

令和 3 年 6 月 23 日現在

機関番号：14301

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2020

課題番号：19K17634

研究課題名（和文）閉塞性換気障害と動脈硬化進行に關与する新たなバイオマーカーの探索

研究課題名（英文）Searching for new biomarkers of progressive obstructive ventilation impairment and atherosclerosis

研究代表者

濱田 哲（HAMADA, SATOSHI）

京都大学・医学研究科・特定助教

研究者番号：20813869

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000 円

研究成果の概要（和文）：検索したアミノ酸および糖代謝に關与する100種類以上のメタボライトの中には、閉塞性換気障害進行（1秒量[FEV1]低下）と動脈硬化進行（上腕足首間脈波伝播速度[baPWV]上昇）に共通して關与するものは認められなかった。一方で、FEV1低下と 1-アンチトリプシン（AAT）上昇が正の相関關係を持ち、AAT上昇と喫煙歴はFEV1低下と相加的關係にあり、この關係は閉経後の女性で強く認められることが分かった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

AATと閉塞性換気障害を呈する主要な疾患である慢性閉塞性肺疾患（COPD）発症に關しては、AAT欠乏がその重要な因子であることが広く知られているが、本研究の結果は逆説的である。AATは、体内での重要なアンチプロテアーゼの一つであるため、肺機能低下のメカニズム解明にはプロテアーゼ/アンチプロテアーゼバランスを検索することが必要であることが本研究より判明した。この検索は最終的には肺機能低下を予防する創薬開発につながる可能性があり、COPD発症を予防するという社会的貢獻を果たすと考えられた。

研究成果の概要（英文）：In the present study, we performed a metabolomic analysis. However, even after analyzing >100 metabolites associated with sugar and amino acid metabolism, we did not find any metabolites involved in the decline of forced expiratory volume in 1 second (FEV1) and longitudinal elevation of brachial-ankle pulse wave velocity. In contrast, FEV1 decline was significantly associated with elevated alpha-1 antitrypsin (AAT) levels. Moreover, smoking history and AAT elevation were additively associated with FEV1 decline, particularly in postmenopausal women.

研究分野：呼吸器内科

キーワード：1秒量低下 経年的変化 -1アンチトリプシン

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

閉塞性換気障害(1秒率(1秒量[FEV<sub>1</sub>]/努力肺活量[FVC])<70%)を特徴とする疾患である慢性閉塞性肺疾患(COPD)は、肺以外にも全身に影響を及ぼす全身性疾患である。併存症としては、心血管疾患、糖尿病、メタボリックシンドロームなどが挙げられ、心血管疾患はCOPD患者の主要な死亡原因の一つである。一方で、COPDを発症しなくても、閉塞性換気障害進行(FEV<sub>1</sub>低下)と心血管疾患発症リスクの上昇との関連性が報告されている。しかしながらFEV<sub>1</sub>低下と心血管疾患発症リスクの上昇との間にあるメカニズムについては明らかとなっていない。

ながはまコホート研究(京都大学医学研究科が滋賀県長浜市で実施)は、継続した約1万人の住民を対象とした大型ゲノムコホートである。本コホートは、血液検査や尿検査だけでなく、スパイロメトリーや動脈硬化の一つの指標である上腕足首間脈波伝播速度(baPWV)も評価・測定している。先行研究において、コホート第1期から第2期で肺機能およびbaPWVの継時的な情報が取得可能であった約7500名を対象に肺機能とbaPWVの継時変化の関係について検討を行った結果、FEV<sub>1</sub>とbaPWVの経年的変化の間には、年齢、性別、喫煙、血圧といった因子で補正を行っても負の相関関係を持つことが分かった。

COPDと心血管疾患発症における疾患予測マーカーの発見、先制医療の確立、治療法の開発や創薬のためには、遺伝子と疾患の間を橋渡しする転写物、代謝物、タンパク質やその分解産物、脂質などの中間形質の解析が不可欠である、それらを網羅的に解析する方法がオミックス解析であり、その中で代謝物質であるメタボライトに注目した。先行研究から得られたFEV<sub>1</sub>低下とbaPWV上昇の間に認められた相関関係より、両者の間には共通のメタボライトが存在する可能性が考えられ、FEV<sub>1</sub>低下と動脈硬化の進行に關与するメタボライトを探索し、COPDや心血管疾患の疾患予測マーカーの探索を行う本研究を企画した。

### 2. 研究の目的

- 1) FEV<sub>1</sub>低下と動脈硬化の進行に關与するメタボライトの探索
- 2) FEV<sub>1</sub>低下に關連するその他の因子の探索

### 3. 研究の方法

1) 経年的なFEV<sub>1</sub>の低下が大きい(rapid decliner)群と経年的なbaPWVの上昇が大きい(atherosclerosis)群で主成分解析を行い、二つの群で共通のメタボライトを探索する。また得られたメタボライトがどのような代謝経路に属するものが多いかどうかをKyoto Encyclopedia of Genes and Genomesを用いてenrichment analysisを行う。

2) コホート第1期で取得したデータとFEV<sub>1</sub>低下との関連を単変量解析や多変量解析を行い検討する。

### 4. 研究成果

#### 【結果】

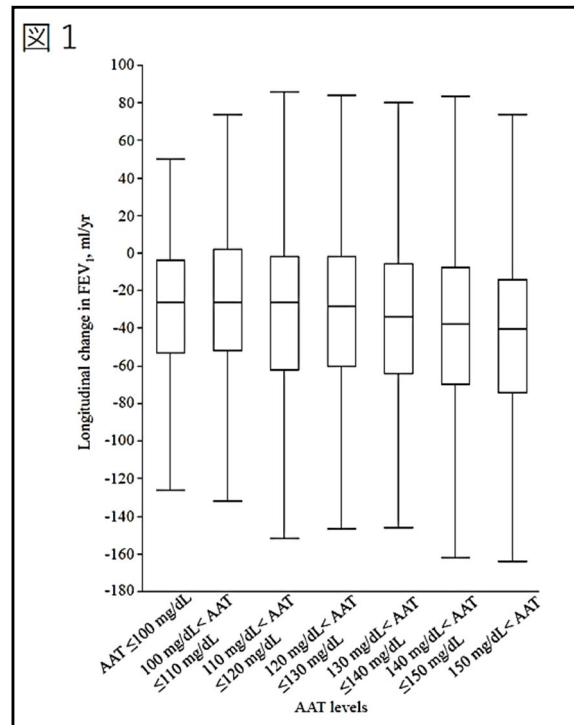
rapid decliner群とatherosclerosis群においてターゲット解析で得た約120種類のメタボライトの中で共通のメタボライトが存在するかどうか主成分解析を用いて検討を行ったが、両群間において共通のメタボライトは認められなかった。検討したメタボライトがアミノ酸や糖代謝に關与するものが主体であった可能性が原因の一つとして考えられたが、経年的変化を5年という短い間隔で評価した可能性も考えられた。そのため進行していたコホート第3期のデータも含めて検討を行うことを計画していたが、2019年12月より発生した新型コロナウイルス感

染症の拡大（パンデミック）のため、2020年に予定されていたコホート研究が中断となりデータ収集ができなくなった。そのため10年という長い間隔での経年的変化での検討が行えなくなった。そこでコホート研究で得られている既存データを用いて、FEV<sub>1</sub>低下に關与する因子を検討する研究目的2を行い、結果を得た。また新型コロナウイルス感染症のパンデミック下でも今後安全にコホート研究を推進していくために、発声によるエアロゾル発生状況を検討する研究計画を新たに立案し、結果を得た。

【結果】

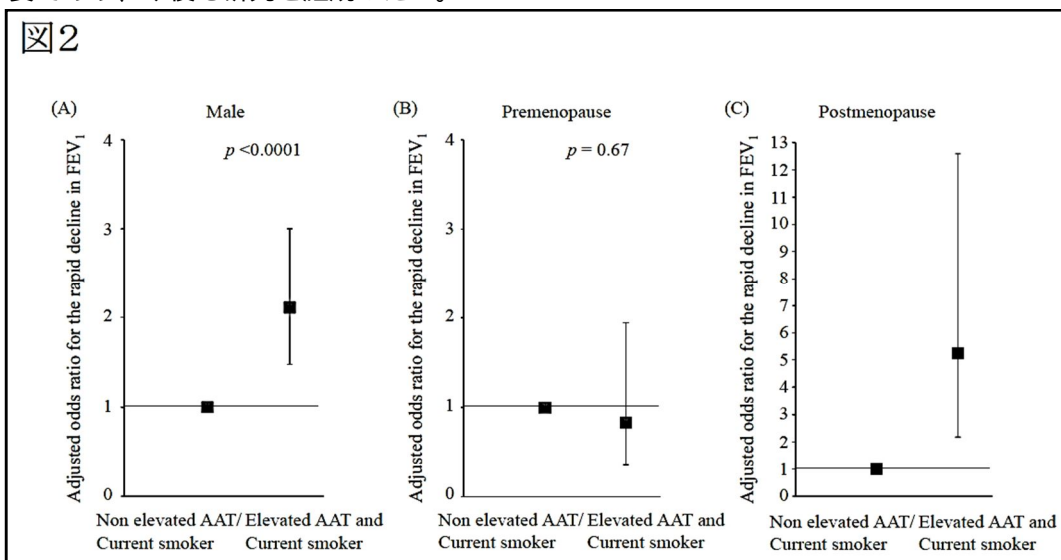
1期で取得したデータの中で1-アンチトリプシン（AAT）上昇がFEV<sub>1</sub>低下と正の相関關係を持つことが分かった（図1）。この關係は年齢、

身長、性別、喫煙といった因子で補正しても維持されていた。FEV<sub>1</sub>低下は、性ホルモンの影響を強く受けるため、性別および閉經の有無でサブ解析を行った。結果、性別、閉經の有無に関わらずAATの上昇とFEV<sub>1</sub>低下は正の相関關係を維持することが分かった。またAATの上昇と喫煙歴はFEV<sub>1</sub>低下に対して相加的な關係があることが分かり、この關係は閉經後の女性において強く認められることが分かった（図2）。この結果は、本研究が初めてである。AATとCOPD発症に關しては、AAT欠乏がその因子であることが広く知られているが、上記結果は逆説的であり、大変興味深い結果である。AATは、体内での重要なアンチプロテアーゼの一つである。上記結果の



メカニズムを解明するためには、プロテアーゼ/アンチプロテアーゼの關係を証明することが必要であり、今後も研究を継続したい。

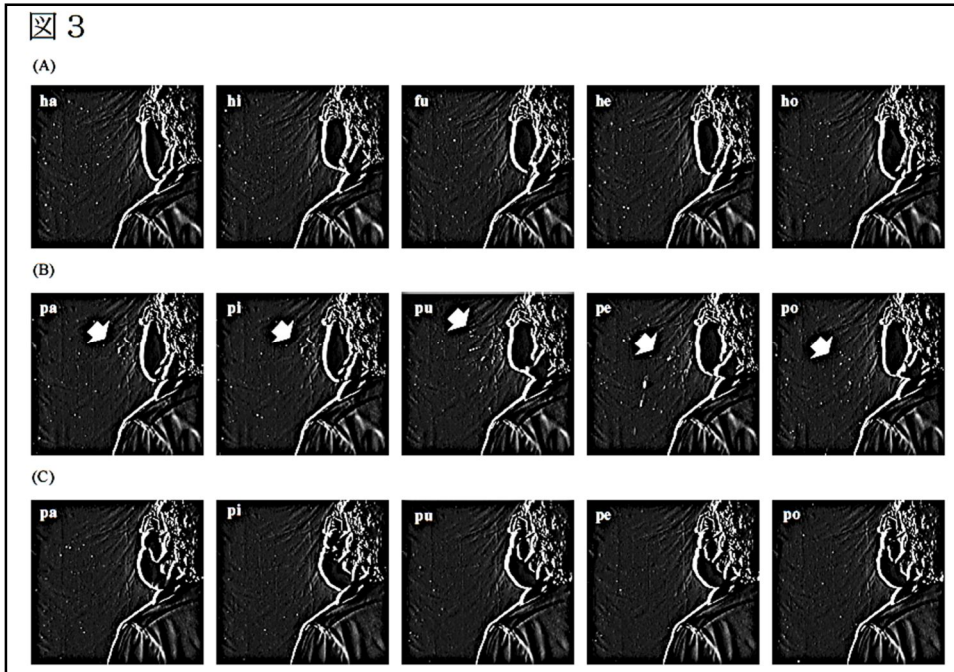
図2



【結果】

微粒子可視化システムを用いてエアロゾルを可視化し、発声によるエアロゾル発生の違いを檢

討した。その結果、摩擦音（ハ、ヒ、フ、ヘ、ホ）に対して破裂音（パ、ピ、プ、ペ、ポ）の場合、エアロゾルの発生が顕著に認められ、そのエアロゾル発生はマスクを着けることで防げることが分かった(図3)。被験者との対面での説明や検査が必要なコホート研究を推進する上では、マスク装着によりエアロゾル発生、曝露を防げることが分かり、今後のコホート研究実施にあたっての重要な知見が得られた。



## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 10件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Hamada Satoshi, Ueki Shigeharu, Miyabe Yui, Tsukino Mitsuhiro, Hirai Toyohiro	4. 巻 -
2. 論文標題 Focal eosinophilic myositis with Charcot-Leyden crystal formation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Allergology International	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.alit.2020.03.007	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 -
1. 著者名 Hamada Satoshi, Adachi Yoshihiko	4. 巻 59
2. 論文標題 Tuberculosis-immune Reconstitution Inflammatory Syndrome	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 459 ~ 460
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2169/internalmedicine.3580-19	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 -
1. 著者名 Nakatsuka Y, Chen-Yoshikawa T, Kinoshita H, Aoyama A, Kubo H, Murase K, Hamada S, Takeyama H, Minami T, Takahashi N, Tanizawa K, Handa T, Hirai T, Date H, Chin K	4. 巻 15
2. 論文標題 Nocturnal hypercapnia with daytime normocapnia in patients with advanced pulmonary arterial hypertension awaiting lung transplantation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 e0227775
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1371/journal.pone.0227775	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 -
1. 著者名 Hamada Satoshi, et al.	4. 巻 77
2. 論文標題 Night-time frequency of urination as a manifestation of sleep-disordered breathing: the Nagahama study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Sleep Medicine	6. 最初と最後の頁 288 ~ 294
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.sleep.2020.09.007	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 Matsumoto Takeshi, Murase Kimihiko, Tabara Yasuharu, Minami Takuma, Kanai Osamu, Takeyama Hirofumi, Takahashi Naomi, Hamada Satoshi, et al	4. 巻 56
2. 論文標題 Sleep disordered breathing and metabolic comorbidities across sex and menopausal status in East Asians: the Nagahama Study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 European Respiratory Journal	6. 最初と最後の頁 1902251 ~ 1902251
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1183/13993003.02251-2019	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 Hamada Satoshi, Tanabe Naoya, Hirai Toyohiro	4. 巻 -
2. 論文標題 Speech Sounds and the Production of Droplets and Aerosols	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.5888-20	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 -

1. 著者名 Hamada Satoshi, Ohsumi Akihiro, Goto Tatsuya, Hamaji Masatsugu, Date Hiroshi, Hirai Toyohiro	4. 巻 -
2. 論文標題 Delayed Right Main Bronchus Stenosis With Involvement of the Tracheal Carina After Blunt Chest Trauma: Successful Treatment With Tracheobronchial Anastomosis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Archivos de Bronconeumologia	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.arbres.2020.09.008	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 Hamada Satoshi, Tanabe Naoya, Inoue Hideki, Hirai Toyohiro	4. 巻 -
2. 論文標題 Is High-Flow Nasal Cannula Oxygen Therapy an Aerosol-Generating Medical Procedure?	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Archivos de Bronconeumologia	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.arbres.2021.01.011	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 Hamada Satoshi、Handa Tomohiro、Hirai Toyohiro	4. 巻 -
2. 論文標題 Evaluation of Respiratory Mechanics With Dynamic Breathing Magnetic Resonance Imaging in Pleuroparenchymal Fibroelastosis: Limited Lower Chest Wall Motion and Preserved Diaphragm Motion	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Archivos de Bronconeumologia	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.arbres.2021.02.018	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 Hamada S.、Tanabe N.、Inoue H.、Hirai T.	4. 巻 27
2. 論文標題 Wearing of medical mask over the high-flow nasal cannula for safer oxygen therapy in the COVID-19 era	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pulmonology	6. 最初と最後の頁 171 - 173
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.pulmoe.2020.10.009	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 -

〔学会発表〕 計3件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 濱田哲
2. 発表標題 経年的肺機能低下と動脈硬化
3. 学会等名 第51回日本動脈硬化学会 総会・学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Satoshi Hamada, Kimihiko Murase, Yasuharu Tabara, Takuma Minami, Yoshinari Nakatsuka, Hirofumi Takeyama, Toyohiro Hirai, Fumihiko Matsuda, Tomohiro Handa, Kazuo Chin
2. 発表標題 ERS International Congress 2019
3. 学会等名 Impact of alpha-1 antitrypsin level on longitudinal lung function change: The Nagahama Study (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 濱田哲、村瀬公彦、田原康玄、南卓馬、中塚賀也、武山博文、高橋順美、半田知宏、平井豊博、松田文彦、陳和夫
2. 発表標題 一般人口における経年的肺機能低下と動脈硬化の指標である上腕足首間脈波伝播速度との関連：ながはまスタディ
3. 学会等名 第59回日本呼吸器学会学術講演会
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
---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------