

反復分割静脈投与による月経血幹細胞の治療効果の検討

伊沢 博美^{1,2}, 小川 誠司^{1,3}, 永田 明久¹, 吉居 絵理¹, 久永 一郎^{1,4,5}, 佐藤 英明^{1,6}, Xiang Charlie⁷

1 **現在、MBT** **2** 東京医科大学医学総合研究所免疫制御研究部門, **3** 藤田医科大学東京先端医療研究センター, **4** 立命館大学アトリーサーチセンター, **5** 大日本印刷株式会社ヒューマンエンジニアリングラボ, **6** 株式会社ステムセル研究所細胞技術本部, **7** Zhejiang University School of Medicine
Abstract

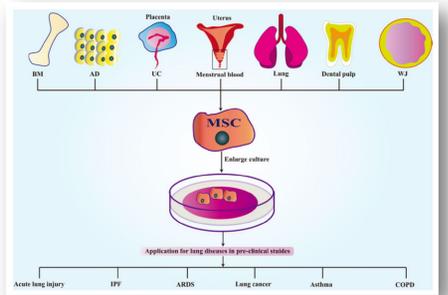
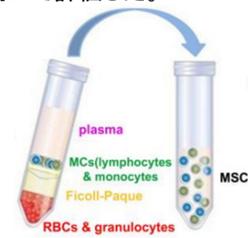
神宮外苑WomanLifeClinicでは、2020年より第二種再生医療として『卵巣機能低下に対する自家月経血由来幹細胞の静脈投与』を提供している。月経血幹細胞は、非侵襲的に採取できる優れた間葉系幹細胞源であり、局所投与および静脈投与における安全性が示されている。特に、これらの細胞は組織修復や炎症緩和に寄与し、体内の自然な治癒プロセスを促進するため、さまざまな疾患の治療に期待されている。本治療は、卵巣機能不全、更年期障害、不妊症などの治療に有望であり、国内外で期待が高まっている。昨年の第23回日本再生医療学会総会では、 1×10^8 cellおよび 3×10^7 cellの複数回静脈投与後の経過を報告し、良好な結果を示した。今回は、女性更年期患者に対する 3×10^7 cell静脈投与後の経過について追加報告を行う。これまで、月経血幹細胞の静脈投与における至適の細胞数および投与回数に関する報告は少なく、十分なエビデンスが蓄積されていない現状である。静脈投与では、塞栓症のリスクを考慮する必要があり、細胞の大量投与は安全性の懸念を伴う。そのため、投与細胞数を抑え、反復投与を行う方法が有用であると考えられる。これにより、治療の有効性を保ちながらも安全性を確保し、長期的な治療効果が期待できる。今後、適切な細胞数と投与頻度を見極めるためのデータ集積が重要であり、さらに症例データを蓄積し、効果的な治療プロトコルの確立に貢献したい。

Introduction

神宮外苑WomanLifeClinicでは、再生医療等安全性確保法に基づき、卵巣機能低下や不妊症に対する自家月経血由来幹細胞治療(静脈投与・卵巣注入・子宮腔内投与)を届け出、特定認定再生医療等委員会の審査を経て治療を実施している。更年期障害は、ホットフラッシュ、動悸、睡眠障害、気分変動、記憶力低下、関節痛など多様な症状を伴い、加齢によるホルモン変動が主な要因とされる。従来のホルモン補充療法は有効な治療手段であるが、乳がん・子宮がんリスクへの懸念から適応が限られる場合も多い。加えて、近年開発された神経キニン受容体拮抗薬(エリンザネタム、フェゾリネタム)も、根本的な卵巣機能低下を改善するわけではない。月経血由来幹細胞は、非侵襲的に採取可能で、優れた増殖能・抗炎症作用・免疫調整機能を持つ間葉系幹細胞である。これらの幹細胞が分泌する成長因子やサイトカインは、組織修復や血管新生を促進し、卵巣機能の回復やホルモンバランスの改善に寄与する可能性がある。さらに、間葉系幹細胞は投与後に標的組織へ遊走し、局所的に作用しながら代謝・排泄されることが知られており、安全性の高い治療選択肢として期待される。本報告では、月経血幹細胞の静脈内投与による症例を紹介し、更年期障害に対する臨床応用の可能性と課題を考察する。従来の治療で十分な効果を得られなかった患者に対し、月経血由来幹細胞を用いた新たな再生医療が有望な選択肢となる可能性を示し、女性の健康とQOL向上に向けた今後の展望を議論する。

Materials and methods

対象および治療プロトコル: 2020年8月~2024年10月に、30~60代の卵巣機能低下の女性患者15例(計30件)を対象に、自家月経血由来幹細胞を用いた治療を実施。
細胞採取・培養: 月経カップ(シリコン製)を用いて経血量の多い2日目に月経血を採取。密度勾配遠心法で単核球層を分離し約4~6週間かけて細胞培養を行った。
細胞投与: 3×10^7 cells: $5.0 \sim 7.5 \times 10^5$ cells/kg, 1×10^8 cells: $1.67 \sim 2.5 \times 10^6$ cells/kg, 1×10^8 cells: 4例6件, 3×10^7 cells: 11例24件。
投与回数: 1~5回、投与間隔は 1×10^8 cellsが7か月~2年、 3×10^7 cellsでは1~4か月であった。
静脈内投与: 30~60分かけて静脈内投与。継続投与時は1か月以上の間隔を確保している。
評価方法: 投与前および1, 3, 6, 12か月後にSMI(Simplified Menopausal Index)を用いて評価した。



Result

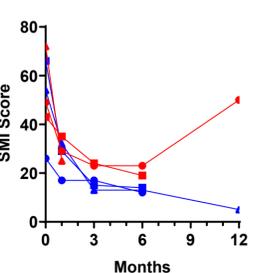
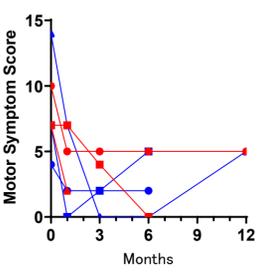
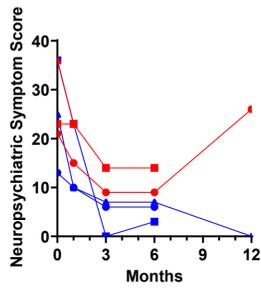
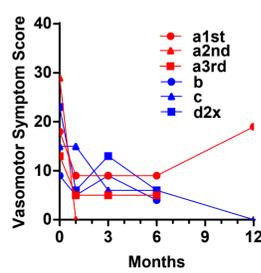
自家月経血由来幹細胞の静脈投与により、SMI指数の低下が認められた。SMIスコアは初回投与後1か月で低下し、特に 1×10^8 cells群では効果が持続する傾向を示した。 3×10^7 cells群では一部の症例でスコアの一時的な上昇が見られたが、適切な投与間隔が維持されなかったことが影響した可能性がある。全体として、治療前より低いスコアを維持し、症状の緩和が確認された。

Administration of 1×10^8 MenSCs

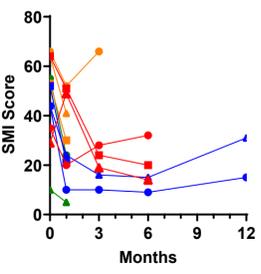
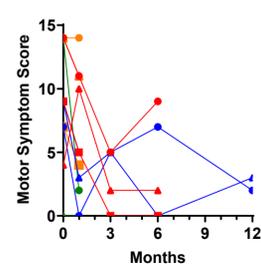
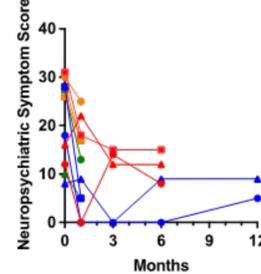
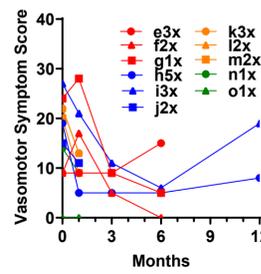
SMI (Simplified Menopausal Index)

更年期指数 (小山S)	
血管運動神経系症状	質問1: 顔がほてりますか? (10点) 質問2: 汗をかきやすくなりますか? (10点) 質問3: 胸や手足が冷えますか? (10点) 質問4: 息切れ、動悸がしますか? (10点)
精神・神経系症状	質問5: 寝付が悪い、または寝りが浅いですか? (10点) 質問6: 気分が落ち込み、すっきりしませんか? (10点) 質問7: よくよしたり、即ちになることがありますか? (10点)
運動・神経系症状	質問8: 疲れやすいですか? (10点) 質問9: 歩くスピードが落ちますか? (10点) 質問10: 腰や膝、手足の痛みがありますか? (10点)

2~5点: 軽度で日常生活に支障ありません
6~10点: 軽度~中等度の支障があります
11~15点: 中等度の支障があり、日常生活に支障があります
16~20点: 重度の支障があり、日常生活に支障があります



Administration of 3×10^7 MenSCs



Discussion

本報告では、自家月経血由来幹細胞の静脈投与が更年期症状の改善に寄与する可能性を示した。特に、 1×10^8 cellsの投与では効果の持続が認められ、 3×10^7 cells群では適切な投与間隔の確保が治療効果に影響を及ぼす可能性が示唆された。この結果は、月経血由来幹細胞の再生医療への応用において、投与量や頻度が重要な要素となることを示している。間葉系幹細胞は、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などの特性を持ち、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・羊水など、多様な細胞源から得られる。中でも月経血由来幹細胞は、非侵襲的に採取可能であり、痛みを伴わずに得られる点が大きな利点である。更年期症候群の主要な症状であるホットフラッシュ、寝汗、動悸、不整脈は、自律神経の乱れが関与するとされる。特に、更年期におけるホルモン変動によって交感神経が過剰に働き、副交感神経の機能が低下することが報告されている。間葉系幹細胞による更年期症状への作用機序は未解明な部分も多いが、自律神経調整、抗炎症作用、細胞の修復・再生などが関与する可能性が示唆される。また、間葉系幹細胞の反復静脈投与は、様々な疾患において有望とされており、喘息モデルでの炎症抑制、肺障害やGVHDモデルでの組織損傷軽減、心筋梗塞後の心機能改善、脊髄損傷モデルでの運動機能改善などの効果が報告されている。これらの知見を踏まえると、月経血由来幹細胞の経静脈投与による治療も、更年期症状の多面的な改善に寄与する可能性がある。今回の報告では、 1×10^8 cellsと 3×10^7 cellsの自家月経血由来幹細胞の静脈投与により、SMI指数の低下が認められた。 3×10^7 cells群では一部の症例でスコアの一時的な上昇が見られ、これは適切な投与間隔が維持されなかったことが影響した可能性がある。しかしながら全体として治療前より低いスコアを維持し、症状の緩和が確認された。間葉系幹細胞の経静脈投与においては、肺塞栓症のリスクが懸念されることから、1回あたりの投与細胞数を減らし、反復投与を行う治療戦略は安全性の観点からも有望であると考えられる。本報告では、 3×10^7 cellsの投与間隔が1~4か月とばらつきがあり、投与プロトコルの最適化が今後の課題である。今後は、より多くのデータを収集し、月経血由来幹細胞の適切な投与スケジュールを確立することで、更年期症候群に対する効果の最大化と安全性の向上を目指したい。

References

- 1) Cell Mol Life Sci. 2022 ;79(3):142.
- 2) 第22回,第23回日本再生医療学会総会
- 3) 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(i13).
- 4) 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.
- 5) Life Sci. 2018 ;212:30-36.
- 6) Stem Cells Transl Med. 2020 ;9(2):250-260.
- 7) Stem Cell Res Ther. 2018 ;9(1):296
- 8) Sci Rep. 2019;9(1):5589.
- 9) Basic Res Cardiol. 2017;112(2):18.
- 10) Am J Physiol Renal Physiol. 2019 ;317(4):F1047-F1057.
- 11) Cytotherapy. 2014;16(3):298-308.
- 12) Brain Res. 2023;1817:148484.
- 13) Stem Cells Transl Med. 2020 ;9(1):17-27.



演題名: 反復分割静脈投与による月経血幹細胞の治療効果の検討
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。