

“血液 1 滴”から複雑多様な気管支喘息を診断！

～喘息の新規バイオマーカー同定～

キーワード：エクソソーム、気管支喘息、個別化医療、バイオマーカー、リキッドバイオプシー

【研究成果のポイント】

- 気管支喘息^{*1}において、血中を流れる細胞外小胞(エクソソーム^{*2})の解析により、診断や病勢の判定に有効なバイオマーカーとしてガレクチン 10^{*3} (Gal 10) を同定した。
- 気管支喘息は、複雑多様な病態が徐々に解明され、分子標的薬としての生物学的製剤も活用可能となったものの、これら多様な表現型を同定する有用なバイオマーカーの開発が急務であった。
- 喘息に合併する好酸球性副鼻腔炎においても、今回同定したバイオマーカーが診断や病勢の判定に有効であることを示した。
- 今回同定したバイオマーカーにより、血液を用いた、より簡便な診断が可能になれば、アレルギー疾患の代表ともいえる気管支喘息の多様性を捉えるだけでなく、治療法の選択に有効である。

❖ 概要

大阪大学大学院医学系研究科の大学院生の吉村華子(博士後期課程)、武田吉人 准教授(呼吸器・免疫内科学)、熊ノ郷淳教授(呼吸器・免疫内科学/WPI-IFReC 感染病態)らの研究グループは、気管支喘息において、病態や診断に有用な新規バイオマーカーを同定しました。

WHO の報告では、世界の喘息患者は約3億人に上り、そのうち25万人が喘息のために死亡しています。国内の調査では、成人の喘息有病率 4.2% で増加傾向にあります。喘息の治療法が大きく進歩してきたものの、喘息は年々増加する傾向にあり、多くの人が喘息に苦しんでいます。

気管支喘息は、症状、気道過敏性や気道可逆性により診断され、採血では血液中の好酸球、IgE や FeNO(呼気一酸化窒素)により、肺内の病態を推測しながら治療法を検討していたものの、肺内の疾患活動性を反映する分子を血中で捉えるには限界がありました。

今回、研究グループは、新規メッセンジャーとして細胞・組織間コミュニケーション手段として機能することが注目されている血中の細胞外小胞(エクソソーム)が着目し、最新プロテオミクス(蛋白網羅的解析)^{*4} を駆使することで新規喘息バイオマーカーの一つとしてガレクチン 10(Gal-10)を同定しました(図1)。

ガレクチン10を含む新規BM分子は、ゴールドスタンダードと言われる末梢血好酸球数に診断能で優るだけでなく、気流閉塞や粘液栓とも有意な相関を認めました。さらに、同様の手法を用いることで、喘息に合併する好酸球性副鼻腔炎^{*5}においても、診断や病勢における有用性が示唆されました。

本研究成果は、米国の世界的なアレルギー分野の雑誌である *Journal of Allergy and Clinical Immunology* に、3月29日(金)(日本時間)に公開されました。

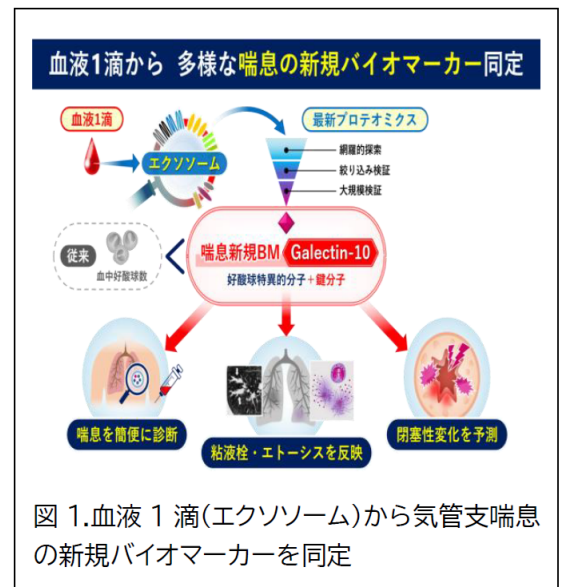


図 1.血液 1 滴(エクソソーム)から気管支喘息の新規バイオマーカーを同定

❖ 研究の背景

気管支喘息は、肺におけるアレルギー疾患の代表として認知度は高いものの、病態や診断法など課題も多い疾患です。とりわけ、複雑多様な病型(表現型)や疾患活動性を捉える新規バイオマーカー開発が不十分でした。本グループは、今まで慢性閉塞性肺疾患(COPD、肺線維症、新型コロナウイルス肺炎において、エクソソームの網羅的解析により、新規BMを同定するだけでなく、病態解明や創薬にも役立ててきました。

❖ 研究の内容

研究グループでは、新規メッセンジャーとして注目されている細胞外小胞(エクソソーム)の網羅的解析により、血液中に浮遊するエクソソーム(血液1滴)から3000種類以上に及ぶ膨大な蛋白を捉えるだけでなく、喘息患者肺も同時に網羅的解析を加える統合解析により、喘息病態と密接に関わる新規BMを世界で初めて同定しました。とりわけ、ガレクチン10を含む新規BM分子は、喘息診断や気流閉塞(粘液栓)だけでなく、喘息病態と密接に関わるエトース(好酸球の細胞死)と関連しました。

さらに、喘息に合併することが多い好酸球性副鼻腔炎(ECRS)^{※5}においても、同様のBMが診断のみならず、病勢(疾患活動性)と関連することを見出しました。従来、喘息に活用されてきたバイオマーカーとして血中好酸球数が主に活用されてきたが、エクソソーム中ガレクチン10は、好酸球数に優る新規BMであることが示唆されました。

❖ 本研究成果が社会に与える影響(本研究成果の意義)

本研究成果は、複雑多様な喘息において、本成果から見出された新規BMが、喘息診断だけでなく、病態解明や治療法開発に有用であることが示唆されました。また、新規BMは、炎症性疾患における好酸球性炎症の同定にも応用可能と考えられます。さらに、今後は、難病や悪性疾患においても、本手法がリキッドバイオプシー^{※6}として有用である可能性が示唆されました。

❖ 特記事項

掲載紙: *Journal of Allergy and Clinical Immunology (JACI)* March 29, 2024 online

タイトル: "Galectin-10 in serum extracellular vesicles reflects asthma pathophysiology"

著者名: Hanako Yoshimura, MD^a, Yoshito Takeda, MD, PhD^{a*}, Yuya Shirai, MD^a, Makoto Yamamoto, MD^a, Daisuke Nakatsubo, MD^a, Saori Amiya, MD^a, Takahito Enomoto, MD^a, Reina Hara, MD^a, Yuichi Adachi, MD^a, Ryuya Eda, MD^a, Moto Yaga, MD^a, Kentaro Masuhiro, MD^a, Taro Koba, MD, PhD^a, Miho Itoh-Takahashi, PhD^a, Mana Nakayama^a, So Takata, MD, PhD^a, Yuki Hosono, MD, PhD^a, Sho Obata, MD^a, Masayuki Nishide, MD, PhD^a, Akinori Hata, MD, PhD^b, Masahiro Yanagawa, MD, PhD^b, Satoko Namba, MSc^c, Michio Iwata, PhD^c, Momoko Hamano, PhD^c, Haruhiko Hirata, MD^a, Shohei Koyama, MD, PhD^a, Kota Iwahori, MD, PhD^a, Izumi Nagatomo, MD, PhD^a, Yasuhiko Sug^a, MD, PhD^a, Kotaro Miyake, MD, PhD^a, Takayuki Shiroyama, MD, PhD^a, Kiyoharu Fukushima, MD, PhD^d, Shinji Futami, MD, PhD^a, Yujiro Naito, MD^a, Takahiro Kawasaki, MD, PhD^{a,d}, Kenji Mizuguchi, PhD^{e,f}, Yusuke Kawashima, PhD^g, Yoshihiro Yamanishi, PhD^{c,h}, Jun Adachi, PhDⁱ, Mari Nogami-Itoh, PhD^e, Shigeharu Ueki, MD, PhD^j, Atsushi Kumanogoh, MD, PhD^{a,d,k,l,m,n}

【所属】

a大阪大学大学院医学系研究科呼吸器・免疫内科学

b大阪大学大学院医学系研究科放射線統合医学講座放射線医学教室

c九州工業大学大学院情報工学研究科生命化学情報工学研究系

d大阪大学免疫学フロンティア研究センター (WPI-IFReC)

e国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所バイオインフォマティクスプロジェクト

f大阪大学蛋白質研究所

g公益財団法人かずさDNA 研究所ゲノム事業推進部

h名古屋大学大学院情報学研究科複雑系科学専攻生命情報論講座

i国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所創薬標的プロテオミクスプロジェクト

j秋田大学大学院医学系研究科医学専攻病態制御医学系総合診療・検査診断学講座

k大阪大学感染症総合教育研究拠点(CiDER)

l大阪大学先導的学際研究機構(OTRI)生命医科学融合フロンティア研究部門

m日本医療研究開発機構(AMED)革新的先端研究開発支援事業AMED-CREST

n 大阪大学ワクチン開発拠点先端モダリティ・DDS 研究センター(CAMaD)

DOI:<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2023.12.030>

本研究は、日本学術振興会科学研究費補助金(基盤研究) 助成番号 JP18H05282、JP19K08650 および 22K08283]、日本医療研究開発機構・戦略的創造研究推進事業(AMED CREST 助成番号 22gm1810003h0001]、内閣府官民研究開発投資戦略的拡大事業(PRISM)、関西経済連合会助成金、三菱財団、上原記念財団助成金、日本財団・大阪大学感染症予防プロジェクト、MSD ライフサイエンス振興財団助成金、日本呼吸器財団助成金の一環として行われました。

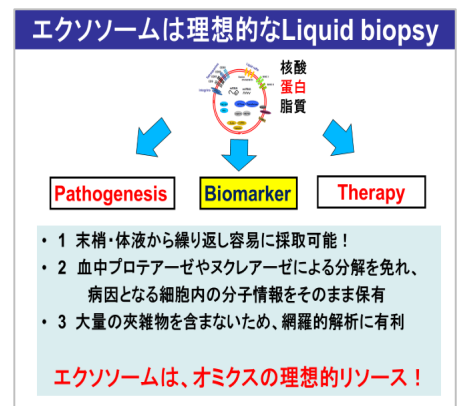
❖ 用語説明

※1 気管支喘息

喘息の診断には、診断基準はなく診断の目安を参照し、臨床診断を行う。症状(発作性の呼吸困難、喘鳴、胸苦しさならびに咳、可逆性気流制限ならびに気道過敏性亢進を重視し、アトピー素因や気道炎症の所見を参考にす。診断の補助となるマーカーとして、好酸球、FeNO や IgE の 3 種類がある。

※2 エクソソーム

エクソソーム(Exosome)は細胞から分泌される直径 50-150 nm の細胞外小胞で、その内部には核酸、タンパク質や脂質などを含んでいます。あらゆる細胞から分泌されたエクソソームは種々の体液(血液、尿など)に存在しており、体中を循環しています。エクソソームの重要な機能として、細胞間・組織間の情報伝達に使われているという点が注目されています。とりわけ、癌、難病や感染症の診断バイオマーカーとして脚光を浴びており、理想的なリキッドバイオプシーと考えられます。(当科 HP 参照、[エクソソームによる呼吸器疾患の新規 BM 探索 | 大阪大学大学院医学系研究科 呼吸器・免疫内科学 \(osaka-u.ac.jp\)](#))



※3 Galectin-10

ガレクチンは、 β -ガラクトシド特異的な動物レクチンのファミリーであり、好酸球における発現が強く、好酸球性炎症により発現が増加する。喘息患者の喀痰中に見出されるシャルコー・ライデン結晶(CLC)の成分としても、新たな好酸球性炎症の指標として注目されている。

※4 プロテオミクス(蛋白網羅的解析)

質量分析などの手法により、網羅的に蛋白を分離検出し、定性、定量する解析。本研究では、次世代プロテオミクスと呼ばれるデータ非依存的取得法(Data-independent acquisition, DIA)を活用し、血清そのものでは同定できない大量の蛋白を同定することに成功した。

※5 好酸球性副鼻腔炎(ECRS)

近年注目を集めている蓄膿(副鼻腔炎)の1種で、喘息を合併することが多い。

※6 リキッドバイオプシー

従来、侵襲的とされていた組織生検の課題を克服する、血液や尿などの液性検体を用いた低侵襲性の液体生検。