

平成 29 年 6 月 9 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26461151

研究課題名(和文)CT所見、バイオマーカーから見た気管支喘息における上下気道の連関

研究課題名(英文)Cross-talk between upper and lower airway involvement assessed by CT imaging and biomarkers in asthmatic subjects

研究代表者

今野 哲 (Konno, Satoshi)

北海道大学・医学研究科・准教授

研究者番号：20399835

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：喫煙者、COPD患者を含む気管支喘息患者206名において、呼吸機能、好酸球性炎症、副鼻腔炎スコアと関連する血中、喀痰中のバイオマーカーを探索した。特に、非喫煙者と喫煙者に分類し、それぞれの関連を検討した。その中で、血清periostinは、喫煙歴に関わらず、好酸球性炎症と正の相関を認めた。よってperiostinは、喫煙者の多い本邦において、実臨床に応用可能な有用なバイオマーカーであると考えられた。

研究成果の概要(英文)：This study was aimed aim to evaluate the effect of smoking on the relationship between sinus involvement and asthma-related indices. Results from this study showed that sinusitis and asthma are expressions of a common process characterized by intense Th2-related inflammation, regardless of smoking status. However, such Th2-related inflammation may be linked with fixed airflow limitation only in non-smoking asthmatics.

研究分野：呼吸器内科学

キーワード：気管支喘息

1. 研究開始当初の背景

気管支喘息の難治化要因として、副鼻腔炎・鼻茸が知られており、上気道と下気道病変の関連が注目されている。しかし、呼吸器内科の立場より両疾患の関連に着目した際には、上気道病変は、問診等での評価にとどまることが多く、特に CT による客観的評価に基づいた検討や、共通のバイオマーカーの探索に主眼を置いた検討は少ない。また、大規模な前向き登録研究により両病態の関連を詳細に検討した報告はなく、両病態を結びつける分子生物学的研究は少ない。

2. 研究の目的

本研究は、主に、当科で展開中である「北海道難治性喘息コホート研究」に登録された気管支喘息患者を対象に、上・下気道の画像所見を客観的に評価し、両者の連関を検討することにある。加えて、血液・喀痰中のバイオマーカーを測定し、両病変の連関を説明しうる分子を同定することを目的とする。特に、現存する種々の治療下でもコントロールが不良である、いわゆる難治性喘息患者における検討により、気管支喘息の難治化因子、新たな治療ターゲットの同定に向けた基礎的データの確立につながる。

これまで上・下気道、特に副鼻腔・鼻茸病変と気管支喘息との連関に関する報告は多数存在するが、特に、気管支喘息を主眼においた研究においては、上気道病変の評価は、問診等のみで評価されることが多い。しかし、本研究では、呼吸器内科医である本研究代表者・分担者が主導となり、当院耳鼻咽喉科・頭頸部外科医の協力を得、上・下気道いずれも、CT による客観的評価可能であり、また、一部の患者においては、上気道の洗浄液中、病理検体での検討も予定している。気管支喘息においては、固定性気流閉塞の指標である一秒率、一秒量のみならず、当該施設が開発に携わってきた 3 次元気道解析ソフトを用い、

中枢気管支のみならず、3 次～6 次の気管支分枝における気道壁面積、気道内腔面積の評価をおこない、上気道病変との関連についての検討が可能である。

3. 研究の方法

下気道病変については、北海道難治性喘息コホート研究に登録された気管支喘息患者を対象に、3 次元気道解析ソフトウェアを用い、気道壁、気道内腔の客観的評価を開始する。具体的には、当科が AZE 社と共同開発したソフトウェアの利点を活かし、3 次から 6 次分枝の気道リモデリングを分岐ごとに個別に評価する。同時に現在世界的に広く使用されている VIDA 社のソフトウェアを用いて同一患者の気道病変を評価し、二つのソフトウェアによる評価を比較することも可能である。上気道病変については、副鼻腔陰影の重症度を表わす指標として広く利用されている Lund-Mackay CT scoring system (LMS) を用い、同気管支喘息患者全員に対しその評価を開始する。LMS スコアの評価においては、北海道大学大学院医学研究科耳鼻咽喉科・頭頸部外科分野の中丸裕爾講師らとの共同研究が展開している。

4. 研究成果

喫煙者、COPD 患者を含む気管支喘息患者 206 名において、呼吸機能、好酸球性炎症、副鼻腔炎スコアと関連する血中、喀痰中のバイオマーカーを探索した。難治性喘息患者における LMS スコアは 0 点より 24 点まで多岐にわたり、つまり副鼻腔陰影のない人から重症病変を有する人まで幅広く分布していることがわかった。難治性喘息患者に加え、軽症～中等症喘息における LMS スコアも、同様に、幅広く分布していた。各種呼吸機能検査所見、呼気 NO 濃度、誘発喀痰中細胞分画において、全対象を非喫煙者と喫煙者に分類し、それぞれの関連を検討した。その中で、

血清 periostin は、喫煙歴に関わらず、好酸球性炎症と正の相関を認めた。よって periostin は、喫煙者の多い本邦において、実臨床に応用可能な有用なバイオマーカーであると考えられた。いっぽう、オステオポンチンは、非喫煙者のみで LMS スコアとの関連を認めた。この結果につき、Ann Am Thorac Soc.2017 に論文報告した。また、慢性閉塞性肺疾患における気管支拡張薬の反応性に関する内容を、Respir Med. 2006,2007 に論文報告した。

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4件)

Kimura H, Konno S, Nakamaru Y, Makita H, Taniguchi N, Shimizu K, Suzuki M, Ono J, Ohta S, Izuhara K, Nishimura M; Hokkaido-based Investigative Cohort Analysis for Refractory Asthma Investigators. Sinus Computed Tomographic Findings in Adult Smokers and Nonsmokers with Asthma. Analysis of Clinical Indices and Biomarkers. Ann Am Thorac Soc. 2017 Mar;14:332-341

Suzuki M, Makita H, Konno S, Shimizu K, Kimura H, Kimura H, Nishimura M. Asthma-like Features and Clinical Course of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. An Analysis from the Hokkaido COPD Cohort Study. Am J Respir Crit Care Med. 2016, 194, 1358-1365.

Shimizu K, Seto R, Makita H, Suzuki M, Konno S, Ito YM, Kanda R, Ogawa E, Nakano Y, Nishimura M. Computed tomography (CT)-assessed bronchodilation induced by inhaled indacaterol and glycopyrronium/indacaterol in COPD. Respir Med 2016, 119, 70-77.

Konno S, Makita H, Suzuki M, Shimizu K, Kimura H, Kimura H, Nishimura M. Acute bronchodilator responses to β_2 -agonist and anticholinergic agent in COPD: Associations with blood eosinophil count and exacerbation. Respir Med, 2017 in press.

[学会発表](計3件)

Sinus Computed Tomographic Findings in Smoking and Non-smoking Asthmatics: Associations with Asthma-related Indices and Biomarker Analysis, ポスター発表、Hirokazu Kimura, Satoshi Konno, Yuji Nakamaru, Hironi Makita, Hiroki Kimura, Natsuko Taniguchi, Kaoruko Shimizu, Masaru Suzuki, Junya Ono, Kenji Izuhara, Masaharu Nishimura, San Francisco, 2016/5/15

喘息患者における副鼻腔 CT 所見とバイオマーカーの検討 - 喫煙が及ぼす影響 -, ポスター発表、木村孔一、今野 哲、中丸裕爾、牧田比呂仁、谷口菜津子、清水薫子、木村裕樹、鈴木 雅、小野純也、太田昭一郎、出原賢治、西村正治、東京国際フォーラム、2016/6/18

北海道 COPD コホート研究 10 年後生命予後の検討、口頭、牧田比呂仁、鈴木 雅、今野 哲、西村正治、東京国際フォーラム、2016/4/15

[図書](計 件)

[産業財産権]

出願状況(計 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：

番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況（計 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

今野 哲 (KONNO SATOSHI)

北海道大学・医学研究科

准教授

研究者番号：20399835

(2) 研究分担者

清水 薫子 (SHIMIZU KAORUKO)

北海道大学・北海道大学病院

特任助教

研究者番号：40399853

(3) 連携研究者

()

研究者番号：

(4) 研究協力者

()