

## NEWS RELEASE

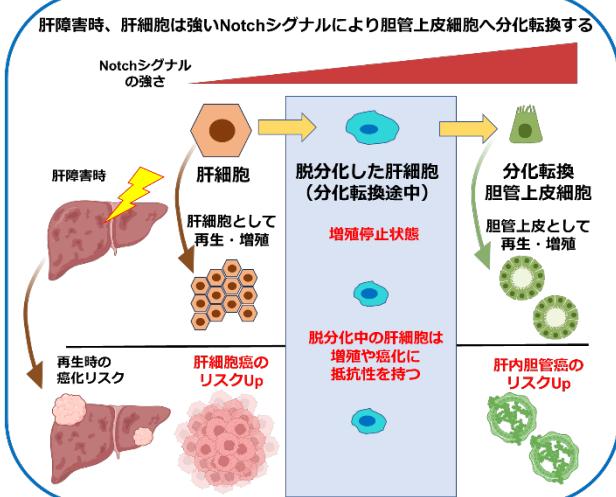
## 肝臓の再生を守る“安全装置”を発見

—中間状態の肝細胞が腫瘍化を食い止めていた—

- 最新の遺伝子改変誘導技術を用いて、肝細胞が胆管上皮細胞<sup>1)</sup>へ分化転換<sup>2)</sup>する途中に生じる“中間状態”を、マウス生体内で安定的に誘導・維持することに成功しました。
- この中間状態の細胞は「増殖停止状態」にあり、増殖や癌化に対して高い抵抗性を示すことから、肝臓の過剰な再生や腫瘍形成を抑える“安全装置”として機能しうることがわかりました。
- 慢性肝障害は肝臓癌の重要なリスク因子であり、今回明らかになった「増殖停止状態」の肝細胞は、肝再生の安全性向上や発癌予防を目指す新たな研究・治療開発につながる可能性が期待されます。

## 【概要】

三重大学研究推進機構 戦略的リサーチコアの早田有希助教と、大学院医学系研究科消化器内科学の中川勇人教授は、アメリカ・Fox Chase Cancer Center の Lauren S. Strathearn 氏、Joan Font-Burgada 博士らと共同で、肝臓の再生過程において肝細胞が胆管上皮細胞へと運命転換する直前に存在する「可塑的な中間状態」の肝細胞をとらえ、この状態をマウスの生体内で安定的に維持することに成功しました。さらに、このマウスモデルを解析することで、中間状態の肝細胞が増殖や癌化に強い抵抗性を示し、「増殖停止状態」へ移行することを明らかにしました。肝臓はもともと高い再生能力を持つ臓器ですが、本研究により、肝障害時には周囲の細胞から伝わる Notch シグナル<sup>3)</sup>の強弱によって、再生に関わる細胞が「増殖して組織を補う細胞」と「静止して安全性を担保する細胞」に振り分けられていることが示されました。これらの知見は、肝臓が癌化することなく再生を完了させるための新たな仕組みを明らかにするものです。本研究成果は、英国の科学誌「Nature Communications」に掲載されました。



## 【背景】

肝臓は驚異的な再生能力をもつ臓器として知られています。しかし、慢性的に肝障害が続くと、再生を必要とする一方で、過剰な再生や異常な細胞増殖が癌化につながるリスクも生じます。こうした相反するプロセスのバランスが肝臓の中でどのように調整されているのかは、これまで十分に明らかにされていませんでした。また、肝障害の過程では、肝細胞が胆管細胞へと変化する「分化転換」が起こることが知られていましたが、この現象が再生や病態の中でどのような役割を果たしているのか、その生物学的意義は長く不明でした。

### 【研究内容】

本研究では、まず複数のマウス肝障害モデルを解析することで、肝細胞が胆管上皮細胞へ完全に運命転換する細胞は実際にはごくわずかであり、ほとんどの肝細胞が中間状態のまま肝内に留まっているを見いだしました。この中間状態の細胞は肝細胞と胆管上皮細胞の両方の特徴を併せもち、肝障害時に周囲の細胞から肝細胞に伝わる Notch シグナルによって形成されることが明らかになりました。さらに、Notch シグナルの強さが「スイッチ」として働き、シグナルが弱い場合には肝細胞へ再分化して増殖し、シグナルが強く持続する場合には胆管上皮細胞へ運命転換して肝内胆管を再生するという細胞運命の分岐が生じることも分かりました。ただし、これらの再生プロセスはいずれも腫瘍形成のリスクを伴う可能性があります。

そこで研究チームは、遺伝子改変によって運命がまだ確定していない中間状態の細胞だけを選択的に捕捉・維持できる独自のシステムを開発し、その性質と運命を詳細に検討しました。その結果、これらの細胞に癌関連遺伝子の変異を導入しても、これらの細胞は増殖せず癌化にも至らない「増殖停止状態」にあることが確認されました。一方で、中間状態になる前の肝細胞や、胆管上皮細胞へ完全に転換した細胞は、いずれも増殖し、場合によっては癌化に至る可能性をもつことも確認されました。これらの知見は、中間状態の肝細胞が再生過程における一種の「安全装置」として働き、過度な増殖や癌化を防いでいることを示唆しています。さらに、肝障害時には生理的な Notch シグナルの調節によって、再生に必要な細胞と安全性を確保する増殖停止細胞が適切に振り分けられ、肝臓が癌化することなく再生できるメカニズムの一端が明らかになりました。

### 【今後の展望】

今後は、本研究で明らかになった Notch シグナルを介した増殖停止メカニズムがヒト慢性肝疾患でも働いているかどうかを検証します。さらに将来的には、この「安全弁」として機能する細胞状態や Notch シグナルを適切に制御することで、癌化リスクを高めずに肝再生を効率よく促進する新しい治療法の開発につながることが期待されます。

### 【用語解説】

- 1) 胆管上皮細胞: 肝臓の中で胆汁が流れる“胆管”的上皮細胞。
- 2) 分化転換: ある種類の細胞が、別の種類の細胞へ直接姿を変える現象のこと。
- 3) Notch シグナル: 細胞同士が接触することで伝えられる「細胞間コミュニケーションの仕組み」のひとつ。このシグナルが働くことで、細胞は「どのような役割を担うか(細胞運命)」を決めたり、増えるか静止するか、あるいは死ぬかといった働きを調整します。

### 【論文情報】

掲載誌: Nature Communications

掲載日: 2025/11/26

<https://www.nature.com/articles/s41467-025-66568-0>

論文タイトル: Plastic hepatocyte states limit liver cancer development

著者: Lauren S. Strathearn, Yuki Hayata, Abhinav Illendula, Charles K. Hewett, Mingjia Chen, Guoshun He, María Escribano-Cebrián, Brianna Jarboe, Laura Gómez-Tomé, Nicola de Prisco, Michael Slifker, Satoshi Kawamura, Hayato Nakagawa, David Rossell, Ben Z. Stanger & Joan Font-Burgada

## &lt;本件に関するお問合せ&gt;

三重大学研究推進機構 戦略的リサーチコア 助教 早田有希

TEL: 059-232-1111 E-mail: [hayata@med.mie-u.ac.jp](mailto:hayata@med.mie-u.ac.jp)

三重大学大学院医学系研究科 消化器内科学 教授 中川勇人

TEL: 059-232-1111 E-mail: [nakagawah@med.mie-u.ac.jp](mailto:nakagawah@med.mie-u.ac.jp)