

い。免疫不全マウスの精巢に Muse 細胞を移植し、半年にわたる経過観察でも奇形腫の形成はまったくみられない。さらにテロメラーゼを含めた増殖に関連する因子の発現量は通常の体細胞と同等のレベルである<sup>16)</sup>。これらの点は臨床応用において重要な要件であり、Muse 細胞は安全性の観点から懸念が少なく実用性が高いといえる。

Muse 細胞の局在と比率であるが、培養細胞における割合はヒト骨髄間葉系細胞では 1% 以下、ヒト線維芽細胞では数 % 程度であり、生体の間葉系組織、たとえば成人ヒト骨髄液の場合では約 3000 個の単核球細胞のうち 1 細胞の割合で含まれている<sup>14)</sup>。ヒトの各種臓器を調べると、共通して結合組織に散在性に分布していることが判明している。たとえば脂肪組織では、脂肪細胞間のわずかな結合組織に、真皮でも同様に結合組織内に散在する<sup>87)</sup>。現実的には皮膚、真皮、脂肪などの間葉系組織が実用性の高い Muse 細胞のソースとなると考えられる。

Muse 細胞は傷害を受けた生体内に投与すると修復 (repair) 細胞としての機能を発揮することも報告されている<sup>14)</sup>。ヒト細胞に対して免疫拒絶を生じない免疫欠損マウスにおいて、劇症肝炎、筋変性、脊髄損傷、皮膚損傷のモデルを作製し、GFP で標識したヒト Muse 細胞を尾静脈から投与すると Muse 細胞は損傷部位を認識し、それぞれの組織に生着し、組織を構成する細胞に分化する<sup>16)</sup>。変性した筋肉に生着した Muse 細胞はヒトジストロフィンを、損傷脊髄では神経マーカーニューロフィラメントを、損傷皮膚では表皮細胞マーカーサイトケラチン 14 をそれぞれ発現していた。劇症肝炎では肝臓にホーミングし、ヒトアルブミン、ヒトアンチトリプシンなど、ヒト肝細胞が産生するタンパクや酵素を生着したマウスの肝臓内で発現していることが明らかとなっている。それだけではなく、ヒトアルブミン蛋白質がマウスの末梢血で検出されていることから、移植したヒトの Muse 細胞が肝細胞として分化し、生体内で機能していることが強く示唆される。一方、Muse 細胞を除いたヒト間葉系幹細胞を同じく尾静脈から投与しても、このような機能的細胞への分化は確認されなかった。

これまで間葉系幹細胞移植のおもな作用は trophic 効果による組織保護と考えられてきた。しかし Muse 細胞が同定されそれらの修復効果が示されたことにより、間葉系幹細胞移植でみられてきた組織再生の現象が説明されると考えられる。さらに Muse 細胞を用いた再生治療が期待できるであろう。ただ、なぜ Muse 細胞は傷害を受けた部位にホーミング可能なのか、組織に応じた細胞の分化はどのように制御されているのか、生着した細胞が生体内で分化する際の微小環境とはどのようなものか、こういった機構の解明は今後重要な課題であろうと思われる。

また神経系細胞への分化もみられることから今後神経損傷・変性疾患への応用が期待される。ただし、急性の経過をとる脳血管障害や脳・脊髄系の損傷疾患では分化誘導を行わないそのままの Muse 細胞の投与が有効であると想定される。一方で変性疾患のような慢性の経過をたどり分化に適切な微小環境が失われるような病態では、Muse 細胞をそのまま投与するのではなく、分化誘導を行い特定の細胞に誘導した後に局所投与する手法がより効果的である可能性が考えられる。

間葉系幹細胞は骨髄、脂肪、皮膚、臍帯などのアクセスしやすい間葉系組織から採取できることや腫瘍化の危険が低いなどの利点があり、神経疾患への応用の実現化が大いに期待されている。自己細胞移植だけでなく、他家細胞移植の可能性も視野に研究が進んでいる。すでに一部の疾患では臨床研究が開始されており今後発展が期待されているが、一方で有効性における科学的根拠に関してはまだ多くの研究・検証が必要であろう。基礎的な研究成果は、間葉系幹細胞を用いた再生医療の有効性を高めることに寄与すると思われるので、基礎研究と応用研究の双方の発展が望まれる。

[北田容章・出澤真理]

## 文 献

- 1) Friedenstein AJ, et al: The development of fibroblast colonies in monolayer cultures of guinea-pig bone marrow and spleen cells. *Cell Tissue Kinet* 3: 393-403, 1970
- 2) Pittenger MF, et al: Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science* 284: 143-147, 1999
- 3) Dezawa M, et al: Specific induction of neuronal cells from bone marrow stromal cells and application for autologous transplantation. *J Clin Invest* 113: 1701-1710, 2004
- 4) Grove DA, et al: Attenuation of early airway obstruction by mesenchymal stem cells in a murine model of heterotopic tracheal transplantation. *J Heart Lung Transplant* 30: 341-350, 2011
- 5) Snykers S, et al: In vitro differentiation of embryonic and adult stem cells into hepatocytes: State of the art. *Stem Cells* 27: 577-605, 2009
- 6) Wang Y, et al: Support of human adipose-derived mesenchymal stem cell multipotency by a poloxamer-octapeptide hybrid hydrogel. *Biomaterials* 31: 5122-5130, 2010
- 7) Tolar J, et al: Concise review: Hitting the right spot with mesenchymal stromal cells. *Stem Cells* 28: 1446-1455, 2010
- 8) English K, et al: Mesenchymal stromal cells: Facilitators of successful transplantation? *Cell Stem Cell* 7: 431-442, 2010
- 9) Orlic D, et al: Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium. *Nature* 410: 701-705, 2001
- 10) Terai S, et al: An in vivo model for monitoring trans-differentiation of bone marrow cells into functional hepatocytes. *J Biochem* 134: 551-558, 2003

- 11) D'Ippolito G, et al: Marrow-isolated adult multilineage inducible (MIAMI) cells, a unique population of postnatal young and old human cells with extensive expansion and differentiation potential. *J Cell Sci* 117 : 2971-2981, 2004
- 12) Jiang Y, et al: Pluripotency of mesenchymal stem cells derived from adult marrow. *Nature* 418 : 41-49, 2002
- 13) Kucia M, et al: A population of very small embryonic-like (VSEL) CXCR4(+)SSEA-1(+)Oct-4+ stem cells identified in adult bone marrow. *Leukemia* 20 : 857-869, 2006
- 14) Kuroda Y, et al: Unique multipotent cells in adult human mesenchymal cell populations. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107 : 8639-8643, 2010
- 15) Wakao S, et al: Multilineage-differentiating stress-enduring (Muse) cells are a primary source of induced pluripotent stem cells in human fibroblasts. *Proc Natl Acad Sci U S A* 108 : 9875-9880, 2011
- 16) Borlongan CV, et al: Bone marrow grafts restore cerebral blood flow and blood brain barrier in stroke rats. *Brain Res* 1010 : 108-116, 2004
- 17) Chen J, et al: Therapeutic benefit of intracerebral transplantation of bone marrow stromal cells after cerebral ischemia in rats. *J Neurol Sci* 189 : 49-57, 2001
- 18) Li Y, et al: Treatment of stroke in rat with intracarotid administration of marrow stromal cells. *Neurology* 56 : 1666-1672, 2001
- 19) Shen LH, et al: Intracarotid transplantation of bone marrow stromal cells increases axon-myelin remodeling after stroke. *Neuroscience* 137 : 393-399, 2006
- 20) Chen J, et al: Therapeutic benefit of intravenous administration of bone marrow stromal cells after cerebral ischemia in rats. *Stroke* 32 : 1005-1011, 2001
- 21) Li Y, et al: Human marrow stromal cell therapy for stroke in rat: Neurotrophins and functional recovery. *Neurology* 59 : 514-523, 2002
- 22) Koh SH, et al: Implantation of human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells as a neuroprotective therapy for ischemic stroke in rats. *Brain Res* 1229 : 233-248, 2008
- 23) Lin YC, et al: Human umbilical mesenchymal stem cells promote recovery after ischemic stroke. *Stroke* 42 : 2045-2053, 2011
- 24) Ikegame Y, et al: Comparison of mesenchymal stem cells from adipose tissue and bone marrow for ischemic stroke therapy. *Cytotherapy* 13 : 675-685, 2011
- 25) Alvarez-Dolado M, et al: Fusion of bone-marrow-derived cells with Purkinje neurons, cardiomyocytes and hepatocytes. *Nature* 425 : 968-973, 2003
- 26) Terada N, et al: Bone marrow cells adopt the phenotype of other cells by spontaneous cell fusion. *Nature* 416 : 542-545, 2002
- 27) Kurozumi K, et al: BDNF gene-modified mesenchymal stem cells promote functional recovery and reduce infarct size in the rat middle cerebral artery occlusion model. *Mol Ther* 9 : 189-197, 2004
- 28) Ikeda N, et al: Bone marrow stromal cells that enhanced fibroblast growth factor-2 secretion by herpes simplex virus vector improve neurological outcome after transient focal cerebral ischemia in rats. *Stroke* 36 : 2725-2730, 2005
- 29) Zhao MZ, et al: Novel therapeutic strategy for stroke in rats by bone marrow stromal cells and ex vivo HGF gene transfer with HSV-1 vector. *J Cereb Blood Flow Metab* 26 : 1176-1188, 2006

- 30) Liu AM, et al: Umbilical cord-derived mesenchymal stem cells with forced expression of hepatocyte growth factor enhance remyelination and functional recovery in a rat intracerebral hemorrhage model. *Neurosurgery* 67 : 357-365 ; discussion 365-366, 2010
- 31) Mimura T, et al: Behavioral and histological evaluation of a focal cerebral infarction rat model transplanted with neurons induced from bone marrow stromal cells. *J Neuropathol Exp Neurol* 64 : 1108-1117, 2005
- 32) Xu H, et al: Transplantation of neuronal cells induced from human mesenchymal stem cells improves neurological functions after stroke without cell fusion. *J Neurosci Res* 88 : 3598-3609, 2010
- 33) Hayase M, et al: Committed neural progenitor cells derived from genetically modified bone marrow stromal cells ameliorate deficits in a rat model of stroke. *J Cereb Blood Flow Metab* 29 : 1409-1420, 2009
- 34) Matsuse D, et al: Combined transplantation of bone marrow stromal cell-derived neural progenitor cells with a collagen sponge and basic fibroblast growth factor releasing microspheres enhances recovery after cerebral ischemia in rats. *Tissue Eng Part A* 17 : 1993-2004, 2011
- 35) Bang OY, et al: Autologous mesenchymal stem cell transplantation in stroke patients. *Ann Neurol* 57 : 874-882, 2005
- 36) Honmou O, et al: Intravenous administration of auto serum-expanded autologous mesenchymal stem cells in stroke. *Brain* 134 : 1790-1807, 2011
- 37) Basso DM, et al: A sensitive and reliable locomotor rating scale for open field testing in rats. *J Neurotrauma* 12 : 1-21, 1995
- 38) Chopp M, et al: Spinal cord injury in rat: Treatment with bone marrow stromal cell transplantation. *Neuroreport* 11 : 3001-3005, 2000
- 39) Ohta M, et al: Bone marrow stromal cells infused into the cerebrospinal fluid promote functional recovery of the injured rat spinal cord with reduced cavity formation. *Exp Neurol* 187 : 266-278, 2004
- 40) Wu S, et al: Bone marrow stromal cells enhance differentiation of cocultured neurosphere cells and promote regeneration of injured spinal cord. *J Neurosci Res* 72 : 343-351, 2003
- 41) Sykova E, Jendelova P: Magnetic resonance tracking of implanted adult and embryonic stem cells in injured brain and spinal cord. *Ann N Y Acad Sci* 1049 : 146-160, 2005
- 42) Zurita M, Vaquero J: Functional recovery in chronic paraplegia after bone marrow stromal cells transplantation. *Neuroreport* 15 : 1105-1108, 2004
- 43) Zhang HT, et al: Effects of differentiated versus undifferentiated adipose tissue-derived stromal cell grafts on functional recovery after spinal cord contusion. *Cell Mol Neurobiol* 29 : 1283-1292, 2009
- 44) Park DH, et al: Transplantation of umbilical cord blood stem cells for treating spinal cord injury. *Stem Cell Rev* 7 : 181-194, 2011
- 45) Lee JH, et al: Schwann cell-like remyelination following transplantation of human umbilical cord blood (hUCB) -derived mesenchymal stem cells in dogs with acute spinal cord injury. *J Neurol Sci* 300 : 86-96, 2011
- 46) Mitsui T, et al: Transplants of fibroblasts expressing BDNF and NT-3 promote

- recovery of bladder and hindlimb function following spinal contusion injury in rats. *Exp Neurol* 194 : 410-431, 2005
- 47) Koda M, et al : Adenovirus vector-mediated ex vivo gene transfer of brain-derived neurotrophic factor to bone marrow stromal cells promotes axonal regeneration after transplantation in completely transected adult rat spinal cord. *Eur Spine J* 16 : 2206-2214, 2007
  - 48) Shang AJ, et al : NT-3-secreting human umbilical cord mesenchymal stromal cell transplantation for the treatment of acute spinal cord injury in rats. *Brain Res* 1391 : 102-113, 2011
  - 49) Pedram MS, et al : Transplantation of a combination of autologous neural differentiated and undifferentiated mesenchymal stem cells into injured spinal cord of rats. *Spinal Cord* 48 : 457-463, 2010
  - 50) Kamada T, et al : Transplantation of bone marrow stromal cell-derived Schwann cells promotes axonal regeneration and functional recovery after complete transection of adult rat spinal cord. *J Neuropathol Exp Neurol* 64 : 37-45, 2005
  - 51) Kamada T, et al : Transplantation of human bone marrow stromal cell-derived Schwann cells reduces cystic cavity and promotes functional recovery after contusion injury of adult rat spinal cord. *Neuropathology* 31 : 48-58, 2010
  - 52) Hermann A, et al : Efficient generation of neural stem cell-like cells from adult human bone marrow stromal cells. *J Cell Sci* 117 : 4411-4422, 2004
  - 53) Zhang L, et al : Cografted Wharton's jelly cells-derived neurospheres and BDNF promote functional recovery after rat spinal cord transection. *Neurochem Res* 34 : 2030-2039, 2009
  - 54) Park HC, et al : Treatment of complete spinal cord injury patients by autologous bone marrow cell transplantation and administration of granulocyte-macrophage colony stimulating factor. *Tissue Eng* 11 : 913-922, 2005
  - 55) Bhanot Y, et al : Autologous mesenchymal stem cells in chronic spinal cord injury. *Br J Neurosurg* 25 : 516-522, 2011
  - 56) Saito F, et al : Spinal cord injury treatment with intrathecal autologous bone marrow stromal cell transplantation : The first clinical trial case report. *J Trauma* 64 : 53-59, 2008
  - 57) Ra JC, et al : Safety of intravenous infusion of human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells in animals and humans. *Stem Cells Dev* 20 : 1297-1308, 2011
  - 58) Schwarz EJ, et al : Multipotential marrow stromal cells transduced to produce L-DOPA : Engraftment in a rat model of Parkinson disease. *Hum Gene Ther* 10 : 2539-2549, 1999
  - 59) Schwarz EJ, et al : Rat marrow stromal cells rapidly transduced with a self-inactivating retrovirus synthesize L-DOPA in vitro. *Gene Ther* 8 : 1214-1223, 2001
  - 60) Lu L, et al : Therapeutic benefit of TH-engineered mesenchymal stem cells for Parkinson's disease. *Brain Res Brain Res Protoc* 15 : 46-51, 2005
  - 61) Zhang S, et al : The therapeutic effects of tyrosine hydroxylase gene transfected hematopoietic stem cells in a rat model of Parkinson's disease. *Cell Mol Neurobiol* 28 : 529-543, 2008
  - 62) Bouchez G, et al : Partial recovery of dopaminergic pathway after graft of adult mesenchymal stem cells in a rat model of Parkinson's disease. *Neurochem Int* 52 : 1332-

- 1342, 2008
- 63) Weiss ML, et al : Human umbilical cord matrix stem cells : Preliminary characterization and effect of transplantation in a rodent model of Parkinson's disease. *Stem Cells* 24 : 781-792, 2006
  - 64) Xiong N, et al : Long-term efficacy and safety of human umbilical cord mesenchymal stromal cells in rotenone-induced hemiparkinsonian rats. *Biol Blood Marrow Transplant* 16 : 1519-1529, 2010
  - 65) Venkataramana NK, et al : Open-labeled study of unilateral autologous bone-marrow-derived mesenchymal stem cell transplantation in Parkinson's disease. *Transl Res* 155 : 62-70, 2010
  - 66) Sadan O, et al : Protective effects of neurotrophic factor-secreting cells in a 6-OHDA rat model of Parkinson disease. *Stem Cells Dev* 18 : 1179-1190, 2009
  - 67) Sadan O, et al : Adult neurotrophic factor-secreting stem cells : A potential novel therapy for neurodegenerative diseases. *Isr Med Assoc J* 11 : 201-204, 2009
  - 68) Wu J, et al : Intrastratial transplantation of GDNF-engineered BMSCs and its neuroprotection in lactacystin-induced Parkinsonian rat model. *Neurochem Res* 35 : 495-502, 2010
  - 69) Moloney TC, et al : Potential of rat bone marrow-derived mesenchymal stem cells as vehicles for delivery of neurotrophins to the Parkinsonian rat brain. *Brain Res* 1359 : 33-43, 2010
  - 70) Xiong N, et al : VEGF-expressing human umbilical cord mesenchymal stem cells, an improved therapy strategy for Parkinson's disease. *Gene Ther* 18 : 394-402, 2011
  - 71) Trzaska KA, et al : Specification of a dopaminergic phenotype from adult human mesenchymal stem cells. *Stem Cells* 25 : 2797-2808, 2007
  - 72) Barzilay R, et al : Lentiviral delivery of LMX1a enhances dopaminergic phenotype in differentiated human bone marrow mesenchymal stem cells. *Stem Cells Dev* 18 : 591-601, 2009
  - 73) Shetty P, et al : Clinical grade mesenchymal stem cells transdifferentiated under xenofree conditions alleviates motor deficiencies in a rat model of Parkinson's disease. *Cell Biol Int* 33 : 830-838, 2009
  - 74) Levy YS, et al : Regenerative effect of neural-induced human mesenchymal stromal cells in rat models of Parkinson's disease. *Cytotherapy* 10 : 340-352, 2008
  - 75) Khoo ML, et al : Transplantation of neuronal-primed human bone marrow mesenchymal stem cells in hemiparkinsonian rodents. *PLoS One* 6 : e19025, 2011
  - 76) McCoy MK, et al : Autologous transplants of Adipose-Derived Adult Stromal (ADAS) cells afford dopaminergic neuroprotection in a model of Parkinson's disease. *Exp Neurol* 210 : 14-29, 2008
  - 77) Fu YS, et al : Conversion of human umbilical cord mesenchymal stem cells in Wharton's jelly to dopaminergic neurons in vitro : Potential therapeutic application for Parkinsonism. *Stem Cells* 24 : 115-124, 2006
  - 78) Li M, et al : Human umbilical vein-derived dopaminergic-like cell transplantation with nerve growth factor ameliorates motor dysfunction in a rat model of Parkinson's disease. *Neurochem Res* 35 : 1522-1529, 2010

- 79) Datta I, et al : Neuronal plasticity of human Wharton's jelly mesenchymal stromal cells to the dopaminergic cell type compared with human bone marrow mesenchymal stromal cells. *Cytotherapy* 13 : 918-932, 2011
- 80) Karussis D, et al : Safety and immunological effects of mesenchymal stem cell transplantation in patients with multiple sclerosis and amyotrophic lateral sclerosis. *Arch Neurol* 67 : 1187-1194, 2010
- 81) Liang J, et al : Allogeneic mesenchymal stem cells transplantation in treatment of multiple sclerosis. *Mult Scler* 15 : 644-646, 2009
- 82) Hall S : Nerve repair : A neurobiologist's view. *J Hand Surg Br* 26 : 129-136, 2001
- 83) Dezawa M, et al : Sciatic nerve regeneration in rats induced by transplantation of in vitro differentiated bone-marrow stromal cells. *Eur J Neurosci* 14 : 1771-1776, 2001
- 84) Matsuse D, et al : Human umbilical cord-derived mesenchymal stromal cells differentiate into functional Schwann cells that sustain peripheral nerve regeneration. *J Neuropathol Exp Neurol* 69 : 973-985, 2010
- 85) Mimura T, et al : Peripheral nerve regeneration by transplantation of bone marrow stromal cell-derived Schwann cells in adult rats. *J Neurosurg* 101 : 806-812, 2004
- 86) Shimizu S, et al : Peripheral nerve regeneration by the in vitro differentiated-human bone marrow stromal cells with Schwann cell property. *Biochem Biophys Res Commun* 359 : 915-920, 2007
- 87) Wakao S, et al : Long-term observation of auto-cell transplantation in non-human primate reveals safety and efficiency of bone marrow stromal cell-derived Schwann cells in peripheral nerve regeneration. *Exp Neurol* 223 : 537-547, 2010
- 88) Jiang L, et al : Differentiation of rat adipose tissue-derived stem cells into Schwann-like cells in vitro. *Neuroreport* 19 : 1015-1019, 2008
- 89) Jiang TM, et al : Schwann-like cells can be induction from human nestin-positive amniotic fluid mesenchymal stem cells. *In Vitro Cell Dev Biol Anim* 46 : 793-800, 2010
- 90) Kaewkhaw R, et al : Anatomical site influences the differentiation of adipose-derived stem cells for Schwann-cell phenotype and function. *Glia* 59 : 734-749, 2011
- 91) Kingham PJ, et al : Adipose-derived stem cells differentiate into a Schwann cell phenotype and promote neurite outgrowth in vitro. *Exp Neurol* 207 : 267-274, 2007
- 92) Peng J, et al : Human umbilical cord Wharton's jelly-derived mesenchymal stem cells differentiate into a Schwann-cell phenotype and promote neurite outgrowth in vitro. *Brain Res Bull* 84 : 235-243, 2011

## C 酸化ストレスと NASH

### 要点

- ROS は NASH の病態形成に重要な役割を果たしているといわれているが、NASH の病態においては遊離脂肪酸の蓄積が ROS の産生に強い影響を及ぼしている。
- NASH の病態進展において遊離脂肪酸の増加は、ミトコンドリア、ペルオキシソーム、マイクロソームにおける脂肪酸酸化関連蛋白の発現を亢進させ、ROS 産生を亢進させる。
- NASH 患者では、肝組織内で脂質過酸化物の一種である MDA や 4-HNE の発現亢進を認め、また酸化ストレスの有用なマーカーである尿中 8-OHdG や血清中の AGEs の発現も増加している。
- ROS や脂質過酸化物は炎症性サイトカイン産生、アポトーシス亢進、肝星細胞活性化による線維化亢進などを介して NASH の病態進展に影響を及ぼす。
- NASH の病態進展に肝内鉄過剰状態が関与している。

### はじめに

活性酸素種 (reactive oxygen species : ROS) はさまざまな疾患の病態において重要な役割を果たしている。不対電子をもつ原子や分子あるいはイオンのことを、ラジカルもしくはフリーラジカルという。重要な酸素ラジカルとして、ヒドロキシラジカル ( $\text{OH}^\bullet$ )、スーパーオキシドアニオンラジカル ( $\text{O}_2^{\bullet-}$ ) がある。これらのラジカルは不安定

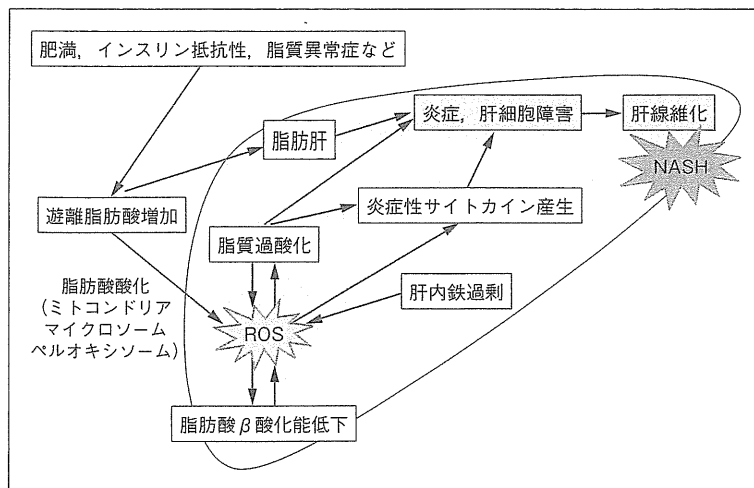
で反応性が高く、通常の細胞内の代謝や外因性の基質により生成され、蛋白質、脂肪酸、DNA を含めた生体内化合物と容易に反応することができる。細胞内における ROS の重要な産生源として、ミトコンドリア、チトクローム P450、ペルオキシソームがある。酸化ストレスとは、酸化系 / 抗酸化系のバランスの乱れにより生じるものであり、ROS の産生亢進もしくは抗酸化能の低下により生じる。

非アルコール性脂肪性肝炎 (nonalcoholic steatohepatitis : NASH) の発症機序として現在 two-hit theory が広く支持されており、肝細胞への脂肪沈着が first-hit であり、さらに酸化ストレスや炎症性サイトカインなどの要因を second-hit と呼んでいる。そのため、脂肪肝から NASH への進展に関して酸化ストレスは重要である (図 1)。ROS は NASH の病態進展に重要な役割を果たしているといわれているが、その中でも肝組織への遊離脂肪酸の蓄積が ROS の産生に強い影響を及ぼしている<sup>1)</sup>。NASH 進展における遊離脂肪酸の蓄積の機序としてはこれまでに、食餌由来の遊離脂肪酸またはインスリン抵抗性による脂肪組織での中性脂肪分解亢進による遊離脂肪酸の肝臓内流入増加、脂肪酸合成能亢進、脂肪酸脂酸化障害による分解抑制の機序が報告されている<sup>2)</sup> (17 頁参照)。

以下に、① 遊離脂肪酸の蓄積がなぜ ROS 産生亢進を引き起こすのかについて (ROS やその反応産物である脂質過酸化物などは、細胞膜、蛋白質



図1 NASHにおける病態進展と酸化ストレスとの関連性



やDNAに影響して細胞障害をきたす), ② ROSや脂質過酸化物は炎症性サイトカイン産生, アポトーシス亢進, 肝星細胞活性化による線維化亢進などを介してNASHの病態進展に影響を及ぼすが, そのメカニズムについて, さらに③ NASHにおける酸化ストレス増幅機序のひとつとして, 肝内鉄過剰についても説明する。

**I 遊離脂肪酸蓄積が各細胞内小器官におけるROS産生に及ぼす影響**

**1 ミトコンドリア**

ミトコンドリアは細胞内にエネルギーを供給する最も重要な細胞内小器官である。ミトコンドリアは細胞内小器官のうちで最も多くの酸素を消費し, 最も多くのROSを産生する。ROSの一種であるスーパーオキシドアニオンラジカルは呼吸鎖のうち主に2つのサブユニット(complex I (NADH dehydrogenase)とcomplex III (ubiquinone-cytochrome C reductase))において産生される。ミトコンドリアにおいて, 電子伝達系による酸化リン酸化によってエネルギーであるアデノシン3リン酸(adenosine triphosphate: ATP)が産生された際に, 電子がわずかにリークした結果としてROSが産生される。正常でも細胞内に存在する酸素の約2~4%はROSに変換される。遊離脂肪

酸は, ミトコンドリア, ペルオキシソーム, マイクロソームにおける脂肪酸酸化に関与する蛋白やミトコンドリア脱共役蛋白質(uncoupling protein-2 (UCP-2))をコードする核内受容体型転写因子であるペルオキシソーム増殖因子活性化受容体α(peroxisome proliferator-activated receptor α: PPARα)の発現を誘導する<sup>3)</sup>。UCP-2はミトコンドリア内膜に存在する膜蛋白質で, 呼吸により生じる内膜のプロトン濃度勾配に対してATPを合成することなく解消し, 熱を発生させる物質である。しかし, 十分なプロトン勾配がなければATP産生は妨げられ, さらに細胞はATP枯渇状態に対してより脆弱になり壊死する。事実NASH患者においてはATP産生能が障害を受けている。またNASH患者の肝臓において, UCP-2の発現亢進が酸化リン酸化の障害, すなわちATP産生障害と関連性があることも報告されている。また, 多くのNASH患者においては, 肝組織の電子顕微鏡写真で巨大ミトコンドリアといった形態異常も認められる<sup>4)</sup>。この異常ミトコンドリアの機能的意義については不明である。

**2 マイクロソーム**

チトクロームP450は脂肪酸, コレステロール, 薬物やアルコールなどの代謝において重要な役割を果たしている。マイクロソームにおけるチトク

ロームである CYP2E1 や CYP4A は長鎖脂肪酸による毒性を回避するため長鎖脂肪酸の酸化機能を有している。

CYP2E1 発現レベルは遊離脂肪酸により増加する<sup>3)</sup>。対照患者と比べ NASH 患者において、肝組織内の CYP2E1 活性が有意に高いことが報告されている<sup>5)</sup>。NASH 患者の肝臓における CYP2E1 活性は主に zone 3 の分布において持続的に増加しており、肝組織における炎症初発部位に一致している。CYP2E1 は NADPH oxidase (Nox) 活性を増強させ、ROS の一つであるスーパーオキシドの産生を亢進させる。NASH のラットモデルにおいて、Nox のサブユニットである gp91<sup>phox</sup> や p22<sup>phox</sup> の肝内 mRNA 発現レベルは、対照群と比べ有意に増加している。

### ③ ペルオキシソーム

遊離脂肪酸はペルオキシソームでのβ酸化により acetyl-CoA に分解される。その後 acetyl-CoA はミトコンドリアに移行し、さらなる分解が行われる。ペルオキシソームはミトコンドリアより速く長鎖脂肪酸のβ酸化をすることができる。しかしながら、ペルオキシソームでのβ酸化により、容易に反応性の強いヒドロキシラジカルが生成されることにより、酸化ストレスが増強される。その理由のひとつとして、PPARα はペルオキシソームにおいて、β酸化の律速酵素でもある acyl-CoA oxidase の転写を調節しているが、肝内脂質蓄積状態では肝ペルオキシダーゼにおける持続的な PPARα 活性化が明らかである<sup>6)</sup>。

## II ROS およびその反応産物が NASH 病態進展に及ぼす影響

### ① 脂質過酸化物

フリーラジカルが細胞膜中の脂質から電子を奪い、結果として細胞に損傷を与える過程のことを、脂質過酸化反応という。この反応は主に多価不飽和脂肪酸への影響が強い。この結果、細胞膜脂質の過酸化物であるマロンジアルデヒド (malondi-

aldehyde : MDA) や 4-hydroxy-2,3-transnonenal (4-HNE) が増加して細胞障害をきたす<sup>1)</sup>。これらの脂質過酸化物はミトコンドリア電子伝達系における呼吸鎖の機能を抑制し、ミトコンドリア DNA 障害やチトクローム C の枯渇によりミトコンドリア機能を低下させ、その結果 ROS 産生をさらに促進させる<sup>4)</sup>。

実際、NASH 患者の大部分では nonalcoholic fatty liver (NAFL) 患者と比べ MDA や 4-HNE が増加しており、すなわち酸化ストレスの亢進状態を認めている<sup>7)</sup>。NASH 患者の肝組織において 4-HNE は zone 3 優位に認められ、炎症や線維化の程度と相関している。

ほかの非侵襲的な酸化ストレスマーカーとして、8-isoprostane-F2α はアラキドン酸の非酵素的な過酸化により産生されるものであるが、血漿や尿中の測定値は有用な脂質過酸化のバイオマーカーと考えられている<sup>8)</sup>。8-isoprostane-F2α の発現増加は NASH 患者でも認められている。

### ② 酸化的 DNA 障害, AGEs

蛋白障害も酸化ストレスに伴う影響のひとつである。細胞内における核やミトコンドリアの DNA 障害は、壊死炎症を引き起こす。8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG) はフリーラジカルにより生成される DNA 障害産物であり、炎症の程度と関連している。尿中 8-OHdG は酸化ストレスの有用なマーカーであるが、NASH の肝臓では対照群と比べ尿中 8-OHdG の発現が多いことが報告されている<sup>9)</sup>。

一方、終末糖化産物 (advanced glycation end products : AGEs) とは、蛋白質と糖との間の非酵素的糖化反応 (Maillard 反応) の後期段階で生成する構造体の総称である。NASH 患者では血清中の AGEs 発現が増加しており、血清 AGEs レベルは NASH を NAFL と区別するマーカーとして有用とされる<sup>9)</sup>。グリセルアルデヒド由来の AGEs は、肝線維化や肝細胞のアポトーシス進展に関与することも報告されている。

### 3 炎症性サイトカイン産生

脂質過酸化物は TNF $\alpha$ 、IL-6、IL-1 などの炎症性サイトカインの産生を誘導することにより炎症反応を惹起する。肝生検組織における IL-6 発現レベルは肝線維化やインスリン抵抗性と正の相関を示すことが報告されている。

NASH の肝組織において、TNF $\alpha$  の産生や TNF レセプターの発現が亢進することによりミトコンドリア膜の脂質過酸化が亢進し<sup>1, 10)</sup>、その結果ミトコンドリア機能障害を介した酸化ストレス亢進が引き起こされるようになる。TNF $\alpha$  により inhibitor kappa kinase  $\beta$  (IKK $\beta$ ) の活性化を介して核内転写因子である NF $\kappa$ B の活性化が起こり、その結果さらなるインスリン抵抗性や遊離脂肪酸増加を引き起こすことも知られている。さらに、TNF $\alpha$  や TGF $\beta$  はいずれも肝細胞死やマロリー・デンク体 (Mallory-Denk body : MDB) の形成を促進させる<sup>11)</sup>。

### 4 肝星細胞活性化による線維化亢進

グルコースやインスリンにより肝星細胞が活性化され肝線維化が促進される。そのため、NASH の進展においては糖尿病、高インスリン血症と肝線維化との間に明らかな関連性もあるとされる。アディポサイトカインの一つであるレプチンは、肝星細胞における直接的なオートクリン (auto-crine) 作用、もしくは類洞内皮細胞や Kupffer 細胞からの間接的な TGF $\beta$  産生亢進により肝星細胞を活性化し、その結果肝線維化を促進させる<sup>11)</sup>。

## III NASH 進展における肝内鉄蓄積の影響

NASH の病態進展に鉄過剰状態が関与していることは、C 型慢性肝炎と同様に瀉血による肝機能改善効果からも<sup>12)</sup>、NASH の病態進展に鉄過剰状態が関与していることは明らかである。しかし、なぜ NASH で肝内鉄蓄積が起こるかについては C 型肝炎のようにには明らかにされていない

のが現状である。この点について、ウサギの NASH モデルを用いた肝内鉄蓄積機序についての検討がされている。この動物モデルの赤血球膜にはホスファチジルセリン (phosphatidylserine) が表出されて赤血球の脆弱性が増し、一方 Kupffer 細胞ではアポトーシス細胞の貪食を亢進する MFG-E8 の産生が亢進しており、そのため赤血球が Kupffer 細胞に貪食され易くなることが肝内鉄蓄積の一因と考えられている。また、NASH 患者における別の肝内鉄蓄積機序として、肝外への鉄放出障害機序も報告されている。この報告によると、NASH 患者においては肝細胞や Kupffer 細胞における鉄排出輸送体であるフェロポルチン (ferroportin) の down-regulation が起こるとされている。

また、レチノイン酸受容体  $\alpha$  dominant negative 型のトランスジェニックマウスでは脂肪性肝炎を起こしその後肝発癌をきたすことが報告されているが、同モデルマウスにおいてレチノイドシグナルが hemojuvelin の転写調節に関与していることも報告された。すなわちレチノイドは hemojuvelin の転写を抑制することでその下流のシグナルであるトランスフェリンレセプター-2 (TfR-2) や肝臓で合成・分泌される鉄制御ホルモンであるヘプシジン (hepcidin) の発現を抑制し、結果としてトランスフェリン鉄の取り込み低下とフェロポルチンの発現亢進による肝細胞からの鉄放出によって肝細胞内の鉄を低下するとされている。このように脂肪性肝炎におけるレチノイドシグナルの障害が肝内鉄蓄積を引き起こす可能性が考えられ興味深い。酸化ストレスが NASH の病態進展に重要な役割を果たしていることは明らかであるが、C 型肝炎のように ROS を介したヘプシジンの発現抑制機序が NASH の病態でも関与しているのかどうかについては今後さらなる検討が必要である。

### まとめ

NASH はメタボリックシンドロームの肝臓における一つのイベントと考えられているが、今後

肥満者が増加していくと考えられるため、NASH患者の有病率は将来的に増加するものと思われる。NASHの病態における酸化ストレスの役割についての詳細が明らかにされてきたが、まだ多くの不明な点が解明されていないのが現状である。炎症性サイトカインは脂肪肝に対して直接作用を及ぼす。脂質毒性、ROS産生やミトコンドリア膜障害によって、炎症反応が増悪する。抗炎症もしくは抗酸化反応が疲弊されれば、脂肪性肝炎の慢性化が誘発される。さらなる十分な治療戦略を講じるうえで、健常肝からの肝病変進展に関連する全ての経路を詳細に理解することが必要である。

(仁科惣治・日野啓輔)

## 文献

- 1) Day CP : Pathogenesis of steatohepatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 16 ; 663-678, 2002
- 2) Postic C, Girard J : Contribution of de novo fatty acid synthesis to hepatic steatosis and insulin resistance : lessons from genetically engineered mice. *J Clin Invest* 118 : 829-838, 2008
- 3) Robertson G, Leclercq I, Farrell GC : Nonalcoholic steatosis and steatohepatitis. II. Cytochrome P-450 enzymes and oxidative stress. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 281 : G1135-1139, 2001
- 4) Caldwell SH, et al. : Mitochondrial abnormalities in non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 31 ; 430-434, 1999
- 5) Chalasani N, et al. : Hepatic cytochrome P450 2E1 activity in nondiabetic patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 37 ; 544-550, 2003
- 6) Gonzalez FJ, Peters JM, Cattley RC : Mechanism of action of the nongenotoxic peroxisome proliferators : role of the peroxisome proliferator-activator receptor alpha. *J Natl Cancer Inst* 90 ; 1702-1709, 1998
- 7) Loguercio C, et al. : Non-alcoholic fatty liver disease in an area of southern Italy : main clinical, histological, and pathophysiological aspects. *J Hepatol* 35 ; 568-574, 2001
- 8) Kadiiska MB, et al. : Biomarkers of oxidative stress study II : are oxidation products of lipids, proteins, and DNA markers of CCl4 poisoning? *Free Radic Biol Med* 38 ; 698-710, 2005
- 9) Nobili V, Manco M : Measurement of advanced glycation end products may change NASH management. *J Gastroenterol Hepatol* 22 : 1354-1355, 2007
- 10) Crespo J, et al. : Gene expression of tumor necrosis factor alpha and TNF-receptors, p55 and p75, in nonalcoholic steatohepatitis patients. *Hepatology* 34 : 1158-1163, 2001
- 11) Mehta K, et al. : Nonalcoholic fatty liver disease : pathogenesis and the role of antioxidants. *Nutr Rev* 60 ; 289-293, 2002
- 12) Sumida Y, et al. : Effect of iron reduction by phlebotomy in Japanese patients with nonalcoholic steatohepatitis : A pilot study. *Hepatol Res* 36 ; 315-321, 2006

## 第3章 診断

## 鑑別すべき疾患

## 要旨

近年肝生検によらない肝硬変の診断をしようとする試みがされている。これには、血小板数、血清線維化マーカー、ならびに超音波組織弾性イメージング装置を用いた診断が用いられている。肝硬変による門脈圧亢進症は肝性であり、臨床的には腫瘍塞栓や血栓による肝前性、Budd-Chiari 症候群などの肝後性門脈圧亢進症との鑑別が必要となる。近年、肝硬変に合併する小結節の画像診断能も向上したが、依然肝細胞がんとの鑑別困難例に遭遇することがある。

## はじめに

肝硬変は肝臓全体に線維化が認められ、形態学的には結節肝を呈し、組織学的には偽小葉を呈する病態と定義される。したがって、肝硬変の原因はさまざまであっても、慢性肝障害の終末像として同様な形態ならびに病態を示す。その一方で、肝硬変は肝細胞がんの発生母地とも考えられ、肝発がんの出発点とも言える病態である。腹腔鏡や肝生検により、形態学的あるいは組織学的評価が可能であれば、本来肝硬変の鑑別診断という概念は成立しないかも知れないが、本稿では慢性肝障害の終末像として鑑別すべき疾患、また鑑別診断という意味合いからは若干異なるが、肝細胞がんの発生母地という観点から、肝細胞がん合併の鑑別診断について考察したい。

## ● キーワード

肝硬変  
線維化  
門脈圧亢進症  
肝細胞がん

## 慢性肝障害の終末像として鑑別すべき疾患

## 1. 慢性肝炎

肝硬変は慢性肝炎から連続した病態の終末像であり、肝硬変へ移行しつつある慢性肝炎と肝硬変を厳密に鑑別することの意義は、何を目的にするかによって異なる。C型慢性肝疾患における肝発がん率は、

表1 C型慢性肝炎肝線維化と血小板数との関連性

肝線維化	血小板数	年間発がん率
軽度 (F1)	17～20万	0.5%
中度 (F2)	14～17万	1～2%
高度 (F3)	12～14万	3～5%
肝硬変 (F4)	～10万	6～9%

小葉改築傾向を伴う慢性肝炎 (F3) と肝硬変 (F4) での年率肝細胞がん合併率は表1<sup>1)</sup>のように大きく異なっており、F3とF4の鑑別はその後の経過観察において重要な意味を持つ。偽小葉の確認という点では、肝生検は今でもゴールドスタンダードかも知れないが、例え結節肝であっても、偽小葉が確認で

きない、いわゆる biopsy error の確率も低くない。そこで最近では、肝生検によらず、血液生化学検査項目から肝硬変を診断しようとする試みがなされている。これには、血小板数、血清線維化マーカー、一般臨床検査を組み合わせた評価モデル、ならびに超音波組織弾性イメージング装置が、臨床的にはよく用いられている。

#### 1) 血小板数

Shiratoriらにより、血小板数と肝線維化および肝発がん率との関係、さらにはインターフェロン治療によるC型肝炎ウイルス (HCV) 排除後の、血小板数の増加と肝線維化改善の関係が明らかにされた<sup>2)</sup>。ここで注意すべき点は、血小板数と肝線維化、ならびに肝発がんの相関関係はC型慢性肝疾患で最も強いということであり、B型慢性肝疾患や非アルコール性脂肪性肝疾患では、その相関関係は弱くなることを認識しておくべきである。また、*H. Pylori* 感染が特発性血小板減少性紫斑病を引き起すことも知られており、血小板数の低下から、短絡的に肝硬変と診断することは注意しなければならない。

#### 2) 血清線維化マーカー

IV型コラーゲン、type III procollagen N-peptide (P-III-P)、ヒアルロン酸などの血清線維化マーカーが臨床的に測定可能であるが、P-III-Pなどの炎症による線維の増生過程を示すもの、IV型コラーゲンなどの組織に沈着した線維自体を示すもの、機能的な変化を示すヒアルロン酸など肝線維化の病態との関連は多様であり、一種類の血清線維化マーカーをもってF3とF4の鑑別を行うことは、困難な場合も多い。最近新規に開発された線維化マーカーであるレクチン結合糖鎖抗原Mac-2結合タンパク (M2BP) は、肝線維化進展度とよく相関し、特にC型慢性肝炎患者における肝生検組織において、F3とF4との鑑別能は、従来の線維化マーカーより優れているとされ、今後の

臨床応用が期待されている<sup>3)</sup>。

### 3) 肝硬変予測モデル

近年、慢性肝炎から肝硬変への進展を血液検査で推定する式が提唱されている。ここでは、日本消化器病学会編集の『肝硬変診療ガイドライン』に紹介されている代表的な肝硬変推定式を示す。

Ikedaらは以下の鑑別式を作成し、Z値が0以上で肝硬変と判定し、正診率は91.2%と高いことを報告している<sup>4)</sup>。

$$Z = 0.124 \times \gamma\text{-グロブリン} (\%) + 0.001 \times \text{血清ヒアルロン酸値} (\mu\text{g/L}) \\ - 0.075 \times \text{血小板} (10^4/\text{mm}^3) - 0.413 \times \text{性別} (\text{男性}; 1, \text{女}; 2) - 2.005$$

Waiらは、aminotransferase to platelet ratio index (APRI) >1にて肝硬変診断能が感度89%、特異度75%、APRI >2ではそれぞれ57%、93%であると報告している<sup>5)</sup>。

$$\text{APRI} = [(\text{AST} / \text{AST 基準値上限}) / \text{血小板数} (10^9/\text{L})] \times 100$$

KodaらのFibro Indexは線維化の程度とよく相関し、F3およびF4症例の検出は高率であると報告している<sup>6)</sup>。

$$\text{Fibro Index} = 1.738 - 0.064 \times [\text{血小板数} (10^4/\text{mm}^3) + 0.005 \times \text{AST} \\ (\text{IU/L})] + 0.0463 \times \gamma\text{-グロブリン} (\text{g/dl})$$

これら以外にも肝硬変の予測式が報告されているが、幾つかの予測式を用いて肝硬変への進展を予測することが、可能となってきている。

### 4) 超音波組織弾性イメージング (FibroScan®, Elastography)

肝臓の硬度は長年触診法で行われてきた。超音波検査は形態診断に有用とされるが、肝硬度の診断は不可能であった。超音波組織弾性イメージングは、組織の質的診断を可能とする新しい画像技術として開発された。2003年にFibroScan®が発売されたが、その線維化診断の有用性が評価され、2011年には保険収載されている。その後、Elastographyなどのほかの超音波組織弾性イメージング法を用いた装置が開発されており、これらは保険適応ではないが、FibroScan®同等の診断能を有するとされている。これらの弾性度診断法は、肝生検のようなサンプリングエラーや病理医間の診断相違の問題もないが、肝内の炎症や脂肪沈着などの因子の影響を受けることも明らかになって

おり、今後の測定器のさらなる改良も望まれる。しかし、非侵襲的に頻回に検査ができることから、今後各種慢性肝疾患の線維化診断として、肝生検に代わる可能性があるものとする。

## 2. 門脈圧亢進症

門脈圧亢進症はその発生部位により、肝前性、肝性、肝後性に分類される。肝硬変による門脈圧亢進症は肝性であり、臨床的には腫瘍血栓や血栓による肝前性、Budd-Chiari 症候群に代表される下大静脈閉塞などによる肝後性門脈圧亢進症との鑑別は、さほど困難ではない。本項では、類洞前性である特発性門脈圧亢進症との鑑別について概説する。

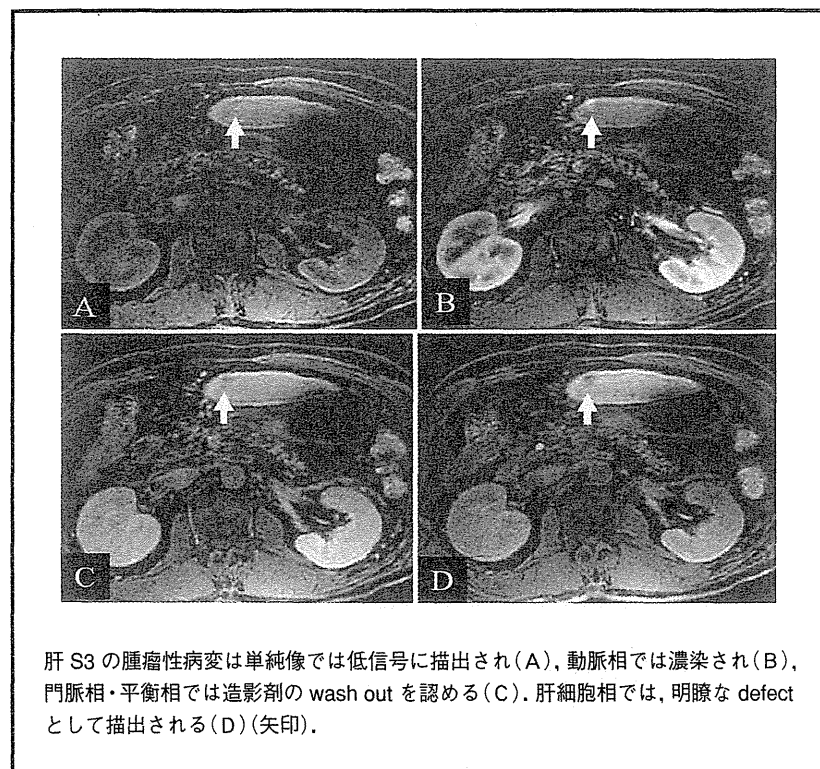
### 1) 特発性門脈圧亢進症

肝機能検査では、正常ないし軽度の異常にとどまることが多い。末梢血検査では、脾機能亢進に伴う1つ以上の血球成分の減少が見られる。肝硬変では炎症は鎮静化していることも多く、肝予備能が保たれている場合は肝合成能を示す検査値も軽度の異常にとどまることが多いので、肝機能検査からの鑑別は必ずしも容易ではない。加えて、脾腫を伴う血球成分の減少から安易に肝硬変と診断すると、特発性門脈圧亢進症を見落とす可能性があるため、注意が必要である。肝静脈造影ではしばしば“しだれ柳状所見（肝静脈枝の相互間吻合）”を認める。閉塞肝静脈圧は正常または軽度上昇を認める。この点は、再生結節による肝静脈の圧迫により門脈圧のみならず、肝静脈圧も上昇する肝硬変での類洞後性門脈圧亢進症とは異なる。

肝生検の病理所見では、肝内末梢門脈枝の潰れを伴う門脈域の線維化と異常血行路が特徴的である。剖検例では、門脈血栓症が高頻度に見られるのが特徴的であり、肝内門脈枝血栓のさまざまな段階での形成が、末梢肝実質の萎縮と共に見られる。しかし、門脈枝の障害機序を含めた特発性門脈圧亢進症の成因は明らかではない。また、一般的には、肝硬変に至ることはなく、肝細胞がんの発生リスクもないとされる。



図1 Gd-EOB-DTPA-MRI (Intern Med 50 : 1194 Figure 1, 2011 より許諾を得て転載)



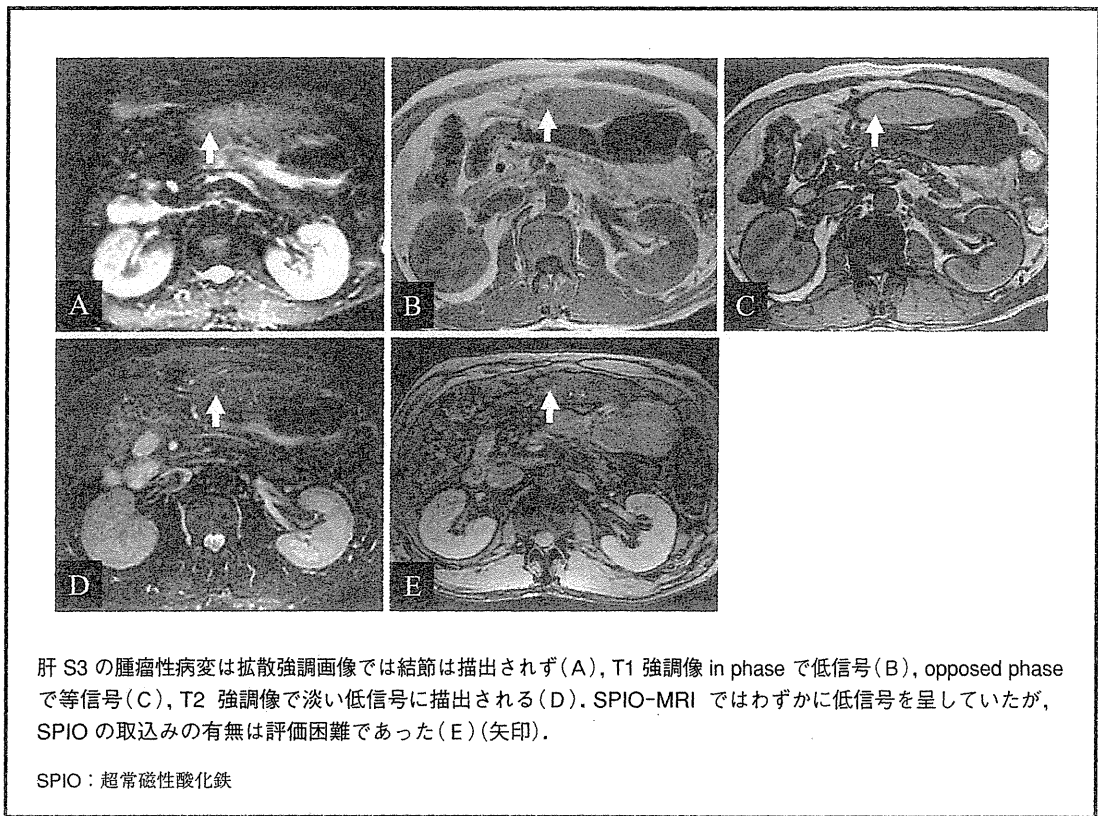
### 肝細胞がん合併についての鑑別診断

肝細胞がん症例の約 80% は肝硬変を合併しており、まさしく肝硬変は肝細胞がんの発生源とも言える。したがって、肝硬変のフォローアップ中に超音波検査などで占拠性病変 (SOL) が検出されると、まず肝細胞がんが疑われ、その他の良性ならびに悪性腫瘍との鑑別診断が行われる。ガドキセト酸ナトリウム造影 MRI (Gd-EOB-DTPA-MRI) 検査やソナゾイド造影超音波検査の普及により、肝硬変に合併する小結節の診断能も向上したが、臨床的には依然、肝細胞がんとの鑑別が困難な場合に遭遇する。本項では我々が経験した肝細胞がんとの鑑別が困難であった、アルコール性肝硬変に合併した限局性結節性過形成様結節 (FNH-like nodule) の症例を紹介する<sup>5)</sup>。

症例は 68 歳男性。アルコール性肝硬変で通院中に造影 CT で多血性結節を認めた。肝炎ウイルスマーカーは陰性、腫瘍マーカーは正常。Sonazoid を用いた造影超音波 (CEUS) で結節は描出されなかったが、

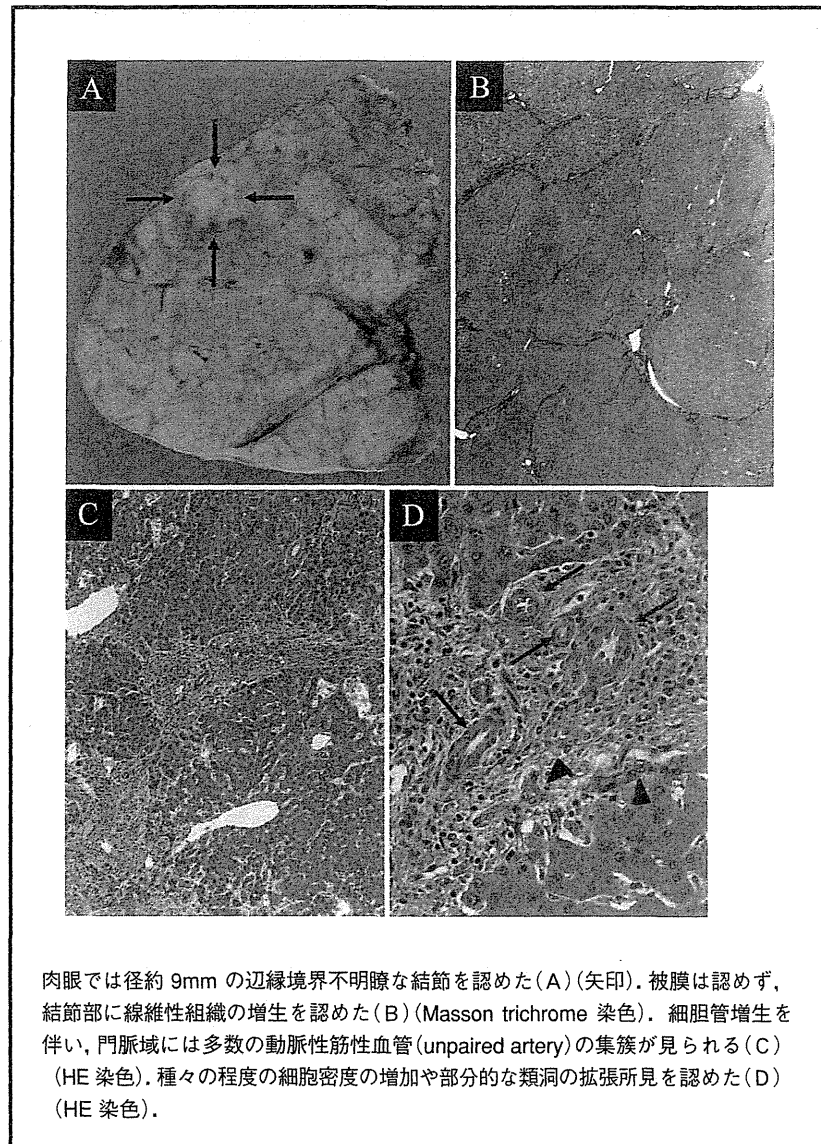
図2 Gd-EOB-DTPA-MRI ②

(Intern Med 50 : 1195 Figure 2, 2011 より許諾を得て転載)



Gd-EOB-DTPA-MRI では, 肝 S3 に肝細胞相で低信号を呈する 9 mm 大の多血性結節を認めた (図 1, 2). 肝細胞がんと診断して肝部分切除術を行ったが, 病理学的には過形成性結節 (HN) であり, FNH-like lesion と診断された (図 3). Organic anion transporter (OATP) 1B3 の免疫染色では, 結節に一致して OATP1B3 の発現が低下していた (図 4). Gd-EOB-DTPA-MRI の肝細胞相で低信号を呈する多血性の FNH-like lesion が存在するため, 注意が必要である.

図3 肝 S3 部分切除後の切除標本 (Intern Med 50 : 1196 Figure 3, 2011 より許諾を得て転載)

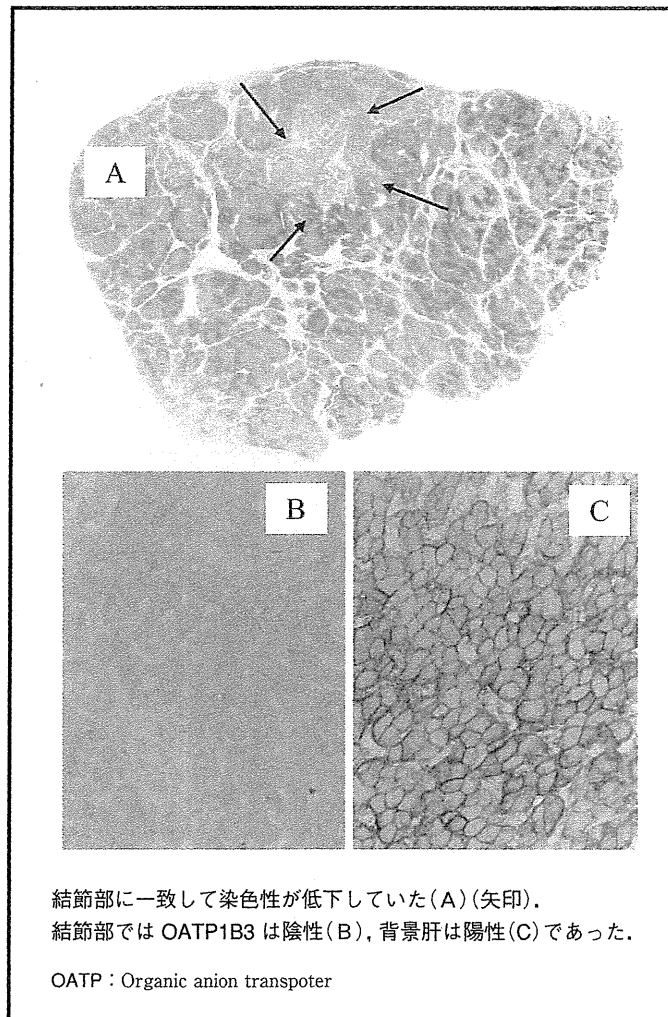


### おわりに

肝硬変の鑑別診断というタイトルにしてはいささか偏った内容になってしまったが, 形態学的, 組織学的診断基準が確立されている肝硬変においては, 基本的にその診断基準を満たすか否かに基づいて診断を行えば, 鑑別診断は可能である. しかし, 実臨床においては, 門脈圧亢進症を認めるから, 安易に肝硬変と診断したり, あるいは肝硬変

図4 結節部の OATP1B3 抗体を用いた免疫組織染色

(Intern Med 50 : 1198 Figure 5, 2011 より許諾を得て転載)



に合併する肝細胞がん以外の腫瘍性病変を肝細胞がんと誤診したりすることは、往々にして見られることである。本稿では、こうした肝硬変診断のピットフォールを意識した鑑別診断を紹介させていただいた。

仁科 惣治・日野 啓輔