

第二次審査（論文公開審査）結果の要旨

Candesartan Attenuates Vasculitis in a Mouse Model of Kawasaki Disease Induced by the *Candida albicans* Water-Soluble Fraction

カンデサルタンは、カンジダアルビカンス由来水溶性分画を用いた川崎病モデルマウスの血管炎を減衰させる

日本医科大学大学院医学研究科 小児・思春期医学分野
大学院生 松井 亮介

Journal of Nippon Medical School, volume 91, number 3, June 2024 掲載予定

川崎病は幼少期特有の血管炎であり、冠動脈病変を合併する。発症 10 日前後で冠動脈瘤が形成されるため、急性期の治療法の改善が課題である。川崎病モデルマウスにおいて、アンギオテンシン受容体拮抗薬 (ARB) の血管リモデリング抑制効果が認められたため、本研究では ARB の 1 つであるカンデサルタンの血管炎抑制効果を検討した。

週齢 5、オスの DBA/2 マウスをコントロール群、カンジダアルビカンス由来水溶性分画 (以下、CAWS) のみ投与群、CAWS+カンデサルタン投与群に分け、そのうちカンデサルタン投与群は投与量別に、0.125mg/kg 群、0.25mg/kg 群、0.50mg/kg 群、1.0mg/kg 群とした (それぞれ n=5)。川崎病モデルマウスは、CAWS 0.5mg を 5 日間連続で腹腔内注射することで作成した。各カンデサルタン投与群には 28 日間連続で経口内服させた。28 日後に心臓の摘出と血清を採取し、心臓は大動脈基部について HE 染色と免疫組織化学染色を行い、血清の炎症性サイトカインプロファイリングを行った。

検討の結果、HE 染色では CAWS 群はコントロール群と比較して有意に炎症細胞面積比が上昇しており ($p=0.0122$)、CAWS+カンデサルタン内服群は全ての投与量群で CAWS 群よりも有意に低下していた。免疫組織化学的検討では CAWS 群はコントロール群よりも有意にマクロファージ(mφ)が浸潤していた。非特異的に mφ を染色する MAC2 染色では、CAWS+カンデサルタン内服群は CAWS 群よりも有意に炎症を低下させた。M1 mφ 特異的 CD80 染色では、CAWS+カンデサルタン内服群は CAWS 群よりも有意に炎症を軽減させた。M2 mφ 特異的 CD206 染色では、CAWS+カンデサルタン内服群では 0.25mg/kg 群のみ有意に炎症を減衰させ、0.125mg/kg 群では有意差がみられなかった。TGFβ 染色では、CAWS+カンデサルタン内服群で CAWS 群よりも抑制されていた。血清サイトカインプロファイリングでは IL-6 と TNF-α で CAWS 群と CAWS+カンデサルタン内服群に有意差を認めた。

今研究ではカンデサルタンが臨床的用量で CAWS 血管炎を抑制することを、組織学的・免疫学的に確認することができた。M1 mφ は炎症性サイトカインを誘導し、M2 は抗炎症性サイトカインを誘導し組織修復に働く。今回 M2 は一部有意差が得られなかったが、CAWS 投与後 4 週間の急性期の評価であり、カンデサルタンの効果が弱かったかもしれない。TGFβ はマクロファージが組織線維化と血管リモデリングを促すサイトカインであり、TGFβ を抑制できたことは血管炎や冠動脈瘤の抑制につながると期待できる。

以上、カンデサルタンが将来的に川崎病治療の選択肢となる可能性が示されたことは非常に重要な知見と考えられる。

第二次審査では、ARB の中でカンデサルタンを選んだ理由について、カンデサルタン投与期間を 28 日とした理由について、成人冠動脈病変との関係について、実際の患者に御応用する計画について、CD44, CD206, MAC2 染色の間に齟齬がないかなどの質疑がなされ、いずれも適切な回答が得られた。以上より、本論文は学位論文として価値あるものと認定した。