

保存グループ

人員：保存Gの研究は専従の大学院生(柴田賢吾、坂本聡大)を深井原が責任者として動物実験、細胞実験、試料解析を指導している。また、他の研究、臨床等の業務を行う傍らモデル作成や試料採取、分析、データ評価等の指導や論文作成、研究資金獲得などを担う多くの人員にサポートされている。川村典生(移植G；大動物・ヒト廃棄肝グラフト体外灌流)、嶋村剛(移植G；大動物虚血再灌流、移植モデル)、島田慎吾(肝G；小動物肝虚血再灌流)、早坂孝宏(リポドミクス解析)、小林希(学術研究員；遺伝子組換え・遺伝子編集実験)、浜結香(学術研究員；細胞実験)、石川隆壽(客員研究員；心停止ラット肝灌流)、若山顕治(客員研究員；心臓保存・移植モデル)、藤好真人(客員研究員；ラット・マウス肝灌流・移植)。

研究テーマ・概要

1) 肝グラフトの修復

肝移植における脂肪肝、心停止ドナー肝の虚血再灌流傷害の軽減法を多角的に模索する。臓器保存液の改良、体外灌流による修復、移植前のグラフト機能評価法の開発、体外灌流による臓器コンディショニング、再灌流後治療、の全てが必要である。柴田は肝温虚血再灌流における脂質変化を質量分析イメージング法で評価し、虚血中に門脈域に蓄積する幾つかの分子が後の再灌流傷害の予測マーカーになることを見出した。この傷害を誘導する分子の原料分子の含有量が多い脂肪肝でも同様の検討を行い、脂肪肝では正常肝の虚血再灌流で起こる傷害性変化がより短時間の虚血で起こることを見出した。坂本はラット肝の体外灌流による修復、コンディショニングのモデルを作成している。体外灌流の至適条件を単離肝灌流による再灌流でスクリーニングし、最終的にはラットの肝移植モデルで効果を証明する予定である。

2) 肝臓以外の臓器、細胞

移植件数が最多の腎臓、虚血再灌流傷害を受けやすい心筋・小腸細胞で普遍的に効果を発揮する保存液、灌流液が必要である。新規の抗酸化物質、水素ガス、重水含有液等を用いて、独創性が高い治療法、コンディショニング法を開発し、その効果をスクリーニングしてきた。これらの細胞を用いた細胞実験や、心臓の冷保存、体外灌流、移植、ランゲンドルフ灌流(循環器外科：新宮助教)等を行っている。また、メタボローム解析(深井)、リポドミクス解析(早坂)、電顕解析(慈恵医大；暮地本講師)等を進めている。

3) 肝初代培養

臓器灌流、抗酸化治療の経験を応用して、ヒト切除肝組織からの初代培養を行っている。また、ラット肝の肝細胞、星細胞、クッパー細胞、類洞内皮細胞、線維芽細胞を培養し、虚血再灌流、体外灌流による修復やコンディショニング、虚血再灌流における細胞間の相互作用、傷害マーカーの探索を行っている。

今年度の満足度・来年度の抱負・今後の方向性

研究の進捗に関して、深井個人については満足度3%、グループとしては50%である。来年度以降は、オリジナルの臓器灌流液、酸素化灌流法の確立(至適温度、時間、添加薬)、体外灌流(再灌流)による効果評価、質量分析イメージング、LC-MS/MSによるタンパク、脂質解析、肝非実質細胞における現象の探索、などの幅広い実験系により精査を進めていく。大学院生と共に国際学会で発表し、論文のアクセプトを目指す。2019年度には、柴田君の国際学会での発表、Transplantation Proceedings誌への投稿、島田君の論文の採択まで辿り着いた。引き続き手持ちのデータを論文化していく。



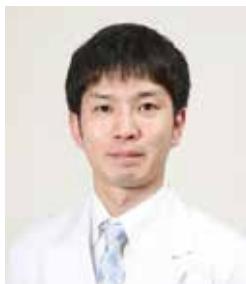
深井 原 (特任研究講師)

臓器移植における非標準的ドナー臓器の修復法、冷保存再灌流傷害の軽減法の探索がメインテーマである。冷保存傷害を受けやすい心筋、小腸で有効な方策を創出し、さらに肝、腎、膵での有用性を検証し、最終的に心停止ドナー、脂肪肝での有効性を細胞、臓器、移植モデルで確立することを目指す。一方で、これらの新規治療の効果を適切に判定するためにLC-MS/MSやIMSによるproteomics, lipidomics解析を検討している。



早坂 孝宏 (特任助教)

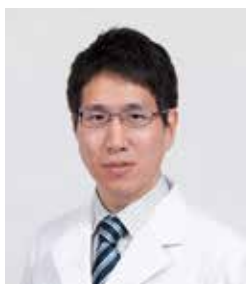
2017年から消化器外科学教室Ⅰにて「ヒト肝癌組織及び血液特異的変動分子の探索」というテーマで研究を進めさせていただいております。これまでに質量分析を用いたプロテオミクス、リポドミクス、イメージング技術を導入してきました。今年度はNBNC-HCC組織のリポドミクス解析の結果から癌細胞ミトコンドリア内における脂質代謝異常を明らかにし、科学雑誌への論文投稿の準備を進めております。さらにNBNC-HCC組織のイメージング解析の結果から癌細胞内における糖代謝異常の可能性を見出し、さらに詳細な調査を進めております。今年度は研究成果も出ておりますが、総合的には満足しておりませんので、さらに努力していきたいと考えております。また来年度はHCC患者への分子標的薬の適用有無による血清中の脂質変化を明らかにする予定です。最終的には組織および血液から探索した特異的に変動する分子と予後の関係について明らかにしたいと考えております。



柴田 賢吾 (2010年卒)

温虚血再灌流障害におけるリゾリン脂質の役割に関する基礎的研究-イメージング質量分析法 (IMS) による解析

大学院最終学年となりました。肝温阻血再灌流で変動する低分子化合物をImaging Mass Spectrometry (IMS) で網羅的に解析し、また、その分子の局在を評価し、障害の機序、障害の予測マーカー、治療標的を探索してきました。今年はWIRIにおけるリン脂質などの低分子化合物の変動や肝臓内の局在に関してIMSで解析できました。今後はWIRIに対する薬剤治療を行うことで、このマーカー候補物質がどの様に変動するかをIMSで追跡する。見つけた候補分子が、WIRIを助長するのか、阻害するのか、無関係はなのか、予後予測マーカーになるか、などを研究していけたらと思います。来年度は臨床に戻る予定なので、また手術をはじめ精進していきたいと思っています。諸先生方には多大なるご迷惑をおかけすることと思いますがご指導のほどよろしくお願いいたします。



坂本 聡大 (2012年卒)

Expanded Criteria Donor肝グラフトに対する臓器灌流によるコンディショニング法の開発

今年度から大学院での研究を始めました。私は肝移植でのExpanded Criteria Donor (ECD) 肝グラフトに対する、臓器機械灌流によるコンディショニング法について研究しています。肝移植における機械灌流 (ex situ machine perfusion : MP) は現在、主に欧米で盛んに臨床研究が行われてきており、徐々にECD肝グラフトにおける臓器修復機構が解明しつつあります。しかし、MPにおける灌流液や灌流条件、灌流中に用いる薬剤の有効性など、未解決の項目は多数あり、それらを基礎実験で解明したいと考えております。現在はラット肝を用いた単離肝灌流 (IPRL) を用い、肝移植を模したモデルでの研究しております。来年度以降はラットの肝移植手技も習得し、肝移植における臓器保存やMPについての研究をさらに深めていきたいと思っています。