

論文内容の要旨

COPD 患者における身体活動性と血清中アネキシン A1 との関連について
(水野友貴, 内海裕, 秋山真親, 佐々木信人, 前門戸任)
(呼吸 e レポート 2 巻, 1 号 2018 年 5 月掲載)

I. 研究目的

COPD の病態は不可逆的な閉塞性換気障害であり、運動時の呼吸困難が主症状であり、呼吸困難による身体活動性の低下が軽症時より指摘されている。身体活動性は心疾患、脳血管疾患、糖尿病などの全身性合併症の原因と考えられ、COPD 患者の急性増悪回数や生存期間と密接な関連がある。その原因には骨格筋から分泌される Myokine と呼ばれる 1 群の分子群があり、その中の 1 つであるアネキシン A1 の血清中濃度が身体活動性との相関が示されれば、血清中アネキシン A1 が COPD 患者の予後予測因子となる可能性が示される。アネキシンファミリー蛋白群は膜融合の促進に関与しており、筋線維膜の障害修復に関わっていることが知られている。アネキシン A1 は筋細胞の修復再生と相関して増加してきており、COPD 患者における筋萎縮、身体活動性を示す血中バイオマーカーとなる可能性がある。これまで身体活動性と関連する Myokine 分子が提唱されてきたが、COPD 患者における血清中アネキシン A1 濃度と身体活動性との関連について調べられた報告はなく、始めての解析研究となる。COPD 病態と Myokine 分子との関連についても、十分な研究はなく、本研究が重要な報告になると考えられる。

II. 研究対象ならび方法

2016年4月から2017年12月の期間に岩手医科大学病院・呼吸器・アレルギー・膠原病内科外来に通院中COPD患者について、文書にて本研究参加の同意を取得した。

COPDの診断は” Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease criteria “ (1)の基準に従った。

身体測定：身長、体重、BMIに加えて、高精度体成分分析装置 (InBody430)を用いて、体脂肪量、骨格筋量を測定した。

肺機能：チェスト社製CHESTAC-8800 (チェスト, 東京)を用いて、肺活量 (vital capacity:VC)、努力肺活量(forced vital capacity:FVC)、一秒量(forced expiratory volume in one second:FEV1)を測定した。%予測値は日本呼吸器学会による日本人標準肺機能値に基づいて算定された (9, 10)。スパイロメトリーの施行方法はATS/ERS Task Force 推薦のThe standardization of lung function testing に基づいて行われた(11)。

アネキシンA1：血清中AnxA1濃度をELISA法にて測定する (Human Annexin A1 ELISA Kit, ASSAY PRO EA3612-1)。今回の研究に参加した33名のCOPD患者のうち、AnxA1値が10SDを超える高値例1例、閾値以下の低値例9例、データが不備であった1例を除いた22例で解

析した。

日常生活活動性：COPD 患者の身体活動性を活動量計（オムロン社製）で測定する。結果は活動量計を装着し、活動した 5 日間を選び、5 つの値の中央値を解析した。

統計解析：2 変数の相関関係は Pearson's Correlation Coefficient により、解析を行った。解析には SPSS Statistics ver.23（IBM 社製）を用い、有意水準は 5%とした。

III. 研究結果

COPD 患者において、血清中の AnxA1 濃度は年齢と有意な正の相関を示し ($r;0.44$, $p;0.04$)、一秒量 (FEV1) と負の相関を示す傾向を示した ($r;-0.35$, $p;0.09$)。血清 AnxA1 濃度は骨格筋量とは相関を示さなかった。身体活動性の指標としての消費総カロリー／日は年齢と負の有意な相関を示したが ($r;-0.605$, $p;0.037$)、血清 AnxA1 濃度とは相関を示さなかった。

IV. 結 語

筋組織の新生及び再生時に産生される分子 AnxA1 は身体活動性に関連すると考えられ、COPD 患者において、血清 AnxA1 濃度が肺機能障害や身体活動性の指標となる可能性が考えられた。実際に本研究に参加した COPD 患者において、血清 AnxA1 濃度と FEV1 の絶対量と負の相関を示す傾向を示した。血清 AnxA1 濃度と FEV1%pred. は相関がなくなることと血清 AnxA1 濃度と年齢が有意な正の相関示したことより、筋組織の老化と AnxA1 産生に何らかの関連が示唆されたが、解析数が少なく今後の検討が必要である。

論文審査の結果の要旨

主査 櫻井 滋 (睡眠医療学科)

副査 谷田達男 (胸部外科学講座)

副査 有賀久哲 (放射線腫瘍学科)

不可逆的かつ進行性の呼吸機能障害を呈する病態である COPD は、運動時の呼吸困難に伴う身体活動性低下が全身合併症の一因と考えられ、身体活動性は急性増悪回数や生存期間と密接な関連がある。背景には骨格筋量減少があり、骨格筋から分泌される Myokine が関与すると考えられる。アネキシン (Anx) A1 は Myokine の一つであり、Anx ファミリー蛋白質群は膜融合促進に関与して筋線維膜の障害修復に関わり、筋細胞の修復再生と共に増加する。COPD において AnxA1 の血清中濃度と身体活動性との相関関係が示されれば、AnxA1 が COPD の予後因子となる可能性があるが、COPD における AnxA1 に関する報告は見られない。そこで申請者らは COPD 患者において AnxA1 と骨格筋量、体脂肪量、肺機能、活動量を評価し、AnxA1 と年齢の間に正相関、1 秒量との間に負の相関傾向、身体活動性と年齢は負の相関を示した。臨床的制約から仮説の完全証明には至らなかったが、結果から AnxA1 が COPD の年齢に依存する閉塞性障害と関連する可能性が示唆された。

試験・試問の結果の要旨

本研究は骨格筋修復に関与する AnxA1 の血清中濃度を、条件的制約の多い COPD 臨床例において初めて検証し、身体活動性や呼吸機能との関連を検討した。申請者に対し研究方法や過程に関する説明や結果の解釈について試問し、概ね適切な回答を得た。申請者の学識と論文は学位に値すると考える。

参考論文

- 1) Impact of the genetic variants of GLCCI 1 on clinical features of asthmatic patients (GLCCI 1 の遺伝的変異が喘息患者の臨床的特徴に及ぼす影響について) (千葉真士, 他 9 名と共著) Clin Respir J 第 11 巻, 1 号 1-8 (2017)
- 2) Therapeutic implication of genetic variants of IL13 and STAT4 in airway remodeling with bronchial asthma (気管支喘息を伴った気道リモデリングにおける IL13 及び STAT4 遺伝子変異の治療的意義について) (中村 豊, 他 11 名と共著) Clinical & Experimental Allergy 第 46 巻 1152-1161 (2016)