

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）
研究協力者 横山彰仁（高知大学教授）、仲哲治（高知大学教授）
熊ノ郷淳（大阪大学教授）、出原賢治（佐賀大学教授）

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) Leucine rich 2 glycoprotein (LRG), 3) 抗 myxovirus resistance-protein 1 (MX1) 抗体の 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) LRG, および 3) 抗 MX1 抗体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、測定費用を負担できる研究室がなく臨床研究の続行を断念したものの、ペリオスチンに関しては予定症例の登録を完遂し、登録後の観察期間に入っている。また LRG に関しても順調に登録症例を大幅に増加し、解析可能な一部を用いた検討を行うことができた。【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得られることが強く期待できる。

A. 研究目的

特発性間質性肺炎（idiopathic interstitial pneumonias: IIPs）には、さまざまなサブタイプが存在しており、その確定診断は決して容易とは言えない¹。このように複雑な間質性肺炎の診療において、IIPsの中で特発性肺線維症（idiopathic pulmonary fibrosis: 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、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、さらに抗線維化薬の有効性を予測できるバイオマーカー、などの開発および検証は重要な課題であり、これらの課題が達成されれば臨床現場に大きく貢献できる。そこで本部会では、新たなバイオマーカーの開発と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

バイオマーカーとして 1) ペリオスチン, 2) LRG, および 3) 抗 MX1 抗体の 3 つのバイオマーカーに着目し、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った。さらに症例登録期間が終了したのものに関しては、観察を継続しつつ、解析が可能な症例について解析を行った。

C. 結果

抗 MX1 抗体に関しては測定費用を負担できる研究室がなく、臨床研究の続行を断念した。以下研究を継続中である 1) ペリオスチン, 2) LRG について結果を示す。

1) ペリオスチン：特発性肺線維症におけるペリオスチンの検討

本試験は、IPF 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治療反応性予測、評価因子としての性能を実証することを目的とする。必要なサンプルサイズ 60 例以上 ($\alpha=0.05$, $\beta=0.2$) と想定し、脱落症例を考慮して登録症例数 100 例を目標として症例を集積した本試験では、症例登録期間である 2018 年 9 月 30 日までに全国 19 施設から 112 例を登録した。うち 5 例が HRCT 所見不適合のため登録不可であり、107 例を登録した。観察期間中に主としてニンテダニブ中止のため 12 例が脱落し、95 例が解析可能であり（図 1）。95 例の内訳は 1 年間の観察完了 76/死亡 7（急性増悪 5/慢性呼吸不全 1/感染症 1）を含んでいる。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単量体ペリオスチン）濃度と FVC および DL_{CO} 変化率であり、副次評価項目は、1. 血清ペリオスチン値の変化量と FVC, DL_{CO} の 6 か月間変化率との相関, 2. ニンテダニブ治療に対するレスポonder vs ノンレスポonder（呼吸機能の低下率で定義）における血清ペリオスチン値の比較, 3. 血清ペリオスチン値 + GAP スコアに組み合わせによる予後予測性能の解析, 4. OS, PFS（イベントは死亡, AE 発症, FVC 5%以上低下）の規定因子, 5. 過去の IPF バイオマーカーとしてのペリオスチン性能試験の抗線維化薬無投与例（約 35 例）との比較、とした。

2) LRG：間質性肺疾患における Leucine rich 2 glycoprotein (LRG) の検討

本試験では、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）との比較検討を行うことで LRG の間質性肺疾患マーカーの有用性および臨床的意義を検証することを目的としている。

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例の登録を得ていた。本年度は登録者数を120例(高知大学89例/広島大学31例)と大きく増やし、解析可能な検体数も、急性期37例、慢性期37例を含む74例と大きく増加した。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。急性期37検体(薬剤性16例/膠原病関連10例/CHP5例/放射線肺臓炎2例/その他4例)の解析では、血清およびBALF中LRG値はCRPと有意な正の相関を認めたが、KL-6ないしはSP-Dとは有意な相関を示さなかった。また、慢性期の検体を用いても、血清LRG値はCRPと強い正の相関を認め、CRPが上昇している例でLRG高値例が目立つ結果であった。そこで、CRP 3mg/dL以下の比較的炎症所見の乏しい慢性期症例29検体(IPF5例/膠原病関連12例/薬剤性4例/CHP8例)を用いて検討を行った結果、血清LRG値は疾患群別に有意な差を認めず、画像所見としてもUIPパターンの有無で有意な差は認められなかった。しかし、BALF中LRG値は、FVC/yearと有意な正の相関($r=0.74$, $P<0.001$)を認め、このような関連は血清LRG値とFVC/yearの間には認められなかった(図2)。

D. 考察

ペリオスチンLRGの臨床研究の進捗状況を示した。ペリオスチンに関して観察期間は、当初2019年9月30日までの1年間を設定していたが、長期予後予測性能を解析するには設定期間が短すぎることが明らかとなった。ニンテダニブなどの抗線維化薬の登場により以前と比較してIPFを含めた線維性間質性肺炎の生命予後が延長している影響が加味されたものと考えられ呼吸器科医にとっては絶望的な状況が改善しつつあるという期待が持てる。このような現状を受け、観察期間を2年間の2020年9月30日までに延長した。引き続き、登録症例の転帰(急性増悪発症日、死亡日、死因)を観察しつつ、2020年1月からは作業が可能な部分に対して統計解析を行っていく予定である。また、LRGに関しては、血清でなくBALF中LRG値が肺機能の経時的変化と強い正相関を示したことから、血清でなくBALF中LRG値が将来の肺機能を予測するマーカーである可能性がある。この点について症例を増やし更なる検討が必要であると考えられた。

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によって、細分化された間質性肺炎病型に対応できるマーカーが開発され臨床現場へのフィードバックがなされることが期待される。

E. 文献

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.
- F. 健康危険情報：なし
- G. 研究発表
 1. 論文発表：
 - 1) 堀益靖. 間質性肺炎の呼吸管理とケア コンプリートガイド(Part.2) 急性増悪時の呼吸管理と治療 急性期治療経過中の全身管理と薬物治療, みんなの呼吸器 *Respica*, 2019, 559.
 - 2) 堀益靖, 服部登.V. 臓器・系統別副作用概論 5. 呼吸器障害, 日本臨床 医薬品副作用学(第3版) 上 -薬剤の安全使用アップデート-, 2019, 439.
 - 3) 山口覚博, 服部登. 間質性肺炎のマーカー(KL-6, SP-A, SP-D), 透析患者の検査値の読み方 第4版.
 - 4) Hirano C, Ohshimo S, Horimasu Y, Iwamoto H, Fujitaka K, Hamada H, Kohno N, Komoto D, Awai K, Shime N, Bonella F, Guzman J, Kühl H, Costabel U, Hattori N. Baseline High-Resolution CT Findings Predict Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: German and Japanese Cohort Study. *J Clin Med.* 2019; 24: E2069.
 - 5) Izumi Y, Nakashima T, Masuda T, Shioya S, Fukuhara K, Yamaguchi K, Sakamoto S, Horimasu Y, Miyamoto S, Iwamoto H, Fujitaka K, Hamada H, Hattori N. Suplatast tosilate reduces radiation-induced lung injury in mice through suppression of oxidative stress. *Free Radic Biol Med.* 2019; 136: 52-59.
 - 6) Nakanishi Y, Masuda T, Yamaguchi K, Sakamoto S, Horimasu Y, Nakashima T, Miyamoto S, Tsutani Y, Iwamoto H, Fujitaka K, Miyata Y, Hamada H, Okada M, Hattori N. Pre-existing interstitial lung abnormalities are risk factors for immune checkpoint inhibitor-induced interstitial lung disease in non-small cell lung cancer. *Respir Investig.* 2019; 57: 451-459.

- 7) Nakao S, Yamaguchi K, Sakamoto S, Horimasu Y, Masuda T, Miyamoto S, Nakashima T, Iwamoto H, Fujitaka K, Hamada H, Hattori N. Chemotherapy-associated Acute Exacerbation of Interstitial Lung Disease Shortens Survival Especially in Small Cell Lung Cancer. *Anticancer Res.* 2019; 39: 5725-5731.
- 8) Nakashima T, Liu T, Hu B, Wu Z, Ullenbruch M, Omori K, Ding L, Hattori N, Phan SH. Role of B7H3/IL-33 Signaling in Pulmonary Fibrosis-induced Profibrogenic Alterations in Bone Marrow. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019; 200: 1032-1044.
- 9) Shioya S, Masuda T, Yamaguchi K, Sakamoto S, Horimasu Y, Nakashima T, Miyamoto S, Senoo T, Iwamoto H, Ohshimo S, Fujitaka K, Hamada H, Hattori N. Comparison of anti-aminoacyl-tRNA synthetase antibody-related and idiopathic non-specific interstitial pneumonia. *Respir Med.* 2019; 152: 44-50.
- 10) Takao S, Masuda T, Yamaguchi K, Sakamoto S, Horimasu Y, Nakashima T, Miyamoto S, Iwamoto H, Fujitaka K, Hamada H, Hattori N. High preoperative C-reactive protein level is a risk factor for acute exacerbation of interstitial lung disease after non-pulmonary surgery. *Medicine (Baltimore).* 2019; 98 e14296.
- 11) Watanabe M, Horimasu Y, Iwamoto H, Yamaguchi K, Sakamoto S, Masuda T, Nakashima T, Miyamoto S, Ohshimo S, Fujitaka K, Hamada H, Kohno N, Hattori N. C-C Motif Chemokine Ligand 15 May Be a Useful Biomarker for Predicting the Prognosis of Patients with Chronic Hypersensitivity Pneumonitis. *Respiration.* 2019; 98: 212-220.
- 12) Nukui Y, Miyazaki Y, Masuo M, Okamoto T, Furusawa H, Tateishi T, Kishino M, Tateishi U, Ono J, Ohta S, Izuhara K, Inase N. Periostin as a predictor of prognosis in chronic bird-related hypersensitivity pneumonitis. *Allergol Int.* 2019; 68: 363-369.
- 13) Okamoto M, Izuhara K, Ohta S, Ono J, Hoshino T. Ability of Periostin as a New Biomarker of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Adv Exp Med Biol.* 2019; 1132: 79-87.
- 14) Koga Y, Hachisu Y, Tsurumaki H, Yatomi M, Kaira K, Ohta S, Ono J, Izuhara K, Dobashi K, Hisada T. Pirfenidone Improves Familial Idiopathic Pulmonary Fibrosis without Affecting Serum Periostin Levels. *Medicina (Kaunas).* 2019; 55: E161.

2. 学会発表：なし

H. 知的財産権の出願・登録状況：なしなし

図1

特発性肺線維症におけるペリオスチンの検討

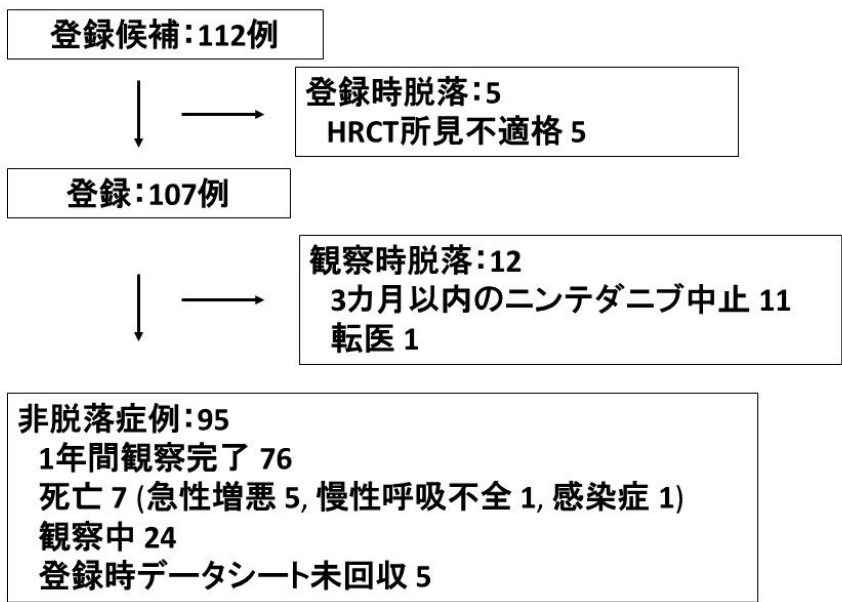
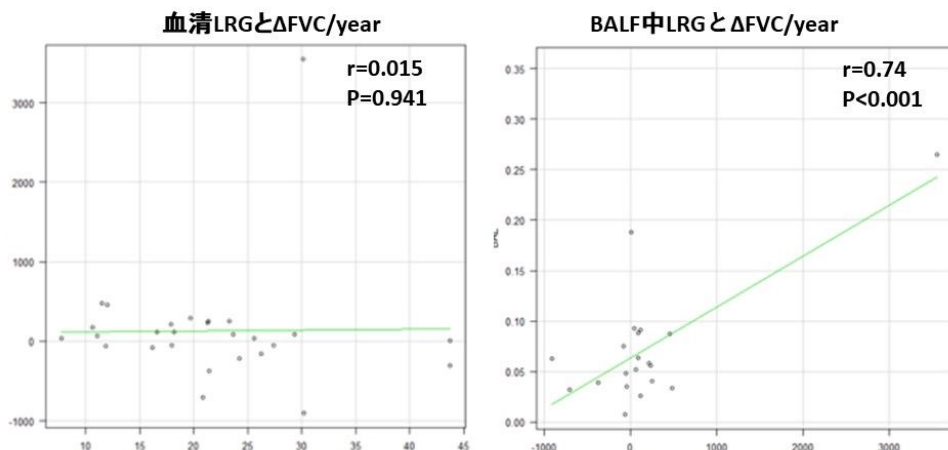


図2

間質性肺疾患におけるLRGの検討

慢性期検体29例における血清およびBALF中LRGと Δ FVC/yearの関連



- BALF中LRGと Δ FVC/Yearは有意な正の相関を認め、BALF中LRGは肺機能の推移を予測するマーカーになりうる可能性がある。
- 症例を増やし更なる検討が必要である。