

# 卵巣機能低下に対する月経血幹細胞を用いた静脈投与の報告

伊沢 博美<sup>1</sup>・岡田 竜美<sup>1</sup>・森田 祐二<sup>1</sup>

1 **現在、MBT**

Abstract

神宮外苑WomanLifeClinicでは、2020年より第二種再生医療として『卵巣機能低下に対する自家月経血由来幹細胞の静脈投与』(再生医療計画番号:PB3200082)を提供しており、インフォームド・コンセントを得た後に、院内に併設された細胞培養加工施設にて、患者から採取した月経血幹細胞の細胞培養を行っている。

これまでに間葉系幹細胞を用いた治療は、更年期障害(更年期症候群)、月経不順、不妊症、卵巣機能不全等の卵巣機能低下患者にとって有望な治療法であることが国内外で期待されており、現在までのところ、様々な幹細胞において卵巣機能を改善することが既に報告されている。

月経血幹細胞は、骨髄及び脂肪由来幹細胞等と比較して体外に排出されるものであり、月経カップ(一般医療機器)を用いた非侵襲的採取が可能である。また、月経血幹細胞の静脈投与および局所投与の安全性についても、奇形腫・異形成・免疫反応を引き起こすといった報告も見られず、未閉経女性における優れた幹細胞源の1つと考えられている。一方で、女性更年期症候群に関しては多彩な症状を引き起こし、心身の健康感におけるQOLを低下させていることが知られており、簡略更年期指数(SMI)を用いた評価が多く行われている。

今回我々は、2021年4月から2022年7月に当院で自家月経血幹細胞の静脈投与を行った女性更年期症候群に関してSMIを中心とした症例報告を行う。

## Introduction

更年期は女性の加齢に伴う生殖期から非生殖期への移行期であり、わが国では閉経の前後5年の合計10年間とされている。更年期に現れる多彩な症状の中で器質的変化に起因しない症状を更年期症状と呼び、これらの症状の中で日常生活に支障を来す病態を更年期障害と定義されている。更年期症状は、顔のほてり・のぼせ(ホットフラッシュ)・発汗・足腰の冷え・動悸等の血管運動神経系症状、不眠・イライラ・不安感・抑うつ・頭痛・めまい等の精神・神経系症状、易疲労感・肩こり・腰痛・関節痛等の運動・神経系症状から構成されている。通常、女性が更年期に入るのはキャリアの最盛期であることが多く、これらの症状が仕事に悪影響を及ぼすことも多い。治療法としては、ホルモン補充療法が奏功することが知られるが副作用への懸念から非ホルモン治療を選択されることも多い。非ホルモン治療としては、対症療法や運動、リラクゼーションといった非薬物治療、漢方治療等が挙げられるが、最適な非ホルモン治療については現在でも世界的にも研究が進められている。間葉系幹細胞の静脈投与はこれらの更年期症候群に対する治療として有望な選択肢の1つであり、国内では複数の診療機関で第2種再生医療として治療が提供されている。月経血幹細胞は、細胞源としての可能性、高い増殖率、非侵襲的採取といった観点から世界的にも注目されている細胞である。

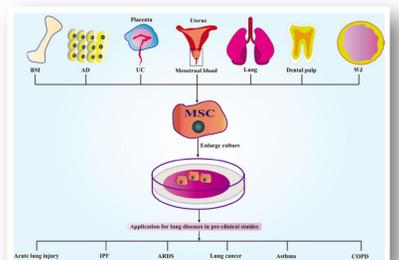
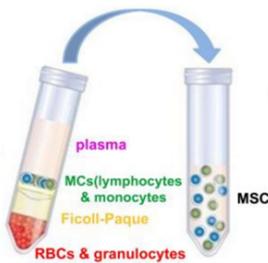
この報告は、我々の知る限りでは更年期症候群に対する月経血幹細胞の治療効果に関する初めての報告である。

## Materials and methods

2021年4月～2022年7月にかけて、更年期症候群の診断を受けた女性(40-46歳)4名に対してインフォームド・コンセントを得たのちに院内に併設された細胞培養加工施設にて細胞培養を行った後、月経血幹細胞(1.5-2x10<sup>6</sup>cell/kg, 総細胞数<1x10<sup>8</sup>cell)が経静脈投与された。投与前および投与後1,3,6か月後の評価には、簡略更年期指数(Simplified Menopausal Index: SMI)が用いられた。

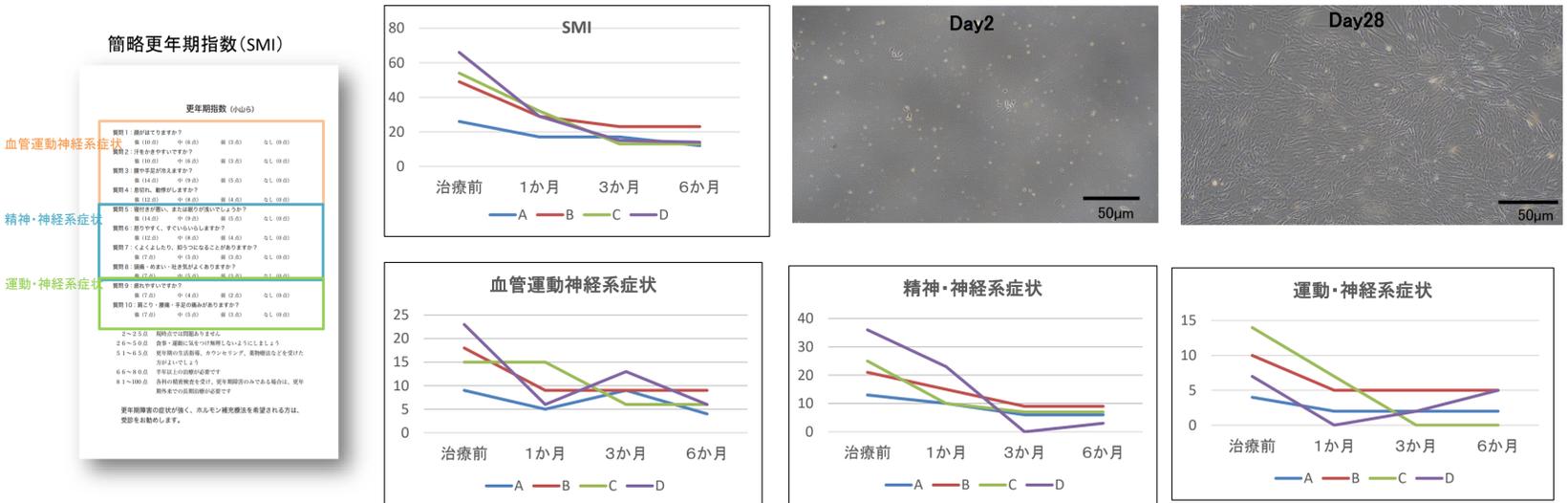


- シリコン製のカップ
- 月経血採取は経血量の多い2日目に行う



## Result

月経血幹細胞治療を受けた4名いずれも、治療後6か月までのSMIは治療前から比較して低下し、エストロゲンと最も関係していることが示されている「血管運動神経系症状」に関連した指数(SMI:質問1-4)、日本人に多い「精神・神経系症状」(SMI:質問5-8)、「運動・神経系症状」(SMI:質問9-10)のすべてが低下する傾向が見られた。また、数値は低いほど更年期症状が軽いことを表す。



## Discussion

我々の報告では、月経血幹細胞治療を受けた4名いずれも、SMIが低下する傾向が見られた。更年期症候群の症状のうち、ホットフラッシュや寝汗、動悸、不整脈などは、自律神経の乱れによって引き起こされるとされている。具体的には、更年期におけるエストロゲンの低下によって、交感神経が優位になり、副交感神経の活動が低下することが報告されている。このため、自律神経のバランスが崩れ、これらの症状が発生すると考えられている。間葉系幹細胞による更年期症候群への作用機序については、まだ十分に解明されていない部分が多いが、いくつかのメカニズムが考えられる。1つ目は、自律神経系の調節作用である。幹細胞は、神経栄養因子を分泌し、自律神経系の興奮や抑制を調節することで、心血管、消化管、呼吸器、排泄器などの内臓器官機能を制御している。2つ目は、抗炎症作用である。更年期症候群の症状は、自律神経系の炎症による影響があると考えられている。幹細胞により、抗炎症性サイトカインの働きを介して、更年期症候群の症状を軽減している可能性がある。3つ目は、女性ホルモンのバランスの調整である。骨髄幹細胞や脂肪幹細胞などの他の幹細胞を使用した研究でも、幹細胞がエストロゲンの分泌を促進することが示されている。また、月経血幹細胞を使用した研究では、幹細胞が卵巣機能の改善に寄与することが示されている。これらの研究から、幹細胞治療による更年期症候群の改善は、女性ホルモンのバランスを調整することによると考えられる。4つ目は、細胞の再生と修復である。幹細胞は、再生医療や組織工学などの分野で、細胞の再生や修復に利用されている。更年期になると、卵巣・脳・骨などの組織が退化し、その機能が低下することが報告されている。幹細胞治療により、これらの組織を再生し、機能を回復させることが知られている。ただし、これらの可能性は、現在のところ確定的なものではない。一方、間葉系幹細胞治療は、細胞の自己複製能、多分化能、低免疫原性、抗炎症作用、損傷組織へのホーミング作用といった複合的な観点から、世界的に研究が進んでいる。間葉系幹細胞は、骨髄、脂肪、臍帯、胎盤、月経血、筋肉、歯髄、ウォートンゼリー、肝臓、羊膜、羊水等、さまざまなものから得られる。幹細胞を用いた治療は一般的に用量依存的であり、ヒト臨床研究では通常、数百万個程度の細胞数が必要とされる。そのため増殖率が優れていることは臨床応用において重要な役割を担っている。細胞倍加時間については、月経血幹細胞(20時間)<骨髄幹細胞(40~45時間)として報告されており、良好な増殖能を持つことが示されている。さらに、最も重要なこととして、月経血幹細胞は、非侵襲的で採取に痛みを伴わずに、他の幹細胞の代替手段を提供できることである。上記のような理由により、我々は月経血幹細胞は更年期症候群の有望な治療法であると考えられる。最後に、今回の我々の報告では、症例数が少ないことによる偶然誤差がある可能性は否めない。引き続き、症例を集めて精度を高めていきたい。

## References

- 1) 日本産科婦人科学会:産科婦人科用語集・用語解説集 改訂第3版,2013; 181(III).
- 2) 更年期婦人における漢方治療:簡略化した更年期指数による評価.産婦人科漢方研究のあゆみ) 1992;9:30-34.
- 3) bio-protocol
- 4) Engineering (Beijing). 2020 ;6(10):1153-1161.
- 5) Clin Transl Med. 2021 ;11(2):e297.
- 6) Cell Mol Life Sci. 2022 ;79(3):142.



演題名:卵巣機能低下に対する月経血幹細胞を用いた静脈投与の報告  
施設名:神宮外苑WomanLifeClinic  
氏名:伊沢博美  
筆頭演者は、過去1年間(1月~12月)において、本演題の発表に関して開示すべきCOIはありません。