

骨髓細胞由来の肝細胞について

三 村 孝 俊 藤 井 宏 彦 江 藤 晶 守 且 孝

近年、骨髓細胞あるいは造血幹細胞が肝幹細胞と考えられるオーバルセルや肝細胞へ分化転換する能力について多くの研究報告が行われている。ここでは骨髓細胞由来肝細胞に関する研究方法、肝組織内での骨髓細胞由来の肝細胞の証明と生体における役割についての最近の知見について述べた。

キーワード：骨髓造血幹細胞，オーバルセル，肝細胞，骨髓移植，表面マーカー

はじめに

近年、ES細胞や各臓器に認められる前駆細胞に関する研究が盛んになり、その細胞を利用した障害組織への臨床応用も試みられている。骨髓細胞あるいは造血幹細胞は血球以外の間葉系細胞、肝の幹細胞と考えられるオーバルセル、肝細胞、胆管上皮細胞、骨格筋細胞、星状神経膠細胞、神経細胞などいろいろな細胞へ分化する能力を有していることが報告されてきた。

現在、肝不全や肝の代謝異常などの肝疾患には肝移植が行われている。骨髓細胞が肝細胞に分化・再生に関与し、障害肝の機能を修復できれば、障害肝の治療において、骨髓細胞はES細胞に比べて倫理的問題も少なく、また肝移植におけるドナー肝の不足や肝細胞移植に於ける技術的問題にも対応できるものと思われる。ここでは特に骨髓細胞由来の肝細胞に関する最近の知見について述べる。

1. 骨髓細胞由来の肝細胞の研究手法

骨髓細胞が肝臓へ到達し、肝前駆細胞・肝細胞に転換し、肝障害を引き起こすような刺激に反応して再生するという問題についての研究法には骨髓移植ならびに肝移植による方法がとられている。骨髓移植では骨髓細胞のドナーとしてオスのマウス・ラット、あるいは細胞内にレシピエントの細胞と区別できるマーカーを持った実験動物が使用され、レシピエントとしてメスあるいはドナーの有するマーカーを持たない、コンジェニックの実験動物が使用され

る。レシピエントの骨髓に致死量の放射線照射を行った後、ドナーの骨髓細胞を静脈内投与し、一定期間の後この骨髓細胞が生着し、骨髓キメラが成立した時点で、レシピエントの肝再生を促進するような処置を施した後、肝組織を採取し、ドナー由来の肝前駆細胞・肝細胞の有無を調べる。ドナー由来の細胞を識別するマーカーとしてはY染色体の *sry* 遺伝子や成熟肝細胞間の毛細胆管部の膜に発現される酵素DPPIV抗原 (dipeptidyl peptidase IV/CD25)^{1), 2)}, EGFP (緑色蛍光蛋白)²⁾, β ガラクトシダーゼ³⁾ などが使用されている。アルブミンをマーカーとする場合はレシピエントに無アルブミン動物が使用される⁵⁾。そのほか骨髓細胞を開腹により門脈を介して肝に直接注入する方法もとられている。

もう1つの研究方法として肝臓移植による方法がある。通常オスの実験動物にメスの肝臓を移植し、この移植肝内に見られるオスの骨髓細胞由来の肝前駆細胞・肝細胞を調べる方法である。

骨髓移植に用いられる細胞は、採取されたままの全骨髓細胞、あるいは種々のマーカーにより分離された分画が使用され、表1に示すような肝細胞に分化転換する可能性を持った造血幹細胞が報告されている⁶⁾。

骨髓細胞由来肝細胞と考えられる細胞が肝の前駆細胞であるオーバルセルあるいは成熟した肝細胞であることを同定する方法としては、細胞の形態学的特徴、その細胞に特徴的なマーカー、あるいはその遺伝子の存在を調べる方法がある。分化段階にある肝細胞に発現されるのは α FP, GATA4, HNF4, HNF3 β , HNF1 α , C/EBP α , 成熟肝細胞のマー

表1 肝細胞に分化可能な骨髄細胞(造血幹細胞)の分画とその細胞表面抗原

齧歯動物

- * CD34⁺ lin⁻ (Theise)
- * Sca-1⁺ Thy-1⁺ CD34⁺ lin⁻ CD45⁺ (Lagasse)
- * β_2 micro⁻ Thy-1⁺ Thy-1⁺ Alb⁺ AFP⁺ CK8⁺ CK18⁺ CK19⁺ C/EBP α ⁺ CYP3A2⁺ HNF4⁺ CD34⁻ CD38⁻ CD117⁻ (Avital)
- * CD34⁺ Thy-1⁺ CD117⁺ AFP⁺ c-met⁺ (Oh and Miyazaki)
- * Sca-1⁺ Thy-1⁺ (Okumota)
- * CXCR-4⁺ AFP⁺ Sca-1⁺ c-met⁺ CK19⁺ (Ratajczak)

ヒト

- * CD34⁺/CD45⁺ CD38lin⁻ ClrRp⁺ (Danet)
- * CD34⁺ CD38⁻ CD7⁻ (Wang and Ge)
- * β_2 micro⁻ Thy-1⁺ C/EBP⁺ Alb⁺ (Avital)
- * CD34⁺ CD45⁺ (Fiegel)
- * CD34⁺ CD133⁺ AFP⁺ CXCR-4⁺ (Ratajczak)

文献6) (Laurson J, Selden C, Hodgson HJF) より抜粋引用

カーにはCK18, albumin, fibrinogen, transferrin などがある⁷⁾。

2. 骨髄細胞由来の肝細胞の証明

肝の再生に関わる細胞には成熟肝細胞並びに肝細胞の前駆細胞と考えられるオーバルセルがある。Petersen ら⁸⁾ はラットのオスの骨髄移植を受けたメスラットにCCl₄を投与後、障害肝の細胞を採取し分画し、PCRによりドナー由来細胞の存在を示す *sry* 遺伝子 mRNA の発現を調べた。9日目障害肝から得られたThy-1⁺オーバルセルの分画は *sry* 遺伝子 mRNA の発現陽性、肝細胞分画では陰性であった。しかし13日目になると肝細胞分画でも陽性となり、ドナー由来の骨髄細胞から肝細胞への分化が示唆された。確認のため凍結切片で検討したところドナー由来の細胞であることを示す *sry* 遺伝子が9日目にはThy-1⁺オーバルセル0.1%に、13日目には肝細胞0.14%に認められた。同様にドナー細胞の標識にDPPIV陽性ラットを使用した実験でもオーバルセルや肝細胞にドナー由来の細胞がみられ(0.16%), 成熟肝細胞のマーカー(H4, C-CAM)を有する細胞にもドナー由来のDPPIV細胞が認められた。

Lagasse ら³⁾ は骨髄細胞の中で、造血幹細胞(HSC hematopoietic stem cells)が肝細胞に分化転換する

かを調べる目的で、FAH (fumaryl acetoacetate hydrolase) を有し, *lacZ* 遺伝子を導入 (β ガラクトシダーゼ産生) したオスのマウスの骨髄細胞をマーカー c-kit^{high} Thy^{low} Lin⁻ Sca⁺ で分画し, KTLS と呼ばれる高度に純化したHSCを作製した。このKTLSをFAH(fumaryl acetoacetate hydrolase)欠損症のマウス (fatal hereditary tyrosinemia type I) に移植し, 肝組織を調べたところ, ドナー由来を示すマーカーFAH, β ガラクトシダーゼ, Y染色体関連遺伝子, 核内のY染色体いずれも陽性の肝細胞が認められた。さらに肝に認められた再生結節の細胞の培養によりドナー由来のマーカー, 肝細胞のマーカー (DPPIV, albumin) がともに検出される細胞を認め, 造血幹細胞が肝細胞に分化転換することを示した。

ヒトでは慢性骨髄性白血病や肝硬変などの肝疾患の治療として骨髄移植や肝移植が行われている。Theise⁴⁾ らは男性ドナーから骨髄移植を受けた女性患者の肝組織ならびに, 女性ドナーから肝移植を受けた男性患者の肝組織について免疫染色により検討したところ, 肝組織中にY染色体陽性の骨髄細胞由来と考えられる肝細胞が認められたと報告している。

骨髄細胞から肝細胞が発生する機序について, Lagasse らのグループ⁸⁾ はさらに研究を重ねた結果, この現象はHSCが肝細胞へ転換・分化したもので

はなく、肝細胞との fusion によるものであることを示した。HSC が他種の細胞と fusion を起こし、この細胞が両細胞のマーカーを獲得するため、分化転換した細胞だと誤って判定されることによると述べている。

以上のような fusion 説に対して否定的な結果も報告されている。Jang ら⁷⁾ は対向流遠心分離法で骨髓細胞から小形の Fr25 分画を採取した後、血球細胞系譜マーカー陰性細胞 (lin⁻ / lineage negative cell) の造血幹細胞を選別し、PKH26 色素で標識したうえでレシピエントの骨髓に致死量の放射線照射を行った後マウスに移植し、48 時間後に再び取り出した。このような処置によって肝細胞への分化の可塑性を高めた造血幹細胞 (Fr25lin⁻ PKH⁺ 2 - d homed HSC) を培養し検討した。0.4 μ m の小孔を有する膜で仕切られた培養器の一方の区画に検体の HSC を、もう一方の区画に正常組織あるいは CCl₄ 投与や部分肝切除により障害された肝組織を入れ同時に培養した。障害肝と同時培養された HSC には 7 時間後には上皮細胞のマーカーである CK18 が出現、48 時間後には CK18 陽性細胞は 2.6% に増加した。HSC のみの培養では培養期間中、造血幹細胞のマーカーである CD45 陽性率に変化なく、陽性細胞数は 71% を占めていた。これに対し、障害肝との同時培養ではアルブミン陽性細胞が出現し、48 時間後には 3.0% に達し、逆に CD45 陽性細胞数は 10~15% に減少した。培養後 8 時間には α FP が発現したがその後消失し、成熟肝細胞のマーカーが発現するようになった。さらに 48 時間では分化肝細胞のマーカーである tryptophan-2, 3, -dioxygenase (TDO), tyrosine aminotransferase (TAT), Cyp2b9 (cytochrome P450) などの蛋白やその mRNA が認められた。また胆管細胞のマーカーである CK19 も見られるようになった。しかしこのような分化した肝細胞のマーカーの発現は正常肝組織片との同時培養では見られず、骨髓細胞から肝細胞への分化が障害肝から分泌される液性因子によることが示された。この実験系では HSC と肝細胞が融合する可能性はない。正常の肝細胞の 50% は 2 核かあるいは 4 倍体であるが、HSC 培養細胞では分化した細胞の 30% は 4 倍体の細胞で、遺伝子系はドナー由来を示し、アルブミン陽性のものと陰性のものがみられた。

これに対して骨髓細胞あるいは造血幹細胞の体細胞への転換は、骨髓細胞のなかに一定の組織に分化

する幹細胞が混在しており、骨髓細胞に由来すると考えられる臓器特有の組織幹細胞や成熟細胞はこの細胞に由来したものであるとの報告がなされた。

Avital ら¹⁰⁾ は新生児~成人のラットや胆管結紮ラット、急性肝炎など障害肝から採取した細胞の中には大きな核を有し、オルガネラの少ない芽球様小細胞が見られ、この細胞は他の有核細胞と異なり β_2 ミクログロブリン (β_2 m) 陰性で、造血幹細胞のマーカー Thy- 1 は 99% 陽性であることを見出した。これらの細胞は新生児ラットや障害肝に多く見られ、albumin や α FP, CK8, CK18 などの肝特異的マーカー陽性であり、肝細胞の前駆細胞と考えられた。そこで骨髓細胞について β_2 m⁻ /Thy- 1⁺ 細胞を分画して調べたところ同様に albumin 陽性で、肝細胞の前駆細胞と考えられる細胞を認め骨髓由来肝幹細胞 BDHSC bone marrow derived hepatic stem cell と命名した。免疫染色では albumin, α FP, CK8, CK18, CK19, C/EBP α が陽性、mRNA レベルでは albumin, C/EBP α (albumin 転写因子), p450 (Cyp 3 A 2), HNF- 4 陽性であった。この BDHSC を小孔のある膜で障害肝から隔離し、同時培養したところ、正常肝細胞との同時培養に比較し、尿素の合成が促進され、免疫組織染色で肝細胞特異マーカーの albumin, CAM5.2 (上皮細胞のマーカー) が見られ、RT-PCR で albumin や転写因子の C/EBP α が認められた。7 日後にいくつかの細胞は集塊を作り、形態学的にも肝細胞に類似してきた。

最近、Kucia ら¹¹⁾ も骨髓細胞に由来すると考えられる臓器特有の組織幹細胞や成熟細胞は TCSC tissue committed stem cell に由来したものであると報告している。彼らの分画した TCSC 細胞は pan-haematopoietic marker CD45 を有しないことにより、HSC から区別できるという。この TCSC 細胞は循環血中を循環しているが、HSC と同様、ケモカイン stromal-cell-derived-factor-1 (SDF-1) のレセプターである CXCR を有しており、SDF-1 の濃度勾配によってその部位に集積する。骨髓のストローマ細胞は SDF-1 を分泌するため、CXCR を有する TCSC が骨髓に集積し、骨髓はこの細胞の隠れ家となっている。また各臓器や組織が損傷を受けると損傷部の細胞に SDF-1 が発現し、循環中の TCSC 細胞がそこへ集積し、再生などの組織修復にかかわるという。なお TCSC 細胞の中にはその前駆細胞にあ

たる未熟な胎生期多能性幹細胞 (PSC embryonic/pluripotent stem cell) の存在が示唆された。

これに反し、骨髄細胞から肝細胞への転換・分化を認めなかったとする報告もある。

Cantz ら²⁾ は EGFP 遺伝子を導入した C57Bl/6 マウスから $Scal^{+}/lin^{-}$ 骨髄細胞ならびに Sp hematopoietic cell を採取し骨髄移植を行ったところ、レシピエントマウスの骨髄にはドナー由来の EGFP 陽性細胞が76%を占めた。このマウスに CCl_4 投与により肝障害を起こし、他の群では CCl_4 投与時に rhG-CSF を併用した。この結果、末梢血のドナー由来の細胞の割合は rhG-CSF を併用しなかった群では0.03%、これに対し併用した群では0.25%と約10倍の増加がみられ、rhG-CSF の併用により骨髄細胞の末梢血への動員効果がみられた。この両群の肝組織に EGFP 陽性細胞が見られたが、成熟肝細胞の膜に発現する DPPIV 抗原の両者を有する細胞、つまりドナー骨髄由来の肝細胞は認めなかった。同様に EGFP 陽性骨髄細胞を脾臓内に注入して同様の実験を行っているが、障害肝の中にドナー骨髄由来の肝細胞を認めなかった。しかし、ヒトの $CD34^{+}$ 造血幹細胞をマウスに移植した実験ではドナー由来のヒト肝細胞の出現を見ている。

肝切除や肝硬変における肝不全時には肝再生が起こる。骨髄細胞がこの再生に関与するにはまず末梢血へ移行する必要がある。Campelli ら¹²⁾ はヒトの肝切除や肝硬変による肝不全患者の手術後に骨髄細胞が末梢血へ移行するかどうかを骨髄の幹細胞のマーカーである $CD34$ を有する細胞の末梢血中の絶対数ならびに割合を調べた。Cantz ら²⁾ の動物実験の結果と異なり、正常の対象者との間に有意差がなく、肝再生が必要な場合でも肝外の幹細胞の関与は少ないか、限定的のものであろうと述べている。

骨髄幹細胞が肝へ移行するかについて Menthenar¹⁾ も否定的な結果を報告している。DPPIV 陰性メスラットに DPPIV 陽性のオスラットの骨髄細胞を移植して検討した。*sry* 遺伝子をマーカーとしてレシピエントの骨髄を調べると移植1月後には約80%の骨髄細胞がドナータイプのオスラットの骨髄細胞で置換されており、多数のドナー由来の DPPIV 陽性細胞が肝門脈域にクラスターとして観察された。D ガラクトースアミン、レトロシン、2-アセチルアミノフルオレンなどの肝傷害作用のある薬剤の投与ならびに部分肝切除を加え、オーバルセルの活性化

と増殖を誘導する処置を行ったところ、門脈域の DPPIV 陽性細胞は減少し、クラスターの形成はなくなり単一の細胞として見られるようになった。この細胞の中で、オーバルセルのマーカーである CK-19 を共に発現している細胞つまりドナー由来のオーバルセルと考えられる細胞は極めて僅かで、骨髄移植だけの実験群でも、その後に肝傷害性薬剤を加えた群でも、肝内に認められた全 DPPIV 陽性細胞の1%未満であった。また白血球のマーカーである $CD45$ は陽性で、オーバルセルに特徴的な $CD90$ は陰性であった。一方、活性化し、増殖したオーバルセルはグループを形成し、オーバルセルに特徴的な CK-19 陽性、 $CD45$ 陰性で、分枝構造を示したが、ドナー細胞由来を示す DPPIV は見られなかった。

肝傷害性薬剤ならびに肝切除に際して、オーバルセルと同様に、塩基性の小型肝細胞がクラスターを作って出現する。この細胞は肝幹細胞あるいは肝細胞への移行期の細胞と考えられているが、この細胞にも DPPIV 陽性細胞は認められず、クラスターの境界部に散見された。以上のことからオーバルセルは肝内の細胞から発生し、骨髄細胞由来のものはあってもきわめて僅かであると結論している。

3. 骨髄由来の肝細胞の機能

骨髄由来肝細胞が実際に実験動物の肝不全状態を改善し、肝不全死を救命できるのか。

FAH欠損症のマウス (fatal hereditary tyrosinemia type I) は NTBC (2-(2-nitro-4-trifluoromethylbenzyl)-1,3-cyclohexanedione) を投与しないと進行性の肝不全と尿細管障害により死亡する。Lagasse ら³⁾ はこのレシピエント (マウス) の骨髄に致死量の放射線照射を行った後、FAH 正常、 β ガラクトシダーゼ陽性ドナーマウスの骨髄細胞を分画することなくレシピエントに移植し、3週間後に NTBC を中止した。その結果、レシピエントの肝組織の約30-50%が β ガラクトシダーゼ陽性でドナー由来であり、7ヶ月目では9例中4例が生存、健康状態良好、生化学的検査による肝機能障害も軽度であった。組織学的にも FAH 酵素陽性、大型でドナー由来の、正常な肝細胞で構成された結節が認められ、この部では正常な小葉構造を呈していた。

Yannaki ら¹³⁾ は CCl_4 投与による急性、慢性の肝障害マウスを作製し、G-CSF 顆粒球コロニー刺激

因子による肝障害の改善、肝障害による死亡率の減少を見出した。G-CSF は骨髄細胞の増殖、成熟、分化を促進し、末梢血を経て末梢臓器へ骨髄細胞を動員させる。したがって G-CSF による肝障害の改善は G-CSF により骨髄細胞が肝へ動員され、肝細胞へ分化して機能を発揮する可能性が考えられる。オスのマウスの骨髄移植を受けたメスマウスの肝臓内にはオス由来の *sry* 遺伝子陽性肝細胞が中心静脈の周辺に認められ、門脈周囲に認められたものもあった。CCl₄ 投与により肝障害を起こしたマウスでは散在性に *sry* 遺伝子陽性肝細胞が認められたのに対し、G-CSF 投与を行った群では中心静脈周囲にクラスターを形成していた。ドナー由来の肝細胞数は CCl₄ 投与障害肝では 0.3% で、G-CSF 投与群では 1.01% に増加したが、G-CSF 投与の肝障害軽減効果や死亡率の減少を説明できるほどの数ではなかった。そこで CCl₄ 投与単独、ならびに CCl₄ 投与に G-CSF 投与を加えた両群について分裂期にある肝細胞を Ki-67 抗原マーカーで検討したところ、分裂期にある肝細胞はいずれも *sry* 遺伝子陰性、つまり宿主由来の細胞が多く、CCl₄ 投与障害肝ではドナー由来の細胞数の 6 倍あり、G-CSF 投与群では約 3 倍の数が認められた。G-CSF 投与の効果は骨髄細胞の肝組織への動員によりパラクリンとしての効果を介して、肝細胞の増殖に影響を与えているのか、あるいは G-CSF が直接的に肝再生に対する効果をもたらしているかと結論づけている。

Avital ら¹⁴⁾ は D'Agouti 系メスのラットの肝臓を LEW 系メスのラットに同種移植し、適量以下の免疫抑制剤を投与することにより、約 10 日間で移植肝の拒絶反応が起る実験モデルを作製した。この動物で肝移植時に LEW 系オスの骨髄細胞を経門脈的に移植肝に注入し、移植された骨髄細胞が肝細胞へ分化し、拒絶肝の機能を代替できるかを調べた。ここで投与した骨髄細胞は赤血球系以外の骨髄細胞で、骨髄細胞由来の肝幹細胞と考えられる β_2 ミクログロブリン陰性 /Thy-1 陽性分画が使用された。その結果、移植肝の全細胞数の 62% が Y-染色体陽性の細胞で、宿主由来ではない、肝移植時に投与された骨髄細胞由来であり、投与した骨髄細胞数から計算して 9~10 回の分裂が起こっていると考えられた。肝の組織学的検査では骨髄細胞投与を受けなかった群では重症の拒絶反応が認められたのに比べ、投与群では拒絶反応がないかあっても軽度であった。し

かし肝小葉の改変や区域性が消失し、かなりの数の形態学的に異なった 4~5 核を有する肝細胞が出現した。明らかに骨髄移植の効果がみられたが、この効果が移植肝の免疫寛容に働いたものか、肝細胞への分化と関係があるかについては明らかにされていない。

Esch II ら¹⁵⁾ は右葉の肝がん切除に際して、左葉残存肝の容積を増量する目的で右門脈の塞栓に併用して、自己の CD133⁺ 骨髄幹細胞を経門脈的に左葉肝に注入し、経時的に肝の容積を CT で測定した。自己骨髄移植を行わなかった対象に比べ有意差をもって肝の容積が増加した。

骨髄細胞由来の肝細胞については多くの研究が行われてきたが、肝再生に於いてどの程度の機能を果たしているかについては未だ報告は少ない。骨髄細胞由来と考えられる肝細胞が造血幹細胞から分化転換したものか、骨髄細胞中には造血細胞とは異なる肝幹細胞が存在し、肝障害に際して肝へ動員され肝細胞となるのか、肝臓へ到達したドナー由来の骨髄細胞がそこで肝細胞と融合して発生した肝細胞なのかいまだ明らかではないが、骨髄細胞由来の肝細胞の役割についてはこれからも再生医学の面から研究上興味深いテーマである。

引用文献

- 1) Menthena A, Deb N, Oertel M, et al.: Bone marrow progenitors are not the source of expanding oval cells in injured liver. *Stem Cells* 22: 463-470, 2004
- 2) Cantz T, Sharma D, Jochheim-Richter A, et al.: Reevaluation of bone Marrow-derived cells as a source for hepatocyte regeneration. *Cell Transplant* 13: 659-666, 2004
- 3) Lagasse E, Connors H, Al-Dhalimy M, et al.: Purified hematopoietic stem cells can differentiate into hepatocytes in vivo. *Nat Med* 6: 1229-1234, 2000
- 4) Theise ND, Mimmakayalu M, Gardner R, et al.: Liver from bone marrow in humans. *J Hepatol* 32: 11-16, 2000
- 5) Arikura J, Inagaki M, Huiling X, et al.: Colonization of albumin-producing hepatocytes derived from transplanted F344 rat bone

- marrow cells in the liver of congenic Nagase's analbuminemic rats. *J Hepatol*. 41 : 215 – 221, 2004
- 6) Laurson J, Selden C, Hodgson HJF: Hepatocyte progenitors in man and in rodents-multiple pathways, multiple candidates. *Int J Exp Path* 86 : 1 – 18, 2005
 - 7) Jang YY, Collector MI, Baylin SB, et al.: Hematopoietic stem cells convert into liver cells within days without fusion. *Nat Cell Biol* 6 : 532 – 539
 - 8) B.E. Petersen, W.C. Bowen, K.D. Patrene, et al.: Bone marrow as a potential source of hepatic oval cell. *Science* 284 : 1168 – 1170, 1999
 - 9) Wang X, Willenbring H, Akkari Y, et al.: Cell fusion in the principal source of bone-marrow-derived hepatocytes. *Nature* 422 : 897 – 901, 2003
 - 10) Avital I, Inderbitzin D, Aoki T, et al.: Isolation, Characterization, and transplantation of bone marrow-driven hepatocyte stem cells. *Biochem Biophys Res Commun* 288 : 156 – 164, 2001
 - 11) Kucia J, Ratajczak J, Ratajczak MZ.: Bone marrow as a source of circulating CXCR4⁺ tissue – committed stem cells. *Biol Cell* 97 : 133 – 146, 2005
 - 12) Campli CD, Piscaglia AC, Giuliani F, et al.: No evidence of hematopoietic stem cell mobilization in patients submitted to hepatectomy or in patients with acute on chronic liver failure. *Transplant Proc* 37 : 2563 – 2566, 2005
 - 13) Yannaki E, Athanasiou E, Xagorari A, et al.: G-CSF-primed hematopoietic stem cells or G-SCF per se accelerate recovery and improve survival after liver injury, predominantly by promoting endogenous repair programs. *Exp Hematol* 33 : 108 – 119, 2005
 - 14) Avital I, Feraresso C, Aoki T, et al.: Bone marrow-derived liver stem cell and mature hepatocyte engraftment in livers undergoing rejection. *Surgery* 132 : 384 – 390, 2002
 - 15) Esch II JSA, Knoefel WT, Klein M, et al.: Portal application of autologous CD133⁺ bone marrow cells to the liver: A novel concept to support hepatic regeneration. *Stem Cells* 23 : 463 – 470, 2005

(平成18年1月16日受理)

三村 孝俊, 藤井 宏彦, 江藤 晶, 守 且孝
〒861 – 5598 熊本市和泉町325番地
熊本保健科学大学
保健科学部 衛生技術学科

Bone Marrow-Derived Hepatic Cells

Takatoshi MIMURA, Hirohiko FUJII, Akira ETO, Katsutaka MORI

Abstract

There are many reports that bone marrow cells or hematopoietic stem cells can transdifferentiate into hepatic stem cells/ Oval cells and hepatic cells. In this paper, we review recent findings on bone marrow-derived hepatic cells, including the method of detecting them and their functional role in regenerating liver.