

バイオマーカー部会報告

研究分担者 服部登（広島大学教授）

研究要旨

【背景と目的】本部会の目的は、KL-6 や SP-D・SP-A とは別の臨床的視点から間質性肺疾患の診療に資する新たなバイオマーカーを見出すことである。本部会ではその候補として、間質性肺疾患のバイオマーカーとなりうる可能性が既の実証されている 1)ペリオスチン, 2)抗 myxovirus resistance-protein 1 (MX1) 抗体, 3) Leucine rich 2 glycoprotein (LRG) の 3 つを選定し、それぞれの臨床的意義についての検討を行ってきた。【結果】候補バイオマーカーである 1)ペリオスチン, 2)抗 MX1 抗体, および 3) LRG が間質性肺疾患の診療にどのような臨床的意義を持つのかを明らかにする研究計画を策定し、それぞれの研究に参加登録を呼びかけてきた。抗 MX1 抗体に関しては、登録が滞っているが、ペリオスチンに関しては予定症例の登録を完遂、LRG に関しても順調に登録症例を増加しており、一部で解析が可能となってきた。【結論】本部会で選定した新規間質性肺炎マーカーは、既存の間質性肺炎マーカーとは異なる挙動を示す部分が見受けられており、さらなる症例登録、研究結果解析を通じた新たな知見が待たれる。

A. 研究目的

間質性肺炎の分類が改定され、特発性間質性肺炎（idiopathic interstitial pneumonias: IIPs）の分類は大変複雑で決して容易とは言えない現状である¹。また、特発性肺線維症（idiopathic pulmonary fibrosis: IPF）に対する新たな抗線維化薬が使用可能となったこと²は、間質性肺炎の診療における近年の特筆すべき進歩と言える。しかし同時に呼吸器科医には、IPF をその他の IIPs と可能な限り分類し、抗線維化薬を適切な患者群に投与する責任が生じてきている。

本邦で発見され知見の蓄積がなされてきた間質性肺炎のバイオマーカー（KL-6, SP-D, および SP-A）は、間質性肺炎をその他の疾患群（特に細菌性肺炎や心原性肺水腫）と鑑別することを可能にした。KL-6, SP-D, および SP-A は高い感度と特異度を持って、間質性肺炎を他の疾患群から分離する指標となる。しかし今日においてもなお、IIPs の中で IPF を選別するバイオマーカー、IPF 以外の IIPs のサブタイプに特異的なバイオマーカー、あるいは慢性過敏性肺臓炎（chronic hypersensitivity pneumonitis: CHP）を IPF と選別するバイオマーカー、は発見されていない。すなわち、間質性肺炎に対する薬剤が開発されてきてもその薬剤を正しい患者層に投与できない危険性が残されている。また、前述したように抗線維化薬の使用が可能となっているものの、「抗線維化薬を投与している患者層が真の IPF であるのかどうか」、「真の IPF と判定できなかったがために、抗線維化薬を投与すべき集団に適切な投与がなされず、その患者群の治療機会を逸していないかどうか」、「軽重症を含めた全ての IPF に大変高額である抗線維化薬を投与すべきなのか」などの問題が生じてきた。

以上の背景から近年推奨される multidisciplinary discussion (MDD) システム³と並行しながら、IIPs のサブタイプや CHP 特異的なバイオ

マーカーの開発を継続して進めることは重要な課題であり、本研究部会では KL-6, SP-D, SP-A とは別の臨床的視点から間質性肺疾患の診療に資する可能性のある新たなバイオマーカーとして 1)ペリオスチン, 2)抗 myxovirus resistance-protein 1 (MX1) 抗体, 3) Leucine rich 2 glycoprotein (LRG) の 3 つを選定し、その臨床的意義を見出すことを目的として活動してきた。

B. 研究方法

今年度は、上記それぞれのバイオマーカーの臨床的意義を明らかとするための臨床研究の立案および患者登録を行い、積極的に症例集積を行った。

C. 結果

1) 「ペリオスチン：特発性肺線維症患者を用いた前向き試験で、ペリオスチンのニンテダニブの治療反応性予測、評価因子としての性能の実証」登録症例数 100 例を目標に、2018 年 9 月 30 日までを症例登録期間とし、全国 19 施設から 114 例を登録した。うち 17 例が脱落し、登録完了時点で 97 例が解析可能である。主要評価項目は、血清ペリオスチン（総ペリオスチンおよび分画ペリオスチン）濃度と %FVC および %D_{LCO} 変化率、および治療反応性（カットオフ値：%FVC 低下 10%, %D_{LCO} 低下 15% で判定）との相関であり、副次評価項目は、血清ペリオスチン値と各臨床データ、OS、PFS との相関である。当初観察期間は 1 年間を設定していたが、ペリオスチン値による長期予後予測性能を解析するため観察期間を 5 年間に延長したいと考えている。

2) 「抗 MX1 抗体：外科的肺生検標本を用いて、血清中の抗 MX1 抗体有無症例間の組織学的所見の違いを検討する」過去に外科的肺生検を行った、あるいは今後外科的

肺生検が行われる成人 IIPs 症例を対象として、保存血清を含めた血清が利用可能な 200 症例を登録する予定としている。血清は株式会社医学生物学研究所 (MBL) へ送付し、抗 MX1 抗体、抗 ARS 抗体測定を行う。臨床情報、画像情報 (DICOM データ)、病理スライドと照らし合わせた解析を行う予定であるが、抗 MX1 抗体測定のための費用を捻出する計画が確立しておらず登録が滞っている現状である。

3) 「LRG:びまん性肺疾患症例の血清および BALF 中 LRG 濃度と他の間質性肺炎バイオマーカー (KL-6, SP-A, SP-D, CRP, LDH) との比較検討」未治療びまん性肺疾患 (主に間質性肺炎) 症例 (急性増悪の場合は既治療も含む) を対象として、2017 年 11 月から 2018 年 11 月までの 1 年間で 48 例の登録を得ている。最終的には、共同研究全体としてびまん性肺疾患 200 症例を目標としている。現在の 48 例の解析では、びまん性肺疾患症例における血清 LRG 値は、健常者のものと比較して有意に高値であった。また、血清 LRG 値は、血清 KL-6 値と逆相関、CRP 値と正相関を示し、SP-A, SP-D, LDH とは有意な相関を示さなかった。BALF を得られた症例数は現時点では 11 例と少ないが、BALF 中 LRG 値は、血清 LRG 値、BALF 総細胞数、および BALF 好中球数と正の相関を示し、BALF マクロファージ比率と負の相関を示した。また経時的な経過を追跡し得た症例では、治療と共に血清 LRG 値は速やかに低下する傾向が認められた。

D. 考察

本研究部会で選定した KL-6, SP-D, SP-A とは別の臨床的視点から間質性肺疾患の診療に資する可能性のある新たなバイオマーカー候補である 1) ペリオスチン, 2) 抗 MX1 抗体, 3) LRG の臨床研究の進捗状況を示した。症例登録を完遂したものの、登録途上にあるものと現状は様々であるが、IIPs 病型分類が複雑化する中で、細分化された間質性肺炎病型に対応できるマーカーの開発はわれわれ呼吸器内科医の悲願である。現在進行中の臨床試験の結果を受け、臨床現場へのフィードバックが期待される。

E. 文献

1. 1 Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE Jr, Lynch DA, Nicholson AG, Ryerson CJ, Ryu JH, Selman M, Wells AU, Behr J, Bouros D, Brown KK, Colby TV, Collard HR, Cordeiro CR, Cottin V, Crestani B, Drent M, Dudden RF, Egan J, Flaherty K, Hogaboam C, Inoue Y, Johkoh T, Kim DS, Kitaichi M, Loyd J, Martinez FJ, Myers J, Protzko S, Raghu G, Richeldi L, Sverzellati N, Swigris J, Valeyre D. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society

statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias.. Am J Respir Crit Care Med. 2013; 188: 733-48.

- 2 Raghu G, Rochweg B, Zhang Y, Garcia CA, Azuma A, Behr J, Brozek JL, Collard HR, Cunningham W, Homma S, Johkoh T, Martinez FJ, Myers J, Protzko SL, Richeldi L, Rind D, Selman M, Theodore A, Wells AU, Hoogsteden H, Schünemann HJ. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Update of the 2011 Clinical Practice Guideline. Am J Respir Crit Care Med. 2015; 192: e3-19.
- 3 Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, Colby TV, Cordier JF, Flaherty KR, Lasky JA, Lynch DA, Ryu JH, Swigris JJ, Wells AU, Ancochea J, Bouros D, Carvalho C, Costabel U, Ebina M, Hansell DM, Johkoh T, Kim DS, King TE Jr, Kondoh Y, Myers J, Müller NL, Nicholson AG, Richeldi L, Selman M, Dudden RF, Griss BS, Protzko SL, Schünemann HJ. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management.. Am J Respir Crit Care Med. 2011; 183: 788-824.

F. 健康危険情報: なし

G. 研究発表

1. 論文発表:

- 1) 中島拓, 服部登. 注目される新規バイオマーカー, 呼吸器内科, 2018, 34 (3): 245-251.
- 2) Lee H, Fujimoto M, Ohkawara T, Honda H, Serada S, Terada Y, Naka T. Leucine rich -2 glycoprotein is a potential urinary biomarker for renal tubular injury. Biochem Biophys Res Commun. 2018; 498: 1045-1051.
- 3) Naka T, Fujimoto M. LRG is a novel inflammatory marker clinically useful for the evaluation of disease activity in rheumatoid arthritis and inflammatory bowel disease. Immunol Med. 2018; 41: 62-67.
- 4) Mitamura Y, Nunomura S, Nanri Y, Arima K, Yoshihara T, Komiya K, Fukuda S, Takatori H, Nakajima H, Furue M, Izuhara K. Hierarchical control of interleukin 13 (IL-13) signals in lung fibroblasts by STAT6 and SOX11. J Biol Chem. 2018; 293: 14646-14658.
- 5) Mitamura Y, Nunomura S, Nanri Y, Ogawa M, Yoshihara T, Masuoka M, Tsuji G, Nakahara T, Hashimoto-Hachiya A, Conway SJ, Furue M,

Izuhara K. The IL-13/periostin/IL-24 pathway causes epidermal barrier dysfunction in allergic skin inflammation. *Allergy*. 2018; 73: 1881-1891.

- 6) Otsuru T, Kobayashi S, Wada H, Takahashi T, Gotoh K, Iwagami Y, Yamada D, Noda T, Asaoka T, Serada S, Fujimoto M, Eguchi H, Mori M, Doki Y, Naka T. Epithelial-mesenchymal transition via transforming growth factor beta in pancreatic cancer is potentiated by the

inflammatory glycoprotein leucine-rich alpha-2 glycoprotein. *Cancer Sci*. 2019; 110:985-996.

2. 学会発表：なし

H. 知的財産権の出願・登録状況：なし