

令和 2 年 11 月 23 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17H04271

研究課題名(和文)水素による移植肝包括的保存戦略の構築 ～いつ、どこに、いかに作用させるか?～

研究課題名(英文)Hydrogen Perfusion & Inhalation in Liver Transplantation: When, Where, and How?

研究代表者

秦 浩一郎 (Hata, Koichiro)

京都大学・医学研究科・准教授

研究者番号：90523118

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,000,000円

研究成果の概要(和文)：分子状水素(H₂)は、有害な活性酸素種を選択的に中和し無害な水分子へと変える特筆すべき特性を持つが、その臨床応用には、可燃性、高拡散性/透過性、低溶解度など解決すべき複数の障壁がある。その“利点を生かし難点を減ずる”工夫、すなわちH₂の新たなDelivery SystemとしてHyFACS法を考案した。HyFACS法とは、移植臓器が必ず一度は体外環境を経ることを利用して、移植直前(保存終了時)に、体外で、飽和濃度以下の水素水を、移植臓器の血管内に直接注入するだけのシンプルな再灌流前処置である。HyFACS法はH₂吸入法と相加的保護効果を示し、臓器移植における有望な戦略になる可能性がある。

研究成果の学術的意義や社会的意義

虚血再灌流障害(IRI)は固形臓器移植における宿命的課題である。IRIでは、虚血後の再酸素化による活性酸素種(ROS)の発生が種々の組織障害を惹起する。分子状水素(H₂)には、組織障害性の強いROSを選択的に中和し、その最終産物は水であるという利点がある一方で、その臨床応用に向けては、可燃性、高拡散性/透過性、低溶解度など解決すべき複数の障壁がある。そこで我々は、H₂の新たなDelivery SystemとしてHyFACS法を考案した。この新たな水素の応用方法は“利点を生かし難点を減ずる”革新的なDDSであり、その保護効果、水素ガス吸入法との相加的保護効果を実証した。

研究成果の概要(英文)：Molecular hydrogen (H₂) has the remarkable potential to selectively neutralize harmful reactive oxygen species, just leaving harmless H₂O. Towards its clinical application, however, there are multiple obstacles including flammability, high diffusivity/permeability, and low solubility. Thus we developed a simple ex vivo conditioning, HyFACS (Hydrogen Flush After Cold Storage), that involves injecting unsaturated H₂ solution directly into the blood vessels of cold-stored organs just before implantation. Moreover, we tested the additive effect combined with HyIAR (Hydrogen Inhalation After Reperfusion), the most common method of H₂ application.

HyFACS provides the additive protection to cold-stored livers, combined with HyIAR. HyFACS seems to be useful as a simple end-ischemic preconditioning for solid organ transplantation.

研究分野：臓器保存、臓器移植

キーワード：水素 臓器保存 肝移植 虚血再灌流障害 単純冷保存 HyFACS 水素ガス

1. 研究開始当初の背景

虚血再灌流障害 (IRI) は固形臓器移植における宿命的課題である。IRI では、虚血後の再酸素化による活性酸素種 (ROS) の発生が種々の組織障害を惹起する。

分子状水素 (H_2) には、組織障害性の強い ROS を選択的に中和し、その最終産物は水であるという利点がある一方で、その臨床応用に向けては、可燃性、高拡散性/透過性、低溶解度など解決すべき複数の障壁がある。

2. 研究の目的

そこで、 H_2 の“利点を生かし 難点を減ずる”工夫、すなわち H_2 の新たな Delivery System として HyFACS 法を考案した。HyFACS 法とは、移植臓器が必ず一度は体外環境を経ることを利用して、移植直前 (保存終了時) に、体外で、飽和濃度以下の水素水を、移植臓器の血管内に直接注入するだけのシンプルな再灌流前処置である。

3. 研究の方法

ラット全肝を単純冷保存 ($4^{\circ}C$ 、6 時間) 後に以下の 4 群で同所性肝移植を実施した。①HyFACS 群: 1.0ppm 水素含有液 60ml を経動門脈的に HyFACS; ②HyIAR 群: 2%水素ガスを術中から犠死まで持続吸入; ③ 併用群: HyFACS, HyIAR を両方併施; ④ 対照群: 水素を含まない溶媒を灌流、水素ガスでなく大気を吸入。移植後 3、12 時間でグラフト肝の傷害と機能を比較・検討した。

4. 研究成果

肝逸脱酵素 (AST, ALT, LDH) は HyFACS 群で低下傾向を、併用群で有意に低下した ($P<0.05$)。胆汁産生は血流再開直後では HyFACS 群、併用群で増加し、時間経過と共に併用群で有意な改善を示した ($P<0.05$)。胆汁中 LDH は併用群で有意に低く、総胆汁酸排泄量も併用群で有意に多く ($P<0.05$)、肝内胆管保護効果が示唆された。また肝微小循環 (Laser Doppler Flowmetry) は、血流再開直後では HyFACS 群、併用群で、後期では併用群で有意な血流改善を示した ($P<0.05$)。術後血小板減少は併用群で有意に抑制され、また血中ヒアルロン酸上昇が抑制され (共に $P<0.05$)、肝類洞保護効果が示唆された。

移植肝への体外直接水素灌流法 (HyFACS) と周術期の低濃度水素ガス吸入法 (HyIAR) は相加効果を示し、肝移植における冷保存/温再灌流傷害を制御するための有効な戦略である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Tamaki Ichiro, Hata Koichiro, Okamura Yusuke, Nigmat Yermek, Hirao Hirofumi, Kubota Toyonari, Inamoto Osamu, Kusakabe Jiro, Goto Toru, Tajima Tetsuya, Yoshikawa Junichi, Tanaka Hirokazu, Tsuruyama Tatsuaki, Tolba Rene H., Uemoto Shinji	4. 巻 24
2. 論文標題 Hydrogen Flush After Cold Storage as a New End-Ischemic Ex Vivo Treatment for Liver Grafts Against Ischemia/Reperfusion Injury	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Liver Transplantation	6. 最初と最後の頁 1589 ~ 1602
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/lt.25326	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Nigmat Yermek, Hata Koichiro, Tamaki Ichiro, Okamura Yusuke, Tsuruyama Tatsuaki, Miyauchi Hidetaka, Kusakabe Jiro, Tajima Tetsuya, Hirao Hirofumi, Kubota Toyonari, Inamoto Osamu, Yoshikawa Junichi, Goto Toru, Tanaka Hirokazu, Uemoto Shinji	4. 巻 103
2. 論文標題 Human Atrial Natriuretic Peptide in Cold Storage of Donation After Circulatory Death Rat Livers	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Transplantation	6. 最初と最後の頁 512 ~ 521
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/TP.0000000000002552	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tetsuya Tajima, Koichiro Hata, Hideaki Okajima, Momoko Nishikori, Kentaro Yasuchika, Jiro Kusakabe, Atsushi Yoshizawa, Ken Fukumitsu, Takayuki Anazawa, Hirokazu Tanaka, Seidai Wada, Junshi Doi, Akifumi Takaori-Kondo, and Shinji Uemoto	4. 巻 in press
2. 論文標題 Bortezomib against refractory antibody-mediated rejection after ABO-incompatible living-donor liver transplantation: Dramatic effect in acute-phase?	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Transplant Direct	6. 最初と最後の頁 未定
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kubota Toyonari, Hata Koichiro, Sozu Takashi, Ueda Yoshihide, Hirao Hirofumi, Okamura Yusuke, Tamaki Ichiro, Yoshikawa Junichi, Kusakabe Jiro, Tanaka Hirokazu, Kageyama Shoichi, Anazawa Takayuki, Yoshizawa Atsushi, Yagi Shintaro, Yamashiki Noriyo, Okajima Hideaki, Kaido Toshimi, Uemoto Shinji	4. 巻 267(6)
2. 論文標題 Impact of Donor Age on Recipient Survival in Adult-to-adult Living-donor Liver Transplantation	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Annals of Surgery	6. 最初と最後の頁 1126 ~ 1133
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/SLA.0000000000002194	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Okamura Y., Hata K., Uemoto S.	4. 巻 17
2. 論文標題 Reply to "Representing Subnormothermic Machine Perfusion in Fatty Livers: The Complete Picture?"	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 American Journal of Transplantation	6. 最初と最後の頁 1423 ~ 1424
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1111/ajt.14254	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Okamura Y., Hata K., Tanaka H., Hirao H., Kubota T., Inamoto O., Kageyama S., Tamaki I., Yermek N., Yoshikawa J., Uemoto S.	4. 巻 17
2. 論文標題 Impact of Subnormothermic Machine Perfusion Preservation in Severely Steatotic Rat Livers: A Detailed Assessment in an Isolated Setting	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 American Journal of Transplantation	6. 最初と最後の頁 1204 ~ 1215
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ajt.14110	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 秦 浩一郎, 岡村 裕輔, 玉木 一路, 後藤 徹, Yermek Nigmat, 日下部 治郎, 吉川 潤一, 田嶋 哲也, 稲本 道, 久保田 豊成, 平尾 浩史, 影山 詔一, 田中 宏和, 上本 伸二	4. 巻 24巻2号
2. 論文標題 3. 境界グラフトの健全性維持と機能再生を目指した移植肝臓器保存戦略	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Organ Biology	6. 最初と最後の頁 61-67
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 秦 浩一郎 ^{1, 2} , 玉木 一路 ¹ , 宮内 英孝 ¹ , 田嶋 哲也 ¹ , 日下部 治郎 ¹ , 趙 向東 ¹ , 岡村 裕輔 ¹ , 上本 伸二 ^{1, 2}	4. 巻 27巻2号
2. 論文標題 臓器移植領域における分子状水素の臨床応用に向けて ~ “ 利点を生かし、難点を減らす ” ための応用戦略 ~	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Organ Biology	6. 最初と最後の頁 未
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計11件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 11件)

1. 発表者名 3.Yermek Nigmat, Koichiro Hata, Yusuke Okamura, Ichiro Tamaki, Tatsuaki Tsuruyama, Hirofumi Hirao, Toyonari Kubota, Jiro Kusakabe, Junichi Yoshikawa, Toru Goto, Tetsuya Tajima, Hirokazu Tanaka, and Shinji Uemoto
2. 発表標題 Human Atrial Natriuretic Peptide (hANP) in Cold Storage of Donation after Cardiac Death Livers: A New Tool for Protecting Vascular Endothelia?
3. 学会等名 2018 American Transplant Congress (ATC), Seattle, WA, June; 6th, 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 8.Ichiro Tamaki, Koichiro Hata, Yusuke Okamura, Yermek Nigmat, Hirofumi Hirao, Toyonari Kubota, Osamu Inamoto, Jiro Kusakabe, Junichi Yoshikawa, Toru Goto, Tetsuya Tajima, Hirokazu Tanaka, and Shinji Uemoto
2. 発表標題 Hydrogen Flush after Cold Storage (HyFACS): A New, Simple, and Non-invasive Graft Reconditioning against Ischemia/Reperfusion Injury?
3. 学会等名 The 8th International Forum of Liver Surgery, Graz, Austria, May 26th-27th, 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 9.Tetsuya Tajima, Koichiro Hata, Hideaki Okajima, Ichiro Tamaki, Nigmat Yermek, Jiro Kusakabe, Junichi Yoshikawa, Toru Goto, Hirokazu Tanaka, and Shinji Uemoto
2. 発表標題 Bortezomib against Post-transplant Antibody-Mediated Rejection in ABO-incompatible Living-Donor Liver Transplantation: Report of a Successful Case.
3. 学会等名 The 8th International Forum of Liver Surgery, Graz, Austria, May 26th-27th, 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1 . 発表者名
5.Jiro Kusakabe, Koichiro Hata, Hirokazu Tanaka, Yusuke Okamura, Ichiro Tamaki, Nigmat Yermek, Junichi Yoshikawa, Tetsuya Tajima, Toru Goto and Shinji Uemoto
2 . 発表標題
Prognostic index consisting of platelet count, total-bilirubin, and prothrombin time on postoperative day-14 precisely predict recipient mortality in adult-to-adult living-donor liver transplantation: A single-center analysis.
3 . 学会等名
The 2018 Joint International Congress of ILTS, ELITA & LICAGE from May, 2018 in Lisbon, Portugal. (国際学会)
4 . 発表年
2018年

1 . 発表者名
Koichiro Hata, Hirokazu Tanaka, Kayoko Endo, Jiro Kusakabe, Ichiro Tamaki, Tetsuya Tajima, Toru Goto, Junichi Yoshikawa, Takashi Ito, Atsushi Yoshizawa, Shintaro Yagi, Hideaki Okajima, Toshimi Kaido, Akira Shimizu, and Shinji Uemoto.
2 . 発表標題
Postoperative Thrombocytopenia (< 2 weeks) Determines the Fate of Adult LDLT: Proposal of “LTx-TMA” .
3 . 学会等名
The 9th Meeting of 5 Asian LDLT Centers, 21st Oct. 2017, Kyoto, Japan. (国際学会)
4 . 発表年
2017年

1 . 発表者名
Ichiro Tamaki, Koichiro Hata, Yusuke Okamura, Nigmat Yermek, Hirofumi Hirao, Toyonari Kubota, Osamu Inamoto, Jiro Kusakabe, Junichi Yoshikawa, Tetsuya Tajima, Toru Goto, and Shinji Uemoto.
2 . 発表標題
Hydrogen Perfusion after Cold Storage; A New, Simple, and Non-invasive Graft Conditioning for Ameliorating Hepatic Ischemia/Reperfusion Injury?
3 . 学会等名
The 18th Congress of the European Society for Organ Transplantation (ESOT), 24-27 Sep. 2017, Barcelona, Spain. (国際学会)
4 . 発表年
2017年

1 . 発表者名
Ichiro Tamaki, Koichiro Hata, Yusuke Okamura, Nigmat Yermek, Hirofumi Hirao, Toyonari Kubota, Osamu Inamoto, Jiro Kusakabe, Junichi Yoshikawa, Hirokazu Tanaka, Shoichi Kageyama, Tetsuya Tajima, Toru Goto, and Shinji Uemoto.
2 . 発表標題
Hydrogen Perfusion after Cold Storage; A New, Simple, and Non-invasive Post-Conditioning for Ameliorating Hepatic Ischemia/Reperfusion Injury?
3 . 学会等名
The 52nd meeting of the European Society for Surgical Research (ESSR), 14-17 June 2017, Amsterdam, the Netherlands. (国際学会)
4 . 発表年
2017年

1 . 発表者名 TANAKA Hirokazu, Doorschodt BMD, Fukushima FK, Assar AMAM, Kadaba Srinivasan, Pawlowsky KP, Hata KH, Tolba RT.
2 . 発表標題 Efficacy of the novel Preservation Solution, Ecosol, in a rat liver transplantation model.
3 . 学会等名 The 52nd meeting of the European Society for Surgical Research (ESSR), 14-17 June 2017, Amsterdam, the Netherlands. (国際学会)
4 . 発表年 2017年

1 . 発表者名 Koichiro Hata, Tetsuya Tajima, Takayuki Anazawa, Atsushi Yoshizawa, Shintaro Yagi, Hideaki Okajima, Toshimi Kaido, and Shinji Uemoto.
2 . 発表標題 V5 & V8 Reconstruction in Right-lobe Living-Donor Liver Transplantation; Our Standardized Procedures and Recent Modification of "half-circumferential anastomosis".
3 . 学会等名 The 6th Biennial Congress of the Asian-Pacific Hepato-Pancreato-Biliary Association, 7-10, June 2017, Yokohama, Japan. (国際学会)
4 . 発表年 2017年

1 . 発表者名 Jiro Kusakabe, Koichiro Hata, Yusuke Okamura, Ichiro Tamaki, Nigmat Yermek, Junichi Yoshikawa, Tetsuya Tajima, Toru Goto, Hirokazu Tanaka, Hideaki Okajima, Toshimi Kaido, and Shinji Uemoto.
2 . 発表標題 Postoperative Low Platelet Count and Elevated Total Bilirubin Impact the Mortality and Morbidity in Living-donor Liver Transplantation.
3 . 学会等名 15th Congress of the Asian Society of Transplantation (CAST), 27-30 November 2017, Cebu, Philippines (国際学会)
4 . 発表年 2017年

1 . 発表者名 Tetsuya Tajima, Koichiro Hata, Hideaki Okajima, Ken Fukumitsu, Atsushi Yoshizawa, Ichiro Tamaki, Nigmat Yermek, Jiro Kusakabe, Junichi Yoshikawa, Toru Goto and Shinji Uemoto
2 . 発表標題 Bortezomib against Post-operative Antibody-Mediated Rejection in ABO-incompatible Living-Donor Liver Transplantation: Report of a Successful Case.
3 . 学会等名 15th Congress of the Asian Society of Transplantation (CAST), 27-30 November 2017, Cebu, Philippines. (国際学会)
4 . 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計2件

産業財産権の名称 虚血再灌流障害の防御剤及び臓器の処置方法	発明者 秦浩一郎、玉木一 路、岡村祐輔、上本 伸二	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、2017-078658	出願年 2017年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 虚血再灌流障害の防御剤及び臓器の処置方法	発明者 秦浩一郎、玉木一 路、岡村祐輔、上本 伸二	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、15/950,383	出願年 2018年	国内・外国の別 外国

〔取得〕 計1件

産業財産権の名称 虚血再灌流の防御剤および臓器の処置方法	発明者 秦浩一郎、玉木一 路、岡村祐輔、上本 伸二、平野伸一、佐	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、第6489535号	取得年 2019年	国内・外国の別 国内

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	上本 伸二 (Uemoto Shinji) (40252449)	京都大学・医学研究科・教授 (14301)	