

一般の方へ

- ▶ 教授挨拶
- ▶ 診療案内
- ▶ 診療部門紹介
 - ・ [ABMI（自己骨髄細胞投与）療法](#)
 - ・ [ABMI療法を希望される患者様へ](#)
 - ・ [メタボリックシンドローム](#)
 - ・ [門脈圧亢進症・胃食道静脈瘤](#)
 - ・ [肝臓癌](#)
 - ・ [上部・下部消化管](#)
 - ・ [胆道・膵臓疾患](#)
 - ・ [漢方外来](#)
- ▶ 外来担当表

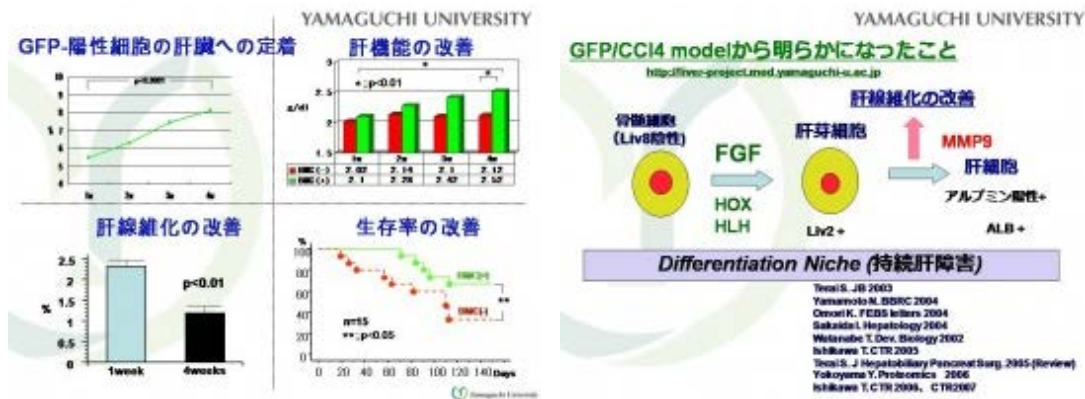
[ホーム](#) > [診療部門紹介](#) > [ABMI（自己骨髄細胞投与）療法](#)

診療部門紹介

ABMI（自己骨髄細胞投与）療法

■ ABMI療法開発のための基礎研究成果

我々は骨髄細胞の肝細胞への分化増殖評価モデルとして、GFP/CCI4モデルを開発しました。6週齢のC57BL/6マウス（雌）に、4週間週2回の四塩化炭素（0.5ml/kg）腹腔内投与を行います。これを肝硬変状態のレシピエントモデルとし、同種同系のGFPトランスジェニックマウス（雄：ドナー）の大腿骨より採取した全骨髄細胞を尾静脈より投与し、四塩化炭素投与は継続します。この骨髄細胞の投与により、レシピエントマウスには血清アルブミン値の改善や生存率の上昇が認められました。さらには投与したGFP陽性骨髄細胞に由来する、Matrix metalloproteinase(MMP) 2およびMMP9等のコラゲナーゼ産生も確認され、組織学的検討でも肝線維化の改善が認められました。これらの結果から、慢性肝障害の環境では、投与された骨髄細胞が肝細胞へと分化し、さらには肝合成能・肝線維化・生命予後の改善までもたらすことが明らかになりました。またこの過程においては、線維芽細胞増殖因子(FGF)が密接に関与していることや、細胞分化過程の早期にHOX、HLH型の転写因子が誘導されることなどが確認されています。



[▶ ページの先頭に戻る](#)

■ 肝硬変症に対する自己骨髄細胞投与療法（ABMI療法）の開発と現状

我々は、進行肝硬変などの肝不全患者に対する、次世代の肝臓再生療法の開発を目指して、基礎研究を継続して行ってきました。これらの基礎的研究成果を基盤として、2003年11月から山口大学大学院医学系研究科・消化器病態内科学および再生・細胞療法センター（GMPグレード準拠）で、非代償性肝硬変患者を対象とする世界初の臨床研究を開始しています。

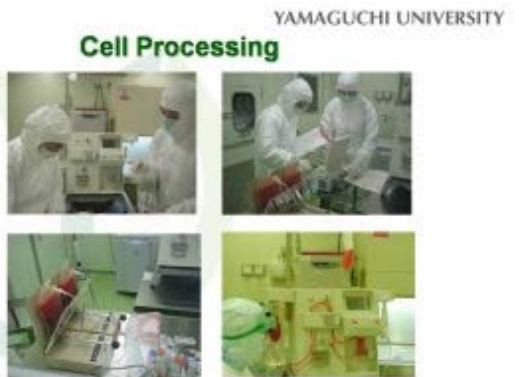
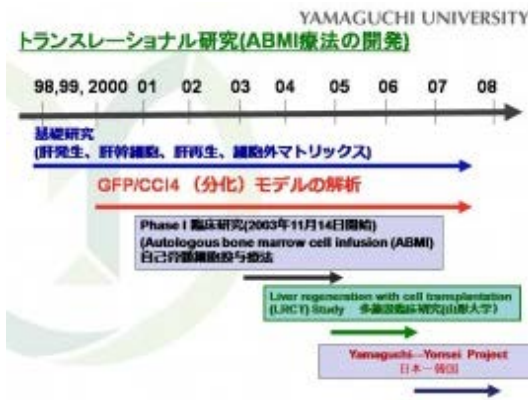
研究者・研修医・学生の方へ

- ▶ スタッフ紹介
- ▶ 教育・研修システム
- ▶ 研究活動・業績
- ▶ リンク

English version

- ▶ research contents
- ▶ achievements

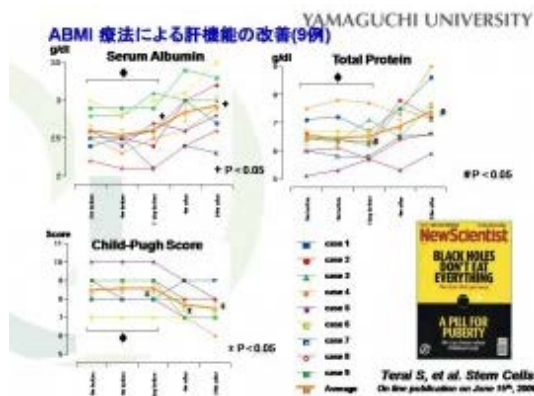
- ▶ 医局員専用ページ
- ▶ 同泉会の皆様へ



肝硬変症の患者様に対して、全身麻酔下に400mlの自己骨髄液を回収し、末梢血管よりその骨髄細胞を投与する方法〔自己骨髄細胞投与療法（ABMI療法）〕を開発し、その有効性を明らかにしてきました。[\(Stem Cells. 2006 Oct;24\(10\):2292-8.\)](#)
現在までに我々が実施した23症例では、肝機能・Child-Pugh値の改善が得られ、また合併症や重篤な副作用を認めず安全に治療が行われています。また我々が開発したこのABMI療法は、山形大学で3例（山口大学チームと共同実施）、韓国の延世大学で9例、インドの日印再生医療センター関連施設で30例、ブラジルで10例の追試が行われました。



坂井田が参加したImperial CollegeでのStem Cell Meeting 2007および寺井が口演にて発表したアメリカ肝臓病学会総会（Liver Meeting 2007）において、ABMI療法の最初の臨床論文が引用され。[\(Stem Cells. 2006 Oct;24\(10\):2292-8.\)](#)、その後韓国・イギリス・ブラジルで同様の治療法の追試が行われ、肝硬変症に対するABMI療法の有効性が明らかになりつつあります。また日印再生医療センターでもプロジェクトが進展しています。このように国内のみでなく海外の医療施設の協力も得られ、これからもABMI療法についての臨床研究が世界的に展開していくと期待されます。



[ページの先頭に戻る](#)

■ ABMI療法の適応と実際

対象者は肝硬変症患者で、基本的な適応条件は以下の通りです

総ビリルビン値：3.0mg/dl以下

血小板数：5万/ μ l以上

食道・胃静脈瘤のコントロールが良好である。

心肺機能が良好で、その他の重篤な併存疾患が認められない。

CTやMRIなどの画像診断で肝細胞癌が存在しない（治療後の場合は残存がない）。

実際の臨床研究のプロトコールでは、まず全身麻酔下にて自己骨髄液を400ml採取します。採取した骨髄液を濃縮洗浄し、その骨髄液をGMPグレード設備を完備した再生・細胞療法センターで洗浄し、単核球細胞を精製し患者本人の末梢静脈より投与します。細胞投与後は6ヶ月まで経過観察を続け、血液生化学検査・肝生検組織検査・腹部超音波検査、腹部CT検査を行い、安全性および有効性の評価を行います。

[ページの先頭に戻る](#)

■ セミナーを開催しました。

3月1日（土）、「山口大学大学院医学系研究科応用分子生命科学産学公連携セミナー—再生医療の実用化への展開、産学公の取り組み—」を開催し、学内外から150人を超える参加がありました。

セミナーは、大学院医学系研究科の坂井田 功教授（消化器病態内科学分野）の司会ではじまり、大阪大学医学部附属病院・未来医療センター長の澤 芳樹教授と産業技術総合研究所・主幹研究員の大串 始氏から特別講演がありました。

その後のパネルディスカッションでは、大学院医学系研究科の寺井 崇二講師と厚生労働省医政局研究開発振興課・ヒト幹細胞臨床研究対策専門官の梅垣 昌士氏、株式会社ツーセル代表取締役社長の辻 紘一郎氏と日印再生医療センター日本事務所所長のSamuel JK. Abraham氏を迎えて、今後の産学公連携を踏まえた再生医療分野における、日本の現状や試み、さらに世界の状況について活発に議論され、今後の再生医療を進める上で役立つセミナーになりました。



臨床研究への参加を希望される患者様、ご家族の方々へ

ABMI療法は臨床研究として行われており、適応条件を満たす患者様に対して同意を得た上で行っている研究段階の治療法です。臨床研究への参加を希望される方は、まず現在の主治医の先生に診療情報提供書をご準備いただき、画像や検査所見などと併せての郵送をご依頼下さい。これらの資料を当科で検討させて頂き、適応の有無について主治医の先生にお返事させて頂きます。

適応を満たし治療を希望される患者様につきましては、実際に当科に1週間程度の検査入院をして頂き、適応の有無を最終的に決定しております。何卒ご理解頂きますようお願い申し上げます。

(お問い合わせ・資料送付先)

〒755-8505

山口県宇部市南小串1-1-1

山口大学 第1内科「肝臓再生療法グループ」宛て

[▶ ページの先頭に戻る](#)

■ 参考文献

1: Marumoto Y, Terai S, Urata Y, Matsumoto T, Mizunaga Y, Yamamoto N, Jin H, Fujisawa K, Murata T, Shinoda K, Nishina H, Sakaida I.

Continuous high expression of XBP1 and GRP78 is important for the survival of bone marrow cells in CCl4-treated cirrhotic liver.

Biochem Biophys Res Commun. 2008 Mar 14;367(3):546-52.

2: Sakaida I.

[Possibility and limitations in cell therapy. 5) Anti-fibrosis therapy: a therapy using bone marrow cells]

Nippon Naika Gakkai Zasshi. 2007 Sep 10;96(9):1941-5. Japanese.

3: Ishikawa T, Terai S, Urata Y, Marumoto Y, Aoyama K, Murata T, Mizunaga Y, Yamamoto N, Nishina H, Shinoda K, Sakaida I.

Administration of fibroblast growth factor 2 in combination with bone marrow transplantation synergistically improves carbon-tetrachloride-induced liver fibrosis in mice.

Cell Tissue Res. 2007 Mar;327(3):463-70.

4: Sakaida I, Terai S, Okita K.

Use of bone marrow cells for the development of cellular therapy in liver diseases.

Hepatol Res. 2005 Apr;31(4):195-6.

5: Sakaida I.

[Bone marrow cell as a source of hepatic stem cell]

Nippon Shokakibyō Gakkai Zasshi. 2006 Jun;103(6):607-14. Review. Japanese.

6: Terai S, Ishikawa T, Omori K, Aoyama K, Marumoto Y, Urata Y, Yokoyama Y, Uchida K, Yamasaki T, Fujii Y, Okita K, Sakaida I.

Improved liver function in patients with liver cirrhosis after autologous bone marrow cell infusion therapy. [\(Stem Cells. 2006 Oct;24\(10\):2292-8.\)](#)

7: Yokoyama Y, Terai S, Ishikawa T, Aoyama K, Urata Y, Marumoto Y, Nishina H, Nakamura K, Okita K, Sakaida I.

Proteomic analysis of serum marker proteins in recipient mice with liver cirrhosis after bone marrow cell transplantation. Proteomics. 2006 Apr;6(8):2564-70.

8: Sakaida I.

Clinical application of bone marrow cell transplantation for liver diseases.

J Gastroenterol. 2006 Jan;41(1):93-4.

9: Sakaida I, Terai S, Nishina H, Okita K.

Development of cell therapy using autologous bone marrow cells for liver cirrhosis.

Med Mol Morphol. 2005 Dec;38(4):197-202. Review.

10: Ishikawa T, Terai S, Urata Y, Marumoto Y, Aoyama K, Sakaida I, Murata T, Nishina H, Shinoda K, Uchimura S, Hamamoto Y, Okita K.

Fibroblast growth factor 2 facilitates the differentiation of transplanted bone marrow cells into hepatocytes. Cell Tissue Res. 2006 Feb;323(2):221-31.

11: Terai S, Sakaida I, Nishina H, Okita K.

Lesson from the GFP/CCI4 model--translational research project: the development of cell therapy using autologous bone marrow cells in patients with liver cirrhosis.

J Hepatobiliary Pancreat Surg. 2005;12(3):203-7.

12: Okita K, Terai S, Sakaida I.

[Treatment of hepatic diseases with bone marrow stem cell transplantation]
Nippon Naika Gakkai Zasshi. 2005 Apr 10;94(4):769-74. Review. Japanese.

13: Omori K, Terai S, Ishikawa T, Aoyama K, Sakaida I, Nishina H, Shinoda K, Uchimura S, Hamamoto Y, Okita K.

Molecular signature associated with plasticity of bone marrow cell under persistent liver damage by self-organizing-map-based gene expression.

FEBS Lett. 2004 Dec 3;578(1-2):10-20.

14: Sakaida I, Terai S, Yamamoto N, Aoyama K, Ishikawa T, Nishina H, Okita K.

Transplantation of bone marrow cells reduces CCl4-induced liver fibrosis in mice.

Hepatology. 2004 Dec;40(6):1304-11.

15: Yamamoto N, Terai S, Ohata S, Watanabe T, Omori K, Shinoda K, Miyamoto K, Katada T, Sakaida I, Nishina H, Okita K.

A subpopulation of bone marrow cells depleted by a novel antibody, anti-Liv8, is useful for cell therapy to repair damaged liver.

Biochem Biophys Res Commun. 2004 Jan 23;313(4):1110-8.

16: Terai S, Sakaida I, Yamamoto N, Omori K, Watanabe T, Ohata S, Katada T, Miyamoto K, Shinoda K, Nishina H, Okita K.

An in vivo model for monitoring trans-differentiation of bone marrow cells into functional hepatocytes.

J Biochem. 2003 Oct;134(4):551-8.

17. 寺井 崇二、浦田 洋平、丸本 芳雄、石川 剛、青山 浩司、大森 薫、山本直樹、仁科 博史、奥本 和夫、齊藤 貴史、河田 純男、沖田 極 多施設臨床研究：肝硬変症に対するABMI療法の開発 日本再生医療学会誌、日本再生医療学会誌 2006;5:79-87

18. 寺井 崇二、岩本 拓也、水永 裕子、大森 薫、山本 直樹、坂井田 功 骨髄幹細胞を用いた肝臓再生療法の開発の試み—臨床研究の状況の概説—日本再生医療学会雑誌 2007;.6:381-384

[▶ ページの先頭に戻る](#)