

令和 6 年 6 月 25 日現在

機関番号：14301

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2023

課題番号：20K17580

研究課題名（和文）心停止肝移植におけるグラフト機能改善を目指した新規臓器保存法の開発

研究課題名（英文）New graft preservation for the improvement of donation after cardiac death liver graft function.

研究代表者

奥村 晋也 (Okumura, Shinya)

京都大学・医学研究科・助教

研究者番号：70830032

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）：心停止後ドナーからの肝移植（心停止肝移植）はドナーの不足を補う新しい肝移植医療として注目されているが、移植肝が長時間の低酸素状態にさらされることによる移植後の肝障害が問題となり、予後不良である。我々は、ラット心停止肝移植モデルを用いて、肝グラフト保存液の酸素化を行うことで、心停止肝グラフトの低酸素状態を改善し、肝移植手術後の成績が向上するかどうか検討した。結果、生化学検査、病理組織学的検査などから、保存液の酸素化を行うことで移植後早期の肝虚血再灌流障害が軽減され、生存率が向上することが示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

心停止後ドナーからの肝移植（心停止肝移植）はドナーの不足を補う新しい肝移植医療として注目されているが、肝臓（グラフト）の虚血時間が長くなることから、移植肝が長時間の低酸素状態にさらされる。臓器保存液の酸素化を行う新規臓器保存法を取り入れることで、心停止肝移植の問題点である肝グラフトの虚血再灌流障害を軽減することができ、将来的に救命できる患者数を増加させることができる。

研究成果の概要（英文）：The outcome of donation after cardiac death (DCD) liver transplantation is worse compared with that of donation after brain death liver transplantation due to the long hypoxic period of donor warm ischemic time. We investigated the impact of improved graft oxygenation on liver ischemia-reperfusion injury (IRI) and survival after DCD liver transplantation. Biochemical and histopathologic analysis showed that liver graft preservation with oxygenation attenuated liver IRI and improved postoperative survival.

研究分野：肝移植

キーワード：臓器保存 心停止肝移植

1. 研究開始当初の背景

心停止後ドナーからの肝移植(心停止肝移植)はドナーの不足を補う新しい肝移植医療として注目されているが、肝臓(グラフト)の虚血時間が長くなることから、移植肝が長時間の低酸素状態にさらされる。そのため、移植後の肝障害(虚血再灌流障害)が強く、グラフトの機能不全や虚血性胆管障害を高率に発症し、通常脳死肝移植に比べて術後成績および予後が不良であり、その改善策が強く望まれている。

2. 研究の目的

本研究では、ラット心停止肝移植モデルを用いて、臓器保存液に酸素化を行い、グラフト肝に十分な酸素化を行うことで、心停止肝グラフト機能の改善を目指す。臓器保存液に高い酸素溶解能と酸素運搬能を備えるパーフルオロカーボン(PFC)を使用し、グラフト肝に効率的な酸素化を行うことで、適切な酸素化の条件を見出し、心停止肝グラフトの機能改善、心停止肝移植の成績改善を目指す。

3. 研究の方法

ラット心停止肝移植モデルを確立する。30分から60分の間で心停止時間を設定した肝移植モデルを作成する。血行再建は顕微鏡下でのマイクロサージェリーの技術を用いて行う。

続いて、効率的な酸素化を行うことのできる、臓器保存モデルの確立を行う。課題は、いかに効率的にグラフト肝を酸素化できるかであり、各種パラメータを調整し、効率的に酸素化を行える実験系の確立を行う。

次に、ラット心停止肝移植モデルを使用し、実際に上記の臓器保存を行った肝グラフトを使用し、レシピエントへの移植実験を行う。対照群として、通常の単純冷保存群を設定し、移植後肝虚血再灌流障害の比較検討を行う。検討項目は、移植後の肝胆道系酵素、血管内皮細胞障害マーカー、脂質酸化ストレスマーカー、各種サイトカイン(Luminex assay)、HE染色および各種免疫染色による肝細胞の壊死・空胞形成・うっ血・アポトーシスの評価、電子顕微鏡による類洞内皮細胞・微小胆管障害の評価、PCRおよびWestern Blotによる肝組織中のアポトーシス関連遺伝子/タンパク、肝再生関連遺伝子/タンパクの発現定量、ミトコンドリア機能の評価としてATP量測定・生存率の比較を行う。

4. 研究成果

まず、マイクロサージェリーを用いた安定したラット心停止肝移植モデルを確立した。

心停止時間を30分から60分の間で段階的に設定した心停止肝グラフトを使用した。レシピエントラットに実際に心停止肝グラフトを移植し、移植後の虚血再灌流傷害の程度について評価を行った。臓器保存液の酸素化を行った群と、通常の単純冷保存群での比較検討を行った。移植後の肝逸脱酵素、胆道系酵素、血管内皮障害マーカー、脂質酸化ストレスマーカーは、酸素化群において虚血再灌流傷害の軽減が認められた。血漿中のサイトカインアッセイ、HE染色による傷害のスコアリング、TUNEL免疫染色によるアポトーシスのスコアリングでも、酸素化群で虚血再灌流傷害の軽減が認められた。ATPアッセイでは、酸素化群で改善を認めた。また、生存率は、酸素化群で良好な成績であった。以上より、グラフト機能の改善を確認した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 6件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Hirata Masaaki, Yagi Shintaro, Ito Takashi, Masano Yuki, Okumura Shinya, Yao Siyuan, Miyachi Yosuke, Aoki Hikaru, Katano Kaoru, Hatano Etsuro	4. 巻 -
2. 論文標題 Stepwise approach for acquisition of microsurgical skills through rat orthotopic liver transplantation experiments	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 European Surgical Research	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1159/000528092	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 Shinya, Yagi Shintaro, Hamaguchi Yuhei, Yoshioka Yuji, Yao Siyuan, Kamo Naoko, Taura Kojiro, Kaido Toshimi, Uemoto Shinji	4. 巻 105
2. 論文標題 Pretransplant Body Composition Abnormality Has a Negative Impact Especially on Living Donor Liver Transplantation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Transplantation	6. 最初と最後の頁 e37 ~ e38
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1097/TP.0000000000003562	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 奥村晋也、伊藤孝司、小川絵里、波多野悦朗	4. 巻 77
2. 論文標題 肝動脈塞栓症（HAT）	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 臨床外科	6. 最初と最後の頁 268-275
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 無
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 Miyachi Yosuke, Yagi Shintaro, Hirata Masaaki, Iwamura Sena, Yao Siyuan, Shirai Hisaya, Okumura Shinya, Iida Taku, Ito Takashi, Uozumi Ryuji, Kaido Toshimi, Uemoto Shinji	4. 巻 26
2. 論文標題 Etiology of Liver Steatosis Influences the Severity of Ischemia/Reperfusion Injury and Survival After Liver Transplantation in Rats	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Liver Transplantation	6. 最初と最後の頁 1504 ~ 1515
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/lt.25814	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 Hamaguchi Yuhei, Kaido Toshimi, Okumura Shinya, Kobayashi Atsushi, Shirai Hisaya, Yao Siyuan, Yagi Shintaro, Kamo Naoko, Uemoto Shinji	4. 巻 39
2. 論文標題 Including body composition in MELD scores improves mortality prediction among patients awaiting liver transplantation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clinical Nutrition	6. 最初と最後の頁 1885 ~ 1892
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.clnu.2019.08.012	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 Tanaka Kosuke, Ogiso Satoshi, Yoh Tomoaki, Abdelhafez Ahmed Hussein, Masano Yuki, Okumura Shinya, Kageyama Shoichi, Ito Takashi, Hata Koichiro, Hatano Etsuro	4. 巻 8
2. 論文標題 Impact of thoracic shape on the surgical outcomes of laparoscopic assisted living donor hepatectomy	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Annals of Gastroenterological Surgery	6. 最初と最後の頁 490 ~ 497
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ags3.12755	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 Aoki Hikaru, Ito Takashi, Hirata Masaaki, Kadohisa Masashi, Yamamoto Miki, Uebayashi Elena Yukie, Shirai Hisaya, Okumura Shinya, Masano Yuki, Ogawa Eri, Okamoto Tatsuya, Okajima Hideaki, Hatano Etsuro	4. 巻 9
2. 論文標題 Effects of Adding Congested Segment IV to the Left Lateral Graft on Short-term Outcomes in Pediatric Living-donor Liver-transplant Recipients	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Transplantation Direct	6. 最初と最後の頁 e1551 ~ e1551
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/TXD.0000000000001551	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 奥村 晋也、伊藤 孝司、小木曾 聡、穴澤 貴行、秦 浩一郎、波多野 悦朗	4. 巻 77
2. 論文標題 特集 肝移植手術を再考する 肝移植医療における周術期管理と免疫抑制update	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 手術	6. 最初と最後の頁 19 ~ 26
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18888/op.0000003113	査読の有無 無
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 伊藤 孝司、奥村 晋也、政野 裕紀、影山 詔一、秦 浩一郎、波多野 悦朗	4. 巻 76
2. 論文標題 特集 肝胆膵外科手術における術前・術後ドレナージ 肝移植における腹腔ドレーンの意義と効果	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 手術	6. 最初と最後の頁 259 ~ 265
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18888/op.0000002654	査読の有無 無
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 奥村晋也	4. 巻 85
2. 論文標題 【ウイルス肝炎Annual Update】外科的治療 ウイルス性肝硬変と肝移植	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 肝胆膵	6. 最初と最後の頁 113 ~ 119
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 無
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 伊藤 孝司、政野 裕紀、奥村 晋也、白井 久也、福光 剣、波多野 悦朗	4. 巻 77
2. 論文標題 特集 イラストで見る消化器癌手術アトラス 肝胆膵 5 悪性腫瘍に対する生体肝移植術	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 手術	6. 最初と最後の頁 909 ~ 917
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18888/op.0000003346	査読の有無 無
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 伊藤孝司、奥村晋也、政野裕紀、小木曾聡、石井隆道、波多野悦朗	4. 巻 9
2. 論文標題 肝細胞癌再発治療後に対する肝移植	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 肝臓クリニカルアップデート	6. 最初と最後の頁 134 ~ 139
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 無
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17件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 奥村晋也
2. 発表標題 Strategies for safe and effective liver transplantation
3. 学会等名 日本外科学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 奥村晋也
2. 発表標題 自己免疫性疾患に対する肝移植の現状と長期予後
3. 学会等名 日本消化器病学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 奥村晋也
2. 発表標題 マージナルドナーからの脳死肝移植：移植成績と今後の課題
3. 学会等名 日本肝移植学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Shinya Okumura
2. 発表標題 Hybrid approach in living donor hepatectomy
3. 学会等名 日本肝胆膵外科学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 奥村晋也
2. 発表標題 Perioperative management and ERAS in liver transplantation: Our multidisciplinary approach
3. 学会等名 日本消化器外科学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 奥村晋也
2. 発表標題 肝移植におけるNightmare cases
3. 学会等名 日本移植学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Shinya Okumura
2. 発表標題 Liver transplantation for HCC: a single center experience
3. 学会等名 JDDW
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Shinya Okumura
2. 発表標題 SFSS Grade C: Real-World Data from iLDLT Group Vanguard Multi-Center Study
3. 学会等名 iLDLT (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 奥村晋也
2. 発表標題 肝移植周術期の感染症対策
3. 学会等名 日本外科感染症学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Shinya Okumura
2. 発表標題 Hybrid approach in living donor hepatectomy: Safe and secure method in the era of minimally invasive surgery
3. 学会等名 ILTS (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 奥村晋也
2. 発表標題 分肝移植の成績と課題：全肝移植との比較から
3. 学会等名 日本肝移植学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Shinya Okumura
2. 発表標題 Hybrid approach in living donor hepatectomy
3. 学会等名 日本肝胆膵外科学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 奥村晋也
2. 発表標題 HBP surgery with liver transplantation technique
3. 学会等名 日本消化器外科学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 奥村晋也
2. 発表標題 肝臓に対する肝移植～Japan Criteria導入後の現状と課題～
3. 学会等名 日本移植学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 奥村晋也
2. 発表標題 肝移植における周術期感染症対策
3. 学会等名 日本外科感染症学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 奥村晋也
2. 発表標題 外側区域グラフト採取術：開腹手術での現状と完全腹腔鏡下手術導入への課題
3. 学会等名 日本肝臓内視鏡外科研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 奥村晋也
2. 発表標題 ハイブリッドアプローチによる肝移植ドナー肝切除 ～現状と Pure Lapドナー肝切除導入に向けた課題
3. 学会等名 日本内視鏡外科学会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 伊達洋至、波多野悦朗、小林恭	4. 発行年 2023年
2. 出版社 南江堂	5. 総ページ数 328
3. 書名 京大式 肝・腎・肺移植マニュアル	

〔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

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