

## 生体肝移植における移植片の質を評価する新しいバイオマーカー候補の同定

2022年7月28日

国立大学法人九州大学

国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所

### ポイント

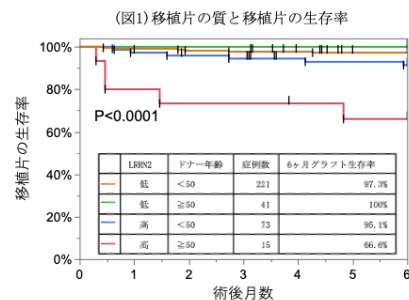
1. 生体肝移植において、ドナーより提供される肝臓(移植片)の質に影響する要因としては、これまでドナーの年齢しかわかっていませんでした。高齢ドナーの肝臓を用いる場合、移植の成功率が低くなる可能性が高くなることが問題でした。
2. 本研究では肝臓の LRRN2 という遺伝子の発現状態をみることで、より正確に移植片の質を評価できることがわかりました。

### 概要

九州大学大学院医学研究院消化器・総合外科(教授 吉住 朋晴)は、国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所(大阪府茨木市 理事長 中村 祐輔)(以下、NIBIOHN と略す)らとの共同研究により、生体肝移植における移植片の質を評価する新しいバイオマーカー候補を同定しました。

生体肝移植における移植片の質は、移植の成否に直結する重要な因子として知られています。これまで移植片の質の評価には、ドナーの年齢が主に用いられており、特に高齢ドナーにおいて移植の成功率が低くなることが知られています。一方で、高齢ドナーなら必ずしも移植の成功率が低くなるということはなく、年齢だけでは移植片の質の評価を十分にできないことが示唆されていました。

この度、吉住 朋晴(九州大学大学院医学研究院消化器・総合外科教授)、富山 貴央(同医局員)、山本拓也(NIBIOHN ワクチン・アジュバント研究センター免疫老化プロジェクト プロジェクトリーダー)、高濱正吉(同研究員)、らを中心とした共同研究グループは、年齢群ごとに発現の異なる遺伝子の発現解析に基づく研究により、ドナー年齢に変わる新しいマーカー候補として Leucine Rich Repeat Neuronal 2 (以下 LRRN2)を見出しました。



50歳以上かつLRRN2の発現の高いドナーの肝臓を用いた場合、生体肝移植の成功率が低下する。

実際に肝臓における LRRN2 の発現量によりドナーを層別化して移植の成功率を評価すると、高齢者においても LRRN2 発現が高い群では成功率が悪く、一方 LRRN2 発現が低い群では移植の成功率が若齢群と変わらず高いことがわかりました(図 1)。

本研究により見出した LRRN2 は、今後の生体肝移植の成功率の増加、リスクの軽減などに寄与するバイオマーカーとなる可能性が期待されます。

本研究成果は、国際学術雑誌『Hepatology Communication』に 2022年7月28日(日本時間)掲載されました。

(別紙)

#### 〈研究の背景〉

非代償性肝硬変は、B型・C型肝炎ウイルスやアルコールなどを原因とし、肝臓の機能が著しく低下する疾患であり、肝移植が唯一無二の治療です。本邦では、脳死ドナーから肝臓の提供をうける脳死肝移植の数は極めて少ないため、健康なドナーの方から肝臓の一部を提供いただく生体肝移植が主に行われています。

移植の成功には提供する肝臓の大きさと質が重要です。ドナーの年齢が上昇すると肝臓の質が低下することがこれまで分かっていますが、高齢化社会の進行とともにドナーの高齢化も進んでおり、高齢ドナーの肝臓を使用する機会は増える一方です。しかし高齢ドナーだから移植が失敗するわけではなく、高齢ドナーの肝臓を用いても移植が成功する場合と失敗場合があります。そのため、我々はこの高齢ドナーの中でも移植の成功の明暗を分ける因子があるのではないかと仮説を立て、この研究を行いました。

#### 〈研究の成果〉

我々はまず、老化に伴って肝臓にどのような変化が起きているのかを調べるために、若年と老年のカニクイザル肝組織を使って、老化に伴う遺伝子の変化を調べました。若年カニクイザルは非常に遺伝子発現が類似しているのに対し、老年カニクイザルでは遺伝子の発現が多様化していることがわかりました。

我々はこの遺伝子発現の多様化に移植成功の手掛かりがあると考え、ヒトドナー肝組織を用いて6種類の遺伝子の発現を調べました。その結果、ヒトドナー肝組織でのLRRN2の発現が上昇しているドナーでは、移植の成功率が低いことがわかりました。

#### 〈今後の展開〉

LRRN2は肝臓の中での働きがまだ良くわかっていない遺伝子であり、今後、肝臓の中でLRRN2がどのように作用しているか研究していく必要があります。また、LRRN2の発現を調べるには、ドナーにとって侵襲の強い肝生検(肝臓に針を刺して組織の一部を採取します)が必要です。

本研究成果をもとに、我々は今後より侵襲の低い検査方法の開発を目指し、生体肝移植のさらなる成功率の増加、リスクの軽減を実現できるように研究を進めてまいります。また、移植片機能低下の機序としては今後、老化や新規のウイルス感染症の可能性を含め、更なる解析を進めて参ります。

#### 〈謝辞〉

本研究はAMED(21wm0325004s0202, 21fk0310106h0005, 21fk0210085s0601, 21fk0210057h0003, 21fk0410040h0001, 21am0401030h0001), JSPS 科研費(21K08685, 19K09198, and 20H03728.)の支援を受けました

掲載誌: Hepatology Communications

タイトル: Up-regulated LRRN2 expression as a marker for graft quality in living donor liver transplantation

著者: Takahiro Tomiyama, Takuya Yamamoto, Shokichi Takahama, Takeo Toshima, Shinji Itoh, Noboru Harada, Mototsugu Shimokawa, Daisuke Okuzaki, Masaki Mori, Tomoharu Yoshizumi

DOI: 10.1002/hep4.2033

〈お問い合わせ〉

研究に関すること

九州大学大学院医学研究院消化器・総合外科 教授 吉住 朋晴 (よしずみ ともはる)

TEL: 092-642-5466, Mail: yoshizumi.tomoharu.717@m.kyushu-u.ac.jp

(※をアットマークに変換してください)

Website: <https://surg2.kyushu-u.ac.jp>

国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所 医薬基盤研究所 ワクチン・アジュバント研究センター

免疫老化プロジェクト プロジェクトリーダー 山本 拓也 (やまもと たくや)

TEL: 072-641-9811, Mail: yamamoto2@nibiohn.go.jp (※をアットマークに変換してください)

Website: <https://www.nibiohn.go.jp/immunosenescence/>

〈広報に関すること〉

九州大学病院総務課広報室 TEL: 092-642-5205, Mail: ibskoho@jimukyushu-u.ac.jp

(※をアットマークに変換してください)

国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所 研究支援部研究支援課

TEL: 072-641-9803, Mail: shien-div@nibiohn.go.jp (※をアットマークに変換してください)