

令和 2 年 5 月 14 日現在

機関番号：24402

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K09622

研究課題名(和文)末梢気道の血管透過性から見たCOPDの増悪発症機序の解明と新規治療戦略の確立

研究課題名(英文)Elucidation of the mechanism of exacerbation of COPD based on vascular permeability in peripheral airways and establishment of new therapeutic strategies

研究代表者

金澤 博(KANAZAWA, HIROSHI)

大阪市立大学・大学院医学研究科・准教授

研究者番号：90332957

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：COPDの増悪は、患者のQOLや呼吸機能を低下させ、生命予後の悪化を引き起こす。従って、COPDの長期管理における増悪の予防、診断と適切な治療法の確立は、極めて重要な臨床的課題である。今回、我々は、COPDの増悪に関する病態論を世界に先駆けて確立し、ハイリスク群の抽出や早期診断に有効なバイオマーカーを同定した。そして、このバイオマーカーを用いて、COPDの増悪予防に有効な治療戦略を提唱するとともに、増悪の急性期の治療に関して論理的な指針を示した。さらに、大規模臨床試験においてCOPDの増悪抑制効果を示した薬剤の作用機序を微小血管透過性の観点から解明し、新規治療戦略の方向性を示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

COPDの増悪機序を細気道レベルにおける微小循環障害による血管透過性亢進の観点から解明し、現在のCOPD患者の長期管理における主要課題であるCOPDの増悪予防と管理のための論理的基盤を提供するもので学術的意義は高い。そして、増悪を起こしやすいフェノタイプの分別可能性という重要な臨床的進展が期待できる。今回の研究成果から、増悪を起こしやすい患者を鋭敏なバイオマーカーを用いて簡便に鑑別し、頻回の増悪や入院に至る前に介入を行うことで、COPDの予後が大きく改善されることが期待される。また、COPDの増悪の治療に関して、有効な論理的薬物療法のあり方が示され、医療経済的にも大きな貢献が期待される。

研究成果の概要(英文)：Exacerbation of COPD impairs a patient's quality of life and respiratory function, causing a worse prognosis. Therefore, prevention of exacerbations in the long-term management of COPD, and rapid diagnosis and establishment of appropriate treatment are extremely important clinical issues. In this study, we established the pathogenesis of COPD exacerbation, and identified biomarkers that are effective for high-risk group and early diagnosis. Using this biomarker, we proposed effective treatment strategies for the prevention of exacerbation of COPD, and provided a logical guideline for the selection, dosage, and duration of treatment for the acute phase of exacerbation. In addition, we elucidated the pharmacological mechanisms of several drugs that showed preventive effects of exacerbation of COPD in large-scale clinical trials from the viewpoint of microvascular permeability in the peripheral airways, and showed the direction of new therapeutic strategies.

研究分野：呼吸器内科学

キーワード：慢性閉塞性肺疾患 急性増悪 血管透過性 末梢気道

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

今日まで、慢性閉塞性肺疾患 (COPD) の増悪に関する詳細な病態は、明らかにされていない。つまり、増悪を起こしやすい患者群の選別、安定期 COPD 患者の増悪予防のために有効な薬剤選択、増悪の急性期～慢性期における治療指針の確立は、国内外の COPD 診療における最も重要な臨床課題であるとされているにもかかわらず、課題解決のための研究成果は極めて乏しい状況にある。そこで今回、我々は、増悪時に観察される COPD 患者の閉塞性障害の急性悪化の主たる責任部位であるとされている細気道病変を選択的に、かつ高い精度で評価可能な方法を用いて、当該課題に対する世界初の成果を発信することを目的に、本研究を計画した。

### 2. 研究の目的

COPD の増悪は、患者の QOL や呼吸機能を低下させ、生命予後の悪化を引き起こすとされている。従って、COPD の長期管理における増悪予防のための指針、並びに、増悪の迅速な診断と適切な治療法の確立は、COPD 診療上の極めて重要な課題である。そこで今回、COPD の増悪に関する病態論を世界に先駆けて確立し、ハイリスク群の抽出や早期診断に有効なバイオマーカーを同定する。そして、このバイオマーカーを用いて、COPD の増悪予防に有効な治療戦略を提唱するとともに、増悪の急性期の治療薬の選択と投与量・投与期間に関して論理的な指針を示す。さらに、大規模臨床試験の結果から、COPD の増悪抑制効果の可能性が提唱されている薬剤の作用機序を微小血管透過性の観点から解明し、我々の考案した病態論に根ざした新規治療薬の開発につなげることを本研究の目的とする。

### 3. 研究の方法

#### (1) 安定期 COPD 患者における気道微小血管透過性の定量

安定期 COPD 患者、非 COPD 喫煙者、非喫煙者の 3 群に対して、マイクロサンプリング法を用いて気道上皮被覆液 (epithelial lining fluid; ELF) を中枢気道と末梢気道から個別に採取し、次の計算式で微小血管透過性の指標を算定する (microvascular permeability index = albumin levels in ELF / albumin levels in serum)。さらに、この指標と安定期 COPD 患者の生理学的指標との関連性について検討する。

#### (2) 経過観察期間における COPD の増悪回数・重症度と微小血管透過性との関連性

今回の研究に登録された COPD 患者に対して、3 年間の経過観察期間中の増悪回数や重症度を記録し、個々の COPD 患者の微小血管透過性の指標との関連性を検討する。そして、この指標の増悪ハイリスク群選別のバイオマーカーとしての臨床的有用性を検討する。

#### (3) COPD 増悪時の微小血管透過性亢進とインフラマソーム活性化の検証

増悪時の細気道レベルでの微小血管透過性を安定期と比較することにより、COPD 増悪の病態における微小血管透過性の関与を検討する。また、インフラマソームの活性化により、微小血管透過性の亢進が誘導されるとの仮説を明らかにするために、気道上皮被覆液中の IL-1、IL-18 を測定する。

#### (4) COPD 治療薬の気道微小血管透過性に及ぼす作用

大規模臨床試験結果から、COPD 患者に対して増悪抑制効果が明らかにされている薬剤の投与前後で気道微小血管透過性を測定し、増悪抑制に対する薬理効果を検証する。

#### (5) Sub-clinical COPD 患者を対象とした気道微小血管透過性の定量

長期間の喫煙歴を有するものの呼吸機能検査所見からは COPD の診断基準を満たさない sub-clinical COPD 群に対して気道微小血管透過性を定量し、早期薬物治療を必要とする対象群の判別法を検討する。

### 4. 研究成果

(1) 我々の施設で考案したマイクロサンプリング法は、細径内視鏡を用いて中枢気道と末梢気道から個別に気道上皮被覆液を分離採取し、中枢気道と細気道レベルでの生化学的的特性の差の検証を可能とした優れた検体採取法である。この方法を用いて、安定期 COPD 患者における中枢及び末梢気道レベルでの微小血管透過性を定量化した (図 1)。

(2) 3 年間の経過観察期間における COPD 増悪の回数や重症度を反映するバイオマーカーとしての有用性を確立した。そして、COPD の増悪に関する独自の病態論を確立し、ハイリスク群の抽出や早期診断に対する微小血管透過性のバイオマーカーとしての有用性を明らかにした。さらに、この新規バイオマーカーを用いて、安定期 COPD 患者の増悪予防に有効な治療戦略を提唱した。同時に、COPD 増悪時の細気道レベルでの微小血管透過性を安定期と比較することにより、我々の COPD 増悪に関する病態論をさらに普遍的なものとした。

(3) 従来から臨床応用されてきた増悪急性期におけるステロイドの有効性を評価し、適切な投与量・投与期間に関して理論的な指針を示した。また、気道でのインフラマソーム活性化の観点から COPD 増悪時の微小血管透過性亢進を誘導する気道炎症の生化学的機序を明らかにし、新規治療戦略を構築した。

(4) 今日までの大規模臨床試験において COPD の増悪抑制効果を示した複数の薬剤の作用機序を微小血管透過性の観点から解明した。また、安定期の COPD 治療薬の気道微小血管透過性に及ぼす薬理作用を検討し、これらの薬剤の微小血管透過性抑制効果と増悪抑制効果の関連性を明らかにした。

(5) sub-clinical COPD 群を対象として気道微小血管透過性を定量化し、有症状群における気道微小血管透過性亢進を明らかにした (図 2)。

(6) 総括：細気道レベルに局在する病態生理学的異常を鋭敏に評価することが可能であるマイクロサンプリング法という独自の手法を用いて、COPD 増悪の病態論を明らかにした (図 3)。つまり、当研究では、マイクロサンプリング法を用いて、COPD の増悪機序を細気道レベルにおける微小循環障害による血管透過性亢進の観点から解明し、現在の COPD 患者の長期管理における主要課題である COPD 増悪の予防と管理のための論理的基盤を提供したのである。今日、気流閉塞の程度が軽度である軽症 COPD 患者の中にも頻回の増悪を経験する患者群が存在することが注目されており、このような臨床上の難解な課題の解決にもつながるものである。そして、今回の研究成果から、増悪を起こしやすい患者を鋭敏なバイオマーカーを用いて簡便に鑑別し、頻回の増悪や入院に至る前に介入を行うことで、COPD の予後が大きく改善されることが期待される。また、COPD の増悪の治療に関して、有効な論理的薬物療法のあり方が示され、医療経済的にも大きな貢献が期待される。

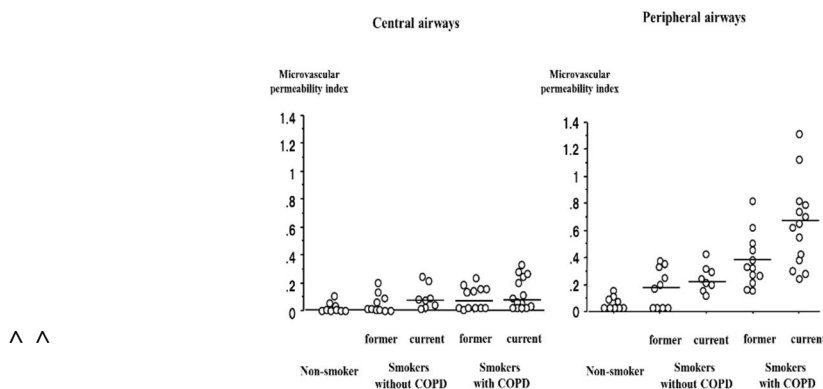


図 1 . 安定期 COPD 患者の中枢及び末梢気道における微小血管透過性

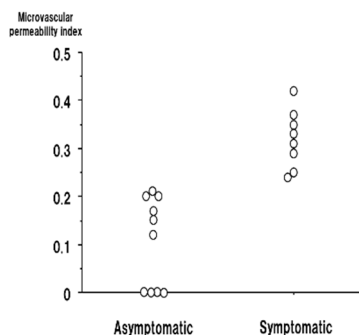


図 2 . 喫煙非 COPD 患者の末梢気道における微小血管透過性

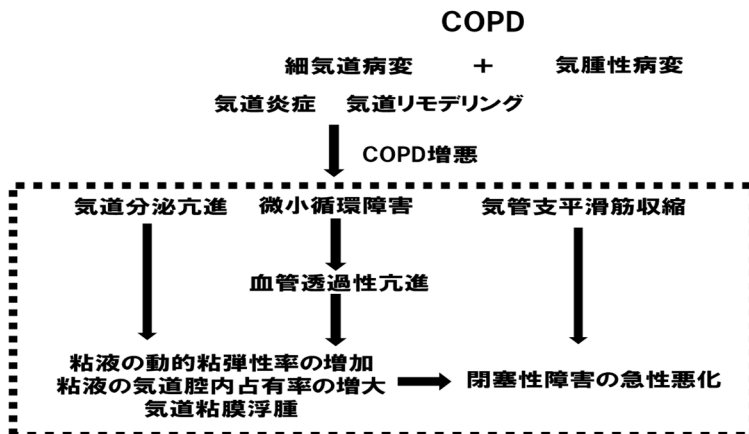


図 3 . COPD 増悪に関する病態

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

|   |                       |
|---|-----------------------|
| 1. 著者名<br>Kawamoto T, Kanazawa H, Tochino Y, Kawaguchi T.   | 4. 巻<br>141           |
| 2. 論文標題<br>Evaluation of the severity of small airways obstruction and alveolar destruction in chronic obstructive pulmonary disease.                           | 5. 発行年<br>2018年       |
| 3. 雑誌名<br>Respir Med  | 6. 最初と最後の頁<br>159-164 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>なし   | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難  | 国際共著<br>-             |
| 1. 著者名<br>Yamada K, Asai K, Okamoto A, Watanabe T, Kanazawa H, Ohata M, Ohsawa M, Hirata K.   | 4. 巻<br>11            |
| 2. 論文標題<br>Correlation between disease activity and serum ferritin in clinically amyopathic dermatomyositis with rapidly-progressive interstitial lung disease. | 5. 発行年<br>2018年       |
| 3. 雑誌名<br>BMC Res Notes   | 6. 最初と最後の頁<br>34-38   |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>なし   | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難  | 国際共著<br>-             |
| 1. 著者名<br>Kyomoto Y, Kanazawa H, Tochino Y, Watanabe T, Asai K, Kawaguchi T.  | 4. 巻<br>146           |
| 2. 論文標題<br>Possible role of airway microvascular permeability on airway obstruction in patients with chronic obstructive pulmonary disease.                     | 5. 発行年<br>2019年       |
| 3. 雑誌名<br>Respir Med  | 6. 最初と最後の頁<br>137-141 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>なし   | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難  | 国際共著<br>-             |
| 1. 著者名<br>Sugiyama Y, Asai K, Yamada K, Kureya Y, Ijiri N, Watanabe T, Kanazawa H, Hirata K.  | 4. 巻<br>2             |
| 2. 論文標題<br>Decreased levels of irisin, a skeletal muscle cell-derived myokine, are related to emphysema associated with chronic obstructive pulmonary disease   | 5. 発行年<br>2017年       |
| 3. 雑誌名<br>Int J Chron Obstruct Pulmon Dis   | 6. 最初と最後の頁<br>765-772 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>なし   | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスとしている（また、その予定である）   | 国際共著<br>-             |

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件）

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>川本珠貴, 金澤 博, 杉谷 新, 小島和也, 久保寛明, 吉田真也, 杉山由香里, 岡本敦子, 佐藤佳奈子, 井尻尚樹, 山田一宏, 渡辺徹也, 浅井一久, 棚野吉弘, 平田一人 |
| 2. 発表標題<br>COPD患者における血清heat shock protein濃度測定の臨床的意義   |
| 3. 学会等名<br>第58回 日本呼吸器学会   |
| 4. 発表年<br>2018年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>金澤 博                                 |
| 2. 発表標題<br>気道の老化反応から見た喘息とCOPDのオーバーラップ (ACO) の病態 |
| 3. 学会等名<br>第58回 日本呼吸器学会 (招待講演)                  |
| 4. 発表年<br>2018年                                 |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>杉山由香里, 浅井一久, 吉田真也, 京本陽行, 川本珠貴, 佐藤佳奈子, 呉家由子, 岡本敦子, 山田一宏, 吉井直子, 渡辺徹也, 宇治正人, 金澤 博, 平田一人 |
| 2. 発表標題<br>慢性閉塞性肺疾患 (COPD) におけるアイリシンの気腫化との関連  |
| 3. 学会等名<br>第57回 日本呼吸器学会学術講演会  |
| 4. 発表年<br>2017年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>吉井直子, 棚野吉弘, 吉田真也, 京本陽行, 川本珠貴, 杉山由香里, 佐藤佳奈子, 呉家由子, 岡本敦子, 山田一宏, 渡辺徹也, 宇治正人, 浅井一久, 木村達郎, 鴨井 博, 金澤 博, 平田一人 |
| 2. 発表標題<br>葉書アンケートによる大阪府下のインフルエンザ治療の実態調査結果  |
| 3. 学会等名<br>第57回 日本呼吸器学会学術講演会  |
| 4. 発表年<br>2017年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>川本珠貴, 渡辺徹也, 呉家由子, 杉山由香里, 佐藤佳奈子, 山田一宏, 吉井直子, 棚野吉弘, 浅井一久, 鴨井博, 金澤博, 平田一人 |
| 2. 発表標題<br>当院で施行した気管支サーモプラスティの検討  |
| 3. 学会等名<br>第66回 日本アレルギー学会学術大会   |
| 4. 発表年<br>2017年   |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

|  | 氏名<br>(ローマ字氏名)<br>(研究者番号) | 所属研究機関・部局・職<br>(機関番号) | 備考 |
|--|---------------------------|-----------------------|----|
|--|---------------------------|-----------------------|----|