

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) S100A4, Cold-inducible RNA-binding protein (CIRBP), 14-3-3 γ についての検討を行ってきた。また、3) High mobility group box 1 (HMGB1), soluble receptor for advanced glycation end product (sRAGE) について新たな前向き研究を開始した。

【結果】ペリオスチンに関してはニンテダニブで加療された IPF 患者における検討でペリオスチン高値と予後の悪化との関連を認めた。また抗線維化薬を使用しなかった IPF 患者との比較検討からペリオスチン高値例ではニンテダニブによる呼吸機能抑制低下効果が大きい可能性が示唆された。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。HMGB1, sRAGE は IPF 急性増悪や間質性肺炎合併肺癌に対する治療による急性増悪との関連が示されているバイオマーカー候補であり、今年度から間質性肺炎合併肺癌を対象に治療関連の急性増悪のリスク評価に有用か検証するため前向き研究を開始した。

【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。また、間質性肺炎には肺癌の発症が多いが、肺の脆弱性ゆえに癌治療に関連した急性増悪が問題となる。「間質性肺炎合併肺癌の治療に関連した急性増悪の発症リスクを評価可能なバイオマーカーの開発」も喫緊の課題である。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) S100A4, CIRBP, 14-3-3 γ に着目し、臨床的意義を明らかにするための臨床研究を行ってきた。症例登録期間が終了したものに関しては、解析が可能な症例について解析を行った。3) HMGB1, sRAGE については今回新たにレジストリ研究を立案し、症例登録を開始した。

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 所見不適格などの理由で 25 例

が脱落し、87例で解析を行った。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。また、過去の研究から抽出したIPFの抗線維化薬非投与例43例を歴史的コントロールとした後ろ向き比較研究では、6か月間のVC、DL_{CO}の低下抑制効果は、単量体、総ペリオスチン高値群の方が低値群よりも良好であった(図1)。現在、長崎大学を代表とした厚生省重症度分類2度以下の軽症IPFに対するニンテダニブ投与例の前向き研究のデータを用いて、ペリオスチンを含めたパネルを作成し、早期IPFにおける予後予測バイオマーカーの探索的解析を準備中である。

2) 「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2)。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。

3) 「間質性肺炎合併肺癌におけるHMGB1, sRAGEの検討」

HMGB1・sRAGEは、広島大学が報告した間

質性肺炎合併肺癌に対する手術や細胞障害性抗がん剤による間質性肺炎急性増悪の発症リスクを評価可能なバイオマーカー候補である。またHMGB1については間質性肺炎のない非小細胞肺癌患者における抗PD-1/PD-L1抗体による肺障害の発症予測にも使用できることを報告してきたが、間質性肺炎合併肺癌における有用性は不明である。今回HMGB1・sRAGEが間質性肺炎合併肺癌における細胞障害性抗がん剤や抗PD-1/PD-L1抗体による肺障害の発症リスクの評価に有用なバイオマーカーか検証し、結果次第で臨床応用まで目指すことを目的としたレジストリ研究を間質性肺炎合併肺癌部会と共同で計画した。20施設から研究への協力をえられることになり、2025年11月までの2年間で、より多くの症例の集積を目指す。

D. 考察

ペリオスチン, S100A4, CIRBP, 14-3-3 γ , HMGB1, sRAGE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、高値群でニンテダニブによる肺機能低下抑制効果が高い可能性があり、より早期にニンテダニブの導入を検討すべき患者の選別に有用な可能性がある。

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。

HMGB1, sRAGEについては間質性肺炎合併肺癌の治療に資するバイオマーカーになりうるか検証すべく、新規に開始したレジストリ研究の症例集積を進める。

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、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

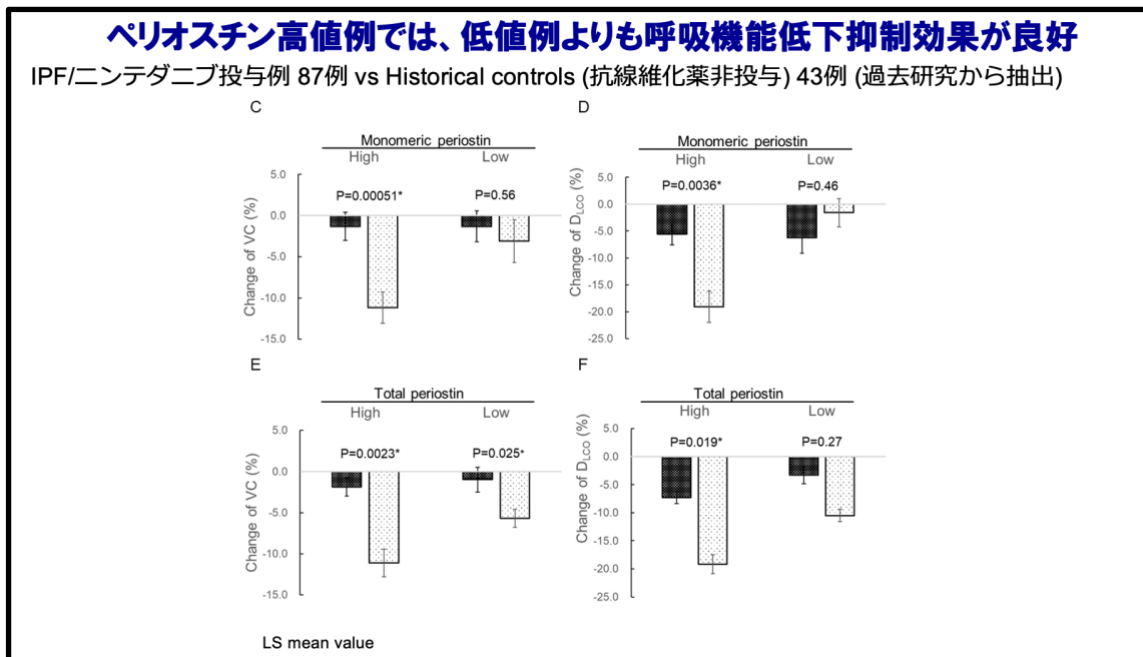
1. 論文発表：

Okamoto M, Fujimoto K, Johkoh T, Kawaguchi A, Mukae H, Sakamoto N, Ogura T, Ikeda S, Kondoh Y, Yamano Y, Komiya K, Umeki K, Nishikiori H, Tanino Y, Tsuda T, Arai N, Komatsu M, Sakamoto S, Yatera K, Inoue Y, Miyazaki Y, Hashimoto S, Shimizu Y, Hozumi H, Ohnishi H, Handa T, Hattori N, Kishaba T, Kato M, Inomata M, Ishii H, Hamada N, Konno S, Zaizen Y, Azuma A, Suda T, Izuhara K, Hoshino T. A prospective cohort study of periostin as a serum biomarker in patients with idiopathic pulmonary fibrosis treated with nintedanib. Sci Rep. 2023 Dec 27;13(1):22977.

2. 学会発表：なし

H. 知的財産権の出願・登録状況：なし

(図1) ペリオスチンとニンテダニブの肺機能低下抑制効果 (IPF)



(図2) CIRBPと予後 (IPF)

