

特発性肺線維症の病気の進行や急性増悪を予測できる 新規の血液指標（ミトコンドリア DNA）を発見！

名古屋大学大学院医学系研究科呼吸器内科学の橋本 直純（はしもと なおずみ）准教授、同大医学部附属病院呼吸器内科の阪本 考司（さかもと こうじ）病院助教、メディカル IT センター 古川 大記（ふるかわ たいき）医員、米国イェール大学の Changwan Ryu 助教授、公立陶生病院の近藤 康博（こんどう やすひろ）医師らの国際共同研究グループは、特発性肺線維症の患者さんの血液中に検出されるミトコンドリア由来の DNA（ミトコンドリア DNA）^{※1}の増加が、致命的な合併症である急性増悪の発症、および病気の早期進行を予測しうることを明らかにしました。

特発性肺線維症は主に50代以降の成人に発症する慢性難治性の肺疾患ですが、その経過は個人差が大きく、突然発症し急激な呼吸不全から死に至る“急性増悪”が大きな問題です。これまで急性増悪発症の原因は不明で予測が難しいことから、効果的な予防や治療が進まず、特発性肺線維症の予後不良の一因となっています。

研究チームは、特発性肺線維症70例から採取された血液試料（血清）からミトコンドリア由来の DNA 断片の定量を行い、採血前後の診療経過との比較分析を行いました。その結果、血清中のミトコンドリア由来 DNA の数の増加が、その後の急性増悪の発症の危険性と関連することが示されました。また血清中のミトコンドリア DNA の増加は、採血後1年以内に「肺活量の10%以上の低下」「死亡」「急性増悪の発症」のいずれかの病気の進行と強く関連することが分かりました。さらにこの増加が、患者の早期死亡と関連することも確かめられました。急性増悪や疾患進行の予測性能は、これまでに特発性肺線維症の血液指標として広く用いられている KL-6^{※2}や SP-D^{※3}と比較しても優れていました。

この研究結果は、個人差が大きく予測が難しかった特発性肺線維症の進行や致命的な合併症を予測する新たな診断指標としてミトコンドリア DNA の可能性を示すもので、今後臨床検査としての開発、さらに急性増悪の予防薬などの効率的な開発などへの応用につながる成果です。

本研究成果は、国際科学誌「European Respiratory Journal」（英国時間2020年8月27日付の電子版）に掲載されました。

ポイント

- 原因不明の肺の難病である特発性肺線維症は、その経過中に予測困難で致死率の高い合併症である急性増悪を発症することが大きな問題となってきた。
- 特発性肺線維症 70 例の血液試料と臨床情報の解析により、血清中のミトコンドリア DNA 濃度の上昇が、その後起こる急性増悪発症率の増加や死亡、採血後 1 年以内の病期の早期進行と関連していた。
- 血清中のミトコンドリア DNA の疾患進行・急性増悪の予測性能は、現在広く用いられる採血検査と比較して高い予測精度であり、新たなバイオマーカーとして期待される。

1. 背景

特発性肺線維症は主に 50 歳代以降の成人に発症する慢性難治性の肺疾患で、これまで比較的稀な病気と考えられてきました。しかし診断の進歩や高齢化を背景に患者数は増加傾向で、現在世界で 300 万人、日本人で 1 万数千人の方が罹患されていると推定されています。

このように罹患者数が多い疾患にも関わらず、中央生存期間は約 3 年と予後不良な疾患ですが、その経過は個人差が大きく、特に年間 5-10%の患者に突然発症し急激な呼吸不全から死に至ることも多い合併症である“急性増悪”は、その発症を予測することが難しく臨床的に大きな問題となっています。特発性肺線維症の死因の約 4 割を占める急性増悪の発症原因はこれまで分かっておらず、効果的な予防や治療法の開発に至っていないことが特発性肺線維症全体の予後が不良であることの一因と考えられています。そのため特発性肺線維症の進行や急性増悪を予測する診断指標・バイオマーカーの開発が求められています。

2. 研究成果

研究チームは、特発性肺線維症と診断され治療開始前の 70 例から採取された血液試料（血清）から DNA を抽出、ミトコンドリア由来の DNA 断片の定量を行い、採血前後の診療経過との比較分析を行いました。その結果、血清中のミトコンドリア由来 DNA のコピー数が増加（1371copy/ μ l 以上）していた症例は、採血後 1 年以内の早期に急性増悪を発症していることが多く（図 1）、増加を認めなかった症例に比べて、あきらかに急性増悪を早期に発症していることが分かりました（図 2）。また「肺活量の 10%以上の低下」・「死亡」・「急性増悪の発症」のいずれかを満たすことを基準とした疾患進行について検討すると、血清中のミトコンドリア DNA は、採血後 1 年以内の疾患進行を予測することが分かりました。この疾患進行の予測性能は、これまでに特発性肺線維症の血液指標として広く用いられている KL-6 や SP-D と比較しても優れていました（図 3）。さらに血清中のミトコンドリア DNA の増加と患者の早期死亡との関連も確かめられました。さらに急性増悪発症時の血清検体が得られた一部の症例で検討を行ったところ、急性増悪発症後 3 か月以内に死亡していた 7 例の検体で血清中のミトコンドリア DNA 濃度は安定期と比べてあきらかに上昇していた一方、KL-6 や SP-D はほとんど変化を示さなかったことが分かりました。

以上の結果から、特発性肺線維症の患者さんの血液中のミトコンドリア DNA 濃度の測定は、病気の進行や急性増悪の早期の発症を予測する新たなバイオマーカーとして有望であることが証明されました。また、急性増悪の病態に関与している可能性も示唆されました。

3. 今後の展開

本研究結果から、特発性肺線維症における病気の進行や急性増悪の発症の危険性を予測する新たな血液検査として、血清中のミトコンドリア DNA 濃度測定の有用性が示唆されました。特発性肺線維症の経過において急性増悪の発症は頻度が高く、患者さんの生死に直結する重要な合併症です。

本研究は過去に保存された比較的少数の検体を解析した研究の結果であり、日本人のデータのみで導かれた結果です。今後は国際共同を含む多施設での研究で血清ミトコンドリア DNA 濃度測定の臨床検査としての有用性を検証していく予定です。

また血液中のミトコンドリア DNA 濃度上昇が導く炎症などの仕組みの解明を通じて、特発性肺線維症急性増悪の発生のメカニズムの解明、さらには新たな治療法や予防法の開発へと研究を進展させていくことを目標としています。

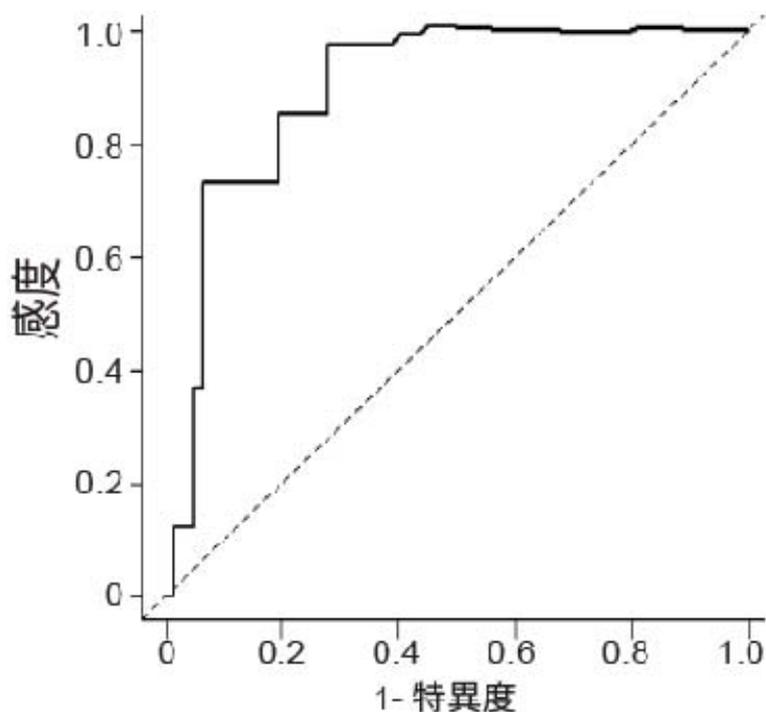


図 1: mtDNA 濃度による急性増悪発症の予測能解析。1年時点での時間依存性 ROC 曲線 (AUC0.90)

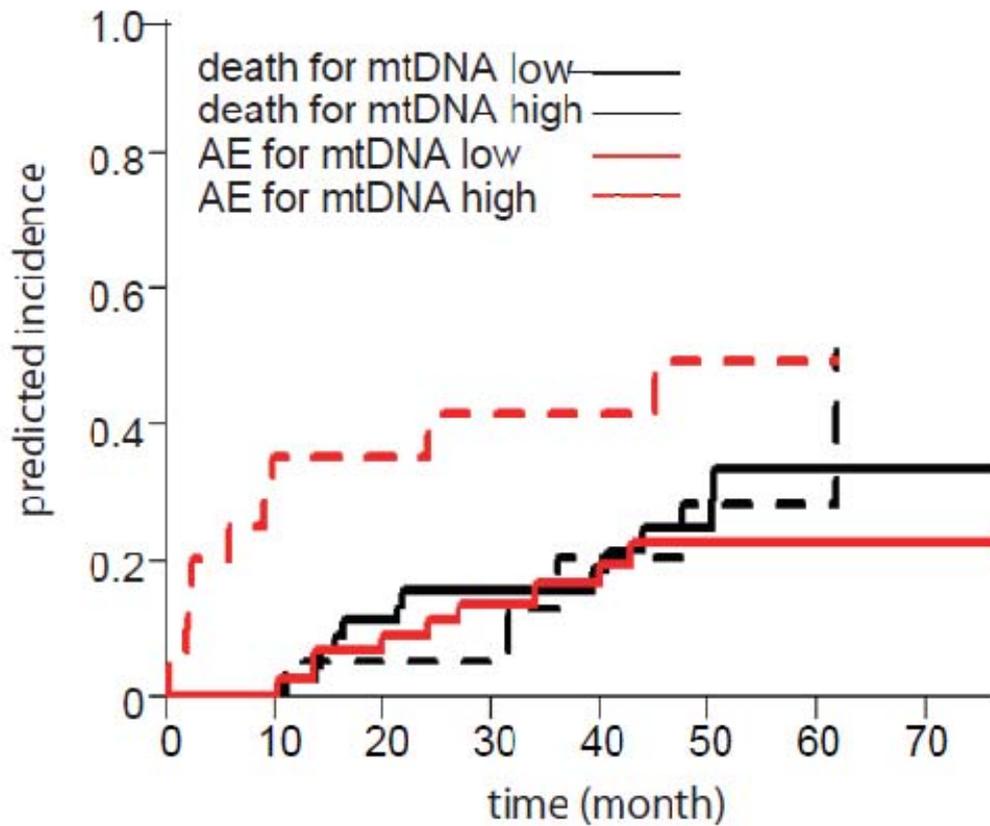


図 2： 死亡で調整された急性増悪発症リスクの評価。mtDNA 血清濃度の高い群は有意に急性増悪の発症リスクが高い(p=0.010)

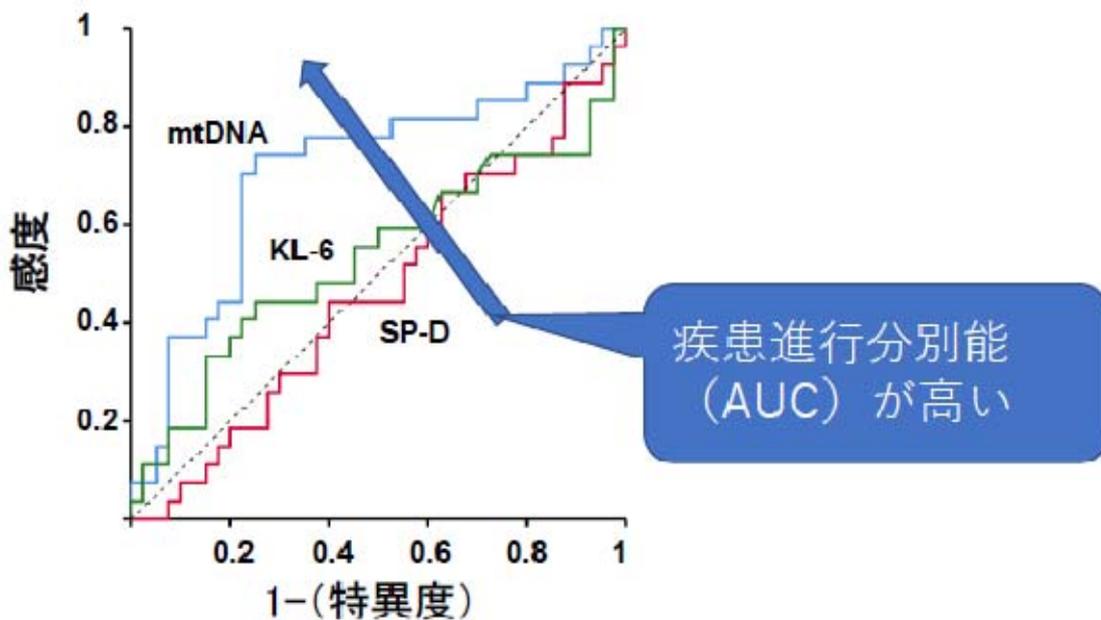


図 3： ROC 解析による血清マーカーによる 1 年後の疾患進行の予測能の比較

4. 用語説明

※1 ミトコンドリア DNA

ミトコンドリアはヒトを含むあらゆる真核生物の細胞の中にある小器官で二重の膜で構成される。ミトコンドリアは細胞の核にある DNA とは異なった独自の DNA (ミトコンドリア DNA) を持っており、ミトコンドリアの分裂などで細胞内の量は増加する。

※2 KL-6

上皮細胞などに発現する膜貫通型の糖タンパク質 MUC1 上に存在しているシアル化糖鎖抗原の 1 つであり、血清中での濃度上昇は特発性肺線維症をはじめとする間質性肺炎を診断する特異性の高い指標として知られ、広く臨床応用されている。

※3 SP-D

肺サーファクタントタンパク質-D は主に 2 型肺胞上皮細胞から分泌される肺サーファクタントを構成する蛋白成分の一つ。特発性肺線維症をはじめとする間質性肺炎の血清で濃度上昇することが知られており同疾患診断の血清検査の一つとして保険適応の検査となっている。

5. 発表雑誌

掲雑誌名 : European Respiratory Journal

論文タイトル : Serum mitochondrial DNA predicts the risk of acute exacerbation and progression of IPF

著者 : Koji Sakamoto^{1*}, Taiki Furukawa^{2*}, Yasuhiko Yamano³, Kensuke Kataoka³, Ryo Teramachi¹, Anjali Walia⁴, Atsushi Suzuki¹, Masahide Inoue¹, Yoshio Nakahara¹, Changwan Ryu⁴, Naozumi Hashimoto¹, Yasuhiro Kondoh³

所属 : ¹Department of Respiratory Medicine, Nagoya University Graduate School of Medicine

²Department of Medical IT Center, Nagoya University Hospital, Nagoya, Japan

³Department of Respiratory and Allergy, Tosei General Hospital, Seto, Japan

⁴Section of Pulmonary, Critical Care, and Sleep Medicine, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut, USA

DOI : 10.1183/13993003.01346-2020

English ver.

https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_E/research/pdf/Euro_Res_Jou_200828en.pdf