
総 説

肝疾患における再生医療

西 川 太 一 朗*

京都府立医科大学大学院医学研究科消化器内科学

Liver Regenerative Medicine: Current Advances and Challenges

Taichiro Nishikawa

*Department of Gastroenterology and Hepatology,
Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate School of Medical Science*

抄 録

肝不全に対して確立された根治的治療法は肝臓器移植のみであるが、ドナー不足や耐術能の問題から、その適応は未だ一部の症例に留まっている。慢性肝疾患の原因として、抗ウイルス療法の進歩によりウイルス性肝疾患の制御は容易になった一方で、NASHに代表される非B非C肝硬変の症例は今後増加することが予想されている。そのような背景の中、肝臓器移植の代替となる新規治療法の開発に対する期待は大きい。肝臓領域における再生医療の取り組みは、人工肝臓の開発や肝細胞を中心とした細胞移植療法など古くからあるが、未だ実臨床の段階には至っていない。山中らによるiPS細胞の樹立の報告を契機に、本邦でも幹細胞研究に基づく再生医療が脚光を浴びる中、肝疾患に対する再生医療の実用化にむけた取り組みが多方面から進められている。

キーワード：再生医療，肝幹細胞，人工肝臓，細胞移植，リプログラミング。

Abstract

Liver transplantation is the definitive treatment for patients with end-stage chronic liver disease or acute liver failure, however only a part of the patients can receive liver transplantation for the problem of a shortage of donor organs. Recently advances in antiviral therapy for HBV and HCV could improve their poor prognosis, on the other hand the patients with non-viral induced chronic liver disease as nonalcoholic steatohepatitis (NASH) are expected to increase and result in liver-associated death and hepatic cancer in the future. Thus new approach as alternative to liver transplants is still desired to be developed to rescue the patients with various etiologies of liver failure. Yamanaka et al. reported the establishment of human induced pluripotent stem cells (iPS cells) in 2007 and its announcement took the world by storm, bringing with high expectations toward realization of regenerative medicine and rejuvenation of stem-cell research. This review offers details mainly about recent domestic efforts toward practical application of regenerative medicine for liver disease based on hepatocyte and stem-cell research from various perspectives.

Key Words: Liver regenerative medicine, Hepatic stem cells, Artificial liver, Cell transplantation, Hepatocyte reprogramming.

平成29年4月6日受付 平成29年4月25日受理

*連絡先 西川太一郎 〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路ル梶井町465番地
taichi@koto.kpu-m.ac.jp

はじめに

慢性肝疾患の持続により線維化の進行した硬変肝や急激に広範な肝細胞壊死が生じた急性肝不全などの病態では十分な肝再生反応が生じず、最終的には臓器不全の経過を辿るが、その機序については未だ不明な点が多い。

これまで本邦における肝硬変や肝がんの主要な原因であった HBV, HCV 関連肝疾患が、近年の抗ウイルス療法の目覚ましい進歩により根治やコントロールが得られるようになった一方で、肥満や糖尿病などの生活習慣病を背景とした非アルコール性脂肪性肝炎に代表される非 B 非 C 症例からの肝不全が今後本邦でも増加することが予想されている。このような症例に対して現状で確立された根治的治療は外科的な肝臓器移植のみである。

本来、肝臓は高い再生能力を有する臓器であり、その特徴的な臓器機能は様々な刺激に反応して生じる旺盛な自己複製能と多岐に渡る細胞生理機能を有する成熟肝細胞によるところが大きい。2007年に本邦の山中らによってヒト人工多能性幹細胞 (iPS 細胞) が樹立され¹⁾、世界をリードする形で幹細胞研究を中心とした再生医療が進む中、本稿では肝不全に対する内科的治療の確立を目標とした肝臓領域における再生医療について、肝細胞およびその礎となる幹細胞に焦点をおいて、これまでの研究成果を概説する (表 1)。

幹細胞を用いた再生医療

幹細胞は自らと同じ形質の細胞をふやす「自己複製能」と体を構成する様々な分化する「多分化能」の2つの性質を兼ね備えた細胞と定義され、そのなかには胚性幹細胞 (ES 細胞) や人工多能性幹細胞 (iPS 細胞)、骨髄や脂肪組織などに含まれる体性幹細胞などが含まれる。これらの幹細胞を用いた肝臓の再生医療のアプローチとしては、①肝臓という臓器 (人工グラフト) を *in vitro* ないし *in vivo* の環境下で作出し移植する臓器移植、②血管や胆管構造を有する小型の肝臓原基 (Liver Bud) を作出し移植する組織

移植、③肝臓器機能の最小単位である肝細胞またはその前駆細胞を作出し移植する細胞移植、④抗線維化などを介して肝細胞の機能改善に寄与する幹細胞群または分化誘導した非実質細胞群の移植療法などがあげられる。

①②については、大型動物モデルでの検討を含めた基礎研究が進行しているが、現在までに行われた臨床研究における経緯をふまえると、③④の細胞移植によるアプローチが最も実臨床への応用が近いと考えられ、期待も大きい。

肝細胞の移植療法

近年、肝疾患治療の一つとして細胞移植療法が注目されているが、この研究の歴史は肝細胞の移植に始まる。1960年代にコラゲナーゼ灌流法による肝臓からの分離肝細胞の採取法が確立されると²⁾³⁾、臓器移植と比較して低侵襲な治療法として、1970年より肝細胞移植の有用性が様々な肝不全モデルや肝代謝性疾患モデルで報告された (表 2)。その後、1990年代にはいつて急性肝不全症例や先天性肝代謝性疾患症例を対象にドナー肝から分離した成熟肝細胞や対外遺伝子導入を行った自己肝細胞を用いた細胞移植療法が試みられた (表 3)。移植方法は腹腔内や脾動脈、門脈、臍帯静脈など様々な経路が試みられているが、いずれも効果は部分的かつ一時的であり肝移植までの bridge に留まっている。わが国でも 1985年より水戸らが自己部分肝組織から採取した肝細胞を用いて、脾臓内への自家移植を精力的に検討したが、肝臓器移植ほど

表 1 肝臓領域の再生医療アプローチ

肝臓の再生医療	
1: 細胞移植療法	<ul style="list-style-type: none"> — 肝細胞の移植 — 骨髄細胞の移植 — 間葉系細胞の移植
2: 肝臓器の作出	<ul style="list-style-type: none"> — ハイブリッド型人工肝臓 — 小型肝臓原基の作出 — 再細胞化肝臓の作出
3: 肝細胞機能の改善	— 疾患リプログラミング

表2 実験モデルでの肝細胞移植

報告者	報告年	モデル	手技	動物種	投与経路
Matas	1976	Crigler-Najjar 症候群	Gunn ラット	ラット (con)	i.s
Sutherland	1977	急性肝不全	DNMA, D-gal	ラット (iso)	i.s, i.p, i.v
Arranz	1977	急性肝不全	D-gal	ラット (iso)	i.s
Groth	1977	Crigler-Najjar 症候群	Gunn ラット	ラット (allo)	i.p
Makowka	1980	急性肝不全	D-gal	ラット (iso)	i.p
Sommer	1980	急性肝不全	ischemia	イヌ (auto)	i.s
Bismuth	1984	急性肝不全	75% PH	ラット (iso)	i.s
Vreomen	1985	Crigler-Najjar 症候群	Gunn ラット	ラット (con)	i.s
Uotsu	1986	急性肝不全	CCl4	ラット (iso)	i.s
Ikebukuro	1987	無アルブミン症	NAR	ラット (allo)	i.s
Dixit	1990	Crigler-Najjar 症候群	Gunn ラット	ラット (allo)	i.p
Bengmark	1991	急性肝不全	90% PH	ラット (iso)	i.s
Onodera	1992	壊血病	ODS ラット	ラット (iso)	i.s, i.h
Balladur	1994	無アルブミン症	NAR	ラット (allo)	i.p

の有効性が認められなかった⁴⁾⁵⁾。肝細胞移植によるアプローチについては、臓器移植と同様にドナー不足や移植後の拒絶反応のコントロールなどの問題が存在し、著者らも大型動物モデルや臨床研究における免疫抑制プロトコルの至適化について検討を行ったが、長期にわたる細胞拒絶の制御はいまだ大きな課題である⁶⁾。

これらを克服する手段として、自家細胞の移植に関する研究も古くから存在し、肝内に存在する前駆細胞を対象としたものでは、三高らが成熟肝細胞と比較して小型で増殖能が高く、肝

細胞と胆管上皮細胞の二系統への分化能を有する肝前駆細胞（小型肝細胞）がヒト肝臓にも存在することを報告しており⁷⁾⁸⁾、硬変肝からの分離培養による細胞移植療法の可能性について検討を進めている。その他、肝細胞の細胞外環境の改善や抗線維化効果を期待して骨髄細胞や間葉系幹細胞（Mesenchymal Stem Cell: MSC）を移植細胞として用いる研究など、その治療研究の展開は多岐へと広がっている。またそれと並行して、近年 iPS 細胞から高品質な肝細胞を効率良く作出するための分化誘導法の研究が、

表3 肝疾患における細胞移植の臨床研究

移植細胞	肝疾患	参考論文	報告年
胎児由来肝細胞	劇症肝炎	Habibullah CM, et al. Transplantation. 1994;58:951-952.	1994
成熟肝細胞	肝不全	Strom SC, et al. Transplant Proc. 1997;29:2103-2106.	1997
成熟肝細胞	Crigler-Najjar 症候群 I 型	Fox IJ, et al. N Engl J Med. 1998; 338:1422-1426.	1998
成熟肝細胞	肝不全	Strom SC, et al. Semin Liver Dis. 1999;19:39-48.	1999
成熟肝細胞	急性肝炎	Bilir BM, et al. Liver Transpl. 2000;6:32-40.	2000
成熟肝細胞	糖原病 I 型	Muraca M, et al. Lancet. 2002;359:317-318.	2002
成熟肝細胞	OTC 欠損症	Horslen SP, et al. Pediatrics. 2003;111:1262-1267.	2003
成熟肝細胞	Refsum 病 (ペルオキシソーム病)	Sokal EM, et al. Transplantation. 2003;76:735-738.	2003
骨髄由来細胞	非代償性肝硬変	Terai S, et al. J Hepatobiliary Pancreat Surg. 2005;12:203-207.	2005
骨髄由来細胞	非代償性肝硬変	am Esch JS 2nd, et al. Stem Cells. 2005;23:463-470.	2005
成熟肝細胞	糖原病 I 型	Dhawan S, et al. Clin Pharmacokinet. 2006;45:317-324.	2006
成熟肝細胞	急性肝炎	Schneider A, et al. Transplantation. 2006;82:1115-1116.	2006
成熟肝細胞	アルギニノコハク酸分解酵素欠損症	Stéphenne X, et al. Gastroenterology. 2006;130:1317-1323.	2006
骨髄造血幹細胞	非代償性肝硬変	Gordon MY, et al. Stem Cells. 2006;24:1822-1830.	2006
骨髄造血幹細胞	非代償性肝硬変	Yannaki E, et al. Exp Hematol. 2006;34:1583-1587.	2006
骨髄造血幹細胞	非代償性肝硬変	Mohamadnejad M, et al. World J Gastroenterol. 2007;13:3359-3363.	2007
骨髄間葉系幹細胞	非代償性肝硬変	Mohamadnejad M, et al. Arch Iran Med. 2007;10:459-466.	2007

世界的に進められている最中である⁹⁾¹⁰⁾。近い将来、成熟肝細胞の作製プロトコールが確立すれば、バンク化したiPS細胞や自己iPS細胞から肝細胞を大量に調整し、拒絶反応のない細胞移植療法のソースとして利用できることが期待できる。

人工肝臓の開発の試み

人工肝臓の開発の取り組みの歴史も古く、工学的人工肝臓に分類される血液透析、血液灌流、血漿交換療法は1956年から1976年にかけて順次開発され、現在でも肝不全に対する内科的治療法として広く用いられている(表4)。しかし多岐に渡る肝臓器機能の全般を補うことは困難であり、その効果も限定的である。この問題を解決するため、体外で肝機能を代替させる人工肝補助装置(ハイブリッド型人工肝臓)の開発がはじまった。コラゲナーゼ灌流法により

分離採取した肝細胞を工学装置内で適切に培養すると、良好な肝機能を発揮することが明らかとなり、肝細胞をできるだけ多く充填し長期間に渡って分化機能を維持するためのバイオリクターの改良を経て、1990年代には米国を中心に活発に臨床応用が行われた。ブタ初代培養肝細胞¹¹⁻¹³⁾やヒト胎児肝芽細胞腫株¹⁴⁾¹⁵⁾を用いたシステムで、肝臓器移植までのbridgeとしての役割に成功したことが報告されたが、現在まで臨床試験での有効性が証明された機能を有する装置の開発には未だ至っていない¹⁶⁾。

最近になって、上記のハイブリッド型人工肝臓とは別に、体内に埋め込むかたちでの使用を目的とした人工肝臓の研究も活発になっている。2013年に武部らはヒトiPS細胞由来の内胚葉系細胞と血管内皮細胞、間葉系細胞の3種を*in vitro*の特定の環境下で共培養すると肝臓器の3次元構造をもつLiver Bud(肝芽)が自律的に

表4 人工肝臓補助装置の開発研究

人工肝臓の分類	報告者	手法	報告年
工学的	Kiley	Kolff型透析装置での肝性昏睡の治療	1956
	Schechter	陽イオン交換樹脂でのアンモニアの吸着除去	1958
	Yatzidis	活性炭吸着療法でのアンモニアの吸着除去	1964
	Lepore	血漿交換療法の開発	1967
	Opolon	PAN膜透析装置での肝性昏睡の治療	1976
生物学的	Otto	ヒヒ・牛摘出肝体外灌流法の開発	1958
	Mikami・Mito	イヌ肝スライス・凍結肝を用いた装置の開発	1958
	Lie	ヒヒ肝体外灌流法の臨床応用	1980
ハイブリッド型	Matsumura	ラット肝細胞利用モジュールの試作	1973
	Hagar	培養肝細胞利用モジュールの試作	1978
	Mito	肝細胞利用代謝補助装置の試作	1979

形成され、これを免疫不全マウスに移植すると *in vivo* 環境において総合的な機能を有する肝臓へ分化誘導できることを報告した¹⁷⁾。臓器原基移植療法 (Organ bud transplantation therapy) という新たな治療アプローチの実現化に向けて、臨床応用可能な肝芽の大量製造技術の確立と肝疾患患者を対象とした移植手法の至適化が現在検討されている。

また臓器移植への使用を目標とした人工肝グラフトの作成については、八木らがブタ肝臓の脱細胞化骨格に肝構成細胞を灌流することにより、類洞構造を有する肝組織を再構築できることを報告しており¹⁸⁾、再細胞化肝臓の移植後の生体内での機能性について検討が進められている。

細胞リプログラミングによる治療

細胞移植のリソースの確保としては、先に述べた幹細胞からの分化誘導による成熟肝細胞の作出が世界的にも活発に行われているが、その一方で幹細胞を介した治療には未分化な細胞の残存による移植後の腫瘍形成の問題が残される。

山中らによる iPS 細胞の樹立は、体細胞から多能性幹細胞へリプログラミングする誘導因子 (Oct3/4, Sox2, Klf4, c-Myc) が存在することを証明したが、これらの知見に基づき鈴木らは 2011 年に線維芽細胞へ特定の誘導因子の組合せ (Hnf4a と Foxa1, Foxa2, Foxa3) を導入することにより、幹細胞を経ず肝細胞を直接的に誘導する技術を報告した¹⁹⁾。この手法は Direct reprogramming とよばれ、幹細胞からの分化誘導と比較すると、短時間で細胞機能の再現性の高い肝細胞 (iHep 細胞) が作出でき、生体内での奇形腫の形成も避けることができる利点がある。これについては医療応用可能なヒト iHep 細胞の作製を目指した研究が現在遂行されている。

またリプログラミングの手法を用いた別の治療アプローチも検討が進められている。近年、がん以外の後天的な慢性疾患の原因として、エピゲノム異常が関与することが大きな注目を集めており、著者らも慢性肝不全動物モデルを用

いた検討で、肝細胞のエピジェネティックな変化による肝細胞特異的転写因子ネットワークバランスの破綻が、肝不全病態を引き起こす主要なメカニズムであることを報告した²⁰⁾。また細胞シグナルパスウェイの解析結果から、肝細胞特異的転写因子の 1 つである Hnf4a をマスター因子として同定し、肝不全肝細胞への導入によりエピゲノム異常を正常化する手法を確立し²¹⁾、「疾患リプログラミング」という新しい治療概念を提唱し、現在、細胞や臓器移植によらないヒト肝臓の機能再生を目指している。

本邦における肝再生医療の臨床研究

本邦において行われた肝再生に関する臨床研究は、移植に用いる細胞ソースの確保の経緯から、肝細胞以外の非実質細胞や液性因子を用いたものが、これまでの主体となっている。2003 年 11 月より国内初の臨床研究「肝硬変症に対する自己骨髄細胞投与療法」を坂井田が開始し、長期に経過観察可能であった肝硬変患者に対する血清アルブミン値、Child-Pugh Score の改善等の有効性が報告された²²⁾²³⁾。一方、急性肝不全症例に対しては、坪内らが「劇症肝炎および遅発性肝不全に対する組換えヒト肝細胞増殖因子 (HGF) の第 I/II 相試験」が 2005 年 9 月から 2008 年 6 月まで行われた²⁴⁾。先の骨髄細胞を用いた治療については、山口大学を中心とした多施設臨床研究を経て、2013 年 6 月より先進医療 B として、「C 型肝炎ウイルスに起因する肝硬変患者に対する自己骨髄細胞投与療法の有効性と安全性に関する研究」が実施されるとともに、患者負担を軽減した低侵襲な治療法として、2014 年 7 月より「非代償性肝硬変患者に対する培養自己骨髄細胞を用いた低侵襲肝臓再生療法の安全性に関する研究」が実施されている。

また間葉系細胞を用いた臨床研究としては、金沢大学で「肝硬変に対する自己脂肪組織由来間質細胞の経肝動脈投与による肝再生療法の臨床研究」が 2012 年 10 月から 2015 年 5 月まで行われ、計 4 症例で細胞投与 1 ヶ月後までの安全性と HGF や IL-6 などの上昇が確認されたが、

肝不全症状の改善に関する有効性については、細胞投与法の至適化も含めさらなる検証が待たれる²⁵⁾。

一方、肝細胞を用いた再生医療の臨床研究は、本邦でも最近になってようやく始まっている。成育医療センターで2013年8月に代謝性肝疾患患児に対して同種肝細胞移植として施行されており、将来的にはES細胞（ヒト胚性幹細胞）から作った肝細胞を移植する治療が計画されるなど、肝細胞に焦点をおいた治療展開が期待されている。

おわりに

肝臓分野での再生医療の実現化はまだ遅れをとっているのが現状である。古くから施行され

ている肝細胞移植に関しては、臓器移植と比較して拒絶反応の制御が難しく、大型動物を中心とした前臨床試験での十分な検討が必要と考えられる。また本邦では細胞移植の臨床研究に関してはMSCを含む非実質細胞を用いた自家移植が先行しているが、実臨床における有効性については未だ確立されていない。そのような背景の中、不全肝細胞の形質や細胞外環境を変えることによる臓器機能再生、移植リソースとして利用可能な拒絶のない完全な機能を再現する成熟肝細胞や肝臓器作出を目指すといった多方面からの研究アプローチも進められており、今後の成果が期待される。

開示すべき潜在的利益相反状態はない。

文 献

- 1) Takahashi T, Tanabe K, Ohnuki M, Narita M, Ichisaka T, Tomoda K, Yamanaka S. Induction of Pluripotent Stem Cells from Adult Human Fibroblasts by Defined Factors. *Cell* 2007; 131: 861-872.
- 2) Berry MN. Metabolic Properties of Cells Isolated from Adult Mouse Liver. *Journal of Cell Biology* 1962; 15: 1-8.
- 3) Berry MN, Friend DS. High-yield preparation of isolated rat liver parenchymal cells: a biochemical and fine structural study. *The Journal of Cell Biology* 1969; 43: 506-520.
- 4) Mito M, Sawa M. Historical review of hepatocyte transplantation: the road from whole liver transplantation to hepatocyte transplantation. In *Hepatocyte transplantation*, ed by Mito M, Sawa M. pp.1-11, Karger Landes Systems, Basel, 1997.
- 5) Mito M, Kusano M. Hepatocyte transplantation in man. *Cell Transplant* 1993; 2: 65-74.
- 6) Soltys KA, Setoyama K, Tafaleng EN, Gutierrez AS, Fong J, Fukumitsu K, Nishikawa T, Nagaya M, Sada R, Haberman K, Gramignoli R, Dorko K, Tahan V, Dreyzin A, Baskin KM, Crowley JJ, Quader MA, Deutsch M, Ashokkumar C, Shneider BL, Squires RH, Ranganathan S, Mugica MR, Dobrowolski SF, Mazariegos G, Elango R, Stolz DB, Strom SC, Vockley J, Chowdhury JR, Cascalho M, Guha C, Sindhi R, Platt JL, Fox IJ. Host conditioning and rejection monitoring in hepatocyte transplantation in humans. *J Hepatol* 2017; 66: 987-1000.
- 7) Katsura N, Ikai I, Mitaka T, Shiotani T, Matsushita T, Yamanokuchi S, Sugimoto S, Kanazawa A, Terajima H, Mochizuki Y, Yamaoka Y. Long-Term Culture of Primary Human Hepatocytes with Preservation of Proliferative Capacity and Differentiated Functions. *J Surg Res* 2002; 106: 115-123.
- 8) Sasaki K, Kon J, Mizuguchi T, Chen Q, Ooe H, Oshima H, Hirata K, Mitaka T. Proliferation of Hepatocyte Progenitor Cells Isolated from Adult Human livers in Serum-free Medium. *Cell Transplantation* 2008; 17: 1221-1230.
- 9) Kondo Y, Iwao T, Nakamura K, Sasaki T, Takahashi S, Kamada N, Matsubara T, Gonzalez FJ, Akutsu H, Miyagawa Y, Okita H, Kiyokawa N, Toyoda M, Umezawa A, Nagata K, Matsunaga T, Ohmori S. An efficient method for differentiation of human induced pluripotent stem cells into hepatocyte-like cells retaining drug metabolizing activity. *Drug Metab Pharmacokinet* 2014; 29: 237-243.
- 10) Ishikawa T, Kobayashi M, Yanagi S, Kato C, Takashima R, Kobayashi E, Hagiwara K, Ochiya T. Human induced hepatic lineage-oriented stem cells: autonomous specification of human iPS cells toward hepatocyte-like cells without any exogenous differentiation factors. *PLoS One* 2015; 10: e0123193.

- 11) Rozga J, Williams F, Ro MS, Neuzil DF, Giorgio TD, Backfisch G, Mosconi AD, Hakim R, Demetriou AA. Development of a bioartificial liver: properties and function of a hollow-fiber module inoculated with liver cells. *Hepatology* 1993; 17: 258-265.
- 12) Rozga J, Holzman MD, Ro MS, Griffin DW, Neuzil DF, Giorgio T, Mosconi AD, Demetriou AA. Development of a hybrid bioartificial liver. *Ann Surg* 1993; 217: 502-509; discussion 509-511.
- 13) Rozga J, Podesta L, LePage E, Morsiani E, Mosconi AD, Hoffman A, Sher L, Villamil F, Woolf G, McGrath M. A bioartificial liver to treat severe acute liver failure. *Ann Surg* 1994; 219: 538-544; discussion 544-546.
- 14) Sussman NL, Chong MG, Koussayer T, He DE, Shang TA, Whisennand HH, Kelly JH. Reversal of fulminant hepatic failure using an extracorporeal liver assist device. *Hepatology* 1992; 16: 60-65.
- 15) Sussman NL, Gislason GT, Conlin CA, Kelly JH. The Hepatix extracorporeal liver assist device: initial clinical experience. *Artif Organs* 1994; 18: 390-396.
- 16) Sussman NL, McGuire BM, Kelly JH. Hepatic assist devices: will they ever be successful? *Curr Gastroenterol Rep* 2009; 11: 64-68.
- 17) Takebe T, Sekine K, Enomura M, Koike H, Kimura M, Ogaeri T, Zhang RR, Ueno Y, Zheng YW, Koike N, Aoyama S, Adachi Y, Taniguchi H. Vascularized and functional human liver from an iPSC-derived organ bud transplant. *Nature* 2013; 499: 481-484.
- 18) 八木 洋, 北川雄光: 脱細胞化技術を用いた新しい再生療法. *日外会誌* 2012; 113: 419-423.
- 19) Sekiya S, Suzuki A. Direct conversion of mouse fibroblasts to hepatocyte-like cells by defined factors. *Nature* 2011; 475: 390-393.
- 20) Liu L, Yannam GR, Nishikawa T, Yamamoto T, Basma H, Ito R, Nagaya M, Dutta-Moscato J, Stolz DB, Duan F, Kaestner KH, Vodovotz Y, Soto-Gutierrez A, Fox IJ. The microenvironment in hepatocyte regeneration and function in rats with advanced cirrhosis. *Hepatology* 2012; 55: 1529-1539.
- 21) Nishikawa T, Bell A, Brooks JM, Setoyama K, Melis M, Han B, Fukumitsu K, Handa K, Tian J, Kaestner KH, Vodovotz Y, Locker J, Soto-Gutierrez A, Fox IJ. Resetting the transcription factor network reverses terminal chronic hepatic failure. *J Clin Invest* 2015; 125: 1533-1544.
- 22) 寺井崇二, 坂井田功: 肝硬変症に対する自己骨髄細胞投与療法の現状と今後の展望. *日医大医会誌* 2009; 5: 27-32.
- 23) 坂井田功: 肝硬変に対する自己骨髄細胞投与療法の現状と展望. *臨病理* 2011; 59: 1092-1098.
- 24) Ido A, Moriuchi A, Marusawa H, Ikeda K, Numata M, Yamaji N, Setoyama H, Ida H, Oketani M, Chiba T, Tsubouchi H. Translational research on HGF: A phase I/II study of recombinant human HGF for the treatment of fulminant hepatic failure. *Hepatol Res* 2008; 38 Suppl 1: S88-92.
- 25) 酒井佳夫, 関 晃裕, 金子周一: 肝硬変に対する自己脂肪組織由来再生(幹)細胞を用いた安全性臨床試験. *日消誌* 2016; 113: A481.

著者プロフィール



西川 太一郎 Taichiro Nishikawa

所属・職：京都府立医科大学大学院医学研究科消化器内科学・助教

略 歴：1999年3月 京都府立医科大学医学部 卒業

1999年4月 京都府立医科大学第三内科研修医

2000年4月～2002年3月 市立福知山市民病院内科医師

2006年3月 京都府立医科大学大学院 卒業

2006年4月～2007年3月 京都府立医科大学大学院医学研究科消化器内科学

2007年4月～2009年3月 京都府立与謝の海病院消化器内科

2010年7月～2013年6月 米国ピッツバーグ大学

先端再生医療センター 博士研究員

2013年7月～2015年3月 京都府庁健康福祉部福祉援護課医務主幹

2015年4月～現職

専門分野：消化器内科学，肝臓病学，再生医療，抗加齢医学

最近興味のあること：医療の費用対効果・努力対効果，生涯現役労働の実現に向けた就労のあり方

- 主な業績：1. Nishikawa T, et al. Resetting the transcription factor network reverses terminal chronic hepatic failure. *J Clin Invest* 2015; 125: 1533-1544. PMID: 25774505.
2. Nishikawa T, et al. A switch in the source of ATP production and a loss in capacity to perform glycolysis are hallmarks of hepatocyte failure in advance liver disease. *J Hepatol* 2014; 60: 1203-1211. PMID: 24583248.
3. Nishikawa T, et al. The microenvironment in hepatocyte regeneration and function in rats with advanced cirrhosis. *Hepatology* 2012; 55: 1529-39. PMID: 22109844.
4. Nishikawa T, et al. Oxidative stress may enhance the malignant potential of human hepatocellular carcinoma by telomerase activation. *Liver Int* 2009; 29: 846-856. PMID: 19141026.
5. Nishikawa T, et al. A green tea polyphenol, epigallocatechin-3-gallate, induces apoptosis of human hepatocellular carcinoma, possibly through inhibition of Bcl-2 family proteins. *J Hepatol* 2006; 44: 1074-1082. PMID: 6481065.