

研究区分	教員特別研究推進 地域振興
------	---------------

研究テーマ	喘息治療薬が有効な COPD 患者を層別化するためのバイオマーカーの構築				
研究組織	代表者	所属・職名	薬学部・講師	氏名	平井 啓太
	研究分担者	所属・職名	薬学部・教授	氏名	伊藤 邦彦
		所属・職名	静岡県立総合病院 呼吸器内科・部長	氏名	白井 敏博
		所属・職名	静岡県立総合病院 呼吸器内科・医長	氏名	赤松 泰介
	発表者	所属・職名	薬学部・講師	氏名	平井 啓太

講演題目	喘息治療薬が有効な COPD 患者を層別化するためのバイオマーカーの構築
研究の目的、成果及び今後の展望	<p>気管支喘息と慢性閉塞性肺疾患 (COPD) の病態は異質性に富み、それぞれの疾患は異なる特徴を有する複数のサブタイプに分類される。そのため、疾患サブタイプに応じて最適な治療法を提供する precision medicine (精密医療) の実践が求められている。私はこの実現に向け、疾患サブタイプや治療の層別化を可能とするバイオマーカーの構築に取り組んできた。特にこれら疾患の病態を、表現型 (フェノタイプ) だけでなく、その分子病態を指し示すエンドタイプや遺伝的因子 (ジェノタイプ) も併せ統合的に解析することに努めた。</p> <p>喘息・COPD オーバーラップ (ACO) は、双方の疾患的特徴を有するサブタイプとされ、その病態解明は最適な治療法の構築において重要である。そこで、静岡県立総合病院 呼吸器内科 (白井敏博 部長) との共同研究において、喘息および COPD 患者 (202 名) を対象とした前向き観察研究を実施した。本研究では、臨床的指標に加えヘルパー T 細胞の分化に関与する転写因子の遺伝子発現解析を行い、数理的手法であるクラスター解析により ACO 患者の抽出を試みた。その結果、喘息および COPD のクラスターと独立して ACO のクラスターを見出すことに成功した。ACO クラスターは、喘息と COPD の臨床的特徴 (好酸球数高値, 血清 IgE 高値, 肺機能低下, 高喫煙歴) を併せ持つことに加え、Th1 細胞 (TBX21) と Th2 細胞 (GATA3) の転写因子の発現比較より、Th2 細胞優位の分子病態を示すことを明らかにし、ACO クラスターでは喘息クラスターに比べ増悪リスクが有意に高いことを示した。</p> <p>続いて、日本大学医学部内科学系 呼吸器内科学分野 (橋本修 教授, 権寧博 教授) を含めた多施設共同研究において、ACO 患者の診断に有用な血中バイオマーカーの構築を試みた。喘息および COPD 患者 353 名の解析より、2 型炎症や気道リモデリングとの関連が報告されている血中タンパクであるペリオスチンおよび YKL-40 の血清中濃度を組み合わせることで ACO を高い精度で鑑別可能であることを明らかにした。さらに、リキッドバイオプシーの有用なツールとして注目されている血中マイクロ RNA に着目し、ACO の診断マーカーの探索を行った。網羅的解析より 9 つのマイクロ RNA が有用なマーカーとして見いだされ、血漿中 miR-15b-5p が最も精度高く ACO 患者を診断できることを初めて明らかとし、さらに前述のペリオスチンおよび YKL-40 を加えた診断モデルにより高い予測精度が得られることを明らかにした。</p>