



Title	Plasma Heparin-Binding EGF-like Growth Factor Levels in Patients after Partial Hepatectomy as Determined with an Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
Author(s)	山田, 晃
Citation	大阪大学, 2003, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/44401">https://hdl.handle.net/11094/44401</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、<a href=" <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> ">大阪大学の博士論文について</a>をご参照ください。

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏名	山田 晃
博士の専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	第 17433 号
学位授与年月日	平成15年1月30日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文名	Plasma Heparin-Binding EGF-like Growth Factor Levels in Patients after Partial Hepatectomy as Determined with an Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (肝切除患者の血漿中 HB-EGF の動態に関する ELISA 法による検討)
論文審査委員	(主査) 教授 松澤 佑次  (副査) 教授 門田 守人 教授 谷口 直之

## 論文内容の要旨

## 【目的】

肝再生において種々の増殖因子が部分肝切除後の肝再生に関与していることが示されているが、ヒトにおける詳細については不明な部分も多く残されている。私どもは肝再生因子として Heparin-Binding EGF-like Growth Factor (HB-EGF) を新しく見出した。HB-EGF はラットの初代培養肝細胞において DNA 合成を促進し、70%部分肝切除ラットにおいて再生肝の HB-EGF mRNA が速やかに上昇することを明らかにしている。本研究では、ヒトの肝再生に及ぼす HB-EGF の役割を明らかにする目的でヒト血漿中 HB-EGF 濃度測定のための ELISA 系を確立し、ヒト肝切除後の血漿中 HB-EGF の動態を検討した。

## 【方法】

抗ヒト HB-EGF 抗体と ELISA Amplification system を用いた高感度のサンドイッチ ELISA 法を開発した。患者は肝腫瘍で肝切除術を受けた 14 人を対象とし、術前および術後 1、3、5、7 および 14 日後に血漿を採血した。得られた血漿はヘパリングルにて部分精製後 ELISA 法により HB-EGF 濃度を測定した。また 9 人の患者については術前および術後 3・5 月後の腹部 CT を撮影し、術後の肝再生能を percent increased volume of the remaining liver (%ILV) として求めた。すべての患者から文書にて本研究についての同意を得た。

## 【成績】

- (1)新しく開発した ELISA 法はヒト EGF、HGF、TGF- $\alpha$  とは交差反応を示さず、6.25 pg/ml が測定下限であり、特異性が高くかつ高感度な測定系であることが確認された。
- (2)95 人の健常人から得られた血漿中 HB-EGF 濃度は  $15.9 \pm 11.0$  pg/ml であった。
- (3)肝切除患者 14 例中、gross hepatectomy(肝区域切除または葉切除)を受けた患者 9 例において術後血漿中 HB-EGF 濃度の有意な上昇を認め、術後 5・7 日で最大レベルに達した ( $27.5 \pm 17.0$  pg/ml)。一方血 minor hepatectomy(肝亜区域切除)を受けた患者 5 例では有意な上昇を認めなかった。
- (4)%ILV が 20% を越える 3 例で術後 5・7 日の HB-EGF 濃度は  $32.4 \pm 19.6$  pg/ml であった。一方、%ILV が 20% 未

満の6例ではHB-EGF濃度は7.4±2.7 pg/mlであった。

(5)血漿中HB-EGF濃度は白血球数、C-reactive protein濃度、alanine aminotransferase値と有意な相関を認めなかつた。

#### 【総括】

ヒト血漿中HB-BGF測定のための高感度ELISA系を開発した。肝再生能の高い例において血漿中HB-EGFは高値を示しており、HB-EGFはヒトにおいて肝再生の新しいマーカーになり得ると考えられた。

#### 論文審査の結果の要旨

本研究では、まずヒトHeparin-Binding EGF-like Growth Factor(HB-EGF)の測定系を開発した。ヘパリングルにて部分精製した検体で、高感度かつ特異性の高いELISA系が得られた。さらにそれを用いた検討では、肝切除術後患者の血漿中HB-EGF濃度は術後5・7日目に最大値を取り、術後の炎症反応とは相関しなかった。また術後残存肝体積増加率が20%を越える症例において、血漿中HB-EGF濃度は有意に高値であることを明らかにし、HB-EGFはヒトにおいて肝再生の新しいマーカーになる可能性を示した。

本論文は肝再生を考える上で示唆に富む研究であり、学位に値するものと考える。