

肝再生と類洞内皮細胞

榎本克彦¹, 山本洋平¹, 吉岡年明¹
大森泰文¹, 西川祐司²

ラットやマウス肝のおよそ2/3を部分切除すると、残存肝組織が増殖しその後10日から14日ほどで元の重量に復活する。この実験系は「再生肝モデル」として、臓器・組織再生メカニズムの研究において現在広く用いられている。この系は約80年前にHigginsとAnderson¹⁾が報告して以来、数多くの研究者によって用いられ再生メカニズムが研究されてきた。部分肝切除後の肝では臓器の量的欠損を補てんするために代償性の残存肝細胞増殖が同期的に誘導され、肝重量が元の重さにまで回復すると増殖が停止するという特徴がある。臓器の欠損を感知して残存臓器が再生する仕組みは生物学的に大変興味深く、これまで肝細胞増殖を誘導するサイトカインや増殖因子のシグナル伝達に関して多くの研究があり、本稿ではこれらをまとめて紹介する。このような再生シグナル発生にあたり血行動態と血管内皮細胞の反応も大きな役割を果たすことが示されている。肝再生では肝血管系の新生や再構築も当然起こっており、肝細胞との相互制御機構の存在も明らかになってきた。本稿では、最近の知見に基づき部分肝切除後の肝再生における肝類洞内皮細胞の役割について紹介する。

1. はじめに

生体が生命活動を維持するためには外界からエネルギー源を取り込むことが必要である。ヒトの場合は食物(栄養素)を摂取することと肺から酸素を取り入れることで活動エネルギーを作り出し、また体の構成に必要な分子を合成している。消化管は食物を消化分解し、体に必要な分子を取り込む役割を果たしている。消化管から吸収した栄養分

子を含む血液(門脈血)はすべて門脈を介して集中的にいったん肝を通過し、栄養分子は肝実質細胞である肝細胞に取り込まれ代謝される。したがって、肝は、糖、タンパク質、脂質、ホルモン、薬物、微量元素に至るまで、およそすべての体内物質の代謝に関わっている重要な代謝中枢臓器である。さらに膵臓や脾臓からの血流も門脈を介して肝へ流入しており、内分泌や免疫機能の調節を行っている。このような複雑な肝機能は、血液と肝細胞が密接に接触する構造である肝類洞により維持されている(図1)。肝類洞はいわゆる毛細血管で、肝細胞索を挟むように規則的に配列し、肝実質細胞と血管がサンドイッチ構造のように重層化しているのが特徴で、ヒトの場合1分間に1,500 mlの血液が肝を通過すると言われている。肝類洞は、形態学的に特徴的な類洞内皮細胞、組織マクロファージであるKupffer細胞、ビタミンA貯蔵細胞である星(stellate)細胞などから構成されている。肝は古くから生体臓器のなかでも再生能力の高い臓器として知られている²⁻⁴⁾。肝再生にあたっては、肝細胞ばかりではなく、非実質細胞も当然ながら再生増殖する。ラットやマウスの2/3部分肝切除

¹ 秋田大学大学院医学系研究科分子病態学・腫瘍病態学講座 (〒010-8543 秋田市本道1-1-1)

² 旭川医科大学病理学講座腫瘍病理分野 (〒078-8510 旭川市緑が丘東2条1丁目1-1)

Liver regeneration and sinusoidal endothelial cells

Katsuhiko Enomoto¹, Yohei Yamamoto¹, Toshiaki Yoshio¹, Yasufumi Omori¹ and Yuji Nishikawa² (¹Department of Molecular Pathology and Tumor Pathology, Graduate School of Medicine, Akita University, Hondo 1-1-1, Akita 010-8543, Japan; ²Department of Pathology, Division of Tumor Pathology, Asahikawa Medical University, Midorigaoka Higashi 2-1-1-1, Asahikawa 078-8510, Japan)

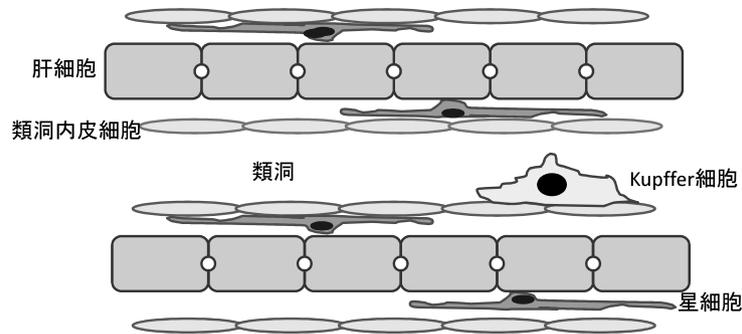


図1 肝類洞構造の模式図

模式図に示すように類洞は肝細胞索 hepatic plate 間を通る毛細血管で
主な構成細胞は類洞内皮細胞, 星細胞, Kupffer 細胞である。

後, 最初に DNA 合成が誘導され分裂するのは肝細胞で, 非実質細胞の DNA 合成と細胞分裂は通常 12~24 時間遅れて始まる⁵⁾. このような時間的位相が実は肝細胞と非実質細胞の増殖を相互にコントロールし最終的に肝再生の完成に至る道筋で重要であることが明らかとなった。

本稿では, 部分肝切除後の肝細胞増殖を誘導する主要な増殖因子やサイトカインとそのシグナルについて簡潔にまとめ, さらに類洞内皮細胞の機能と肝細胞増殖を制御する仕組みについて, 最近の報告も含めて概説する。

2. 肝細胞増殖のシグナル

部分肝切除 (partial hepatectomy : PH) 後, ほとんどの肝細胞は静止期 G0 から G1/S 期へ移行し, ほぼ同調性に DNA 合成を行う (図 2)。最初の S 期のピークはラットで PH 後 24 時間, マウスでは 12 時間ほど遅れて PH 後 36 時間である⁶⁾. 肝細胞の G0~G1/S 期移行に先立ち, 実際には多くの遺伝子群が PH 直後 (初期相, 数分から数時間) から変動することが知られている⁶⁾. これまでに蓄積された実験データからこれらの初期反応が肝細胞増殖誘導に決定的に重要であることが明らかにされている。以下に肝細胞の分裂増殖を直接的に誘導する主なシグナル伝達系について簡単にまとめる。

1) 肝細胞増殖因子 (hepatocyte growth factor : HGF)-MET シグナル

HGF は増殖因子として肝細胞を含むさまざまな細胞に働けばかりではなく, 細胞遊走因子 scatter factor としての機能も有する多機能因子で, 受容体チロシンキナーゼ MET に結合してシグナルを伝える^{7,8)}. HGF が肝細胞の直接的マイトジェンであることは, *in vivo* および *in vitro* の系で HGF を作用させると肝細胞分裂を誘導することで証明されている^{9~11)}. 再生肝モデルでは PH 後 2 時間で血中の HGF レベルは急激に上昇し¹²⁾, かつ肝細胞膜の受容体 MET も速やかにリン酸化される¹³⁾. 肝細胞特異的に MET

変異を導入した肝は再生が著しく阻害される^{14,15)}. 以上の実験的事実は, HGF-MET シグナルが肝再生において最も主要な肝細胞分裂増殖シグナルであることを示している。リン酸化 MET は細胞内のアダプター分子 GRB1, GRB2/SOS を介し RAS-ERK を活性化し細胞増殖を誘導する¹⁶⁾. 肝内で HGF を産生する細胞として報告されているのは, 肝類洞の星細胞および類洞内皮細胞である^{17,18)}. さらに PH 後 6 時間で, 肺でも HGF 産生が認められることが知られているがこの詳しいメカニズムはわかっていない¹⁹⁾.

2) 上皮増殖因子 (epidermal growth factor receptor : EGFR) シグナル

EGFR を介するシグナルも肝細胞の増殖には重要であることが報告されている。EGFR は受容体チロシンキナーゼ ErbB ファミリー (EGFR/ErbB1, ErbB2, ErbB3, ErbB4) に属しており, リガンドが結合した EGFR は ErbB2 とヘテロ二量体を形成し細胞内にシグナルを送る^{20,21)}. EGFR のリガンドとして現在七つの分子が知られている²¹⁾. リガンドの一つであるトランスフォーミング増殖因子 α (TGF α) は肝細胞が産生し PH 後 2~3 時間で血中に増加することが示されており²²⁾, また早期に肝細胞 EGFR のリン酸化が起こることから¹³⁾, オートクリン機構による肝細胞増殖が示唆されていた。しかし, 興味深いことに TGF α を欠失したマウスにおいても PH 後の肝細胞増殖は正常マウスと変わりがないことが示され, 代替するメカニズムの存在が示唆されている²³⁾.

その他肝再生に関わる EGFR リガンドとしてヘパリン結合性 (heparin binding) EGF や amphiregulin が報告されており^{24,25)}, 各々の欠失マウスは肝細胞増殖が遅延または障害されることから, EGFR を介する肝細胞増殖シグナルの重要性が示されている⁵⁾. 肝再生における EGFR シグナルの関与をさらに検証するため, EGFR 自体をノックアウトしたマウスを用いた実験が行われた。その結果 PH 後の致死率の上昇や肝細胞サイクリン D1 発現抑制が誘導され

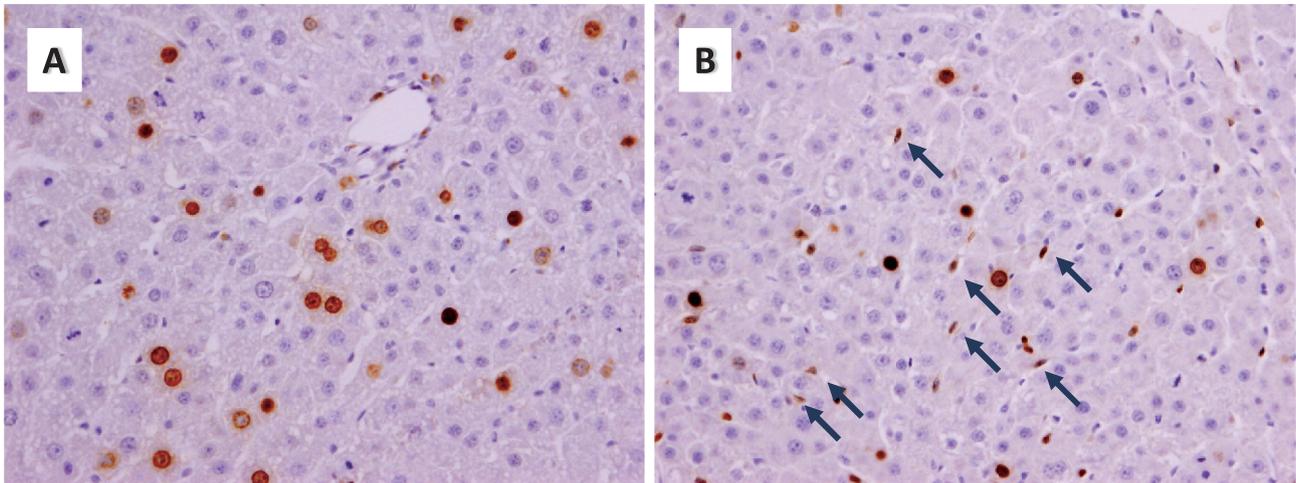


図2 部分肝切除後の肝細胞および類洞内皮細胞の DNA 合成

(A) ラット肝 2/3 部分切除後 24 時間の BrDU ラベル細胞。門脈域周囲の肝細胞核がラベルされ、S 期にあることを示す。

(B) 部分切除後 72 時間。長円形の類洞内皮細胞の核 (矢印) のラベルが目立ち、肝細胞核のラベルは 24 時間に比べ低下している。

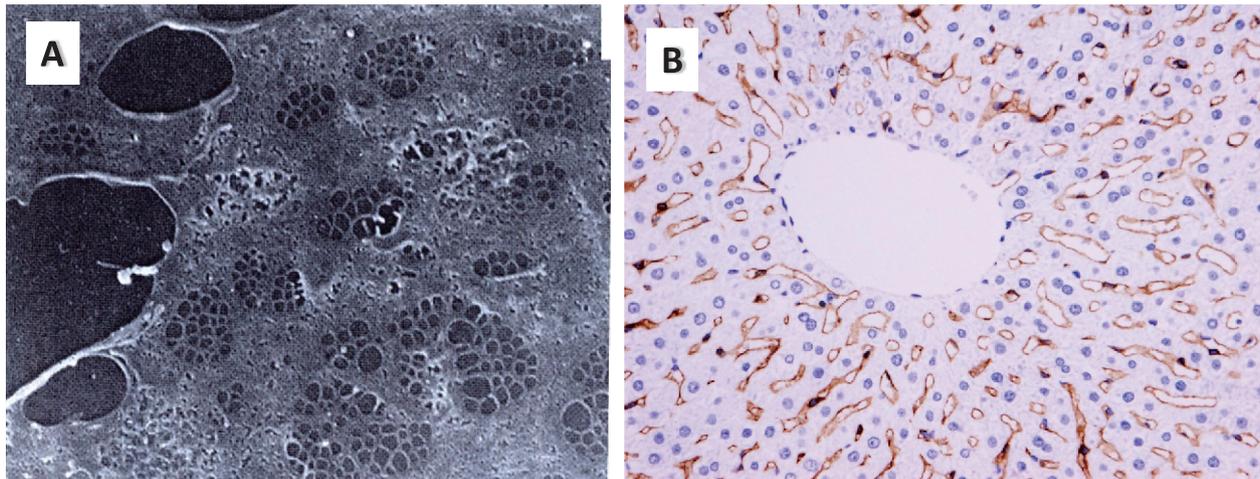


図3 肝類洞内皮細胞

(A) 培養ラット類洞内皮細胞の走査電子顕微鏡像。細胞質に小孔の集合構造 (篩板構造) が多数みられる。(文献 59 から引用)

(B) SE-1 抗体を用いたラット肝の免疫染色。類洞内皮細胞は陽性を示すが中心静脈内皮は陰性である。

G1/S 期移行が障害され、肝再生は遅延するものの最終的には肝重量は回復することが分かった²⁶⁾。EGFR mRNA を抑制する short hairpin EGFR RNA (shEGFR RNA) を用いた実験では、肝細胞増殖は PH 後 3 日間抑制されるがやはり肝再生が最終的に起こることが示されている²⁷⁾。

以上の結果から、現在のところ EGFR シグナルは肝再生初期段階の肝細胞増殖に重要な調節因子であるが、肝再生には EGFR シグナル以外にも複数の代替シグナル経路が関与していると思われる。

3) その他のシグナル

PH 後に炎症性サイトカインである腫瘍壊死因子 α (tumor necrosis factor α : TNF α), およびインターロイキン 6

(interleukin 6: IL-6) の血中濃度が上昇すること、さらにそれらが NF- κ B の活性化を介して Kupffer 細胞から分泌されることが報告された^{28, 29)}。

IL-6 が肝再生に関与していることは、IL-6 欠失マウスで PH 後に肝細胞壊死と DNA 合成阻害がみられ、肝再生が十分に起こらないことから明らかになった³⁰⁾。一方、IL-6 受容体成分 GP130 欠失マウスを用いた肝再生実験から、IL-6 シグナルは肝細胞増殖に直接関与するのではなく、むしろ肝細胞死を防ぐ役割を果たしていることが報告されている³¹⁾。IL-6 シグナルに関連する分子オンコスタチン M (oncostatin M) の受容体ノックアウトマウスでは PH 後の肝再生は障害される³²⁾。また IL-6 シグナルを伝達する要となる細胞内分子として、signal transducer and activator

of transcription 3 (STAT3) が知られている。STAT3 ノックアウトマウスでは PH 後の死亡率が増加するものの、生存マウスでは肝細胞増殖はほとんど障害されないことが示されている³³⁾。これらの実験結果を総合すると IL-6 シグナルは PH 後の急性期の肝細胞傷害の保護の役割を果たしていることが示唆される。

TNF α も Kupffer 細胞から分泌されるサイトカインである。Akerman ら³⁴⁾は PH 前に抗 TNF α 抗体を腹腔内注射すると肝細胞および間質細胞の増殖が著しく抑制されることを報告し、TNF α が肝再生に関わることを初めて示した。その後、TNF 受容体 I (TNFR-I) 欠失マウスで肝再生が抑制されることが示され、TNF α シグナルの重要性が確認されるに至った³⁵⁾。この実験において、TNFR-I 欠失マウスの肝再生障害は IL-6 投与により回復することから、現在、TNF α は Kupffer 細胞からの IL-6 分泌を促進することにより間接的に肝再生を促進していると考えられている³⁶⁾。

T リンパ球が産生するリンホトキシン α (lymphotoxin- α : LT α) とその受容体リンホトキシン β 受容体 (lymphotoxin β receptor: LT β R) も肝再生に関わることが報告されている³⁷⁾。それぞれの欠失マウスは、いずれも肝細胞の壊死と DNA 合成の高度の抑制を示す。LT β R を介するシグナルの詳細については不明であるが、やはり肝細胞傷害に抑制的に働いていることが想定され、肝再生と免疫系の関係についての研究が進むことが期待される。

Wnt/ β -catenin シグナル系はよく知られているように、Wnt シグナルが入った場合は axin 複合体による β -catenin リン酸化が起らず、その結果 β -catenin はプロテアソームによる分解から免れ核に移行し転写を促進する³⁸⁾。PH 後 5 分と極めて速やかに肝細胞内で β -catenin 核移行が起こることが報告されている³⁹⁾。さらに肝細胞特異的に β -catenin を欠失させたマウスでは肝細胞 DNA 合成が遅延することが示され、肝再生に Wnt/ β -catenin シグナルも必要であることが明らかとなっている^{40,41)}。

4) 部分肝切除後の初期反応と血行動態

これまで述べたように、未知の因子を含めさまざまなサイトカインや増殖因子が PH 後の血中に比較的早期に上昇し、肝再生現象を調整している。初期相に上昇する血中の因子が、引き続き起こる肝細胞の DNA 合成と細胞分裂に必要なことは、血液循環を共有するパラビオーシスラット (2 匹のラット間で頸動脈と頸静脈を相互につなぐことにより全身の血液循環が共有されている) の実験で、一方のラットの PH によりもう一方のラット肝細胞増殖が誘導されることから示唆されていた⁴²⁾。

これら初期反応因子上昇の引き金には血行動態の変動が大きく関わっていることが想定される。部分肝切除により物理的に肝の大きな 2 葉が除去されると、残存する 3 葉に

血流が集中し、そのため血圧上昇や、流速増加に伴う内皮細胞のシェアストレス (shear stress) 負荷など血行動態が大きく変動する。PH 直後には一過性に門脈圧が亢進するが、切除葉へ流入する門脈と肝静脈を吻合することにより門脈圧亢進を抑制すると HGF 活性化も抑制され肝細胞のアポトーシスが起ることが示されている⁴³⁾。部分肝切除直後 1 分ほどで上昇する酵素としてウロキナーゼ型プラスミノゲン活性化因子 (urokinase-type plasminogen activator: uPA) があり⁴⁴⁾、uPA は血流増加によるシェアストレスにより誘導されることが知られている⁴⁵⁾。さらに uPA により HGF は活性化される⁴⁶⁾。したがって、PH 後の HGF 活性化には内皮細胞のシェアストレス負荷が関与している可能性が考えられる。

血管にシェアストレス負荷がかかると血管拡張物質である一酸化窒素 NO が誘導されることは良く知られている。PH 後の肝においても早期に NO 合成酵素 (nitric oxide synthase: NOS) 誘導がみられる^{47,48)}。NO は cytokine-inducible NOS (iNOS) と endothelial NOS (eNOS) により産生され、肝では類洞内皮細胞を含む血管内皮細胞ばかりではなく、肝細胞や Kupffer 細胞でも産生されている。iNOS と eNOS をそれぞれ欠失したノックアウトマウスを用いて肝再生を検索すると、いずれも PH 後の肝再生が著しく障害されることが明らかとなり、eNOS は EGFR シグナルとリンクすることが示唆されている^{49,50)}。

以上のように、血行動態の変化により誘導されるシグナルが肝再生の最初の引き金となっている可能性が高い。

3. 類洞内皮細胞

肝類洞内皮細胞 (liver sinusoidal endothelial cell: LSEC) は、細胞質に多数の小孔集合 (篩板構造) を有し、基底膜を欠くなど他の血管内皮細胞と異なる特徴的な形態を有する細胞である (図 3)。このような構造から肝類洞は穴だらけの内皮細胞からなる血管であり、このことが血液成分と肝細胞の活発な物質交換を容易にしていると考えられている。

LSEC は機能的にも門脈など肝内の他の血管内皮細胞とは異なり、血液内のさまざまな物質を取り込む活発なスカベンジャー機能を有している^{51,52)}。特に臓器傷害と再生など組織構築に重要な基質成分ヒアルロン酸はほとんどが LSEC により取り込まれ、血中ヒアルロン酸レベルの恒常性が保たれている。前述したように、肝は腸管からの門脈血を受け入れている。したがって、食物に由来する外来性抗原やエンドトキシンを含む腸管細菌成分などに常に暴露されている状態にあり、現在、肝は自然免疫を司る主要な臓器であると認識されつつある。門脈血中の抗原は肝の抗原提示細胞である Kupffer 細胞や肝樹状細胞により処理され、CD4⁺、CD8⁺T 細胞を活性化し免疫反応を誘導すると

考えられているが、これらの抗原提示細胞に加え、LSECもMHCクラスI, II, CD40などを発現しており免疫応答に関与することが最近明らかになっている。生理的狀態ではLSECの免疫作用は抗原に対する免疫反応を惹起するよりも、免疫寛容を誘導する方向に働くことが示されている⁵³⁻⁵⁵。このような特殊な免疫反応は、多彩な食物抗原、細菌抗原が血液を介して流入してくる肝において必要以上の免疫反応を抑制する仕組みと考えられている。

LSECはまた機能に応じた特異なマーカー分子を発現する。先に述べた血中ヒアルロン酸の受容体として働く分子としてリンパ管内皮細胞に発現するstabilin-2やLYVE-1がLSECに発現している^{56,57}。さらに、リンパ管内皮細胞で発現する血管内皮増殖因子受容体3 (vascular endothelial growth factor receptor 3: VEGFR 3)も発現することから、LSECはリンパ管内皮細胞と共通の形質を有する特異なスカベンジャー血管内皮細胞であると理解したほうが良い。

以前、著者らはラットLSECのみを特異的に認識するSE-1抗体を作製した⁵⁸(図3)。この抗体を用い磁気ビーズ法で高純度のLSECの単離培養に成功し、培養系を用いてその機能解析を行ってきた⁵⁹⁻⁶¹。SE-1抗体が認識するエピトープは長い間不明であったが最近Fcγ受容体IIB (FCGR1IB)であることが明らかとなった⁶²。Fcγ受容体はさまざまな免疫担当細胞に発現しており免疫グロブリンIgGと結合した種々の抗原分子をエンドサイトーシスにより細胞内に取り込み、免疫反応を引き起こす⁶³。LSECに発現するFcγ受容体はFCGR1IBが主体であり⁶⁴、非常に興味深いことに他のFcγ受容体から入るシグナルは免疫反応を活性化するのに対しFCGR1IBから入るシグナルは免疫反応に抑制的に働くことである。したがって、前述した肝の免疫寛容機能の本態は主にFCGR1IBを介してLSECが担っていることが想定される。

4. 肝細胞増殖における類洞内皮細胞の役割

一般に臓器発生や再生には血管の新生 (angiogenesis) と再構築 (reorganization) が不可欠である。肝再生にあっても血管増殖因子とその受容体によるオートクリン、パラクリン制御による血管再構築が起こることが示されている⁶⁵。血管およびリンパ管新生に必要な増殖因子として血管内皮細胞増殖因子 (vascular endothelial growth factor: VEGF) ファミリーが知られており、これらは三つの受容体チロシンキナーゼ (VEGFR1~3) を介して血管内皮細胞の増殖に働く⁶⁶。Taniguchiら⁶⁷は、ラット再生肝モデルを用いPH後48~72時間で肝細胞がVEGFを産生し、類洞内皮細胞増殖や肝細胞増殖を促進することを示した。その後、VEGFはLSECのVEGFR1を介してHGFを産生することにより肝細胞増殖を促すことも明らかにされた⁶⁸。さらに門脈血中のVEGFレベルがPH後に上昇することか

ら、肝外組織、特に脾や腸でのVEGF産生亢進のメカニズムも考えられている⁶⁹。

培養系を用いた実験により、LSECがHGF, IL-6, NOなどのサイトカイン産生を介して直接的に肝細胞増殖を誘導する知見が報告されている^{68,70,71}。最近のDingら⁷²の研究により、肝再生における肝細胞とLSECの相互作用の仕組みがより詳細に明らかになった。彼らの実験によると、マウスLSECはVEGFR2, VEGFR3, VE-cadherin, Factor VIIIを発現しているが、CD34, Prox-1, CD45は陰性を示した。このうちVEGFR2の欠失を誘導してやるとPH後の肝細胞増殖が抑制され、また血管に発現する転写因子ID1欠失マウスでも肝再生が抑制されることを見だし、肝細胞増殖を誘導するためにLSECにおけるVEGFR2-ID1のシグナル伝達系が重要であることを証明した。さらにID1(-/-)マウスLSECで肝細胞増殖に関連するWnt2およびHGFの発現が高度に抑制されていること、Wnt2とHGFを導入したID1(-/-)LSECを移植すると肝細胞増殖が回復することが明らかとなった。以上から、PH後LSECはVEGFR2-ID1シグナルを介してWnt2, HGFを産生し、これらのサイトカイン刺激が肝細胞増殖と肝再生に寄与していることが初めて明らかになった(図4)。臓器再生にあたり血管系による実質細胞増殖制御を*in vivo*分子レベルで解析した興味深い研究である。最近、Wntシグナルは肝傷害モデルにおいても肝細胞の増殖分化に必須のシグナルであることが示され⁷³、肝再生現象のシグナル解析がさらに進展することが期待される。

5. おわりに

部分肝切除後の肝再生は、量的欠損を補うために肝構成細胞が増殖するという比較的単純な系である。肝再生機構に関しては長い研究の歴史と膨大なデータの蓄積があり、

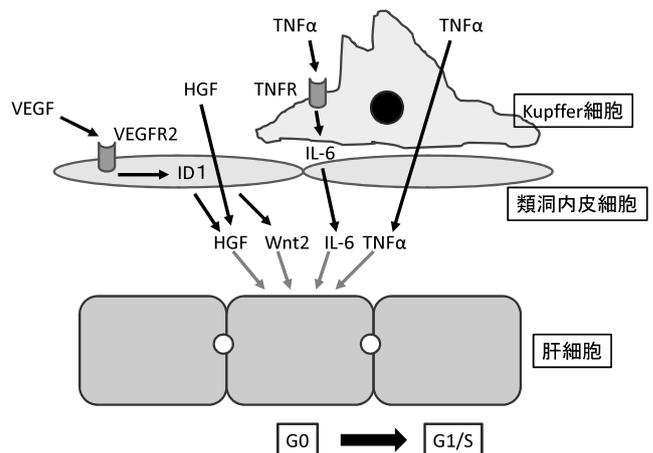


図4 類洞細胞と肝細胞増殖シグナル

本文で述べた肝再生に関わるサイトカインや増殖因子のシグナルのまとめ。本文ではふれなかった分子もあり、実際はさらに複雑であると思われる。

ここで紹介したように実際には複雑なサイトカインネットワークが関与することが明らかとなった。今後も細胞種特異的な遺伝子ターゲットの手法を用いることにより新たな肝再生の制御機構が発見される可能性があり、まだ魅力的な研究分野と言える。ここではふれなかったがウイルスや薬物性肝傷害を基盤とする肝再生、特に肝細胞増殖が阻害されるような環境においては、いわゆる肝幹/前駆細胞の増殖と分化、線維化、細胆管反応などさらに複雑な病的反応が進行する。2/3 肝切除再生肝モデルで明らかにされたサイトカインネットワークとその制御は、ヒトの肝病態の解析や治療にも有用であると考えている。

文 献

- 1) Higgins, G.M. & Anderson, R.M. (1931) *Arch. Pathol.*, **12**, 186–202.
- 2) Michalopoulos, G.K. & DeFrances, M.C. (1997) *Science*, **276**, 60–66.
- 3) Taub, R. (2004) *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, **5**, 836–847.
- 4) Faust, N., Campbell, J.S., & Riehle, K.J. (2006) *Hepatology*, **43**, S45–S53.
- 5) Grisham, J.W. (1962) *Cancer Res.*, **22**, 842–849.
- 6) Michalopoulos, G.K. (2007) *J. Cell. Physiol.*, **213**, 286–300.
- 7) Nakamura, T., Nishizawa, T., Hagiya, M., Seki, T., Shimonishi, M., Sugiyama, A., Tashiro, K., & Shimizu, S. (1989) *Nature*, **342**, 440–443.
- 8) Nakamura, T., Sakai, K., Nakamura, T., & Matsumoto, K. (2011) *J. Gastroenterol. Hepatol.*, **26** (Suppl. 1), 188–202.
- 9) Fujiwara, K., Nagoshi, S., Ohno, A., Hirata, K., Mochida, S., Tomiya, T., Higasho, K., & Kurokawa, K. (1993) *Hepatology*, **18**, 1443–1449.
- 10) Block, G.D., Locker, J., Bowen, W.C., Petersen, B.E., Katyal, S., Strom, S.C., Riley, T., Howard, T.A., & Michalopoulos, G. K. (1996) *J. Cell Biol.*, **132**, 1133–1149.
- 11) Patijn, G.A., Lieber, A., Schowalter, D.B., Schwall, R., & Kay, M.A. (1998) *Hepatology*, **28**, 707–716.
- 12) Lindroos, P.M., Zarnegar, R., & Michalopoulos, G.K. (1991) *Hepatology*, **13**, 743–750.
- 13) Stolz, D.B., Mars, W.M., Petersen, B.E., Kim, T.-H., & Michalopoulos, G.K. (1999) *Cancer Res.*, **59**, 3954–3960.
- 14) Huh, C.-G., Factor, V.M., Sanchez, A., Uchida, K., Conner, E. A., & Thorgeirsson, S.S. (2004) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **101**, 4477–4482.
- 15) Borowiak, M., Garratt, A.N., Wustefeld, T., Strehle, M., Trautwein, C., & Birschmeier, C. (2004) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **101**, 10608–10613.
- 16) Trusolino, L., Bertotti, A., & Comoglio, P.M. (2010) *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, **11**, 834–848.
- 17) Tomiya, T., Nishikawa, T., Inoue, Y., Ohtomo, N., Ikeda, H., Tejima, K., Watanabe, N., Tanoue, Y., Omata, M., & Fujiwara, K. (2007) *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **358**, 176–180.
- 18) Maher, J.J. (1993) *J. Clin. Invest.*, **91**, 2244–2252.
- 19) Yanagida, K., Nagaike, M., Ishibashi, H., Niho, Y., Matsumoto, K., & Nakamura, T. (1992) *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **182**, 802–809.
- 20) Alroy, I. & Yarden, Y. (1997) *FEBS Lett.*, **410**, 83–86.
- 21) Linggi, B. & Carpenter, G. (2006) *Trend Cell Biol.*, **16**, 649–656.
- 22) Mead, J.E. & Faust, N. (1989) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **86**, 1558–1562.
- 23) Russel, W.E., Kaufmann, W.K., Sitaric, S., Luetteke, N.C., & Lee, D.C. (1996) *Mol. Carcinog.*, **15**, 183–189.
- 24) Mitchell, C., Nivison, M., Jackson, L.F., Fox, R., Lee, D.C., Campbell, J.S., & Faust, N. (2005) *J. Biol. Chem.*, **280**, 2562–2568.
- 25) Berasain, C., Garcia-Trevijano, E.R., Castillo, J., Erroba, E., Lee, D.C., Prieto, J., & Avila, M.A. (2005) *Gastroenterology*, **128**, 424–432.
- 26) Natarajan, A., Wagner, B., & Sibilia, M. (2007) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **104**, 17081–17086.
- 27) Paranjpe, S., Bowen, W.C., Tseng, G.C., Luo, J.-H., Orr, A., & Michalopoulos, G.K. (2010) *Am. J. Pathol.*, **176**, 2669–2681.
- 28) Iwai, M., Cui, T.-X., Kitamura, H., Saito, M., & Shimizu, T. (2001) *Cytokine*, **13**, 60–64.
- 29) Yang, L., Magness, S.T., Bataller, R., Rippe, R.A., & Brenner, D.A. (2005) *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, **289**, G530–G538.
- 30) Cressman, D.E., Greenbaum, L.E., DeAngelis, R.A., Giliberto, G., Furth, E.E., Poli, V., & Taub, R. (1996) *Science*, **274**, 1379–1383.
- 31) Wuestefeld, T., Klein, C., Streetz, K.L., Betz, U., Lauber, J., Buer, J., Manns, M.P., Muller, W., & Trautwein, C. (2003) *J. Biol. Chem.*, **278**, 11281–11288.
- 32) Nakamura, K., Nonaka, H., Saito, H., Tanaka, M., & Miyajima, A. (2004) *Hepatology*, **39**, 635–644.
- 33) Moh, A., Iwamoto, Y., Chai, G.-X., Zhang, S.S., Kano, A., Yang, D.D., Zhang, W., Wang, J., Jacoby, J.J., Gao, B., Flavell, R.A., & Fu, X.-Y. (2007) *Lab. Invest.*, **87**, 1018–1028.
- 34) Akerman, P., Cote, P., Yang, S.I., McClain, C., Nelson, S., Bagby, G.J., & Diehl, A.M. (1992) *Am. J. Physiol.*, **263**, G579–G585.
- 35) Yamada, Y., Kirillova, I., Peschon, J.J., & Faust, N. (1997) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **94**, 1441–1446.
- 36) Bohm, F., Kohler, U.A., Speicher, T., & Werner, S. (2010) *EMBO Mol. Med.*, **2**, 294–305.
- 37) Anders, R.A., Subudhi, S.K., Wang, J., Pfeffer, K., & Fu, Y.-X. (2005) *J. Immunol.*, **175**, 1295–1300.
- 38) MacDonald, B.T., Tamai, K., & He, X. (2009) *Dev. Cell.*, **17**, 9–26.
- 39) Monga, S.P.S., Padiaditakis, P., Mule, K., Stolz, D.B., & Michalopoulos, G.K. (2001) *Hepatology*, **33**, 1098–1109.
- 40) Tan, X., Behari, J., Cieply, B., Michalopoulos, G.K., & Monga, S.P.S. (2006) *Gastroenterology*, **131**, 1561–1572.
- 41) Sekine, S., Gutierrez, P.J.A., Lan, B.Y.-A., Feng, S., & Hebrok, M. (2007) *Hepatology*, **45**, 361–368.
- 42) Moolten, F.L. & Bucher, N.L. (1967) *Science*, **158**, 272–274.
- 43) Marubashi, S., Sakon, M., Nagano, H., Gotoh, K., Hashimoto, K., Kubota, M., Kobayashi, S., Yamamoto, S., Miyamoto, A., Dono, K., Nakamori, S., Umeshita, K., & Monden, M. (2004) *Surgery*, **136**, 1028–1037.
- 44) Mars, W.M., Liu, M.-L., Kitson, R.P., Goldfarb, R.H., Gabauer, M.K., & Michalopoulos, G.K. (1995) *Hepatology*, **21**, 1695–1701.
- 45) Sokabe, T., Yamamoto, K., Ohura, N., Nakatsuka, H., Qin, K., Obi, S., Kamiya, A., & Ando, J. (2004) *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, **287**, H2027–2034.
- 46) Mars, W.M., Zarnegar, R., & Michalopoulos, G.K. (1993) *Am. J. Pathol.*, **143**, 949–958.
- 47) Hortelano, S., Dewez, B., Genaro, A.M., Diaz-Guerra, M.J., &

- Bosca, L. (1995) *Hepatology*, **21**, 776–786.
- 48) Schoen, J.M., Wang, H.H., Minuk, G.Y., & Lauth, W.W. (2001) *Nitr. Oxide*, **5**, 453–464.
- 49) Rai, R.M., Lee, F.Y., Rosen, A., Yang, S.Q., Lin, H.Z., Koteish, A., Liew, F.Y., Zaragoza, C., Lowenstein, C., & Diehl, A.M. (1998) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **95**, 13829–13834.
- 50) Mei, Y. & Thevananther, S. (2011) *Hepatology*, **54**, 1777–1789.
- 51) Smedsrod, B., Kijellen, L., & Pertoft, H. (1985) *Biochem. J.*, **229**, 63–71.
- 52) Enomoto, K., Nishikawa, Y., Omori, Y., Tokairin, T., Yoshida, M., Ohi, N., Nishimura, T., Yamamoto, Y., & Li, Q. (2004) *Med. Electron. Microsc.*, **37**, 208–215.
- 53) Crispe, I.N. (2003) *Nat. Rev. Immunol.*, **3**, 51–62.
- 54) Racanelli, V. & Rehermann, B. (2006) *Hepatology*, **43**, S54–S62.
- 55) Tiegs, G. & Lohse, A.W. (2010) *J. Autoimmun.*, **34**, 1–6.
- 56) MacCourt, P.A.G., Smedsrod, B.H., Melkko, J., & Johansson, S. (1999) *Hepatology*, **30**, 1276–1286.
- 57) Carreira, C.M., Nasser, S.M., Tomaso, E., Padera, T.P., Boucher, Y., Tomarev, S.I., & Jain, R.K. (2001) *Cancer Res.*, **61**, 8079–8084.
- 58) Ohmura, T., Enomoto, K., Satoh, H., Sawada, N., & Mori, M. (1993) *J. Histochem. Cytochem.*, **41**, 1253–1257.
- 59) Tokairin, T., Nishikawa, Y., Doi, Y., Watanabe, H., Yoshioka, T., Su, M., Omori, Y., & Enomoto, K. (2002) *J. Hepatol.*, **36**, 725–733.
- 60) Ohi, N., Nishikawa, Y., Tokairin, T., Yamamoto, Y., Doi, Y., Omori, Y., & Enomoto, K. (2006) *Am. J. Pathol.*, **168**, 1097–1106.
- 61) Yoshida, M., Nishikawa, Y., Omori, Y., Yoshioka, T., Tokairin, T., McCourt, P., & Enomoto, K. (2007) *Cell Tissue Res.*, **329**, 73–82.
- 62) March, S., Hui, E.E., Underhill, G.H., Khetani, S., & Bhatia, S. N. (2009) *Hepatology*, **50**, 920–928.
- 63) Nimmerjahn, F. & Ravetch, J.V. (2008) *Nat. Rev. Immunol.*, **8**, 34–47.
- 64) Mousavi, S.A., Sporstol, M., Fladeby, C., Kjekken, R., Barois, N., & Berg, T. (2007) *Hepatology*, **46**, 871–884.
- 65) Ross, M.A., Sander, C.M., Kleeb, T.B., Watkins, S.C., & Stolz, D.B. (2001) *Hepatology*, **34**, 1135–1148.
- 66) Lohela, M., Bry, M., Tammela, T., & Alitalo, K. (2009) *Curr. Opin. Cell Biol.*, **21**, 154–165.
- 67) Taniguchi, E., Sakisaka, S., Matsuo, K., Tanikawa, K., & Sata, M. (2001) *J. Histochem. Cytochem.*, **49**, 121–129.
- 68) LeCouter, J., Moritz, D.R., Li, B., Phillips, G.L., Liang, X.H., Gerber, H-P., Hillan, K.J., & Ferrara, N. (2003) *Science*, **299**, 890–893.
- 69) Yamamoto, C., Yagi, S., Hori, T., Iida, T., Taniguchi, K., Isaji, S., & Uemoto, S. (2010) *J. Surg. Res.*, **159**, e37–e43.
- 70) Ping, C., Xiaoling, D., Jin, Z., Jiahong, D., Jiming, D., & Lin, Z. (2006) *Arch. Med. Res.*, **37**, 576–583.
- 71) Kawasaki, T., Murata, S., Takahashi, K., Nozaki, R., Ohshio, Y., Ikeda, N., Pak, S., Myronovych, A., Hisakura, K., Fukunaga, K., Oda, T., Sakai, R., & Ohkohchi, N. (2010) *J. Hepatol.*, **53**, 648–654.
- 72) Ding, B-S., Nolan, D.J., Butler, J.M., James, D., Babazadeh, A. O., Rosenwaks, Z., Mittal, V., Kobayashi, H., Shido, K., Lyden, D., Sato, T.N., Rabbany, S.Y., & Rafii, S. (2010) *Nature*, **468**, 310–315.
- 73) Boulter, L., Govaere, O., Bird, T.G., Radulescu, S., Ramachandran, P., Pellicoro, A., Ridgway, R.A., Seo, S.S., Spee, B., Rooijen, N.V., Sansom, O.J., Iredale, J.P., Lowell, S., Roskams, T., & Forbes, S.J. (2012) *Nat. Med.*, **18**, 572–579.
-