

論 文 要 旨

**Impact of cytokine expression in the pre-implanted donor lung on the development of chronic lung allograft dysfunction subtypes.**

慢性肺移植片機能不全の発生に対する移植前ドナー肺・  
サイトカイン発現の影響

関西医科大学  
胸部心臓血管外科学講座  
(指導：湊 直 樹 教授)

齊 藤 朋 人

### 【研究の背景】

肺移植は、末期呼吸不全に対する唯一の治療手段として確立され、術後早期の成績は改善傾向だが、長期成績には目立った改善はない。この主要因は慢性肺移植片機能不全(chronic lung allograft dysfunction, CLAD)であり、高頻度で発生するうえ有効な予防・治療法が確立されておらず晩期死亡の主たる原因を占めるに至っている。

CLAD は、ドナー肺に加わる移植前後の組織傷害の蓄積により発生すると考えられ、多系統の免疫機構やその伝達物質・サイトカインの関与が示唆されている。しかし、移植前ドナー肺でのサイトカイン発現が CLAD の発生に与える影響は未だ明らかにされていない。また CLAD は、これまで閉塞性細気管支炎症候群(bronchiolitis obliterans syndrome, BOS)として画一的に考えられてきたが、臨床・病理学的に異なる亜型・拘束型移植片症候群(restrictive allograft syndrome, RAS)の存在が確認されており、これら 2 亜型を区別して解析する必要がある。

### 【研究目的】

移植前ドナー肺におけるサイトカイン発現が、CLAD の亜型たる BOS 及び RAS の発生に与える影響を分析する。

### 【研究方法】

1998～2003 年に実施された両肺または心肺移植症例で、移植前ドナー肺のサイトカイン mRNA 発現量(interleukin(IL)-6, IL-1 $\beta$ , IL-8, IL-10, interferon- $\gamma$ , tumor necrosis factor- $\alpha$ ) が測定され、3 カ月以上生存、肺機能検査記録が追跡可能だった 109 例を対象に最終観察時点での BOS 及び RAS の発生状況を後ろ向きに調査した。診断基準は国際心肺移植学会の定義に準拠した。

サイトカイン遺伝子 mRNA 発現量は real time RT-PCR により測定し、その CLAD 発生への影響は Cox 比例ハザードモデルによって解析した。

### 【結果】

中央値約 10 年の術後観察の結果、50 名が BOS、21 名が RAS を発症し、38 例はいずれも発症しなかった(以下、No CLAD)。対象患者全体の 10 年生存率は 43.8%、BOS 群のうち 3 年以内発症例および RAS 群の生存率は、No CLAD 群に比較し有意に低かった( $p=0.008$ ,  $p=0.005$ )。

移植前 IL-6 mRNA 発現量は、BOS 群で、RAS 群及び No CLAD 群に比較し有意に高かった( $p=0.025$ ,  $p=0.011$ )。また、IL-1 $\beta$  の発現量は 3 群間で有意差を認めなかったが IL-6 と強い相関を示した( $r=0.696$ )。

既知の危険因子（術後 ICU での  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200\text{mmHg}$ 、術後急性拒絶など）を含めた Cox 比例ハザードモデルでは、移植前 IL-6 mRNA 相対高発現が BOS 発症の独立した危険因子と確認された（ハザード比 4.98,  $p < 0.001$ ）。

#### 【考察】

移植前 IL-6 mRNA 相対高発現は、肺移植後 BOS 発生と関連しており、その効果は既知の危険因子から独立したものであった。

IL-6 の多様な生物学的活性は転写後調節によって制御されており、RT-PCR による mRNA 量の測定は IL-6 の活性を推測する上で有用と考えられる。特に IL-6 の過剰産生は IL-17 産生ヘルパー T 細胞の分化誘導・制御性 T 細胞の分化抑制等を通じ自己免疫疾患の発生を惹起すると考えられている。CLAD の発生にも自己免疫系の関与が指摘されており、移植前ドナー肺での IL-6 高発現は自己免疫応答を介し CLAD、特に BOS の発生に関与していると考えられる。

一方、RAS の発生は移植前 IL-6 発現量と明らかな関連を認めなかった。ここから BOS と RAS の生物学的特徴が異なる事が示唆された。

IL-6 の高発現の要因として IL-1 $\beta$  の産生増加や、toll-like receptors (TLRs) を介したシグナル伝達が考えられる。ドナー肺に対するあらゆる感染や組織傷害は肺において広汎に発現する TLR により認識され IL-6 産生を促すと考えられた。

予防的治療手段の候補として、マウスの BOS モデルで有効性が確認されている IL-6 の中和や、IL-6 発現を抑制する事が確認されている *ex vivo lung perfusion* (EVLP, 移植前ドナー肺の 37°C での体外灌流) 下での IL-10 遺伝子治療などが挙げられる。更なる研究によって肺移植後長期成績の改善が期待される。

#### 【結論】

移植前ドナー肺における IL-6 mRNA 相対高値は、移植後 BOS に関与していたが、RAS との関与は認められなかった。この関連は、肺移植早期に生ずるドナー肺への障害が、早期だけでなく遠隔期の移植片機能に影響を与えることを支持するものである。