課題番号　16

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 10 万円

［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-1β、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。

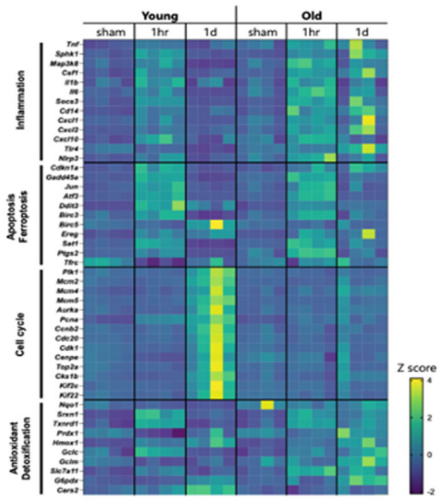
本研究では、高齢ドナー肺が、虚血・再灌流傷害というストレスにさらされた際に特徴的に見られる分子生物学的反応を網羅的にスクリーニングすることを目的とした。この目的のために、マウス虚血・再灌流傷害モデルを用いて、肺組織の RNA シークエンスを行って、若年肺と比べて高齢肺に特徴的に見られる分子生物学的プロファイルを俯瞰することを計画した。

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 シーケンスによる検討では、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（下図）。



RT-qPCR による検討では、高齢肺では若年肺に比べ、TNF-α、IL-6、IL-1β の発現が再灌流後 1 時間で亢進していることが示された。さらに、Ki-67 と SP-C を用いた蛍光二重染色により、高齢肺では若年肺に比較し、増殖する II 型肺胞上皮細胞の数が少ないことが明らかになった。

（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。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も。本研究では、この問題を加齢生物学的

な観点から捉え、高齢臓器に特徴的な分子生物学的動態を世界に先駆けて明らかにした。また、本研究の結果は、高齢者の臓器が種々の外因性のストレスに対してどのように反応するかを解明していく端緒となると考える。

［4］成果資料

（1）Hayasaka K, et al. Aging exacerbates murine lung ischemia- reperfusion injury by excessive inflammation and impaired tissue repair response. Am J Transplant. 2023 Sep 19:S1600-6135(23)00692-5.