

論 文 要 旨

Involvement of DHH and GLI1 in adrenocortical autograft regeneration in rats
(ラット副腎自家移植片再生過程における DHH と GLI1 の関与)

関西医科大学腎泌尿器外科学講座
(紹介：松 田 公 志 教授)

関西医科大学解剖学第一講座
(指導：山 田 久 夫 教授)

滝 澤 奈 恵

【背景と目的】

家族性褐色細胞腫では両側副腎摘除術を余儀なくされることがある。両側副腎摘除術後はステロイド補充療法が必須であり、副作用のリスクを伴う。ステロイド補充療法回避策として副腎部分切除術が挙げられるが、全症例に適応できるとは限らず、施行できたとしても再発により再手術を要することがある。一方、他のステロイド補充療法回避策として、副腎自家移植手術が過去試みられていた。実験動物では髄質再生が起こらないとされており、再発予防の観点からもヒトにおける副腎自家移植手術は有効な手段と考えられる。この点においても患者 QOL 改善が期待される。しかしながら、ヒトでの副腎自家移植手術の成績は芳しくなく、現在ではごく限られた症例に対し研究レベルで実施される程度である。

われわれは、ラット副腎自家移植片を用いて生着率向上、および早期機能回復に寄与する因子の同定を目的とした。

【方法】

Wistar ラット（9 週齢、雄）を用い麻酔下に両側副腎を摘出、摘出副腎を 4 分割し、髄質除去後、被膜と副腎皮質細胞からなる移植片を作成した。右大腿二頭筋に作成した筋肉ポケットに自家移植をおこない、移植後 1、2、3、4 週目に移植片ならびに血液を採取し、種々の方法で解析した（自家移植群）。麻酔下に開腹、両側副腎の確認のみをおこなった副腎未摘除 sham 群を対照とした。

1) 内分泌機能の回復：血中のラット糖質コルチコイド（コルチコステロン）と ACTH を、酵素免疫測定法にて測定した。副腎皮質束状帯に局在し糖質コルチコイド合成酵素をコードする *Cyp11b1* の *in situ hybridization* と、副腎皮質球状帯に局在するアルドステロン合成酵素 CYP11B2 の免疫組織化学をおこなった。さらに、nCounter を用いて *Cyp11b1* と *Cyp11b2* の mRNA 定量解析をおこなった。

2) Hedgehog (HH)シグナル経路遺伝子群の発現解析：副腎で発現する唯一の HH タンパク質として報告されている Sonic Hedgehog (SHH)は副腎の発生発達に関与し、成体副腎皮質組織の幹・前駆細胞マーカーでもある。副腎自家移植片の再生過程においても重要な働きを示すと予想し *Hh* シグナル経路遺伝子群について *in situ hybridization* をおこなった。

【結果】

1) 血中コルチコステロン濃度、*Cyp11b1* の *in situ hybridization* と mRNA 定量解析からコルチコステロン産生能は移植後 3 週目には sham 群と有意差がないまでに回復していた。一方、CYP11B2 の免疫組織化学とその mRNA 定量解析の結果、移植後 4 週時点でもこれらは未回復であった。

2) *in situ hybridization* の結果、予想に反し *Shh* は移植後 1-4 週を通して発現を認めなかった。一方、移植後 3 週目の移植片において、副腎での発現がこれまで報告されていない Desert hedgehog (*Dhh*)のびまん性の発現上昇を認めた。Sham 群の正常副腎や移植後 1、2、4 週目の移植片における *Dhh* は、ほぼ発現がない

か、まばらに認める程度であった。

【考察と結論】

本研究により、移植後2週から3週にかけて内分泌機能を回復するために重要な変化が生じていることが示唆された。同時期にこれまで副腎で発現が報告されていない *Dhh* の一過性の発現上昇を認めた。副腎自家移植片の副腎皮質組織リモデリング、内分泌機能再獲得における **DHH** の重要性が示唆された。