

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 4 月 26 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26462041

研究課題名(和文)臓器保存液中のPerfluorocarbonは心停止ドナー肝移植を改善させるか？

研究課題名(英文)The impact of liver graft preservation using perfluorocarbon in donation after cardiac death liver transplantation.

研究代表者

植村 忠廣 (Uemura, Tadaihiro)

京都大学・医学研究科・非常勤講師

研究者番号：90719949

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：心停止後ドナー肝移植では、移植肝が長時間の低酸素状態にさらされることによる移植後の肝障害が問題となる。我々はラット心停止肝移植モデルを用いて、肝臓グラフト保存液に高濃度の酸素溶解能を有するPerfluorocarbon (PFC)を添加し、心停止肝グラフトの酸素状態を改善させることで、肝移植手術後の成績が向上するかどうか検討した。結果、生化学検査、病理組織学的検査などから、PFCを保存液に使用した群で、肝移植術後早期の肝虚血再灌流障害が軽減されることが示され、PFC使用群で肝移植術後生存率の向上が得られた。今後、中長期の合併症として問題となる虚血性胆管障害についても検討を進める。

研究成果の概要(英文)：The outcome of donation after cardiac death (DCD) liver transplantation is worse compared with that of donation after brain death liver transplantation due to the long hypoxic period of donor warm ischemic time. Perfluorocarbon (PFC) is a compound with high oxygen carrying capacity. We investigated the impact of improved graft oxygenation provided by PFC addition on liver ischemia-reperfusion injury (IRI) and survival after DCD liver transplantation. Biochemical and histopathologic analysis showed that liver graft preservation with PFC attenuated liver IRI. Graft preservation with PFC improved postoperative survival. We are planning further investigations about the impact of PFC on ischemic cholangiopathy.

研究分野：肝移植

キーワード：心停止肝移植 Perfluorocarbon

1. 研究開始当初の背景

臓器移植におけるドナー不足は深刻な問題であり、心停止後ドナーは解決策の一つとして注目されている。しかし心停止後ドナー肝移植の成績は通常の脳死肝移植と比べて劣っており、改善策が望まれる。心停止後ドナー肝移植では、脳死肝移植にはない長時間の低酸素状態が主なグラフト機能不全の原因の一つとして考えられている。そこで、血漿の100倍以上の酸素溶解度がある Perfluorocarbon (PFC) をラットの肝臓グラフト保存液に用い、酸素状態を改善させることで、ラット心停止後ドナー肝移植の成績が向上するかどうか検討した。

2. 研究の目的

臓器保存液に高い酸素溶解度を持つ PFC を用いることで、心停止後肝移植の成績が向上するかどうかを検討する。

3. 研究の方法

ラット心停止ドナーからのグラフト肝移植モデルを確立した。心停止時間は、実際の臨床現場の状況を想定し、30分に設定した。肝静脈、門脈に加えて、動脈再建も含めた顕微鏡下の血管吻合を行い、全肝を同所性に移植するモデルとした。

University of Wisconsin (以下 UW) 液で保存した群(コントロール群)と、UW液に PFC を添加し酸素化した保存液で保存した群(PFC 群)で、肝移植後の成績を比較した。術後早期のサンプルを用いて、血清生化学検査、各種サイトカイン測定、病理組織学的検査、RT-PCR、Western Blotting、免疫染色、電子顕微鏡検査などで多角的に評価を行った。

また、生存への影響を調べるため、より障害の強いモデルとして心停止時間を延長したモデルを使用し、術後の生存率を比較した。

4. 研究成果

心停止時間 30 分の心停止肝移植モデルによる術後 3 時間のサンプルを用いて、移植後直後の肝虚血再灌流障害の評価を行ったところ、AST, ALT は PFC 群で有意に低値であった。また、内皮細胞障害マーカーや酸化ストレスマーカーも PFC 群で有意に低値であった。

血清および肝組織中の炎症性サイトカインは PFC 群でおおむね低値であり、TNF- α 、IL-6 などは PFC 群で有意に低値を示した。

病理組織学的検査および各種免疫染色では、PFC 群で壊死やアポトーシスの程度が軽減しており、内皮細胞障害も軽度であった。

電子顕微鏡検査では、PFC 群でミトコンドリア障害および内皮細胞障害が軽減されていた。

心停止時間 30 分では両群とも全例術後生存し、生存率に差は認められなかったが、心停止時間を延長すると、コントロール群では術後の死亡例が高くなり、2 群間で生存率に有意差が認められた。

以上から、PFC を用いた肝グラフト保存は、心停止肝移植の術後短期成績改善に寄与する可能性が示唆された。

今後は、術直後の評価のみならず、術後中長期の合併症として深刻な問題となる虚血性胆管障害についても評価検討を進めていく予定である。

また、これらの研究結果は、順次、論文化し、学会等にて発信していく予定である。

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 17 件)

Hamaguchi Y, Kaido T, Okumura S, Fujimoto Y, Ogawa K, Mori A, Uemoto S, et al. Impact of quality as well as quantity of skeletal muscle on outcomes after liver transplantation. Liver Transpl. 2014;20:1413-1419.

Hammad A, Kaido T, Ogawa K, Fujimoto Y, Tomiyama K, Mori A, Uemura T, Uemoto S. Perioperative changes in nutritional parameters and impact of graft size in patients undergoing adult living donor liver transplantation. Liver Transpl. 2014;20:1486-96.

Alhamad T, Spatz C, Uemura T, et al. The outcomes of simultaneous liver and kidney transplantation using donation after cardiac death organs. Transplantation. 2014;98:1190-8.

Bezinover D, Ramamoorthy S, Postula M, Weller G, Mahmoud S, Mani H, Kadry Z, Uemura T, Mets B, Spiess B, Brucklacher R, Freeman W, Janicki PK.

Effect of cold perfusion and perfluorocarbons on liver graft ischemia in a donation after cardiac death model. *J Surg Res.* 2014;188:517-26.

Iwasaki J, Iida T, Mizumoto M, Uemura T, Yagi S, Hori T, Ogawa K, Fujimoto Y, Mori A, Kaido T, Uemoto S.

Donor morbidity in right and left hemiliver living donor liver transplantation: the impact of graft selection and surgical innovation on donor safety.

Transpl Int. 2014;27:1205-13.

Hamaguchi Y, Uemura T, Uemoto S, et al. Incidence and risk factors for herpes zoster in patients undergoing liver transplantation. *Transplant infectious disease*, 2015; 17(5):671-8.

Alhamad T, Uemura T et al. Utilization of donors after cardiac death organs for simultaneous liver and kidney transplantation. *Transplantation.* 2015;99:e40-1.

Mori A, Iida T, Iwasaki J, Ogawa K, Fujimoto Y, Uemura T, Hatano E, Okajima H, Kaido T, Uemoto S.

Portal vein reconstruction in adult living donor liver transplantation for patients with portal vein thrombosis in single center experience.

J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2015;22:467-74.

Hammad A, Kaido T, Ogawa K, Fujimoto Y, Uemura T, Mori A, Hatano E, Okajima H, Uemoto S.

Liver transplantation for advanced hepatocellular carcinoma in patients with Child-Pugh A and B.

Surg Today. 2016;46:248-54

Kamo N, Kaido T, Hammad A, Ogawa K, Fujimoto Y, Uemura T, Mori A, Hatano E, Okajima H, Uemoto S.

Impact of elderly donors for liver transplantation: A single-center experience.

Liver Transpl. 2015;21:591-8.

Okumura S, Teratani T, Fujimoto Y, Zhao X, Tsuruyama T, Masano Y, Uemura T, Uemoto S, et al. Oral administration of polyamines ameliorates liver ischemia-reperfusion injury and promotes liver regeneration in rats. *Liver Transpl.* 2016;22:1231-44.

Uemura T, Wada S, Kaido T, Mori A, Ogura Y, Yagi S, Fujimoto Y, Ogawa K, Hata K, Yoshizawa A, Okajima H, Uemoto S.

How far can we lower graft-to-recipient weight ratio for living donor liver transplantation under modulation of portal venous pressure?

Surgery. 2016;159:1623-30.

Hamaguchi Y, Kaido T, Okumura S, Kobayashi A, Hammad A, Tamai Y, Uemoto S, et al. Proposal for new diagnostic criteria for low skeletal muscle mass based on computed tomography imaging in Asian adults. *Nutrition.* 2016; 32:1200-5.

Hamaguchi Y, Kaido T, Okumura S, Kobayashi A, Shirai H, Yagi S, Uemoto S, et al. Proposal of Muscle-MELD score, including muscularity, for prediction of mortality after living donor liver transplantation. *Transplantation.* 2016; 100:2416-23.

Kaido T, Tamai Y, Hamaguchi Y, Okumura S, Kobayashi A, Shirai H, Uemoto S, et al.

Effects of pretransplant and sequential changes in sarcopenic parameters after living donor liver transplantation.

Nutrition. 2016; epub ahead of print.

Hamaguchi Y, Kaido T, Okumura S, Kobayashi A, Shirai H, Yagi S, Uemoto S, et al. Impact of skeletal muscle mass index, intramuscular adipose tissue content, and visceral to subcutaneous adipose tissue area ratio on early mortality of living donor liver transplantation. Transplantation. 2016; epub ahead of print.

Elapavaluru S, Gologorsky A, Thai N, Uemura T, et al. Perioperative Stress Cardiomyopathy in Simultaneous Liver and Kidney Transplantation: A Call for Early Consideration of Mechanical Circulatory Support. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2017;31:248-253.

〔学会発表〕(計 13 件)

奥村晋也・藤本康弘・小川晃平・政野裕紀・植村忠廣・上本伸二 他
右葉グラフトを用いた生体部分肝移植における肝静脈再建
日本外科学会学術集会
2014/4/3 京都府京都市

政野裕紀・藤本康弘・上本伸二 他
ラット 15%過小グラフト肝移植、95%肝切除における門脈下大静脈シャントによる門脈圧制御の肝再生促進効果 (Hemodynamics and regeneration of the liver: modification of portal venous pressure by portocaval shunt for liver regeneration in rat liver transplantation with very small graft (15% of whole liver))
2015/6/11 日本肝胆膵外科学会総会 東京都港区

八木真太郎・上本伸二 他
肝移植と門脈圧亢進症 肝移植手術における門脈圧制御の重要性
日本門脈圧亢進症学会
2015/9/10 神奈川県横浜市

濱口雄平・藤本康弘・上本伸二 他
生体肝移植における術前サルコペニアの意義
日本移植学会総会
2015/10/2 熊本県熊本市

奥村晋也・藤本康弘・上本伸二 他

当院脳死肝移植における予後因子の検討
日本移植学会総会
2015/10/2 熊本県熊本市

八木真太郎・上本伸二 他
血液型不適合移植(肝、腎)の現況と課題への対応 Rituximab を用いた血液型不適合肝移植成績
日本移植学会総会
2015/10/3 熊本県熊本市

濱口雄平・上本伸二 他
当院におけるドミノ肝移植の現況と展望
日本移植学会総会
2015/10/3 熊本県熊本市

海道利実・上本伸二 他
生体肝移植ドナーの安全性向上に向けた取り組み
日本移植学会総会
2015/10/3 熊本県熊本市

奥村晋也・藤本康弘・植村忠廣・上本伸二 他
当院脳死肝移植における予後因子の検討
日本肝移植研究会
2016/7/7 北海道旭川市

八木真太郎・上本伸二 他
当院における再肝移植の成績と予後因子解析
日本肝移植研究会
2016/7/8 北海道旭川市

Okumura S, Masano Y, Uemura T, Uemoto S, et al. Establishment of marginal liver graft models in rat liver transplantation. Presented at the 13th Congress of the International Society for Experimental Microsurgery (ISEM). 2016/8/28, Tianjin, China.

Masano Y, Okumura S, Uemura T, Uemoto S, et al. Hemodynamics and regeneration of the liver: modification of portal venous pressure by portocaval shunt for liver regeneration in rat liver transplantation with very small graft (15% of whole liver) Presented at the 13th Congress of the International Society for Experimental Microsurgery (ISEM). 2016/8/28, Tianjin, China.

奥村晋也・植村忠廣・藤本康弘・上本伸二 他
安定したラット肝境界グラフト移植モデル

の確立
日本移植学会総会
2016/9/29 東京都港区

〔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：
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

植村忠廣 (UEMURA Tadahiro)
京都大学大学院 肝胆膵・移植外科学 非常勤講師
研究者番号：90719949

(2) 研究分担者

上本伸二 (UEMOTO Shinji)
京都大学大学院 肝胆膵・移植外科学 教授
研究者番号：40252449

藤本康弘 (FUJIMOTO Yasuhiro)
京都大学大学院 肝胆膵・移植外科学 研究員
研究者番号：80335281

(3) 連携研究者

()

研究者番号：

(4) 研究協力者

()