

様 式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19（共通）

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書



令和 4 年 6 月 22 日現在

機関番号：37104

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2021

課題番号：20K17434

研究課題名（和文）ぜん息、COPD、ACOにおいて重症度や治療のバイオマーカー確立

研究課題名（英文）Establishment of biomarkers for severity and treatment in Asthma, COPD and ACO

研究代表者

加来 庸一郎（Kaku, Yoichiro）

久留米大学・医学部・助教

研究者番号：50569423

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000 円

研究成果の概要（和文）：肺胞M2様マクロファージがヒトぜん息、COPDやぜん息-COPDオーバーラップ（ACO）の鑑別可能なバイオマーカーになり得るかを検証することを目的とした。ぜん息とCOPDの肺組織においてCD68およびCD163陽性細胞が増加していた。おそらくぜん息とCOPDではそれぞれの病態の違いからM2様マクロファージの分布が異なっていると考えられ、これらが両疾患の鑑別に有用であると思われた。ただし、ACO患者からの肺組織を得ることができなかったために、ACOでの肺におけるCD68およびCD163陽性細胞の分布は不明のままであった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

気管支ぜん息および慢性閉塞性肺疾患患者は日本の人口の約10%を占めるとされ、申請者の研究はそれぞれの病態解明に寄与することでそれぞれの新たな検査法や治療法の開発に寄与すると考えられる。またそれぞれの合併病態患者の治療法の確立に貢献すると思われる。

研究成果の概要（英文）：The aim of this study was to be useful whether alveolar M2-like macrophages could be a distinguishable biomarker for asthma, COPD and Asthma-COPD overlap (ACO). The CD68 and CD163 positive cells were increased in lung tissues obtained from patients with severe asthma and COPD, when compared with healthy subjects. However, those cells proliferated the walls of small bronchi in asthma, but intra-alveolar in COPD. The distribution of M2-like macrophages was different in the lung between asthma and COPD, probably due to the difference in their pathogenesis. The findings were considered to be useful for differentiating between diseases. However, the distribution of CD68 and CD163 positive cells in the lungs still remained unclear in patients with ACO, because we could not obtain the lung tissues from patients with ACO.

研究分野：呼吸器内科

キーワード：気管支喘息 慢性閉塞性肺疾患 マクロファージ

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、研究者個人に帰属します。

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

気管支ぜん息（以下、ぜん息）は、自然経過やコントロール状況あるいは喫煙や大気汚染物質の暴露に伴い固定性気流閉塞を合併し、慢性閉塞性肺疾患（以下、COPD）に酷似したあるいはぜん息と COPD の合併病態 [asthma-COPD overlap (以下、ACO、)] に進展することが知られている。一方ぜん息、COPD および ACO を鑑別できるバイオマーカーは乏しい。申請者はわれわれの過去の研究結果からマクロファージがぜん息や COPD の病態関与に重要であると考えていた。

### 2. 研究の目的

肺胞 M2 様マクロファージがヒトぜん息、COPD や ACO の鑑別可能なバイオマーカーになり得るかを検証することを目的とした。

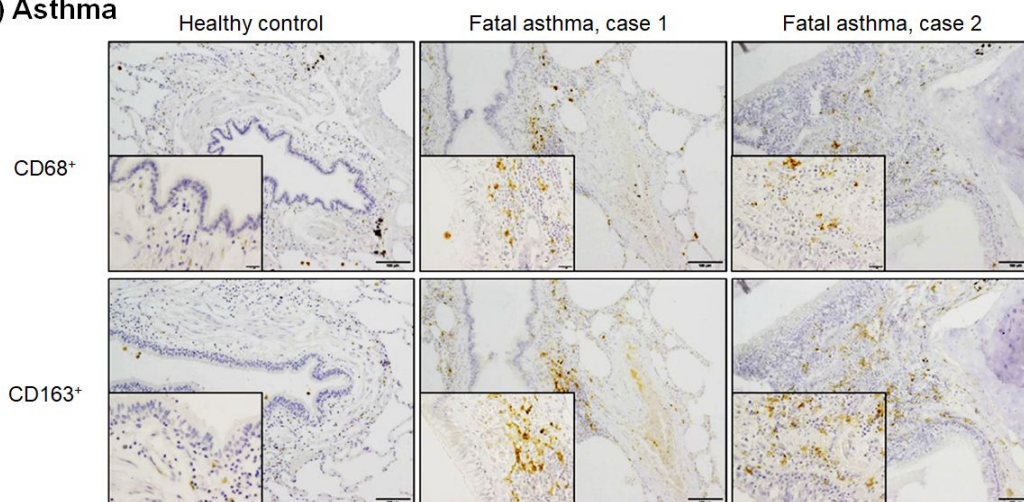
### 3. 研究の方法

誘発喀痰のマクロファージおよび M2 マクロファージ分画を、非喫煙および喫煙コントロール(非ぜん息かつ非 COPD 患者)、喫煙（現喫煙または過去喫煙）COPD 患者で気道過敏性陰性（純 COPD 患者）と気道過敏性陽性（ACO 様病態患者）で比較検討した。気道過敏性試験は吸入メタコリン（アセチルコリンを 2 倍希釈で 0.03 から 16mg/mL の濃度設定）を用いて、スパイロメトリーによる PC20 (provocative concentration causing a 20% fall in forced expiratory volume in 1 second) の測定を実施し、PC20<16mg/mL を気道過敏性陽性と判定した。

### 4. 研究成果

ぜん息と COPD の肺組織では、CD68 と CD163 陽性細胞の分布が異なることが解った。主に、ぜん

#### A) Asthma



#### B) COPD

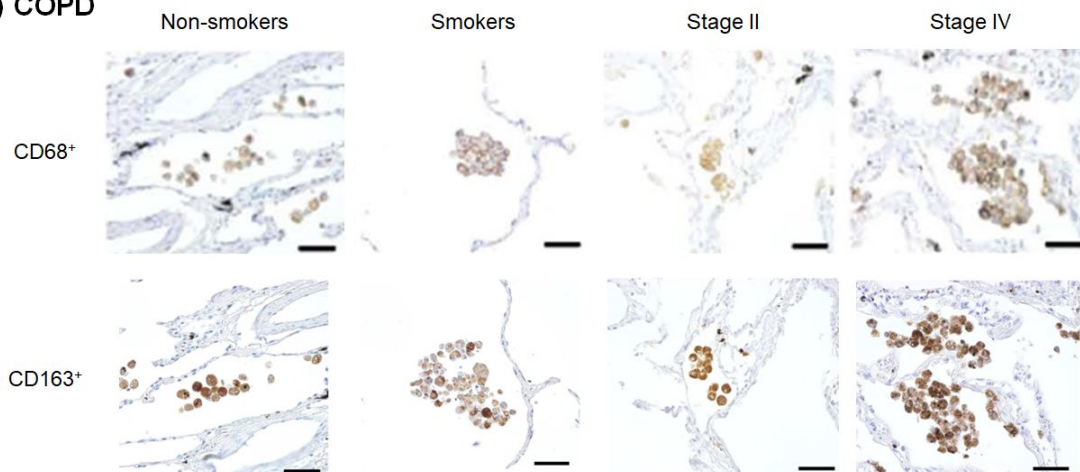
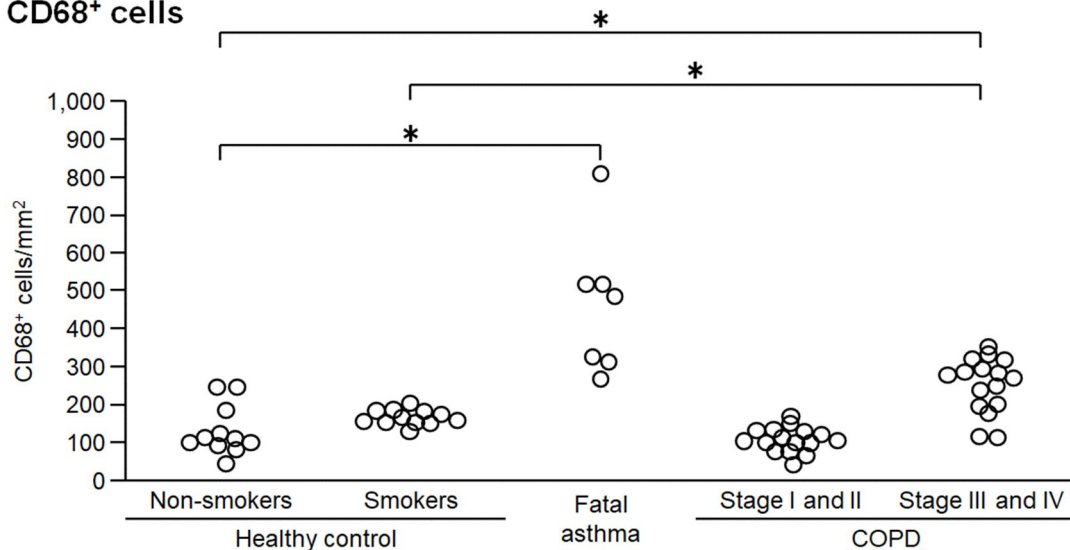


図1 健常人、A)ぜん息およびB)COPD 患者の肺組織における CD68 と CD163 陽性細胞  
息は、末梢気道壁に多く、COPD では肺胞内に多く分布している。

### A) CD68<sup>+</sup> cells



### B) CD163<sup>+</sup> cells

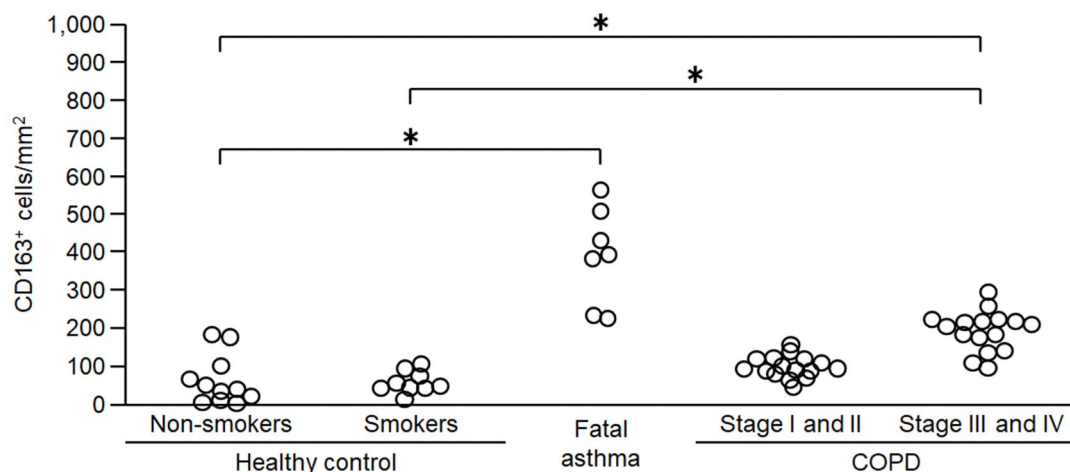


図2 健康人、ぜん息および COPD 患者の肺内の CD68 および CD163 陽性細胞数の比較

ぜん息において CD68 および CD163 陽性細胞が増加していた（図 2 A および 2 B）。COPD では臨床病期 III および IV において CD68 および CD163 陽性細胞が増加していた（図 2 A および 2 B）。

ぜん息患者もぜん息死患者の肺での検討であるためぜん息は重症であったと思われる。CD68 や CD163 陽性細胞はぜん息や COPD の重症化に関与している可能性が示唆された。おそらくぜん息と COPD ではそれぞれの病態の違いから M2 様マクロファージの分布が異なっていると考えられ、これらが両疾患の鑑別に有用であると思われる。ただし、ACO 患者からの肺組織を得ることができなかったために、ACO の肺における CD68 および CD163 陽性細胞の分布は不明のままで、鑑別に用いることができるかは今後の課題となった。また研究期間中にコロナウイルス感染症の流行のため、軽症あるいは中等症のぜん息や COPD あるいは ACO 患者の気道内（誘発喀痰中）の検討もできなかった。したがって今回の研究では肺胞内あるいは気道内の M2 様マクロファージがぜん息、COPD および ACO の病態にどのように関与しているかは明らかにすることができなかった。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6 . 研究組織

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

7 . 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------