

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 30 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2012～2014

課題番号：24591878

研究課題名(和文) 成人生体肝移植の革新：幹細胞導入下の過少グラフトを用いた肝移植

研究課題名(英文) Innovation with living donor liver transplantation by introducing MSCs for small-for-size graft

研究代表者

小川 晃平 (Ogawa, Kohei)

京都大学・医学(系)研究科(研究院)・助教

研究者番号：10359789

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)：MSCsの効果について、「ラット虚血再灌流障害および肝切除モデルを用いた虚血再灌流障害緩和効果」、「ラット移植モデルにてグラフト肝長時間(18時間)保存後の移植にてレシピエント生存率の改善」、「24時間保存後の移植でのレシピエント生存率の改善」を示してきたが、それらを受けて「ラット部分肝を24時間保存し、肝移植モデルでの検討を行ったところ、生存率では有意差を認めなかった。肝酵素を認めたことから、部分肝では、梗塞が問題となっている可能性がある。

研究成果の概要(英文)：We have shown that the "MSCs are effective for ameliorating liver ischemia-reperfusion injury after hepatectomy", "MSCs are effective in improving recipient survival after prolonged preservation of graft." Based on these data, we evaluated the effect of MSCs with prolonged preservation of partial graft mimicking clinical cadaveric split liver transplantation. However, we could not show the benefit in terms of recipient survival. As histology of the liver showed necrosis and AST and ALT are elevated with MSCs group, MSCs may have detrimental effect such as thrombus formation secondary to cell aggregation. Conditioned medium from MSC culture would be evaluated hereafter.

研究分野：消化器外科、臓器移植

キーワード：間葉系幹細胞 肝移植 部分肝移植 肝再生

1. 研究開始当初の背景
生体部分肝移植は、ドナー・レシピエント間での究極の妥協である。ドナーにとっては大きなグラフトはドナーのQOLと手術の安全性を低下させかねない反面、レシピエントの良好な術後成績へとつながる。小さなグラフトはドナーに「優しい」ものの、レシピエントの移植後肝不全を起こしかねない。肝再生促進作用を持つ間葉系肝細胞 (Mesenchymal stem cells; MSCs)の導入により、臨床においてより小さなグラフト肝での移植を可能とし、生体ドナーの安全性を飛躍的に向上させることを将来目標として、本研究では小動物および大動物実験での検証を行う。

2. 研究の目的

1) MSCsの由来(脂肪、骨髄、胎盤およびドナー、レシピエント、3rd party)につき、虚血再灌流障害抑制、肝再生促進にはどれがふさわしいのか検討する。

2) 小動物実験:虚血再灌流障害、肝再生へのMSCsの効果、作用機序につきラットで検証する。

3) 大動物モデル:1)2)を元に、前臨床試験としてブタでの評価を行う。

4) ヒトMSCsの樹立:臨床に向けて、健常人および肝不全患者からMSCsの樹立・培養を行い、それらの機能につきin vitroで評価する。

3. 研究の方法

1) MSCsの由来(どの組織から、どの個体からのものを利用するか)

2) 小動物モデルでの、虚血再灌流障害、肝再生へのMSCsの効果、作用機序

3) 大動物モデルにて、虚血再灌流障害、肝再生へのMSCsの効果移植モデルで検討

本研究では、臨床においてより小さなグラフト肝での移植を可能とし、生体ドナーの安全性を飛躍的に向上させることを将来目標として、動物レベルでの実証を行う。

4. 研究成果

MSCsの効果について、「ラット虚血再灌流障害および肝切除モデルを用いた虚血再灌流障害緩和効果」、「ラット移植モデルにてグラフト肝長時間(18時間)保存後の移植にてレシピエント生存率の改善」、「24時間保存後の移植でのレシピエント生存率の改善」を示してきたが、それらを受けて「ラ

ット部分肝を24時間保存し、肝移植モデルでの検討を行ったところ、生存率では有意差を認めなかった。肝酵素を認めたことから、部分肝では、梗塞が問題となっている可能性がある。

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4件)

1: Hamaguchi Y, Kaido T, Okumura S, Ito T, Fujimoto Y, Ogawa K, Mori A, Hammad A, Hatano E, Uemoto S. Preoperative intramuscular adipose tissue content is a novel prognostic predictor after hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2015 Jun;22(6):475-85. doi: 10.1002/jhbp.236. Epub 2015 Mar 5. PubMed PMID: 25755128.

2: Uemoto S, Ozawa K, Kaido T, Mori A, Fujimoto Y, Ogawa K. Early Coupled Upregulation of IL-12 Receptor Beta-1 in CD8(+) Central Memory and Effector T Cells for Better Clinical Outcomes in Liver Transplant Recipients. *Clin Exp Immunol.* 2015 Jan 20. doi: 10.1111/cei.12588. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 25603847.

3: Matsumura Y, Tanaka M, Yamamoto M, Nagao M, Machida K, Ito Y, Takakura S, Ogawa K, Yoshizawa A, Fujimoto Y, Okamoto S, Uemoto S, Ichiyama S. High prevalence of carbapenem resistance among plasmid-mediated AmpC -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* during outbreaks in liver transplantation units. *Int J Antimicrob Agents.* 2015 Jan;45(1):33-40. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2014.08.015. Epub 2014 Oct 14. PubMed PMID: 25455850.

4: Hamaguchi Y, Kaido T, Okumura S,

Fujimoto Y, Ogawa K, Mori A, Hammad A, Tamai Y, Inagaki N, Uemoto S. Impact of quality as well as quantity of skeletal muscle on outcomes after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2014 Nov;20(11):1413-9. doi: 10.1002/lt.23970. PubMed PMID: 25088484.

5: Hashi S, Masuda S, Kikuchi M, Uesugi M, Yano I, Omura T, Yonezawa A, Fujimoto Y, Ogawa K, Kaido T, Uemoto S, Matsubara K. Assessment of four methodologies (microparticle enzyme immunoassay, chemiluminescent enzyme immunoassay, affinity column-mediated immunoassay, and flow injection assay-tandem mass spectrometry) for measuring tacrolimus blood concentration in Japanese liver transplant recipients. *Transplant Proc.* 2014 Apr;46(3):758-60. doi: 10.1016/j.transproceed.2013.11.060. PubMed PMID: 24767342.

6: Kamei H, Onishi Y, Ogawa K, Uemoto S, Ogura Y. Living donor liver transplantation using a right liver graft with additional vein reconstructions for patient with situs inversus. *Am J Transplant.* 2014 Jun;14(6):1453-8. doi: 10.1111/ajt.12692. Epub 2014 Apr 11. PubMed PMID: 24725262.

7: Hori T, Yagi S, Okamura Y, Iida T, Ogawa K, Tanaka H, Kageyama S, Hirao H, Hata T, Kirino I, Nagai K, Kubota T, Jobara K, Endo K, Uemoto S. How to successfully resect 70 % of the liver in pigs to model an extended hepatectomy with an insufficient remnant or liver transplantation with a small-for-size graft. *Surg Today.* 2014 Nov;44(11):2201-7. doi: 10.1007/s00595-014-0862-z. Epub 2014 Feb 12. PubMed PMID: 24519397.

8: Endo K, Iida T, Yagi S, Yoshizawa A, Fujimoto Y, Ogawa K, Ogura Y, Mori A, Kaido T, Uemoto S. Impact of preoperative uncontrollable hepatic hydrothorax and massive ascites in adult liver transplantation. *Surg Today.* 2014 Dec;44(12):2293-9. doi: 10.1007/s00595-014-0839-y. Epub 2014 Feb 8. PubMed PMID: 24509883.

〔学会発表〕(計4件)
日本外科学会 2013
肝移植モデルにおける幹細胞移植の導入 マージナルグラフトの克服に向けて
藤本 康弘, 寺谷 工, 趙 向東, 土井 淳司, 政野 裕紀, 濱口 雄平, 吉村 美緒, 小川 晃平, 海道 利実, 小林 英司, 上本 伸二

日本移植学会 2013
温阻血再灌流障害を伴う80%肝切除ラットに対する間葉系幹細胞移植の有用性
政野 裕紀(京都大学 肝胆膵・移植外科), 趙 向東, 藤本 康弘, 寺谷 工, 濱口 雄平, 吉村 美緒, 土井 淳司, 小川 晃平, 上本 伸二

日本外科学会 2014
間葉系幹細胞の移植医療への導入ラット肝移植モデルでの検証
趙 向東(京都大学 肝胆膵・移植外科), 藤本 康弘, 寺谷 工, 奥村 晋也, 濱口 雄平, 政野 裕紀, 吉村 美緒, 土井 淳司, 小川 晃平, 増田 智先, 上本 伸二

日本外科学会 2014
間葉系幹細胞は虚血再灌流障害後の肝再生を促進する ラット80%肝切除モデルおよび移植モデルでの検討
政野 裕紀(京都大学 肝胆膵・移植外科), 趙 向東, 藤本 康弘, 寺谷 工, 奥村 晋也, 濱口 雄平, 吉村 美緒, 土井 淳司, 小川 晃平, 増田 智先, 上本 伸二

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕
出願状況(計0件)

名称:

発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況（計 0 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者 小川晃平

()

研究者番号：10359789

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：