

テーマ：子宮内膜症様の病態を示すカニクイザルに対するUC-MSCの効果

■ 背景

子宮内膜症は異所性子宮内膜により慢性炎症を生じ、月経困難症や不妊等を引き起こす。ホルモン療法は症状を軽減するが排卵を抑制するため、妊娠希望患者には適さず、新たな治療法が求められている。近年、間葉系幹細胞(MSC)の婦人科疾患への応用が注目されているが、子宮内膜症に対する効果は報告により一致しない。臍帯由来MSC(UC-MSCs)は子宮内膜症細胞の増殖抑制作用を示す一方、子宮内膜由来や脂肪由来MSCは病変増悪や線維化促進が報告されている。我々は自然発症子宮内膜症を有するカニクイザルにUC-MSCを投与し、その影響を検討した。

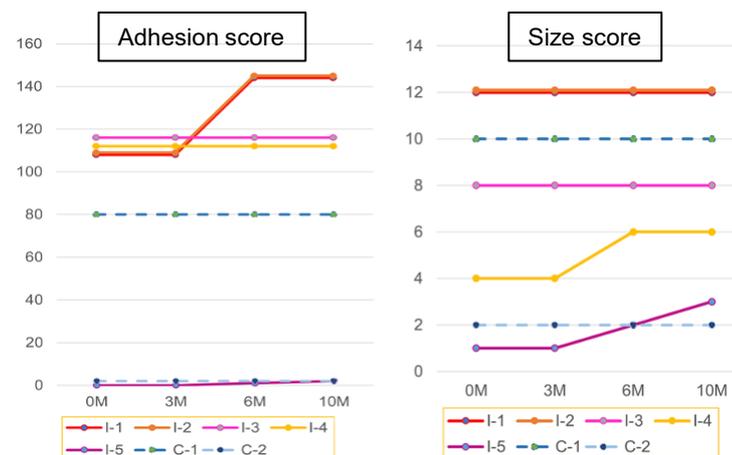
■ 研究内容

腹腔鏡検査及び血中癌抗原CA-125濃度より子宮内膜症と考えられるカニクイザル5頭を選定した。用いたUC-MSCsは表面にCD90, CD73などは発現しているが、CD34, CD11bなどは認められなかった。これを生理食塩水に懸濁し、 2×10^6 cells/kgを投与した。最初の3か月は週1回静脈内投与したが効果不十分のため、続く3か月は月1回腹腔内投与を併用した。1か月後の休薬後、続く3か月は週1回腹腔内投与を行った。

また、2頭を生理食塩水を投与する対照群として設定した。子宮内膜症の病態評価は改訂アメリカ生殖医学会(r-ASRM)分類を用いて行った。

r-ASRMスコアの推移を下図に示す。腹腔内投与開始後、一部の個体で病態増悪が認められた。UC-MSCはHLA-DRを発現していないため、悪化は異種移植による炎症ではなく、UC-MSCが分泌するパラクライン因子、例えばTGF- β などのサイトカインによるものと考えられる。興味深いことに血中CA125は静脈内投与期間中は低下したが、腹腔内投与に伴い全例で上昇を認めた(下右図)。

0	1	2	3	4	5	7	8	9	10
weekly iv			weekly iv + monthly ip			-		weekly ip	



血中CA125の推移

	Identification number	血中CA125の推移			
		0M	3M	6M	10M
UC-MSCs group	I-1	289.0	220.0	622.0	1550.0
	I-2	220.0	110.0	130.0	468.0
	I-3	42.9	24.8	23.0	113.0
	I-4	150.0	63.1	94.0	73.0
	I-5	37.8	29.1	31.0	68.9
Control group	C-1	10.2	17.9	10.0	11.6
	C-2	22.1	20.9	14.0	21.2

Reprod Med Biol. 2023

■ 製薬企業との協働

腹腔内投与では一部の個体で子宮内膜症が悪化させたことより、腹腔内微小環境が病態を規定していることが考えられ、当該カニクイザルサンプルから新たな疾患バイオマーカーの発見に結び付く可能性がある。また、UC-MSCsの静脈内投与によりCA125が改善したことより、例えば抗線維化性miRNAを封入したエキソソームの開発にも興味を持たれる。

サルは遺伝的にもっともヒトに近い動物種であり、子宮内膜症様の病態を示すカニクイザル自体も新たな子宮内膜症治療薬の薬効薬理モデルとなる可能性がある。我々と協働して子宮内膜症の治療薬あるいは診断薬探索研究などに協働して下さる企業を求めています。

■ 産科学婦人科学講座のホームページ

<https://www.sumsog.jp/>