

令和 5 年 6 月 25 日現在

機関番号：11401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2022

課題番号：19K09138

研究課題名(和文) 肝機能評価指標としてのインドシアニングリーン停滞率の精度向上に関する研究

研究課題名(英文) Research to improve accuracy of indocyanine green retention rate as a liver function assessment tool

研究代表者

有田 淳一 (Arita, Junichi)

秋田大学・医学系研究科・教授

研究者番号：20463838

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、肝切除術前検査でICG不耐症が疑われる6症例すべてでOATP1B3遺伝子の欠損がホモで存在することが分かった。さらに転移性肝癌切除69例中5例にOATP1B3欠損がヘテロで存在しているが、その5例と他の64例ではICGR15分値に有意差がなかったことからOATP1B3のヘテロ欠損はICGR15分値に影響しないことが明らかになった。さらに術前にGSAシンチグラフィを施行した症例も合わせて切除した背景肝で免疫染色を行い、全例でOATP3の発現があることを確認し、このことからICGR15分値が40%未満ではICG不耐症を疑う症例はいなかったことを確認した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

アジアを中心に、インドシアニンググリーン15分停滞率(ICGR15)が術前肝機能評価に用いられるが、ICGR15分値が実際の肝機能と比較して異常高値を呈するICG不耐症が存在している。本研究はこのICG不耐症ではOATP1B3(SLC01B3)遺伝子の欠損がホモで存在することを示し、逆に同遺伝子のヘテロ欠損ではICGR15分値は異常高値を示さないこと、さらに切除肝に対する免疫染色で肝機能正常患者ではOATP3の発現があることを示した。ICG不耐症のPhenotypeとGenotypeについて詳細なメカニズムが判明したことにより肝切除の術後肝不全を予防する精度を増すことに寄与できる。

研究成果の概要(英文)：The OATP1B3 gene defect was found to be present homologously in all six cases of suspected ICG intolerance in the preoperative liver resection examination. Furthermore, OATP1B3 deletion was seen heterogeneously in five of 69 resected metastatic liver cancer cases, but there was no significant difference in ICGR15-minute values between these five cases and the other 64 cases, indicating that heterozygosity of OATP1B3 does not affect ICGR15-minute values. Furthermore, immunostaining was performed on the resected background liver, including those cases in which preoperative GSA scintigraphy was performed, confirming the presence of OATP3 expression in all cases, thus confirming that ICG intolerance was not suspected in any case with ICGR15 minute values below 40%.

研究分野：消化器外科

キーワード：肝機能評価 ICG不耐症 OATP1B3 ICGR15分停滞率

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

インドシアニングリーン 15 分停滞率(ICGR15)の値が肝機能評価指標として用いられている。一方、ICG の薬物動態に関しては不明な点が多く、近年 ICGR15 分値が異常に高値となる ICG 不耐症の原因として肝の取り込みトランスポーターである OATP1B3 の欠損が報告された。しかし、同遺伝子のヘテロ欠損や機能低下が ICGR15 分値に与える影響は解明されていない。

この ICG 不耐症の原因の一つとして、肝取り込みトランスポーターである OATP1B3(SLCO1B3)の発現が欠損していることが報告されている、さらに、これらの OATP1B3 では intron5 にトランスポゾンを通じてストップコドンが発生する遺伝子変異が報告された(Kagawa T, et al. Hepatology 2017;65:1065-1068)。

2. 研究の目的

本研究では OATP1B3 のヘテロ欠損、機能低下が ICG の薬物動態に与える影響を解明することによる ICGR15 測定値の精度向上と、OATP1B3 以外の肝トランスポーターの異常が ICGR15 分値に与える影響の検討を目的とする。ICG トランスポーター OATP1B3 のホモの発現欠損だけではなく、ヘテロの発現欠損、機能低下・上昇をもたらす遺伝子変異と ICGR15 分値の実測値の関係を明らかにしていくことで、ICGR15 分値をより信頼性のある肝機能評価の指標とすることを第一の目的とする。

また、OATP1B3 以外に ICG のトランスポーターとして報告されている (OATP1B1, OATP2B1, NTCP など) の ICG 停滞率に及ぼす影響の有無を解明することで、ICG 不耐症の診断方法の確立、薬物動態の解明を目指す。

3. 研究の方法

肝細胞癌切除症例で術前検査で ICG 不耐症を疑う症例において、免疫染色で OATP1B3 の発現欠損を確認し、それらの症例において OATP1B3 に前述の遺伝子変異があったことを証明する。さらに ICGR15 高値にもかかわらず、OATP1B3 の発現の低下していない症例に関しては、切除肝組織における OATP1 の免疫染色を行い、ICG 停滞率に影響を与える遺伝子変異を同定する。また、大腸癌肝転移で化学療法を行っておらず ICG が正常範囲の症例と術前に GSA シンチグラフィを実施し正常範囲と考えられた症例を加え、免疫染色により OATP1B3 の遺伝子変異の有無と形態と、解析する。

4. 研究成果

本研究では、肝切除術前に ICGR15 分値が 40%以上であった肝細胞癌切除 10 症例のうち、ICG 不耐症が疑われる 6 症例すべてで OATP1B3 の発現が欠損していることを確認した。

またこれらの症例において、OATP1B3 で前述の遺伝子変異がホモで存在することを証明した。さらに転移性肝癌に対して肝切除を行った 69 例に対して同遺伝子変異の有無を調べた。このうち 5 例の OATP1B3 で前述の遺伝子変異がヘテロで存在していた。

しかし、このヘテロ欠損の 5 例と遺伝子変異のなかった 64 例では ICGR15 分値に有意差がないことが確認された。OATP1B3 のヘテロ欠損は ICGR15 分値に影響しないことが明らかになった。

さらに肝切除術前に GSA シンチグラフィーを施行した ICGR15 分値 40%未満の 39 例（上述の ICGR15 分値が 40%以上であった 10 例に ICGR15 分値 40%未満の症例を追加）に OATP1B3 の発現の有無を調べる免疫染色を行い、全例で OATP3 の発現があることを確認した。ICGR15 分値が 40%未満の症例では ICG 不耐症を疑う症例はいなかったことを確認した。

アジアを中心に、インドシアニングリーン 15 分停滞率 (ICGR15) が術前肝機能評価に用いられるが、ICGR15 分値が実際の肝機能と比較して異常高値を呈する ICG 不耐症が存在している。本研究はこの ICG 不耐症では OATP1B3 (SLC01B3) 遺伝子の欠損がホモで存在することを示し、逆に同遺伝子のヘテロ欠損では ICGR15 分値は異常高値を示さないこと、さらに切除肝に対する免疫染色で肝機能正常患者では OATP3 の発現があることを示した。ICG 不耐症の Phenotype と Genotype について詳細なメカニズムが判明したことにより肝切除の術後肝不全を予防する精度を増すことに寄与できる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

| |
|--|
| 1. 発表者名 谷本芽弘理 |
| 2. 発表標題 Mutation analysis of OATP1B3 in cases with indocyanine green excretory defect |
| 3. 学会等名 第31回日本肝胆膵外科学会学術集会 |
| 4. 発表年 2019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 | 國土 貴嗣 (Kokudo Takashi) (40802921) | 東京大学・医学部附属病院・助教 (12601) | |

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 |
|---------|---------|