

課題番号 60

## 特異的 B 細胞を標的とした肺移植後慢性拒絶反応に対する 新規治療法の開発

### [1] 組織

代表者：鈴木 大和  
(藤田医科大学 呼吸器外科学)

対応者：渡辺 有為  
(東北大学 加齢医学研究所  
呼吸器外科学分野)

分担者：  
松田 安史 (藤田医科大学  
呼吸器外科学)

研究費：物件費 20 万円

### [2] 研究経過

肺移植後の 5 年生存率は約 60%と、他の固形臓器移植と比較して低い。また肺移植後 1 年目以降の死亡原因の第 1 位は、慢性移植肺機能不全 (Chronic Allograft Dysfunction: CLAD) である。よって CLAD の病態を解明することは、肺移植後の予後改善のため、重要な事項である。申請者は、肺移植後の CLAD の病態モデルである、マウス肺内気管移植 (Intrapulmonary Tracheal Transplantation: IPTT) モデルを用い予備実験を行い、CLAD には、B 細胞が大きく関与していることを明らかにした。その結果を基に、CLAD には特異的な B 細胞が関与していると仮説をたて、研究計画を立案した。本研究の目的は、肺移植後の CLAD に関連する特異的 B 細胞を明らかにすることであった。

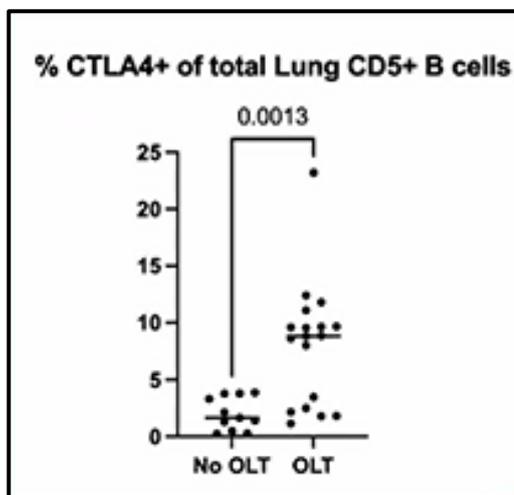
令和 3 年度、申請者は IPTT モデルにおいて、移植気管周囲には、B 細胞の集簇が再現性をもって出現することを確認し、その結果を学術論文にまとめた (成果資料、図参照)。本研究は、令和 4 年度も継続課題として、採択された。

令和 4 年度はヒト肺移植に免疫学的、生理学的に類似するマウス同所性肺移植モデルを用いて、特異的 B 細胞を探索するための研究を行った。研究対応者、分担者とはウェブミーティングを 1 回/1-2 週で定期的に行った。

### [3] 成果

#### (3-1) 研究成果

フローサイトメトリーを用いた予備実験において、移植後 28 日目の肺内にはコントロール群と比較して、 $CD5^+B$  細胞内の  $CTLA4^+B$  細胞の割合が、有意に増加していた (下記図)。



OLT (Orthotopic lung transplantation)

#### (3-2) 波及効果と発展性など

$CTLA4^+CD5^+B$  細胞が、肺移植後の CLAD に関与している可能性が示唆された。今後は同モデルを用いて、上記 B 細胞を抑制またはノックアウトマウスを用いた実験を行い、移植後の CLAD が制御されるか検討する予定である。

### [4] 成果資料

Effect of CTLA4-Ig on Obliterative Bronchiolitis in a Mouse Intrapulmonary Tracheal Transplantation Model. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2021 Dec 20;27(6):355-365.