

令和 5 年 4 月 11 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K08925

研究課題名(和文) 生体肺移植におけるドナー、レシピエントの末梢血テロメア長と慢性移植肺機能不全

研究課題名(英文) Donor and recipient peripheral blood telomere length and chronic lung allograft dysfunction in living donor lung transplantation.

研究代表者

半田 知宏 (Tomohiro, Handa)

京都大学・医学研究科・特定准教授

研究者番号：10432395

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：京都大学病院で生体肺移植を施行したレシピエント、ドナーを対象として、末梢血テロメア長およびアンジオテンシン変換酵素(ACE)遺伝子多型と慢性移植肺機能不全(CLAD)の関連について検討した。観察期間中に26例でCLAD(閉塞性細気管支炎症候群：BOS15例、拘束型移植片機能不全：RAS11例)の発症を認めた。ドナーの末梢血テロメア長およびレシピエントのACE遺伝子多型と全CLADに有意な関連は認めなかったが、ACEのDD遺伝子多型を有するドナーからの移植肺はRASの発症リスクが高いことが示された。ACE遺伝子多型がCLAD発症のリスク評価に有用である可能性が示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

肺移植は、内科的治療を行っても救命が困難な難治性呼吸器疾患の治療法として確立している。本邦ではドナー不足から諸外国と比較して生体肺移植が施行される割合が多く、全国における全肺移植の33%を占める(2018年12月末時点)。肺移植後慢性期に肺が機能不全に陥る慢性移植肺機能不全(CLAD)は肺移植の予後を左右する重要な疾患であるが、その発症機序や発症を予測するバイオマーカーは確立していない。本研究結果については再現性の検証が必要であるが、ACE遺伝子の評価が生体肺移植後のCLADのリスク評価に有用である可能性、さらにACEがCLADの予防や治療の標的となりうる可能性を示唆している。

研究成果の概要(英文)：The association between peripheral blood telomere length or angiotensin-converting enzyme (ACE) gene polymorphisms and chronic allograft lung dysfunction (CLAD) was investigated in recipients and donors who underwent living lung transplantation at Kyoto University Hospital. During the observation period, 26 patients developed CLAD (bronchiolitis obliterans syndrome, BOS in 15 patients and restricted allograft dysfunction, RAS in 11 patients). Although there was no significant association between donor peripheral blood telomere length or recipient ACE gene polymorphisms and total CLAD, ACE DD gene polymorphisms of the donors were associated with higher risk of developing RAS, suggesting that ACE gene polymorphisms may be useful in the risk assessment of CLAD in living donor lung transplantation.

研究分野：間質性肺疾患

キーワード：慢性移植肺機能不全 テロメア 生体肺移植

## 1. 研究開始当初の背景

肺移植は、内科的治療を行っても救命が困難な難治性呼吸器疾患の治療法として確立している。本邦ではドナー不足から諸外国と比較して生体肺移植が施行される割合が多く、全国と京都大学における全肺移植のそれぞれ 33%、43%を占める(2018年12月末時点)。肺移植後慢性期に肺が機能不全に陥る慢性移植肺機能不全(CLAD)は肺移植の予後を左右する重要な疾患であるが、その発症機序や発症を予測するバイオマーカーは確立していない。テロメアは染色体末端部に存在し、染色体の安定性を維持している。テロメアが一定長より短くなると細胞の増殖が止まり、細胞老化を来す。ドナー末梢血テロメア長の短縮がCLADの発症率増加と関連する事(Faust HE et al. *Thorax* 2017)、レシピエントの末梢血テロメア長短縮が肺移植後の骨髄機能低下(Tokman S et al. *JHLT* 2015)やサイトメガロウイルス感染リスク上昇(Popescu I et al. *Am J Respir Crit Care Med* 2019)と関連する事、テロメア遺伝子変異を有するレシピエントはCLADの頻度が高く、予後不良である事が示されている(Apama C, et al. *Chest* 2019)が、生体肺移植におけるテロメアの意義についての報告はない。また、CLAD発症の遺伝的素因として、各種サイトカインや toll 様受容体、抗 HLA - G の遺伝子多型(Di Cristofaro J, et al. *Am J Transplant* 2015)などが報告されているが、日本人肺移植患者においてCLADの発症と関連する遺伝的素因は明らかとなっていない。ACE(Angiotensin converting enzyme)遺伝子は17q23染色体にある。イントロン16に存在する287bpのDNA配列の挿入(I)、欠失(D)を含む。DD遺伝子多型は血漿、組織中の高いACE濃度と関連し、ACE I/D遺伝子多型は糖尿病性腎症やアルツハイマー病などの疾患との関連、腎移植後の慢性移植片機能不全のリスク(Akcaay A, et al. *Transplantation*. 2004.)、心移植後の冠動脈硬化症との関連(Cunningham DA, et al. *Eur Heart J*. 1998)が報告されている。近年日本人症例においてアンギオテンシン変換酵素の挿入/欠失多型が骨髄移植後肺障害の発症リスクと関連するという報告があり(Miyamoto M, et al. *Int J Hematol*. 2014) CLADにおいても関連する可能性が示唆される。

## 2. 研究の目的

本研究では、生体肺移植のドナーおよびレシピエントの末梢血テロメア長および ACE 遺伝子挿入/欠失多型とCLADの発症の関連を明らかにすることを目的とした。

## 3. 研究の方法

**対象症例と研究期間** : 2008年1月から2019年7月までの間に京都大学病院呼吸器外科で生体肺移植を施行したレシピエント、ドナーを対象とした。CLADおよび閉塞性細気管支炎症候群(BOS)、拘束型慢性移植肺障害(RAS)の診断は2019年ISHLTのconsensus reportの診断基準に準拠した(Verleden GM, et al. *J Heart Lung Transplant*. 2019)。片側CLADの診断には肺換気シンチグラフィもしくはCTポリューメトリーを用いて診断した(Miyamoto E, et al. *Cardiothorac Surg*. 2015)。

**臨床評価項目** : 年齢、性別、原疾患、術式(両肺、片肺移植)、肺移植からCLAD発症までの期間  
**テロメア長の測定** : Real time (quantitative) PCRを用いて行った。ながはま0時コホートの健常者579例の解析によって年齢標準値を算出し、年齢標準値に対する割合を求めた。

**ACE 遺伝子多型の解析** : ACE insertion/deletion多型は移植前に採血、抽出されたナー、レシピエントのDNA検体を用いてPCR法にて検出した(Lindpaintner K, et al. *N Eng J Med*. 1995)。その後増幅産物を1%アガロースゲルで電気泳動した。

【解析の概要】

CLAD 発症群と非発症群の患者背景を比較した。CLAD 発症群と非発症群の末梢血テロメア長(T/S 比、T/S percentile)を Mann-Whitney U 検定を用いて比較した。ACE 遺伝子多型と移植から CLAD 発症までの期間について、log rank 検定を用いて解析した。

4 . 研究成果

観察期間中に26例でCLAD ( BOS15例、RAS11例 ) の発症を認めた。レシピエントの患者背景を表 1 に示す。RAS発症群は男性の頻度が有意に高かったが、CLADの有無で他の臨床背景に差を認めなかった。ドナーテロメア長のT/S ratioとCLAD ( P=0.195)、T/S percentileとCLAD(P=0.325)には有意な関連を認めなかったが、測定間の再現性が十分ではなく、追加検討中である。レシピエントのACE遺伝子多型とCLADの発症までの期間に有意な関連は認めなかった( 図 1 )。ドナーのACE遺伝子多型とCLADの関連を表 2 に示す。ドナーのACE多型と全CLAD、BOSには関連が認められなかったが、ACE遺伝子のDD多型を有するドナーからの移植肺はRASの発症リスクが高いことが示された ( p<0.05 )。近年局所のRA系の亢進とCLADとの関連が示唆されており、移植肺におけるレニン・アンギオテンシン系が重要である可能性がある( Berra G, et al. *Eur Respir J.* 2021 )。ACE遺伝子多型は局所のRA系の亢進、線維化への関与を通じてRASの発症に関係している可能性が示唆された。

表 1 レシピエントの臨床情報とACE遺伝子多型

	CLAD(n=26)		no-CLAD(n=63)
	BOS(n=15)	RAS(n=11)	
Male	7 (47)	8 (73)*	24 (38)
Age	43 (12, 54)	48 (34, 58)	29 (14, 50)
Disease			
ILD	7 (47)	5 (45)	23 (35)
GVHD	3 (20)	5 (45)	31 (49)
PAH	1 (7)	0 (0)	3 (5)
others	4 (27)	1 (9)	7 (11)
Bilateral LTx	12 (80)	10 (91)	54 (86)
Bilateral CLAD	1 (7)	2 (18)	
ACE genotype			
II	4 (27)	5 (45)	23 (37)
ID	9 (60)	5 (45)	30 (48)
DD	2 (13)	1 (9)	10 (16)
Acute rejection	9 (60)	9 (60)	31 (49)
Donor specific antibody	1 (7)	2 (13)	3 (5)

( ) はパーセントまたは四分位範囲

図1 レシipientのACE遺伝子多型とCLAD非発症期間

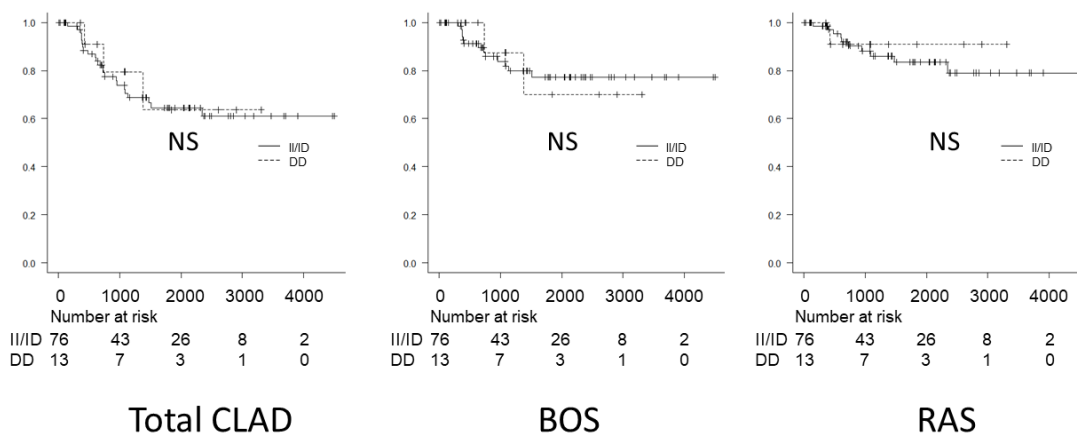
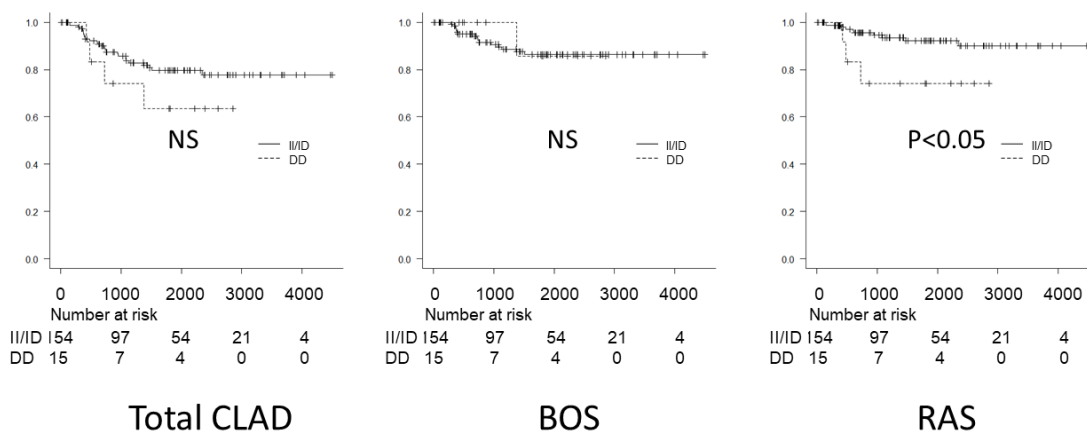


表2 ドナーの臨床情報とACE遺伝子多型

	CLAD(n=30)		no CLAD(n=139)
	BOS(n=17)	RAS(n=13)	
Male	10 (59)	8 (62)	76 (55)
Age	43 (29, 54)	46 (37, 58)	42 (31, 50)
pack-year	0 (0,7)	4 (0, 21)	0 (0,8)
%FEV <sub>1</sub>	99 (92, 110)	105 (98-109)	102 (93-111)
%TLC	99 (92, 105)	115 (90-140)	101 (91-113)
%DLCO	99 (79-107)	92 (84-105)	95 (87-103)
ACE genotype			
II	3 (18)	3 (23)	44 (32)
ID	13 (76)	7 (54)	84 (61)
DD	1 (6)	3 (23)	11 (8)
Acute rejection	10 (59)	11 (85)*	72 (52)
Donor specific antibody	0 (0)	2 (15)	8 (6)

( )はパーセントまたは四分位範囲

図2 ドナーのACE遺伝子多型とCLAD非発症期間



## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Yamazaki Kazuhiro, Minatoya Kenji, Kumagai Motoyuki, Handa Tomohiro, Ohsumi Akihiro, Torishima Masako, Kawasaki Hidenori	4. 巻 該当なし
2. 論文標題 Valve-sparing Aortic Root Replacement for a Patient with Filamin A Mutation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The Annals of Thoracic Surgery	6. 最初と最後の頁 該当なし
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.athoracsur.2021.12.037	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Ikegami Naoya, Nakajima Naoki, Yoshizawa Akihiko, Handa Tomohiro 他	4. 巻 80
2. 論文標題 Clinical, radiological and pathological features of idiopathic and secondary interstitial pneumonia with pleuroparenchymal fibroelastosis in patients undergoing lung transplantation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Histopathology	6. 最初と最後の頁 665 ~ 676
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/his.14595	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Ohsumi Akihiro, Nakajima Daisuke, Yoshizawa Akihiko, Yamanashi Keiji, Nagata Shunichi, Tanizawa Kiminobu, Handa Tomohiro, Date Hiroshi	4. 巻 未定
2. 論文標題 Living-Donor Lung Transplantation for Dyskeratosis Congenita	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Annals of Thoracic Surgery	6. 最初と最後の頁 未定
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.athoracsur.2021.02.088	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Shiia Haruhiko, Nakajima Jun, Date Hiroshi, Chen-Yoshikawa Toyofumi Fengshi, Tanizawa Kiminobu, Handa Tomohiro, Oto Takahiro, Otani Shinji, Shiotani Toshio, Okada Yoshinori, Matsuda Yasushi, Shiraishi Takeshi, Moroga Toshihiko, Minami Masato, Funaki Soichiro, Chida Masayuki, Yoshino Ichiro他	4. 巻 未定
2. 論文標題 Outcomes of lung transplantation for idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Surgery Today	6. 最初と最後の頁 未定
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00595-021-02232-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tanaka Satona, Nakajima Daisuke, Sakamoto Ryo, Oguma Tsuyoshi, Kawaguchi Atsushi, Ohsumi Akihiro, Ohata Keiji, Ueda Satoshi, Yamagishi Hiroya, Kayawake Hidenao, Yutaka Yojiro, Yamada Yoshito, Hamaji Masatsugu, Hamada Satoshi, Tanizawa Kiminobu, Handa Tomohiro et al.	4. 巻 NA
2. 論文標題 Outcome and growth of lobar graft after pediatric living-donor lobar lung transplantation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The Journal of Heart and Lung Transplantation	6. 最初と最後の頁 NA
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.healun.2022.12.010	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nagata Shunichi, Ohsumi Akihiro, Handa Tomohiro, Yamada Yoshito, Tanaka Satona, Yutaka Yojiro, Nakajima Daisuke, Tanizawa Kiminobu, Hirai Toyohiro, Date Hiroshi	4. 巻 71
2. 論文標題 Assessment of listing criteria for lung transplant candidates with interstitial lung disease	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 General Thoracic and Cardiovascular Surgery	6. 最初と最後の頁 20 ~ 26
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11748-022-01861-z	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

[学会発表] 計4件(うち招待講演 0件/うち国際学会 1件)

1. 発表者名 Ikegami N, Handa T, Ohsumi A, Kondo T, Kinoshita H, Yoshizawa A, Sakamoto R, Yamada Y, Hamaji M, Nakajima D, Yutaka Y, Tanaka S, Ito S, Sato S, Tanabe N, Tanizawa K, Ikezoe K, Chen-Yoshikawa T, Date H and Hirai T.
2. 発表標題 Prognosis of Japanese patients with late-onset non-infectious pulmonary complications after hematopoietic stem cell transplantation registered for lung transplantation.
3. 学会等名 26th Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 池上直弥, 半田知宏, 芳川豊史, 久保武, 吉澤明彦, 大角明宏, 濱路政嗣, 中島大輔, 豊洋次郎, 田中里奈, 渡邊創, 谷澤公伸, 中塚賀也, 村瀬裕子, 中西智子, 庭本崇史, 森令法, 山田直生, 中島直樹, 陳和夫, 伊達洋至, 平井豊博
2. 発表標題 CT volumetryによるpleuroparenchymal fibroelastosis (PPFE) の肺移植前後での肺容積変化の検討
3. 学会等名 日本呼吸器学会学術講演会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 田中里奈、山田義人、豊 洋次郎、大角明宏、中島大輔、濱路政嗣、谷澤公伸、渡邊 創、半田知宏、伊達洋至
2. 発表標題 気胸を合併した特発性間質性肺炎の特徴：肺移植症例の検討から
3. 学会等名 日本呼吸器内視鏡学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 森令法、半田知宏、大角明宏、池添浩平、谷澤公伸、田辺直也、小熊毅、坂本亮、伊達洋至、平井豊博
2. 発表標題 肺移植レシピエントの経時的骨密度低下とその関連因子についての検討
3. 学会等名 第32回 日本呼吸ケア・リハビリテーション学会学術集会
4. 発表年 2022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	芳川 豊史 (Yoshikawa Toyofumi)  (00452334)	名古屋大学・医学系研究科・教授  (13901)	
研究分担者	松田 文彦 (Matsuda Fumihiko)  (50212220)	京都大学・医学研究科・教授  (14301)	
研究分担者	伊達 洋至 (Date Hiroshi)  (60252962)	京都大学・医学研究科・教授  (14301)	

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
---------	---------