

課題番号 39

高齢ドナー肺を用いた肺移植成績向上のための治療法開発

[1] 組織

代表者：大河内 眞也

(東北大学事業支援機構)

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 69,600 円

旅費 60,400 円

[2] 研究経過

老化は、組織や器官の進行性の機能低下、恒常性の乱れに対する回復力の低下、そしてそれらに伴う様々な病態に対する感受性の亢進として定義される。老化に伴って軽度の慢性炎症状態が惹起され、炎症反応が解消されず免疫系が活性化し続けることが知られている。この「炎症老化」は、多くの加齢に関連する慢性疾患において主要な役割を果たしており、外因性および内因性の障害に対する治療プロセスの遅延を引き起こすと考えられている。たとえば、高齢者では、IL-1 β 、IL-6、IL-8、TNF- α などの炎症誘発性サイトカインの発現が、血中および組織において増加することが報告されている。

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。

申請者は、呼吸器外科学分野と共同研究において、高齢ドナー肺が、虚血・再灌流というストレスにさらされた際に特徴的に見られる遺伝子発言を RNA シーケンスで検討した。この結果、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、ことが明らかになった (*Am J Transplant.* 2023; 19: S1600-6135(23)00692-5)。さらに、高齢肺では生体の酸化ストレス調節に重要な役割を果たしている活性イオウ分子種の産生が虚血・再灌流後に若年肺に比べ低下していること、増殖している II 型肺胞上皮細胞が、再灌流後 1 日、3 日で若年肺に比べ高齢肺で少ないことが明らかになった。

本研究課題では、超硫黄分子の一つであるグルタチオントリスルフィド (GSSG) が、高齢肺における虚血・再灌流傷害を軽減するかどうかについて検討を行うことを計画した。GSSG は、強力な抗炎症作用とともに、虚血・再灌流傷害で増強することが報告されている酸化ストレスを強力に抑制する作用を有する。まず、①ラット肺移植モデル（ドナーおよびレシピエントとして通常の若年ラットを使用）を用いて、GSSG の虚血・再灌流傷害抑制効果を検討、次いで、②高齢マウス虚血・再灌流性肺傷害モデルを用いて、GSSG が高齢肺における虚血・再灌流傷害を抑制するかどうかについて検討することとした。

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

2024 年度は、①ラット肺移植モデル（ドナーおよびレシピエントとして通常の若年ラットを使用）を用いて、GSSG が虚血・再灌流傷害を抑制するかどうか、について検討した。肺灌流液に GSSG を添加し、さらにレシピエントへ投与した GSSG 群と、GSSG を用いないコントロール群を設定した。6 時間 4℃で保存後のドナー肺をレシピエントへ移植した。吻合開始から 1 時間後に換気及び血流を再開させ、再灌流 1 時間後に検体を採取した。虚血・再灌流傷害に伴う肺傷害の程度を、生理学および病理組織学的に評価した (図 1)。

検討の結果、GSSG 群では、コントロール群に比較

し、動脈血酸素分圧/吸入酸素濃度比がより高値を示し、さらに移植肺の重量増加が抑制されていた。これは、GSSSGにより、虚血・再灌流傷害による肺水腫が抑制されたことを示している。移植肺の炎症性サイトカイン発現検索や、超硫黄分子定量も進めている。

（３－２）波及効果と発展性など

急速に社会の高齢化が進む本邦においては、高齢ドナーからの臓器移植の成績向上は非常に重要な課題である。肺のほか、心臓、肝臓、脾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。本研究の成果により、高齢ドナーからの臓器移植成績が向上することを期待する。

〔４〕 成果資料

論文作成中である。

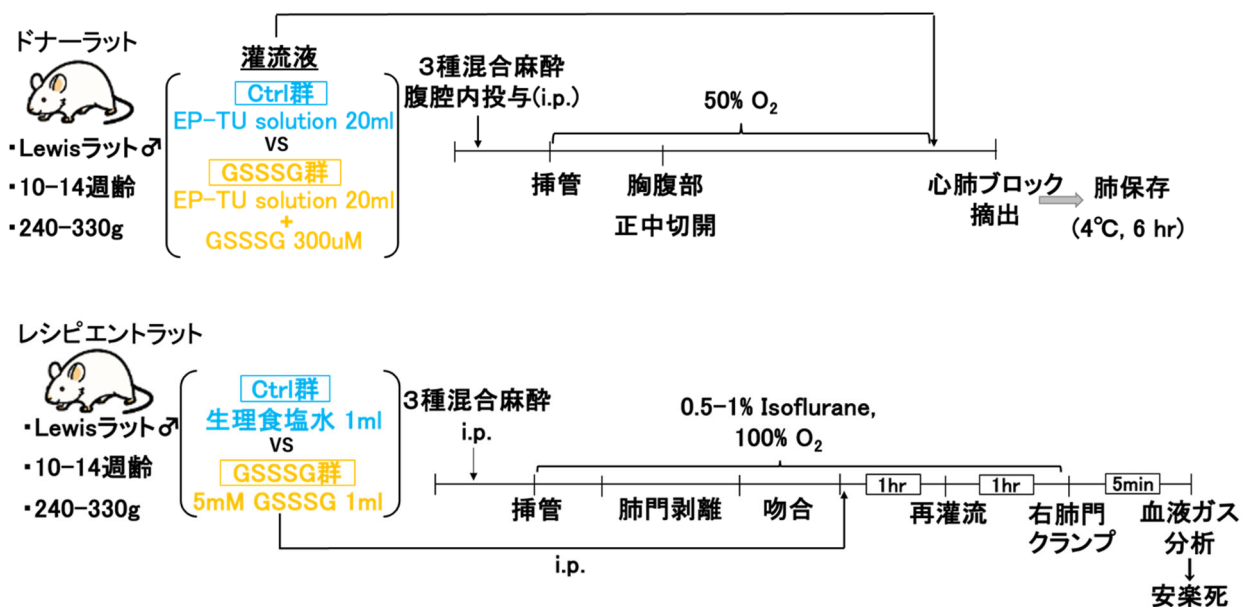


図1 実験の模式図