

肝臓の細胞社会病理学：肝疾患における細胞の異常な振る舞いを明らかにする

旭川医科大学・病理学講座・腫瘍病理分野

西川 祐司



肝臓の機能は全体の70%を占める肝細胞が主に担っていますが、肝疾患においては、肝細胞だけでなく、胆汁を流す胆管構造を作る胆管上皮細胞、さらにこれらを支える種々の非上皮細胞が異常をきたします。肝疾患、特に肝硬変や肝癌の成り立ちを考える上では、肝臓を構成する細胞全体の相互作用を把握することが大切です。私たちはヒト肝疾患の未解明の課題をマウスやラットを用いた実験モデルで研究してきました。ここでは私たちの研究の中から、肝疾患を肝臓の上皮細胞（肝細胞、胆管上皮細胞）の分化異常と増殖異常の観点からとらえる試みを紹介します。

● はじめに

肝臓の組織は肝細胞、胆管上皮細胞、血管（類洞）内皮細胞、マクロファージ（クッパー細胞）、肝星細胞などのさまざまな細胞から構成されています。肝炎ウイルス感染、アルコールや肥満による脂肪肝などは、特に肝細胞を傷害し、肝臓の炎症や線維化（コラーゲンの蓄積）を引き起こします。残存する肝細胞は増殖し失われた分を補おうとしますが、線維化が進むと肝臓は次第に肝硬変におちいり、肝臓の機能が保たれなくなるだけでなく、血流障害によるさまざまな症状が出てきます。さらに肝硬変状態になると再生肝細胞から肝癌（特に肝細胞癌）が発生しやすくなります。このような肝臓の病態においては、肝細胞だけでなく他の肝構成細胞いずれもが異常な振る舞いを示しており、肝疾患の成り立ちを明らかにするためには、これらの細胞の相互作用をいわば細胞社会的に理解することが必要です。

● 慢性肝疾患における肝内胆管の増加（細胆管反応）

肝臓の上皮系細胞（同じ細胞同士が接着して構造を作る性質を持つ）には、肝細胞と胆管上皮細胞があります。肝細胞は大きな細胞で、肝細胞索と呼ばれる構造を作り、網目状の血管（類洞）に接しています。胆管上皮細胞は肝細胞に較べかなり小型で、肝細胞が分泌した胆汁を運ぶための管を作り、その周囲は結合織（コラーゲン）により取り囲まれています。肝細胞と胆管上皮細胞は、形や機能は異なりますが、いずれも肝芽細胞から発生することが明らかになっています。線維化を伴う慢性肝傷害では、小型の胆管（細胆管）が増加する細胆管反応と呼ばれる現象がみられ、以前から注目を集めてきたのですが、その成因は不明でした。細胆管反応ではしばしば肝細胞と胆管上皮細胞との中間的な細胞がみられ、細胆管反応が肝細胞に由来する可能性が指摘されてきました。しかし、肝細胞は一度最終的に分化すると胆管上皮細胞を含めた他の細胞に変化することはないというのがこれまでの肝臓学の「常識」でした。実際に肝細胞の可塑性を示すデータは存在しませんでした。しかし、私たちは、ラットやマウスの肝細胞を取り出し、コラーゲンの豊富な環境下で三次元的に培養することで、肝細胞が胆管上皮細胞に変

化しうる、すなわち分化転換する能力を持つことを証明しました。次に私たちは、マウスの肝細胞を標識するモデルを用い、肝傷害における細胆管反応が肝細胞に由来するのか、既存の胆管上皮細胞に由来するのかを検討しました。その結果、細胆管反応には肝細胞と胆管上皮細胞の両者が関与していますが、大部分は胆管上皮細胞の増殖と移動によるものであることがわかりました。私たちは、細胆管反応は基本的に肝傷害における既存胆管系の再構築現象であり、肝細胞の分化転換は残存する肝細胞が胆管と連続性を保つために重要であると考えています。

● 肝硬変から肝癌の発生メカニズム

慢性肝傷害、特に肝硬変からなぜ肝癌が高頻度に発生するかは重要な問題ですが、その理由はいまだに不明です。肝臓は古くから再生能力の高い臓器として知られており、実験的に肝臓の一部を切除すると残りの肝組織の肝細胞のほとんどが1回か2回の増殖サイクルに入り、すみやかに元の体積を取り戻します。しかし、慢性肝傷害の場合は事情が異なり、肝細胞のごく一部のみが増殖を続けることがわかってきました。肝硬変では再生結節と呼ばれる大小の結節がみられますが、マウスを用いた実験では、これらの大部分は特定の肝細胞の増殖によるものです。すなわち、再生結節形成の段階ですでに単一細胞が繰り返し増殖する現象が起こっており（クローン性増殖）、腫瘍に類似した状態になっていると推定されます。また、再生結節からの腫瘍発生の初期段階では遺伝子発現調節の異常（エピゲノム変化）が重要であることもわかりました。その後、遺伝子配列の異常（ゲノム変化）が加わることにより腫瘍が進展していくと推定されます。

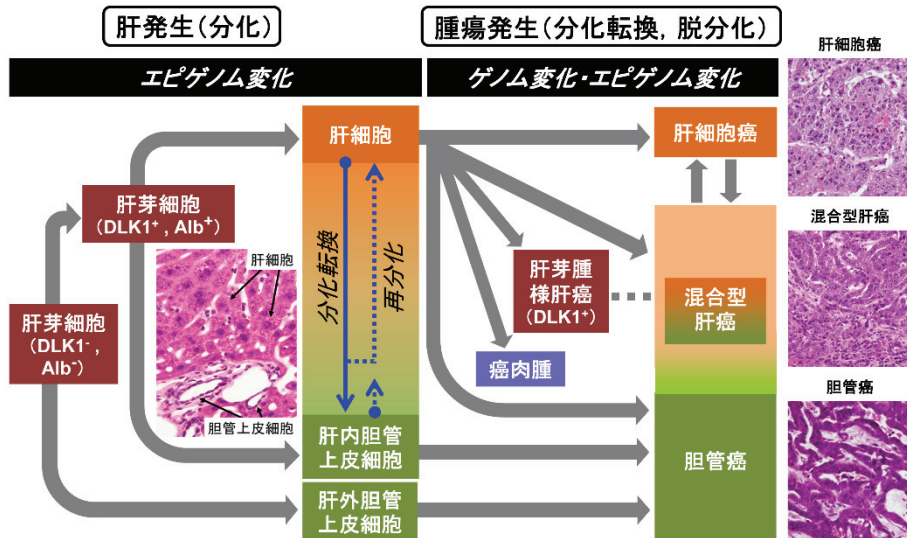
● 肝癌組織像の多様性

肝臓の上皮性悪性腫瘍（癌）の代表は肝細胞癌と肝内胆管癌であり、これらは組織の特徴からそれぞれ肝細胞と胆管上皮細胞から発生するとみなされてきました。しかし、両者の特徴が混在する混合型肝癌も発生し、その細胞起源に関して議論されています。前述の通り、肝細胞は胆管上皮細胞に分化転換する能力を持っていることから、胆管細胞癌が肝細胞から発生する可能性もあると考えられます。私たちはマウスの肝細胞にさまざまな癌遺伝子を導入する実験を行い、肝細胞癌だけでなく、胆管細胞癌や混合型肝癌を誘導できることを見出しました。また、導入する癌遺伝子の組み合わせによっては、肝芽細胞の性質を持つ脱分化（先祖返り）型の腫瘍や非上皮性悪性腫瘍の性質をあわせ持つ腫瘍（癌肉腫）が発生することも明らかになりました。このように癌遺伝子活性化により肝細胞は腫瘍化するとともに、分化転換や脱分化を起こすことで多彩な組織像を示し、胆管癌に関しては胆管細胞由来と肝細胞由来のものが存在する可能性が示唆されました。

● おわりに

慢性肝疾患や肝癌においては肝細胞をはじめとする種々の細胞が分化異常や増殖異常をきたし、複雑な病態を形作ります。しかし、培養実験や動物実験の結果、これらの変化は勝手気ままなものではなく、発生学的にも細胞生物学的に理解可能なものであることが明らかになってきました。実験病理学的な検討はヒトの肝病態を正確に理解するために欠かすことができません。そして、病気の「理」を理解することは、肝臓疾患のより有効な治療法を開発する基盤を確立する上でも重要であると考えられます。

肝細胞の分化転換と脱分化：肝疾患との関連性



肝臓の上皮系細胞（肝細胞、胆管上皮細胞）は胎生期の肝芽細胞に由来します。肝外胆管上皮細胞はアルブミン（Alb）を発現する前の肝芽細胞から、肝細胞と肝内胆管上皮細胞は肝細胞方向に分化して Alb を発現した後の肝芽細胞から作られます。私達の研究から肝細胞は一度完全に成熟した後も肝疾患などの環境の変化により胆管上皮細胞に変化する能力を保持していることがわかりました（分化転換）。肝癌の代表は肝細胞に類似した腫瘍細胞が増殖する肝細胞癌ですが、その他さまざまな組織像をとる腫瘍が出現します。これは腫瘍化した肝細胞が癌遺伝子などの働きにより、胆管上皮細胞方向に分化転換したり、肝芽細胞へ先祖返り（脱分化）するためであると考えられます。また、胆管癌は胆管上皮細胞に由来する腫瘍であるとみなされてきましたが、少なくとも一部は肝細胞から発生する可能性があります。

第 109 回日本病理学会 宿題報告（令和 2 年度日本病理学賞）

「慢性肝疾患および肝腫瘍における肝上皮系細胞の分化・増殖異常の研究」