

令和元年 7月 11日

## 若手研究者海外挑戦プログラム報告書

独立行政法人日本学術振興会 理事長 殿

受付番号 201880109

氏名

後藤 徹

(氏名は必ず自署すること)

若手研究者海外挑戦プログラムによる派遣を終了しましたので、下記のとおり報告いたします。  
なお、下記記載の内容については相違ありません。

### 記

1. 派遣先: 都市名 トロント (国名 カナダ)
2. 研究課題名 (和文) : 恒温体外灌流を用いた境界肝移植グラフトの機能評価と機能改善
3. 派遣期間: 平成 30年 6月 18日 ~ 平成 31年 6月 17日 (1年)
4. 受入機関名・部局名: University of Toronto, Toronto Organ Preservation Laboratory
5. 派遣先で従事した研究内容と研究状況 (1/2 ページ程度を目安に記入すること)

#### 背景:

欧米諸国では移植前に摘出臓器を体外灌流保存(MP)することにより、従来の単純冷保存に伴う低温障害および虚血再灌流障害の軽減に成功し、境界臓器の安全な移植に成功した。恒温体外灌流は灌流中に臓器の機能測定が可能にするが、全肝機能を正確に評価する方法は未だ研究途中である。

今回我々は、肝臓からのみ早期に代謝/排泄される ICG に着目し、灌流中にその排泄率を ICG 蛍光カメラで解析して肝臓全体の Viability を評価する新手法の確立を目指した。

#### 手法:

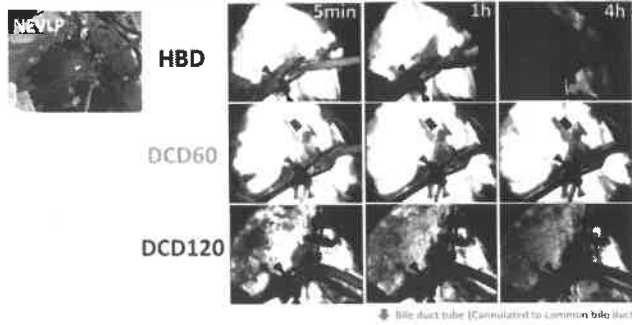
ブタモデルにて脳死肝(正常肝)、DCD60 分肝(血流遮断後 60 分経過後に臓器保存液を灌流、中程度障害肝)、DCD120 分肝(高度障害肝)を作成し、2 時間の冷保存後に恒温体外灌流を開始した。血圧、灌流液の pH 等調整後、灌流開始から 1 時間後に ICG を投与し、その後 4 時間にわたり経時的に肝臓を蛍光カメラ (SPY Elite system, Stryker) にて撮影し、蛍光強度は Image J (National Institutes of Health) にて解析した。

#### 結果:

正常肝では早期に蛍光が消失(胆汁内に排泄)されたが、中程度障害肝では傾向は残存し、高度障害肝では蛍光の最大強度も低くかつ蛍光は残存していた。死後肝の最も重要な移植後合併症である非吻合部の肝内胆管狭窄に対し、動脈血流の評価は重要な役割を果たす。今回我々は動脈から ICG を投与し、全肝の蛍光排泄と同時にその早期蛍光分布を評価した結果、障害肝ほど早期の低灌流領域(40%最高輝度)は増加し、DCD120 では 37.5%であった。

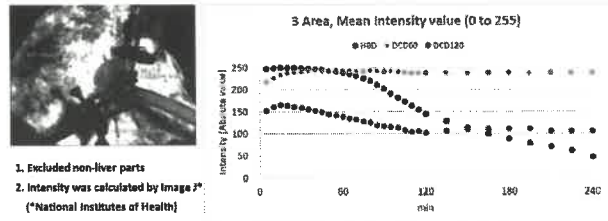
また 4 時間の灌流後に肝実質組織を採取し、その蛍光度を蛍光顕微鏡にて評価した。障害が強いほど、肝臓内に ICG は多量に残存しており、上記の肝全体の蛍光度評価を支持する結果であった。

### ICG Fluorescence imaging



### Intensity of Whole Liver Parenchyma

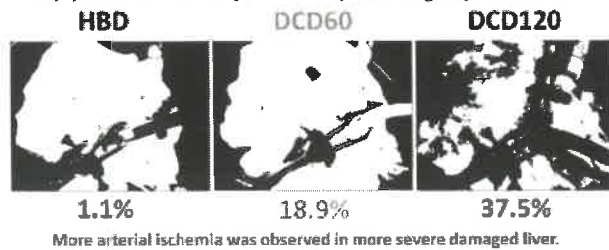
Mean intensity = (Area1 × mean intensity of Area1 + Area2 × mean intensity of Area2 + Area3 × mean intensity of Area3) / (Area1 + Area2 + Area3)



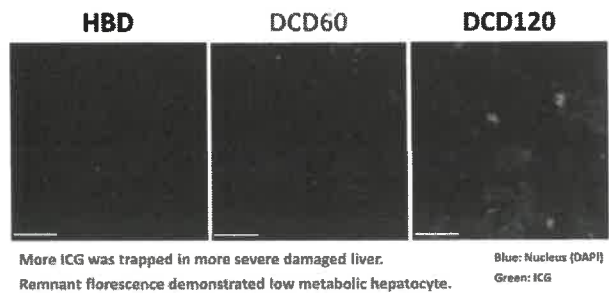
ICG intensity of whole liver reflected each liver's damage pattern.

### Low intensity area (50 sec after injection)

- LIA definition: Intensity is from 0 to 100 (<40% of Maximum intensity:255)
- LIA (%) = Area of under 101 / Whole area (within 3 regions) × 100



### ICG Fluorescence microscopy



## 6. 研究成果発表等の見通し及び今後の研究計画の方向性 (1/2 ページ程度を目安に記入すること)

ICG を用いた評価法は非侵襲的で簡便な方法であり、今回の Preliminary な結果ではダメージに応じて障害肝を明白に区分した。ICG 自体は我が国をはじめとして肝切除の基準として確立された安全性の証明された薬剤であり、臨床での応用は比較的容易である。また灌流中の肝機能検査においてはメタボロミクス等、鋭敏な指標が昨今の論文で示されてきたが、ほぼリアルタイムに肝機能を評価できる手法は確立されてない。これらの点においてこの手法は大変有用性が高い。

現在、灌流モデルにおいて更なるデータの蓄積を行い、かつその後に灌流後に他のブタに移植するモデルを継続する予定である。移植モデルでは、灌流モデルで解析した因子が、実際に術後の肝不全および胆管ダメージとの関連についてどれほど有用な因子であるか検討を行う予定である。本研究の研究成果および論文の発表は今後 1-2 年を目途に公開する予定である。

今回の使用した ICG カメラはすでに当大学病院の手術室において使用されており、今後、我々のブタの実験データと論文を元に、MP の実臨床で ICG を投与し解析を行う臨床試験に進む予定である。これは大動物を用いた Translational な研究であり、今後の発展が期待される。

7. 本プログラムに採用されたことで得られたこと (1/2 ページ程度を目安に記入すること)

本プログラムは博士課程でありながら、グラントを付与して下さる数少ない貴重な機会である。通常グラントは PhD 取得者または博士課程中に日本で研究が行われることが最低条件となることが多い。博士課程中で海外からのオファーが来た際に取得できるグラントはほとんどないのが現状である。その中、今回光栄にも選出頂き、生活費、ベンチフィー、渡航代を援助して頂いたことに大変感謝しております。

本会のサポートによりカナダ国トロント市のトロント大学腹部臓器部門の研究室にアジア人として初めて勤務することができ、非常に実りの多い時間であった。日本では大動物の肝臓灌流と移植モデルを確立した施設は数少ない。しかし当施設ではすでに 400 件以上のブタ肝移植を成功させている世界でも有数の施設である。この研究室でブタモデルの考え方、その手術に至るまで学ぶことができ、また上記の如く新規の機能測定方法確立に向けた Study を担当させて頂いた。

この経験を活かし、まずは現状始めているプロジェクトをさらに進め、結果を論文にまとめることを第一目標年、さらに日本に帰国後は日本での研究発展に少しでも貢献したいと考えている。