

日本人由来肝細胞の肝機能を肝臓レベルまで高めることに世界で初めて成功
ー肝臓病研究、人工肝臓への応用に期待ー

【ポイント】 肝細胞の機能を体外(シャーレ上)で、高く維持することはこれまで極めて困難であった。今回、3次元(3D)培養をすることにより肝細胞の機能をヒト肝臓レベルまで体外で維持することに世界で初めて成功した。選んだヒト肝細胞は日本人由来であり、薬物代謝系(解毒酵素系)などに人種差があるため、創薬における安全性研究に役立たせることが可能となる。また、人工肝臓に用いる細胞としても期待される。肝炎ウイルスの増殖など、肝臓病研究の材料として期待される。

【背景】 肝臓は薬物代謝など代謝の中核臓器であるが、肝細胞は体外に分離して培養すると急激に肝臓機能を失ってしまい、理由は不明であるが他の細胞に比べその機能を体外で維持することが難しかった。そのため、未だに創薬の安全性試験では実験動物を使わざるを得ない状況になっている。一方、肝臓病の治療法として古くから望まれてきた人工肝臓は、肝機能を維持した細胞を得ることができず成功に至っていない。また、薬物の解毒反応には人種差が大きく、薬に対する応答性(薬効や副作用)に差が出ることが知られており、日本人に適した応答性が得られる日本人由来の肝細胞が望まれていた。今回、3次元培養に応答するヒト肝細胞を選び出し、生体の肝臓のレベルまで肝機能を維持させることに成功した。

【研究の内容】 日本人由来肝細胞を含め機能が高いとされる8種類の肝細胞株を選び、その中で3次元培養に応答する肝細胞を選抜し、その応答機能とその程度を検討した。3次元培養は、シャーレに塗布する細胞外マトリクスを変化させることにより行い、遺伝子の発現をヒト肝臓と比較することにより肝機能を評価した。日本人由来肝細胞株の一つである、FLC-4細胞は、3次元培養に応答して、ヒト肝臓に比較しうるレベルまで肝機能(アルブミン、脂質代謝、薬物代謝など)が増強された。これまでは、3次元培養が肝機能に効果的だとはほとんど思われておらず、細胞の種類や培地成分を変える試みがされてきたが、今回3次元培養とFLC-4細胞を組み合わせることにより劇的な肝機能増強がみられ、新知見を得ることができた。

【成果の意義】 1)人工肝臓に使えるヒト肝細胞として期待される。2)創薬にける安全性試験を行う肝細胞として期待され、実験動物の数を減らすことが期待される。3)肝炎などのヒト肝臓病の研究材料として利用することができる。特に、薬物代謝系などは人種差が知られているため、日本人由来の肝細胞である意義は大きい。

【用語説明】

3次元培養:一般的に細胞は平べったく培養されるが、立体的(3次元)に培養することで機能に変化が出る場合がある。今回はシャーレに塗布する細胞外マトリクスを変えることによっ

て行った。

薬物代謝: ほぼすべての薬物代謝は肝臓で行われる。一般に薬物の解毒反応であるが、毒性を発揮させてしまう場合もあり、創薬の安全性試験において重要な意味を持っている。

人工肝臓: 肝機能不全の患者への一時的な機能補完装置であり、体外循環の場合は腎臓透析のように行い、体内埋め込み型も期待されている。

【論文名】 "A novel human hepatoma cell line, FLC-4, exhibits highly enhanced liver differentiation functions through the three-dimensional cell shape"