

課題番号 50

肺移植後虚血・再灌流肺障害における抗酸化転写因子 Nrf2 の役割

[1] 組織

代表者：星川 康

(藤田保健衛生大学医学部)

対応者：岡田 克典

(東北大学加齢医学研究所)

分担者：東郷 威男 (東北大学加齢医学研究所)

野田 雅史 (東北大学加齢医学研究所)

枋井 大輔 (藤田保健衛生大学医学部)

河合 宏 (藤田保健衛生大学医学部)

研究費：物件費 300 千円

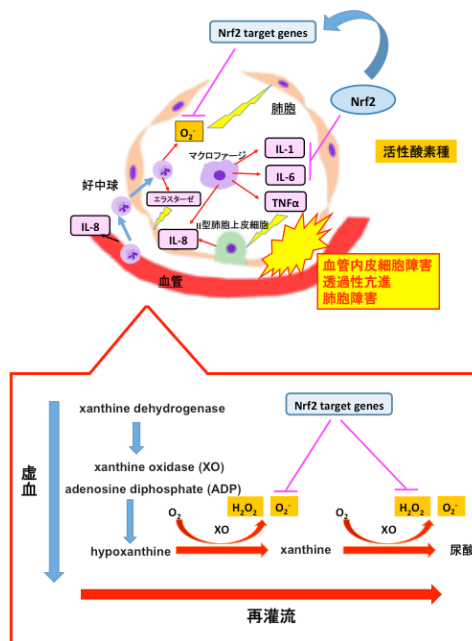
[2] 研究経過

肺移植は終末期呼吸器疾患に対する有効な治療法として確立しているが、いまだに術後急性期死亡率が高い。急性期死因のうち最も多いのが虚血・再灌流障害に基づく移植肺機能不全である。虚血・再灌流肺障害は、低酸素/再酸素化や冷却/再加温により、種々の炎症性サイトカイン、好中球エラスターゼ、活性酸素種が大量に産生され発症するとされている。とりわけ活性酸素種の大量産生は本病態の主因と考えられてきたが、現行の肺移植診療における肺障害予防策の中に直接的に活性酸素種を制御するものは使用されていない。Nuclear erythroid 2-related factor 2 (Nrf2) は酸化-抗酸化バランス調節の中心的役割を果たす転写因子である。本共同研究では、肺移植後虚血・再灌流肺障害において Nrf2 が保護的な役割を果たすとの仮説のもと、ラット同系左片肺移植モデルを用いて Nrf2 欠損 (Nrf2 KO) の影響と Nrf2 活性化剤の効果について検討することを目的とした。

以下に、研究活動状況の概要を記す。

いずれも、研究代表者 星川康が、平成 29 年 4 月 28 日岡田克典教授、野田雅史講師と加齢医学研究所内で、同年 5 月 23 日岡田教授、野田講師、東郷威男大学院生と東北大学病院内で、同年 9 月 7 日日本移植学会が開催されたアートホテル旭川で岡田教授と研究打ち合わせを行った。同年 10 月 21 日岡田教授、野田講師と東北大学病院内で研究の進捗状況に関する打ち合わせ、同年 11 月 21 日岡田教授、野田講師、東郷大学院生と加齢医学研究所内で研究成果のまとめ方に関する打ち合わせ、平成 30 年 2 月 3 日日本肺および心臓移植研究会において、東郷大学院生が研究成果発表。会が開催された未来ホール (福岡) に

おいて、岡田教授、東郷大学院生と、同年 3 月 14 日野田講師と加齢医学研究所内で論文作成に関する打ち合わせを行った。



[3] 成果

(3-1) 研究成果

第1に、ラット同系左片肺移植モデルにおいて、Nrf2 KO ラットをドナーとした群と WT ラットをドナーとした群を比較した結果、Nrf2 は術後急性期の虚血・再灌流肺障害の重症度を著明に軽減させる作用を持たないが、炎症性サイトカイン (interleukin-6 [IL-6]、interleukin-1β [IL-1β]、tumor necrosis factor α [TNFα]) 遺伝子発現亢進を抑制し、肺胞壁構成細胞のアポトーシスを軽減させ、肺障害からの回復を促すことを明らかにした。

第2に、Nrf2 活性化剤 oltipraz のレシピエントラットに対する前投与は、移植 24 時間後のグラフト肺組織中の Nrf2 標的遺伝子 NAD(P)H quinone oxidoreductase 1 (NQO1)、glutamate-cysteine ligase modifier subunit (GCLM)、heme oxygenase-1 (HO-1) 発現を亢進させ、肺胞壁構成細胞のアポトーシスを抑制し、虚血・再灌流肺障害による低肺酸素化能からの回復を促進することを明らかにした。

(3-2) 波及効果と発展性など

本共同研究により肺移植後虚血・再灌流肺障害における抗酸化転写因子 Nrf2 の役割の一旦が解明され、

本病態に対する新たな予防法～治療法開発に向けた課題が明らかとなった。また、本研究結果を日本肺および心肺移植研究会で発表することにより、大阪大学、京都大学で展開中の水素投与による虚血・再灌流肺障害予防に関する研究に新たな観点を差し上げることができ、今後の新たな共同研究の発展が期待される。

[4] 成果資料

論文：

(1) 星川 康. 肺移植後虚血・再灌流肺障害予防戦略における抗酸化転写因子 Nrf2 の役割の解明. *Organ Biology* 24(2): 147-150, 2017

学会発表：

(2) 東郷威男、星川康、田口恵子、矢吹皓、三友英紀、渡邊龍秋、野田雅史、松田安史、大石久、佐渡哲、船橋淳一、山本雅之、岡田克典. 肺移植後虚血再灌流肺障害における抗酸化ストレス転写因子 Nrf2 の役割の検討. 第 34 回日本肺および心肺移植研究会. 2018.2.3. 福岡.

(3) T. Togo, Y. Hoshikawa, M. Noda, H. Yabuki, H. Mitomo, T. Watanabe, J. Funahashi, Y. Okada; Nrf2 Promotes Recovery From Ischemia-Reperfusion Injury After Lung Transplantation. *American Thoracic Society International Conference* 2018. 2018.5.23. San Diego.