

小金井 かんえんの友



会報117号 2015年11月30日
発行所 小金井地区肝友会
事務局 〒184-0003
小金井市緑町4-17-16（杉田）
Tel&Fax 042-383-2024
郵便振替 00170-1-96677

肝炎対策基本指針見直しについて 川田 義広

小金井地区肝友会の皆さん、今年も残すところ僅かになりました。

9月に経口剤ハーボニーによる治療が始まり、当会でも多くの会員がウイルス排除の喜びを感じていることと思います。また、今年是小金井地区肝友会の創立30周年で、記念事業を成功裏に行い、新たにホームページを創設しました。来年も、これまで以上に協力の心で励まし合って会を運営していきたいと思ひます。

さて、来年は肝炎対策基本法の定める肝炎対策基本指針の見直しの年になります。肝炎患者にとって、基本法の成立は大変大きな福音でした。開設された肝炎対策推進協議会には、患者代表委員が参加して意見表明をすることができるようになりました。

同協議会は、この5年間に計15回開かれており、患者代表委員は、ほぼ毎回意見書を提出しています。これらを読み進むにつれ、彼らの真摯な訴えに感謝の念が沸き起こりましたが、驚いたことに第1回から今日まで、ずっと同じことを繰り返し主張していることが判りました。

厚労省は、基本指針に沿った5年間の施策効果を、第14回の協議会に提出しています。確かに、治療法、助成制度、啓蒙普及などの様々な分野で一定の進捗をしていますが、後のない肝硬変・肝がん患者の危急の訴えが、事実上聞き置かれた5年間といっても過言ではありません。

患者代表委員の意見書や日肝協の粘り強い国会請願活動は、時間がかかるかもしれませんが、必ず実現しなければなりません。国会でも患者の主張に理解を寄せる状況が生まれつつあります。6月には、与党議員の間で肝炎対策推進議員連盟が設立され、約90名の議員が参加したとのこと。その第3回の総会では、肝硬変・肝がんの医療費助成に関して、ある議員は、「国の責任があるということで、この助成制度（肝炎の医療費助成のこと）を作ったわけでしょう。それなのに重くなったら止めると言う理屈は立たなくなるのではないか。」と発言したそうです。患者の言いたいことが、的確に表現されています。

患者代表委員は、第15回協議会で厚労省原案に対し「肝炎対策基本指針の改訂に関する提案」として、より緻密で具体的な意見書を提出しています。そこでは真っ先に、「治療の進展」や「国の患者支援策の恩恵に浴さない患者を救う」ことが謳われています。私たちは、新たな基本指針に注目しなければなりません。

（筆者は当会会長）

小金井地区肝友会 結成 30 周年 記念講演 II

iPS 肝臓への挑戦 —夢はいつ実現するのか—

横浜市立大学大学院 医学研究科 臓器再生医学 准教授

村田 聡一郎 先生

小金井地区肝友会結成 30 周年記念講演の第二弾として去る 9 月 26 日、小金井市商工会館・萌え木ホールで行われた当会主催の講演会における講演録です。

京都大学医学部の山中伸弥先生の研究室で開発された iPS 細胞は、その後、網膜やパーキンソン病への実際の治療への応用がすすむなど、単なる夢を越えた現実的な期待として注目を浴びる中で、あつい関心の中で開催されました。

大変お忙しい中、横浜市大「谷口研究室」の村田聡一郎先生にお話をさせていただき質問にもお答えいただきました。真にありがとうございました。

（当初、講師として研究室長・谷口英樹教授を予定していましたが、急な所用のため、村田先生にお出でいただきました。両先生のご配慮に心から感謝いたします）

はじめに

ご紹介いただきました村田です。本日は「iPS 肝臓への挑戦」という難しい演題がついておりますが、現在私たちが研究していることをできるだけわかりやすく説明したいと思っております。

臓器移植の課題を考えると、臓器を待っている患者さんはどんどん増えていくのですが、移植する件数がなかなか増えないということに尽きるでしょう。ここにアメリカでの数字がありますが、だいたい 17,000 名くらいの方が移植を待っていて 4,000 人くらいの方が間に合わずに亡くなっています。臓器は足りないので例えば、貧しい人の中には二つあるうちの一つの腎臓を売って生計を立てている例もあります。年に 10,000 件くらいの臓器が売られているという報告もあります（図版 1）。そこで移植医療に替わる医療が、必要になってくるわけです。



■村田聡一郎先生 略歴

平成9年 筑波大学医学専門学群卒業、同年 筑波大学附属病院医員（外科研修医）、平成18年 筑波大学大学院人間総合科学研究科助手

平成19年 筑波大学大学院博士課程機能制御医学専攻修了・博士（医学）、平成21年 筑波大学大学院人間総合科学研究科講師・外科（消化器）

平成23年 帝京大学ちば総合医療センター講師・外科、平成25年 筑波大学医学医療系消化器外科・准教授、

平成27年 横浜市立大学医学部准教授・臓器再生医学（現職）。

臓器移植の現状は

私は以前、筑波大学の消化器外科に所属していて、その時は主に肝臓や消化管の外科治療も行っていたので、肝移植の話を少しご紹介したいと思います。肝移植はアメリカのコロラド大学のスターツル先生が1963年に初めて施行しました。脳死の肝移植というのはドナー（提供者）から肝臓をすべて摘出して、レシピエント（受取人）に移植するという手術であります。アメリカではその後肝移植が増えて、現在では年間6,000例くらい行われており、99%が脳死の肝移植となっています。

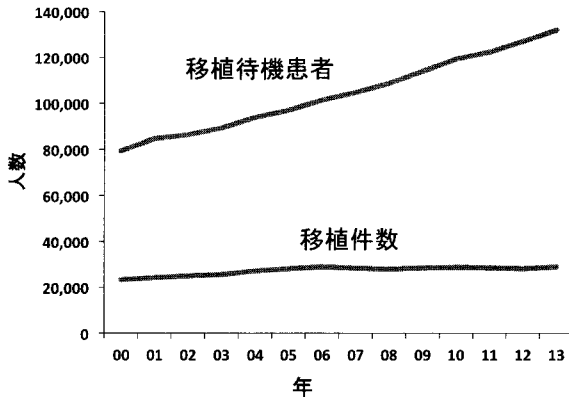
一方、日本ではなかなか脳死による肝移植が進まないのが1989年から生体肝移植が行われるようになりました。最初は鳥根医大で、2例目以降は主に京都大学を中心に発展してきました。これは生体ドナーから肝臓の左葉の外側区、体積で言うと3割くらいの肝臓を摘出してレシピエントの中に移植するという方法です。そしてレシピエントの方の悪い肝臓は摘出するわけです。

厚生労働省の調べでは、現在最大でB型肝炎の方が140万人、C型肝炎の方が230万人くらいいらっしゃるだろうということですが、その中で移植の対象になるかもしれないという方は、B型肝炎で2万人、C型肝炎で9万人と推定されています。それに対して現在どれくらいの移植が行われているかと申しますと、2010年の7月にご本人の同意が不明でもご家族の同意があれば移

図版 1

移植医療における課題： ドナー臓器の絶対的な不足を克服

臓器移植待機人数と臓器移植件数が
大きく解離していく傾向にある（米国）



肝移植

- 1 待機患者数: 17,000人 (2012)
- 2 待機中死亡: 4,000人 / 年

Ref) Punch, J.D., et al. Am. J. Transplant.

違法な臓器売買

10,000以上の臓器（2010年）



http://www.hks.harvard.edu/cchrp/isht/events/TranspTourism_20090325.php

移植医療の代替手法の開発が必須！

United Network for Organ Sharing, OPTN Report, 2007 & World Health Organization (WHO) report, 2012

植可能という臓器移植法が改正されまして、症例数は増えてきております。当時は10倍くらいの移植数の増加が見込まれていたのですが、実際には年間10例くらいだったのが、せいぜい40～50例にとどまっているのが現状であります。

2010年7月以降の脳死移植の実情は2014年末までに1,300例の新規の症例が申請されました。アメリカと比べるとかなり厳しい状況であると言えます。移植をしないと1年以内に亡くなってしまうようなかなり重症な方でないと登録できないわけですが、実際に移植された方は申請された方の1割くらいしかおりません。臓器移植ネットワークというものがありますが、そのホームページを見ると現在の登録者数が387人で、これまでの累計の登録者数が大体2千人強となっています。この中で実際に肝移植が行われた方は274人となっております。半分以上の方は移植ができないまま亡くなるか、移植をあきらめるということになっています。日本における通算の肝移植数は、肝移植研究会の調べで2013年現在の通算の移植症例が7,066となっており、先ほどアメリカでは年間6,000例と申しましたが、あまりにその差は大きいと言わざるを得ません。内容も日本では生体肝移植が95%以上となっております。そ

の内訳ですが、肝硬変の方が1,300例、肝細胞がんの方が1,400例、急性肝不全の方が700例となっております。数としては少ないのですが、400例程度が後で紹介する、代謝性疾患という病気の方です。これは肝臓の中のある一つの酵素だけが足りなくて他は全く正常という病気です。総数では少ないのですが、18歳以下の方に多いという症例です。

今後の移植医療に求められるもの

このように日本においては、肝臓の移植のドナーが大変少ないという問題があり、不足している臓器をどのように補うかということで主に3種類の解決方法が考えられます。一つは人の肝細胞を臓器に替わって移植する方法です。それから人工臓器の開発、そのほかに幹細胞を利用するということになります。

肝細胞の移植

まず、肝細胞のご紹介をしたいと思います。1987年に旭川医大の外科の水戸勉郎先生が世界で初めて肝細胞移植をされました。患者さんの肝臓を一部切除して肝細胞だけを取り出し、脾臓に移植するものです。これを皮切りに

図版 2

国立成育医療研究センターの肝細胞移植の様子

臍上を小開腹し、臍静脈から門脈左枝にカニューレション2回の移植後抜去。

肝細胞数
 7.4×10^7 /body (viability 89.1%),
 6.6×10^7 /body (viability 82.6%) 80 μ mのフィルター使用

図3. 肝細胞の投与経路

図1. 減量を行うドナー 肝外側区域
 超減量外側区域 グラフト部分
 余剰部

肝細胞の分離・保存 凍結

図2. 移植に用いた肝細胞

カテーテルからの肝細胞の移植（輸注）

- 肝細胞移植によって、肝移植を引き延ばすことが可能。
- 6ヶ月後の生体肝移植を前提とした治療法。

100例程度の報告があります。残念ながら臓器移植のドナーが足りないのと同じで、ドナー不足の問題があって数としては多くならないという現実があります。国立成育医療研究センターでは尿素サイクル異常症の新生児に肝細胞を注射する臨床試験が行われています（図版2）。この病気は生まれてすぐに見つかるケースが多いのですが、本来はすぐに肝臓を移植できればいいのですが、小さすぎて手術が出来ないものですから6カ月くらい経ってから移植手術をしています。その最初の6カ月を無事に過ごすために、別の患者さんの肝移植をする際に、ちょっと余った部分をバラバラにして肝細胞を取り出し、凍結保存しておいて、このような患者さんが出たときに移植をするわけです。具体的には臍の上を少しだけ切開して肝臓の門脈にカテーテルを入れて肝細胞を注射します。

人工臓器の移植

次に人工臓器の話をしていきます。肝臓は人体の工場と言われていて、さまざまな機能があります。それは、糖・タンパク・アミノ酸・脂質の代謝、胆汁酸・ビリルビンの代謝、ビタミン・ホルモンの代謝、薬物の代謝、胆汁分泌等です。このように多くの機能を持ったものなので、残念ながら肝臓に変わる人工臓器は開発できていないのが現状です。

日本人工臓器学会のホームページを調べてみても、人工透析のものに近いイメージですが、解毒作用を中心に治療するというような特定の機能を持ったものは開発が進んでいますが、それ以上のものはありません。

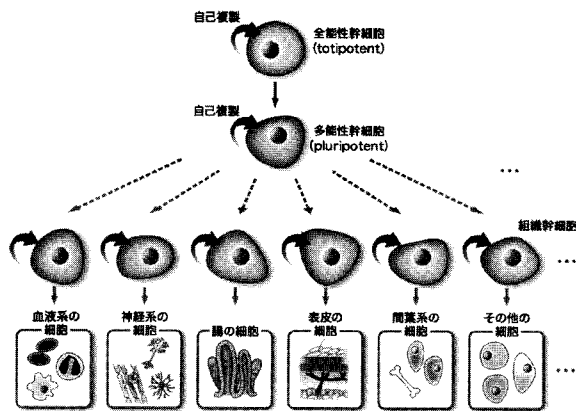
幹細胞の利用

次にお話ししたいのは幹細胞を利用しようということです。まず幹細胞はどのようなものなのか説明します。二つの側面があり、その一つは多分化能といい、一つの細胞がさまざまな機能を持った細胞に分化するものです。さらに自己複製能と言って、自分の細胞から同じ細胞に分かれる能力の二つを持っています（図版3）。幹細胞にはいろいろな種類があり、まず全能性幹細胞と言って胎盤とか羊膜を含むすべての細胞に分化できる細胞です。残念ながらこの全能性幹細胞は人の力では作り出せていません。次に多能性幹細胞ですが、胎盤と羊膜以外のすべての細胞に分化することができる細胞です。これがこれから紹介するES細胞とかiPS細胞であります。もう一つあり、これは組織幹細胞で、組織、臓器を構成する細胞に分化することができます。造血幹細胞等があります。

移植をするにあたってそれが自分の細胞なのか、他人の細胞なのかで大きな

幹細胞とは

- 多分化能（様々な機能をもった細胞に分化する能力）
- 自己複製能（多分化を維持したまま分裂する能力）

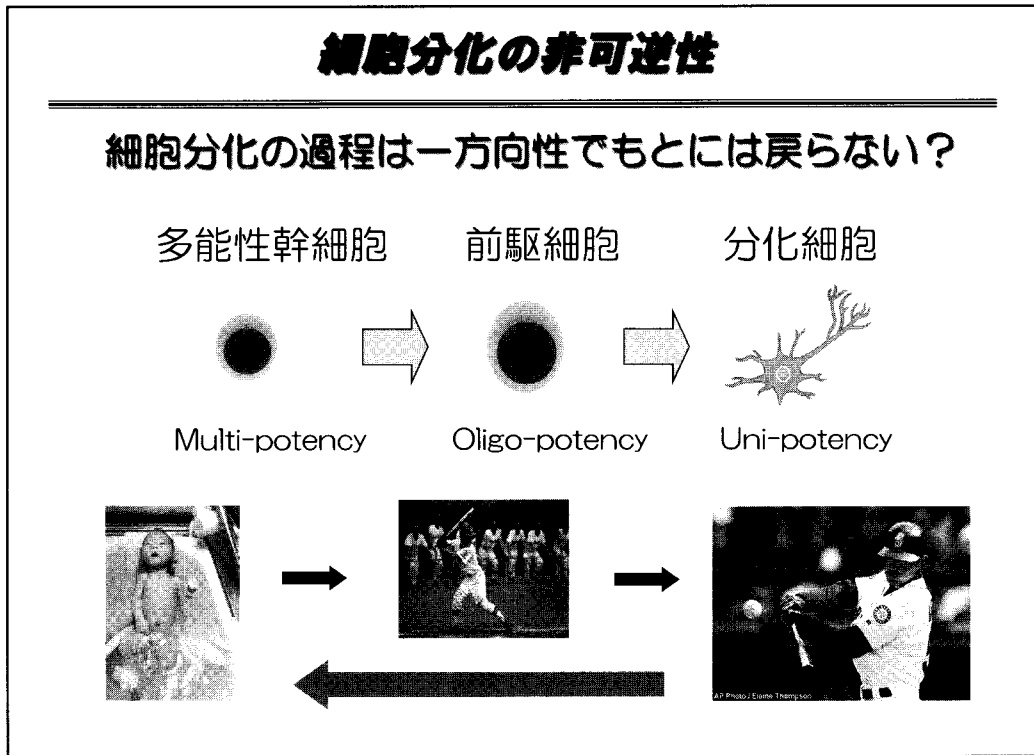


違いが出てきます。今からいくつか実用化されている再生医療をご紹介しますと思います。自家移植というのは自分の細胞を自分の体の別の場所に移植することで、免疫抑制剤を使うことはほぼありません。そのほか他家移植がありますが、よく使われているのが同種移植です。つまり人から人への移植です。これは免疫抑制剤を使う必要があります。このほか実現はしていませんが、猿とか豚とかに作らせた組織を移植することが将来考えられるかもしれません。これは異種移植となります。残念ながら異種移植に関しては免疫抑制の手法がまったく確立していないので、すぐに実用化は難しいと思っています。

ES細胞の画期性

ES細胞のことを簡単に説明いたします。これは、1981年にイギリス人のエヴァンス先生が見つけたものです。受精後7日くらいの受精卵から胚盤胞を取り出して多能性細胞を作り出したわけです。これは人の受精卵を使わないと作れないので倫理的問題が起きそうで、なかなか臨床応用が出来ないという問題があります。未分化の万能細胞を作り出して特定の細胞組織を作り出すという研究が行われてきたのですが、これまでは細胞分化の過程というのは、いろいろ

図版4



ろな細胞になる幹細胞から分化は出来るけれど、その逆は出来ないと言われてきました。簡単に言いますと赤ちゃんが成長して少年野球で活躍してやがてイチローにはなるけれど、イチローは赤ちゃんには戻れないということです（図版4）。

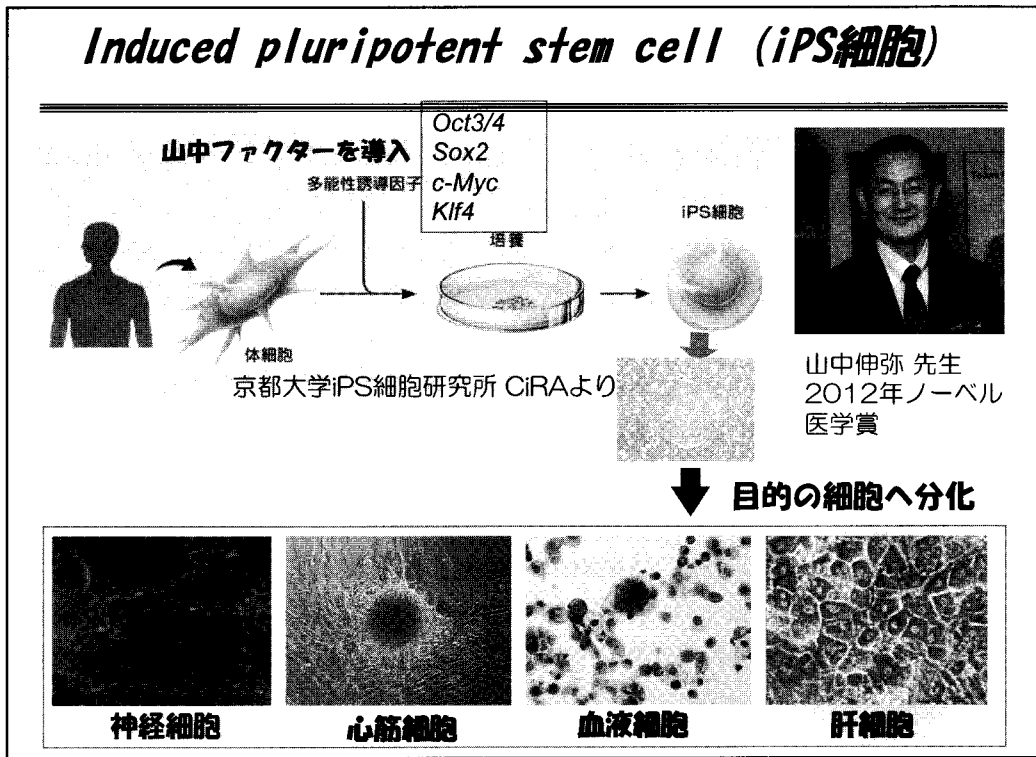
ところが2012年にノーベル賞を受賞された山中伸弥先生が開発したiPS細胞というものが、まさにイチロー選手を赤ちゃんに戻す方法です。人の皮膚の細胞を取ってきて、山中ファクターと言われる転写因子を導入するとiPS細胞になり、神経細胞、心筋細胞、血液細胞、肝細胞などのさまざまな細胞に分化させることができるようになりました（図版5）。

医療への応用が始まった

これまでいろいろな細胞のことを紹介いたしましたが、今度はこのような細胞を使ってどのような医療に応用しているかを紹介します。骨髄移植であるとか、表皮細胞移植など再生医療が実現しつつあります。

骨髄移植ですが、致死線量を超えるような放射線を当てると全身の造血幹細胞がまったくなくなります。ここに別の動物の造血幹細胞を移植すると救命す

図版 5



ることができるという研究が進んでいて、1972年にアメリカのトーマス博士が初めて人の骨髄細胞を別の人の人に移植することに成功いたしました。血液の細胞というのは造血幹細胞が分化を進めることによってリンパ球、赤血球等いろいろな細胞になることが知られておりまして、これが最初の再生医療の実用化でありました。造血幹細胞移植というのは日本においては年間3,500人くらいの患者さんに実施されています。特に最近増えているのは臍帯血を使った治療です。臍帯というのは赤ちゃんと母体を結んでいる、いわゆる臍の緒ですが、ここに流れている血液はたくさんの造血細胞が含まれています。出産のときに臍帯から血液を採って置いて凍結保存し、必要な時に移植するのです。

次に皮膚の再生医療の話をしてします。1975年にマサチューセッツ工科大学のグリーン先生が表皮の角化細胞の培養に成功して、その後1983年には95%以上のやけどを負った2人の子どもの救命に成功しています。これは自家移植となります。やけどをしている患者さんから正常な皮膚を一部とって何週間かけて大量に培養してやけどしている部分に移植するものです。これは完全に実用化されています。

このシート法の細胞治療というのはいろいろな方法で研究が進んでいて、東

京女子医大の岡野光夫先生は普段は細胞を培養するお皿の上についているポリマーがあって、温度を下げるとシート状にはがれる特性があるという技術を使い、まず細胞をお皿の上にシート状に培養して温度を下げてそれをはがすという技術を開発されました。これが現在さまざまな方面に応用されています。一つの例として大阪大学の西田幸二先生が頬の粘膜を一部とって角膜表皮を作り出して角膜が濁っているような重症な患者さんの治療を行っています。他にも拡張型心筋症の患者さんに大腿部から線維芽細胞というものをとってきて、培養して心臓へ直接貼り付けることも、すでに始まってから30例ほどに施行されております。

次にご紹介するのが山口大学の坂井田功先生です。肝硬変の患者さんを対象とした臨床試験を行っています。肝臓だけではなくいろいろな細胞に分化できる細胞として知られている間葉系幹細胞を、患者さんから腰にある腸骨の骨髓液を全身麻酔の上100ccくらい採取して、約3週間培養して骨髓間葉系幹細胞を増やしてから、元の患者さんの末梢静脈より点滴静注するというものです。これによってアルブミンの値が上がったり、肝機能の改善効果がみられる患者さんもいらっしゃいます。現在まで23例行われていますが、このような再生医療が実施されています。

iPS細胞を用いた再生医療

iPS細胞を使った再生医療の話をしたと思います。昨年、理化学研究所（理研）の高橋政代先生が世界で初めて加齢黄斑変性という網膜の病気の患者さんに対して、iPS細胞を使った臨床試験を行いました。目の奥には網膜という光を感じる細胞があるのですが、その黄斑という場所が変性することにより最悪の場合失明してしまうことがあります。今までは目の中に注射をするような怖い治療で何とか進行を食い止める治療法しかなかったのですが、高橋先生は網膜色素上皮という細胞シートを作って治療を行っています。

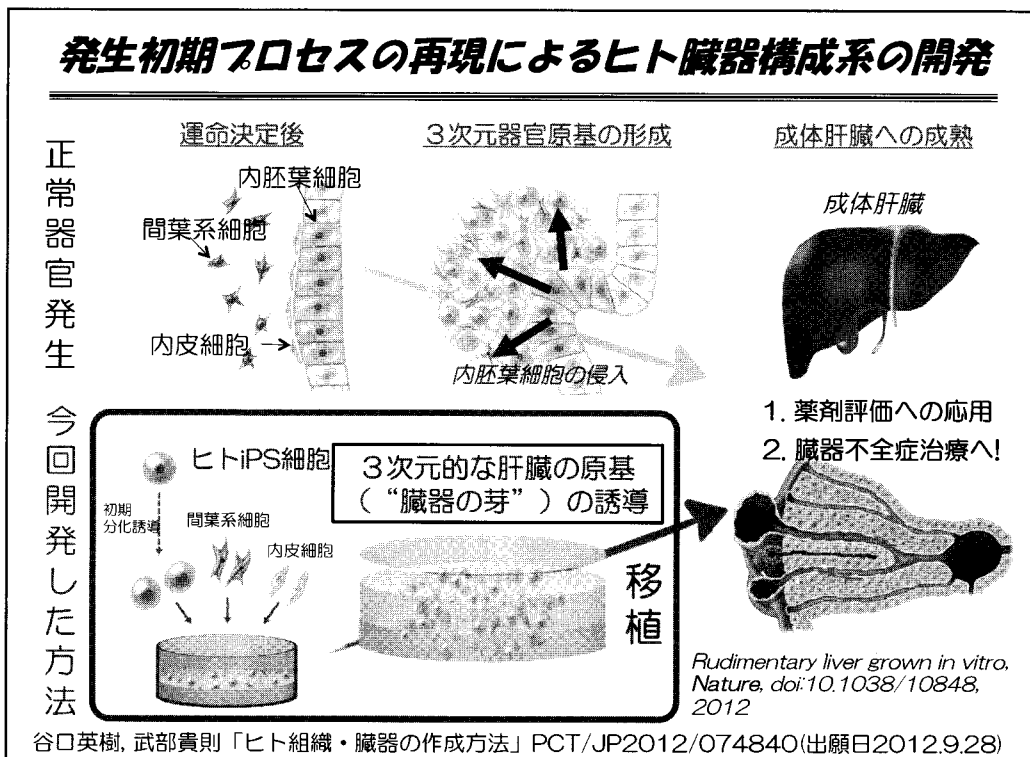
具体的に言いますと、加齢黄斑変性を起こしているところを手術で切り取って、培養したシートを入れるという治療です。これは患者さん本人の皮膚の細胞から分化誘導して作り出すという自家移植になりますので免疫抑制剤は必要ありません。まだまだ、大変な時間と費用がかかりますが、世界で初めてということで画期的なことであります。世界的にもiPS細胞を分化誘導してある種の細胞を作るというような治療法の開発が進んでいます。

肝臓の例ですが、iPS細胞にいろいろな分子を加えることによって2週間ほどたつとかなり肝細胞に近い状態のものができるようになっています。しかし肝細胞に分化するためには導入効率が悪く、また細胞の機能が未熟であるとい

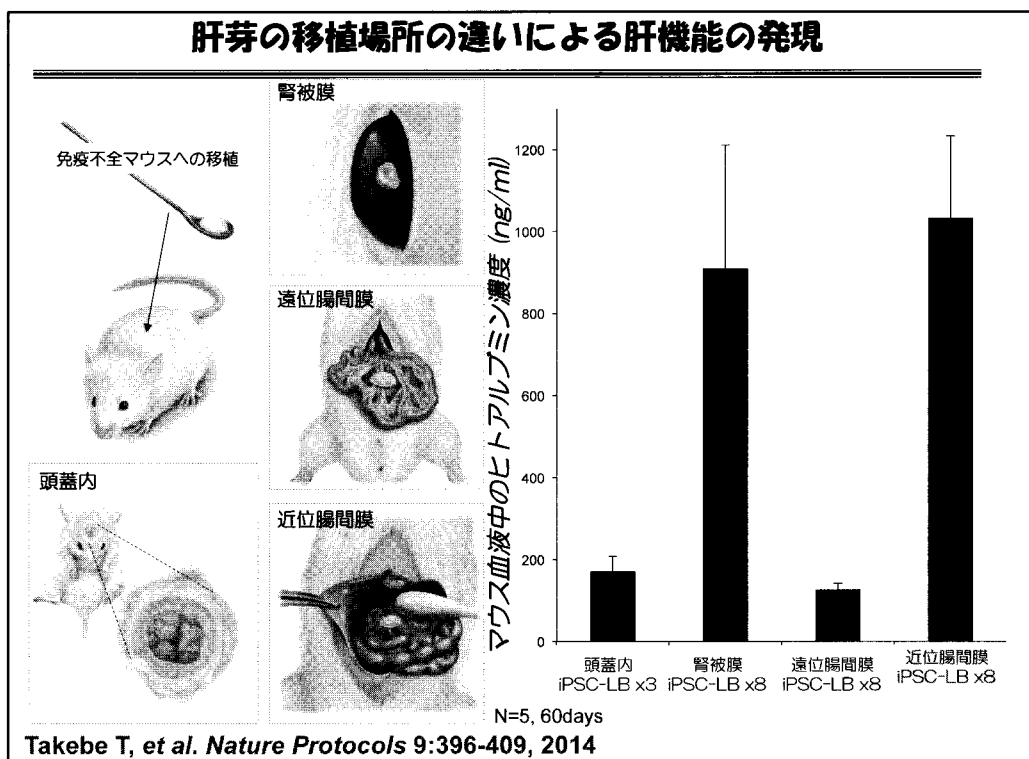
うことで、このまま臨床でこの細胞を使うことを考えるとまだまだ応用は難しいのが現状であります。そこで私たちの研究室では今までの肝細胞治療ではなくて臓器を作り出すことを目標にして研究を進めてきております。

お腹の中にいる赤ちゃんの肝臓の作られ方を詳細に研究すると、間葉系前駆細胞と血管内皮細胞と肝内胚葉細胞の3つの細胞が体の中で組み合わさることによって、肝臓の基になる器官原基というものが構成されて、最終的に肝臓になることがわかってきました。この3つの細胞をお皿の中で混ぜ合わせて器官原基が作れるのではないかと考えました。お皿の中に3つを混ぜて72時間経つと、これらの細胞が固まりになるのがわかります。これらの細胞は死んでしまったのではなくて、よく見ると中に血管のような構造があるということがわかり、また、マウスの頭蓋骨内に iPS 細胞を置いてみると、2週間ほどで iPS 肝芽が成長することもわかりました。モノクロ印刷では判読できないため、お見せできないのが残念ですが、顕微鏡写真では緑色の部分が iPS 肝芽で、周りの赤い部分がマウスの血管です。人の血管とマウスの血管が吻合して血流が起きる状態で成長することが確認できています。この iPS 肝芽をマウスの体の中に移植して1カ月たつと人の肝臓の状態に近づいてきます（図版6）。

図版6



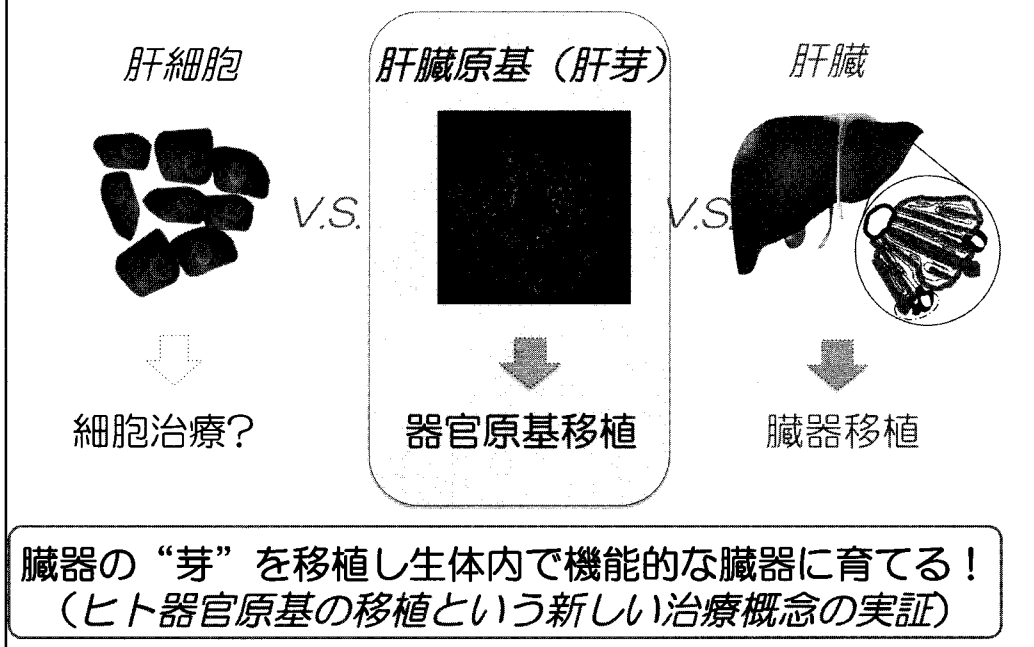
図版7



さらに、マウスの血液の中には通常はヒト血清アルブミンというものは存在しないのですが、移植して40日後くらいにそれが作られてきますし、アンチトリプシンという人の酵素もどンドン作られることがわかりました（図版7）。また、iPS肝芽が移植することによって、Ketoprofen（鎮痛剤の一種）とか、Debrisoquine（降圧剤の一種）等の薬の代謝を司ることもわかりました。さらに代謝を解析するメタボローム解析も確認できました。これまでの研究ではマウスを使って肝臓以外のところに移植していました。頭蓋骨を外して硬膜をはがして行い、これを行うことで生きた状態で肝芽が成長していくことができるすぐれた方法であります。それ以外にも腎臓の表面や腸間膜に移植したりして、経過を見ていました。腎臓や腸間膜に移植するとかかなりアルブミンを出す力が高まるということがわかりました。これを行うと劇症肝炎のマウスは30日くらいで死んでしまうのですが、iPS肝芽を移植すると90%以上の延命効果があるということで、これまでの内容を「Nature」という雑誌に2013年に掲載をしております。これをきっかけに今までの肝細胞治療と肝臓移植の間に器官原基移植というまったく新しい治療を打ち立て臨床試験を目指すような研究を今進めております（図版8）。

図版 8

臨床研究により新しい治療概念を実証する



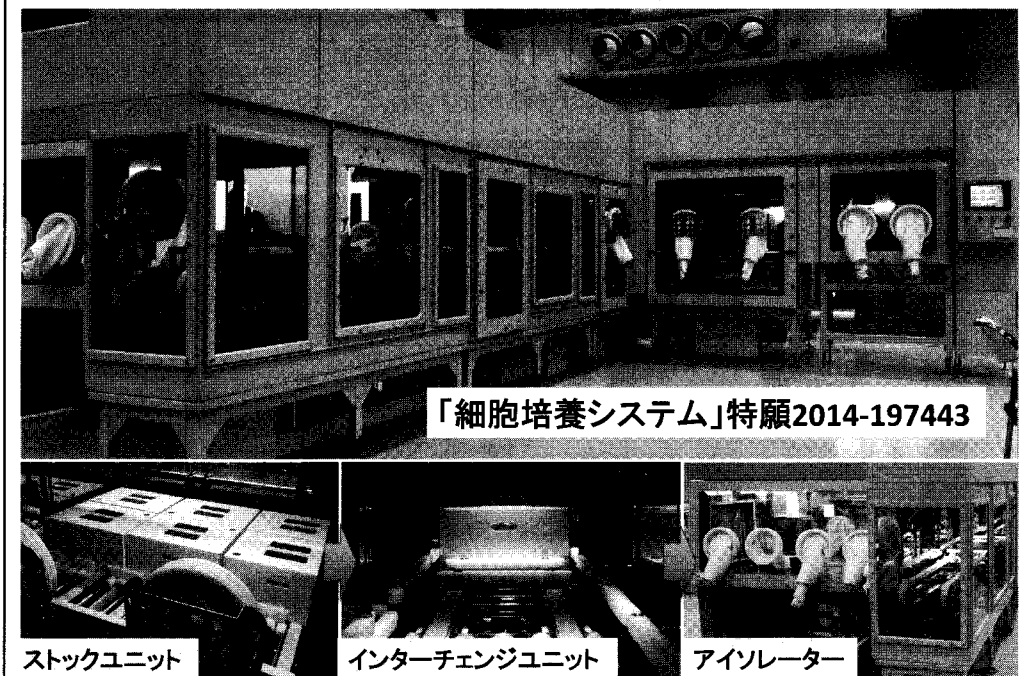
今後の課題

今後臨床研究に向けてさまざまな課題があり、一つひとつ解決していかなければなりません。大きな問題は3つあります。まず、大量に作るにはどうしたらいいかです。次に薬を作るような基準でiPS肝芽を作るにはどうしたらいいか、また、今までお話ししたように肝臓以外の場所に移植してみましたが、肝臓に移植するにはどうしたらいいかであります。

大量に製造することについての研究をお話ししますが、大人の肝臓の30%の機能をiPS肝芽で代替するためには、2,400万個の粒が必要になるという計算になります。肝細胞でいうと 6×10^{10} という大変な数の細胞が必要になってきます。乳幼児の場合を考えると、体重は成人の1/10程度ですが、iPS肝芽の数は 6×10^4 つまり6万個程度で、肝細胞でいうと 1×10^8 個つまり1億個になり、これで治療効果があるだろうと思われれます。大人に比べるとかなり少ない数で始められます。

これでも大変な数でこれを作り出すのは容易ではありません。小さな窪みがたくさんあるようなお皿を開発しております。クラレという会社と研究を行っているのですが、このお皿を使うとこの小さな窪みの一つひとつにiPS肝芽

図版 9

世界で唯一のヒト臓器製造システム

が出来ます。この穴の数をどんどん増やしていくと、最終的に1枚のお皿で3万個の肝芽を作ることができます。このようにプレートを改良することによって、現在は穴の形であるとか、大きさを検討して開発している最中です。まだまだいいものが出来てくると思っています。

次に細胞を、薬を作るのと同じようにいかに清潔に作るかであります。今横浜市立大学にある細胞プロセッシングファシリティ（CPF）の写真をお見せしておりますが（図版9）、機械の中は清潔で、人は手袋を通じて中の細胞を操作するものです。この方法を使ってもっと大きく効率のいいものを開発しようということで、ロボットの力を借りて細胞培養を行う装置を作っています。具体的には100平方メートル以上の部屋いっぱい使ってアイソレーターを3台置いて、その間をベルトコンベアーで結ぶような大きな装置を作って試験しているところです。つまりオートメーションで大量に清潔な環境の中で細胞培養ができることを目指しております。

あとは移植をする場所をどうするかであります。これまで1型糖尿病というインシュリンが作られない患者さんに膵島移植が行われているのですが、一般的に行われている治療ですのでこれに準ずる治療は行えないかと考えており、

マウスの肝臓に肝芽を移植して置き換えるというような技術の開発が進んでいますので、iPS細胞をマウスの肝臓の中で増やす研究も進めて行きたいと思っています（図版10）。iPS肝臓を移植する際の大きな問題点として、胆汁の排出をどうするかということがあります。肝臓の中に移植すれば胆汁が従来の胆管を通じて排出することができるわけで、その方法で検討を重ねています。

夢はいつ実現するのか

「夢はいつ実現するのか」というタイトルでお話をしていますので、iPS細胞と臍帯の中に入っている血管内皮細胞と間葉系細胞を混ぜて肝芽を作るわけですが、2つの方法を考えています。1つはiPS細胞を使ってこの3種類の細胞を作り出して肝芽にする方法で、もう1つは間葉系細胞と血管内皮細胞は臍の緒から取ってくる方法です。赤ちゃんを対象とした尿素サイクル異常症の治療を最初に考えています。この病気は人間がたんぱく質を摂ると、たんぱく質の中に窒素が出て代謝されるとアンモニアが出来てしまいます。アンモニアは肝臓の中で尿素サイクルという回路が回ることによって尿素に変換されます（図版11）。

図版 10

ヒトiPS細胞由来肝芽の同所性移植

先行的臨床研究

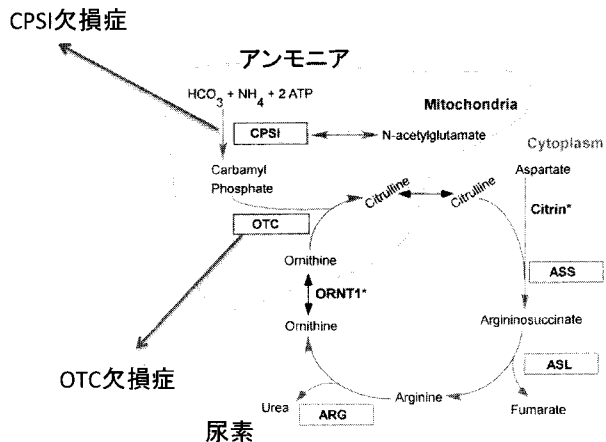
膵島移植：
門脈内カテーテル
を介して肝臓内へ
膵島を点滴注入

iPS由来肝芽

製造すべきヒト肝芽
について、サイズ・
移植数に関する臨床
的安全閾値が明らか
となっている。

New England Journal of Medicine 350 (7): 694, 2004

尿素サイクル（アンモニア→尿素）



尿素サイクル異常症

タンパク質や窒素原子を含む分子の分解により生成される余剰窒素の代謝経路の機能障害により発症する。

尿素サイクルにおける反応の1番目から4番目に関与する酵素(CPSI, OTC, ASS, ASL)の1つ、もしくは補助因子生成酵素(NAGS)の重度の活性低下や完全な欠損により、生後数日中にアンモニアや代謝前駆体の蓄積が生じる。

この際に、いろいろな酵素が絶妙なバランスで回るのでありますが、その中の酵素が1つでも途切れると、うまくこの尿素サイクルが回らずにアンモニア値が高くなってしまいます。今図でお示しましたが、この4つくらいの酵素が欠損してしまうとアンモニアが高くなるわけですが、中でも一番多いのはOTCという酵素が欠損している方は8万人に1人、CPSIという酵素が欠損している方は80万人に1人います。

数は少ないのですが最初に申しあげましたように、累積の症例数から言うと、通算で50例くらいの肝移植が報告されています。この尿素サイクル異常症は、ある酵素が欠損している以外は全く正常な肝臓であります。この病気にかかるのは新生児ですが、生まれてから10日以内位に突然脳水腫とか嗜眠、食欲不振、けいれんなどの症状が出て、よく調べるとアンモニアが高いということでわかるのです。生後1週間くらいの赤ちゃんに肝移植をすることは今のところ難しいと言われておりますので、臨床試験を4年後に行うべく40人くらいの研究者が一丸となって研究を進めています。この臨床試験の後、どのような肝臓の疾患に取り組んでいくか今から考えていかなければなりません。

ここまでのところで何か質問はありますでしょうか。



***シートを移植した際、古い元の組織はどうなるのでしょうか。**

Q：移植の際にシート状のものを貼り付けるイメージだと思いますが、そこにあった古い組織はどうなるのでしょうか。

A：例えば腎臓の被膜にシートを移植すると、そのシートの部分は肝臓で腎臓との境はくっきりと分かれているようです。私たちの実験では肝臓の中に移植したところと周りのところは境目がわからないような状態になっています。つまりもともとの肝臓となじんでくるような感じでしょうか。基本的には新しく育った肝芽が育っていき、古いものと置き換わっていくというような開発を今後進めて行けば肝硬変の患者さんを助けることも可能かと思いますが、今のところ動物実験のレベルでまだ時間を必要とします。

***「尿素サイクル」は、肝性脳症の治療にも役にたつのでしょうか。**

Q：尿素サイクルのお話がありました。肝硬変の患者さんの肝性脳症と似た症状であると思いますが、治療はどうなるのでしょうか。

A：尿素サイクルの話は酵素が足りない赤ちゃんの話でしたが、肝硬変の患者さんの肝性脳症も肝臓の障害が進んでアンモニアの代謝が出来なくなるのは同じです。将来的には、高アンモニア血症の肝硬変の患者さんに対しての治療効果が出てくる可能性はあります。

***「移植」とは完成した形のiPS肝臓をそっくり取り換えるのとはちがう？**

Q：素人考えでは、iPS細胞で新しい肝臓が出来あがって、病んだ肝臓とそっくり取り替えるというイメージを持っていたのですが、今日のお話を聞くと肝臓の機能を部分的に代替するような研究が進んでいるように見えますが、そういうことでしょうか。それらの集大成としてiPS肝臓があるのでしょうか。

A：現状では丸ごと肝臓を作り出すのは困難なのですが、一つ考えているのは地球上ではなくて宇宙空間を使うことです。羊水の中で赤ちゃんが臓器を作る状況と宇宙空間が、共に重力を打ち消せるというところで似ているのではないかと考えています。大きな臓器そのものを普通に作り出すのは難しいのですが、特別な回転装置を使うと少しでも大きな臓器が出来るのではないかと考えて実験していますし、実際に大きな組織ができることは確認しています。

それから3Dクリノスタットという機械を使って三菱重工との共同研究で重力の影響を排除するとどうなるのかを研究しています。具体的には宇宙空間で完全に重力を排除した状態で長期間培養を行うと、もっと大きく作れるだろう

と考えています。2019年には宇宙ステーション「きぼう」で実験をする計画です。ということで答えになっているかどうかわかりませんが、いわゆる臓器を作ることを目標としていますので、新しい成果が出たらお知らせしたいと思います。



今後の展開

肝臓の話を中心に話を進めてきましたが、先ほどから話しているように3種類の細胞を混ぜて器官原器を作るというコンセプトは肝臓以外にも応用できることがわかってきて、マウスに移植すると膵臓の膵島組織が構築されることも確認できています。心臓も同じように作ることができるようになってきましたので、いろいろな臓器を作る可能性が出てきました。今iPS細胞は京都大学から供給されていますので、今後3種類の細胞を混ぜて作るヒト臓器の製造拠点を横浜市大に確立して、成育医療センターで臨床試験を行って、他の拠点にiPS細胞の供給を行いたいと思っています。もちろん横浜市大という性質上、横浜市の全面的な協力も得ています（図版12）。

図版 12



臓器移植の成功例を背景に臓器再生の臨床的な成功を目指していくことになります。以上駆け足になりましたが、本日の話を終わらせていただきます。ありがとうございました。



その後、あらためて質問票による質問にも答えていただきました。

***肝細胞は何カ月で入れ替わりますか、またiPS肝臓のお値段は？**

Q：細胞は1カ月ほどで入れ替わると聞いていますが、移植後古い細胞は全部なくなって、新しい細胞に入れ替わる、そして次々に健康な細胞が生まれてくると考えていいのでしょうか。また、実現した場合の費用は？

A：人間の体の中の細胞はいろいろな周期で生まれ変わっています。例えば小腸の細胞は3日とか1週間で生まれ変わると言われています。血小板も1週間です。ただし、肝臓に関しては半年くらいかかるのではないかとされています。健康な肝臓の肝細胞はほとんど増殖も分裂もしていないということが多くて病気になるると細胞が起きだして分裂を始めるということですが、1カ月ほどで肝臓の細胞が置き換わることはないだろうと思います。私たちが考えている治療の仕組みでは、iPS細胞で肝臓全体を置き換えるのは先の話だと思います。

まずは、肝臓の中でiPS細胞から作った肝芽が、ある程度の部分置き換わるということです。次々に健康な細胞が生まれてくるということもこれからの研究次第なのですが、まずはその場に居続けるにはどうしたらいいかを考えているところです。多量のiPS細胞が体の中で置き換わってしまうとがんとか悪い細胞になってしまう可能性があるので、iPSの研究をしている者にとってはリスクになってしまいます。ですから、多くのiPS細胞の研究者も歯止めのかかるような方法を考えていると思います。

実現した場合の費用ですが、皆様が全額負担するという意味ではなくて、細胞を調整して治療に持っていくまでのコストという意味で言うと、今後は安くできるようになると思っています。具体的には一人当たり外国車1台とか2台とかのイメージになるでしょうか。もちろん皆様がこれを全額負担することはないでしょう。

***iPS肝臓への交換で、肝臓がんの恐怖からは逃れられますか？**

Q：日赤の調査ではウイルスがなくなった後でも10年後に10%のがん発生があるとの話ですが、iPS肝臓の移植が可能になれば、線維化した部分をすべて取り除けばがんの恐怖から逃げられるでしょうか。

A：前回のこの会の日赤の泉先生の講演会（5月10日開催の30周年記念集

会)でお話しされていましたが、ウイルスを排除すると線維化も徐々になくなっていくという話だったので、大変勇気づけられるのではないかなと思います。細胞治療で肝臓の線維化した部分をよくするというのは、動物実験では多く行われておりまして、間葉系幹細胞を入れることによって線維が溶解されるという報告があります。私たちが今作っていますiPS肝芽にも間葉系幹細胞が入っています。間葉系幹細胞に入っている線維を溶かす酵素もiPS肝芽にたくさん含まれていることがわかっていますので、研究次第ですが、線維化を抑制する方向になればいいと思っています。じつはがんと線維化の相関もまだはつきりわかっておりませんので、簡単に結論を出せる問題ではないと思いますが、研究は積極的にすすめて行くつもりです。

***「スタップ細胞」とは何だったのですか。**

Q:スタップ細胞について教えてください。

A:スタップ細胞に関しては最初のふれこみでは多能性幹細胞よりさらに上の全能性幹細胞と発表されていましたが、つい最近ハーバード大学でも検証実験に失敗したということですので、現時点では存在しない細胞であると言えるでしょう。

***肝炎ウイルスが住めない肝臓というのは「夢物語」でしょうか。**

Q:肝炎ウイルスは選択的に肝臓の中に巣食うと聞きます。それならば、既知の肝炎ウイルスが住めないような肝臓は夢物語でしょうか。

A:B型肝炎ウイルス、C型肝炎ウイルスそれぞれ、その肝細胞の中に受容体のようなものがあるだろうと言われています。特にB型肝炎ウイルスに関しては、ふだんは胆汁酸の代謝を行っているntcpという受容体がB型肝炎ウイルスを取り込んでいるのがわかってきていまして、これをブロックするとB型肝炎にかからないだろうと実験上は証明されています。まだ夢物語なのですけれどiPS細胞の中でB型肝炎の受容体をブロックしたようなiPS肝芽を作り出して、それを移植すればその部分に関してはB型肝炎にはかからないと考えています。ですから、iPS肝芽で肝臓全体を置き換えることができれば、その肝臓はB型肝炎にかからないことになります。リスクをいろいろ考えるとこの方向で進めるよりB型肝炎の治療の進歩のほうが早いのではないかと思います。(了)

日肝協 第25回全国交流のつどい・代表者会議に参加して

11月8日（日）と9日（月）、大阪市にて表題の会議に参加しました。準備に携わった大阪肝臓友の会とボランティアの皆さんには大変お世話になりました。今回は、全国25団体130名の参加があり、昨年より50名も多く大変盛況でした。会議の初日に分科会、2日目に代表者会議が行われました。冒頭、日肝協渡辺代表幹事の挨拶がありました。

- 今年の国会請願は、参議院では採択されたが、衆議院では審議未了で採択に至らなかった。
- 最新の経口治療薬が月額1万円または2万円で使えるようになった。患者会の最も大きな活動成果であるが、一方で、毎日100名の肝硬変・肝臓がん患者が医療支援を受けられず亡くなっている。
- ウイルス陽性者の65%が治療につながらず放置状態である。国の施策を求めて提言しなければならない。
- 肝臓障害の認定基準の緩和について肝炎対策推進協議会に意見書を出す。

第一分科会 「肝炎対策の推進」

- 大賀和男氏が肝炎対策推進協議会と肝炎対策の「5本柱」について説明した。また、そこでの患者代表委員の活動内容を説明した。特に、見直し時期に来た肝炎対策基本指針への提言が重要であると指摘があった。
- 渡辺代表幹事は、肝炎対策推進議員連盟の設立経緯について説明した。患者会は地元選出議員が連盟に加入するように後押しする必要がある。
- 5地域（大阪、秋田、千葉、長野、栃木）の肝炎対策状況の報告があった。対策の進んでいる地域は、患者会と自治体の連携が進んでいる。

第二分科会 「各患者会の運営、あり方」

- 埼玉、大阪、秋田はスライドを用いて活動例を判りやすく説明した。
- 千葉は、その活動が県民に評価され400名の会員を維持できている。

第三分科会 医療講演 「これからの肝臓病対策と患者会」

京都府立医科大学消化器内科脂肪肝外来担当 角田圭雄先生

小金井地区肝友会は第一分科会に参加しました。

肝炎対策推進協議会の患者代表委員の活躍には頭が下がりました。こうした努力や国会請願活動が、肝炎議員連盟の設立につながったのだと思います。患者会と行政の間で未解決な課題には、政治の力が必要だとよく判りました。

C型非代償性肝硬変の患者に対して経口新薬の治験が予定されているとの情報を得ました。肝炎と同様な医療支援が期待できそうです。（川田義広）

◇当会・川田義広会長が日肝協幹事に推挙されました◇

なお、この総会において、当会の川田義広会長が新たに「幹事」に推挙され、全国組織の運営に参画することとなりました。当会としては初めてのことであり、今後のご活躍に期待したいと思います。

都立小金井公園
「市民まつり」に参加しました

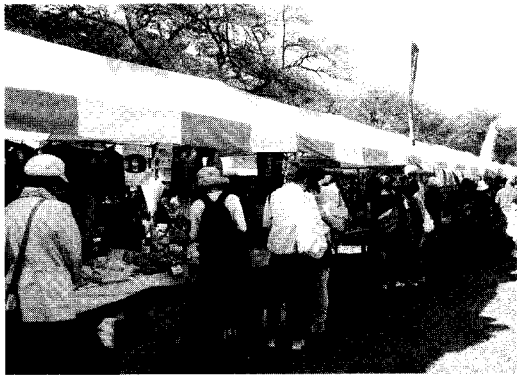
肝炎問題で啓発・広報活動

バザー売上（寄付含）、約6万円に感謝します

恒例の小金井市民まつりが、今年も10月17日（土）～18日（日）の両日、小金井公園にて開催され、当会も参加して、広く肝炎問題で啓発・広報活動を行うとともに、会員有志から寄せられたバザー用品の販売を行いました。

テント村の配置が昨年までと異なって全体の中心位置に近いこともあって、当会のコーナーをのぞいて行く人も多く、バザーの売上も寄付金を含めて約6万円に上りました。ご提供者の皆さまに心から感謝いたします。この売上は今後の貴重な活動資金として大切に役立たせていただきます。

また土日の両日（さらに翌日の清掃作業を含め）、ご多忙の中をご奉仕いただいた多くの役員の皆さまのご努力に深く感謝いたします。有難うございました。



小金井市民まつり（中央左のテントが肝友会） 小金井市民まつり（肝友会テント）

小金井地区肝友会のホームページで

さまざまな情報をご覧いただけます。

今度の新薬は
どんなクスリなの？

肝友会の次の催しは
何だろう。

去年の講演記録を
もう一度読みたい！

小金井、肝臓、助け合い

検索

<http://www.kantomo-koganei.jimdo.com/>

12月13日（日）「談話室」を開催します

「私の新薬体験を語る」をテーマに 治った方もこれからの人も共に考えましょう

「のむ抗ウイルス剤」として登場した最新薬「ハーボニー」の劇的な効果が話題を呼んでいます。私たちの会でもすでに何人もの方がその恩恵に浴し、明るい笑顔を取り戻しています。

昨年秋に登場した①ダクラタスビルとアスナプレビルの二剤併用療法を皮切りとして、抗ウイルス治療の流れは一気に「経口剤」の時代に入りました。つづいて登場した②ゲノタイプ2型用のソバルディ（リバビリン併用のソホスブビル）、そしてこの9月から適用が始まった最新の③ハーボニー（ソホスブビル改良剤・リバビリン不要）へと進展してきています。

このハーボニーは、抗ウイルス効果が日本人C型患者の7割を占めるという1型遺伝子に100%近い著効性があると言われていています。現在のところ、その適応範囲は、肝硬変分類チャイルド・ピューA（代償性）までとされていますが、今後、分類B（非代償性）の患者にまで広げるかどうか検討課題となってきています。まだ、一部の方にSVR（ウイルス消滅）後の肝がん発症の可能性というリスクは残るものの、インターフェロン治療に苦しんだ往時に比べれば夢のような時代が到来したというべきです。

すでに新薬治療を体験してウイルスが消えた方、これから治療を受けようとする方、判断に迷っている方、一堂に会して体験や思いを語りあいましょう。

「12月「談話室」開催要項」

*日 時：12月13日（日）PM1:30～3:30

*会 場：小金井市福祉会館2F A・B室

*会費・予約：会費不要・予約不要（直接会場へお出ください）

なお、談話室終了後、短時間、役員会を開催いたします。

参議院本会議 「肝炎問題」 請願を採択

参議院では、会期末近い9月25日、本会議において、先に日本肝臓病患者団体協議会（日肝協）が提出（B型肝炎訴訟原告団・薬害C型肝炎訴訟団と共同で）していた「すべてのウイルス性肝硬変・肝がん患者の療養支援とウイルス検診の推進を求める請願書」を満場一致で採択しました。この国会は、「安保法制」審議で大揺れに揺れた国会でしたが、その渦中にあっても、肝炎患者の意思を大切にご健闘いただいた「厚生労働委員会」所属の議員はじめ、ご理解いただいた参議院議員の方々に感謝申し上げます。

新年交流会に

カントリーパートナーズが出演

古きよき時代のアメリカの心をうたった
 優しき人びと
 青春の日々の哀歓を切々と歌い上げた
 和製フォーク
 戦後日本の音楽文化に「革命」をもたらした
 カントリー&フォーク
 その感性を今なお大切に歌いつづける人びとが
 この街にはいる、そして歌を愛しつつづける
 人びとがいる
 「カントリーパートナーズ」のメンバーが
 今年もやってきます



（このページの写真・イラストはすべて「カントリーパートナーズ」のしおりからお借りしたものです）

平成28年新年交流会を開催します

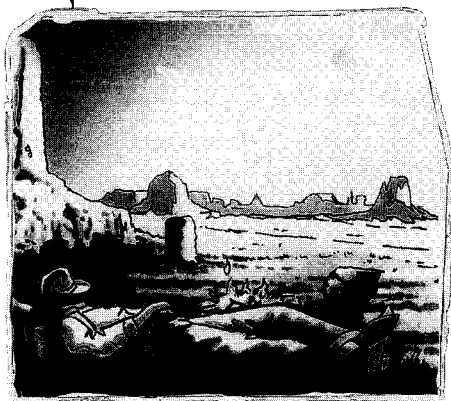
《開催要項》

- ◇日時：平成28年1月10日（日）/開会12時（開場11:30）～3時
- ◇会場：小金井市福社会館2F A・B室
- ◇会費：1000円（昼食弁当代）、当日会場受付にてお支払いください
- ◇予約：昼食の用意の都合上、同封の返信ハガキにて出欠をお知らせください
- ◇〆切り：12月26日（土）までに必着のこと

昨年の新年交流会に参加した一会員の感想です

私はもう何年も肝炎との闘病に苦しむ日々がつづいており、気分的にもうっ屈した状態が多く、あまり楽しいことはありませんでした。

昨年、偶然のきっかけからこの交流会に参加して、大木さんが主宰されるカントリーパートナーズの演奏に出会いました。プロではないが、演奏と歌のはしばしに、永年うたいつづけられてきたキャリアが感じられ、心安らぐひとときを過ごすことができました。私はとくに「レッドリバーヴァレー」に思い入れがあり、その曲が演奏されたときには若かりし頃の人生の曲折を振り返って、思わず涙を流してしまいました。有難うございました。



■お問い合わせ先 小金井地区肝友会

渡辺 042 - 384 - 1400 / 杉田 042 - 383 - 2024