

課題番号 41

哺乳類の能動的低代謝である冬眠と休眠を応用した 新しい臓器保存戦略

[1] 組織

代表者：正木 英樹

(東京医科歯科大学)

対応者：渡辺 有為

(東北大学加齢医学研究所)

研究費：物件費 11万8千円，旅費 8万2千円

[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。

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っていくことである。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。予備実験では、薬理的な能動液低代謝の誘導により可逆的な代謝停止状態を誘導することが可能であり、さらに代謝停止した細胞は室温で数日間保存することが可能であることを示した。これらの成果を用いて、カリフォルニア州のスタンフォード大学にある研究室と東京大学医科学研究所の研究室との間の細胞の輸送を常温の通常便にて行なっている。

本研究の目的は、哺乳類の冬眠、休眠から着想を得た能動的低代謝への誘導法を確立することで、臓器保存方法に画期的な変革をもたらす、移植医療の成績を大きく向上させることである。研究打ち合わせはコロナ禍を反映し、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

2023年度はラット同所性肺移植モデルを作成し、薬剤による臓器保存、虚血・再灌流障害を検証した。細胞実験で得られた濃度に調整した冬眠誘導薬剤添加肺保存液、および薬剤を含まない肺保存液(コントロール)の2種類の保存液を用意し、野生型ラット(LEW)のドナー肺をそれらの保存液で灌流、冷却保存を行い、18時間後に同所性同系左片肺移植を行った。2時間の再灌流を行い、移植肺静脈血ガス分析を行い検討したところ、冬眠誘導薬剤添加群において、コントロール群に比べて有意な改善を認めた。2024年度は肺保存時間を延長しラット同所性肺移植モデルでの実験を継続する予定である。

(3-2) 波及効果と発展性など

本研究の成果は移植医療における臓器保存の概念に画期的な変革をもたらすものである。これまで臓器を冷却することによって代謝を抑えていたが、能動的低代謝への誘導法を確立することで不要な冷却と復温を回避し、虚血・再灌流障害を軽減できる可能性がある。また、能動的低代謝への誘導の知見は、現在東北大学で臨床応用を目指して研究を行なっている移植肺灌流装置(Ex Vivo Lung Perfusion: EVLP)へも応用も期待できる。EVLPは虚血時間の延長(Takahashi M, Watanabe Y, et al. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2020)や臓器の評価(Watanabe Y, et al. *Am J Transplant.* 2019)のみならず、移植前の臓器治療の安定したプラットフォームとして応用可能となり、移植肺への幹細胞治療、遺伝子治療、医療用ガス治療などへの発展が期待できる。

[4] 成果資料 (全て査読あり)

- (1) 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.
- (2) Kano M, Mizuno N, Sato H, Kimura T, Hirochika R, Iwasaki Y, Inoshita N, Nagano H, Kasai M, Yamamoto H, Yamaguchi T, Suga H, Masaki H, Mizutani E, Nakauchi H. Functional calcium-responsive parathyroid glands generated using single-step blastocyst complementation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2023;120:e2216564120.