

肺再生研究と TRセンタープロジェクト

長崎大学 医学部 腫瘍外科 准教授 **つちや ともし**
土谷 智史

はじめに

筆者は長崎大学医学部で、肺の臓器再生研究と呼吸器がんの研究を行っています。筆者は医学部の研究者としての立場から、東京理科大学トランスレーショナルリサーチ (TR) センターに開設当時より参加させていただきました。本稿では、筆者らが行っている肺の臓器再生、がん研究、その中でのTRセンタープロジェクトとの関わりを述べたいと思います。

肺の再生が難しい理由と打開する手法

肺はみなさんの胸の中にあり、胸郭と横隔膜に取り囲まれた胸腔内に収まって、周りの呼吸筋の運動によって動かされています。そ

して肺の中には直径200~500 μm のおよそ4~7億個からなるブドウの房構造の肺胞があり、ここでガス交換を行い、呼吸がなされます。つまり、肺は呼吸による伸び縮みが途切れることなく続いている動的な臓器であり、さらに呼吸機能を維持するためには、気道から肺胞への連続性が担保されていなければなりません。そのため、肺の臓器再生には“自然な構造を持つ肺そのもの”を再構築しなければ機能しないのです。これは、細胞の塊を移植しても働く脾臓や肝臓とは決定的に違います。肺胞構造を現在の科学で作ることはほぼ不可能と考えられますが、最近この自然な構造を持つ臓器骨格を得る方法が考えられました。それが臓器の“脱細胞化”です。も

ともと脱細胞化組織は組織から比較的に得られるため、生体弁や人工皮膚や人工骨などの医療用素材として広く使用されてきました。もし脱細胞化臓器骨格に“自己の細胞”を生着させると、理論上は、他人や他種の臓器から自己の臓器が作成可能になると考えられます。この技術の最も重要な特徴は、臓器の微細な

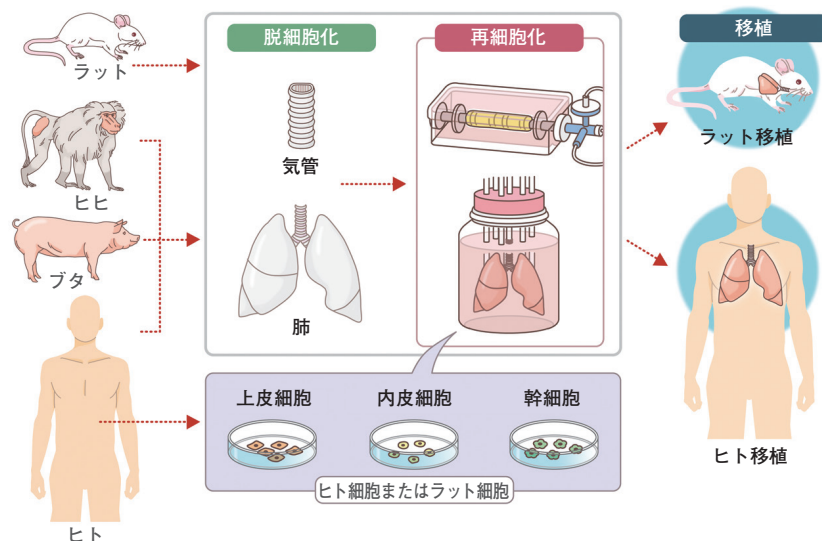


図1 気管および肺の脱細胞化 (Decellularization) および再細胞化 (Recellularization)

〔日本外科学会雑誌第119巻第4号 (2018年) より転載〕

3次元構造をそのまま得ることが可能な点であり、肺に関しては特に有利と考えられます。

筆者らの研究グループは、2011年よりこの手法を利用して肺の臓器再生に取り組んでいます。筆者らは、Yale大学で最初に確立された、簡単なボトルを組み合わせた脱細胞化システムを採用しました。これは500mlのバイオリアクター内で肺動脈から界面活性剤を灌流して脱細胞化し、その後1週間程度の3次元培養で再細胞化を行って再生肺を作ります(図1)。

肺の脱細胞化—再細胞化手法での成熟血管形成への取り組み

しかしながら簡単に再生臓器ができるわけではなく、さまざまな課題が明らかになってきました。その中で最大の問題は血流の維持です。再生臓器内に生きている細胞は、血液から栄養や酸素を取り入れているわけですが、血管網が整わなければ、再生臓器自体が死んでしまいます。もし十分な血管網のある臓器が再生できれば、臨床応用への道が一気に近づきます。

そこで筆者らの研究グループでは、成熟した破綻のない毛細血管の作成を試みました。成熟した血管は大きなものでは平滑筋細胞(Smooth Muscle Cell; SMC)が、毛細血管レベルでは周皮細胞(Percyte)が血管の周囲を覆い、引き締めることで、血管を成熟させて血液成分の漏出を防いでいます。筆者らは、脂肪から採取した間葉系細胞(Adipogenic Stromal Cell; ASC)がPercyteに分化することに着目し、ラットのASCとラットの血管内皮細胞を同時に脱細胞組織骨格に播種しました。すると、ASCは内皮細胞との相互作用でPercyteに分化して血管を取り囲み、移植した再生肺の肺胞内出血が抑制されました。現在は血管内腔をコーティングすることによって、血栓の形成を押さえる試みを開始しています。

TRセンタープロジェクトとの関わり

肺は、その構造の複雑さからか日本では再生研究がほとんど行われておらず、情報交換の場があまりありません。そのため、TRセンター長の樋上賀一教授のご厚意のもと、東京理科大学TRセンターに参加させていただきました。

まず行ったのは、細胞外組織骨格(Extra-Cellular Matrix; ECM)についての情報交換です。脱細胞化は、細胞を取り除く際にECMそのものを傷めますが、筆者らは、樋上教授や深井文雄教授のご意見を取り入れながら、脱細胞化時のECM障害の軽減に努めました。そして現在は、自然界に存在する脂肪酸由来の界面活性剤である、ラウリル酸カリウムを脱細胞化に利用する研究を行っています。また、再生時に使用するASCをより効果的に組織に留まらせるため、試験的に大塚英典教授の教室で開発されたゲルも使用させていただきました。

がん研究では、理工学部の坂口謙吾教授、菅原二三男教授との共同研究として、理科大で開発されたスギノリから抽出された放射線増感剤Sulfoquinovosyl-Acyl Propandiol (SQAP)をマウス悪性胸膜中皮腫モデルで使用しました。興味深いことに、この増感剤は特に放射線が効きにくいタイプの悪性胸膜中皮腫の放射線感受性を上昇させることが分かりました。今後、臨床応用できる試薬と考えています。

このようにTRセンターに参加することによって、筆者らが不得手な分野について情報を得ることができ、新しい研究アイデアが広がりました。また新たな共同研究も開始することができました。さまざまな分野の専門家が同じ目標に向かって知識を出し合うというTRセンターのスタイルは、共同研究を発展させる場となり、大規模な研究を進めていく上で、今後もっと必要になってくるものと思われれます。