

平成 30 年 6 月 6 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K10254

研究課題名(和文)肺移植関連酸化ストレスに対する水素による新規包括的治療の開発

研究課題名(英文)New therapeutic strategy for lung transplantation

研究代表者

川村 知裕 (Kawamura, Tomohiro)

大阪大学・医学系研究科・助教

研究者番号：30528675

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：酸化ストレスは、肺移植に関連した病態のキーとなることが多く、その制御は重要である。これまでに申請者らは水素ガス吸入が、肺移植後虚血再灌流傷害を軽減すること、Nrf2シグナルを活性化することを証明し、水素が肺移植における酸化ストレスに対する新たな治療となる可能性を示してきた。本研究では、水素が肺移植関連酸化ストレスに対する包括的治療として、臨床応用に向けた安全性試験を行った。6例の患者に投与を行い、全例水素投与中の明らかな有害事象を認めなかった。また当施設で行った水素非投与肺移植症例と比較して、採血データなどに有意差はなく、安全に水素が使用できることが証明された。

研究成果の概要(英文)：We previously demonstrated that inhaled hydrogen as treatment for lung transplant donors prior to and during organ procurement, as well as recipients during surgery offered better protection of lung grafts from ischemia/reperfusion injury. We have developed a ventilation system for hydrogen mixing and report here our initial findings of hydrogen inhalation in human lung transplantation recipients. Following lung transplantation, each patient was controlled at $FiO_2 < 0.6$ in the ICU, then inhalation of 1.3% hydrogen through the ventilator circuit was performed for 24 hours. Procedure safety was assessed.

Following hemodynamic and respiratory status stabilization, hydrogen inhalation was started and continuously administered for 24 hours. There were no adverse events noted in any patient. Inhaled hydrogen gas therapy is reasonable and feasible as treatment for lung disease, as it can be easily delivered through a ventilator circuit.

研究分野：肺移植

キーワード：水素

1. 研究開始当初の背景

ICUにおける脳死状態から始まり、移植後虚血灌流傷害、炎症反応、拒絶反応など、ドナー・レシピエントを通じて、肺移植において移植肺(グラフト)に起こりうる重要な病態は、酸化ストレスがキーポイントとなることが多い。虚血再灌流傷害に代表される酸化ストレスによる臓器障害は、細胞内外問わず発生したフリーラジカルによる直接的組織・細胞障害に加え、アポトーシスの誘導、炎症反応の惹起など、細胞内シグナル活性化による間接的障害も発生する[Laubach VE et al, *Surgery* 2009;146(1): 1-4]。移植成績の向上にとって酸化ストレスの制御は非常に重要で、フリーラジカルの減少だけでなく、障害を引き起こす細胞内シグナルのコントロールも視野に入れた、肺移植全行程にわたる包括的な治療戦略の開発が求められる。

我々はこれまでラット・マウスモデルを用い、水素ガス(H₂)吸入が肺移植の各段階において治療効果を示すことを、系統的に証明してきた。虚血再灌流傷害が直接的に問題となる肺移植レシピエントに対し水素ガス吸入を行った場合、虚血再灌流傷害が軽減されるのみならず[Kawamura T et al, *Transplantation*. 2010;90(12):1344-51]、移植前であるドナー肺のみに水素を投与した場合でも、移植後虚血再灌流傷害が軽減されることが明らかとなった。抗酸化たんぱく質であるヘムオキシゲナーゼ 1(Heme Oxygenase;HO-1)を移植前ドナー肺に誘導することが、水素による臓器保護効果の一因であることを示した[Kawamura T et al, *Surgery*. 2011;150(2):240-9]。さらに水素によるHO-1誘導のメカニズムを検索するため、HO-1の発現調節をしている転写因子のうち、酸化ストレスに対する防御機構において中心的役割を果たしているNrf2シグナルに注目し高濃度酸素肺傷害モデルを用いて、そのシグナルの関与について検討をおこなった。ワイルドタイプマウスでは、水素投与は高濃度酸素肺傷害が有意に軽減させることが証明されたが、Nrf2ノックアウトマウスでは、水素の臓器保護効果が減弱もしくは消失することがわかった。これにより水素はラジカルスカベンジャーのみならず、Nrf2シグナルに作用する、シグナルガス分子であることが明らかとなった[Kawamura T et al, *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2013; 304: L646-L656]。以上より水素吸入は酸化ストレスに対し、直接的・間接的に作用し、肺移植における酸化ストレス軽減に対する、新たな包括的治療戦略となる可能性が強く示唆される。水素の臓器保護のメカニズムは不明な部分が多く、更なる解明が必要であるが、水素ガスはすでに生体に用いられているものであるため、同時に臨床応用へ向けた検討が可能である。

2. 研究の目的

本研究では、水素が肺移植関連酸化ストレスに対する包括的治療として、臨床応用に向けた臨床試験(安全性試験)を行うことを目的とした。

3. 研究の方法

人工呼吸器回路に対し、吸気ラインから4%水素、96%窒素の混合ガスラインを接続。さらに呼吸器設定を測定するための、酸素濃度計、水素濃度計、一回換気量モニターラインを接続し、水素接続人工呼吸器回路を構築した。肺移植後、集中治療室にて人工呼吸管理中で、吸入酸素濃度がFiO₂<0.67で、SpO₂>90%が維持できる比較的呼吸状態が安定した患者に対し、1.3%の水素ガスを24時間継続投与する臨床試験とした。安全性を主要項目とし、血中水素濃度、移植後虚血再灌流傷害の程度(PGD grade)などを副次項目とした。合計6例の肺移植患者に水素投与を行った。

4. 研究成果

6例の患者背景は以下の通りである。

1. 50代 男性 右片肺移植
2. 30代 女性 両肺移植
3. 30代 女性 右片肺移植
4. 50代 女性 両肺移植
5. 50代 男性 右片肺移植
6. 50代 男性 左片肺移植

6例の肺移植後患者に水素投与をおこなったが、全例において有害事象を認めず、24時間の投与を完了した。



また移植後72時間(24,48,72時間)までの採血データ(白血球,CRP,AST/ALT,T-BIL,BUN/Crなど)について、当院の過去の移植手術の採血データと比較して、この6例の採血データとの間では有意な差は無かった。採血データ上でも、水素投与による有害事象は認めなかった。

本研究で肺移植後患者に水素は安全に投与できる事が明らかとなった。

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 0 件)

〔学会発表〕(計 9 件)

1. TOMOHIRO KAWAMURA, Junko Yoshida, Toru Kimura, Soichiro Funaki, Yasushi Shintani, Masato Minami, Akinori Uchiyama, Yuji Fujino, Atsunori Nakao, Meinoshin Okumura (The American Thoracic Society. 2016/4)

2. TOMOHIRO KAWAMURA, Junko Yoshida, Toru Kimura, Soichiro Funaki, Yasushi Shintani, Masato Minami, Akinori Uchiyama, Yuji Fujino, Atsunori Nakao, Meinoshin Okumura (The international society for heart and lung transplantation. 2016/5)

3. 川村知裕, 吉田淳子, 舟木壮一郎, 新谷康, 井上匡美, 南 正人, 内山昭則, 藤野裕士, 中尾篤典, 奥村明之進 (日本外科学会 2016/5)

4. 川村知裕, 吉田淳子, 舟木壮一郎, 新谷康, 井上匡美, 南 正人, 内山昭則, 藤野裕士, 中尾篤典, 奥村明之進 (日本外科学会 2017/4)

5. 川村知裕, 吉田淳子, 舟木壮一郎, 新谷康, 井上匡美, 南 正人, 内山昭則, 藤野裕士, 中尾篤典, 奥村明之進 (日本呼吸器外科学会 2017/5)

6. 川村知裕, 吉田淳子, 舟木壮一郎, 新谷康, 井上匡美, 南 正人, 内山昭則, 藤野裕士, 中尾篤典, 奥村明之進 (関西胸部外科学会 2017/6)

7. 川村知裕, 吉田淳子, 舟木壮一郎, 新谷康, 井上匡美, 南 正人, 内山昭則, 藤野裕士, 中尾篤典, 奥村明之進 (日本胸部外科学会 2017/9)

8. 川村知裕, 吉田淳子, 舟木壮一郎, 新谷康, 井上匡美, 南 正人, 内山昭則, 藤野裕士, 中尾篤典, 奥村明之進 (関西胸部外科学会 2016/6)

9. 川村知裕, 吉田淳子, 舟木壮一郎, 新谷康, 井上匡美, 南 正人, 内山昭則, 藤野裕士, 中尾篤典, 奥村明之進 (日本呼吸器外科学会 2016/5)

〔図書〕(計 1 件)

Hydrogen as a Comprehensive Therapy For Ischemia/Reperfusion Injury after Lung

Transplantation

SM group E-book General thoracic surgery

<http://www.smgebooks.com/general-thoracic-surgery/index.php>

〔産業財産権〕

出願状況 (計 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 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
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

川村 知裕 (Tomohiro Kawamura)
大阪大学・医学系研究科・助教
研究者番号：30528675

(2) 研究分担者

竹森 洋 (Hiroshi Takemori)
岐阜大学・工学研究科・教授
研究者番号：90273672

奥村 明之進 (Meinoshin Okumura)
大阪大学・医学系研究科・教授
研究者番号：40252647

南 正人 (Masato Minami)
大阪大学・医学部附属病院・准教授
研究者番号：10240847

新谷 康 (Yasushi Shintani)
大阪大学・医学系研究科・准教授
研究者番号：90572983

井上 匡美 (Masayoshi Inoue)
京都府立医科大学・医学研究科・教授

研究者番号：10379232

舟木 壮一郎 (Soichiro Funaki)
大阪大学・医学系研究科・講師
研究者番号：50464251