

受入大学名	宮崎大学		
Host University	University of Miyazaki		
外国人研究者	バトムンク パータルスレン		
Foreign Researcher	BATMUNKH BAATARSUREN		
受入研究者	菱川善隆	職名	教授
Research Advisor	Yoshitaka Hishikawa	Position	Professor
受入学部/研究科	医学獣医学総合研究科		
Faculty/Department	Interdisciplinary Graduate School of Medicine and Veterinary Medicine		

<外国人研究者プロフィール/Profile>

国籍	モンゴル
Nationality	Mongolian
所属機関	モンゴル国立医科大学
Affiliation	Mongolian National University of Medical Sciences
現在の職名	講師
Position	Lecturer
研究期間	2019年7月1日 ~ 2019年9月26日 (88日間)
Period of Stay	88 days ( July 1, 2019 - September 26, 2019)
専攻分野	分子組織細胞化学
Major Field	Molecular Histochemistry



講座にて/ In the office

<外国人研究者からの報告/Foreign Researcher Report>

①研究課題 / Theme of Research

In liver injury or after partial hepatectomy (PHx) liver can restore its original mass and functions through proliferation of liver cells and remodelling of the extracellular matrix (ECM). During the liver regeneration hepatic stellate cells (HSCs) proliferate and undergo major transition to  $\alpha$ -smooth muscle actin ( $\alpha$ -SMA) positive myofibroblasts (activated HSCs). These myofibroblasts are the main source of progressive deposition of ECM components. We previously reported that estrogen accelerates liver regeneration through its receptor alpha (ER $\alpha$ ) however, its role in ECM remodelling is largely unknown.

②研究概要 / Outline of Research

We have performed 70% PHx to induce liver regeneration in young adult male and female Wistar rats. The liver tissues were fixed in 4% paraformaldehyde and tissues were embedded in paraffin. Fresh frozen tissues were prepared for RT-PCR and western blotting. The detailed analysis of cell proliferation and HSCs activity were performed by immunohistochemistry. The expression of cell proliferation activity were examined by proliferating cell nuclear antigen (PCNA), activated HSCs were examined by  $\alpha$ -SMA antibody and ER $\alpha$  were examined by immunohistochemistry respectively.

③研究成果 / Results of Research

In our previous results suggested that liver regeneration in female rat occurred faster than male rats. In this study  $\alpha$ -SMA expression were examined by immunohistochemistry in male and female rat liver after PHx. The result showed that  $\alpha$ -SMA expression were detected in triad in normal male and female rat liver. The expression was found in liver zone 2 and 3 from 24 hours and reached peak at 48 hours in female rats but it was reached peak at 72 hours in male rat liver after PHx. The similar expression pattern of  $\alpha$ -SMA and PCNA suggested that estrogen might have involved in ECM remodelling process.

④今後の計画 / Further Research Plan

To investigate the role of estrogen and ER $\alpha$  in ECM remodelling during liver regeneration we will use 70% PHx model in ovariectomized (OVX) and estrogen treated OVX rats. Detailed analysis of estrogen effect will be performed by RT-PCR, western blotting (WB) and IHC respectively.

## <受入研究者からの報告/Research Advisor Report>

### ①研究課題 / Theme of Research

ラット肝切除後の肝再生過程における肝細胞増殖・分化及び胆道系を含めた組織再構築の中心である肝幹細胞hepatic stellate cells (HSCs)の役割について、肝切除後の肝組織を用いて、細胞増殖活性と発現局在の変化を中心にHSCsの分化マーカーである  $\alpha$ -smooth muscle actin ( $\alpha$ -SMA) 並びに細胞増殖活性マーカーであるproliferating cell nuclear antigen (PCNA)の免疫組織化学により明らかにすることを目的とする。

### ②研究指導概要 / Outline of Research

雌雄Wistarラットの70%肝切除を行い、切除後6時間から7日までの肝組織を採取させた。組織は4%パラホルムアルデヒド固定パラフィン包埋切片を作製し、肝組織の形態変化についてはHE染色で確認させると共に、HSCsの分化マーカーである  $\alpha$ -SMA、細胞増殖活性マーカーであるPCNA、並びにエストロゲン受容体(ER)について免疫組織化学にて経時的な発現動態変化を検討させた。具体的には、 $\alpha$ -SMAについては、肝組織のゾーン分類に注目させて経時的な局在変化を検討させ、PCNAとER  $\alpha$ については、更に単位面積当たりの陽性細胞数をカウントさせて、発現の半定量解析を行わせ、統計学的解析によりデータの客観性を示すと共に、データの信頼性を担保することの重要性も経験させた。

### ③研究指導成果 / Results of Research

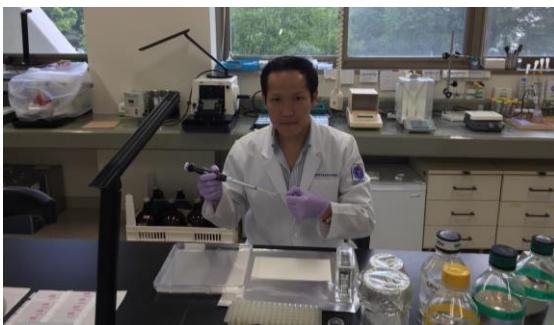
肝臓組織での  $\alpha$ -SMAは、正常組織では肝三つ組みの近傍に認められたが、雌性ラットでは切除後24時間からゾーン2とゾーン3に発現が認められ、切除後48時間でピークが認められた。一方、雄性ラットでは切除後72時間でピークとなった。PCNA発現も同様に性差が認められ、雌性ラットで36時間、雄性ラットで48時間がピークとなった。以前の研究で、BatmunkhらはPCNA活性の性差にERが関与することを明らかにしており、今回の研究では、更に  $\alpha$ -SMAとPCNAの発現動態が同様のパターンを示したことから、肝切除後の肝再生におけるHSCsの活性化にはエストロゲンとその受容体ERが重要な役割を果たす可能性を見出した。

### ④留学生交流事業の活動状況 / Activities of International Student Exchange Program

国立モンゴル医科大学と宮崎大学との学術交流協定の延長を行い(2019年6月)、今後の交流について、今回のBatmunkh先生の宮崎大学医学部への受け入れを契機に、特に医学分野での更なる研究者交流を促進できるように両大学で協力していく体制を目指すことで意見が一致した。

### ⑤今後の計画 / Further Research Plan

2015年、2017年、2018年にJSTさくらサイエンスプログラムによりモンゴル医科大学から若手研究者を宮崎大学医学部に招聘しており、今後も、同様のプログラム等を積極的に活用して、モンゴルの若手研究者を宮崎大学に招聘し、モンゴル国立医科大学との大学間交流協定を基盤として、両国間の学術交流の進展を図っていきたい。



実験中の様子 / During the experiment



検討会の様子 / Group discussion of department members