

(10)0102 体外代謝 2001.8.6 提出

わたしの血液浄化論 - 体外代謝 -

人工肝臓の研究

2001年10月号に、人工肝臓について少し述べました。今回は、その本論です。

1960年代始めに、筆者の所属した北大の三上外科（第一外科）では、人工肝臓の研究が活発に行われていました。後に教授となられた葛西洋一講師が日本外科学会総会において人工肝臓に関する宿題報告をすることになっていたことも、結果としてというか、背景としてというべきか、ありました。それに便乗して（？）、わたしの大学院の博士論文をものにする計画でした。

基本的構想は、当時としてはまったく斬新なもので、しかも、40年経

た今日でも通用する未踏技術といえるものです。現在までの人工肝臓の開発研究には、大きく分けて3方向からのアプローチがあります。第一は、血液透析・血液透析濾過・血漿交換・血液吸着のようなまったく機械的なもので、肝性昏睡因子などの内因性毒素の除去を主な目標とし、凝固因子などの補給は新鮮凍結血漿輸注などで行います。第二は、ブタ・ヒヒなどの肝臓を動物の体外に摘出、あるいは体内においたまま、患者の血管と接続し体外灌流を行う生体肝の代謝機能をそのまま利用するものです。そして、第三には、機械的なシステムの中に生体肝組織を取り込み利用する方法です。このアプローチは、1980年代から hybrid 型（あいのこ = 機械的 + 生物的）人工臓器と呼ばれるようになっていますが、

勿論、そんな呼び方もない 1960 年代に三上外科のグループが研究をしていたのです。

体外代謝

筆者が参加する前にすでに、新鮮イヌ肝組織の小切片を充填した筒状コンテナーに血液を灌流させる研究が行われていました。生体から切り離した組織に代謝機能をもたせることから、「体外代謝」という新しいコンセプトが生まれていました。

筆者が参加して頃には、いつでも、どこでも（どんな医療施設でも）利用できる人工肝臓が目標になっていました。ということは、保存可能な肝組織を、しかも、当然、体外代謝機能を保持したままで確保する技術を獲得するということなのです。基本的な知識は、先輩が北大理学部の

低温科学研究所の先生方から仕入れてきていました。すなわち、肝組織の凍結乾燥（freeze-dry）による保存です。今日でこそ、凍結乾燥は、食品の保存などで一般に知れ渡っている技術ですが、40年前では、言葉すらほとんど馴染みのない技術でした。

そこで、体外代謝を利用する人工肝臓の研究開発の大プロジェクトが計画されました。

第1段階：イヌの肝組織を凍結乾燥する技術の確立

第2段階：体外モック（模擬）システムにおける凍結乾燥肝組織の体外代謝能の確認

第3段階：動物（イヌ）実験における人工肝臓の評価

第4段階：臨床における人工肝臓の評価

こんな大プロジェクトの一員として仕事ができただのは、まったくラッキーだったと今でも思います。

ところで、当時は、生体肝組織は体外環境で代謝を営むかについて、器官として肝全体の体外灌流実験はすでにあったものの、細胞構築を失った肝組織の体外代謝能については否定的な意見が支配的でした。1980年代に、その機能は確認されていますが。。。そこで、細胞構築を保存したままの肝組織が利用されることになりました。

なんでも自分たちでやる時代でした。実験日の朝、低温科学研究所に液体窒素を貰いに魔法瓶の大きなような容器をもっていきます。運ぶのには、T先生が兄さんから頂いた走行距離10万キロを越えたビートル型スバル360を使いました。これは、

とにかくすごい名車でした。冬の札幌の雪道に突っ込んだときは、二人でよっこらしよと持ち上げて方向転換ができる利点がありました。室内暖房がない（利かない？）ので、ゴムホースで排気ガスをマフラーから導いてフロントガラスへ吹き付けるようにしてありました。これ違法改造車かな？ そうしないと、ガラスが氷着いてしまって前が見えないのです。あれって危険ですよ。だけど、結果オーライ。隙間だらけの車では、排気ガス中毒にならなかつたのです。

静脈麻酔下にイヌの肝臓を摘出、素早く剃刀で5ミリ角程度の切片にし、液体窒素中で急速凍結します。その後、凍結肝切片を容積10リッター（？）程の巨大な真空乾燥器に移して、一晩かけて乾燥させるのです。夜中にも、ときどき液体窒素を補給

しなければならぬ代物でした。凍結乾燥肝切片は、容量 20 ミリリットル位の小さなガラス製アンプルに小分けして保存されました。いざ使用するには、電動式コーヒー挽きで凍結乾燥肝顆粒にします。こうすることで、肝の細胞構築が保持されるのです。

誰でしょうね。こんな面倒な操作を考えた人は。。。古い医局のヒエラルキー（階級組織）のしきたりにしたがって、文句もいわず、ときどきは文句たらたら、兎も角も、研究は進行したのです。