



Availability of Bone Marrow Stromal Cells in Three-Dimensional Coculture with Hepatocytes and Transplantation into Liver-Damaged Mice

骨髄間質細胞と肝実質細胞の三次元的共培養の有用性と肝傷害マウスへの移植

(J. Biosci. Bioeng., Vol.100, No.1, 77-81, 2005)

竹田 昌史・山本麻里衣・磯田 勝広・東山 真二・廣瀬 志弘
大串 始・川瀬 雅也・八木 清仁*

重篤な肝疾患に対しては肝臓移植が唯一の効果的治療法である。しかし深刻なドナー不足は解消されておらず、新しい肝疾患治療法の確立が必要とされている。細胞移植法は臓器移植に比べ患者に対する負担が少ないこと、一人のドナーの細胞を凍結保存後複数のレシピエントへ移植可能であること、治療に必要な遺伝子をドナー細胞に導入し移植すること (*ex vivo* gene therapy) が可能であることから臓器移植に替わる新規治療法として注目されている¹⁾。細胞の投与経路としては肝臓へ栄養物を送る血管である門脈を介する方法が主流である。しかしながら血管が閉塞する可能性があり移植細胞数が限られること、肝臓のダメージが大きく細胞が生着しにくい場合は適用できないことがあり、我々は新規な細胞移植法について検討を行った。まず腹腔内すなわち、異所性に移植した肝細胞が肝機能を代行しうるか否かを試みた。腹腔内は血管を介するよりもより多くの細胞移植が可能であるが移植した細胞が生き残るには厳しい環境である。そこで完全連通管構造を有する多孔性ヒドロキシアパタイトディスク (HAD) に肝細胞を接着させ移植することにした。この担体は平均孔径200ミクロンの孔を有し、行き止まりがなく他の出口へ通ずる構造を有していることから血管新生しやすいと考えられていた。まずはラットの肝細胞をHADに接着させ先天性にアルブミン合成能を欠損したラットの腹腔に移植を行った。その結果、HAD内で血管新生がおこり、移植した肝細胞が合成したアルブミンがラットの血液中に検出された²⁾。しかしその量は微量であり、さらなる改善が必要であった。

次に、我々は骨髄間質細胞 (BMSC) が肝細胞の機能を促進する能力を有していることをすでに見いだし³⁾、このBMSCと肝細胞の共移植を試みることにした。BMSCは旺盛な増殖能を持ち、HADに播種後2週間で内腔を覆うほどに細胞層を形成させることができた。そのHADに対しさらに肝細胞を播種し共培養を行った (図1)。伸展したBMSC上に球形をした肝細胞が凝集した状態あるいは単独で接着している像が観察される。こ

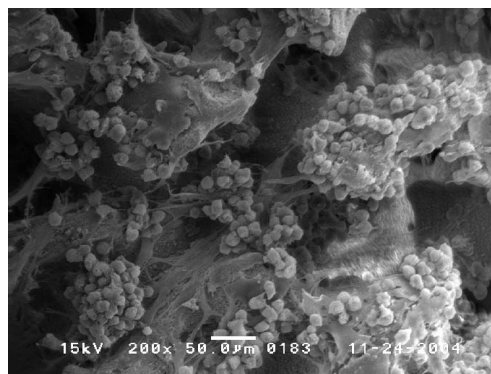


図1. BMSCと肝細胞のHAD内三次元共培養

の肝細胞とBMSCを同時に生着させたHADを四塩化炭素を4週間腹腔内投与し肝傷害を与えたマウスに対して移植を行った。肝細胞のみを生着させたHADを移植した群では四塩化炭素投与で低下した血中アルブミンは有意な上昇を示さなかったが、BMSCと肝細胞の共移植群では正常値まで回復していた。共移植群の血中サイトカイン濃度を測定したところIL-6が有意に上昇していたことからBMSCは移植した肝細胞の肝機能を促進する局所的な効果と共にレシピエントの肝再生を促す全身性の効果をもたらしたと考えられた。

BMSCは患者自身の細胞を増殖させて使用することが可能であり、しかもさまざまな細胞へ分化が可能な間葉系幹細胞を含むことも知られている⁴⁾。我々はBMSCを肝細胞へ分化させた後に慢性肝傷害モデルラットに移植し肝線維化に対して治療効果があったことを報告している⁵⁾。BMSCの有用性は肝疾患治療にとどまらず今後さらに再生医療の分野で注目されることであろう。

- 1) Fox, I. J. *et al.*: *N. Engl. J. Med.*, **338**, 1422 (1998).
- 2) Higashiyama, S. *et al.*: *J. Biosci. Bioeng.*, **96**, 83 (2003).
- 3) Pittenger, M. F. *et al.*: *Science*, **284**, 143 (1999).
- 4) Isoda, K. *et al.*: *J. Biosci. Bioeng.*, **97**, 343 (2004).
- 5) Oyagi, S. *et al.*: *J. Hepatol.*, **44**, 742 (2005).

* 著者紹介 大阪大学大学院薬学研究科生体機能分子化学分野 (教授) E-mail: yagi@phs.osaka-u.ac.jp