



マイクロアレイによる中枢性迷走神経刺激による 肝臓での遺伝子発現変化の網羅的解析

—細胞増殖関連遺伝子の変化—

Microarray detection of genes that may be involved in cell proliferation by central-TRH-induced vagal activation in mouse liver

奥村 利勝 ・ 本村 亘 ・ 高橋 伸彦 ・ 丹野 誠志
(Toshikatsu Okumura) (Wataru Motomura) (Nobuhiko Takahashi) (Satoshi Tanno)

旭川医科大学総合診療部

中枢神経系は主に迷走神経などの自律神経を介して消化器生理機能の調節に関与する。肝臓に関しては以前より、糖代謝、胆汁分泌、肝血流、肝細胞増殖が中枢性に調節されることが示唆されている。自律神経系と肝細胞増殖に関しては、迷走神経切断により肝切除後の肝再生が抑制されることが古くより報告され^{1,2)}、迷走神経系の肝細胞増殖への関与が示唆されてきた。Thyrotropin-releasing hormone (TRH) を脳室内に投与すると、延髄迷走神経背側核に作用して迷走神経系を興奮させ、胃酸分泌や膵液分泌を亢進させることが明らかにされているが、YonedaらはラットでTRHを中枢に投与し、TRHが迷走神経系を介して肝細胞DNA合成能を促進させる可能性を示唆した³⁾。しかしながら、迷走神経系が刺激された結果、肝細胞増殖がどのような分子メカニズムを介して発現するのかは未解明である。

今回われわれは、中枢性に迷走神経系を刺激することにより生じる肝細胞増殖刺激の分子メカニズムを解明するため、TRHをラット脳室内に投与し、肝臓に発現する遺伝子を網羅的に解析した。実験には6週齢のSDラットを24時間絶食させて用いた。TRH (2 μ g/10 μ L) またはコントロールの生理食塩水10 μ Lを脳室内に投与し、3時間後に肝臓を取り出し、肝組織の一部を後のマイクロ

アレイによる遺伝子発現の検討に用いた。網羅的遺伝子発現解析は、GeneChip[®] (Rat Genome 230 3.0, Kurabo) を用いて行った。全部で30,000以上の遺伝子発現の情報を得たが、今回は細胞増殖に密接に関与するcyclin (22遺伝子)、cyclin-dependent kinase (CDK) (7遺伝子)、cyclin-dependent kinase inhibitor (CDKI) (8遺伝子) や各種成長因子 (growth factor) とその受容体 (47遺伝子) に注目した。コントロールに対するTRH投与群の遺伝子発現変化を、2倍以上を増加、2分の1以下を減少とした。

Cyclin, CDKおよびCDKI合計37遺伝子の中で34遺伝子に遺伝子発現変化は認めなかった。増加したのは1遺伝子で、減少は2遺伝子だった。変化を認めた遺伝子の中では、CDKI 2A (p16) がTRHにより遺伝子発現が約6分の1に減少し、検討した遺伝子の中で最も変化の大きいものであった。CDKIは細胞増殖の負の調節因子であり、DNA合成を抑制して細胞周期を停滞させることを考慮すると、CDKIの発現低下は細胞増殖促進的に作用する。したがって、中枢性TRHによる迷走神経刺激による肝細胞増殖促進メカニズムにCDKI 2A (p16) のdown-regulationが関与する可能性があると考えた。Growth factorとその受容体遺伝子47の中で42遺伝子に発現変化を認めな

かったが、4つの遺伝子が発現増加し、1つが発現減少を示した。変化を示した遺伝子の中で肝細胞への機能が未解明なものを除くと、細胞増殖促進を説明しうる遺伝子としてHB-EGFが約6倍の発現亢進を認めた。

以上のマイクロアレイによる断片的な解析結果から、中枢性TRHによる迷走神経刺激による肝細胞増殖促進メカニズムにCDKI 2A (p16)の発現減少とHB-EGFの発現増加が関与する可能性があると考えた。

文 献

- 1) Biliotti G, Masi C, Micheli E : The inhibitory action of vagotomy on hepatic regeneration in the rat. *Arch De Vecchi Anat Patol* **51** : 852-859, 1968
- 2) Tanaka K, Ohkawa S, Nishino T, et al : Role of the hepatic branch of the vagus nerve in liver regeneration in rats. *Am J Physiol* **253** : 439-444, 1987
- 3) Yoneda M, Tamori K, Sato Y, et al : Central thyrotropin-releasing hormone stimulates hepatic DNA synthesis in rats. *Hepatology* **26** : 1203-1208, 1997