

京都大学教育研究振興財団助成事業
成 果 報 告 書

2022 年 3 月 31日

公益財団法人京都大学教育研究振興財団
会 長 藤 洋 作 様

所 属 部 局 京都大学医学部附属病院 先制医療生活習慣病研究センター
職 名 特定助教
氏 名 今井 誠一郎

助 成 の 種 類	令和 2 年度 ・ 研究活動推進助成			
申請時の科研費 研究 課 題 名	検診における潜在性COPD早期発見の指標探索			
上記以外で助成金 を 充 当 した 研 究 内 容	なし			
助成金充当に関 わる共同研究者	(所属・職名・氏名) 京都大学医学部附属病院 先制医療生活習慣病研究センター 松島晶(特定 助教)、呼吸器内科/リハビリテーション科 田辺直也(助教)、呼吸器内科 前谷知毅(大学院生)			
発表学会文献等	現時点で発表した学会、論文はないが、検診におけるデータ収集、保存血清による測定手順を確 立することができた。今後は、成果をまとめて発表予定である。			
成 果 の 概 要	研究内容・研究成果・今後の見通しなどについて、簡略に、A4版・和文で作成し、 添付して下さい。(タイトルは「成果の概要／報告者名」)			
会 計 報 告	交付を受けた助成金額	1,000,000	円	
	使用した助成金額	1,000,000	円	
	返納すべき助成金額	0	円	
	助成金の使途内訳	費 目	金 額	
		サイトカイン測定器材	803,440	
		実験用器具・消耗品	157,871	
保存用ハードディスク		38,689		
当財団の助成に つ い て	準備してきた研究テーマについて、この度の助成をいただくことで、保存血清を測定することができました。ま だ、論文発表できるほどではありませんが、得られたデータを含めて申請を行いました2022年度科研費Cで は、採択をいただきました。同様テーマの研究が採択されたのは、貴財団助成によって得られた成果によって 研究遂行能力を認められたものと深く感謝しております。			

成果の概要／今井 誠一郎

【目的】

喫煙は、慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 発症の危険因子である。日本における男性の喫煙率は 1966 年の 83.7% から 2018 年に 27.8%まで減少したが、30-50 歳男性の喫煙率は、依然として 35%前後である。累積喫煙量 (一日当たりの喫煙本数と喫煙年数の積、BI) と COPD の発症には強い正の相関があり、BI が 400 以上の者の COPD 罹患率は約 19%と報告されている (American journal of respiratory and critical care medicine. 1996;153:861-)。気腫肺は長期間をかけて緩徐に進行することを考慮すると、BI が 400 前後 (例 20 歳前後で喫煙を開始した第二次ベビーブーム世代) の者のうちには、すでに COPD 罹患者のほかに将来的に発症の恐れがある高リスク者が少なからず存在すると見込まれる。しかしながら、健康診断等における COPD のスクリーニング (自覚症状や呼吸機能検査) ではこの高リスク者に「未病」の段階で介入ができていないと難しい。

本研究では、検診で未病の段階を推定できる因子を探ることである。

【成果】

先制医療生活習慣病研究センターにおいて、2019 年の検診受診者を喫煙習慣と累積喫煙量で層別化し、現在喫煙中かつ BI が 400 以上での者を COPD の高リスク群とした。年齢・性別・基礎疾患を調整した対照群を設定し、画像解析と血清バイオマーカーの測定を行った。

画像解析では、喫煙による肺の気腫性変化を鋭敏に反映する所見として、CT 画像上の肺野低吸収域 (low attenuation area, LAA) を用いた。既に、京都大学大学院医学研究科呼吸器病態学講座では、COPD 患者における肺病変の進行をとらえることに成功している。また、COPD の病勢を反映する血清バイオマーカーとしては、CC16、sRAGE などが報告されている (Thorax. 2014 Jul;69(7):666-72) が、これらは COPD とすでに診断されている患者を対象としており、COPD の発症を予測するマーカーとして確立されたものは存在しないため、検討を行った。

2019 年 2 月から 1 年間の検診受診者は、1822 名、喫煙率 22.4%であった。生活習慣病研究 (R0619) に同意された方のうち、呼吸器機能検査が存在する 33 名 (現喫煙 12 名、非喫煙 21 名) の PET-CT について、画像解析を行ったところ、肺野の CT 値 -950 HU 未満の領域を気腫病変と想定して計算し、一秒率と負の相関を認めた。(図 1)

本研究では、サイトカイン、ケモカインについて、保存血清より高リスク群 78 名、健常者 52 名を測定することができた。喫煙者には画像解析で算出した肺重量や肺容積の予測値に対する比率 (%LW および %LV) が大きい者が存在し、これらはそれぞれ炎症による肺の含水率増加や Air trapping による過膨張を反映する所見の可能性があると考えられた。%LW および %LV のカットオフ値をそれぞれ予測値の 115% と 120% に設定すると、%LW 高値群ではケモカイン CTAK/CCL27 が有意に低く (537.05 (491.26 -

701.45) vs 712.27 (525.99 – 851.75), $p = 0.022$)、%LV 高値群は IL-16 が有意に高い (48.93 (39.57 – 68.98) vs 42.64 (29.88 – 53.76), $p = .040$) との結果が得られ、既報 (Dis Markers. 2018;:4949175、.Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2014 ;9:759-73.) と合致する所見として着目している。(図 2)

今回のデータを加えて 2022 年度 科研費 C に申請を行ったところ、採択していただいている。

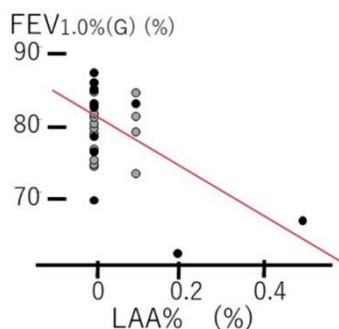


図1 LAA%とFEV1.0%(G)の関係
喫煙(● n=12)と非喫煙(灰色●n=21)にて、LAA%(CT値950)の上昇は、一秒率の低下と相関を示した($p=0.0009$)。

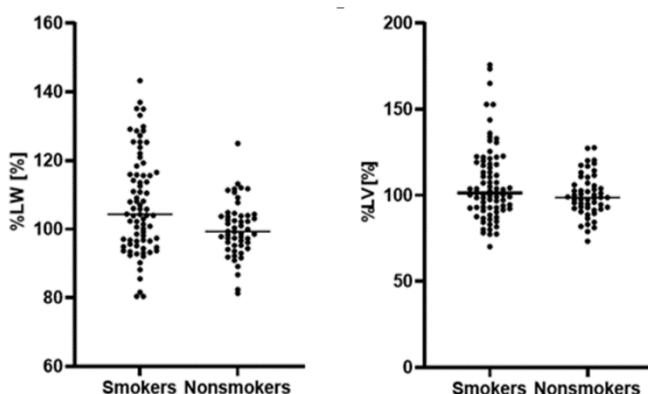


図2 喫煙者と非喫煙者における、画像解析パラメータの比較
肺重量 (LW, 左) と肺容積 (LV, 右) について、予測値に対する比率 (%LWおよび%LV) を示す。

【今後の展開】

現時点では、小数例の検討で、今後の状態変化の予測までは検討できていない。規模を拡大して追加検討と、3年以上経過しての変化の比較を行っていく予定である。