

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 8 日現在

機関番号：16301

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24591882

研究課題名(和文)心停止ドナー肝移植の実施に向けた前臨床研究

研究課題名(英文)Translational research for deceased donor liver transplantation

研究代表者

高田 泰次(Takada, Yasutsugu)

愛媛大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：10272197

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：肝移植医療における心停止後ドナー(DCD)からの肝移植には、移植後早期のグラフト機能不全と胆管狭窄などの胆管合併症の問題がある。本研究は本邦でのDCD肝移植の臨床応用を目指すため、トランスレーショナル・リサーチとしてブタを用いた大動物肝移植実験を行い上記問題について検討した。成果としてブタDCD肝移植モデルを確立し、薬剤によるグラフト保護法の可能性を示した。

研究成果の概要(英文)：Use of liver grafts from donors after cardiac death (DCD) is one of the ways to attenuate the organ shortage in clinical liver transplantation (LT). To introduce the DCD-LT in Japan, we conducted a study of porcine LT using DCD as a translational research. As a results, porcine model of DCD-LT operation has been established. In addition, the efficacy of pharmacological graft protection has been suggested.

研究分野：肝胆膵外科、肝移植

キーワード：肝移植 心停止ドナー トランスレーショナル・リサーチ

1. 研究開始当初の背景

肝移植医療におけるドナー不足に対する方策として心停止後ドナー(DCD)からの肝移植がある。DCDからのグラフト肝は肝温虚血障害が加わることにより、脳死肝移植に比べて移植後早期のグラフト機能不全と胆管狭窄などの胆管合併症の危険性が高いことが指摘されている。近年では摘出後のグラフト肝を体外灌流することによりその viability を向上させることが明らかになりつつあるが、現状での問題点として1)体外灌流法における灌流液温度が冷却(4)と常温(37)のどちらがより保護効果があるのか、2)灌流後にグラフト肝の搬送、移動のために必要な単純冷却保存により再び viability が低下する、など解決すべき課題が多い。

2. 研究の目的

本研究は本邦での DCD 肝移植の臨床応用を目指すため、トランスレーショナル・リサーチとして大動物肝移植実験および小動物による基礎実験によって上記の課題について検討することを目的とする。

3. 研究の方法

臨床への橋渡しとなるトランスレーショナル・リサーチとして、ブタを用いた大動物肝移植実験を愛媛大学総合科学研究支援センターの中の動物実験センターでおこなう。本邦での DCD 肝移植の臨床導入を想定し、より臨床に近い移植実験モデルを設定する。

また DCD ドナーにおける虚血再灌流障害に起因するグラフト障害に対して cytoprotective drugs による障害の軽減法を検討する。この研究は開発的であり、ラット肝移植モデルを用いて行う。

4. 研究成果

ブタ肝移植実験では、愛媛大学総合科学研究支援センターの中の動物実験センターでの、ブタ実験動物の搬入、飼育、全身麻酔下の開腹手術などブタ肝移植実験の準備を完了した。また肝移植手術に関しては研究代表者はこれまで 200 例以上の経験を有しているが、それと同様の手技を応用した DCD 肝移植モデルを確立した。そして、数頭のブタを用いて肝移植手術を実施し、術後の経過観察も行った。

一方保護法の確立に関しては DCD ラット肝移植実験を繰り返しモデルを確立した。心停止後 30 分の温虚血を加えたグラフト肝を移植するモデルにおいて、リコモチュリンなどの薬剤による保護効果を検討した。

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 13 件)

Kageyama S, Takada Y (他 7 名、8 番目) Intestinal preconditioning ameliorates hepatic ischemia reperfusion injury in rats: Role of heme oxygenase-1 in the second-window of protection. *Liver Transpl.* 査読有、2015、21 巻、112-122、DOI : 10.1002/lt.24006.

Tohyama T, Takada Y (他 6 名、最後) The transmediastinal, intrapericardial inferior vena cava approach for hepatectomy of a large liver tumor invading the hepatic vein confluence: Report of a Case. *Hepatogastroenterology.* 査読有、2015、62 巻、21-23、http://www.thieme.com/index.php?page=shop.product_details&flypage=flypage.tpl&product_id=973&category_id=90&option=com_virtuemart&Itemid=53.

Hatano M, Takada Y (他 8 名、最後) Quantification of pancreatic stiffness on intraoperative ultrasound elastography and evaluation of its relationship with postoperative pancreatic fistula. *Int Surgery.* 査読有、2015、100 巻、497-502、DOI : 10.9738/INTSURG-D-14-00040.1.

Takada Y (他 2 名、筆頭) Biological markers of hepatocellular carcinoma for use as selection criteria in liver transplantation. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 査読有、2014、Epub ahead of print、DOI : 10.1002/jhbp.195.

Ochi H, Takada Y (他 12 名、12 番目) 18F-FDG-PET/CT predicts the distribution of microsatellite lesions in hepatocellular carcinoma. *Molecular and Clinical Oncology.* 査読有、2014、2 巻、798-804、DOI : 10.3892/mco.2014.328.

Takai A, Takada Y (他 2 名、2 番目) Soft-light overhead illumination systems improve laparoscopic task performance. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 査読有、2014、24 巻、50-56、DOI : 10.1097/SLE.0b013e31828f7245.

Takada Y (他 12 名、筆頭) Randomized, multicenter trial comparing tacrolimus plus mycophenolate mofetil to tacrolimus plus steroid in hepatitis C virus-positive recipients of living

donor liver transplantation. Liver Transpl. 査読有、2013、19 巻、896-906、DOI:10.1002/lt.23679.

Kaido T, Takada Y (他 6 名、7 番目) Usefulness of the Kyoto criteria as expanded selection criteria for liver transplantation for hepatocellular carcinoma. Surgery. 査読有、2013、154 巻、1053-1060、DOI:10.1016/j.surg.2013.04.056.

Kamei H, Takada Y (4 名、5 番目) Association of transporter associated with antigen processing (TAP) gene polymorphisms in donors with acute cellular rejection in living donor liver transplantation. J Gastrointest Liver Dis. 査読有、2013、22 巻、167-171、<http://www.jgld.ro/2013/2/8.pdf>.

Fukuda A, Takada Y (他 5 名、6 番目) Living donor liver transplantation for Budd-Chiari syndrome with hepatic inferior vena cava obstruction after open pericardial procedures. Surg Today. 査読有、2013、43 巻、DOI:10.1007/s00595-012-0440-1.

Takada Y, Uemoto S. Living donor liver transplantation for hepatitis C. Surg Today. 査読有、43 巻、2013、709-714、Epub 2012 Oct 6、DOI : 10.1007/s00595-012-0361-z.

藤山泰二、高田泰次 (他 8 名、8 番目) 抗 HLA 抗体に伴う液性拒絶反応、血小板輸血不応症にて急激な経過をたどった生体部分肝移植の 1 例、肝臓、査読有、54 巻、2013、51-59、<http://doi.org/10.2957/kanzo.54.51>

Takada Y (他 7 名、筆頭) Long-term quality of life of donors after living donor liver transplantation. Liver Transpl. 査読有、18 巻、2012、1343-1352、DOI : 10.1002/lt.23509.

[学会発表](計 6 件)

Takada Y. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma-Biological markers for selectioncriteria. 24th World Congress of the International Association of Surgeons, Gastroenterologists and Oncologists. December 5-7, 2014, Vienna.

Takada Y. Multicenter study based on the Japanese liver transplantation registry. The 1st International Congress of Living Donor Transplantation Study Group. November 7-8, 2014, Seoul.

Takada Y. Risk factors for long term health-related QOL of donors after living donor liver transplantation. 23rd World Congress of the International Association of Surgeons, Gastroenterologists and Oncologists. September 18-21, 2013, Bucharest, Romania.

Takada Y. Optimal criteria for HCC in liver transplantation. The 13th Congress of the Asian Society of Transplantation (CAST2013). September 2-6 2013, Kyoto.

Takada Y. Small-for-Size graft syndrome in liver transplantation. 22nd World Congress of the International Association of Surgeons, Gastroenterologists and Oncologists. December 5-8, 2012, Bangkok, Thailand.

Takada Y. Strategies for recurrence of hepatitis C after living donor liver transplantation. 22nd World Congress of the International Association of Surgeons, Gastroenterologists and Oncologists. December 5-8, 2012, Bangkok, Thailand.

[図書](計 0 件)

[産業財産権]
出願状況(計 0 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 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：

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

高田 泰次 (Takada, Yasutsugu)
愛媛大学・大学院医学系研究科・教授
研究者番号：10272197

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし