

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 25 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24592089

研究課題名(和文)肺移植の拒絶反応抑制のためのサイトカイン受容体脱リン酸化分子標的療法の開発

研究課題名(英文)Cytokine receptor dephosphorylation molecules target therapy for rejection after lung transplantation

研究代表者

中桐 伴行(Nakagiri, Tomoyuki)

大阪大学・医学(系)研究科(研究院)・招へい教員

研究者番号：70528710

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,200,000円

研究成果の概要(和文)：肺移植後の遠隔成績を決める最大の理由は慢性拒絶の有無である。肺移植後の慢性拒絶は、病理学的に閉塞性細気管支炎(B0)が形成されることによって診断されるが、その形成機序・抑制方法・治療法はまだ解明されていない。

我々はこれまでに、B0形成にIL-6が関わっていることを明らかにした。IL-6受容体はSTAT3により、そのシグナル伝達が行なわれる。我々はSTAT3の活性化を抑制により、B0形成を抑制できるという仮説を立てた。そしてマウスB0モデルを用い、抑制物質の探索を行ったところ、亜鉛投与によってB0形成は軽減されることが示唆された。しかし、その抑制の機構解明までには至らず、現在研究を続行中である。

研究成果の概要(英文)：The largest reason to decide long-term outcome after the lung transplantation is chronic rejection. The chronic rejection after the lung transplantation is diagnosed as existence of bronchiolitis obliterans (B0), pathologically. However, the formation mechanism, suppression method, and the treatment are still unknown.

We previously revealed that IL-6 affected the B0 formation. As for the IL-6 receptor, the signal transmission is made by STAT3. We hypothesized that we could control the B0 formation by restraint by activation of STAT3. After searching for the inhibitor using mouse B0 model, it was suggested that the B0 formation was reduced by the zinc administration. However, the mechanism of the inhibition was still unknown. We continue this study of the mechanism elucidation.

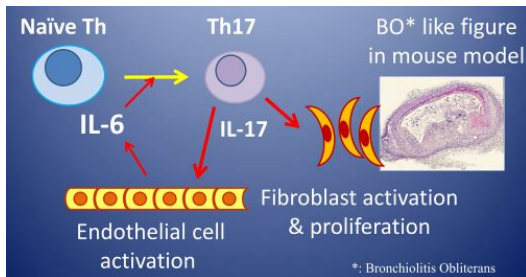
研究分野：肺移植

キーワード：肺移植 慢性拒絶 分子標的治療

1. 研究開始当初の背景

呼吸機能不全に対する治療は現在、肺移植しかない。肺移植自体は治療として徐々に社会的コンセンサスが得られてきており、一定の成果が見られているものと思われる。しかし、その遠隔成績はまだ満足できる結果ではない(5年生存率 50%)。肺移植後の遠隔成績を決める最大の理由は慢性拒絶の有無である。肺移植後の慢性拒絶は、病理学的に閉塞性細気管支炎(BO)が形成されることによって診断されるが、その形成機序・抑制方法・治療法はまだ解明されていない。

我々はこれまでの研究において、BO 形成に IL-6 が関わっていることを明らかにした。



IL-6 受容体は STAT3 という伝達物質により、そのシグナル伝達をしていることが分かっている。

2. 研究の目的

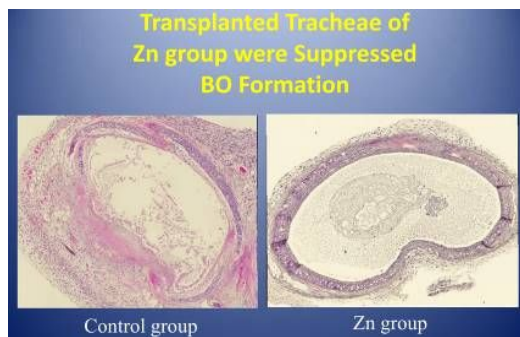
BO 形成の機序・抑制方法を探索し、肺移植後の予後改善を目指す。

3. 研究の方法

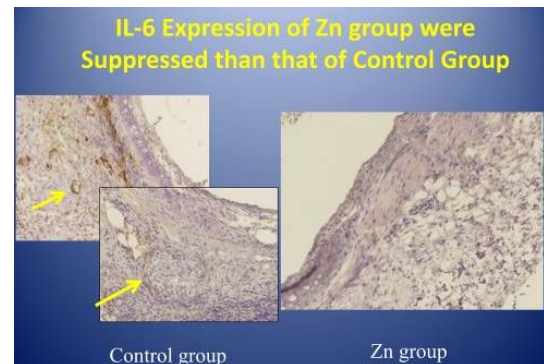
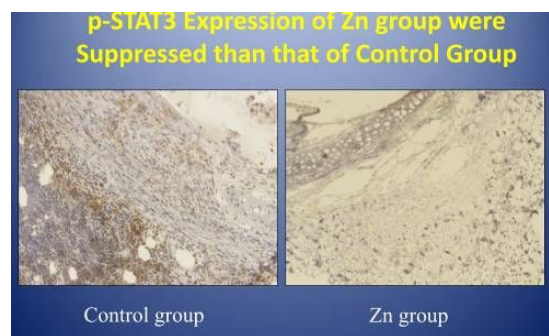
我々はマウス BO モデルにおいて、STAT3 の活性化を抑制し、BO 形成を抑制できるという仮説を立て、その抑制物質を探索した。

4. 研究成果

STAT3 はそのリン酸化によってシグナル伝達をすることが分かっている。そこで、BO 形成抑制効果が得られる抗リン酸化物質を探索した。初年度及び次年度の研究により、亜鉛投与によって BO 形成は軽減されることが示唆された。



間接リュウマチの研究により亜鉛が STAT3 のリン酸化を抑制し、関節の炎症を抑制することが分かっている。そのため、亜鉛による BO 形成軽減も関節リュウマチと同じ機構が働いているものと考え、その証明を試みた。



しかし、はっきりとした成果が得られず、現在、他の機構を探索中である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 27 件)

主な 8 編

1) Inoue M, Minami M, Wada N, Nakagiri T, Funaki S, Kawamura T, Shintani Y, Okumura M. Results of surveillance bronchoscopy after cadaveric lung transplantation: a Japanese single-institution study. Transplant Proc. 2014 Apr;46(3):944-7.

doi: 10.1016/j.transproceed.2013.10.055.

2) Nakagiri T, Inoue M, Minami M, Hoshikawa Y, Chida M, Bando T, Oto T, Shiraishi T, Yamasaki

N, Ashikari J, Sawa Y, Okumura M. Interim report of the Japanese original donor evaluation and management system: the medical consultant system. Surg Today. 2014 Jul;44(7):1227-31.

3) Lee J, Nakagiri T, Kamimura D, Harada M, Oto T, Susaki Y, Shintani Y, Inoue M, Miyoshi S, Morii E, Hirano T, Murakami M, Okumura M. IL-6 amplifier activation in epithelial regions of bronchi after allogeneic lung transplantation. Int Immunol. 2013 May;25(5):319-32.

doi: 10.1093/intimm/dxs158.

4) Lee J, Nakagiri T, Oto T, Harada M, Morii E, Shintani Y, Inoue M, Iwakura Y, Miyoshi S, Okumura M, Hirano T, Murakami M. IL-6 amplifier, NF- κ B-triggered positive feedback for IL-6 signaling, in grafts is involved in allogeneic rejection responses. J Immunol. 2012 Aug 15;189(4):1928-36.

doi: 10.4049/jimmunol.1103613.

5) Kanou T, Nakagiri T, Minami M, Inoue M, Shintani Y, Okumura M. Peritoneovenous shunt for chylous ascites after lung transplantation for lymphangiomyomatosis. Transplant Proc. 2012 Jun;44(5):1390-3.

doi: 10.1016/j.transproceed.2012.01.130.

6) Nakagiri T, Inoue M, Minami M, Shintani Y, Okumura M. Immunology mini-review: the basics of T(H)17 and interleukin-6 in transplantation. Transplant Proc. 2012 May;44(4):1035-40.

doi: 10.1016/j.transproceed.2011.12.032.

7) Kusu T, Nakagiri T, Minami M, Shintani Y, Kadota Y, Inoue M, Sawabata N, Okumura M. Null allele alpha-1 antitrypsin deficiency: case report of the total pleural covering technique for disease-associated pneumothorax. Gen Thorac Cardiovasc Surg. 2012 Jul;60(7):452-5.

doi: 10.1007/s11748-012-0015-5.

8) Susaki Y, Inoue M, Minami M, Shintani Y, Nakagiri T, Sawabata N, Okumura M. Single-lung transplantation in a chronic pulmonary emphysema patient with a marginal donor who was ABO blood group nonidentical but compatible. Gen Thorac Cardiovasc Surg. 2012 May;60(5):312-5.

doi: 10.1007/s11748-011-0824-y.

〔学会発表〕(計 7 件)

主な 5 件

1) Nakagiri T, Shintani Y, Inoue M, Minami M, Sawabata N, Okumura M. Zinc suppresses Pathogenesis of Bronchiolitis Obliterans via Inhibition of IL-6 receptor. International Society for Heart and Lung Transplantation Prague 2012, April

2) 中桐伴行, 芦刈淳太郎, 奥村明之進 肺メディカル・コンサルタント(MC)の導入 その現状と課題 第 48 回日本移植学会総会名古屋 2012 September

3) 中桐伴行, 芦刈淳太郎, 奥村明之進 肺メ

ディカル・コンサルタント(MC)の導入 その現状と課題 日本肺および心肺移植研究会(29) 千葉 2013 January

4) 中桐伴行, 南 正人, 井上匡美, 新谷 康, 舟木壮一郎, 川村知裕, 澤端章好, 奥村明之進 リンパ脈管筋腫症(LAM)に対する肺移植後の晩期合併症 日本移植学会総会(49) 京都 2013 September

5) 中桐伴行, 李 智慧, 大藤剛宏, 井上匡美, 森井英一, 平野俊夫, 村上正晃, 奥村明之進 肺移植後の気管支上皮における IL-6 増幅回路の活性 日本移植学会総会(49) 京都 2013 September

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年月日:

国内外の別:

取得状況(計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年月日:

取得年月日:

国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

中桐 伴行 (NAKAGIRI, Tomoyuki)

大阪大学大学院医学系研究科外科学講座
呼吸器外科 招へい教員

研究者番号: 70528710

(2) 研究分担者

南 正人 (MINAMI, Masato)

大阪大学医学部附属病院 手術部教授

研究者番号: 10240847

井上 匡美 (INOUE, Masayoshi)

大阪大学大学院医学系研究科外科学講座
呼吸器外科 准教授

研究者番号： 10379232

奥村 明之進 (OKUMURA, Meinoshin)
大阪大学大学院医学系研究科外科学講座
呼吸器外科 教授
研究者番号： 40252647

新谷 康 (SHINTANI, Yasushi)
大阪大学大学院医学系研究科外科学講座
呼吸器外科 講師
研究者番号： 90572983

川村 知裕 (KAWAMURA, Tomohiro)
大阪大学大学院医学系研究科外科学講座
呼吸器外科 助教
研究者番号： 30528675

(3) 連携研究者

()
研究者番号：