

教室における肝再生・肝不全の研究

横浜市立大学大学院 消化器病態外科学
渡会伸治、嶋田紘

教室の肝再生の研究は、医学部外科学第2講座にて主としてマウスやラットといった小動物を用いて開始しました。その後平成15年に大学院に改組され、消化器病態外科となり、肝不全と肝再生に関してさらに独創的な研究を行っております。

1. 肝不全の研究

従来より肝不全や肝再生の実験にはHiggins&Andersonによって確立された70%肝切除の肝再生モデルが基本に用いられ、90%肝切除は致死モデルとされてきた。教室の窪田1)は肝静脈や門脈の枝を丹念に処理することによりout flow blockを防止し、90%肝切除ラットでも100%の生存率であること、さらに許容肝切除量は90%と95%の間にあることを明らかにした。現在のところ95%肝切除ラットの生存率改善の試みが多くの施設でなされており、教室でも多くの教室員がこの研究に従事している。盛田2)はcDNAマイクロアレイを用いて95%肝切除後肝不全の機序を解明した。さらに95%肝切除ラット生存率改善のために、Bcl2の遺伝子治療3)、高圧酸素療法4)、PGE1の持続投与5)などを行い生存率の改善を得た。その他現在でも、95%肝切除ラット生存率改善を目的とした研究を継続している。

2. 肝再生の研究

生体肝移植を含めた肝臓手術は、肝再生という他の臓器にはみられない自然治癒力の上に成り立っている。また、肝不全の治療のためには肝再生を如何に起こさせるかが重要となる。肝再生の機構を解き明かすために多くの研究者がpriming phaseとG1期からS期への進行の間の遺伝子発現変化に注目している。一方、cDNAマイクロアレイを用いたlarge-scaleの遺伝子発現分析が多くの研究に用いられている。

そこで、我々は肝再生初期、特にG0からS期進行(0~24h)までの遺伝子発現メカニズムを解明し、さらにS期進行に係わる新しいfactorを探すために、マウス部分肝切除術後肝再生における遺伝子発現を、マイクロアレイを用い包括的に検索した6)。

肝再生のpriming phaseにおいて出現してくるimmediate-early gene (IE gene) のうちmicroarray上にspotされていた約20個の遺伝子について肝切



日本創傷治癒学会
2005.2
No.25

●日本創傷治癒学会事務局

〒160-8582

東京都新宿区信濃町35

慶應義塾大学医学部外科学教室内

tel. 03-3353-1211

(内線62269)

fax.03-3353-2681

e-mail: info@jswh.com

URL: <http://www.jswh.com>

除後6時間までの発現パターンを比較した。その結果 IE geneとして有名なjun, fos, egr-1において発現の上昇が確認され、多くの遺伝子で発現パターンは一致した(図)。

次に肝再生にかかわる新規遺伝子を検索するために、クラスター解析を行った。

まず、1、3時間のみのクラスターから両方において強発現するものを選び出し、23個のimmediate-early geneの候補を見つけた。その中にはIRAK-1、karyopherinが存在した。

次に全タイムコースにおいてクラスター解析を行い、S期の進行に関連すると考えられる3つのクラスターから、新規の肝再生関連因子としてinhibitor of DNA binding2(ID2)、inhibitor of DNA binding3(ID3)、Gadd45 gammaを見つけた。

以上から、この方法は新規の遺伝子を探索する上で有用なツールになると考えている。

今後はさらに、肝不全・肝再生の研究を継続して行い、臨床応用から患者さんの利益へと発展させたいと考えております。

文献

- 1) Kubota T, Takabe K, Yang M, Sekido H, Ichikawa Y, Togo S, Shimada H: Minimum sizes for remnant and transplanted livers in rat. J Hep Bil Pancr Surg. 4: 398-404,1997.
- 2) Morita T, Togo S, Kamimukai N, Nishizuka I, Kobayashi T, Ichikawa Y, Ishikawa T, Takahashi S, Matsuo K, Tomaru Y, Okazaki Y, Hayashizaki Y, Shimada H: Mechanism of postoperative liver failure after excessive hepatectomy investigated using cDNA microarray. J Hep Bil Pancr Surg. 9: 352-359,2002.
- 3) Kamimukai N, Togo S, Hasegawa S, Kubota T, Kurosawa H, Li X-K., Suzuki S, Shimada H: Expression of Bcl-2 family reduces apoptotic hepatocytes after excessive hepatectomy. Eur Surg Res., 33: 8-15, 2001.
- 4) Nagamine K, Kubota T, Togo S, Nagashima Y, Mori M, Shimada H: Beneficial Effect of Hyperbaric Oxygen Therapy on Liver Regeneration after 90% Hepatectomy in Rats. European Surgical Research : 2004;36:350-356, 2004.
- 5) 窪田徹、他:過大肝切除。嶋田紘監修、PGE1の肝保護作用—最新の知見—。診断と治療社、東京、P21-31, 2004.
- 6) Togo S, Makino H, Kobayashi T, Morita T, Shimizu T, Kubota T, Ichikawa Y, Ishikawa T, Okazaki Y, Hayashizaki Y, Shimada H: Mechanism of liver regeneration after partial hepatectomy using mouse cDNA microarray, J Hepatology, 40: 464-471,2004.

Comparison between our data and published data

Gene	Animal	Observation	Reference
junB	mouse	expression from 0.5 to 12 hrs	Cressman DE et al , 1996
fos	mouse	expression at 1 hr, followed by decrease	Cressman DE et al , 1996
p21	mouse	expression from 6 to 24 hrs	J H Albrecht et al , 1997
cyclin D3	mouse	expression at 24 hrs	J H Albrecht et al , 1993
cyclin D1	mouse	expression at 24 hrs	J H Albrecht et al , 1993
TNFR-1	mouse	expression 3 to 5 hrs	Y Yamada et al , 1997
SAP	rat	expression 4 to 16 hrs	Cressman DE et al , 1996
IGFBP-1	rat	expression 1 to 12 hrs	A Ghahary et al , 1992
TGF- β	rat	expression 4 to 24 hrs	L Braun et al , 1988
ID1	rat	expression 6 to 8 hrs	C L Jossic , 1994
HB-EGF	rat	expression 1.5 to 6 hrs	Kiso S et al , 1995
heme oxygenase-1	rat	expression at 6 hrs	S Lyoumi , 1998



文献6)より引用

第35回 日本創傷治癒学会のご案内(第1次)

第35回日本創傷治癒学会 会長
熊谷 憲夫 聖マリアンナ医科大学形成外科

第35回日本創傷治癒学会を下記の通り、開催いたします。
会員の皆様の多数ご参加をお願い申し上げます。

会 期：平成17年 12月5日(月) ～ 6日(火)

会 場：全共連ビル(東京都千代田区)

連絡先：第35回 日本創傷治癒学会事務局

住 所：〒216-8511

神奈川県川崎市宮前区菅生2-16-1

聖マリアンナ大学形成外科

Phone: 044-977-8111(内線番号3568)

Fax. : 044-975-3290



名誉会員 阿部令彦、阿部力哉、井口 潔、石引久彌、磯野可一、稲山誠一、内田雄三、
遠藤光夫、岡田 正、恩田昌彦、掛川暉夫、古味信彦、櫻井健司、塩谷信幸、
杉町圭蔵、田井良明、田中 隆、田辺達三、鶴藤 丞、林 四郎、藤城保男、
三島好雄、森 昌造(23名)

特別会員 青木照明、浅野伍朗、岩橋寛治、大浦武彦、加藤紘之、金澤曉太郎、小平 進、
斎藤和好、杉立彰夫、中村輝久、中山一誠、船曳孝彦、細田泰弘、前田昌純、
丸山圭一、宮内好正、毛利喜久男、渡辺洋望(18名)

理 事 石井壽晴、岡田保典、落合武徳、小野一郎、*北島政樹、黒柳能光、嶋田 紘、
(*理事長) 中島龍夫、野崎幹弘(9名)

監 事 三輪晃一(2名、1名欠員)

事務局幹事 大谷吉秀(1名)

評 議 員 相川直樹、赤坂喜清、秋田定伯、秋野公造、穴澤貞夫、安藤暢敏、石井壽晴、
磯貝典孝、磯本浩晴、市川英幸、岩井武尚、上尾裕昭、上田和毅、上田 実、
内沼栄樹、大谷吉秀、大野真司、岡田保典、落合武徳、小野一郎、上石 弘、
川上重彦、貴志和生、北島政樹、北野正剛、木山輝郎、窪地 淳、熊谷憲夫、
黒柳能光、桑野博行、近藤稔和、雑賀司珠也、斉藤聖二、坂本長逸、佐藤道夫、
真田弘美、重森 稔、篠澤洋太郎、嶋田 紘、島田光生、調 憲、白水和雄、
鈴木邦夫、鈴木茂彦、須田年生、炭山嘉伸、高野邦夫、田澤賢次、田尻 孝、
館 正弘、田畑泰彦、徳永 昭、渡会伸治、鳥居修平、中島龍夫、永田見生、
中塚貴志、中西秀樹、名川弘一、西岡 清、野口 剛、野崎幹弘、畠山勝義、
百束比古、平田公一、平林慎一、保阪善昭、松野正紀、丸山 優、三輪晃一、
森口隆彦、山崎洋次、吉田 昌、吉村陽子(74名)

日本創傷治癒学会 開催記録(第1回～30回は研究会、第31回より学会)

会長				特別講演・依頼講演
第1回	昭46. 7.26	東京	鈴木安恒（慶大耳鼻科）	
第2回	昭47.12. 2	東京	鈴木安恒（慶大耳鼻科）	
第3回	昭48.12.15	東京	鈴木安恒（慶大耳鼻科）	
第4回	昭49.12. 7	東京	阿部令彦（慶大外科）	毛利喜久男（関西医大外科）
第5回	昭50.12.13	東京	阿部令彦（慶大外科）	渡辺洋望（東京医大病理）
第6回	昭51.12.11	東京	阿部令彦（慶大外科）	秋山太一郎（日本医用高分子材料研究所）
第7回	昭52.12. 3	東京	阿部令彦（慶大外科）	三方淳男（慶大病理）
第8回	昭53.12.16	東京	長尾房大（慈恵医大第二外科）	鶴藤 丞（東北大薬学）
第9回	昭54.12.15	東京	林 四郎（信大第一外科）	長谷川正光（国立循環器病センター脈管生理）
第10回	昭55.12.13	東京	藤城保男（東京電力病院外科）	槇 哲夫（東北労災病院）
				林 四郎（信大第一外科）
				岡崎 勲（産業医大内科）
第11回	昭56.12.12	東京	森 昌造（岩手医大第一外科）	岡田 正（阪大第一外科）
				三島好雄（東大第一外科）
第12回	昭57.12.11	福岡	井口 潔（九大第二外科）	渥美和彦（東大医用電子研究施設）
第13回	昭58.12.10	東京	遠藤光夫（東京女子医大形成外科）	平山 峻（東京女子医大消化器病センター外科）
第14回	昭59.12. 1	大阪	岡田 正（阪大第一外科）	Thomas K. Hunt（カリフォルニア大SF外科）
第15回	昭60.12. 7	東京	三島好雄（東京医科歯科大第二外科）	永井 裕（東京医歯大難治疾患研究所）
第16回	昭61.10. 4	札幌	田辺達三（北大第二外科）	大浦武彦（北大形成外科）
第17回	昭62.11.21	福島	阿部力哉（福島県立医大第二外科）	田辺達三（北大第二外科）
第18回	昭63.12. 3	東京	櫻井健司（慈恵医大第一外科）	塩谷信幸（北里大形成外科）
第19回	平元.12. 2	久留米	掛川暉夫（久留米大第一外科）	
第20回	平2. 12. 1	徳島	古味信彦（徳島大第一外科）	市原 明（徳島大酵素科学センター）
第21回	平3. 11.30	名古屋	中島龍夫（藤田保健衛生大形成外科）	清水慶彦（京大生体医療工学研究センター）

会長
特別講演・依頼講演

第22回	平4. 12. 5	横浜	塩谷信幸 (北里大形成外科)	Frederick Grinnell (テキサス大)
第23回	平5. 12. 4	山形	鷺尾正彦 (山形大第二外科)	Gere S. diZerega (南カリフォルニア大)
第24回	平6. 11.12	千葉	磯野可一 (千葉大第二外科)	新海 滄 (千葉大皮膚科)
第25回	平7. 12. 2	東京	田中 隆 (日大第三外科)	野崎幹弘 (東京女子医大形成外科)
第26回	平8. 12. 7	福岡	杉町圭蔵 (九大第二外科)	上尾裕昭 (大分県立病院外科)
第27回	平9. 12. 6	東京	石引久彌 (国立埼玉病院外科)	
第28回	平10.12. 5	大分	内田雄三 (大分医大第二外科)	David J. Smith (ミシガン大メディカルセンター)
第29回	平11.12. 4	東京	中村紀夫 (慈恵医大柏病院救急診療部)	矢永博子 (久留米大形成外科)
				William J. Lindblad (ウェインステート大)
第30回	平12.12.8,9	東京	恩田昌彦 (日本医大第一外科)	Thomas K. Hunt (カリフォルニア大)
				Adrian Barbul (ジョンズホプキンス大)
				黒川高秀 (昭和大)
第31回	平13.12.6,7	東京	野崎幹弘 (東京女子医科大形成外科)	岡野光夫 (東京女子医科大学先端生命医科学研究所)
				William J. Lindblad (ウェインステート大)
第32回	平14.12.5,6	福岡	田井良明 (久留米大学医学部形成外科・顎顔面外科)	清水慶彦 (京大再生医科学研究所臓器再建応用分野)
				高岡邦夫 (大阪市立大学大学院医学研究科整形外科)
第33回	平15.12.9,10	千葉	落合武徳 (千葉大先端応用外科学)	Marco Romanelli (ピサ大)
				Courtney Lyder (ヴァージニア大)
第34回	平16.11.29,30	金沢	三輪晃一 (金沢大学大学院医学系研究科がん局所制御学分野)	秋田定伯 (長崎大学大学院医歯薬学総合研究科発生分化機能再建学)
				真田弘美 (東京大学大学院医学系研究科健康科学・看護学専攻)