

図3 症例1 術前画像所見

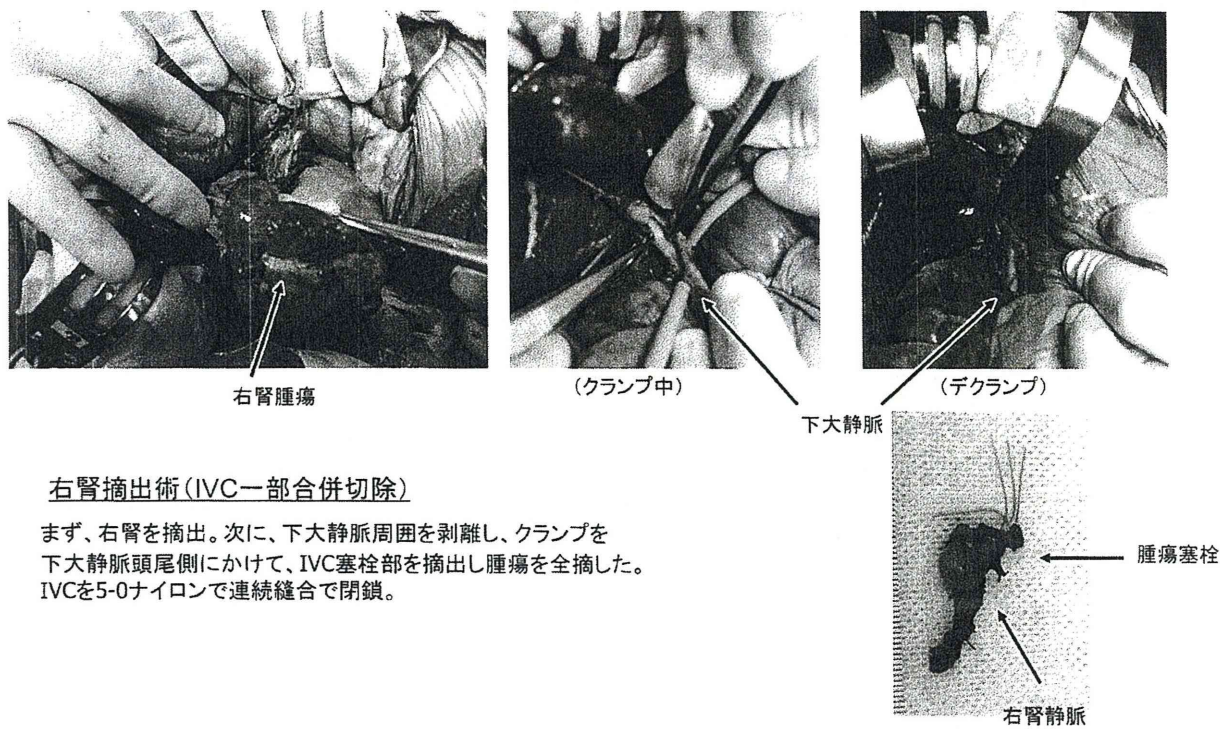


図4 症例1の術中所見

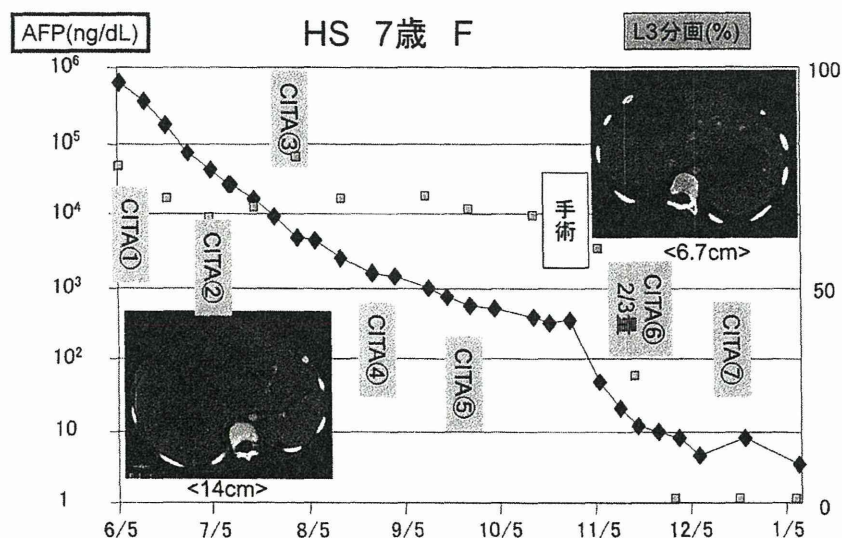


図5 症例2の経過

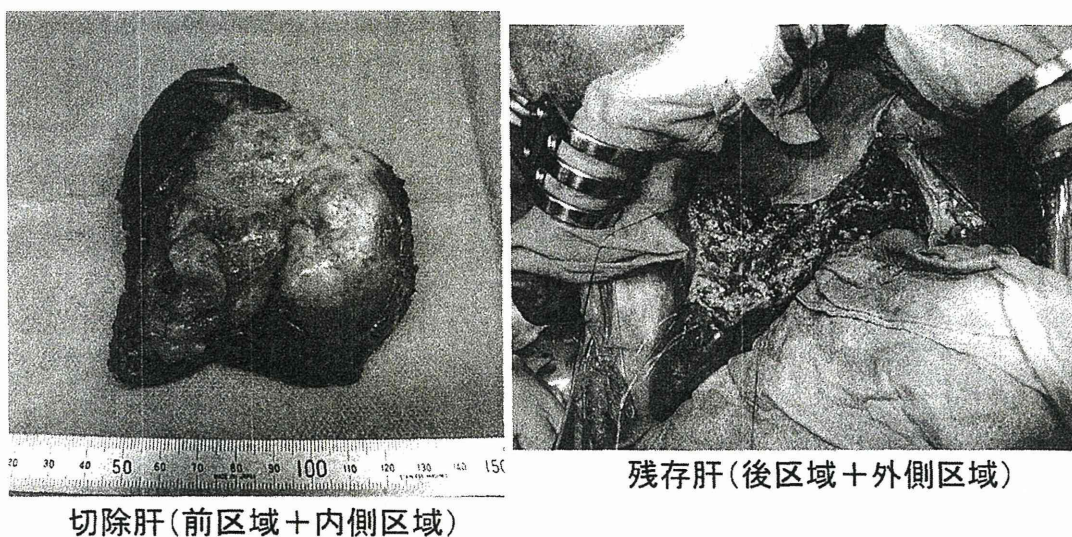


図6 症例2の手術所見

のタイミングを計った集学的治療が奏功した症例である。

症例2

患者：9歳女児，切除不能肝芽腫

主訴：腹部腫瘍

発見時巨大で3区域を占め，肺転移も認めた。AFPが高値でL3分画も高いため肝芽腫と診断し，化学療法を施行CITA4クールで肺転移が消失し，腫瘍が中央に集積しグリソンと接するが切除可能と判断(図5)。CITAもう1クール施行後，中央2区域切除行った(図6)。術後グリソンに接していたところからと考えられる bile leak が続い

たがなんとかコントロール可能であった。術後も化学療法を追加し現在 disease free となった。

このように腎芽腫や肝芽腫は切除可能な状況にもっていけば長期生存が可能である。日本小児外科学会悪性腫瘍委員会の集計では肝芽腫の完全切除例の5年生存率は89%であるのに対して不完全切除または非手術例の5年生存率は41%であった(図7)¹⁾。つまり完全切除にもっていきけるような化学療法による腫瘍のコントロールが重要と考えられる。また私の手術の経験では術前化学療法を行った方が腫瘍の被膜に近いところが固まっていた術中の被膜破綻が

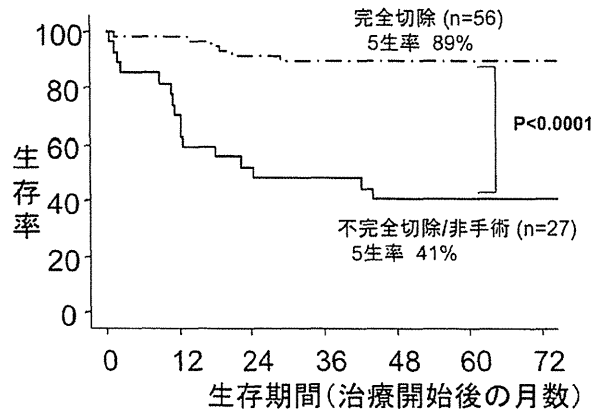


図7 肝芽腫の完全切除の可否と生存率 (1996-2000 日本小児外科学会悪性腫瘍委員会報告より). 林 富, 他: 日小外会誌, 44: 822-849, 2008

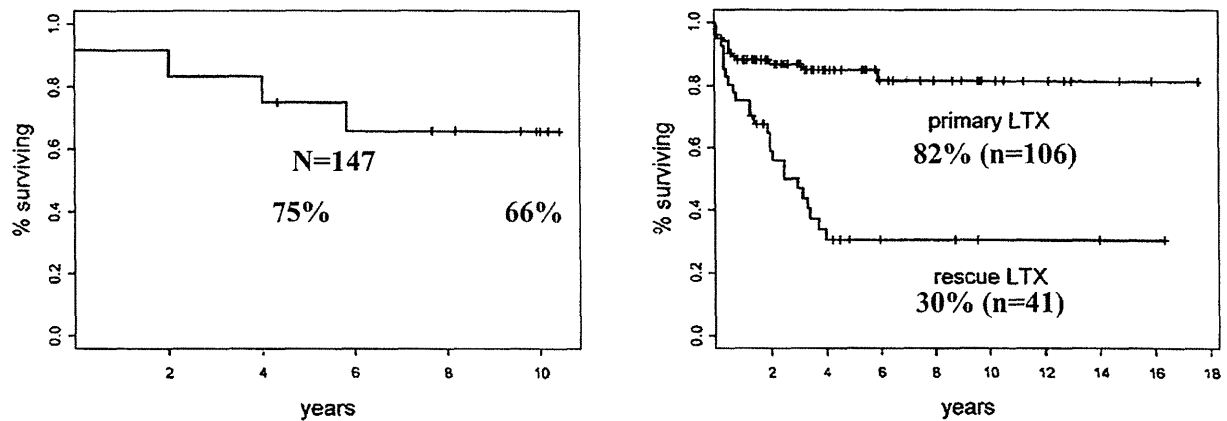


図8 肝芽腫に対する肝移植の成績 (SIOPの結果および文献からのレビュー). Otte JB, et al: Pediatr Blood Cancer, 42: 74-83, 2004より引用改変

おこりにくい印象がある。細心の注意を払って手術を行っているが腫瘍の破綻は予後に影響するため、そのリスクを少なくするにも術前化学療法は有用ではないかと思っている。今後それを裏付けるようなスタディを行いたい。

肝芽腫に対する肝臓移植

肝芽腫で切除不能であるが肝外転移がコントロールされている場合、肝移植の適応となる。日本では2008年に保険適応となったため、腫瘍完全切除のオプションとして肝移植が選択できるようになった。肝芽腫に対する肝移植の適応は、腫瘍が巨大(4区域にまたがる)、または門脈2本または肝静脈3本がinvolveされていて肝切除が不能であるもので、肝外に腫瘍の浸潤や転移ないのが条件である。

肝芽腫の肝移植の成績はSIOPから文献報告例を含めて147例の分析報告がある²⁾。これによると5年生存率が

75%、10年生存率が66%で、Primary TxのほうがSecondary Txよりも有意に成績がいいという結果であった(図8)。本邦では小児の生体肝移植2,224例のうち腫瘍は3%で²⁾、肝芽腫の成績はSakamotoらが40例をまとめて報告している³⁾。それによる5年生存率も10年生存率も77.9%と良好な結果であり(図9)、Primary TxとSecondary Txでは差が見られなかった(図10)。

再生医療

我々は脱落乳歯の歯髄から分離した脱落乳歯歯髄由来幹細胞 Stem cells from Human Exfoliated Deciduous Teeth (SHED) を肝細胞に分化させ、凝固因子欠乏症の血友病や酵素欠損の先天性代謝異常をターゲットとして研究を進めている。

SHEDは間葉系の幹細胞の一種で、他の間葉系幹細胞と

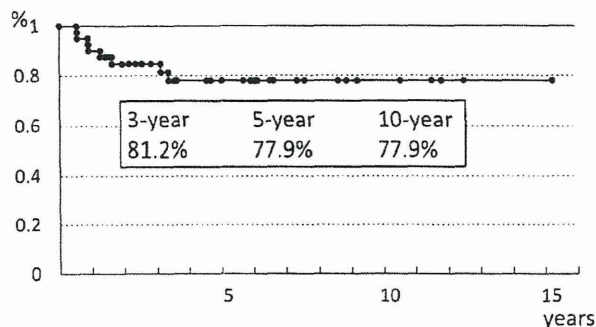


図9 肝芽腫に対する肝移植の患者生存率 (日本). Sakamoto S, et al: Liver Transpl, 20: 333-346, 2014

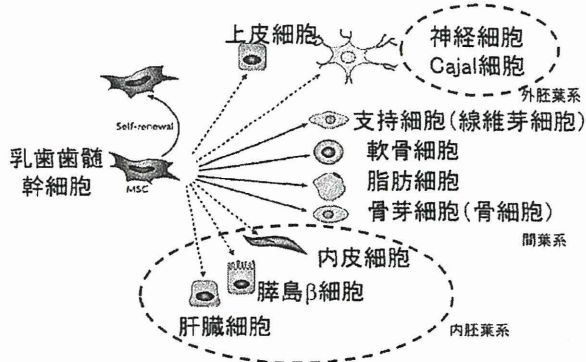


図11 脱落乳歯歯髄幹細胞 (SHED) の多分化能

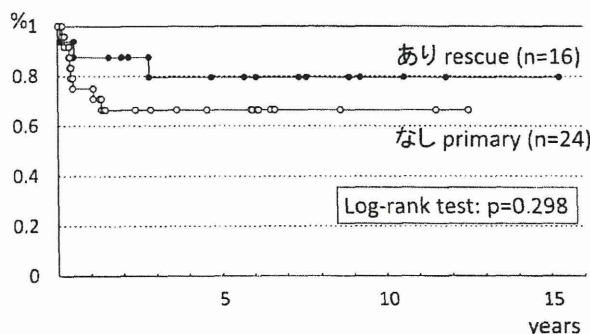


図10 移植前肝切除術の有無 (Primary or rescue). Sakamoto S, et al: Liver Transpl, 20: 333-346, 2014

同様に多分化能と高い増殖能を持つだけでなく、HLAの発現が乏しいため、免疫寛容性が高く、同種あるいは異種の移植も可能である。またiPSと異なり遺伝子操作が不要のため、発癌のリスクがない⁴⁾。すなわち、SHEDは細胞移植による再生医療に適した特性を有する。脱落する乳歯は従来「捨てる」ものであるため入手が容易であり、これを用いた幹細胞のバンクを作り、必要に応じて様々な細胞療法に利用できる。我々はすでにSHEDの細胞単離と増殖・分化誘導法を確立し、骨細胞、軟骨細胞、脂肪細胞、肝細胞などに分化させている (図11)⁵⁾。

現在、SHEDに各種サイトカインを用いて肝細胞に分化させることに成功し、その肝細胞が正常の肝と同様の形態と機能を有することを証明した。さらこのSHED肝細胞移植により、四塩化炭素による肝障害で肝細胞の傷害部にSHEDが生着することを証明し、また、ウイルソン病ラットにSHED肝細胞を脾臓に投与することによりウイルソン病の発症が抑制されることが証明された。またSHED肝細胞から小さな肝臓、さらに大きな肝臓をつくるために佐賀大学工学部と連携して、バイオ3DプリンターにてSHED肝のspheroid (球形の細胞の塊)を積み上げて立体肝構築

を作成する技術を開発し特許申請中である。

いままで肝細胞移植は試みられているが、長期にわたる生着効果が期待できないため、我々はロボット技術で細胞集団を積み上げて臓器を作り長期生着できるような臓器の構築をめざしている。まず「小さな肝臓」をつくり、欠損している蛋白が補充できればいい凝固因子欠乏症の血友病や酵素欠損の先天性代謝異常の治療モデルを目標として研究を進めている。第八因子や第九因子の活性は5%あれば日常生活に問題ないので小さな肝臓で十分である。またさらに「大きな肝臓」をつくる技術が確立すれば、現在肝移植している末期胆道閉鎖も適応になる (図12)。

この研究は2013年5月19日に安倍総理の視察をうけた。この発端はHypoganglionosisに苦しんでいる8歳の女の子のお手紙を安倍総理がお読みになり、この病気の研究を視察にくるとい話がおこり、わたしがヒルシュスプルング病類縁疾患の研究班の代表者のため総理の九大病院視察が実現した。「8歳のヒルシュスプルング病類縁疾患で苦しむ少女からお手紙をいただきまして……、わたしも腸の難病で苦しみました。難病への取り組みは私の天命です。」と、ありがたいお言葉をいただいた。我々はヒルシュスプルング病の腸の蠕動障害および長期静脈栄養に起因する肝障害の新規治療としてSHEDを用いた研究を続けているので、その進捗状況を総理に紹介する機会を得た。この様子はアベノミックスの一環として、産経新聞の全国版の1面およびNatureの電子版で紹介された (図13)。現在九大のTRのシーズの1つとして発展している。

終わりに

小児がんは進行がんでも造血幹細胞移植を伴う術前大量化学療法とタイミングを見計らった手術により治癒可能な症例が増加してきた。また肝芽腫では肝臓の腫瘍切除が困難でも肝移植により完全腫瘍切除が可能になった。造血幹

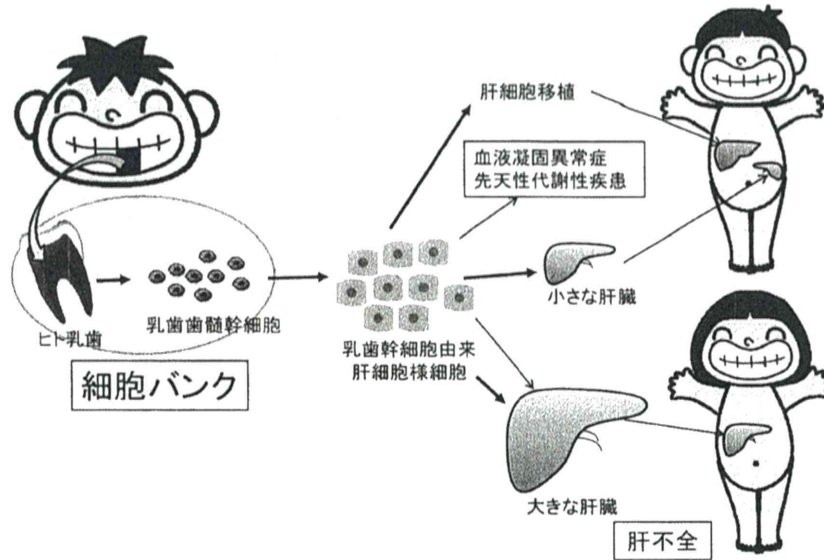


図 12 小児で完結できる新規治療法

nature International weekly journal of science

Search [Advanced search](#)

Home | News & Comment | Research | Careers & Jobs | Current Issue | Archive | Audio & Video | For Authors

Archive > Volume 497 > Issue 7451 > News > Article

NATURE | NEWS

Japan aims high for growth

Innovation in science is at the heart of government plans to boost the economy.

David Cyranoski
29 May 2013

The Japanese government is working on a plan to revitalize its science workforce by boosting opportunities for female scientists, attracting top talent from abroad and increasing the commercialization of research. So what else is new? Over the past decade, successive administrations have had similar goals, but little progress has been made. This time, analysts and scientists think that things might be different.

Prime Minister Shinzo Abe is riding high since his



Japan's Prime Minister Shinzo Abe (left) visits a lab in Fukuoka.

Journal home | Subscribe | Current issue | E-alert sign up | For authors | RSS feed

E-alert | RSS | Facebook | Twitter

MACMILLAN SCIENCE COMMUNICATION

Publishing help now available

Recent **Read** Commented Emailed

- Two techniques unite to provide molecular detail
Nature | 05 June 2013
- Temporal cloak erases data from history
Nature | 05 June 2013
- Oldest primate skeleton unveiled

図 13 安倍総理の研究視察と Nature 掲載

細胞や間葉系幹細胞の細胞移植や立体構造を有する再生臓器などの開発により臓器移植に代わる低侵襲治療の開発が期待される。SHEDは有力な幹細胞のソースである。

文 献

- 1) 日本小児外科学会悪性腫瘍委員会(林 富, 他): 小児固形悪性腫瘍の予後追跡調査結果の報告: 1996-2000年の登録症例について. 日小外会誌, 44: 822-849, 2008.
- 2) Otte JB, Pritchard J, Aronson DC, et al: Liver transplantation for hepatoblastoma: results from the International Society of Pediatric Oncology (SIOP) study SIOPEL-1 and review of the world experience. *Pediatr Blood Cancer*, 42: 74-83, 2004.
- 3) Sakamoto S, Taguchi T, Inomata Y, et al: Nationwide survey of the outcomes of living donor liver transplantation for hepatoblastoma in Japan. *Liver Transpl*, 20: 333-346, 2014.
- 4) Miura M, Gronthos S, Zhao M, et al: SHED: stem cells from human exfoliated deciduous teeth, *Proc Natl Acad Sci USA*, 100: 5807-5812, 2003.
- 5) Ma L, Makno Y, Yamaza H, et al: Cryopreserved dental pulp tissues of exfoliated deciduous teeth is a feasible stem cell resource for regenerative medicine. *PLoS One*, 7: e51777, 2012.

