

★世界初、本学研究チームが肝臓再生医療の前臨床実験に成功★

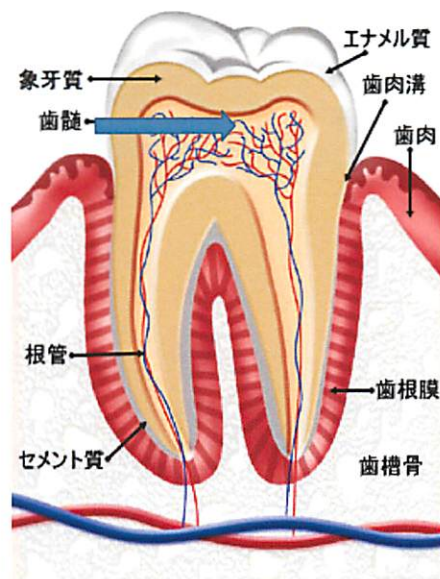
＝歯髄幹細胞から肝臓様細胞に分化し移植、肝硬変を全例治癒＝

－iPS に続く日本発の新しい再生医療、世界から期待－

本学の再生医療研究チーム(八重垣健・教授、石川博・客員教授ら)が、ヒト歯からの歯髄幹細胞を用いた臓器再生研究の一環として、ラットを使って肝再生による肝硬変治療法の前臨床実験に取り組み、移植した全例で治癒することに世界で初めて成功しました。iPS(人工多能性幹細胞)に続く日本発の新しい再生医療として世界中から大きな期待が寄せられています。この研究成果は世界的な再生医療の専門メディア「Tissue Engineering」(電子版)に掲載されました。

[研究の背景]

私たちの体の中には、体性幹細胞という胚性幹細胞(ES 細胞)とは違った種類の幹細胞が存在しています。成体幹細胞とも呼ばれ、最も有名なものは骨髄幹細胞です。本研究グループは長年、歯髄幹細胞に着目し研究をしてきました。



〈歯の構造〉

本グループでは、先行研究として既にヒト乳歯・永久歯歯髄から得た歯髄細胞を、幹細胞マーカーCD117 陽性細胞を磁気分離法で分離し、継代培養することに成功しました。さらに歯髄幹細胞から肝臓、膵臓細胞分化を試みたところ、100%が肝臓様、膵臓様細胞に分化しました。

[今回の研究成果の概要]

《ヒト歯から再生した肝臓様細胞のラット急性肝不全・肝硬変への移植》

1, 急性肝不全

80～90%肝臓を切除し急性肝不全を起こした10週齢のラット12匹の内6匹の脾臓にヒト歯髄から再生した肝臓様細胞を肝臓に移植しました。移植群(6匹)はすべて生存し、術後20日で肝臓は完全に再生しました。再生した肝臓の表面は均一で平らであり、組織学的染色ではヒトの肝臓細胞マーカー各種が発現しました。ヒト肝臓が再生できた証明です。

この現象は、移植されたヒト肝臓細胞は肝臓全域で見られました。さらに、ヒト特異的肝臓マーカーは移植後ラットの血清からもみられました。

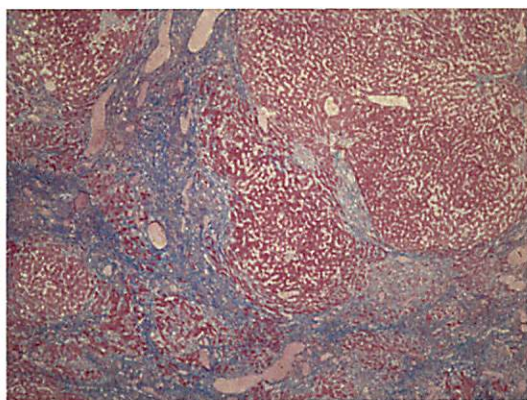
実験の際、単純なミスにより、肝臓以外に、歯髄からの肝臓様細胞を飛ばす事がありました。するとなんと肺で肝臓が出来ました。これは本細胞が悪性腫瘍になる可能性をほぼ否定したことになります。

2, 胆汁性肝硬変

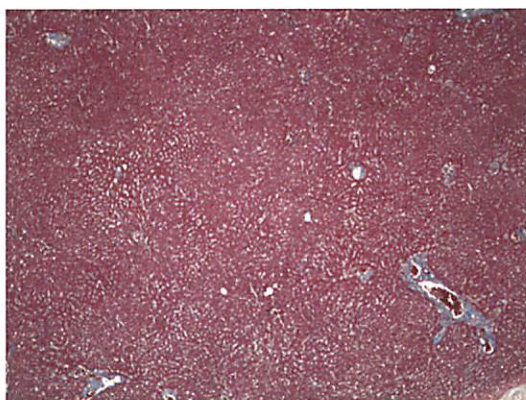
12匹のラット胆管を結紮し二次性胆汁性肝硬変を作製した際、内6匹にヒト歯髄から再生した肝臓様細胞を脾臓に注入し徐々に門脈を通じて肝臓に移植しました。

移植群(6匹)と非移植群(6匹)とで血清検査の結果を比較すると、白血球、総ビリルビン、血中尿素窒素、ヘパプラスチンとも移植群が正常ラットとほぼ同じ値を示し、肝硬変が治癒したことが分かります。

移植なし(肝硬変あり)



移植あり(肝硬変なし)



青く染まっているのが肝硬変による線維組織。偽小葉形成が認められる

また、移植群の肝硬変ラットで、減少したラットアルブミンを補完するようにヒトアルブミンが生成さ

れ、ラット全アルブミンの半分以上がヒト歯からの肝臓様細胞由来である事実を確認しました。明らかにヒトアルブミンによってラットアルブミンの減少を補っています。

[研究のまとめと展望]

以上の研究成果から、ヒト歯髄幹細胞から再生した肝臓様細胞を、肝硬変のラットに移植することにより、機能的にも形態的にも十分な肝臓再生に成功したといえ、ヒト肝臓の再生医療の実現性を今回の前臨床研究で実証することができました。また、ヒト歯髄由来の幹細胞から発生させた種々の再生器官(肝臓のみならず、研究中の膵臓など)が“ヒト体内”でも正常に機能する可能性を示しています。

1つ1つの肝臓様細胞から3次元立体組織である臓器を再生するために、旧臓器をスキャホールド(細胞接着の足場)にすると発想が成功しましたが、この事実は、将来の再生医療に大きな道を開きました。これで疾病臓器を自己の歯の細胞から短時間で再生した臓器と置換する再生医療の可能性が非常に大きくなりました。適当な肝臓臨床医学の研究機関の協力があれば臨床応用は本年度内にも可能と思われます。

※ 参考「Tissue Engineering」

<http://online.liebertpub.com/action/doSearch?pageSize=20&AllField=yaegaki&pu=&>