

令和 3 年 5 月 1 8 日現在

機関番号： 8 4 4 0 4

研究種目： 奨励研究

研究期間： 2020 ~ 2020

課題番号： 2 0 H 0 1 1 0 9

研究課題名 肺高血圧症新規バイオマーカーとしての便中免疫グロブリンAの有用性の検討

研究代表者

西村 愛美 (Nishimura, Manami)

国立研究開発法人国立循環器病研究センター・研究所・研究補助

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 350,000 円

研究成果の概要：健康者及び肺高血圧症患者の便検体をそれぞれ約50例ずつ集積した。そのうち約40例で便中の免疫グロブリンA（IgA）濃度をELISA法で測定した。その結果、肺高血圧症患者で上昇している傾向がみられた。さらに肺高血圧症患者において、便中IgA濃度が上昇している症例では、腸内細菌Xの増加していることが明らかとなった。共同研究者の浅野遼太郎らはメタゲノム解析と患者予後の関連性をみた臨床研究から腸内細菌Xが予後と密接に関連していることを明らかにしており、便中IgA濃度測定は、より簡便に腸内細菌叢変容を反映して、患者重症度と関連する有用なバイオマーカーとなる可能性がある。

研究成果の学術的意義や社会的意義

腸内細菌叢研究は、次世代シーケンサーの進歩に伴って近年急速に発展しつつある。様々な全身体疾患、免疫疾患と密接に関係していることから、「21世紀に見つかった新しい臓器」とも言われている。共同研究者らは、難病である肺高血圧症においても腸内細菌叢変容がみられ、病態形成の上でも重要な役割を果たしていることを明らかにしつつある。本研究によって、免疫グロブリンAという腸内免疫で重要因子が腸内細菌叢変容をうまく反映し、簡便で有用なバイオマーカーとなる可能性を示すことができた。この成果は今後、肺高血圧症だけでなく腸内細菌叢変容をきたすその他の疾患においても重要な意義を持つ可能性がある。

研究分野：肺高血圧症、腸内細菌

キーワード：免疫グロブリンA 肺高血圧症 腸内細菌叢 バイオマーカー

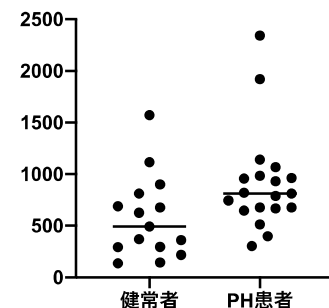
1. 研究の目的

肺高血圧症 (PH) は、原因不明の機序により肺動脈リモデリング (狭窄や閉塞) を来とし、肺動脈圧上昇から右心不全に至る予後不良の厚生労働省指定難病である。PH 治療薬に抵抗性を示す患者の 5 年生存率は 22% と極めて予後不良であるため、治療開始早期から治療強化を行うなど患者のリスク層別化が重要である。しかしながら、PH は病因・病態から多臓器・多因子が係わる疾患群であるため、PH の診断や病勢を反映する簡便なバイオマーカーは存在しない。研究代表者らは、PH で共通して腸内細菌叢が変化していることを世界に先駆けて見出したが、便中の免疫グロブリン A (IgA) 濃度がその変化の程度を反映している可能性がある。そこで本研究は、ヒト検体を用いて 簡便で非侵襲的に測定可能な便中 IgA 濃度が、肺高血圧症の新たなバイオマーカーとなり得るか を明らかにする。

2. 研究成果

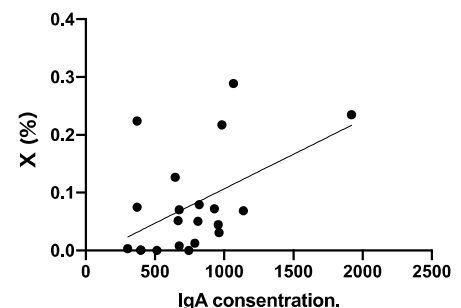
研究代表者の研究協力者 (浅野遼太郎) らは、国立循環器病研究センター倫理委員会の承認を得て (課題番号: M30-060-3)、肺高血圧症患者の臨床検体と臨床情報を集積開始し、健常者及び肺高血圧症患者の便検体をそれぞれ約 50 例ずつ集積を完了した。そのうち腸内細菌叢メタゲノム解析を終えた 40 検体について便中 IgA 濃度を測定した。その結果、PH 患者の便中 IgA 濃度は健常者と比較して有意に上昇していた ($P < 0.05$ 、図 1)。

図 1. ヒト便中 IgA 濃度



さらに肺高血圧症重症度を示す WHO 機能分類が重症な患者ほど便中 IgA 濃度が上昇している傾向があることも明らかにした ($P < 0.1$ 、data 未掲載)。研究協力者らは、PH 患者において腸内細菌叢変容がみられ、細菌 X が PH 患者では増加しており、これらの細菌の存在が、重症度や予後と密接に関連することを明らかにしている。これらの細菌は IgA と結合する主要な菌であることがわかっており、重症患者ではこれらの過増殖を抑えるため IgA 分泌を強化していると考えられた。そこで細菌 X について、

図 2. 便中 IgA 濃度と細菌 X の関係



便中 IgA 濃度と構成割合比率の関連性を解析したところ、有意な相関関係がみられた ($P < 0.05$ 、図 2)。以上から便中 IgA 濃度は細菌 X の存在と関連して肺高血圧症病態を簡便に反映する有用なバイオマーカーとなり得ると考えられた (特許出願中)。

今後、これらの成果により難病である肺高血圧症の新たなバイオマーカー開発に繋がると同時に、肺高血圧症において未知であった腸管免疫を背景とした病態形成メカニズムに迫る可能性がある。さらに肺高血圧症だけでなく腸内細菌叢変容をきたすその他の疾患においても重要な意義を持つ可能性がある。

主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1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 Masaki Takeshi, Okazawa Makoto, Asano Ryotaro, Inagaki Tadakatsu, Ishibashi Tomohiko, Yamagishi Akiko, Umeki-Mizushima Saori, Nishimura Manami, et al.	4．巻 118
2．論文標題 Aryl hydrocarbon receptor is essential for the pathogenesis of pulmonary arterial hypertension	5．発行年 2021年
3．雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6．最初と最後の頁 e2023899118
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1073/pnas.2023899118	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0件

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 肺高血圧症改善用組成物、肺高血圧症の予後予測方法、肺高血圧症の重症度判定補助方法 および肺高血圧症の診断補助方法	発明者 中岡良和、大郷剛、 浅野遼太郎	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、2020-028865	出願年 2020年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

-

研究組織（研究協力者）

氏名	ローマ字氏名
浅野 遼太郎	(Asano Ryotaro)
中岡 良和	(Nakaoka Yoshikazu)