

令和 3 年 12 月 10 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K10519

研究課題名(和文) 多重ヒット抑制に基づいた脂肪肝過小グラフト機能不全を回避する治療法の確立

研究課題名(英文) Establish of treatment for avoiding the graft failure in liver transplantation with steatotic small for size graft

研究代表者

飯田 拓 (IIDA, TAKU)

京都大学・医学研究科・客員研究員

研究者番号：90437111

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：脂肪肝グラフトは、肝移植におけるグラフト不全の原因である。脂肪肝の程度だけでなく、当該研究では脂肪肝グラフトの成因により移植後の機序と予後について解析した。ラットの肝移植モデルで絶食と高カロリー栄養により短期間で生じた脂肪肝モデル FHA群、非アルコール性脂肪肝(NASH)を反映しているメチオニンとコリン欠乏食(MCDD)により作成した脂肪肝モデル MCD群の2つを比較した。脂肪肝の成因によって移植後の虚血再灌流障害に伴う微小循環障害と酸化ストレスの影響が全く異なり、微小循環の改善作用のあるスタチンは微小循環不全を障害のメインとするFHAによる脂肪肝に対して有効であることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

脂肪肝の成因によって移植後の虚血再灌流障害の病態が異なることが本研究によって明らかとなった。スタチンの血管保護作用から、微小循環障害が中心であるFHAによる脂肪肝グラフトに有効である可能性がある。本研究の学術的意義は成因毎の脂肪肝に対する移植治療戦略の構築が非常に重要であること、またICUでの絶食+高カロリー輸液管理による脳死ドナーの脂肪肝は、レシピエントの予後に大きな影響を与えるという問題点を提示する社会的意義を持つに至った。このことから脳死ドナー候補者は出来る限り絶食などの飢餓状態とならない様に管理を行うことが肝要で、移植肝を受け入れるレシピエントの術後予後改善に寄与する事が判明した。

研究成果の概要(英文)：Steatotic liver grafts cause graft failure in liver transplantation. But so far, only the extent of fatty liver was one of the important information to judge the transplantability. The cause of fatty liver graft in the study, was analyzed for the mechanism and prognosis of each steatotic liver graft after liver transplantation. The cause of fatty liver of the donor, the effect of microcirculation disorders and oxidative stress associated with ischemic reperfusion disorders after transplantation could be shown to be different. The therapeutic effect of statins on fatty liver grafts of FHA has been suggested to be effective depending on the cause of fatty liver.

研究分野：肝移植

キーワード：肝移植 肝再生

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

脂肪肝グラフトを用いた移植は術後の虚血再灌流障害が増悪し、グラフト機能不全の危険因子となる。しかしながら脂肪肝が多様な成因(アルコール性、薬剤性、栄養障害性(飢餓、耐糖能障害、脂質異常症など)を含む複雑な病態であるにも関わらず、臨床における脂肪肝グラフトの移植適応可否は組織学的な脂肪化の程度のみで判断されており、脂肪肝の成因がグラフト機能に与える影響はこれまで未解明されていない。

2. 研究の目的

脂肪肝の成因が移植後のグラフト機能に与える影響を検討した。

3. 研究の方法

実験 1:脂肪肝の作成と比較 (Lewis ラット (オス, 体重 250-350g) 使用)

Fasting and hyperalimantation (FHA) model

2日間絶食の後、高炭水化物・低脂肪食を3日間投与:外傷性脳死患者等に見られる急性栄養障害型脂肪肝

Methionine-Choline deficient diet (MCDD) model

メチオニン・コリン無添加食を2,4,6週間投与:慢性の経過で形成されるNAFLD/NASH型脂肪肝

上記2群間で、組織中世脂肪量、組織像、血液生化学検査(AST, ALT, Albumin 値)、NAFLD activity score を評価し、FHA群と比較可能なMCDDの至適投与週数を決定した。

実験 2:冷保存1時間-移植後のグラフト機能を比較

正常肝, FHA, MCDD各肝グラフトをUW保存液にて1時間冷保存後に移植を行った。

→再灌流後3, 24時間 (RP-3, -24)でのグラフト機能を評価 (n = 5, each)

評価項目

- 血清 AST, ALT 値
- 肝微小循環
- 電子顕微鏡所見 (TEM, SEM)
- mRNA 発現量; RT-PCR (IL-1 β , IL-6, TNF- α , ET-1, eNOS, iNOS, HO-1, Nqo1)

4. 研究成果

実験 1:

FHA群とMCDD4週間投与群の中性脂肪蓄積量を評価すると、FHA:116.7 \pm 10.1mg/g tissue、MCDD:137.2 \pm 18mg/g tissue とほぼ同等の中性脂肪蓄積量を呈していた。

組織学的にはFHA群ではMicro-vesicular主体で、一部Macro-vesicular含むMixed-steatosisを呈し、MCDD4週間投与群ではほぼ純粋なMacro-vesicular steatosisを呈していた。

2群間の血清AST, ALT, Albumin 値、NAFLD activity scoreに差はなく、FHA群とMCDD4週間投与群を同等の脂肪肝グラフトとして問題ないと判断した。

実験 2:

- FHA model 急性栄養障害型脂肪肝

Micro-vesicular steatosis 主体の mixed type steatosis - >60%

6時間冷保存-移植後の2日間生存 0%

肝微小循環, ATP 虚血再灌流障害増悪・グラフト機能不全

- MCDD4wk model NAFLD/NASH 型脂肪肝

ほぼ純粋な Macro-vesicular steatosis - 約 80%

6時間冷保存-移植後の7日間生存 100%

酸化ストレス 虚血再灌流障害抑制・グラフト機能維持

FHA model と MCDD4 週間投与 model という2種類の成因の異なる脂肪肝モデルを作成し、その組織中脂肪量が同等であるにも関わらず、FHA群においてMCDD4週間投与群と比較して有意に移植後のグラフト生存ならびに虚血再灌流障害が悪化することを示した。移植後のグラフト機能評価では、FHA群において肝微小循環と組織ATP量がMCDD4週間投与群と比較して再灌流後急速に低下していた。MCDD4週間投与群では酸化ストレスマーカーの指標であるMDAが術前から術後にかけてFHA群よりも高値であったが、複数の抗酸化酵素が再灌流後急速に増加する事により虚血再灌流障害を抑制し、良好なグラフト機能が比較的良好に保たせていると考えられた。

本研究結果は脂肪肝グラフト移植後の機能が、その成因に強く影響される可能性を示した。すなわち現状では移植に適さないとされる、組織学的に 30%を超える脂肪肝であっても、中には安全に移植可能なグラフトが存在する可能性ことが示唆された。以上の研究は脂肪肝の成因が肝移植後の虚血再灌流障害ならびにグラフト機能に与える影響の解明に貢献し、脂肪肝グラフト移植の臨床応用適応拡大に寄与するところが多い。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 12件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Yao S, Yagi S, Nagao M, Uozumi R, Iida T, Iwamura S, Miyachi Y, Shirai H, Kobayashi A, Okumura S, Hamaguchi Y, Masano Y, Kaido T, Okajima H, Uemoto S.	4. 巻 10
2. 論文標題 Etiologies, risk factors, and outcomes of bacterial cholangitis after living donor liver transplantation.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Eur J Clin Microbiol Infect Dis.	6. 最初と最後の頁 1973-1982
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s10096-018-3333-4.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Yao S, Yagi S, Uozumi R, Iida T, Nagao M, Okamura Y, Anazawa T, Okajima H, Kaido T, Uemoto S.	4. 巻 4
2. 論文標題 A High Portal Venous Pressure Gradient Increases Gut-Related Bacteremia and Consequent Early Mortality After Living Donor Liver Transplantation.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Transplantation.	6. 最初と最後の頁 623-631
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1097/TP.0000000000002047.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Matsuyama T, Ushigome H, Osaka M, Masuda K, Harada S, Nakamura T, Nobori S, Iida T, Yoshimura N.	4. 巻 10
2. 論文標題 Short- and Long-Term Outcomes of Live Donor Renal Allografts From Older and Younger Donors.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Transplant Proc.	6. 最初と最後の頁 3228-3231
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.transproceed.2018.08.046.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Nakamura T, Ushigome H, Watabe K, Imanishi Y, Masuda K, Matsuyama T, Harada S, Koshino K, Iida T, Nobori S, Yoshimura N.	4. 巻 3
2. 論文標題 Graft Immunocomplex Capture Fluorescence Analysis to Detect Donor-Specific Antibodies and HLA Antigen Complexes in the Allograft.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Immunol Invest.	6. 最初と最後の頁 295-304
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1080/08820139	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tada S, Iida T, Anazawa T, Yagi S, Seo S, Masui T, Kaido T, Takaori K, Uemoto S.	4. 巻 10
2. 論文標題 Successful laparoscopic distal pancreatectomy for a large solid pseudopapillary neoplasm: A case report.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Asian J Endosc Surg.	6. 最初と最後の頁 317-320
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ases.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kitajima T, Kaido T, Iida T, Seo S, Taura K, Fujimoto Y, Ogawa K, Hatano E, Okajima H, Uemoto S.	4. 巻 31
2. 論文標題 Short-term outcomes of laparoscopy-assisted hybrid living donor hepatectomy: a comparison with the conventional open procedure.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Surg Endosc	6. 最初と最後の頁 5101-5110
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00464-017-5575-0.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Okumura S, Uemura T, Zhao X, Masano Y, Tsuruyama T, Fujimoto Y, Iida T, Yagi S, Bezinover D, Spiess B, Kaido T, Uemoto S.	4. 巻 23
2. 論文標題 Liver graft preservation using perfluorocarbon improves the outcomes of simulated donation after cardiac death liver transplantation in rats.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Liver Transpl.	6. 最初と最後の頁 1171-1185
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/lt.24806	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Iida T, Masuda K, Matsuyama T, Harada S, Nakamura T, Koshino K, Suzuki T, Nobori S, Ushogome H, Ito T, Sakamoto S, Uryuhara K, Okajima H, Kaihara S, Uemoto S, Yoshimura N.	4. 巻 22
2. 論文標題 Significance of Proper Graft Selection in Adult Living-Donor Liver Transplant Recipients with Preoperative Deteriorated Condition.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Ann Transplant.	6. 最初と最後の頁 541-549.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nakamura T, Iida T, Ushigome H, Osaka M, Masuda K, Matsuyama T, Harada S, Nobori S, Yoshimura N.	4. 巻 22
2. 論文標題 Risk Factors and Management for Biliary Complications Following Adult Living-Donor Liver Transplantation.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Ann Transplant.	6. 最初と最後の頁 671-676
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hori T, Kaido T, Iida T, Yagi S, Uemoto S.	4. 巻 30
2. 論文標題 Comprehensive guide to laparoscope-assisted graft harvesting in live donors for living-donor liver transplantation: perspective of laparoscopic vision.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Ann Gastroenterol.	6. 最初と最後の頁 118-126
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.20524/aog.2016.0088	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Okumura S, Kaido T, Hamaguchi Y, Kobayashi A, Shirai H, Fujimoto Y, Iida T, Yagi S, Taura K, Hatano E, Okajima H, Uemoto S.	4. 巻 24
2. 論文標題 Impact of Skeletal Muscle Mass, Muscle Quality, and Visceral Adiposity on Outcomes Following Resection of Intrahepatic Cholangiocarcinoma.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Ann Surg Oncol.	6. 最初と最後の頁 1037-1045
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1245/s10434-016-5668-3.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yagi S, Kaido T, Iida T, Yoshizawa A, Okajima H, Uemoto S.	4. 巻 47
2. 論文標題 New-onset diabetes mellitus after living-donor liver transplantation: association with graft synthetic function.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Surg Today.	6. 最初と最後の頁 733-742
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00595-016-1444-z.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計10件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 飯田拓、大坂雅史、増田康史、松山剛久、原田俊平、中村緑佐、昇修治、牛込秀隆、吉村了勇
2. 発表標題 当院での脳死肝移植術の治療成績とその課題
3. 学会等名 第73回 日本消化器外科学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 松山剛久、飯田拓、大坂雅史、増田康史、原田俊平、中村緑佐、昇修治、牛込秀隆、吉村了勇
2. 発表標題 右葉グラフトの胆管分岐異常に対して、レシピエント胆嚢管を用いて胆道再建した生体肝移植の2例
3. 学会等名 第73回 日本消化器外科学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 増田康史、飯田拓、大坂雅史、松山剛久、原田俊平、中村緑佐、昇修治、牛込秀隆、吉村了勇
2. 発表標題 生体肝移植を施行した肝肺症候群2例の検討
3. 学会等名 第73回 日本消化器外科学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 原田俊平、飯田拓、大坂雅史、増田康史、松山剛久、中村緑佐、昇修治、牛込秀隆、吉村了勇
2. 発表標題 血液透析及び腹膜透析導入患者に対してTEP法が有用であった鼠径ヘルニアの2症例
3. 学会等名 第73回 日本消化器外科学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 飯田 拓、岩崎純治、原田樹幸、森 彩、長田圭司 高橋有和、松浦正徒、塩田哲也、伊丹 淳、京極高久
2. 発表標題 腹腔鏡下肝切除術を施行した原発不明神経内分泌腫瘍肝転移の1例
3. 学会等名 第31回 日本内視鏡外科学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Taku Iida, Masafumi Osaka, Koji Masuda, Takehisa Matsuyama, Shunpei Harada, Tsukasa Nakamura Shuji Nobori, Hidetaka Ushigome, Norio Yoshimura
2. 発表標題 Significance of proper graft selection on adult living donor liver transplant recipients with preoperative deteriorated condition
3. 学会等名 ESOT (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 飯田 拓、大坂雅史、増田康史、松山剛久、原田俊平、中村緑佐、昇 修治、牛込秀隆、吉村了勇
2. 発表標題 C型肝炎に対する肝移植成績と術後抗ウイルス療法の現況
3. 学会等名 第15回 日本消化器外科学会大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 飯田 拓、大坂雅史、増田康史、松山剛久、原田俊平、中村緑佐、昇 修治、牛込秀隆、吉村了勇
2. 発表標題 血液型不適合肝移植の治療変遷と成績
3. 学会等名 第53回 日本移植学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 飯田 拓、大坂雅史、増田康史、松山剛久 原田俊平、中村緑佐、昇 修治、牛込秀隆、吉村了勇
2. 発表標題 生体肝移植におけるレシピエント術前状態を考慮したグラフト選択の意義
3. 学会等名 第117回 日本外科学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 飯田 拓、大坂雅史、増田康史、松山剛久 原田俊平、中村緑佐、昇 修治、牛込秀隆、吉村了勇
2. 発表標題 成人生体肝移植における右葉グラフト選択の意義の意義
3. 学会等名 第72回日本消化器外科学会総会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担者	八木 真太郎 (Yagi Shintaro) (60447969)	京都大学・医学研究科・講師 (14301)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------