

氏 名 ・ (本籍)	近野 勇樹 (秋田県)
専攻分野の名称	博士 (医学)
学位記番号	医博甲第 901 号
学位授与の日付	平成 28 年 3 月 22 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
研究科・専攻	医学系研究科医学専攻
学位論文題名	<b>Elevation of Serum Acid Sphingomyelinase Activity in Acute Kawasaki Disease</b> (川崎病急性期における血清酸性スフィンゴミエリナーゼ活性の変化)
論文審査委員	(主査) 教授 廣川 誠 (副査) 教授 長谷川 仁志 教授 後藤 明輝

## 学位論文内容要旨

### Elevation of Serum Acid Sphingomyelinase Activity in Acute Kawasaki Disease

(川崎病急性期における血清酸性スフィンゴミエリナーゼ活性の変化)

申請者氏名 近野勇樹

#### 研究目的

川崎病は冠動脈を含む全身の中小動脈の系統的血管炎である。主な合併症として冠動脈病変があげられる。高容量の静脈内免疫グロブリン(IVIG)投与は川崎病の標準的治療法であるが、約 10%は IVIG に不応であり、冠動脈病変が起こりやすい。川崎病急性期には IL-6 や TNF- $\alpha$  などの炎症性サイトカインが上昇することが知られている。酸性スフィンゴミエリナーゼ(ASM)はスフィンゴミエリンを加水分解し、セラミドを生成するライソゾーム酵素の 1 つである。マウスモデルの実験では分泌型酸性スフィンゴミエリナーゼ(S-ASM)は IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  などの炎症性サイトカインの投与で上昇するとの報告がある。最近の研究で敗血症、血球貪食性リンパ組織球症、2 型糖尿病、慢性心疾患、アルコール依存症、慢性 C 型肝炎等で S-ASM が上昇し血清 ASM 活性上昇として反映されることが示された。そこで川崎病患者急性期における血清 ASM 活性を調べることを目的とし、本研究を施行した。

#### 研究方法

調査対象期間は 2012 年 11 月から 2014 年 5 月までの 1 年 7 ヶ月間で、川崎病に罹患し入院した児 15 名(男児 10 名,女児 5 名)の検体を調査した。対照群は 5 名の小児(6 歳から 8 歳)と 4 名の成人、4 名のアデノウイルス感染小児とした。検体は IVIG 投与前と投与後 24-48 時間後に採取し、血清 ASM 活性を測定した。ASM 活性は  $^{14}\text{C}$ -labeled sphingomyelin を用いて測定した。同時に炎症の指標として IL-6 の測定を CLEIA 法にて行った。川崎病のリスクスコア(小林スコア)に挙げられている血清 Na 値、治療開始(診断)病日、AST 値、好中球(%), CRP 値、血小板数、月齢と ASM 活性との関係について統計学的に検討した。

#### 研究成績

川崎病急性期において血清 ASM 活性は有意に上昇していた。IL-6 値は IVIG 投与前有意に高く、IVIG 投与後は正常値まで低下していた。しかし、血清 ASM 活性と IL-6 値の間に相関関係はみられなかった。川崎病患児 2 名の検体を用いて ASM 活性の至適 pH を調べたところ、緩衝液として用いた EDTA と  $\text{Zn}^{2+}$  どちらも至適 pH は 5 であることを確認した。15 名の川崎病患児のうち、13 名は高容量 IVIG 投与に反応したが、3 名は不応例であった。IVIG 反応群と IVIG 不応群との間で S-ASM 活性に統計学的有意差を認めなかった。また小林スコアで 5 点以上群(高リスク群)と 5 点未満群との間で S-ASM 活性に有意差は認めなかった。ASM 活性とリスクスコア群との関連では血清 Na 値、治療開始(診断)病日、AST 値、好中球(%), 血小板数、月齢と ASM 活性の間に相関関係はみられず、CRP と ASM 活性のみ相関関係がみられた。

#### 結論

川崎病患者急性期において S-ASM 上昇、すなわち血清 ASM 活性上昇が示された。IL-6 値の変化とは異なり、IVIG 後の血清 ASM 活性の改善は遅延反応を示した。IVIG 反応群と IVIG 不応群との間で血清 ASM 活性に統計学的有意差を認めなかった。

ASM 活性上昇の臨床的意義ははっきりしないが、今後の研究で川崎病の病態においてスフィンゴ脂質代謝の関わりが明らかになるかもしれない。

## 学位（博士一甲）論文審査結果の要旨

主 査： 廣川 誠

申請者： 近野勇樹

論文題名：Elevation of serum acid sphingomyelinase activity in acute Kawasaki disease  
川崎病急性期における血清酸性スフィンゴミエリナーゼ活性の変化

### 要旨

川崎病は乳幼児において冠動脈を含む中小動脈をおかす全身性血管炎症候群のひとつであるが、明確な原因はまだ明らかにされていない。標準的治療は静注ガンマグロブリンの投与であるが約 10%に治療不応がみられ、冠動脈瘤の形成が最も大きな課題である。著者の研究は川崎病の病態を解明することを目的として、15名の患者を対象として酸性スフィンゴミエリナーゼの動態を調べた。その結果、患者血清中の酸性スフィンゴミエリナーゼ活性は高値を示していた。静注ガンマグロブリンの投与前後において治療前に高値であった IL-6 濃度は治療後減少していたが、酸性スフィンゴミエリナーゼ活性は高値のままであった。様々な既知の疾患活動性マーカーと酸性スフィンゴミエリナーゼ活性の値との相関を調べたところ、CRP との有意な相関が認められた。以上より、川崎病の病態解明のために今後スフィンゴ脂質代謝の解析が重要であると結論した。

### 1) 斬新さ

スフィンゴミエリナーゼはスフィンゴリエリンを加水分解してセラミドとホスホリルコリンを産生する酵素である。セラミドは細胞内シグナル伝達に関わる脂質メッセンジャーとして機能し、細胞の増殖、生存、アポトーシスに関わることが知られている。スフィンゴミエリナーゼ活性は起炎性の LPS や TNF などにより上昇することや、敗血症や血球貪食症候群などの炎症性疾患でも血清中の活性が上昇することが報告されているが、川崎病の病態におけるスフィンゴミエリナーゼの役割について検討した研究は本研究が最初である。

### 2) 重要性

川崎病の予後を決定する最大の合併症は冠動脈瘤であり、その形成を予防することは臨床的に極めて重要な課題である。スフィンゴミエリナーゼの基質が細胞膜脂質の主成分であり、その代謝産物が脂質セカンドメッセンジャーであるセラミドであることを鑑みれば、著者が見出したスフィンゴミエリナーゼ活性の上昇とそれに基づく代謝産物の動態が川崎病の病態、特に冠動脈瘤形成に関与している可能性は今後さらに検討するに値し、スフィンゴミエリナーゼ・スフィンゴ脂質を標的とした新規治療の開発につながる可能性がある。

### 3) 研究方法の正確性

スフィンゴミエリナーゼ活性の測定は既に著者が所属する研究グループが開発・確立し、報告した方法を使用している。研究対象となった患者選択、診療情報の収集については共同研究者らによって正確に行われ、統計学的検討は著者により客観的に行われている。

### 4) 表現の明瞭さ

川崎病の病態解明のためにスフィンゴミエリナーゼの役割を検討するという本研究目的、方法、結果、考察および結論の表現は正確で、論理的である。

以上より、本論文は学位を授与するに十分値する研究と判定された。