

# 月経血幹細胞静注投与:細胞数による治療効果の差

伊沢 博美<sup>1</sup>, 小川 誠司<sup>1,2</sup>, 永田 明久<sup>1</sup>, 吉居 絵理<sup>1</sup>, 岡田 竜美<sup>1</sup>, 久永 一郎<sup>1</sup>, 松山 夕稀<sup>1</sup>

現在、MBT

2藤田医科大学東京 先端医療研究センター

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。間葉系幹細胞を用いた治療は、更年期障害、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報告されている。月経血幹細胞は、体外に排出されることから、月経カップ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、優れた幹細胞源の1つと考えられている。第22回日本再生医療学会総会では、女性更年期症候群に対する月経血幹細胞 $1 \times 10^8$  cell静脈投与後の良好な経過に関する症例報告を行った。今回の報告では、女性更年期患者に対する $3 \times 10^7$  cell静脈投与における経過を報告する。様々な起源の間葉系幹細胞の細胞数に関する報告は増えているが、月経血幹細胞の静脈投与に関する至適細胞数に関する報告は我々の知る限りない。本報告を通じて、静脈投与における月経血幹細胞の投与細胞数による治療効果の評価と向上に寄与することを期待する。

## Introduction

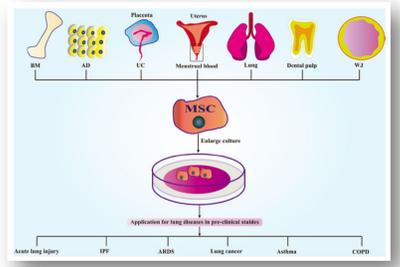
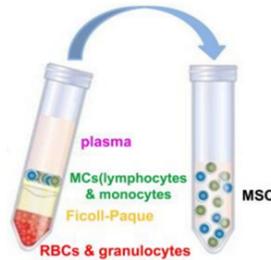
更年期は女性の加齢に伴う生殖期から非生殖期への移行期であり、わが国では閉経の前後5年の合計10年間とされている。更年期に現れる多彩な症状の中で器質的変化に起因しない症状を更年期症状と呼び、これらの症状の中で日常生活に支障を来す病態を更年期障害と定義されている。更年期症状は、顔のほてり・のぼせ(ホットフラッシュ)・発汗・足腰の冷え・動悸等の血管運動神経系症状、不眠・イライラ・不安感・抑うつ・頭痛・めまい等の精神・神経系症状、易疲労感・肩こり・腰痛・関節痛等の運動・神経系症状から構成されている。通常、女性が更年期に入るのはキャリアの最盛期であることが多く、これらの症状が仕事に悪影響を及ぼすことも多い。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、第22回日本再生医療学会総会での報告に引き続き、更年期症候群に対する月経血幹細胞の治療効果における細胞数および反復投与に関する初めての報告である。

## Materials and methods

2022年12月~2023年9月にかけて、更年期症候群の診断を受けた女性(44-48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( $5-7.5 \times 10^5$  cell/kg, 総細胞数約 $3 \times 10^7$  cell/回)が経静脈的に投与間隔1-4か月で1-3回反復投与された。投与前および初回投与後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。

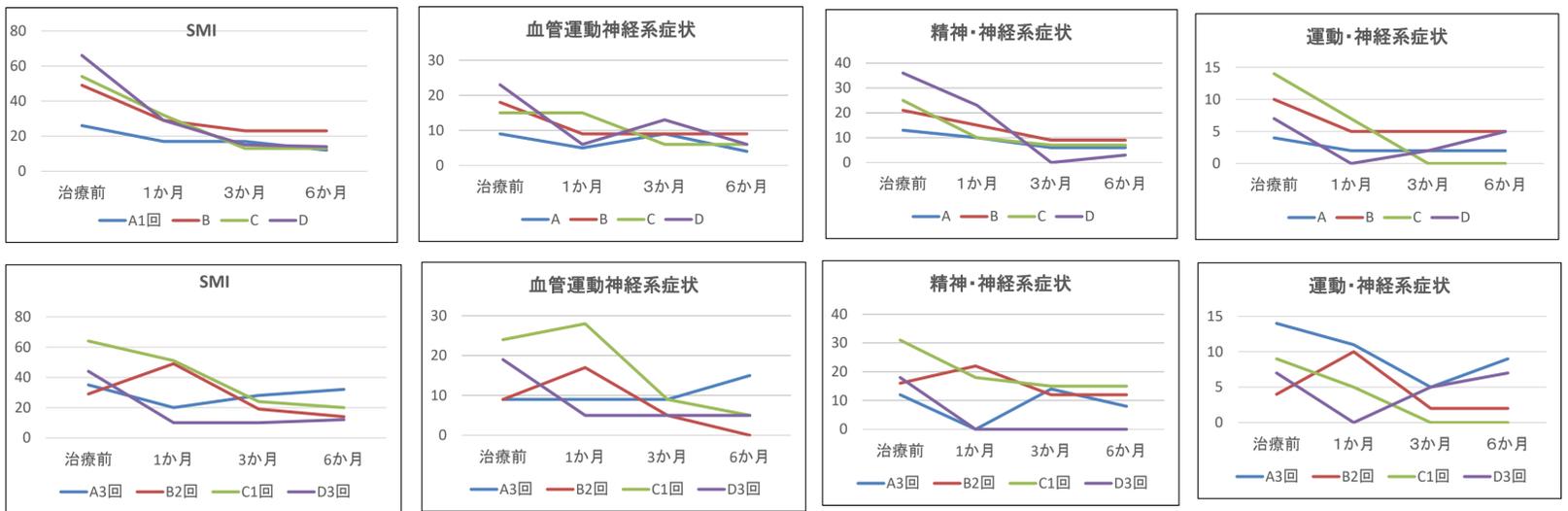


- シリコン製のカップ
- 月経血採取は経血量の多い2日目に行う



## Result

月経血幹細胞治療を受けた4例ともに、初回治療後6か月時点のSMIは治療前から比較して低下した。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)については3例で低下、日本人に多い「精神・神経系症状」(SMI:質問5-8)については全例で低下、「運動・神経系症状」(SMI:質問9-10)では3名で低下している。また、数値は低いほど更年期症状が軽いことを表す。(上段:  $1 \times 10^8$  cell単回投与 下段:  $3 \times 10^7$  cell 1-3回反復投与)



## Discussion

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おり、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。これらの細胞源の中でも、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が特徴の1つとして挙げられる1)。

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、自律神経系の調節作用、抗炎症作用、女性ホルモンのバランス調整、細胞の再生と修復といったメカニズムが考えられる。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2)3)4)。

一方、間葉系幹細胞の反復経静脈投与は、様々な疾患において有望であることが示唆されている。例えば、喘息ラットモデルのIFN- $\gamma$ /IL-4調整、肺の炎症とリモデリング軽減、肺組織修復と心機能改善促進および主にCD8+細胞のT細胞免疫抑制誘導、放射線性肺障害におけるTNF- $\alpha$ 、IL-1、IL-6などの炎症性サイトカインの低下などの抗炎症作用、心筋梗塞後の心機能改善、腹圧性尿失禁モデルでの尿道機能改善、GVHDモデルでの組織損傷と炎症軽減、脊髄損傷モデルでの運動機能改善などが挙げられる5)-12)。

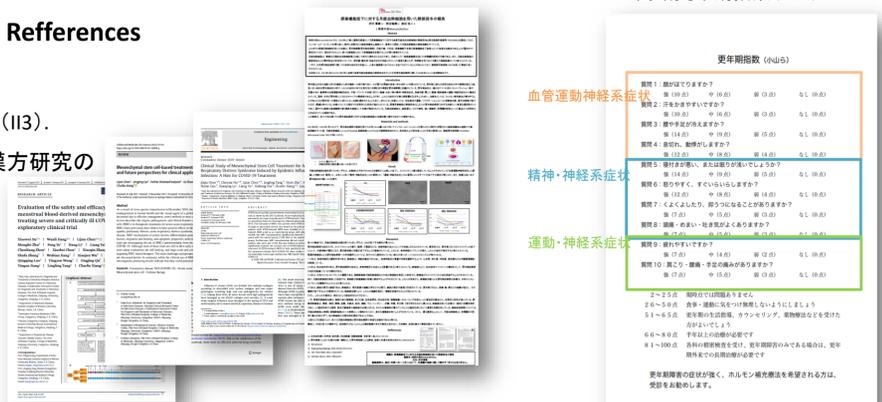
また、至適投与細胞数について以下のように考察する。

今回の我々の報告では、月経血幹細胞 $3 \times 10^7$  cell/回を経静脈的に1-3回反復投与している。前回の我々の報告では $1 \times 10^8$  cell/回を単回投与しており、投与後6か月にわたりSMIおよびSMI関連指数の低下が見られたが、 $3 \times 10^7$  cell投与では初回治療後の経過観察中にSMI関連指数の上昇が見られ、最終的には、本治療を受けた4名いずれも、投与前と比較して初回治療後6か月時点でのSMIが低下する傾向が見られた。間葉系幹細胞の経静脈投与の副作用として知られる肺塞栓症を防ぐ観点からも、1回あたりの投与細胞数を減らし、月経血幹細胞の反復投与を行う方法は、更年期症候群の有望な治療法であると考えられる。

今回の我々の報告では、初回治療後の反復投与の有無や、投与間隔が1-4か月とばらつきが大きいと、今後の研究では、より多くのデータを収集し、結果の信頼性を高める必要がある。引き続き、症例を集めて精度を高めていきたい。

## References

- 1) Cell Mol Life Sci. 2022 ;79(3):142.
- 2) 第22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(II3).
- 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.



演題名:月経血幹細胞静注投与:細胞数による治療効果の差  
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。