

課題番号 43

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 11 万 2 千円，旅費 1 万 8 千円

〔2〕研究経過

肺移植は、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かつ有効な治療法である。しかしながら、その長期予後は他臓器移植と比較して依然として不良であり、肺移植医療における最も重要な課題の一つとされている。脳死肺移植後の 5 年生存率は、国際登録データでは 58.7%と報告されており、日本においては 73.7%と比較的良好であるものの、それでも他臓器移植と比較すると明らかに低い水準にある。

近年、周術期管理の進歩や免疫抑制療法の改良により、急性期予後は着実に改善してきた。一方で、慢性期予後の改善は依然として限定的であり、その主因として慢性移植肺機能不全 (chronic lung allograft dysfunction: CLAD) が挙げられる。CLAD は肺移植後 1 年以降の主要な死亡原因であり、多くの患者が CLAD の進行により呼吸機能の不可逆的低下をきたし、最終的には再移植または死亡に至る。

CLAD は、呼吸機能検査において 1 秒量 (FEV1) がベースラインから 20%以上低下した状態と定義され、感染症や急性拒絶反応などの他の原因が除外された場合に診断される。病態は大きく 2 つに分類され、閉塞性換気障害を呈する bronchiolitis obliterans syndrome (BOS) と、拘束性換気障害を呈する restrictive allograft syndrome (RAS) が

知られている。これらはいずれも慢性的な炎症および線維化を特徴とし、自然免疫、細胞性免疫、液性免疫が複雑に関与する病態であると考えられているが、その詳細なメカニズムはいまだ十分には解明されていない。

また、CLAD は診断が確定した時点ではすでに不可逆的な肺機能低下を伴うことが多く、早期診断および早期介入が重要であるにもかかわらず、非侵襲的かつ実用的なバイオマーカーは確立されていない。このような背景から、CLAD の病態解明および新規診断法の開発は、肺移植医療における喫緊の課題である。

本研究では、肺移植レシピエントから呼気凝縮液 (exhaled breath condensate: EBC) を採取し、①炎症関連分子などの特定分子解析、および②網羅的な呼気オミックス解析を組み合わせることにより、CLAD の病態解明を目指した。EBC は非侵襲的に採取可能であり、患者負担が極めて少ないという利点を有するため、繰り返し測定や長期経過観察にも適した検体である。

本年度は、星川および大石を中心として、年度内に 2 回の Web ミーティングを開催し、研究の進捗状況の共有および今後の解析方針について協議を行った。また、研究プロトコルに基づき、実際の肺移植レシピエントからの EBC 採取を初めて実施した。検体採取は病棟において安静呼吸下で行い、安全性に十分配慮した体制のもとで実施した。

その結果、両肺移植後 CLAD 発症患者 5 名、CLAD 非発症患者 10 名の計 15 名から EBC 検体を取得することができた。本年度は、ヒト検体を用いた解析へと研究を移行する重要なステップを達成し、本研究の実現可能性を示す基盤的成果を得た。

	症例数
両肺移植後 CLAD 発症	5 名
両肺移植後 CLAD 発症なし	10 名

〔3〕 成果

（3－1） 研究成果

本年度は、本研究プロジェクトにおいて初めてヒト肺移植レシピエントからの呼気凝縮液（EBC）の採取を実施し、全症例において安全かつ確実に検体採取を完遂した。検体採取は、パルスオキシメーターによる SpO_2 の連続モニタリング下で行い、低酸素血症や呼吸状態の悪化などの有害事象を認めることなく、すべての症例において安全性が確認された。

特に、CLAD を発症し既に肺機能低下を認める患者においても、検体採取が安全に実施可能であった点は重要であり、本研究手法が臨床的に十分適用可能であることを示す成果である。また、非侵襲的である EBC 採取が、臨床現場において実装可能であることが実証された点も、本研究の大きな進展といえる。

さらに、本年度に取得した検体は、CLAD 発症群および非発症群を含む構成となっており、今後の比較解析に適した基盤データセットとしての価値を有する。現在、東北大学医学系研究科レドックス分子医学分野との共同研究により、これらの検体を用いた呼気オミックス解析を進めており、CLAD に関連する新規バイオマーカーの同定が期待される段階にある。

以上より、本年度は「ヒト EBC を用いた CLAD 研究の実行可能性の確立」という観点において、極めて重要なマイルストーンを達成した。

（3－2） 波及効果と発展性など

本共同研究は、藤田医科大学と東北大学との学際的連携により推進されたものであり、学外研究者との協働体制の構築という点においても大きな意義を有する。本年度の成果により、呼気凝縮液が肺移植後 CLAD 患者においても安全かつ安定して採取可能であることが明らかとなり、本研究手法の臨床応用可能性が示された。

本手法は非侵襲的であり、患者への負担が極めて少ないことから、同一患者における経時的なサンプリングが可能である。この特性は、CLAD の発症前後における分子動態の解析や、疾患進行のモニタリングにおいて大きな利点となる。したがって、本研究は CLAD の早期診断法の確立や、予測バイオマーカーの開発へと発展する可能性を有している。

さらに、呼気オミックス解析というアプローチは、肺移植領域にとどまらず、間質性肺炎、慢性閉塞性肺疾患、喘息など、さまざまな呼吸器疾患への応用が期待される。したがって、本研究は新たな研究領域の開拓に寄与する萌芽的研究としての側面も有している。

今後は症例数のさらなる蓄積と解析の深化により、CLAD の病態解明に資する新規知見の創出が期待されるとともに、臨床応用を見据えた研究へと発展することが期待される。

〔4〕 成果資料

今年度の学会発表や論文発表なし。