
劇症肝不全に対する補助的肝移植

・ 自己肝再生の予測と再生誘導

(課題番号 11470237)

平成 11 年度～平成 12 年度科学研究費補助金 (基盤研究 B(2))
研究成果報告書

平成 13 年 3 月

研究代表者 高 田 泰 次

(筑波大学臨床医学系講師)

は し が き

ウイルス性肝炎や薬剤中毒、または毒性キノコの誤食などが原因で発症する劇症肝不全は致死率の高い疾患であり、現在では肝移植術が救命率 50・70%を示す最も有効な治療法と考えられる。一方、肝は高い再生能力を有する臓器であり、肝不全の急性期を乗り切れば病的肝が再生し肝機能が回復する可能性がある。そこで近年、病的肝の一部を切除しそのスペースに部分肝グラフトを移植するという補助的同所性部分肝移植術(Auxiliary partial orthotopic liver transplantation: APOLT)が優れた治療法として注目されている。この治療法の大きな長所は、肝不全の急性期を移植肝で補助し、かつ自己肝再生の可能性を温存するため自己肝の機能が回復した際には移植肝から離脱でき、副作用のために移植後患者の大きな負担となる免疫抑制剤の継続使用を断ち切ることが可能となる点である。こうした発想から、最近国内外の移植施設で少数例の試みがなされているが、実際には移植後に自己肝の再生が見られない症例も報告されている。一方、本治療法には通常の肝移植に比べて高度の手術手技が要求され、また自己肝と移植肝との間での血流競合や相互反応によるグラフト肝機能不全の危険性も指摘されており、自己肝温存の適応が問われている。この解決のためには、移植前の時点で病的自己肝の再生を正確に予測できる方法の確立が重要と考えられる。

このような背景を踏まえて、本研究では、大型動物を用いた急性肝不全に対する APOLT モデルを作製し、病的自己肝の再生過程における再生関連因子の変動や肝の組織学的変化などを解析することにより移植術前における自己肝再生の予測診断法を確立することを目的とする。さらに、これら再生関連因子を操作し肝再生を促進するというアプローチから、劇症肝不全に対する新しい根本的治療法としての再生誘導法について研究を行う。

本研究における特色および独創的な点としては、次の3点が挙げられる。

1) APOLT 動物実験モデルの基礎となる急性肝不全動物モデルは臨床病態に即したものであるために、大型動物に、再現性を持って、致死的な急性肝不全を誘導し、かつ肝再生のポテンシャルを残す、などの条件が求められる。しかし、これまでその必要性にかかわらず適当なモデルは確立されていない。そこで、本研究ではまずこれらの条件をすべて満たす優れた大型動物急性肝不全モデルを新しく作製することを目指す。この様な

実験モデルは、APOLT だけでなく人工肝臓の開発や異種肝移植の研究においても有用であり、今後の肝不全治療に関する多方面での研究の基礎として大きく貢献する可能性がある。2) 臨床と同様に肝不全状態にある病的レシピエントを対象として肝移植を行いその治療法を検討するという本研究の実験的手法は、これまでの肝移植実験に見られない新しいものであり、その成果を臨床応用に直結させることを可能にする。3) 本研究が用いる APOLT 肝移植モデルは、「機能不全に陥った障害肝」がさらに「肝切除」という刺激を受けた後、「同種移植片の補助の下」で生命維持に必要な代謝負荷から解放されて再生する可能性を有しており、個体の生死とは独立して肝再生過程を検討できるユニークな *in vivo* 実験系であり、肝再生の研究を行う上で重要な役割を果たすことが期待される。

研究組織

研究代表者：高田泰次（筑波大学臨床医学系）

研究分担者：谷口英樹（筑波大学臨床医学系）

研究経費

平成 11 年度 4, 600 千円

平成 12 年度 4, 200 千円

計 8, 800 千円

研究発表

(1) 学会誌等

- 1) 高田泰次、福永潔、顧梅、谷口英樹、清野研一郎、大塚雅昭、深尾立：心停止ドナーからの肝移植—グラフト肝機能保護とバイアビリテーター評価。肝臓 2000 ; 41 : 299-300
- 2) 高田泰次、石黒慎吾、福永潔、顧梅、清野研一郎、谷口英樹、大塚雅昭、深尾立：新しい大動物劇症肝不全モデルの開発と有用性の検討。肝臓 2000 ; 41(9) : 701-702
- 3) Takada Y, Fukunaga K, Gu M, Ishiguro S, Taniguchi H, Seino K, Yuzawa K, Otsuka M, Fukao K. Improvement of allograft viability with organs procured from non-heart-beating donors in porcine liver transplantation *Transplant Proc* 2000; 32: 277-278
- 4) Takada Y, Fukunaga K, Mei G, Ishiguro S, Taniguchi H, Seino K, Yuzawa K, Otsuka M, Fukao K. Porcine model of fulminant hepatic failure treated by liver transplantation. *Transplant Proc* 2000; 32: 2243-2244
- 5) Gu M, Takada Y, Fukunaga K, Ishiguro S, Taniguchi H, Seino K, Yuzawa K, Otsuka M, Todoroki T, Fukao K. Pharmacologic graft protection without donor pretreatment in liver transplantation from non-heart-beating donors. *Transplantation* 2000 Oct 15; 70(7): 1021-5
- 6) Seino K, Yamauchi T, Ishibashi a, Tokuhara N, Kobayashi S, Fukunaga K, Taniguchi H, Takada Y, Yuzawa K, Otsuka M, Todoroki T, Fukao K. Prolongation of mouse skin allograft survival by novel agonists selective for retinoic acid receptor-alpha. *Transplant Proc* 2000 Mar; 32(2): 257-8
- 7) Suzuki A, Zheng YW, Kondo R, Kusakabe M, Takada Y, Fukao K, Nakauchi H, Taniguchi H. Flow-cytometric separation and enrichment of hepatic progenitor cells in the developing mouse liver. *Hepatology* 2000; 32 (6): 1230-1239
- 8) Taniguchi H, Kondo R, Suzuki A, Zheng YW, Takada Y, Fukunaga K, Seino K, Yuzawa K, Otsuka M, Fukao K, Nakauchi

- H. Clonogenic colony-forming ability of flow cytometrically isolated hepatic progenitor cells in the murine fetal liver. *Cell Transplantation* 2000; 9: 697-700
- 9) Fukunaga K, Takada Y, Mei G, Ishiguro S, Seino K, Taniguchi H, Yuzawa K, Otsuka M, Goto K, Fukao K. Peri-and postoperative kinetics of endothelin-1/ big endothelin-1 and effects of endothelin antagonist in porcine liver transplantation from non-heart-beating donors. *Transplant Proc* 2000; 32: 1647-1649
 - 10) Seino K, Fukunaga K, Taniguchi H, Takada Y, Yuzawa K, Otsuka M, Todoroki T, Fukao K. Inhibition of CD95 ligand-mediated inflammation. *Transplant Proc* 2000; 32(7): 2038-2039
 - 11) Otsuka M, Yuzawa K, Takada Y, Taniguchi H, Fukunaga K, Seino K, Todoroki T, Fukao K. Long term graft survival of living related kidney after donor specific transfusion. *Transplant Proc* 2000; 32(7): 1741-1742
 - 12) Suzuki A, Taniguchi H, Zheng YW, Takada Y, Fukunaga K, Seino K, Yuzawa K, Otsuka M, Fukao K, Nakauchi H. Clonal colony formation of hepatic stem/progenitor cells were enhanced by embryonic fibroblast conditioned medium (EFCM). *Transplant Proc* 2000; 32(7): 2328-2330
 - 13) Suzuki A, Taniguchi H, Zheng YW, Takada Y, Fukunaga K, Seino K, Yuzawa K, Otsuka M, Fukao K, Yoshiki A, Kusakabe M, Nakauchi H. Proliferative and functional ability of transplanted murine neonatal hepatocytes in adult liver. *Transplant Proc* 2000; 32(7): 2370-2371
 - 14) Zheng YW, Taniguchi H, Suzuki A, Takada Y, Fukunaga K, Seino K, Yuzawa K, Otsuka M, Fukao K, Nakauchi H. Clonal culture of the murine fetal hepatocyte at extremely low density and the effects of growth factors. *Transplant Proc* 2000; 32(7): 2372-2373
 - 15) Zheng YW, Taniguchi H, Suzuki A, Takada Y, Fukunaga K, Seino K, Yuzawa K, Otsuka M, Fukao K, Nakauchi H. Effects of four different extracellular matrixes on clonal culture of murine fetal hepatocyte. *Transplant Proc* 2000; 32(7): 2498-2499

- 16) Seino K, Nishimori I, Nagai Y, Inoue H, Takada Y, Adachi S, Todoroki T, Fukao K. Idiopathic calcifying pancreatitis; case report of a Japanese pediatric patient. *J Gastroenterol* 2000; 35: 941-944
- 17) 高田泰次、石黒慎吾、福永潔、顧梅、深尾立：劇症肝不全の実験モデル—アマニチンとエンドトキシンを用いた新しいブタ劇症肝炎モデル—。肝胆膵 2001 (in press)
- 18) Takada Y, Otsuka M, Seino K, Taniguchi H, Koike N, Kawamoto T, Koda K, Adachi S, Yuzawa K, Nozue M, Todoroki T, Fukao K. **Hepatic resection for metastatic tumors from non colorectal carcinoma. *Hepato-Gastroenterology* (in press)**
- 19) Takada Y, Ishiguro S, Fukunaga K, Gu M, Taniguchi H, Seino K, Yuzawa K, Otsuka M, Todoroki T, Fukao K. Increased intracranial pressure in a porcine model of fulminant hepatic failure using amatoxin and endotoxin. *J Hepatology* (in press)
- 20) Gu M, Takada Y, Fukunaga K, Ishiguro S, Seino K, Taniguchi H, Yuzawa K, Otsuka M, Fukao K. Improvement of graft function without donor pretreatment in liver transplantation from non-heart-beating donors. *Transplant Proc* (in press)
- 21) Takada Y, Hori T, Yuzawa K, Seino K, Taniguchi H, Otsuka M, Kawasaki H, Kaneko M, Fukao K. A living donor with type IV-A choledochal cyst in liver transplantation. *Transplantation* (in press)
- 22) Gu M, Takada Y, Fukunaga K, Ishiguro S, Taniguchi H, Seino K, Yuzawa K, Otsuka M, Todoroki T, Fukao K. Role of platelet activating factor in hepatectomy with Pringle's maneuver. *J Surg Res* (in press)

(2) 口頭発表

- 1) 福永潔、高田泰次、顧梅、谷口英樹、清野研一郎、大塚雅昭、後藤勝年、深尾立：心停止ドナー(NHBD)からの肝移植 グラフト肝虚血再灌流障害と障害軽減対策、第99回日本外科学会総会、ワークショップ、1999年3月24-26日、福岡
- 2) 谷口英樹、高田泰次、福永潔、清野研一郎、大塚雅昭、轟健、深尾

- 立、大島宣雄：「臓器置換」から「臓器再生」へ 幹細胞システムの理解にもとづく再生医学への展望、第99回日本外科学会総会、1999年3月24-26日、福岡
- 3) 柳健一、Thein Tun、三好浩稔、谷口英樹、高田泰次、深尾立、大島宣雄：バイオ人工肝臓への応用を目的とする充填層型リアクタの開発・リアクタの性能改善とスケールアップ、第17回肝移植研究会、第25回日本急性肝不全研究会合同学術集会、1999年6月22、23日、東京
 - 4) 高田泰次、福永潔、顧梅、谷口英樹、清野研一郎、大塚雅昭、深尾立：心停止ドナーからの肝移植・グラフト肝機能保護法とバイアビリター評価、第17回肝移植研究会、第25回日本急性肝不全研究会合同学術集会、シンポジウム、1999年6月22、23日、東京
 - 5) 高田泰次、福永潔、顧梅、清野研一郎、谷口英樹、大塚雅昭、轟健、深尾立：大型動物劇症肝不全モデルの開発・肝不全増悪因子としてのエンドトキシンの役割、第54回日本消化器外科学会総会、ワークショップ、1999年7月15-16日、名古屋
 - 6) 高田泰次、福永潔、顧梅、谷口英樹、清野研一郎、湯沢賢治、大塚雅昭、深尾立：心停止ドナーからの肝移植を目指したグラフト肝機能保護法の開発、第35回日本移植学会総会、シンポジウム、1999年9月16、17日、つくば
 - 7) 谷口英樹、鈴木淳史、鄭允文、高田泰次、福永潔、清野研一郎、湯沢賢治、大塚雅昭、轟健、深尾立：肝臓における幹細胞システムの解明と「臓器再生」への展望、第35回日本移植学会総会、シンポジウム、1999年9月16、17日、つくば
 - 8) 谷口英樹、高田泰次、福永潔、大塚雅昭、轟健、深尾立：多能性肝幹細胞の同定とその機能解析、第3回日本肝臓学会大会、1999年10月、広島
 - 9) Fukunaga K, Takada Y, Mei G, Ishiguro S, Seino K, Taniguchi H, Yuzawa K, Otsuka M, Goto K, Fukao K. Peri-and postoperative kinetics of endothelin-1/ big endothelin-1 and effects of endothelin antagonist in porcine liver transplantation from non-heart-beating donors. The Vith Congress of the Asian Society of Transplantation. 1999, Sep 20-24, Singapore

- 10) Seino K, Fukunaga K, Taniguchi H, Takada Y, Yuzawa K, Otsuka M, Todoroki T, Fukao K. Inhibition of CD95 ligand-mediated inflammation. The VIth Congress of the Asian Society of Transplantation. 1999, Sep 20-24, Singapore
- 11) Otsuka M, Yuzawa K, Takada Y, Taniguchi H, Fukunaga K, Seino K, Todoroki T, Fukao K. Long term graft survival of living related kidney after donor specific transfusion. The VIth Congress of the Asian Society of Transplantation. 1999, Sep 20-24, Singapore
- 12) Suzuki A, Taniguchi H, Zheng YW, Takada Y, Fukunaga K, Seino K, Yuzawa K, Otsuka M, Fukao K, Nakauchi H. Clonal colony formation of hepatic stem/progenitor cells were enhanced by embryonic fibroblast conditioned medium (EFCM). The VIth Congress of the Asian Society of Transplantation. 1999, Sep 20-24, Singapore
- 13) Suzuki A, Taniguchi H, Zheng YW, Takada Y, Fukunaga K, Seino K, Yuzawa K, Otsuka M, Fukao K, Yoshiki A, Kusakabe M, Nakauchi H. Proliferative and functional ability of transplanted murine neonatal hepatocytes in adult liver. The VIth Congress of the Asian Society of Transplantation. 1999, Sep 20-24, Singapore
- 14) Zheng YW, Taniguchi H, Suzuki A, Takada Y, Fukunaga K, Seino K, Yuzawa K, Otsuka M, Fukao K, Nakauchi H. Clonal culture of the murine fetal hepatocyte at extremely low density and the effects of growth factors. The VIth Congress of the Asian Society of Transplantation. 1999, Sep 20-24, Singapore
- 15) Zheng YW, Taniguchi H, Suzuki A, Takada Y, Fukunaga K, Seino K, Yuzawa K, Otsuka M, Fukao K, Nakauchi H. Effects of four different extracellular matrixes on clonal culture of murine fetal hepatocyte. The VIth Congress of the Asian Society of Transplantation. 1999, Sep 20-24, Singapore
- 16) Takada Y, Fukunaga K, Mei G, Ishiguro S, Taniguchi H, Seino K, Yuzawa K, Otsuka M, Fukao K. Porcine model of fulminant hepatic failure treated by liver transplantation. The VIth Congress of the Asian Society of Transplantation. 1999, Sep 20-24,

Singapor

- 17) Takada Y, Otsuka M, Seino K, Taniguchi H, Koike N, Kawamoto T, Koda K, Adachi S, Yuzawa K, Todoroki T, Fukao K. Hepatic resection for noncolorectal nonneuroendocrine metastases. 9th World Congress of the
- 18) Taniguchi H, Kondo R, Suzuki A, Zheng Y, Takada Y, Fukunaga K, Seino K, Otsuka M, Yoshiki A, Kusakabe M, Fukao K, Nakauchi H. In vitro and in vivo stem cell function on non-blood cells in the murine fetal liver. 9th Congress of the European Society for Organ Transplantation, 1999, June, Oslo (Norway)
- 19) Taniguchi H, Kondo R, Suzuki A, Zheng Y, Takada Y, Fukunaga K, Seino K, Otsuka M, Yoshiki A, Kusakabe M, Fukao K, Nakauchi H. Identification and characterization of hepatic stem cells in the murine fetal liver. 8th Biennial International Congress on Liver Development, Gene Regulation, and Disease, 1999, June, Orvieto, Italy
- 20) 顧梅、高田泰次、福永潔、石黒慎吾、清野研一郎、谷口英樹、湯沢賢治、大塚雅昭、深尾立：ブタ心停止ドナーからの肝移植—ドナー前治療を行わないグラフト肝機能保護法の検討、第100回日本外科学会総会、2000年4月12-14日、東京
- 21) 堀哲夫、金子道夫、岩川眞由美、池袋賢一、雨海照祥、四本克己、野田秀平、瓜田泰久、井上成一郎、的場公男、高田泰次、遠藤隆志、松井陽、河原崎秀雄、川崎誠治：胆道閉鎖症術後に難治性胆管炎と肝内嚢胞形成を認め生体肝移植を行った3例、第37回日本小児外科学会総会、2000年5月30日-6月1日、福岡
- 22) 柳健一、Thein Tun、Tun Aung、谷口英樹、垣内祥宏、三好浩稔、高田泰次、幸田幸直、深尾立、大島宣雄：充填層型バイオ人工肝臓の開発—リアクタのスケールアップと性能評価—、第38回日本人工臓器学会、2000年9月27-29日、四日市
- 23) 高田泰次、石黒慎吾、福永潔、顧梅、清野研一郎、谷口英樹、大塚雅昭、深尾立：新しい大動物劇症肝不全モデルの開発と有用性の検討、第26回日本急性肝不全研究会、2000年6月7日、福岡
- 24) 顧梅、高田泰次、福永潔、石黒慎吾、清野研一郎、谷口英樹、湯沢

- 賢治、大塚雅昭、深尾立：流入血行遮断下肝切除モデルにおける血小板活性化因子拮抗剤の効果、第55回日本消化器外科学会総会、2000年7月20-22日、宮崎
- 25) 清野研一郎、柳沢和彦、尾山和信、谷口英樹、小池直人、川本徹、幸田圭史、高田泰次、足立信也、湯沢賢治、轟健、深尾立：移植モデルを用いた免疫調節細胞としてのNKT細胞の同定とその機構解析、第55回日本消化器外科学会総会、2000年7月20-22日、宮崎
- 26) 高田泰次、堀哲夫、湯沢賢治、清野研一郎、谷口英樹、大塚雅昭、河原崎秀雄、金子道夫、深尾立：両葉肝内胆管拡張のある無症候性胆道拡張症患者をドナーとした生体肝移植の一例、第36回日本移植学会総会、2000年10月11-13日、岐阜
- 27) 石黒慎吾、高田泰次、福永潔、顧梅、清野研一郎、谷口英樹、湯沢賢治、大塚雅昭、深尾立：ブタを用いた劇症肝炎に対する同所性補助的部分肝移植(APOLT)モデルの開発、第36回日本移植学会総会、2000年10月11-13日、岐阜
- 28) 清野研一郎、柳沢和彦、尾山和信、谷口英樹、高田泰次、湯沢賢治、大塚雅昭、深尾立：移植免疫におけるNKT細胞の役割、第36回日本移植学会総会、2000年10月11-13日、岐阜
- 29) Yanagi K, Yun T, Aung T, Miyoshi H, Taniguchi H, Takada Y, Fukao K, Oshima N. Performance of a scaled-up packed-bed reactor for use as a bioartificial liver. The 46th ASAIO Annual Conference, 2000, June 28-July 1, New York
- 30) Gu M, Takada Y, Fukunaga K, Ishiguro S, Seino K, Taniguchi H, Yuzawa K, Otsuka M, Fukao K. Improvement of graft function without donor pretreatment in liver transplantation from non-heart-beating donors. XVIIIth World Congress of Transplantation Society 2000, August 27-September 1, Rome
- 31) Taniguchi H, Suzuki A, Zheng YW, Seino K, Takada Y, Yuzawa K, Fukao K, Nakauchi H. Isolation and enrichment of hepatic stem cells in the liver using flowcytometric cell sorting. XVIIIth World Congress of Transplantation Society 2000, August 27-September 1, Rome
- 32) Seino K, Muramoto K, Yanagisawa K, Oyama K, Taniguchi H,

Takada Y, Yuzawa K, Otsuka M, Fukao K. The role of NKT cells in transplant immunity-critical contribution in inducing peripheral tolerance. XVIIIth World Congress of Transplantation Society 2000, August 27-September 1, Rome

研究成果

平成 11 年度はまず、臨床劇症肝不全の原因となるキノコ毒に着目し、その成分で RNA ポリメラーゼ阻害剤である α -amanitin を用いてブタ劇症肝不全モデルの作成を行った。体重 20kg 前後のブタに全身麻酔下に AAM を門脈内投与した。 α -amanitin 単独投与群(0.05, 0.1mg/kg)では用量依存性に致死率は増加したが(0.1 mg/kg では 66%)、いずれも血清 GOT の上昇は 1600-2100 IU/L までにとどまった。次に、単独では非致死的な少量の lipopolysaccharide (LPS) 1 μ g/kg を α -amanitin と同時投与すると、GOT は 24 時間以内に 7000-11000 IU/L まで上昇し、 α -amanitin 0.1mg/kg + LPS 投与群(n=9)では 3 頭が 24 時間以内に、残り 6 頭も 4 日以内に死亡した。この群では、著しい低血糖と、血清ビリルビン、乳酸値及び NH₃ 値の上昇、ヘパラスチンテスト(HPT)の低下(15%以下)とプロトロンビン時間(PT)の延長(35 秒以上)、脳圧の亢進など、典型的な肝不全所見を呈した。さらに、肝組織所見では、光顕像で広範な肝細胞変性が認められた。次にこの群において、薬剤投与後 16 時間に病的肝を摘出し、健常ドナーからのグラフト肝を用いて同所性全肝移植を行ったところ(n=3)、全例移植後回復生存し、薬剤により他の重要臓器は障害されず、移植肝も影響を受けないことが裏付けられた。以上の結果より α -amanitin 0.1mg/kg + LPS 1 μ g/kg 門脈内投

与のプロトコールによるこのブタ劇症肝不全モデルは、i) 再現性を持って致死的な肝不全となり、ii) 障害は肝特異的であり、iii) 毒性は遷延しないことよりバイオリアクターなどへも影響を与えない、などの優れた特徴を備えており、有用な実験モデルになりうると思われる。

平成 12 年度はこの肝不全ブタをレシピエントとした同所性補助的部分肝移植 APOLT 実験モデルを作成し、グラフト肝機能と病的自己肝の再生について検討した。A 群(対照群 n=5)は -amanitin(0.1mg/kg) と LPS(1 µg/kg) を門脈内投与した。B 群(sham op 群 n=5)は薬物投与後に病的肝の左葉切除を行った。C 群(APOLT 群 n=9)は薬物投与と左葉切除後に健康なドナーブタから肝左葉グラフトを採取し同所性に部分肝移植した。B 群と C 群では術後 7 病日まで免疫抑制剤 FK506 (0.05mg/kg/day 持続静注)を使用した。C 群のうち 2 頭は術後 7 病日に、別の 2 頭は術後 14 病日に肝生検を行い、同時にグラフトへの門脈および肝動脈の流入血行遮断を行った。その結果、A 群は 5 日以内に全例死亡した。B 群では 4 頭が 8 日以内に死亡し、1 頭が術後 17 日目に死亡した。C 群では全例 14 日以上生存した。移植後にグラフト肝は速やかに胆汁を産生し、プロトロンビン時間(PT)の短縮など良好な機能を示した。C 群において移植後 7 病日の肝生検で肝再生像を認めた。また剖検時残存自己肝は体重から推定した手術時の残存肝重量と比較して 2 倍以上に再生肥大しており、組織的にも正常の小葉構造が再構築されていた。グラフト血行遮断を行った 4 頭はその後 2 週間以上生存した。以上より、-amanitin(0.1mg/kg) と LPS(1 µg/kg)の門脈内投与のプロトコールにより劇症肝炎状態にある自己肝は、APOLT による 1 週間程度の肝機能補助を受けることで形態的にも機能的にも肝再生を果たすことが示された。

今回の 2 年間の研究では、大型動物を用いた急性肝不全に対する APOLT モデルを確立する段階まで到達した。今後の展望としては、このモデルを用いて病的自己肝の再生過程における再生関連因子の変動や肝の組織学的変化などを解析することにより移植術前における自己肝再生の予測診断法の確立を目指し、さらに、これら再生関連因子を操作し肝再生を促進するというアプローチから、劇症肝不全に対する新しい根本的治療法としての再生誘導法について研究を行う予定である。