



## 肝線維化による肝疾患に対する再生医療研究の 共同研究を開始

### <研究の概要>

大阪市立大学大学院医学研究科 肝胆膵病態内科学の河田則文（かわだ のりふみ）教授、機能細胞形態学の池田一雄（いけだ かずお）教授および吉里勝利（よしざと かつとし）客員教授等は、レジエンス株式会社とともに肝疾患の再生医療の共同研究を実施します。

肝炎等の肝障害がおこると肝臓の星細胞が活性化し、コラーゲン線維が合成されます。肝障害が慢性化すると星細胞が常に活性化され、肝臓にコラーゲン線維が蓄積することで肝臓が線維化し、肝硬変へと進行します。また、さらに進行すると肝臓がんや肝不全になることがあります。肝硬変は全国で40～50万人が罹患しているといわれています。今回の共同研究は肝細胞や星細胞など肝臓構成細胞の機能を制御することで線維化した肝臓の環境を改善することを目的としています。肝硬変は、肝臓病が多い我が国では国民の健康を害する大きな要因の一つですが、有効な治療法がありませんでした。今回のプロジェクトでは再生医療をキーワードに新たな治療法開発をめざします。

### <研究の背景>

肝炎ウイルスの持続感染やアルコール多飲、脂肪沈着などで肝細胞が壊死脱落すると、傷害を受けた肝細胞や肝臓内の毛細血管である類洞を構成する細胞などから生理活性物質が産生され、末梢血や骨髄由来の炎症細胞が局所集積します。これに呼応して肝星細胞が活性化して筋線維芽細胞（myofibroblast, MFB）となり TGF $\beta$ を産生し、コラーゲナーゼを阻害する tissue inhibitor of matrix metalloproteinase (TIMP)が増量することで、I型コラーゲンの組織沈着が持続します。このため、炎症反応が遷延化すると活性化 MFB の作用により組織は線維化して、肝硬変へと進展し、やがて不可逆的になります。この過程で肝細胞の機能低下も生じるため、黄疸、腹水、低アルブミン血症などが出現し、やがて患者は肝不全に移行して死亡します。このため、肝硬変の治療として原因の除去（ウイルス性肝炎であればウイルスの駆除）は必須ですが、すべての肝硬変患者でウイルス排除が可能ではなく、高度進行例やウイルス以外の原因による肝硬変患者への治療法開発は喫緊の課題です。

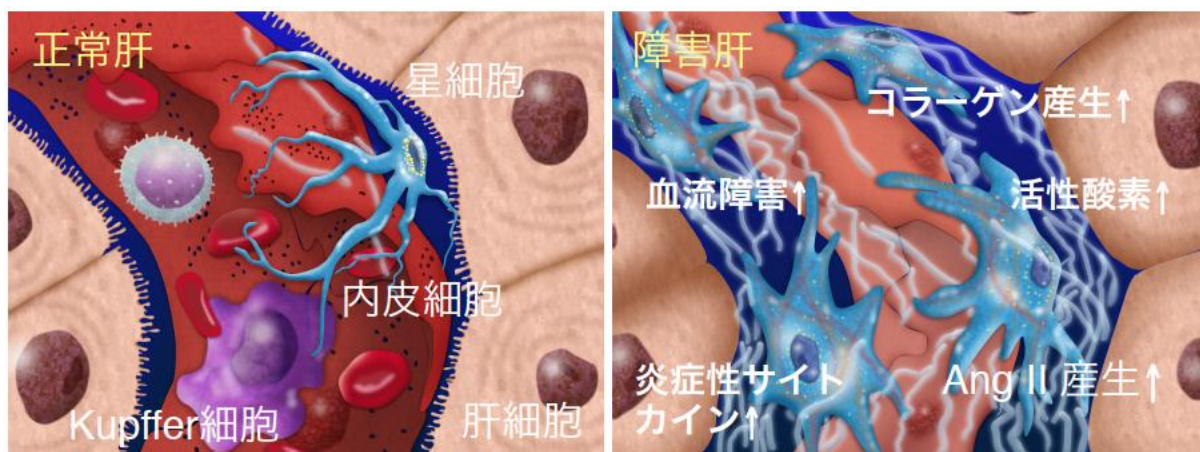
### <研究概要>

#### ◆目的

上述したように、肝硬変が生じると活性化星細胞/MFB由来の種々のメディエーターやI型コラーゲンを主体とする細胞外マトリックス物質蓄積が肝実質を改築し間質の周辺環境を変化させるため、肝細胞の機能不全が惹起されます。従って、間質環境の改善を無視して肝細胞の再生を目論むことには無理があります。以上の背景をもとに、今回のプロジェクトでは星細胞/MFBを含む間質細胞と肝（幹）細胞との相互作用に主眼をおいて肝再生を促進させる治療法開発をめざします。

## ◆内 容

高度に分化した機能（アルブミン合成、チトクローム P45 活性）を保持し、増殖できる肝細胞の周辺環境を、星細胞/MFB、マクロファージ並びに類洞内皮細胞など間質細胞を用いて整備し、オルガノイドとして構築します。この目的のために各細胞成分の機能を人工的に微調整できる技術開発を行いつつ、最終的にはその組織体を移植して再生医療へ応用することを考えています。



図：正常の肝臓の組織構造とその線維化肝での変化を示す模式図

肝臓の微小循環ユニットである類洞は類洞内皮細胞で構築され、その血管内腔には Kupffer 細胞と pit 細胞が存在します。星細胞は類洞内皮細胞を取り囲むように配置し、一方で肝細胞索と樹状突起で接触します。肝細胞は生じた胆汁を毛細胆管へと分泌し、胆管へと排泄しますが、肝に線維化が生じると星細胞が活性化し、I 型コラーゲンが Disse 腔に沈着します。類洞は毛細血管化して局所低酸素状態が生じます。

線維化からの脱却には肝細胞の再生に加えて、類洞周囲組織環境の整備が必要であると考えられ、各細胞成分の機能を人工的に微調整できる技術開発を行いつつ、最終的にはそのオルガノイドを移植して再生医療へ応用することを計画します。

### 【研究に関する問い合わせ先】

医学研究科 肝胆膵病態内科学 河田則文  
TEL : 06-6645-3897  
Email : kawadanori@med.osaka-cu.ac.jp

### 【報道に関する問い合わせ先】

大学広報室 小澤・松木  
TEL : 06-6605-3570 FAX : 06-6605-3572  
Email : t-koho@ado.osaka-cu.ac.jp