

「課題名：ECMO 症例における Microvesicles の臓器障害に対する役割の検討」
についての研究情報の揭示・公開

(1) 研究の概要について

承認番号： 第 M2018-239 番

研究期間： 医学系倫理審査委員会承認後から西暦 2027 年 3 月 31 日

◆ 研究責任者：若林 健二

東京科学大学大学院医歯学総合研究科 生体集中管理学分野 教授

<研究の概略>

体外式膜型人工肺 (ECMO: Extracorporeal membrane oxygenation) は、最重症の呼吸循環不全患者の治療に用いられる医療機器で、近年その使用頻度が増加しています。血液と ECMO 回路が接触することにより炎症反応や血栓症が発生し、致命的な臓器障害を合併する場合がありますが、その詳細なメカニズムについては十分に解明されていません。本研究では、血液と ECMO 回路との反応により発生する細胞間情報伝達物質を解析し、ECMO の使用が人体に与える影響について解明することを目的としています。この研究は、より安全で効果的な ECMO を用いた治療や、より優れた ECMO 回路の開発に役立ちます。この研究は、医学系倫理審査委員会の承認及び機関の長の許可のもと行われています。

(2) 研究の意義・目的について

ECMO (extracorporeal membrane oxygenation) は 1970 年代に初めての長期生存例が報告されて以来、小児・新生児領域を中心として、重症呼吸循環不全例に対して使用されてきた生命維持法です。近年の機器改良や管理方法の習熟を背景に、2009 年の大規模な臨床試験において成人の重症呼吸不全に対す ECMO の有効性が示された事が契機となり、ECMO 症例数は国内外を問わず大きく増加しています。ECMO 施行中に多臓器不全 (MODS) が進行する事は多く認められ、ECMO 症例の救命率を更に高めるに当たって MODS 発生のメカニズムの解明及びその治療法の開発は重要です。ECMO 症例は基本的に重症であるため、原疾患の影響に加えて ECMO 導入自体がどれ程 MODS 発症に寄与するかの評価は容易ではありません。一方で体外循環が全身性炎症反応症候群 (SIRS) を起こすことは、動物実験や人工心肺に関連した研究を通して知られており、血中の炎症性伝達物質が ECMO 患者における多臓器不全発症に寄与している可能性は高いといえます。

炎症を励起するに至る細胞間情報伝達の手段は古典的には可溶性サイトカインがその中心と考えられていましたが、近年になってそれまでは「細胞の塵」と考えられていた extracellular vesicles (細胞外小胞) が重要な役割を果たす事が知られています。細胞外小胞は一般的にそのサイズと生成様式によってエクソソーム、microvesicles (MV)、アポトーシス小体に分けられ、MV は細胞膜に囲まれた無核で 0.1-1 μm 程度の大きさの微小粒子と定義されています。MV は TNF 等の可溶性サイトカインや ATP 等の DAMP (damage-associated molecular pattern) を介した刺激によって細胞膜から生成され、表面に接着分子や膜関連サイトカインを発現し、細胞内には microRNA を含んでおり、多種に渡る生体情報を詰め合わせて同時に伝達する事が出来ると考えられています。MV は脂質二重膜に囲まれているというユニークな特徴ゆえに体液中に安定して存在し、血中 MV の高値は動脈硬化や関節リウマチといった全身疾患や、急性呼吸窮迫症候群などの肺疾患における役割が示唆されています。

体外循環による傷害性伝達物質の産生が励起される可能性は以前より指摘されており、例えば人工心肺に関連した研究では、人工心肺を構成する生体材料と血液との接触により、contact activation、補体系、内因系・外因系凝固反応、線溶系といった生体内の様々な反応が生じ、血液に含まれる細胞である好中球、単球、血小板などの活性化を生じることが示されています。また、ECMO 回路を用いた実験モデルにおいては、血小板に由来した MV の産生が増加する可能性が示されています。一方で、好中球や単球に由来する MV 産生の詳細は明らかではなく、ECMO 回路により活性化された血液細胞由来の MV 産生やその生理活性を解析することで、ECMO 患者に生じる SIRS や臓器障害のメカニズムの解明につながる可能性があります。

また、体外循環が伝達物質などを吸着することも知られており、例えばモルヒネなどの一部の薬剤は、そのほとんどが ECMO 回路に吸着されることが示されています。また、透析回路を用いた実験モデルにおいては、MV は透析回路に吸着されることも示されています。ECMO 回路は主に膜型人工肺、血液ポンプ、チューブといった部品から構成されますが、用いられる生体材料や血液接触面のコーティングの組み合わせは様々です。本研究を通して、ECMO 回路の性質による MV 産生や MV 吸着の違いを検討することで、より生体適合性の高い ECMO 回路の開発や傷害性伝達物質産生を最小限にするための新規治療戦略開発に向けて役立つ可能性があります。

本研究では、献血血液由来が体外循環回路内で産生する MV の数、種類、および生理活性を解析し、ECMO 患者における MV の臓器障害に果たす役割の検討を目的とします。

（３）利用する資料及び研究の方法

研究のため、日本赤十字社が研究用に公募を行っている献血由来血液を使用します。

献血由来の血液に対して、MV 産生を刺激する化学物質の投与や ECMO 回路との接触等の実験を行い、血液細胞の性質の変化や産生される MV の量や性質についての解析を行います。

（４）試料等の保管・廃棄と、他の研究への利用について

献血用血液は 1 週間以内に研究に使用し、実験終了後破棄します。研究中に産生する MV については、東京科学大学 MD タワー15 階生体集中管理学分野研究室で最長 10 年間保管します。また、研究データについては、同研究室内の記録用電子媒体(DVD-R 及び外付け HDD)に 10 年間保管します。また、今回の研究で得られた試料を他の研究へ利用する場合には、改めて倫理審査委員会の承認を得ることとします。

（５）個人情報の保護について

献血血液については、本学に供与される段階で匿名化されております。研究結果を公表する場合であっても、献血者の身元を特定できる情報は保護されます。

（６）研究に関する情報公開について

研究結果については、国内外の学会、学術誌等での発表を予定しています。

（７）研究資金および利益相反について

本研究は大学の運営費、厚生労働科学研究費補助金科学研究費及び共同研究費(泉工医科工業)を用

いて行われます。本研究の実施にあたっては、本学利益相反マネジメント委員会に対して研究者の利益相反状況に関する申告を行い、同委員会による確認を受けています。また、共同研究契約により泉工医科工業に特段有利になることがないように運用されておりますし、学会発表や論文の公表にあたっては、資金について公表し、研究の透明化を図って参ります。

※利益相反とは、研究者が企業など、自分の所属する機関以外から研究資金等を提供してもらうことによって、研究結果が特定の企業にとって都合のよいものになっているのではないか・研究結果の公表が公正に行われないのではないかなどの疑問が第三者から見て生じかねない状態のことを指します。

(8) 問い合わせ等の連絡先：

東京科学大学大学院医歯学総合研究科 生体集中管理学分野 特任助教 壹岐陽一
〒113-8519 東京都文京区湯島 1-5-45
電話番号（直通）：03-5803-5959 （対応可能時間帯：平日 9:00～17:00）

東京科学大学大学院医歯学総合研究科 生体集中管理学分野 教授 若林健二
〒113-8519 東京都文京区湯島 1-5-45
電話番号（直通）：03-5803-5959 （対応可能時間帯：平日 9:00～17:00）

苦情窓口：東京科学大学 研究推進部 研究基盤推進課 生命倫理グループ
03-5803-4547（対応可能時間帯 平日 9:00-17:00）

※他の研究参加者の個人情報や研究の独創性の確保に支障が生じない範囲内で、研究計画書や研究の方法に関する資料を閲覧することができます。ご希望の際は、上記の研究者連絡先までお問い合わせください。