

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 4 月 19 日現在

機関番号：14301

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2010～2011

課題番号：22890094

研究課題名（和文）一酸化窒素を用いた過少グラフト肝移植に対する新しい治療戦略

研究課題名（英文）A novel organ preservation technique for small-for-size graft in liver transplantation: Venous Systemic Nitric Oxide with Oxygen Gaseous Persufflation.

研究代表者

八木 真太郎 (YAGI SHINTARO)

京都大学・医学研究科・助教

研究者番号：60447969

研究成果の概要（和文）：ラットを用いた肝移植実験において、一酸化窒素(Nitric oxide: NO ガス)を使用した臓器保存は移植後の過少グラフトの微小循環、viability を向上させ、虚血再灌流障害を抑制し、ミトコンドリア機能、毛細胆管の形態を良好に保たせることができた。

研究成果の概要（英文）：A nitric oxide (NO) with oxygen gaseous persufflation is a novel and safe preservation method for small-for-size graft liver transplantation, not only alleviating graft injury via anti-inflammatory conditions, but also improving microcirculation and bile duct damage.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
平成 22 年度	1,230,000	369,000	1,599,000
平成 23 年度	1,130,000	339,000	1,469,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,360,000	708,000	3,068,000

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：過少グラフト、一酸化窒素、生体肝移植、門脈血流、臓器保存、酸素

1. 研究開始当初の背景

(1) 現在の肝移植医療においては慢性的なドナー不足のため、いわゆる過少グラフト (small-for-size graft: SFSG) の移植が、ドナー不足を解消する手段として期待されている。

(2) 従来から移植肝に対して、冷保存時に肝静脈から逆行性に酸素を投与しながら保存する方法：Venous Systemic Oxygen Persufflation (VSOP) が移植肝の viability (臓器機能が保たれている状態) を改善する事が動物・臨床研究で確認されている。

(3) 一方で肺高血圧の治療や、心臓並びに肺

移植において虚血再灌流障害の軽減を目的とした一酸化窒素(nitric oxide: NO)ガス投与の有用性が報告されている。

2. 研究の目的

過少グラフトに対して冷保存時間の間に、酸素+一酸化窒素ガス(NO)を投与することにより、移植後の虚血再灌流障害を軽減することができないかを検討した。

3. 研究の方法

ラット(Lewis から Lewis)を用いた標準肝容積に対して 30%の SFSG 肝移植モデルを作成。3 時間の冷保存方法により 3 群(各々 n=20)を

作成。

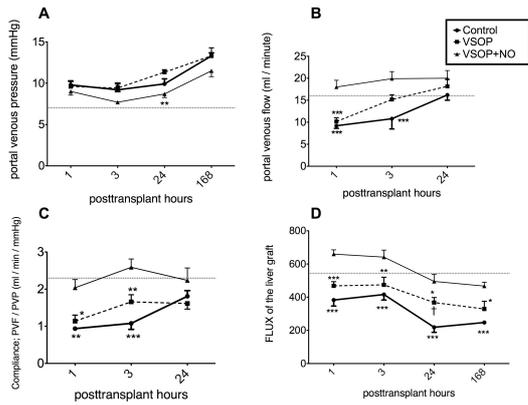
- (1) Control 群: HTK 液中に単純冷保存。
- (2) VSOP 群: Venous systemic oxygen persufflation: 酸素を肝静脈から逆行性に投与しながら冷保存。
- (3) VSOP+NO 群: NO ガスと酸素投与。

門脈還流 1, 3, 24, 168 時間後に犠牲死時に (各々n=5)、次の指標により肝グラフトの viability を検討。□門脈圧 □門脈血流 □AST, ALT, LDH □微小循環 □e-NOS, i-NOS 発現 □電子顕微鏡(EM)による微小構造

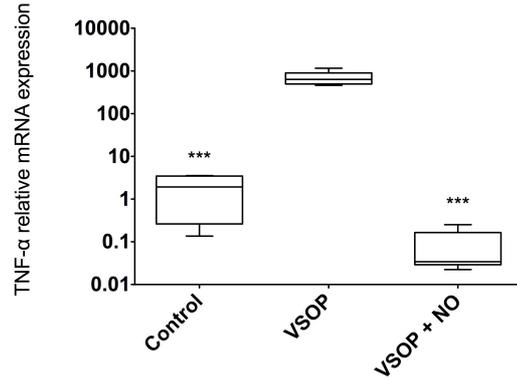
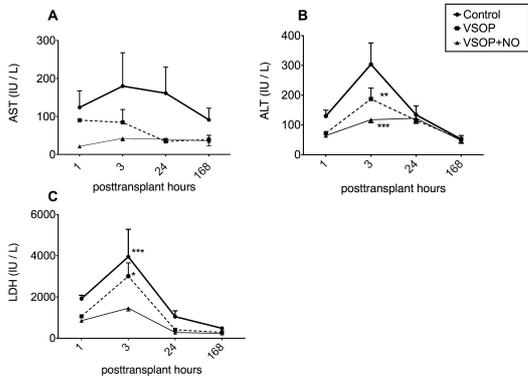
4. 研究成果

(mean±SEM: Control 群/V SOP 群/V SOP+NO 群).

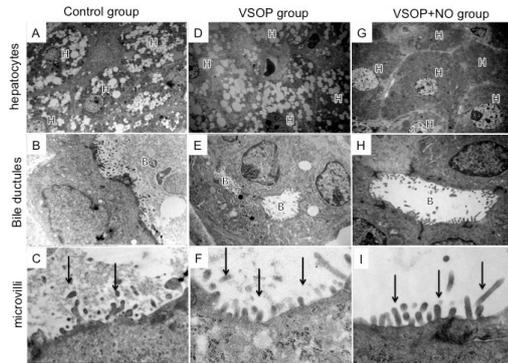
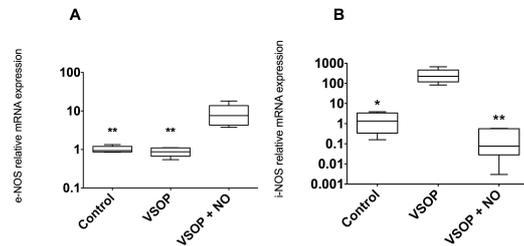
VSOP+NO 群は、移植後□門脈圧が最も低く (p<0.0001)、 □門脈血流は最も多く (p<0.0001)、レーザードプラーを用いた微小循環測定では最も微小循環が良好 (p<0.0001)であった。



□肝逸脱酵素の AST(p=0.0015), ALT(p=0.0021: 303±72/187±37/118±9.6IU/L:3h), LDH(p=0.0020)は最も低値を呈した。



1 時間後の □TNFα は最も低値で (p<0.0001: 1.8±0.9/701±105/0.08±0.04 relative RNA expression)、 □e-NOS mRNA 発現は最も強く (p=0.0011: 1.0±0.09/0.87±0.09/8.9±2.3 relative RNA expression)、 i-NOS mRNA の発現は最も弱く (p=0.004: 1.7±0.8/287±87/0.2±0.1 relative RNA expression)、 □電子顕微鏡でミトコンドリアの腫脹、毛細胆管の微絨毛損傷が最も少なかった。



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 9 件)

- ① Srinivasan K, Yagi S (5 人略 2 番目) Impact of venous systemic oxygen persufflation supplemented with nitric oxide gas on cold stored warm ischaemia-damaged experimental liver grafts. *Liver Transpl*, 査読あり, 18 巻, 2012, pp.219-225, 10.1002/lt.22442
- ② Mori A, Yagi S (8 人略 6 番目) Standard of hepatic vein reconstruction with patch plasty using native portal vein in adult living donor liver transplantation. *Liver Transpl*, 査読あり, 17 巻, 2012, In press, 10.1002/lt.23387
- ③ Kaido T, Yagi S (5 人略 6 番目) Effects of Post-transplant Enteral Nutrition with an Immunomodulating Diet Containing Hydrolyzed Whey Peptide after Liver Transplantation. *World J Surg*. 査読あり, 2012, In press, 10.1007/s00268-012-1529-9
- ④ Kaido T, Yagi S (6 人略 7 番目) Living donor liver transplantation for recurrent hepatocellular carcinoma after liver resection. *Surgery*, 査読あり, 151 巻, 2012, pp.55-60, 10.1016/j.surg.2011.06.032
- ⑤ Kaido T, Yagi S (6 人略 7 番目) Lower limit of the graft-to-recipient weight ratio can be safely reduced to 0.6% in adult-to-adult living donor liver transplantation in combination with portal pressure control. *Transplant Proc*. 査読あり, 43 巻, 2011, pp. 2391-93, 10.1016/j.transproceed.2011.05.037 10.1016/j.transproceed.2011.05.037
- ⑥ Klemmer I, Yagi S, Gressner OA. Oral application of 1,7-dimethylxanthine (paraxanthine) attenuates the formation of experimental cholestatic liver fibrosis. *Hepatol Res.*, 査読あり, 41 巻, 2011, pp. 1094-1109, 10.1111/j.1872-034X.2011.00856.x
- ⑦ Yagi S, Doorschodt B. M, Afify M, Uemoto S, Tolba R. Improved preservation and microcirculation with POLYSOL after partial liver transplantation. *Journal of surgical research*. 査読あり, 167 巻, 2011, pp. e375-383 10.1016/j.jss.2010.12.040
- ⑧ Iida T, Yagi S (7 人略、3 番目) Posttransplant bacteremia in adult living donor liver transplant recipients. *Liver Transpl*. 査読あり, 2011, pp.1379-85 10.1002/lt.22165
- ⑨ Hori T, Yagi S (31 人中 6 番目) Comprehensive and innovative techniques for liver transplantation in rats: a surgical guide. *World J Gastroenterol*. 査読あり, 2010, pp.3120-32, 10.3748/wjg.v16.i25.3120.

[学会発表] (計 14 件)

- ① 八木真太郎. 肝移植術前感染症合併例に対する至適移植時期の検討. JDDW 2011(第9回消化器外科大会). 2011.10.23. 福岡国際センター他 (福岡県)
- ② 八木真太郎. 肝移植術前感染症合併例の解析と至適移植時期の検討. 第66回日本消化器外科総会. 2011.7.13 名古屋国際会議場 (愛知県)
- ③ Yagi S. A novel organ preservation technique for small-for-size grafts in liver transplantation: Venous Systemic Oxygen Persufflation.(VSOP) + Nitric Oxide Gas. 2011 International Liver Transplant Society. 2011. 6. 24, (ヴァレンシア)スペイン
- ④ 八木真太郎. 心停止ドナー肝移植に対する酸素を用いた臓器保存 VSOP の効果—ドナープール拡大を目指して. 第23回肝胆膵外科学会. 2011.6.8. 京王プラザホテル (東京都)
- ⑤ Yagi S. A novel organ preservation technique for small-for-size grafts in liver transplantation: Venous Systemic Oxygen Persufflation.(VSOP) + Nitric Oxide. 46th European Society Surgical Research. 2011. 5. 27, (アーヘン)ドイツ
- ⑥ 八木真太郎. 生体肝移植ドナーにおける門脈分岐様式が胆管合併症に及ぼす影響について—胆管分岐形態の検討から. 第111回日本外科学会, 2011.5.26. 紙上開催。
- ⑦ 八木真太郎. oxygen free radical が肝 small-for-size graft に対する影響について. 第46回日本移植学会総会 2010.10.20 (みやこめっせ)京都府
- ⑧ Yagi S. Improved preservation and microcirculation with POLYSOL after small-for-size liver transplantation in rats. 8th Japan-Korea Transplantation Forum. 2010.10.20 (みやこめっせ)京都府
- ⑨ 八木真太郎. ラット small-for-size graft 肝移植モデルにおける新しい臓器保存液 POLYSOL の影響—虚血再灌流障害並びに肝再生の観点から. JDDW2010(第8回日本消化器外科学会大会), 2010. 10.16. (みなとみらい横浜) 神奈川県
- ⑩ 八木真太郎. 門脈圧制御による過少グラフト肝移植治療戦略—グラフト重量の限界へ. 第17回日本門脈圧亢進症学会. 2010.9.9. (富山国際会議場) 富山県

- ⑪ Yagi S. Impact of Oxygen Free Radicals on Liver Graft Microcirculation and Function after Partial Liver Transplantation in Rats. 2010 International Liver Transplant Society. 2010.6.16. (香港) 中華人民共和国
- ⑫ Yagi S. Impact of N-acetyl cysteine on liver graft microcirculation and function after partial liver transplantation in rats. 45th European Society for Surgical Research Congress. 2010.6.12, (ジュネーブ)スイス
- ⑬ Kadaba P. Impact of nitric oxide gaseous persufflation during cold storage on the liver grafts from NHBD in rats. 45th European Society for Surgical Research Congress. 2010.6.12, (ジュネーブ)スイス
- ⑭ Yagi S. Improved preservation and microcirculation with POLYSOL after small-for-size liver transplantation in rats. American Transplant Congress 2010. 2010.5.2. (サンディエゴ) アメリカ合衆国

6. 研究組織

(1)研究代表者

八木 真太郎 (YAGI SHINTARO)

京都大学・医学研究科・助教

研究者番号：60447969