The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Regeneration of Tubular Complex is Promoted by a Free Space
Author(s)	北村, 哲宏
Citation	大阪大学, 2005, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/45492
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、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

氏　　名　北村哲宏（きたむら てつひろ）

博士の専攻分野の名称　博　士（医　学）

学位記番号　第　19292　号

学位授与年月日　平成17年3月25日

学位授与の要件　学位規則第4条第1項該当

医学系研究科分子病態医学専攻

学位論文名　Regeneration of Tubular Complex is Promoted by a Free Space
（空間による膵臓の再生促進作用の解析）

論文審査委員　（主査）
教　授　川瀬　一郎

（副査）
教　授　門田　守人　　教　授　仲野　　徹

論文内容の要旨

〔目　　的〕

臓器再生能力は種の進化や個体の加齢とともに低下する。ごく一部の臓器を除き、成長したほ乳類での臓器再生は報告されていない。人間の幼児においては、切断した指が再生した報告があるが、成人での報告はない。しかし、両生類や魚類では、成長期以降も四肢、目、腎臓、心臓等の再生が報告されている。この臓器再生能力の低下については、原因に関しての適切な実験系がなく、解析はなされていなかった。

一方で、成長したほ乳類でも、多数の臓器において分化能を有する組織幹細胞の存在が報告されている。例えば、膵臓においては膵管に組織幹細胞があるとされており、急性膵炎モデルや膵管結紮モデルにて、その組織幹細胞より内分泌細胞の再生が報告されている。しかし、現在のところ組織幹細胞から臓器が再構築され、障害された機能を完全に回復するまでに至っていない。

今回、我々は空間を再生の場に与えることにより、ほ乳類において低下しているとされる臓器再生能力が回復可能か否かについて、膵臓を使用し解析した。

〔方法ならびに成績〕

まず初めに、成長した膵臓の再生能力を評価するため、各群6匹以上の6ケ月齢のマウスの膵臓を、脾門部より約一センチの部位で絹糸を用いて結紮し、それより末梢側を切除した。膵切除重量およびコントロール（非切除）群の全膵重量から約30%切除と推定された。術後2週目と4週目に、組織標本を作成し組織学的検索を行った。術後2週目において、絹糸周囲で膵臓の再生起点であるtubular complex（TC）が多数存在した。免疫学的組織染色にて、このTCは膵幹細胞のマーカーであるduodenal home obox factor-1（Pdx-1）陽性であった。さらに、分裂細胞に発現するproliferating cell nu clear antigen（PCNA）の免疫学的組織染色を行った。TCにおいて、90%以上の細胞がPCNA陽性で、活発に細胞分裂を起こしていることが判明した。また、TCより絹糸と反対方向に向けて拡がっている腺房細胞においても60%以上の細胞にてPCNA陽性であり、膵臓の実質細胞が新たに形成されていることが判明した。これまでの膵再生モデルにおいて、ほとんどのTCは2週間目までにアポトーシスにより消失するとされている。今回の実験においては、TC、腺房細胞、内分泌細胞ではアポトーシスは認められず、これまでのモデルと異

なり、長期にわたり再生能力が保持され、新たな臓器が形成されている事が判明した。術後４週目においても絹糸周囲にTCは残存したが、TCの数は術後２週間目と比べ54%減少した。術後４週目におけるPCNAのlabeling index（LI）は、２週間目と比べて、TCにおいて約45%、腺房細胞においては約74%減少した。この再生起点であるTCの減少および分裂能の低下の原因として、何らかの因子が減少しているか、阻害因子が増加した可能性が考えられた。幼児において切断した指が再生した報告では、断端をopen spaceにすることで再生に成功していた。そこで我々は、空間を再生の場に与えることを試みた。

切除後の膵結紮部位を約１センチのシリコンチューブで覆い、腹腔内に戻した。術後４週間目の組織ではシリコンカバー下の空間により、絹糸は周囲臓器と癒着せず、再生膵の増殖空間が確保された。シリコンカバー非使用例と比べシリコンカバー使用例において、TCの数は約５倍に増加した。PCNAによるLIについては、TCでは有意差がなかったが、腺房細胞のLIはシリコンカバー非使用例と比べ使用例では1.7倍に増加した。切除膵重量、術後１ケ月の総膵重量およびコントロール群の全膵重量を測定し、推定再生率を評価したところ、シリコンカバー非使用例では約０％であったが、使用例では再生率は約50%であった。以上の結果より、空間が再生を促進する重要な因子であることが示された。

〔 総　　括 〕

膵切除後の結紮部位周囲に限局的な再生がみられ、そこに空間を与えることで再生を活性化し膵臓の再生を誘導した。即ち、これまで再生しないとされてきたほ乳類の臓器は、再生能力を潜在的に有し、条件を整えることで再生させることが可能であることが示された。

論文審査の結果の要旨

臓器再生能力は進化や加齢とともに減弱する。この原因に関して適切な実験系がなく、解析はなされていない。今回、空間を再生の場に与えることにより臓器再生能力が回復可能か否かについて、膵臓を使用し解析した。

マウスの膵臓を切除したところ、その断端には再生能力が残存していることが判明した。この再生の場に空間を与える目的で断端をシリコンチューブにて覆い、切除後４週目の組織と膵重量について評価し、空間を与えない群と比較した。

空間を与えた群では与えない群に比べ、腺房細胞のPCNAの陽性率は1.7倍に増加した。膵臓の再生起点とされるtubular complexでは、PCNAの陽性率に変化なかったが，その数が５倍に増加していた。重量における膵臓の再生率は、空間を与えない群では約０％であったが、空間を与えた群では切除した重量の約50%を回復した。膵切除後断端という再生の場に空間を与えることで、再生を活性化し膵臓の再生を誘導した。即ち、再生しないとされる臓器でも、条件を整えることで再生させることが可能であることが示された。

独創的な実験方法と明確な結果にて、今後再生研究分野に貢献できる論文である。学位の授与に値すると考えられる。