

薬剤性肺障害のバイオマーカー研究

薬剤性肺障害の表現型は多彩であり、原因不明の特発性間質性肺炎などとの鑑別が問題になる。薬剤性肺障害はその原因薬剤が特定されれば、それを中止することで改善が期待できる。薬剤性肺障害の一つの phenotype として DAD pattern を呈する薬剤性肺障害（急性肺障害）を呈することがある。しかし急性肺障害は薬剤惹起性以外の原因も多彩であるため、ここでも鑑別が問題になる。安部光洋、巽浩一郎は AMED 医薬品等規制調和・評価研究事業にて、国立医薬品食品衛生研究所との薬剤性肺障害のバイオマーカー研究に参加することで、幾つかの知見を得た。

DAD 型薬剤性肺障害の新規バイオマーカー ストラテフィン (SFN) を発見

AMED 医薬品等規制調和・評価研究事業の支援を受けて行われた国立医薬品食品衛生研究所との共同研究。間質性肺炎の重篤化しやすい病型において、血液中の新規バイオマーカーであるストラテフィン (SFN) というたんぱく質が特徴的に上昇することを初めて明らかにした。DAD の診断により低侵襲な血液検査での判別が期待できる。

間質性肺炎の中でも、びまん性肺胞傷害 (DAD) は予後不良であり、早期発見と早期治療が重要である。現在臨床で用いられている SP-D や KL-6 は間質性肺炎全般を検出するバイオマーカーであり、DAD を特異的に診断できる信頼性の高いバイオマーカーは存在していないことから、新しいバイオマーカーの発見が必要とされていた。

薬剤性間質性肺炎の患者血清を対象に、1,300 種程度のタンパク質を一度に解析する技術である SOMAscan プロテオミクス手法を用いて、DAD 型薬剤性間質性肺炎のバイオマーカー候補として SFN が発見された。患者群 40 例および健康成人群 24 例を比較して、患者群の発症期に変動し、回復時には健康成人群のレベルまで戻る複数の候補を絞った。次に、別の患者群 44 例、健康成人群 53 例、薬剤耐性群 31 例を用いた検証を行い、SFN の臨床的有用性が確認された。薬剤性間質性肺炎患者の中で、SFN は DAD 病型を有する患者で特異的に上昇しており、他の間質性肺炎病型や、感染性肺炎、膠原病肺等の他の肺疾患患者では概ね変動していなかった。薬剤性間質性肺炎以外に、SFN は特発性 DAD 患者の血清中でも上昇し、DAD 患者の肺組織や気管支肺胞洗浄液中でも増加していることが確認された。また、培養肺胞上皮細胞を用いた解析では、転写因子 (p53) 依存的なアポトーシス (プログラム化された細胞死) を介して SFN が細胞外に放出される可能性が示唆された。以上の結果より、血清 SFN は DAD 型の間質性肺炎診断のための有望なバイオマーカーになりうると結論づけられた (Nat Commun 2022;13:5854)。

SFN は DAD 時に上昇してくるバイオマーカーであるが、単に病態成立の結果ではないかもしれない。SFN は細胞内足場タンパクとされているが、その機能は不明であり、SFN の肺線維化における役割は解明されていない。SFN は p53 依存的アポトーシス機構を介して細胞外に分泌されることにより、病態抑制的に作用している可能性が考えられた。そこで「SFN は肺線維化の抑制作用がある」という仮説の下、肺線維芽細胞の形質転換を抑制しうるかの細胞実験、筋線維芽細胞を脱分化しうるかの細胞実験、マウス BLM 肺線維症に対して SFN の投与は線維化を抑制しうるかの in vivo 実験を現在遂行中である。

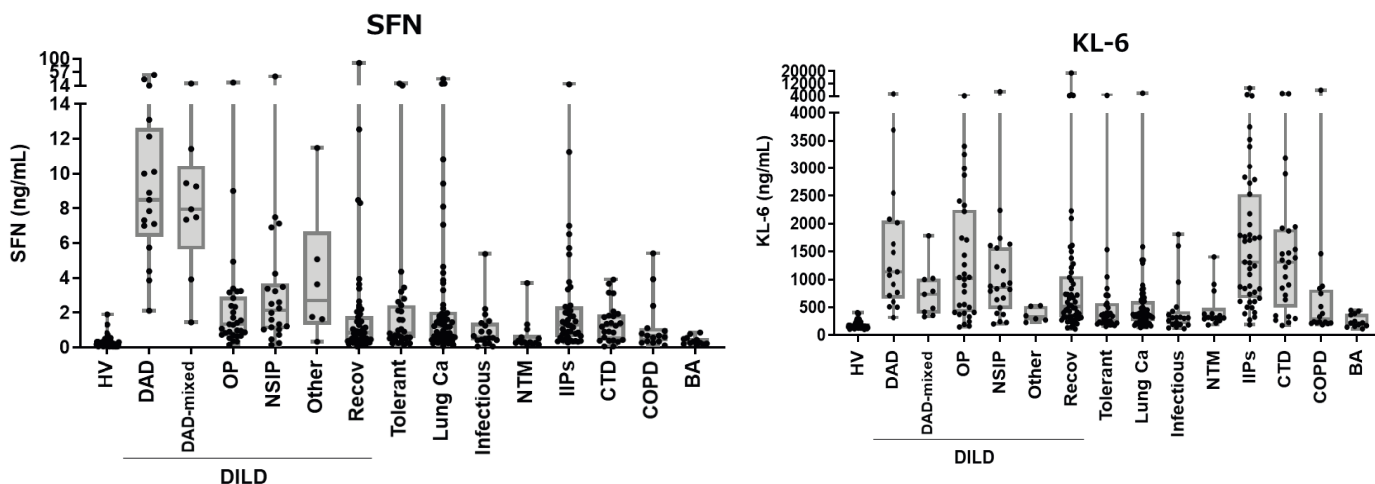


図 7-1. 様々な呼吸器疾患における血中 SFN は DAD pattern を示した薬剤性肺障害、および DAD pattern と他の病型が混合していると判断された薬剤性肺障害で特異的に増加していた。代表的な血液バイオマーカー KL-6 では明らかな差は認められなかった。

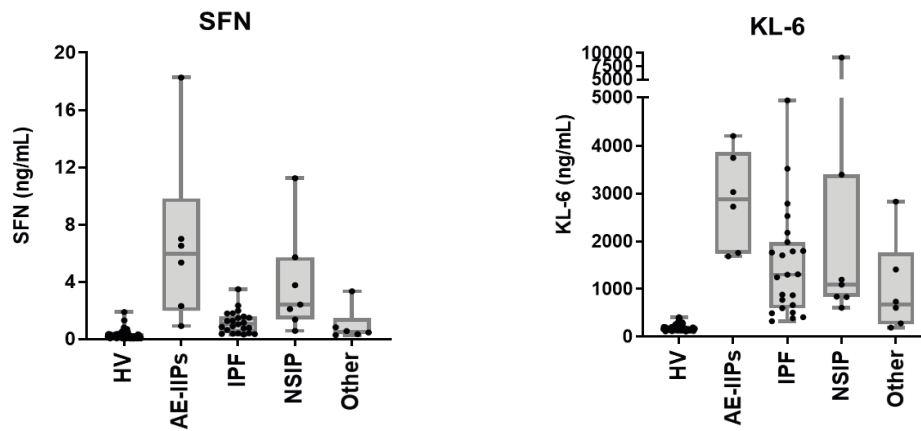


図 7-2. 特発性間質性肺炎の急性増悪 (AE-IIPs) は DAD pattern を呈する。SFN は IPF 安定期と比較して AE-IIPs で高値を示していた。KL-6 値は IPF 安定期と AE-IIPs で重なりを認めた。

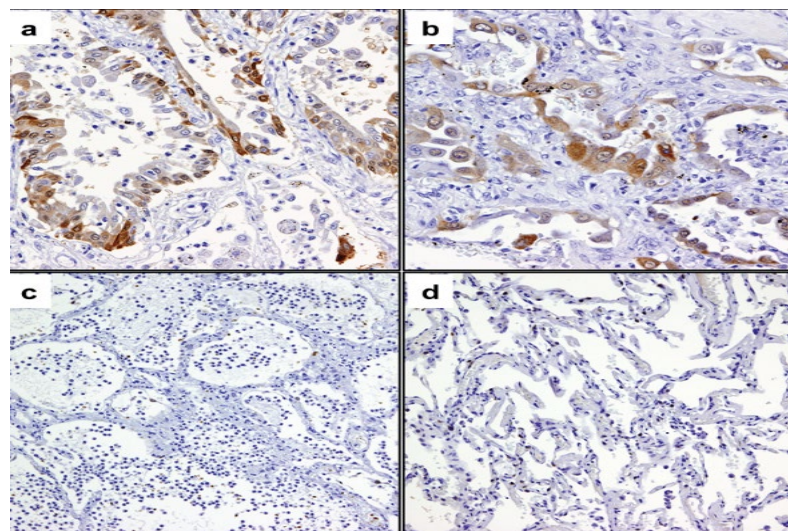


図 7-3. DAD pattern を呈した肺組織において、細気管支領域の basal cells (a)、肺泡 II 型上皮細胞 (b) で SFN は染色された (x 200)。肺出血を来した肺がん患者の肺泡領域 (c)、正常にみえる肺組織 (d) では SFN は染色されなかった。

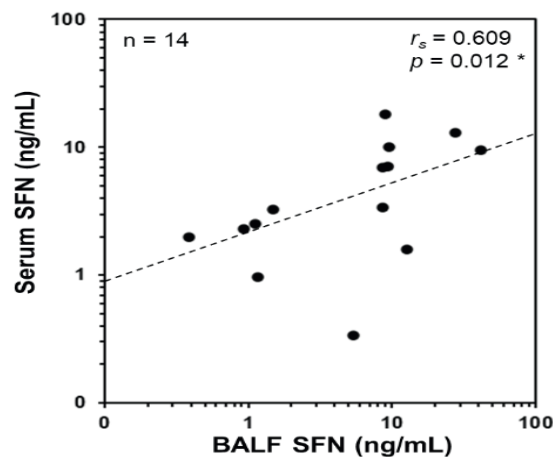


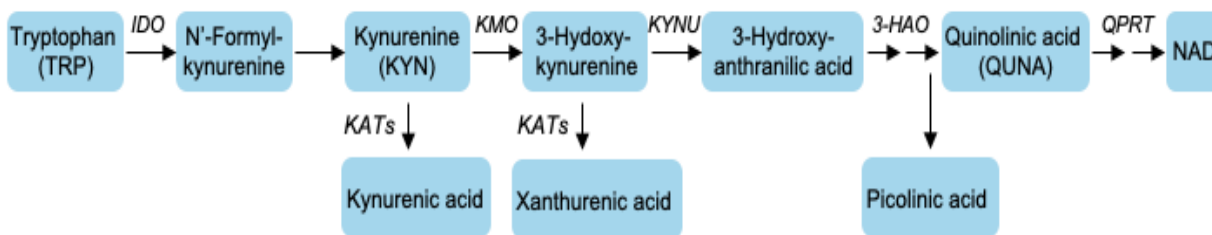
図 7-4. BALF を採取した DAD pattern を呈した急性肺障害、および IIPs にて BALF SFN (尿酸補正值) と血中 SFN には正の相関関係を認めた。血中 SFN の起源は肺由来であることが示唆された。また、BALF での SFN 測定は DAD pattern の確認に有用である可能性も示された。

薬剤性肺障害のバイオマーカー lysophosphatidylcholine 14:0

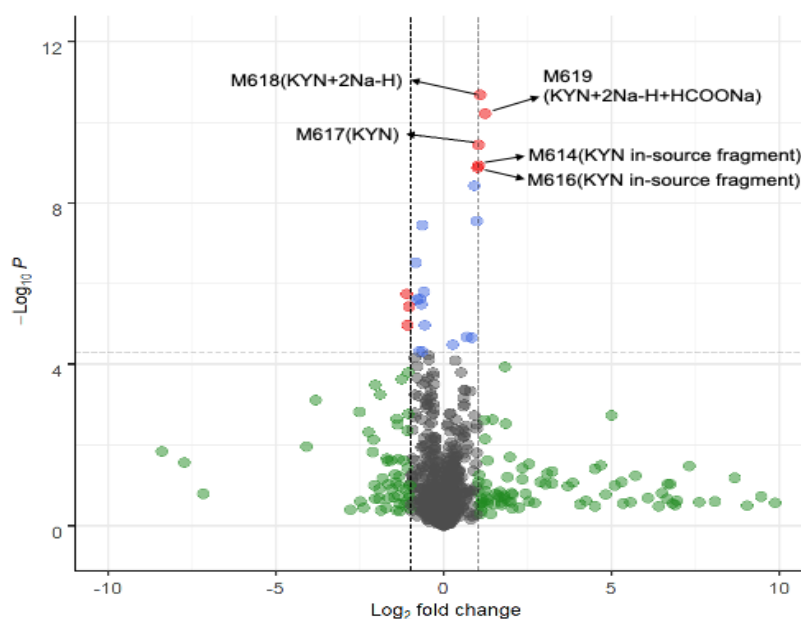
前述の Nat Commun 2022 論文と同様の趣旨で、DAD のバイオマーカーを lipidomics 解析にて探索した。その結果、lysophosphatidylcholine 14:0 がバイオマーカー候補として発見された。lysophosphatidylcholine 14:0 は薬剤性肺障害の急性期で明らかな低値を示しており、回復期では上昇していた。lysophosphatidylcholine 14:0 は薬剤性肺障害の急性期と IIPs および膠原病合併 IP の臨床的安定期の症例では明らかな差を認めた (Sci Rep 2022;12:19819)。

血清キヌレニン (Kynurenine : KYN)、キノリン酸 (Quinolinic acid : QUNA)、キヌレニン/トリプトファン比 (KYN/TRP)

薬剤性肺障害 (DILD) の血清バイオマーカーは、KL-6、SP-D などが知られているが、病態特異的バイオマーカーは確立されていない。そこで DILD 血清バイオマーカーに関して親水性分子に的を絞り探索した。急性 DILD、回復期 DILD、同じ薬剤を服用したが DILD を発症しなかったコントロール群、慢性呼吸器疾患群、健常者群の検体を多施設共同研究で集めてメタボロミクス解析を行った。血清キヌレニン (Kynurenine : KYN)、キノリン酸 (Quinolinic acid : QUNA)、キヌレニン/トリプトファン比 (KYN/TRP) が DILD のバイオマーカーとして検出された。

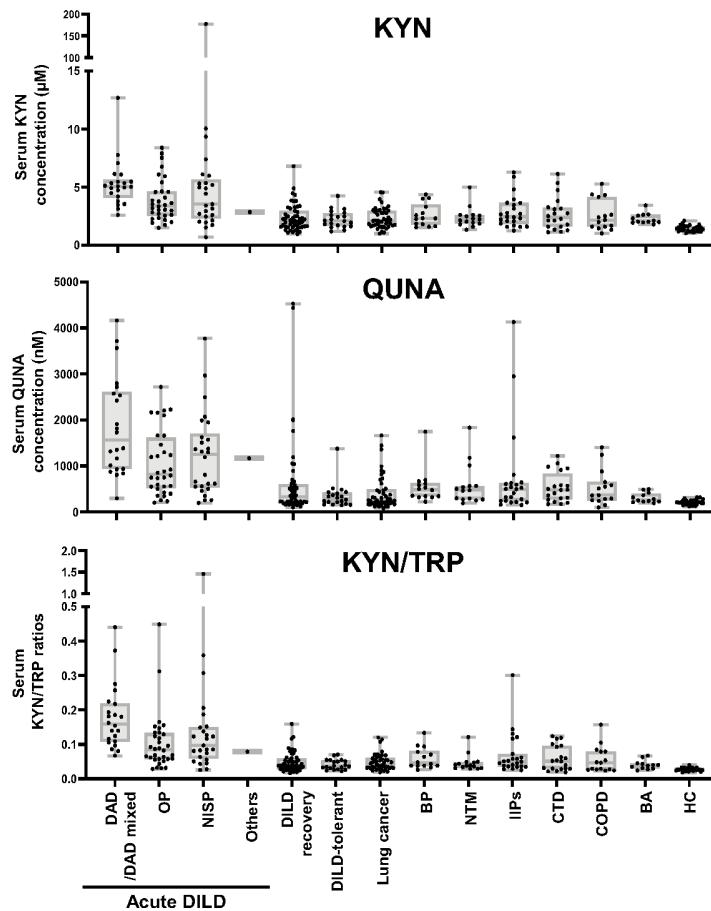


KYN はトリプトファンからナイアシンを生合成するキヌレニン経路における主要な代謝中間物である。DILD 患者血清において、メタボロミクス解析の結果 KYN 関連の 5 つの代謝産物が有意に増加していることを認めた。



これらのバイオマーカーの中で、キヌレニン/トリプトファン比 (KYN/TRP) はキヌレニン経路の活性化指標であり、血清 CRP と正の相関関係を認めており、炎症に関係していると推定された。In vitro 実験で、

IFN γ 刺激によるマクロファージの分化と炎症刺激は、キヌレニン経路を活性化、macrophage-like cell linesの細胞外スペースにおける KYN level を上昇させた。DILD においては、マクロファージ系細胞におけるキヌレニン経路の活性化がその機序として作用している可能性が示唆された (Respir Res 2024;25(1):31)。

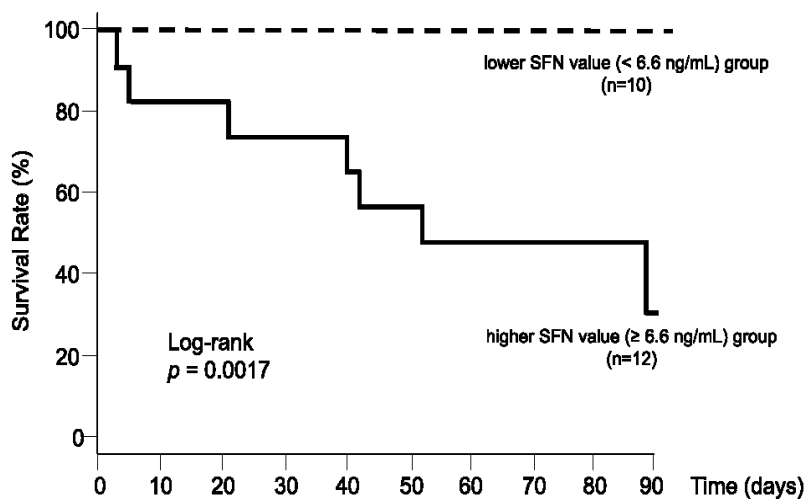
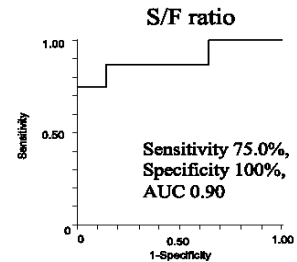
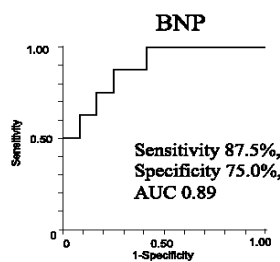
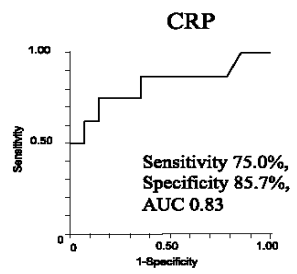
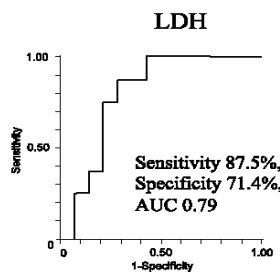
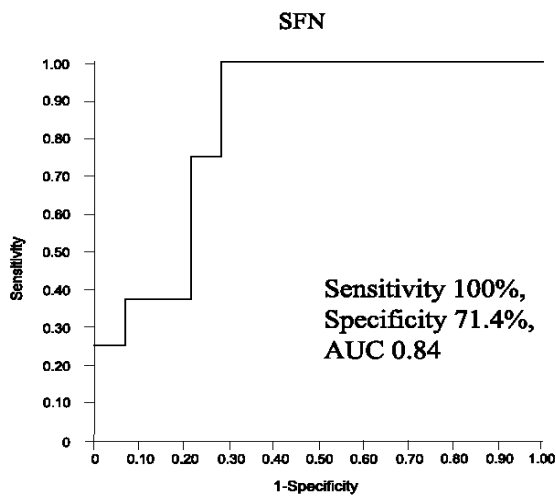
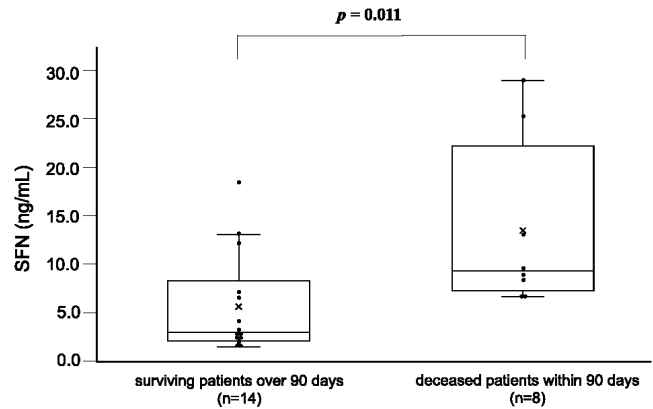
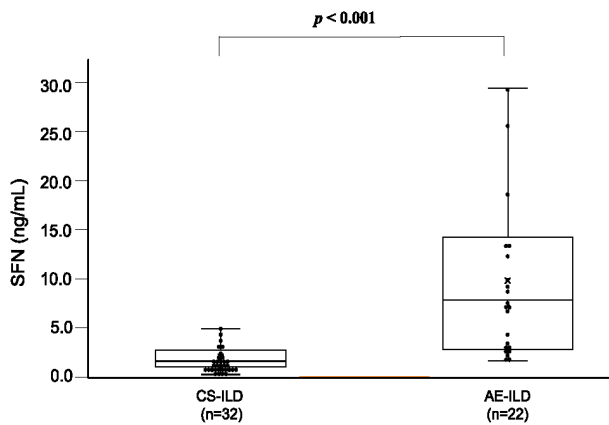


間質性肺炎急性増悪における血清ストラティフィン濃度のバイオマーカーとしての有用性

間質性肺炎急性増悪は非常に予後不良な病態であるが、診断や予後予測に特異的に使用できるバイオマーカーはいまだ臨床応用はされていない。ストラティフィン (SFN) は当初扁平上皮の発現が確認されたタンパク質で、p53 経路を介して細胞分裂周期やアポトーシスに関連していることが知られている。われわれは国立医薬品食品衛生研究所との共同研究で、DAD pattern を呈した薬剤性肺障害の患者において、非発症群と比較して発症群において血清中の SFN 値が高値であることを報告した。そこで同様に DAD pattern を呈する間質性肺炎急性増悪患者においても、血清中の SFN 値が同様に上昇するとの仮説に至った。本研究では安定期と増悪期の間質性肺炎患者における血清 SFN 値を比較し、急性増悪の発症および予後予測のバイオマーカーとなり得るかどうかを検討した。

2013 年から 2021 年の間に当院を受診した病勢が安定している患者 (CS-ILD) 32 名、急性増悪を発症し入院した患者 (AE-ILD) 22 名において、患者背景、臨床所見、血清中 SFN 濃度について Mann-Whitney U 検定を用いて比較検討を行った。また 90 日生存例と死亡例、1 年生存例と死亡例の 2 群に分け、それぞれ ROC 曲線を用いてカットオフ値を求めた上で、Kaplan-Meier 法、Log-rank 検定を用いて予後との関連について検討した。

安定期と増悪期の比較では、増悪例において血清中 SFN 値が有意に高値であった ($p < 0.001$)。また 90 日生存群と死亡群、1 年生存群と死亡群に分け比較を行うと、それぞれ 90 日死亡群、1 年死亡群において血清中 SFN 値は有意に高値であった ($p = 0.011$, $p < 0.001$)。血清 SFN 値について ROC 曲線を用いて 90 日生存、1 年生存においてカットオフ値を算出した結果、ともに 6.6 ng/mL であった。カットオフ値より高値群、低値群に分け Log-rank 検定を行うと、SFN 高値群の方が有意に予後不良であった ($p = 0.0017$, $p < 0.001$)。急性増悪発症時の血清 SFN 値が高値であることは、診断、また予後予測のバイオマーカーとして有用な可能性が示唆された (BMC Pulm Med 2024;24:364)。



Nab-paclitaxel (Nab-PTX) 薬剤性肺障害

Nab-paclitaxel (Nab-PTX) は進行肺がんによく使用されており、薬剤性肺障害 (DILI) を惹起する。しかしその臨床的、画像的特徴は明らかになっていない。そこで 2010 年~2017 年の千葉大学病院の患者群 304 名を対象として後方視的に検討した。全体で 13%の患者が DILI を起こしていた。Grade 1 が 9%、Grade 2 が 3%、Grade 3 が 1%、Grade 4 が 0.3%、Grade 5 が 1%であり、ほとんどが Grade 1 で無症状であった。多重解析の結果、56 歳以上、間質性肺炎の存在、ゲムシタビンの併用が Nab-PTX の DILI の

発症に関係していた。DILI を生じやすい患者群には予めその発症に気を付ける必要がある (Drug Des Devel Ther 2022;16:759-767)。

【薬剤性肺障害】

1. Abe M, Tsushima K, Ikari J, Kawata N, Terada J, Tanabe N, Tatsumi K. Evaluation of the clinical characteristics of everolimus-induced lung injury and determination of associated risk factors. *Respir Med* 2018;134:6-11.
2. Saito K, Tanaka N, Ikari J, Suzuki M, Anazawa R, Abe M, Saito Y, Tatsumi K. Comprehensive lipid profiling of bleomycin-induced lung injury. *J Appl Toxicol* 2019;39:658-671.
3. Yoshioka K, Abe M, Shiko Y, Koshikawa K, Kawasaki Y, Iwasawa S, Terada J, Tsushima K, Tatsumi K, Suzuki T. Clinical characteristics and risk factors of lung injury induced by Nab-Paclitaxel. *Drug Des Devel Ther* 2022;16:759-767.
4. Arakawa N, Ushiki A, Abe M, Matsuyama S, Saito Y, Kashiwada T, Horimasu Y, Gemma A, Tatsumi K, Hattori N, Tsushima K, Miyashita K, Saito K, Nakamura R, Toyoda T, Ogawa K, Sato M, Takamatsu K, Mori K, Nishiya T, Izumi T, Ohno Y, Saito Y, Hanaoka M. Stratifin as a novel diagnostic biomarker in serum for diffuse alveolar damage. *Nat Commun* 2022;13:5854.
5. Saito K, Gemma A, Tatsumi K, Hattori N, Ushiki A, Tsushima K, Saito Y, Abe M, Horimasu Y, Kashiwada T, Mori K, Sato M, Nishiya T, Takamatsu K, Sun Y, Arakawa N, Izumi T, Ohno Y, Saito Y, Hanaoka M. Identification and characterization of lysophosphatidylcholine 14:0 as a biomarker for drug-induced lung disease. *Sci Rep* 2022;12:19819.
6. Sun Y, Saito K, Ushiki A, Abe M, Saito Y, Kashiwada T, Horimasu Y, Gemma A, Tatsumi K, Hattori N, Tsushima K, Takemoto K, Ishikawa R, Momiyama T, Matsuyama SI, Arakawa N, Akane H, Toyoda T, Ogawa K, Sato M, Takamatsu K, Mori K, Nishiya T, Izumi T, Ohno Y, Saito Y, Hanaoka M. Identification of kynurenine and quinolinic acid as promising serum biomarkers for drug-induced interstitial lung diseases. *Respir Res* 2024;25:31
7. Sakuma N, Abe M, Ishii D, Kawasaki T, Arakawa N, Matsuyama S, Saito Y, Suzuki T, Tatsumi K. Serum stratifin measurement is useful for evaluating disease severity and outcomes in patients with acute exacerbation of interstitial lung disease: a retrospective study. *BMC Pulm Med* 2024;24:364.

(2024.9.24 巽浩一郎)

