

肝予備能把握法の確立と肝切除後残存肝機能の分子生物学的解析

研究代表者	千々岩 一男
URL	http://hdl.handle.net/10458/4535

平成 16 年度科学研究費補助金研究成果報告書概要

1. 研究機関番号 1 7 6 0 1 2. 研究機関名 宮崎大学
3. 研究種目等の名称 基盤研究(C)(2) 4. 研究期間 平成 15 年度 ~ 平成 16 年度
5. 課題番号 1 5 5 9 1 4 1 7
6. 研究課題名 肝予備能把握法の確立と肝切除後残存肝機能の分子生物学的解析.

7. 研究代表者

研究者番号	研究代表者氏名	所属部局名	職名
9 0 1 7 9 9 4 5	フリガナ チヂイワ カズオ 千々岩, 一男	医学部	教授

8. 研究分担者(所属機関名は、研究代表者の所属機関と異なる場合に記入すること)

研究者番号	研究分担者氏名	所属機関名・部局名	職名
4 0 2 6 4 3 7 9	フリガナ カイ マサヒロ 甲斐, 真弘	医学部	講師
3 0 3 4 7 0 5 9	フリガナ マキノ イチロウ 牧野, 一郎	医学部	助手
9 0 3 6 3 5 9 8	フリガナ ジミ セイイチロウ 自見, 政一郎	医学部	助手
3 0 3 8 1 0 6 5	フリガナ マエハラ ナオキ 前原, 直樹	医学部	助手
	フリガナ		

9. 研究成果の概要(当該研究期間のまとめ、600字~800字、図、グラフ等は記載しないこと)

この2年間の研究内容。

1) 閉塞性黄疸ラットモデルでのトランスポーターの発現
 今回の科研のテーマの1つである総胆管結紮閉塞性黄疸モデルを用い、胆管結紮後3日から28日までのタイムコースをとり血液、肝臓を採取した。胆管閉塞後、排泄系トランスポーターmrp2の発現は低下し、mrp3の発現は上昇した。これらの変化は28日後も持続していた。取り込み系トランスポーターoatp, ntcpの発現は胆管結紮後早期に低下し、28日後も低下していた。毛細胆管への排出に関わるmdr2の発現に変化はなかった。黄疸期間により、これらトランスポーターのmRNAの発現変化が異なることが示唆され、現在蛋白発現を検討中である。

2) 大量肝切除ラットモデルでの肝予備能
 70%肝切除と急性肝不全モデルである90%肝切除をラットで行い、胆汁流量、胆汁酸排泄、トランスポーターの発現を検討した。90%肝切除群においてmrp2の発現は術後低下し、mrp3、bsepの発現は術後上昇したのに対し、70%肝切除後には逆の変動を示した。取り込み系トランスポーターのntcp, oatpの発現は両群とも術後低下し、差は認めなかった。70%肝切除群と90%肝切除群の間で排泄系トランスポーターmrp2, mrp3の発現変化が異なり、術後肝不全発症の早期指標の一つとなる可能性が示唆され、現在更に検討している。90%肝切除後には胆汁流量、胆汁中胆汁酸排泄は有意に低下しており、現在論文として投稿中である。

3) 門脈塞栓後および虚血・再灌流後の肝再生と肝障害の分子細胞学的解析
 門脈結紮モデルを作成し、肝再生葉と萎縮葉のサイクリンD1の発現の違いが、肝再生・萎縮に関係することを報告した。(研究発表1) また、虚血・再灌流肝障害の機序の一部を報告した(発表2)。

10. キーワード

- (1) 閉塞性黄疸 (2) 大量肝切除 (3) 肝不全
- (4) トランスポーター (5) 門脈結紮 (6) _____
- (7) _____ (8) _____

(裏面に続く)

11. 研究発表(印刷中も含む。)

〔雑誌論文〕

著者名	論文標題		
Ueda, J. et al.	Cyclin expression in the atrophying and proliferating lobes of the liver after portal vein branch ligation and hepatectomy in rats.		
雑誌名	巻	発行年	ページ
Journal of Surgical Research	120	2 0 0 4	89-96

著者名	論文標題		
Takamatsu, Y. et al.	Role of leukotrienes on hepatic ischemia/reperfusion injury in rats.		
雑誌名	巻	発行年	ページ
Journal of Surgical Research	119	2 0 0 4	14-20

著者名	論文標題		
Tanaka, S.-I. et al.	Species difference in cholesterol 7 α -hydroxylase expression of rabbit and rat liver microsomes after bile duct ligation.		
雑誌名	巻	発行年	ページ
Journal of Surgical Research	119	2 0 0 4	36-40

著者名	論文標題		
Nakamura, K. et. al.	Serum 7 α -hydroxycholesterol Levels during Liver Regeneration after Hepatectomy in Humans.		
雑誌名	巻	発行年	ページ
Hepato-Gastroenterology	50	2 0 0 3	1593 - 1597

著者名	論文標題		
雑誌名	巻	発行年	ページ
			—

著者名	論文標題		
雑誌名	巻	発行年	ページ
			—

〔図書〕

著者名	出版者		
書名	発行年	総ページ	

12. 研究成果による工業所有権の出願・取得状況

工業所有権の名称	発明者名	権利者名	工業所有権の種類、番号	出願年月日	取得年月日

工業所有権の名称	発明者名	権利者名	工業所有権の種類、番号	出願年月日	取得年月日

ABSTRACTS OF RESEARCH PROJECT, GRANT-IN-AID
FOR SCIENTIFIC RESEARCH (2005)

1. RESEARCH INSTITUTION NUMBER : 17601

2. RESEARCH INSTITUTION : Miyazaki University School of Medicine

3. CATEGORY : Scientific Research (C) (2)

4. TERM OF PROJECT (2003 ~ 2005)

5. PROJECT NUMBER : 15591417

6. TITLE OF PROJECT : Establishment of the hepatic reserve and molecular biological analyses of liver function after hepatectomy

7. HEAD INVESTIGATOR	REGISTERED NUMBER	NAME	INSTITUTION, DEPARTMENT, TITLE OF POSITION
	90179945	Kazuo Chijiwa	Department Surgery 1 Professor
8. INVESTIGATORS	(1) 40264379	Masahiro Kai	Department Surgery 1 Assistant Professor
	(2) 30347059	Ichiro Makino	Department Surgery 1 Assistant Professor
	(3) 90363598	Sei-Ichiro Jimi	Department Surgery 1 Assistant Professor
	(4) 30381065	Naoki Maehara	Department Surgery 1 Assistant Professor

9. SUMMARY OF RESEARCH RESULTS

1. The differences in the expression of the organic anion (bile acid, bilirubin) transporters depending on the duration of bile duct ligation have been examined in rats. Blood and liver tissues during the period from 3 to 28 days after the ligation were obtained. The excretion transporters, the mRNA expressions of mrp2 decreased while those of mrp3 increased from 3 days until 28 days after the ligation. The uptake transporters, ntcp and oatp decreased until 28 days after the ligation, while the mdr2 did not change after the ligation. We are now examining the expression of these protein levels.
2. The differences in hepatic reserve function and parameters to predict the liver failure in the early stage after extended hepatectomy were examined in rats. We determined the bile flow, biliary bile acid secretion and the mRNA expressions of bile acid transporters after 70 % or 90 % hepatectomy in rats. The bile flow and bile acid secretion both decreased significantly after the 90 % hepatectomy, which is a model for acute liver failure. Biliary bile acid excretion and the expression of mrp2 decreased, while the expressions of mrp3 and bsep increased after 90 % hepatectomy. In contrast, the expression of mrp2 increased, while the expressions of mrp3 and bsep decreased after 70 % hepatectomy. The expressions of mrp2 and mrp3 was differently regulated after 70 % and 90 % hepatectomy. We suspected that expressions of mrp2 and mrp3 might be able to predict the liver failure after extended hepatectomy.
3. We examined the expression of growth factors, transcription factors, and cell cycle regulators in response to regeneration after a two-third hepatectomy and portal vein branch ligation. We reported that the mRNA expression of Cyclin D1 decreased in the atrophying and increased in the proliferating lobes after portal vein branch ligation and after hepatectomy in rats (ref. 1). We also reported the mechanisms of liver damage after hepatic ischemia and reperfusion in rats (ref. 2).

10. KEY WORDS

(1) Obstructive jaundice (2) Hepatectomy (3) Liver failure
 (4) Bile acid transporter (5) Portal vein ligation (6)
 (7) (8)

11. REFERENCES

AUTHORS , TITLE OF ARTICLE	JOURNAL,VOLUME-NUMBER,PAGES CONCERNED,YEAR
1.Ueda, J. et al : Cyclin expression in the atrophying and proliferating lobes of the liver after portal vein branch ligation and hepatectomy in rats.	Journal of Surgical Research 120 : 89-96, 2004
2.Takamatsu, Y. et al. : Role of leukotrienes on hepatic ischemia/reperfusion injury in rats.	Journal of Surgical Research 119: 14-20, 2004
3.Tanaka, S.I. et al. : Species difference in cholesterol 7 α -hydroxylase expression of rabbit and rat liver microsomes after bile duct ligation.	Journal of Surgical Research 119: 36-40, 2004
4.Nakamura, K. et al. : Serum 7 α -hydroxycholesterol Levels during Liver Regeneration after Hepatectomy in Humans.	Hepato-Gastroenterology 50: 1593-1597, 2003