

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 15 日現在

機関番号：32612
研究種目：若手研究(B)
研究期間：2011～2012
課題番号：23791577
研究課題名(和文) 一酸化炭素とアデノシン受容体の相互作用による肺移植後拒絶反応軽減の基礎的研究
研究課題名(英文) The effect of Carbon monoxide and Adenosine receptor in bronchiolitis obliterans in mice trachea transplantation model.
研究代表者
大塚 崇 (OHTSUKA TAKASHI)
慶應義塾大学・医学部・講師
研究者番号：40306717

研究成果の概要(和文)：マウス気管移植モデルにおいて CORM-2 を用いて移植後の拒絶反応を検討した。CORM-2 投与群では炎症性サイトカイン、T リンパ球の浸潤、気管上皮、気管上皮下層の肥厚が対照群に比して抑制されることが示された。CORM-2 の放出する一酸化炭素が気管移植後拒絶反応を抑制していると考えられた。

研究成果の概要(英文)：Allografts treated with CORM-2 revealed a striking reduction of thickening in epithelial and subepithelial airway layers in trachea transplantation model compared with allografts treated with vehicle. These data implicate CORM-2-derived CO as a critical negative modulator in experimental BOS, and may represent a target for the therapeutic intervention of chronic lung allograft rejection.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	3,000,000	900,000	3,900,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・胸部外科学

キーワード：肺移植、拒絶反応、一酸化炭素

1. 研究開始当初の背景

肺移植は重症呼吸不全疾患に対する唯一の根本的治療である。しかし近年の免疫抑制剤の進歩にかかわらず拒絶反応はいまだに移植レシピエントの主要な死因である。末梢の気管支が次第に閉塞する Bronchiolitis obliterans は 5 年以上生存した肺移植後のレシピエントの内 50 から 60% の確率で発症する拒絶反応の病態である。現在この

Bronchiolitis obliterans に対する治療法は確立しておらず、ブレイクスルーが求められている。

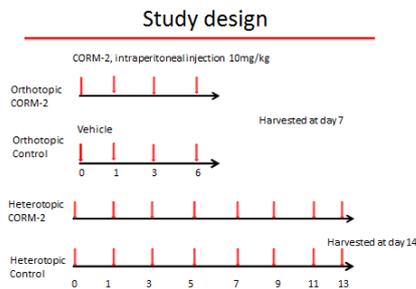
2. 研究の目的

一酸化炭素投与がアデノシンのレセプターを刺激することにより T 細胞の組織への浸潤を抑え、拒絶反応を抑えるという仮説を検討する。

3. 研究の方法

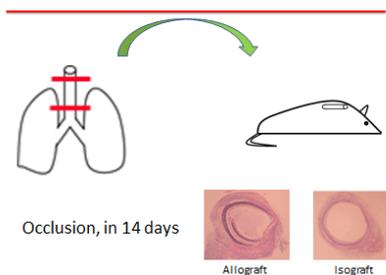
In vitro での T 細胞の一酸化炭素曝露実験により、どのアデノシンレセプターが高発現するか検討する。発現誘導が確認されたレセプターのアゴニスト、アンタゴニストをマウス気管移植モデルでレシピエントに投与し、一酸化炭素曝露下、非曝露での lymphocytic bronchitis の程度を評価する。同様の実験をラット肺移植の長期モデル（肺移植後 2 ヶ月生存モデル）を用いて Bronchiolitis obliterans を評価する。

研究デザイン



動物モデル

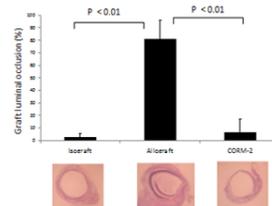
Mouse heterotopic trachea transplantation



4. 研究成果

CORM-2 投与群では同所気管移植モデルで epithelial layer、subepithelial layer の肥厚が軽減されていた ($p < 0.05$)。同所気管移植モデルでは気管内腔狭窄と線維化の抑制が認められた ($p < 0.05$)。

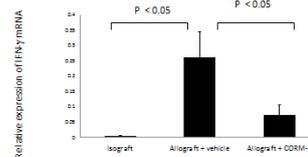
Graft luminal occlusion (heterotopic)



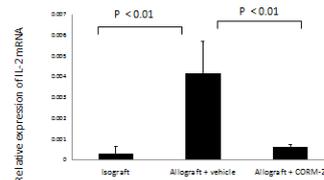
グラフトでの IFN- γ 、IL-2 の mRNA 発現は CORM-2 投与群でコントロール群と比べて抑制されていた ($p < 0.05$)。

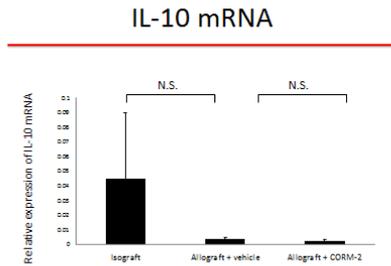
定量 PCR によるサイトカインの発現

IFN- γ mRNA



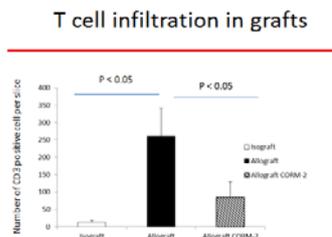
IL-2 mRNA





In vivo での CORM-2 投与によるアデノシンレセプターのドナー気管における発現は A2A レセプターが非投与群に比べて mRNA の発現が亢進していた ($p < 0.05$)。さらなる追加の実験が必要であるが、現時点では CORM-2 によりアデノシンレセプター A2AR が誘導され、気管移植において拒絶反応を抑制している可能性が示された。

T細胞のグラフト浸潤への影響



グラフト内の Tリンパ球の数は CORM-2 投与群で有意に抑制されていた。

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 2 件)

1. Water-soluble carbon monoxide-releasing molecule attenuates allograft airway rejection

Takashi Ohtsuka, Taichiro Goto, Masaki Anraku, Mitsutomo Kohno, Hiroaki Nomori

International society of heart and lung transplantation. 2012 年 4 月 17 日 プラハ チェコ

2. マウス気管移植 (同所と異所) による bronchiolitis obliterans モデルの検討

Tracheal allograft obliteration in a murine tracheal transplant model

大塚 崇、後藤太一郎、安樂 真樹、河野 光智、泉 陽太郎、堀之内宏久、野守 裕明 第 64 回 日本胸部外科学会 名古屋 2011 年 10 月 9 日

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

ホームページ等

なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

大塚 崇 (OHTSUKA TAKASHI)

慶應義塾大学・医学部・講師

研究者番号：40306717