
 話 題

肝細胞移植による肝補助療法

京都大学医学部第1外科 田 中 純 次

肝不全の治療・移植時のドナー待ち、移植後の肝不全時に人工肝臓の必要性が望まれているが、現在まで満足すべき肝補助装置が成功していない。従来より、種々の人工肝臓の試みが成されており、例えば、有害物質を除去するという概念から、血液濾過、血液透析、血漿交換等による liver biosupport system が行なわれ、更に肝での代謝、必要物質（未知の物質をも含めて）の生合成を一層積極的に補助する意味で、体外循環を通して、交叉灌流、灌流全肝を通す等の治療が行なわれてきた。本邦においても、Ozawa らにより積極的に灌流肝を用いた人工肝臓が試みられてきた。しかしその成績は必ずしも満足すべきものではなく現在では、世界的にも、本邦においても上記人工肝臓の試みは全く成されていず、肝不全に対しては、移植治療が行なわれているのが現状である。しかし、ドナー不足が避けられない本邦では、何らかの形で人工肝臓の必要性が、強く要請されている。

最近、10年位前より、肝細胞移植が実験的に欧米を中心に行なわれている。初期には、本邦の水戸教授らの脾内移植、又、門脈内移植、腹腔内移植等が行なわれてきたが、生体にとっての肝補助療法にまで、進めることが困難であった。その原因の一つに、単離肝細胞が接着する Bim-matrix が欠落していた為であり、1986年 1) Demetriou が始めて生体にとって有効と考えられる肝細胞移植に成功した (Science)。その方法は、Collagen-coated microcarriers (Cytodex 3) に肝細胞を接着させ腹腔内に移植する方法である。この方法により、Nagase 無アルブミンラットおよび UDPGT 欠損の非抱合型高ビリルビン血症の Gunn ラットに上記肝細胞を移植し、著明な代謝異常改善に成功した。唯、このモデルでは、拒絶反応を抑制する必要がある、Cyclosporine A を投与しており、全肝移植と同様の免疫抑制剤を必要とすることが欠点であった。続いて、1990年にはマイクロキャリアを用いた方法で、LDLレセプター欠損兎に 10^8 個の肝細胞を腹腔内移植する方法で成功しているが、これも一回の Cyclosporine A 投与を必要とした (Transplantation, 1990)。この問題を解決するために、肝細胞をマイクロカプセルに封入する試みが成されてきた。マイクロカプセルは、1984年 Lin 及び Sun (BBA) らによりほぼ同時に作成された。その構成は sodium alginate-poly-L-lysine-sodium alginate による copolymer membrane で、主に脾 Islets の移植に用いられてきた。このマイクロカプセルは分子量13万位までの分子量の物質は透過できるが、それ以上は通さない為、免疫グロブリン等は通らず、免疫抑制剤が不必要なことが利点となっている。この半透過性膜を使用したマイクロカプセル

 JUNJI TANAKA: Hepatocyte transplantation as a liver biosupport system.

Assistant Professor, First Department of Surgery, Faculty of Medicine, Kyoto University.

Key words: Hepatocyte transplantation, Liver support microcapsule.

索引語: 肝細胞移植, 肝補助療法マイクロカプセル

に分離肝細胞を封入することが、1986年頃より、Dixit らにより始められ、1990年には、Gunn ラットに 10^7 個の封入肝細胞を移植することにより、特に免疫抑制剤を使用することなく、ビリルビン値の低下を約3週間にわたって得てその後、コントロール値に帰することを報告している (Hepatology).

又、種々の肝障害モデル、例えば90%肝切除ラット、ガラクトースアミン肝障害モデル等において、腹腔内肝細胞移植による生存率の改善が報告されており、肝細胞の腹腔内移植は、臨床応用に現実的なものになりつつある。唯、この系において最も大きな問題は移植した肝細胞が殆んどモデルで約3~4週間で機能しなくなる点である。その原因に、移植された肝細胞が門脈血によって栄養されないために、萎縮していくことが考えられる。古くより門脈枝結紮により結紮葉は萎縮し、非結紮葉は再生肥大することが知られており、肝細胞が生存、機能維持のためには門脈血の重要性が指摘されているが、この腹腔内移植法では、この現象に直面しており改善の余地がある。更に、腹腔内という極めて低酸素状態に置かれた肝細胞が本来の機能を十分に発揮できているのかどうか、更に移植肝細胞数を従来の報告でみる限り、予想しているより、極めて少ない肝細胞で代償できており、生体にとって実際どの位の肝細胞があれば生体を維持できるのか、極めて興味ある問題がこのモデルを用いて明らかになるものと今後に期待できる。遅ればせながら、当研究室でも生体医療工学研究センターの筏教授らと共同研究を行ない、これら諸問題の解決を試みている。