

京都大学	博士（ 医 学 ）	氏 名	政 野 裕 紀
論文題目	Auxiliary xenotransplantation as an <i>in vivo</i> bioreactor – Development of a transplantable liver graft from a tiny partial liver (小さな肝グラフトを移植可能な大きな肝グラフトへと再生させる <i>in vivo</i> bioreactor としての補助的な異種移植法の開発)		
(論文内容の要旨)			
<p>【背景】肝移植は末期肝不全患者に対する唯一で有効な治療法であるが、世界的に臓器不足のため生体からの部分肝移植が主流となっている国が多い。しかし患者の体格に比して小さな肝グラフトを移植した場合は肝再生不良を起こし、その成績は極めて不良である。そこで本研究では「小さな肝グラフトを、異種動物を <i>in vivo</i> bioreactor として利用し大きく再生させたうえで、移植可能な臓器として移植する」という、全く新しい発想に基づき、小動物実験で Syrian hamster から摘出した小さい部分肝グラフトを、<i>in vivo</i> bioreactor としての Nude rat 体内で再生しうるかどうかを検討した。</p> <p>【方法】ドナーは雄性 Syrian hamster 8-10 週齢、レシピエントは雄性 Nude rat 9-11 週齢を用いた。免疫抑制療法として、Nude rat にミコフェノール酸モフェチル (25mg/kg/day)を移植 7 日前から犠牲死まで経口投与、タクロリムスを術前日に 1mg/kg、術当日から犠牲死まで 0.2 mg/kg を筋肉内投与した。ドナー手術では腹部大動脈から臓器保存液 HTK 液 20ml にて灌流後、全肝をグラフトとして摘出した。バックテーブルで 60%部分肝グラフトとして、レシピエント手術では自己肝を温存したまま、補助的に異所性に移植した。肝グラフトおよびレシピエントの肝下部大静脈を端側吻合、レシピエントの門脈を肝門部で離断しグラフト門脈に端端吻合、グラフト大動脈とレシピエントの腹部大動脈を端側吻合、胆管は十二指腸と吻合した。術後 1、3、および 7 日目に犠牲死を行い、肝障害/再生および拒絶反応、肝グラフトの <i>viability</i> について検討した。</p> <p>【結果】レシピエントの Nude rat は全例術後 1、3、および 7 日目の犠牲死まで生存した。血清 ALT 値は術後 1 日目 1471 ± 118 U/L と上昇したが、術後 7 日目には 651 ± 171 U/L と有意に改善した (<i>p</i>=0.0171)。血清 IL-6 値は術後 1 日目に上昇し、血清 TNF-α 値は術後 3 日目に上昇、共に術後 7 日目には低下した。移植（異種）肝グラフトの病理組織所見では術後 1 日目は障害を認めなかったが、術後 3 日目に軽度のグリソン鞘の浮腫と静脈内皮炎、術後 7 日目は中等度の急性細胞性拒絶反応を認めた。異種移植に伴う超急性拒絶反応で見られるような明らかな肝細胞壊死の所見は認めなかった。血清 HGF 値は術後 1 日目に有意に上昇し (<i>p</i>=0.0248) VEGF 値は術後 3 日目に上昇した。肝グラフト重量は術後 7 日目に、移植時の重量の 2.5±0.4 倍と有意に増加した (<i>p</i>=0.0014)。Ki-67 陽性細胞は術後 3 日目に 27.5 ± 4.1% と増加し (<i>p</i>=0.0014)，術後 7 日目でも 16.8 ± 0.4% であった。術後 7 日目の肝グラフトの ATP 活性値は術後 1、3 日目と比較して有意に増加した (<i>p</i>=0.0457)。</p> <p>【結論】適切な免疫抑制療法を行った異種動物体内を <i>in vivo</i> bioreactor として、補助的に移植された部分肝グラフトは、超急性拒絶反応が十分に抑制され、<i>viability</i> を維持しながら再生することが示された。これはヒトのとても小さな肝グラフトが <i>in vivo</i> bioreactor としての異種動物体内環境において、移植可能なサイズの肝グラフトにまで再生する可能性を示唆している。</p>			

(論文審査の結果の要旨)

肝移植は末期肝不全患者に対する唯一で有効な治療法であるが、世界的に臓器不足は顕著である。生体肝移植において患者の体格に比して小さな肝グラフトを移植した場合は肝再生不良を起こし、その成績は極めて不良である。本学位申請者は「小さな肝グラフトを、異種動物を *in vivo* bioreactor として利用し大きく再生させたうえで、移植可能な臓器として移植する」という発想に基づき、小動物実験でこの肝再生法の可能性を検討した。

ドナーを雄性 Syrian hamster、レシピエントを雄性 Nude rat として異所性異種部分肝移植を行った。免疫抑制療法としてミコフェノール酸モフェチルとタクロリムスを併用投与し、術後 7 日間で移植された部分肝グラフトは肝細胞の *viability* を維持しながら約 2.5 倍のサイズまで再生した。以上より、適切な免疫抑制療法を行った異種動物体内を *in vivo* bioreactor として移植された部分肝グラフトは、超急性拒絶反応を起こすことなく再生することが示された。これはヒトにおいても小さな肝グラフトが *in vivo* bioreactor として免疫抑制された異種動物体内環境において、再生する可能性を示唆している。

以上の研究は新たな肝再生治療法の開発に貢献し、過小グラフトからの肝移植適応拡大の可能性に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士（ 医 学 ）の学位論文として価値あるものと認める。
なお、本学位授与申請者は、令和 2 年 2 月 21 日実施の論文内容とそれに関連した研究分野並びに学識確認のための試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公開可能日： 年 月 日以降