

厚生労働省科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業））  
分担研究報告書

炎症性動脈瘤形成症候群の新規診断法の確立に関する研究  
—ヒト冠動脈瘤組織の病理学的研究—

研究分担者：佐地 勉（東邦大学医療センター大森病院小児科学 教授）

研究協力者：高橋 啓（東邦大学医療センター大橋病院病理診断科 教授）

研究要旨

炎症性動脈瘤形成症候群は全身性急性汎血管炎に続発し、大動脈や、冠動脈など血管壁の破壊、不可逆的な著しい拡張をおこす。ほとんどが小児期に発症し、川崎病に合併することが多い。特に冠動脈に瘤を形成すると生命予後に直結する重篤な疾患であるが、動脈瘤の形成を防止する根本的な治療法はもとより、形成を予知する指標すら確立していない。本研究では新しい病態マーカー候補分子として細胞外マトリックスタンパク、テネシン C に注目し、ヒト冠動脈瘤病変でのテネシン C の発現を確認し、病変の進行に伴う発現経時的变化について検討した。

A. 研究目的

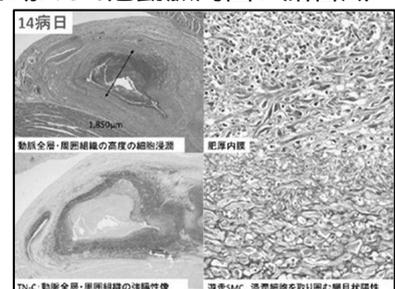
炎症性動脈瘤形成症候群にみられる冠動脈瘤は、心筋梗塞の原因となって生命予後を左右する最も重篤な病変である。多くは、川崎病に合併するが、現在、冠動脈瘤形成を予知する有効なマーカーはない。我々は、組織傷害と炎症に伴って発現が著しく増加する細胞外マトリックス分子の一つテネシン C(TN-C)が新しいマーカーとして有用であると予想した。一般に、TN-C は、病変局所に沈着するとともに、一部は血中に放出されるため、血中濃度を測定することが可能である。血中バイオマーカー TN-C の有用性を検証するために、実際のヒト冠動脈瘤病変での TN-C の発現を確認し、病変の進行に伴う発現経時的变化を解析することは必須である。平成23年度研究班で解析したヒト剖検症例の瘤壁は、組織学的にはすでに癒着化しており、炎症期から瘤形成の進行する急性期における所見が得られなかった。従って、本年度は、急性期病変の進行における TN-C の発現様式を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

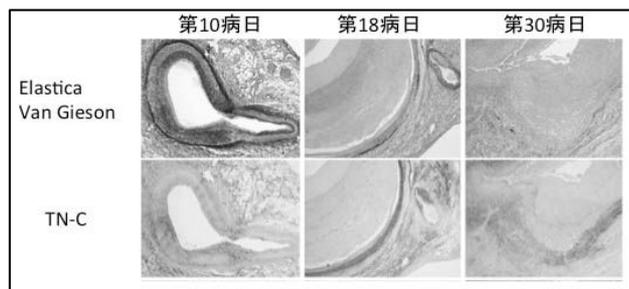
東邦大学医療センター大橋病院に保存されている川崎病急性期剖検症例13検例（年齢：3か月～5歳2ヶ月、性別：男9例、女4例、病日：6日～6年）の冠動脈、および心筋組織について HE, Elastica Van Gieson(EV), Sirius Red(SR)染色および、TN-C、CD68、 $\alpha$ 平滑筋アクチン(SMA)を免疫組織染色し、炎症細胞浸潤、エラスチン線維破壊などの組織像と対比した。

【結果】

血管炎の存在する冠動脈では全例で TN-C の発現が認められ、発現強度は炎症の程度と関連した。経時的な検討では、18-20 病日を境に TN-C 発現の局在に左が認められた。すなわち 10-18 病日例では、血管壁に加えて冠動脈周囲の結合織に強い浮腫性変化と強い炎症細胞浸潤がみられ、この領域に一致した TN-C の発現をみた。

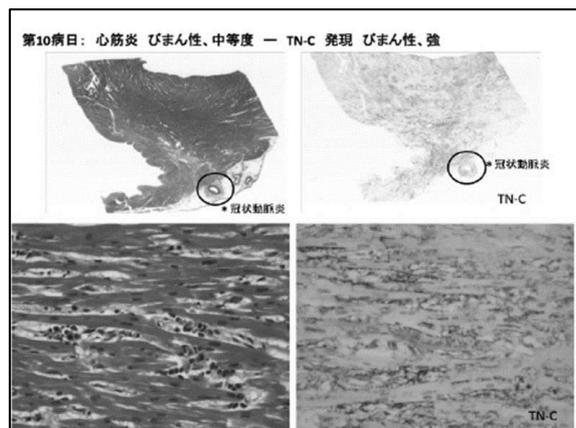


炎症が消退し始める 27 日以降では TN-C の発現は中膜および新生内膜に局限し、外膜結合織での TN-C 発現はほとんどみられなくなった。



8ヶ月以降例では多くの血管炎癒痕部では発現がなかったが、肥厚内膜深部の新生血管や再疎通血管周囲に発現をみた。血管炎を伴わない動脈では TN-C の発現はほとんどみられなかった。

2 心筋炎が高度な症例は 4 例で、7 例は軽度であった。残りは心筋梗塞合併例であった。心筋炎の程度が高度な症例では TN-C の発現は高く、かつ広範囲に認められる傾向にあった。これに対し、心筋炎の程度が軽度あるいは限局性の場合、後続部位に TN-C の強い発現を認めた。CD68 養成マクロファージ浸潤が有意な領域に TN-C が強く発現する傾向が見られたが、CD66 陽性好中球優位の症例においても TN-C の発現は強く認められた。



心筋炎は 33 病日例まで観察されたが、それ以降の症例では心筋炎や心筋炎後線維化は認められなかった。一方、30 病日以降症例の多くで新旧の心筋梗塞を伴っていた。TN-C は炎症細胞浸潤や梗塞が存在する領域に一致して発現し、その強度は炎症細胞浸潤の程度と相関した管周囲に発現をみた。

## D . 考察

川崎病急性期に、TN-C は冠動脈病変部の炎症に伴って発現するが、壁構造が破壊され瘤形成が進行する時期には、炎症細胞浸潤部よりむしろ血管中膜に局在し、病期により異なる細胞によって産生され、また、病態修飾機能を示す可能性が示唆された。また、冠動脈瘤形成患者で、心筋組織にも炎症を伴い、その病変にも TN-C 発現を認めることが明らかになった。従って、血中 TNC 濃度は、冠動脈病変の程度のみならず、より広く病態の強さを反映するマーカーになることが示唆された。

## E . 結論

ヒト川崎病冠動脈瘤形成の急性期に、病変局所に病勢を反映して TNC が発現することが確認できた。

## F . 研究発表

### 1 . 論文発表

- 1) Harada M, Akimoto K, Otaka M, Sato K, Oda H, Otsuki M, Takahashi K, Kishiro M and Shimizu T. *Thrombolytic therapy in Kawasaki disease: a report of four cases. Pediatr Int.* 55: e111-5, 2013
- 2) Oharaseki T, Yokouchi Y, Yamada H, Mamada H, Muto S, Sadamoto K, Miura N, Ohno N, Saji T, Naoe S and Takahashi K. *The role of TNF-alpha in a murine model of Kawasaki disease arteritis induced with a Candida albicans cell wall polysaccharide. Mod Rheumatol.* 24: 120-8, 2014
- 3) Takahashi K, Oharaseki T and Yokouchi Y. *Update on etio and immunopathogenesis of Kawasaki disease. Curr Opin Rheumatol.* 26: 31-6, 2014
- 4) Takahashi K, Oharaseki T, Yokouchi Y, Naoe S and Saji T. *Kawasaki disease: basic and pathological findings. Clin Exp Nephrol.* 17: 690-3, 2013

- 5) Tobayama H, Takahashi K, Fukunaga H, Matsui K, Tanaka N, Harada M, Furukawa T, Oda H, Akimoto K, Kishiro M and Shimizu T. *Analysis of arterial function in adults with a history of Kawasaki disease*. *J Cardiol*. 61: 330-5, 2013

## 2. 学会発表

- 1) 横内幸、大原関利章、勝崎譲児、原田真菜、今中恭子、高橋啓. 急性期川崎病心筋炎におけるテネイシンCの発現. 第33回日本川崎病学会・学術集会、富山、2013年9月27日
- 2) 高橋啓、横内幸、大原関利章、勝崎譲児、原田真菜、今中恭子. 急性期川崎病冠状動脈炎におけるテネイシンCの発現. 第33回日本川崎病学会・学術集会、富山、2013年9月27日

## G. 知的所有権の取得状況

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他