

令和元年6月9日現在

機関番号：11301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2018

課題番号：17K16526

研究課題名（和文）Muse細胞移植併用門脈塞栓術による大量肝切除適応拡大への挑戦

研究課題名（英文）The effect of Muse cell administration for mouse portal vein ligation model

研究代表者

伊関 雅裕（Iseki, Masahiro）

東北大学・医学系研究科・非常勤講師

研究者番号：80793877

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：大量肝切除術後の肝不全は残肝容積が不十分であった場合に起こる。肝不全が危惧される症例においては術前に門脈塞栓を行い、残肝容積を肥大させてから肝切除を行なっている。非腫瘍形成性の多能性成体幹細胞であるMuse細胞を門脈塞栓と組み合わせることで、より残肝容量の増大、予備能改善が得られないかを検証することを目的とした。マウス門脈結紮モデルの作成に成功し、今後細胞移植の効果を検証していく。

研究成果の学術的意義や社会的意義

Muse細胞は非腫瘍形成性の多能性成体幹細胞であり、臨床応用しやすい面で優れている。他疾患においては既にMuse細胞の臨床研究は開始されている状況である。Muse細胞はマウス肝線維化モデルに投与することで肝機能を改善させることが示されており、肝再生においても貢献できる可能性がある。本研究では門脈塞栓と組み合わせることで、より残肝容量の増大、予備能改善が得られないかを検証するため、マウス門脈結紮モデルに対するMuse細胞移植の効果を検証した。マウス門脈結紮モデルの作成に難渋したが、安定して作成できるようになっており、今後細胞移植の効果を検証していく。

研究成果の概要（英文）：In the case of the patient with insufficient remnant liver volume after hepatectomy, postoperative liver failure would occur, that is a fetal complication following hepatectomies. Portal embolization contributes to the increase of the remnant liver volume. Thus, portal embolization combined with Muse cell administration that is endogenous non-tumorigenic pluripotent-like stem cell, might have positive effect on the remnant liver volume and function. This study aimed to evaluate the effectiveness of Muse cell administration for mouse portal vein ligation model. We was able to establish the mouse portal vein ligation model safely, and acquired the technique of cell administration via portal vein. We will evaluate the effect of Muse cell administration in the future.

研究分野：Muse細胞

キーワード：Muse細胞 肝再生 マウス門脈結紮モデル

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

本学出澤研において、間葉系幹細胞に含まれる新たな多能性幹細胞として Muse 細胞が発見された。Muse 細胞は骨髄・脂肪・皮膚などの組織から容易に採取できる間葉系幹細胞から多能性幹細胞マーカーである SSEA-3 と間葉系幹細胞マーカーである CD105 の二重陽性細胞として簡単に単離することができる。この細胞は Nanog, Oct3/4, Sox2 などの多能性幹細胞マーカーの発現、3 胚葉すべての細胞への分化、自己複製能を有する。ES 細胞や iPS 細胞は倫理的な問題や遺伝子導入に伴う腫瘍形成が臨床応用への大きな障害となっているが、間葉系幹細胞から単離しただけの Muse 細胞はこれらの弊害がなく安全性にも優れている。また、心筋傷害動物モデルへの Muse 細胞移植が機能回復効果を発揮したという研究結果を受け、企業によるヒト Muse 細胞製剤を用いた臨床試験への動きもある。申請者は出澤研において研究を行い、マウス肝炎モデルに Muse 細胞経静脈投与を行ったところ、Muse 細胞が傷害肝へ遊走し生着し肝細胞へ分化することを明らかにした。さらにマウス肝線維化モデルに対する Muse 細胞移植は、Muse 細胞の肝細胞への直接的分化や肝線維化抑制効果により、肝機能が改善することを解明した。

巨大肝腫瘍や多発肝腫瘍、あるいは肝門部胆管癌に対し根治切除を施行する場合、大量肝切除が必要となる。全肝容積の 70%以上を超える大量肝切除は、術後、残肝容積不足に伴う肝不全を合併するリスクが高い。実臨床において肝切除は肝予備能と残肝容積で手術適応・術式が判断されており、肝切除後に残肝容積が不十分と予想される症例において、術前に切除側門脈枝を塞栓し、予定残肝容積を十分に肥大させる門脈塞栓術が一般的に行われている。門脈塞栓術は体表からのエコーガイド下穿刺もしくは小切開でアプローチし、カテーテル手技で塞栓するため、低侵襲であり、かつ多くの報告で 20-30%と良好な肥大率が報告されている。しかしながら、この門脈塞栓術を行っても、残肝容積が安全域まで十分量得られず手術適応外となり、不幸にも根治的切除を受けられない症例がしばしば存在している。特に肝硬変症例では肥大率は低く、より効果的な肝肥大が得られる方法の開発が望まれる。新しい門脈塞栓の方法として間葉系幹細胞に注目した研究も行われており、門脈塞栓後のラットに対して骨髄間葉系幹細胞を非塞栓肝に投与し肝肥大が促進されることが報告された。

申請者は前述の研究結果を踏まえ、間葉系幹細胞に含まれる Muse 細胞は、非結紮肝に投与することで肝細胞への直接的分化や肝線維化抑制効果を発揮し、より効果的な肝肥大・肝機能改善に貢献できるという着想に至った。

2. 研究の目的

申請者は、肝硬変を想定したマウス肝線維化モデルに、生体内に存在する多能性幹細胞である Multilineage-differentiating stress-enduring (Muse)細胞を経静脈投与することにより、Muse 細胞が肝臓に生着し肝細胞へ分化し肝機能改善・肝線維化抑制効果を示すことを明らかにした。本研究では、実臨床で大量肝切除術前に残肝容積増大を目的として施行される門脈塞栓術を想定し当教室で確立したマウス門脈枝結紮モデルに対して、Muse 細胞投与により非結紮肝の肝再生が促進するか、肝機能改善効果があるか、について検討することとした。

3. 研究の方法

本研究では、マウス門脈結紮モデルに対して Muse 細胞の非結紮肝への経門脈的投与を行い、

Muse 細胞移植による肝肥大効率，肝機能改善効果を調べることを目的として研究の方法を立案した．具体的には下記の通りとした．

マウス門脈結紮モデルの確立，移植細胞の調製．非結紮肝への経門脈的投与．

移植したマウスを，経時的な血液検査，肝容積・肝重量の測定，および組織学的評価（各種染色，免疫組織化学，FISH）にて解析する．

4．研究成果

マウス門脈枝結紮は非常に精密な操作を必要とするため、マウス門脈結紮モデルの確立、経門脈細胞移植の手技の獲得に難渋した．研究期間を経て、マウス門脈結紮モデル確立・経門脈的細胞移植を安定して行うことができるようになったため、今後細胞移植の効果の検証を行う．

5．主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計0件)

〔学会発表〕(計2件)

伊関雅裕、水間正道、海野倫明．「肝障害モデルに対する Muse 細胞移植」第 105 回日本消化器病学会総会パネルディカッション．2019/5/9 金沢．

伊関雅裕、他 17 名．「肝再生における Muse 細胞移植の可能性」第 118 回日本外科学会定期学術集会．2018/4/7 東京．

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

出願年：

国内外の別：

取得状況(計0件)

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

取得年：

国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。