

氏名	川名 伸一
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博 甲第 7195 号
学位授与の日付	2025 年 3 月 25 日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科 病態制御科学専攻 (学位規則第 4 条第 1 項該当)
学位論文題目	Loss of Nr4a1 ameliorates endothelial cell injury and vascular leakage in lung transplantation from circulatory-death donor (心停止ドナーからの肺移植において Nr4a1 の欠損は内皮細胞障害を抑制し血管外漏出を改善する)
論文審査委員	教授 中尾篤典 教授 荒木元朗 准教授 小谷恭弘

学位論文内容の要旨

心停止ドナー(DCD)からの肺移植においては、温虚血後の再灌流障害(WIRI)の制御が重要となる。本研究では、DCD 肺移植時の WIRI に寄与する主要な因子を特定することを目的とした。肺の WIRI の RNA シーケンスデータを再解析し、nuclear receptor subfamily 4 group A member 1 (NR4A1)の発現が WIRI 早期に上昇していたことを特定した。マウス肺門クランプモデルを用いて、WIRI において NR4A1 の発現が一過性に上昇することを確認した。マウス DCD 肺移植モデルにて、*Nr4a1* ノックアウトマウス (*Nr4a1*^{-/-})をドナーとした場合、野生型ドナーに比べて移植後の酸素化能が改善していた。組織所見では、好中球の浸潤と間質へのアルブミン漏出が減少し、エバンスブルー色素漏出試験では、色素の血管外漏出が減少していた。蛍光免疫染色では、血管内皮細胞死が抑制されていた。一方、NR4A1 の有無は炎症性サイトカインやケモカインに影響を及ぼさなかった。本研究の結果、DCD 肺移植時の WIRI において、ドナーの NR4A1 は血管内皮細胞死を促進し、血管外漏出が増加することが示された。

論文審査結果の要旨

心停止ドナー (DCD) からの肺移植において、温虚血後の再灌流障害 (WIRI) の制御が必要である。川名らは、マウス肺門クランプによる WIRI モデルにおいて、温虚血早期に発現する nuclear receptor subfamily 4 group A member 1 (NR4A1)の発現が WIRI 早期に上昇することを特定し、実際に NR4A1 ノックアウトマウスを使って、ドナー肺の NR4A1 の発現を制御することでグラフト肺に生じる虚血再灌流障害が軽減することを示した。

マウス左肺移植モデルの実際を動画で示し、血液ガスによる移植肺機能評価、分子生物学的解析、浸潤細胞の免疫染色、血管内皮細胞に特異的な CD31 を使った蛍光染色など、実験系やアッセイ系のプレゼンテーションは秀逸であった。

審査員からは、心停止下臓器提供のモデルとして、温虚血時間が 2 時間というのは長いのではないかと、という指摘があり、実際に 30 分、1 時間でもやってみたが有意な差がみられなかったため、2 時間にした、といった工夫を説明した。また、実際の DCD では Ex vivo lung perfusion が行われることが多くその応用はどう考えているか、といった質問に関しては、将来の研究計画として灌流液に NR4A1 アンタゴニストを使う臨床応用を視野に入れた実験をすでに開始しているとの回答があった。さらに、朝鮮人参に NR4A1 を制御できる成分が含まれる可能性にも言及し、NR4A1 については詳細な知見を有していることがうかがえた。

本研究は、NR4A1 の制御が肺移植における新たな治療戦略となる可能性があることを示しており、臨床医学の進歩においても大きな貢献をしたことは間違いない。申請者は、本成果を踏まえ、今後も研究を継続していきたい、との意気込みを述べ、研究者としての将来性も期待できる。

よって、本研究者は博士 (医学) の学位を得る資格があると認める。