

令和 5 年 10 月 26 日現在

機関番号：16301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2022

課題番号：19K09096

研究課題名(和文) 肝移植後虚血性胆管障害に対する治療戦略

研究課題名(英文) Strategy for ischemic biliary injury after liver transplantation

研究代表者

小川 晃平 (Ogawa, Kohei)

愛媛大学・医学系研究科・准教授

研究者番号：10359789

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：血液型不適合肝移植の際に抗体関連拒絶が原因となり遅発性進行性胆管障害が起こりグラフトロスに陥ることがある。胆管障害の原因としては肝内の微小循環障害による虚血性胆管障害が考えられる。本研究はこの微小循環障害による虚血性胆管障害を来す動物モデルを作製し、その治療戦略を立てることを目的とした。ラット動脈再建肝移植モデルに異時性に動脈結紮を加えたところ、実臨床に類似した虚血性胆管障害のモデルが再現出来る可能性が示唆された。今後、循環障害を改善させる薬剤(抗血小板薬、抗凝固因子製剤等)、血管新生を促進させる薬剤(VEGF、bFGF等)による虚血性胆管障害の軽減効果に関して検討する予定である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年、脳死肝移植が徐々に増えつつあるが、欧米と比較して本邦の肝移植医療において生体肝移植の占める割合はまだ高く、血液型不適合肝移植は避けては通ることは出来ない。本研究により実臨床を反映した遅発性虚血性胆管障害の動物モデルが作製出来る可能性が示唆された。今後このモデルを用いて虚血性胆管障害を軽減させることが出来る薬剤が見いだせれば、血液型不適合肝移植後の胆管合併症の軽減につながり、長期の肝移植成績向上に寄与するものと思われる。

研究成果の概要(英文)：Antibody-mediated rejection in blood group-incompatible liver transplantation can cause late-onset progressive bile duct injury, leading to graft loss. Ischemic cholangitis due to intrahepatic microcirculatory disorder is thought to be the cause of bile duct injury. The purpose of this study was to create an animal model of ischemic bile duct injury caused by this microcirculatory disorder and to establish a therapeutic strategy. It was suggested that a model of ischemic bile duct injury similar to actual clinical practice could be created by adding heterochronous arterial ligation to a rat arterial reconstruction model of liver transplantation. In the future, we plan to investigate the effect of drugs that improve circulatory disorders (antiplatelet drugs, anticoagulant agents, etc.) and drugs that promote angiogenesis (VEGF, bFGF, etc.) on ischemic bile duct injury.

研究分野：肝移植

キーワード：肝移植 血液型不適合移植 虚血性胆管障害 動物モデル

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

本邦では未だ脳死肝移植件数が少なく、末期肝不全患者の救命には生体肝移植に頼るところは大きい。生体肝移植の際にはドナーが限定されることから血液型不適合移植の問題は避けられない。血液型不適合肝移植の際には移植後早期に発症する抗体関連拒絶により、その移植成績は不良であったが、リツキシマブの登場により抗体関連拒絶による急性肝壊死でグラフトロ스에陥る症例はほとんど見られなくなり、血液型不適合肝移植成績は飛躍的に向上した。一方で致死的な肝壊死には陥らないまでも、血液型不適合肝移植後に遅発性の胆管障害を来す症例にはしばしば遭遇し、長期におけるグラフトロスの原因となっている。その原因としては完全には抑制出来ていない肝内の微小循環障害が遷延することにより進行性の遅発性虚血性胆管障害が起こっているものと推測される。同様の現象は肝移植後 1~2 週間経過してからの肝動脈血栓症の際にも見られ、長期におけるグラフト生存のためには、この血流障害に起因する虚血性胆管障害を攻略することが必要である。この遅発性の胆管障害の特徴としては発症してからは難治性で、胆管障害の発症前に微小循環障害を改善させる必要があるが、実臨床の場では胆管障害が発症するまでの対策としてはとくに何も行われていないのが現状である。

2. 研究の目的

上記を背景として、本研究では肝移植後の微小循環障害による虚血性胆管障害の動物モデルを作製し、その治療戦略を立てることを目的とする。動物モデルに関しては、ラットの肝動脈を結紮したりクランプしたりしても虚血性胆管障害は起こさないことが報告されている (Ulich et al. Ann Transplant 2016)。その原因として通常の肝臓には肝動脈以外に下横隔動脈や、胆管周囲の動脈からの側副血行路が発達しているため、肝動脈を結紮してもそのような障害を来さない可能性が示唆される。一方、肝移植時動脈非再建モデルでは移植直後の虚血障害が強すぎるため、実臨床を反映するモデルとしては不適である。そのため、肝移植後の遅発性虚血性胆管障害モデルを作るためには、肝移植後に側副血行路がある程度発達したがまだ不十分という時期に血流障害を加える必要があるが、そのようなモデルを作製したという報告はまだない。

3. 研究の方法

1) ラット肝移植後遅発性虚血性胆管障害モデルの作製

免疫反応の無い、同系 (Lew to Lew) を用いた肝移植を行う。肝移植後、側副血行路が不十分ながら発達する 1 週間~3 週間後に肝動脈結紮を行い、肝動脈結紮から 30 日後に義死せしめ、移植肝における胆管障害を病理組織学的に検索する。

2) ラット肝移植後遅発性虚血性胆管障害モデルを用いた胆管障害を軽減させる薬剤の検索

上記モデルを用いて、肝動脈結紮後より微小循環改善のため、プロスタグランジン製剤、抗血小板薬等を投与し、病理組織学的所見において未治療症例と比較して胆管障害の程度が抑制されているかどうかを検討する。

3) 免疫学的背景の判明しているクラウンミニプタにおいて C1 系統、C2 系統間で肝移植を行い、ラット実験結果を元に肝移植後遅発性虚血性胆管障害モデルを作製し、ラット実験結果で判明した胆管障害軽減薬を使用し、その効果を検討する。

4. 研究成果

これまでの成果として、1) 愛媛大学学術支援センターの動物実験センターにて大学院生 2 名がラット肝移植モデルの作成を行い、本研究に必要な動脈再建モデルにおいて安定して生存が得られるようになった。2) その次の段階である虚血性胆管障害モデルの作成を行った。a. 動脈非

再建モデル、b. 動脈再建 + 1 週間後に動脈結紮、c. 動脈再建 + 2 週間後に動脈結紮、d. 動脈再建 + 3 週間後に動脈結紮の 4 群を作成し、一定期間経過後に犠死せしめて病理組織をコントロール群（動脈再建モデル）と比較検討した。実臨床に類似した虚血性胆管障害を一部のモデルにおいて認めたと、個体差が大きく、安定したモデルの作成には至らなかった。しかしながらラット動脈再建肝移植モデル + 動脈結紮により虚血性胆管障害の再現の可能性が示唆され、今後の手技の安定化により確実な虚血性胆管障害モデル作成が可能となるものと思われた。コロナ禍での研究制限のため、当初の予定より大幅に研究が遅れた。そのため、当初予定していた大動物を用いた虚血性胆管障害モデルの作成まで至らなかった。今後、まずはこのラットモデルを用いて循環障害を改善させる薬剤（抗血小板薬、抗凝固因子製剤等）、血管新生を促進させる薬剤（VEGF、bFGF 等）による虚血性胆管障害の軽減効果に関して検討する予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Tamura Kei, Tohyama Taiji, Watanabe Jota, Nakamura Taro, Ueno Yoshitomo, Inoue Hitoshi, Honjo Masahiko, Sakamoto Katsunori, Takai Akihiro, Ogawa Kohei, Takada Yasutsugu	4. 巻 49
2. 論文標題 Preformed donor specific antibodies are associated with 90 day mortality in living donor liver transplantation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Hepatology Research	6. 最初と最後の頁 929 ~ 941
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/hepr.13352	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 Sakamoto Katsunori, Ogawa Kohei, Tamura Kei, Ito Chihiro, Iwata Miku, Sakamoto Akimasa, Matsui Takashi, Nishi Yusuke, Nagaoka Tomoyuki, Uraoka Mio, Funamizu Naotake, Takai Akihiro, Takada Yasutsugu	4. 巻 407
2. 論文標題 Importance of reconstruction of middle hepatic vein tributaries of right-lobe grafts in living donor liver transplantation: demonstration of the reconstruction technique	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Langenbeck's Archives of Surgery	6. 最初と最後の頁 1585 ~ 1594
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00423-021-02398-0	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14件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 Ogawa K, Takai A, Inoue H, Sakamoto K, Honjo M, Ueno Y, Utsunomiya T, Matsui T, Takada Y, Kaido T, Uemoto S
2. 発表標題 Liver transplantation for HCC patients with a history of pretreatments.
3. 学会等名 第31回日本肝胆膵外科学会学術集会 2019.6.13-15 香川
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Sakamoto K, Ogawa K, Matsui T, Utsunomiya T, Honjo M, Ueno Y, Inoue H, Takai A, Takada Y
2. 発表標題 Reconstruction of middle hepatic vein tributaries with artificial vascular grafts in living donor liver transplantation using right lobe grafts
3. 学会等名 第31回日本肝胆膵外科学会学術集会 2019.6.13-15 香川
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 宇都宮健、小川晃平、塚本大樹、新恵幹也、西 悠介、松井貴司、田村 圭、坂元克考、井上 仁、高井昭洋、高田泰次
2. 発表標題 愛媛大学における原発性胆汁性胆管炎患者に対する肝移植16例の検討
3. 学会等名 第37回日本肝移植学会 2019.7.25-26 京都
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小川晃平、高井昭洋、井上 仁、坂元克考、田村 圭、宇都宮健、新恵幹也、西 悠介、松井貴司、塚本大樹、高田泰次
2. 発表標題 愛媛大学におけるアルコール性肝硬変患者に対する肝移植成績
3. 学会等名 第37回日本肝移植学会 2019.7.25-26 京都
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松井貴司、小川晃平、塚本大樹、新恵幹也、宇都宮健、田村 圭、坂元克考、井上 仁、高井昭洋、高田泰次
2. 発表標題 当科における血液型不適合成人人体肝移植術
3. 学会等名 第37回日本肝移植学会 2019.7.25-26 京都
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小川晃平、高井昭洋、坂元克考、船水尚武、田村 圭、永岡智之、西 悠介、松井貴司、岩田みく、坂本明優、高田泰次
2. 発表標題 前治療歴を有する肝細胞癌症例に対する肝移植の長期成績
3. 学会等名 第82回日本臨床外科学会総会 2020.10.29-31 Web開催(大阪)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 坂元克考、小川晃平、田村 圭、新恵幹也、松井貴司、西 悠介、宇都宮健、井上 仁、高井昭洋、 高田泰次
2. 発表標題 右葉グラフトを用いた生体肝移植における中肝静脈枝再建
3. 学会等名 第38回日本肝移植学会学術集会 2021.2.13-14 Web開催(松山)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小川晃平、高井昭洋、井上 仁、坂元克考、田村 圭、宇都宮健、新恵幹也、西 悠介、松井貴司、 高田泰次
2. 発表標題 肝細胞癌に対する前治療の肝移植成績に及ぼす影響
3. 学会等名 第38回日本肝移植学会学術集会 2021.2.13-14 Web開催(松山)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 西 悠介、小川晃平、松井貴司、新恵幹也、宇都宮健、田村 圭、坂元克考、井上 仁、高井昭洋、 高田泰次
2. 発表標題 当科で行った成人生体肝移植例における術後胆管狭窄症例の検討
3. 学会等名 第38回日本肝移植学会学術集会 2021.2.13-14 Web開催(松山)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松井貴司、田村 圭、曾我部恭成、西 悠介、新恵幹也、宇都宮健、坂元克考、井上 仁、高井昭洋、小川晃平、高田泰次
2. 発表標題 カダバーを用いた全肝摘出トレーニング
3. 学会等名 第38回日本肝移植学会学術集会 2021.2.13-14 Web開催(松山)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Ogawa K, Sakamoto K, Funamizu N, Tamura K, Nagaoka T, Sakamoto A, Iwata M, Ito C, Takada Y
2. 発表標題 Long-term results of adult living-donor liver transplantation in Ehime University
3. 学会等名 第33回日本肝胆膵外科学会学術集会 2021.6.2-3 Web開催(大阪)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小川晃平、坂元克考、船水尚武、田村 圭、永岡智之、浦岡未央、坂本明優、岩田みく、伊藤千尋、高田泰次
2. 発表標題 肝切除症例におけるmicrovascular invasionからみた5-5-500基準の妥当性
3. 学会等名 第39回日本肝移植学会学術集会 2021.6.24-25 Web開催(岡山)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田村 圭、小川晃平、伊藤千尋、岩田みく、坂本明優、松井貴司、西 悠介、浦岡未央、永岡智之、船水尚武、坂元克考、高井昭洋、高田泰次
2. 発表標題 当院における抗ドナーHLA 抗体陽性成人生体肝移植症例の検討
3. 学会等名 第39回日本肝移植学会学術集会 2021.6.24-25 Web開催(岡山)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Ogawa K, Sakamoto K, Funamizu N, Tamura K, Utsunomiya T, Uraoka M, Shine M, Takada Y
2. 発表標題 Long-term results of living donor liver transplantation in ABO incompatible cases
3. 学会等名 第34回日本肝胆膵外科学会学術集会 2022.6.10-11 愛媛
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔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	坂元 克考 (Sakamoto Katsunori) (50790218)	愛媛大学・医学部附属病院・助教(病院教員) (16301)	
研究 分担者	本庄 真彦 (Honjo Masahiko) (90807926)	愛媛大学・医学部附属病院・医員 (16301)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------