

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、1) ペリオスチン, 2) Leucine rich α 2 glycoprotein (LRG), 3) S100A4, Cold-inducible RNA-binding protein (CIRBP), 14-3-3 γ についての検討を行ってきた。

【結果】バイオマーカー候補である 1) ペリオスチン, 2) LRG, および 3) S100A4・CIRBP・14-3-3 γ 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をすすめてきた。ペリオスチンに関してはニンテダニブで加療された IPF 患者において呼吸機能の低下とは関連を示さなかったが、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や治療開始から 6 ヶ月後の FVC の改善と関連する可能性があり、今後未測定 of 検体も含め追加解析を予定している。S100A4・CIRBP・14-3-3 γ 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) での検証を進めている。

【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¹⁾。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」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

バイオマーカー候補として 1) ペリオスチン, 2) LRG, および 3) S100A4, CIRBP, 14-3-3 γ に着目し、臨床的意義を明らかとするための臨床研究を行って

2) 「間質性肺疾患における Leucine rich α 2

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) 「特発性肺線維症におけるペリオスチンの検討」 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を実施した。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 例で解析を行った。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} 変化率とし、副次評価項目を 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_{CO} 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)。

glycoprotein (LRG) の検討」

本試験は、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実施した。

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 例を解析したところ、BALF 中の LRG 高値は 6 分間歩行試験における歩行距離の短縮と相関があり、また治療開始 6 ヶ月後の FVC の改善と関連していた (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し、論文化を予定している。

3) 「特発性肺線維症における S100A4, CIRBP, 14-3-3 γ の検討」

S100A4, CIRBP, 14-3-3 γ の 3 つは浜松医科大学が IPF 患者の血清を用いて行ったプロテオミクスで見出されたバイオマーカー候補である。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ための研究を行ってきた。これまでに S100A4, CIRBP, 14-3-3 γ 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。加えてアプタマー技術による網羅的タンパク解析から新規バイオマーカー候補の同定も進行中である。

D. 考察

ペリオスチン, LRG, S100A4, CIRBP, 14-3-3 γ 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たが、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の再現性は証明できなかった。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、治療開始 6 ヶ月後の肺機能の経時的改善と関連を示したことから、ステロイドや抗線維化薬の選択を補助するバイオマーカーとなる可能性がある。

S100A4, CIRBP, 14-3-3 γ については臨床の現場における有用性の検証が急務であり、現在進捗中の前向き研究 (IBiS 試験) の結果が待たれる。

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

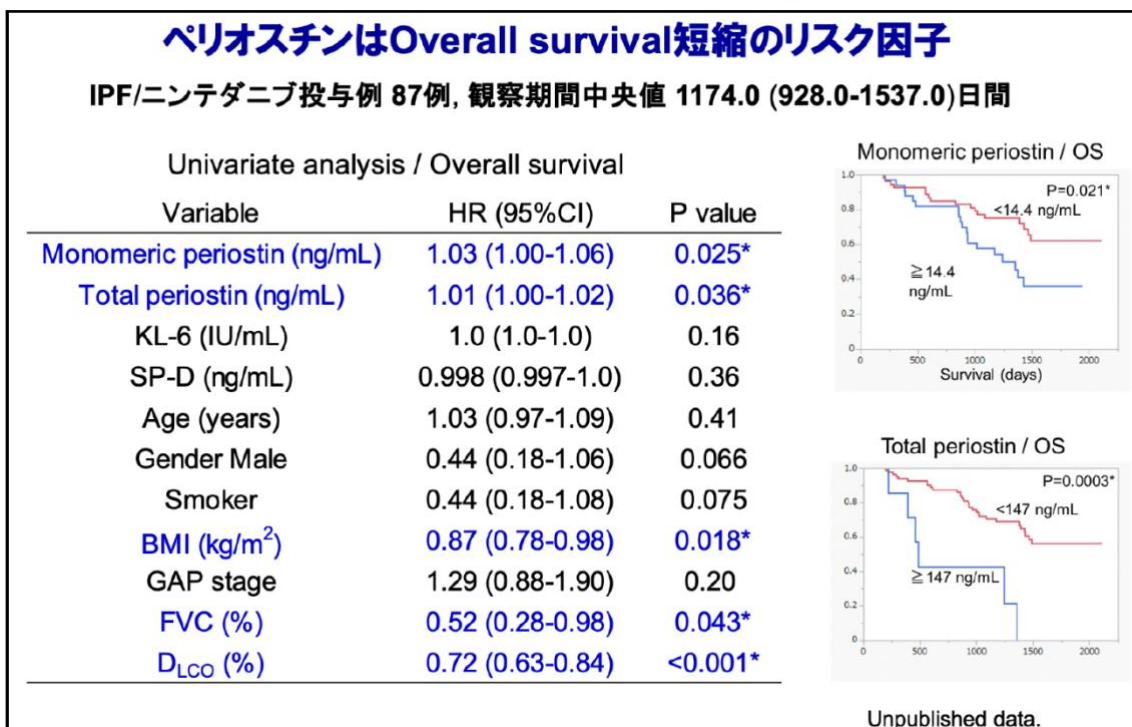
G. 研究発表

1. 論文発表：なし

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と治療開始後6ヶ月後の肺機能の変化量の相関

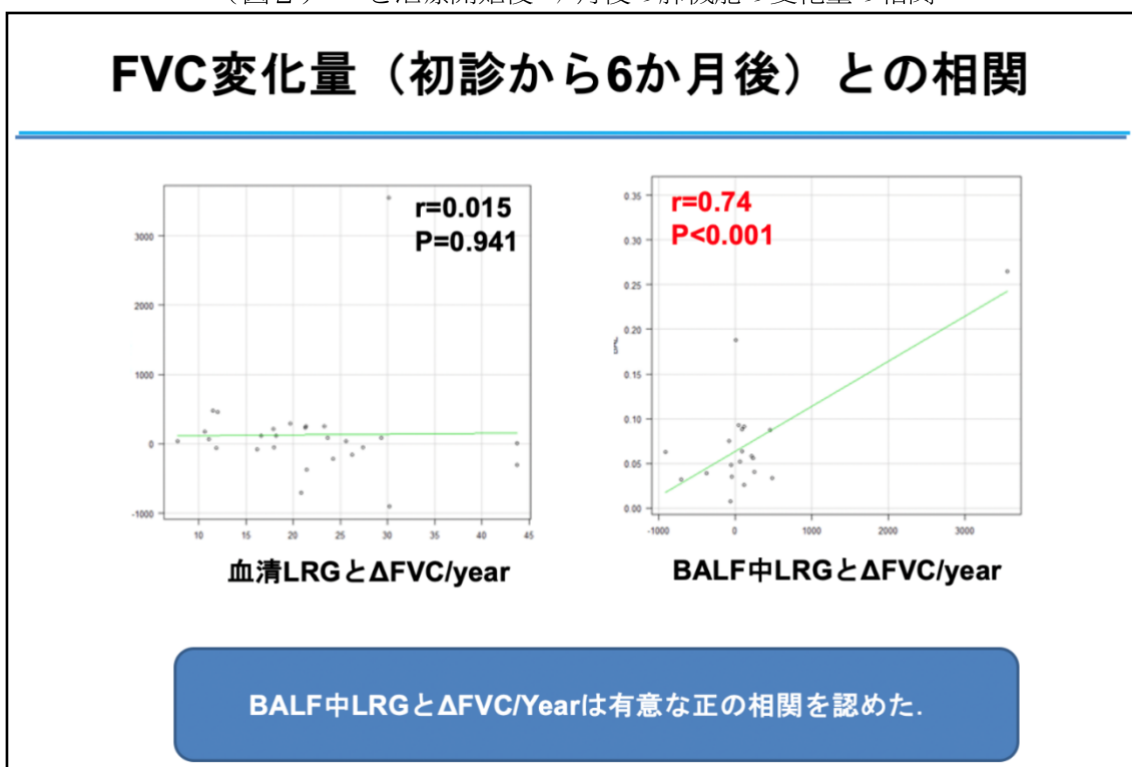


図 3) CIRBPと予後 (IPF)

