

られた。

また、肝幹細胞は非遺伝病の治療にも用いることも可能である。例えば、肝硬変のラットモデルにおいて骨格筋に HGF 遺伝子を導入すると、肝硬変において顕著な病理的な特徴が軽減される¹³⁹⁾。一方、HGF は多くの細胞において増殖因子として作用することから、他の組織に対する影響も懸念される。しかしながら、HGF 遺伝子を導入した骨髄由来肝幹細胞は障害肝を標的として運ばれ、肝臓においてより高濃度の HGF を発現できることから、この懸念は解消される。以下に B 型肝炎の遺伝子治療への応用について述べる。現在、世界において 3 億 5 千万のヒトが慢性 B 型肝炎に感染しているが、このウイルスは除去できないため持続的な肝細胞破壊がおき、肝硬変及び肝癌を生じる。臨床的には持続的な B 型肝炎感染の治療にインターフェロンアルファ “interferon- α ” (IFN- α) が用いられており、30% の確率でウイルスが除去される。しかしながら、毒性が強いためその用量が制限され、低用量でしか用いることができない。このような問題点を克服する試みとして、IFN- α を *ex vivo* で導入した肝幹細胞、特に骨髄由来肝幹細胞を肝臓に移植し、遺伝子導入された IFN- α が肝臓で局所的に産生されるならば、副作用を軽減した状態で病態を改善できる可能性が考えられる。

5. 今後の検討課題

肝幹細胞を臨床治療に用いるためには、以下のような検討課題が残されている。

(1) ヒト肝幹細胞の分離・精製法の確立：

肝幹細胞を臨床応用する際、その有効性及び安全性を確保する点から均一な集団として分離・精製することが必須である。現状では動物からの肝幹細胞はかなり高純度で分離・精製されているが、ヒト肝幹細胞を分離・精製する方法は確立していない。

(2) 肝幹細胞を効率よく分化・増殖させる条件の確立：

マウスの肝幹細胞と比較すると、ヒト肝幹細胞は培養において増殖が遅い一方で、短期間で容易に分化し、その後増殖能を消失する。したがって、ヒト肝幹細胞を肝細胞に誘導後移植する場合、あらかじめ幹細胞の表現系を維持した状態で充分量まで増殖させ、その後肝細胞に分化させる必要がある。前述

したように主に動物由来の肝幹細胞において様々な因子が分化・増殖を誘導することが明らかになっているが、ヒト肝幹細胞を臨床応用に用いるという観点に基づいた増殖・分化の検討は十分ではない。また、生体において肝幹細胞が肝細胞に分化するには重篤な肝障害を起こす必要があり、その場合においても例えば HSC が肝細胞に分化する割合は極めて低い¹⁴⁰⁾。

(3) 肝細胞セルラインの確立：

(2) で述べた理由から、ヒト肝幹細胞のセルラインを増殖させ確立することは現在困難である。しかしこの点に関し、以下のようなアプローチが試みられている。レトロウイルスにより SV40T 抗原遺伝子を導入すると肝幹細胞が不死化する。この細胞は無限大に *in vitro* で増殖し、アルブミン、CK7、CK19 及び内在性テロメラーゼを発現する¹⁴¹⁾。門脈を介してこの細胞を肝臓に移植すると、腫瘍を形成することなく肝実質に生着し肝細胞に分化する。p53 が発現しないと細胞は通常の限界を超えて細胞周期が進行し不死化することに着目し、p53 のノックアウトにより不死化された肝幹細胞セルラインが確立された¹⁴²⁾。しかしながら、このセルラインには癌原性の潜在的なリスクがある。肝幹細胞ではないがヒト胎児肝細胞においてテロメラーゼ活性を高発現させることにより肝細胞の表現系を消失することなく無限大に複製させることも可能となっている¹⁴³⁾。このように肝幹細胞セルラインの確立に向けて多くの努力がなされているが、安全でかつ十分な機能を有するものは得られていない。

おわりに

現在までに、動物及びヒトにおいて多様な種類の肝幹細胞の存在が確認され、その性状についても一部は明らかになってきた。また、様々な検討から肝幹細胞の細胞治療などへの臨床応用が肝疾患の治療において有用となる可能性が示唆されており、一部の動物モデル実験では肝幹細胞を移植することにより病態が改善されるとの報告もある。しかしながら、ヒトにおける肝幹細胞の研究は始まったばかりであり、単一集団として分離精製し、その後増殖・分化させるという基礎的段階まで達していないというのが現状である。今後、まずはヒト肝幹細胞における基礎的な知見の蓄積が必須であるが、将来的には肝

幹細胞を用いた肝疾患治療法の有効性及び安全性が確立され、ドナー不足から肝移植を受けられない患者がその恩恵を受ける日がやってくることを期待する。

謝 辞

本研究の一部は厚生科学研究費補助金医薬品医療機器リスク評価研究事業 (H16-リスク-039) として実施されたものである。

文 献

- 1) Wilson, J. W., Leduc, E. H.: *J Pathol Bacteriol*, **76**(2), 441-9 (1958).
- 2) Fausto, N.: *Prog Clin Biol Res*, **331**, 325-34 (1990).
- 3) Kroese, E. D., Bannenberg, G., Dogterom, P., Noach, A. B., Nagelkerke, J. F., Meerman, J. H.: *Biochem Pharmacol*, **40**(8), 1885-92 (1990).
- 4) Mathis, G. A., Walls, S. A., D'Amico, P., Gengo, T. F., Sirica, A. E.: *Hepatology*, **9**(3), 477-85 (1989).
- 5) Ledda, G. M., Sells, M. A., Yokoyama, S., Lombardi, B.: *Int J Cancer*, **31**(2), 231-7 (1983).
- 6) Thorgeirsson, S. S., Evarts, R. P., Bisgaard, H. C., Fujio, K., Hu, Z.: *Proc Soc Exp Biol Med*, **204**(3), 253-60 (1993).
- 7) Evarts, R. P., Hu, Z., Fujio, K., Marsden, E. R., Thorgeirsson, S. S.: *Cell Growth Differ*, **4**(7), 555-61 (1993).
- 8) Anilkumar, T. V., Golding, M., Edwards, R. J., Lalani, E. N., Sarraf, C. E., Alison, M. R.: *Carcinogenesis*, **16**(4), 845-53 (1995).
- 9) Alpini, G., Aragona, E., Dabeva, M., Salvi, R., Shafritz, D. A., Tavoloni, N.: *Am J Pathol*, **141**(3), 623-32 (1993).
- 10) Sarraf, C., Lalani, E. N., Golding, M., Anilkumar, T. V., Poulson, R., Alison, M.: *Am J Pathol*, **145**(5), 1114-26 (1994).
- 11) Golding, M., Sarraf, C. E., Lalani, E. N., Anilkumar, T. V., Edwards, R. J., Nagy, P., Thorgeirsson, S. S., Alison, M. R.: *Hepatology*, **22**(4 Pt 1), 1243-53 (1995).
- 12) Alison, M. R., Golding, M., Sarraf, C. E.: *Int J Exp Pathol*, **78**(6), 365-81 (1997).
- 13) Petersen, B. E., Zajac, V. F., Michalopoulos, G. K.: *Am J Pathol*, **151**(4), 905-9 (1997).
- 14) Elmore, L. W., Sirica, A. E.: *Cancer Res*, **51**(20), 5752-9 (1991).
- 15) Sirica, A. E., Gainey, T. W., Mumaw, V. R.: *Am J Pathol*, **145**(2), 375-83 (1994).
- 16) Factor, V. M., Radaeva, S. A., Thorgeirsson, S. S.: *Am J Pathol*, **145**(2), 409-22 (1994).
- 17) Yin, L., Lynch, D., Ilic, Z., Sell, S.: *Histol Histopathol*, **17**(1), 65-81 (2002).
- 18) Thorgeirsson, S. S.: *Faseb J*, **10**(11), 1249-56 (1996).
- 19) Alison, M. R., Golding, M. H., Sarraf, C. E.: *Cell Prolif*, **29**(7), 373-402 (1996).
- 20) Alison, M. R., Poulson, R., Forbes, S. J.: *Liver*, **21**(6), 367-73 (2001).
- 21) De Vos, R., Desmet, V.: *Am J Pathol*, **140**(6), 1441-50 (1992).
- 22) Ruck, P., Xiao, J. C., Pietsch, T., Von Schweinitz, D., Kaiserling, E.: *Histopathology*, **31**(4), 324-9 (1997).
- 23) Hsia, C. C., Evarts, R. P., Nakatsukasa, H., Marsden, E. R., Thorgeirsson, S. S.: *Hepatology*, **16**(6), 1327-33 (1992).
- 24) Crosby, H. A., Hubscher, S., Fabris, L., Joplin, R., Sell, S., Kelly, D., Strain, A. J.: *Am J Pathol*, **152**(3), 771-9 (1998).
- 25) Crosby, H. A., Hubscher, S. G., Joplin, R. E., Kelly, D. A., Strain, A. J.: *Hepatology*, **28**(4), 980-5 (1998).
- 26) Baumann, U., Crosby, H. A., Ramani, P., Kelly, D. A., Strain, A. J.: *Hepatology*, **30**(1), 112-7 (1999).
- 27) Petersen, B. E., Goff, J. P., Greenberger, J. S., Michalopoulos, G. K.: *Hepatology*, **27**(2), 433-45 (1998).
- 28) Coleman, W. B., Wennerberg, A. E., Smith, G. J., Grisham, J. W.: *Am J Pathol*, **142**(5), 1373-82 (1993).
- 29) Grisham, J. W., Coleman, W. B., Smith, G. J.: *Proc Soc Exp Biol Med*, **204**(3), 270-9 (1993).
- 30) Yasui, O., Miura, N., Terada, K., Kawarada, Y., Koyama, K., Sugiyama, T.: *Hepatology*, **25**(2), 329-34 (1997).
- 31) Knight, B., Yeoh, G. C., Husk, K. L., Ly, T., Abraham, L. J., Yu, C., Rhim, J. A., Fausto, N.: *J Exp Med*, **192**(12), 1809-18 (2000).
- 32) Roskams, T., Campos, R. V., Drucker, D. J., Desmet, V. J.: *Histopathology*, **23**(1), 11-19 (1993).
- 33) Roskams, T., Willems, M., Campos, R. V.,

- Drucker, D. J., Yap, S. H., Desmet, V. J.: *Histopathology*, **23**(6), 519-25 (1993).
- 34) Roskams, T., Moshage, H., Depla, E., Willems, M., Desmet, V., Yap, P.: *J Hepatol*, **23**(2), 160-5 (1995).
- 35) Alison, M. R., Poulsom, R., Jeffery, R., Anilkumar, T. V., Jagoe, R., Sarraf, C. E.: *J Pathol*, **171**(4), 291-9 (1993).
- 36) Okano, J., Shiota, G., Matsumoto, K., Yasui, S., Kurimasa, A., Hisatome, I., Steinberg, P., Murawaki, Y.: *Biochem Biophys Res Commun*, **309**(2), 298-304 (2003).
- 37) Nagy, P., Bisgaard, H. C., Santoni-Rugiu, E., Thorgeirsson, S. S.: *Hepatology*, **23**(1), 71-9 (1996).
- 38) Shiota, G., Kunisada, T., Oyama, K., Udagawa, A., Nomi, T., Tanaka, K., Tsutsumi, A., Isono, M., Nakamura, T., Hamada, H., Sakatani, T., Sell, S., Sato, K., Ito, H., Kawasaki, H.: *FEBS Lett*, **470**(3), 325-30 (2000).
- 39) Fujio, K., Evarts, R. P., Hu, Z., Marsden, E. R., Thorgeirsson, S. S.: *Lab Invest*, **70**(4), 511-6 (1994).
- 40) Matsusaka, S., Tsujimura, T., Toyosaka, A., Nakasho, K., Sugihara, A., Okamoto, E., Uematsu, K., Terada, N.: *Hepatology*, **29**(3), 670-6 (1999).
- 41) Isfort, R. J., Cody, D. B., Stuard, S. B., Randall, C. J., Miller, C., Ridder, G. M., Doersen, C. J., Richards, W. G., Yoder, B. K., Wilkinson, J. E., Woychik, R. P.: *J Cell Sci*, **110**(Pt 24), 3117-29 (1997).
- 42) Milani, S., Herbst, H., Schuppan, D., Stein, H., Surrenti, C.: *Am J Pathol*, **139**(6), 1221-9 (1991).
- 43) Nagy, P., Evarts, R. P., McMahon, J. B., Thorgeirsson, S. S.: *Mol Carcinog*, **2**(6), 345-54 (1989).
- 44) Evarts, R. P., Nakatsukasa, H., Marsden, E. R., Hsia, C. C., Dunsford, H. A., Thorgeirsson, S. S.: *Cancer Res*, **50**(11), 3439-44 (1990).
- 45) Evarts, R. P., Nakatsukasa, H., Marsden, E. R., Hu, Z., Thorgeirsson, S. S.: *Mol Carcinog*, **5**(1), 25-31 (1992).
- 46) Alison, M. R., Nasim, M. M., Anilkumar, T. V., Sarraf, C. E.: *Cell Prolif*, **26**(5), 449-60 (1993).
- 47) Hu, Z., Evarts, R. P., Fujio, K., Marsden, E. R., Thorgeirsson, S. S.: *Am J Pathol*, **142**(6), 1823-30 (1993).
- 48) Pagan, R., Llobera, M., Vilaro, S.: *Hepatology*, **21**(3), 820-31 (1995).
- 49) He, Z. P., Tan, W. Q., Tang, Y. F., Zhang, H. J., Feng, M. F.: *Cell Prolif*, **37**(2), 177-87 (2004).
- 50) Lazaro, C. A., Rhim, J. A., Yamada, Y., Fausto, N.: *Cancer Res*, **58**(23), 5514-22 (1998).
- 51) Okaya, A., Kitanaka, J., Kitanaka, N., Satake, M., Kim, Y., Terada, K., Sugiyama, T., Takemura, M., Fujimoto, J., Terada, N., Miyajima, A., Tsujimura, T.: *Am J Pathol*, **166**(3), 709-19 (2005).
- 52) Germain, L., Noel, M., Gourdeau, H., Marceau, N.: *Cancer Res*, **48**(2), 368-78 (1988).
- 53) Burt, A. D., MacSween, R. N.: *Histopathology*, **23**(6), 599-602 (1993).
- 54) Arthur, M. J., Iredale, J. P.: *J R Coll Physicians Lond*, **28**(3), 200-8 (1994).
- 55) Uetsuka, K., Suzuki, M., Nakayama, H., Doi, K.: *Histol Histopathol*, **12**(4), 937-43 (1997).
- 56) Braun, K. M., Thompson, A. W., Sandgren, E. P.: *Am J Pathol*, **162**(1), 195-202 (2003).
- 57) Terada, T., Nakanuma, Y.: *Lab Invest*, **68**(3), 261-9 (1993).
- 58) Omori, N., Omori, M., Evarts, R. P., Teramoto, T., Miller, M. J., Hoang, T. N., Thorgeirsson, S. S.: *Hepatology*, **26**(3), 720-7 (1997).
- 59) Omori, M., Omori, N., Evarts, R. P., Teramoto, T., Thorgeirsson, S. S.: *Am J Pathol*, **150**(4), 1179-87 (1997).
- 60) McKay, R.: *Nat Med*, **6**(7), 747-8 (2000).
- 61) Hirschi, K. K., Goodell, M. A.: *Gene Ther*, **9**(10), 648-52 (2002).
- 62) Forbes, S. J., Poulsom, R., Wright, N. A.: *Gene Ther*, **9**(10), 625-30 (2002).
- 63) Kopen, G. C., Prockop, D. J., Phinney, D. G.: *Proc Natl Acad Sci U S A*, **96**(19), 10711-6 (1999).
- 64) Petersen, B. E., Bowen, W. C., Patrene, K. D., Mars, W. M., Sullivan, A. K., Murase, N., Boggs, S. S., Greenberger, J. S., Goff, J. P.: *Science*, **284**(5417), 1168-70 (1999).
- 65) Theise, N. D., Badve, S., Saxena, R., Henegariu, O., Sell, S., Crawford, J. M., Krause, D. S.: *Hepatology*, **31**(1), 235-40

- (2000).
- 66) Alison, M. R., Poulson, R., Jeffery, R., Dhillon, A. P., Quaglia, A., Jacob, J., Novelli, M., Prentice, G., Williamson, J., Wright, N. A.: *Nature*, **406** (6793), 257 (2000).
 - 67) Theise, N. D., Nimmakayalu, M., Gardner, R., Illei, P. B., Morgan, G., Teperman, L., Henegariu, O., Krause, D. S.: *Hepatology*, **32** (1), 11-6 (2000).
 - 68) Korbling, M., Katz, R. L., Khanna, A., Ruffro, A. C., Rondon, G., Albitar, M., Champlin, R. E., Estrov, Z.: *N Engl J Med*, **346** (10), 738-46 (2002).
 - 69) Lagasse, E., Connors, H., Al-Dhalimy, M., Reitsma, M., Dohse, M., Osborne, L., Wang, X., Finegold, M., Weissman, I. L., Grompe, M.: *Nat Med*, **6**(11), 1229-34 (2000).
 - 70) Mallet, V. O., Mitchell, C., Mezey, E., Fabre, M., Guidotti, J. E., Renia, L., Coulombel, L., Kahn, A., Gilgenkrantz, H.: *Hepatology*, **35** (4), 799-804 (2002).
 - 71) Avital, I., Inderbitzin, D., Aoki, T., Tyan, D. B., Cohen, A. H., Ferraresso, C., Rozga, J., Arnaout, W. S., Demetriou, A. A.: *Biochem Biophys Res Commun*, **288**(1), 156-64 (2001).
 - 72) Sell, S.: *Hepatology*, **33**(3), 738-50 (2001).
 - 73) Schwartz, R. E., Reyes, M., Koodie, L., Jiang, Y., Blackstad, M., Lund, T., Lenvik, T., Johnson, S., Hu, W. S., Verfaillie, C. M.: *J Clin Invest*, **109**(10), 1291-302 (2002).
 - 74) Lee, K. D., Kuo, T. K., Whang-Peng, J., Chung, Y. F., Lin, C. T., Chou, S. H., Chen, J. R., Chen, Y. P., Lee, O. K.: *Hepatology*, **40**(6), 1275-84 (2004).
 - 75) Sato, Y., Araki, H., Kato, J., Nakamura, K., Kawano, Y., Kobune, M., Sato, T., Miyayoshi, K., Takayama, T., Takahashi, M., Takimoto, R., Iyama, S., Matsunaga, T., Ohtani, S., Matsuura, A., Hamada, H., Niitsu, Y.: *Blood*, **106**(2), 756-63 (2005).
 - 76) Terada, N., Hamazaki, T., Oka, M., Hoki, M., Mastalerz, D. M., Nakano, Y., Meyer, E. M., Morel, L., Petersen, B. E., Scott, E. W.: *Nature*, **416**(6880), 542-5 (2002).
 - 77) Ying, Q. L., Nichols, J., Evans, E. P., Smith, A. G.: *Nature*, **416**(6880), 545-8 (2002).
 - 78) Wang, X., Willenbring, H., Akkari, Y., Torimaru, Y., Foster, M., Al-Dhalimy, M., Lagasse, E., Finegold, M., Oson, S., Grompe, M.: *Nature*, **422**(6934), 897-901 (2003).
 - 79) Vassilopoulos, G., Wang, P. R., Russell, D. W.: *Nature*, **422**(6934), 901-4 (2003).
 - 80) Alvarez-Dolado, M., Pardal, R., Garcia-Verdugo, J. M., Fike, J. R., Lee, H. O., Pfeffer, K., Lois, C., Morrison, S. J., Alvarez-Buylla, A.: *Nature*, **425**(6961), 968-73 (2003).
 - 81) Camargo, F. D., Finegold, M., Goodell, M. A.: *J Clin Invest*, **113**(9), 1266-70 (2004).
 - 82) Willenbring, H., Bailey, A. S., Foster, M., Akkari, Y., Dorrell, C., Olson, S., Finegold, M., Fleming, W. H., Grompe, M.: *Nat Med*, **10**(7), 744-8 (2004).
 - 83) Newsome, P. N., Johannessen, I., Boyle, S., Dalakas, E., McAulay, K. A., Samuel, K., Rae, F., Forrester, L., Turner, M. L., Hayes, P. C., Harrison, D. J., Bickmore, W. A., Plevris, J. N.: *Gastroenterology*, **124**(7), 1891-900 (2003).
 - 84) Ishikawa, F., Drake, C. J., Yang, S., Fleming, P., Minamiguchi, H., Visconti, R. P., Crosby, C. V., Argraves, W. S., Harada, M., Key, L. L., Jr., Livingston, A. G., Wingard, J. R., Ogawa, M.: *Ann N Y Acad Sci*, **996**, 174-85 (2003).
 - 85) Jang, Y. Y., Collector, M. I., Baylin, S. B., Diehl, A. M., Sharkis, S. J.: *Nat Cell Biol*, **6** (6), 532-9 (2004).
 - 86) Petrenko, O., Beavis, A., Klaine, M., Kittappa, R., Godin, I., Lemischka, I. R.: *Immunity*, **10**(6), 691-700 (1999).
 - 87) Whetton, A. D., Graham, G. J.: *Trends Cell Biol*, **9**(6), 233-8 (1999).
 - 88) Kollet, O., Shvitiel, S., Chen, Y. Q., Suriawinata, J., Thung, S. N., Dabeva, M. D., Kahn, J., Spiegel, A., Dar, A., Samira, S., Goichberg, P., Kalinkovich, A., Arenzana-Seisdedos, F., Nägler, A., Hardan, I., Revel, M., Shafritz, D. A., Lapidot, T.: *J Clin Invest*, **112**(2), 160-9 (2003).
 - 89) Wang, X., Ge, S., McNamara, G., Hao, Q. L., Crooks, G. M., Nolte, J. A.: *Blood*, **101**(10), 4201-8 (2003).
 - 90) Kakinuma, S., Tanaka, Y., Chinzei, R., Watanabe, M., Shimizu-Saito, K., Hara, Y., Teramoto, K., Arii, S., Sato, C., Takase, K., Yasumizu, T., Teraoka, H.: *Stem Cells*, **21** (2), 217-27 (2003).
 - 91) Oh, S. H., Miyazaki, M., Kouchi, H., Inoue, Y., Sakaguchi, M., Tsuji, T., Shima, N.,

- Higashio, K., Namba, M.: *Biochem Biophys Res Commun*, **279**(2), 500-4 (2000).
- 92) Miyazaki, M., Akiyama, I., Sakaguchi, M., Nakashima, E., Okada, M., Kataoka, K., Huh, N. H.: *Biochem Biophys Res Commun*, **298**(1), 24-30 (2002).
- 93) Wang, P. P., Wang, J. H., Yan, Z. P., Hu, M. Y., Lau, G. K., Fan, S. T., Luk, J. M.: *Biochem Biophys Res Commun*, **320**(3), 712-6 (2004).
- 94) Miyazaki, M., Masaka, T., Akiyama, I., Nakashima, E., Sakaguchi, M., Huh, N. H.: *Cell Transplant*, **13**(4), 385-91 (2004).
- 95) Yamada, T., Yoshikawa, M., Kanda, S., Kato, Y., Nakajima, Y., Ishizaka, S., Tsunoda, Y.: *Stem Cells*, **20**(2), 146-54 (2002).
- 96) Jones, E. A., Tosh, D., Wilson, D. I., Lindsay, S., Forrester, L. M.: *Exp Cell Res*, **272**(1), 15-22 (2002).
- 97) Hamazaki, T., Iiboshi, Y., Oka, M., Papst, P. J., Meacham, A. M., Zon, L. I., Terada, N.: *FEBS Lett*, **497**(1), 15-9 (2001).
- 98) Chinzei, R., Tanaka, Y., Shimizu-Saito, K., Hara, Y., Kakinuma, S., Watanabe, M., Teramoto, K., Arii, S., Takase, K., Sato, C., Terada, N., Teraoka, H.: *Hepatology*, **36**(1), 22-9 (2002).
- 99) Miyashita, H., Suzuki, A., Fukao, K., Nakauchi, H., Taniguchi, H.: *Cell Transplant*, **11**(5), 429-34 (2002).
- 100) Choi, D., Oh, H. J., Chang, U. J., Koo, S. K., Jiang, J. X., Hwang, S. Y., Lee, J. D., Yeoh, G. C., Shin, H. S., Lee, J. S., Oh, B.: *Cell Transplant*, **11**(4), 359-68 (2002).
- 101) Lavon, N., Yanuka, O., Benvenisty, N.: *Differentiation*, **72**(5), 230-8 (2004).
- 102) Shirahashi, H., Wu, J., Yamamoto, N., Catana, A., Wege, H., Wager, B., Okita, K., Zern, M. A.: *Cell Transplant*, **13**(3), 197-211 (2004).
- 103) Hu, A. B., Cai, J. Y., Zheng, Q. C., He, X. Q., Shan, Y., Pan, Y. L., Zeng, G. C., Hong, A., Dai, Y., Li, L. S.: *Liver Int*, **24**(3), 237-45 (2004).
- 104) Teratani, T., Yamamoto, H., Aoyagi, K., Sasaki, H., Asari, A., Quinn, G., Terada, M., Ochiya, T.: *Hepatology*, **41**(4), 836-46 (2005).
- 105) Ishii, T., Yasuchika, K., Fujii, H., Hoppo, T., Baba, S., Naito, M., Machimoto, T., Kamo, N., Suemori, H., Nakatsuji, N., Ikai, I.: *Exp Cell Res*, **309**(1), 68-77 (2005).
- 106) Imamura, T., Cui, L., Teng, R., Johkura, K., Okouchi, Y., Asanuma, K., Ogiwara, N., Sasaki, K.: *Tissue Eng*, **10**(11-12), 1716-24 (2004).
- 107) Kumashiro, Y., Asahina, K., Ozeki, R., Shimizu-Saito, K., Tanaka, Y., Kida, Y., Inoue, K., Kaneko, M., Sato, T., Teramoto, K., Arii, S., Teraoka, H.: *Transplantation*, **79**(5), 550-7 (2005).
- 108) Fair, J. H., Cairns, B. A., Lapaglia, M. A., Caballero, M., Pleasant, W. A., Hatada, S., Kim, H. S., Gui, T., Pevny, L., Meyer, A. A., Stafford, D. W., Smithies, O., Frelinger, J. A.: *Proc Natl Acad Sci U S A*, **102**(8), 2958-63 (2005).
- 109) Mitaka, T., Norioka, K., Nakamura, T., Mochizuki, Y.: *J Cell Physiol*, **157**(3), 461-8 (1993).
- 110) Tateno, C., Yoshizato, K.: *Am J Pathol*, **148**(2), 383-92 (1996).
- 111) Hino, H., Tateno, C., Sato, H., Yamasaki, C., Katayama, S., Kohashi, T., Aratani, A., Asahara, T., Dohi, K., Yoshizato, K.: *Biochem Biophys Res Commun*, **256**(1), 184-91 (1999).
- 112) Gordon, G. J., Coleman, W. B., Hixson, D. C., Grisham, J. W.: *Am J Pathol*, **156**(2), 607-19 (2000).
- 113) Suzuki, A., Zheng, Y., Kondo, R., Kusakabe, M., Takada, Y., Fukao, K., Nakauchi, H., Taniguchi, H.: *Hepatology*, **32**(6), 1230-9 (2000).
- 114) Suzuki, A., Zheng Yw, Y. W., Kaneko, S., Onodera, M., Fukao, K., Nakauchi, H., Taniguchi, H.: *J Cell Biol*, **156**(1), 173-84 (2002).
- 115) Azuma, H., Hirose, T., Fujii, H., Oe, S., Yasuchika, K., Fujikawa, T., Yamaoka, Y.: *Hepatology*, **37**(6), 1385-94 (2003).
- 116) Tsao, M. S., Smith, J. D., Nelson, K. G., Grisham, J. W.: *Exp Cell Res*, **154**(1), 38-52 (1984).
- 117) Tsao, M. S., Grisham, J. W., Nelson, K. G., Smith, J. D.: *Am J Pathol*, **118**(2), 306-15 (1985).
- 118) Marceau, N., Germain, L., Goyette, R., Noel, M., Gourdeau, H.: *Biochem Cell Biol*, **64**(8), 788-802 (1986).
- 119) Blouin, R., Blouin, M. J., Royal, I., Grenier,

- A., Roop, D. R., Loranger, A., Marceau, N.: *Differentiation*, **52**(1), 45-54 (1992).
- 120) Krakowski, M. L., Kritzik, M. R., Jones, E. M., Krahl, T., Lee, J., Arnush, M., Gu, D., Sarvetnick, N.: *Am J Pathol*, **154**(3), 683-91 (1999).
- 121) Shen, C. N., Slack, J. M., Tosh, D.: *Nat Cell Biol*, **2**(12), 879-87 (2000).
- 122) Sussman, N. L., Chong, M. G., Koussayer, T., He, D. E., Shang, T. A., Whisennand, H. H., Kelly, J. H.: *Hepatology*, **16**(1), 60-5 (1992).
- 123) Nagamori, S., Hasumura, S., Matsuura, T., Aizaki, H., Kawada, M.: *J Gastroenterol*, **35**(7), 493-503 (2000).
- 124) Strain, A. J., Neuberger, J. M.: *Science*, **295**(5557), 1005-9 (2002).
- 125) Faris, R. A., Konkin, T., Halpert, G.: *Artif Organs*, **25**(7), 513-21 (2001).
- 126) Habibullah, C. M., Syed, I. H., Qamar, A., Taher-Uz, Z.: *Transplantation*, **58**(8), 951-2 (1994).
- 127) Strom, S. C., Fisher, R. A., Thompson, M. T., Sanyal, A. J., Cole, P. E., Ham, J. M., Posner, M. P.: *Transplantation*, **63**(4), 559-69 (1997).
- 128) Fox, I. J., Chowdhury, J. R., Kaufman, S. S., Goertzen, T. C., Chowdhury, N. R., Warkentin, P. I., Dorko, K., Sauter, B. V., Strom, S. C.: *N Engl J Med*, **338**(20), 1422-6 (1998).
- 129) Muraca, M., Gerunda, G., Neri, D., Vilei, M. T., Granato, A., Feltracco, P., Meroni, M., Giron, G., Burlina, A. B.: *Lancet*, **359**(9303), 317-8 (2002).
- 130) Strom, S. C., Chowdhury, J. R., Fox, I. J.: *Semin Liver Dis*, **19**(1), 39-48 (1999).
- 131) Ohashi, K., Park, F., Kay, M. A.: *J Mol Med*, **79**(11), 617-30 (2001).
- 132) Gupta, S., Chowdhury, J. R.: *Semin Cell Dev Biol*, **13**(6), 439-46 (2002).
- 133) Laconi, E., Laconi, S.: *Semin Cell Dev Biol*, **13**(6), 433-8 (2002).
- 134) Stanworth, S. J., Newland, A. C.: *Clin Med*, **1**(5), 378-82 (2001).
- 135) Susick, R., Moss, N., Kubota, H., Lecluyse, E., Hamilton, G., Luntz, T., Ludlow, J., Fair, J., Gerber, D., Bergstrand, K., White, J., Bruce, A., Drury, O., Gupta, S., Reid, L. M.: *Ann N Y Acad Sci*, **944**, 398-419 (2001).
- 136) Grompe, M.: *J Inherit Metab Dis*, **24**(2), 231-44 (2001).
- 137) Bilir, B. M., Guinette, D., Karrer, F., Kumpe, D. A., Krysl, J., Stephens, J., McGavran, L., Ostrowska, A., Durham, J.: *Liver Transpl*, **6**(1), 32-40 (2000).
- 138) Grossman, M., Raper, S. E., Kozarsky, K., Stein, E. A., Engelhardt, J. F., Muller, D., Lupien, P. J., Wilson, J. M.: *Nat Genet*, **6**(4), 335-41 (1994).
- 139) Ueki, T., Kaneda, Y., Tsutsui, H., Nakaniishi, K., Sawa, Y., Morishita, R., Matsumoto, K., Nakamura, T., Takahashi, H., Okamoto, E., Fujimoto, J.: *Nat Med*, **5**(2), 226-30 (1999).
- 140) Zheng, Y. W., Taniguchi, H.: *Semin Liver Dis*, **23**(4), 337-48 (2003).
- 141) Allain, J. E., Dagher, I., Mahieu-Caputo, D., Loux, N., Andreoletti, M., Westerman, K., Briand, P., Franco, D., Leboulch, P., Weber, A.: *Proc Natl Acad Sci U S A*, **99**(6), 3639-44 (2002).
- 142) Dumble, M. L., Croager, E. J., Yeoh, G. C., Quail, E. A.: *Carcinogenesis*, **23**(3), 435-45 (2002).
- 143) Wege, H., Le, H. T., Chui, M. S., Liu, L., Wu, J., Giri, R., Malhi, H., Sappal, B. S., Kumaran, V., Gupta, S., Zern, M. A.: *Gastroenterology*, **124**(2), 432-44 (2003).
- 144) 立野知世, 吉里勝利: 蛋白質 核酸 酵素, **45**(13), 2085-2091 (2000).
- 145) Medvinsky, A., Smith, A.: *Nature*, **422**(6934), 823-825 (2003).
- 146) 立野知世, 吉里勝利: 実験医学, **23**(1), 193-197 (2005).