

主 論 文 要 旨

報告番号	甲 (乙) 第	号	氏 名	中 島 隆 裕
主 論 文 題 名				
Plasma Cathepsin S and Cathepsin S/Cystatin C Ratios Are Potential Biomarkers for COPD (血漿カテプシンSとカテプシンS/シスタチンC比はCOPDのための可能性のあるバイオマーカーである)				
(内容の要旨)				
<p>現在、呼吸機能検査は、慢性閉塞性肺疾患 (Chronic Obstructive Pulmonary Disease: COPD) 患者の治療応答を観察するために最も一般的に使用される指標であるが、これらの変化を検出するためには、比較的長期間を必要とし且つ制限される。COPDのための新規療法の有効性をより迅速に評価するために、血液などの試料で高感度かつ高信頼性のCOPDバイオマーカーを同定および検証することが必要とされている。αアンチトリプシンなど肺におけるタンパク分解酵素およびそれらの阻害作用をもつ抗タンパク分解酵素の不均衡が肺気腫の発症に寄与するという魅力的な証拠がある。カテプシンS (Cathepsin S : Cat S) は、マクロファージや樹状細胞を含むCOPDの病因に関与する細胞で高度に発現しているタンパク質で、強力なエラスチン分解タンパク酵素である。Cat Sの主要阻害物質であるシスタチンC(Cystatin C : Cys C)は、肺胞マクロファージ、気管支上皮細胞および内皮細胞で発現しているが、まだヒトCOPD患者では十分に研究されていない。この研究では、Cat SおよびCys Cの血漿濃度が、COPD患者、咳および痰を伴うが気流制限のない患者 (At Risk : AR)、および健康な喫煙者 (Healthy Smokers : HS) および非喫煙者 (Non Smokers : NS) で異なるとの仮説を検証することを目的とした。研究対象は、2000-2003年に慶應義塾大学病院外来を定期受診したCOPDが疑われた125人の患者と、50歳以上の健康なボランティア118人であった。患者は以下の基準を満たした：(1)喫煙歴10パック×年以上 (2)40歳以上 (3)咳、喀痰、呼吸困難などの慢性呼吸器症状を呈する。また以下の場合には除外された：(1)COPD以外の肺疾患がある (2)血清クレアチニンレベル$> 1.5\text{mg} / \text{dL}$の腎機能障害を有する (3)不安定な脳心血管疾患や悪性腫瘍の治療歴を有する (4)自己報告喘息を有する (5)1ヶ月間以内の症状悪化があり、経口コルチコステロイドで治療されている。Cat SおよびCys Cの血漿濃度と臨床パラメーター (呼吸機能検査と胸部CTスキャンにおける低減衰領域 (Low Attenuation Area : LAA) を測定し、単純線形回帰分析およびロジスティック回帰分析を行った。ロジスティック回帰分析モデルでは、潜在的な交絡因子の影響を避けるために年齢、性別、体格指数、喫煙状態、血清クレアチニンレベル、高血圧の存在および吸入コルチコステロイド治療が考慮された。Cat SおよびCys C血漿濃度とCat S /Cys C比のCOPDバイオマーカーとしての感度および特異性を調べるためにROC(Receiver operating characteristic)解析を行った。Cat SおよびCys Cの血漿濃度は、COPD群およびAR群でNS群およびHS群より有意に高かった。COPD群およびAR群では、血漿Cat S濃度およびCat S /Cys C比は、高度気流制限 (予測1秒量に対する$\% < 50\%; \chi = 0.005$) および重症肺気腫 ($\text{LAA} \geq 8.0; p = 0.001$) で負の相関を認めた。以上より、血漿Cat S濃度およびCat S /Cys C比は、COPDのバイオマーカーとして有用であると考えられた。</p>				