

令和 4 年 5 月 19 日現在

機関番号：15401

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K17676

研究課題名（和文）IPFの新規バイオマーカーおよび治療標的としてのIL-18BPの有用性

研究課題名（英文）IL-18 binding protein can be a prognostic biomarker for idiopathic pulmonary fibrosis

研究代表者

堀益 靖（Horimasu, Yasushi）

広島大学・病院（医）・助教

研究者番号：30748439

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 1,200,000円

研究成果の概要（和文）：IL-18BPはIPF患者肺において健常肺よりも強く発現しており、IPF患者の血清IL-18BPは健常者と比べて有意に高値であった。また、血清IL-18BPが高値のIPF患者は低値の患者と比して有意に予後不良であり、Cox比例ハザード解析でも血清IL-18BPとIPF患者の予後との相関が示された。以上より、血清IL-18BPがIPFの新規予後マーカーとして有用であることが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

特発性肺線維症（Idiopathic pulmonary fibrosis: IPF）は慢性進行性の線維化を特徴とする間質性肺炎であり、肺胞の不可逆的な破壊を来す。IPFの臨床経過は、急速に進行する症例や緩徐に進行するものなど様々であり、症例ごとに病勢の進行は異なる。このため、疾患進行や予後を予測するバイオマーカーはIPFの診療において必要不可欠であり、本研究の学術的意義は大きいと考える。

研究成果の概要（英文）：IL-18BP was more strongly expressed in the lungs of IPF patients than in healthy lungs, and serum IL-18BP levels in IPF patients was significantly higher than those in healthy subjects. In addition, IPF patients with high serum IL-18BP levels showed significantly poorer prognosis than patients with low serum IL-18BP, demonstrating that serum IL-18BP is useful as a novel prognostic biomarker for IPF.

研究分野：びまん性肺疾患

キーワード：予後予測マーカー

1. 研究開始当初の背景

特発性間質性肺炎(IIPs)は肺間質を主体とした種々の程度の炎症と線維化が進行性に認められる原因不明の難治性疾患群である。特発性肺線維症(IPF)は IIPs の中でも比較的頻度が高く、慢性進行性の肺線維化を特徴とした予後不良な疾患で、その中間生存期間は診断後 3 年から 5 年程度とされている。近年、ピルフェニドンやニンテダニブといった抗線維化薬が IPF に対する有効性を認められて保険適応となっているが、その有効性は肺機能の経年低下に対する抑制効果に限定されており、疾患の治癒や寛解につながる治療法は存在しない。さらに、IPF の病勢の進行は症例ごとに大きく異なり、長年にわたり比較的安定した経過を示すもの、急激に進行して短期間のうちに呼吸不全に至るもの、安定した経過中に突然急性増悪を起こすものなど、多様である。したがって、IPF の早期診断ならびに予後予測が可能なバイオマーカーの探索は急務であると言える。

2. 研究の目的

われわれは IPF の新規バイオマーカーを探索するアプローチとして IIPs 患者肺を用いたマイクロアレイ解析を行い、健常肺と比べて mRNA レベルの発現が亢進している分子を同定した。本研究ではこれら候補分子の中から interleukin-18 binding protein (IL-18BP) に注目し、その診断および予後予測マーカーとしての有用性を検証する。さらに IL-18BP による IL-18 の阻害作用が肺線維化に対して保護的に働くことを明らかにし、IPF の新規治療標的分子としての有用性を示すことを目的とする。

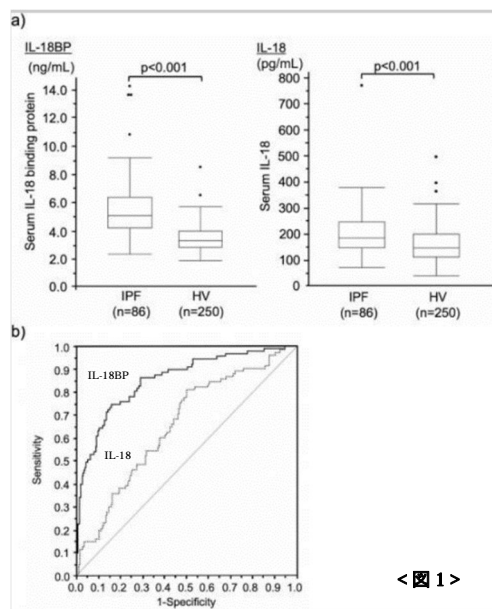
3. 研究の方法

ヒト IPF 患者の肺組織と肺癌手術で摘出された肺組織の健常領域を用いて IL-18BP の免疫染色を行ない、健常肺および IPF 患者肺における IL-18BP 蛋白発現レベルの検討を行った。さらに、86 人の IPF 患者と 250 人の健常者の血清を用いて、ELISA 法により IL-18BP の測定を行った。さらに、IPF 患者の気管支肺胞洗浄中の IL-18BP の測定を行い、血清および気管支肺胞洗浄中の IL-18BP の相関について検討した。また、皮下ポンプを用いたプレオマイシン誘発肺線維症マウスモデルを使用し、IL-18BP の発現と肺線維症の進展との関連を検討した。

4. 研究成果

免疫組織学的検討において、IL-18BP の発現は IPF 患者肺において健常肺よりも強く発現が認められ、特に、炎症細胞浸潤の強い間質および細気管支上皮細胞、ならびに肺泡マクロファージにおいて顕著な発現が認められた。血清 IL-18BP 値は、健常者 (3.31 ng/mL, IQR: 2.84-3.99) よりも IPF 患者 (5.06 ng/mL, [IQR]: 4.20-6.35) で有意に高値であった(図 1a、 $p < 0.001$)。また、ROC 解析における血清 IL-18BP の AUC 値は 0.858 (95% CI: 0.810-0.906) であり、IL-18 の AUC 値 0.661 (95% CI: 0.595-0.726) と比して有意に高く、IPF の診断における高い弁別能が示された(図 1b)。

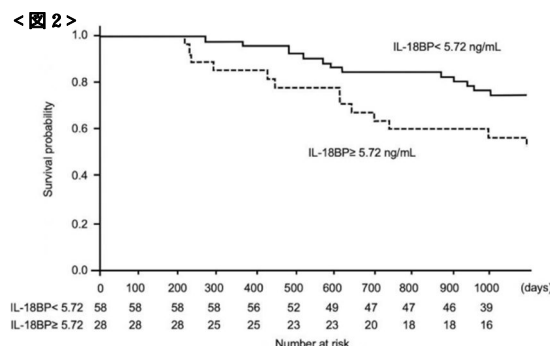
さらに、ロジスティック回帰モデルを用いて血清 IL-18BP と IPF との関連の独立性を検討したところ、多変量解析で年齢・性別・喫煙状況によって調整した後も IL-18BP (連続変数) のオッズ比 1.791 (95% CI: 1.061-3.024) であり血清 IL-18BP 高値は有意に IPF との関連が示された。



<図 1>

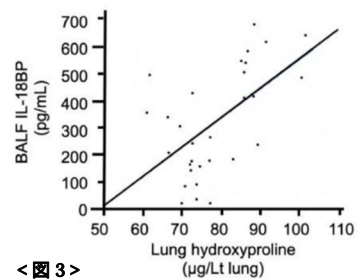
IPF 患者における血清 IL-18BP と気管支肺胞洗浄液中 IL-18BP との相関をスピアマン順位相関係数を用いて確認したところ、相関係数は $r = 0.406$ ($p = 0.005$) であり、両者に有意な相関が認められた。これにより IPF 患者の血清 IL-18BP が肺における間質性肺炎の病勢を反映したものである可能性が強く示唆された。

次に IPF 患者の予後と血清 IL-18BP との関連を Kaplan-Meier 曲線とログランク検定によって検討したところ、図 2 に示す通り、血清 IL-18BP 高値の患者の予後は低値の患者の予後



より有意に不良であった。また、Cox 比例ハザードモデルを用いた解析では、血清 IL-18BP は年齢・性別・喫煙状況(pack-years)、肺機能(努力性肺活量、一酸化炭素肺拡散能)で調整した後も独立して予後と相関することが示された(HR: 1.655, 95% CI: 1.224-2.237; p=0.001)。

プレオマイシン皮下投与モデルを用いて肺線維症の経過と IL-18BP の発現について検討したところ、気管支肺胞洗浄液中の IL-18BP は線維化期である day21-28 で上昇しており、さらに肺線維化の指標であるヒドロキシプロリンの発現量と BALF 中の IL-18BP 値には有意な正の相関が示された (図 3、Spearman $r = 0.509$, $p = 0.004$)。



<引用文献>

Nakanishi Y, Horimasu Y, Yamaguchi K, Sakamoto S, Masuda T, Nakashima T, Miyamoto S, Iwamoto H, Ohshimo S, Fujitaka K, Hamada H, Hattori N. IL-18 binding protein can be a prognostic biomarker for idiopathic pulmonary fibrosis. PLoS One. 2021 Jun 4;16(6):e0252594.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 1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 堀益 靖, 服部 登	4. 巻 38
2. 論文標題 間質性肺疾患研究の最前線 バイオマーカー研究	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Pharma Medica	6. 最初と最後の頁 47-51
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.34449/J0001.38.03_0047-0051	査読の有無 無
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 Nakanishi Y, Horimasu Y, Yamaguchi K, Sakamoto S, Masuda T, Nakashima T, Miyamoto S, Iwamoto H, Ohshimo S, Fujitaka K, Hamada H, Hattori N	4. 巻 16
2. 論文標題 IL-18 binding protein can be a prognostic biomarker for idiopathic pulmonary fibrosis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 PLoS One .	6. 最初と最後の頁 e0252594.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0252594	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5件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 中尾 聡志, 山口 寛博, 坂本 信二郎, 堀益 靖, 益田 武, 宮本 真太郎, 中島 拓, 岩本 博志, 藤高 一慶, 濱田 泰伸, 服部 登
2. 発表標題 間質性肺炎合併肺癌における化学療法による間質性肺炎急性増悪発症予測としての血中HMGB1・sRAGEの有用性
3. 学会等名 第61回日本肺癌学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中尾 聡志, 山口 寛博, 坂本 信二郎, 堀益 靖, 益田 武, 宮本 真太郎, 中島 拓, 岩本 博志, 藤高 一慶, 濱田 泰伸, 服部 登
2. 発表標題 間質性肺炎合併肺癌における間質性肺炎急性増悪の発症予測としてのCRP/AIb比の有用性に関する検討
3. 学会等名 第60回日本呼吸器学会学術講演会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yu Nakanishi, Yasushi Horimasu, Kakuhiro Yamaguchi, Shinjiro Sakamoto, Takeshi Masuda, Taku Nakashima, Shintaro Miyamoto, Hiroshi Iwamoto, Shinichiro Ohshimo, Kazunori Fujitaka, Hironobu Hamada, and Noboru Hattori
2. 発表標題 IL-18 binding protein can be a prognostic biomarker for idiopathic pulmonary fibrosis
3. 学会等名 ERS International Congress 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中西 雄、堀益 靖、山口 覚博、坂本 信二郎、益田 武、中島 拓、宮本 真太郎、岩本 博志、大下 慎一郎、藤高 一慶、濱田 泰伸、服部 登
2. 発表標題 特発性肺線維症におけるIL-18 binding proteinの有用性に関する検討
3. 学会等名 第61回日本呼吸器学会学術講演会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中西 雄、益田 武、山口 覚博、坂本 信二郎、堀益 靖、見前 隆洋、中島 拓、宮本 真太郎、津谷 康大、岩本 博志、藤高 一慶、宮田 義浩、濱田 泰伸、岡田 守人、服部 登
2. 発表標題 複数のバイオマーカーを用いたNSCLCに対するimmune checkpoint inhibitorの効果予測因子の検討
3. 学会等名 第60回日本肺癌学会学術集会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 堀益 靖, 服部 登	4. 発行年 2020年
2. 出版社 総合医学社	5. 総ページ数 440
3. 書名 最新ガイドラインに基づく 呼吸器疾患 診療指針2021-'22	

〔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			
米国	University of Texas			