

平成 22 年 6 月 19 日現在

研究種目：若手研究（B）
 研究期間：2007～2009
 課題番号：19790926
 研究課題名（和文） 小児生体肝移植後長期経過症例における移植肝加齢変化の解明
 —テロメア長による検討—
 研究課題名（英文） Difference in the telomere lengths between donor and recipient
 hepatocytes after pediatric living donor liver transplantation

研究代表者
 川野 陽一（KAWANO YOICHI）
 日本医科大学・医学部・助教
 研究者番号：50366671

研究成果の概要（和文）：

小児生体肝移植後のグラフト肝の寿命、加齢速度などを知る目的に組織 Q-FISH 法を用いてグラフト肝の肝細胞テロメア長を測定した。全例でテロメア長の減少はドナーと同等かそれ以上であることが判明した。しかし、完全な免疫抑制剤離脱が可能であった 1 例ではレシピエントがドナーのテロメア長に比し長い傾向にあり ($p = 0.056$)、レシピエント内でのテロメア長延長あるいは短縮の遅延が起こり得る可能性を示唆した。

研究成果の概要（英文）：

We measured the hepatocyte telomere length of the grafted liver using the tissue Q-FISH method to know life expectancy of the grafted liver after pediatric living donor liver transplantation. Our results indicated that telomere length shortening of recipient was accelerated or equivalent compared with that of donor in all cases. A recipient who could obtain a complete cessation of immunosuppression with good liver function, the telomere length was smaller than that of whose donor, but it did not reach significant difference ($p = 0.056$). In this case, the possibility of predominant telomere shortening retardation or telomere length prolongation compared with that in her donor might be expected.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	1,400,000	0	1,400,000
2008 年度	600,000	180,000	780,000
2009 年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
総計	2,900,000	450,000	3,350,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・外科学一般

キーワード：テロメア長測定、グラフト肝、加齢変化、小児生体肝移植術

1. 研究開始当初の背景

小児生体肝移植においては、ドナーとレシピエントとの間に年齢差があり、通常レシピエント内ではより高齢のドナーのグラフトが生着することとなる。この時、グラフト肝の老化速度はドナーとレシピエント内では変化が生じるものと考えられているが、現在、その変化を明らかにした報告はない。一方、ヒト体細胞においてテロメア長は細胞分裂ごとに短縮し、6 kbpまで短縮すると細胞は分裂を停止し、細胞老化を迎えるためテロメア長は老化の指標とされる。また近年、組織切片 FISH 法により、肝生検検体での組織切片にて正確なテロメア長の測定が可能となった。本研究は小児生体肝移植後のグラフト肝において、組織切片 FISH 法によりテロメア長を経時的に測定することによりグラフト肝の老化速度を明らかにし、移植医療に貢献することを目的とする。

2. 研究の目的

レシピエント肝とドナー肝の肝移植後加齢変化の差を明らかにすることを目的として小児肝移植後長期経過症例でレシピエントとドナーから術後同時期に採取した肝生検検体のテロメア長を組織 Q-FISH 法を用いて測定、比較検討を行う。

3. 研究の方法

自治医科大学倫理委員会の承諾を得た後、当科でフォローアップをされている生体肝移植後 5 年以上経過した外来患者中、十分なインフォームドコンセントにより本研究に同意を得られた 12 例からレシピエントとドナーの肝生検を同時期に行った。組織 Q-FISH 法によりそれぞれの肝細胞におけるテロメア長を測定、比較した。

4. 研究成果

肝移植後合併症により比較的術後経過が悪いと考えられる 4 例で有意にレシピエントのテロメア長がドナーよりも短縮していた。その他 8 例では、両者間に有意差を認めなかったが、免疫抑制剤中止し得た症例においてレシピエントのテロメア長がドナーよりも延長している傾向を認めた ($p = 0.056$)。小児生体肝移植後のレシピエントにおけるグラフト肝のテロメア長短縮は、ドナー肝に比べ加速しているか同等であると考えられる。

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 12 件)

- (1) 川野陽一, 水田耕一, 江上 聡, 他. (11 人中 1 番目) 小児生体肝移植後胆管合併症と治療 移植 2010, 64(2) 231-235 査読あり
- (2) 川野陽一, 鈴木英之, 松本智司, 他. (10 人中 1 番目) 上行結腸癌に対する腹腔鏡補助下手術後に発症した腹腔内デスマイド腫瘍の 1 切除例 日消外会誌 2010, 43(1) 95-100 査読あり
- (3) Kawano Y, Mizuta K, Sugawara Y, et al. (13 人中 1 番目) Diagnosis and treatment of pediatric patients with late-onset portal vein stenosis after living donor liver transplantation. Transpl Int. 2009 (in-process) 査読あり
- (4) Kawano Y, Mizuta K, Hishikawa S, et al. (11 人中 1 番目) Rendezvous penetration method using double-balloon endoscopy for complete anastomosis obstruction of hepaticojejunostomy after pediatric living donor liver transplantation. Liver Transpl. 14(3) 385-387 2008 査読あり
- (5) Kawano Y, Mizuta K, Hishikawa S, et al. (15 人中 1 番目) Successful pediatric living donor liver transplantation from carrier to carrier of hereditary butyrylcholinesterase variant. Pediatr Transplant. 11(6):694-697 2007 査読あり
- (6) Kawano Y, Akimaru K, Tani N, et al. (10 人中 1 番目) Successful transjugular balloon catheter dilatation of the hepatic vein stenosis causing hypoalbuminemia after living-related liver transplantation in a pediatric patient Hepato-Gastroenterology 54(78) 1821-1824 2007 査読あり
- (7) 川野陽一, 江上格, 笹島耕二, 他. (10 人中 1 番目) C 型慢性肝炎に対するインターフェロン療法著効 12 年後に発症した破裂肝細胞癌の 1 切除例 肝臓 48(2) 48-56 2007 査読あり

- (8) Kawano Y, Akimaru K, Takubo K, et al. (8人中2番目) Jejunectomy can reduce excessively elevated portal pressure after major hepatectomy in beagle dogs. J Surg Res 130 24-33 2006 査読あり
- (9) 川野陽一, 水田耕一, 菱川修司, 他. (9人中1番目) 小児肝移植後の胆管ドレナージ 胆と膵 26 977-982 2006 査読あり
- (10) 川野陽一, 水田耕一, 菱川修司, 他. (8人中1番目) 小児肝移植後晩期門脈狭窄症の診断と治療 日本門脈圧亢進症学会雑誌 11(4) 256-261 2005 査読あり
- (11) 川野陽一, 田尻孝, 秋丸琥甫, 他. (11人中1番目) 早期胃癌に十二指腸カルチノイドが併存した1切除例 日本医科大学雑誌 71(3) 198-202 2004 査読あり
- (12) Kawano Y, M. Onda, T. Tajiri, (12人中1番目) Treatment of low portal flow in a living related liver transplant recipient by ligation of the splenic vein. Transplantation Proceedings 34 2795-2798 2002 査読あり

[学会発表] (計 22 件)

- (1) 川野陽一 生体部分肝移植を施行した小児劇症肝不全の1例 2002 日本肝移植研究会
- (2) 川野陽一 TIPS施行後のアルコール性肝硬変症に生体部分肝移植を施行した1例 2002 日本消化器外科学会総会
- (3) 川野陽一 生体部分肝移植を施行した小児劇症肝不全の1例 2003 肝移植研究会
- (4) 川野陽一 当科における生体肝移植術後感染症の検討 2003 日本外科学会
- (5) 川野陽一 大量肝切除後の残肝機能に及ぼす小腸切除による門脈血流コントロールの実験的検討 2004 日本外科学会
- (6) 川野陽一 ビーグル犬における大量肝切除モデルでの小腸半量合併切除の残肝に及ぼす影響—組織学的、血流力学的検討— 2004 日本肝胆膵外科関連会議
- (7) 川野陽一 門脈内(Vp3)および下大静脈内腫瘍栓(Vv3)を伴った肝細胞癌に対する手術 2004 日本消化器外科学会総会

- (8) 川野陽一 ビーグル犬における大量肝切除モデルでの門脈圧減少を目的とした小腸半量合併切除の組織学的検討 2004 DDW (日本肝臓学会大会)
- (9) 川野陽一 C型慢性肝炎のインターフェロン療法による持続ウイルス排除(SVR) 12年後に発生した破裂肝細胞癌を切除し得た1例 2005 日本肝胆膵外科関連会議
- (10) 川野陽一 小児肝移植後門脈合併症の診断と治療 2005 日本門脈圧亢進症学会総会
- (11) 川野陽一 小児生体肝移植後の晩期門脈狭窄症 2006 日本外科学会
- (12) 川野陽一 小児肝移植後の胆管合併症に対するDouble-balloon endoscopy(DBE)の使用経験 2006 日本消化器外科学会総会
- (13) 川野陽一 小児肝移植後サイトメガロウイルス感染症の検討 2007 日本外科学会総会
- (14) 川野陽一 移植後の胆管閉塞に対するIVR治療—挟み撃ち穿通法の有用性— 2007 日本消化器外科学会総会
- (15) 川野陽一 小児生体肝移植後の肝静脈狭窄症 2007 日本移植学会総会
- (16) 川野陽一 生体肝移植術を施行し得た新生児発症 OTC 欠損症男児2症例 2008 日本外科学会
- (17) 川野陽一 小児肝移植後の門脈、肝静脈狭窄に対する診断と治療戦略 2008 日本消化器外科学会総会
- (18) 川野陽一 小児生体肝移植後胆管合併症に対する治療戦略 2008 日本移植学会総会
- (19) 川野陽一 小児生体肝移植後長期経過例におけるドナーとレシピエント肝のテロメア長 tissue Q-FISH法を用いた検討 2008 日本病理学会
- (20) 川野陽一 小児生体肝移植後長期経過したドナーとレシピエント間での組織Q-FISH法を用いた肝テロメア長比較(第2報) 2009 日本病理学会
- (21) 川野陽一 当科における生体肝移植後血管IVR治療 2009 日本臨床外科学会
- (22) 川野陽一 小児生体肝移植後長期経過例におけるドナーとレシピエント肝のテロメア長 tissue Q-FISH法を用いた検討 2009

日本肝胆膵外科関連会議

6. 研究組織

(1) 研究代表者

川野 陽一 (KAWANO YOICHI)

日本医科大学・医学部・助教

研究者番号：50366671

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：