

令和元年6月27日現在

機関番号：37104

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K09567

研究課題名(和文)特発性肺線維症の新規バイオマーカー；ペリオスチンの研究

研究課題名(英文)The study of periostin, a new biomarker of idiopathic pulmonary fibrosis

研究代表者

岡元 昌樹 (Masaki, Okamoto)

久留米大学・医学部・講師

研究者番号：50352133

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：我々は最初のペリオスチンが特発性肺線維症(IPF)の短期進行を予測するバイオマーカーであることを報告した。しかしながら、ペリオスチンは、IPF以外の様々な疾患において上昇するため、IPF特異的なバイオマーカーではなかった。我々は、ペリオスチンの単量体のみを検出する新規のELISAキットがIPFの呼吸機能低下の予測と診断に有効であることを証明した。我々は、全国20施設の多施設試験によって、単量体ペリオスチンがニンテダニブの治療効果を予測できるかどうかを解析中である。この試験は観察期間を終了し、2019年内にデータ解析を行う予定である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

特発性肺線維症に特異的なバイオマーカーである単量体ペリオスチンが、本症の増悪や抗線維化薬であるニンテダニブの治療効果を予測するバイオマーカーであることを証明することによって、個別化医療の実現に寄与する可能性がある。

研究成果の概要(英文)：We first reported that periostin is a potential prognostic biomarker for predicting the short-term progression of IPF patients in previous report. However, periostin is not a specific biomarker for IPF because it is upregulated in various diseases other than IPF. We found that new ELISA kit detecting monomeric form of periostin can be predict pulmonary function decline and diagnosis of IPF patients. We tried to prove that monomeric periostin can predict the therapeutic effect of nintedanib by multicenter study at 20 facilities nationwide. This study will completed the observation period and will be conducting data analysis within 2019.

研究分野：びまん性肺疾患

キーワード：特発性肺線維症 ペリオスチン バイオマーカー

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) 特発性肺線維症 (IPF)の診療の現状と課題～オーダーメイド医療の必要性～

特効薬がなかった特発性肺線維症 (IPF)において最近、新規の抗線維化剤が登場し、積極的な薬物療法が可能となった。

しかしこれらは高額な稀少医薬品 (オーファンドラッグ)であるため、真に治療導入が必要な患者を選択する「オーダーメイド医療」の必要性が高まった。そのため本症は、文部科学省が推進する「オーダーメイド医療実現化プロジェクト」の対象疾患にも含まれる。

・IPF で早期治療導入が必要な患者は、病勢が早期に悪化する「**Rapid decliner**」であり、早期治療を必要としない患者は、「安定型」である。

・そのため、「**Rapid decliner**」と「安定型」を見分ける「オーダーメイド治療のバイオマーカー」の研究が重要である。

(2) 我々の IPF の病態におけるペリオスチンの役割の研究

ペリオスチンは、細胞外マトリックス (ECM)蛋白であり、IPF の線維化に重要な線維芽細胞の **activator** でもある。我々は、下記の知見の証明により、ペリオスチンが IPF のオーダーメイド医療のバイオマーカーとなり得ることを示した (ERJ. 2011., Resp Inves. 2015.)。

・ペリオスチンは IPF の活動性線維化病変 (**fibroblastic foci**)のみに特異的に発現

・ELISA を樹立し、IPF における血清ペリオスチン高値を証明

・IPF の既存のバイオマーカーである **KL-6** にはない血清ペリオスチン値の下記の性能を証明

・呼吸機能の低下量、CT 上の蜂巢肺スコアの増加率との正相関

・全生存期間、無増悪生存期間の規定因子であること (図 2)

・以上より我々は、ペリオスチンが IPF の病状悪化や予後の予測バイオマーカーであることを証明し、「オーダーメイド医療のバイオマーカー」としての可能性を示した。

・我々はさらに他疾患の合併に影響されない、IPF 特異的な新規の ELISA システム (SS20A×SS19D)を世界で初めて構築した。

2. 研究の目的

我々は、ペリオスチンを IPF 初の「オーダーメイド治療のバイオマーカー」として確立するため、全国の施設で、IPF のバイオマーカー開発のためのコンソーシアムを設立し、IPF 特異的な単量体ペリオスチン ELISA システムを用いて、バイオマーカーとしての性能試験を行った。性能試験においては、(1) IPF 自然史における病勢悪化の予測因子であること、(2) 抗線維化剤；ニンテダニブのコンパニオン診断薬であることを目的とした。

3. 研究の方法

(1) IPF 特異的ペリオスチン ELISA キットを用いた大規模前向き性能試験のための全国コンソーシアムの設立

(2) 総ペリオスチン (SS18A×17B)、単量体ペリオスチン (SS20A×19D) (シノテスト株式会社、日本)ELISA キットを用いて、IPF、健常コントロールの血清ペリオスチン濃度を測定。

(3) 血清ペリオスチン値による IPF と健常コントロールの鑑別能を ROC 曲線にて解析。

(4) 血清ペリオスチン濃度による 6 か月間の努力肺活量 (FVC)、拡散能 (DLCO)低下の予測性能を測定

(5) 新たに研究コンソーシアムを設立し、ニンテダニブを投与された IPF (目標症例数 100 例)で単量体、総ペリオスチン濃度を測定し、12 か月間の努力肺活量 (FVC)、拡散能 (DLCO) 低下の予測性能を測定し、ニンテダニブの治療効果予測性能を解析する。

4 . 研究成果

対象症例は、IPF 60 例 (平均年齢 69.2±8.1 歳、男性 55 例)、健常コントロール 137 名であった。IPF の診断バイオマーカーとしての性能解析では、単量体ペリオスチンの **area under the curve (AUC) (0.958)**は、総ペリオスチン (**0.843**)や **LDH (0.898)**よりも良好であり、**KL-6 (0.948)**、サーファクタント蛋白 **D (SP-D) (0.953)**とほぼ同等であった (図 1)。次に、これらの IPF の増悪予測バイオマーカーとしての性能を解析したところ、単量体、総ペリオスチンは共に%VC、%DLCO の低下量との正相関しており、その相関係数は **KL-6、SP-D、LDH** よりも高かった (図 2)。これらの結果より我々は、肺線維症特異的な単量体ペリオスチン **ELISA** が、IPF の診断、増悪予測バイオマーカーとしての性能を有することを示した。

図 1. IPF の診断バイオマーカーの性能解析

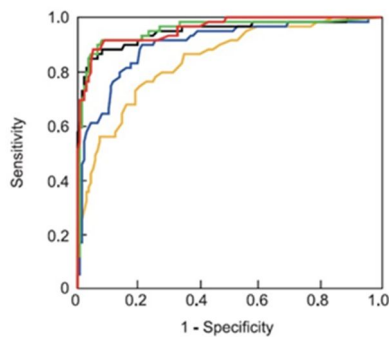
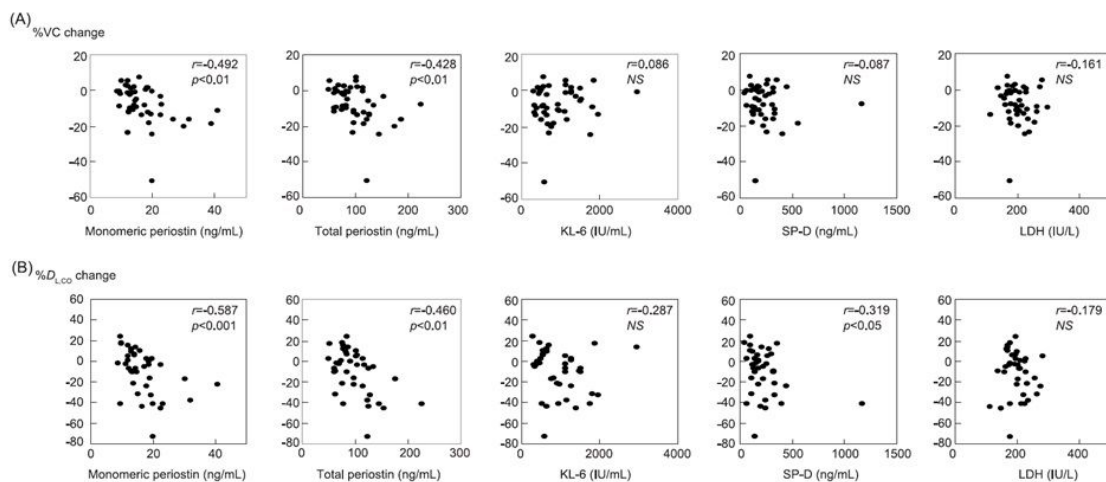


図 2. IPF の増悪予測バイオマーカーの性能解析



5 . 主な発表論文等 [雑誌論文] (計 2 件)

. **Okamoto M, Izuhara K, Ohta S, Ono J, Hoshino T. Ability of Periostin as a New Biomarker of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Adv Exp Med Biol. 2019; 1132: 79-87. (査**

読あり)

. Ohta S, Okamoto M, Fujimoto K, Sakamoto N, Takahashi K, Yamamoto H, Kushima H, Ishii H, Akasaka K, Ono J, Kamei A, Azuma Y, Matsumoto H, Yamaguchi Y, Aihara M, Johkoh T, Kawaguchi A, Ichiki M, Sagara H, Kadota JI, Hanaoka M, Hayashi SI, Kohno S, Hoshino T, Izuhara K; Consortium for Development of Diagnostics for Pulmonary Fibrosis Patients (CoDD-PF). The usefulness of monomeric periostin as a biomarker for idiopathic pulmonary fibrosis. *PLoS One*. 2017; 12: e0174547. (査読あり)

〔学会発表〕(計4件)

岡元 昌樹: ペリオスチンは、IPFの増悪の予測マーカーである。日本呼吸器学会第23回 **Pneumo Forum** 優秀賞発表。東京。2014年11月22日

岡元 昌樹: 特発性肺線維症の発症解明と診断の進歩—間質性肺炎とバイオマーカー—。東京。第55回日本呼吸器学会学術講演会シンポジウム。東京。2015年4月18日

岡元 昌樹、太田 昭一郎、小野 純也、川山 智隆、出原 賢治、星野 友昭: 肺線維症バイオマーカー開発コンソーシアム新規 **Periostin ELISA** システムを用いた肺線維症特異的バイオマーカーの探索研究。第57回日本呼吸器学会学術講演会・ミニシンポジウム。東京。2017年4月23日

岡元 昌樹: 診断 **UP TO DATE** ~よりの確な治療にむけて~びまん性肺疾患のバイオマーカー~。第81回日本呼吸器学会九州地方会秋季学術講演会シンポジウム。長崎。2018年10月5日

〔産業財産権〕

取得状況 (計1件)

名称: **Method for screening for a therapeutic agent for idiopathic interstitial pneumonia (P1US2-23, P1-80)**

Country: USA

発明者: **Kenji Izuhara, Shoichiro Ohta, Hiroshi Shiraishi, Hisamichi Aizawa, Tomoaki Hoshino, Masaki Okamoto**

Applicant: **Kenji Izuhara**

Application No.: **13/779,470**

Date of application: **2013/2/27**

Patent No.: **US 9,482,676 B2**

Date of Patent: **2016/11/1**

(1)研究分担者

研究分担者氏名: 星野 友昭

ローマ字氏名: (**Tomoaki Hoshino**)

所属研究機関名: 久留米大学

部局名: 医学部

職名: 教授

研究者番号 (8桁): **00261066**

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。