

令和 2 年 5 月 24 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2017～2019

課題番号：17K09599

研究課題名（和文）肥満が気管支喘息病態に及ぼす分子生物学的機序の解明

研究課題名（英文）Potential biological mechanisms with regard to the association between asthma and obesity

研究代表者

今野 哲（Satoshi, Konno）

北海道大学・医学研究院・教授

研究者番号：20399835

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,600,000円

研究成果の概要（和文）：本研究は、当該施設で展開されている「北海道難治性喘息コホート研究」に登録された約200人の気管支喘息患者において、全対象者に対し腹部CTを撮影し、臍部における皮下/内臓脂肪面積の定量をおこない、また、肥満モデルを用いた動物研究にて、肥満が喘息病態に与える影響を、細胞分子学的に検討することを目的としている。

これまで、内臓、皮下脂肪の定量化が終了し、気管支喘息の病型との関連を検討した結果、内臓脂肪量と喘息症状スコアとの関連を見出し、報告した更に、内臓肥満は、GERD、うつ、気流閉塞それぞれを開始、症状スコアに影響することを、mediation解析で示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

吸入ステロイドの普及により気管支喘息のコントロールは良好となったが、罹患患者の増加及び、高用量の吸入ステロイドや経口ステロイドの使用下でもそのコントロールが不良である、いわゆる「難治性喘息」の存在は、現在の喘息診療の最重要課題である。気管支喘息の発症、難治化において、肥満は最も注目されている因子の一つである。本研究により、肥満が喘息病態に与える影響を、ヒト検体、動物モデル、細胞培養を用い、その分子生物学的機序の一部が明らかとなった。今後、肥満喘息の治療戦略を構築する上での、貴重な基礎データになったと考えられる。

研究成果の概要（英文）：We demonstrated that abdominal visceral fat adiposity assessed by CT was significantly associated with asthma symptoms, both in males and females. The objective measurement of fat distribution did not recognize the sex difference of this phenotype. Regardless of sex, abdominal visceral fat was associated with reduced asthma quality of life independent of other obesity indices, and this association, at least partially, could be explained by the impact of abdominal visceral fat on reduced FEV1 % predicted and higher risk for GERD and depression.

研究分野：呼吸器内科学

キーワード：気管支喘息 肥満

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

吸入ステロイドの普及により気管支喘息のコントロールは良好となったが、罹患患者の増加及び、高用量の吸入ステロイドや経口ステロイドの使用下でもそのコントロールが不良である、いわゆる「難治性喘息」の存在は、現在の喘息診療の最重要課題である。気管支喘息の発症、難治化において、肥満は最も注目されている因子の一つである。

本研究の着想に至った背景の一つに、本研究代表者である今野は、2006年以降、本邦における気管支喘息の有病率及びその関連因子に関する大規模疫学研究に関わり、これまで全国約20000人、北海道上士幌町住民約4000人、及び北海道大学新入生約5000人を対象とした調査において、一貫として肥満と喘息との関連を報告してきた(Int Arch Allergy Immunol.2010, 2012, Allergy 2011, アレルギー 2008, 2014, Allergy Asthma Proc. 2015)。更に、本研究代表者は当該施設で展開されている「北海道難治性喘息コホート研究 (UMIN ID 000003254)」に主研究者として携わっており、これまで約200人の気管支喘息患者を登録し、現在臨床経過の前向き調査が進行中である。また、本研究代表者は、気管支喘息/アレルギー領域における動物研究、細胞培養研究に関する豊富な経験を有している(J Allergy Clin Immunol. 2005, Eur J Immunol. 2009, Clin Exp Allergy 2009,2011,2012)。更には、本研究分担者である渡部は、北海道大学病院内科Iにおける代謝性疾患の診療、研究のリーダーであり、動物モデルを含む種々の肥満研究のノウハウを有している(Nat Commun. 2016, Nutr Metab. 2016, J Biol Chem. 2009)。特記すべきは、本年度、今野、渡部の共同研究にて、本邦約20000人を対象とし、喫煙歴と肥満度に関する疫学調査結果を報告した(PLoS One 2016)。

本研究では、本研究代表者、分担者の経験・ノウハウを生かし、肥満が喘息病態に与える影響を、気管支喘息患者の詳細な臨床情報を利用した臨床研究、肥満モデルを用いた動物研究、培養細胞を用いた *in vitro* 研究を展開し、特に、肥満自体が肺/気道局所における遺伝子、蛋白発現に与える影響を検討する。最終的には、肥満を特徴とする難治性喘息病態の解明、究極的には、その治療戦略への方向性を示す基礎データを確立することを目指す。

2. 研究の目的

本邦を含む多くの疫学的検討により、肥満と気管支喘息との関連が示されている。その因果関係については、肥満が呼吸機能に与える影響、両病態に共通する遺伝/環境要因が推測されるが、

肥満が喘息病態に与える分子生物学的機序は明らかではない。本研究では、特に肥満自体が肺/気道局所における遺伝子・蛋白発現に与える影響に着目し、ヒト検体、マウスモデル、細胞培養研究を展開する。ヒト検体は、主に北海道難治性喘息コホート研究に登録された喘息患者を対象とし、CTによる内臓/皮下脂肪面積の定量化と共に、種々の喘息指標との関連を検討する。また、肥満マウスモデルにより、肥満喘息の新規バイオマーカーとなりうる候補分子の探索を目指し、究極的には、肥満喘息の治療戦略への方向性を示す基礎的検討となることが期待される。

3．研究の方法

本研究は、肥満が喘息病態に与える影響を、ヒト検体、動物モデル、細胞培養を用い、その分子生物学的機序の解明を目指す。予備検討にて、気管支喘息患者、健常者における複数の血中蛋白と肥満との関連が示されており、特に、肥満自体が気道における遺伝子・蛋白発現に与える影響に着目する。この目的のために、肥満マウスモデルにおける肺/気道遺伝子発現の変化を網羅的に解析し、新たなバイオマーカーの探索を目指す。更には、マウスモデルにおける結果を裏付ける機序解明を目的とし、培養細胞を用いた検討もおこなう。最終的には、抽出された新規候補分子を血中/喀痰中での測定をおこない、バイオマーカーとしての意義・解釈を深める。

4．研究成果

当該施設で展開されている「北海道難治性喘息コホート研究」に登録された約 200 人の気管支喘息患者において、全対象者に対し腹部 CT を撮影し、臍部における皮下/内臓脂肪面積の定量をおこなった。また、肥満モデルを用いた動物研究にて、肥満が喘息病態に与える影響を、細胞分子学的に検討中である。これまで、内臓、皮下脂肪の定量化が終了し、気管支喘息の病型との関連を検討した結果、内臓脂肪量と喘息症状スコアとの関連を見出し報告した。更に、内臓肥満は、GERD、うつ、気流閉塞それぞれを開始、症状スコアに影響することを、mediation 解析で示した(Goudarzi H, et al. J Allergy Clin Immunol Pract 2019)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Goudarzi H, Konno S, et al.	4. 巻 7
2. 論文標題 Impact of abdominal visceral adiposity on adult asthma symptoms	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Allergt Clin Immunol Pract	6. 最初と最後の頁 1222-1229
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） http://doi.org.10.1016/j.jajp.2018.11.014	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kimura H, Konno S, et al.	4. 巻 6
2. 論文標題 Serum periostin is associated with body mass index and allergic rhinitis in healthy and asthmatic subjects	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Allergol Int	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.alit.2017.11.006.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件/うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Goudarzi H, Konno S, et al.
2. 発表標題 Impact of abdominal visceral adiposity on adult asthma symptoms
3. 学会等名 Eur Respiratory Society National Congress（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kimura H, Konno S, et al.
2. 発表標題 Three year follow-up on exacerbation rate in severe asthmatic subjects
3. 学会等名 Am Thorac Soc International Meeting Washington DC, USA（国際学会）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 木村孔一, 今野 哲ら
2. 発表標題 重症喘息患者における3年間の増悪頻度及びその予測因子の検討
3. 学会等名 日本アレルギー学会学術大会 東京
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kimura H, Konno S, et al.
2. 発表標題 Determination of curr-off value of Th2 markers for prediction og future exacerbation in severe asthma
3. 学会等名 American Thoracic Society Annaul Congress
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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	渡部 拓 (Watanabe Taku) (90399949)	北海道大学・医学研究院・助教 (10101)	