

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 1 日現在

機関番号：32666

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2015

課題番号：25860662

研究課題名(和文) クラスタ分析による慢性閉塞性肺疾患のフェノタイプと特異バイオマーカーの同定

研究課題名(英文) Identification of COPD phenotype and specific biomarker using cluster analysis

研究代表者

林 宏紀 (Hayashi, Hiroki)

日本医科大学・医学部・助教

研究者番号：70516096

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：当大学附属呼吸ケアクリニック通院した慢性閉塞性肺疾患(COPD)患者を対象とした。慢性心不全、糖尿病など多岐にわたる合併症を、Viscoveryソフトを用いてクラスタ解析を行い、サブグループを同定した。サブグループ間で呼吸機能や増悪頻度の差異を確認。そのうえで、CCL2、CCL3、CCL4、CL5などのchemokineやEotaxin、IL-8、IP-10などのcytokine、またホモシステインやペリオスチンの測定を行い、サブグループを規定するバイオマーカーの検出を試みたが、サブグループ特異的なバイオマーカーとして証明しえなかった。

研究成果の概要(英文)：In this study, we hypothesized that COPD was divided into several subgroups and the outcome such as exacerbation was significantly poor in a specific subgroup. To prove this hypothesis, we performed cluster analysis by complications data such as chronic heart failure, diabetes, chronic renal failure, and so on. We identified five comorbidity clusters in a data set of COPD patients using the Viscovery software. We confirmed the difference of the respiratory function and exacerbation frequency between subgroups. We measured CCL2, CCL3, CCL4, CL5, Eotaxin, IL-8, IP-10, homocysteine and periostin and tried to detection of specific biomarkers. However, a significant cluster-specific biomarker could not be identified.

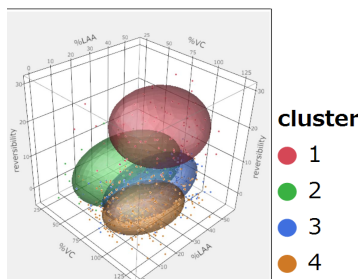
研究分野：呼吸器内科

キーワード：慢性閉塞性肺疾患 クラスタ解析 サブグループ 併存症 バイオマーカー

1. 研究開始当初の背景

慢性閉塞性肺疾患 (Chronic Obstructive Pulmonary Disease : COPD) は、呼吸機能での1秒率 (FEV1/FVC) 70%未満によって定義され、また%FEV1によって4つのgradeに病期分類され管理の指標となっている。一方で、COPDはheterogeneousな疾患であると認識されており、同じCOPD患者としても異なったサブグループに属し、異なった症状や画像を呈しうる各サブグループの病因が異なる可能性がある。例えば、肺気腫+胸部大動脈瘤のMarfan型サブグループでは細胞外マトリックスの障害、肺気腫+骨粗鬆症のサブグループではklothoなど老化関連遺伝子の異常、などの、サブグループ_病因遺伝子の組み合わせが考えられる。特発性肺線維症 (IPF) の場合も、テロメアの伸長に関わるTERT遺伝子の変異が10~20%に見られ、この遺伝子変異はIPF, Dyskeratosis congenita, aplastic anemiaを合併、TERTの変異による単一疾患単位と考えられている。同様に、原因遺伝子の異なる複数のCOPDサブグループが存在し、特有の合併症をもとにサブグループを特定、病態を追及できると考えた。ただし、その分類と実地臨床との関連性、またそのサブグループを特徴づけるバイオマーカーは定まっていない。

本研究前に、申請者が、730名の既・喫煙者に対して行ったクラスター解析では、呼吸機能、動脈血液ガス、6分間歩行試験、胸部CTなどのパラメーターから4群に分別、高齢でBMIも低いクラスターが、アウトカムとしてSGRQも高い傾向を示した。



(2011年度欧州呼吸器学会ERSで発表。
Manuscript in preparation)

2. 研究の目的

COPD患者群を、合併症罹患パターンによりクラスター化し、各サブグループのフェノタイプの明確化かつ関連バイオマーカーを選定して病態解明につなげることを本研究の目的とする。

3. 研究の方法

呼吸機能に基づいてCOPDと診断した群を対象に、合併症として大動脈瘤、慢性心不全、糖尿病、動脈硬化、骨粗鬆症、間質性肺炎、逆流性食道炎を挙げ、それぞれ胸部画像、心臓超音波検査、頸動脈エコー検査、血清HbA1c、YAM比、上部消化管内視鏡を用いて、存在の有無を確認する。

合併症有を1、無を0、また定量的数値を含めたクラスター解析を行い、サブグループを同定する。同方法にてサブグループわけの閾値(合併症の有無及び各検査での閾値となる数値)を決定する。

各症例において同時に下記臨床データを集積し、サブグループ間で比較を行う

- ・呼吸機能(肺活量, 1秒量, 一酸化炭素拡散能, 気道可逆性試験など)

- ・胸部CTによる低濃度吸収値領域 (low attenuation area : LAA)ならびに、気道壁面積の気道全体の面積に対する比(wall area:WA%)の測定

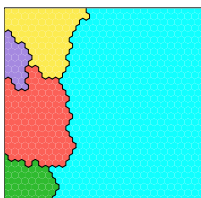
- ・アウトカムとしてQuality of life (QOL)をSGRQ, CATスコアにより、また増悪頻度を比較する。

各クラスターの典型症例の血清で、サブグループ特異的バイオマーカーを検出する。血清採取を行い、採取された血清について、バイオマーカーの探索を網羅的に行う。

4 . 研究成果

日本医科大学呼吸ケアクリニックに通院したCOPD患者の第一母集団284例を対象に合併症として慢性心不全、糖尿病、脂質異常症、慢性腎不全、貧血、間質性肺炎、肥満・るい瘦、を挙げ、それぞれ心臓超音波検査、血清HbA1c、総コレステロール・中性脂肪、クレアチンクリアランス、ヘモグロビン(Hb)、KL-6・胸部HRCT、BMIを用いて存在の有無を確認した。

ヨーロッパでは医療分野およびバイオ関連で高い評価を受けているViscoveryソフトを購入、合併症ありを1、無を0とし、また定量的数値を用いてクラスター解析を行い、サブグループを5群に分類した。自己組織化マップ(SOM:self-organizing maps)により下図のように視覚的に認識可能であった。



各サブグループの臨床データを比較
1群では呼吸機能がほぼ正常に近い群
2群では%FEV1低下、%DLco低下、運動耐容能低下がみられ、喫煙者が多。
outcomeとして増悪頻度も高かった。
3群では%DLco低下、低酸素血症あり。
5群では可逆性がみられる閉塞性障害が認められた。

サブグループ特異的バイオマーカーの検出を試みた。
COPDの病態に関与すると目されるchemokineについて(Cytokine 2013;64:613 - 62)、ProcartaPlex(TM) Human Chemokine Panelを用いて網羅的に検討。
具体的にはCCL2/MCP-1, CCL3/MIP-1, CCL4/MIP-1, CCL5/RANTES, CCL11/eotaxin, CXCL8/IL-8, CXCL9/Migを

測定とした。

また、血清ないし血漿で、動脈硬化や冠動脈疾患のリスク因子となりうるものが報告され、近年ではCOPDとの関連性が報告されている(Eur Respir J 2013; 42:18-27)ホモシステインの測定を行った。

近年、本邦において気管支喘息や間質性肺炎との関連性が報告されているペリオスチンに関しても測定を行った。

これら測定結果と上記サブグループとの関連性を探索したが、いずれもサブグループを規定する特異的バイオマーカーとしては有意差がえられず。

現状では、併存症によって規定する予後不良なサブグループは存在するが、それを早期に特定しうる特異的なバイオマーカーは立証できなかった。

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 0 件)

[学会発表](計 0 件)

[図書](計 0 件)

[産業財産権]
出願状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：

番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

林 宏紀 (HAYASHI, hiroki)
日本医科大学・医学部・助教
研究者番号：70516096

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：