

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）  
分担研究報告書

バイオマーカー部会報告

研究分担者 服部登

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に実証されている 1) ペリオスチン, 2) Leucine rich  $\alpha$ 2 glycoprotein (LRG), 3) S100A4, Cold-inducible RNA-binding protein (CIRBP), 14-3-3 $\gamma$  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) S100A4・CIRBP・14-3-3 $\gamma$  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。ペリオスチンに関してはニンテダニブで加療された IPF 患者において予後との関連を認めた。LRG に関しては BALF 中の LRG が運動耐容能の低下と関連する可能性があり、現在未測定 of 検体も含め追加解析を行っている。S100A4・CIRBP・14-3-3 $\gamma$  に関してはすでに IPF の予後との関連が示されており、現在は前向き研究 (IBiS 試験) が進行中である。

【結論】本部会で選定した新規間質性肺炎マーカーは、臨床の現場における有用性が示されつつある。さらなる症例登録、研究結果の解析を通じた新たな知見が期待される。

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<sup>1</sup>。このように複雑な間質性肺炎の診療の中でも、IIPs で最も予後不良な「特発性肺線維症 (idiopathic pulmonary fibrosis: IPF) の選別」や「IPF 患者の中でも進行性に肺機能の低下や急性増悪の早期発症をきたす予後不良例の選別」、および「抗線維化薬の有効性の予測に有用なバイオマーカーの開発および検証」は重要な課題である。これらの課題が達成されれば臨床の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) S100A4, CIRBP, 14-3-3 $\gamma$  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てきた。症例登録期間が終了したのものに関しては、解析が可能な症例について解析を行った。

## C. 結果

### 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 患者におけるニンテダニブの治療反応性予測因子としてのペリオスチンの性能を実証することを目的とした前向き試験である。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。HRCT 所見不適合などの理由で 25 例が脱落し、87 例が解析可能であった。主要・副次評価項目は、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<sub>CO</sub> 変化率、OS とした。解析した結果、ベースラインのペリオスチン値と FVC および DL<sub>CO</sub> 変化率には相関を認めなかった。一方で、ベースラインのペリオスチン高値はニンテダニブによる加療を受けた IPF 患者の予後不良と関連していた（図 1）。Historical control である無治療の IPF 患者においては単変量ペリオスチンで 6 ヶ月間の FVC および DL<sub>CO</sub> の低下を予測可能であったため、さらなる検証が必要である。

### 2) 「LRG：間質性肺疾患における Leucine rich $\alpha 2$ 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として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 129 例の登録を得た（高知大学 98 例/広島大学 31 例）。そのうち、LRG の測定ならびに肺機能検査・6 分間歩行試験のデータが揃っている 43 例について解析を行ったところ、BALF 中の LRG 値は 6 分間歩行試験における歩行距離と負の相関があり、また 6 ヶ月後の FVC の低下率と正の相関を示した（図 2）。まだ LRG を測定できていない検体があり、今後追加で測定を行ったうえで再度解析を予定している。

### 3) 「S100A4, CIRBP, 14-3-3 $\gamma$ ：特発性肺線維症における S100A4, CIRBP, 14-3-3 $\gamma$ の検討」

S100A4, CIRBP, 14-3-3 $\gamma$  の 3 つは浜松医科大学によって IPF 患者の血清を用いて行ったプロテオミクスでバイオマーカー候補として見出された。本試験はこれら 3 つが、IPF 患者における診断及び予後予測マーカーとして有用か評価するものである。これまでに S100A4, CIRBP, 14-3-3 $\gamma$  ともに健常人と比較して IPF 患者の血中で有意な上昇を示し、またその上昇は IPF 患者の予後の悪化と関連することが示されている。3 施設（浜松医科大学・公立陶生病院・広島大学）の症例で再現性を確認したところ、一貫性のある結果は得られなかったが、CIRBP については 2 コホート（浜松医科大学・公立陶生病院）で予後との関連があった（図 3）。後方視的検討では限界もあり、これまでの検討で一貫した再現性を認めなかった原因を探索するためにも、現在、浜松医科大学を中心に前向き研究（IBiS 試験）が進行中である。

#### D. 考察

ペリオスチン, LRG, S100A4, CIRBP, 14-3-3 $\gamma$ の臨床研究の進捗状況を示した. ペリオスチンに関しては, ニンテダニブで加療した IPF 患者においても予後との関連を認めしたが, 主要評価項目であった肺機能の経年変化率との相関は確認できなかった. 抗線維化薬で治療されていない IPF 患者で認めたペリスチンと肺機能の経年低下率の相関がニンテダニブの肺機能低下抑制効果による修飾で検出できなくなった可能性がある.

LRG に関しては, 昨年度の報告同様, 血清でなく BALF 中 LRG 値が 6 分間歩行試験の歩行距離と負の相関を示し, また肺機能の経時的変化と強い正の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.

S100A4, CIRBP, 14-3-3 $\gamma$ については健常者に比して IPF 患者の血中で上昇し, またこれらのマーカーが上昇している IPF 患者は予後不良であることもすでに示されている. S100A4・CIRBP の受容体である RAGE(receptor for advanced glycation end product)や TLR (toll like receptor) 4 については, そのシグナル伝達を調節する sRAGE (soluble RAGE) や HMGB1 (high mobility group box 1) が IPF の病態と関わっていることが他の施設からも報告されており, IPF の病態を理解する上で重要な役割を担っている可能性がある. 浜松医科大学・公立陶生病院・広島大学の 3 施設における後方視的検討で一貫した結果を示すものはなかったものの, 前向き研究 (IBiS 試験) で臨床の現場における有用性の検証が期待される.

本研究部会で選定した新たなバイオマーカー候補によって, 抗線維化薬が使用可能となり新たなフェーズに入った間質性肺炎診療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. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, Richeldi L, Ryerson CJ, Lederer DJ, Behr J, Cottin V, Danoff SK, Morell F, Flaherty KR, Wells A, Martinez FJ, Azuma A, Bice TJ, Bouros D, Brown KK, Collard HR, Duggal A, Galvin L, Inoue Y, Jenkins RG, Johkoh T, Kazerooni EA, Kitaichi M, Knight SL, Mansour G, Nicholson AG, Pipavath SNJ, Buendía-Roldán I, Selman M, Travis WD, Walsh S, Wilson KC; American Thoracic Society, European Respiratory Society, Japanese Respiratory Society, and Latin American Thoracic Society. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018 Sep 1;198(5):e44-e68.

#### F. 健康危険情報: なし

#### G. 研究発表

1. 論文発表:
  - 1: Hozumi H, Kataoka K, Kondoh Y, Isayama T, Okada J, Sugiura K, Mori K, Kono M, Suzuki Y, Karayama M, Furuhashi K, Enomoto N, Fujisawa T, Inui N,

Nakamura Y, Suda T. Clinical Significance of Cold-Inducible RNA-Binding Protein in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Chest*. 2021 Dec;160(6):2149-2157.

2: Tanaka K, Enomoto N, Hozumi H, Isayama T, Naoi H, Aono Y, Katsumata M, Yasui H, Karayama M, Suzuki Y, Furuhashi K, Fujisawa T, Inui N, Nakamura Y, Suda T. Serum S100A8 and S100A9 as prognostic biomarkers in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Investig*. 2021 Nov;59(6):827-836.

3: Shimizu H, Sakamoto S, Okamoto M, Isshiki T, Ono J, Shimizu S, Hoshino T, Izuhara K, Homma S. Association of serum monomeric periostin level with outcomes of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis and fibrosing nonspecific interstitial pneumonia. *Ann Transl Med*. 2021 May;9(9):739.

4: 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.

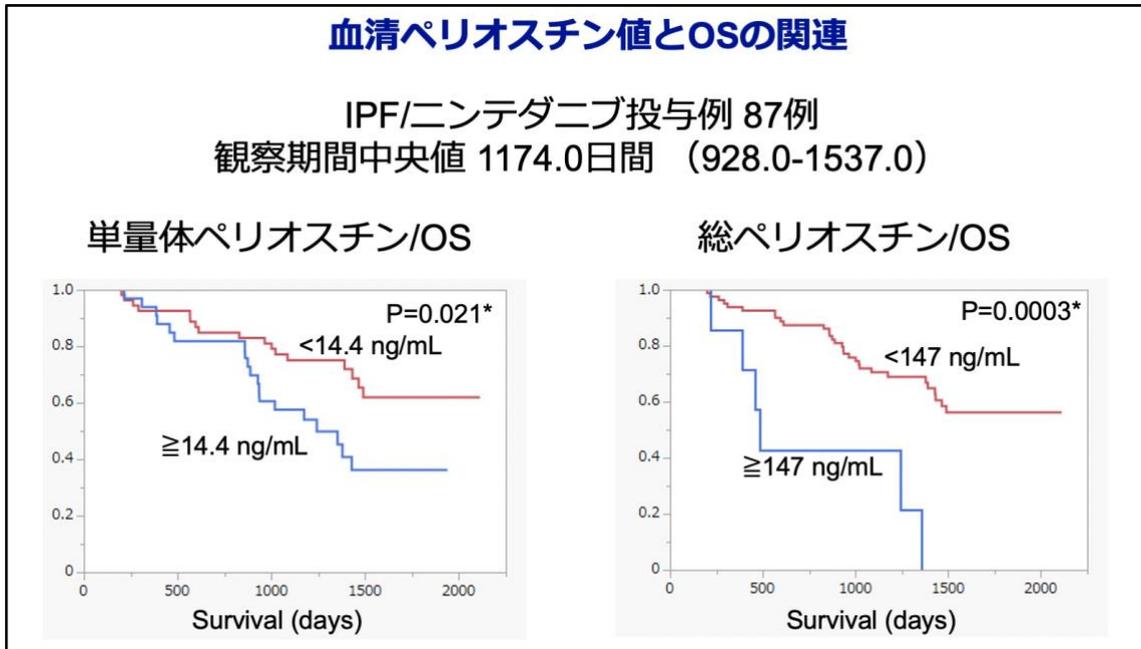
5: Yamaguchi K, Nakao S, Iwamoto H, Kagimoto A, Handa Y, Sakamoto S, Horimasu Y, Masuda T, Mima T, Miyamoto S, Nakashima T, Tsutani Y, Fujitaka K, Miyata Y, Hamada H, Okada M, Hattori N.

Predictive role of circulatory HMGB1 in postoperative acute exacerbation of interstitial lung disease in lung cancer patients. *Sci Rep*. 2021 May 12;11(1):10105.

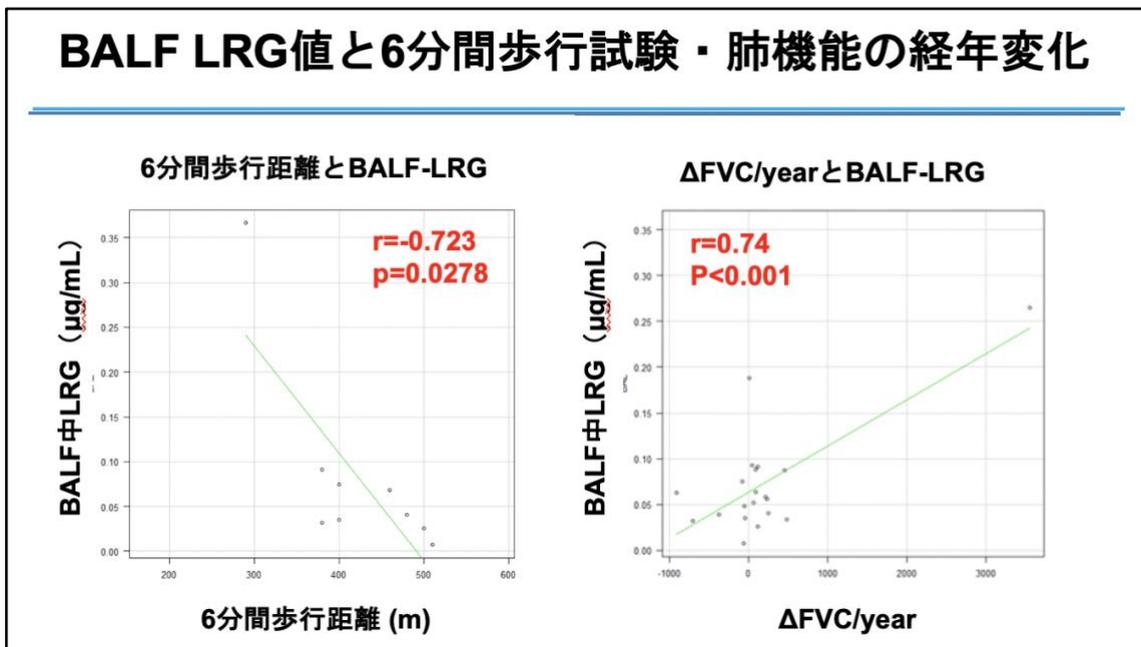
2. 学会発表：なし

H. 知的財産権の出願・登録状況：なし

(図1) ペリオスチンと予後(IPF)



(図2) LRGと6分間歩行試験・肺機能の経年変化



(図3) CIRBPと予後 (IPF)

