

【目的】近年、メタボリック症候群（肥満や2型糖尿病、高脂血症など）の増加や、化学療法に伴う非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）は1. 悪性腫瘍に対する肝切除後再生不全、2. マージナルグラフトとしての生体部分肝移植後グラフト不全を惹起することが肝臓外科分野において問題となっており、NASH肝再生不全の機序解明・治療戦略の確立が急務である。これまで我々は肝再生制御因子の研究を行ってきたが、絶対的再生肝細胞不足の克服に対する新たな細胞資源として脂肪由来幹細胞：adipose tissue-derived mesenchymal stem cell（ADSC）を用いた細胞移植治療研究に移行している。本研究ではNASHにおける再生不全制御を目指した統合的治療開発のため、NASH肝癌モデル・NASH肝再生不全モデルの作製と3D培養システムを用いた肝細胞保護効果・ADSCによる細胞移植治療の可能性について検討した。

【方法】1. NASH肝発癌モデルの作製とNASH・腸管マイクロバイオーーム制御に関する検討：TSODマウス（Tsumura-Suzuki Obese Diabetic Mice：肥満と2型糖尿病を持つ近交系マウス）を用いて、Compound X投与によるNASH進展・肝発癌抑制効果、腸内マイクロバイオーームについて解析した。2. NASH肝再生障害に関する検討：NC57BL/6Jマウスを、1) Control群（通常食）、2) NAFL群（高脂肪食・10週投与）、3) NASH群（高脂肪高コレステロール＋コール酸食・16週投与）の3群に分け、肝切除術後肝再生比率について解析した。3. 3D培養システムによる単離肝細胞保護・ADSCの肝細胞様細胞（HLC）分化に関する研究：3D培養システムによる雄性8週齢C57BL/6Jマウス単離肝細胞生存率・機能を解析し、肝細胞保護効果を確認するとともに、徳島大学HLC分化プロトコル下に3D培養システムを用いてADSCの肝細胞様細胞（HLC）への分化能を検討した（図）。

【結果】1. 週齢24週でNASH、48週で肝発癌が確認されたが、Compound X投与により、NASH進展抑制、肝発癌抑制効果が得られた。さらに腸管マイクロバイオーーム解析により短鎖脂肪酸産生菌の増加、炎症・発癌誘導菌の減少が確認できた。2. 肝切除術後NASH群・NAFLD群においてALTは高値を維持し、NASH群では術後肝再生を全く認めず、生存率は20%（1/5）であった。3. 3D培養システムは2D培養より単離肝細胞の生存率を向上し、アルブミン産生能も維持した。また3D培養システムによりHLC分化誘導における各種遺伝子マーカー発現や、CYP3A4活性、アンモニア代謝能も2D培養と比較して亢進しており、ADSCのHLCへの分化能の向上が確認できた。

徳島大学 HLC 分化プロトコル

