京都大学	博士（ 医 学 ）	氏 名	平 田 真 章
論文題目	Impact of very early introduction of everolimus on liver regeneration after partial liver transplantation in rats （ラット部分肝移植直後からのエベロリムスの導入が肝再生に与える影響）		

（論文内容の要旨）

【背景】

肝移植後の免疫抑制療法としてエベロリムス（EVR）の導入は、カルシニューリン阻害薬の減量を可能とし、腎機能の保護や移植後の肝細胞癌の再発抑制につながる。その効果は移植後早期からの導入で高いとされ、全肝移植では移植直後からの導入が試みられている。一方で、肝再生が移植後の肝機能維持に必須となる部分肝移植では移植直後からの導入は検討されていない。そこで本研究では、部分肝移植直後からのEVRの導入が肝再生、拒絶、生存率、腎機能に与える影響について検討した。

【方法】

LEWIS ラット 70%肝切除（実験 1）モデルを用いて手術直後（3 時間以内）から免疫抑制剤（EVR 単剤、標準量タクロリムス（TAC）単剤、EVR+減量 TAC 併用）を投与し、EVR と TAC のトラフ値に基づいて移植実験のための投与量を決定した。
ラット同種間強拒絶 30%部分肝移植（実験 2）、全肝移植（実験 3）モデル（ドナー：DA ラット、レシピエント：LEWIS ラット）を用いて移植直後（3 時間以内）から実験 1 で決定した投与量の免疫抑制剤を投与し、拒絶と感染症の両方の抑制、腎機能保護効果、EVR と TAC のトラフ値の観点から至適投与量を決定した。至適投与量における移植後の肝再生をグラフト肝重量で評価した。さらに移植後の拒絶、生存率、腎機能を評価した。

【結果】

実験 1 で決定した EVR+減量 TAC の投与量を実験 2 で使用すると EVR と TAC のトラフ値が高かった。実験 2 では EVR+減量 TAC の投与量は減量された。
実験 2 において EVR+減量 TAC を投与されたラットのグラフト肝重量の回復は、標準量 TAC 単剤を投与されたラットと比べて、移植後 3 日目（59.3％ （n＝6） vs. 72.9％ （n＝3）; P＜0.001）、14 日目（88.1％ （n＝6） vs. 95.5％ （n＝3）; P＝0.01）において遅延した。EVR+減量 TAC の投与（n＝20）では、感染症を発症するラットが存在した（n＝4）一方で拒絶を抑制できないラットも存在し（n＝1）、拒絶と感染症を共に抑制できず、14 日生存率は 75%であった。標準量 TAC 単剤の投与（n＝11）では、拒絶も感染症もなく、14 日生存率は 100%であった。一方で、EVR+減量 TAC が投与され拒絶も感染症もなく 14 日間生存したラット（n＝5）の血清尿素窒素の値は標準量 TAC 単剤を投与されたラット（n＝5）よりも低かった。また、EVR 単剤を投与されたラット（n＝5）は全例で拒絶を抑制できなかった。
実験 3 では、実験 1 で決定された投与量の EVR+減量 TAC が投与（n＝5）され、拒絶も感染症もなく、14 日生存率は 100%であった。

【結語】

部分肝移植直後からの EVR+減量 TAC の導入は肝再生を遅延させ、拒絶と感染症を共に抑制可能な投与量を決定できなかった。一方で、全肝移植直後からの EVR+減量 TAC の導入は拒絶と感染症を共に抑制できた。

（論文審査の結果の要旨）

肝移植後の免疫抑制療法としてエベロリムス（EVR）を導入することで、タクロリムス（TAC）の減量が可能となり、腎障害をはじめとする副作用の軽減につながる。その効果は移植後早期からの導入で高いとされるが、生体部分肝移植直後からの導入は EVR の肝再生に与える影響が明らかでないため、検討されていない。

ラットを用いた本研究では、部分肝移植直後からの EVR と減量 TAC の投与が、標準量 TAC の単剤投与に比べ肝再生を有意に遅延させることを示した。結果として、EVR と減量 TAC の投与では、全てのラットで拒絶と感染症の発症を共に抑制可能な投与量を決定できず、生存率も低下した。一方、その中で拒絶と感染症の発症を抑制できたラットでは、標準量 TAC を投与されたラットに比べ BUN、Cre 値が低かった。また、全肝移植直後からの EVR と減量 TAC の投与では、拒絶と感染症の発症を共に抑制可能で、全てのラットが生存した。

本結果は、実臨床における生体部分肝移植直後からの EVR の導入に対して注意を喚起するものである。生体部分肝移植直後から EVR を導入する場合は、EVR が肝再生を遅延させることを考え、移植前にサイズの大きなグラフトを選択するとともに、移植後の綿密な EVR と TAC の投与量調整の必要性が示唆された。

以上の研究は EVR の部分肝移植後の肝再生に与える影響の解明に貢献し、肝移植後の免疫抑制戦略の発展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 5 年 3 月 1 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、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