

平成 25 年 4 月 30 日

平成 24 年度独立行政法人日本学術振興会
藤田記念医学研究振興基金研究助成事業研究概要報告書

独立行政法人日本学術振興会理事長殿

研究者所属・職
京都大学大学院医学研究科 非常勤講師
氏 名 飯田 拓

本助成事業による研究について、次のとおり報告します。

1. 研究課題名 過小脂肪肝グラフト移植におけるスタチン製剤のグラフト機能保護効果の研究 (英文名) Effect of statin for hepatic functional reserve in liver transplantation using small-for-size steatotic graft.
2. 研究実施期間 平成 24 年 4 月 1 日～平成 25 年 3 月 3 1 日
3. 助成金額 1,000,000 円
4. 研究の目的 <p>Marginal graft は移植後十分に機能せず、グラフト機能不全が高率に発症することが最大の難点である。近年脳死肝移植では marginal graft の中でも生活習慣病に関連して特に steatotic graft (脂肪肝グラフト)に遭遇する機会が多く、また生体移植においてはグラフトサイズに制限があるため過小グラフトが問題となる。</p> <p>しかし Steatotic graft や過小グラフト克服のため様々な試みがなされているが、未だ臨床に応用できる有効な方法は確立されていない。</p> <p>一般的に非アルコール性脂肪性肝疾患の治療法としてのスタチン投与については依然として controversial ではあるが、スタチンにより脂肪肝の組織学的改善を得られたとする報告(<i>Am J Gastroenterol.</i> 2011;106(1):71-7.)や肝機能が正常化した(<i>Lancet.</i> 2010;376(4):1916-22.)などの報告が散見されるようになってきた。</p> <p>本研究の目的は、高脂血症治療薬として汎用されているスタチン製剤(HMG-CoA 還元酵素阻害薬)が持つ多面的効果 (pleiotropic effect)、特に血管内皮機能改善作用と抗酸化作用に着目し、スタチン投与による過小脂肪肝グラフト移植後の類洞内皮障害軽減とグラフト機能保持の機序、さらには肝再生や肝線維化抑制への関与を解明し、過小脂肪肝グラフトの包括的治療法を確立する事である。</p>

5. 研究概要報告

【方法】ドナーラットに特別食 (C1000, Altromin, Germany) を3日間与え、脂肪肝を作成し (*Liver Transpl.* 2007 13(1):114-21.)、30%部分脂肪肝グラフトを全肝摘出後のレシピエントに移植してモデルを作成した。3群のモデル(コントロール群、スタチン低用量投与群、高用量投与群)を作成し、術後7日間 atorvastatin の投与を行った。

【結果】1) 血清学的肝機能検査：術後1、3日目のAST値はコントロール群に比し、スタチン投与群(低+高用量群)で有意に低値であった。術後7日目でもスタチン投与群で低値で推移していたが、有意差は認めなかった。またT-bil値は両群間で差を認めなかった。肝線維化マーカーである血清ヒアルロン酸の術後7日目の値はスタチン投与群で低値を示したが、統計学的有意差は認めなかった。なおスタチン高用量群と低用量群のASTとT-bil値も比較検討したが、両群間で有意差を認めなかった。2) 組織学的所見：術後3日目の組織学的所見ではコントロール群に比較し、スタチン投与群でZone1の炎症細胞浸潤が少ない傾向を示した。しかし脂肪肝の程度は両群ともに改善傾向を示し、差は認めなかった。

これらの結果より脂肪肝過小グラフト移植において、スタチン投与により肝移植後早期の虚血再還流障害や肝線維化が軽減される可能性が示唆された。ただしスタチンが脂肪肝を改善するか否かという点は未だ不明であり、より高度な脂肪肝グラフトを用いたモデルの作成を行い、精査を重ねる必要があると思われる。またスタチンの至適投与量に関して検討の余地あり、今後モデルの改良を行いながらさらに肝障害や脂肪肝軽減の機序の解明を継続する必要があると考えている。

6. 研究成果の発表について

独立行政法人日本学術振興会藤田記念医学研究振興基金研究助成事業の英文称：
「JSPS Fujita Memorial Fund for Medical Research」

研究者所属・職 京都大学大学院医学研究科 非常勤講師
氏 名 飯田 拓

○論文発表 発表者名、テーマ名、発表誌名・巻号、発刊年月を記入してください。
また、別刷り2部を必ず添付してください。

○口頭発表 発表者名、テーマ名、会合名、発表年月日を記入してください。

○著 書 著者名、出版社名、刊行年月日、共著または単著の別を明記してください

注：

- (1) 研究成果を学会誌等で発表する場合には、独立行政法人日本学術振興会藤田記念医学研究振興基金研究助成事業による助成を受けた旨を必ず明記して下さい。
また、その別刷り2部を「研究概要報告書」と共に必ず提出して下さい。
- (2) 本基金の助成に係る代表的な論文、口頭発表及び著書にはタイトルの前に○を付けて下さい。