

「川崎病のエピジェネティックスを起点とした治療シーズの開発」

富山大学附属病院小児科 廣野恵一

【研究概要】

川崎病は乳幼児に好発する急性熱性疾患であるが未だ原因不明である。初期治療として行われる免疫グロブリン大量(IVIG)療法に不応の患者も未だに約 20%存在し、後遺症として約 3%に冠動脈病変の合併が認められる。川崎病の治療戦略を立てる上で原因究明および創薬シーズ開発が喫緊の課題である。我々のこれまでの研究から、川崎病において「自然免疫の異常な活性化」と「血管炎」の双方が病態において深く関連していることが示唆された。

近年、エピジェネティックスが注目されている。中でもノンコーディング RNA は、21-25 塩基長のマイクロ RNA と 100~200 塩基以上のロングノンコーディング RNA に分けられ、マイクロ RNA がメッセンジャーRNA の機能制御を通じて生理機能を発揮するのに対し、ロングノンコーディング RNA は主に結合タンパク質の機能を制御することで生理機能を発揮する。我々はこれまでエピジェネティックな観点から、自然免疫に着目し、川崎病の発症機序の解明を試みってきた。マイクロ RNA を包含する血管内皮微小粒子が川崎病患者急性期において有意に上昇し、冠動脈病変形成に密接に関与していることを示した。血管内皮微小粒子の 2 種類の川崎病特異的マイクロ RNA である mi R-320a と mi R45-5p を同定した。単球/マクロファージ細胞において mi R-320aが腫瘍壊死因子(TNF- α)を、mi R45-5p がインターロイキン-6 (IL-6)を制御していることを証明した。⁵ この知見から、川崎病の治療戦略を立てる上でエピジェネティックスを主眼として、創薬シーズ開発を念頭においた原因究明が重要な鍵になると思われた。

本研究の目的は、川崎病について、エピジェネティックスの観点から、*in vivo* と *in vitro* の実験においてオミクス、イメージング、数理・データ解析等の多様な手段を適切に組み合わせることにより、病態に関する理解を深め、健康・医療の質の向上に向けた治療シーズを創出することを目指すこととした。その結果、急性期川崎病患者における *cap an alysis gene expression sequencing* (CAGE-seq)により特異的な発現を示す lncRNAを明らかし、lncRNARP1-280 10.1を見出した。CAGE-seq を用いた発現変動遺伝子解析により川崎病の急性炎症における免疫系の関与を明らかにした。単球において lncRNARP1-280 10.1 の発現が toll-like receptor (TLR)リガンドによる制御されることを明らかにした。RP1-280 10.1 は G0S2 と協調して TLRリガンドの制御することを明らかにした。

CAGE-seq を含む今回の包括的な解析により、川崎病の炎症における免疫系と lncRNA のサイトカイン受容体の相互作用について新たな知見が得られた。lncRNARP1-280 10.1 は、単球の TLR 経路を介してG0S2 によって制御されており、川崎病の急性期における炎症を制御している可能性がある。今回の研究では、川崎病の急性期における lncRNA の重要な役割が明らかになり、lncRNA は川崎病患者の診断と治療のための新たなキータラゲットになる可能性がある。

【 学 歴 】

- 1998年3月 富山医科薬科大学医学部医学科卒
2005年9月 富山医科薬科大学大学院医学部生化学系卒

【 職 歴 】

- 1998年5月 富山医科薬科大学附属病院小児科研修医
2000年4月 糸魚川総合病院小児科医員
2003年4月 国立循環器病センター小児科専門修練医
2005年4月 富山市民病院小児科医員
2007年4月 富山大学附属病院小児科医員
2007年10月 富山大学附属病院周産母子センター助教
2010年4月 米国シンシナティ小児医療センター循環器科研究員
2012年7月 富山大学附属病院小児科助教
2018年6月 富山大学附属病院周産母子センター特命講師
2020年6月 富山大学学術系医学部小児科講師
現在に至る

【 所属学会及び社会活動 】

- 2007年11月 日本小児科学会専門医
2010年4月 日本循環器学会専門医
2011年4月 日本小児循環器学会専門医
2016年7月 日本小児循環器学会評議員
2017年10月 川崎病学会運営委員
2020年12月 日本人類遺伝学会臨床専門医

【 受 賞 歴 】

- 2006年9月 日本心臓病学会YIA賞
2015年7月 日本小児循環器学会Case Report Award
2015年7月 Miyata Foundation Award日本小児循環器学会研究奨励賞
2019年3月 Circulation Journal Award 2018 Clinical investigation部門 First Place賞
2020年2月 公益信託循環器学研究振興基金(褒賞内田賞)