

令和 6 年 6 月 16 日現在

機関番号：32645

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2023

課題番号：19K09700

研究課題名(和文) 血液・尿・唾液を用いたメタボローム解析による移植腎機能障害の診断法の開発

研究課題名(英文) Diagnosis of kidney graft dysfunction using metabolome analysis

研究代表者

岩本 整 (Iwamoto, Hitoshi)

東京医科大学・医学部・教授

研究者番号：00338831

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：低侵襲に採取できる体液にて、急性拒絶反応の診断や重症度判定を行える検査の開発を試みた研究である。メタボロームを用いてバイオマーカー探索を行った。コントロール群を腎移植ドナーと腎移植患者クレアチニン非上昇群として、腎移植後クレアチニン上昇群を対象群とした。その結果、T細胞急性拒絶反応、抗体関連型拒絶反応、カルシニューリン阻害薬による腎障害患者で唾液で2-Hydroxyglutarate, Adipate, Ethanolamine phosphate、血漿でADMA, Diethylamine、尿で3-Indoxyl sulfate, ADMAなどのマーカーがコントロールと比べ有意差が認められた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

低侵襲に採取できる体液は患者に負担をかけずに、高頻度な検査を実施できるため、学術的な視点でも、本研究は非常にユニークなものである。世界的にもさかんにこの分野すなわちリキッドバイオプシーの研究は行われているが、移植領域は癌領域に比べまだ遅れているのが現状である。臨床応用されている拒絶反応を診断するバイオマーカーはまだない。本研究で移植腎機能障害群で3-Indoxyl sulfate and trimethylamine N-oxide-related pathwaysの異常を検出できており、これらの代謝産物で拒絶反応を診断できる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：The early and accurate diagnosis of rejection after renal transplantation is required. The wide variety of novel biomarker discoveries using low-invasively available biofluids, such as blood and urea, has been conducted. Metabolomics is one of omics technologies to enable simultaneous identification and quantification of hundreds of metabolites. Our study showed the aberrance of 3-Indoxyl sulfate and trimethylamine N-oxide-related pathways, indicating the reflection of metabolic changes associated with kidney function.

研究分野：移植

キーワード：メタボローム 腎移植 拒絶反応 リキッドバイオプシー 移植腎機能障害

1. 研究開始当初の背景

近年免疫抑制剤の開発、移植技術の進歩により腎移植の成績は向上しており、生体腎移植においては2010年から2015年の間では1年生着率98.7%、5年生着率94.5%と極めて良好である。一方、10年生着率は86.0%であり経時的に生着率は低下する。抗体関連型拒絶反応 (Antibody-mediated rejection: AMR) やT細胞性急性拒絶反応、カルシニューリン阻害薬による薬剤性腎障害などによる移植腎障害が移植腎の長期予後を妨げる疾患として近年注目されている。侵襲的な移植腎生検という診断法でなく非侵襲的なリキッドバイオプシーへのニーズは実際の臨床の現場では高い。

2. 研究の目的

本研究では代謝物の網羅的なメタボローム解析を用いて血清学的診断、病理診断と共に相互補完的に診断の難しい抗体関連型拒絶反応を始めとする移植腎機能障害の診断法を開発する。

低侵襲に採取できる体液を用いたメタボローム解析による拒絶反応の診断マーカーを探索・評価する事を目的とした。

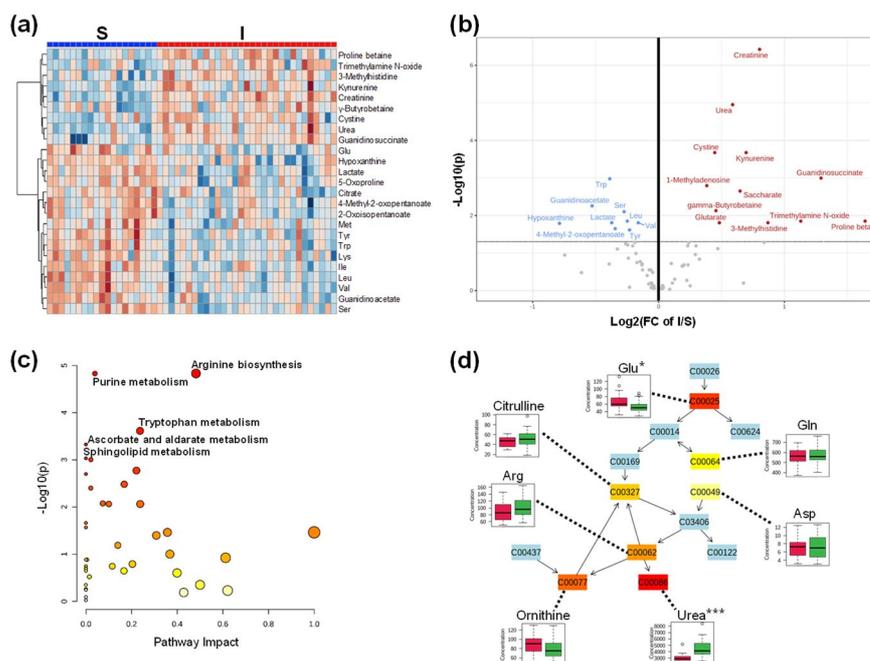
3. 研究の方法

コントロール1として健常人群 (ドナー群) コントロール2として腎移植後腎機能非悪化群、対象として腎移植後腎機能悪化群を比較検討した。CE-TOFMSにて血液、唾液、尿の検体をメタボローム解析した。メタボローム解析の結果は、最終診断である移植腎生検結果と比較した。検体採取はドナー群で、ドナー手術直前、生検は0-hour腎生検を施行した。腎移植後腎機能非悪化群で、検体はプロトコル腎生検時、生検は移植後3カ月でプロトコル移植腎生検を施行した。腎移植後腎機能悪化群で検体は、エピソード腎生検時、エピソード腎生検は腎機能悪化がみられ血液、画像診断等で診断が得られない場合に行った。コントロールに比べ腎機能悪化群で上昇している代謝産物を検出を試みる。

4. 研究成果

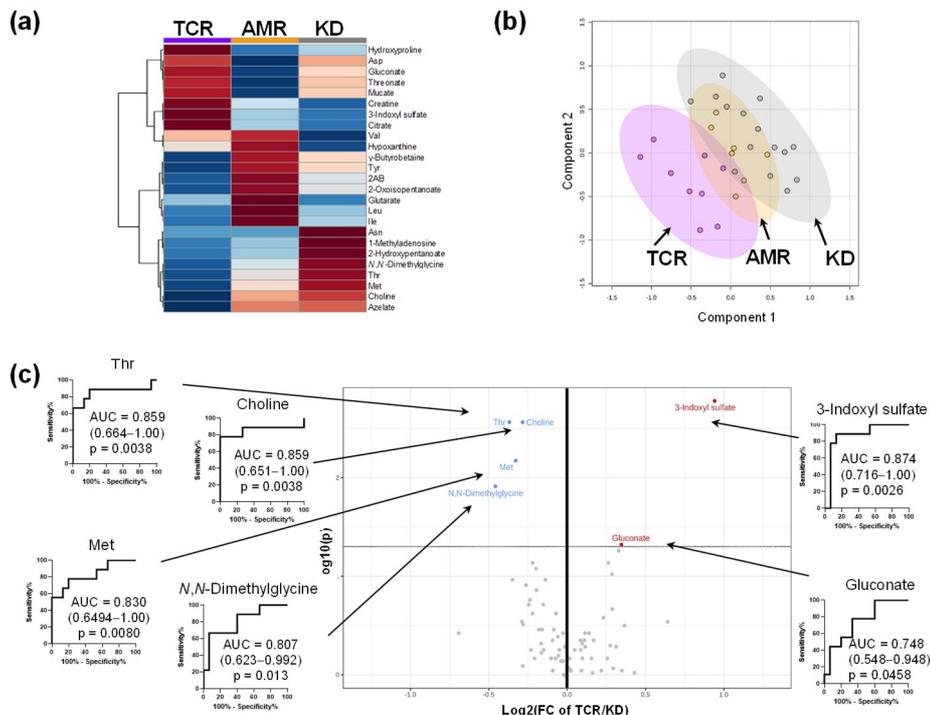
(1) 移植腎機能非常外群と障害群の比較メタボローム血漿プロファイル

図.1



腎機能障害群では非障害群とくらべ12種類の代謝産物の濃度が高く、9種類の代謝濃度が有意に低いことが分かった。尿素、クリアチニン、グアニジノ酢酸は高濃度で存在した。一方、回答の最終産物である乳酸とトリプトファン、セリン、ロイシン、バリン、チロシンなどの多くのアミノ酸は低濃度を示した。

(2) T細胞性急性拒絶、抗体関連型拒絶、その他腎障害別のメタボローム血漿プロファイル
 図.2



ヒドロキシプリン、ASP、グルコン酸、スレオネート、クレアチニン、3-Indoxyz sulfate、クエン酸の濃度はT細胞性拒絶反応群で他の群よりも高かった。

(3)

3群の血液、尿、唾液を用いたメタボロミクスでは、TCRとKDで異なるパターンが示され、3-インドキシル硫酸は血漿および尿検体の両方で一貫してTCRの有意な増加を示した。これらの結果は、移植後の腎機能を評価において3-インドキシル硫酸が急性拒絶反応を予測できることを示唆している。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Iwamoto Hitoshi, Okihara Masaaki, Akashi Isao, Kihara Yu, Konno Osamu, Kawachi Shigeyuki, Sunamura Makoto, Sugimoto Masahiro	4. 巻 23
2. 論文標題 Metabolomic Profiling of Plasma, Urine, and Saliva of Kidney Transplantation Recipients	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 13938 ~ 13938
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms232213938	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 岩本整	4. 巻 27
2. 論文標題 メタボローム解析による腎移植急性拒絶反応の分子マーカーの探索	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Organ Biology	6. 最初と最後の頁 125-131
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 岩本整	4. 巻 27
2. 論文標題 移植医療におけるliquid biopsyの応用	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Organ Biology	6. 最初と最後の頁 31-35
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 1件/うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Hitoshi Iwamoto
2. 発表標題 Diagnosis Of Acute Graft Rejection After Kidney Transplantation Using Metabolomic Profiling Of Biofluids
3. 学会等名 American transplant congress (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 岩本 整
2. 発表標題 腎移植領域におけるリキッドバイオプシーメタボローム解析による腎移植後急性拒絶反応の診断
3. 学会等名 臨床腎移植学会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Hitoshi Iwamoto
2. 発表標題 Development of diagnosis method of acute kidney rejection after transplantation using metabolome analysis by liquid biopsy approach
3. 学会等名 American Transplant Congress（国際学会）
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	杉本 昌弘 (Sugimoto Masahiro) (30458963)	東京医科大学・医学部・兼任教授 (32645)	
研究分担者	今野 理 (Konno Osamu) (50385027)	東京医科大学・医学部・講師 (32645)	
研究分担者	上野 琢哉 (Ueno Takuya) (00296469)	東京医科大学・医学部・兼任講師 (32645)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------