

高齢ドナー肺を用いた肺移植成績不良に関わる因子の解明

[1] 組織

代表者：兼平 雅彦
(山梨大学・総合分析実験センター)
対応者：岡田 克典
(東北大学加齢医学研究所)
分担者：なし

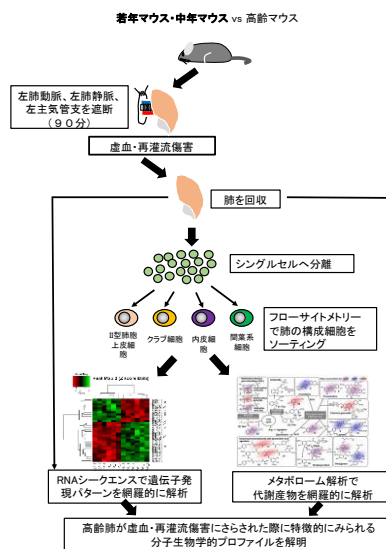
研究費：物件費 71,340 円，旅費 58,660 円

[2] 研究経過

肺移植は終末期肺疾患に対する有効な治療法として確立しているが、55～65 歳以上のドナーから肺の提供を受けたレシピエントの予後は不良であることが報告されており、その原因として高齢肺では虚血・再灌流傷害へのストレス耐性が低下していることが推測されている。今後高齢化が急速に進む本邦では、高齢ドナー肺の活用は極めて重要な課題であり、この問題を加齢生物学を含めた様々な観点から解析し克服していくことが求められる。

本研究では、高齢ドナー肺が、虚血・再灌流傷害というストレスにさらされた際に特徴的に見られる分子生物学的反応を網羅的にスクリーニングすることを目的とした。この目的のために、マウス虚血・再灌流傷害モデルを用いて、肺組織の RNA シークエンスを行って、若年肺と比べて高齢肺に特徴的に見られる分子生物学的プロファイルを俯瞰することを計画した。

研究の遂行にあたっては、受け入れ教員と月 1 回程度の web ミーティング並びに年数回の対面での打ち合わせを行い、研究の進捗状況とその後の研究計画について確認を行なった。



[3] 成果

(3-1) 研究成果

高齢肺では若年肺と比較して、虚血・再灌流負荷に対する耐性が低下しており、虚血・再灌流後 1 時間ならびに 1 日後で肺水腫がより顕著になることが明らかになった。RNA シークエンスの検討では、高齢マウス肺において、1.再灌流後 1 時間で炎症に関わる遺伝子群がより若年マウス肺に比べより強く発現し、それが再灌流後 1 日まで遷延する、2.若年マウス肺では、再灌流後 1 日で細胞サイクル・細胞増殖に関わる遺伝子群の発現が亢進するのに対し、高齢マウス肺ではそれが見られない、ことなどがわかった。今後、さらに詳細な解析を進めるとともに、上記の所見を改善させるインターベンションの開発に取り組む予定である。

(3-2) 波及効果と発展性など

本共同研究により、学外研究者との交流が活性化した。高齢ドナーからの臓器移植の成績向上は全世界共通の課題であるが、急速に社会の高齢化が進む本邦においては特に重要である。肺のほか、心臓、肝臓、膵臓などでもドナーの年齢と移植成績、特に急性期成績との関連が指摘されているものの、この問題を加齢生物学的観点から捉え、高齢臓器に特徴的な分子生物学的動態とそれに対する医学的な介入の効果を検討した報告はほとんどない。高齢ドナーから肺が提供された際の虚血・再灌流傷害重症化の機序の解明とこれを克服するための介入法の開発は、移植成績の向上とドナーソースの拡大の両面から臓器移植医療の発展において非常に重要な課題である。

[4] 成果資料

(1) 早坂一希ほか、肺虚血再灌流傷害に対する高齢マウス特異的応答の探索. 第 39 回日本呼吸器外科学会学術集会. 2022 年 5 月, 東京 (ワークショップ)