

患者の自己骨髄細胞を用いて 肝硬変を治療する

山口大学大学院 医学系研究科 消化器病態内科学

寺井崇二 准教授

この6月、「C型肝炎ウイルスに起因する肝硬変に対する自己骨髄細胞投与 (Autologous Bone Marrow Cells Infusion : ABMi) 療法」が先進医療Bとして承認された。この治療法は、患者の自己の骨髄から単核球細胞を採り、点滴によって体内に戻すもの。肝移植術を除く従来の治療法では効果が認められない肝硬変症に限るという条件付きながら、世界初の治療法の開発が加速する。研究を手がけて来た山口大学医学部の寺井崇二准教授 (消化器病態内科学) に話を聞いた。

移植した骨髄細胞が肝細胞になることから新しい治療法を提案

寺井准教授は、母校の山口大学医学部附属病院に内科医として勤務した後、1998年から2000年にかけてアメリカ国立衛生研究所 (NIH) に留学し、肝臓幹細胞を研究した。肝臓を構成する多様な細胞のうち、オーバル細胞の研究を行い、1999年にHHM (human homologue of maid) 転写制御分子を同定した¹。このHHM転写制御分子は、その後、肝細胞分化の際にあらわれ、肝がんのマーカーとなることやTGF-βに関連することが明らかになり、最近、結晶構造も同定され、注目される遺伝子となっている。

寺井准教授の肝臓の幹細胞研究と骨髄移植を結びつけたのは、留学中、2000年に“Nature”と“Hepatology”に発表された論文だった^{2,3}。「男性から提供を受けた骨髄と末梢血幹細胞を移植した血液疾患の女性患者が亡くなり、剖検すると肝臓にY染色体陽性の肝細胞があることが確認された。骨髄細胞や末梢血幹細胞が肝臓の細胞に分化する可能性が示唆されたわけで、骨髄細胞の中に肝臓幹細胞様の細胞があり、肝臓病の治療に骨髄細胞が使えるかもしれないと考えた。基礎研究を続けながらも臨床に使える研究もしたいと思っていたところだった」と寺井准教授は話す。

帰国後、骨髄移植と肝疾患との関連の研究を本格的に開始する。まず緑色蛍光色素 (GFP) 陽性のトランスジェニックマウスに四塩化炭素 (CCl₄) を投与し

て肝硬変を起こし、そのマウスから採った骨髄細胞を静脈注射した。「4週間後、2001年の夏の暑い日、マウスの肝臓をスライスして蛍光標識した幹細胞が光って見えたときには大興奮だった。還流固



「肝臓の線維化を改善する薬剤がない今、新しいオプションとなるはず」
寺井崇二 准教授

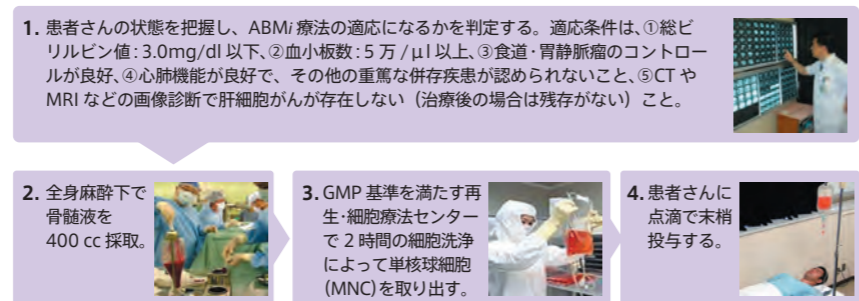
定で細胞を流して、細胞が本当に定着しているかどうかを調べたところ、門脈から投与した細胞が広がり、一部が、肝芽細胞、肝細胞様になっていることが確かめられた」と振り返る。そして、このモデルを評価系とし、慢性炎症を起こしたマウスの肝臓では、骨髄細胞投与後、骨髄細胞がアルブミンを生成する肝細胞に変わることで、また、その分化の過程で

葉系細胞群とともに線維芽細胞増殖因子 (FGF) が重要な働きをすることを明らかにした。「肝硬変を起こした組織は硬いために再生に使えるスペースが少なく、肝細胞の再生が進みにくいが、骨髄細胞を入れると、炎症が続いているにも関わらず、骨髄細胞由来のコラゲナーゼによって線維化した組織が溶解し、内在の肝前駆細胞、肝細胞が活性化することで肝機能も改善して、マウスの生存率も上がった」。

2003年から臨床研究を開始し、世界で50例以上に実施

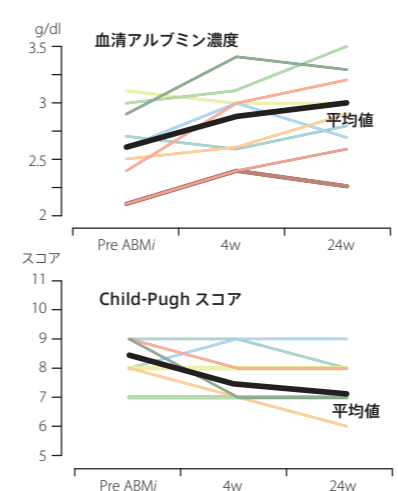
2002年からはいよいよ臨床研究の準備を始め、2003年11月に第1例に施行。厚生労働省の「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」(2006年)の策定前で、「たとえ細くとも再生医療への橋を架けたかった。そもそも重症の肝硬変症の患者さんから全身麻酔で400ccの骨髄液を採

図1 自己骨髄細胞投与 (ABMi) 療法の流れ



先進医療B (C型肝炎による重症の肝硬変症で、肝細胞がんの既往のない患者が対象) では骨髄細胞投与は1回と限られており、6か月後の状態で効果を判定する。

図2 自己骨髄細胞投与 (ABMi) 療法の効果



ABMi療法を受けた最初の9例のデータ。血清アルブミン濃度が有意に上昇し、Child-Pugh分類 (血清ビリルビン濃度、血清アルブミン濃度、腹水など5項目から肝障害の度合いを判定する指標) でもスコアが有意に下がっており、肝機能の改善が明らかだった。また、ABMi療法を受けた群と受けなかった群 (コントロール群) の比較でも有意な改善が見られた。

ること自体、世界で初めての試み。安全に採れることがわかってホッとした⁴。

ABMi療法は、すでに山口大学では主にC型肝炎に由来する重症の肝硬変患者での治療実績が19例あり、他に山形大学ではアルコール性肝炎患者6例、韓国ソウルの延世大学病院ではB型肝炎患者20例、2013年沖縄ハートライフ病院では非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) 患者3例、国立国際医療研究センターでHIV/HCV合併の肝硬変症4例と52例実施 (2013年6月末現在)、大きな有害事象は起こっていない。また、ドイツ、ブラジル、エジプト、中国、イランの医療機関でもほぼ同様な追試が行われている。

C型肝炎による肝硬変に対するABMi療法が先進医療Bとして認められた今、保険収載に向けて、さらに詳細にデータを出すため、対象患者をランダム化して



寺井准教授らとともにABMi療法を開発してきた、坂井田功教授 (山口大学大学院 医学系研究科長、医学部長、消化器病態内科学)。



山口大学大学院 医学系研究科 消化器病態内科学教室では『MoFlo™ Astrios™』を2012年に購入。GFPで標識した骨髄細胞の分画を調べる際や肝臓の幹細胞の研究、肝臓がん細胞の遺伝子分析、siRNAを用いた治療法開発などに利用している。頻繁に使用する同大学院 修復医学教育研究センターの藤澤浩一助教は「以前もベックマン・コールター社の製品を使っていたので扱いに慣れているが、Astrios™では自動化が進んで操作がシンプルになり、さらに使いやすくなった」と話す。小型化し、研究室の限られたスペースの中で置きやすくなった点も評価している。

研究する予定である。「先進医療」という言葉は響きがいいけれど、誰にも経験がないハンドメイドの治療法。我々も最初は患者さんへの補償のシステムもなく、患者さんとの信頼関係を大事にしながら1例1例実施して来たし、これからも慎重に進めたい。FDA (USA) とも情報交換をしており、少量の骨髄細胞を局所麻酔で採って培養する方法も研究中だ。

将来的に増加すると予測される糖尿病由来の肝硬変については、メダカのメタボリックシンドロームモデルを作製して研究を続けている。肝移植を検討するほどの厳しい状態の患者さんたちが遠方からも来院されるようになり、その対応が続く中、「癒されるかなと思ってメダカの研究を始めた」というが、高脂肪食にしたメダカが非アルコール性脂肪肝炎や糖尿病性腎症になることがわかり、研究が本格化し JAXA、国内外の大学と共同研究を行っている。

今後、ABMi療法をノウハウを含めてパッケージ化したシステムにして世界に広めていきたいと考えている。「ABMi療法は、究極的には肝移植が必要になるかもしれない患者さんにも、Bridge治療になると考えられる。肝臓の線維化を改善する薬剤がない今、新しいオプションとなるはず」。わらをもつかむ思いで遠方から来院され、ABMi療法の適応を満たさないといわれた患者さんががっくりす

るのを何度も見てきた。それでもABMi療法を受けて良かった患者さんに喜ばれることがやり甲斐になっている。

細胞培養、動物実験、遺伝子の研究、薬事法などの法律の勉強、そして日常の診療や医学生の教育を通じて感じるのは、「99%のことが当たり前に行える医療機関でのみ、残りの1%で新しいことを進めてもよい」ということ。研究室のモットーである“To be clinician scientists, do compassionate Medicine” (臨床医・科学者として、心のこもった医療を行うべし) を心に刻み、診療に研究に臨む毎日だ。

1. Shuji Terai, et al., Human homologue of maid: A dominant inhibitory helix-loop-helix protein associated with liver-specific gene expression. *Hepatology* 32, 357-366
2. Alison MR, et al., Cell differentiation: Hepatocytes from non-hepatic adult stem cells *Nature* 406 257
3. Theise ND, et al., Liver from bone marrow in humans *Hepatology* 32, 11-16
4. Shuji Terai, et al., Improved Liver Function in Patients with Liver Cirrhosis After Autologous Bone Marrow Cell Infusion Therapy. *STEM CELLS* 24, 2292-2298

お問い合わせ:
ベックマン・コールター株式会社
TEL: 0120-826-777
www.beckmancoulter.co.jp

