

特集：肝臓の発生・再生

肝傷害・再生の分子メカニズムとイメージング解析

尾 崎 倫 孝

肝再生の分子機構に関してはこれまでも精力的に研究されてきたが、いまだ十分には理解されていない。これまでの研究では正常肝細胞の増殖制御を中心に、主として遺伝子発現解析が行われてきた。しかし細胞増殖を抑制しても肝再生はほぼ正常に起こり、最近では細胞成長などの重要性についても認識されるようになってきた。さらに、傷害肝、糖尿病、脂肪肝、加齢などにおける肝再生不全の機序については、臨床的に重要であるにも関わらずいまだ不明な部分が多い。本稿では、Jak/STAT3 および PDK1/Akt シグナル系を中心とした解析から、肝再生における細胞増殖、細胞成長および細胞死の役割と重要性に関して我々の得た知見を中心に概説する。また、光プローブを用いた生体レベルでの分子機能可視化による肝病態の動的解析の試みも示す。

1. は じ め に

肝の再生は、様々な機構によりまた数多くの因子により複雑に制御されている。その機序の解明に向けてこれまで小動物を用いて数多くの研究がなされてきたが、正常状態あるいは病的状態における肝再生の開始・維持・停止機構あるいは肝細胞ストレス・傷害との関連など詳細なメカニズムはいまだ十分に理解されていない。肝の再生には、様々な肝外臓器・自律神経系等が直接肝細胞を刺激するか、あるいはクッパー細胞などの肝の非実質細胞に情報を与えることによりサイトカイン・成長因子を介して間接的に肝実質細胞の増殖、成長（細胞サイズの増大）および機能に影響を与えていると考えられている（図1）¹⁾。

医療現場では、内科的治療（劇症肝炎など）および外科的治療（正常あるいは硬変肝、脂肪肝の肝切除、肝移植など）の多くは、病的状態にある肝臓の速やかな再生を期待して行われる。しかしながら、期待する肝再生が起こらな

い場合には肝不全状態となり、全身状態を悪化させ、患者の生命予後に重大な影響をあたえる。劇症肝炎では、血液濾過・透析などにより原因物質を除去することで肝障害の進行を抑制し、アルブミンなど必要な物質を補充するが、その間に生き残った肝細胞の増殖（肝機能の回復）を期待する。また、肝細胞がん患者における肝切除術では、通常基礎疾患としてウイルス性慢性肝炎あるいは肝硬変を伴っている。そういった場合、肝の再生は著しく障害されており、肝機能不全に由来する出血傾向などと相まって、しばしば患者予後を重篤なものとする。さらに、胆汁うっ滞²⁾、脂肪肝³⁾、糖尿病⁴⁾、加齢⁵⁾などによっても肝再生は不良であるとされ、近年臨床的に大きな問題となっている。このような状況から、正常肝のみならず病的状態にある肝の再生不全機序の解明とその克服がより重要な課題となってきている。したがって、肝切除により惹起される肝傷害の発生・進行の機序あるいはそれらの防御機構の研究も同様に重要であり、再生および傷害（障害）を含めた包括的研究が必要であると考えられる。

肝（実質）細胞は通常静的状態にあるが、肝切除等のストレスが契機となり、爆発的な増殖能を示し、元の状態への回帰を図る⁶⁾。肝切除直後より種々のシグナル伝達機構が機能を始め、数時間以内に多くの遺伝子群が活性化されることが知られている¹⁾。速やかな再生の後、物理的・機能的に生存に不都合を来さない状態に戻ればその増殖（再

北海道大学医学部・大学院保健科学研究所（〒060-0812 札幌市北区北12条西5丁目）

The molecular mechanism of liver injury/regeneration—an analysis by bio-imaging—

Michitaka Ozaki (Faculty of Health Sciences, Hokkaido University Graduate School of Medicine, N-12, W-5, Kitaku, Sapporo, Hokkaido 060-0812, Japan)

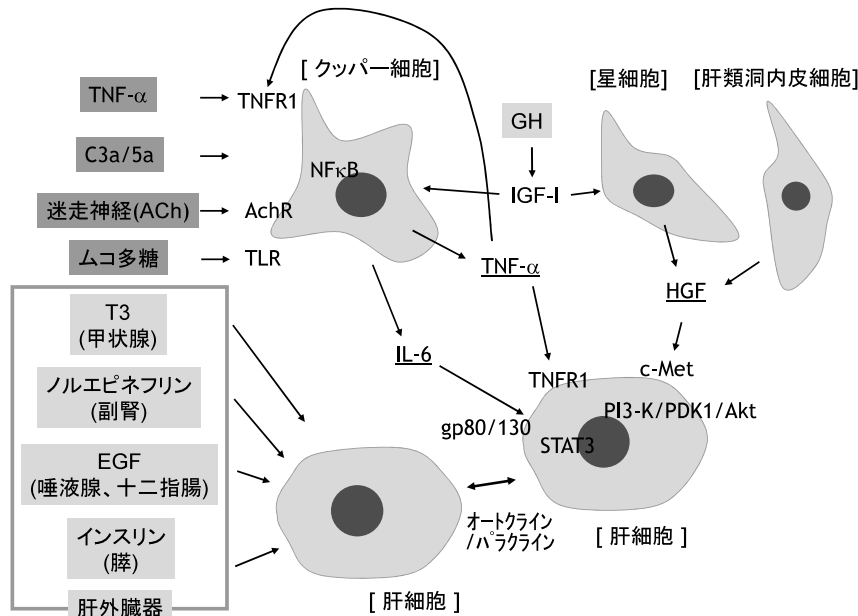


図1 肝再生における肝内外からの液性制御

肝切除後肝再生の開始には、肝内外からの様々な液性因子、および自律神経系が影響を与えていると考えられている。T3：トリヨードサイロニン (triiodothyronine), ACh：アセチルコリン, LPS：リポ多糖, EGF：上皮細胞増殖因子, TLR：Toll 様受容体, HGF：肝細胞増殖因子, GH：成長因子, IGF-1：インスリン様増殖因子-1. 尾崎倫孝 (2008) 生化学, 80, 399 より引用。

生)の速度を緩める。その後は、時間をかけて徐々に本来の肝臓サイズ、機能にまで回復する。この反応はタンパク質・遺伝子レベルで精密な制御を受けていると考えられるが、特に遺伝子レベルでは近年マイクロアレイなどを用いた手法などにより新たな網羅的解析が進んでいる⁷⁾。

病的状態にない肝の外科的切除では、切除後残った肝細胞が正常な機能を保持しており、主として成熟肝細胞の分裂(細胞増殖)により肝が再生すると考えられている。また、劇症肝炎などでは広範な肝細胞の傷害が生じ、成熟肝細胞の増殖のみならず肝幹細胞からの再生(肝細胞への分化・増殖)が重要な役割を果たしている可能性がある⁸⁾。しかしながら、いずれの場合にもスムーズな物理的・機能的再生が得られない場合、肝は機能不全に陥り致命的となる。こういった観点から、肝再生において、1) 個々の細胞内シグナル伝達を解析し、受けた刺激に対する個々の細胞が細胞内でどのように反応し、隣接する細胞にどのように情報を与えるか、あるいは2) 臓器の再生に関して、どのような時間的・空間的秩序の下で再生を開始、維持、停止するかを理解することは、基礎的な病態を理解するだけでなく臨床的な戦略を立てる上でも非常に重要と考えられる。

今回、肝切除後肝再生あるいは肝再生不全の肝細胞内分子機構を、細胞増殖、細胞成長、細胞死の観点から、我々の研究成果を中心に概説する。

2. マウス肝切除後肝再生における分子機構

小動物(マウス、ラット)を用いた肝切除後肝再生に関しては、これまでも多くの研究・検討がなされている。一般的に肝切除実験は、肝左葉および中葉をそれぞれ切除する2/3肝切除術が用いられる⁹⁾。肝切除直後からの細胞増殖に関連する遺伝子発現に関しては、これまでに多くの報告がなされている¹⁰⁾。しかしながら、肝切除後の肝再生は切除直後から始まり、遺伝子発現よりもタンパク質レベルでの解析がより重要と考えられるようになり、近年肝の構成細胞(肝細胞、クッパ細胞など)のシグナルの解析、サイトカインの解析、タンパク質レベルでの研究が盛んに行われるようになってきた¹¹⁾。特に、クッパ細胞の肝傷害および再生における役割に関しては、多くの研究がなされている¹²⁾。

ところで、肝切除後の肝再生は、種々の肝外臓器により制御されていることも知られている。自律神経系¹³⁾、甲状腺¹⁴⁾、副腎¹⁵⁾、膵臓¹⁶⁾、十二指腸¹⁷⁾などは、肝切除により様々な因子を速やかに分泌して、肝の再生に貢献する(図1)。肝臓内で肝再生時の肝細胞増殖に最も大きな影響を与えているのは、肝に常在するマクロファージであるクッパ細胞(Kupffer cell: KC)、星細胞(hepatic stellate cell: HSC)および肝類洞内皮細胞(hepatic endothelial cell: HEC)から分泌されるインターロイキン-6(IL-6)、腫瘍壊死因子-

α (TNF- α), 肝細胞増殖因子(HGF)等と考えられている¹⁸⁾. リポ多糖 (LPS), TNF- α あるいはアセチルコリン (副交感神経系) などにより刺激されたクッパー細胞は, 少なくとも NF κ B の活性化により IL-6, TNF- α などを産生・分泌し, それぞれの受容体を介して肝細胞およびクッパー細胞自身を活性化する¹⁹⁾. HSC, HEC も肝切除により同様に活性化され, HGF 分泌により肝細胞表面上の HGF 受容体 (c-MET) を介して肝細胞にシグナルを伝達し, PI3-K/Akt 経路, MAPK 経路などを活性化し, 肝細胞増殖を促進する⁸⁾. これらサイトカインは, 肝細胞を直接刺激して, 種々の細胞内情報伝達経路を活性化し, 肝細胞の増殖, 成長, アポトーシス等を制御する. 肝外からはトリヨードサイロニン (T_3 , 甲状腺)¹⁴⁾, ノルエピネフリン (副腎)¹⁵⁾, 上皮細胞増殖因子 (唾液腺, 十二指腸)¹⁷⁾, インスリン (膵臓)¹⁶⁾, 成長ホルモン (脳下垂体)²⁰⁾からの液性因子が, 直接肝細胞の増殖などに関与していると考えられている.

3. 肝再生における Jak/STAT3, PI3-K/Akt の役割

STATs (signal transducers and activators of transcription) は転写因子として, 遺伝子の転写を調節することにより細胞機能を調節している²¹⁾. STAT3 は, 腫瘍細胞の増殖および生存に関与する腫瘍性タンパク質としてよく知られているが, 肝再生の急性期反応においては, サイトカインを介した遺伝子発現の誘導に関与する非常に重要な転写因子として働くことが明らかとなっている²²⁾. 不活性型として潜在的に細胞質内に存在する STAT3 は, IL-6 刺激により受容体に会合した Jak によりチロシン部位のリン酸化を受ける. リン酸化を受けた STAT3 は二量体化した後さらにセリン残基のリン酸化を経て活性化し, 核内に移行してターゲット遺伝子のプロモーター部位に結合する. その後目的タンパク質の転写, 翻訳, 合成により種々の生理的作用を示す²³⁾ (図 2).

Taub らは, ラット肝切除後に引き続き肝再生の初期に STAT3 の活性化が起こることを報告した²⁴⁾. また, IL-6 遺

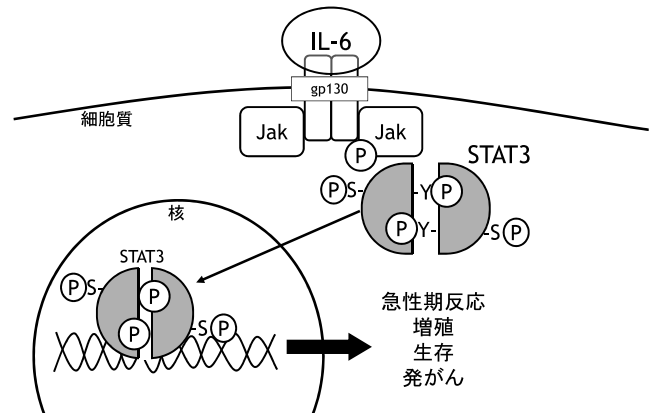


図2 STAT3の活性化機序と役割

STAT3は, IL-6による刺激の後, 受容体 gp130/Jak を介してチロシンのリン酸化を受け, さらにセリンのリン酸化後核内移行し, DNA と結合しターゲット遺伝子を発現する. 尾崎倫孝 (2008) 生化学, 80, 399 より引用.

伝子欠損マウスにおいて, 肝切除後の肝再生が損なわれるだけでなく, 広範な壊死も引き起こすことを報告した²⁵⁾. これにより, IL-6 およびその下流にある STAT3 は肝再生時の細胞分裂・増殖に不可欠な因子であり, 細胞生存にも重要な働きをしている可能性が示唆された. しかしながら我々の検討では, 肝特異的 STAT3 欠損マウスにおける肝切除後肝再生において STAT3 欠損により細胞増殖は強く抑制されても肝再生自体は物理的にも機能的にも障害されてはなかった (図 3)²⁶⁾. 肝切除後の STAT3 活性の低下に伴い, そのターゲットであるサイクリン D1 (cyclinD1) などの遺伝子やタンパク質の発現は抑制され, 結果的に細胞増殖は強く抑制されていた. ところが, 肝切除後早期において肝細胞分裂が障害されている間, 肝細胞のサイズが代償的に増大しており, 同時に Akt/GSK-3/mTOR/p70^{S6K} などいわゆる ‘生存シグナル群’ の一時的な活性化が認められた (図 4). 肝特異的 STAT3 欠損マウスでは, 肝切除後 2 週間頃から遅れて緩やかな肝細胞の分裂が起り始めるが, それに伴い増大した肝細胞サイズも元に戻る傾向を

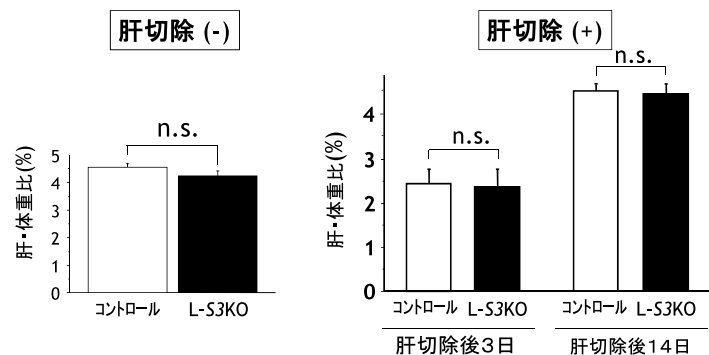


図3 肝 STAT3 欠損マウスにおける肝再生

肝特異的 STAT3 欠損マウス (L-S3KO) において, 肝切除後の肝再生は影響を受けない²⁶⁾. 文献 26 を一部改変.

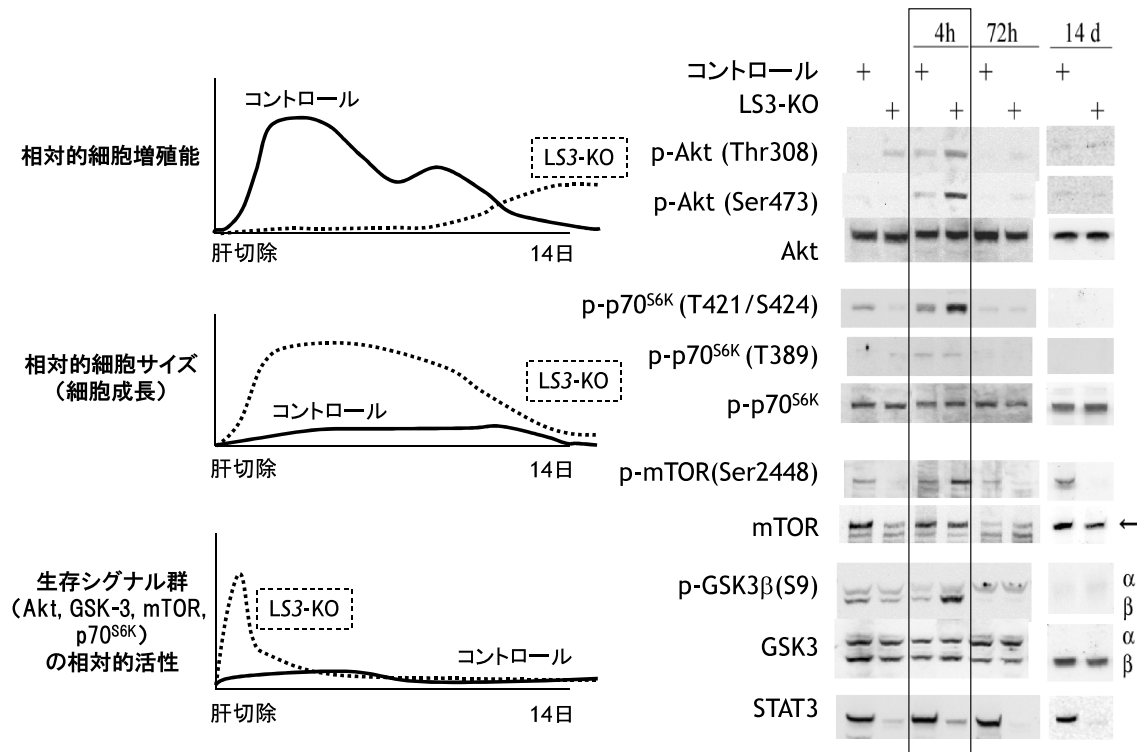


図4 STAT3欠損肝再生における生存シグナル群の動き
肝特異的STAT3欠損マウスの肝切除後肝再生では、細胞サイズの増大に伴い、直後から生存シグナル系が活性化されている²⁶⁾。図の左グラフは、細胞増殖、細胞成長、生存シグナル系の活性化について、それぞれの相対的強さの変化を経時的に表している。文献26を一部改変。

示した。これらの結果から、肝再生直後に細胞増殖能が十分でない場合には、細胞増殖が起こるまでの間一時的に肝機能を維持するためにAkt経路依存性に細胞サイズを増大させて対応していることが示唆された。

これを確かめる目的で、‘生存シグナル群’の上流に位置する3-phosphoinositide-dependent protein kinase 1 (PDK1)に対して、同様の手法で肝特異的PDK1欠損マウスを作製し、肝切除実験を行った²⁷⁾。2/3肝切除モデルでは、すべてのマウスが24時間以内に死亡した。1/3肝切除では、すべて生存したもののやはり肝の再生はほとんど認められなかった。興味深いことに、この時肝細胞の増殖は正常に起こっていたが、細胞サイズはむしろ低下し、アルブミンなどのタンパク質合成能も低下していた。さらに、肝特異的STAT3およびPDK1のダブル欠損マウスにおける1/3肝切除実験を追加したところ、肝の再生はPDK1欠損マウスと同程度に抑制されたが、それ以上ではなかった。細胞増殖も、STAT3欠損マウスの場合と同程度に抑制されていた。これらの実験結果は、肝再生におけるPDK1依存性の細胞成長の重要性を示している。つまり、マウスを用いた肝切除モデルでは通常Jak/STAT3を主体とした細胞増殖機構により肝再生は継続・維持されているが、何らかの原因でその機序が障害され、十分な細胞増殖が起こらない

場合には、PDK1以下の経路(生存シグナル)が活性化される。またPDK1欠損マウス肝切除時に、そのすぐ上流であるPI3-Kを恒常活性型変異体(myr-p110)で活性化すると、PDK1以下のシグナル(Aktなど)は活性化せず、STAT3は活性化した。肝細胞の増殖は、STAT3刺激により促進したが、にもかかわらず肝切除後の肝再生の改善は認められなかった(図5)²⁷⁾。PDK1(およびそれ以下のシグナル群)は、肝の再生において細胞増殖ではなく細胞成長(あるいは細胞サイズと機能の維持)において、より重要な役割を果たしていると考えられた。他方、Jak/STAT3経路は、通常の肝再生においては中心的な役割を果たしていると考えられたが、肝切除直後の再生には必須ではなく、この経路が障害されている場合、代償的にPDK1以下の経路が活性化し、肝再生を継続・維持していると考えられた(図6)。さらに、肝特異的PDK1ノックアウトマウスにおいて、PDK1のpif結合ドメインの変異体を用いて、S6キナーゼ(S6K)/serum and glucocorticoid induced kinase (SGK)上に存在する疎水性のHM(hydrophobic motif)-kinaseによるリン酸化部位とPDK1との結合を阻害することによりPDK1によるp70^{S6K}/SGKのリン酸化を阻害して、Aktのみのリン酸化を可能にしたところ、肝切除後肝再生は改善された²⁷⁾。この事実、肝切除後肝再生におけるPDK1を経

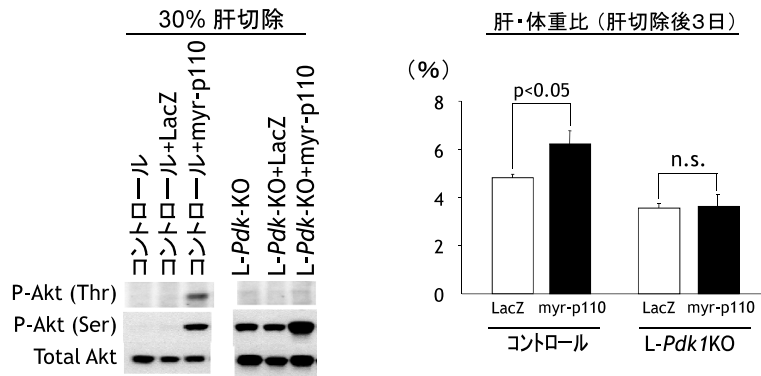


図5 肝特異的 PDK1 欠損マウスにおける肝再生

肝特異的 PDK1 欠損マウスにおける 1/3 肝切除モデルにおける肝再生。
LacZ: β ガラクツシダーゼを組み込んだコントロールアデノウイルス、
myr-p110: 恒常活性型変異体 PI3-K を組み込んだアデノウイルス (肝切除時にアデノウイルスベクターをそれぞれ 1×10^8 pfu/body にて静脈注射し、肝にタンパク質を発現させた。文献 27 を一部改変。

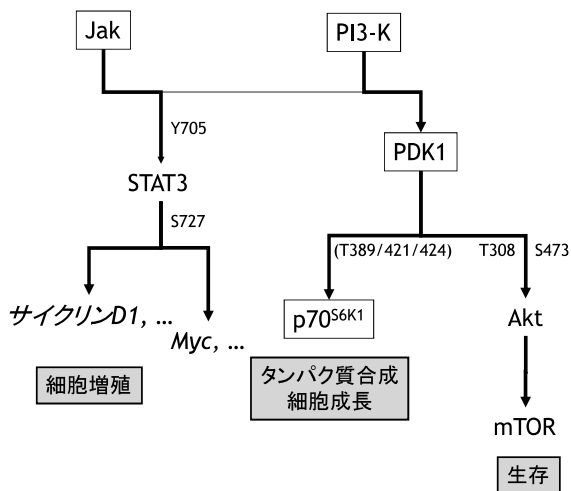


図6 肝再生における Jak/STAT3 および PI3-K/PDK1 主要シグナル経路の概略

通常の肝切除後肝再生では、STAT3 を中心とした細胞増殖性シグナルが重要と考えられるが、何らかの原因で細胞増殖が抑制された場合には、PDK1/p70^{S6K1} 経路が代償的に働き、肝再生を継続・維持すると考えられる。また、強い傷害肝からの肝再生では、Jak/STAT3 経路あるいは PDK1/Akt 経路による抗アポトーシス能が重要と考えられる。尾崎倫孝 (2008) 生化学, 80, 399 より引用。

由した Akt へのシグナル伝達の重要性を支持している。

こうした観察から、少なくともマウス肝の再生では、再生する元の肝の状態により、それぞれに適したシグナルが活性化し、最も適切かつ効率よい機序で肝再生が起こっていると考えられる。

4. Akt/STAT3による細胞傷害抑制機序: STAT3とAktの抗アポトーシス作用

肝再生時に Jak/STAT3 経路および PDK1/Akt 経路が活性化し、再生に重要な役割を示すことは先に述べたとおり

である。

最近になり、転写因子である STAT3 は、サイクリン D1 など細胞増殖に関わる遺伝子以外の様々な遺伝子の発現に関わっていることが知られるようになった (図 7)。我々は、これまでに肝において STAT3 が抗酸化遺伝子 (Ref-1, Mn-SOD)、抗アポトーシス遺伝子 (Bcl-2/xL, FLIP) をターゲットとし、肝を様々な傷害から保護していることを報告した²⁸⁾。Fas-L/Fas によって引き起こされるマウスの肝傷害モデルによる実験では、活性化 STAT3 強制発現により Fas-L (Jo2) による肝傷害は強力に抑制されたが、肝特異的 STAT3 欠損マウスでは重度の肝傷害が認められた²⁸⁾。さらに、このマウス肝に活性化 STAT3 を導入することにより、肝傷害は改善した。これらの観察は、STAT3 が細胞増殖に関与するだけではなく、強力な細胞保護作用を有していることを示している。肝細胞においては、STAT3 の強制発現により、Bcl-2/Bcl-xL/FLIP (FLICE inhibitor protein) が上方制御され、その結果 FLICE/カスパーゼ-3 の活性が抑制されていた。ところで、この Fas-L/Fas 刺激による肝細胞傷害には、その機序の一つとして活性酸素の関与が示唆されており、レドックス感受性のシグナル (特にカスパーゼ) の活性化が関与していることも知られている²⁹⁾。事実 NAC (N-アセチルシステイン) などの抗酸化剤は肝細胞傷害およびカスパーゼの活性を抑制する³⁰⁾。このように、STAT3 は抗アポトーシス関連分子をターゲットとするだけでなく、抗酸化に関連した Mn-SOD および Ref-1 もターゲットとし、これにより抗酸化効果を発揮した^{28,31)}。STAT3 の細胞傷害抑制 (あるいは再生促進) のメカニズムには、a) 抗アポトーシスタンパク質の誘導、b) 酸化ストレスの抑制、c) 細胞増殖促進などの機構が関与していると考えられる。

また、HGF など成長因子等により活性化される PI3-K/

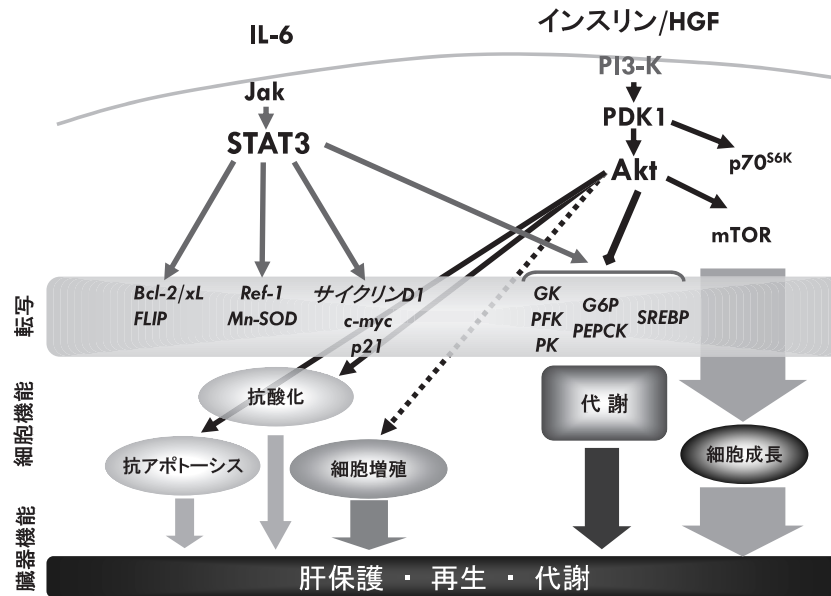


図7 STAT3とPDK1/Aktの機能と肝における役割

STAT3は細胞増殖関連遺伝子以外にも、抗アポトーシス、抗酸化、接着、代謝に関連する遺伝子の制御を行い、Aktは細胞増殖、抗アポトーシス、抗酸化、代謝、タンパク質合成、細胞成長を制御している。これらが合理的に制御されることで、肝の再生は開始、維持されていると考えられる。

Akt経路は生存シグナルとして広く知られており、細胞の生死をアポトーシス、増殖シグナル等の制御により維持している。PI3-K/Akt経路の中でも中心的な役割を果たしているAktは、アポトーシス誘導シグナルであるFKHR, Bcl-2-associated death protein (BAD), カスパーゼ-9, GSK-3 β , 細胞死受容体のFas-Lを抑制し、抗アポトーシスに関連するBcl-2ファミリーメンバーを誘導することで細胞生存を促進している^{32,33)}。

それだけでなくAktは細胞のレドックス制御にも関与することが明らかになっている。肝細胞内酸化ストレス産生の少なくとも一部は、Rac1分子により制御されている³⁴⁾。Aktは、HGF等によりその活性を高められることによってRac1をリン酸化（不活性化）し、酸化的ストレスおよびアポトーシスを抑制する効果を果たしている³⁴⁾。このようにAktは、細胞内の酸化的ストレスを抑制あるいは抗アポトーシスシグナルを上方制御することで、細胞の生存を維持する非常に重要な役割を担っている。

Akt/STAT3は、ともに細胞増殖・細胞成長の面から肝再生の主役を担う分子であるが、同時に細胞死の抑制（障害の進行の抑制）の面から速やかな再生に寄与している。

5. 生体イメージング法を用いた種々の病態における肝再生不全の機序の解析

我々は、肝の生体内での病態をより正確に把握する目的で、光を応用した分子機能の可視化による検討を行っている。アポトーシスを反映するカスパーゼ-3の活性を検

出するために、不活性化した環状のルシフェラーゼの間にカスパーゼ-3の基質配列（DEVD）を挟み込んだプローブを開発した³⁵⁾。このプローブは、カスパーゼ-3の基質部位が切断されるとルシフェラーゼが活性化型フォームにもどり活性化する。一方、レドックスに感受性のあるGFP変異体のreduction-oxidation-sensitive GFP (roGFP) プローブが開発されている³⁶⁾。これら2種類のプローブを小動物実験に応用する検討を並行して進めることで、同一個体における肝再生時の酸化的ストレスおよび肝傷害（アポトーシス）を動的かつ経時的に解析することが可能となる。これらの光プローブを利用して、加齢あるいは脂肪肝による肝への影響を生体レベルで解析した。

a) 加齢マウスの肝再生不全の機序

加齢による肝再生に関しては、特に臓器移植を含めた外科領域にて大きな問題となりつつある。加齢小動物を用いた肝切除後肝再生実験では、肝切除後の肝再生は障害されるという報告がなされており、これらの原因は、一般に反応性の細胞増殖能の低下によるものとされている³⁷⁾。

我々が行った20月齢以上の加齢マウスを用いた肝切除実験では、確かに肝切除後の肝再生は月齢が進むにつれて障害されていた³⁸⁾。しかしながら、細胞増殖能は少なくとも低下しておらず、MAPKあるいはSTAT3など細胞増殖性のシグナル活性はむしろ増強しているのが観察された。Aktを中心とした一連の生存シグナル群の活性化は障害されており³⁸⁾、肝切除直後の肝細胞のアポトーシスは加齢肝で著明に増加していた。肝再生不全は増殖抑制というより

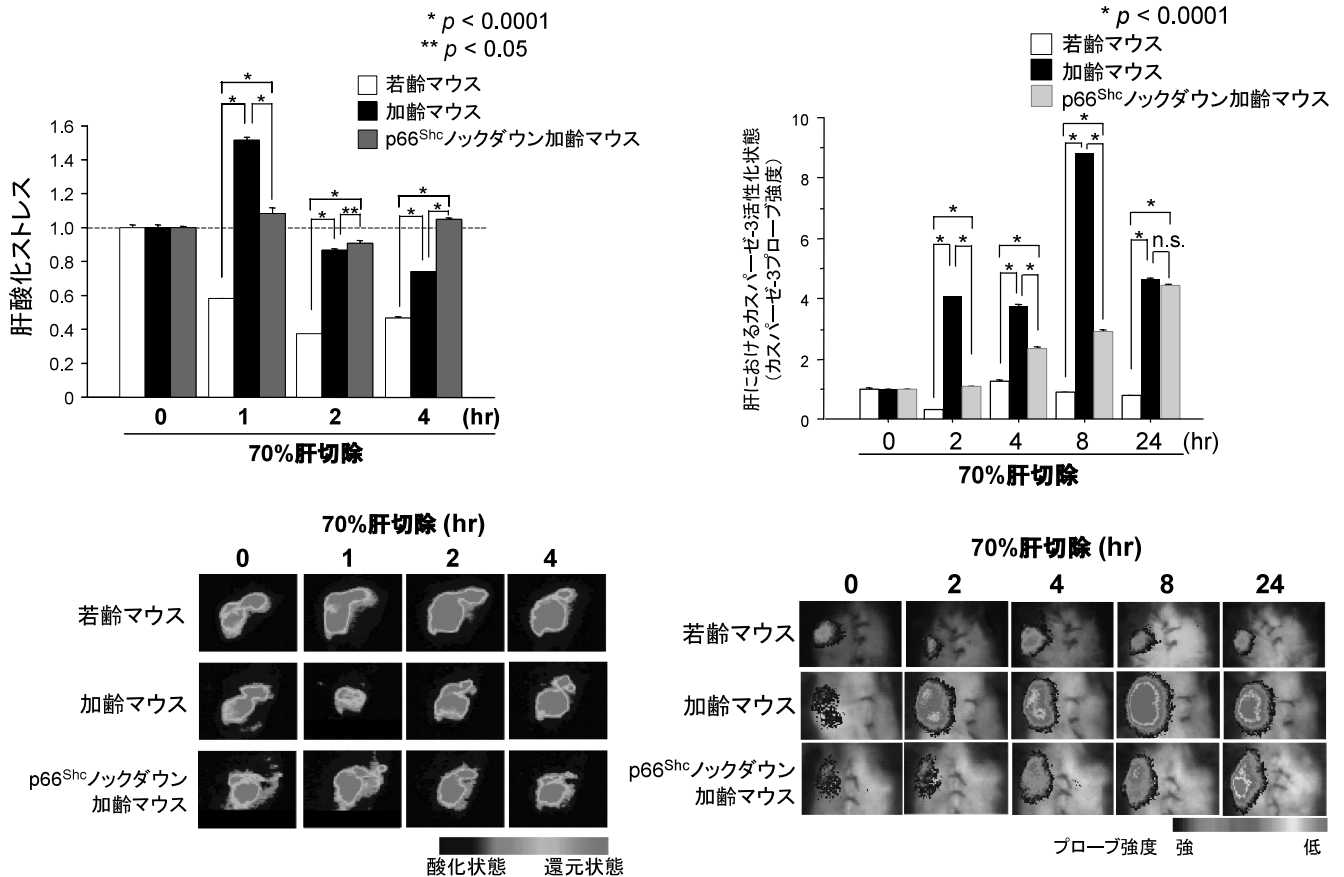


図8 光イメージングによる肝病態の解析

レドックス感受性の蛍光プロンプ (roGFP) およびカスパーゼ-3 活性化蛍光プロンプにより、マウス肝の酸化ストレスとアポトーシスを可視化した。加齢マウス肝では、肝切除直後に強い酸化ストレスを認め、それに引き続いてカスパーゼ-3 が活性化した。これらの反応は、p66^{Shc} をノックダウンすることで抑制された。文献 38 を一部改変。

も、むしろ Akt などの不応性等による肝細胞傷害の亢進によるものの可能性が強く示唆された。

SHC (src homology 2 domain-containing transforming protein C1) は哺乳類の Ras/MAP における EGF 受容体のアダプタータンパク質として同定されたが、特に p66^{Shc} は細胞内酸化ストレスに関与し、アポトーシスなどの誘導により細胞の老化・寿命に関与すると考えられている³⁸⁾。我々の検討においても、加齢マウスの肝切除後 p66^{Shc} のセリン残基のリン酸化は増強し、これが原因と考えられる細胞内酸化ストレスとアポトーシスが観測された。肝切除後、1 時間以内に肝の酸化ストレスが増強し、それに引き続いて肝切除後 8 時間から 24 時間にかけてアポトーシス、ネクロシス (壊死) が強く誘導されていた。これらは、肝の p66^{Shc} をノックダウンすることにより改善され (図 8)、肝再生も回復した³⁸⁾。

b) 脂肪肝マウスの肝再生不全の機序

糖尿病・脂肪肝は、現在全世界的にその数を増やしてきており、内科的に、また外科的にも大きな問題となっている。レプチン受容体欠損マウス (db/db マウス) では、過

食による体重増加、高血糖、脂肪肝が認められ、肝切除後の肝再生が障害される。その一つの要因として肝切除後の反応性肝細胞増殖の低下が観察されている。我々は、脂肪肝肝細胞において細胞周期進行に関与する Wee1, Myt-1 の発現の低下を認め、そのために Cdc2 のリン酸化が抑制され、細胞増殖が障害されることを報告した³⁾。光プロンプを用いた解析では、前述の加齢マウス同様、肝切除直後から強い酸化ストレスが認められ、それに引き続いてアポトーシス、ネクロシスによる肝傷害が誘導されていた (未発表データ)。このように、光プロンプを用いた生体レベルでの観察により、時間軸に沿った同一個体での状態評価によりダイナミックで正確な病態解析が可能となった。

6. おわりに

通常の肝再生においては、肝細胞の成長とそれに引き続く増殖反応が基本的な再生メカニズムであるが、脂肪肝あるいは加齢肝ではそれら増殖性の機序は保たれるものの、むしろ成長・生存機能の低下による細胞傷害が再生を障害していた。光プロンプによるイメージング解析により、加

齢肝・脂肪肝ではともに肝切除直後に強い酸化ストレスが発生し、肝傷害・再生不全を引き起こすことが確認された。増殖機能は保たれていたが、肝切除後初期の強い傷害により一時的に肝再生不全が引き起こされていると考えられた。

種々の状態における肝再生の詳細な制御機構はいまだ不明であるが、今後細胞増殖、細胞成長、細胞死の観点からより一層の研究が望まれる。

文 献

- 1) Taub, R. (2004) *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.*, **5**, 836–847.
- 2) Yokoyama, Y., Nagino, M., & Nimura, Y. (2007) *J. Hepatobiliary Pancreat. Surg.*, **14**, 159–166.
- 3) Murata, H., Yagi, T., Iwagaki, H., Ogino, T., Sadamori, H., Matsukawa, H., Umeda, Y., Haga, S., Takaka, N., & Ozaki, M. (2007) *J. Gastroenterol. Hepatol.*, **22**, 2173–2180.
- 4) Devi, S.S. & Mehendale, H.M. (2005) *Eur. J. Pharmacol.*, **523**, 127–136.
- 5) Schmucker, D.L. (2005) *Exp. Gerontol.*, **40**, 650–659.
- 6) Fausto, N. (2001) *Liver Transpl.*, **7**, 835–844.
- 7) White, P., Brestelli, J.E., Kaestner, K.H., & Greenbaum, L.E. (2005) *J. Biol. Chem.*, **280**, 3715–3722.
- 8) Diehl, A.M. & Rai, R.M. (1996) *FASEB J.*, **10**, 215–227.
- 9) Higgins, G.M. & Anderson, R.M. (1931) *Arch. Pathol.*, **12**, 186–202.
- 10) Taub, R. (1996) *FASEB J.*, **10**, 413–427.
- 11) Brenner, D.A. (1998) *J. Gastroenterol. Hepatol.*, **13**, S93–S95.
- 12) Baier, P.K., Baumgartner, U., Hempel, S., Wolff-Vorbeck, G., von Dobschuetz, E., & Hopt, U.T. (2005) *Eur. Surg. Res.*, **37**, 290–297.
- 13) Kiba, T. (2002) *Digestion*, **66**, 79–88.
- 14) Moro, L., Marra, E., Capuano, F., & Greco, M. (2004) *Endocrinology*, **145**, 5121–5128.
- 15) Kopplow, K., Waysms, K., Enzmann, H., & Mayer, D. (2005) *Int. J. Oncol.*, **27**, 1551–1558.
- 16) Tang, T.X., Hashimoto, T., Chao, L.Y., Itoh, K., & Manabe, T. (1997) *J. Surg. Res.*, **72**, 8–14.
- 17) Marti, U., Burwen, S.J., & Jones, A.L. (1989) *Hepatology*, **9**, 126–138.
- 18) Zimmers, T.A., McKillop, I.H., Pierce, R.H., Yoo, J.Y., & Koniaris, L.G. (2003) *Hepatology*, **38**, 326–334.
- 19) Freedman, A.R., Sharma, R.J., Nabel, G.J., Emerson, S.G., & Griffin, G.E. (1992) *Biochem. J.*, **287**, 645–649.
- 20) Pennisi, P.A., Kopchick, J.J., Thorgeirsson, S., LeRoith, D., & Yakar, S. (2004) *Endocrinology*, **145**, 4748–4755.
- 21) Darnell, J.E., Kerr, I.M., & Stark, G.R. (1994) *Science*, **264**, 1415–1421.
- 22) Blindenbacher, A., Wang, X., Langer, I., Savino, R., Terracciano, L., & Heim, M.H. (2003) *Hepatology*, **38**, 674–682.
- 23) Darnell, J.E. (1997) *Science*, **277**, 1630–1635.
- 24) Cressman, D.E., Diamond, R.H., & Taub, R. (1995) *Hepatology*, **21**, 1443–1449.
- 25) Cressman, D.E., Greenbaum, L.E., DeAngelis, R.A., Ciliberto, G., Furth, E.E., Poli, V., & Taub, R. (1996) *Science*, **274**, 1379–1383.
- 26) Haga, S., Ogawa, W., Inoue, H., Terui, K., Ogino, T., Igarashi, R., Takeda, K., Akira, S., Enosawa, S., Furukawa, H., Todo, S., & Ozaki, M. (2005) *J. Hepatol.*, **43**, 799–807.
- 27) Haga, S., Ozaki, M., Inoue, H., Okamoto, Y., Ogawa, W., Takeda, K., Akira, S., & Todo, S. (2009) *Hepatology*, **49**, 204–214.
- 28) Haga, S., Terui, K., Zhang, H.Q., Enosawa, S., Ogawa, W., Inoue, H., Okuyama, T., Takeda, K., Akira, S., Ogino, T., Irani, K., & Ozaki, M. (2003) *J. Clin. Invest.*, **112**, 989–998.
- 29) Jaeschke, H., Gores, G.J., Cederbaum, A.I., Hinson, J.A., Pesseyre, D., & Lemasters, J.J. (2002) *Toxicol. Sci.*, **65**, 166–176.
- 30) Wang, H., Xu, D.X., Lu, J.W., Zhao, L., Zhang, C., & Wei, W. (2007) *Acta Pharmacol. Sin.*, **28**, 1803–1809.
- 31) Terui, K., Enosawa, S., Haga, S., Zhang, H.Q., Kuroda, H., Kouchi, K., Matsunaga, T., Yoshida, H., Engelhardt, J.F., Irani, K., Ohnuma, N., & Ozaki, M. (2004) *J. Hepatol.*, **41**, 957–965.
- 32) Brunet, A., Bonni, A., Zigmond, M.J., Lin, M.Z., Juo, P., Hu, L.S., Anderson, M.J., Arden, K.C., Blenis, J., & Greenberg, M. E. (1999) *Cell*, **96**, 857–868.
- 33) Nair, V.D. & Olanow, C.W. (2008) *J. Biol. Chem.*, **283**, 15469–15478.
- 34) Ozaki, M., Haga, S., Zhang, H.Q., Irani, K., & Suzuki, S. (2003) *Cell Death Differ.*, **10**, 508–515.
- 35) Kanno, A., Yamanaka, Y., Hirano, H., Umezawa, Y., & Ozawa, T. (2007) *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **46**, 7595–7599.
- 36) Dooley, C.T., Dore, T.M., Hanson, G.T., Jackson, W.C., Remington, S.J., & Tsien, R.Y. (2004) *J. Biol. Chem.*, **279**, 22284–22293.
- 37) Krupczak-Hollis, K., Wang, X., Dennewitz, M.B., & Costa, R. H. (2003) *Hepatology*, **38**, 1552–1562.
- 38) Haga, S., Morita, N., Irani, K., Fujiyoshi, M., Ogino, T., Ozawa, T., & Ozaki, M. (2010) *Lab. Invest.*, **90**, 1718–1726.