



東北大学

平成 29 年 2 月 28 日

東北大学加齢医学研究所

**肺移植後の拒絶反応、閉塞性細気管支炎の原因となる  
新たな分子の発見**  
- 臓器移植拒絶反応を防ぐ新薬開発へ期待 -

閉塞性細気管支炎は、肺移植後の拒絶反応に伴う疾患で術後死亡の主要原因です。閉塞性細気管支炎には、T 細胞が重要な役割を担っていると考えられているものの、T 細胞の免疫反応のみではこの疾患を説明できず、他の機構の存在が示唆されていました。今回、東北大学加齢医学研究所の川上徹博士研究員、小笠原康悦教授（生体防御学分野）、岡田克典教授（呼吸器外科学分野）らのグループは、NK 細胞\*<sup>1</sup>（図 1）が活性化受容体 NKG2D を介して気管支上皮細胞\*<sup>2</sup>を傷害することが、閉塞性細気管支炎発症の原因となっていることを発見しました。

実験動物モデルを用いて異所性気管移植を行ったところ、同種異型移植\*<sup>3</sup>において NK 細胞が集積することを見出しました。そして、NK 細胞を除去したり、細胞傷害性にかかわる分子であるパーフォリンを欠損させた場合には閉塞性細気管支炎は減弱しました。さらに、同種異型移植による移植組織の変化を調べたところ、気管支上皮細胞に NKG2D リガンド\*<sup>4</sup>の発現上昇が認められ（図 2）、NKG2D を介した NK 細胞の活性化によって、移植組織の傷害が引き起こされ細気管支炎の閉塞を引き起こすことが明らかとなりました（図 3）。加えて、抗 NKG2D 抗体の投与により、閉塞性細気管支炎の発症が抑制されたことにより、NKG2D は拒絶反応の治療標的の 1 つであって、抗 NKG2D 抗体は、臓器移植拒絶反応を防ぐ新薬となりうると期待されます。

この成果は米国移植学術誌での論文掲載に先立ち、2 月 27 日（米国東部時間）に電子版で公開されました。

<概要>

図1

## NK細胞の働き

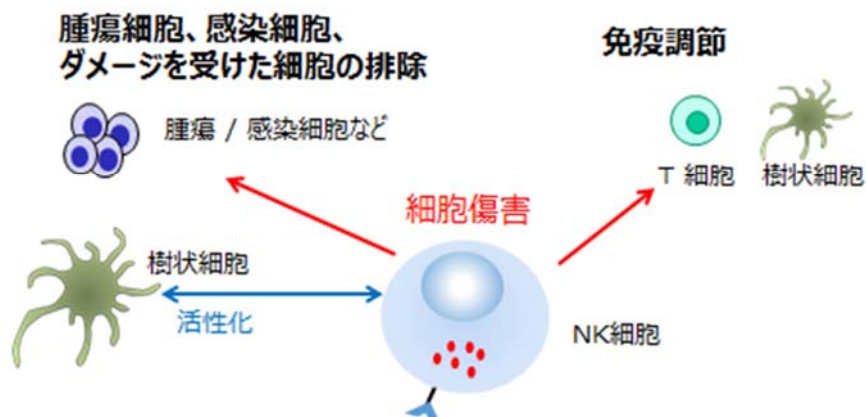


図1. ナチュラルキラー（NK）細胞は、がん細胞やウイルス感染細胞、ダメージを受けた細胞を排除したり、樹状細胞との相互作用で T 細胞を活性化させ免疫機能を増強することが知られている。

図2

## 気管支上皮細胞にNKG2Dリガン드가発現

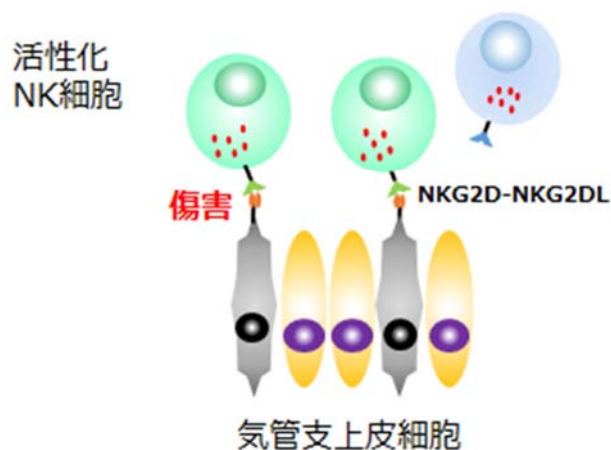


図2. NKG2D はNK 細胞の主たる活性化受容体であり、NKG2D リガンと呼ばれる分子を目印に、細胞を排除している。移植後の気管支上皮細胞には、NKG2D リガン (NKG2DL) が発現していた。

図3 **NK細胞による閉塞性細気管支炎の発症**

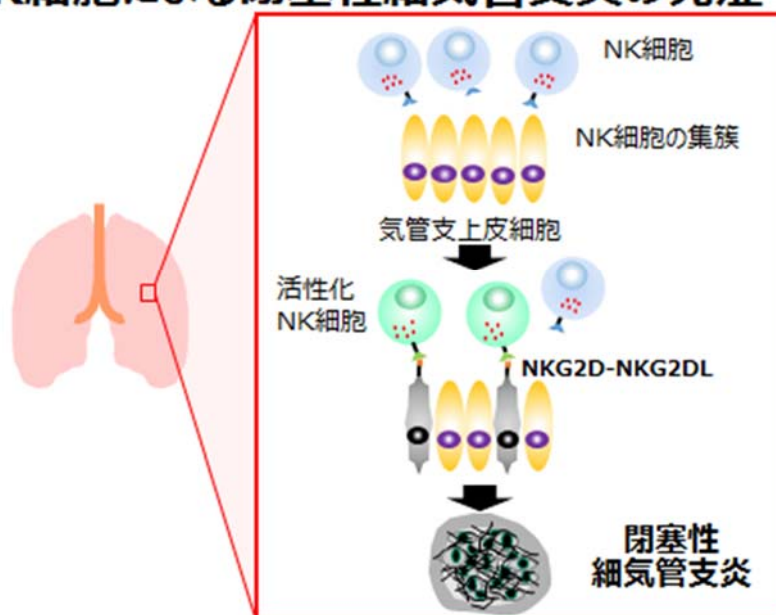


図 3. 小笠原教授らの研究グループは、実験動物（マウス）を用いた研究により、NKG2D-NKG2DL の相互作用でNK 細胞が、気管上皮細胞を傷害し、閉塞性細気管支炎を引き起こすことを発見した。

さらに、NKG2D-NKG2DL の相互作用を阻害する、抗 NKG2D 抗体の投与によって、閉塞性細気管支炎の発症を抑制できた。

#### <今後期待できる成果>

肺移植において、閉塞性細気管支炎は術後の予後を大きく左右する疾患である。本研究により、閉塞性細気管支炎の発症の新たな分子機構が明らかとなった。特に、NKG2D が移植拒絶の治療標的となること、抗 NKG2D 抗体が、閉塞性細気管支炎の発症を抑制する新薬となりうることが明らかとなった。本成果によって、閉塞性細気管支炎の発症を抑制する創薬研究が加速し、肺移植の予後の向上がはかれるものと期待される。

#### <本研究テーマに対する研究支援は以下の各所から得られました>

1. 科学研究費補助金：基盤研究（B）（代表者：小笠原康悦）平成 28 年度～
2. 科学研究費補助金：新学術領域研究（計画研究代表者：小笠原康悦）平成 28 年度～
3. 科学研究費補助金：基盤研究（B）（代表者：岡田克典）平成 28 年度～
4. 科学研究費補助金：挑戦的萌芽研究（代表者：岡田克典）平成 27 年度～

#### <論文名>

## *American Journal of Transplantation* 誌

「Cytotoxicity of natural killer cells activated through NKG2D contributes to the development of bronchiolitis obliterans in a murine heterotopic tracheal transplant model」

(日本語訳：NKG2D を介した NK 細胞の細胞傷害活性はマウス同種異型移植による閉塞性細気管支炎の発症にかかわる)

By Toru Kawakami, Koyu Ito, Yasushi Matsuda, Masahumi Noda, Akira Sakurada, Yasushi Hoshikawa, Yoshinori Okada, and Kouetsu Ogasawara

### <用語解説>

- \*1. NK 細胞 (ナチュラルキラー細胞) : ナチュラルキラー (NK) 細胞は、癌細胞や感染細胞の排除にかかわるキラー細胞として知られている。この細胞傷害活性とサイトカイン (免疫細胞が出す液性因子) 産生が NK 細胞の主たる機能として知られている。
- \*2. 気管支上皮細胞 : 気管を取り巻いている上皮細胞。
- \*3. 同種異型移植 : 同種であっても遺伝的背景が異なるもの同士の移植。例えば、マウスを用いた実験を例にとると、黒マウスどうしの移植であれば、遺伝的背景が一致しているため同種同型移植と呼ばれる。黒マウスと白マウスの移植は、同種であっても遺伝的背景が異なるので同種異型移植と呼ばれる。ヒトの場合、遺伝的背景が完全一致できないので、通常の移植が同種異型移植となる。
- \*4. NKG2D リガンド (NKG2DL)  
DNA 損傷や、発癌物質、酸化ストレスなどによって、異常細胞となると NKG2DL を発現することが多い。そのため、NKG2DL は、免疫細胞に自身の異常を伝える “Danger signal (危険シグナル)” であると考えられている。NK 細胞は、この NKG2DL を目印に異常細胞を殺し排除する。

#### 【お問い合わせ先】

(研究に関すること)

東北大学加齢医学研究所 生体防御学分野  
教授 小笠原 康悦 (おがさわら こうえつ)  
仙台市青葉区星陵町 4-1

TEL : 022-717-8579

E-mail : immunobiology@m.tohoku.ac.jp

(報道に関すること)

東北大学加齢医学研究所  
広報情報室  
仙台市青葉区星陵町 4-1

TEL : 022-717-8496