宮崎大学学術情報リポジトリ
University of Miyazaki Academic Repository

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

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 公開日: 2013-06-20 キーワード (Ja): トランスポーター, 大量肝切除, 肝不全, 門脈塞栓, 閉塞性黄疸 キーワード (En): bile acid transporter, hepatectomy, liver failure, obstructive jaundice, portal vein ligation 作成者: 千々岩, 一男 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10458/4537

様 式 Ｃ－１９

平成　１９　年度科学研究費補助金研究成果報告書概要

1. 機関番号　1 7 6 0 9　　2. 研究機関名　宮崎大学

3. 研究種目名　基盤研究（Ｃ）　　4. 研究期間　平成１７年度 ～ 平成１９年度

5. 課題番号　1 7 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	研究代表者名	所属部局名	職名
9 0 1 7 9 9 4 5	ﾌﾘｶﾞﾅ　ﾁｷﾞｲﾜ　ｶｽﾞｵ 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	研究分担者名	所属機関名・部局名	職名
4 0 2 6 4 3 7 9	ﾌﾘｶﾞﾅ　ｶｲ　ﾏｻﾋﾛ 甲斐，真弘	医学部	講　師
9 0 3 9 8 2 6 4	ﾌﾘｶﾞﾅ　ﾋﾀﾞｶ　ﾋﾃﾞｷ 日高，秀樹	医学部	助　教
3 0 3 8 1 0 6 5	ﾌﾘｶﾞﾅ　ﾏｴﾊﾗ　ﾅｵｷ 前原，直樹	医学部	助　教
1 0 3 6 3 5 9 0	ﾌﾘｶﾞﾅ　ｵｵｳﾁﾀﾞ　ｼﾞﾛｳ 大内田，次郎	医学部	助　教
6 0 4 3 7 9 3 6	ﾌﾘｶﾞﾅ　ｵｵﾀﾆ　ｶｽﾞﾋﾛ 大谷，和広	医学部	助　教

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)

下欄には、当該研究期間内に実施した研究の成果について、その具体的内容、意義、重要性等を、交付申請書に記載した「研究の目的」、「研究実施計画」に照らし、600 字～800 字で、できるだけ分かりやすく記述すること。また、国立情報学研究所でﾃﾞｰﾀﾍﾞｰｽ化するため、図、ｸﾞﾗﾌ等は記載しないこと。

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。
また、閉塞性黄疸 7 日間作製後に胆汁内瘻・胆汁外瘻で減黄すると有意に変化していた mrp2 と mrp3 の変化は元に復していることを preliminary study で確認した。幸い、平成 20 年度も科学研究費の補助が受けられるので更に検討していきたい。
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、これに関しては J. Surg. Res.に論文として発表した（研究発表 3)。
３）門脈塞栓後および虚血・再潅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。また、虚血・再潅流肝障害の機序の一部を報告した（発表4)。
さらに臨床におけるデータも解析中である。

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) 門脈塞栓　(6)
(7)　(8)

（裏面に続く）

11.研究発表(印刷中も含む。)

〔雑誌論文〕　計（　7　）件

著　者　名	論　文　標　題			
Chijiiwa, K., Kai , M., Nagano, M.et al.	Outcome of Radical Surgery for Stage Ⅳ Gallbladder Carcinoma.			
雑　誌　名	査読の有無	巻	発 行 年	最初と最後の頁
Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery	有	14	2007	345-350

著　者　名	論　文　標　題			
Kai, M., Chijiiwa, K., Ohuchida, J. et al.	A Curative Resection Improves the Postoperative Survival Rate Even in Patients with Advanced Gallbladder Carcinoma.			
雑　誌　名	査読の有無	巻	発 行 年	最初と最後の頁
Journal of Gastrointestinal Surgery	有	11	2007	1025-1032

著　者　名	論　文　標　題			
Tanaka, S.-I., Chijiiwa, K. and Maeda, Y.:	Biliary Lipid Output in the Early Stage of Acute Liver Failure Induced by 90% Hepatectomy in the Rat.			
雑　誌　名	査読の有無	巻	発 行 年	最初と最後の頁
Journal of Surgical Research	有	134	2006	81-86

著　者　名	論　文　標　題			
Takamatsu, Y., Shimada, K., Yamaguchi, K. et al.	Inhibition of the Nitric Oxide Synthase Prevents Hepatic, but Not Pulmonary, Injury Following Ischemia-Reperfusion of Rats.			
雑　誌　名	査読の有無	巻	発 行 年	最初と最後の頁
Digestive Diseases and Sciences	有	51	2006	571-579

著　者　名	論　文　標　題			
牧野一郎，千々岩一男，近藤千博，永野元章，旭吉雅秀，大内田次郎：	Hs肝細胞癌に対する選択的肝阻血法を用いた系統的肝亜区域切除術による長期予後の改善.			
雑　誌　名	査読の有無	巻	発 行 年	最初と最後の頁
日本消化器外科学会雑誌	有	38	2005	1407-1413

著　者　名	論　文　標　題			
Makino, I., Chijiiwa, K., Kondo, K., et al.	Prognostic Benefit of Selective Portal Vein Occlusion During Hepatic Resection for Hepatocellular Carcionoma.			
雑　誌　名	査読の有無	巻	発 行 年	最初と最後の頁
Surgery	有	137	2005	626-631

著　者　名	論　文　標　題			
千々岩一男，甲斐真弘，大内田次郎，旭吉雅秀，永野元章，前原直樹，近藤千博	胆嚢癌手術における拡大リンパ節郭清とその適応.			
雑　誌　名	査読の有無	巻	発 行 年	最初と最後の頁
消化器外科	無	28	2005	1499-1505

〔学会発表〕計（　5　）件

発　表　者　名	発　表　標　題		
佐野浩一郎，千々岩一男，甲斐真弘，日高淑晶，金丸幹郎：	ラット急性肝不全モデルにおける有機アニオントランスポーターの変動.		
学　会　等　名	発表年月日	発　表　場　所	
第107回日本外科学会定期学術集会	2007.4.12	大阪	

発　表　者　名	発　　表　　標　　題	
内山周一郎，長池幸樹，千々岩一男，片岡寛章：	肝細胞増殖因子活性化因子（HGFA）knockoutマウスを用いた肝再生能の検討.	
学　会　等　名	発表年月日	発　表　場　所
第48回日本消化器病学会大会（DDW-Japan 2006）	2006.10.13	札幌

発　表　者　名	発　　表　　標　　題	
日高淑晶，千々岩一男，自見政一郎，佐野浩一郎，金丸幹郎，内山周一郎，甲斐真弘：	閉塞性黄疸および胆汁内，外瘻による減黄後のトランスポーターの発現変化.	
学　会　等　名	発表年月日	発　表　場　所
第106回日本外科学会定期学術集会	2006.3.29	東京

発　表　者　名	発　　表　　標　　題	
豊永健二，菊池秀彦，中山建男，千々岩一男：	胆汁酸が培養肝細胞の増殖能に及ぼす影響.	
学　会　等　名	発表年月日	発　表　場　所
第106回日本外科学会定期学術集会	2006.3.30	東京

発　表　者　名	発　　表　　標　　題	
日高淑晶，千々岩一男，自見政一郎，佐野浩一郎，内山周一郎，甲斐真弘：	閉塞性黄疸および減黄後の肝臓のtransporterの変化.	
学　会　等　名	発表年月日	発　表　場　所
第17回西日本臨床胆汁酸研究会	2005.7.9	奈良

〔図　書〕　計（　　）件

著　者　名	出　版　社	
書　　名	発 行 年	総ページ数

12．研究成果による産業財産権の出願・取得状況

〔出　願〕　　計（　　）件

産業財産権の名称	発明者	権利者	産業財産権の種類、番号	出願年月日	国内・外国の別

〔取　得〕　　計（　　）件

産業財産権の名称	発明者	権利者	産業財産権の種類、番号	取得年月日	国内・外国の別

13．備考

※　研究者又は所属研究機関が作成した研究内容又は研究成果に関するｗｅｂページがある場合は、ＵＲＬを記載すること。

様　式　C-20

ABSTRUCTS OF RESEARCH PROJECT, GRANT－IN－AID FOR SCIENTIFIC RESEARCH (2008)

1. RESEARCH INSTITUTION NUMBER : 17601

2. RESEARCH INSTITUTION : Miyazaki University

3. CATEGORY: Scientific Research (C)

4. TERM OF PROJECT (2005 ～ 2008)

5. PROJECT NUMBER : 17591417

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, CHIJIIWA	Surgery 1	Professor

8. INVESTIGATORS	(1) REGISTERED NUMBER	NAME	INSTITUTION, DEPARTMENT,	TITLE OF POSITION
	40264379	Masahiro, KAI	Surgery 1	Assistant Professor
	(2) 〃	〃	〃	
	90398264	Hideki, HIDAKA	Surgery 1	Assistant Professor
	(3) 〃	〃	〃	
	30381065	Naoki, MAEHARA	Surgery 1	Assistant Professor
	(4) 〃	〃	〃	
	10363590	Jiro, OHUCHIDA	Surgery 1	Assistant Professor
	(5) 〃	〃	〃	
	60437936	Kazuhiro, OTANI	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 tisues 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. After biliary drainage, the change in expression of these mRNA and protein levels are now examined.

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 (ref.3). 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 . We also reported the mechanisms of liver damage after hepatic ischemia and reperfusion in rats (ref.4).

10. KEY WORDS

(1)	obstructive jaundice	(2)	hepatectomy	(3)	liver failure
(4)	bile acid transporter	(5)	portal vein ligation	(6)	
(7)		(8)			

(CONTINUE TO NEXT PAGE)

11. REFERENCES

[BOOKS OR JOURNAL PUBLICATIONS]

AUTHORS , TITLE OF ARTICLE	JOURNAL, VOLUME-NUMBER, PAGES CONCERNED, YEAR
1. Chijiiwa, K., Kai, M., Nagano, M. et al. Outcome of Radical Surgery for Stage Ⅳ Gallbladder Carcinoma.	Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery 14 : 345-350, 2007
2. Kai, M., Chijiiwa, K., Ohuchida, J. et al. A Curative Resection Improves the Postoperative Survival Rate Even in Patients with Advanced Gallbladder Carcinoma.	Journal of Gastrointestinal Surgery 11 : 1025-1032, 2007
3. Tanaka, S.-I., Chijiiwa, K. and Maeda, Y. : Biliary Lipid Output in the Early Stage of Acute Liver Failure Induced by 90% Hepatectomy in the Rat.	Journal of Surgical Research 134 : 81-86, 2006
4. Takamatsu, Y., Shimada, K., Yamagichi, K. et al. Inhibition of Inducible Nitric Oxide Synthase Prevents Hepatic, but Not Pulmonary, Injury Following Ischemia-Reperfusion of Rat Liver.	Digestive Diseases and Sciences 51 : 571-579, 2006
5. Makino, I., Chijiiwa, K., Kondo, K. et al. Effective of Anatomical Subsegmentectomy of the Liver Under Selective Portal Inflow Occlusion in Patients with Hepatocellular Carcinoma Limited to a Subsegment.	The Japanese Journal of Gastroenterological Surgery 38 : 1407-1413, 2005
6. Makino, I., Chijiiwa, K., Ohuchida, J. et al. Prognostic Benefit of Selective Portal Vein Occlusion During Hepatic Resection for Hepatocellular Carcinoma.	Surgery 137 : 626-631, 2005
7. Chijiiwa, K., Kai, M., Ohuchida, J. et al. Significance and Indication of Extended Lymph Node Dissecction for Advanced Gallbladder Carcinoma.	Gastroenterological Surgery 28 : 1499-1505, 2005

[RESEARCH PRESENTATIONS]

PRESENTERS , TITLE OF PRESENTATION	CONFERENCE NAME, DATE, VENUE
1. Sano, K., Chijiiwa, K., Kai, M., Hidaka, Y. and Kanemaru, M. : Expression of Organic Anion Transporters in Acute Liver Failure Rat Model.	The 108th Annual Congress of Japan Surgical Society, Apl. 12, 2007 , Osaka.
2. Uchiyama, S., Nagaike, K., Chijiiwa, K. and Kataoka, H. : Liver Regeneration after Hepatectomy in HGFA Knockout Mice.	The 48th Annual Meeting of the Japanese Society of Gastroenterology, Oct. 13 , 2006 , Sapporo.
3. Hidaka, Y., Chijiiwa, K., Jimi, S.-I. et al. Expression of Bile Acid Transporters after Internal or External Drainage in Obstructive Jaundiced Rat Model.	The 106th Annual Congress of Japanese Surgical Society, Mar. 29, 2006 , Tokyo.
4. Toyonaga, T., Kikuchi, H., Nakayama, T. and Chijiiwa, K. : Effect of Bile Acids on Proliferation of Cultured Rat Hepatocyte.	The 106th Annual Congress of Japanese Surgical Society, Mar. 30, 2006 , Tokyo.
5. Hidaka, Y., Chijiiwa, K., Jimi, S.-I. et al. Effect of Biliary Drainage on Expression of Organic Anion Transporters in Obstructive Jaundiced Rats.	The 17th Nishi-Nihon Clinical Bile Acid Meeting Jul. 9, 2005 , Nara.