

臓器工学の構築と再生医療 - 肝臓 -

Construction of Whole Organ Engineering, and Regenerative Medicine - Liver -

九大院工 ○井嶋 博之

Kyushu Univ., °Hiroyuki Ijima

E-mail: ijima@chem-eng.kyushu-u.ac.jp

臓器が重度の機能不全に陥ると死に直面する深刻な事態となる。特に、肝臓は生体内における代謝の中心臓器であり、複雑多岐にわたる代謝解毒反応を行うと共に、生体の恒常性維持に重要な働きを行っている。そのため、人工的な機能代替は困難であり、現在でも重篤な肝不全患者に対しては、肝移植のみが根治療法である。しかしながら、慢性的なドナー不足が深刻な問題である。この四半世紀の間、『細胞、足場、増殖因子』からなる組織工学に基づく再生医療が盛んに研究されているが、実用的肝組織構築は未だその目途すら立っていない。

この課題を克服するには2つの戦略が必要である。1つは、強力な肝機能補助による患者救命と肝移植までの橋渡しであり、可能であるならば、障害肝の肝再生による治癒が望まれる。もう1つはドナーに依存しない移植用肝グラフト構築であり、上記課題の根本的解決となる。

本研究ではまず、生体適合性多孔質担体であるポリウレタン発泡体内における肝細胞の自発的凝集によるミクロ肝臓構築系を開発し、高い肝機能の長期安定発現を実現した。本培養系は他の臓器細胞に対しても適用可能である。そこで、本培養系を用いたバイオ人工肝臓を開発すると共に、患者への負担軽減と良好な物質交換能を両立させた人工肝補助システムを構築した。さらに、重篤な肝不全ブタを用いた前臨床動物実験により、強力な肝機能補助が達成され、その実用性の高さを実証した。

一方、本研究では、『細胞、組織再構築を促進する機能性足場、精緻な血管網を有する臓器鋳型』から成る臓器工学を提唱し、これに基づく移植用肝グラフト構築を目標としている。この課題に対し、肝臓特異的 ECM およびそのモデル基材を開発した。本基材は HGF, bFGF, VEGF 等の各種増殖因子との高い親和性があり、生体内において良好な血管新生誘導および肝組織再構築促進が可能である。また、本基材と肝細胞から成る新規細胞組織体（ハイブリッドオルガノイド）を構築し、肝障害モデルラットに移植したところ、良好な肝機能発現が確認された。他方、界面活性剤を用いた単純かつ効果的な臓器からの脱細胞化手法を開発し、良好な脱細胞化を行いつつも精緻な血管網を維持した肝臓鋳型開発に成功した。これら技術を用いて臓器工学に基づく移植用肝グラフトのプロトタイプを作製した。本グラフトの血液循環培養を行ったところ、細胞密度の低さから、正常肝臓には及ばないものの、細胞あたりでは良好なアンモニア代謝を示した。さらに、本グラフトを組み込んだ血液体外循環回路を作製し、重篤な肝不全ラットに適用することで、生存時間が有意に延長した。今後、生体肝に迫る肝グラフト開発が強く望まれると共に、上記バイオ人工肝臓との組み合わせによる患者救命・治癒の実現が期待される。