

令和元年6月4日現在

機関番号：16301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K10430

研究課題名(和文)心停止ドナー肝移植のグラフト機能保護と術前評価：本邦での導入を目指す前臨床研究

研究課題名(英文)Graft protection and preoperative viability estimation in Liver transplantation from donors after cardiac death

研究代表者

高田 泰次 (Takada, Yasutsugu)

愛媛大学・医学系研究科・教授

研究者番号：10272197

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：肝移植医療における心停止後ドナー(DCD)からの肝移植には、移植後早期のグラフト機能不全と胆管狭窄などの胆管合併症の問題がある。本研究は本邦でのDCD肝移植の臨床応用を目指すため、トランスレーショナル・リサーチとしてブタを用いた大動物肝移植実験を行い上記問題について検討した。成果としてブタDCD肝移植モデルを確立し、またラット肝移植も用いて薬剤によるグラフト保護法の可能性を示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本邦での現状において、DCD肝移植を行うとしてもしグラフト不全に陥った場合、再移植に必要なsecond liverが得られにくい。そこで本研究ではDCD肝移植を本邦において安全に臨床導入するための課題であるグラフト肝機能保護法と、移植前のグラフト肝viabilityの正確な評価法、の2つの確立をめざし、その可能性を示唆する成果が得られた。

研究成果の概要(英文)：Use of liver grafts from donors after cardiac death (DCD) is one of the ways to attenuate the organ shortage in clinical liver transplantation (LT). To introduce the DCD-LT in Japan, we conducted a study of porcine LT using DCD as a translational research. As a results, porcine model of DCD-LT operation has been established. In addition, the efficacy of pharmacological graft protection has been suggested in a rat DCD LT model.

研究分野：肝移植

キーワード：肝移植 心停止ドナー

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

肝移植医療におけるドナー不足に対する方策として心停止後ドナー(DCD)からの肝移植が注目されている。欧米では全死体肝移植の10%前後の割合でDCDからの肝移植が行われているが、脳死肝移植に比べて移植後早期のグラフト機能不全と、胆管狭窄などの胆管合併症の危険性が高いことが指摘されている。これらDCDからのグラフト肝に生じる合併症の原因として、通常の肝移植における冷保存再灌流障害に加えて心停止前後の肝温虚血が上乗せされるため、肝微小循環障害がより強く出ることが考えられる。グラフト不全の場合の再移植に必要なsecond liverが得られにくい本邦での現状において、DCD肝移植を臨床導入するための課題として1)この肝微小循環障害を軽減しグラフト肝機能を保護する方法、2)保存後の移植直前の時点でのグラフト肝viabilityの正確な評価法、の2つを確立することが必須である。

2. 研究の目的

本研究は本邦でのDCD肝移植の臨床応用を目指すため、トランスレーショナル・リサーチとして大動物肝移植実験および小動物による基礎実験によって1)DCDグラフトの肝微小循環障害を軽減しグラフト肝機能を保護する方法、2)保存後の移植直前の時点でのグラフト肝viabilityの正確な評価法、について検討することを目的とする。

3. 研究の方法

臨床への橋渡しとなるトランスレーショナル・リサーチとして、ブタを用いた大動物肝移植実験を愛媛大学総合科学研究支援センターの中の動物実験センターにおいておこなう。本邦でのDCD肝移植の臨床導入を想定し、より臨床に近い移植実験モデルを設定する。具体的にはControlled DCDからの肝臓摘出を想定し、まず麻酔をかけ十分な筋弛緩剤の投与を行い、この後人工呼吸器を停止し、呼吸停止による心停止を誘導する。心電図モニターで心停止を確認した後、さらに10分間待つ。これは臨床で一般に行われている5 minute ruleをさらに厳格にした条件を設定している。その後開腹しcross-clamp後腹部大動脈からwash-outを開始する。またDCDドナーにおける虚血再灌流障害に起因するグラフト障害に対してcytoprotective drugsによる障害の軽減法を検討する。この研究は開発的であり、まずラット肝移植モデルを用いて行う。

4. 研究成果

これまでの成果として、1)まず愛媛大学総合科学研究支援センターの中の動物実験センターでブタ実験動物の搬入、飼育、全身麻酔下の開腹手術などブタ肝移植実験の準備を完了したうえで、ブタ肝移植実験のモデル作成を行い、非障害グラフトでの肝移植による生存を得られるようになった。さらにDCDブタからのグラフトを用いた肝移植手術を行い、温虚血の許容限界が30分から60分の間にあることが判明した。2)ブタ肝移植実験と平行して、グラフト肝機能保護のため微小循環障害を軽減するpharmacological protectionとして有効な薬剤併用による「recovery system」開発のためにラットDCD肝移植実験も行った。DCDラット肝移植実験では、心停止後30分の温虚血を加えたグラフト肝を移植するモデルにおいて、リコモデュリンなどの薬剤による保護効果が得られる可能性が示唆された。今後の展望としては、ブタ肝移植実験において、許容限界を超える条件での様々な薬剤によるグラフト肝機能保護効果を検討する予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計19件)

- 1) Tamura K, Tohyama T, Watanabe J, Nakamura T, Ueno Y, Inoue H, Honjo M, Sakamoto K, Takai A, Ogawa K, Takada Y. Preformed donor-specific antibodies are associated with 90-day mortality in living-donor liver transplantation. *Hepatol Res*. 2019 Apr 16. doi: 10.1111/hepr.13352. [Epub ahead of print]
- 2) Kotera Y, Egawa H, Ogata S, Teramukai S, Kaido T, Shirabe K, Taketomi A, Takada Y, Yamamoto M, Yamaue H, on behalf of the Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery. Current Status of Hepatopulmonary Syndrome in Liver Transplantation in Japan - A Japanese Multicenter Analysis – JHBPS (査読あり)2019 (in press) DOI:10.1002/jhbp.632
- 3) Umeshita K, Eguchi S, Egawa H, Haga H, Kasahara M, Kokudo N, Sakisaka S, Takada Y, Tanaka E, Eguchi H, Uemoto S, Ohdan H; Japanese Liver Transplantation Society. Liver Transplantation in Japan: Registry by the Japanese Liver Transplantation Society. *Hepatol Res*. (査読あり) 2019 May 13, DOI:10.1111/hepr.13364
- 4) Sakamoto K, Ogawa K, Matsui T, Utsunomiya T, Honjo M, Ueno Y, Tamura K, Inoue H, Nakamura T, Watanabe J, Takai A, Tohyama T, Takada Y. Reconstruction of middle hepatic vein tributaries with artificial vascular grafts in living donor liver transplantation using right lobe grafts: a case series. *Transplant Proc* (査読あり) 2019; 51: 1506-1510. doi: 10.1016/j.transproceed.2019.01.118.
- 5) Ogawa K, Kaido T, Okajima H, Fujimoto Y, Yoshizawa A, Yagi S, Hori T, Iida T, Takada Y, Uemoto S. Impact of pretreatments on outcomes after living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *JHBPS* (査読あり) 2019; 26:73-81. Doi: doi: 10.1002/jhbp.602
- 6) Marubashi S, Naoaki Ichihara N, Kakeji Y, Miyata H, Taketomi A, Egawa H, Takada Y, Umeshita K, Seto Y, Gotoh M. “ Real-time” risk models of postoperative morbidity and mortality for liver transplants. *Ann Gastroenterol Surg*. (査読あり) 2019; 3: 75-95, DOI: 10.1002/ags3.12217
- 7) Takada Y, Kaido T, Shirabe K, et al (計 37 名、筆頭) Significance of preoperative fluorodeoxyglucose-positron emission tomography in prediction of tumor recurrence after liver transplantation for hepatocellular carcinoma patients: A Japanese multicenter study. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. (査読あり) 2017 24: 49-57. doi: 10.1002/jhbp.412
- 8) Yoshizumi T, Takada Y, Shirabe K, Kaido T, Hidaka M, Honda M, Ito T, Shinoda M, Ohdan H, Kawagishi N, Sugawara Y, Ogura Y, Kasahara M, Kubo S, Taketomi A, Yamashita N, Uemoto S, Yamaue H, Miyazaki M, Takada T, Maehara Y. Impact of human T-cell leukemia virus type 1 on living donor liver transplantation: a multi-center study in Japan. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* (査読あり) 2016; 23: 333-341.
- 9) Watanabe J, Ito E, Hatano M, Tohyama T, Okada Y, Takada Y. Recovery after critical illness polyneuropathy in a patient with orthotopic liver transplantation: A case report. *Transplant Proc*. (査読あり) 2016 Nov;48(9):3207-3209. doi: 10.1016/j.transproceed.2016.09.005.
- 10) Kamei H, Masuda S, Ishigami M, Nakamura T, Fujimoto Y, Takada Y, Hamajima N. Association of interleukin4 gene polymorphisms of recipients and donors with acute rejection following living donor liver transplantation. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. (査

読あり) 2016 Apr;40(2):179-85. doi: 10.1016/j.clinre.2015.06.019.

- 11) Izumi T, Watanabe J, Tohyama T, Takada Y. Impact of psoas muscle index on short-term outcome after living donor liver transplantation. Turk J Gastroenterol (査読あり) 2016; 27: 382-8.

〔学会発表〕(計 17 件)

- 1) Takada Y. Optimal selection criteria for Liver transplantation for HCC patients. Invited speaker. IASGO World Congress 2018, September 9-12, 2018, Moscow (Russia)
- 2) 小川晃平、藤山泰二、渡邊常太、高井昭洋、井上 仁、坂元克考、田村 圭、本庄真彦、山本久斗、高田泰次。当科の抗ドナー抗体陽性肝移植症例における対策、第 3 6 回日本肝移植研究会 2018.5.25-26 東京
- 3) Takada Y. Significance of preoperative FDG-PET in prediction of tumor recurrence after liver transplantation for HCC patients: A Japanese multicenter study 第 3 0 回日本肝胆膵外科学会学術集会 2018.6.7-9 横浜
- 4) 小川晃平、高井昭洋、井上 仁、坂元克考、本庄真彦、宇都宮健、上野義智、松井貴司、高田泰次、当院における原発性胆汁性胆管炎に対する肝移植成績、第 5 4 回日本移植学会総会 2018.10.3-5 東京
- 5) Takada Y. Liver transplantation for HCC: optimal selection criteria. Invited speaker. IASGO World Congress 2017, November 15-17, 2017, Lyon (France)
- 6) 小川晃平、藤山泰二、中村太郎、高井昭洋、井上 仁、坂元克考、田村 圭、徳本良雄、日浅陽一、高田泰次。当院における DAA による肝移植後 HCV 治療成績。第 3 5 回日本肝移植研究会 2017.6.1-2 大阪
- 7) 田村 圭、藤山泰二、坂元克考、高井昭洋、中村太郎、本庄真彦、山本久斗、上野義智、井上仁、小川晃平、高田泰次。脾動脈瘤切除先行後の生体部分肝移植による二段階手術にて治療した巨大脾動脈瘤合併 Wilson 病の 1 例。第 5 3 回日本移植学会総会 2017.9.7-9 旭川
- 8) Takada Y. Liver transplantation for HCC: optimal selection criteria. Invited speaker. Asia-Pacific Digestive Week (APDW) 2016, November 2-5, 2016, Kobe (Japan)
- 9) Tamura K, Tohyama T, Ogawa K, Ito E, Mizumoto T, Inoue H, Nakamura T, Takai A, Takada Y. Living donor liver transplantation in patients with donor-specific anti-human leukocyte antigen antibodies. Transplantation Science Symposium(TSS) Asian Regional Meeting 2016, 8-9 April 2016, Tokyo, Japan
- 10) Ueno Y, Tohyama T, Ito E, Mizumoto T, Inoue H, Nakamura T, Ogawa K, Takai A, Takada Y. Lateral segment graft after the Kasai operation for biliary atresia. Transplantation Science Symposium(TSS) Asian Regional Meeting 2016, 8-9 April 2016, Tokyo, Japan

6 . 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：なし

ローマ字氏名：

所属研究機関名：

部局名：

職名：

研究者番号（8桁）：

(2)研究協力者

研究協力者氏名：小川 晃平、坂元 克孝、田村 圭

ローマ字氏名：Kohei Ogawa, Katsunori Sakamoto, Kei Tamura

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。