



2024年1月17日

報道関係者各位

慶應義塾大学薬学部

肝細胞組織の移植後の生着を促す機能性ナノ粒子を開発 —新たな細胞組織の移植法として期待—

慶應義塾大学薬学部 長瀬健一准教授を中心とする研究グループは、細胞シートなどの肝細胞組織の移植後の生着を促進する機能性ナノ粒子を開発しました。

近年、新たな肝疾患の治療法として、生体外で肝細胞組織を作製し、移植して治療を行う再生医療が注目を集めています。しかし、肝細胞は代謝活性が高いため、肝細胞組織の移植後に十分な酸素や栄養素が供給されず壊死してしまうことが問題になっています。

本研究グループでは、幹細胞から作製したシート状の細胞組織（細胞シート）の治療効果を明らかにしていますが、さらに本研究では、塩基性線維芽細胞増殖因子(bFGF)^(注1)を含有した生分解性高分子^(注2)である機能性ナノ粒子を作製し、肝細胞シートと共にラットに移植することにより、肝細胞組織の移植時の生着効率が向上することを見出しました。肝細胞シートのみでの移植では、肝細胞シートは壊死してしまうのに対し、機能性ナノ粒子と共に肝細胞シートを移植した場合は、移植部位での血管新生を促進することにより、肝細胞シートが生着していることがわかりました。

本研究で開発した機能性ナノ粒子は、肝細胞組織だけでなく、様々な細胞組織に対しても効果的な移植法となることが期待されます。

本研究成果は、2023年12月30日に国際学術誌『Journal of Controlled Release』に掲載されました。

1. 本研究のポイント

- ・細胞増殖因子を内包した生分解性機能性ナノ粒子を開発
- ・機能性ナノ粒子を肝細胞シートと共に移植することにより、移植部位の血管新生を促進し、肝細胞シートの生着率が向上
- ・様々な細胞組織に対して効果的な移植法として期待

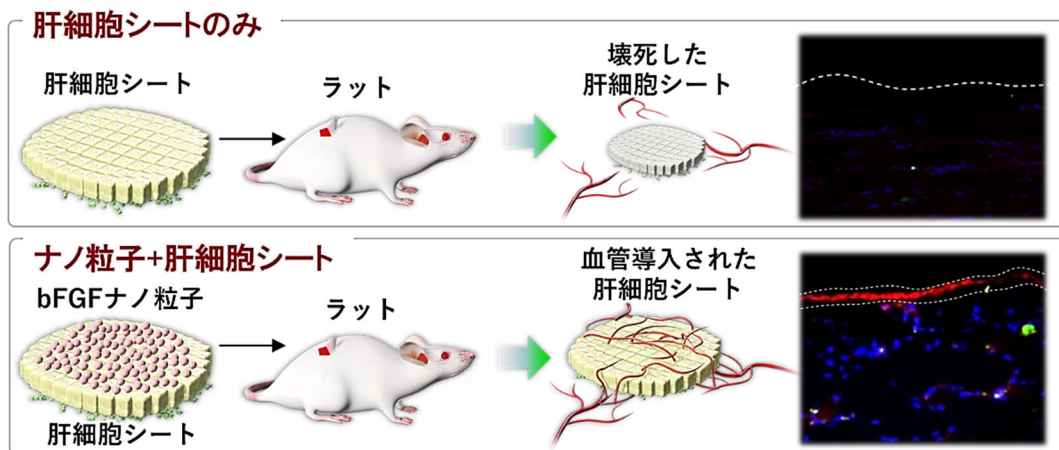


図1 機能性ナノ粒子と移植した肝細胞シート

2. 研究の背景

近年、新たな肝疾患の治療法として、肝臓の細胞を用いた再生医療が注目を集めています。肝臓の細胞から細胞シート、細胞凝集塊(スフェロイド)などの細胞組織を生体外で作製し、生体に移植することで、肝疾患の際に低下した肝臓の機能を補助します。肝細胞シートは、肝細胞を原料として、温度制御により細胞の接着性を変化させる温度応答性培養皿^(注3)で作製することが報告されています(図 2(a))。この肝細胞シートは、高密度な肝細胞から構成されるため、移植により高機能な治療効果が期待できます。

しかし、肝細胞シートなどの高密度な細胞組織は、代謝活性が高いため、移植直後に移植部位での酸素や栄養素の供給が間に合わずに壊死を起こしてしまいます(図 2(b))。これにより、高密度な肝細胞組織の移植による生着は困難であり、移植後の生着率を向上させる肝細胞組織の移植方法が必要でした。

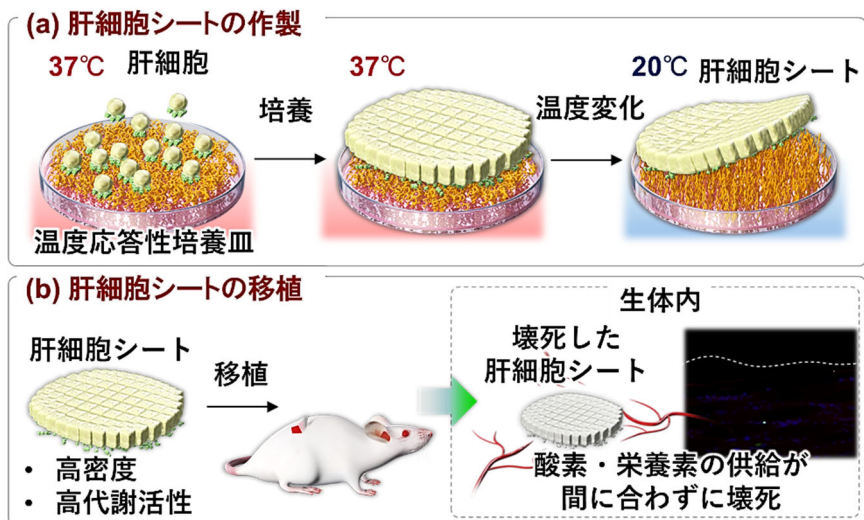


図2 肝細胞シートの作製と移植における問題点

作製した機能性ナノ粒子を肝細胞シートと一緒にラット皮下に移植し、一週間後の肝細胞の生着を観察しました。比較対照として、細胞シートを移植しない実験、細胞シートのみを移植する実験、bFGF水溶液と肝細胞シートを移植する実験を行いました(図4)。

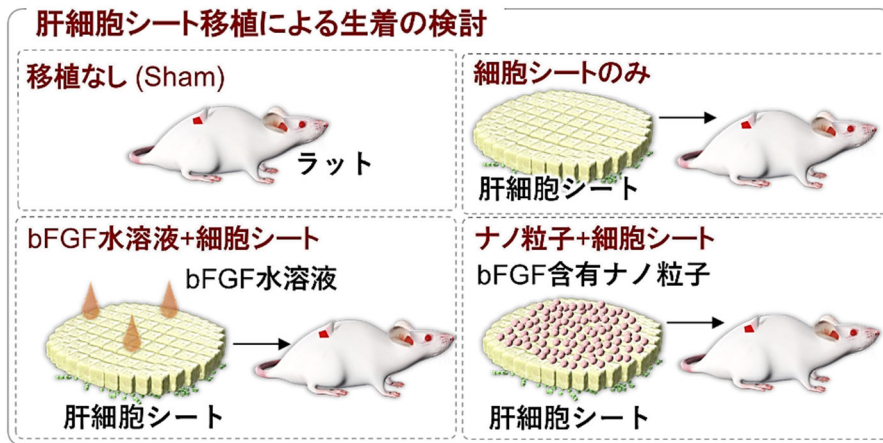


図4 肝細胞シート移植による生着の検討

肝細胞シートを染色する蛍光免疫染色により、移植7日後の肝細胞の生着度合いを観察したところ、機能性ナノ粒子と共に移植した肝細胞シートはラットに生着していることが確認されました。一方で、比較対照の実験である肝細胞シートのみを移植した場合は、ほとんどの肝細胞が生着していない事がわかりました。また、bFGF水溶液と共に肝細胞シートを移植した場合は、肝細胞シートの断片がわずかに残るだけでした(図5)。

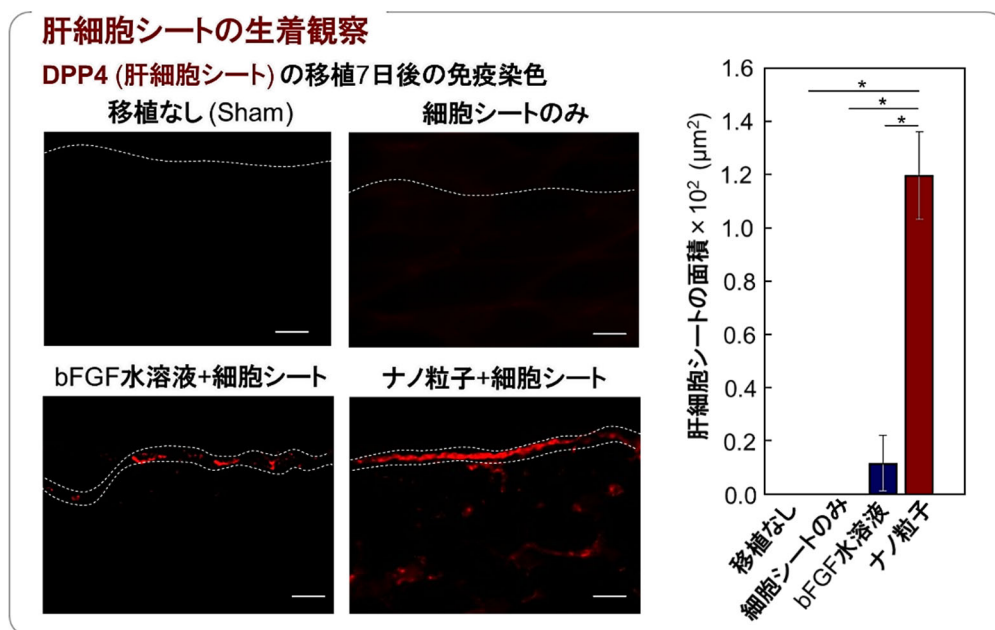


図5 肝細胞シート移植7日後の肝細胞の生着観察と肝細胞シート面積

さらに、移植 7 日後の肝細胞シートの移植部位の血管の導入率を調べたところ、肝細胞シートと機能性ナノ粒子と一緒に移植した実験では、肝細胞シート移植部位付近に血管が多く存在していることがわかりました。一方、肝細胞シートを移植しない場合、肝細胞シート移植のみの場合、bFGF 水溶液と共に肝細胞シートを移植した場合は、ほとんど血管が存在しないことがわかりました(図 6)。

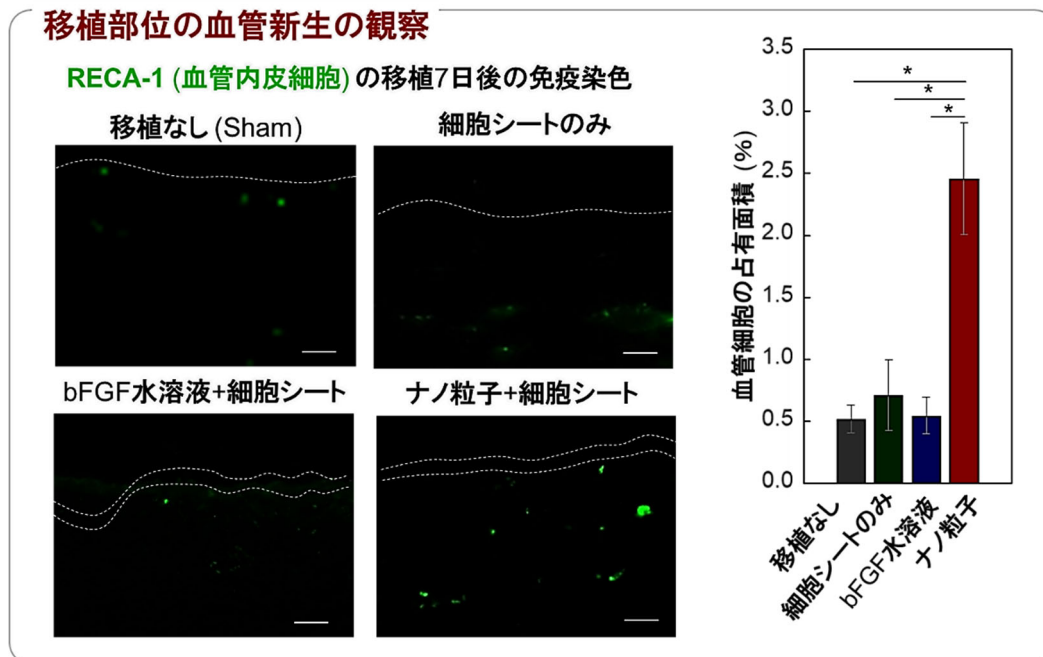


図 6 肝細胞シート移植 7 日後の移植部位の血管新生と血管占有面積

4. 今後の展望

本研究で開発した機能性ナノ粒子を用いることで、肝細胞シートの移植後の生着率が向上することがわかりました。これにより、様々な細胞組織の移植効率が向上し、効果的な細胞治療・再生医療の開発が期待できます。

5. 論文情報

タイトル : bFGF-releasing biodegradable nanoparticles for effectively engrafting transplanted hepatocyte sheet

著者名 : Kenichi Nagase*, Marin Nagaoka, Yuto Nakano, Rie Utoh

雑誌名 : Journal of Controlled Release

DOI : 10.1016/j.jconrel.2023.12.040

URL : <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2023.12.040>

本研究は以下の助成により行われました。

- ・科学研究費 国際共同研究(B) 21KK0199
- ・科学研究費 基盤研究(B) 19H02447
- ・科学研究費 挑戦的研究(萌芽) 18K19938
- ・科学研究費 挑戦的研究(萌芽) 22K19899
- ・科学研究費 新学術領域研究「水圏機能材料」 20H05233
- ・科学研究費 新学術領域研究「水圏機能材料」 22H04560
- ・テルモ生命科学芸術財団 研究助成金
- ・コーセーコスメトロジー研究財団 研究助成金

<用語説明>

- (注1) 塩基性線維芽細胞増殖因子(bFGF)：線維芽細胞および血管内皮細胞の増殖を促す生理活性タンパク質。
- (注2) 生分解性高分子：生理的な条件で分解する高分子化合物。
- (注3) 温度応答性培養皿：温度応答性高分子 ポリ(*N*-イソプロピルアクリルアミド)を修飾した細胞培養皿。温度により細胞の接着性を制御する。
- (注4) エレクトロスプレー：電圧をかけながら溶液を噴霧することで微小液滴を発生させ、ナノ粒子を作製する方法。

※ご取材の際には、事前に下記までご一報くださいますようお願い申し上げます。

※本リリースは文部科学記者会、科学記者会、各社科学部等に送信させていただいております。

<研究内容についてのお問い合わせ先>

慶應義塾大学薬学部 創薬分析化学講座
准教授 長瀬 健一 (ながせ けんいち)

TEL：03-5400-1378

E-mail：nagase.kenichi@keio.jp, nagase-kn@pha.keio.ac.jp

本発表資料のお問い合わせ先

慶應義塾広報室 (増田)

TEL：03-5427-1541 FAX：03-5441-7640

Email：m-pr@adst.keio.ac.jp <https://www.keio.ac.jp/>