

令和元年6月28日現在

機関番号：82610

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K19916

研究課題名(和文)新たな二期的肝切除法：ALPPS/ALPTIPSの肝再生機構の解明と臨床応用

研究課題名(英文)Analysis of liver regeneration mechanism of a novel two-stage hepatectomy;
ALPPS/ALPTIPS

研究代表者

稲垣 冬樹 (INAGAKI, FUYUKI)

国立研究開発法人国立国際医療研究センター・その他部局等・外科医師

研究者番号：70529015

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：肝臓は再生能力の高い臓器であるが、大量肝切除をおこなって残肝容積が過小になると術後に肝不全を来す危険が増すことが知られている。これを回避するべく、近年ALPPS手技が開発されたが急速に肝再生が起こるメカニズムに関しては不明な点が多い。本研究ではラットALPPSモデルを作成、従来の門脈結紮モデルとの比較を通じて、ALPPS手技での肝再生に特徴的な遺伝子群を同定した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

肝腫瘍に対する治療として、最も有効な治療法は手術による切除であり、手術のみが完治を期待できる唯一の方法である。残存肝容積が不十分になることが予想される多発肝腫瘍や巨大肝腫瘍に対しては、術後肝不全を予防するために近年ALPPS手技を先行させた上で切除をおこなっているが、高い合併症率が問題になっている。本研究ではALPPS手技の肝再生メカニズムの一端を明らかにしたが、将来的により安全なALPPS手技を可能にして患者予後の改善へとつながることが期待される。

研究成果の概要(英文)：Liver is known to be an organ with a high ability to regenerate. However, when massive liver resection is performed and the residual liver volume becomes too small, the risk of postoperative liver failure increases. Although ALPPS (Associating Liver Partition and Portal vein ligation for Staged hepatectomy) procedure has recently been developed to avoid postoperative liver failure, there are many unclear points regarding the mechanism of rapid liver regeneration. In this study, we have established a rat ALPPS model and identified genes that are characteristic of liver regeneration in ALPPS procedure through comparison with the conventional portal vein ligation model.

研究分野：肝胆膵外科

キーワード：肝再生 肝切除

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

1. 研究開始当初の背景

肝臓は旺盛な再生能力を持つ臓器であるが、大量の肝切除をおこなって残肝容積が過小になると術後に肝不全を来す危険が増すことが知られている。そこで術後肝不全を予防するために予定残肝量を増大させる方法として、門脈塞栓術(portal vein embolization : PVE)が 1982 年に幕内らによって初めて臨床応用された。1990 年代に入ると急速にわが国で普及して、肝切除の安全性向上に寄与してきた。その一方で残肝容積の増大を待つ間に病勢が進行して切除できなくなる症例が少なからずあるという問題点があった。待機期間中の病勢進行の問題を解決すべく、ALPPS(Associating Liver Partition and Portal vein ligation for Staged hepatectomy)と呼ばれる新たな二期的肝切除法が 2012 年になって行われ始めた。この方法では一期目の手術で門脈結紮と完全肝離断を行い、残肝容積が増大したところで二期的に肝切除を行うが、従来の PVE と比較して残肝の増大速度・増大率が優れており、手術までの待機期間も短いといった利点があった。しかしながら、死亡率が 10%前後と高いうえに胆汁漏・肝不全といった合併症の頻度も高く、安全性については十分な担保が得られていない。急速に肝再生が起こるメカニズムに関しては不明な点が多く、経験的に臨床の場で行なわれているのが現状である。

2. 研究の目的

本研究は、不明な点の多い ALPPS/ALPTIPS の肝再生メカニズムを動物モデルの解析を通じて明らかにして、より安全で効果的な二期的肝切除法の開発へとつなげることを目的とする。

3. 研究の方法

Wistar ラット雄 7 週齢 の門脈 LL 枝ならびに ML 枝を結紮した上で中葉を離断したラット ALPPS モデルを作成した。また対照群として門脈 LL 枝ならびに ML 枝を結紮する門脈結紮モデルを作成して解析をおこなった。術前・術後 1 日目・2 日目・3 日目の各タイムポイントで肝組織ならびに血清をサンプリングして解析をおこなった。

4. 研究成果

術後 3 日目の時点で肝肥大の程度に有意差が認められた。イメージングサイトメトリーによる解析でも ALPPS モデルでは Ki67 陽性細胞が有意に増加していた。その一方で術後肝障害の程度に関しては ALPPS 群と門脈結紮群で有意差は認められなかった。Sham 手術群・ALPPS 群・門脈結紮群の 3 群の網羅的遺伝子解析をおこなった。Gene Ontology 解析と Pathway 解析などをおこない、ALPPS 群・門脈結紮群に共通して発現上昇が認められるパスウェイ 13 個と ALPPS 群でのみ有意に Activation されているパスウェイ 4 個を同定した。なお発現が低下しているパスウェイは、糖新生・脂質合成など代謝に関わるものが多く、肝再生に直接的に関わっていそうなものは認めなかった。ALPPS 群でのみ変化の認められるパスウェイに関しては、現在詳細な解析をおこなっている。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 4 件)

Sakamoto Y, Inagaki F, Omichi K, Ohkura N, Hasegawa K, Kokudo N. Associating Liver Partial Partition and Transileocecal Portal Vein Embolization for Staged Hepatectomy. *Ann Surg* 2016;264(6):e21-e22

Mochida A, Ogata F, Maruoka Y, Nagaya T, Okada R, Inagaki F, Fujimura D, Choyke PL, Kobayashi H. Pitfalls on sample preparation for ex vivo imaging of resected cancer tissue using enzyme activatable fluorescent probes. *Oncotarget* 2018;9(89):36039-36047 DOI: 10.18632/oncotarget.26320

Ogata F, Nagaya T, Maruoka Y, Akhigbe J, Meares A, Lucero MY, Satraitis A, Fujimura D, Okada R, Inagaki F, Choyke PL, Ptaszek M, Kobayashi H. Activatable Near-Infrared Fluorescence Imaging Using PEGylated Bacteriochlorin-Based Chlorin and BODIPY- Dyads as Probes for Detecting Cancer. *Bioconjug Chem* 2019;30(1):169-183 DOI 10.1002/1873-3468.13325.

宮田明典、有田淳一、赤松延久、稲垣冬樹、阪本良弘、長谷川潔. Partial TIPE ALPPS による二期的肝切除 手術 2019;73(6):523-9

[学会発表](計 6 件)

稲垣冬樹、阪本良弘、宮田明典、新川寛二、赤松延久、有田淳一、金子順一、長谷川潔、大倉直樹、國土典宏. ALPPS 手術の原理を応用した安全で効果的な二期的肝切除 ALPTIPS の開発 第 116 回日本外科学会定期学術集会 2016 年 4 月 14-16 日 大阪

阪本良弘、稲垣冬樹、新川寛二、大道清彦、赤松延久、有田淳一、金子順一、長谷川潔、國土典

宏. TIPE と部分的肝離断を組み合わせた新たな二次的肝切除 ALPTIPS の導入 第 28 回日本肝胆膵外科学会・学術集会 2016 年 6 月 2-4 日 大阪

稲垣冬樹、片岡温子、三原史規、黒川敏昭、竹村信行、山田和彦、矢野秀朗、國土典宏. 右下肝静脈を温存することで切除可能となった肝細胞癌の一例 日本消化器外科学会総会 2018 年 7 月 11-13 日 鹿児島

伊藤橋司、稲垣冬樹、三原史規、黒川敏昭、竹村信行、合田良政、清松知充、多田敬一郎、徳原真、山田和彦、國土典宏. 上行結腸癌術後、腹膜播種再発に対して腹膜完全減量手術+腹腔内温熱化学療法を施行後の肝転移再発に対して、開腹肝切除を施行した 1 例 日本臨床外科学会 2018 年 11 月 22-24 日 東京

大道清彦、伊藤大知、清水篤志、戚蟠、西山徹、中川慶之、穂積卓朗、中武真美、稲垣冬樹、太田誠一、山下俊、長谷川潔、國土典宏. ラット肝部分切除術後癒着モデルを用いたアルギン酸(AL)/カルボキシメチルセルロース(CMC)ハイドロゲルによる癒着防止効果の検討 日本外科学会 2018 年 4 月 5-7 日 東京

竹村信行、伊藤橋司、稲垣冬樹、三原史規、黒川敏昭、國土典宏. Vp4 の門脈侵襲を伴う癒着の高度な再々発肝細胞癌に対する 3 回目肝切除の工夫 日本門脈圧亢進症学会 2018 年 9 月 20-21 日 大阪

〔図書〕(計 2 件)

稲垣冬樹、阪本良弘：東京大学医学部肝胆膵外科，人工臓器・移植外科 手術の流儀 分担執筆 「両葉多発大腸癌肝転移に対する ALPTIPS 1st Stage」南江堂 2017 pp90-99

阪本良弘、稲垣冬樹：東京大学医学部肝胆膵外科，人工臓器・移植外科 手術の流儀 分担執筆 「両葉多発大腸癌肝転移に対する ALPTIPS 2nd Stage」南江堂 2017 pp100-106

〔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：
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：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：

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：戸田建夫

ローマ字氏名：Toda Takeo

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。