

## 肺移植後慢性拒絶反応に対する CTLA4-Ig による 制御性 T 細胞誘導療法

### [1] 組織

代表者：星川 康  
(藤田医科大学医学部 呼吸器外科)  
対応者：大石 久  
(東北大学加齢医学研究所)

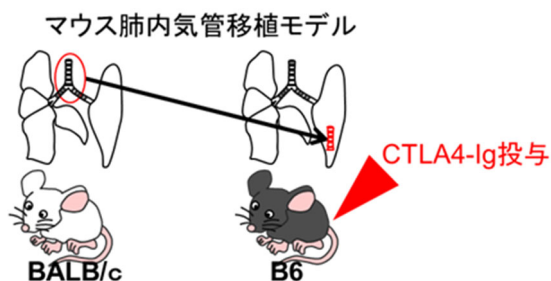
研究費：物件費 15 万円

### [2] 研究経過

日本における肺移植数は、年々増加傾向にあり、慢性移植肺機能不全 (Chronic lung allograft dysfunction: CLAD) も大きな問題となってきた。本共同研究では、いまだ有効な治療法がない CLAD の治療戦略を開発することを目的として研究を行った。

以下、研究活動状況の概要を記す。今年度初めに、電話で本研究に関する打ち合わせを 2 回行った。さらに、研究の進捗状況の情報共有を、メールにより多数回行った。

まずは、マウス肺内気管移植モデルを用いた、*In vivo* の実験から開始した (結果にかんしては “[3] 成果” で詳述)。

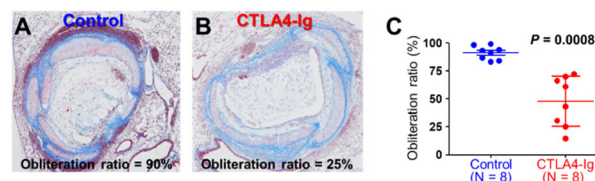


### [3] 成果

#### (3-1) 研究成果

本年度は、以下に示す研究成果を得た。活性化 T 細胞に対する抑制効果を有する Cytotoxic T lymphocyte

antigen 4-fusion protein (CTLA4-Ig) の投与の CLAD に対する効果を検討した。CLAD の確立したモデルであるマウス肺内気管移植モデルを用いて、レシピエントマウスには、移植後当日・7・14・21 日目に CTLA4-Ig 製剤の投与を行い、28 日目にマウスを犠牲死させて分子生物学的・組織学的評価を行った。CTLA4-Ig 製剤の投与は、移植気管の線維性閉塞を有意に抑制させた。(移植気管閉塞率; コントロール群 vs. CTLA4-Ig 群 =  $91.18 \pm 2.14\%$  vs.  $47.84 \pm 7.93\%$ ,  $p < 0.001$ )。



本研究では特に、制御性 T 細胞のサブセットの 1 つである Type 1 regulatory T (Tr1) 細胞について着目している。レシピエントマウスの末梢血中や肺内や縦郭リンパ節内の Tr1 細胞をフローサイトメトリにより検討したが、CTLA4-Ig 製剤の投与により、Tr1 細胞が誘導されていることは確認されなかった。

#### (3-2) 波及効果と発展性など

これまでも、藤田医科大学医学部呼吸器外科と東北大学加齢医学研究所呼吸器外科学分野は、臨床研究分野での交流は盛んであった。本共同研究により、この 2 つの研究分野が基礎研究においても、交流することになった。今後も、共同研究が発展していくことと考えられる。

日本における肺移植数は、年々増加傾向にあり、CLAD の患者が増えている。今後、この基礎研究結果を踏まえて、臨床研究へ発展し、患者さんが救命されていくことが期待できる。

[4] 成果資料

Suzuki Y, Oishi H, Kanehira M, Matsuda Y, Hiramata T, Noda M, Okada Y. Effect of CTLA4-Ig on Obliterative Bronchiolitis in a Mouse Intrapulmonary Tracheal Transplantation Model. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2021;27:355-365.