

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 29 年 6 月 9 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2012～2015

課題番号：24249049

研究課題名(和文) 難治性気道疾患の病態解明と個別化治療への展開

研究課題名(英文) Understandin the pathogenesis of refractory airway diseases for establishing the personalize medicine

研究代表者

西村 正治 (Masaharu, Nishimura)

北海道大学・医学研究科・特任教授

研究者番号：00208224

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 34,400,000円

研究成果の概要(和文)：北海道難治性喘息に登録された206名(軽症～中等症79名、重症127名)の気管支喘息患者に対して、血中の種々のバイオマーカーの測定を終了した。その結果、非喫煙者においては、血清 periostin、osteopontin、CCL18と好酸球性気道炎症、FeNO、副鼻腔スコアとの関連を見出した。しかし、喫煙者においては、血清periostinのみが好酸球性炎症との関連を認めた。いっぽう、呼吸機能に関しては、非喫煙者では、これらのbiomarkersとの負の関連を認めたが、喫煙者ではその関連は認めなかった。これららの結果は、Ann Am Thrac Soc 2017に報告した。

研究成果の概要(英文)：A total of 206 astmatic subjects (79 mild-to-moderate, 127 severe) were enrolled in this study and several blood biomarkers were measured for all subjects. We found the blood periostin, osteopntin, and CCL18 were significantly associated with blood/sputum eosinophils, IgE levels, exhaled nitric oxide fraction, and sinus sore in non-smoking subjects. However, in smoking subjects, only periostin was associated with Th2-related asthma phenotypes. In addition, only smoking subjects, these three markers were inversely associated with pulmonary functions. We reported these results in Ann Am Thorac Soc 2017. (in press)

研究分野：呼吸器内科学

キーワード：気管支喘息 バイオマーカー

## 1. 研究開始当初の背景

本研究は高齢化社会における代表的呼吸器疾患である慢性閉塞性肺疾患(COPD)と気管支喘息(とくに難治性喘息)を念頭に、その病態解明と個別化治療への展開を目指すものである。今日、いずれの疾患も単一疾患として Evidence-based Medicine を目指すことへの限界がみえており、適切な病型分類に基づいた個別化治療へと関心が向かっている。そのためには、病因・病態生理の更なる解明、遺伝子解析・先進的画像解析・血清マーカー等々と連結させた疾患自然歴の把握が必須である。本研究は、血清・喀痰中の各種蛋白解析、画像解析等々の研究手法を駆使することにより、発症危険因子の同定、病型別病態の解明、さらには病型に基づいた個別化治療の確立を目指すものである。

## 2. 研究の目的

本研究計画はすでに世界的に評価の高い COPD コホート研究を継続するとともに、新たに難治性喘息患者を対象としたコホート研究も並行して遂行するものである。いずれの疾患においても、疾患自然歴に着目した新しい病型分類を目指していること、同時に血液および遺伝子型バイオマーカーの探索を目指していることからその成果は個別化治療につながる可能性を期待できる。Asian Network による COPD コホート研究は本邦と他のアジア各国との類似点と相違点を明らかにするだろう。また、コホート研究と並行して行われるヒト臨床検体を用いた国際共同研究は難治性気道疾患における分子標的の探索を目的とするものであり新規治療薬の開発に道を開く。ヒト臨床検体が正しく病型分類された患者対象から得られることが本研究計画の絶対的な強みであり、COPD、難治性喘息とも正しい病型分類なしに漫然と一疾患単位として扱うことから、将来の個別化治療も新たな治療薬も生まれにくい

であろうという申請者らの仮説に基づく。以上のような背景から、本研究は COPD および難治性気管支喘息の病型分類に基づいた病態解明および新たな個別化治療戦略への方向性を確立することに寄与するものと信ずる。

## 3. 研究の方法

難治性気道疾患の個別化治療への展開には、多面的・集学的な研究アプローチが不可欠である。本研究は、2 大コホート研究による、とくに疾患自然史を加味した臨床病型の確定とその意義づけ、臨床病型、薬物効果に関する血液バイオマーカー、遺伝子マーカーの新規検索、臨床病型分類に基づいて得られた患者検体を用いた網羅的遺伝子解析からなる。本研究の最終目標は、これらアプローチにより、COPD および難治性喘息の病型に基づいた病態を解明し、各々の病型に基づいた新規治療法の探索と新規治療薬の開発にある。

## 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。

## 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 )

1 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 ( 査読あり ) . 2016, 194, 1358-1365. doi: 10.1016/j.rmed.2016.08.020

2 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. ( 査読あり ) 2016, 119, 70-77. doi:10.1164/rccm.201602-0353OC

3 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. ( 査読あり ) 2017;14:332-34. doi: 10.1513/AnnalsATS.201606-463OC

4 Konno S, Makita H, Suzuki M, Shimizu K, Kimura H, Kimura H, Nishimura M. Acute bronchodilator responses to  $\beta$ 2-agonist and

anticholinergic agent in COPD: Associations with blood eosinophil count and exacerbation. Respir Med, ( 査読あり ) 2017 127 1-20. doi: 10.1016/j.rmed.2017.04.005

[ 学会発表 ] ( 計 3 件 )

1 北海道 COPD コホート研究 10 年後生命予後の検討 牧田比呂仁、鈴木 雅、今野 哲、西村正治 第 56 回日本呼吸器学会学術講演会 東京国際フォーラム(東京)2016/4/15

2 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. American Thoracic Society International conference San Francisco, USA 2016/5/15

3 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 第 65 日本アレルギー学会学術大会 東京国際フォーラム(東京)、2016/6/18

[ 図書 ] ( 計 0 件 )

[ 産業財産権 ]

出願状況 ( 計 0 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0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

西村 正治 (MASAHARU NISHIMURA)

北海道大学・医学研究科

特任教授

研究者番号：00208224

##### (2)研究分担者

今野 哲 (KONNO SATOSHI)

北海道大学・医学研究科

准教授

研究者番号：20399835

牧田 比呂仁 (HIROBNI MAKITA)

北海道大学・医学研究科

客員研究員

研究者番号：70533537

長井 桂 (KATSURA NAGAI)

北海道大学・北海道大学病院

助教

研究者番号：40374239

鈴木 雅 (MASARU SUZUKI)

北海道大学・北海道大学病院

助教

研究者番号：10374290

##### (3)連携研究者

( )

研究者番号：

##### (4)研究協力者

( )