

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 31 日現在

機関番号：15401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2015

課題番号：25860646

研究課題名(和文)特発性肺線維症急性増悪の人種差に着眼した病態解明と新規バイオマーカー開発

研究課題名(英文)Elucidating pathogenesis and developing novel biomarkers for idiopathic pulmonary fibrosis based on the ethnic difference

研究代表者

大下 慎一郎(Ohshimo, Shinichiro)

広島大学・大学病院・講師

研究者番号：50508132

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：本邦の指定難病の一つである特発性肺線維症には、急速に進行し短期間で死に至る急性増悪という病態がある。我々は日本人とドイツ人の特発性肺線維症患者群を解析し、急性増悪発症率に明らかな人種差があることを明らかにした。また、急性増悪発症には、TERT、Ang2といった特定の遺伝子多型が関与していることも明らかにした。さらに、GDF-15という発現タンパクが特発性肺線維症の診断・寿命予測に有用であることも証明した。

研究成果の概要(英文)：Idiopathic pulmonary fibrosis, one of the Intractable Diseases in Japan, shows an acute deterioration and a resultant death in a short period, which has been named as acute exacerbation. We analyzed the Japanese and German patients with idiopathic pulmonary fibrosis, and demonstrated a significant ethnic difference in the incidence of acute exacerbation between the cohorts. The single nucleotide polymorphisms in TERT and Ang2 genes were associated with the incidence of acute exacerbation. In addition, GDF-15 protein was a novel biomarker for the diagnosis and predicting survival in idiopathic pulmonary fibrosis.

研究分野：間質性肺炎急性増悪に伴う急性呼吸不全の病態解明および新規治療法開発

キーワード：間質性肺炎 特発性肺線維症 急性呼吸不全 急性増悪 バイオマーカー 人種差

1. 研究開始当初の背景

本邦の指定難病の一つである特発性肺線維症には、急速に進行し短期間で死に至る急性増悪という病態がある。本疾患の発症メカニズムはいまだ明らかにされておらず、有効な治療法も極めて限られている。このため、本疾患の病態解明・新規治療法確立は極めて重要性が高い。

近年の報告により、特発性肺線維症急性増悪には人種差があり、欧米人に比較し日本人に好発する可能性が示唆されているが、いまだ明確なデータは存在しない。

2. 研究の目的

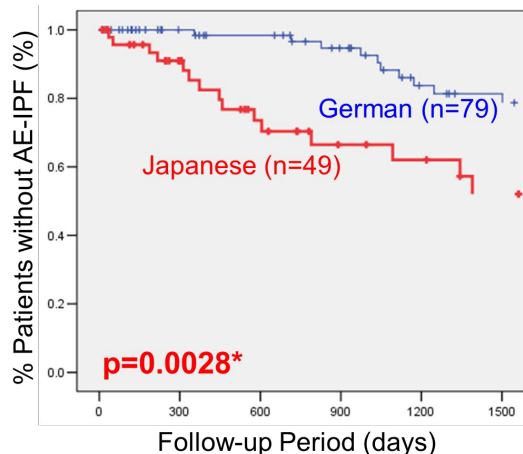
- (1) まず、特発性肺線維症急性増悪に人種差があるか否かを統計学的に検証する。
- (2) 次に、人種差があるのであれば、その原因となっている遺伝子・発現タンパク、臨床背景、その他の因子について解明する。
- (3) 病態を反映するバイオマーカーを開発するとともに、新規治療標的を同定する。

3. 研究の方法

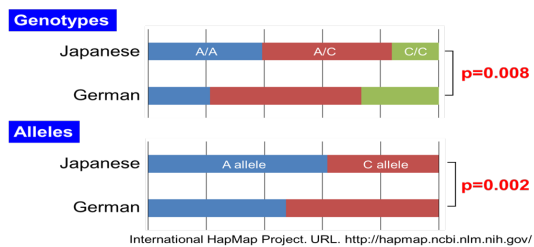
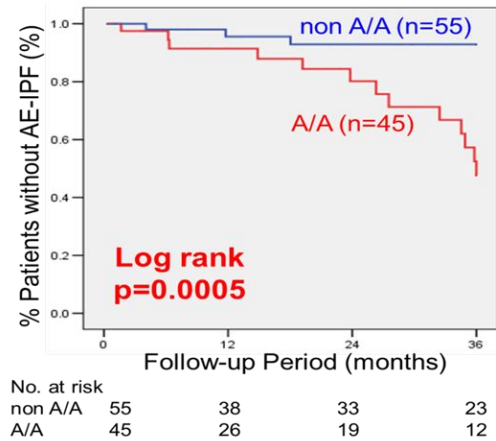
- (1) すでに収集しデータベース化している日本・ドイツの特発性肺線維症患者の、現在までの急性増悪発症率・死亡率を調査し、人種間で有意差がないかを検討する。
- (2) これまでに行った間質性肺炎のマイクロアレイ解析により、新規バイオマーカー・治療標的の候補を複数同定してきた。上記の日本・ドイツ患者群で凍結保存してある血清・ゲノム・肺組織を用いてこれらの候補因子の発現濃度を測定し、急性増悪発症率・呼吸機能障害・寿命との相関を解析する。
- (3) 臨床応用へ向け、細胞・動物実験により上記(2)で同定した候補因子の基礎的検討を行う。

4. 研究成果

(1) 日本人患者 49 名、ドイツ人患者 79 名を対象として解析した。特発性肺線維症急性増悪の年間発症率は、日本人では 13.5%であったのに対し、ドイツ人では 5.3%であった。下図のように、カプランマイヤー解析では、日本人における急性増悪発症率がドイツ人に比べ有意に高値であった ($p=0.0028$)。年齢・性別・喫煙歴・呼吸機能で補正した多変量解析においても、日本人はドイツ人に比べ急性増悪を発症する危険が 5.24 倍高いことを証明した。



(2) 特発性肺線維症急性増悪の発症に関する遺伝子変異として、テロメラーゼ逆転写酵素 (TERT), アンジオポイエチン 2 (Ang2) が関与していることを突き止めた。下図のように TERT 遺伝子多型に A/A 型を有する人は、A/A 型でない人に比べて高頻度に急性増悪を来した ($p=0.0005$)。さらに、この遺伝子多型はドイツ人に比べ日本人に多い遺伝子多型であることも明らかになった。年齢・性別・喫煙歴で補正した多変量解析でも、TERT 遺伝子多型は急性増悪を 30 倍発症しやすくさせる因子であることを証明した。



Ang2 遺伝子についても同様に、C/C 型の遺伝子変異を有する人は、C/C 型でない人に比べ高率に急性増悪を来することが明らかになった。年齢・性別・喫煙歴で補正した多変量解析においても、C/C 型変異は急性増悪を 3 倍発症しやすくさせる因子であることを証明した。

さらに、増殖分化因子-15 (GDF-15) というタンパクは特発性肺線維症患者の血中に高発現しており、極めて強力な疾患感受性因子であることを突き止めた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 9 件)

1. Ohshimo S, Sadamori T, Tanigawa K. Innovation in Respiratory Sound Analysis. Ann Intern Med (査読有) 2016;164:638-639.

2. Kyo M, Ohshimo S, Shime N. Exploring causative pathology is essential for validating harmful effects of late intubation. Crit Care Med (査読有) 2016 (in press).
 3. Bonella F, Long X, Ohshimo S (他 5 名, 3 番目) MUC1 gene polymorphisms are associated with serum KL-6 levels and pulmonary dysfunction in pulmonary alveolar proteinosis. Orphanet J Rare Dis (査読有) 2016;11:48.
 4. Itai J, Ohshimo S, Kida Y (他 8 名, 2 番目). A pilot study: a combined therapy using polymyxin-B hemoperfusion and extracorporeal membrane oxygenation for acute exacerbation of interstitial pneumonia. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis (査読有) 2015;31:343-349.
 5. Horimasu Y, Ohshimo S, Bonella F (他 6 名, 2 番目). MUC5B promoter polymorphism in Japanese patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Respirology (査読有) 2015; 20:439-444.
 6. Ohshimo S, Ishikawa N, Horimasu Y (他 7 名, 1 番目). Baseline KL-6 predicts increased risk for acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. Respir Med (査読有) 2014;108:1031-1039.
 7. Horimasu Y, Hattori N, Ohshimo S (他 6 名, 6 番目). Differences in serum SP-D levels between German and Japanese subjects are associated with SFTPD gene polymorphisms. BMC Med Genet (査読有) 2014;15:4.
 8. Bonella F, Ohshimo S, Miaotian C (他 3 名, 2 番目). Serum KL-6 is a predictor of outcome in pulmonary alveolar proteinosis. Orphanet J Rare Dis (査読有) 2013; 8: 53.
- [学会発表](計 9 3 件)
1. Ohshimo S, Yamaoka C, Horimasu Y (他 10 名). Comparative analysis of multiple gene polymorphisms for acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. European Respiratory Society International Congress 2015. 2015 年 9 月 26-30 日. Amsterdam, Netherlands.
 2. Ohshimo S, Kida Y, Ota K (他 7 名). Benefit of veno-venous ECMO in patients with acute exacerbation of interstitial pneumonia. Asia-Pacific ELSO 2015, 2015 年 7 月 17-19 日, 京都.
 3. 大下慎一郎, 木田佳子, 太田浩平 (他 17 名). 日本人の間質性肺炎急性増悪症例における体外式膜型人工肺 (ECMO) の有用性. 第 37 回日本呼吸療法医学会総会. 2015 年 7 月 17-18 日. 京都.
 4. 大下慎一郎. ARDS の疫学: 患者の生命予後は改善されたのか? 第 37 回日本呼吸療法医学会総会(シンポジウム). 2015 年 7 月 17-18 日. 京都.
 5. Ohshimo S, Hamai K, Bonella F (他 13 名). Growth differentiation factor-15 (GDF-15) as prognostic factor in Caucasians with idiopathic pulmonary fibrosis. American Thoracic Society International Conference 2015, 2015 年 5 月 17-20 日, Denver, Colorado, USA.
 6. Ohshimo S, Hamai K, Bonella F (他 13 名). Growth differentiation factor-15 (GDF-15) as prognostic factor in Caucasians with idiopathic pulmonary fibrosis. 第 55 回日本呼吸器学会学術講演会. 2015 年 4 月 17-19 日, 東京.
 7. 大下慎一郎. ECMO を成功させるためには:ECMO 有効活用へ向けた当院の取り組み. 第 42 回日本集中治療医学会学術集会(シンポジウム). 2015 年 2 月 9-11 日. 東京.
 8. Ohshimo S, Horimasu Y, Bonella F (他 12 名). GAP Index as a predictor of acute exacerbation in idiopathic pulmonary fibrosis. The 3rd combined WASOG and BAL Meeting. 2014 年 10 月 8-11 日. Ephesus, Turkey. (Best Presentation Award 受賞)
 9. Ohshimo S, Horimasu Y, Bonella F (他 11 名). Angiotensin-2 Gene Polymorphism as Prognostic Factor in Caucasians with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. European Respiratory Society International Congress 2014. 2014 年 9 月 6-10 日. Munich, Germany.

10. Ohshimo S. Potential value of KL-6 in various interstitial lung diseases. European Respiratory Society International Congress 2014 (シンポジウム). 2014年9月6-10日. Munich, Germany.
11. 大下慎一郎, 太田浩平, 板井純治 (他14名). ARDSに対する換気様式の選択: 高頻度振幅換気(HFOV)が有効なARDS患者をいかに選択するか. 第36回日本呼吸療法医学会学術総会. 2014年7月19-20日. 秋田.
12. 大下慎一郎, 太田浩平, 木田佳子 (他17名). ECMO プロジェクト教育講演: VV-ECMO 管理中に腸腰筋出血をきたした急性呼吸不全の一例. 第36回日本呼吸療法医学会学術総会. 2014年7月19-20日. 秋田.
13. Ohshimo S, Ishikawa N, Horimasu Y (他8名). Impact of Ethnic Difference and TERT Gene Polymorphisms in the Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. American Thoracic Society International Conference 2014. 2014年5月16-21日. San Diego, California, USA.
14. 大下慎一郎, 堀益 靖, 太田浩平 (他10名). 急性呼吸不全におけるWearable-ECMO 開発への取り組み. 第54回日本呼吸器学会学術講演会. 2014年4月25-27日. 大阪.
15. 大下慎一郎. 若手医師に役立つ実践講座「呼吸管理のスタンダードから」: 人工呼吸管理の羅針盤~ ゴールデンスタンダードを求めて~ 新しいモニタリングシステム・画像・血清マーカー. 第54回日本呼吸器学会学術講演会 (シンポジウム). 2014年4月25-27日. 大阪.
16. 大下慎一郎. 若者への留学の奨め-留学体験報告: ドイツ人とともに生活して見えてきたもの. 第54回日本呼吸器学会学術講演会 (特別講演). 2014年4月25-27日. 大阪.
17. 大下慎一郎. ECMO を用いた重症呼吸不全治療における当院の取り組み. 第41回日本集中治療医学会学術集会 (シンポジウム). 2014年2月27日~3月1日. 京都.
18. Ohshimo S, Ishikawa N, Horimasu Y (他5名). Ethnic difference and serum KL-6 as predictors for acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. 18th Congress of the Asia-Pacific Respiratory Medicine. 2013年11月11-14日. 横浜.
19. Ohshimo S, Horimasu Y, Bonella F (他10名). MUC1 gene polymorphisms are associated with serum KL-6 levels and pulmonary dysfunction in pulmonary alveolar proteinosis. European

Respiratory Society Annual Congress 2013. 2013年9月7-11日. Barcelona, Spain.

20. 大下慎一郎, 石川暢久, 堀益 靖 (他9名). 特発性肺線維症急性増悪の発症予測マーカーに関する検討. 第4回びまん性肺疾患バイオマーカー研究会. 2013年8月23日. 東京.
21. 大下慎一郎, 太田浩平, 木田佳子 (他15名). 重症呼吸不全における体外式膜型人工肺(ECMO)の有効性・予後に関する検討. 第35回日本呼吸療法医学会学術総会. 2013年7月20-21日. 東京.
22. Ohshimo S, Ishikawa N, Horimasu Y (他8名). Ethnic difference in the incidence of acute exacerbation in idiopathic pulmonary fibrosis. American Thoracic Society International Conference 2013. 2013年5月17-22日. Philadelphia, Pennsylvania, USA.
23. 大下慎一郎, Francesco Bonella, 堀益 靖 (他8名). ヨーロッパ人の特発性肺線維症患者における予後因子としてのKL-6の有用性. 第53回日本呼吸器学会学術講演会. 2013年4月19-21日. 東京.

〔産業財産権〕
出願状況 (計1件)

名称: 信号処理装置及び方法, 並びにコンピュータプログラム及び記録媒体
発明者: 谷川攻一, 大下慎一郎, 貞森拓磨, 他4名
権利者: 広島大学, パイオニア株式会社
種類: PCT 出願
番号: PCT 出願番号 PCT/JP2013/079127
出願年月日: 平成25年10月28日
国内外の別: 国内及び国外

取得状況 (計0件)

〔その他〕
ホームページ等
<http://seeds.office.hiroshima-u.ac.jp/profile/ja.f23e0a6f20b1dcf6520e17560c007669.html>
<http://www.hiroshima-u.ac.jp/news/show/id/25133>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

大下 慎一郎 (OHSHIMO SHINICHIRO)
広島大学病院・講師
研究者番号: 50508132