

課題番号 38

体外肺冬眠システムの開発

[1] 組織

代表者：正木 英樹

(東京科学大学)

対応者：渡辺 有為

(東北大学加齢医学研究所)

研究費：物件費 15 万 8 千円，旅費 4 万 2 千円

[2] 研究経過

肺移植は末期呼吸不全に対する最終的な治療として確立されてきた。しかしながら，肺は腎臓，肝臓などに比べ臓器摘出後の冷虚血保存での限界時間が短く，このため適合するドナーが遠方に発生しても，長距離の搬送による虚血時間の延長により断念せざるを得ないことが少なくない。この解決方法として，近年欧米ではドナー肺体外灌流システム (Ex Vivo Lung Perfusion: EVLP) が実用化されている。

臓器保存の究極の目標は，細胞の代謝を極力抑え，代謝停止に近い状態に持つていくことである。哺乳類の仲間であるリスやクマなどは「冬眠」という能動的な低代謝状態に入ることによって基礎代謝を正常時の 1-25% にまで低下させ，エネルギー消費を節約することで冬期や飢餓を乗り越える。通常では個体が死に至るような低代謝状態になりながらも，冬眠から目覚めると再び通常の活動を始めることから，冬眠は可逆的な変化といえる。このような低代謝状態を移植臓器に導入できれば，現在では難しい移植臓器の長期保管も実現できる可能性がある。我々はほとんどの哺乳類は冬眠誘導に応答する能力を普遍的に持ち，この反応を利用し移植臓器を冬眠させることで EVLP の灌流保存時間を大幅に延長できると仮説を立てた。本研究の目的は，EVLP から発展した体外肺冬眠システム (Ex Vivo Lung Hibernation: EVLH) を開発し，肺移植医療の質を向上させ，救命できる患者数を増加させることである。

研究打ち合わせは対面で行うことは難しく，ウェブにて行われることが多かったものの，毎月定期的に開催され，有意義な議論を行うことができた。

[3] 成果

(3-1) 研究成果

2024 年度は，冬眠導入薬剤を含まない灌流液を

用いた大動物体外肺灌流の予備実験を行い，12 時間の安定した灌流を確認した。また非冬眠大動物における薬剤の至適濃度を決定するために，冬眠導入薬剤を添加した肺保存を用いた大動物肺移植実験を行い，再灌流後の虚血・再灌流障害が軽減されることを確認した。2025 年度は非冬眠大動物を用いた体外肺冬眠システムの実験を開始する予定である。

(3-2) 波及効果と発展性など

本研究の成果は大幅に延長された灌流保存時間は，臓器の機能を評価するだけでなく，移植前の臓器治療のための安定したプラットフォームとしての EVLH の使用を可能にし，従来の臓器保存法に革新的な変化をもたらす。この方法は，移植臓器を一時的に休眠状態にして治療し，最適な状態に整えてから移植するという，前例のないアプローチである。EVLH をプラットフォームとした移植前の治療には，幹細胞治療，遺伝子治療，医療用ガス治療など，広範な応用が期待される。

[4] 成果資料 (全て査読あり)

- (1) Nagano H, Mizuno N, Sato H, Mizutani E, Yanagida A, Kano M, Kasai M, Yamamoto H, Watanabe M, Suchy F, Masaki H, Nakauchi H. Skin graft with dermis and appendages generated in vivo by cell competition. *Nat Commun*. 2024;15:3366.
- (2) Okubo T, Rivron N, Kabata M, Masaki H, Kishimoto K, Semi K, Nakajima-Koyama M, Kunitomi H, Kaswandy B, Sato H, Nakauchi H, Woltjen K, Saitou M, Sasaki E, Yamamoto T, Takashima Y. Hypoblast from human pluripotent stem cells regulates epiblast development. *Nature*. 2024;626(7998):357-366.