

課題番号 13

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学)

対応者：大石 久

(東北大学加齢医学研究所呼吸器外科学)

分担者：

なし

研究費：物件費 13 万円

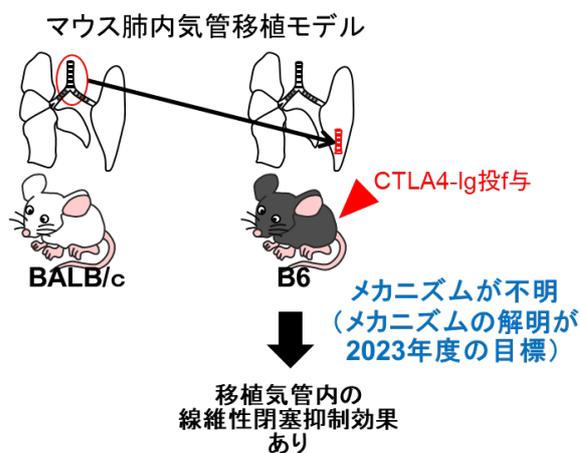
[2] 研究経過

肺移植は他の有効な治療手段がない終末期呼吸器疾患患者に対して行う治療である。肺移植医療において、克服すべき最も深刻な問題の1つは、肺移植後の生存率である。肺移植後の5年生存率は約50%であり、他の臓器移植に比較し、予後は不良である。術後1年目以降の死因のトップは、慢性移植肺機能不全 (Chronic lung allograft dysfunction: CLAD) であるが、有効な治療法は確立しておらず、年間多くの肺移植レシピエントが CLAD により死亡したり、再移植を要したりしている。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。

これまで我々は、CLAD の代表的なモデルの一つであるマウス肺内気管移植 (intrapulmonary tracheal transplantation ; IPTT) モデルで、CTLA4-Ig 製剤の投与が移植気管内の線維性閉塞を抑制することを発見した。一方で、CTLA4-Ig 製剤の投与による、本モデルでの Tr1 細胞の誘導は確認されなかった。2022 年度には Tr1 細胞治療がマウス肺移植の本モデルにおいて、CLAD 抑制効果を有するか検討することを目指した。ところが、移植気管内の線維性閉塞を抑制するには至らなかった。少なくとも、本モデルでは CLAD の形成に制御性 T 細胞が関わる可能性は低いと考えた。

この CLAD モデルでの CTLA4-Ig 製剤による移植気管内の線維性閉塞抑制効果は、他のメカニズムによって起こっていると考え、2023 年度は Tr1 細胞介さないメカニズムを検討することとした。

以下、研究活動状況の概要を記す。研究代表者の星川と対応者の大石は、月1回 WEB 会議を行い、研究の打ち合わせを行いながら、実験を進めていった。



[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。CLAD の進行度の病理学的検討するため、摘出した移植肺を病理学的に検討した。マウス肺内気管移植モデルでは、移植気管周囲の肺にリンパ組織新生 (lymphoid neogenesis) が観察される。移植気管内の線維性閉塞が CTLA4-Ig 製剤の投与により抑制された個体では、lymphoid neogenesis が有意に抑制されていることが観察された。本モデルにおける CTLA4-Ig 製剤の投与による CLAD 抑制効果のメカニズムは、lymphoid neogenesis の抑制と推察された。

(3-2) 波及効果と発展性など

本共同研究により、藤田医科大学医学部呼吸器外科学の研究者と本研究所の呼吸器外科学の交流が活性化した。CTLA4-Ig と肺移植後の CLAD との関連に関する今後の研究の発展が期待されている。

[4] 成果資料

今年度の学会発表や論文発表なし。