

日本川崎病研究センターニュースレター

(No. 34) 2017.8.1

発行：特定非営利活動法人 日本川崎病研究センター

『今年前半の出来事』

川崎富作

当センターのニュースレターも今回で34回になりました。

今年も前半は忙しい日々を過ごしました。2月には例年のように近畿川崎病研究会に出席し、3月には the 18th International Vasculitis and ANCA Workshop で久し



ぶりに川崎病との出会いについて、英語で講演しました。4月には松本で信州川崎病研究会で川崎病について講演し、日本小児科学会学術集會にも出席しました。

5月は広島川崎病研究会、6月は関東川崎病研究会に出席しました。7月は第638回日本小児科学会東京都地方会の教育講演で講演しました。東京都地方会会長永田智東京女子医大小児科教授には大変お世話になりました。(写真)

日本小児科学会東京都地方会は、川崎病の歴史を語るうえで欠かせません。川崎病について、初めて発表したのは千葉地方会でしたが、その後東京都地方会では、川崎病がひとつの疾患単位として認められるかどうかの論争の舞台となりました。当時、川崎病はスティーブンスジョンソン症候群や猩紅熱の類似疾患として診断する小児科

医がほとんどでした。しかし、私はこれらのどの疾患とも違うと信じて主張していたところ、徐々に日本各地から私の考えを受け入れてくれる小児科医が増えてきました。東京都地方会での論争があったからこそ、今この疾患が日本の小児科医に広く認められるようになったと感謝しています。

今年前半は、川崎病の研究に重要な役割を果たしてきてくださったお二人の先生とお別れすることになりました。一人は東邦大学名誉教授の直江史郎先生です。直江先生は、昭和45年に先生の長兄が日赤中央病院(当時)の太中外科におられた関係で病理の田中昇先生に師事し、そこから川崎病との関係が始まりました。その後、長年、血管炎の病理について研究されてきた先生は、川崎病で生じる血管炎についても深い関心を持ち、川崎病の研究に深く関わられました。2000年12月に箱根で開催された第7回国際川崎病シンポジウムでは会長を務められました。また、川崎病研究センターの理事としても、センター発足当初からご尽力いただき、川崎病の研究とセンターになくてはならない重要な方でした。

もう一方は、東邦大学名誉教授の佐地勉先生です。佐地先生は川崎病を主な研究対象の1つとして、長年診療と研究に多大な貢献をされてきました。2012年2月には京都で開かれた第10回国際川崎病シンポジウムで会長を務められ国内外から集まった

川崎病の研究者に非常に有意義で実りある時間を提供してくださいました。今年AHAが発表した改訂版川崎病診療ガイドラインでは改訂委員の一人として、また長年、日本川崎病学会の運営委員としてもご尽力下さいました。佐地先生も川崎病の診療と研究において、なくてはならない重要な方の一人でした。直江先生、佐地先生、本当にありがとうございました。(当センター理事長)

Japan, Kawasaki Disease Research Center

加藤裕久理事が副理事長に就任されました。高橋啓先生が新しく理事に就任されました。(事務局)

Japan, Kawasaki Disease Research Center

第 37 回日本川崎病学会学術集会開催に向けて

高橋 啓

本年 10 月 27 日、28 日開催の第 37 回日本川崎病学会学術集会に向けて教室員一同、準備の真っ最中です。本会のテーマは「創造と調和が織りなす新たな一歩」としました。我が国における川崎病研究は先人達の努力の結果、大きな進歩を遂げました。特に、治療面における進歩はめざましく免疫グロブリン療法は心血管合併症の発生を著しく低下させ、患者さんの予後を大きく改善させました。しかしながら、その多くは一施設あるいは関連施設による小規模研究によって導かれた成果であることは否めません。これまでの我が国における多施設共同研究体制は、米国に比較して川崎病の領

域においても十分であったとは言えないような気がします。しかし、年間 15,000 人以上の新規患者発症をみる我が国で日本川崎病学会の会員施設が力を合わせれば、他国とは比べようもない巨大なコンソーシアムによるビッグサイエンスを進めることが可能になるでしょう。私は病理という基礎医学に身を置く者ではありますが、日本川崎病学会会長を拝命してから多施設共同臨床研究を推進させることがこれからの川崎病研究には必須であると感じるようになりました。この思いを“創造と調和”という言葉に込め、そこから次世代の川崎病研究がスタートすることを希望しました。とはいえ、我が国においてももちろんのこと多施設共同研究はすでに始まっています。本学会では“会長要望演題”として現在進行している多施設共同研究の現状と今後の展望について話を伺う場を設けました。

この他の企画として、「川崎病は何故増加し続けているのか」という課題に対し、疫学、免疫、アレルギー、臨床など様々な立場のプロフェッショナルに解説戴くことを試みました。さらには、日本川崎病研究センターとの共催企画として UC San Diego の JC Burns 先生、Ceders-Sinai 研究センターの M Arditì 先生による特別講演を企画しました。免疫グロブリン不応患者に対する代替・補充療法、遠隔期管理などについても特集を組みたいと考えています。

現在、演題募集期間中ですが、ありがたいことに着々と演題が集まっています。今回初めての試みとして若手による川崎病研究を奨励することを目的とした優秀演題賞を設けました。ここへも数多くの申し込みが寄せられています。懇親会にて選出さ

れた優秀演題発表者を表彰いたします。また、恒例の「川崎病の子供をもつ親の会」主催の市民公開講座では日本医科大学 深澤隆治先生が川崎病の心臓障害について講演下さることになっています。

このように今年も活気ある学術集会になりそうです。今回の学術集会が、来年6月開催第12回国際川崎病シンポジウム（パシフィコ横浜）で日本から世界にむけて数多くの情報を発信するための礎になることを願っています。会場は東京大学赤門近くの伊藤国際学術研究センターです。一人でも多くの皆さんにご参加いただき、熱い討論を繰り広げていただきたいと思います。会場でお目にかかれることを楽しみにしています。（日本川崎病学会会長／東邦大学医療センター大橋病院病理診断科）



Japan Kawasaki Disease Research Center
Japan Kawasaki Disease Research Center

川崎病の早期診断に有用な血液診断マーカー候補タンパク質の同定と今後の展望

森 雅亮

私たちは、最近質量分析装置を用いた血清プロテオーム解析*1により、4種類の川崎病の血液診断マーカー候補タンパク質を発見しました。

現状では、川崎病の診断は主要症状に基づいた診断基準に基づいて行われるため、症状が揃わない段階での早期診断や治療開始の判断は専門医でも困難な場面に遭遇することも少なくありません。今回の発見によって、川崎病診断のための検査法確立につながり、早期的確な診断と病勢の変化の把握、ひいては治療法の改善によって、早期治癒と合併症の防止が期待されます。本研究は、文部科学省イノベーションシステム整備事業「先端融合領域イノベーション創出拠点形成プログラム」の一環として行われたものです。

研究の背景

川崎病の病態は全身の血管炎とされ、患者数は近年増加傾向にあります。その詳しい病因や発症メカニズムは不明です。現在の診断基準では、6つの主要症状（①5日以上続く発熱、②両側眼球結膜の充血、③口唇発赤、莓舌、④不定形発疹、⑤急性期の手指の硬性・手掌および足底紅斑、解熱後の膜様落屑、⑥頸部の非化膿性リンパ節腫脹）のうち5つ以上を認めた場合に川崎病の定型と診断します。

これらの症状は一般的に発症から3～7日までにばらばらのタイミングで出現します。心臓の冠動脈の障害を伴うケースでは発症後10日目あたりから心エコー検査で異常が見られ、10～14日ごろには冠動脈の拡張

や瘤形成が認められます。このため早期の診断と治療が非常に重要なのですが、主要症状には個人差があり、症状が5つ未満の症例も多数存在することから、症状以外から診断が可能な検査法の開発が求められていました。

研究の概要と成果

6つの主要症状のうち5つ以上を示した典型的な川崎病患者の、急性期（発熱時）と回復期（解熱時）の血清で発現量が変動するタンパク質を、質量分析装置を用いたプロテオーム解析により探索しました。その結果、急性期では回復期に比べて20種類のタンパク質の発現が増加し、6種類のタンパク質の発現が減少していることを見出しました。さらに、急性期で発現が有意に増加している3種類のタンパク質（リポ多糖結合タンパク質(LBP)、ロイシンリッチ α 2-グリコプロテイン1 (LRG1)、及びアンジオテンシノーゲン(AGT))と、逆に発現が抑制されている1種類のタンパク質（レチノール結合タンパク質 4(RBP4))が、川崎病の病勢の変化に伴い変動する川崎病関連タンパク質であることが判明しました。

次に、これら4種のタンパク質が川崎病の診断に有効か検証するため、川崎病以外の小児の発熱性疾患患者（ウイルス感染症、細菌感染症及び自己免疫疾患）や健常児の血清中に含まれるそれらのタンパク質を酵素免疫測定法（ELISA）で測定、比較しました。その結果、LBPとAGTが細菌感染症との比較で有意な差はなかったものの、それ以外の疾患との比較では全てにおいてLBP、LRG1とAGTの血清中濃度は急性期の川崎病患者血清で有意に高値であり、RBP4は他の疾患よりも有意に低値でした。

また、川崎病と症状による区別がつきにくい、アデノウイルスや溶連菌などによる感染症患者についても、特にLRG1の血中濃度を調べることによって鑑別診断が可能であることが明らかになりました(図)。

本研究は、横浜市立大学附属病院、同附属市民総合医療センターに加え、公立昭和病院、神奈川県立こども医療センター、神戸こども初期急病センターの協力を得て行われました。

今後の展開

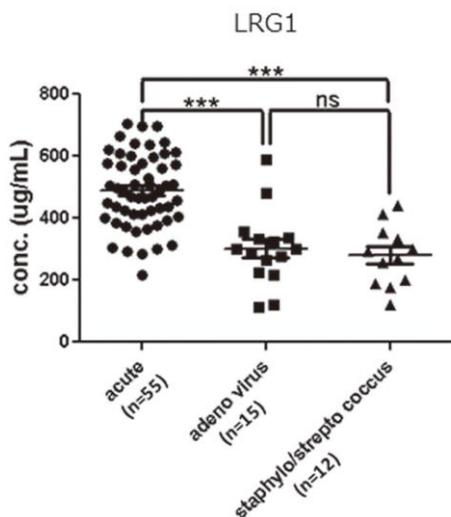
本研究で見出した4種類のタンパク質のいずれか、もしくは複数を組み合わせた検査で、より早期に的確な川崎病の診断が可能となり、その結果、より適切な治療の選択が期待されます。このことは心合併症の発生防止に直接繋がります。また、治療前後の経過観察も容易になります。これら4種のタンパク質（LBP、LRG1、ATG及びRBP4）はそれぞれが川崎病の異なる相を反映していると考えられ、これらのタンパク質を指標として、より詳細な川崎病の病理発生が明らかにされ、新たな治療法が開発されることも期待されます。

用語解説

*1 血清プロテオーム解析

生体内で発現するタンパク質の総体をプロテオームとよびます。血清中に発現しているタンパク質を酵素によりペプチドに断片化し、質量分析装置を用いてペプチドの質量を正確に測定し得られたデータを、遺伝子解析から推定されるタンパク質のアミノ酸配列から予測するデータと比較することにより、タンパク質を特定することができます。また、それと同時に得られるペプチドのイオン量を用いて、血清中に発現して

いるタンパク質量を網羅的に比較すること



が可能です。

図. 酵素免疫測定法 (ELISA) による LRG1 の発現量比較

acute ; 川崎病急性期患者血清(55 症例)、adenovirus ; アデノウイルス感染患者血清 (15 症例)、Staphylo/Streptococcus ; ブドウ球菌または連鎖球菌感染患者血清(12 症例)、*** : $p < 0.001$, NS : 有意差なし

<参考文献>

Kimura Y, Yanagimachi M, Ino Y, Aketagawa M, Matsuo M, Okayama A, Shimizu H, Oba K, Morioka I, Imagawa T, Kaneko T, Yokota S, Hirano H, Mori M. **Identification of candidate diagnostic serum biomarkers for Kawasaki disease using proteomic analysis.** Scientific Reports | 7:43732 | DOI:10.1038/srep43732
(東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科生涯免疫難病学講座)



Aiko shimojima アマリリス

私の「一病息災」と太陽電池研究 (2)

松木伸行

前回「私の『一病息災』と太陽電池研究 (1)」では、【1. 原因特定不明の高熱】【2. 冠動脈狭窄の発見と最初の冠動脈手術 (7 歳)】

【3. 自由と個性を大切にせる校風により楽しく過ごせた学校生活】において、幼少時の発病と手術、玉川学園小学部・中学部・高等部生活までを記しました。本稿では、大学・大学院そして「博士研究員」のことにに関して書かせていただきたいと思います。

【4. 2 回目の心臓手術 (20 歳)】

玉川学園での授業や自由研究で理科の良い先生方に出会えたことで、将来は理系の分野で研究する仕事に就きたいと考えるようになりました。そして、母方の遠縁で元東京大学名誉教授 (物性理論物理) の故・植村泰忠先生のお勧めもあり、学習院大学理学部物理学科を受験・入学しました。入学後、輔仁会音楽部管弦楽団に入部し、玉川学園高等部時代に吹奏楽部で始めたバストロンボーンでの音楽活動も行いました。そんな中、当時、定期診察を受けていた日赤医療センター循環器内科竹内弘明先生から、バイパス再手術検討のお話がありました。7

歳時に接合した冠動脈バイパスはすでに閉塞している可能性が高く、また、長期休暇がとれる大学在学中が再手術の最適な時期でもあったからです。2年生の8月後半、同センターに検査入院しカテーテル心臓血管造影を行っていただいたところ、やはり右・左冠動脈ともに100%閉塞していることがわかりました。そして翌年2月の春休み中、三井記念病院へ入院し須磨久善先生のご執刀で左内胸動脈および胃大網動脈をそれぞれ左冠動脈と右冠動脈へ接合するバイパスグラフト手術を受けました。おかげさまでその後の経過は順調で、音楽部での活動を行いながら、4年時には川路紳治先生（学習院大学名誉教授）の研究室に所属し、「量子ホール効果」について卒業研究を行いました。そしてさらに研究を続けたいと考え、東京工業大学大学院総合理工学研究科を受験・進学しました。



大学時代：音楽部管弦楽団に所属（中央）

【5. 大学院：太陽電池研究の開始】

大学院での第1希望研究室は、太陽電池研究を行っていた鯉沼秀臣先生（東京工業大学名誉教授）の研究室でしたが、希望者が多く選抜となり、大学院入試のできが悪かった私は同研究室に入れませんでした。修士課程では橋爪弘雄先生の研究室に所属し、

半導体材料の表面微細構造をX線の回折現象を使って調べるという研究を行いました。その後、博士課程から上述の鯉沼研究室に入れさせていただき、ライフワークとしている太陽電池に関する研究をスタートさせました。鯉沼研究室では非常に研究活動が活発で、諸外国からの学生や博士研究員も受け入れており、実験共同作業やミーティングも英語で実施されていました。また、論文執筆、国内外での学会発表、特許取得なども強く推奨されました。自身で考案した新装置の設計・製作が実現し、その装置を用いて開発した「電界効果型水素化アモルファスシリコン太陽電池」という新型太陽電池の動作実証に成功、その成果により博士（工学）の学位をいただきました。この鯉沼研究室における、厳しくも活発で密度の高い博士課程での経験が、研究者としての道をあきらめないタフさと、研究者としての基本的な能力とキャラクターを育ててくれたと思います。鯉沼研究室は団結が強く、現在も年に1回「遊鯉会」という同窓会で先生の下に卒業生達が集結し、そこで研究や人的交流のネットワークが広がっています。



大学院時代：研究室仲間と徹夜で実験（左）



大学院時代：初めて設計・組立てした装置

ところで、2000年位から文科省が強力に推進した博士号取得者増員政策の「後遺症」により、現在に至るまで「博士余剰問題」が深刻化しています（博士号取得者を受け入れる職場を増やさなかったため）。博士の学位を取ったけれども、定年制の安定した研究職をなかなか得られない、という隠れた社会問題です。1930年代の「大学は出たけれど」ならぬ「学位は取得したけれど」という状況です。昨今、27歳で博士の学位を取得したとしても、初めて任期の定めがない定年制研究職（准教授・教授・定年制研究員）へ移行できる年齢は35～40歳位まで高齢化しています。私の場合、2009年36歳で岐阜大学に専任助教の職を得るまでは、任期が1年～数年の「博士研究員（ポスドク）」という職位で日本・オランダの計5カ所の国公立研・大学を転々としてきました。しかし、今に至るまで（しぶとく）研究者を続けてこられたのは、前述の鯉沼研究室で根性を鍛えていただけたこと（まだまだ根性不足だと自覚しておりますが・・・）と、人的ネットワークに恵まれたおかげだ

と感じています。もちろんそれ以前に、これまでの諸先生方による治療・手術やアフターケアがなければ、これまで健康に過ごしながら研究者を続けることはできませんでした。

さて、すっかり自身の来歴ばかり書いてしまい、エネルギー問題や太陽電池のことについて書くスペースがなくなってしまうかもしれません。これはまた次の機会にご紹介できればと思います。

(神奈川大学工学部 電気電子情報工学科)



Aiko Shimojima

ホオズキ

ニュースレターNo.34 をお届けいたします。
ご意見ご感想をお寄せ下さい。

Japan Kawasaki Disease Research Center

Japan Kawasaki Disease Research Center

事務局から

【センター日報】

平成 29 年 5 月 19 日 平成 29 年度第 1 回理事会開催 6:00pm～（於:当センター）

平成 29 年 6 月 3 日 平成 29 年度総会と研究報告会（於:エッサム神田） 1:30pm

各年度の事業報告及び会計報告、次年度の事業計画及び予算計画は総会議事録と共に当センターでいつでも閲覧できますので、お気軽にお立ち寄りください。

平成 29 年 8 月 25 日 平成 29 年度公募研究選考委員会開催予定 17:00pm～（於:当センター）

平成 29 年 8 月 25 日 平成 29 年度第 2 回理事会開催予定 18:00pm～（於: 当センター）

平成 30 年 3 月 9 日 平成 29 年度第 3 回理事会開催予定 18:00pm～（於:当センター）

【特定非営利活動法人日本川崎病研究センター会員総数】平成 29 年 5 月末現在

[正会員：87 名、4 法人、4 任意団体]：[賛助会員：127 名、2 法人、0 任意団体]

【研究会・国際シンポジウム】

- ★ 第 18 回北海道川崎病研究会 平成 29 年 9 月 16 日（土）16:00～ 於:札幌東急 REI ホテル
代表世話人：布施茂登先生（NTT 札幌病院小児科）
- ★ 第 37 回日本川崎病学会 平成 29 年 10 月 27 日～28 日（金・土）於:東大伊藤謝恩ホール
会頭：高橋啓先生（東邦大学医療センター大橋病院病理診断科）
- ★ 第 42 回近畿川崎病研究会 平成 30 年 3 月 3 日（土）13:00～ 於:グランフロント大阪
会長：白石淳先生（京都第一赤十字病院循環器内科）
- ★ 第 12 回国際川崎病シンポジウム 平成 30 年 6 月 12 日(火)～15 日(金) 於:パシフィコ横浜
会頭：石井正浩先生（北里大学医学部小児科）
：高橋啓先生（東邦大学医療センター大橋病院病理診断科）
- ★ 第 37 回東海川崎病研究会 平成 30 年 5 月 19 日（土） 予定 於:名古屋国際センター
当番幹事：（ ）
- ★ 第 37 回関東川崎病研究会 平成 30 年 9 月 22 日（土）14:00～ 於:日赤医療センター
会長：鮎澤衛先生（日本大学医学部板橋病院小児科）

新会員募集にご協力ください!!!

正会員 年会費 20,000 円

賛助会員 年会費 5,000 円

【川崎病に関するご相談】

当センターでは、川崎富作理事長が川崎病に関するご相談を受けております(無料)。お電話お手紙、Fax 等でご相談をお寄せください。(電話：火曜日：午後 2 時～)

特定非営利活動法人日本川崎病研究センター

〒101-0041 東京都千代田区神田須田町 1-1-1 久保キクビル 6 階

Tel:03-5256-1121 Fax:03-5256-1124