

令和 6 年 5 月 25 日現在

機関番号：32666

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2023

課題番号：16K09560

研究課題名(和文) COPDと心血管疾患の臓器関連の新機序解明に向けたガレクチン-3の役割の探索

研究課題名(英文) Exploring the role of galectin-3 to elucidate the new mechanism of organ correlation between lung and heart in COPD

研究代表者

平松 久弥子 (Hiramatsu, Kumiko)

日本医科大学・医学部・研究生

研究者番号：40409173

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：COPDあるいはpre-COPDと診断された患者(各97例、23例)を対象にGal-3、高感度troponin T (hs-cTnT)等のバイオマーカーの測定と胸部CT、心臓超音波検査、6分間歩行試験を行い、バイオマーカーと心肺機能の関連につき検討した。Gal-3値は平均1733.7 pg/mLで、NT-proBNP値と有意な正の相関($r = 0.229$, $p = 0.01$)、6分間歩行試験中最大心拍数と有意な負の相関($r = -0.185$, $p = 0.043$)が認められ、COPDあるいはpre-COPDにおける心血管疾患併存の評価に有用なマーカーのひとつとなりうることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究において、Gal-3値とNT-proBNP値と有意な正の相関、6分間歩行試験中最大心拍数と有意な負の相関が認められ、COPDあるいはpre-COPDにおける心血管疾患併存の評価に有用なマーカーのひとつとなりうることが示唆された。

COPDにおいて、死因の約3分の1は心血管疾患に起因し、健常者に比しCOPD患者で虚血性心疾患、不整脈、心不全、肺循環疾患などの相対危険度が高いことが知られており、COPDあるいはpre-COPDの患者において心血管疾患の早期診断や併存しやすい個体を予見的に早期識別、予後予測をしていくことは臨床的にもあるいは医療経済的、社会的にも意義があることと考える。

研究成果の概要(英文)：Community-dwelling adults with and without a formal diagnosis of COPD were recruited. Gal-3, high-sensitivity cardiac troponin T (hs-cTnT), and some other bio-markers were measured in long-term smokers. Subjects with stable COPD or pre-COPD underwent pulmonary function tests, chest computer tomography, echocardiogram, and 6-minute walking test. We examined the relationship between biomarkers and cardiopulmonary function. Of 120 stable COPD (97) and pre-COPD (23) patients identified, mean age, predicted forced expiratory volume in 1 second, and Gal-3 levels were 70.2, 68.5%, and 1733.7 pg/mL, respectively. Gal-3 was significantly and positively correlated with NT-proBNP levels and significantly and negatively correlated with maximal pulse rate for the 6-minute walking test ($r = 0.229$, $p = 0.012$; $r = -0.185$, $p = 0.043$, respectively). We found that Gal-3 may be a useful marker for estimating the coexistence of cardiovascular disease in patients with COPD or pre-COPD.

研究分野：呼吸器内科学

キーワード：ガレクチン-3 COPD 高感度トロポニンT NT-proBNP 心血管併存症

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) COPD と心血管疾患との併存: COPD の死因の 30% は心血管疾患に起因し、健常者に比し COPD においては虚血性心疾患、不整脈、心不全、肺循環疾患、血管系疾患の相対危険度は 2.46 と高い (Chen W, et al. Lancet Respir Med 2015)。COPD において心血管疾患併存の機序を解明し、治療・管理方法を確立することは、COPD の予後改善にとり重要である。

(2) COPD における高感度トロポニン T 濃度: 本研究代表者は、安定期の COPD において、血清中の高感度トロポニン濃度を定量し、高感度 CRP 濃度、年齢、および推定右室圧と相関していることを示し、COPD の安定期においても持続的な全身性慢性炎症や右心負荷が心筋傷害を惹起する機序を提言した (Hattori K, et al. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2015)。同論文は、循環器-呼吸器病変の相互作用を示す根拠として J Am Coll Cardiol (2015; 65: 2433) の総説に取り上げられるなど、注目されるに至った。

(3) galectin-3 と心不全: galectin-3 は心筋線維化マーカーであり、心不全発症の予測マーカー (Ho JE, et al. J Am Coll Cardiol 2012) や心不全の予後予測マーカー (Yu X, et al. Int Heart J 2015) となり得ることが報告されている。

(4) COPD における小気道上皮と galectin-3: 重症 COPD における小気道上皮での galectin-3 の発現増加および好中球浸潤が示され、COPD における気道炎症と galectin-3 の発現増加との関連が示唆されている (Pilette C, et al. Eur Respir J 2007)。

(5) 本研究における仮説: COPD において、小気道上皮での気道炎症から発現が増加した galectin-3 が心筋線維化やリモデリングに関与し、Galectin-3 が COPD において心不全をはじめとした心血管疾患が併存しやすい個体の素因や病態形成機序に関与するのではないかと、また、そうした個体を早期から識別するバイオマーカーとして galectin-3 が有用ではないかと、COPD における心血管疾患の併存病態の機序に galectin-3 が関与していることが示されれば、それらを阻害する治療により心血管疾患の併存、悪化を抑制し、COPD の予後を改善し得るのではないかと仮説を立てた。

2. 研究の目的

心筋傷害や心筋線維化のバイオマーカーとしても注目されている血清中ガレクチン-3 濃度を測定し、COPD における全身性炎症および心肺機能障害との関連につき、縦断的に検討するとともに、ガレクチン-3 の遺伝子多型が心血管疾患を併存しやすい遺伝子背景となりうるかを検証することを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 対象患者登録

長期喫煙歴を有し、咳、痰、息切れなどの症状により外来受診した患者で呼吸機能検査を行い、COPD あるいは pre-COPD と診断され、本研究に関するインフォームド・コンセントを取得できた患者を対象とし、登録した。

(2) 臨床検査

胸部 HRCT、心臓超音波検査、6 分間歩行試験を実施し、データ入力、データ管理を行った。

(3) 血液検査

一般的な血算、生化学検査などを施行後、-80 で凍結保存し、後にガレクチン-3、高感度トロポニン T、NT-proBNP、高感度 CRP、interleukin 6 (IL-6)、surfactant protein D (SP-D)、club cell protein 16 (CC16)、soluble receptor for advanced glycation end products (sRAGE) を ELISA キットにて測定した。

(4) データ解析

血清中ガレクチン-3 濃度、高感度トロポニン濃度など、各種バイオマーカー値と、COPD 重症度 (呼吸機能検査における気流制限、拡散能など)、胸部 HRCT における LAA (low attenuation-area) %、心臓超音波検査における左室収縮能、左室拡張能、右心負荷所見との関連につき、統計学的に解析し検討した。

(5) 本研究期間内に心血管疾患の併発をきたした症例に関する検討

本研究期間内に心血管疾患の併発をきたした症例に関して、登録時臨床検査データ、血清学的検査データを後ろ向きに検討し、ガレクチン-3 が COPD における心血管疾患の併存を予測するバイオマーカーとなりうるかを検討した。

4. 研究成果

(1) 患者背景

COPD 患者群 97 例、対照群 (pre-COPD 群) 23 例、計 120 例を登録し、検討を行った。平均年齢はそれぞれ 71.4 歳、65.2 歳、平均 1 秒率はそれぞれ 51.2%、75.4% で、COPD 群での COPD 病期分類は I 期 24 例、II 期 41 例、III 期 28 例、IV 期 4 例であった。胸部 HRCT では両側上肺野における平均 LAA% は、COPD 群、対照群でそれぞれ 14.8%、2.2% であった。平均血清中ガレクチン-3 濃度は、COPD 群、対照群でそれぞれ 1973.0pg/mL、724.5 pg/mL で有意差は認められず ($p=0.0565$)、COPD 病期分類別での比較においても有意差は認められなかった ($p=0.2177$ 、図 1)。平均高感度トロポニン濃度は、COPD 群、対照群でそれぞれ 0.013ng/mL、0.007ng/mL と有意差が認められ ($p=0.001$)、COPD 病期分類別での比較においても有意差が認められた ($p=0.0014$ 、図 2)。

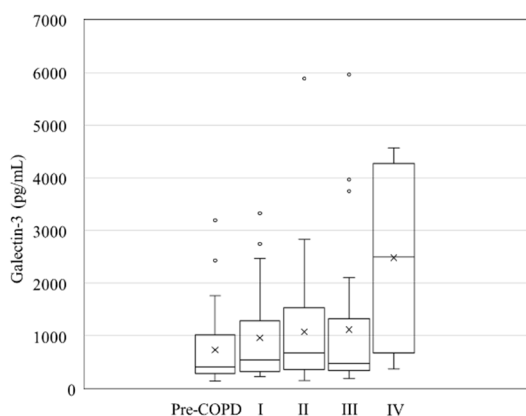


図 1

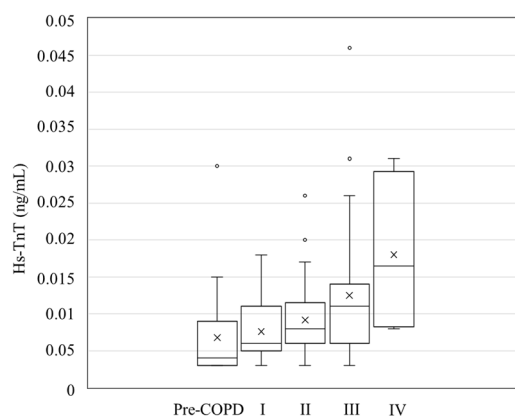


図 2

(2) ガレクチン-3 など各種バイオマーカーと心肺機能パラメーターとの関連

ガレクチン-3 と NT-proBNP に有意な正の相関 ($r=0.229$ 、 $p=0.012$)、ガレクチン-3 と 6 分間歩行試験における最大心拍数に有意な負の相関 ($r=-0.185$ 、 $p=0.043$) が認められた。

(3) ガレクチン-3 と NT-proBNP、6 分間歩行試験における最大心拍数との有意な相関が認められ、COPD あるいは pre-COPD における心血管疾患併存の評価に有用なマーカーのひとつとなりうる事が示唆された。COPD 群と対照群、ならびに COPD 病期分類別で、ガレクチン-3 に有意差が認められなかったことから、本研究では当初予定していたガレクチン-3 の遺伝子多型に関する検討は実施しなかった。

今後、症例数を増やせば有意差が認められる可能性はあるものとする。

高感度トロポニンに関しては COPD 病期分類別での比較においても有意差が認められ、COPD において心血管疾患とより密接に関連している可能性が示唆された。

現在、上記結果をまとめ英文論文を投稿し、査読中である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 服部 久弥子
2. 発表標題 COPDにおける6分間歩行試験の心拍数回復と心肺機能に関する研究
3. 学会等名 第57回日本呼吸器学会学術講演会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

現在、英文論文を提出し、査読中である。

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
研究分担者	石井 健男 (Ishii Takeo) (90445750)	日本医科大学・大学院医学研究科・研究生 (32666)	
研究分担者	神尾 孝一郎 (Kamio Koichiro) (20465305)	日本医科大学・医学部・講師 (32666)	

6. 研究組織（つづき）

	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
研究分担者	宮武 佳子 (Miyatake Yoshiko) (10267213)	医療法人社団あんしん会四谷メディカルキューブ(臨床研究管理部)・循環器内科・部長 (92655)	
研究分担者	木田 厚瑞 (Kida Kozui) (90142645)	日本医科大学・医学部・教授 (32666)	
研究分担者	新井 富生 (Arai Tomio) (20232019)	地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター(東京都健康長寿医療センター研究所)・東京都健康長寿医療センター研究所・研究員 (82674)	

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