

機関番号：14501

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2009 ～ 2010

課題番号：21790534

研究課題名(和文) データマイニングによる自己抗体の診断能、費用効果性の研究

研究課題名(英文) Research for diagnostic power and cost effectiveness of auto-antibody with data mining

研究代表者 西村 邦宏 (NISHIMURA KUNIHIRO)
神戸大学・大学院医学研究科・客員准教授

研究者番号：70397834

研究成果の概要(和文)：

自己抗体の診断能・費用効果性を検討する上で基礎データとなり得る、リウマチ・膠原病領域の合併症に関する研究を中心に行い、間質性肺炎診断の血清学的診断マーカーであるKL-6及びSP-Dの有用性、真菌感染症の血清学的マーカーとしてのβ-Dグルカンの有用性を証明した。また、関節リウマチ治療における医療の安全性・効率性をより高めるため、代表的な抗リウマチ薬の一つであるサラゾスルファピリジンの代謝酵素に対する遺伝子多様性が副作用に与える影響について、特定の1塩基変異が副作用発現に関与している可能性を突き止めた。

研究成果の概要(英文)：

We showed the efficacy of the following serum markers; KL-6 and SP-D for interstitial pneumonia and beta-D glucan for fungal infection. Both of the diseases are very serious complications for the rheumatic diseases. We also proved significant relationship between Salazosulfapyridine, one of the common Disease Modifying Antirheumatic Drugs, and its side effect through the Single Nucleotide Polymorphism of its metabolic enzyme. These findings will be helpful to the diagnosis and treatment of the rheumatic diseases.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2010年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
年度			
総計	1,900,000	5,700,000	2,470,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：境界医学・病態検査学

キーワード：メタアナリシス

1. 研究開始当初の背景

近年リウマチ・膠原病診断のために、抗CC

P抗体など新しい臨床検査が開発されている。しかし、新しい検査法は診断能、費用効果が適切に評価されないまま臨床現場に持ち込まれていることが多い。また、膠原病に対する自己抗体の多くは、感度が低く多数の検査の組合せが必要であり不必要に多数の検査が実施されることもまま認められる。このような観点から、膠原病関連自己抗体の診断上の有効性などについて検討の必要があると考えた。

2. 研究の目的

早期関節リウマチの診断及び膠原病関連の自己抗体に関して、従来必ずしも明らかでなかった診断能の包括的分析を行い、早期関節リウマチを含む膠原病関連の検査に関して、もっとも安価かつ効率的な診断に至るガイドラインの作成を目指した。

3. 研究の方法

決断分析・費用効果分析を行う上で必要なパラメータを設定するために、既存のデータがない項目に関しては、メタ・アナリシスによる系統的評価を行った。特に検査診断能については、Mosesらにより提唱された Summary Receiver Operating Characteristic Curve (sROC) を積極的に活用した。

4. 研究成果

自己抗体の診断能・費用効果性を検討する上で基礎データとなり得る、リウマチ・膠原病・自己免疫疾患領域の合併症に関する既存のデータが不足していたため、これらを明らかにする研究を中心に行った。膠原病の重篤な間質性肺炎診断の血清学的診断マーカーである KL-6 及び SP-D については、メタ・アナリシスの手法を用いる事によりその有用性を証明した（現在投稿中）。また、治療による重篤な合併症である感染症については、特に真菌感染症の血清学的マーカーとし

ての β -D グルカンの有用性をメタ・アナリシスにより証明した（現在投稿中）。加えて、関節リウマチ治療における医療の安全性・効率性をより高めるため、代表的な抗リウマチ薬の一つであるサラゾスルファピリジンの代謝酵素に対する遺伝子多様性が副作用に与える影響について、メタ・アナリシスの手法を用いて検討した結果、特定の1塩基変異が副作用発現に関与している可能性を突き止めた（投稿準備中）。

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 11 件）

1. Sugiyama D, Nishimura K, Tamaki K, Tsuji G, Nakazawa T, Morinobu A, Kumagai S.

Impact of smoking as a risk factor for developing rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies.

Ann Rheum Dis 査読あり.

69 巻、2010, 70-81

2. Hirabayashi H, Honda S, Morioka I, Yokoyama N, Sugiyama D, Nishimura K, Matsuo M, Negi A.

Inhibitory effects of maternal smoking on the development of severe retinopathy of prematurity.

Eye (Lond), 2011 Jan;25(1):123-4

Epub 2010 Nov 19

3. Kyogoku C, Morinobu A, Nishimura K, Sugiyama D, Tokano Y, Mimori T, Terao C, Matsuda F, Kuno T, Kumagai S.

Lack of association between tyrosine kinase 2 (TYK2) gene polymorphisms and susceptibility to SLE in a Japanese population.

Mod Rheumatol. 査読あり

19 巻、2009 401-6

4. Nakamachi Y, Kawano S, Takenokuchi M, Nishimura K, Sakai Y, Chin T, Saura R, Kurosaka M, Kumagai S.

MicroRNA-124a is a key regulator of proliferation and monocyte

chemoattractant protein 1 secretion in fibroblast-like synoviocytes from patients with rheumatoid arthritis.
Arthritis Rheum 査読あり
60 巻、2009 1294-304

5. Takeda M, Yamashita T, Shinohara M, Sasaki N, Takaya T, Nakajima K, Inoue N, Masano T, Tawa H, Satomi-Kobayashi S, Toh R, Sugiyama D, Nishimura K, Yokoyama M, Hirata K, Kawashima S.
Plasma tetrahydrobiopterin/dihydrobiopterin ratio: a possible marker of endothelial dysfunction.
Circ J 査読あり 73 巻 2009, 955-62

6. Adachi T, Nakanishi M, Otsuka Y, Nishimura K, Hirokawa G, Goto Y, Nonogi H, Iwai N
MicroRNA 499 as a Biomarker of Acute Myocardial Infarction.
Clin Chem. 査読あり 2010, 56(7) 巻、2010 1183-5

7. Yasufuku T, Shigemura K, Shirakawa T, Nakano Y, Tanaka K, Arakawa S, Kinoshita S, Nishimura K, Kawabata M, Fujisawa M
Risk factors and mechanisms of fluoroquinolone resistance in 156 Escherichia coli strains clinically isolated from urinary tract infections.
Scand J Infect Dis. 査読あり、 2011 Feb;43(2):83-8. Epub 2010 Oct 14.

8. Tabara Y, Kohara K, Kawamoto R, Hiura Y, Nishimura K, Morisaki T, Kokubo Y, Okamura T, Tomoike H, Iwai N, Miki T
Association of four genetic loci with uric acid levels and reduced renal function: the J-SHIP Suita study
Am J Nephrology 査読あり、
2010;32(3):279-86. Epub 2010 Aug 13

9. Bessho H, Honda S, Kondo H, Nishimura K, Negi A,
Positive Association of Complement Factor H Gene Variants with the

Effect of Photodynamic Therapy in Polypoidal Choroidal Vasculopathy
Clinical & Experimental Ophthalmology 査読あり、in press

10. Nagasawa H, Yokota C, Toyoda K, Nishimura K, Ito A, Minematsu K,
High Level of Plasma Adiponectin in Acute Stroke Patients is Associated with Stroke Mortality.
Journal of the Neurological Sciences 査読あり、2011 May 15;304(1-2):102-6. Epub 2011 Mar 5.

11. Kyogoku C, Yanagi M, Nishimura K, Sugiyama D, Morinobu A, Fukutake M, Maeda K, Shirakawa O, Kuno T, Kumagai S.
Association of calcineurin A gamma subunit (PPP3CC) and early growth response 3 (EGR3) gene polymorphisms with susceptibility to schizophrenia in a Japanese population.
Psychiatry Res. 査読あり、185 巻、16-19

〔学会発表〕(計 8 件)

1. 中町祐司, 河野誠司, 西村邦宏, 酒井良忠, 佐浦隆一, 黒坂昌弘, 熊谷俊一
RA の病因・病態 miR-124a は RA 滑膜細胞で細胞増殖と MCP1 分泌を調整する
第 53 回日本リウマチ学会総会・学術集会
2009 年 4 月 23 日
グランドプリンスホテル
新高輪 (東京都)

2. 井上弘樹, 内山八郎, 柳澤振一郎, 西村邦宏
医学判断における、二つの割合の評価のためのベイズ推測視覚化システム
第 25 回日本健康科学学会
2009 年 8 月 29 日
東京体育館 (東京都)

3.西村邦宏, 杉山大典, 橋本正良, 秋田穂東, 河野誠司, 森信暁雄, 熊谷俊一
脈派伝導速度による妊娠、出産の動脈硬化に対する防護作用の検討
第56回日本臨床検査医学会
2009年8月27日
札幌コンベンションセンター（北海道）

4.杉山大典, 西村邦宏, 三枝淳, 杉本健, 河野誠司, 森信暁雄, 熊谷俊一
膠原病患者における低カルボキシル化オステオカルシンの測定
第56回日本臨床検査医学会
2009年8月28日
札幌コンベンションセンター（北海道）

5.中町祐司, 河野誠司, 野口依子, 大藪智奈美, 炬口真理子, 西村邦宏, 熊谷俊一
関節リウマチ特異的マイクロRNAの病態解析
第56回日本臨床検査医学会
2009年8月28日
札幌コンベンションセンター（北海道）

6.超幾何分布のベイズ推測視覚化ツールの開発と精度管理への応用に対する検討
井上弘樹, 内山八郎, 西村邦宏, 柳澤振一郎
第56回日本臨床検査医学会
2009年8月28日
札幌コンベンションセンター（北海道）

7.井上弘樹, 柳澤振一郎, 西村邦宏
疫学学習のための、二変量正規分布の差のベイズ推測動的視覚化ツールの開発
第68回日本公衆衛生学会総会
2009年10月21日
奈良県文化会館（奈良県）

8.熊谷俊一, 橋本博史, 田中良哉, 杉山大典, 西村邦宏, 河野誠司
中大量ステロイド治療におけるビス剤の効果に関する研究（厚生労働省研究班追跡報告）
第54回日本リウマチ学会総会・学術集会/
第19回国際リウマチシンポジウム
2010.04 神戸

〔図書〕（計1件）

1.西村邦宏, 熊谷俊一
神戸大学大学院医学研究科 CRESP 企画運営委員会

臨床研究の方法論とマネジメント
2009 242 頁

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織
(1) 研究代表者
西村邦宏 (NISHIMURA KUNIHIRO)
神戸大学・大学院医学研究科・客員准教授
研究者番号：70397834

(2) 研究分担者：該当者無し

(3) 連携研究者：該当者無し