



Base structure consisting of an endothelialized vascular-tree network and hepatocytes for whole liver engineering

臓器工学に基づく肝臓構築に向けた内皮化された血管網と肝細胞から成る初期構造体

(JBB, Vol. 116, No. 6, 740–745, 2013)

白木川奈菜¹・武井 孝行²・井嶋 博之^{3*}

本研究を行うことになった背景

肝臓は代謝の中心臓器である。500種類以上の機能を有し、重篤な肝不全は生命の危機につながる。重篤な肝不全に対する根本的な治療法として重要な役割を果たしている移植医療だが、ドナー不足が大きな課題となっている。そこで、筆者らはドナー肝臓の代替となるような臓器規模の肝組織構築を目指した。

臓器規模の肝組織構築は非常に難しく、生着組織において厚さ1 mmを超えることが大きな課題となっている。そこで筆者らは臓器規模の血管網を有する足場基材を作製し、その血管間に肝細胞を充填することで、内部で細胞が壊死せずに大きな組織が構築できるのではないかと考えた。臓器規模の血管網を構築するために着目したのが、脱細胞化臓器である。脱細胞化とは組織から細胞を抜き去ることであり、その方法としては主に界面活性剤を使用する方法が用いられている。本研究では、界面活性剤であるTriton X-100を用いて脱細胞化を行った¹⁾。Triton X-100が門脈から流入すると、肝臓内部の脱細胞化が行われ、肝静脈から細胞構成成分が流出してくる。我々は、こうして得られた脱細胞化肝臓において、血管部分に血管の細胞を、その周囲に肝細胞を置き、肝初期構造体を構築した(図1)。

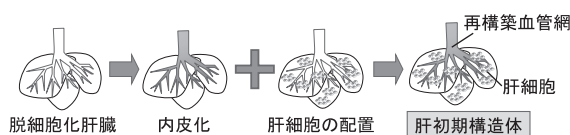


図1. 本研究のコンセプト²⁾

結果の概要とその意義

門脈から4% Triton X-100溶液を流入することで、核も細胞質も抜き去られた脱細胞化肝臓の取得に成功した。この時、血管構造を観察するために門脈から赤色、肝静脈から青色の樹脂を流し込み、内部で固め、血管構造をかたどりにして観察したところ、1 mm以下の間隔で血管構造が維持できている様子が観察された(図2)。これにより、臓器規模の血管構造を有する足場材料となる

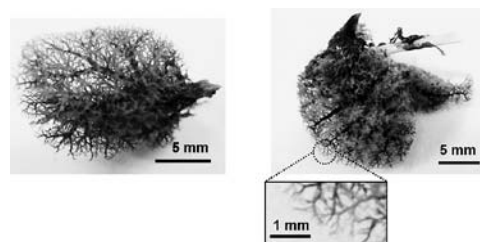


図2. 樹脂によるかたどりをを行った臓器内部の血管構造 (左: 正常肝, 右: 脱細胞化肝臓)²⁾

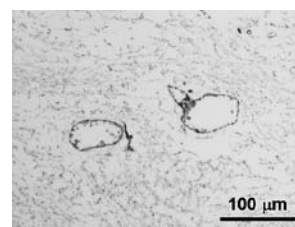


図3. HUVECを脱細胞化肝臓に播種し、培養3日後の組織学的評価²⁾

脱細胞化肝臓の作製に成功したことを確認した。

さらに、得られた脱細胞化肝臓の門脈から、血管の内壁を構成する内皮細胞 (HUVEC) を播種、培養したところ、血管に沿ってHUVECが接着・進展している様子が観察された(図3)。つづいて、肝細胞 (HepG2) を播種し、培地循環による臓器培養を行った。その結果、血管構造に沿ってHUVECが接着し、その近傍にHepG2が観察された。以上、本手法による肝初期構造体構築の可能性が示された。

今後の展望

本手法で作製された肝初期構造体の内部において肝細胞を増殖させ、血管網を張り巡らし、ドナー肝臓に代わる臓器規模の肝組織構築に取り組む。

1) Shirakigawa, N. et al.: *J. Biosci. Bioeng.*, **114**, 546 (2012).

2) Shirakigawa, N. et al.: *J. Biosci. Bioeng.*, **116**, 740 (2013).

* 著者紹介 ¹九州大学大学院工学研究院化学工学部門 (助教) E-mail: shirakigawa@chem-eng.kyushu-u.ac.jp

²鹿児島大学大学院理工学研究科 (准教授) E-mail: takei@cen.kagoshima-u.ac.jp

³九州大学大学院工学研究院化学工学部門 (教授) E-mail: ijima@chem-eng.kyushu-u.ac.jp