肝切除・肝移植後の肝再生

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 公開日: 2023-01-17 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 八木, 真太郎, Yagi, Shintaro メールアドレス: 所属:
URL	https://doi.org/10.24517/00068792

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 International License.

【総説】

肝切除・肝移植後の肝再生

八　木　真太郎
金沢大学医薬保健研究域医学系　肝胆膵・移植外科学／小児外科学

Liver regeneration after partial hepatectomy and liver transplantation

Shintaro Yagi

は　じ　め　に

古代ギリシャ神話のプロメテウスの神話に登場するように，肝臓は人体の中で唯一，迅速かつ豊富な再生能力を持つ臓器である．プロメテウスは人類に火を与え，人類が戦争を始めるに至ったことに対して全能の神ゼウスが激怒し，罰としてカウカーソス山の山頂に磔にさせて生きながらにして毎日肝臓を巨大な鷹についばまれる責め苦を強いた．しかし，ついばまれた彼の肝臓は一晩のうちに再生し，ヘラクレスに解放されるまで3万年もの間，この拷問が続いたとされている．この神話は古代ギリシャ時代から肝臓の再生能力が知られていたということを示しており，現在でも驚愕に値する．実際，手術で肝臓の2/3近くを切除しても，残った肝臓は元の大きさにまで再生する．しかし限界以上の肝切除手術や，体格に比べて小さすぎる肝グラフトを移植した場合には肝再生が十分に起こらず肝不全に至る．ヒトの正常肝において，その限界点は残肝が25～30%，齧歯類の場合には15～20%と言われている．齧歯類の場合，70%肝切除術 (PHx) や30%部分肝移植術 (PLTx) 後の肝臓は，術後7～10日で100%の大きさに戻り，最初の3日間でDNA合成はピークとなる．一方ヒトにおいては，肝切除後7～10日目にDNA合成のピークを迎え，3～6ヶ月程度で肝臓のボリュームの回復が完了して肝再生はストップする[1]．何故，肝切除後に残った肝臓の肝細胞が再生を始めるのか，何が肝再生開始の指令を出すのか，そして体格に比して十分な大きさ (標準肝容積) まで回復した後には何が指令を出して，肝再生が終了するのか，古くからの研究テーマであるが，現在でもその全容は解明されていない．

肝再生は，様々な因子に影響される高度な組織化されたプロセスにより構成されている．生体肝移植では，小さい肝臓は大きい肝臓よりも再生が速く，ドナーの残肝よりもレシピエントの肝グラフトの方が，再生が早い[2]．これらの結果は，肝再生が，肝臓の状態やホストの状態や代謝に依存することを示唆している．本稿でまず，PHxまたはPLTx後の肝再生が開始されるトリガーの分子生物学的概観を述べ，高齢者や脂肪肝におけるPHxやPLTx後の肝再生についても解説する．

1. 部分肝移植 (PLTx)・部分肝切除後 (PHx) の肝再生

ウイルスや薬剤性肝障害とは異なり，PLTx後やPHx後の肝再生は門脈圧(portal venous pressure: PVP)の増加，肝臓や門脈周辺臓器の虚血や低酸素状態，凝固線溶系の変化などの特徴を有する (図1)．PHxおよびPLTxの後に肝再生を開始する最も重要なトリガーの1つは，肝容積 (血管床) に減少に伴う単位体積あたりの門脈血流やPVPの上昇，そして血管内皮に対する摩擦力，いわゆるずり応力“shear stress”の増加である[3]．この血行力学的変化は，肝類洞の微細構造に影響を及ぼし，PHxから6時間以内に，類洞径の拡大，類洞壁内に存在するfenestrationの拡大，Disse腔の拡大などが起こり，齧歯類では正常な状態に戻るまでに約10日かかる．

肝類洞内皮細胞 (liver sinusoidal endothelial cells: LSEC) に対する“shear stress”の増加に応答して，LSECは一酸化窒素 (NO) を放出し，HGFに対する感受性を強化する[4]．一方で誘導性(inducible)または内皮性(endothelial)の一酸化窒素合成酵素(nitric oxide synthase: それぞれiNOSとeNOS) の阻害は，肝再生を著しく抑制する[5]．他にNOの肝再生に対する影響は，(1) 細胞のアポトーシス／増殖のバランスをとる，(2) VEGFを誘導し，血管新生を促進し，肝再生に寄与する[6]，(3) 肝星細胞(hepatic stellate cells: HSC) を刺激して肝細胞増殖因子(hepatocyte growth factor: HGF)と血管内皮増殖因子(vascular endothelial growth factor:

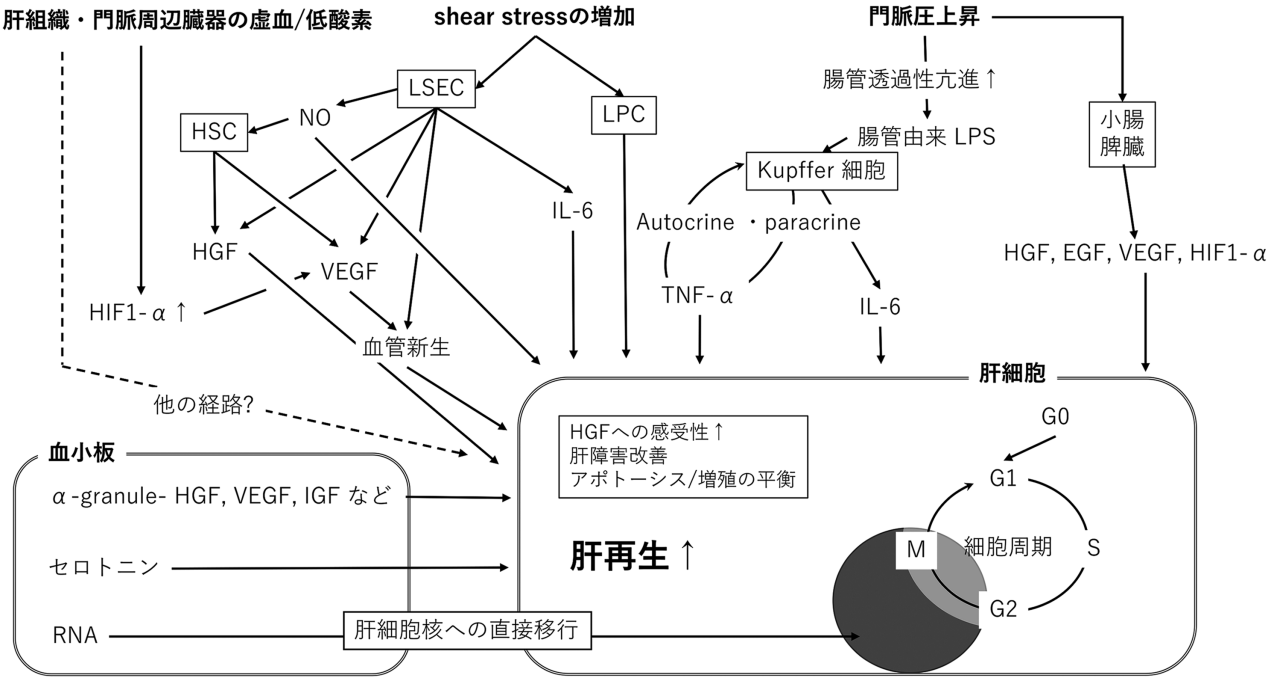

図1．肝部分切除術 (PHx) および部分肝移植術 (PLTx) 後の肝再生に関連する因子
PHxやPLTx後の肝再生には様々な要因が複合的に関連しており，肝切除量によっても再生様式が影響をうける．
EGF, epidermal growth factor; HGF, hepatocyte growth factor; HIF-1α, hypoxia inducible factor 1-alpha; HSCs, hepatic stellate cells; IGF, insulin like growth factor; IL, interleukin; LSECs, liver sinusoidal endothelial cells; LPCs, liver progenitor cells; LPS, lipopolysaccharide; NO, nitric oxide; PVP, portal vein pressure; TNF, tumor necrosis factor; VEGF, vascular endothelial growth factor.

VEGF) やinterleukin(IL)-6, tumor necrosis factor (TNF) αの放出を促進することなどが報告されてきたが，NOはその濃度により虚血再灌流障害の正負の影響を持ち合わせるためcontroversialな結果が散見される．

shear stressは，LSECからのIL-6産生にも関連している．臨床外科手術においては，残肝容積の増大を企図する目的で切除予定肝の門脈塞栓を術前に行うことがしばしばあるが，門脈塞栓後の門脈流量の増加が血管内皮を伸展させ，血清IL-6のレベル上昇と非塞栓肝の再生に寄与しており，in vitroで機械的に伸展したヒトLSECが，伸展していないLSECと比較して，より多くのIL-6を放出することを明らかとなっている[7]．また肝前駆細胞 (liver progenitor cells: LPC) は肝実質細胞の0.01％以下であるが，肝再生時には豊富な再生能力を持つことが知られている．LPCもshear stressの増加により刺激され，Wnt，VEGF，EGFなどの再生関連遺伝子の発現が促進する[8]．

2. 1. 門脈圧 (PVP) 上昇と門脈周辺臓器

Lipopolysaccharide (LPS) などの腸管由来因子の増加による肝再生への寄与は今まで多く報告されてきた．LPSはグラム陰性菌の外膜に存在し，病原体関連分子パターン (Pathogen-associated molecular patterns: PAMPs) の一員であり，自然免疫を惹起する．PHxはPVP/shear stressを上昇させ，腸管透過性を亢進し，LPSを含む腸管由来のPAMPsが門脈血中への放出を増加させる．この現象は敗血症の原因となりうるが，LPSはKupffer細胞上のToll-like receptor (TLR) に認識され，IL-6やTNF-αの放出を誘発する[9]が，これらはPHxやPLTx後の肝再生を促進する主要な肝細胞増殖因子でもある．従ってLPSは肝再生にとっては諸刃の剣である．また，このKupffer細胞を介したIL-6あるいはTNF-α放出の引き金となるメカニズムは，非常に複雑である．LPSを認識する主要な受容体であるtoll-like receptor (TLR)2，TLR4，またはTLR9を欠損したマウスにおいてもPHx後にIL-6またはTNF-αはupregulateされる[10]．この結果は，LPSとTLRがKupffer細胞に影響を与える唯一の因子ではなく，様々な因子と受容体がKupffer細胞からのIL-6またはTNF-αの産生を誘導する可能性があることを示唆している．

HGF，EGFファミリー，VEGFなどの肝再生因子は，肝臓だけでなく門脈周囲の肝外臓器でも産生されている．筆者はラットPHxモデルを用いて，VEGF，HGF，

HGF activator，HIF-1αなどの肝再生因子のmRNA発現が，肝臓での高発現に加えて，腸や脾臓でも強くupregulateされており，PHx後の門脈血中のVEGFは，全身循環のそれよりも有意に高いことを示した[11]．このことは，門脈周辺臓器が肝再生因子の重要な供給源であり，いわゆる「腸-肝軸」が肝再生に重要な役割を果たすことを意味している．そして正常な腸内環境，特に腸内細菌叢を乱す何らかの疾患や病態が，PHxやPLTx後の肝再生に負の影響を与える可能性も示されている[12]．

一方で，肝再生において，shear stress/PVPの上昇は肝臓自身にとっても諸刃の剣である．残肝あるいは移植肝が小さすぎることに起因するPVPの過上昇は肝障害を来し，大量の腹水，高ビリルビン血症の遷延，凝固機能異常などを引き起こし，PHxにおいては「肝切除後肝不全」あるいはPLTx後には「過小グラフト症候群」と呼ばれる．筆者は臨床においてPLTx早期のPVP＞20 mmHgであると，グラフト機能不全を引き起こし予後不良であることを示した[13]一方で，門脈血流が少なすぎる場合においても，肝グラフト再生不良によるグラフト機能不全を引き起こすことを示した[14]．これらは肝再生を開始するPVPすなわちshear stressの上昇の最適な「範囲」が存在する可能性を示している．

2. 2. 肝組織の虚血

肝臓の低酸素は，肝移植や肝切除中の肝臓への一時的な血流停止や残肝のPVP亢進による肝動脈血流の減少（“arterial buffer response”：門脈血流が増加した場合に肝動脈血流が減少し，門脈血流が減少した場合には肝動脈血流が増加する肝血流の相補的な現象）の結果として起こる[15]．低酸素は血管新生の最も強い誘導因子の1つであり，HIF-1は哺乳類の発生における低酸素適応に不可欠である．ここでHIF-1αは正常な酸素濃度下では抑制されており，組織が虚血に陥ると，upregulateされ，HIF-1βと複合体を形成し，低酸素応答エレメントと結合しVEGF，エリスロポエチン，解糖系酵素などの遺伝子の発現を増加させて低酸素状態への適応を可能にする[16]．肝切除後には核内HIF-1αの発現が増加し，次いでVEGFおよびfms様チロシンキナーゼ-1の発現が増加し，HIF-1αが類洞内皮を再構築させ，肝再生を促進する[17]．しかし依然としてHIF-1αによる肝再生促進作用に関しては議論の余地がある．Renらは高圧酸素のpreconditioningがラット肝臓のHIF-1αを上昇させたが肝再生には影響しなかったと報告し[18]，KronらはHIF-1αではなくHIF-2αがVEGFのupregulationと肝再生における血管新生の誘導に関連していることを示した[19]．先に提唱されたHIF-1αの肝再生への影響がVEGFの発現と血管新生を介することから，これらの結果は，低酸素の肝再生への影響についてさらなる検証を必要とし，新たなメカニズムが存在する可能性がある．

2. 3. 血小板

肝再生に関連すると報告されている様々な因子の中で，血小板は肝再生において重要な役割を担っており，多くの研究で，PHxまたはPLTx後の血小板数の低さが肝再生不良と関連していることが示されてきた．しかし血小板数の低下が肝再生不全の原因であるのか，結果であるのかは十分に考慮する必要がある．

PHxの後，血小板は速やかにDisse腔に移動し，HGF，VEGF，またはセロトニンを介して肝細胞またはLSECの増殖を刺激する[20]．セロトニンは肝臓に対して再生促進作用を有するが[21]，Disse腔に移動した血小板によりneutrophil extracellular traps(NETs)形成が促進され，類洞の微小循環不全を引き起こし，肝臓実質を傷害するという逆説的な報告もあり，肝再生における血小板の役割に関しても未だ全容が解明されていないといえる．最近，セロトニンが肝再生を促進する一つのメカニズムとして，Hippoシグナル伝達経路との相互作用を介する可能性が示された[22]．血小板の一部は肝細胞に取り込まれ，肝細胞は血小板の機能性RNAを受け取り，肝細胞の増殖を促進する．すなわち，血小板に核がないが，タンパク質に翻訳されるRNAが豊富に含まれており，血小板のRNAが肝細胞に移行し機能的タンパク質に翻訳され，肝再生を促進する[23]．もう一つのメカニズムは，血小板が炎症細胞を活性化し，それが肝再生を刺激すること[20]であるが，これも炎症反応の活性化により肝障害が惹起される可能性もあり，血小板の肝再生に与える影響も諸刃の剣であると言える．

2. 4. 胆汁酸

胆汁酸の上昇は，Kupffer細胞の胆汁酸受容体と肝細胞のファルネソイドX受容体（FXR）を活性化させる．FXRはFXR/線維芽細胞増殖因子（FGF）19/FGF受容体（FGFR）4のシグナル軸で細胞周期を制御している[24]．一方，区域性胆管炎や胆道空腸吻合術は，PHxとLTx後の肝再生を阻害すると報告されており，肝再生に対する胆汁酸の役割もcontroversialである．

3. 肝再生に関するシグナリング経路

2で述べた肝再生が起こるトリガーが多くの経路を活性化させることが証明されてきたが，本稿ではスペースの関係から詳細については割愛する．肝再生の複雑な過程には，様々なシグナル伝達経路，受容体，そしてそれらのリガンドが関与している．これらの経路の間には複雑なcrosstalkが存在し，時には共通の経路を持つこともある．従って，どの経路が細胞周期の，どの段階を特異的に制御しているかを判断することは困難である．しかし，このように複雑であることは，肝再生の過程において，最終的に宿主の生存に貢献する結節点が一つもないことを意味する．以下に，肝再生に関与する主要な経路を列挙した

- Ras/Raf/MEK/ERK 経路
- Janus kinase (JAK)/Signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) 経路
- PI3K/Akt 経路
- Nuclear factor-κB (NF-κB) 経路
- Wnt/β-Catenin 経路
- Hippo signaling 経路

4. 肝再生に与える因子

4. 1. 肝年齢

肝臓の再生能は加齢とともに徐々に低下していく．老化した動物で肝再生が損なわれる原因として，数多くの因子が提案されている．Forkhead Box M1B (FoxM1B) は胚性細胞に発現する転写因子で，細胞周期に重要である．通常，その発現は胚発生の時期に限られるが，FoxM1Bは肝再生時に再び活性化される[25]．高齢のマウスでは部分肝切除後にFoxM1Bの発現が低下し，これが肝再生の抑制と関連しており，FoxM1Bをトランスジェニックで過剰発現させた老齢マウスは，サイクリンD1の発現が増大し，再生能力が回復する[26]．同様に，サイクリン依存性キナーゼの強力な阻害因子であるCCAAT/エンハンサー結合タンパク質(C/EBP) αも，加齢に伴う肝再生の低下と関連していることが解明されている．若い肝臓では，C/EBPαはサイクリン依存性キナーゼ2と結合し，細胞を静止状態に保っているが，加齢によってC/EBPαの成長抑制活性が変化する[27]．

Ikawa-Yoshidaらは，老化マウスではBubR1の発現が低下していること，低BubR1発現変異体 (BubR1L/L) マウスでは対照マウスに比べて肝再生が遅延すること，BubR1が細胞接着分子の一種であるデスモコリン-1の発現と関連し，BubR1低発現下では肝細胞増殖の遅延だけでなく細胞死も肝再生不良の原因であることを示している[28]．Pibiriらは，若いマウスではPHxの24時間後に肝のサイクリンD1の発現が上昇したが，同じ時点で老化した肝ではその発現が大幅に低下していることを示した[29]．

最近，Hippoシグナル経路に関与するYAPが，加齢に伴う肝再生能の低下の重要な原因の一つとして注目されている．Loforeseらは，YAPの活性化を抑制するMST1/2をサイレンシングすると，高齢 (12ヶ月齢) マウスでもPHx後の肝再生が回復することを実証した[30]．興味深いことに，彼らは，高齢のマウスではPHxの前でもYAPが活性化され，PHx後も高いままであることを見出した[29-30]．一方，mitogenにより肝臓が再生した高齢マウスでは，PHxの前後で活性化YAPが有意に減少していることが示された．従ってYAPは細胞周期制御因子ではなく，器官 (肝臓) の大きさのセンサーである可能性が提唱されている．しかし，加齢肝の再生におけるYAPの機能を含むHippoシグナル伝達経路の関与については，さらなる研究が必要である．また，成長ホルモンなどの細胞外因子が加齢肝の再生能力の低下と関連していることも示されている[31]．

ヘテロクロニックパラビオシス“Heterochronic parabiosis”とは，若いマウスと老化したマウスが同じ血液循環をする血管吻合法のことである．Convoyらはこの手法を用いて，若いマウスの血液を循環させた老化マウスの肝臓において，C/EBPα-Rb-E2F4複合体の発現が低下し，PHx後の再生能力が回復することを明らかにした[32]．Liuらは，術前に若いラットの血漿を投与すると，PHx後の高齢ラットの再生能力が回復することも示した[33]．これらの研究の結果，若い動物の血液や血漿を用いると，老齢の肝再生が改善されることが示されたが，肝再生は若い動物と同じレベルには達しないことが明らかになった．これらの結果は，老齢動物における肝再生のメカニズムの変化には，多くの内在的経路と外来的因子が関与していることを示唆している．

4. 2. 脂肪肝

脂肪肝はPHxやPLTx後の肝再生に障害を示すと予想されるが，これには異論がある．臨床研究において，Ibrahimらは，脂肪肝は肝再生に悪影響を与えないことを示したが，彼らの研究は，軽度 (10％未満) の脂肪肝を有する生体ドナーを対象として行われているので高度な脂肪肝に対する影響は不明である[34]．一方，Keleらは，脂肪肝の患者はPHx後の肝再生が悪くなる

傾向があることを示した[35]．従って，再生障害が単に脂肪肝そのものに起因するものであるかどうかは，依然として不明である．同様の論争は，基礎研究にも存在する．ある著者は，脂肪肝は肝再生を損なうと主張したが，他の著者は，PHx後の脂肪肝において，肝再生能は正常であるか，あるいは増強されていることを示した．これは主に，使用した実験プロトコル，脂肪肝モデルの選択，脂肪蓄積の程度または評価方法，および肝再生のタイミングの違いに起因するものである．よく使用される齧歯類の脂肪肝モデルには，①メチオニン・コリン欠乏食 (MCDD) を用いたモデル (NAFLD/NASH型脂肪肝モデル)，②飢餓―高脂肪食投与による脂肪肝モデル (2日間絶食の後, 高炭水化物・低脂肪食を3日間投与：外傷性脳死患者等に見られる急性栄養障害型脂肪肝モデル)，③高フルクトース食により誘発する脂肪肝，③遺伝子操作された脂肪肝モデル(Zucker fatty (fa/fa) ラット：レプチン欠乏ラット，ob/obマウスなど) がある．MCDDモデルを用いた脂肪肝モデルは，正常肝とほぼ同じ程度の再生を示し，Zucker fattyラットはPHx後の肝再生に障害を示すという報告[36]など脂肪肝の肝再生に関しては一定の見解が得られていない．

お わ り に

肝臓の再生は，PHxやPLTxを成功させるために不可欠な要素である．一方，再生不良は術後肝不全を意味し，患者の生命に関わる大きなリスクとなる．本総説では，PHxやPLTx後の肝再生を支える機構に焦点を当てた．上述のように，肝再生は数多くのネットワークとその相互作用が関与する，細かく設計されたプロセスである．したがって，肝再生を完全に停止させることのできる単一の因子や経路は存在しない．ある経路が遮断されたとしても，別の経路がそれを補い，ほぼ正常な肝再生が達成されるのである．細胞増殖の強力な阻害剤であるmTOR阻害剤でさえ，肝再生を完全に停止させることはできず，むしろ，そのプロセスを遅らせるだけである．

肝再生に関わる複雑で多層な経路のネットワークを考えると，肝再生がなぜ失敗するのかという古い疑問が再び浮かび上がってくる．肝再生の過程は広く研究されているが，肝再生不全の研究はほとんどない．PHxやPLTx後に肝再生を開始するいくつかの因子は，同時に肝再生を阻害する因子でもある．門脈血流が過剰であったり，圧が高すぎたりすると，再生不良を起こす．同様に，長く続く虚血・低酸素は，虚血再灌流障害を大きくし，その後の肝不全につながる．さらに，宿主からの代謝要求が高すぎると，肝再生も妨げられる．門脈血流量や圧とは異なり，宿主の代謝要求を正確に定量化することは時に困難である．胆汁酸は現在，代謝能力低下のマーカーと考えられているが，門脈血流や圧と同様に，肝再生にとって諸刃の剣である．PHxは胆汁酸／肝容積比を劇的に増加させ，これが高くなりすぎると，残肝で胆汁酸の過負荷を引き起こし，肝臓の再生を損なう．

肝再生不全は，単一の肝再生因子の欠如や単一の分子経路の遮断というよりも，再生過程の全面的な不全あるいは経路ネットワークシステムの崩壊とみなすべきである．このことは，単一の肝再生因子，分子経路，転写因子をupregulateすることによって，肝不全を救済することは困難であることを示唆している．医学の進歩は，外科医に，拡大肝切除や，より小さいグラフトや高齢・脂肪肝グラフトを用いた肝移植など，より困難な外科的処置に挑戦させてきた．肝再生の過程を解明し，「肝再生がどのように失敗し，どのようにそれを救済するか」という「古くて，新しい問い」に再び取り組むことは，若い研究者に非常に魅力的なテーマと考える．

参 考 文 献

1）Fausto N, Campbell JS, Riehle KJ. Liver regeneration. J Hepatol 57(3): 692-694, 2012

2）Haga J, Shimazu M, Wakabayashi G, et al. Liver regeneration in donors and adult recipients after living donor liver transplantation. Liver Transpl 14(12): 1718-1724, 2008

3）Sato Y, Tsukada K, Hatakeyama K. Role of shear stress and immune responses in liver regeneration after a partial hepatectomy. Surg Today 29(1): 1-9, 1999

4）Poisson J, Lemoinne S, Boulanger C, et al. Liver sinusoidal endothelial cells: Physiology and role in liver diseases. J Hepatol 66(1): 212-227, 2017

5）Mei Y, Thevananther S. Endothelial nitric oxide synthase is a key mediator of hepatocyte proliferation in response to partial hepatectomy in mice. Hepatology 54(5): 1777-1789, 2011

6）Carnovale CE, Ronco MT. Role of nitric oxide in liver regeneration. Ann Hepatol 11(5): 636-647, 2012

7）Kawai M, Naruse K, Komatsu S, et al. Mechanical stress-dependent secretion of interleukin 6 by endothelial cells after portal vein embolization: clinical and experimental studies. J Hepatol 37(2): 240-246, 2002

8）Nishii K, Brodin E, Renshaw T, et al. Shear stress upregulates regeneration-related immediate early genes in liver progenitors in 3D ECM-like microenvironments. J Cell Physiol 233(5): 4272-4281, 2018

9）Ozaki M. Cellular and molecular mechanisms of liver regeneration: Proliferation, growth, death and protection of

hepatocytes. Semin Cell Dev Biol 100: 62-73, 2020
10) Seki E, Tsutsui H, Iimuro Y, et al. Contribution of Toll-like receptor/myeloid differentiation factor 88 signaling to murine liver regeneration. Hepatology 41(3): 443-450, 2005
11) Yamamoto C, Yagi S, Hori T, et al. Significance of portal venous VEGF during liver regeneration after hepatectomy. J Surg Res 159(2): e37-43, 2010
12) Liu HX, Keane R, Sheng L, et al. Implications of microbiota and bile acid in liver injury and regeneration. J Hepatol 63(6): 1502-1510, 2015
13) Yagi S, Iida T, Taniguchi K, et al. Impact of portal venous pressure on regeneration and graft damage after living-donor liver transplantation. Liver Transpl 11(1): 68-75, 2005
14) Yagi S, Iida T, Hori T, et al. Effect of portal haemodynamics on liver graft and intestinal mucosa after small-for-size liver transplantation in swine. Eur Surg Res 48(3): 163-170, 2012
15) Dirscherl K, Schlapfer M, Roth Z'graggen B, et al. Hypoxia sensing by hepatic stellate cells leads to VEGF-dependent angiogenesis and may contribute to accelerated liver regeneration. Sci Rep 10(1): 4392, 2020
16) Nath B, Szabo G. Hypoxia and hypoxia inducible factors: diverse roles in liver diseases. Hepatology 55(2): 622-633, 2012
17) Maeno H, Ono T, Dhar DK, et al. Expression of hypoxia inducible factor-1alpha during liver regeneration induced by partial hepatectomy in rats. Liver Int 25(5): 1002-1009, 2005
18) Ren P, Kang Z, Gu G, et al. Hyperbaric oxygen preconditioning promotes angiogenesis in rat liver after partial hepatectomy. Life Sci 83(7-8): 236-241, 2008
19) Kron P, Linecker M, Limani P, et al. Hypoxia-driven Hif2a coordinates mouse liver regeneration by coupling parenchymal growth to vascular expansion. Hepatology 64(6): 2198-2209, 2016
20) Lisman T, Porte RJ. Mechanisms of platelet-mediated liver regeneration. Blood 128(5): 625-629, 2016
21) Lesurtel M, Graf R, Aleil B, et al. Platelet-derived serotonin mediates liver regeneration. Science 312(5770): 104-107, 2006
22) Fang Y, Liu C, Shu B, et al. Axis of serotonin -pERK-YAP in liver regeneration. Life Sci 209: 490-497, 2018
23) Kirschbaum M, Karimian G, Adelmeijer J, et al. Horizontal RNA transfer mediates platelet-induced hepatocyte proliferation. Blood 126(6): 798-806, 2015
24) van de Laarschot LF, Jansen PL, Schaap FG, et al. The role of bile salts in liver regeneration. Hepatol Int 10(5): 733-740, 2016
25) Le Lay J, Kaestner KH. The Fox genes in the liver: from organogenesis to functional integration. Physiol Rev 90(1): 1-22, 2010
26) Wang X, Quail E, Hung NJ, et al. Increased levels of forkhead box M1B transcription factor in transgenic mouse hepatocytes prevent age-related proliferation defects in regenerating liver. Proc Natl Acad Sci U S A 98(20): 11468-11473, 2001
27) Iakova P, Awad SS, Timchenko NA. Aging reduces proliferative capacities of liver by switching pathways of C/EBPalpha growth arrest. Cell 113(4): 495-506, 2003
28) Ikawa-Yoshida A, Matsumoto T, Okano S, et al. BubR1 Insufficiency Impairs Liver Regeneration in Aged Mice after Hepatectomy through Intercalated Disc Abnormality. Sci Rep 6: 32399, 2016
29) Pibiri M, Sulas P, Leoni VP, et al. Global gene expression profile of normal and regenerating liver in young and old mice. Age (Dordr) 37(3): 9796, 2015
30) Loforese G, Malinka T, Keogh A, et al. Impaired liver regeneration in aged mice can be rescued by silencing Hippo core kinases MST1 and MST2. EMBO Mol Med 9(1): 46-60, 2017
31) Pibiri M. Liver regeneration in aged mice: new insights. Aging (Albany NY) 10(8): 1801-1824, 2018
32) Conboy IM, Conboy MJ, Wagers AJ, et al. Rejuvenation of aged progenitor cells by exposure to a young systemic environment. Nature 433(7027): 760-764, 2005
33) Liu A, Guo E, Yang J, et al. Young plasma reverses age-dependent alterations in hepatic function through the restoration of autophagy. Aging Cell 17(1): e12708, 2018
34) Ibrahim S, Chen CL, Wang CC, et al. Liver regeneration and splenic enlargement in donors after living-donor liver transplantation. World J Surg 29(12): 1658-1666, 2005
35) Kele PG, van der Jagt EJ, Gouw AS, et al. The impact of hepatic steatosis on liver regeneration after partial hepatectomy. Liver Int 33(3): 469-475, 2013
36) Picard C, Lambotte L, Starkel P, et al. Steatosis is not sufficient to cause an impaired regenerative response after partial hepatectomy in rats. J Hepatol 36(5): 645-652, 2002