

課題番号 5

呼気凝縮液を用いた呼気オミックス解析による 慢性移植肺機能不全の研究

[1] 組織

代表者：星川 康

(藤田医科大学医学部呼吸器外科学)

対応者：大石 久

(東北大学加齢医学研究所呼吸器外科学)

分担者：

なし

研究費：物件費 60,820 円、旅費 69,180 円

[2] 研究経過

肺移植は有効な治療法のない難治性肺疾患により呼吸不全に陥った患者に対する最終的な治療法である。肺移植は患者の救命として有効な手段であるが、その予後は他の臓器移植に比較して不良であることが、肺移植における最も重大な問題である。脳死肺移植後の5年生存率は、国際登録データによると58.7% (Chambers DC, et al. J Heart Lung Transplant. 38:1042-1055, 2019)、日本では73.7% (肺および心臓移植研究会 大石ら. 移植 57 巻 Page249-255, 2022) であり、ともに他臓器の移植に比べて、明らかに不良である。

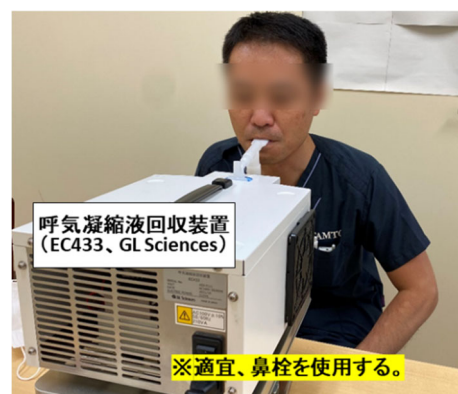
肺移植後の急性期予後は改善しつつあるが、慢性期予後は依然として不良である。慢性期死亡に影響しているのは、かつては慢性拒絶反応とされていた慢性移植肺機能不全(chronic lung allograft dysfunction, CLAD)である。事実、肺移植後慢性期(1年目以降)の死因のトップを占めているのは、CLAD である (Chambers DC, et al. J Heart Lung Transplant. 38:1042-1055, 2019)。毎年多くの肺移植患者がCLADを発症し、呼吸不全に陥り、最終的に死亡もしくは再移植を要している。

CLADは肺移植後の呼吸機能検査において、一秒量(FEV1)がベースラインよりも、20%以上低下した状態と定義され (Verleden GM, et al. J Heart Lung Transplant. 38: 493-503, 2019)、他の肺移植後呼吸機能低下をきたす疾患が否定された場合に診断される。そして、閉塞性換気障害の症状を呈する bronchiolitis

obliterans syndrome (BOS)、拘束性換気障害を呈する restrictive allograft syndrome (RAS)の2つのサブタイプに分類される。BOS では気道の慢性炎症や線維化を伴った閉塞性細気管支炎(OB)の病理学的所見を示し、RAS では気道のみならず、臓側胸膜や末梢肺組織に炎症や線維化の所見を示す。慢性的な免疫反応がこれらの2つのサブタイプの病態に関与するといわれてきたが、そのメカニズムには不明な点が多く、そのために現在も有効な治療法は確立していない。そもそも、FEV1の低下を起こす他の肺移植後の疾患との鑑別診断も必ずしも容易ではなく、早期診断方法もひとつの課題となっている。自然免疫・細胞性免疫・液性免疫を含んだ複雑な免疫経路が、現時点ではCLADのメカニズムに関わるとされている (Yoshiyasu N, et al. World J Transplant. 29:10:104-116, 2020)。CLAD発症のメカニズムの解明、それらに基づいた治療方法の開発は世界中の肺移植医にとっての課題である。

本研究では肺移植レシピエント(ヒト)から、呼気凝縮液(exhaled breath condensate, EBC)を採取し、①特定分子の解析、さらに②呼気オミックスによる解析を加え、CLADの病態解明を目指す。我々はこれまで動物モデルでの解析を目指してきたが、本研究ではヒト肺移植レシピエントでの解析を目指している。

本年度は星川と大石は3回のWEBミーティングを行い、本研究の進捗状況を確認しながら研究を進めた。



〔3〕 成果

（3－1） 研究成果

本年度はまず、医学部倫理委員会に研究プロトコルを提出し、肺移植レシピエントの患者から呼気凝縮液の採取を行うことについて倫理的な承認を得た。その後、以下に示す研究成果を得た。

健康人が被検者となり、本実験系で実際に呼気凝縮液が採取可能であるか検証した。およそ 15 分間、前頁の写真のごとく、安静呼吸を行い、呼気凝集液がおおよそ 1 mL 回収できることが判明した。

呼気凝縮装置を東北大学病院の呼吸器外科病棟（西 16 階病棟）に設置し、環境を整備した。来年度早々には肺移植レシピエントの患者から呼気凝縮液の採取を開始する見込みであり、来年度中に 30～40 名からの検体採取を見込んでいる。

（3－2） 波及効果と発展性など

本共同研究により、藤田医科大学医学部呼吸器外科学の研究者と本研究所の呼吸器外科学の交流が活性化した。ともに臨床において、肺移植を行っており、研究においても CLAD を研究テーマとして取り組んでいる。実際の患者から検体採取を行う研究であり、安全面を考慮し、十分な準備が必要であった。ようやく、実際の患者からの検体採取が開始されるところではあるが、来年度からは患者からの検体採取がコンスタントに行える見込みであり、①特定分子の解析、さらに②呼気オミックスによる解析へ進むことができる見込みである。

〔4〕 成果資料

今年度の学会発表や論文発表なし。