

課題番号 8

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
(東北大学環境安全推進センター)
対応者：岡田 克典
(東北大学加齢医学研究所)
分担者：兼平 雅彦
(山梨大学・総合分析実験センター)

研究費：物件費 27,390 円
旅費 172,610 円

〔2〕研究経過

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癒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の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酸化ストレスを強力に抑制する作用を有する。令和 7 年度は、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

高齢ならびに若年マウス虚血・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した。

まず、若年・高齢マウスにおける、肺門遮モデルを用い、control 群と虚血・再灌流傷害群を設定し、再灌流後 1 時間、1 日、3 日で肺組織におけるイオウ代謝関連遺伝子発現を RT-PCR で解析し、 β -(4-hydroxyphenyl) ethyl iodoacetamide (HPE-IAM) 誘導体化後に Liquid chromatography-electrospray ionization-tandem mass spectrometry (LC-ESI-MS/MS) でイオウ代謝物を定量した。この結果、高齢マウスでは平常状態での肺組織中の各種イオウ代謝物が若年マウスに比べ高値であった。若年・高齢マウスともに glutathione persulfide (GSSH) が再灌流後に低下した。加えて高齢マウスでは若年マウスと異なり glutathione (GSH) が持続的に低下した。

次に、同モデルで超硫黄分子 GSSG の虚血・再灌流

傷害抑制効果を検討するために、肺門遮断1時間前にPBS または1 mM GSSSG 500 μ L を腹腔内投与して、再灌流後1時間ならびに1日における肺湿乾重量比と病理学的な肺水腫の程度を比較した(図1)。GSSSG は高齢マウスでのみ肺水腫の抑制効果を示した。また、GSSSG を投与した群では、PBS 投与群に比較し *IL-6* の発現低下傾向を認め、アポトーシス抑制効果も確認された。若年マウスではこれらの効果は明らかでなかった。イオウ代謝物解析では、GSSSG 投与により若年マウスでは再灌流1時間後に多くのイオウ代謝物が低値となり、高齢マウスでは再灌流1日後にイオウ代謝物が低値となった。

(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、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。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

論文投稿準備中である。

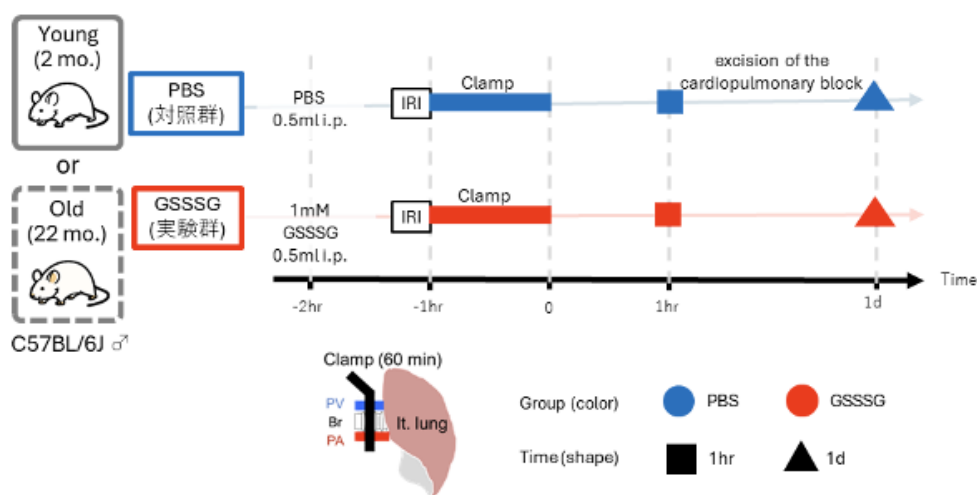


図1 GSSSG 投与実験の模試図