

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：幹細胞パッケージングを用いた臓器再生技術と新規移植医療の開発
2. 研究開発代表者：北川 雄光（慶應義塾大学医学部）
3. 研究開発の成果

再生医療の研究開発が加速度的に進む中で、複数の細胞間の相互作用と複雑な立体構造を再現することが必要とされる実質臓器再生を実現するには、まだ多くの課題が残っている。特に社会的ニーズの高い肝臓・腎臓・膵臓を始めとした臓器不全に対しては、臓器や細胞移植医療が一定の役割を担っているものの、社会的・技術的問題によってそれを享受できる患者は必要とされる全体の5分の1以下とも言われている。

これらの問題点を打破するには、体内で大量のヒト iPS 細胞由来細胞を保持しながら血流循環と外分泌等の流出路を確保できる連続的な管腔構造を持ち、生体内で安定的に長期の臓器機能を維持し得る大型の三次元構造体が必要である。我々は移植可能な再生臓器構造体開発の実現化を目指し「脱細胞化臓器骨格」を用いた臓器再生技術に着目し、大動物への移植実験を進めてきた。

2014 年度までの研究成果によって定型化を果たした脱細胞化・再細胞化の手法を用いて、2015 年度では大動物（ブタ）を用いた移植手術の成功と術後1ヶ月の生存を果たし、また実際に世界で初めて大量のヒト iPS 細胞由来肝細胞を使用した再生肝臓のブタへの移植を実施した。その結果、移植1ヶ月後においても門脈から流入した血液が凝固することなく移植した再生肝臓内を還流し、吻合した肝静脈から流出していく様子が血管造影検査によって観察された。さらに重要なことは、1ヶ月後の移植肝臓を摘出し組織学的解析を行った結果、大量の血球系細胞の流入と共に、移植した再生肝臓内部に生着した肝細胞内と細胞外に胆汁産生が示されたことである。更に、移植した再生肝臓内部の血管に向かい、血管内皮細胞が広範囲に浸潤・被覆していることが明らかとなった。この結果は、今後、本骨格構造にはすでに存在する胆管の骨格構造を元に胆管上皮細胞を充填することで、胆汁の排出ルートを確保できる可能性を示し、それによって補助肝臓の役割を超えた代替臓器開発の実現化を期待させる非常に興味深い成果と言える。

また、本事業の目的であるヒト iPS 細胞の臨床応用を実現化する観点から、我々はネットワーク内の「技術開発個別課題」大阪大学水口裕之教授のグループから支援を得て、大量のヒト iPS 細胞由来肝前駆細胞を用いて作製した脱・再細胞化臓器の移植を実施した。この結果、大量の細胞の輸送とその後の再細胞化および実際に免疫抑制下にブタへの外科的吻合による移植と、それに続く術後管理を定型化することで生存維持が技術的に可能であることを明らかにした。この成果によって、個別課題が目指すヒト iPS 細胞の臨床応用に向けた基盤技術として、改めてその有用性が示された。

2015 年度に創出したこれらの結果は、「脱細胞化」の技術を用いて提供される生体由来の三次元骨格が、今後、iPS 細胞などの再生医療技術の臨床応用を見据えたプラットフォームとして非常に有効であることを示している。今後、本事業で同じく開発した肝障害ブタモデルに対して、この再生肝臓グラフトを実際に移植し、その改善効果を示すことで proof of concept (POC) を取得し、臨床応用とその後の臓器構造の完全再生を目指したい。