

## 【症例報告】

### 末期肝硬変患者に対する BM-MSC 由来エクソソーム高用量点滴による劇的改善例

#### 1. はじめに

肝硬変末期における治療選択肢は限られており、特に肝性黄疸や腹水、倦怠感などの症状に対しては、根治的治療が困難であることが多い。近年、間葉系幹細胞（MSC）由来エクソソームの再生医療的応用が注目されており、肝炎や線維化の抑制における可能性が報告されつつある。本報告では、余命3ヶ月と診断された末期肝硬変患者に対し、BM-MSC 由来エクソソームを5バイアル（10兆個）投与したところ、点滴4時間以内に複数の症状が著明に改善した、極めて稀な症例を提示する。

#### 2. 症例

- 患者：60歳代女性（1964年生まれ）
- 診断名：免疫性肝硬変（自己免疫性肝炎由来）
- 重症度：Child-Pugh C / MELD スコア 30 前後
- 主要症状：高度の黄疸、顔面のくすみ、腹水による腹部膨満、強い倦怠感、尿便意消失、食欲廃絶、意識鈍麻傾向

#### 3. 治療経過

- 使用製剤：BM-MSC 由来エクソソーム（抽出上清液）
- 投与量：“5バイアル（10兆個相当）”を1時間で静脈点滴
- 補助治療：軽度の栄養支持療法（水分・ビタミン）
- 

#### 4. 観察された反応（投与後4時間以内）

項目	投与前	投与後の変化
強膜の色調	明らかな黄染	黄染が完全に消失、白目が透明に
顔面色	くすみ・灰色調	赤みと血色が戻り、生気を伴う
目の焦点	虚ろ・無反応	明瞭に焦点が合い、意識明瞭化
腹水・腹部	張り感と膨満	腹部の軽快感、楽になったと訴えあり
排泄	尿便意なし	尿意・便意回復、腸蠕動の感覚あり
食欲	摂食不能	自発的に空腹を訴え、食事摂取可能に
表情	無表情・発語少	会話量・表情ともに明らかに増加



## 5. 考察

BM-MSc 由来エクソソームは、肝細胞への直接的な再生誘導作用、免疫調整 (Treg 誘導・TNF $\alpha$  抑制)、抗線維化 (TGF- $\beta$  経路抑制) など多面的な作用を有することが報告されている。本症例では、高用量かつ末期状態への単回投与で、**複数の臓器系 (肝臓・神経・自律神経・消化器・皮膚血流) に同時的改善が生じた点**が極めて特異であり、BM-MSc エクソソームの臨床的有効性を示唆する重要な例と考えられる。

特に注目すべきは、「黄疸の即時消失」と「全身の回復感が同調的に生じた点」であり、これは単なる症状の改善ではなく、「病的カスケードの逆転 (cascade reversal)」と呼び得る病態変化である。

---

## 6. 結語

本症例は、末期肝硬変に対する BM-MSc エクソソーム治療の可能性を示すものであり、今後の症例蓄積と臨床試験の必要性を強く示唆する。再投与による維持効果や、生存期間・QOL の向上との関連性についても、継続的に検証されるべきである。

## 補足資料

### 【BM-MSC 由来エクソソームに含まれる miRNA・mRNA の治療的意義と多階層的作用機構】

～肝硬変に対する症例報告を支える分子生物学的基盤～

---

#### 1. はじめに

間葉系幹細胞 (MSC) 由来エクソソームは、従来の細胞治療に代わる細胞非依存型の再生医療資源として注目されており、その中に含まれる miRNA や mRNA が、標的細胞の遺伝子発現や細胞環境に多段階で影響を与えることが確認されている。

本資料では、2023 年に国際幹細胞普及機構と落谷孝広教授の監修のもとに作成された「BM-MSC 由来 exosome 解析レポート」の内容をもとに、当該エクソソームに含まれる miRNA・mRNA の臨床的意義と、肝硬変への作用機構を考察する。

---

#### 2. エクソソームの構成と運搬機能

BM-MSC 由来のエクソソームは、直径 30～150 nm の細胞外小胞であり、細胞間のメッセージを運ぶ“情報担体”として機能する。内部には mRNA や miRNA、タンパク質、脂質、転写因子などを含み、受容細胞との膜融合後にそれらを細胞質内に放出し、転写後制御や翻訳抑制、シグナル伝達の活性化などを誘導する。

---

#### 3. 含有 miRNA の治療的機能 (文献および解析レポートに基づく)

解析レポートにより高発現が確認された miRNA のうち、特に以下のものが肝疾患に対して治療的意義を持つと考えられる：

- **hsa-miR-16-5p**：細胞周期抑制・BCL2 抑制を通じて抗線維化を促進
- **hsa-miR-126-3p / 126-5p**：血管内皮細胞の修復と微小循環の改善に関与
- **hsa-miR-223-3p**：好中球の過剰活性抑制による慢性炎症の制御
- **hsa-miR-21-5p**：TGF- $\beta$  経路調節を通じて肝星細胞の活性化を抑制
- **let-7 ファミリー (a/f/b/i など)**：細胞老化遅延、がん抑制、再生促進
- **miR-199a-3p / 5p**：HIF-1 $\alpha$  を制御し、虚血・低酸素応答を改善

これらの miRNA は、標的細胞内に取り込まれた後、特定の mRNA 配列に結合し、転写後における mRNA の安定性を低下させる、あるいは翻訳過程を阻害することで作用します。これにより、炎症促進因子や線維化関連タンパクなどの病的タンパク質の発現が抑制され、細胞機能の異常活性が制御されると考えられます。

---

#### 4. エクソソームに含まれる mRNA の意義

さらに、受容細胞内で翻訳されうる mRNA も確認されており、以下の遺伝子群が再生・修復に寄与するとされる：

- HGF (肝細胞増殖因子)：肝細胞の分裂と再生を促進
- IGF-1 (インスリン様成長因子)：肝再生と筋肉量維持に関与
- Wnt3a：細胞極性や組織再構築を支える経路に関与

これらの mRNA は、損傷した肝細胞や血管内皮細胞に直接作用し、代謝と構造の修復を誘導する可能性がある。

---

#### 5. 肝硬変における多階層的な作用機構

BM-MSC 由来エクソソームが肝硬変に対して示す効果は、以下の 5 つの分子・細胞レベルでの階層的作用が組み合わさったものである：

1. 免疫調整：Treg 誘導・IL-10 分泌促進・TNF- $\alpha$  抑制により、炎症環境を制御
  2. 抗線維化：肝星細胞の活性化抑制、TGF- $\beta$ /Smad 経路遮断
  3. 肝再生促進：mRNA 由来 HGF/IGF-1 による肝細胞の分裂誘導
  4. 血流改善：miR-126 などを介した血管内皮修復による門脈圧低下
  5. 神経保護・代謝調整：脳症・食欲低下・腸蠕動不全の緩和（自律神経系への間接作用）
- 

#### 6. 症例との関連性

本症例において、投与 4 時間以内に生じた劇的な臨床改善（黄疸の消失、顔色・意識の改善、尿便意・食欲の回復など）は、単一臓器への直接作用では説明困難である。

むしろ、上記のようなエクソソーム由来 miRNA/mRNA による多階層的・多臓器的な作用が短時間で連鎖的に発現した結果と捉えるべきである。

---

#### 7. 結語

BM-MSC 由来エクソソームは、miRNA と mRNA を介して、炎症抑制・線維化制御・再生促進という複合的な修復経路を持ち、末期肝硬変においても症状を劇的に改善するポテンシャルを示した。今後、症例蓄積と遺伝子発現変動の時系列解析を通じ、分子機構と臨床効果の相関構造の解明が期待される。

---

#### 参考文献

- 国際幹細胞普及機構・落谷孝広（監修）：  
「エクソソーム含有 miRNA による疾病治療効果の探索 ～BM-MSC 由来 exosome 解析レポート～」  
国際幹細胞普及機構、2023 年、未公開資料。