

1. **報告者氏名** : 石川真由美
2. **所属施設名** : 留学時;東邦大学医学部内科学講座(大森)糖尿病代謝内分泌科
現在;同上
3. **留学先の国及び地名** : オーストラリア、ブリスベン
4. **留学先の施設及び所属(部門)の名称** :
Molecular Cell Biology,
Institute for Molecular Bioscience,
The University of Queensland
5. **指導者名(指導教官名)** : Michel J. Waters
6. **留学期間** : 2年
7. **留学の趣旨・目的** : GHの作用(糖脂質代謝に及ぼす影響や臓器の再生、分化における役割)の研究
8. **研究課題** : 肝再生における成長ホルモンの役割
9. **研究成果** : The 5th International Congress of the GRS and IGF Society にて発表

10. 研究内容・成果の要点

<背景>

成長ホルモン(GH)は、げっ歯類では肝臓の再生に必要だということが報告されているが、どのような役割を果たすのかは未だ解明されていない。そこで、我々はGH受容体(GHR)で細胞内情報伝達に必要な領域を欠失したマウスを用いて、GHがどの細胞内情報伝達経路を介して、肝再生に関与するのかを観察した。

<実験方法>

12週齢の正常マウス、GHRノックアウト(KOマウス)、GHRのJAK2が結合するBox1領域に変異のあるマウス(Box1マウス)を用いた。Box1マウスはGH刺激により、JAK2のリン酸化は起こらないが、srcを介するERKのリン酸化は起こる。これらのマウスの肝臓の70%を切除し、48時間以上、生存するかどうかの観察を行った。また、肝部分切除から6時間後に、解剖し残存肝臓を採取した。検体に対し、HE染色とTunnel染色を行い、組織学的比較検討を行った。同じ検体で、RT-PCR法を用いて、肝再生に関与するとされる免疫細胞のマーカーとH2B1などの発現を観察した。またウエスタンブロット法を用いて、STAT3とERKのリン酸化を観察した。In vitroの実験として、マウスの肝細胞であるAML12細胞をMEK1/2の阻害剤で前処理したのち、GHで刺激し、H2B1のmRNAの発現を観察した。

<結果>

KOマウスは肝部分切除後、24時間以内に約50%、48時間以内に90%以上が死亡したが、正常マウスとBox1マウスは48時間後も生存していた。肝部分切除から6時間後のKOマウスの残存肝では、正常マウスやBox1マウスと比較し、肝細胞内に脂肪滴が多量に貯留し、またTunnel染色でアポトーシスが起きていることが確認された。NK細胞やNKT細胞のマーカーであるCD161とマクロファージのマーカーであるF4/80のmRNAはKOマウスの残存肝で、他のマウスと比較し、より多く発現していた。H2B1のmRNAの発現は、KOマウスの残存肝では他のマウスと比較すると非常に低値であった。STAT3はどのマウスにおいても、肝部分切除後にリン酸化がみられたが、ERKは正常マウスやBox1マウスと比較しKOマウスではそのリン酸化が弱かった。AML12をGHで刺激するとH2B1のmRNAの発現が増加し、そのGHの働きはMEK1/2の阻害剤で前処理することで抑制された。

<考察>

H2B1はヒトではHLA-G と呼ばれ、胎児のtrophoblastに発現し、母体側の免疫細胞の攻撃から守っていることが知られている。GHはERKを介して、このH2B1の発現を促すことで、免疫細胞からの攻撃から残存肝を守り、アポトーシスを抑制している可能性が考えられた。

11. まとめ（感想及びコメント）

肝切除後の肝再生の初期段階における肝細胞のアポトーシスを、成長ホルモンが防ぐという新しい事実が解明されたと考える。大変、充実した研究生活をおくることができ、感謝している。