

膵星細胞と肝星細胞の比較

—特に形態学および発生学的観点から—

林 芳 弘* 円 山 英 昭**

本 田 明 生* 李 康 弘*

索引用語：膵星細胞，肝星細胞，筋線維芽細胞，線維化発生学

1 はじめに

臓器や組織が傷害を受けると、通常、速やかに一連の修復反応が生じる。傷害を受けた実質細胞が旺盛な再生能を持ち、組織損傷が軽度であれば、組織構造は完全に再生し正常な機能が回復する。しかし、実質細胞の再生能が低い場合あるいは傷害・炎症が遷延すると、組織構造の破壊と病的な組織修復が起こり、遂には線維化の病態が生じる。膵臓および肝臓の結合織性修復（線維化）は、さまざまな臓器線維症のうちで最も病態解析が進んでいる領域であると同時に、両臓器は大消化腺として、ともに腺実質（小葉構造）—導管系を基本にした組織構造であることやアルコール過剰摂取により線維化をきたすことなど線維化機序の共通点も多い。

膵臓および肝臓において、この線維化の際

に中心的役割を果たすのが、間質に局在し、長い細胞突起を四方に伸展させた形態から星細胞と名付けられた膵星細胞 (pancreatic stellate cell; PSC)、肝星細胞 (hepatic stellate cell; HSC) である¹⁻³⁾。この二種類の星細胞は、正常時の静止期には、ビタミンA含有脂肪滴を有した線維芽細胞様の形態をしているが、実質細胞が傷害され活性化刺激が持続すると、筋線維芽細胞様に形質を転換し、collagenなどの細胞外マトリックス産生細胞へと変貌する。

本稿では、これまでに明らかにされた正常および疾患時の膵星細胞 (PSC) と肝星細胞 (HSC) について、免疫組織化学的、超微形態学的に比較すると共に、私どもの発生学的な研究結果も加えて概説する。

Yoshihiro HAYASHI *et al*: A comparison of pancreatic stellate cells and hepatic stellate cells from the morphological and embryological standpoint of view

*高知大学医学部医学科病理学講座 [〒783-8505 高知県南国市岡豊町小蓮]

**近森病院病理診断科

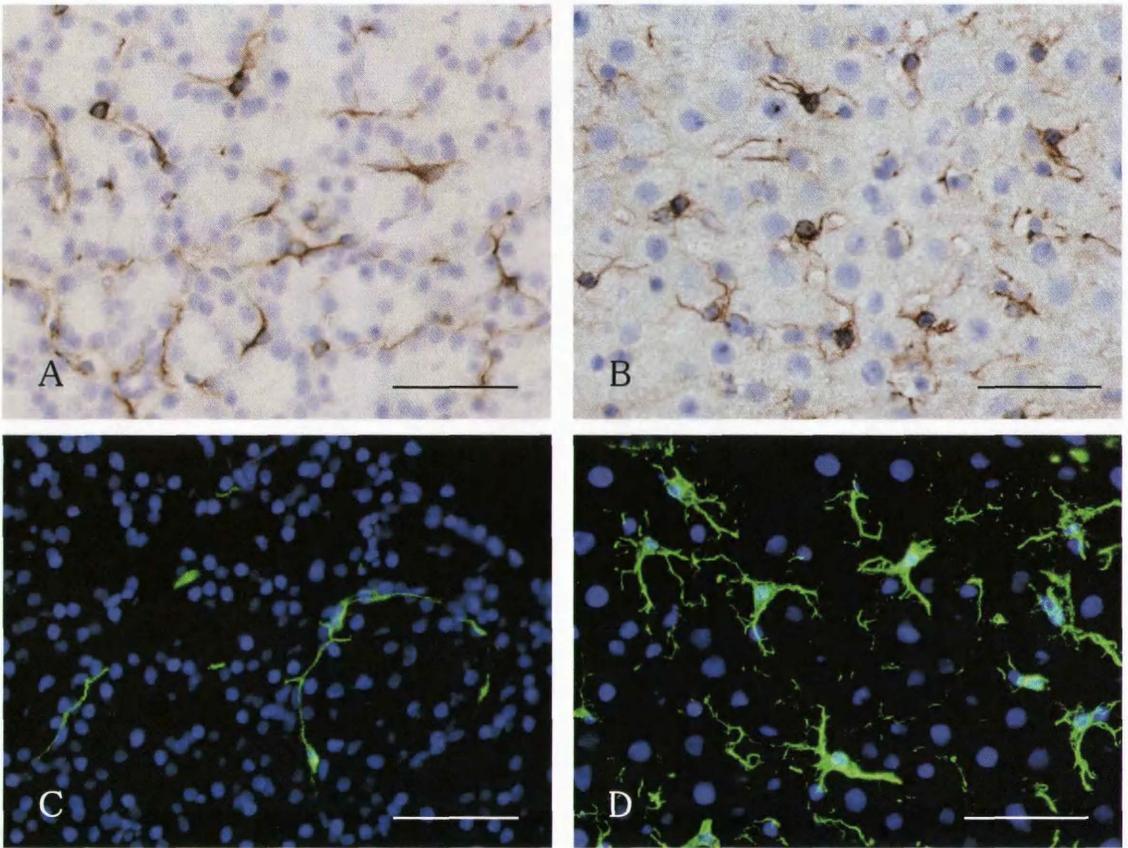


図1 ラット静止期 PSC (A, C), HSC (B, D)の免疫組織化学

- A: 正常膵(desmin免疫染色). 腺房と腺房の間隙に細胞突起を伸展させたPSCが陽性.
 B: 正常肝(desmin免疫染色). HSCは類洞を取り囲むようにdesmin陽性の細胞突起を伸展させている.
 C: 正常膵(GFAP免疫染色). 腺房周囲に細いPSCの細胞突起がGFAP陽性であるが, GFAP陽性PSCはdesmin陽性のPSCと比較して少ない.
 D: 正常肝(GFAP免疫染色). HSCは細胞質や細長い細胞突起がヒトデ状に強いGFAP陽性像を示す.
 bar = 50 μ m

2 静止期の瞬星細胞 (PSC) と肝星細胞 (HSC) の形態

1. PSC, HSCの組織学的同定法

ヒト正常膵のPSCは通常のHE染色標本では同定が極めて困難であり, さらに, アクチンフィラメント量が乏しいため, 抗 α -平滑筋アクチン(α -smooth muscle actin; α -SMA)抗体を用いた免疫組織化学的手法でも陰性もしくは弱陽性である. 一方, 静止期の

HSCも肝類洞壁に沿い弱陽性の細胞突起や細胞質が散在性に認められる程度である⁴⁾. ヒトの静止期PSC, HSCを免疫組織化学的に検出する有用なマーカーは少ないが, ラットではdesmin, glial fibrillary acidic protein (GFAP)の検出が汎用されている(図1)^{2,5)}. これまで, ラットHSCのマーカーに関する報告は比較的多く, HSCの起源を推定させる根拠にもなっている. すなわち, ①筋肉由来細胞のマーカーであるdesmin, α -SMA,

synemin⁶⁾, ②神経由来細胞のマーカーである nestin⁷⁾, GFAP, neural cell adhesion molecule (NCAM)⁸⁾, synaptophysin⁹⁾, low affinity nerve growth factor receptor (p75)¹⁰⁾, ③間葉系細胞のマーカーである vimentin などであり, その他では, 細胞骨格タンパクである vinculin¹¹⁾などが報告されている. ラット PSCは, 上記 desmin, GFAPと nestin¹²⁾, vimentin, synemin¹³⁾の発現が報告されている. われわれのラット膵臓のGFAP免疫染色の観察では, 小葉間膵管周囲間質の近傍や腺房周囲に細糸状に陽性細胞が見られたが, desmin陽性PSCに比べて非常に少なく, ランゲルハンス島内の観察では, 毛細血管周囲に, 星状または紡錘形の desmin陽性細胞が認められた. また, HSCは, zonal heterogeneityが指摘されており¹⁴⁾, さらに desmin陰性や脂肪滴を持たないHSCが存在する^{15,16)}. 一方, PSCについては, 細胞質内脂肪滴の数量, 細胞の大きさ, マーカーの発現などに局在部位による heterogeneityが存在するかどうかの検討はHSCと比較してなお十分ではない.

2. 静止期PSCの微細構造

正常膵臓組織では静止期のヒト, ラットPSCは腺房周囲や血管周囲に存在する^{17,18)}. ヒト正常膵組織の電顕的な観察では, PSCは大型の核を持ち, 核周囲の細胞質には, 粗面小胞体とビタミンAを含む種々の大きさの脂肪滴を有し, 細胞質辺縁部には微細線維が認められる^{2,3)}.

正常ラット(6カ月齢雄)の膵, 肝の観察では, 同一個体のHSCは最大20数個の多数の脂肪滴を有していたが, PSCには少数の脂肪滴しか観察されず, PSCのビタミンA含有脂肪滴の数量は, HSCに比べ明らかに少ない. 一方, HSCと同様, PSCでも種属差や年齢

および生理的条件などにより貯蔵する脂肪滴の数量は変化する. 抗 α -SMA抗体を用いた免疫電顕の観察では, 腺房細胞周辺部の脂肪滴を有するPSCの細胞質辺縁部のみに強い反応産物が観察された(図2A, C).

3. 静止期HSCの微細構造

静止期のヒト, ラットHSCは, 類洞内皮細胞と肝実質細胞との間の特殊な組織間隙であるDisse腔に局在し, 細長い細胞突起を伸展させ, 周皮細胞(pericyte)の様に類洞内皮細胞を取り囲んでいる. しかし, 一般の周皮細胞とは異なり, 全周性のexternal laminaは見られない¹⁹⁾. また, 細胞質内にはビタミンAを含む数個の脂肪滴を有し, 核は, その脂肪滴により圧迫され, 陥凹し, 偏在していることが多い. 核近傍の細胞質には蛋白の合成, 分泌に与かる細胞内小器官であるゴルジ装置や粗面小胞体を認め, 細胞膜直下の細胞質や細胞突起には, 少量の微細線維が観察される. また, α -SMA陽性の微細線維は, PSCと同様に, 細胞質の辺縁部と細胞突起部に認められた(図2B, D).

3 PSC, HSCと実質細胞および細胞外マトリックス (extracellular matrix; ECM)

1. 生理的条件下のPSCとECM

ECMは組織中の個々の細胞あるいは細胞集団の間隙を満たすように広く分布し, さまざまな増殖因子や分化誘導因子と同様に, 細胞増殖・細胞分化・細胞間相互作用や細胞・組織間の相互作用に重要な働きをしていることが知られている.

膵臓の腺房や血管周囲のECMには, I, III, IV型collagenやlamininなどのECMが存在し, PSCの機能調節に関与していることが推察される. また, ラット膵より分離した静

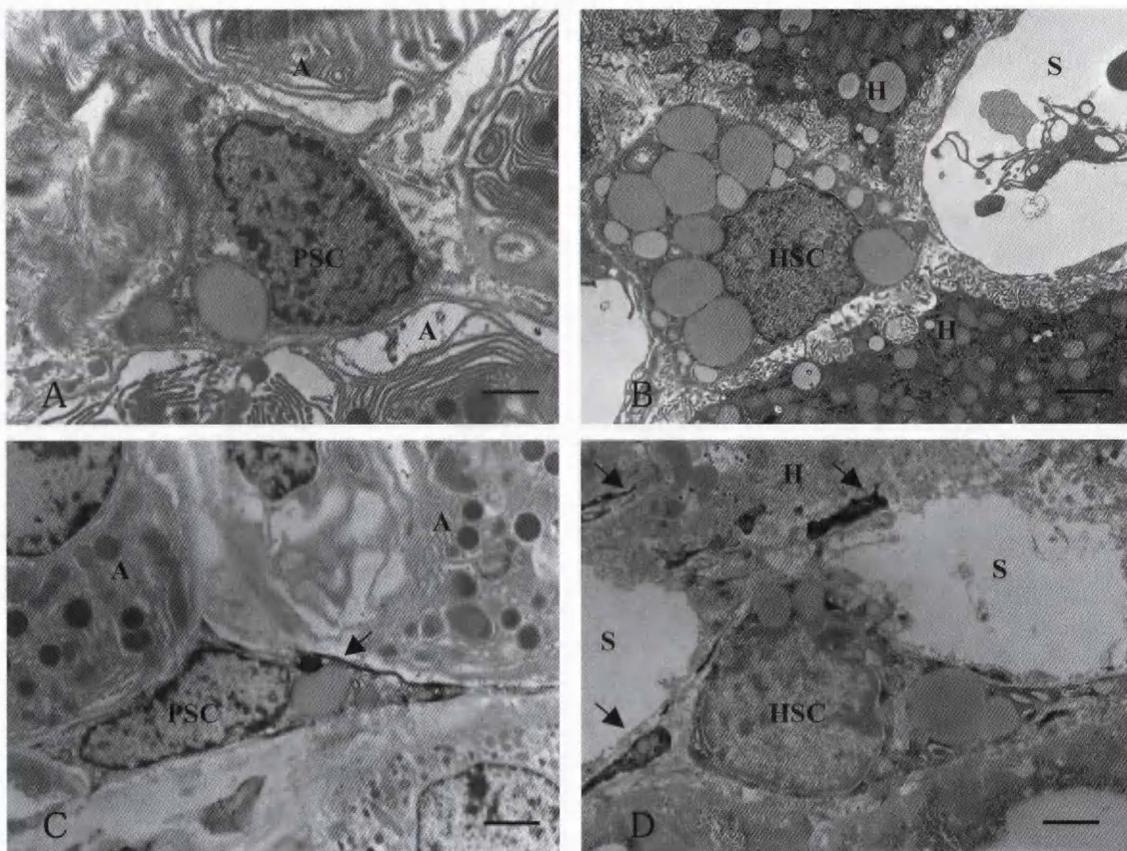


図2 ラット静止期PSC, HSCの電顕像(A, B)と α -SMA免疫電顕像(C, D)

- A: 静止期 PSC. 細い細胞突起を腺房細胞(A)間に伸展させ、細胞質に2個の脂肪滴を有する。
 B: 静止期 HSC. 類洞内皮細胞と肝細胞(H)との組織間隙であるDisse腔に局在し、多数の脂肪滴を有し、核はその脂肪滴により圧迫され変形している。
 C: 静止期 PSC (α -SMA免疫電顕). 細胞膜下細胞質に陽性像(↑)が認められる。
 D: 静止期 HSC (α -SMA免疫電顕). 細胞質辺縁部と細胞突起部(↑)が α -SMA陽性である。
 bar = 2 μ m, A: 腺房細胞, H: 肝細胞, S: 類洞

止期のPSCは、collagen, fibronectinやlamininなどECMを産生するが、一方では、ECMを分解するmatrix metalloproteinase (MMP)および、その阻害因子であるtissue inhibitor of MMP (TIMP)を産生し、ECMの産生と分解を調節することにより、PSC周囲の隣実質細胞の形態、機能面における恒常性を維持している。

2. 生理的条件下のHSCとECM

HSCが局在するDisse腔には、生理的条件下

下では、Ⅲ型collagen, fibronectinや基底膜成分であるⅣ型collagen, lamininなどが存在し、複雑な三次元立体構造を形成している。静止期HSCはECMを産生し、一方では、ECM分解酵素であるMMPおよびMMPの活性化を阻害するTIMPを産生している。このように、生理的条件下のHSCは、PSCと同様にECM各成分の産生と分解の両面に関与することにより、正常な肝細胞機能の発現に不可欠であるDisse腔の組織構築の恒常

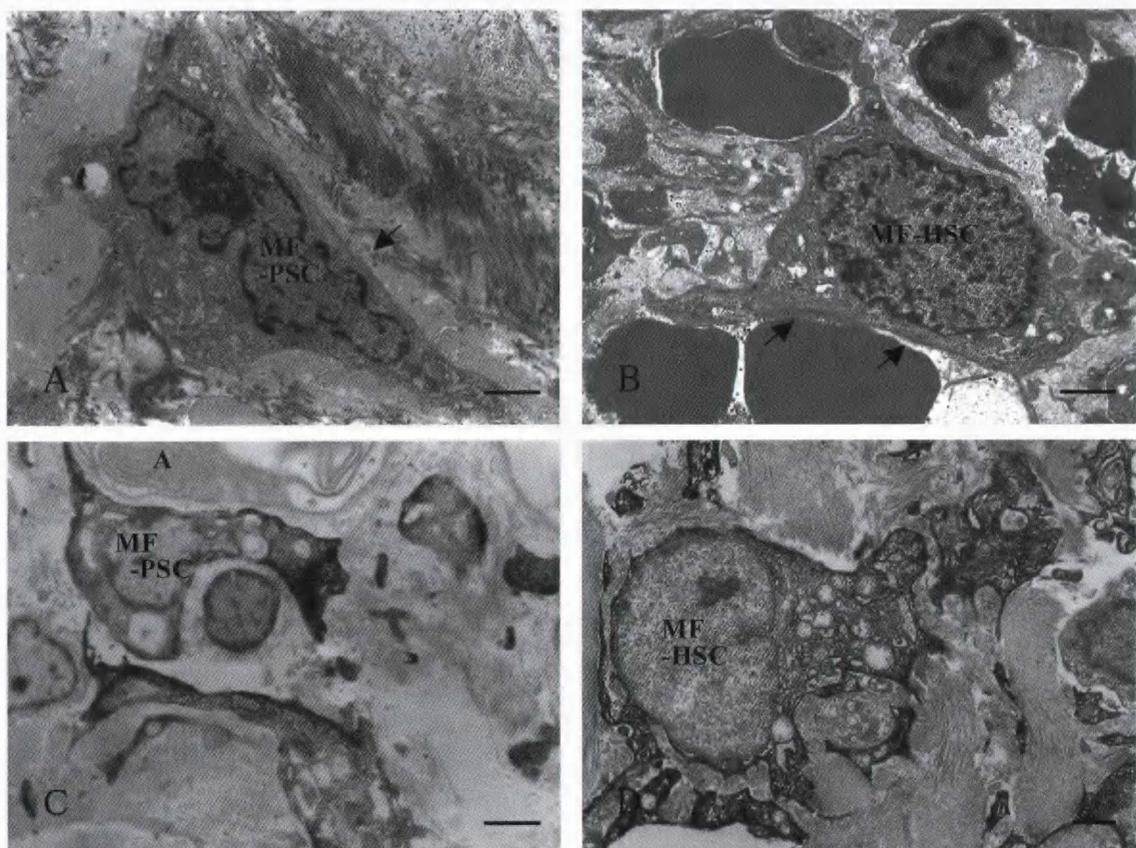


図3 ヒト活性化PSC, HSCの電顕像(A, B)と α -SMA免疫電顕像(C, D)

- A: 活性化PSC (慢性膵炎例). 腺房細胞周囲線維化巣内の著しく粗面小胞体が発達し, 細胞質辺縁部にdense body (↑)を伴ったマイクロフィラメントを有する筋線維芽細胞化PSC (MF-PSC).
- B: 活性化HSC (MF-HSC). 歪な核を有し, 細胞膜下細胞質には著明なマイクロフィラメントの増量(↑)が認められる.
- C: 活性化PSC (α -SMA免疫電顕). 腺房細胞(A)近傍の活性化PSCの細胞質辺縁部に, 特に強い陽性像が見られる.
- D: 活性化HSC (α -SMA免疫電顕). 核, 細胞質が腫大した α -SMA陽性の筋線維芽細胞化HSC (MF-HSC).
- bar = 2 μ m, A: 腺房細胞

性維持を担っている。

4 活性化したPSCとHSCの形態

各種の障害因子により実質細胞が壊死, 脱落し, 傷害が長期にわたり持続する場合, あるいは壊死が広範囲に起こった場合には, 傷害局所のPSCおよびHSCは活性化し, 両種の細胞とも筋線維芽細胞に形質転換する²⁰⁾. したがって, 活性化したPSCあるいはHSC

は, ほぼ同様の微細構造を呈し, 両者を区別することは困難である.

電顕の所見は, 細胞膜直下の細胞質に, 細胞の長軸に平行にdense bodyを伴うアクチンフィラメントの増量が認められ, 不連続なexternal lamina様構造も稀に見られる²¹⁾. 切れ込みのある特徴的な核を有し, 拡張した粗面小胞体内には, 中等度電子密度の物質を含み, ゴルジ装置の著しい発達もしばしば観察

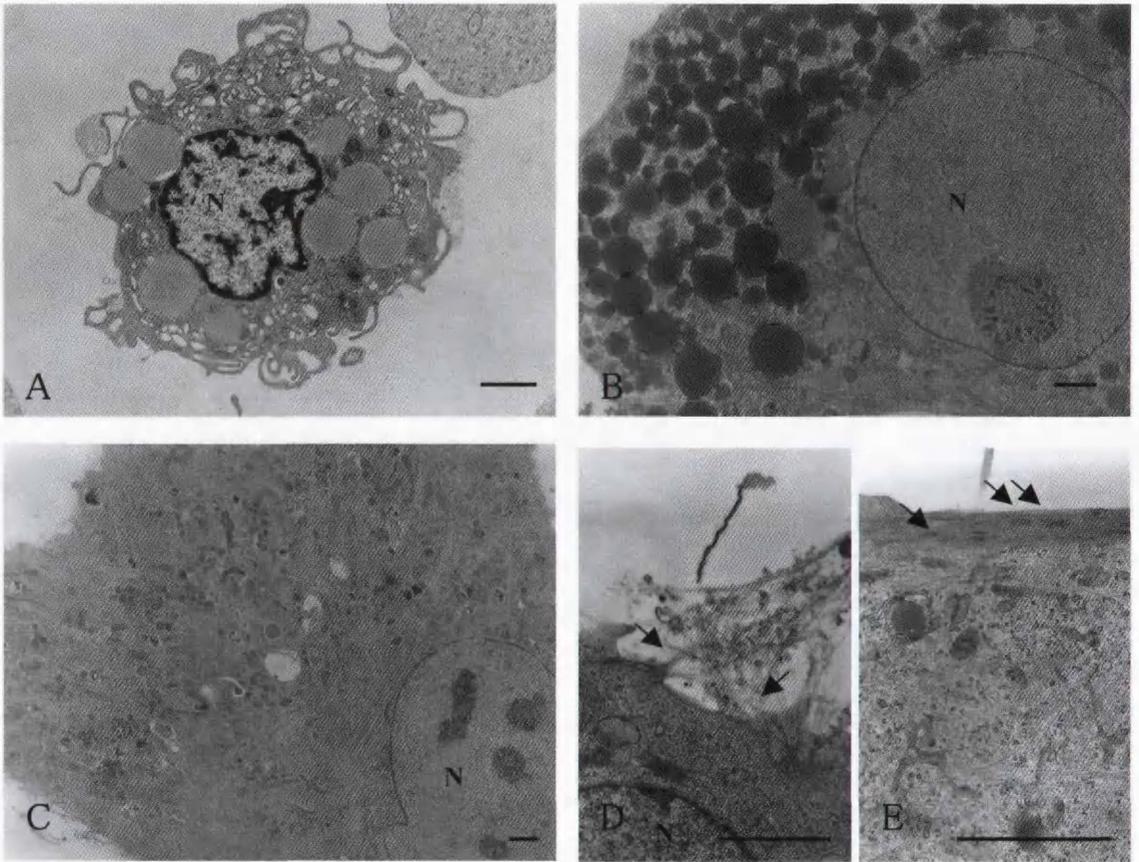


図4 ラット HSC の細胞分離後の経時的な微細構造変化

- A : 分離直後の HSC ; 細胞質に多数の脂肪滴を有し, 細胞膜は微絨毛様構造を呈する。
 B : 培養4日目 ; 多数の小脂肪滴と核の近傍によく発達した粗面小胞体やゴルジ装置が見られる。
 C : 培養7日目 ; 細胞内小器官が著しく発達し, 微小脂肪滴が少数散在する。
 D : 培養7日目 ; 細胞周囲には細線維様物質の放出像(↑)が観察され,
 E : 細胞突起の辺縁部には dense body (↑) を伴った微細線維の増加が認められる。
 bar = 2 μ m, N : 核

される²²⁾。また, 細胞膜に沿った貪飲小胞 (pinocytotic vesicle) の増加が認められる。一方, アクチンフィラメントや分泌性細胞内小器官である粗面小胞体, ゴルジ装置の増量とは逆に, 静止期 PSC, HSC を特徴づけるビタミンA含有脂肪滴は, 減少, 消失している。筋線維芽細胞化したPSC, HSCには, 細胞膜直下の細胞質や細胞突起に, 静止期のPSC, HSCに比べ増量した α -SMA陽性の微細線維が観察される(図3)。

PSC, HSCとも, *in vitro*において, 血清を含む培養液でプラスチックシャーレに付着させて培養すると, 筋線維芽細胞様に形質転換(活性化)することが知られている^{23,24)}。分離直後のラットPSC, HSCは静止期の状態であり desmin と GFAP を発現し, 細胞質内に脂肪滴をもっているが, α -SMA の発現は認められない。しかし, 培養日数が経過すると, 特徴的な脂肪滴の大きさは縮小し, 蛋白質の産生, 分泌に与かる細胞内小器官が著しく

発達する。

ラット肝より分離したHSCを経時的に電顕で観察すると(図4), 分離直後のHSCは細胞質に多数の脂肪滴($1.24 \pm 0.35 \mu\text{m}$ 径)を有し, 細胞膜は微絨毛様構造を呈する。培養4日目には, 粗面小胞体やゴルジ装置が増生し, 大小不同の脂肪滴($1.08 \pm 0.48 \mu\text{m}$ 径)が出現する。培養7日目には, 細胞内小器官がさらに発達し, より小型の脂肪滴($0.62 \pm 0.19 \mu\text{m}$ 径)が少数散見される。また, 細胞周囲には培養3日より細線維様物質の放出像が観察され, 細胞突起の辺縁部にはdense bodyを伴った微細線維の増加が認められ, 培養時間につれ筋線維芽細胞様に変化し, *in vivo*での細胞の活性化所見とよく対応している²⁴⁾。

5 ラット器官発生期のPSCとHSC

1. 膵臓器官形成初期のPSCの形態

膵臓は, 内胚葉に由来し, その原基は, ヒトでは胎齢4週, マウスでは胎齢9.5日, そしてラットでは胎齢11.5日に形成される²⁵⁾。まず, 脊索からの分泌される因子により前腸内胚葉細胞の一部が外側に向かって膨らみ背側膵芽が形成された後, わずかに遅れて腹側膵芽も形作られる。背側膵芽は, 遊走してきた中胚葉由来の間葉系細胞に覆われ, また, 腹側膵芽は最初から間葉系組織内に取り囲まれている。前腸内胚葉上皮細胞から分化した膵管上皮は, 次第に樹枝状となり, 周囲の間葉系細胞を巻き込みながら増殖し, 腺房, 腺房中心細胞から構成される腺房を形成し, 小葉構造を構築する。われわれのラットの観察では, 胎齢12.5日には, 前腸から分枝した導管上皮を取り囲むようにdesmin陽性の間葉系細胞(PSC)の存在を確認し, また, 胎齢13.5日には, 増殖した導管と導管の間隙に,

細胞質に脂肪滴を有するdesmin強陽性の紡錘型間葉系細胞が認められた(図5A, C, E)。電顕的観察では, 膵芽から伸展した導管上皮細胞周囲には, 細胞内小器官の乏しい未分化な間質細胞の集団が認められ, 胎齢15.5日には, 腺房細胞と腺房細胞の間隙に細胞突起を伸ばした, 細胞質に脂肪滴を有する間質細胞(PSC)の存在が観察された(図6A, C)。

2. 肝臓器官形成初期のHSCの形態

肝発生は, ヒト3.5週齢, マウスは胎齢8.5日, ラットでは胎齢10.5日に, 心臓中胚葉による誘導をうけ開始される²⁶⁾。前腸内胚葉上皮細胞の一部が肥厚, 突出した後, 胎齢11.5日には, 未熟な肝細胞である肝芽細胞が横中隔間葉組織内に浸潤・増殖する。HSCは, この肝臓器官形成初期に, 肝芽細胞が類洞様血管を伴い, 横中隔間葉組織内に浸潤性に増殖する際, 肝芽細胞と未熟類洞内皮細胞との間に取り込まれた未分化間葉細胞に由来すると考えられている²⁷⁾。ラット胎齢10.5日には, 前腸内胚葉が肥厚し, 肝原基を形成するが, その原基に近接する横中隔間葉組織内には, desmin陽性の間質細胞が認められる。胎齢11.5日になると, 肝原基より横中隔間葉組織に遊走してきた肝芽細胞と混在してdesmin陽性細胞が観察された。胎齢16.5日には, 類洞周囲を取り囲むようにdesmin陽性の細胞突起を伸展させている(図5B, D, F)。発生初期のHSCは, 未熟な間葉系細胞の微細構造を呈し, 細胞内小器官の発達も乏しく, 脂肪滴はほとんど認められない。胎齢とともに, 蛋白分泌に関与する細胞内小器官である粗面小胞体やゴルジ装置が次第に発達し, 脂肪滴も極少数ではあるが次第に認められるようになる(図6B, D)。

一方, HSCの起源に関しては骨髓細胞由来のHSCの存在²⁸⁾や神経堤細胞由来ではな

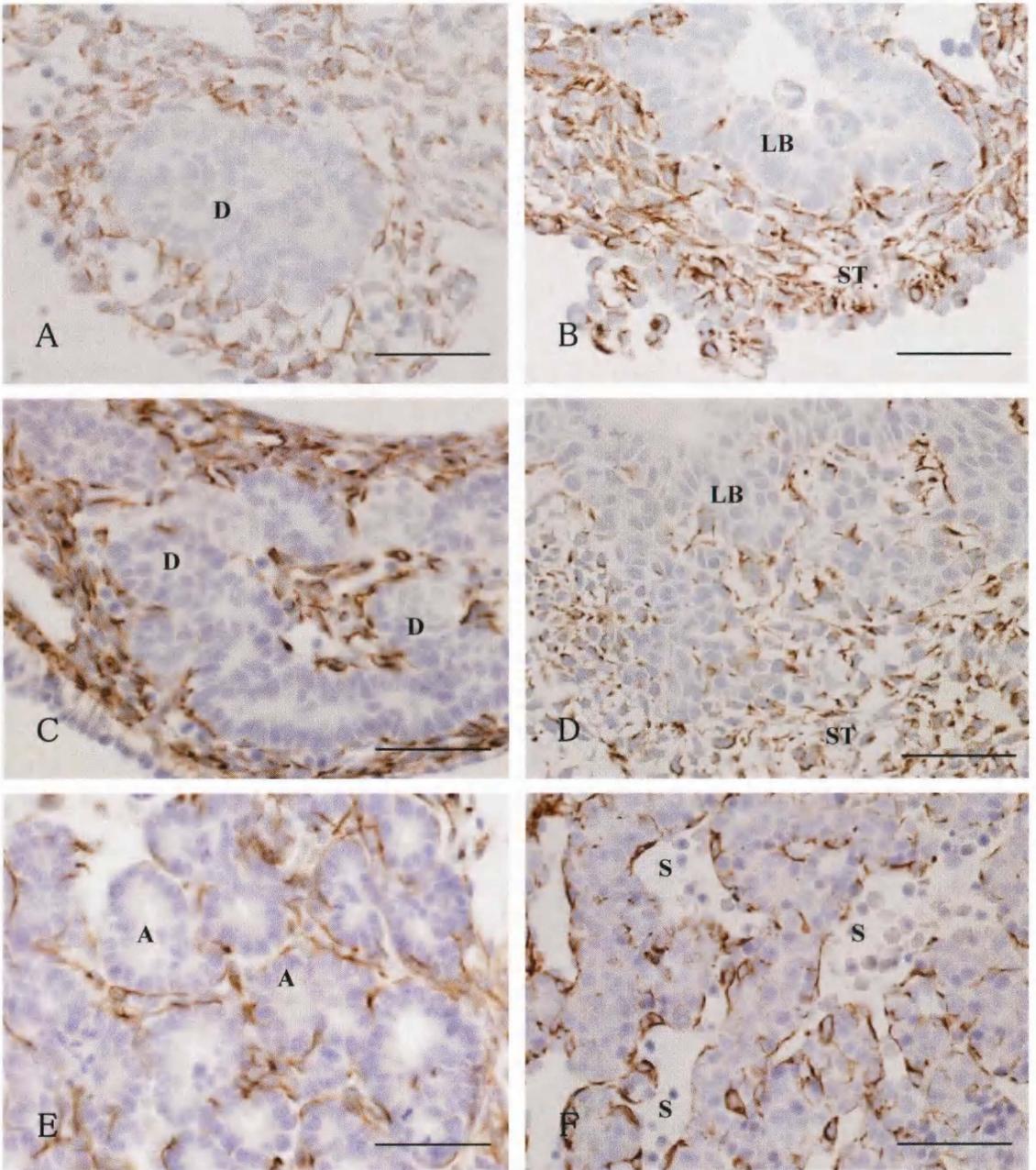


図5 ラット膵臓および肝臓の発生初期の抗 desmin 抗体を用いた免疫組織化学的観察

[A, C, E: 胎齢12.5, 13.5, 18.5日の膵臓] [B, D, F: 胎齢10.5, 11.5, 16.5日の肝臓]

膵臓の発生: 間葉組織内に進入した導管上皮細胞周囲に(A), 分枝した導管上皮細胞に混在して(C) desmin陽性間質細胞が観察される。また, 18.5日膵では腺房と腺房の間隙にdesmin陽性細胞(PSC)が認められる。肝臓の発生: 初期には, 前腸内胚葉の突出した肝原基周囲の横中隔間葉組織に(B), その後, 肝原基から遊走した肝芽細胞間に取り込まれるようにdesmin陽性細胞(HSC)が観察され(D), 16.5日齢には, 類洞を取り囲むように細胞突起が陽性である(F)。

bar = 50 μ m, D: 導管上皮細胞, A: 膵臓腺房, LB: 肝原基, S: 類洞, ST: 横中隔間葉組織

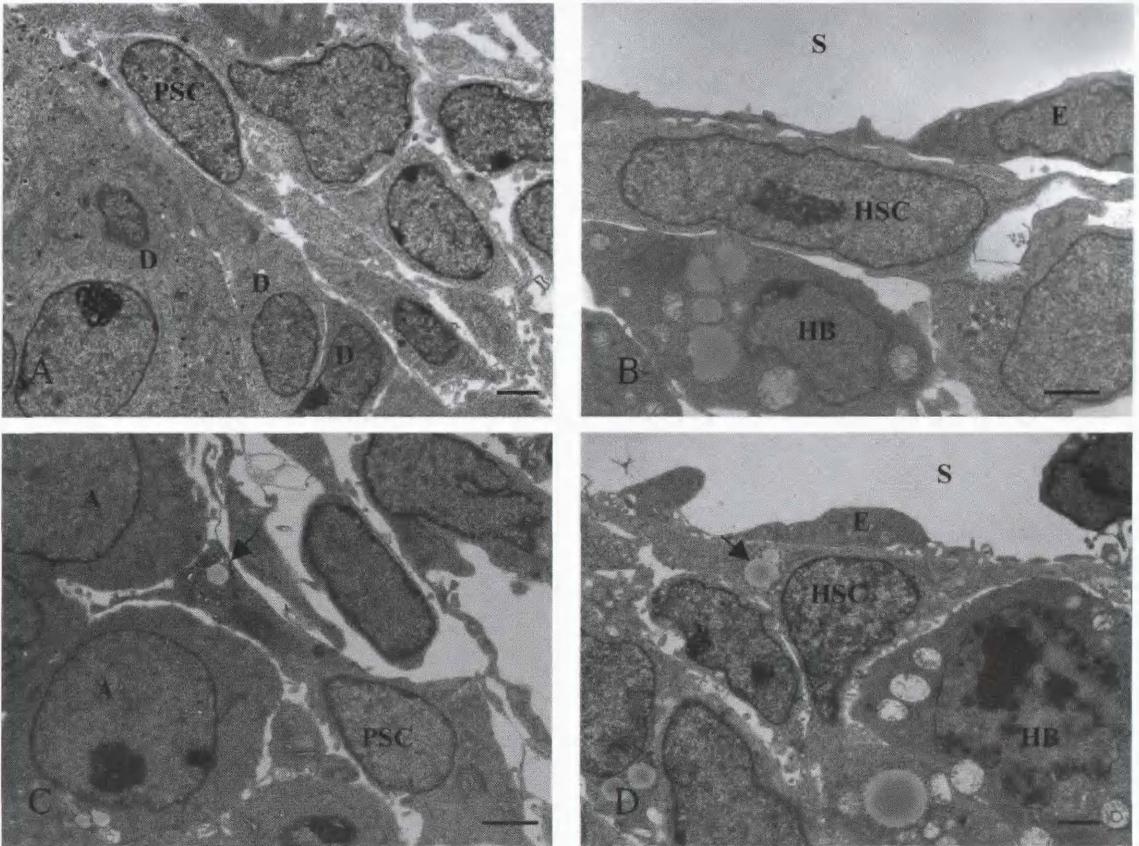


図6 ラット胎仔期のPSC (A,C), HSC (B,D)の電顕像

- A: 胎齢13.5日の脾臓。導管上皮細胞(D)の周囲には、細胞内小器官(粗面小胞体やゴルジ装置)の発達の乏しい未分化間葉細胞が見られる。
- B: 胎齢12.5日の肝臓。未熟な類洞内皮細胞(E)と肝芽細胞(HB)の間に細胞内小器官の乏しい未熟なHSCが認められる。
- C: 胎齢15.5日の脾臓。脂肪滴(↑)を有し、細胞突起を腺房細胞間に伸展させたPSC。
- D: 胎齢14.5日の肝臓。類洞内皮細胞下に脂肪滴(↑)と核の近傍に粗面小胞体が見られるHSCが観察される。
- bar = 2 μm, A: 腺房細胞, S: 類洞

い²⁹⁾という報告もあり、なお、確定的ではない。

6 おわりに

PSCとHSCは、全身に分布しているビタミンA貯蔵細胞系の中でも、最も研究の進んでいる細胞群である。静止期にはビタミンA含有脂肪滴を細胞質に持つPSCとHSCは、活性化すると、その特徴的な脂肪滴が消失する一方で、 α -SMAの発現が増強し、筋線維

芽細胞に形質転換する。

ラットPSCとHSCの超微形態的な比較観察では、細胞質に有するビタミンA含有脂肪滴の数量に明瞭な差異は認められるが、その他の像は類似しており、両種の細胞は近縁の細胞群である。

近年、骨髓幹細胞由来の細胞群が多く臓器に存在することが明らかになり、骨髓由来HSCおよび筋線維芽細胞の存在が報告されており、PSCについても、脾臓の発生的

研究と合わせ、同様な視点からの実証が望まれる。

文 献

- 1) Enzan H, Hayashi Y, Miyazaki E et al : Morphological aspects of hepatic fibrosis and Ito cell (hepatic stellate cells) , with special reference to their myofibroblastic transformation. *Liver Disease and Hepatic Sinusoidal Cells* (Tanikawa K, Ueno T eds) Springer, Tokyo, 1999, pp219-231
- 2) Apte MV, Haber PS, Applegate TL et al : Periacinar stellate shaped cells in rat pancreas : identification, isolation, and culture. *Gut* 43 : 128-133, 1998
- 3) Bachem MG, Schneider E, Gross H et al : Identification, culture, and characterization of pancreatic stellate cells in rats and humans. *Gastroenterology* 115 : 421-432, 1998
- 4) Enzan H, Himeno H, Iwamura S et al : Immunohistochemical identification of Ito cells and their myofibroblastic transformation in the adult human liver. *Virchows Archiv* 424 : 249-256, 1994
- 5) Niki T, De Bleser PJ, Xu G et al : Comparison of glial fibrillary acidic protein and desmin staining in normal and CCl₄-induced fibrotic rat livers. *Hepatology* 23 : 1538-1545, 1996
- 6) Uyama N, Zhao L, Van Rossen E et al : Hepatic stellate cells express synemin, a protein bridging intermediate filaments to focal adhesions. *Gut* 55 : 1276-1289, 2006
- 7) Niki T, Pekny M, Hellemans K et al : Class VI intermediate filament protein nestin is induced during activation of rat hepatic stellate cells. *Hepatology* 29 : 520-527, 1999
- 8) Nakatani K, Seki S, Kawada N et al : Expression of neural cell adhesion molecule (N-CAM) in perisinusoidal stellate cells of the human liver. *Cell Tissue Res* 283 : 159-165, 1996
- 9) Cassiman D, van Pelt J, De Vos R et al : Synaptophysin : A novel marker for human and rat hepatic stellate cells. *Am J Pathol* 155 : 1831-1839, 1999
- 10) Trim N, Morgan S, Evans M et al : Hepatic stellate cells express the low affinity nerve growth factor receptor p75 and undergo apoptosis in response to nerve growth factor stimulation. *Am J Pathol* 156 : 1235-1243, 2000
- 11) Kawai S, Enzan H, Hayashi Y et al : Vinculin : a novel marker for quiescent and activated hepatic stellate cells in human and rat livers. *Virchows Arch* 443 : 78-86, 2003
- 12) Lardon J, Rooman I, Bouwens L : Nestin expression in pancreatic stellate cells and angiogenic endothelial cells. *Histochem Cell Biol* 117 : 535-540, 2002
- 13) Zhao L, Burt AD : The diffuse stellate cell system. *J Mol Hist* 38 : 53-64, 2007
- 14) Wake K, Sato T : Intralobular heterogeneity of perisinusoidal stellate cells in porcine liver. *Cell Tissue Res* 273 : 227-237, 1993
- 15) Ballardini G, Groff P, Badiali de Giorgi L et al : Ito cell heterogeneity. desmin-negative Ito cells in normal rat liver. *Hepatology* 19 : 440-446, 1994
- 16) 円山英昭, 陶 立華, 林 芳弘, 他 : 正常肝および疾患肝における肝星細胞 (伊東細胞) の微細構造. *肝胆膵* 40 : 209-221, 2000
- 17) Ikejiri N : The vitamin-A storing cells in the human and rat pancreas. *Kurume Med J* 37 : 67-81, 1990
- 18) 正宗 淳, 下瀬川徹 : 慢性膵炎における膵星細胞. *胆と膵* 25 : 557-562, 2004
- 19) 円山英昭, 林 芳弘, 金 玉蘭, 他 : 肝線維化における筋線維芽細胞 : その由来と機能. *病理と臨床* 21 : 356-365, 2003
- 20) Omary MB, Lugea A, Lowe AW et al : The pancreatic stellate cell : a star on the rise in pancreatic diseases. *J Clin Invest* 117 : 50-59, 2007
- 21) Suda K : Pathogenesis and progression of human pancreatic fibrosis. *Med Electron Microsc* 33 : 200-206, 2000
- 22) 林 芳弘, 円山英昭, 弘井 誠, 他 : 肝線維化巣内の間質細胞 (stromal cell) の微細構造. *肝類洞壁細胞研究の進歩* 9 : 59-63, 1997
- 23) Kawada N, Ikeda K, Seki S : Expression of cyclins D1, D2 and E correlates with proliferation of rat stellate cells in culture. *J Hepatol* 30 : 1057-1064, 1999
- 24) 林 芳弘, 成瀬桂史, 中山宏文, 他 : 分離・培養ラット肝伊東細胞の経時的微細構造変化. *肝類洞壁細胞研究の進歩* 10 : 70-74, 1998
- 25) Yamaoka T, Itakura M : Development of pancreatic islets (review) . *Int J Mol Med* 3 : 247-261, 1999
- 26) 塩尻信義 : 肝臓発生学と再生医学. *日本再生医療学会雑誌* 5 : 483-492, 2006

27) Enzan H, Himeno H, Hiroi M et al : Development of the hepatic sinusoidal structure with special reference to the Ito cells. *Microscopy Res Tech* 39 : 336-349, 1997

28) Baba S, Fujii H, Hirose T et al : Commitment of

bone marrow cells to hepatic stellate cells in mouse. *J Hepatol* 40 : 255-260, 2004

29) Cassiman D, Barlow A, Borghet SV et al : Hepatic stellate cells do not derive from the neural crest. *J Hepatol* 44 : 1098-1104, 2006

* * *