

機関番号：14301

研究種目：若手研究 (B)

研究期間：2008～2010

課題番号：20790282

研究課題名 (和文) 肝移植後のグラフト不全とグラフトの老化、寿命との関連

研究課題名 (英文) The role of allograft aging and senescence in allograft dysfunction after liver transplantation

研究代表者

宮川 文 (MIYAGAWA AYA)

京都大学・医学研究科・講師

研究者番号：90432385

研究成果の概要 (和文)：ヒト生体肝移植後の長期安定群と慢性拒絶群をテロメア短縮、キメリズム、染色体異数性の視点から比較検討した最初の報告である。移植後 10 年後の肝細胞のテロメア短縮率および染色体異数性の増加数、移植後 1 年以内のテロメア短縮率は安定群よりも拒絶群で大きかった。両群において実年齢以上のグラフト肝細胞の老化が進んでいたが、拒絶群でより進んでいた。

研究成果の概要 (英文)：This is the first study to compare stable human liver allografts versus chronically rejected allografts in the long-term after liver transplantation from the viewpoint of genomic instability, specially telomere shortening, chimerism, and aneuploidy. The telomere decline at 10 years post-transplant, the telomere decline rate at the first year after transplantation, and hepatocellular aneuploidy at 10 years post-transplant were seen greater in rejection group than those of stable group, although advanced aneuploidy and telomere shortening for the presumed allograft age was seen in both groups.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	1,400,000	420,000	1,820,000
2009 年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2010 年度	600,000	180,000	780,000
年度			
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：基礎医学・人体病理学

キーワード：移植病理、肝グラフト、老化

1. 研究開始当初の背景

京都大学附属病院では生体肝移植の開始より 20 年近くが経過し、長期生存例の検証が可能になりつつある。長期生存例の蓄積に伴い、免疫抑制剤中止例におけるフォローアップ肝生検において、肝機能が正常にもかかわらず、既知のグラフト不全にあてはまらない組織学的異常を示す例が多数存在することが明らかになってきた。数年の経過で肝硬

変に至る例もある。これらの例の病態は不明であるため、治療法は確立されていない。

2. 研究の目的

これらの長期経過例における原因不明の組織学的異常を示す症例について、その病態・予後を臨床病理学的に明らかにすることを目的とした。さらにこのタイプのグラフト不全は免疫抑制剤投与とは明らかな関連がな

いため、免疫学的な機序というよりは、グラフトそのものの老化・寿命を示しているのではないかという仮説を検証した。組織の老化・寿命を調べる方法として染色体末端に位置する TTAGGG の反復配列であるテロメアの長さを測定する方法がある。個体の老化によりテロメア長は短縮することがリンパ球やその他の組織において多数報告されているが、肝グラフトにおけるテロメア長を経時的に追ひ、グラフトの病態を老化の視点から検討した報告はない。

3. 研究の方法

本研究では生体肝移植後 10 年におけるグラフトの老化の指標として肝細胞のテロメア短縮の経時的変化と異常核型、多倍化の 2 つを検討した。テロメア特異的 fluorescence in situ hybridization (FISH) 法、XY 染色体による FISH 法を用いてグラフトの肝細胞に焦点を当て、経時的なテロメア短縮の程度、XY 染色体にて異常核型を検討した。長期安定群と慢性拒絶群との 2 群 (各 10 例) で検討した。移植時のドナー肝 (正常肝) を起点に、移植後 1 年以内の早期生検、移植後 5 年、10 年の生検にて、経時的にグラフトの肝細胞に焦点を当て、肝細胞核のテロメアシグナルを定量化した。

4. 研究成果

まず対照として約 40 例の正常肝 (ドナー肝) の加齢によるテロメア長の短縮率を算出した。2 群の経時的な解析では両群ともに肝移植後早期にドナー年齢に関係なく、急激なテロメアシグナルの短縮がみられた。両群とも 10 年後のテロメアシグナルは対照例の加齢によるテロメア長の短縮率よりも著明に低下し、慢性拒絶群で低下率がより高かった。さらに XY FISH では、慢性拒絶群では長期安定群よりも有意に老化を示唆する肝細胞核の異数体を示す染色体が増加していた。これらの結果より長期安定群においても、慢性拒絶群よりも低下率は低いものの、グラフトの実年齢以上の老化が進んでいることが示唆された。

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 18 件)

① Murakawa Y, Miyagawa-Hayashino A, et al. Liver transplantation for severe hepatitis in patients with common variable immunodeficiency. *Pediatric Transpl* 2011 in press 査読有

② Miyagawa-Hayashino A, Egawa H, Yoshizawa A, Ueda Y, Ichida T, Ueno Y, Uemoto S, Harada K, Nakanuma Y.

Frequent overlap of active hepatitis in recurrent primary sclerosing cholangitis after living donor liver transplantation related to its rapidly progressive course. *Hum Pathol* Feb 18 2011 査読有

③ Ueda Y, Marusawa H, Kaido T, Ogura Y, Oike F, Mori A, Ogawa K, Yoshizawa A, Hatano E, Miyagawa-Hayashino A, et al.

Effect of maintenance therapy with low-dose peginterferon for recurrent hepatitis C after living donor liver transplantation. *J Viral Hepat* Dec 3 2010 査読有

④ Hori T, Uemoto S, Takada Y, Oike F, Ogura Y, Ogawa K, Miyagawa-Hayashino A, et al.

Does a positive lymphocyte cross-match contraindicate living-donor liver transplantation? *Surgery* 147:840-844, 2010 査読有

⑤ Sakamoto S, Egawa H, Kanazawa H, Shibata T, Miyagawa-Hayashino A, et al.

Hepatic venous outflow obstruction in pediatric living donor liver transplantation using left-sided lobe grafts: Kyoto university experience. *Liver Transpl* 16:1207-1214, 2010 査読有

⑥ Hori T, Egawa H, Miyagawa-Hayashino A, Yorifuji T, Yonekawa Y, Nguyen JH, Uemoto S.

Living-donor Liver Transplantation for

Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis.

World J Surg Dec 2 2010 査読有

⑦ Hori T, Egawa H, Takada Y, Ueda M, Oike F, Ogura Y, Sakamoto S, Kasahara M, Ogawa K, Miyagawa-Hayashino A, et al.

Progressive familial intrahepatic cholestasis: a single-center experience of living-donor liver transplantation during two decades in Japan.

Clin Transplant Dec 16 2010 査読有

⑧ Miyagawa-Hayashino A, Sonobe M, Kubo T, Yoshizawa A, Date H, Manabe T.

Non-specific interstitial pneumonia as a manifestation of graft-versus-host disease following pediatric allogeneic hematopoietic stem cell transplantation
Pathol Int 60:137-142, 2010 査読有

⑨ Miyagawa-Hayashino A, Egawa H, Yorifuji T, Hasegawa M, Haga H, Tsuruyama T, Wen M-C, Sumazaki R, Manabe T, Uemoto S.

Allograft steatohepatitis in progressive familial intrahepatic cholestasis, type 1, after living donor liver transplantation
Liver Transpl 15:610-618, 2009 査読有

⑩ Miyagawa-Hayashino A, Haga H, Egawa H, Hayashino Y, Uemoto S, Manabe T.

Idiopathic post-transplantation hepatitis following living donor liver transplantation, and significance of autoantibody titre for outcome.

Transpl Int 22:303-312, 2009 査読有

⑪ 宮川 文、江川裕人、上本伸二
肝移植後の自己免疫性肝炎の再発と de novo 自己免疫性肝炎

肝胆膵 59:101-107, 2009 査読無

⑫ 宮川 文、江川裕人、上本伸二、真鍋俊明

肝液性拒絶反応の病理所見

移植 43:194-198, 2008 査読無

⑬ 羽賀博典、宮川 文、真鍋俊明

生体肝移植後晩期合併症の病理

病理と臨床 26:40-47, 2008 査読無

[学会発表] (計 9 件)

① 宮川 文、鶴山竜昭、ウラムジャン・アイニ、橋本誠司、羽賀博典

肝移植後長期経過例の肝細胞の老化の検討
第 100 回日本病理学会総会 一般口演
2011.4.30 横浜

② 羽賀博典、鶴山竜昭、宮川 文

肝移植における胆管病変

第 100 回日本病理学会総会 ワークショップ
11 胆管系の病理：最近の展開 2011.4.30
横浜

③ 宮川 文

肝移植後の de novo AIH

第 18 回日本消化器関連学会期間 JDDW 2010
第 14 回日本肝臓学会特別企画 肝臓病理一日コース 招待講演 2010.10.14 横浜

④ 宮川 文 以下 9 人 成人生体肝移植後の慢性拒絶反応発症の背景について

第 28 回日本肝移植研究会 シンポジウム 5
慢性拒絶反応の克服 2010.7.2 広島

⑤ Aini Wulamjiang、宮川 (林野) 文、鶴

山竜昭、真鍋俊明

小児生体肝移植における Quantitative FISH
法を用いた肝細胞テロメア長の評価

第 99 回日本病理学会総会 一般口演

2009.5.3 京都

⑥ 大月聡明、宮川 文、吉澤明彦、岡本晋
弥、上本伸二、真鍋俊明

Down 症候群に伴った乳児肝障害の一例

第 27 回日本肝移植研究会、第 11 回肝移植病
理検討会 2009.7.11 三島

⑦ 宮川 文、黒澤 学、村川泰裕、真鍋俊
明

分類不能型免疫不全症を背景に劇症肝炎に
より肝移植に至った 2 例

第 99 回日本病理学会総会 一般ポスター

2010.4.28 東京

⑧ 宮川 文

肝移植の病理

第 43 回日本病理学会近畿支部学術集会病理
講習会テーマ“肝の炎症性疾患”講演 大阪

2008.12.6

〔図書〕(計 1 件)

①Haga H, Tsuruyama T, Miyagawa-Hayashino

A. Chapter 12. Histopathology in
living-donor liver transplantation.

pp313-330. Tanaka K, Inomata Y, Uemoto S,

Kiuchi T ed. Evolution of living-donor

liver transplantation. Thomson reuters,

Barcelona, Spain 2008

6. 研究組織

(1)研究代表者

宮川 文 (MIYAGAWA AYA)

京都大学・医学研究科・講師

研究者番号：90432385