clarithromycin. The accurate diagnosis of KD and the prevention of KD relapse will improve the KD prognosis.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 4件、国際誌 25件)

1. Yamashita M, Ae R, Yashiro M, Aoyama Y, Sano T, Makino N, Nakamura Y. Difference in risk factors for subtypes of acute cardiac lesions resulting from Kawasaki disease. *Pediatric Cardiology* 2017; 38: 375-380.
2. Suzuki C, Nakamura A, Miura N, Fukai K, Ohno N, Yahata T, Okamoto-Hamaoka A, Fujii M, Yoshioka A, Kuchitsu Y, Ikeda K, Hamaoka K. Non-receptor type, proline-rich protein tyrosine kinase 2 (Pyk2) is a possible therapeutic target for Kawasaki disease. *Clin Immunol.* 2017,179,17-24.
3. McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, Burns JC, Bolger A, Gewitz M, Baker AL, Jackson MA, Takahashi M, Shah, PB, Kobayashi T, Wu MH, Saji B, Pahl E. Diagnosis, treatment and long-term management of Kawasaki disease: A scientific statement for health professionals from the Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young: A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association. *Circulation.* 2016, Epub Ahead of Print doi.org/10.1161/CIR.0000000000000484
4. Hara T, Nakashima Y, Sakai Y, Nishio H, Motomura Y, Yamasaki S. Kawasaki disease: a matter of innate immunity (**Review**). *Clin Exp Immunol* 2016 doi:10.1111/cei.12832.
5. Onouchi Y, Fukazawa R, Yamamura K, Suzuki H, Kakimoto N, Suenaga T, Takeuchi T, Hamada H, Honda T, Yasukawa K, Terai M, Ebata R, Higashi K, Saji T, Kemmotsu Y, Takatsuki S, Ouchi K, Kishi F, Yoshikawa T, Nagai T, Hamamoto K, Sato Y, Honda A, Kobayashi H, Sato J, Shibuta S, Miyawaki M, Oishi K, Yamaga H, Aoyagi N, Yoshiyama M, Miyashita R, Murata Y, Fujino A, Ozaki K, Kawasaki T, Abe J, Seki M, Kobayashi T, Arakawa H, Ogawa S, Hara T, Hata A, Tanaka T. Variations in ORAI1 gene associated with Kawasaki Disease. *PLoS ONE* 11(1), e0145486, 2016
6. Inoue H, Nishio H, Takada H, Sakai Y, Nanishi E, Ochiai M, Onimaru M, Chen SJ, Matsui T, Hara T: Activation of Nod1 Signaling Induces Fetal Growth Restriction and Death through Fetal and Maternal Vasculopathy. *J Immunol* 15:196(6):2779-87, 2016
7. Sano T, Makino N, Aoyama Y, Ae R, Kojo T, Kotani K, Nakamura Y, Yanagawa H. Temporal and geographical clustering of Kawasaki disease in Japan (2007-2012). *Pediatrics International* 2016; 58(11): p1140-1145.

8. Goto T, Sano T, Kojo T, Ae R, Aoyama Y, Makino N, Kotani K, Nakamura Y. Time course of cardiac lesions due to Kawasaki disease in Japan: Results from the 22nd nationwide survey (2011-2012). *Pediatrics International* 2016; 58(12): p1274-1276.
9. Kobayashi T, Fuse S, Sakamoto N, Mikami M, Ogawa S, Hamaoka K, Arakaki Y, Nakamura T, Nagasawa H, Kato T, Jibiki T, Iwashima S, Yamakawa M, Ohkubo T, Shimoyama S, Aso K, Sato S, Saji T; Z Score Project Investigators. A New Z Score Curve of the Coronary Arterial Internal Diameter Using the Lambda-Mu-Sigma Method in a Pediatric Population. *J Am Soc Echocardiogr.* 2016;29:794-801.e29
10. Saito K, Nakaoka H, Takasaki I, Hirono K, Yamamoto S, Kinoshita K, Miyao N, Ibuki K, Ozawa S, Watanabe K, Bowles NE, Ichida F. MicroRNA-93 has controlled vascular endothelial growth factor A in circulating peripheral blood mononuclear cells during the acute phase of Kawasaki disease. *Ped Research* 2016; 80(3):425-32.
11. Okuma Y, Suda K, Nakaoka H, Katsube Y, Mitani Y, Yoshikane Y, Ichida F, Matsushita T, Shichino H, Shiraiishi I, Abe J, Hiroe M, Yoshida T, Imanaka-Yoshida K. Serum Tenascin-C as a Novel Predictor for Risk of Coronary Artery Lesion and Resistance to Intravenous Immunoglobulin in Kawasaki Disease: A Multicenter Retrospective Study. *Circ J* 2016;25:80(11):2376-2381
12. Ikeda K, Mizoro Y, Ameku T, Nomiya Y, Mae SI, Matsui S, Kuchitsu Y, Suzuki C, Hamaoka-Okamoto A, Yahata T, Sone M, Okita K, Watanabe A, Osafune K, Hamaoka K. Transcriptional Analysis of Intravenous Immunoglobulin Resistance in Kawasaki Disease Using an Induced Pluripotent Stem Cell Disease Model. *Circ J.* 2016,81(1),110-118.
13. 原 寿郎 川崎病「今日の治療指針 2017 年版」医学書院 p1379-1380, 2016
14. 本村良知、原 寿郎、山崎 晶 : 川崎病の新しいマウスモデルにおける CD11c+マクロファージの意義 *臨床免疫・アレルギー科* 65; 370-377, 2016
15. Motomura Y, Kanno S, Asano K, Tanaka M, Hasegawa Y, Katagiri H, Saito T, Hara H, Nishio H, Hara T, Yamasaki S. Identification of Pathogenic Cardiac CD11c+ Macrophages in Nod1-Mediated Acute Coronary Arteritis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 35:1423-33, 2015
16. Kanno S, Nishio H, Tanaka T, Motomura Y, Murata K, Ihara K, Onimaru M, Yamasaki S, Kono H, Sueishi K, Hara T. Activation of an innate immune receptor, nod1, accelerates atherogenesis in apoe^{-/-} mice. *J Immunol.* 194:773-80, 2015
17. Makino N, Nakamura Y, Yashiro M, Ae R, Tsuboi S, Aoyama Y, Kojo T, Uehara R, Kotani K, Yanagawa H. Descriptive epidemiology of Kawasaki disease in Japan, 2011-2012: from the results of the nationwide survey. *Journal of Epidemiology* 2015; 25(3): 239-245.
18. Hamaoka K, Yahata T, Okamoto A, Suzuki C, Kuchitsu Y, Yoshioka A, Ikeda K. Oxidative Stress in Kawasaki Disease Vasculitis. *Int J Pediatr Neonat Care.* 2015, Volume 1:103.
19. 原 寿郎 (分担) : 自然免疫と川崎病の発症. *小児科臨床ピクシス* 2015 (印刷中)
20. Nagata H, Yamamura K, Uike K, Nakashima Y, Hirata Y, Morihana E, Mizuno Y, Ishikawa S, Hara T: Evaluation of echogenicity of the heart in Kawasaki disease. *Eur J Pediatr* 173(8):1089-93, 2014

21. Kusuda T, Nakashima Y, Murata K, Kanno S, Nishio H, Saito M, Tanaka T, Yamamura K, Sakai Y, Takada H, Miyamoto T, Mizuno Y, Ouchi K, Waki K, **Hara T**: Kawasaki disease-specific molecules in the sera are linked to microbe-associated molecular patterns in the biofilms. **PLoS ONE** 9(11):e113054, 2014
22. Mitsui K, Yusa T, Miyazaki S, Ohara A, **Saji T**. Increased TLR2 and TLR4 expression in peripheral neutrophils isolated from Kawasaki disease. *Pediatric Allergy Immunology and Pulmonology*. 2014, 27, 24-29.
23. Rodó X, Curcoll R, Robinson M, Ballester J, Burns JC, Cayan DR, Lipkin WI, Williams BL, Couto-Rodriguez M, **Nakamura Y**, Uehara R, Tanimoto H, Morguá JA. Tropospheric winds from northeastern China carry the etiologic agent of Kawasaki disease from its source to Japan. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014; 111(22):7952-7957.
24. Hamaoka-Okamoto A, Suzuki C, Yahata T, **Ikeda K**, Nagi-Miura N, Ohno N, Arai Y, Tanaka H, Takamatsu T, Hamaoka K. The involvement of the vasa vasorum in the development of vasculitis in animal model of Kawasaki disease. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2014,12:12.
25. Yahata T, Suzuki C, Yoshioka A, Hamaoka A, **Ikeda K**. Platelet activation dynamics evaluated using platelet-derived microparticles in Kawasaki disease. *Circ J*. 2014,78(1),188-193.
26. Nakamura A, Okigaki M, Miura N, Suzuki C, Ohno N, Kametani F, Hamaoka K. Involvement of mannose-binding lectin in the pathogenesis of Kawasaki disease-like murine vasculitis. *Clin Immunol*. 2014;153(1):64-72.
27. Oharaseki T, Yokouchi Y, Yamada H, Mamada H, Muto S, Sadamoto K, Miura N, Ohno N, Saji T, Naoe S, Takahashi K. The role of TNF- α in a murine model of Kawasaki disease arteritis induced with a *Candida albicans* cell wall polysaccharide. *Mod Rheumatol*. 2014;24:120-8.
28. **原 寿郎** : 川崎病と自然免疫. *日本臨牀* 72(9):1542-7, 2014
29. **原 寿郎** : ヒト-環境相互作用と疾患. *アレルギー・免疫* 21(4):9, 2014

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. **Nakamura Y**. Epidemiologic features of Kawasaki disease and lessons from them. The 18th International Vasculitis and ANCA Workshop 口頭 (東京, 2017.3/26). *Rheumatology* 2017; 56(Suppl 3): iii5. 国内
2. **原 寿郎**. ヒト・微生物・環境と川崎病. 口頭 福岡小児セミナー 2017.2.17 福岡 国内
3. **Hara T**. The pathogenesis and pathophysiology of Kawasaki disease. 口頭 UCL Institute of Child Health, London 2016.1.7 国外
4. Mizuno Y, Fukazawa M, Tanaka T, Onoyama S, Furuno K, Aoki T, **Hara T**: Analysis of Serum Levels of Procalcitonin (PCT) as Predictive Biomarker of Intravenous Immunoglobulin (IVIG)-resistant Kawasaki Disease. ポスター-12th ASPR Nov 10-11, 2016, Bangkok, Thailand 国外

5. Onouchi Y. et al. Search for genetic variations responsible for giant coronary aneurysms in Kawasaki disease patients by whole exome sequencing (ポスター) International Congress of Human Genetics 2016.Apr 国外
6. 原 寿郎 ヒト・微生物・環境の相互作用と疾患. 口頭 小児先進医療研究会 (旭川医科大学) 2016.2.2 国内
7. 原 寿郎 ヒト-微生物-環境相互作用と疾患. 口頭 日本小児科学会福岡地方会 2016.2.13 国内
8. 原 寿郎 血管炎・血管症の最近知見. 口頭 第12回九州小児免疫フォーラム 2016.2.20 国内
9. 原 寿郎 川崎病と自然免疫. 口頭 第36回東海川崎病研究会 2016.5.21 国内
10. 原 寿郎 自然免疫と疾患. 口頭 第1回和歌山小児感染・免疫・腫瘍研究会 2016.6.19 国内
11. 名西悦郎、西尾壽乗、高田英俊、深澤光晴、古野憲司、水野由美、西郷謙二郎、門屋 亮、大淵典子、尾上泰弘、山下博徳、中山秀樹、原 卓也、大野拓郎、高橋保彦、波多江健、原田達生、原 寿郎 : 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—多施設共同ランダム化比較第 II 相試験—口頭 第 36 回日本川崎病学会・学術集会 2016. 9. 30-10. 1 横浜 国内
12. 本村良知、神野俊介、西尾壽乗、山崎晶、原 寿郎、大賀正一 : Nod1 誘導性川崎病モデルマウスにおける CD11c 陽性マクロファージの役割 口頭 第 36 回日本川崎病学会・学術集会 2016. 9. 30-10. 1 横浜 国内
13. 中島康貴、金政光、村田憲治、山村健一郎、西尾壽乗、酒井康成、水野由美、波多江健、市田 蒨子、荒川浩一、大野拓郎、日高靖文、齋藤光正、宮本智文、小林徹、尾内善広、大賀正一、原 寿郎 : 川崎病特異物質 (PAMPs/MAMPs) の地域性・季節性と臨床的意義. 口頭 第 36 回日本川崎病学会・学術集会 2016. 9. 30-10. 1 横浜 国内
14. Hara T. Innate and acquired immunity in Kawasaki disease. 口頭 The 11th Asian Society for Pediatric Research, Osaka 2015 年 4 月国内
15. Motomura Y, Kanno S, Nishio H, Hara T, Yamasaki S: Identification of Pathogenic Cardiac Cd11c+ Macrophages in Nod1-mediated Coronary Arteritis, a Murine Model of Kawasaki Disease. 口頭 Eleventh International Kawasaki Disease Symposium, February 3–6, 2015, Honolulu, Hawaii 国外
16. Kusuda T, Nakashima Y, Murata K, Kanno S, Hara T: Identification of Kawasaki Disease-specific Molecules in the Sera and Microbe-associated Molecular Patterns. 口頭 Eleventh International Kawasaki Disease Symposium, February 3–6, 2015, Honolulu, Hawaii 国外
17. Kusuda T, Nakashima Y, Murata K, Kanno S, Saito M, Tanaka T, Mizuno Y, Ouchi K, Waki K, Hara T: Serum KD-specific microbe-associated molecular patterns are derived from in vitro and in vivo biofilms. ポスター Eleventh International Kawasaki Disease Symposium, February 3–6, 2015, Honolulu, Hawaii 国外
18. Onouchi Y., Fukazawa R, Yamamura K, Suzuki H, Suenaga T, Takeuchi T, Yoshikawa N, Hamada H, Honda T, Yasukawa K, Terai M, Ebata R, Higashi K, Saji T, Kemmotsu Y, Takatsuki S, Ouchi K, Kishi F, Yoshikawa T, Nagai T, Hamamoto K, Sato Y, Honda A, Kobayashi H, Sato J, Shibuta S, Miyawaki M, Oishi K, Yamaga H, Aoyagi N, Iwahashi S,

- Miyashita R, Murata Y, Fujino A, Ozaki K, Kawasaki T, Abe J, Seki M, Kobayashi T, Arakawa K, Ogawa S, Hara T, Hata A, Tanaka T. 口頭 Variants in ORAI1 gene associated with Kawasaki Disease. 11th International Kawasaki Disease Symposium Honolulu, Hawaii, February 3–6, 2015, 国外
19. Nakamura Y. Lessons from epidemiologic studies of Kawasaki disease in Japan. 口頭 11th International Kawasaki Disease Symposium Honolulu, Hawaii, February 3–6, 2015, 国外
 20. Abe J, Ebata R, Saito N, Okunushi K, Nakabayashi K, Kuroda M. Human oral, gut, and blood microbiota in patients with Kawasaki disease. 口頭 11th International Kawasaki Disease Symposium, Honolulu, Hawaii, February 3–6, 2015, 国外
 21. Nakaoka H, Hirono K, Ibuki K, Ozawa S, Ichida F. Increased circulating endothelial microparticles in the acute phase of Kawasaki Disease. ポスター 11th International Kawasaki Disease Symposium, Honolulu, Hawaii, February 3–6, 2015, 国外
 22. Onouchi Y, Susceptibility genes for Kawasaki disease identified by genome-wide studies in Japan. 口頭, 11th International Kawasaki Disease Symposium, Honolulu, Hawaii, February 3–6, 2015, 国外
 23. Hara T. Primary immunodeficiency diseases and vasculitis. 口頭 Third International Conference on Primary Immunodeficiency Diseases., Chennai, India, February 21-23, 2015 国外
 24. Hara T, Ishimura M, Kusuda T, Nakashima Y, Murata K, Takada H: Vasculitis syndrome associated with primary immunodeficiency diseases. ポスター The Third International Congress on Controversies in Rheumatology & Autoimmunity, Sorrento, Italy March 12-14, 2015 国外
 25. Motomura Y, Kanno S, Nishio H, Hara T, Yamasaki S. The molecular mechanism of Nod1-mediated coronary arteritis, a murine model of Kawasaki disease. ポスター The Third International Congress on Controversies in Rheumatology & Autoimmunity, Sorrento, Italy March 12-14, 2015 国外
 26. Kusuda T, Nakashima Y, Murata K, Kanno S, Tanaka T, Hara T. Microbe-associated molecular patterns in Kawasaki disease. ポスター The Third International Congress on Controversies in Rheumatology & Autoimmunity, Sorrento, Italy March 12-14, 2015 国外
 27. 原 寿郎. 川崎病の病因・病態 Up-To-Date (教育講演) 口頭 第35回日本川崎病学会 鹿児島 2015年10月 国内
 28. 尾内善広. ゲノムワイド関連解析による新規川崎病罹患感受性遺伝子領域の同定 (口頭) 第35回日本川崎病学会、鹿児島 2015年10月 国内
 29. Hara T: The Etiology of Kawasaki Disease: A Paradigm Shift. 口頭 Pediatric Academic Societies and Asian Society For Pediatric Research May 3-6, 2014, Vancouver, Canada 国外
 30. Hara T, Ishimura M, Takada H, Kusuda Y, Nakashima Y, Murata K, Kanno S, Nishio H: Association between primary immunodeficiency diseases and vasculitis syndrome. ポスター 16th Biennial Meeting of the European Society for Immunodeficiencies Oct 29-Nov 1, 2014, Prague, Czech Republic 国外

31. Motomura Y, Kanno S, Nishio H, Hara H, Hara T, Yamasaki S: Accumulation of cardiac CD11c+ macrophages is involved in the pathogenesis of Nod1-mediated coronary arteritis similar to Kawasaki disease. 口頭 22th International Symposium on Molecular Cell Biology of Macrophages. Jun 2-3, 2014, Kobe, Japan 国外
32. Kusuda T, Nakashima Y, Murata K, Hara T: (Evening symposium) Microbe-associated molecular patterns (MAMPs) in the biofilms: A possible cause of Kawasaki disease. 口頭 The 34th Annual Meeting of the Japanese Society of Kawasaki Disease Oct 31, 2014, Tokyo 国外
33. Oharaseki T, Yokouchi Y, Katsuzaki J, Yamada H, Ihara F, Miura N, Ohno N, Saji T, Suzuki K, Naoe S, Takahashi K. Anti TNF- α drug inhibits initial process of vasculitis in animal model of Kawasaki disease. 口頭 Pediatric Academic Societies and Asian Society For Pediatric Research Vancouver, Canada May 3-6, 2014 国外
34. 原 寿郎: 自然免疫異常と小児疾患. 口頭 第 94 回日本小児科学会大分地方会例会 2014.12.7 大分国内
35. 原 寿郎: 自己炎症性疾患の診断と治療. 口頭 神奈川免疫不全症セミナー 2014.11.28 神奈川県国内
36. 原 寿郎: 自然免疫異常と小児・成人疾患. 口頭 第 134 回熊本小児科学会 2014.10.19 熊本国内
37. 原 寿郎: 川崎病: 自然免疫と発症メカニズム. 口頭 第 50 回日本小児循環器学会総会・学術集会 第 18 回川崎病治療懇話会 2014.7.3 岡山 国内
38. 原 寿郎: 原発性免疫不全症と血管病変. 口頭 愛媛免疫不全症セミナー 2014.6.4 愛媛 国内
39. 原 寿郎: 自然免疫と小児・成人疾患. 口頭 第 29 回九州免疫血液研究会 2014.3.15 福岡 国内
40. 原 寿郎: ヒト-環境相互作用と疾患. 口頭 第 20 回別府医療センター イブニングセミナー 2014.2.28 別府 国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 川崎病の子供をもつ親の会・会報 川崎病と私 原 寿郎 205 : 10-11, 2016 国内

(4) 特許出願

特願 2016-160333 号