

日本学士院賞 受賞者

田中 紘一



専攻学科目 外科学・移植外科学

生年 昭和十七年三月  
略歴 昭和四一年三月  
同 五六年十一月  
同 六〇年四月  
平成 七年一月  
同 七年二月  
同 一三年四月  
同 一七年四月  
同 一七年四月  
同 二五年四月

京都大学医学部医学科卒業  
医学博士

京都大学医学部講師

京都大学医学部助教授

京都大学大学院医学研究科教授

京都大学医学部附属病院長（平成一七年三月まで）

京都大学名誉教授

先端医療振興財団先端医療センター長

神戸国際医療交流財団理事長

神戸国際フロンティアメディカルセンター理事長（現在に至る）

## 医学博士田中紘一氏の「生体肝移植の基礎研究および臨床開発と展開に関する研究」に対する授賞審査要旨

田中紘一氏は一九八六年、米国で三カ月脳死肝移植研修中、健康な人の肝臓の一部を移植する生体肝移植を着想し、帰国後、犬を用いて動物実験を積み重ねた。一九九〇年に国内第二例目として生体肝移植を開始し、京大退職までに一、〇五四例経験し、国内外を含めて二、〇〇〇余例の臨床に携わった。

田中氏は多くの手術手技と周術期管理を開発し、ドナーの安全性の確立と移植成績の向上をもたらした。小児症例で始まった生体移植を成人例にも適応を拡大した。また、新しい免疫抑制剤の臨床応用研究、免疫寛容の研究、遺伝的因子をもつドナーやウイルス感染者のドナーからの Disease Transmission の研究、家族性アミロイドニューロパティのドミノ移植、肝癌に対する移植適応拡大の研究等、臨床研究を通じて新しい分野を開発した。さらに、国内・国外への本法の定着と普及に先導的役割を果たした。

### (I) 手術手技の開発

#### ① 小児肝移植手技

小児移植では、肝動脈吻合部閉塞が高率に発生するので世界で初めてマイクロソージャーによる肝動脈再建を導入し、発生率を極めて少なくした。この方法は、世界における標準手技となった。新生児と乳児例ではグラフトが大きすぎるとレシピエントからの肝血流量が少ないのでグラフトが虚血を起しグラフト不全となることがあり、グラフトが納まる腹腔容積が小さいことから、大きすぎるグラフトの圧迫を避けるため、腹壁閉鎖に人工パッチが必要となることもある。この課題を克服するために、臨床実績に基づき、許容できるグラフトサイズの上限の基準を四％(グラフト容量/レシピエント体重の比)であることを示しこれ以上の大きさのグラフトではさらに小さい単区域グラフトを開発し、新生児移植も可能とした。

② サイズマッチ (GRWR…グラフト容量/レシピエント体重・比) の課題

成人例では、小さいグラフト移植では高率に過小グラフト症候群を発生し、死亡する。しかし、これまで患者救命に必要なグラフト容量に関する科学的データはなかった。このため左葉グラフト移植の集積データを用い、GRWRとグラフト生着率を分析した。この結果、〇・八％以下のGRWRは生着率が低下することを示した。

この研究の世界への貢献は極めて高く、この値がグローバルスタンダードとなった。この基準では、成人での左葉グラフトは大部分が〇・八%以下になる。この解決として左葉グラフト利用による自己肝温存部分肝移植と右葉グラフト移植を世界に先駆けて導入し、これによって成人生体肝移植の道を開いた。一方、レシピエントの門脈圧亢進症が成績低下に大きく影響する事を示し、門脈・下大静脈シャントを形成する新術式を開発した。この結果GRWRを〇・六%まで下げうることを示し、左葉グラフトの適応拡大とドナーの安全性向上の道を開いた。生体肝移植ならびにこの手技を応用した脳死ドナー肝を分割して二人のレシピエントに移植する手技の普及・展開にも貢献した。

## (II) 臨床における研究と開発

### ① 免疫抑制剤タクロリムスの臨床応用

わが国で開発された免疫抑制剤 tacrolimus を基本とする免疫抑制剤療法のトライアルを実施し、薬事承認を得た。あわせて薬物動態および薬力学について、年齢、肝以外の臓器障害などの背景因子をもつ母集団を対象とした解析を試み、これに基づいて、小児及び成人移植における Tacrolimus 投与方法を確立した。

### ② 免疫抑制剤の減量・離脱の研究

移植後二年以上経過し、肝機能が正常で過去一年以内に拒絶がなく、家族の十分な理解を得られた小児症例を対象に、免疫抑制剤の計画的減量・離脱を試みた。この研究の分析時点で、対象症例の三〇%で離脱、六〇%が減量中で、一〇%が減量中に拒絶反応を起し免疫抑制剤を再開した。免疫寛容の発現が多く、症例で得られる事実は世界から極めて注目をあびた。これら免疫寛容発現のメカニズムについて臨床側から基礎的研究への道を開いた。とりわけ臨床免疫寛容導入の可能性を示した点は、注目された。

### ③ HBc 抗体陽性ドナーからの B 型肝炎ウイルス伝播

HB 抗原陰性、HBs 抗体陽性かつ HBc 抗体陽性者は当時の肝臓病学では、セロコンバージョンの結果 HBV は体内には存在しないとされていた。これらのドナーを用いた移植後に多くの症例が HB 抗原陽性となり、B 型肝炎ウイルスキャリアーとなった。臨床研究の結果、HBV-DNA が、肝組織中に認められ、グラフトから持ち込まれたことを証明した。予防対策と免疫グロブリンの使用で HBV キャリアー化しないことを明らかにした。

### ④ ABO 不適合肝移植

一九九〇年から一〇年間の ABO 不適合肝移植の成績を検討した。二つの因子が患者生存率に影響した。一つは年令因子で、一つは高抗 A 抗体価、高抗 B 抗体価であった。死因は肝内微小循環障害

による肝壊死と胆管合併症であり、抗体価減量のための血漿交換と肝動脈持続的薬剤注入で著しい成績向上を得た。しかしこの方法でも適合症例の成績より劣った。さらに新しい免疫抑制剤 rituximab を導入し、適合症例と成績に差がないことを明らかにした。これにより、A B O 不適合移植は禁忌ではなくなった。

#### ⑤ 家族性アミロイドニューロパティー症のドミノ肝移植

家族性アミロイドニューロパティー症例(二次レシピエント)から摘出した肝臓を用い、次の患者(二次レシピエント)に移植する方法を実施した。レシピエントには原疾患発生の可能性があるため、長期経過観察が必須であるが、この方法で、新しいドナープール拡大の道を開いた。

#### ⑥ 肝癌に対する新しい適応基準の開発

肝癌への脳死肝移植の適応基準は、ミラノ基準(単発5cm以内または三個以内3cm以内)が国際的に用いられている。田中氏は新たな適応基準を決定するため開発研究を行った。生体肝移植においてミラノ基準内と基準外に分類し、長期成績について統計分析した。その結果、腫瘍の最大径が5cm以下でその個数が一〇個以内の症例では、ミラノ基準内の症例と比較して五年患者生存率に差がないことを明らかにして、新基準を開発し、これにより適応が拡大した。

### (Ⅲ) 生体肝移植の普及、啓蒙および国際貢献

田中氏は、わが国において生体肝移植を実施した医療機関のうち約半数の三六機関に対し、その導入に協力し普及に努めてきた。京大病院には、国内から多数の医師を受け入れただけでなく、欧州、アジア、米国からも研修を受け入れた。また世界の九カ国に出張し、その国での導入に協力した。一九九九年より六年間国際肝移植学会のカウンシルメンバーを務め、この分野の発展に尽くした。

これまでわが国は肝移植について基礎的な面で世界に貢献してきたが、田中氏の生体肝移植の基礎研究及び臨床開発と展開に関する研究は、臨床移植研究でも極めて大きな国際的貢献をもたらした。この研究によって、わが国の肝疾患末期患者は保険適応のもとで、肝移植を受ける事が出来るようになった。

#### 主要な著書及び論文

1. Tanaka, K., Tokunaga, Y., Zaima, M., Sakai, Y., Yamamoto, Y., Ueda, J., Takada, Y., Yamaguchi, M., Kitayama, T., Kitakada, Y., Yamaoka, Y. and Ozawa, K. Graft transection and warm perfusion in situ in canine partial orthotopic liver transplantation. *Transplantation Int.* 213-218, 1988.
2. Tanaka, K., Shirahase, I., Utsunomiya, H., Katayama, T., Uemoto, S., Asomuma, K., Inomata, Y. and Ozawa, K. A Valved hepatic portoduodenal intestinal conduit for biliary atresia. *Annals of Surgery.* 230-235, 1991.
3. Mori, K., Nagata, I., Yamagata, S., Sasaki, H., Nishizawa, F., Takada, Y., Mori-

- yasu, F., Tanaka, K., Yamaoka, Y., Kumada, K., Kikuchi, H. and Ozawa, K. The introduction of microvascular surgery to hepatic artery reconstruction in living-donor liver transplantation: Its surgical advantages compared with conventional procedures. **Transplantation.** 263-268, 1992.
4. Ozawa, K., Uemoto, S., Tanaka, K., Kumada, K., Yamaoka, Y., Kobayashi, N., Inamoto, T., Shinahara, Y., Mori, K., Honda, K., Morimoto, T. and Tanaka, A. An appraisal of pediatric liver transplantation from living relatives: Initial clinical experiences in 20 pediatric liver transplantation from relatives as donors. **Annals of Surgery.** 547-553, 1992.
5. Tanaka, K., Uemoto, S., Tokunaga, Y., Fujita, S., Sano, K., Nishizawa, T., Sawada, H., Shirahase, I., Kim, H.J., Yamaoka, Y. and Ozawa, K. Surgical techniques and innovations in living related liver transplantation. **Annals of Surgery.** 82-91, 1993.
6. Uemoto, S., Tanaka, K., Honda, K., Tokunaga, Y., Sano, K., Katoh, H., Yamamoto, E., Takada, Y. and Ozawa, K. Experiences with FK506 in living-related liver transplantation. **Transplantation.** 288-292, 1993.
7. Asonuma, K., Inomata, Y., Kasahara, M., Uemoto, S., Egawa, H., Fujita, S., Kiuchi, T., Hayashi, M. and Tanaka, K. Living related liver transplantation from heterozygote genetic carriers to children with wilson's disease. **Pediatric Transplantation.** 201-205, 1993.
8. Yamaoka, Y., Washida, M., Honda, K., Tanaka, K., Mori, K., Shinahara, Y., Okamoto, S., Ueda, M., Hayashi, M., Tanaka, A., Morimoto, T. and Ozawa, K. Liver transplantation using a right lobe graft from a living related donor. **Transplantation.** 1127-1130, 1994.
9. Tanaka, K., Uemoto, S., Tokunaga, Y., Fujita, S., Sano, K., Yamamoto, E., Sugano, M., Awane, M., Yamaoka, Y., Kumada, K. and Ozawa, K. Living related liver transplantation in children. **American Journal of Surgery.** 41-48, 1994.
10. Uemoto, S., Yabe, S., Inomata, Y., Nishizawa, H., Asonuma, K., Egawa, H., Kiuchi, T., Okajima, H., Yamaoka, Y., Yamabe, H., Inui, A., Fujisawa, T. and Tanaka, K. Coexistence of a graft with the preserved native liver in auxiliary partial orthotopic liver transplantation from a living donor for ornithine transcarbamylase deficiency. **Transplantation.** 1026-1028, 1997.
11. Uemoto, S., Sugiyama, K., Marusawa, H., Inomata, Y., Asonuma, K., Egawa, H., Kiuchi, T., Miyake, Y., Tanaka, K. and Shiba, T. Transmission of hepatitis B virus from hepatitis B core antibody-positive donors in living related liver transplants. **Transplantation.** 494-499, 1998.
12. Kiuchi, T., Harada, H., Matsukawa, H., Kasahara, M., Inomata, Y., Uemoto, S., Asonuma, K., Egawa, E., Maruyama, E., Saji, H. and Tanaka, K. One-way donor-recipient HLA-matching as a risk factor for graft-versus-host disease in living-related liver transplantation. **Transplant International Suppl.** 383-384, 1998.
13. Inomata, Y., Kiuchi, T., Kim, H-Deok, Uemoto, S., Egawa, H., Asonuma, K., Fujita, S., Hayashi, M. and Tanaka, K. Auxiliary partial orthotopic living donor liver transplantation as aid for small-for-size grafts in larger Recipients. **Transplantation.** 1314-1319, 1999.
14. Kiuchi, T., Kasahara, M., Uryuhara, K., Inomata, Y., Uemoto, S., Asonuma, K., Egawa, H., Fujita, S., Hayashi, M. and Tanaka, K. Impact of graft size mismatching on graft prognosis in liver transplantation from living donors. **Transplantation.** 321-327, 1999.
15. Inomata, Y., Uemoto, S., Asonuma, K., Egawa, H., Kiuchi, T., Fujita, S., Hayashi, M., Kawashima, M. and Tanaka, K. Right lobe graft in living donor liver transplantation. **Transplantation.** 258-264, 2000.
16. Inomata, Y., Nakamura, T., Uemoto, S., Tanaka, K., Wakabayashi, G. and Shimazu, M. Domino split-liver transplantation from a living donor : Case reports of in situ and ex situ splitting. **Liver Transplantation.** 150-153, 2001.
17. Takatsuki, M., Uemoto, S., Inomata, Y., Egawa, H., Kiuchi, T., Fujita, S., Hayashi, M., Kanematsu, T. and Tanaka, K. Weaning of immunosuppression in

- living donor liver transplant recipients. **Transplantation**. 449-454, 2001.
18. Ishiko, T., Egawa, H., Kasahara, M., Nakamura, T., Oike, F., Kaihara, S., Kiuchi, T., Uemoto, S., Inomata, Y. and Tanaka K. Duct-to-duct biliary reconstruction in living donor liver transplantation utilizing right lobe graft. **Annals of Surgery**. 235-240, 2002.
  19. Ito, T., Kiuchi, T., Yamamoto, H., Oike, F., Ogura, Y., Fujimoto, Y., Hirohashi, K. and Tanaka, K. Changes in portal venous pressure in the early phase after living donor liver transplantation: pathogenesis and clinical implications. **Transplantation**. 1313-1317, 2003.
  20. Kasahara, M., Kaihara, S., Oike, F., Ito, T., Fujimoto, Y., Ogura, Y., Ogawa, K., Ueda, M., Reld, M., D Heaton N and Tanaka, K. Living-donor liver transplantation with monosegments. **Transplantation**. 694-696, 2003.
  21. Kaihara, S., Kiuchi, T., Ueda, M., Oike, F., Fujimoto, Y., Ogawa, K., Kozaki, K. and Tanaka, K. Living-donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma. **Transplantation**. S37-40, 2003.
  22. Asakuma, M., Fujimoto, Y., Bourquain, H., Uryuhara, K., Hayashi, M., Tanigawa, N., Peigen, HO. and Tanaka, K. Graft selection algorithm based on congestion volume for adult living donor liver transplantation. **Am J Transplant**. 1788-1796, 2007.
  23. Ito, T., Takada, Y., Ueda, M., Haga, H., Maetani, Y., Oike, F., Ogawa, K., Sakamoto, S., Ogura, Y., Egawa, H., Tanaka, K. and Uemoto, S. Expansion of selection criteria for patients with hepatocellular carcinoma in living donor liver transplantation. **Liver Transplantation**. 637-644, 2007.
  24. Egawa, H., Ohmori, K., Haga, H., Tsuji, H., Yurugi, K., Miyagawa-Hayashino, A., Oike, F., Fukuda, A., Yoshizawa, J., Takada, Y., Tanaka, K., Maekawa, T., Ozawa, K. and Uemoto, S. B-cell surface marker analysis for improvement of rituximab prophylaxis in ABO-incompatible adult living donor liver transplantation. **Liver Transplantation**. 579-588, 2007.
  25. Yamamoto, K., Takada, Y., Fujimoto, Y., Haga, H., Oike, F., Kobayashi, N. and Tanaka, K. Nonalcoholic steatohepatitis in donors for living donor liver transplantation. **Transplantation**. 257-262, 2007.
  26. Li, Y., Zhao, X., Cheng, D., Haga, H., Tsuruyama, T., Wood, K., Sakaguchi, S., Tanaka, K., Uemoto, S. and Koshba, T. The presence of Foxp3 expressing T cells within grafts of tolerant human liver transplant recipients. **Transplantation**. 1837-1843, 2008.
  27. Yamada, T., Tanaka, K., Uryuhara, K., Ito, K., Takada, Y. and Uemoto, S. Selective hemi-portocaval shunt based on portal vein pressure for small-for-size graft in adult living donor liver transplantation. **Am J Transplant**. 1-7, 2008.