

【目的】 白血病やリンパ腫などの難治性造血器腫瘍に対して、同種造血幹細胞移植は根治治療となる。移植後には様々な合併症を伴うが、中でも、腸管急性移植片対宿主病 (GVHD) は、ドナー免疫細胞が、患者腸管粘膜細胞を攻撃する病態で、予後不良因子として知られる。その病因として、一般的な炎症性腸疾患と同様に、「腸管細菌叢の変化 (dysbiosis)」が関連している可能性がある。同種移植に際しては、前処置に用いる化学療法や抗生剤によって、短期間のうちに腸管細菌叢の様態が劇的に変化し、dysbiosis が起こることが予想されるが、包括的な研究はされていない。

そこで、我々は、移植後患者の糞便に対して、次世代シーケンスを用いた腸内細菌叢の同定を行うとともに、マススペクトグラムを用いた代謝産物の解析を行う。得られた結果は、前処置や抗生剤使用、腸管 GVHD との関連を解明する。それにより、特徴的な dysbiosis や代謝産物パターンを、腸管 GVHD の早期予測マーカーとして確立し、予後改善のために最適化された同種移植レジメンを提案することが、本研究の目的である。

【方法】 1. 造血器腫瘍に対する骨髄移植後の腸内細菌叢の採取と同定、2. AI を用いた機械学習による腸内細菌叢の分類と、移植後臨床データベースとの融合と解析、3. マウス実験モデルでの同様の検討と生菌製剤を用いた予防実験、およびそれを踏まえたヒト臨床試験の準備、に分けて、ステップ毎に研究を行った。

【結果】 我々は 2018 年度後半から検体採取を開始した。検体に関しては、これまでに約 10 患者 (合計 70 検体) の解析を行っている。次世代シーケンスを用いた細菌叢同定を行い、属名まで同定できることを確認した (下図)。また、脂質メタボロームに関しても同様に同定できることが分かった。結果からは、移植前処置によって、腸内細菌叢 Dysbiosis や脂質メタボロームの乱れが起こっていることが、実際に確認できた。これをもとに、計画通り研究を進め、2 年後を目処に新たな創薬に繋げたい。

同定された腸管細菌叢の分類

