

医療法人社団優恵会特定認定再生医療等委員会 議事録

1. 開催日時・場所

日時：2022年2月18日（金） 19：00～19：30

場所：東京都品川区西五反田 4-31-17 MY ビル 4F 医療法人社団優恵会及び Web

2. 出席者

漆畑委員（臨床医）、井上委員（再生医療）、矢澤委員（分子生物学）、住江委員（細胞培養加工）、井花委員（法律）、相羽委員（生命倫理）、井上委員（生物統計）、山崎委員（一般）

3. 技術専門員

大亀 幸子

4. 再生医療等提供計画を提出した医療機関の名称

GINZA AYUMi CLINIC

5. 再生医療等の名称

自己子宮内膜組織由来間葉系幹細胞を用いた子宮内膜再生治療

6. 提供計画の受領日

2022年1月15日

7. 審議内容

井上肇：自己子宮内膜組織由来間葉系幹細胞を用いた子宮内膜再生治療の概略について、増田先生ご説明をよろしくお願い致します。

増田：当院では性器周りの醜形の改善を目的として子宮内膜への上清液の注入を行っております。今回、子宮内膜由来の幹細胞を使用することにより、これまで以上に、不妊を始めたとした、女性器周りの問題で悩んでいる女性へさらに上位の治療を施したいと考え申請させて頂きました。

注入方法としては、上清液を注入するのと同様に、膣内からクスコで開大して、指診・内診を行いながら子宮の角度を安全な状態にし、針先をエコー下で確認しながら注入していきます。経過観察は患者によって十分な期間が分かれますが、基本的には半年ほどのフォローを念頭に置いて安心安全な治療を提供したいと思っております。

井上肇：不妊症は生殖医学会のガイドラインに基づく不妊症の定義として実施されるところと考えてよろしいですか。

増田 : はい。

井上肇 : 生殖医学会で不妊症に対する標準的な治療があると思いますが、その治療においても難治である症例が選ばれるということですね。

増田 : はい。

井上肇 : 治療の技術は標準的な治療法と併用する形でしょうか。それとも単独で実施される予定ですか。

増田 : 不妊治療は 4 月から保険適用の治療となるのですが、その範囲もまだまだ狭く、現在の治療を長年夫婦二人三脚でやってこられた方が、医療的にこれ以上は無理ですと言われ、諦めざるを得ない状況があります。しかしその後、上清液の治療を行い、月経周期の同じ時期の計測で、着床状態の良い子宮内膜に回復し、無事妊娠でき、その後の経過も良く流産することなく無事に出産できたケースも当院ではこの 2~3 年の内に数件経験しております。流れとしては、まずは保険適用の範疇で治療し、不妊治療自体にステップがあるので、保険治療を行った上で補助的にもう一つ行いたいという希望がある患者様もいます。また、墮胎の回数が多すぎて、不妊治療を行うにしてもベースに不安がある方に対しても主治医と相談しながら可能であれば併用していくという選択も良いと思っております。可能性が色々ある治療法になっていくのではないかなと期待しております。

矢澤 : 子宮内膜には腺上皮や間質があると思いますが、今回の月経血に含まれている幹細胞は、子宮内膜の間質が由来ということでしょうか。

増田 : はい、相性がいいのは間質の組織だと思います。

矢澤 : 実際に採ってくる際に、内膜の間質ということでしたら、フローサイトメーター等を使ってそれだけを単離するのではなく、作業書を見る限りでは、ただ月経血を処理して用いるのでしょうか。

増田 : 今のところは侵襲性が一番少ない方法ということでその方法で考えてはいるのですが、子宮内膜自体からしっかり採取できればそれが本来かなと考えています。小さい傷であれば出血自体も院内で出血傾向を見て、入院することなくお帰り頂くような組織の採取もできると思うのですが、まだ症例が少ない状況なので、まずは侵襲性を優先し、月経血から有効な幹細胞が採れるようであればそれで継続していきたいと思えます。

矢澤 : 月経血の中から何かを標識して、子宮内膜間質由来ということと同定してそれだけを採取するという方法でしたら子宮内膜間質由来幹細胞だと言えます。

また、子宮内膜組織由来間葉系幹細胞の定義というのが、増田先生の患者さんに見せる説明文は、神経や血管など多様な分化能という説明になっていますが、今回増田先生が提出された文献の中の、国立成育医療センター研究所の梅澤先生の文献には、多彩な分化能というよりはむしろ骨格筋や心筋細胞への分化のポテンシャルがある、という形でご説明されています。内膜由来の幹細胞と脂肪幹細胞は異なる幹細胞だと思いますので、内膜組織由来幹細胞がすべて本当に神経や血

管に分化するというご説明が正しいのか、患者としてそれを読んだときに、何にでも分化する細胞だと読むと、すごい細胞だと印象を受けます。このような説明でいいのか心配です。そのような説明で示すのであれば、根拠となる文献を示すべきです。また、骨格筋や心筋細胞に分化するということでしたら、骨格筋や心筋のポテンシャルとして肉腫のリスクが心配されることがあると思います。そういったことの危険性やリスクの説明に関して若干不安があります。

また、技術専門員の婦人科の先生の方からもご意見があったと思うのですが、月経血を採取する際の汚染のリスクについてや、幹細胞を子宮に戻した際に逆流して子宮内膜症になってしまうリスク、書かれていた内容の子宮内膜増殖症のリスクが気になります。培養上清を使って子宮内膜の環境を良くする治療は納得がいくのですが、細胞を使う治療のリスクは科学的根拠がまだ乏しいように感じます。昨年度頃からそのような治療をされている医療機関がありますが、どこの医院を見てもそういった説明は少なく、説明文を読んでも疑問を感じるがあるので先生のご意見を伺いたいです。

増田 : はい。子宮内膜症自体の原因として、おっしゃるように月経血の逆流が高い確率であるということでは言われています。

矢澤 : 月経は剥がれてきた内膜ですので、それなりにストレスはかかっている細胞自体がフレッシュではないので、それを子宮内に戻すというもののリスクは患者さんへの説明は必要ですが、科学的根拠を示す治験が非常に乏しいと思います。他の脂肪幹細胞の治療とはまた違ってきますので、共通の幹細胞が本当に存在しているのかなどの情報をきちんとされた方が後々いいのではないかなと思います。子宮内膜の厚みが増えることが妊娠の成功確立があがるということでもなく、様々な増殖因子の関与があると思われるので、まずはリスクの低いところから始められて、そこで増殖因子の量をきちんと測るなど、そういうことを重ねていかれてから始めた方がいいのではないかと思います。

井上肇 : この月経血から採ってくる幹細胞の培養は梅澤先生の技術を使って培養されていると思うのですが、コンタミネーションやその他諸々の対応はどの様にされているのか、藤田先生ご説明いただいてもよろしいでしょうか。

藤田 : 採取の方法によって初期の感染のリスクはとても上がると思うので、プロトコル上は、患者さんご自身で手を清潔にして月経カップを挿入し、必ずクリニックに来院して頂いてから医師が清潔な環境で（月経カップを）抜去し、組織を回収する、という流れです。この方法でしたら初期の感染のリスクはほとんど無いと言えますが、ゼロでは無いので、それに応じた抗生剤を用意して対応する等の準備はできています。

井上肇 : 幹細胞のマーカーは何かあるのでしょうか。

藤田 : 月経血由来の間葉系幹細胞の特異的な（表面）マーカーは知られておらず、よく行われているのは脂肪幹細胞や歯髄（幹細胞）と同様の発現マーカーをチェック

する方法です。また血球系のマーカーが発現していないことも条件となります。一般的には、そのような細胞を MBSC と定義していると思います。

(組織採取の段階で) フローサイトでセレクションするということは、(細胞) 数の問題等があり困難なので、製品化直前の段階でフローサイトを用いて発現をチェックするという方法を用いております。

矢澤 : 細胞の処理に関しては分かるのですが、同意説明文の月経血中に含まれる幹細胞の定義と分化能とリスクが気になります。

井上肇 : それでは増田先生、同意説明文について加筆修正をしていただいて、矢澤先生にご確認を頂く形でよろしいでしょうか。

増田 : はい。

井上肇 : 子宮内膜の細胞は、欧米では急性肺障害や急性呼吸窮迫症候群そして間質性肺炎に対して、同種移植として約 1000 万個ずつ静脈で点滴をして呼吸不全の改善をするという治療がされていて、まだ期間は短いのですが、かなりの救命率であることは知られています。しかし、異所性の子宮内膜症の発現のリスクなどについては確実には否定は出来ていません。同種・自家の移植が行われている欧米からの報告によりますとまだ症例数は少ないですが、一定の効果は認められるということで認知しております。

投与する細胞数ですが、どれくらいの面積に対してどれくらいの細胞数を投与するのでしょうか。

増田 : 傷害の程度によりますが、墮胎を 8~9 回繰り返してしまっている方に対しては、15cc 上限で 4 億個ほど注入しても良いと考えております。リスクも考え、傷の部分と傷の周りに局所的に注入します。広く打ち過ぎても出血が見られてしまったり、定着の確率も変わってきてしまうと考えます。

井上肇 : 投与する時期は、どのあたりのタイミングで何回投与するのでしょうか。

増田 : 投与する時期としては、患者様が薬を飲んでいる場合がありますので、子宮内膜に影響する薬の内服を一時的に休薬してもらい、内膜が剥がれ終わった後となります。つまり、生理不順でなければ、月経が開始されてから 1~2 日目に打ちたいと考えております。

井上肇 : わかりました。投与の回数は 1 回のみでしょうか。山王病院ではその時と排卵日前後に投与するというで行われていたと伺いました。

増田 : 細胞の場合は、培養施設との連携もあるので、運搬やどのタイミングでどれだけ細胞ができたかの条件がありますが、可能でしたら、そのようなタイミングで 2 回目を打ちたいとは考えております。

井上肇 : 投与後のフォローアップはどのくらいの期間を考えて治療の有効性の判断や、安全性や有害事象の判断をするのでしょうか。

増田 : 当院ではオペ自体は 1 年間フォローしております。今回の子宮内膜に関しては、少なくとも半年、リピーターの患者様でも 1 年は通院して頂いておりますので、私

としては1年程を考えております。

井上肇：定期報告が1年ごとですが、それに合うように1年通ってもらうということですか。

増田：そうです。

井上肇：最近、臨床研究法が変わりまして、それが自費診療の再生医療にも適用されてきていて、来院しないということで結果を考察できない、という定期報告が極めて好ましくないと、厚生労働省から指摘を受けるようになりました。ですので、定期報告に際しましては、未来院の患者様の様子をメールや電話等、なんらかの方法で事務スタッフも含めてコンタクトが取れるような環境にして頂きたいと考えます。

増田：当クリニックでは正にその状況ですので問題ないかと思えます。

井上肇：この細胞はおそらくは1回では治らないことが殆どだと思うので、凍結保存して、また再培養して使うということを提供計画の中には入れていますか。また（入れている場合は）どれくらいの間隔での治療を考えていらっしゃいますか。

増田：半年区切りと考えております。半年に一回、その時に患者さんとしっかりお話をします。不妊治療はご家族の影響も大きいのでそれを加味しながら、早ければ半年に一回、遅くても年に一回は治療した方がいいと考えています。

井上肇：技術専門員の大亀先生からのコメントによりますと、この方法によって子宮内膜の環境を改善して、移植後の妊娠率が高まるのが期待されるだろうという技術の特徴をご指摘されています。この治療の結果、子宮内膜の肥厚に伴って月経血量の増加や、内膜増殖を誘発することが危惧されるので、しっかり観察をしてほしい、という内容が挙げられています。総評としましては、採取が容易な患者さんから、いわゆる廃棄されるものから細胞を使う技術で侵襲性が無いので、子宮内膜の肥厚を誘導する不妊治療ということに関しては今後期待されるということです。

増田：不妊治療でつらい思いをされている患者さんは再生医療にすぎる思いがとても強く、まだまだ症例数が少ない分野ですが一緒に寄り添っていきたいです。

井上肇：他にご意見、ご指摘ございますか。無いようですので改めて委員と相談して増田先生へご連絡差し上げます。

委員会として、以下の追記及び治療方針を指示した。

- ・同意書、同意説明文に追加の説明を記載すること。

修正した書類を委員の矢澤委員、相羽委員、井花委員が確認し、適切と決した。

8. 結論

承認 8名

否認 0名

当委員会は、再生医療等提供計画が、再生医療等の安全性の確保等に関する法律及び施行規則に準拠した再生医療を提供するものと判断する。以上に鑑み、今回審査した計画について「承認」と判定する。

議事録作成：廣瀬