

機関番号：12602
 研究種目：基盤研究（C）
 研究期間：2008～2010
 課題番号：20591602
 研究課題名（和文） 肝移植保存液の新規開発
 研究課題名（英文） New preservation solution for liver transplantation
 研究代表者
 工藤 篤（KUDOU ATSUSHI）
 東京医科歯科大学・医学部附属病院・助教
 研究者番号：20376734

研究成果の概要（和文）：

Mrp2 の内在化は、冷保存虚血再灌流障害だけでなく、微小循環障害が完全に回復しても温阻血状態で引き起こされ、ドナー肝臓が macrovesicular steatosis である場合に増悪する。冷保存液を改良することで内在化が起こらず、移植肝の質を上げ、移植片不全の予防できた。

研究成果の概要（英文）：

Mrp2-dependent decreased bile flow in the post-warm ischemic rat liver. Severe Macrovesicular Fatty Liver Decreases PPAR γ -dependent Organic Anion Transports through Mrp2 in Rats. Preservation Solutions Alter Mrp2-Dependent Bile Flow in Cold Ischemic Rat Livers.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	2,600,000	780,000	3,380,000
2009年度	800,000	240,000	1,040,000
2010年度	400,000	120,000	520,000
年度			
年度			
総計	3,800,000	1,140,000	4,940,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・消化器外科学

キーワード：(1) 冷保存虚血再還流障害 (2) 肝移植 (3) 保存液 (4) Mrp2 (5) 内在化
 (6) 微小循環障害 (7) 生体内異物解毒 (8) 脂肪肝

1. 研究開始当初の背景

歴史上、移植成績向上における3大要素とは、保存液の改良、外科医の技術革新、免疫抑制剤の導入であった。

Multidrug resistance protein 2 (Mrp2) の生体内異物解毒機能障害は肝移植で重要な問題であるが、その改善を考えた保存液は存在しない。

2. 研究の目的

移植肝の Mrp2 機能を改善し、生体内異物を胆汁に排泄できる保存液の探求。

3. 研究の方法

冷保存後再還流時における肝移植片の機能評価に最重要な因子を探索しそれを解決するために必要な保存液の組成の検討を行った。

4. 研究成果

移植後の温阻血で類洞血流が完全に回復しても MRP2 の機能が元に戻らず、冷保存、温阻血還流の双方で Mrp2 機能回復の重要性を証明した。すなわち問題は類洞血流の回復より、低酸素障害に依る肝細胞機能であることが示唆されたので、Mrp2 の排泄障害の改善を図るために、Mrp2 排泄性のグリチルリチンを UW 保存液に加えた。この結果、再還流時の Mrp2 の機能は改善した。同様の検討を他の保存液で行ったところ、Kyoto solution と HTK solution ではその肝保存効果を認めなかった。続いて、肝移植で脆弱性の高い Macrovesicular steatosis の冷保存前の Mrp2 機能を解析した。microvesicular 脂肪肝では Mrp2 の internalization が起こっておらず、Macrovesicular では internalization が起きていた。胆汁成分分析もほぼ同様の結論を示唆しており、5Carboxyfluorescein の transport study でも同様の結果を呈した。

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 4 件)

1. Yoshikawa S, Iijima H, Saito M, Tanaka H, Imanishi H, Yoshimoto N, Yoshimoto T, Futatsugi-Yumikura S, Nakanishi K, Tsujimura T, Nishigami T, Kudo A, Arii S, Nishiguchi S. Crucial role of impaired Kupffer cell phagocytosis on the decreased Sonazoid -enhanced echogenicity in a liver of a nonalcoholic steatohepatitis rat model. *Hepatol Res.* 2010 Aug;40(8):823-831.
2. 工藤 篤, 猪狩享, 野口典男, 黒川敏昭, 中村典明, 田中真二, 小池盛雄, 有井滋樹. 肝切除術前評価における従来法の限界と新たな評価法の提唱. *消化器科.* 2008; 47(5): 577-584.
3. Ban D, Kudo A, Sui S, Tanaka S, Nakamura N, Ito K, Suematsu M, Arii S. Decreased Mrp2-dependent bile flow in the post-warm ischemic rat liver. *J Surg Res.* 2009 May 15;153(2):310-316.
4. Sui S, Kudo A, Suematsu M, Tanaka S, Nakamura N, Ito K, Arii S. Preservation Solutions Alter Mrp2-Dependent Bile Flow in Cold Ischemic Rat Livers. *J Surg Res.* 2009 Jan 27
5. 工藤 篤, 有井滋樹 肝疾患における血液生化学検査、肝炎ウィルスマーカー、腫瘍マーカーの見方 2010 肝胆膵 60(4) 603-11

[学会発表] (計 4 件)

1. 工藤篤, 有井滋樹 Mrp2 発現は NASH の重症度を左右する第 46 回日本肝臓学会総会 2010 年 5 月 27 日 山形
2. 工藤篤, 有井滋樹 生体内異物解毒機構は NASH の重症度を決定する第 24 回類洞壁細胞研究会 2010 年 11 月 28 日 福島
3. 工藤篤, 有井滋樹 術後肝不全死を予期する non-invasive marker の検討 JDDW2010 2010 年 10 月 16 日 横浜
4. 工藤篤, 有井滋樹 肝移植後肝機能を保持する病態生理から考える肝臓保存液京都臓器保存セミナー (招待講演) 2011 年 3 月 19 日 京都

〔図書〕（計 件）

〔産業財産権〕

○出願状況（計 件）

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

出願年月日：

国内外の別：

○取得状況（計◇件）

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

取得年月日：

国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

工藤 篤 (KUDO ATSUSHI)

東京医科歯科大学 肝胆膵外科

研究者番号：20376734

(2) 研究分担者

有井滋樹 (ARII SHIGEKI)

研究者番号：70431905