<短 報>

ラット肝再生におけるエストロゲンの役割についての研究

小東 克次 福田 善弘 姫野 泰雄
瀬古 修二 井村 裕夫*

劇症肝炎ならびに肝硬変症における機能不全において、その代償作用としての肝再生は生死にかかわる重要な問題であり、従来より肝再生を促進するホルモン、増殖因子の研究がすすめられている。近年ラット¹⁾やヒト²⁾肝にもエストロゲン(E)に対する特異的なリセプター(ER)が存在し、肝もEの標的臓器となりうる事が報告されている。しかしながら肝再生におけるEやERについて検討した報告^{3,4)}は少ない。今回我々は肝再生におけるEの役割を検討するため、雄ラットで肝部分切除(PH)後の肝再生過程における、血清エストラジオール(E₂)濃度、肝細胞質ER、DNA合成の変化を認めた。さらにPH時にE₂を投与し、ER、DNA合成、肝重量に及ぼす影響についても検討し、若干の知見を得たので報告する。

方法：雄Sprague-Dawleyラット(体重250g)を用い、ゴマ油に溶解したE₂ 5mg皮下投与(E₂群)、70%肝部分切除(PH群)、およびPH直後にE₂投与(PH+E₂群)の3群を作った。経時的に採取した血清についてE₂濃度をRIA(エストラジオール・I-125・キット)により、肝組織についてERを既報⁵⁾のごとくEIA(アボットER-EIAモノクローナルキット)により測定した。また³H-thymidine 5μCiを腹腔内投与後1時間後に採取した肝よりDNAを抽出し、そのDNA量および放射活性を測定し、肝DNA合成の指標とした。なお各時間毎に2~5匹のラットを用い、Student's t testにより統計処理を行った。

結果：PH後血清E₂濃度は上昇し、3時間後に191 pg/mlとなり、その後下降し24時間後にはほぼ前値にまで低下した(Fig. A)。一方E₂投与では1時間後より30,000pg/ml以上となり、24時間後でも高値が持続した。

肝細胞質ERは3群共に低下がみられ、特にPH群では血清E₂濃度の最高時に一致して最低のER値となった。しかしいずれの群でもERの低下は一過性で

Fig. Serum estradiol (A), cytosolic estrogen receptor (B) and DNA synthesis (C) in rat livers at different hours after PH.

あり、PH群は24時間後には前値のレベルに回復した。3群の中でPH+E₂群では、ERはすでに1時間後には最低となり、その後も比較的長時間低値が持続する傾向がみられた(Fig. B)。

肝DNA合成はFig. CのようにPH 18時間後より上昇が始まり、24時間後をピークとして96時間後まで続いた。PH+E₂群ではPH群に比してDNA合成が若干高まる傾向が得られたが、有意差なく、肝重量さらには1週間後に判定した肝再生率[(屠殺時肝重量-PH時肝重量)/PHで切除した肝重量]についても有

* 京都大学第2内科

意な差はみられなかった。一方 E_2 群では DNA 合成の上昇はみられなかった。

考察：近年男女を問わず肝も ER を持ち、E に反応する臓器の 1 つであることが明らかにされている。現在までに E 投与により肝の plasma renin substrate, 凝固因子, リボ蛋白等の合成が高まることが知られており、その作用機序としては ER が核で DNA と結合し、遺伝情報の発現、蛋白質誘導に働くものと考えられている。E が肝再生過程でどのような役割を果たしているのかを検討した報告^{3,4)}は少ない。今回の我々の検討でも Francavilla ら³⁾, Fisher ら⁴⁾と同様、PH 後一過性に細胞質 ER の低下がみられた。彼らは細胞質 ER の低下と共に、核分画 ER の上昇を明らかにし、ER の核への translocation と解する成績を報告している。一般的に生理的な血中 E の変化では肝細胞質 ER の変動はない⁶⁾が、大量の E を投与すると ER の核への translocation が起こる⁷⁾ことが知られており、今回の E_2 群での細胞質 ER の低下はこれによるものと考えられる。PH 後に translocation の起こる機序は不明であるが、大量の E を投与した時と同様の変化がみられることから、それと似た状況がおこっているものと推察される。事実我々の検討では PH 後残存肝の E を代謝する能力の低下によると思われるが、血清 E_2 濃度は急上昇し、時間的に一致して細胞質 ER は逆に低下するという結果が得られた。しかしながら彼らの報告では肝細胞質 ER の低下は 12~18 時間後から始まり、24, 48 時間後も低値を示しており、我々の今回の成績とは異なる。これは用いたラットの性差による可能性もあるが、雌⁴⁾のみならず雄³⁾ラットでも似た傾向であり、むしろ ER の測定方法によるのかもしれない。すなわち彼らの成績は binding assay を用いたのに対し、我々は unoccupied form のみならず、occupied form の ER も測定しうる EIA を用いたことによる差かもしれない。

最後に外因性 E_2 の肝再生に及ぼす効果であるが、

Fisher ら⁴⁾は雌ラットで PH 後 E_2 投与により肝 DNA 合成や肝再生率を高めた成績を報告しているが、我々の検討ではそのような成績は得られず、 E_2 の効果は明らかでなかった。これは我々が用いた雄ラット肝においては ER が量的に少ないこと⁸⁾や male specific estrogen binder⁹⁾が存在することによるものと思われる。

しかしながら PH 後 DNA 合成の始まるよりもかなり早い時期に、ER の translocation が起こることは、それによりいかなる遺伝情報が発現されるかは現時点では不明であるが、肝再生過程で ER を介する機序が何らかの役割を演じている可能性が示唆され、今後の研究課題と考えられる。

本論文の要旨は、第 21 回日本肝臓学会総会(米子市)において発表した。

本研究の一部は文部省科学研究費(一般研究 C. No. 61570337)によった。

索引用語：肝再生, エストロゲン, エストロゲンリセプター

文 献

- 1) Chamness GC, Costlow ME, McGuire WL: Steroids 26: 363, 1975
- 2) Duffy MJ, Duffy GJ: J Steroid Biochem 9: 233, 1978
- 3) Francavilla A, Di Leo A, Eagon PK, et al: Gastroenterology 86: 552, 1984
- 4) Fisher B, Gunduz N, Elizabeth A, et al: Cancer Res 44: 2410, 1984
- 5) 小東克次, 福田善弘, 井村裕夫, 他: 肝臓 27: 1444, 1986
- 6) Marr W, White JO, Elder MG, et al: Biochem J 190: 17, 1980
- 7) Aten RF, Weinberger MJ, Eisenfeld AJ: Endocrinology 102: 433, 1978
- 8) Rochman H, Rosner B, Mathey B, et al: J Endocr 106: 95, 1985
- 9) Eagon PK, Fisher SE, Imhoff AF, et al: Arch Biochem Biophys 201: 486, 1980

Study on the role of estrogen in rat liver regeneration

Katsuji KOHIGASHI, Yoshihiro FUKUDA, Yasuo HIMENO,
Shuji SEKO and Hiroo IMURA*

* Second Department of Internal Medicine, School of Medicine, Kyoto University (Kyoto)