

# AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

現代医療 (1999.12) 31巻12号:3086～3090.

【再生医学】  
肝臓及び肝細胞移植と肝再生

小野寺一彦, 葛西眞一

# 肝臓および肝細胞移植と肝再生

小野寺 一彦\*\*, 葛西 眞一\*

旭川医科大学 第二外科 (\*教授, \*\*講師)

## はじめに

種々の末期肝疾患に対して施行されている肝移植には、ドナーが脳死か生体か、用いるグラフトが全肝か部分肝か、ドナーあるいはレシピエントが小児か成人か、レシピエントの肝を一部残すか否かなど、さまざまな方法がある。

また近年、自己肝を残したまま分離された肝細胞を、肝不全時の肝機能補助や先天性肝酵素欠損症の治療を目的として移植する試みもなされている。

いずれの方法も、治療の成功は移植された肝臓や肝細胞機能量に大きく依存することになるが、グラフト容量が小さい時や、残した自己肝との間に競合が起こる場合には、移植肝や自己肝の再生という問題は大変重要な検討項目である。本稿では、肝の再生について、肝臓あるいは肝細胞移植という観点から述べる。

## 全肝移植

従来行われてきた体格の等しいドナーとレシピエント間での全肝移植では、肝再生がとくに問題になることはない。しかし全肝移植でも、レシピエントにとって明らかにグラフトが小さ

いケース (small-for-size) があり、この場合移植後2週間という早さでグラフトはレシピエントの標準肝容積まで再生する<sup>1)</sup>。一般的に臨床における肝再生はCTなどの画像解析によることが多いが、DNA合成や核分裂像を指標として検索すると、サイズの合ったグラフトを移植した後でも、小さいグラフトの時よりは低いものの有意な増加がみられる<sup>2)</sup>。これは移植肝が虚血・再灌流肝障害や拒絶を伴う肝であることに起因する<sup>3)</sup>。

## 部分肝移植

脳死ドナーからの部分肝移植では、サイズ合わせのために外側区または肝左葉(ときに右葉)だけを使用したり、分割肝にして同時に二人のレシピエントに移植することが行われる。また生体肝移植では、当初成人から小児への部分肝移植が行われていた。いずれの場合も体格の大きなレシピエントにとっては、グラフトが小さい場合が生じる。しかし、腫瘍などに対する肝切除術では、正常肝の70%まで切除しても、残存肝が十分再生して元のサイズになることはよく知られていた。そこで小さなグラフトを移植したところ、グラフトはレシピエントにとって

の標準サイズまで再生することがわかり、生体部分肝移植は、ほとんどが50%以下のサイズの肝移植になる成人をレシピエントとしたものと適応が拡大された。Kawasakiらは、グラフト容量/標準肝容量比32%以上の成人間生体部分肝移植13例について、術後肝不全もなく、移植後1ヵ月で急速に肝が再生することを報告し、標準肝容量の1/3のグラフトで十分安全に移植が可能であると結論している<sup>9)</sup>。また、レシピエントが肝硬変である方が肝硬変でない時よりグラフトの再生が早いことが示され、レシピエントの体液中の肝再生因子あるいは循環亢進状態の関与などを推測している<sup>9)</sup>。

肝移植後肝再生と肝切除後再生を、免疫抑制薬を使用しない同系ラットを用いて比較すると、DNA合成やmitotic index(核分裂率)、ornithine decarboxylaseを指標にした再生のピーク時期は、移植後では48時間、肝切除後では24時間である。肝容量で比較しても、全体として移植後肝再生の方が肝切除後のそれより遅れるが、これには移植における虚血肝障害の関与が考えられている<sup>9)</sup>。

一方、免疫抑制薬であるシクロスポリンやFK506を使用した場合には、肝切除後肝も同系ラット間での減量サイズグラフトも、DNA合成は増強し、そのピークも24時間に早まるという<sup>7,8)</sup>。

ヒトで標準より小さいサイズの肝の移植後の再生を、CTで計測した肝容量を指標にして、肝切除後のそれと比較したところ、有意差はないものの移植後の方が再生の度合いは大きいことが報告されている<sup>9)</sup>。

このように、肝移植後の肝再生は、拒絶とそれに対する免疫抑制薬の免疫抑制作用と、免疫抑制作用以外のhepatotrophic効果が関係してくるので複雑である。

#### 自己肝温存同所性部分生体肝移植

本法は、自己肝を一部切除したところへ部分

肝を移植する方法である。劇症肝炎に適用される際は、残した自己肝が回復してこない場合も想定して、救命に必要なグラフト容量が必要である。

しかし肝不全が迫っていない状況の先天性肝酵素欠損症を適応とする際は、自己肝は一つの酵素欠損を除いて他は正常なので、移植された肝がもし拒絶されても、直ちに生命に危険はない。したがって移植肝の容量もそれ自体で生命維持が可能な量まで必要としない。

さらに、生体部分肝移植の適応外になる、体格の大きなレシピエントも、本法の適応と考えられる。すなわち肝グラフトがレシピエントの標準肝容積の1/3に満たない場合に、病的自己肝を一部残しておいてそれに不足分を補わせようとするものである。

本法は1個体に二つの肝臓が存在し、門脈血を共有するため、どちらか一方の門脈血流が優勢になると、そちらの肝再生が優位となり他方は萎縮するという競合が起こる。またこの競合現象は、免疫抑制が不十分なための拒絶によることもある。劇症肝炎に本法を適用した後、自己肝が回復してきたうえでその門脈血流も優勢になれば、自己肝の再生が促進して移植肝が不要になり、患者は免疫抑制薬から解放されることもある。この際、人為的に移植肝への門脈枝を結紮<sup>10)</sup>あるいは塞栓するか、免疫抑制を弱めるという手段も自己肝の再生を助長する。一方、先天性肝酵素欠損症に本法を適用した際に自己肝の方に門脈血流の優勢化が起こると、移植肝は萎縮し目的を達しにくいことになり、自己肝への門脈枝を結紮するなどの操作が必要になりうる。

#### 肝細胞移植

肝細胞移植は、分離肝細胞を採取できるようになってから発展してきた研究分野である。Matasらは、先天的にビリルビン抱合酵素(uridine diphosphate glucuronyl transferase)

が欠損している Gunn ラットに、正常ラット肝細胞を門脈内に注入し、血清ビリルビン値が低下したことを報告した<sup>11)</sup>。また Mito らは、同系ラットの脾臓内へ肝細胞を移植し2年以上すると、脾組織の赤脾髄のほとんどが肝細胞に置き換わることを組織学的に観察した。さらに Makowka らは、D-ガラクトサミン誘発肝不全ラットの腹腔内へ肝細胞移植を行い、その生存率を改善した<sup>12,13)</sup>。

臨床応用としては、Fox らは Crigler-Najjar 症候群 I 型の患者に同種肝細胞門脈内移植を、Mito らは肝硬変患者に自己肝細胞脾内移植を、Strom らは劇症肝不全患者に保存同種肝細胞の脾動脈内注入を試みた。それぞれ血清ビリルビン値の低下、肝機能の改善、脳症の改善などをみているが、まだ評価が定まるには至っていない<sup>14-16)</sup>。

一方、最近では肝細胞をターゲットとした遺伝子治療への応用も報告されている。自己の分離肝細胞へ欠損している遺伝子を導入し、体内へ移植するものである。Chowdhury らは、先天性の LDL 受容体欠損により高脂血症を呈するワタナベラビットに、LDL 受容体遺伝子を導入した肝細胞を脾内移植し、血清コレステロールレベルの低下を示し、Grossman らは、本法を

家族性高コレステロール血症の患者に応用し、血中 LDL 値の低下を報告した<sup>17,18)</sup>。

以上の適応の中で、急性肝不全への肝細胞移植は、自己肝温存肝移植と同様に、生命維持に必要な肝機能は移植直後に生着した肝細胞と自己肝の総和にあると考えられる。しかし、前述のとおり移植した肝細胞が自然に増殖する現象があることから(図1)、この増殖が早まれば、移植後早期の生着肝細胞数に依存するよりもはるかに高い機能を、慢性肝不全や先天性肝酵素欠損症などの、急を要さない疾患において期待できる。

脾内肝細胞の増殖のメカニズムについて、江端らは、門脈下大静脈吻合をすると宿主肝が萎縮し脾内肝細胞が著明に肥大、増殖すること、一方門脈下大静脈交叉吻合では、宿主肝の萎縮も脾内肝細胞の増殖も起こらないこと<sup>19)</sup>、さらに草野らは、移植肝細胞は宿主肝切除の度合いに応じた強さの肝再生刺激を同調して受けることなどを明らかにした<sup>20)</sup>。これらの事実から、異所性移植肝細胞も肝再生因子・抑制因子の制御を受けることが推測された。次に、宿主の肝再生を抑制する肝毒物質、2-acetylaminofluorene (2-AAF) を投与した後に、宿主肝の部分肝切除と同時に脾内肝細胞移植を行うと、宿主肝の再

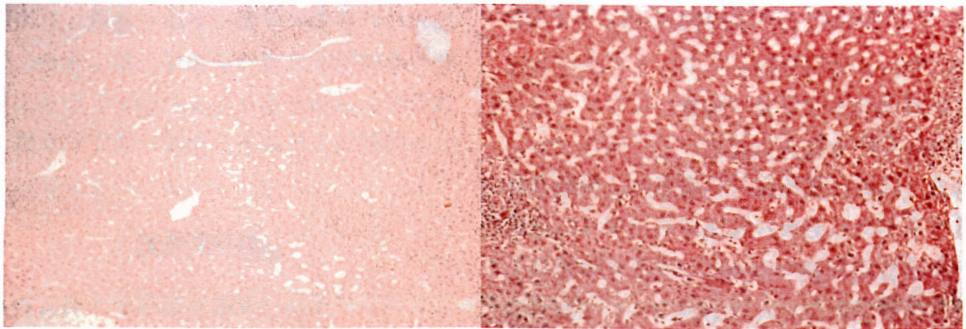


図 1. 胎児肝細胞脾内移植後 17 ヶ月の脾組織像

H & E 染色。(左 ×100, 右 ×200)

生が遅延している間、脾内の肝細胞は著明に増殖することが判明した<sup>21)</sup>。この増殖操作を、ビタミンC生合成酵素欠損ラットモデルに応用したところ、まったく生存率を改善できなかった通常の肝細胞移植の成績を著明に改善させることができた<sup>22)</sup>。

また、脾内肝細胞移植と同時に宿主肝切除を行い、その後4回にわたりCCl<sub>4</sub>をレシピエントマウスに筋注するという、肝障害後の肝再生を移植肝細胞に促した実験モデルでも、移植肝細胞の増殖が観察された<sup>23)</sup>。

ほかにも、前述の2-AAFの代わりに肝細胞周期をブロックするpyrrolizidine alkaloid (Retrorsine)をラットに投与して、4週後に2/3肝切除を加えDPP IV<sup>+</sup>の肝細胞をDPP IV<sup>-</sup>のmutantラットの門脈内へ移植して識別してみると、2ヵ月でほぼ全肝を移植肝細胞が占めるという報告もある<sup>24)</sup>。

さらに、非分泌型ウロキナーゼを肝細胞内で産生することで、内因性に慢性の肝障害を引き起こすトランスジェニックマウス(Alb-uPA)をレシピエントとして用いると、持続的な肝再生刺激が続くために、幼若マウスの脾内へ移植した肝細胞は移植後4~5週後には全肝の80%までを占めるに至る<sup>25)</sup>。またトランスジェニックマウスを用いずに、レシピエントにこのuPA遺伝子を導入することでも同様の現象をある程度再現できる<sup>26)</sup>。

臨床的には、肝毒物質の投与や肝を障害する遺伝子操作は採用できないと考え、肝再生因子を外來投与する試みも行われている。肝再生時の血清、EGF(epidermal growth factor)、HGF(hepatocyte growth factor)、HSS(hepatic stimulatory substance)などを繰り返し静注すると、宿主肝に操作を加えなくともその量に応じて肝再生が起こることが示されたが、効果の持続などさらに詳細な検討が必要である<sup>27~29)</sup>。

## おわりに

以上、肝再生との関係に焦点をあてつつ、全肝、部分肝、補助的部分肝移植と肝細胞移植について述べた。肝移植では、相対的に小さな肝グラフトを用いても移植後生命維持ができることが前提であり、その結果として肝再生が認められる。現在のところ、肝再生を促進する手段を講じた上で、肝容量の安全限界以下のグラフトを用いるという臨床の試みはない。

一方肝細胞移植では、急性肝不全を対象とした場合は、移植時の移植肝細胞の機能が生命維持に寄与するものでなくてはならない。しかし慢性肝不全や先天性肝酵素欠損症では、移植直後に十分な機能を発揮するに越したことはないが、移植時の生命維持を担うものではない。いずれにしても、可及的多数の肝細胞を脾内や門脈内に移植して、高い肝機能を期待したいが、門脈圧亢進症や肺塞栓といった合併症もあるので至適移植細胞数はかなり少ない。したがって、生着した肝細胞をいかに早く増殖させ、目的とする肝機能を代償する容量にできるかが、肝細胞移植が意義を持ちその臨床応用を拓げる鍵となろう。

肝再生の開始から終結までの分子生物学的機序の多くはラットやマウスの70%肝切除モデルを基にした知見であるが、今後ヒトを中心として、サイトカインのみならず細胞外マトリックスや肝臓の幹細胞を含めた、移植肝再生のメカニズムの解明が進めば、新たな肝再生促進法が開発される可能性があり、今後の研究成果が期待される場所である。

## 文 献

- 1) Van Thiel DH *et al* : Rapid growth of an intact human liver transplanted into a recipient larger than the donor. *Gastroenterology* 93 : 1414, 1987.
- 2) Francavilla A *et al* : Small-for-size liver transplanted into larger recipient : A model

- of hepatic regeneration. *Hepatology* **19** : 210, 1994.
- 3) Godoy J *et al* : Hepatic regeneration in the isolated perfused rat liver followed by liver transplantation. *Hepatology* **27** : 697, 1998.
  - 4) Kawasaki S *et al* : Living related liver transplantation in adults. *Ann Surg* **227** : 269, 1998.
  - 5) 池上俊彦ほか：肝再生をめぐる諸問題—XI. 生体肝移植と肝再生—。外科 **59** : 49, 1997.
  - 6) Bolitho G *et al* : Liver regeneration after hepatic ischemia and reduced liver autotransplantation in the rat. *Hepatology* **17** : 273, 1993.
  - 7) Francavilla A *et al* : Studies on mechanisms of augmentation of liver regeneration by cyclosporine and FK 506. *Hepatology* **14** : 140, 1991.
  - 8) Kikuchi N *et al* : Effect of cyclosporine on liver regeneration after orthotopic reduced-size hepatic transplantation in the rat. *Dig Dis Sci* **38** : 1492, 1993.
  - 9) Lee S *et al* : Regeneration of graft liver in adult-to-adult living donor liver transplantation using a left lobe graft. *J Korean Med Sci* **13** : 350, 1998.
  - 10) Kaibori M *et al* : Selective portal blood flow diversion in auxiliary partial orthotopic liver transplantation to induce regeneration of the graft. *Transplantation* **66** : 935, 1998.
  - 11) Matas AJ *et al* : Hepatocellular transplantation for metabolic deficiencies: decrease of plasma bilirubin in Gunn rats. *Science* **192** : 892, 1976.
  - 12) Mito M *et al* : Morphology and function of isolated hepatocytes transplanted into rat spleen. *Transplantation* **28** : 499, 1979.
  - 13) Makowka L *et al* : Reversal of toxic and anoxic induced hepatic failure by syngeneic, allogeneic, and xenogeneic hepatocyte transplantation. *Surgery* **88** : 2243, 1980.
  - 14) Fox IJ *et al* : Treatment of the Crigler-Najjar syndrome type I with hepatocyte transplantation. *N Engl J Med* **338** : 1422, 1998.
  - 15) Mito M *et al* : Hepatocyte transplantation in man. *Cell Transplantation* **2** : 65, 1993.
  - 16) Strom SC *et al* : Hepatocyte transplantation as a bridge to orthotopic liver transplantation in terminal liver failure. *Transplantation* **63** : 559, 1997.
  - 17) Chowdhury JR *et al* : Long-term improvement of hypercholesterolemia after *ex vivo* gene therapy in LDLR-deficient rabbits. *Science* **254** : 1802, 1991.
  - 18) Grossman M *et al* : Successful *ex vivo* gene therapy directed to liver in a patient with familial hypercholesterolemia. *Nature Genet* **6** : 335, 1994.
  - 19) 江端英隆ほか：脾内移植肝細胞成長、増殖からみた門脈性因子の意義について—宿主門脈下大静脈、端側および交叉吻合の影響—。肝臓 **22** : 1493, 1981.
  - 20) 草野満夫ほか：脾内移植肝細胞の細胞動態と肝再生因子の影響。肝臓 **30** : 345, 1989.
  - 21) Finkelstein SD *et al* : An experimental method for rapid growth of liver in spleen. *Am J Pathol* **110** : 119, 1983.
  - 22) 小野寺一彦ほか：先天性肝アスコルビン酸合成酵素欠損ラットに対する肝細胞移植。日外会誌 **96** : 301, 1995.
  - 23) Gupta S *et al* : Transplanted hepatocytes proliferate differently after CCl<sub>4</sub> treatment and hepatocyte growth factor infusion. *Am J Physiol* **276** : G629, 1999.
  - 24) Laconi E *et al* : Long-term, near-total liver replacement by transplantation of isolated hepatocytes in rats treated with retrorsine. *Am J Pathol* **153** : 319, 1998.
  - 25) Rhim JA *et al* : Replacement of diseased mouse liver by hepatic cell transplantation. *Science* **263** : 1149, 1994.
  - 26) Peeters V *et al* : Expansion of donor hepatocytes after recombinant adenovirus-induced liver regeneration in mice. *Hepatology* **25** : 884, 1997.
  - 27) 小野寺一彦ほか：肝再生因子投与による脾内移植肝細胞の生着と増殖の促進。今日の移植 **4** : 69, 1991.
  - 28) Kato K *et al* : Effect of hepatocyte growth factor on the proliferation on intrasplenically transplanted hepatocytes in rats. *Biochem Biophys Res Com* **222** : 101, 1996.
  - 29) Jiang B *et al* : Enhancement of proliferation of intrasplenically transplanted hepatocytes in cirrhotic rats by hepatic stimulatory substance. *Transplantation* **63** : 131, 1997.