

氏 名 (本籍)	メロノヴィッチ アンドリー (ウクライナ)		
学 位 の 種 類	博 士 (医 学)		
学 位 記 番 号	博 甲 第 5472 号		
学位授与年月日	平成 22 年 3 月 25 日		
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当		
審 査 研 究 科	人間総合科学研究科		
学 位 論 文 題 目	Role of platelets on liver regeneration after 90% hepatectomy in mice. (マウス 90%肝切除後の肝再生における血小板の役割)		
主 査	筑波大学教授	医学博士	正 田 純 一
副 査	筑波大学教授	博士 (医学)	大根田 修
副 査	筑波大学准教授	博士 (医学)	長谷川 雄 一
副 査	筑波大学講師	博士 (医学)	加 野 准 子

論 文 の 内 容 の 要 旨

(目的)

マウスの 90%肝切除モデルは十分な肝再生が得られず致命的と考えられている。これまでに血小板による肝再生促進効果を *in vitro* および 70%肝切除モデルで明らかにしてきたことより、本研究では血小板による肝再生促進機能をマウス 90%肝切除モデルにて検討した。

(方法)

BALB/C 雄性 8 週齢マウスを用いて 90%肝切除術を施行した。マウスを正常群（肝切除のみ施行）と血小板増加群（肝切除 5 日前に血小板増加因子トロンボポエチンを 20 μ g/kg 投与し血小板を増加させた）の 2 群に分け、検討項目として、生存率、肝切除後の再生肝体重比、PCNAlabeling index、肝切除後の血液生化学データ、再生肝のシグナル伝達系、発現遺伝子の網羅的解析を施行した。

(結果)

90%肝切除後 30 時間の生存率は正常群で 0%、血小板増加群 54.5%であった。血小板増加群では 1 週間後に 27.3%の生存が得られ、有意な生存率の向上が認められた。肝切除後肝体重比は、肝切除 6 時間後から血小板増加群が正常群より有意に増加した。肝切除 24 時間後の肝組織の PCNAlabeling index は正常群より血小板増加群で増加した。肝切除後 24 時間後の血清中のアルブミンとコレステロールは、血小板増加群が正常群より増加した。再生肝のシグナル伝達分子を Western blot で測定すると、血小板増加群では Akt と STAT3 より早期から長期間に渡って活性化していることが明らかになった。また、血小板増加群では、HGF の受容体である c-Met の活性化が血小板正常群より長期に渡って認められた。再生肝の発現遺伝子の網羅的解析の結果、血小板増加群では血小板正常群と比べ細胞周期、転写因子、シグナル伝達系、糖および脂質代謝系の遺伝子群が著明に発現していることが明らかになった。IGFBP-1 の発現変化を RT-PCR で評価したところ、血小板増加群が正常群より早期に発現が亢進することが分かった。

(考察)

血小板中の増殖因子が再生肝の Akt や STAT3 の活性化を引き起こしていると考えられた。加えて血小板

増加群における C-Met の活性化が肝切除後の再生促進、肝不全予防をもたらす生存率の向上につながっていると考えられた。血小板増加群の再生肝において糖代謝や脂質代謝の遺伝子がより多く発現していることから、再生肝において糖や脂質を有効に利用できていることが考えられた。

(結語)

マウスでは 90%肝切除は致死的と考えられたが、血小板を増加させることにより、肝再生の促進および糖や脂質代謝の改善が見られ生存率が有意に向上した。

審 査 の 結 果 の 要 旨

本学位論文は、血小板の増加、致死的な肝切除モデルとされてきた 90%肝切除モデルにおいて肝再生を促進し、モデル動物の生存を向上させることを示したものである。本論文は既にファーストジャーナルである Journal of Hepatology に掲載されており、得られた研究成果の priority には高いものがある。すなわち、血小板による肝再生の分子メカニズムについて、細胞シグナル伝達経路の点より詳細に検討し、さらに、DNA マイクロアレイの解析により、細胞周期、転写因子、糖および脂質代謝系の遺伝子群について解析を加えている。血小板が大量肝切除モデルにおける急性肝不全を抑止する可能性は、増加の一途をたどっている肝がんの医療現場において朗報となる。現在施行されている臨床試験の成績が大変興味深い。

著者は博士（医学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。