

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 25 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25461967

研究課題名(和文) 脂肪肝過小グラフト移植におけるグラフト機能不全の克服：ドナープール拡大を目指して

研究課題名(英文) Prevention of postoperative graft failure for liver transplantation with small for size steatite graft

研究代表者

飯田 拓 (IIDA, TAKU)

京都大学・医学(系)研究科(研究院)・研究員

研究者番号：90437111

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：脂肪肝過小グラフト移植モデルを用いて、コントロール群(C群)とスタチン投与群(S群)の2群間での血清学的・病理学的比較を行った。1) 血清学的肝機能検査：術後3日目の血清AST値・術後7日目のヒアルロン酸値はC群に比し、統計学的有意差はないがS群で低値であった。術後7日目の中性脂肪値はS群で有意に低値であった。2) 組織学的所見：術後7日目の組織学的所見ではC群に比較し、S群でZone1の門脈周囲の炎症細胞浸潤が抑制されている傾向を示した。ただし脂肪肝は術後7日目には両群ともに改善傾向を示し、差は認めなかった。スタチン投与により移植後早期の虚血再灌流障害や肝線維化が軽減される可能性がある。

研究成果の概要(英文)：We evaluated the effect of statin in liver transplantation rat models using small for size steatotic grafts. In serological findings, serum AST level on POD 3, hyaluronic acid level on POD 7 of statin group were lower than those of control group. Serum triglyceride level on POD 7 of statin group was significantly lower than that of control group. Pathological findings revealed that peri-portal inflammation was inhibited in statin group. However steatosis was recovered within 7 days after liver transplantation in both groups.

This study demonstrated that statin might have the reductive effect of reperfusion injury and liver fibrosis in the early phase after liver transplantation potentially.

It must be necessary to continue the further evaluation of detailed mechanism of statin in liver transplantation.

研究分野：肝移植

キーワード：脂肪肝 肝移植 肝再生

### 1. 研究開始当初の背景

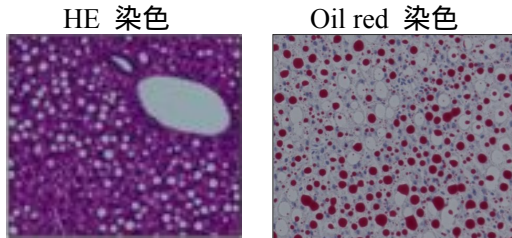
近年 marginal graft 中でも生活習慣病に関連した non alcoholic fatty liver disease (NAFLD) による脂肪肝グラフトに遭遇する機会が多いが、脂肪肝グラフトは移植後十分に機能せずグラフト機能不全を高率に発症することが最大の難点である。機能不全克服のため様々な試みがなされているが、未だ臨床に利用できる有効な方法は確立されていない。

### 2. 研究の目的

高脂血症治療薬として汎用されているスタチン系薬剤(HMG-CoA 還元酵素阻害薬)が持つスタチンが持つ pleiotropic effect の中でも特に抗酸化・抗炎症作用と血管内皮機能改善作用、脂肪沈着抑制作用に着目し、より簡便で非侵襲的な方法での移植後の脂肪肝グラフト移植後の類洞内皮障害軽減と脂肪変性軽減・門脈圧制御が可能となると考え、術後グラフト機能保持に与える影響を解明した。

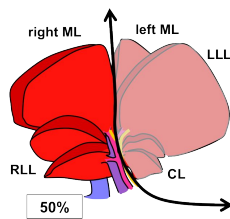
### 3. 研究の方法

(1) Veteläinen R らの方法(*Ann Surg.* 2007 245(1):44-50.)に準じ、ドナーラットに MCDD (メチオニン・コリン欠損食)を4週間投与し、60%程度の severe NAFLD model rat を作成する。次いで全身麻酔下にドナー手術では 50% 肝切除(左2区域切除;外側区域+内側区域)を施行し、50%の残肝をグラフトとして使用する。



### (2) 脂肪肝グラフト部分肝移植モデルの作成

上記 50%部分脂肪肝グラフトを全肝摘出後のレシピエントに移植してモデルを作成する。肝移植の手順は Kamada らの方法(*Transplantation.* 1980. 30(1):43-8.)に準ずる。レシピエントとなるラットに上記手術を施行し、門脈の reflow 前に atorvastatin 溶解液を Gavage 法にて初回投与する。さらに術後 7 日間 atorvastatin の投与を継続する。



C 群(コントロール群):NAFLD 部分肝移植(全肝の 50%)を施行。

S 群(スタチン投与群):NAFLD 部分肝移植(全肝の 50%) + 術後 7 日間 atorvastatin 20mg/kg/day 投与。

上記 2 群間の血清学的肝機能検査および病理学的検査を行ない、部分肝移植時のスタ

チンの作用および関与について解析した。

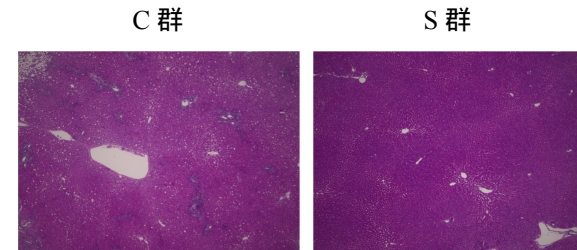
### 4. 研究成果

#### (1) 血清学的肝機能検査

肝移植後 3 日目の血清 AST 値では、C 群:563±73 U/L、S 群:302±73 U/L と S 群で低い傾向を示した。術後 7 日目の血清 triglyceride 値は、C 群:76.7±4.2 mg/dl、S 群:38±10.4 mg/dl と S 群で有意に低値であった(p=0.03)。また肝線維化マーカーである血清ヒアルロン酸値(術後 7 日目)は C 群:152±41 ng/ml、S 群:56.1±6.6 ng/ml と S 群で低い傾向を示した(p=0.07)。

#### (2) 病理学的検査

術後 3 日目の肝グラフトの組織所見では、C 群と比較し、S 群で Zone 1 の門脈周囲の炎症細胞浸潤が抑制されている傾向を示した。脂肪肝に関しては、術後 7 日目の組織的所見では両群ともに同程度改善しており、差は認めなかった。



(3)結語:スタチン投与により肝移植後早期の虚血再還流障害や肝線維化が軽減される可能性が示唆された。ただし脂肪肝の改善については術後 7 日目には両群ともに改善していた。脂肪肝モデル作成にばらつきがあり、また移植後速やかに改善するほどの脂肪肝モデルであるため、モデル作成改善余地がある。それらの問題をクリアして肝移植におけるスタチンの作用機序解明を継続する方針である。

### 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 16 件)

1. Chihara Y, Egawa H, Oga T, Tsuboi T, Handa T, Yagi S, Iida T, et al. Predictive factors for reintubation following noninvasive ventilation in patients with respiratory complications after living donor liver transplantation. *PLoS One.* 査読有 2013;8(12):e81417.
2. Hori T, Ogura Y, Yagi S, Iida T, Taniguchi K, Moghazy WM, et al. How Do Transplant Surgeons Accomplish Optimal Portal Venous Flow During Living-Donor Liver Transplantation? Noninvasive Measurement of Indocyanine Green Elimination Rate. *Surg*

- Innov. 査読有 2013.
3. Hori T, Yagi S, Iida T, Taniguchi K, Yamamoto C, Okamura Y, et al.  
Key techniques for orthotopic liver transplantation model with a 30 % graft in swine. Surg Today. 査読有 2013;43(9):1079-80.
  4. Hori T, Yamagiwa K, Hayashi T, Yagi S, Iida T, Taniguchi K, et al.  
Malignant pheochromocytoma: Hepatectomy for liver metastases. World J Gastrointest Surg. 査読有 2013;5(11):309-13.
  5. Koyama Y, Taura K, Hatano E, Tanabe K, Yamamoto G, Nakamura K, Iida T et al. Effects of oral intake of hydrogen water on liver fibrogenesis in mice. Hepatol Res. 査読有 2013.
  6. Endo K, Iida T, Yagi S, Yoshizawa A, Fujimoto Y, Ogawa K, et al. Impact of preoperative uncontrollable hepatic hydrothorax and massive ascites in adult liver transplantation. Surg Today. 査読有 2014;44(12):2293-9.
  7. Hori T, Ogura Y, Yagi S, Iida T, Taniguchi K, El Moghazy WM, et al.  
How do transplant surgeons accomplish optimal portal venous flow during living-donor liver transplantation? Noninvasive measurement of indocyanine green elimination rate. Surg Innov. 査読有 2014;21(1):43-51.
  8. Hori T, Yagi S, Okamura Y, Iida T, Ogawa K, Tanaka H, et al.  
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. 査読有 2014;44(11):2201-7.
  9. Iida T, Kaido T, Yagi S, Hori T, Uchida Y, Jobara K, et al.  
Hepatic arterial complications in adult living donor liver transplant recipients: a single-center experience of 673 cases. Clin Transplant. 査読有 2014;28(9):1025-30.
  10. Iwasaki J, Iida T, Mizumoto M, Uemura T, Yagi S, Hori T, et al.  
Donor morbidity in right and left hemiliver living donor liver transplantation: the impact of graft selection and surgical innovation on donor safety. Transpl Int. 査読有 2014;27(11):1205-13.
  11. Mori A, Iida T, Iwasaki J, Ogawa K, Fujimoto Y, Uemura T, et al.  
Portal vein reconstruction in adult living donor liver transplantation for patients with portal vein thrombosis in single center experience. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 査読有 2015;22(6):467-74.
  12. Iida T, Yagi S, Hori T, Uemoto S.  
Significance of (99m)Tc-GSA liver scintigraphy in liver surgery and transplantation. Ann Transl Med. 査読無 2015;3(2):16.
  13. Hori T, Kuribayashi K, Saito K, Wang L, Torii M, Uemoto S, Iida T et al. Ultraviolet-induced alloantigen-specific immunosuppression in transplant immunity. World J Transplant. 査読有 2015;5(1):11-8.
  14. 大腸癌肝転移における RFA 後局所再発に対する肝切除例の検討  
岩村 宣垂, 飯田 拓, 寺嶋 宏明, 松原 弘侑, 後藤 徹, 井上 善景, 吉富 摩美, 内田 洋一郎, 上田 修吾, 金澤 旭宣  
癌と化学療法 査読有 41 巻 12 号 2062-2064 頁 (2014)
  15. 当院での腹腔鏡下脾臓摘出術の検討 術後門脈血栓症の治療と予防について  
飯田 拓, 寺嶋 宏明, 内田 洋一郎, 上田 修吾, 金澤 旭宣 臨床外科 査読有 70 巻 3 号 340-343 頁 (2015)
  16. 肝門部 Glisson 鞘と広汎に接する肝細胞癌に対して中央二区域切除術を施行した 1 例  
寺嶋 宏明, 飯田 拓, 岩村 宣垂, 内田 洋一郎 手術 査読有 69 巻 3 号 315-319 頁 (2015)

〔学会発表〕(計3件)

1. Clinical outcome of adjuvant liver surgery for "Unresectable colorectal liver metastases"  
T. Iida, H. Terajima, Y. Uchida  
6th International Forum of Liver Surgery  
(Wilsede, Germany) (2014)
2. Impact of neoadjuvant chemoradiotherapy for borderline resectable and non-resectable pancreatic cancer  
T. Iida, H. Terajima, Y. Uchida, H. Kawamoto, R. Toda, Y. Inoue, M. Yoshitomi, S. Ueda, and A. Kanazawa. 11th World Congress of the International Hepato-Pancreato-Biliary Association (seoul, Korea) (2014)
3. Clinical impact of anatomical liver resection for solitary hepatocellular carcinoma  
T. Iida, H. Terajima, Y. Uchida, S. Ueda  
Digestive Disease Week (DDW) 2013 (Orlando, USA) (2013)

〔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

飯田 拓 (IIDA, Taku)  
京都大学 医学(系)研究科・客員研究員  
研究者番号：90437111

(2) 研究分担者

森 章 (MORI, Akira)  
京都大学 医学(系)研究科・講師  
研究者番号：60324646

海道 利実 (KAIDO, Toshimi)  
京都大学 医学(系)研究科・准教授

研究者番号：80314194

(3) 連携研究者  
なし