

氏 名 (本 籍)	ふくながきよし 福 永 潔 (茨 城 県)
学 位 の 種 類	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	博 甲 第 2430 号
学位授与年月日	平成 12 年 3 月 24 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
審 査 研 究 科	医学研究科
学 位 論 文 題 目	Endothelin antagonist treatment for successful liver transplantation from non-heart-beating donors (心停止ドナーからの肝移植におけるエンドセリン拮抗剤の治療効果)
主 査	筑波大学教授 医学博士 田 中 直 見
副 査	筑波大学教授 医学博士 松 井 陽
副 査	筑波大学教授 薬学博士 幸 田 幸 直
副 査	筑波大学講師 医学博士 宮 内 卓

論 文 の 内 容 の 要 旨

(目的)

末期肝臓疾患の治療として肝移植の有用性や安全性が確立されるに伴い、その適応疾患が拡大され、欧米においては肝移植待機患者数が急激に増加している。一方、肝移植実施件数は大きくは伸びておらず、その結果、待機中に死亡する患者が増加している。移植件数が伸び悩んでいる主な原因は脳死ドナーの数が限られているためであり、このようなドナー不足を解決するため心停止後ドナーからの肝移植（心臓死肝移植）が近年見直されてきている。しかし、心停止後に採取されたグラフト肝には温虚血による障害が負荷され、さらに引き続き冷保存、再灌流という過程を経て、グラフト肝バイアビリティーは著しく低下することが知られている。これまで臨床において心臓死肝移植が行われているがその成績は満足すべきものではない。

エンドセリン (ET) -1 は血管内皮細胞から分泌される強力な血管収縮作用を有するペプチドであり、肝虚血再灌流時にみられる微小循環障害において重要な役割を担っていることが明らかにされている。そこで、心臓死肝移植時に生じるグラフト肝障害においても ET-1 が重要なメディエーターであると推測される。TAK-044 は ET 受容体拮抗剤であり、2 種類の受容体サブタイプである ET_A、ET_B に対して強力な拮抗作用を示す。TAK-044 は臓器虚血再灌流時の障害（心筋梗塞、虚血後急性腎不全、肝温虚血再灌流障害）を軽減することが動物モデルで確かめられている。従って、心臓死肝移植の安全性を確立するために、ブタ心臓死肝移植モデルにおける TAK-044 のグラフト肝機能に与える効果を検討した。

(実験方法)

ブタ同所性全肝移植モデルを使用した。ドナーは全身麻酔の後、塩化カリウムの静注にて心停止を誘導し、肝を体内に放置することによって 90 分の温虚血を加えた。その後 4℃ のユーロコリンズ液にて肝を灌流し、グラフト肝摘出、同液にて 4 時間の浸漬冷却保存を行った。レシピエントは門脈と頸静脈に passive shunt をおき、その後、肝全摘、グラフト肝の同所性全肝移植を行った。門脈と肝下大静脈の吻合にはカフ法を用いた。胆管は外ドレナージとした。以上の操作にて心臓死肝移植を終了し、術中術後、経時的に肝組織と血液のサンプルを採取した。実験群を薬剤投与を行わない対照群、TAK-044 を体重あたり 10mg を投与した治療群の 2 群に分けた（それ

ぞれn=6)。薬剤はドナー（心停止前）とレシピエント（無肝期前）に30分かけて静脈内投与した。検討項目はレシピエント血清ET-1濃度，グラフト肝組織中ET-1濃度，移植後生存率，レシピエント血清肝酵素（AST,mAST,ALT,LDH）と動脈血乳酸値，移植後早期門脈圧，グラフト肝エネルギーチャージ，リンス排液中の肝逸脱酵素（AST,mAST,LDH）である。

（結果と考察）

対照群のレシピエント血清ET-1濃度は動脈血と肝静脈血において上昇が見られたのに対し，門脈血では有意な上昇はみられず，このモデルにおける腸管のET-1産生は多くはないと考えられた。対照群のグラフト肝組織ET-1濃度は温虚血中に低下し，冷保存，再灌流の経過中に上昇した。低酸素刺激にさらされたグラフト肝でET-1が産生されていると考えられた。

7日間生存率は対照群で0%，治療群で83%と有意に改善された。レシピエント血清肝酵素（AST,mAST,ALT,LDH）は移植後，治療群は対照群に比較して有意に低値であり，動脈血乳酸値も治療群で有意に低値を示した。移植後門脈圧は再灌流後10分の値は両群に差はみられなかったが，30分後には治療群で有意に低値を示した。再灌流後1時間のグラフト肝エネルギーチャージは治療群が対照群に比べて有意に良好であった。リンス排液中の肝逸脱酵素（AST,mAST,LDH）は治療群で有意に低値であり，ドナー投与されたTAK-044が虚血中の肝酵素逸脱を抑制したと考えられた。

本研究ではTAK-044を心臓死肝移植の成績を向上させるという目的で適用したところ，TAK-044は肝実質細胞障害を軽減し，生存率を著明に改善することが示された。その効果はTAK-044がグラフト肝再灌流時にエンドセリンの作用を制御することで肝微小循環障害を軽減し，それがその後の肝実質細胞の障害を軽減するためであると推測された。加えて，治療群のリンス排液中肝酵素は低値であることからTAK-044のドナー前投与の有効性も示唆された。

TAK-044は心停止ドナーからのグラフト肝機能を保護する目的において有用な薬剤であった。またヒトへの臨床試験によりTAK-044には大きな副作用のないことが報告されており，臨床応用しうる薬剤であると考えられる。

審 査 の 結 果 の 要 旨

肝移植の普及に伴いドナー不足は世界的な課題となっており，その解決方法の一つとして心停止ドナーの利用が注目されているが，現在までにその安全性は確立されていない。本研究では薬剤を投与するという簡便な方法を用いることで，心停止ドナーからの肝移植の安全性を向上させ得ることを明らかにした。さらに本研究の特色として，比較的ヒトに近いといわれているブタを用い，心臓死肝移植研究のための適切な動物モデルを確立したことが挙げられる。

本研究の成果は臨床における心臓死肝移植の安全性の確立に大きく貢献することが期待される。

よって，博士（医学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。