

低免疫原性肝細胞システムを用いた肝機能補助療法の開発

プロジェクト
責任者

大阪大学大学院医学系研究科

教授 武部 貴則

プロジェクト概要

慢性肝不全急性増悪（ACLF：Acute-on-chronic Liver Failure）は、肝硬変などの慢性肝不全の患者が感染症や消化管出血、アルコール多飲など何らかの誘因により発症し、28日以内に急激な肝機能不全状態となる疾患です。ACLFは全身性炎症反応症候群（SIRS：Systemic inflammatory response syndrome）と多臓器不全を特徴とし、最も重症度の高いACLF Grade 3では死亡率が80%以上に達する重篤な疾患ですが、現在のところ肝移植以外に有効な治療法が存在せず、多くの患者さんの命を救うことができないのが現状です。

本プロジェクトでは、これまでの研究で得られた肝臓オルガノイド創出技術（図1）を元に、このような重篤な肝疾患を対象に低免疫原性の人工多能性幹細胞（iPS細胞）を原料として用いた肝臓オルガノイド（iHLC：induced Hepatocyte-Like Cells）をシステムに組み込んだ肝機能補助のための体外循環システム（UTOpiaシステム）を開発しています。UTOpiaシステムは、炎症により過剰に放出された好中球や炎症性サイトカインなどをトラップする顆粒球吸着（GMA：Granulocyte and monocyte adsorption apheresis）カラムと、肝臓が分泌するたんぱく質の補填・アンモニアやビリルビンなどの毒素を除去する役割を持つiHLCカラムを直列に連結したユニークな体外循環システムです。本製品の開発が成功すれば、重症肝不全患者にとっての肝移植以外の新たな治療選択肢となります。

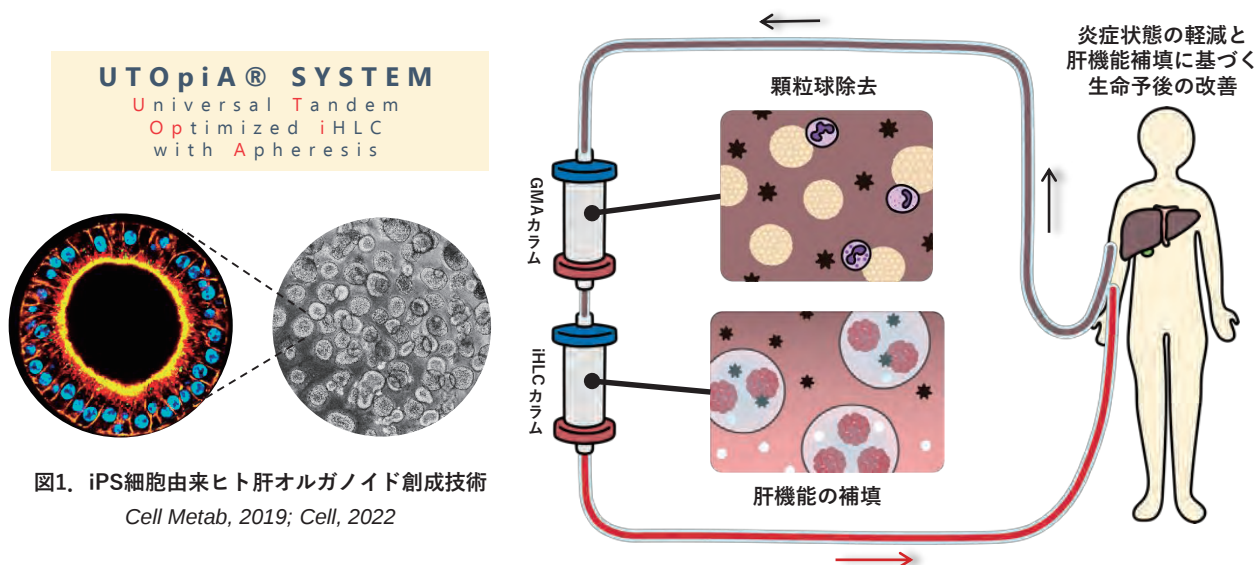


図1. iPS細胞由来ヒト肝オルガノイド創成技術
Cell Metab, 2019; Cell, 2022

【これまでの研究の成果と今後の開発予定】

胆管結紮ラットに菌体成分（LPS：Lipopolysaccharide）を投与し、急性肝不全状態を惹起したACLFモデルラットに2時間のUTOpia治療を行ったところ、UTOpia治療を行なわなかった群および各カラム単独群と比較して大幅な生存率の改善がみられました。現在、臨床応用可能な肝臓オルガノイドの製法のスケールアップを行い、患者さんに使うことのできるサイズのカラムを製造する技術の確立を進めています。製造方法の確立と非臨床安全性試験を経て、2～3年以内に安全性や忍容性を確認するための臨床研究の開始を目指しています。

対象疾患：慢性肝不全急性増悪、急性肝不全、肝切除後肝不全、重症アルコール性肝炎

特許情報：PCT出願済み

技術の特徴：ACLFモデルラットを用いた非臨床POC取得済み

市場性、開発における課題：肝不全患者の世界的増大により大きな市場が見込まれる。製造スケールアップが課題。

希望する企業連携の内容：横浜市立大学発ベンチャー KanzoBiomedicines, Inc.（米国）との共同研究

Development of Liver Assist Device Using Hypoimmunogenic Hepatocyte System

Principal Investigator

Graduate School of Medicine, The University of Osaka

Professor Takanori TAKEBE

Project Outline

Acute-on-chronic Liver Failure (ACLF) is a disease in which a patient with cirrhosis or other chronic liver failure develops due to some trigger such as infection, gastrointestinal hemorrhage, or heavy alcohol consumption, leading to a precipitous state of liver dysfunction within 28 days. ACLF is characterized by systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and multiple organ failure and is a critical disease with a mortality rate of over 80% for ACLF Grade 3, the most severe form. However, there exists no effective treatment other than liver transplantation at present, and many patients' lives cannot be saved.

In this project, we are developing an extracorporeal circulatory system (UTOpiaSystem) for liver function assistance by incorporating liver organoids (iHLC: induced Hepatocyte-Like Cells) derived from Low immunogenic induced pluripotent stem cells (iPSCs) into the system for such serious liver diseases, based on the liver organoid technology obtained in our previous research (Figure 1). The UTOpiASystem is a unique extracorporeal circulation system that consists of a granulocyte and monocyte adsorption apheresis (GMA) column, which traps neutrophils and inflammatory cytokines released in excess due to inflammation, and an iHLCcolumn, which is capable of supplementing proteins secreted by the liver and removing toxins such as ammonia and bilirubin. Successful development of this product would provide a new treatment option other than liver transplantation for patients with severe liver failure.

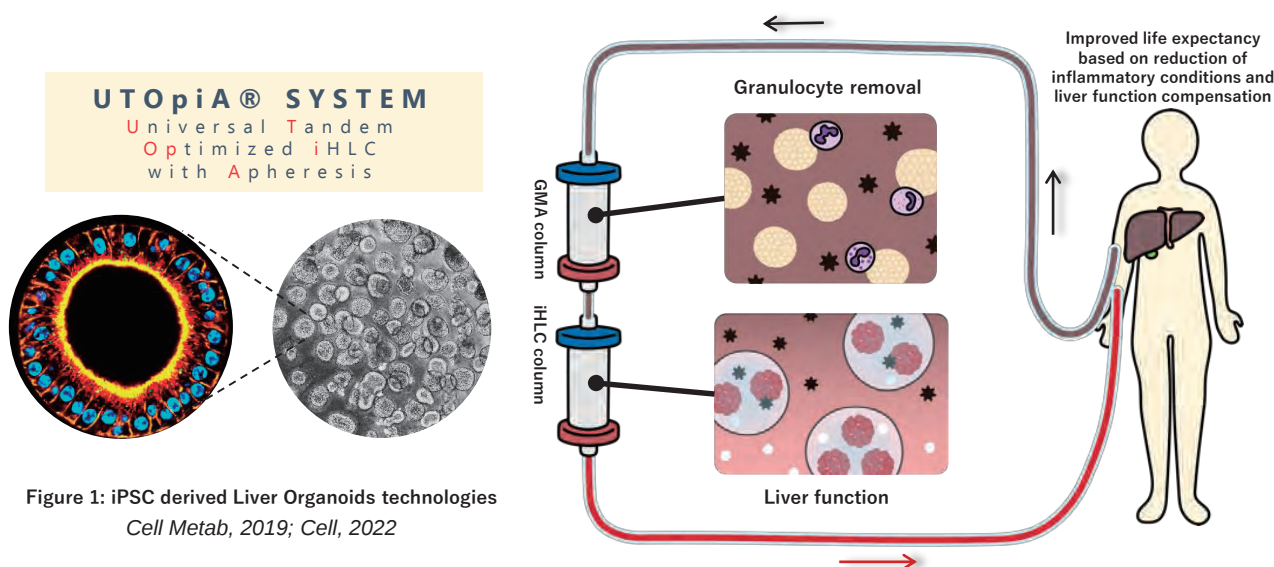


Figure 1: iPSC derived Liver Organoids technologies
 Cell Metab, 2019; Cell, 2022

[Results of research to date and future plans for development]

When ACLF model rats were treated with UTOpiA for 2 hours, a significant improvement in survival rate was observed compared to the group that was not treated with UTOpiA or the group that was treated with each column alone. We are currently working to scale up the manufacturing process of liver organoids for clinical application and to establish a technology to produce columns of a size that can be used for patients. After establishing the manufacturing method and conducting non-clinical safety studies, we aim to begin clinical studies to confirm safety and tolerability within two to three years.

Target disease: ACLF, Acute Liver Failure, Post Hepatectomy Liver Failure, Severe Alcoholic Hepatitis

Patent information: PCT filed

Technology features: Non-clinical POC obtained using ACLF model rats

Markets and challenges in development: Large market expected due to the global increase in liver failure patients. Scale-up of manufacturing is the challenge.

Desired corporate collaboration: Joint research with Yokohama City University Venture KanzoBiomedicines, Inc.