

平成22年 5月 28日現在

研究種目：基盤研究（C）
 研究期間：2007～2008
 課題番号：19591604
 研究課題名（和文） 肝組織遺伝子解析からみた脾静脈血行動態の肝再生、発癌に及ぼす影響
 研究課題名（英文） The effect of splenic venous hemodynamics on liver regeneration and carcinogenesis.
 研究代表者
 吉田 寛（YOSHIDA HIROSHI）
 日本医科大学・医学部・准教授
 研究者番号：60246999

研究成果の概要（和文）：

本研究では脾静脈血行動態の研究に取り組んだ。門脈圧亢進症における脾静脈血行動態の研究を進め、脾静脈血の流入減少が肝に及ぼす影響を更に追及した(Yoshida H. et al. Simultaneous evaluation of portal hemodynamics and liver function by scintiphotosplenoportography in pediatric recipients of living-donor liver transplants Hepato-Gastroenterology 2009; 56: 819-823.)。肝臓と脾臓の臓器関連のメカニズムの一部が解明された。

研究成果の概要（英文）：

We examined the effect of splenic venous hemodynamics on liver regeneration and carcinogenesis. We reported a manuscript titled “Simultaneous evaluation of portal hemodynamics and liver function by scintiphotosplenoportography in pediatric recipients of living-donor liver transplants. Hepato-Gastroenterology 2009; 56: 819-823.”. We also submitted manuscripts titled “Shunting and nonshunting procedures for the treatment of esophageal varices in patients with idiopathic portal hypertension. Hepatogastroenterol (in press)” and “Identification of Obstructive Jaundice-related MicroRNAs in Mouse Liver. Hepatogastroenterol (in press)”.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,700,000	510,000	2,210,000
2008年度	900,000	270,000	1,170,000
2009年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・消化器外科学

キーワード：血行動態、肝再生、発癌、遺伝子、脾臓

1. 研究開始当初の背景

肝線維化、再生、発癌は世界的に大きなテーマであり様々な報告がある。我々は脾静脈血に着目した独創的な方法で研究を続けてきた。肝臓と脾臓の臓器相関のメカニズムを解明すべく、脾静脈血行動態が肝に及ぼす影響の検討法を模索した。まずガラクトシル人血清アルブミンジエチレントリアミン五酢酸テクネチウム (Tc-99mGSA) による static image を SPECT によって画像処理し、肝細胞数、肝細胞密度を測定して、肝病態の進行に伴い肝細胞密度が減少し特に肝右葉で著明であることを解明した。次に Tc-99m GSA を SSP に応用することを考案し、生理的な脾静脈の血行動態と肝細胞密度が同時に解析可能となった。この手法で平成 13 年度科学研究費（基盤研究(C)「脾静脈血行動態の肝線維化に及ぼす影響」：研究分担者）により、肝細胞数に比して脾静脈血流量が多い領域(葉)は正常肝および慢性肝炎では右葉で、肝硬変では左葉であることを解明した。さらに平成 16 年度科学研究費（基盤研究(C)「肝組織遺伝子解析からみた脾静脈血行動態の肝線維化および再生に及ぼす影響」：研究代表者）により脾臓より多く産生される transforming growth factor Beta(TGF β)が肝不全に与える影響を解明した。

2. 研究の目的

本研究ではこれまでの研究を踏まえ脾静脈血行動態の肝に及ぼす影響を更に追求

し、肝線維化、再生に加え発癌にも着目し脾静脈血の特異性と肝への影響を解明を試みた。

3. 研究の方法

手術症例を対象とし、術前 Tc-99m GSA による SSP を施行する。さらに CT や血管造影所見と合わせて以下の検討を行う。

A) 脾静脈血の肝内分布状況を検討する。

a) CT から両葉の体積を算定し、単位肝細胞あたりの脾静脈血流量と比較する。
(肝硬変の右葉萎縮、左葉代償性肥大との関係を追求する)

b)肝線維化マーカー(ヒアルロン酸、4 型コラーゲン 7S 等)と比較する。

c)各疾患別、肝機能別で比較する。

B) 門脈血に占める脾静脈血の割合を測定する。

血管造影所見より脾静脈および門脈の血管径を測定し、さらに SSP 所見より同部位に関心領域を設定し、得られた Time activity curve から門脈および脾静脈の放射性濃度比を算出し、門脈血に占める脾静脈血の割合を算出する。

a)各疾患別、肝機能別で比較する。

b)肝癌合併の有無、静脈瘤の有無で比較する。

c)肝移植前後で比較する。

d)肝線維化マーカーと比較する。

4. 研究成果

生体部分肝移植患者の術前、術後の脾静脈血行動態および肝機能を Tc-99m GSA による SSP にて同時に評価し論文とした。

食道胃静脈瘤患者に対する脾静脈血行動態を検討するとともに、遠位脾腎静脈吻合術の治療成績を検討し論文とした（掲載予定）。

5. 主な発表論文等

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕（計 7 件）

1. Yoshida H, Mamada Y, Taniai N, Hirakata A, Kawano Y, Kakinuma D, Mineta S, Tajiri T. (2009) Simultaneous evaluation of portal hemodynamics and liver function by scintiphotosplenoportography in pediatric recipients of living-donor liver transplants. *Hepatogastroenterol* 56: 819-823.
2. Yoshida H, Mamada Y, Taniai N, Bando K, Mineta S, Kawano Y, Kakinuma D, Kanda T, Tajiri T. (2009) Interactions between anti-ulcer drugs and non-steroidal anti-inflammatory drugs in cirrhotic patients with bleeding esophagogastric varices. *Hepatogastroenterol* 56: 1366-1370.
3. Yoshida H, Mamada Y, Taniai N, Tajiri T. (2009) New trends in surgical treatment for portal hypertension. *Hepatology Reserch* 39: 1044-1051.
4. Yoshida H, Mamada Y, Taniai N, Mizuguchi Y, Kakinuma D, Ishikawa Y, Kanda T, Matsumoto S, Bando K, Akimaru K, Tajiri T. (2009) Silicon drain with channels along the sides for internal biliary stenting of hepaticojejunostomy in hepatic hilar malignancies. *J Gastroenterol*

Hepatol 24: 752-756.

5. Kawahigashi Y, Mishima T, Mizuguchi Y, Arima Y, Yokomuro S, Shimizu T, Kanda T, Takizawa T, Luo SS, Ishibashi O, Yoshida H, Tajiri T, Takizawa T. (2009) MicroRNA profiling of human intrahepatic cholangiocarcinoma cell lines reveals bilially epithelial cell-specific microRNAs. *J Nippon Med Sch* 76: 188-197.
6. Yoshida H, Mamada Y, Taniai N, Bando K, Mizuguchi Y, Sasaki J, Ishikawa Y, Nakamura Y, Aimoto T, Tajiri T. (2009) Placement of a percutaneous transhepatic biliary stent using a silicon drain with channels along the sides for the treatment of a stenotic hepaticojejunostomy. *World J Gastroenterol* 15: 4201-4203.
7. 真々田裕宏、吉田寛、谷合信彦、田尻孝 門亢症とIVR-各種塞栓術の組み合わせ 日本門脈圧亢進症雑誌 15: 348-351, 2009

〔学会発表〕（計 7 件）

1. 吉田寛、真々田裕宏、谷合信彦、峯田章、川野陽一、水口義昭、神田知洋、内田英二、田尻孝 特発性門脈圧亢進症におけるシャント手術と直達手術の比較検討 第 21 回日本肝胆膵外科学会・学術集会（名古屋）
2. 谷合信彦、吉田寛、真々田裕宏、峯田章、川野陽一、神田知洋、平方敦史、柿沼大輔、内田英二、田尻孝 肝細胞癌治療、生体肝移植における部分脾動脈塞栓術（PSE）の有用性 第 21 回日本肝胆膵外科学会・学術集会（名古屋）
3. 吉田寛、真々田裕宏、谷合信彦、峯田章、川野陽一、柿沼大輔、神田知洋、上田純志、内田英二、田尻孝 食道胃静脈瘤破

裂とanti-ulcer drugs、NSAIDsとの相互関係 第16回日本門脈圧亢進症学会総会(福島)

4. 谷合信彦、吉田寛、峯田章、川野陽一、真々田裕宏、柿沼大輔、内田英二、田尻孝 門脈圧亢進症合併肝細胞癌治療における部分脾動脈塞栓術(PSE)の意義(脾摘 vs PSE) 第16回日本門脈圧亢進症学会総会(福島)
5. 吉田寛、真々田裕宏、谷合信彦、峯田章、川野陽一、水口義昭、神田知洋、内田英二 当科における肝切除のクリニカルパスの変遷と功罪 第71回日本臨床外科学会総会(京都)
6. 谷合信彦、吉田寛、峯田章、川野陽一、神田知洋、内田英二、田尻孝 当科における肝細胞癌に対する肝切除術 第71回日本臨床外科学会総会(京都)
7. 川野陽一、谷合信彦、吉田寛、峯田章、神田知洋、平方敦史、柿沼大輔、秋丸琥甫、田尻孝、村田智、汲田伸一郎、内田英二 当科における生体肝移植後血管IVR治療 第71回日本臨床外科学会総会(京都)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

吉田 寛 (YOSHIDA HIROSHI)
日本医科大学・医学部・准教授
研究者番号：60246999

(2) 研究分担者

真々田裕宏 (MAMADA YASUHIRO)
日本医科大学・医学部・准教授
研究者番号：40312061

谷合信彦 (TANIAI NOBUHIKO)
日本医科大学・医学部・准教授
研究者番号：20287725

(3) 連携研究者

()

研究者番号：