

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 26 日現在

機関番号：37104

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2014

課題番号：25860663

研究課題名(和文) 間質性肺炎と薬剤性肺障害における新規バイオマーカーの開発

研究課題名(英文) Development of new biomarker of interstitial pneumonia and drug-induced lung disease

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) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：研究目的：間質性肺疾患、薬剤性肺障害の新規バイオマーカーを開発すること  
研究成果：細胞外マトリックス蛋白であるペリオスチンが、間質性肺障害の新規血清バイオマーカーであることを証明した。具体的には、血清ペリオスチンは、間質性肺障害の診断マーカーとして高い感度、特異度を有することをROC解析で証明した。さらに、間質性肺障害の呼吸機能の低下や予後の予測バイオマーカーであることを統計学的に証明した。

研究成果の概要(英文)：Proposal: Development of new biomarker of interstitial lung disease and drug-induced lung disease.

Result: We showed that periostin as extracellular matrix protein was new serum biomarker of interstitial lung disease. Specifically, we showed that serum periostin level had high sensitivity and specificity as a diagnostic biomarker using ROC analysis. Moreover, we showed that periostin was predictor of decline of pulmonary function and survival by statistical analysis.

研究分野：呼吸器内科

キーワード：ペリオスチン 間質性肺炎 バイオマーカー

## 1. 研究開始当初の背景

### (1) 間質性肺炎に特異的なバイオマーカーの必要性

間質性肺炎及び薬剤性肺障害のバイオマーカーは現在のところ KL-6, SP-A, SP-D 以外になく、疾患特異性が乏しい。特発性間質性肺炎の診断において重要である外科的肺生検は、診断の正確性については高いが、被検者にとって大きな侵襲を伴うため、検査に伴う危険性が高く、また広く一般的に施行できないという欠点を持っている。このため、病理組織検査の結果をより正確に反映し、被検者にとって侵襲の少ない検査方法が望まれる。また、薬剤性肺障害の原因としては抗がん剤、漢方薬や健康食品が多く、しばしば社会問題となっている。本研究では、間質性肺炎などの炎症性肺疾患の診断と治療適応判別のために必要な細胞外マトリクス蛋白の Periostin を含む新規バイオマーカーの開発のための基盤的研究を行う。

### (2) 細胞外マトリクス蛋白 Periostin は間質性肺炎の新規のバイオマーカー

細胞外マトリクス蛋白 Periostin は IL-13 で誘導され線維化に関与している。最近、申請者は Periostin の新規 ELISA 法や免疫染色法を樹立した。Periostin は間質性肺炎の新規のバイオマーカーになる可能性を報告した (Okamoto, European Respiratory Journal 2011)。また Pendorin は肺のリモデリングに関与し、喘息患者での血清中に増加することを申請者らは報告した (Nakao, J Immunology 2008)。最近、Periostin は難治性気管支喘息患者における IL-13 抗体 Lebrikizumab 投与時の新規バイオマーカーとして注目を浴びている (Corren, NEJM 2011)。

## 2. 研究の目的

本研究では、ペリオスチンに関して、新規のバイオマーカー検討を行う。

## 3. 研究の方法

**新規バイオマーカーの検索を蛋白及び遺伝子解析法を用いて行う。**

## 対象

間質性肺炎の診断基準は、ガイドラインに従う。

薬剤性肺障害については、「薬剤性肺障害の評価，治療についてのガイドライン」に従う。薬剤の種類は問わない。

間質性肺炎患者については、保存血清で血清ペリオスチン濃度を測定し、HRCT 画像診断、KL-6、LDH 測定、呼吸機能検査 (%VC, %D<sub>LCO</sub>) は、約 6 ヶ月毎に行った。

統計解析を行い、血清ペリオスチン濃度と他の病勢マーカーとの相関、予後規定因子としての解析を行った。

予後解析については、overall survival (OS)、time-to-event (TTE) の規定因子を log-rank test、HRCT スコアとの相関の解析をスペアマン順位相関係数にて行った。HRCT スコアは、線維化スコア (牽引性気管支拡張像 [TBE] を有する異常影、網状影、蜂巣肺の面積 (%) の総和)、炎症スコア (TBE を有さない異常影の面積 (%) の総和)、トータルスコア (線維化スコア + 炎症スコア)、3 段階の TBE グレードを設定した。TTE のイベントは、死亡、10% 以上の VC 低下、急性増悪とした。

## 4. 研究成果

IPF 29 例を解析し、平均観察期間は、1035.2 日間 (Range; 112-1800 日間) であった。

血清ペリオスチン値は、6 か月間の蜂巣肺の増加と有意な相関があった ( $P < 0.05$ )。血清ペリオスチン値と血清 KL-6、LDH 値の相関はなかった。Log-rank test の結果、血清ペリオスチン値は OS、TTE の有意な規定因子であることを証明した ( $P < 0.01$ )。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 6 件)

1. 岡元 昌樹, 中尾 栄男, 星野 友昭. ペリオスチンと間質性肺炎. 呼吸器内科 2015; 27  
査読なし

2. Tajiri M, Okamoto M, Fujimoto K, Johkoh T, Ono J, Tominaga M, Azuma K, Kawayama T, Ohta S, Izuhara K, Hoshino T. Serum level of periostin can predict long-term outcome of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Investig* 2015; 53: 73-81.  
査読あり
3. Takenaka S, Kawayama T, Imaoka H, Sakazaki Y, Oda H, Kaku Y, Matsuoka M, Okamoto M, Kato S, Yamada K, Hoshino T. The progression of comorbidity in IL-18 transgenic chronic obstructive pulmonary disease mice model. *BBRC* 2014; 445: 597-601.  
査読あり
4. Oda H, Kawayama T, Imaoka H, Sakazaki Y, Kaku Y, Okamoto M, Kitasato Y, Edakuni N, Takenaka S, Yoshida M, Iwanaga T, Kato S, O'Byrne PM, Hoshino T. Interleukin-18 expression, CD8+ T cells, and eosinophils in lungs of nonsmokers with fatal asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014; 112: 23-28.  
査読あり
5. 岡元 昌樹, 星野 友昭. 特集「間質性肺炎とアレルギー」各論 特発性間質性肺炎とサイトカイン. *アレルギーの臨床* 2013; 33: 17-22.  
査読なし
6. Sawada M, Kawayama T, Imaoka H, Sakazaki Y, Oda H, Takenaka S, Kaku Y, Azuma K, Tajiri, M, Edakuni N, Okamoto M, Kato S, Hoshino T. IL-18 induces airway hyperresponsiveness and pulmonary inflammation via CD4+ T cell and IL-13. *PLoS One* 8: e54623, 2013.  
査読あり

〔学会発表〕(計3件)

1. Morihito Tajiri, Masaki Okamoto, Kiminori Fujimoto, Takeshi Johkoh, Junya Ono, Shinjiro Kaieda, Koichi Azuma, Tomotaka Kawayama, Shoichiro Ohta, Kenji Izuhara, and Tomoaki Hoshino. Periostin, a matrix protein, is a novel biomarker for idiopathic interstitial pneumonias. European respiratory society annual congress, 6-10-Sep-2015, Internationales Congress Center (München, Germany)
2. 岡元 昌樹, 藤本 公則, 上甲 剛, 田尻 守拓, 小野 純也, 太田 昭一郎, 出原 賢治, 星野 友昭. 血清ペリオスチン値は、IPFの長期予後因子である。第54回日本呼吸器学会学術講演会, 2014年4月27日, 東京国際フォーラム (東京都)
3. 岡元 昌樹, 藤本 公則, 上甲 剛, 田尻 守拓, 小野 純也, 太田 昭一郎, 出原 賢治, 星野 友昭. 特発性肺線維症の新規血清バイオマーカーの解析。第111回日本内科学会講演会, 2014年4月11日, 東京国際フォーラム (東京都)

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計2件)

**日本**

名称：ペリオスチン測定 of 正確性の改善方法 (189)

出願番号：特願 2010-200564

出願日：2010/09/08

**海外**

名称：特発性間質性肺炎の検出方法 (P1US2-23、P1-80)

国：アメリカ

出願番号：13/779,470

出願日：2013/2/27

取得状況（計6件）

## 日本

名称：非特発性間質性肺炎の治療薬のス  
クリーニング方法（158）

出願番号：特願 2008-324484

出願日：2008/12/19

登録番号：第 5632994 号

登録日：2014/10/24

名称：特発性間質性肺炎の検査方法  
（P1JP1-32，P1-80）

出願番号：特願 2010-51594

出願日：2015/3/27

登録番号：第 5717178 号

## 海外

名称：特発性間質性肺炎の検査方法  
（P1DE1-4，P1-80）

国：ドイツ

出願番号：EP09758451.0

出願日：2008/06/05

登録番号：2295599

登録日：2013/07/31

名称：特発性間質性肺炎の検査方法  
（P1FR1-4，P1-80）

国：フランス

出願番号：EP09758451.0

出願日：2008/06/05

登録番号：2295599

登録日：2013/07/31

名称：特発性間質性肺炎の検査方法  
（P1GB1-3，P1-80）

国：イギリス

出願番号：EP09758451.0

出願日：2008/06/05

登録番号：2295599

登録日：2013/07/31

名称：特発性間質性肺炎の検出方法  
（P1US1-23）

国：アメリカ

出願番号：12/995,769

出願日：2009/06/03

登録番号：8420310

登録日：2013/04/16

〔その他〕 なし

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

久留米大学内科学講座呼吸器・神経・膠  
原病内科部門，講師  
岡元 昌樹（Masaki Okamoto）  
研究者番号：50352133

### (1) 研究分担者

久留米大学内科学講座呼吸器・神  
経・膠原病内科部門，主任教授  
星野 友昭 Tomoaki Hoshino）  
研究者番号：00261066

### (3) 連携研究者

（ ）

研究者番号：