

## ヒト iPS 細胞由来デザイナーオルガノイドを用いたバイオ人工肝臓デバイスの構築

東京医科歯科大学統合研究機構創生医学コンソーシアム

山口 仁美, 米山 鷹介, 武部 貴則

Hitomi YAMAGUCHI, Yosuke YONEYAMA, Takanori TAKEBE

### 1. 目的

ACLF(慢性肝疾患急性増悪)は全身炎症と肝不全を特徴とし、多臓器不全をきたす予後不良な疾患である。血液透析や血漿交換などが対症療法として実施されるが、肝臓の代謝能や全身炎症を回復させることは困難である。

近年、治療法の1つとして、肝細胞を回路内に組み込んだbio-artificial liver (BAL) デバイスが注目されている。しかし、装置が複雑であることに加え、用いる細胞の代謝能が低いことや異種免疫反応などの安全性が課題と考えられている。

そこで我々は、HLA-A, HLA-B, CIITAノックアウト低免疫原性ヒト人工多能性幹細胞(iPS細胞)由来肝臓オルガノイド(HLO)と顆粒球吸着療法(GMA)カラムを組み合わせた新たなバイオ人工肝臓デバイスを構築した(図1)。

### 2. 方法

GMAカラムを上流に置き、アルギン酸でカプセル化を行ったHLO含有カラムと組み合わせた回路をペリスタポンプに接続した。

ACLFモデルラットの頸静脈にカテーテルを留置し、流速1 ml/minで、抗凝固薬はヘパリンを用い、2時間循環させた。循環前と循環後、また、その後24時間ごとに血液検査を行い、72時間まで経過観察を行った。

なお、GMA, HLOを含まないカラムで体外循環した群をコントロール群とした。

### 3. 結果

ACLFモデルラットにおいて、治療群では体外循環後のアンモニア、肝逸脱酵素(AST, ALT)の上昇の軽減、昏睡

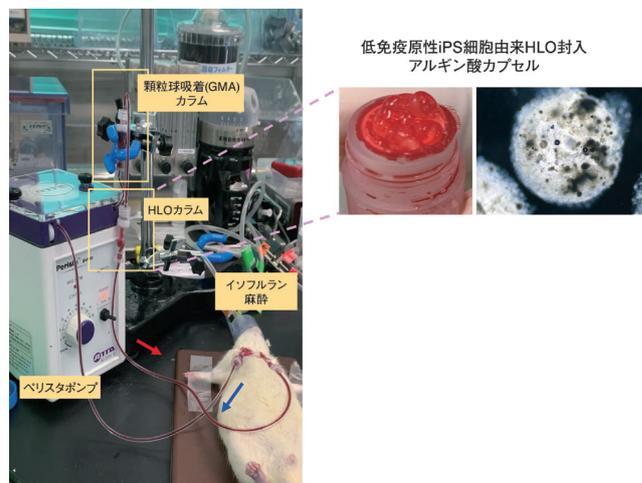


図1 GMA+ HLOハイブリッドデバイス

レベルの改善、また、病理所見上では肝臓内の炎症の軽減、肝細胞壊死の回復がみられ、72時間時点での生存率向上につながった。

また、GMAカラムを組み合わせることで、BAL中HLOのアポトーシスの抑制がみられた。

### 4. まとめ・独創性

GMAカラムと低免疫原性HLOを組み合わせることで、ACLF関連炎症の特徴である骨髄反応を抑制しつつ、解毒と合成という肝機能を持続させる体外循環装置を構築することが可能となった。

本バイオ人工肝臓の有効性・安全性が示されれば、将来的に、ACLFをはじめとした急性肝疾患の新たな治療法になることが期待される。

### 利益相反の開示

武部貴則：【株】Kanzo BioMedicines Inc.  
その他の著者には規定されたCOIはない。

### ■ 著者連絡先

東京医科歯科大学統合研究機構創生医学コンソーシアム  
(〒113-8510 東京都文京区湯島1-5-45)  
E-mail. yamaguchi.ior@tmd.ac.jp