

ハイブリッド型人工肝臓, 臨床試験進む

東京大学生産技術研究所 酒井康行

高度に調節された生体肝の保持する多種多様な機能を代替するためには, 物理化学的な単位操作の組み合わせだけでは不十分であるため, 人工肝臓は肝細胞を利用するいわゆるハイブリッド型とならざるを得ない. 当面, 劇症肝炎の治療や肝移植までのつなぎとしての約1-2週間の総合的な肝機能代替が目標とされている. 高機能かつコンパクトな人工肝臓モジュールの開発は, 工学サイドの研究目標としてもきわめて興味深いため, わが国でもいくつかのグループが研究を行っているが, 臨床応用ではアメリカに一步遅れをとっている.

アメリカでは主に3つグループが開発を行っており, そのうちのひとつVanderbilt大学のグループは臨床応用を試みている. かれらは, コラーゲンコートマイクロキャリア (Pharmacia, Cytodex 3) にブタ初代培養肝細胞を固定化し, 一度凍結保存の後に融解してホローファイバーモジュールのキャピラリー外容積に組み込み, キャピラリー内部に血しょうを灌流させている. 救命はできなかったが, 意識の改善によりシステムからの離脱が可能であったと報告されている.¹⁾ 最近の臨床応用では, 10例のうち6例で肝移植へのつなぎとして成功し, 2例では自己肝再生後の装置の取り外しが可能であったようだ. 一方, Baylor医科大学でも臨床応用が試みられている. 彼らは, ヒト小児肝芽腫から株化したC3Aという株細胞をホローファイバーモジュールのキャピラリー外容積に一杯に増殖させておき, キャピラリー内部に患者血しょうを灌流させるタイプである. 約200gの細胞が培養可能である. この臨床応用例でも, 意識の改善がみられたことが報告されている.²⁾ その後の臨床応用では, 11例中10例で肝機能の改善を認め, そのうち4例では肝移植までのつなぎとして成功し, 2例では自己肝再生後に装置を取り外すことが可能であったと述べている. ヒト細胞を用いることで異種タンパクの混入の可能性を排除できるが, 腫瘍細胞を用いることには否定的な意見があるようだ. Minnesota大学のグループは, 臨床応用こそ行っていないが, ウサギでの肝機能代替実験で良好な成績を上げている. 彼らは, ホローファイバーモジュールのキャピラリー内部にコラーゲングルと共に遊離肝細胞を固定化し, キャピラリー外部に患者血しょうを灌流させる一方で, コラーゲングルの収縮によってキャピラリー内部に生じた空隙に, ホルモンを添加した培地を灌流させている.³⁾ 患者血しょうが灌流するという過酷な培養条件下で細胞機能を維持するために, うまく工夫されたモジュールである. 人工肝臓というよりもむしろ, 最終的には異種肝の人体への移植を目標としているが, Duke大学のグループは, ヒト肝の遺伝子を組み込んだトランスジェニックビッグの開発を試みており, 今後の展開が期待される.

一方で, 初代培養肝細胞のディッシュレベルでの培養技術は, 近年長足の進歩を遂げている. すなわち, 肝細胞の高密度凝集体 (スフェロイド)⁴⁾ やサンドイッチコラーゲングル培養法⁵⁾ などである. このうち高密度培養が比較的簡単な肝細胞スフェロイドを利用したモジュールは, 我が国ではいくつか製作されており,^{6,7)} *in vitro* の灌流実験ではまずまずの成績を上げているにもかかわらず, 動物実験や臨床応用にまでは進んでいない. アメリカでの上記3つのものは, Minnesota大学のものを除けば, ディッシュレベルで必ずしも良好とされる培養法を用いているわけではなく, まだまだ改善の余地があると考えられる. 我が国で開発されたモジュールについても, そろそろ一旦動物実験で評価を行い, そこでの問題点を工学サイドにフィードバックさせる時期であると思われる.

さらにモジュール本体の開発後は, 患者とモジュールをひとつのシステムとして捉えた上での運転条件についての最適化が必要となると考えられ, 工学サイドとしても大きな寄与が可能なのではないかと思われる.

- 1) Rozga, J. *et al.*: *Annals of Surgery*, **217**, 502 (1993).
- 2) Sussman, N. L. and Kelly, J. H.: *Artif. Organs*, **17**, 27 (1993).
- 3) Nyberg, S. L. *et al.*: *Biotech. Bioeng.*, **41**, 194 (1993).
- 4) Koide, N. *et al.*: *Exp. Cell Res.*, **186**, 227 (1990).
- 5) Dunn, J. C. Y. *et al.*: *J. Cell Biol.*, **116**, 1043 (1992).
- 6) 酒井, 鈴木: 人工臓器, 印刷中.
- 7) 井嶋ら: 人工臓器, **22**, 171 (1993).