

図2 骨髄中の肝幹細胞の候補

常に混乱している状況である。一方で、血球幹細胞が他の細胞系譜への分化転換 (Trans-differentiation) することは少ないのではないかという反論がでてきている<sup>6)</sup>。この報告は骨髄細胞を用いた肝臓再生療法を考えることに対する否定的な報告であった。しかしながら骨髄間葉細胞を HGF, FGF を加え培養することにより、非常に可塑性に富む骨髄間葉系細胞由来の MAPC (Multipotent adult progenitor cells) の樹立に成功したとする報告もある<sup>7,8)</sup>。また培養条件の工夫により骨髄細胞を肝細胞に分化させた報告もある<sup>9)</sup>。これらの結果は、やはり骨髄中のある分画には肝細胞に分化しうる幹細胞群が存在することが示される。今後さらに研究を進めていき、骨髄細胞中のどの分画が肝細胞に分化するかが明らかになると考えられる。また一方で幹細胞が分化する過程での環境 “niche” の問題なども検討する必要がある<sup>10)</sup>。特にこの問題はどのような recipient の状況が最も適応であるかも含め検討することが高齢者においては重要と考える。

## 2. 増殖因子, 転写因子等を用いた研究

一方で、移植を伴わない再生医療の実用化を目指した研究も行われている。例えば、肝細胞増殖因子 (Hepatocyte growth factor, HGF) の遺伝子導入による治療、あるいは実際に HGF を製剤化して投与し肝臓再生を促す治療法が臨床開発中である<sup>11,12)</sup>。肝臓以外の臓器の再生療法として、ES 細胞、小腸由来の幹細胞に PDX-1 等の遺伝子

を導入することでインシュリン分泌細胞を作る試みも行われている<sup>13-15)</sup>。膵臓のインシュリン細胞への分化は PDX-1 というマスター遺伝子によりかなり効率よく制御される。このような遺伝子治療の手法は、今後肝臓において特異性をきめる決定的なマスター遺伝子が見つかった場合は非常に有効な治療法になる可能性があると考えられる。

## 3. 人工臓器, 組織工学的手法を用いたアプローチ

肝臓は非常に多彩な機能を持っているため、幹細胞を用いた再生療法では十分に機能を補うことが難しいのではと考えるグループがある。そこで、人間以外の異種のブタ肝細胞を用いたバイオ人工肝はかなり確立した有用な方法であり、すでにアメリカなどでは急性肝不全に対する治療法として良好な成績を挙げている<sup>16)</sup>。また不活化した肝細胞を細胞源とする研究も行われている<sup>17)</sup>。最終的な肝臓として複雑な機能を発揮するためには肝細胞索構造を作るなどの3次元構造の構築が非常に重要になってくるが<sup>18)</sup>、肝臓の組織構築という面を考えた場合、現在の肝細胞を使った治療ではなく、ひとつの幹細胞から肝細胞、胆管細胞、内皮細胞、星細胞などを作成して、肝臓を構築するのが理想である。そのためには肝幹細胞、小型肝細胞あるいは ES 細胞を用いた人工肝臓の開発が期待されている<sup>19-21)</sup>。ただし実際、高齢者に対してこれら人工臓器を用いた治療法にはどこまで適応があるか今後検討する必要もあると考える。

## おわりに

以上、現在の肝臓における再生医学研究について述べた。我々の体は通常小さな傷ならば何もせずに治癒するが、大きな傷の場合は何らかの処置が必要となる。再生医療とは、この難治性の傷を治すというイメージで考えると理解しやすいが、高齢者の場合は若い患者に比べ傷口が治りにくい部分が実際にあり、高齢者に対する再生医療の応用へは中高年者とは違う、別観点からのからの研究も必要になってくると考える。特に細胞の老化のメカニズム研究は非常に重要となると考える。現在、我々のグループは平成14年より始まった厚生労働省の（基礎研究成果の臨床応用推進事業）の一つとして（自己骨髄細胞を用いた肝臓再生療法）の基礎研究、臨床研究を行っている。この治療法をさらに、21世紀の超高齢化社会に対応する次世代の再生療法として応用できるよう今後研究を推進していきたいと考える。

## 文 献

- 1) Alison MR, Poulsom R, Jeffery R, et al : Hepatocytes from non-hepatic adult stem cells. *Nature* 406 : 257, 2000
- 2) Theise ND, Nimmakayalu M, Gardner R, et al : Liver from bone marrow in humans. *Hepatology* 32 : 11-16, 2000
- 3) Okamoto R, Yajima T, Yamazaki M, et al : Damaged epithelia regenerated by bone marrow-derived cells in the human gastrointestinal tract. *Nat Med* 8 : 1011-1017, 2002
- 4) Korbling M, Katz RL, Khanna A, et al : Hepatocytes and epithelial cells of donor origin in recipients of peripheral-blood stem cells. *N Engl J Med* 346 : 738-746, 2002
- 5) Uchida N, Fujisaki T, Eaves AC, et al : Transplantable hematopoietic stem cells in human fetal liver have a CD34 (+) side population (SP) phenotype. *J Clin Invest* 108 : 1071-1077, 2001
- 6) Wagers AJ, Sherwood RI, Christensen JL, et al : Little evidence for developmental plasticity of adult hematopoietic stem cells. *Science* 297 : 2256-2259, 2002
- 7) Schwartz RE, Reyes M, Koodie L, et al : Multipotent adult progenitor cells from bone marrow differentiate into functional hepatocyte-like cells. *J Clin Invest* 109 : 1291-1302, 2002
- 8) Jiang Y, Jahagirdar BN, Reinhardt RL, et al : Pluripotency of mesenchymal stem cells derived from adult marrow. *Nature* 418 : 41-49, 2002
- 9) Miyazaki M, Akiyama I, Sakaguchi M, et al : Improved conditions to induce hepatocytes from rat bone marrow cells in culture. *Biochem Biophys Res Commun* 298 : 24-30, 2002
- 10) Nishimura EK, Jordan SA, Oshima H, et al : Dominant role of the niche in melanocyte stem-cell fate determination. *Nature* 416 : 854-860, 2002
- 11) Kosai K, Matsumoto K, Funakoshi H, et al : Hepatocyte growth factor prevents endotoxin-induced lethal hepatic failure in mice. *Hepatology* 30 : 151-159, 1999
- 12) Miyazawa K, Tsubouchi H, Naka D, et al : Molecular cloning and sequence analysis of cDNA for human hepatocyte growth factor. *Biochem Biophys Res Commun* 163 : 967-973, 1989
- 13) Zhang YQ, Zhang H, Maeshima A, et al : Up-regulation of the expression of activins in the pancreatic duct by reduction of the beta-cell mass. *Endocrinology* 143 : 3540-3547, 2002
- 14) Kojima H, Nakamura T, Fujita Y, et al : Combined expression of pancreatic duodenal homeobox 1 and islet factor 1 induces immature enterocytes to produce insulin. *Diabetes* 51 : 1398-1408, 2002
- 15) Taniguchi H, Yamato E, Tashiro F, et al : beta-cell neogenesis induced by adenovirus-mediated gene delivery of transcription factor pdx-1 into mouse pancreas. *Gene Ther* 10 : 15-23, 2003
- 16) Khalili TM, Navarro A, Ting P, et al : Bioartificial liver treatment prolongs survival and lowers intracranial pressure in pigs with fulminant hepatic failure. *Artif Organs* 25 : 566-570, 2001
- 17) Kobayashi N, Fujiwara T, Westerman KA, et al : Prevention of acute liver failure in rats with reversibly immortalized human hepatocytes. *Science* 287 : 1258-1262, 2000
- 18) Michalopoulos GK, Bowen WC, Mule K, et al : Histological organization in hepatocyte organoid cultures. *Am J Pathol* 159 : 1877-1887, 2001
- 19) Grisham JW, Thorgeirsson SS : Liver stem cells. ACADEMIC PRESS INC, 1997
- 20) Yasui O, Miura N, Terada K, et al : Isolation of oval cells from Long-Evans Cinnamon rats and their transformation into hepatocytes in vivo in the rat liver. *Hepatology* 25 : 329-334, 1997
- 21) Mitaka T, Sato F, Mizuguchi T, et al : Reconstruction of hepatic organoid by rat small hepatocytes and hepatic nonparenchymal cells. *Hepatology* 29 : 111-125, 1999

最新医学・第58巻・第9号 (2003年9月号 別刷)

特集 肝疾患の分子生物学  
—治療への応用—

## 肝幹細胞による再生医療

寺井崇二      坂井田 功      沖田 極

最新医学社

## 再生

## 肝幹細胞による再生医療

寺井 崇二\*      坂井田 功\*\*      沖田 極\*\*\*

## 要 旨

幹細胞は大きく胚性幹細胞 (ES 細胞), 成人幹細胞に分けられる。最近になり, 成人幹細胞の中でも骨髄細胞, 臍帯血細胞に存在する幹細胞, 肝幹細胞が, 次世代の肝臓の再生療法の細胞源となる可能性が示されてきた。循環器領域においては, 自己骨髄細胞を用いた血管再生療法は臨床応用がすでに行われている。ここでは, 肝幹細胞の研究の現状と動向, また次世代の骨髄細胞を用いた肝臓再生療法の臨床応用への課題について述べる。

## 再生療法の必要性

我々の体は, 通常小さな傷ならば何もせずに治癒するが, 大きな傷の場合には何らかの処置が必要となる。再生医療とは, 難治性の傷を治す治療法と考えると理解しやすい。再生医療の対象疾患は, 肝臓病においては難治性の肝不全 (肝硬変, 肝がん) が挙げられる。過去肝不全に対しては, 多くの外科医の努力により, 日本においては生体肝移植の開発が行われてきた<sup>1)2)</sup>。しかしながら, 生体肝移植については依然としてドナー, 手術侵襲の問題などがある。そこで新たな治療法として, 幹細胞を用いた再生療法の開発が期待される。

## 肝臓に存在する肝幹細胞

幹細胞としては, 胚性幹細胞 (ES 細胞)<sup>3)</sup>,

成人臓器に存在する成人幹細胞 (adult stem cell) の2つに大きく分類される<sup>4-6)</sup>。まず ES 細胞であるが, 非常に可塑性に富みかつ高い増殖能を持つが, 奇形腫の形成などの問題も多く, 実際の ES 細胞を使った再生療法, 特に移植医療は, 臨床応用に至るまでに倫理的問題, 安全性に対する慎重な評価・判断が必要となってくる。また最近になり, ES 細胞には ERas などが活性化していることが奇形腫の原因であるなども報告されており, 臨床応用まではさらに慎重に研究を進めていく必要がある<sup>7)</sup>。一方, 成人幹細胞であるが, 肝臓においては以前より肝幹細胞の1つとしてラットの重篤な肝障害に伴い発生する卵円形の核を持つ oval cell が知られている<sup>5)</sup>。図1に現在報告されている肝臓に存在する幹細胞についてまとめたが, oval cell については肝細胞, 胆管細胞, 小腸細胞, 膵臓細胞になるなど分化の可塑性が報告されている。一方で, FACS を駆使した胎児肝よりの肝幹細胞の分離・同定も行われている<sup>8)</sup>。また, 小

\* 山口大学医学部 先端分子応用医科学講座  
消化器病態内科学 \*\* 同講師 \*\*\* 同教授

キーワード：骨髄細胞, 肝幹細胞, 肝再生,  
細胞療法

図1 肝幹細胞の候補

- Oval cell
- H-CFU-C
- SP 細胞
- 小型肝細胞

略語：巻末の「今月の略語」参照

型肝細胞など幾つかの肝前駆細胞が分離され研究が行われている<sup>9)10)</sup>。これらの細胞を用いた移植医療は将来非常に魅力的な方法になるであろうが、臨床医療の現場では移植する細胞源としても量の確保の簡便さが非常に重要になり、今後簡便な分離法の開発、また培養法の開発が求められる。一方で、肝臓に対して PDX1 あるいは NeuroD などの遺伝子を発現させることにより、肝臓にインスリン分泌細胞を作ることが報告された<sup>11)</sup>。この実験結果は、まだ確定されていないが肝臓内に存在する肝幹細胞がこれらの肝臓特異的転写因子に反応し、分化転換したことを示す例と考えられる。

#### 骨髄、臍帯血に存在する肝幹細胞

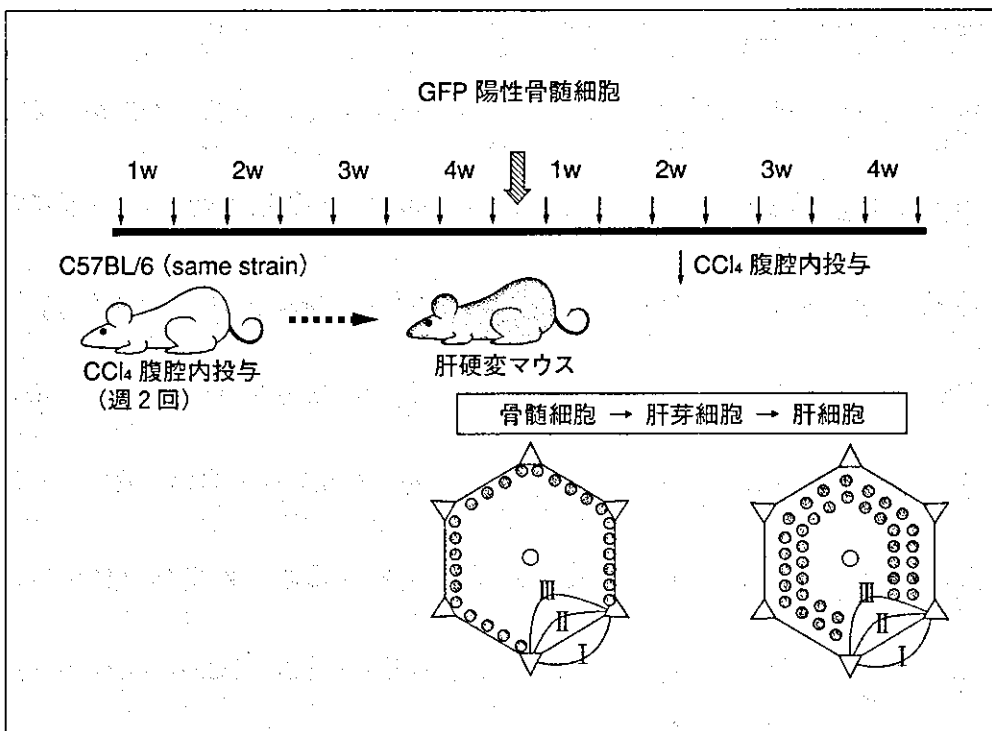
動物モデルおよびヒトの剖検例において、骨髄由来の細胞が肝細胞に分化することが報告された<sup>12-18)</sup>。これらの報告は、骨髄細胞を用いた肝臓再生療法の臨床応用への実現の可能性を強く示唆する。また、骨髄細胞は肝臓に存在する肝幹細胞に比べて分離が容易であり、骨髄細胞（特に自己骨髄細胞）を細胞源とする新たな肝臓再生療法の臨床開発が可能と考える<sup>19)</sup>。この新たな治療法の臨床応用を実現するには、図2に記した内容の評価などの骨髄細胞の肝細胞への分化転換の制御機構の解明が重要と考える。過去の血球幹細胞が肝細胞に分化し、その結果肝臓の機能を代償

したことについては、チロシン血漿突然変異マウス (FAH 欠損マウス) に対し、 $\beta$ -ガラクトシダーゼ ( $\beta$ -gal) 陽性の血球幹細胞の投与により、移植した  $\beta$ -gal 陽性細胞が肝臓にクラスターを作って定着し、肝臓の機能がうまく代償されることを報告している<sup>15)</sup>。このモデルを使った肝細胞移植のモデルにおいても、やはり同様の島状のクラスターを作っている<sup>20)</sup>。移植細胞のクラスターを我々は実際の臨床の現場においてはほとんど見ることはないが、このモデルは移植細胞の肝臓への定着率の評価においては非常に有用と考える。最近になって、このモデルにおける骨髄細胞の肝細胞への分化は細胞融合により起こるという報告がなされ、骨髄細胞の分化転換に対して否定的な見解が述べられているが<sup>21)22)</sup>、米国国立衛生研究所 (NIH) などで行われたヒト症例における男性ドナーから女性患者への骨髄移植後の頬粘膜の採取を通じた検討では、細胞融合については認められていない<sup>23)</sup>。FAH モデルはやはり非常に特殊なモデルであり、実際の移植モデルにおいてはより臨床に近い病態のレシピエントの条件を作った新たなモデルの開発が必要と考えられる。我々は効率的な骨髄細胞を用いた肝臓再生療法の開発を行うために、新たに骨髄細胞から肝細胞への分化評価モデル (GFP/ $\text{CCl}_4$  モデル) を開発した<sup>24)</sup>。図3に我々のモデルの概略を示すが、我々は4週間ほど四塩化炭素 ( $\text{CCl}_4$ ) 投与により持続肝障害を起こし肝硬変状態にしたレシピエントマウスに、GFP 標識した陽性骨髄細胞を投与して実際の分化転換について評価した。我々の結果では、投与した骨髄細胞は投与後1日目から門脈周囲に定着し、持続肝障害下の特殊な niche において骨髄細胞から肝芽細胞に分化し、最後は機能的な肝細胞へ分化することで実際に肝機能も代償していた。また定着した骨髄細胞は時間経過とともに、肝臓の Zone 分類では Zone

図2 骨髄細胞を用いた肝臓再生療法を開発するために明らかにすべきこと

1. 幹細胞の同定、培養増殖法
2. 可塑性の機序
3. その分化制御機構
4. 機能、移植率、成熟臓器としての機能の発揮、またその機能の発揮までの時間
5. 細胞の移植、分化に伴う細胞外マトリックスとの関連、影響
6. 細胞の機能を発揮させるための足場、環境
7. 移植した細胞の運命

図3 骨髄細胞の肝細胞への分化評価モデル (GFP/CCl4 モデル)



四塩化炭素 (CCl<sub>4</sub>) を週 2 回ずつ腹腔内に投与し 4 週間たち肝硬変状態にしたマウスに、GFP トランスジェニックマウスから採取した GFP 陽性骨髄細胞を尾静脈から投与し、1 週間後と 4 週まで観察した。GFP 陽性骨髄細胞は門脈周囲 (Zone 1) から徐々に Zone 2 まで遊走していき、骨髄細胞から肝芽細胞に分化して肝細胞になる<sup>24)</sup>。

1 から Zone 2 に分布していた。現在我々はこのモデルを通じて骨髄細胞から肝細胞への分化転換機序について解析を行っており、このモデルから得られる知見は今後骨髄細胞を使った再生医療の開発において有用になると考えられる。このモデルから明らかになったことは、骨髄細胞から肝細胞への分化は、肝発生時の肝芽細胞の分化に JNK-SEK 系の炎症性のシグナルの関与が重要であることと非

常に共通点があると考えられたことである<sup>25)</sup>。炎症と再生現象は、骨髄細胞の肝細胞への分化転換に大きく関与すると考えられる。

一方で、肝臓に存在する可塑性があると考えられる細胞は、骨髄中の細胞は大きく 3 つ、血球幹細胞 (HSC)、間葉系幹細胞 (MSC)、また最近幹細胞として注目されている side population 細胞 (SP 細胞) が挙げられるが<sup>26)</sup>、実際に骨髄中のどの分画に肝幹細胞が

存在しているかについては非常に混乱している状況である。また、血球幹細胞が他の細胞系譜へと分化転換することは少ないのではないかという反論が出てきている<sup>27)</sup>。この報告は、骨髄細胞を用いた肝臓再生療法を考えることに対する否定的な報告であった。骨髄間葉細胞を HGF, FGF を加えて培養することにより、非常に可塑性に富む骨髄間葉系細胞由来の multipotent adult progenitor cell (MAPC) の樹立に成功したとする報告もある<sup>28)29)</sup>。また、培養条件の工夫により骨髄細胞を肝細胞に分化させた報告もある<sup>30)</sup>。これらの結果は、やはり骨髄中のある分画は肝細胞に分化しうることを示されている。しかし現在、残念ながら細胞融合を起こす機序、また分化転換の制御機構について正確なことは分かっていない。我々は、骨髄細胞から肝細胞への分化転換モデル (GFP/CCL<sub>4</sub> モデル) を利用し、骨髄中に存在する肝細胞へ分化しうる細胞源および分化制御機構について解析を行っており、この分化制御機構について明らかにしていきたい。

一方、培養および SCID マウスを用いた移植実験により、臍帯血細胞が SCID マウス内で肝細胞へ分化したという報告がある。これらの報告は骨髄以外に細胞源として臍帯血を使う可能性を示唆する。いずれにしても、これら骨髄細胞あるいは臍帯血細胞を用いた細胞療法の開発のためには、今後基礎実験を積み重ね、分化制御機構の詳細を明らかにしていく必要がある<sup>31)</sup>。

#### 人工臓器、組織工学的手法を用いたアプローチ

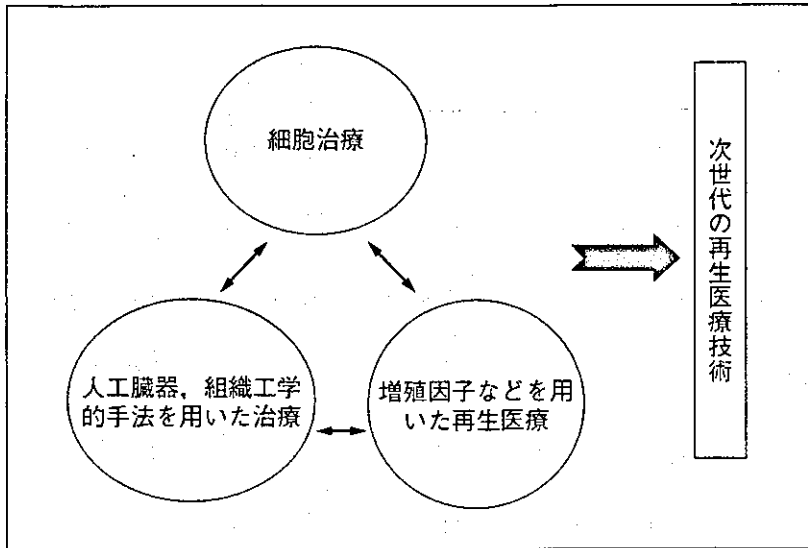
細胞の可塑性に頼るだけでは十分な機能を持った臓器への再生が難しいと考えるグループがある。特に肝臓は非常に多彩な機能を持っているため、機能を補うという面においてはブタ肝細胞を用いたバイオ人工肝はかな

り確立した有用な方法であり、すでに米国などでは急性肝不全に対する治療法として良好な成績を上げている<sup>32)</sup>。また不死化した肝細胞を細胞源とする研究も行われている<sup>33)</sup>。さらに肝臓として複雑な機能を発揮するためには、肝細胞索構造を作るなどの3次元構造の構築が非常に重要になってくる<sup>34)</sup>。この組織構築という面を考えた場合、現在の肝細胞を使った治療ではなく、1つの幹細胞から肝細胞、胆管細胞、内皮細胞、星細胞などを作成して肝臓を構築するのが理想であり、人工の装置の中でそのような細胞構築ができれば、さらに効率の良い「人工肝臓」を実現する可能性がある。そのためには肝幹細胞、小型肝細胞あるいは ES 細胞を用いた人工肝臓の開発が期待される。

#### 増殖因子、転写因子などを用いた研究

一方で、移植を伴わない再生医療の実用化を目指した研究も行われている。例えば本特集の中の坪内、藤元先生らの稿において詳細に解説されているが、肝細胞増殖因子 (HGF) の遺伝子導入による治療、あるいは実際に HGF を製剤化して投与し肝臓再生を促す治療法が、臨床応用に向けて開発中である<sup>35)36)</sup>。肝臓に NeuroD などを発現させてインスリン分泌細胞を作る試みも行われている<sup>10)</sup>。膵臓のインスリン細胞への分化は PDX-1, NeuroD というマスター遺伝子によりかなり効率良く制御されるが、このような手法は、今後膵臓内分泌細胞以外のその臓器の特異性を決める決定的なマスター遺伝子が見つかった場合は、非常に有効な治療法になると考えられる。再生メカニズムの理解には、発生システムの基本原理の理解が非常に重要である。発生段階において体の構造を決めるとき、まず位置情報を決めるため体軸遺伝子が働き、次に体節形成遺伝子、そして体の体節固有のパーツを形成させる遺伝子が働く。またそれ

図4 再生療法開発への戦略



ら転写因子の制御には、増殖因子が複雑に関与すると考える。発生における微妙な増殖因子の関与が、おそらく臓器の再生においても微妙に関与すると考える。この制御だったシステムが明らかになれば、発生研究の基盤研究を再生医療に応用させることが可能になる。

#### 最後に

再生医療が学問分野として発展し実際の医療技術になるためには、将来起こりうる生命倫理の問題について常に意識しながら臨床研究の開発を行っていく必要がある。ベッドサイドからベンチへ、また逆にベンチからベッドサイドへと多方面の研究者が参加し、何とか不治の病を克服するという姿勢で研究を行うことで、再生医学は再生医療に発展できると考える(図4)。自己骨髄細胞を用いた下肢および血管再生療法はすでに臨床応用が行われており、良好な成績を上げている<sup>37)38)</sup>。これらのことを踏まえて考えると、骨髄細胞を用いた肝臓再生療法の開発は十分に可能であると考え。現在我々は、厚生労働省の基礎研究成果の臨床応用推進事業「自己骨髄細胞を用いた肝臓再生療法の開発」を担当し、実際に肝臓疾患に対する再生医療のための基

礎研究および臨床応用への準備を行っている。日本から次世代の肝臓に対する再生療法開発を目指し今後努力していく。現在この領域を共同で研究する機関を募集しており、日本から世界に再生医療技術を発信していきたいと考える。

#### 文 献

- 1) 後藤正治: 生体肝移植-京大チームの挑戦- 岩波新書 804. 岩波書店, 東京, 2002.
- 2) Kawasaki S, et al: Liver regeneration in recipients and donors after transplantation. *Lancet* 339: 580-581, 1992.
- 3) Thomson J A, et al: Human embryonic stem cell and embryonic germ cell lines. *Trends Biotechnol* 18: 53-57, 2000.
- 4) Potten CS: Stem cells in gastrointestinal epithelium: numbers, characteristics and death. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 353: 821-830, 1998.
- 5) Grisham J W, et al: Liver stem cells. ACADEMIC PRESS INC, San Diego, CA 92101, 1997.
- 6) Gage F H: Mammalian neural stem cells. *Science* 287: 1433-1438, 2000.
- 7) Takahashi K, et al: Role of ERas in promoting tumour-like properties in mouse embryonic stem cells. *Nature* 423: 541-545, 2003.



- 8) Suzuki A, et al: Flow-cytometric separation and enrichment of hepatic progenitor cells in the developing mouse liver. *Hepatology* 32: 1230-1239, 2000.
- 9) Mitaka T, et al: Reconstruction of hepatic organoid by rat small hepatocytes and hepatic nonparenchymal cells. *Hepatology* 29: 111-125, 1999.
- 10) Yasui O, et al: Isolation of oval cells from Long-Evans Cinnamon rats and their transformation into hepatocytes *in vivo* in the rat liver. *Hepatology* 25: 329-334, 1997.
- 11) Kojima H, et al: NeuroD-beta-cellulin gene therapy induces islet neogenesis in the liver and reverses diabetes in mice. *Nat Med* 9: 596-603, 2003.
- 12) Petersen BE, et al: Bone marrow as a potential source of hepatic oval cells. *Science* 284: 1168-1170, 1999.
- 13) Alison MR, et al: Hepatocytes from non-hepatic adult stem cells. *Nature* 406: 257, 2000.
- 14) Theise ND, et al: Derivation of hepatocytes from bone marrow cells in mice after radiation-induced myeloablation. *Hepatology* 31: 235-240, 2000.
- 15) Lagasse E, et al: Purified hematopoietic stem cells can differentiate into hepatocytes *in vivo*. *Nat Med* 6: 1229-1234, 2000.
- 16) Krause DS, et al: Multi-organ, multi-lineage engraftment by a single bone marrow-derived stem cell. *Cell* 105: 369-377, 2001.
- 17) Okamoto R, et al: Damaged epithelia regenerated by bone marrow-derived cells in the human gastrointestinal tract. *Nat Med* 8: 1011-1017, 2002.
- 18) Korbling M, et al: Hepatocytes and epithelial cells of donor origin in recipients of peripheral-blood stem cells. *N Engl J Med* 346: 738-746, 2002.
- 19) Terai S, et al: A new cell therapy using bone marrow cells to repair damaged liver. *J Gastroenterol* 37 (Suppl XIV): 162-163, 2002.
- 20) Gupta S, et al: Transplanted hepatocytes proliferate differently after CCl<sub>4</sub> treatment and hepatocyte growth factor infusion. *Am J Physiol* 276: G629-638, 1999.
- 21) Wang X, et al: Cell fusion is the principal source of bone-marrow-derived hepatocytes. *Nature* 422: 897-901, 2003.
- 22) Vassilopoulos G, et al: Transplanted bone marrow regenerates liver by cell fusion. *Nature* 422: 901-904, 2003.
- 23) Tran SD, et al: Differentiation of human bone marrow-derived cells into buccal epithelial cells *in vivo*: a molecular analytical study. *Lancet* 361: 1084-1088, 2003.
- 24) Terai S, et al: An *in vivo* model for monitoring the trans-differentiation of bone marrow cells into functional hepatocytes. *J Biochem*: 2003. (in press)
- 25) Watanabe T, et al: SEK1/MKK4-mediated SAPK/JNK signaling participates in embryonic hepatoblast proliferation via a pathway different from NF-kappaB-induced anti-apoptosis. *Dev Biol* 250: 332-347, 2002.
- 26) Uchida N, et al: Transplantable hematopoietic stem cells in human fetal liver have a CD34(+) side population (SP) phenotype. *J Clin Invest* 108: 1071-1077, 2001.
- 27) Wagers AJ, et al: Little evidence for developmental plasticity of adult hematopoietic stem cells. *Science* 297: 2256-2259, 2002.
- 28) Schwartz RE, et al: Multipotent adult progenitor cells from bone marrow differentiate into functional hepatocyte-like cells. *J Clin Invest* 109: 1291-1302, 2002.
- 29) Jiang Y, et al: Pluripotency of mesenchymal stem cells derived from adult marrow. *Nature* 418: 41-49, 2002.
- 30) Miyazaki M, et al: Improved conditions to induce hepatocytes from rat bone marrow cells in culture. *Biochem Biophys Res Commun* 298: 24-30, 2002.
- 31) Kakinuma S, et al: Human umbilical cord blood as a source of transplantable hepatic progenitor cells. *Stem Cells* 21: 217-227, 2003.
- 32) Khalili TM, et al: Bioartificial liver treatment prolongs survival and lowers intracranial pressure in pigs with fulminant hepatic failure. *Artif Organs* 25: 566-570, 2001.
- 33) Kobayashi N, et al: Prevention of acute liver fail-

- ure in rats with reversibly immortalized human hepatocytes. *Science* 287: 1258-1262, 2000.
- 34) Michalopoulos GK, et al: Histological organization in hepatocyte organoid cultures. *Am J Pathol* 159: 1877-1887, 2001.
- 35) Kosai K, et al: Hepatocyte growth factor prevents endotoxin-induced lethal hepatic failure in mice. *Hepatology* 30: 151-159, 1999.
- 36) Miyazawa K, et al: Molecular cloning and sequence analysis of cDNA for human hepatocyte growth factor. *Biochem Biophys Res Commun* 163: 967-973, 1989.
- 37) Hamano K, et al: Therapeutic angiogenesis induced by local autologous bone marrow cell implantation. *Ann Thorac Surg* 73: 1210-1215, 2002.
- 38) Stamm C, et al: Autologous bone-marrow stem-cell transplantation for myocardial regeneration. *Lancet* 361: 45-46, 2003.
- 

### Regenerative Medicine Using Hepatic Stem Cell to Repair Damaged Liver

Shuji Terai, Isao Sakaida, Kiwamu Okita  
Department of Molecular Science & Applied Medicine,  
Yamaguchi University School of Medicine

外科治療 Vol. 89 No.2 (2003:8)

特集 肝細胞癌の外科

# わが国の肝細胞癌—疫学，発生・病理から予防まで—

沖田 極

永 井 書 店

## 特集 肝細胞癌の外科

### わが国の肝細胞癌—疫学，発生・病理から予防まで—

*Hepatocellular carcinoma among the Japanese*

*: From the aspects of epidemiology, carcinogenesis, pathology and prevention*

沖田 極

OKITA Kiwamu

肝細胞癌のほとんどは，HBV や HCV 持続感染の結果として生じる肝の慢性炎症を基盤に発生することから，唯一“撲滅”可能な悪性腫瘍性疾患と位置づけられる。本稿では，日本における肝細胞癌患者の特徴について疫学的側面を紹介し，今や高齢者の疾患として認識しなければならないこと，また，発癌機序についての研究の現状に関して前癌性病変としての腺腫様過形成の意義についても言及した。最後に，肝細胞癌は予防可能な癌であることを紹介し，予防治療の意義を強調した。

#### はじめに

わが国における肝細胞癌による死亡率は人口10万人対比で30人を越え，全悪性新生物による死亡者数の高い順序から言えば，1998年は男では肺癌，胃癌に次いで第3位，女では胃癌，大腸癌（結腸癌を含む），肺癌，乳癌に次いで第5位である（図1）。また，肝細胞癌は他の悪性新生物と異なり発生要因が明確であることから，予防が可能である。以下に，わが国の肝細胞癌について，疫学，発生・病理，さらに予防まで概説する。

#### I. 疫学

わが国において肝細胞癌による死亡者数が多いことはすでに触れたところであるが，疫学統計については厚生統計協会発行の「国民衛生の動向」の中の「死亡—死因の概要」に詳しく触れられて

いる<sup>1)</sup>。すなわち，1998年の肝癌による死亡者数は，男で30,223人，女で18,058人と記されている。ご承知のように肝癌のすべてが肝細胞癌ではないことから，この統計の正確さに関して若干の疑問が残る。事実，津熊らの報告<sup>2)</sup>では，1998年の肝癌死亡数は男23,553人，女9,880人で厚生統計協会の数字とかなり異なっている。しかしながら，肝細胞癌が原発性肝癌のほとんどを占めるという臨床知見を加味すれば肝細胞癌による死亡者数は年間30,000～40,000人の間と考えて差し支えない。全悪性新生物死亡者数に占める肝癌による死亡者頻度は男13.8%，女で8.9%である。従来，肝細胞癌患者の男女比は7:1で圧倒的に男に多い疾患と言われていたが，死亡者数で見ると肝細胞癌は男に多い疾患とは必ずしも言えない。

疫学統計は一般には過去の数字を分析することにより対象とする事象の特徴を見るうえで重要で

山口大学医学部消化器病態内科学教室 教授

**Key words**: 肝細胞癌/疫学/発癌機序/病理/発癌予防

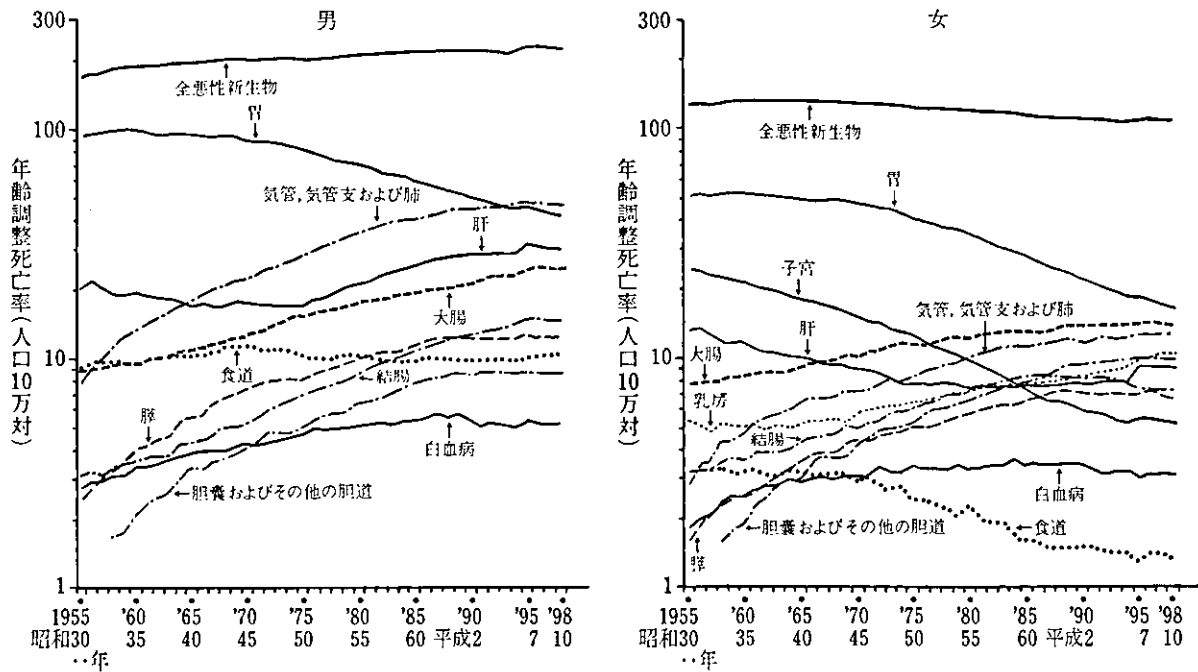


図1 部位別に見た悪性新生物の年齢調整死亡率(人口10万対)の年次推移

ある。しかしながら、臨床医にとってはその事象が今後どのように推移するかが一番の関心事である。肝細胞癌についてみてみると、1975年以降急激に患者数が増加(1995年の患者数は男で1975年の3.6倍、女で2.7倍)している。しかしながら、わが国の肝細胞癌患者の多くが第二次世界大戦後の世情混乱期の薬物(ヒロポン)乱用者や彼らの売血した血液の多くが手術患者の輸血に用いられたことによるC型肝炎ウイルス(HCV)感染者であること、さらに、1989年以降は輸血血液の採血にHCVのスクリーニングが導入され、新たな感染者が激減した。その結果として、肝細胞癌患者の年齢層は60歳台から70歳台へとシフトし、いわゆる高齢者の疾患と位置づけられる(図2)<sup>3)</sup>。

肝細胞癌の疫学におけるもう1つの特徴は地域性である。人口10万人対肝癌死亡者数が30人を越える地域を都道府県別にみると、平成8年では大阪(37.4人)、兵庫(34.0人)、和歌山(41.8人)、島根(38.5人)、岡山(31.1人)、広島(39.8人)、山口(36.6人)、徳島(35.7人)、香川(31.8人)、愛媛(32.9人)、高知(35.7人)、福岡(38.7人)、佐賀(39.9人)、長崎(32.6人)、熊本(32.5人)、大分

(31.7人)、鹿児島(30.3人)と西日本が多発地域であることが分かる。興味あることは、同じ西日本でも沖縄県は10人強でわが国で最も少なく、換言すれば肝細胞癌患者の発生頻度が一番低い地域と言える<sup>4)</sup>。このような地域性がどうして生じたかについては検証されていないが、敗戦まで瀬戸内海沿岸に軍事基地や軍需工場が多かったこと、また、戦後の医療のあり方(注射や輸血の多用)などが考えられる。

いずれにせよ、疫学的検討から言えることは、肝細胞癌は今や高齢者の疾患と位置づけられ、また、新たなHCV感染者の激減によって将来的に撲滅され得る疾患と言える。

## II. 肝細胞癌の発生と病理

### 1. 肝細胞癌の発生

わが国の肝細胞癌の8割がHCV持続感染者、2割がHBV持続感染者からの発生であることは、肝炎ウイルスが腫瘍ウイルスであるか、あるいは肝炎ウイルス感染により惹起された慢性炎症を基盤にした炎症発癌のいずれかが発癌要因と考

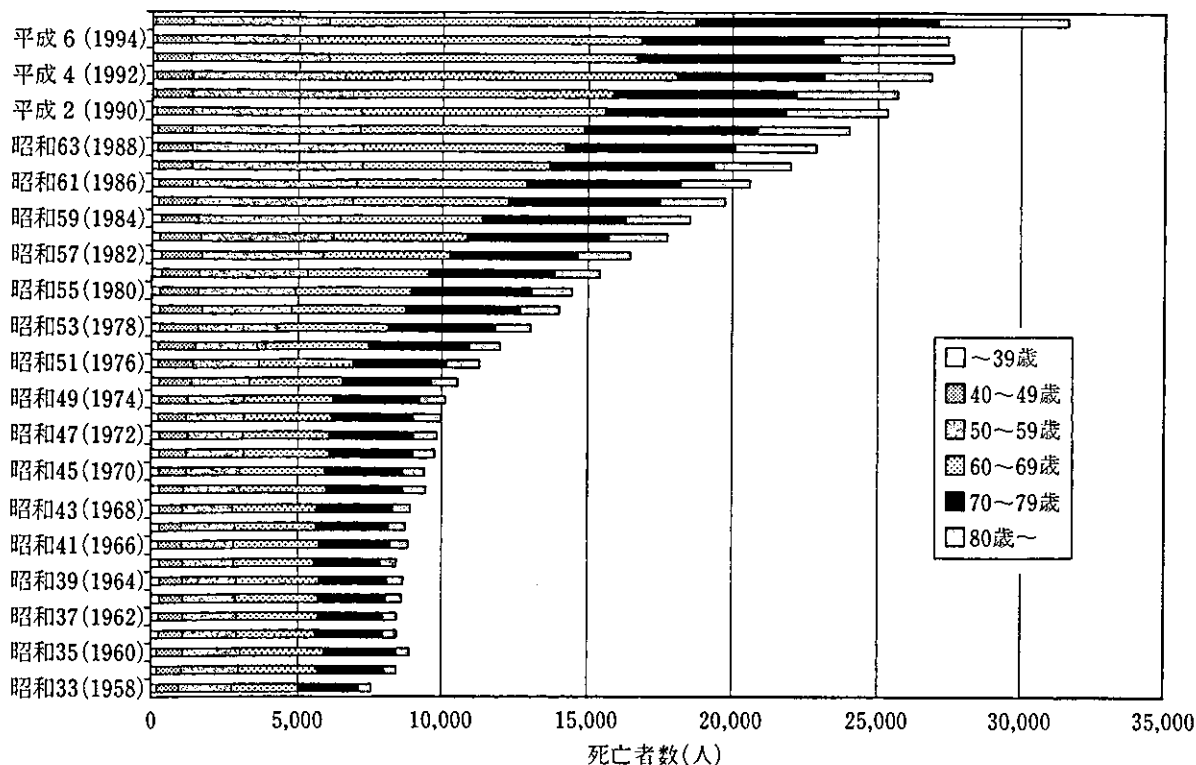


図2 肝がん年齢階級別死亡数の年次推移

えるべきであろう。

HBV 感染者からの発癌は必ずしも肝硬変から発癌するとは限らず、肝機能的にも問題にならないようなキャリアからの発癌も経験される。したがって、HBV 陽性者からの発癌は Ueda らの提示した仮説をベースにして考えた方が理解しやすい<sup>5)</sup>。つまり、HBV の HBx 遺伝子が癌抑制遺伝子である p53 に結合し、p53 の機能を抑制することによって細胞増殖のスイッチがオンの状態になるという考え方である。

一方、HCV 感染者からの発癌については、肝炎の進行につれて発癌のリスクが高まることから HBV 陽性者とは異なる発癌機序を考えざるを得ない。HCV コア遺伝子を導入したトランスジェニック・マウスでは30%程度の頻度で肝発癌が認められるが、Moriya らは肝発癌に先行して脂肪肝がみられるとしている<sup>6)</sup>。Weinman らは、HCV コア・トランスジェニック・マウスでは脂肪肝とも密接な関係が考えられる ROS (reactive oxygen species) が肝細胞内で増加し、かつ、アポトーシスが抑制されるという肝発癌を考えるう

えで興味ある事実を報告している<sup>7)</sup>(図3)。C型慢性肝炎の組織学的特長として肝脂肪化が知られており、また、除鉄による Fe ラジカルの低下が肝発癌を抑制する可能性を論じた報告<sup>8)</sup>は Weinman の考え方を支持するものであろう。CDAA (choline deficient amino acids) deficient diet で飼育したラットでは肝脂肪化が生じ、肝硬変を経て肝細胞癌が発生するが<sup>9)</sup>、これもまた、ROS 発生に引き続く脂肪化の重要性を示唆するものと考えている。では、ラジカルが何故に肝発癌のイニシエーターになるかであるが、慢性肝炎や肝硬変といった肝発癌の背景となる病態ではラジカルによる DNA 傷害の指標とされる8-ヒドロキシ-グアノシン (8-OH-dG) の増加が証明されており<sup>10)</sup>、ROS 発生に引き続く DNA 傷害はイニシエーションというプロセスに重要な現象と考えるべきであろう。そう考えれば、肝細胞癌が HBV や HCV による慢性肝疾患のみならず、ROS の産生増加が指摘されるアルコール性肝障害や NASH (非アルコール性脂肪性肝炎) においても肝細胞癌の合併頻度が高いという理由は理解

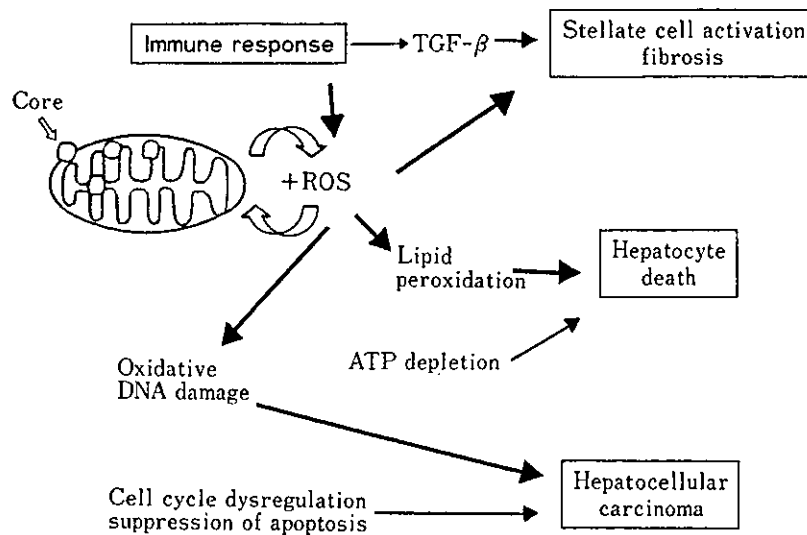


図3 肝線維化, 肝細胞死, 並びに肝細胞癌発生における HCV コア由来 ROS の関与

できるのではないだろうか。

“癌は遺伝子の病気である”と定義され, 肝細胞癌においても発癌に結びつくと思われる遺伝子異常の探索が行われてきた。しかしながら, 発癌早期における遺伝子異常, とくに癌抑制遺伝子の変異は証明されず, 最近のわれわれを含めた proteomics 解析では heat shock protein に特徴的変化を認めており, ROS 産生増加とも考え合わせると HCV 感染者からの発癌が多いわが国の肝細胞癌は炎症に伴う代謝異常が主たる発生要因と考えられる。

## 2. 病 理

### 1) 前癌性病変

イニシエーションというプロセスで変異した肝細胞は増殖というシグナルを受けて自己増殖する。そして, この変異集はマイクロからマクロのサイズへと, またそれに伴って細胞生物学的には前癌病変から癌へと病巣内部で脱分化を繰り返しながら癌化の途を辿ると考えてよい。われわれは N/C 比が高い小型肝細胞からなる増殖巣を “small cell dysplasia” とよび前癌病変の可能性を論じたが<sup>11)</sup>, その後, 本邦の病理医によって腺腫様過形成 (adenomatous hyperplasia) と命名された究極の前癌病変とも言える病変の存在が明

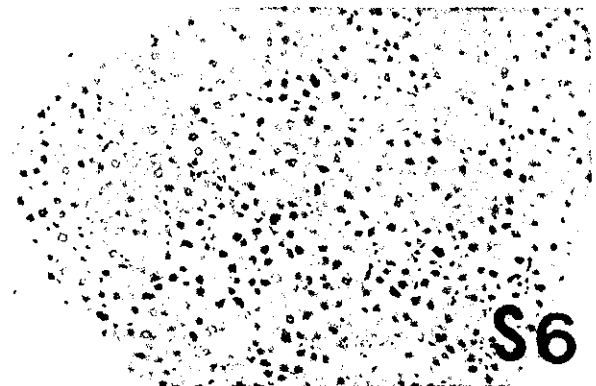


図4 肝細胞癌との境界病変としての腺腫様過程形成  
腹部超音波検査で発見された肝 S6 区域の小病巣の腫瘍生検で明らかにされた腺腫様過程形成巣。肝細胞癌の特徴である索状構造は見られず, クロマチンに富む異型小型肝細胞の集団として認識される。

らかになった<sup>12)</sup>(図4)。しかしながら, この病変はあくまでも形態学的な診断であり, したがって診断する病理医の主観に左右されるため, 早期胃癌で経験したごとく世界的にはこの病変は十分に認知されるに至っていない。Takayama らは腺腫様過形成から肝細胞癌への進展例を多数報告し<sup>13)</sup>, また, 病理学的にも腺腫様過形成の中に高分化型肝細胞癌が存在する, いわゆる “nodule in nodule” の存在は本病変の究極的前癌病変としての性格を表現するものである。

### 2) 肝細胞癌

病理形態学的に, 肝細胞癌は細胞異型と構造異

型を伴った肝細胞の増殖性病変と理解される。日本肝癌研究会ではこれら異型の程度から組織学的分化度を、高分化型肝細胞癌, 中分化型肝細胞癌, 低分化型肝細胞癌, ならびに未分化型肝細胞に分類している<sup>14)</sup>。脱分化に伴い腫瘍サイズは増大するので, 当然のことながら悪性度の低い高分化型肝細胞癌はサイズも小さい。ご承知のように, 肝細胞癌の形態学的な特徴は動脈支配である。血流動態からの検討では, 大まかに 1.5 cm 径前後が腺腫様過形成巣と高分化型肝細胞癌の分かれ目で, 3 cm を越えると分化度も低くなる。もちろん, 高分化型はサイズは小さく, 悪性度も低く, 内科的であれ外科的であれ 5 年生存率は 50% を越えていることから, 臨床的には“早期肝細胞癌”と位置づけられる。

### 3) 早期肝細胞癌と類似の病変

前述した腺腫様過形成と肝硬変に見られる大再生結節 (large regenerating nodule) が高分化型肝細胞癌と類似病変としてあげられる<sup>14)</sup>。腺腫様過形成も異型度から異型腺腫様過形成 (atypical adenomatous hyperplasia) と判定される場合があるが, 高分化型肝細胞癌との形態学的な線引きは難しく, われわれは血流動態の検討から動脈血流があれば肝細胞癌という判断で対処している。

## III. 予 防

発癌の仕組みが十分に解明されていない多臓器の癌と異なり, 肝細胞癌患者のほとんどが HBV あるいは HCV 持続感染者であることから, 発癌予防に向けての対策は可能である。予防は 0 次予防から 2 次予防まで分けることが出来る。

① 0 次予防とは, 社会における感染阻止を意味し, 環境衛生の改善, 個人の衛生観念の向上, 肝炎ウイルススクリーニングの浸透, 肝炎ウイルス保有者の確認, などを意味する。輸血用血液に HCV スクリーニングが施行されるようになり C 型肝炎患者の発生が激減し, 将来における HCV による肝細胞癌患者発生抑制が見込まれるのは 0 次予防の成果と言える。

② 1 次予防とは, HBV 感染予防で行われているように HBV ワクチンや HBs 抗体含有  $\gamma$  グロブリン (HBIG) による母児間感染や水平感染阻止である。わが国では, 1986 年来 HBs 抗原陽性母親から生まれた新生児に HBIG と HB ワクチンが「HBV 母子感染防止対策事業」として導入され, 現在は, HBs 抗体陽性マザーからの児にまで広げられている。

③ 1.5 次予防とは, 肝細胞癌発生のハイリスク群, すなわち, B 型および C 型肝炎や慢性肝炎の治療である。多くの C 型肝炎の臨床的研究が慢性化に伴う肝線維化の進展が発癌リスクを増大させることを明らかにしている<sup>15)16)</sup>。この線維化の進展はもちろん炎症が持続した結果であり, したがって, 炎症の沈静化は発癌リスクを軽減させるはずである。抗ウイルス薬により HCV を排除できれば, 当然のことながら C 型肝炎は沈静化に向かい発癌は抑制されるはずであり, 実際に, インターフェロン投与で HCV の排除に成功した症例での発癌は優位に抑制されている<sup>17)18)</sup>。最近では, 抗ウイルス効果の増強を図る目的でインターフェロンとリバビリンの併用療法が導入されており, この治療法の発癌抑制のデータの公表が待たれるところである。上記の抗ウイルス薬による治療は副作用も強く, 必ずしも対象患者のすべてが受容できるものではない。その場合は, HCV 排除ではなく肝炎という炎症の沈静化を目指した治療へと戦略を変更する。強力ミノファージェン C (SNMC)<sup>19)</sup>, 小柴胡湯<sup>20)</sup> による発癌抑制の報告はこのような考えに基づくものである。しかしながら, C 型肝炎では肝に脂肪沈着がきわめて高頻度に見られること, 瀉血により肝機能が著しく改善されること, また, 除鉄治療が肝発癌のリスクを軽減することが報告されており<sup>21)</sup>, 前述したように C 型肝炎における発癌機構にラジカルの関与が強く示唆される。そこで, SNMC や小柴胡湯による発癌リスクの軽減も両薬剤のもつラジカスカベンジャーとしての作用による可能性があることも否定できない。

以上から, 抗ウイルス, 抗炎症, 抗酸化による



発癌抑制はC型肝炎の病態を修飾し発癌を抑制するという考え方は理解できる。

#### ④ 2次予防

肝癌の早期発見や早期治療がこの範疇に入る。早期診断や早期治療について述べることは今回の私の任ではないので、治療後の再発予防について述べることにする。肝細胞癌治療において他の臓器癌と大幅に異なることはきわめて高い頻度での再発である。したがって、肝細胞癌の生存率の向上は、背景の肝硬変のコントロールと再発予防がすべてである。再発予防としては外科的切除や内科的なアブレーション治療で“cancer free”と判断された症例に対して1.5次予防で述べたような考えの下でインターフェロン治療を試みて再発が抑制されたという報告が相次いでいる<sup>22)23)</sup>。一方、抗ウイルス効果や抗炎症作用により発癌リス

クを軽減するという考えとは離れた発癌予防法が提唱されている。すなわち、HCV陽性肝硬変で発癌リスクが高いということは肝組織内に前癌病変が存在するという考えが可能であるが、武藤らは非環式レチノイドを再発予防に用い、その予防効果を報告し注目をあびている<sup>24)</sup>。森脇らは本剤の再発予防は前癌病変を排除する作用によるという考えから“clonal deletion”という概念を提唱している<sup>25)</sup>。武藤らの報告から数年を経過しているがまだ市販化されておらず、速やかな商品化を強く期待するものである。

#### おわりに

以上、肝細胞癌の発生、病理、ならびに予防に関して最近の知見を紹介した。

#### 文 献

- 財団法人厚生統計協会：国民衛生の動向2000年，東京，2000。
- 津熊秀明，田中英夫：肝細胞癌の疫学，消化器外科24(5)：531-546，2001。
- 清沢研道：日本の肝がんの特徴－世界の肝がんにおける位置づけ－，肝がん白書(平成11年度)，日本肝臓学会編，5-9，1999，東京。
- 黒石哲生，広瀬加緒瑠，田島和雄ほか：日本におけるがん死亡(1950-1990)，がん統計白書(富永祐民，青木國男，花井彩，栗原登編)，1-3，篠原出版，東京，1993。
- Ueda H, Ulrich SJ, Gangemi JD, et al: Functional inactivation but not structural mutation of p53 causes liver cancer. *Nature Genet* 9: 41-47, 1995.
- Moriya K, Fujie H, Shintani Y, et al: Hepatitis C virus core protein induces hepatocellular carcinoma in transgenic mice. *Nature Med* 4: 1065-1068, 1998.
- Weinman SA, Okuda M, Li K, et al: Role of core protein-induced oxidative stress in the pathogenesis of hepatitis C. In “HCV/Oxidative Stress and Liver Disease”, edited by Okita K, pp.8-18, Springer, Tokyo 2003.
- Kato J, Kobune M, Nakamura T, et al: Normalization of elevated hepatic 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine levels in chronic hepatitis C patients by phlebotomy and low iron diet. *Cancer Res* 15: 8697-8702, 2001.
- Sakaida I, Matsumura Y, Kubota M, et al: The prolyl-4-hydroxylase inhibitor (HOE 077) prevents activation of Ito cells, reducing procollagen gene expression in rat liver fibrosis induced by choline-deficient L-amino acid-defined diet. *Hepatology* 23: 755-763, 1996.
- Kasai H, Shimoda R, Nagashima M, et al: Increased formation of oxidative DNA damage, 8-hydroxy-guanosine, in human liver with chronic hepatitis. *Cancer Res* 54: 3171-3172, 1994.
- Watanabe S, Okita K, Harada T, et al: Morphologic studies of the liver cell dysplasia. *Cancer* 51: 2197-2205, 1983.
- Arakawa M, Kage M, Sugihara S, et al: Emergence of malignant lesions within an adenomatous hyperplastic nodule in a cirrhotic liver. Observations in five cases. *Gastroenterology* 91: 198-208, 1986.
- Takayama T, Makuuchi M, Hirohashi S, et al: Malignant transformation of adenomatous hyperplasia to hepatocellular carcinoma. *Lancet* 336: 1150-1153, 1990.
- 日本肝臓研究会：臨床・病理 原発性肝癌取り扱い規約，第4版，金原出版，東京，2000。
- 沖田 極，坂井田功，松崎祐子ほか：肝細胞癌－発生 予防のストラテジー，肝・胆・膵フロンティア5：肝細胞癌－診断・治療の最前線，診断と治療社，pp120-126，東京1999。
- Shiratori Y, Imazeki F, Moriyama M, et al: Histologic improvement of fibrosis in patients with hepatitis C who have sustained response to interferon therapy. *Ann Intern Med* 132: 517-524, 2000.
- Kasahara A, Hayashi N, Mochizuki K, et al: Risk factors for hepatocellular carcinoma and its incidence after interferon treatment in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 27: 1394-1402, 1998.
- Yoshida H, Shiratori Y, Moriya M, et al: Interferon therapy reduces the risk for hepatocellular carcinoma: National surveillance program of cirrhosis and non-cirrhotic patients with chronic hepatitis C in Japan. IHIT study group. *Ann Intern Med* 131: 174-181, 1999.
- Arase Y, Ikeda K, Murashima N, et al: The long term efficacy of glycyrrhizine in chronic hepatitis C patients. *Cancer* 79: 1494-1500, 1997.
- Oka H, Yamamoto S, Kuroki T, et al: Prospective study of chemoprevention of hepatocellular carcinoma with

- Sho-saiko-to(TJ-9). *Cancer* 76 : 743-749, 1995.
- 21) Izumi N, Asahina Y, Noguchi O, et al: Hepatic iron accumulation and incidence of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C. In "HCV/Oxidative Stress and Liver Disease", edited by Okita K, pp83-90, Springer, Tokyo, 2003.
  - 22) Ikeda K, Arase Y, Saitoh S, et al: Interferon beta prevents recurrence of hepatocellular carcinoma after complete resection or ablation of the primary tumor: A prospective randomized study of hepatitis C virus -related liver cancer. *Hepatology* 32 : 228-232, 2000.
  - 23) 久保正二, 西口修平, 広橋一裕ほか: C型肝炎関連肝細胞癌切除後再発防止におけるインターフェロン療法. 第36回日本肝癌研究会抄録集, p50, 2000.
  - 24) Muto Y, Moriwaki H, Ninomiya M, et al: Prevention of second primary tumors by an acyclic retinoid, poluprenoic acid, in patients with hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 334 : 1561-1567, 1996.
  - 25) Moriwaki H, Yasuda I, Shiratori Y, et al: Deletion of serum lectin-reactive  $\alpha$ -foprotein by acyclic retinoid: a potent biomarker in the chemoprevention of second primary hepatoma. *Clin Cancer Res* 3 : 727-731, 1997.

**特集** NASH(非アルコール性脂肪性肝炎)

4

## NASHの成因と病態

(4) レプチンとNASH

坂井田 功\* 沖田 極\*



## NASHの成因と病態

### (4) レプチンとNASH

坂井田 功\* 沖田 極\*

Key words : レプチン, NASH, Kupffer細胞, 星細胞, TNF- $\alpha$

#### 要旨

レプチンは肥満やエネルギー調節のみならず、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)などの肝疾患にも影響する調節因子として知られるようになった。NASHの進展は2段階からなり、まず肥満に関連することが多く、インスリン抵抗性を伴う肝内への脂肪が蓄積した状態である。第二段階は、壊死・炎症・線維化の発生であり、これには活性酸素障害が関連する。この過程での肝線維化の発生という観点からレプチンは関連因子と考えられる。星細胞はKupffer細胞や内皮細胞との相互作用を通して直接・間接的にレプチンで活性化されると考えられる。臨床研究においても、高レプチン血症は肥満患者の共通点であり、この高レプチン血症の患者はC型肝炎患者のなかでも肝線維化の頻度が高く、アルコール性肝疾患患者の中では予後が不良であることが示されている。

深く関与することが明らかにされてきたが、最近では他の作用も有することが明らかにされてきており、ここでは非アルコール性脂肪性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis; NASH)との関連について述べる。

#### I. レプチン

##### 1. レプチンとは

レプチンは1994年末、肥満傾向が強い実験動物である*ob/ob*マウスに関する研究を通じて初めて特定された<sup>1)</sup>。*ob*遺伝子のホモ欠損はマウスに肥満を発生させるが、レプチン受容体の発現やシグナル伝達における欠損(Zuckerラット)についても、実験動物の高度肥満に関与することが報告されている。

レプチンは脂肪細胞により分泌され、血中のレプチンは脳脊髄液に移行して脳下垂体神経細胞の受容体に結合してエネルギーに関わるホメオスタシス機構を調節し、血中レプチン値は体脂肪率に密接に相関している。ヒトのレプチン遺伝子は7q31染色体上に存在し、DNAはおよそ15,000塩基対からなるが、レプチンはおもに白色脂肪において分泌され、褐色脂肪ではわずかにみられるのみで

#### はじめに

レプチンは、*ob*遺伝子により転写される167のアミノ酸からなる蛋白であり、この名称は、ギリシャ語の「痩せていること」を意味する“leptos”から派生した。1994年に発見されて以来、肥満などエネルギー代謝に

\*山口大学医学部消化器病態内科学  
(〒755-8505 山口県宇部市南小串1-1-1)