



寺井 崇二 氏

# 非アルコール性脂肪性肝炎 由来の肝硬変症に対する 再生療法の可能性について

新潟大学大学院医歯学総合研究科 消化器内科分野 教授 寺井 崇二

## はじめに

我々は2003年11月に、世界で初めて肝硬変症に対する自己骨髄細胞投与療法[Autologous Bone Marrow Cell infusion (ABMi)]の臨床研究を開始し、さらに多施設臨床研究を実施してきた<sup>1)</sup>。その研究は、非アルコール性脂肪性肝炎が原因の肝硬変にも実施してきた。さらに、低侵襲の培養自己骨髄由来間葉系幹細胞を用いた肝臓修復再生療法を開発の橋渡し研究として行い、2014年8月にその臨床研究の了承を得、現在臨床研究を推進している。今後は同種の間葉系幹細胞を用いた臨床研究、治験が進んでいくと予想される。

## 世界で初めての肝硬変症に対する自己骨髄細胞投与療法の実施

基礎研究の成果に基づき、2003年11月より世界で初めて肝硬変症に対するABMi実施による多施設臨床研究を推進し、その有効性を明らかにしてきた<sup>1),2)</sup>。ABMi療法は骨髄細胞を全身麻酔下で400mL採取し、細胞を洗浄し、主に単核球成分を末梢静脈から点滴により細胞投与するものである。対象は非代償性肝硬変症で、総ビリルビン値が3.0mg/dL未満、肝臓のない、血小板5万(個/ $\mu$ L)以上の症例が対象である。山口大学で行った最初の臨床研究にて、骨髄細胞投与後の肝生検において、PCNA陽性の肝細胞の増殖が確認でき、韓国延世大学のKimらとの共同研究で、B型肝炎ウイルス慢性肝炎により肝硬変に至った患者にABMiを施行した結果、患者のQuality of life、肝のvolume、6ヵ月後のChild-Pugh Scoreが改善したとともに、1ヵ月後で肝前駆細胞が増え、3ヵ月目ではさらに増殖することを確認した<sup>3)</sup>。骨髄細胞を投与することで、臨床的にもヒトで肝前駆細胞の活性化、肝細胞の増殖が促進されることが明らかになり、その結果肝機能が改善することが明らかになった。すなわち肝線維化改善の誘導により内在の再生力の活性化が可能になった。基礎研究、臨床研究の比較解析では、細胞投与後、G-CSF、IL-1 $\beta$ の低下を確認した<sup>4)</sup>(図1)。

## 自己骨髄細胞投与療法の多施設臨床研究の現状

ABMi療法は国内外で、すでに62例の肝硬変患者に施行されてきた(2015年12月現在)。図2のように、ABMi

療法を、当初、山口大学では主にHCVを起因とする肝硬変症の19例に対して行ったが、技術移転をした山形大学ではアルコール性肝硬変症の6例に対して、韓国延世大学とはB型肝炎起因の肝硬変症20例に対して、国立国際医療研究センターACCセンターとはHIV+HCVを起因とする肝硬変症の5例に対して、さらに生活習慣病(肥満症)に関連する肝硬変症に対しては、沖縄ハートライフ病院にて10例を施行している。沖縄ハートライフ病院の結果では、治療は安全に実施でき有効性も確認されており、NASHが原因の肝硬変においても、ABMi療法の展開を考える上で重要な研究成果と考えられる(図2)。このように我々は多施設臨床研究を実施し、安全性と有効性を明らかにしてきた。平成25年6月1日からは【C型肝炎ウイルスに起因する肝硬変患者に対する

自己骨髄細胞投与療法】が“先進医療B”に指定され、山口大学、山形大学、国立国際医療研究センター、先端医療振興財団と保険収載を目指し多施設無作為化比較試験を実施しており現時点で2例に施行している(1例投与例、1例非投与例)。

ABMi療法は、全身麻酔下での処置が必要で、総ビリルビン値が3.0mg/dL以上の症例にも実施できないという制限があった。そのため、さらにABMi療法より低侵襲の修復再生療法の実現のため、再生医療の実現化ハイウェイのプロジェクトとして局所麻酔で腸骨から30mLの骨髄細胞を外来で採取培養し、骨髄間葉系幹細胞に増殖した後、投与するという基礎研究を推進し、2014年8月に厚生労働省に臨床研究の了承を得ている。今後は非培養の骨髄投与、及び骨髄由来培養細胞のプロジェクトへと進めていく

予定である。これにより、今まで非培養ABMi療法で実施できなかった総ビリルビン値が3.0mg/dL以上5.0mg/dL未満の非代償性肝硬変症患者にも適応が拡大される。

## これからの肝再生医療技術の開発

図3は、これからの肝硬変症に対する治療法開発のコンセプトである。線維化改善と、それに伴う肝再生を誘導する治療は今後の新しい治療法になると考えられる。我が国において再生医療新法として「医薬品医療機器等法」及び「再生医療等安全性確保法」が施行され、これからは同種の間葉系幹細胞を用いた再生医療の開発も推進可能と考えられる。NASHの予後は進展した線維化が決定するという報告もあり<sup>5)</sup>、今後は線維化が進んだNASHについては再生治療の適応の可能性がある。

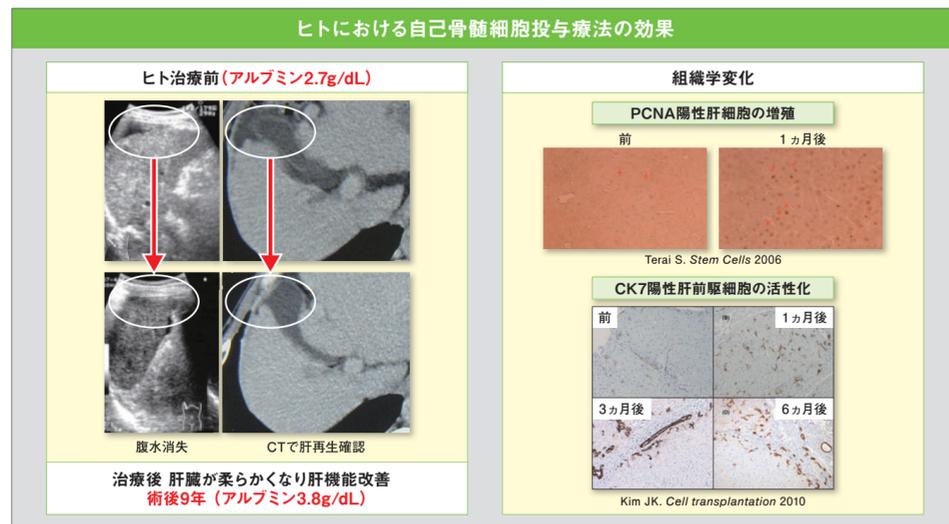


図1 自己骨髄細胞投与によりヒト肝硬変の内在の再生力賦活



図2 肝硬変症に対する自己骨髄細胞投与療法の臨床研究の軌跡

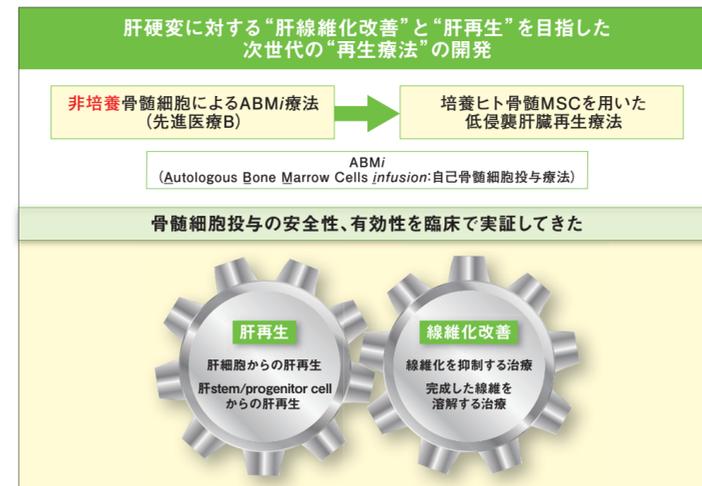


図3 次世代の再生医療技術の開発

## <引用文献>

- 1) Terai S, et al.: Improved liver function in patients with liver cirrhosis after autologous bone marrow cell infusion therapy. *Stem Cells* 24(10):2292-2298.2006.
- 2) Terai S, et al.: Status and prospects of liver cirrhosis treatment by using bone marrow-derived cells and mesenchymal cells. *Tissue Eng Part B*: 20(3): 206-210.2014.
- 3) Kim JK, Terai S, et al.: Autologous bone marrow infusion activates the progenitor cell compartment in patients with advanced liver cirrhosis. *Cell Transplant* 19:1237-46.2010.
- 4) Mizunaga Y, Terai S, et al.: Granulocyte colony-stimulating factor and interleukin-1beta are important cytokines in repair of the cirrhotic liver after bone marrow cell infusion: comparison of humans and model mice. *Cell Transplant* 21: 2363-2375.2012.
- 5) Angulo P, et al.: Liver Fibrosis, but No Other Histologic Features, Is Associated With Long-term Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology* 149(2): 389-397.2015.