

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 16 日現在

機関番号：12602

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24591868

研究課題名(和文) マクロベジクラー脂肪肝グラフトの脆弱性の原因究明とその対応策

研究課題名(英文) The fragility of macrovesicular fatty liver grafts during ischemia reperfusion injury

研究代表者

工藤 篤 (Kudo, Atsushi)

東京医科歯科大学・医歯(薬)学総合研究科・助教

研究者番号：20376734

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：血流のバランス不均衡は肝移植に於ける病態生理で良く知られている。Macrovesicular 脂肪肝グラフトにおける生体内異物解毒機構において、肝小葉各Zoneにおける類洞の動脈血流調節因子は冷保存虚血再灌流障害の鍵となる可能性があることがわかった。肝動脈の虚血再還流における類洞血流の変化と解剖学的、生理学的、生化学的变化が正常肝と脂肪肝でどう異なるのかを全肝レベルから電子顕微鏡レベルにおいて解析した。Macrovesicular 脂肪肝グラフトのロスが起こる病態解明に重要な知見を得た。また非Macrovesicular 脂肪肝において動脈虚血再還流が果たす生理学的な新知見を得た。

研究成果の概要(英文)：It has been well known that sinusoidal reperfusion imbalance is observed in the liver grafts. In xenobiotic detoxification capacity of macrovesicular fatty liver grafts, the sinusoidal reperfusion of zonal heterogeneity may determine the graft viability in the liver with or without Macrovesicular fatty liver grafts. Sinusoidal perfusion verocity derived from hepatic artery clamping examined anatomically, physiologically, and biochemically in the liver with or without macrovesicular fatty liver.

研究分野：肝臓生理学

キーワード：microcirculation

1. 研究開始当初の背景

冷保存虚血再灌流障害における Macrovesicular 脂肪肝グラフトにおける生体内異物解毒機構は未知であり、その基礎となる類洞血流評価方法は確立されていない。虚血再還流障害に伴う heterogeneity は報告されてきたが、それが何故起こるのかは明らかではない。

2. 研究の目的

本研究の目的は Macrovesicular 脂肪肝の虚血再還流障害に対する脆弱性の病態生理を明らかにし、その対策を確立することである。

3. 研究の方法

移植時の Macrovesicular 脂肪肝の類洞還流とその Graft に与える影響を調べるために sinusoidal perfusion rate と functional sinusoidal density といった古典的方法に代わるあたらしい微小循環評価方法を確立するべく、新しい類洞血流評価法の確立を第一目標とした。従来法は解像度も低く、血流測定の精度も低い。全赤血球のスピードがリアルタイムにベクトル表示し、それぞれのベクトルの速度計算が各種再還流時間、各種疎血方法による瞬間的な変化の動的測定を行った。続いて、当該肝臓の微小構造を解剖学的、生理学的、生化学的、病態生理学的に調査した。

4. 研究成果

本研究はこの Zonal Heterogeneity の病態生理解明に光明を見いだした。現在、類洞の入り口(門脈)から出口までの動脈クランプに伴う血流変化を全長に渡って評価できた。低倍率で類洞全長の血流動態は観察できた。高倍率で様々な条件を試みた。また、クランプ時間を変えて、類洞障害、あるいは類洞の heterogeneity に関与する各種条件の設定を行った。Macrovesicular 脂肪肝、正常肝の8時間冷保存で生体内異物解毒機能を調査した。脂肪肝の温疎血による組織学的脆弱性の検討も行った。電子顕微鏡による Macrovesicular 脂肪肝の観察で類洞壁細胞の変化を調査した。Macrovesicular 脂肪肝の生体内解毒機構、肝障害の程度についても成果を得た。

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9件)

1. Kudo A, Igari T, Kumagai J, Tanaka S, Ban D, Noguchi N, Irie T, Nakamura N, and Shigeki Ariei. A simple index to predict liver functional reserve after hepatectomy. Hepato-gastroenterology 2014;61:712-716 (査読あり)

2. Kudo A, Tanaka S, Ban D, Matsumura S, Irie T, Ochiai T, Nakamura N, Ariei S and Tanabe M. Alcohol Consumption Determines the Recurrence of non-B or non-C Hepatocellular carcinoma: A Propensity Score Analysis. J Gastroenterol. 2014 Sep;49(9):1352-61. (査読あり)
3. Kudo A, Mogushi K, Takayama T, Matsumura S, Ban D, Irie T, Ochiai T, Nakamura N, Tanaka H, Anzai N, Sakamoto M, Tanaka S, Ariei S. Mitochondrial metabolism in the noncancerous liver determine the occurrence of hepatocellular carcinoma: a prospective study. J Gastroenterol. 2014 Mar;49(3):502-10. (査読あり)
4. Ito H, Kudo A, Matsumura S, Ban D, Irie T, Ochiai T, Nakamura N, Tanaka S, Tanabe M. Mixed adenoneuroendocrine carcinoma of the colon progressed rapidly after hepatic rupture: report of a case. Int Surg. 2014 Jan-Feb;99(1):40-4. (査読あり)
5. 伊藤浩光、工藤 篤、松村 聡、伴 大輔、入江 工、落合高德、中村典明、田中真二、田邊 稔 代謝異常と肝発癌 日本外科代謝栄養学会雑誌 (査読なし) 2014;48(4):101-105
6. Tateno C, Miya F, Wake K, Kataoka M, Ishida Y, Yamasaki C, Yanagi A, Kakuni M, Wisse E, Verheyen F, Inoue K, Sato K, Kudo A, Ariei S, Itamoto T, Asahara T, Tsunoda T, Yoshizato K. Morphological and microarray analyses of human hepatocytes from xenogeneic host livers. Lab Invest. 2013 Jan;93(1):54-71. (査読あり)
7. Kudo A, Ban D, Aihara A, Irie T, Ochiai T, Nakamura N, Tanaka S, Ariei S. Decreased Mrp2 transport in severe macrovesicular fatty liver grafts. J Surg Res. 2012 Dec;178(2):915-21. (査読あり)
8. Kudo A, Akashi T, Kumagai J, Ban D, Inokuchi M, Kojima K, Kawano T, Tanaka S, Ariei S. The importance of clinical information in patients with gastro-enteropancreatic neuroendocrine tumor. Hepatogastroenterology. 2012 Nov-Dec;59(120):2450-3. (査読あり)
9. Kudo A, Akashi T, Kumagai J, Ban D, Inokuchi M, Kojima K, Kawano T, Tanaka S, Ariei S. The importance of clinical information in patients with gastroenteropancreatic

neuroendocrine tumor.  
Hepatogastroenterology. 2012  
Nov-Dec;59(120):2450-3. (査読あり)

〔学会発表〕(計 26 件)

1. 赤星 径一、工藤 篤、田中真二他 . 肝動脈の虚血再還流が類洞血流に及ぼす影響の検討 第 28 回類洞壁細胞研究会 2014 年 12 月 13 日 岡山
2. 松村 聡、工藤 篤、田中真二他 . NBNC 肝癌における代謝関連因子の臨床病理学のおよび分子生物学的解析 第 22 回 JDDW 2014 年 10 月 25 日 神戸
3. 松村 聡、工藤 篤、田中真二他 . 術後早期肝不全を予測する因子と必要残肝率の検討 第 69 回日本消化器外科学会 2014 年 7 月 16 日 郡山
4. 松村 聡、工藤 篤、田中真二他 . NASH を含む非ウイルス性肝癌における代謝関連因子の臨床病理学のおよび分子生物学的解析 第 50 回日本肝癌研究会 2014 年 6 月 5 日 京都
5. 古山 貴基、工藤 篤、田中 真二他 . 術後肝不全予測因子の検討. 第 114 回日本外科学会定期学術集会, 京都, 2014.04.04.
6. 赤星 径一、田中 真二、工藤 篤、他 . Non-B Non-C 肝癌における代謝関連因子の臨床病理学のおよび分子生物学的解析. 第 114 回日本外科学会定期学術集会, 京都, 2014.04.03.
7. 工藤 篤、田中 真二、高山 忠利, 川崎 誠治, 國土 典宏, 山本 雅一, 坂元 亨宇, 有井 滋樹, 田邊 稔. 肝細胞癌の多中心性再発バイオマーカー. 第 69 回日本消化器外科学会総会, 2014.07.17. 郡山
8. 工藤篤、田中真二他 . 肝硬変評価の新技术 para-CEIOUS 第 50 回日本肝癌研究会 2014 年 6 月 5 日 京都
9. 工藤篤、田中真二他 . 肝細胞癌の系統的切除適応を決める CTC ワークショップ 各癌腫における CTC (circulating tumor cell) 検出の意義 第 39 回日本外科系連合学会 2014 年 6 月 19 日 東京
10. 工藤篤、田中真二他 . 多中心性再発を規定する因子の網羅的遺伝子解析 ~ a prospective multicenter study~ 第 50 回日本肝臓学会総会 パネルディスカッション 肝細胞癌再発の予知と防止 2014 年 5 月 30 日 東京
11. 工藤篤、田中真二他 . 神経内分泌癌肝転移の治療戦略 ワークショップ「P-NET の治療戦略」第 26 回日本肝胆膵外科学会 2014 年 6 月 11 日 アバローム紀の国和歌山
12. 工藤篤、田中真二他 . 膵神経内分泌腫瘍の治療戦略における切除の重要性 第 26 回日本内分泌外科学会 シンポジウム 2014 年 5 月 23 日 名古屋
13. 工藤篤 田中真二他 . 「ASH/NASH 肝癌の臨床像とフォローアップ体制の確立」非 B 非 C 肝細胞癌の肝切除術後予後に与える因子の問題点, JDDW2013 第 17 回肝臓学会大会 ワークショップ 2013 年 10 月 10 日 東京
14. 工藤篤 田中真二他 . 「非 B 非 C 肝細胞癌 3」非 B 非 C 肝細胞癌の肝切除術後予後に与える因子の問題点, 第 49 回日本肝癌研究会 2013 年 7 月 12 日 東京
15. 工藤篤 田中真二他 . ミトコンドリア代謝が肝細胞癌再発を決定する, 日本外科代謝栄養学会 第 50 回学術集会 シンポジウム 外科代謝とアミノ酸 (アミノ酸学会合同シンポジウム) 2013 年 7 月 5 日 東京
16. 工藤篤 田中真二 他 背景肝における代謝関連遺伝子と肝細胞発癌, 第 39 回肝臓学会東部会 基礎研究 1 2012 年 12 月 7 日 東京

17. 工藤 篤 ハイビジョン動画解析で見えてきた肝類洞微小循環の生理学, 第25回 日本腹部造影エコー・ドブラ診断研究会 特別企画2 招待講演 2012年4月7日 大阪
18. 工藤篤 田中真二他. 前区域切除の術前シミュレーションの現状と術中ソナゾイドを用いたナビゲーションサージャリーの展望, 第112回日本外科学会総会 ワークショップ 2012年4月13日 幕張
19. 工藤篤 田中真二 他低肝機能かつ進行肝細胞癌に対する治療戦略, 第24回日本肝胆膵外科学会・学術集会 ミニシンポジウム, 2012年5月30日~6月1日 大阪
20. 工藤篤 田中真二他. 低肝機能、高度進行肝細胞癌に対する手術適応拡大の試み, 第48回日本肝臓学会総会 ワークショップ 「肝細胞癌の個別化医療: 腫瘍の個数とサイズを超えて」 2012年6月7日 金沢
21. 工藤篤 田中真二他. 膵神経内分泌腫瘍における臨床情報の重要性, 第43回日本膵臓学会大会 主題関連セッション 「P-NET(1)」 2012年6月29日 山形
22. 工藤篤 田中真二他. 低肝機能で進行肝細胞癌に対する積極的切除のための新基準の設立, 第67回日本消化器外科学会総会 シンポジウム 2012/07/20 富山
23. 工藤篤 田中真二他. 残肝再発に關与する新たな分子マーカー[OAT2], 日本肝癌研究会 ワークショップ 2012.7.21. 金沢
24. 工藤篤 田中真二他. 肝前区域、内側区域に対する術前、術中3Dシミュレーションの工夫 外S13-5, JDDW シンポジウム 2012年10月12日 神戸
25. 工藤篤 田中真二他. 背景肝のメタボリック症候群関連遺伝子と肝細胞癌の de novo 発癌, 第23回消化器癌発生学会 総会 ワークショップ 2012年11月16日 徳島
26. 工藤篤 田中真二他. 背景肝のミトコンドリア代謝と肝細胞癌多中心性発生の関係, 第26回類洞壁細胞研究会学術集会 セッション6【肝発癌】 2012年11月18日 宇部
- 〔図書〕(計3件)
1. 工藤 篤、有井滋樹. 特集/肝胆膵疾患の「予後」の変遷 II 膵疾患 6. 膵内分分泌腫瘍の予後. アークメディア 66(3) 523-532, 2013
  2. 工藤 篤、有井滋樹. 達人が教える肝胆膵高度技能専門医手術-コツとピットフオール 肝区域切除-Glisson 一括法. 雑誌「手術」66, 263-272 金原出版, 2012
  3. 工藤 篤、有井滋樹. 消化器外科 2012年4月臨時増刊号の特集: 術前・術後管理必携 テーマ(8)「術後肝障害」. 35(5), 892-895 へるす出版, 2012年
6. 研究組織
- (1) 研究代表者 工藤 篤  
東京医科歯科大学大学院  
医歯学総合研究科・助教  
研究者番号: 20376734
  - (2) 研究分担者 田中真二  
東京医科歯科大学大学院  
医歯学総合研究科・准教授  
研究者番号: 30253420