

肝臓を創る

白木川奈菜

「肝臓」は、食品としては「レバー」と呼ばれる。2015年には「ブタレバ刺し禁止」などで話題になったこともある臓器である。血液を豊富に含むことから、鉄分補給にも良いとされるものの、独特な臭みがある臓器だ。肝臓の機能として有名なのはお酒を飲んだ際のアルコールの分解であるが、それだけでなく代謝・解毒を中心に担い、500を超える機能を有するといわれている。

さて、少し話は変わるが、「人工臓器」と聞くとどんなものを思い浮かべるだろうか。人工心肺、心臓ペースメーカー、義肢など、さまざまな人工臓器が身近に使われている。では、肝臓に関してはどうか。実は肝臓に関しては、すべての機能を代替できる機械的な人工臓器は開発されていない。これは肝臓が多彩な機能を有することに起因する。肝臓が持つ機能を人工臓器で代替可能なレベルで再現しようとする、肝臓の中で肝機能を担っている肝細胞を使わざるを得ない。そのため人工的な肝臓としては、肝臓の細胞を装置の中に組み込んだハイブリッド人工肝臓の研究が進められてきた^{1,2)}。腎機能が落ちた時に行われる人工透析のように、体外に設置して使用する。したがって、血液体外循環が必要となり日常的に使用することは難しい。また、肝臓の細胞は培養系での機能維持が困難なため、装置の恒常的な機能維持も難しい。

そこで新しい肝臓を創ろうという発想で肝臓創出技術の開発が進められている。体内において、肝臓以外の位置でも肝細胞を維持できれば、肝細胞は肝機能を発現できることが報告されている。これは異所性肝組織と呼ばれている。肝細胞をそのまま移植するだけでは体内で生着しづらいことが課題になっていたのに対し、画的に生着率を向上したのが、大橋一夫ら³⁾による腎被膜下へ細胞外マトリックスとともに肝細胞を移植するという手法である。彼らは腎被膜下という血管網が密にあるにもかかわらず周囲の組織から侵襲されにくい部分に着目し、細胞外マトリックスに包埋した肝細胞を移植した。その結果400日以上安定した肝機能発現を確認しており、組織学的評価からも腎被膜下に生着している様子が観察されている。彼らはこの他にも血管誘導部位への肝細胞移植の有効性や、体内の肝臓を切除することでその肝臓が再生することに伴い異所性肝細胞が増殖することなども報告している。これらの報告から、肝細胞の生着には細胞が組織に接着しやすい細胞外マトリックス

に包埋することが有効であることと、血管網に接することが肝細胞の維持に重要であることが伺われる。

一方で、臓器構築の足場として近年着目されているのが脱細胞化臓器である。臓器から細胞を抜き去ることで、細胞外マトリックスのみになった構造体を、臓器構築の足場としようとする手法である。肝臓に関してはUygunらの報告⁴⁾から始まり、さまざまな手法が検討されている。主な手順は、肝臓を摘出後門脈から界面活性剤を流し込むことで、肝臓内部の細胞を分解し、肝臓から細胞を流し出すことで脱細胞化肝臓を作製するというものだ。得られた脱細胞化肝臓に対し、肝細胞や血管の細胞を配置して、肝臓構築を目指している。本手法は材料として肝臓を用いているが、これは一つの方法の提案ともとらえられる。死体臓器移植ドナーには脳死ドナーと心停止ドナーが存在するが、血流停止により肝臓の細胞は速やかに死滅するため、肝移植には通常、脳死ドナーの肝臓しか使われない。そのため、移植に使われることのない心停止ドナーの肝臓を足場として使用することが期待されるだけでなく、将来的には脱細胞化肝臓のような構造体を人工的に形成することで、臓器構築が可能になりうると期待される。ただし、本手法はまだ生体内での生着は報告されていない。脱細胞化肝臓は、血管を構成している細胞も含めすべての細胞が抜き去られているため、いかにしかるべきところにしかるべき細胞を配置するかが重要になると考えられる。すなわち脱細胞化肝臓の内部において、肝組織を構築する必要がある。そのため、前述の肝組織構築における血管網や細胞外マトリックスの重要性がヒントとなるのではないかと考える。

以上のように、肝臓の機能代替に向けて、さまざまな研究が進められている。体内で肝組織を構築するというのは、抜本的ではあるものの、ある程度の期間を要することが想定されるため、即効性の高いハイブリッド人工肝臓と組み合わせることで、総合的な治療となることも期待される。各研究者が切磋琢磨しながらも連携し、近い将来、肝臓の機能代替システムの構築が達成されることに期待したい。

- 1) 日本人工臓器学会：<http://www.jsao.org/> (2015/02/09)
- 2) 中村智之, 西田 修：人工臓器, **43**, 179 (2014).
- 3) 肝細胞研究会：<http://hepato.umin.jp/index.html> (2015/02/09)
- 4) Uygun, B. E. *et al.*: *Nat. Med.*, **16**, 814 (2010).