

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 5 月 28 日現在

機関番号：14301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2010～2011

課題番号：22791248

研究課題名（和文）肝移植におけるスタチン系薬剤のグラフト機能保護効果に関する研究

研究課題名（英文）Effect of hepatic functional reserve of statin in liver transplantation.

研究代表者

飯田 拓 (IIDA TAKU)

京都大学・医学研究科・非常勤講師

研究者番号：90437111

研究成果の概要（和文）：

スタチン投与により肝移植後早期の虚血再還流障害や肝線維化が軽減される可能性が示唆された。ただしスタチン単剤では移植後の拒絶を軽減する効果に乏しく、十分な免疫抑制作用を呈しなかった。スタチンの至適投与量に関して検討の余地あり、今後モデルの改良を行いながらさらに作用機序の解明を継続する必要がある。

研究成果の概要（英文）：

This study demonstrated that statin might have the reductive effect of reperfusion injury and liver fibrosis in the early phase after liver transplantation potentially. However statin didn't have enough effects of immunosuppression after liver transplantation.

There was room in optimal dosage of statin and the modification of rat model.

It must be necessary to continue the evaluation of mechanism of statin in liver transplantation.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	1,900,000	570,000	2,470,000
2011 年度	1,200,000	360,000	1,560,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,100,000	930,000	4,030,000

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：肝移植、グラフト機能、肝再生、免疫抑制作用、肝線維化

1. 研究開始当初の背景

肝移植後の急激な門脈血行動態変化(門脈血流の増大や門脈圧の亢進)に伴う類洞内皮障害や肝細胞障害は肝予備力が少ない過小グラフト移植時には特に問題であり、そこに拒絶反応が加わった場合、容易にグラフト機能不全に陥る事が想定される。

2. 研究の目的

高脂血症治療薬として汎用されているスタチン系薬剤(HMG-CoA 還元酵素阻害薬)が持つ多面的効果(pleiotropic effect)、特に血管内皮機能改善作用と免疫抑制機能に着目し、より簡便で非侵襲的な方法での移植後の類洞内皮障害軽減と門脈圧制御、拒絶反応の制御

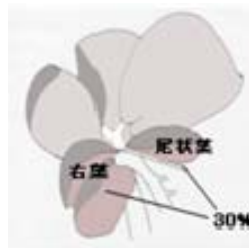
が可能となると考えられ、術後グラフト機能保持に与える影響を解明した。

3. 研究の方法

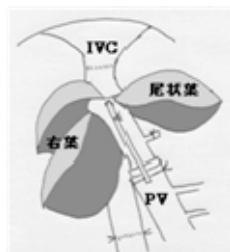
【実験モデル】

実験動物：レシピエント；雄 Lewis rat、ドナー；雄 Dark Agouti rat (共に体重約 250-300 g)
全身麻酔下にドナー手術では 70% 肝切除 (左 3 区域切除；外側区域+内側区域+前区域切除) を施行し、30% の残肝をグラフトとするべく総胆管、肝動脈、門脈本幹を切離後、下大静脈を肝の上下で切離し門脈からリングル液で灌流し、全肝摘出後のレシピエントに移植してモデルを作成する。肝移植の手順は Kamada らの方法 (*Transplantation*. 1980. 30(1):43-8.) に準ずる。

ドナー手術



レシピエント手術



術前処置としてレシピエントとなるラット

に術前 1 週間前より atorvastatin 混餌食を投与し、上記手術を試行する。さらに術後も atorvastatin 混餌食の投与を継続する。

A 群：コントロール群(通常餌)

B 群：低用量群(atorvastatin 0.5mg/kg/day 混餌)に部分肝移植(全肝の 30%)を施行。

C 群：高用量群(atorvastatin 2.5mg/kg/day 混餌)に部分肝移植(全肝の 30%)を施行。

上記 3 群間における周術期肝機能検査、組織学的所見、生存率などを比較検討した。

4. 研究成果

(1) スタチン投与群(B+C 群)と非投与群(A 群)の比較

血清 AST 値：術後 1 日目 スタチン投与群 平均 589 IU、非投与群 913 IU、術後 3 日目 スタチン投与群 平均 153 IU、非投与群 367 IU とスタチン投与群で有意に AST 値は低値を呈した。

血清ヒアルロン酸値：術後 7 日目 スタチン投与群 平均 913 ng/ml、非投与群 1420 ng/ml とスタチン投与群で低値である傾向が認められた。

ただし血清 T-Bil 値は両群間で有意差は認められなかった。

(2) スタチン投与群の比較

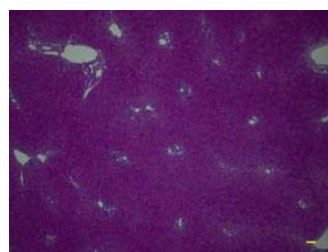
肝機能検査の各種パラメータにおいて、B 群と C 群の両群間に有意差は認められなかった。

(3) 組織学的検討

術後 3 日目の組織学的所見ではスタチン投与群で炎症細胞浸潤が少ない傾向を認めるものの、全例術後 7 日目以降に強い拒絶反応と思われる所見を呈しており、スタチン投与による拒絶反応の抑制効果に乏しい結果であった。



A 群:3 日目



C 群:3 日目

【結語】スタチン投与により肝移植後早期の虚血再還流障害や肝線維化が軽減される可能性が示唆された。ただしスタチン単剤では移植後の拒絶を軽減する効果に乏しく、十分な免疫抑制作用を呈しなかった。スタチンの至適投与量に関して検討の余地あり、今後モデルの改良を行いながらさらに機序の解明を継続する必要がある。

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 7 件)

- ① Iida T, Kaido T, Yoshizawa A, Yagi S, et al. A rare variation of the biliary tree of relevance to live liver donation. *Am J Transplant*. 2011 査読有、11(4) 869-70 doi:10.1111/j.1600-6143.2011.03457.x.
- ② Iida T, Sawada N, Takahashi M, Zendejas I, Kayler L, Magliocca J, et al. Successful treatment of invasive mucormycosis in a liver transplant patient by arm amputation. *Transplant Proc*. 査読有、2010 42(7):2794-6. doi:該当なし
- ③ Iida T, Ogura Y, Oike F, Hatano E, Kaido T, Egawa H, et al. Surgery-Related Morbidity in Living Donors for Liver Transplantation. *Transplantation*. 2010 査読有、27;89(10):1276-82. doi:該当なし
- ④ Iida T, Kaido T, Mori A, Nagata H, Hata K, Koizumi M, et al. The rare insertion of b4 with trifurcated portal vein in live donor. *Transplantation*. 2010 査読有、89(9):1163-4. doi:該当なし
- ⑤ Iida T, Ogura Y, Doi H, Yagi S, Kanazawa H, Imai H, et al. Successful treatment of pulmonary hypertension secondary to congenital extrahepatic portocaval shunts (Abernethy type 2) by living donor liver transplantation after surgical shunt ligation. *Transpl Int*. 2010 査読有、23(1):105-9. doi:該当なし
- ⑥ Iida T, Kaido T, Yagi S, Yoshizawa A, Hata K, Mizumoto M, Mori A, Ogura Y, Oike F, Uemoto S Posttransplant bacteremia in adult living donor liver transplant recipients. *Liver Transpl*. 2010 査読有、16(12):1379-85. doi:10.1002/lt.22165.
- ⑦ Iida T, Ogura Y, Oike F, Hatano E, Kaido T, Egawa H, Takada Y, Uemoto S. The rare insertion of b4 with trifurcated portal vein in live donor. *Transplantation*. 2010 査読有、27;89(10):1276-82. doi:該当なし

[学会発表] (計 5 件)

- ① 飯田拓：血清プロカルシトニン測定による肝移植周術期感染症の評価 第 47 回日本移植学会総会 2011/10/4、仙台
- ② 飯田拓：術前門脈血栓症を有した成人肝移植症例の長期成績 第 66 回日本消化器外科学会総会 2011/7/13、名古屋
- ③ Iida T: Outcome of adult liver transplant recipients with preoperative portal vein thrombosis The 2011 Joint International Congress of ILTS, ELITA & LICAGE, 2011/6/22, Valencia, Spain
- ④ 飯田拓：術前ドレナージを要した大量胸腹水合併肝移植レシピエント症例の検討 第 23 回日本肝胆膵外科学会 2011/6/8、東京
- ⑤ 飯田拓：肝移植周術期における血清プロカルシトニン測定の意義 第 111 回日本外科学会 2011/5/2、紙面開催

6. 研究組織

(1) 研究代表者

飯田 拓 (IIDA TAKU)

京都大学・医学研究科・非常勤講師

研究者番号：90437111