

脳性麻痺慢性期に対する ヒト乳歯歯髄幹細胞(SHED)の静脈内投与の治療有効性評価 ～治療が困難とされてきた慢性期脳障害に、新たな希望を～

【本研究のポイント】

- ・ 脳性麻痺^(※1)の原因となる脳の損傷から時間が経過し、すでに運動や学習の障害が顕在化している慢性期^(※2)においても、治療効果が得られる可能性を、ラットモデルを用いて世界で初めて示しました。
- ・ 乳歯から得られる幹細胞であるヒト乳歯歯髄幹細胞(SHED)^(※3)を静脈内投与することで、脳内に存在する神経幹細胞^(※4)の働きが活性化し、新たな神経細胞を生み出す力が高まることが分かりました。
- ・ 乳歯は誰でも自然に抜けるものであり、倫理的な問題が少なく体への負担も小さいことから、将来、脳性麻痺のある子どもたちに安全に使える新しい治療法につながることを期待されます。

【研究概要】

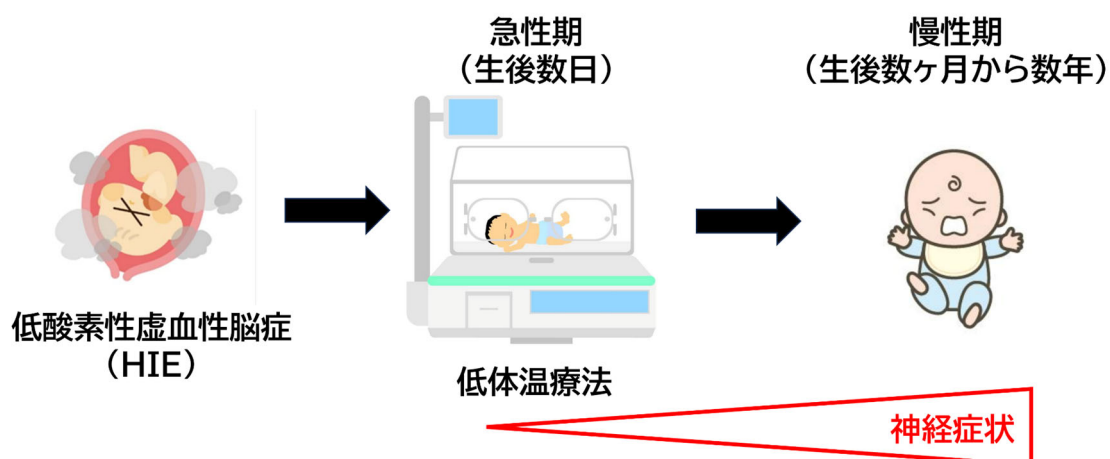
名古屋大学大学院医学系研究科小児科学の神澤孝洋客員研究者(筆頭著者)、名古屋大学医学部附属病院総合周産期母子医療センターの佐藤義朗センター長/小児科 診療教授(責任著者)、同大学大学院医学系研究科小児科学の高橋義行教授らの研究グループは、株式会社 S-Quatre との共同研究により、周産期低酸素性虚血性脳症(HIE^{※5})に起因する脳性麻痺モデル動物において、神経症状が顕在化した慢性期からの治療介入でも、ヒト乳歯歯髄幹細胞(SHED)投与が有効性を示すことを世界で初めて体系的に実証しました。

脳性麻痺は、出生前後の原因により生じる中枢神経障害^(※6)であり、神経症状が完成した慢性期からの有効性を示す治療法については、これまでほとんど検証されていませんでした。SHED は乳歯歯髄から得られる幹細胞^(※7)で、神経保護、抗炎症、神経再生を促進する可溶性因子^(※8)を分泌する特長を有しています。本研究では、脳性麻痺モデルラットの慢性期に SHED を静脈内投与^(※9)した結果、運動機能および学習行動の有意な改善が認められました。さらに、SHED は脳内へ一過性に移行し、内因性^(※10)神経幹細胞の増殖と神経新生^(※11)を促進することが明らかとなりました。また、SHED が分泌する肝細胞増殖因子(HGF^{※12})が神経幹細胞の増殖を促進し、治療効果の中心的役割を担うことが分子レベルで示されました。

今回の成果は、脳性麻痺の慢性期においても、幹細胞治療^(※13)が有効となり得ることを初めて示したものであり、新規治療法開発に貢献することが期待されます。本研究成果は、2026 年 1 月 23 日に英国誌「Stem Cell Research & Therapy」の電子版に掲載されました。

1. 背景

周産期医療は大きく進歩し、新生児死亡率は低下してきましたが、脳性麻痺^(*)1)の発症率は依然として減少しておらず、出生 1,000 人あたり 2~3 人に発症するとされています。脳性麻痺の原因の一つが、出生前後に脳が低酸素・虚血状態に陥ることによって生じる周産期低酸素性虚血性脳症(Hypoxic-Ischemic Encephalopathy:HIE^(*)5))です。現在、中等度から重症の HIE に対する標準治療は低体温療法に限られていますが、その治療効果は限定的です。近年、幹細胞を用いた再生医療が注目され、HIE に対しても急性期から亜急性期における治療効果が報告されてきました。しかし、出生時には神経症状が軽度に見えても、成長とともに運動や学習の遅れなどの神経症状が顕在化する例も少なくありません。そのため、神経症状が完成した慢性期^(*)2)において有効な新たな治療法の開発が求められていますが、現在もほとんど確立されていないのが現状です。



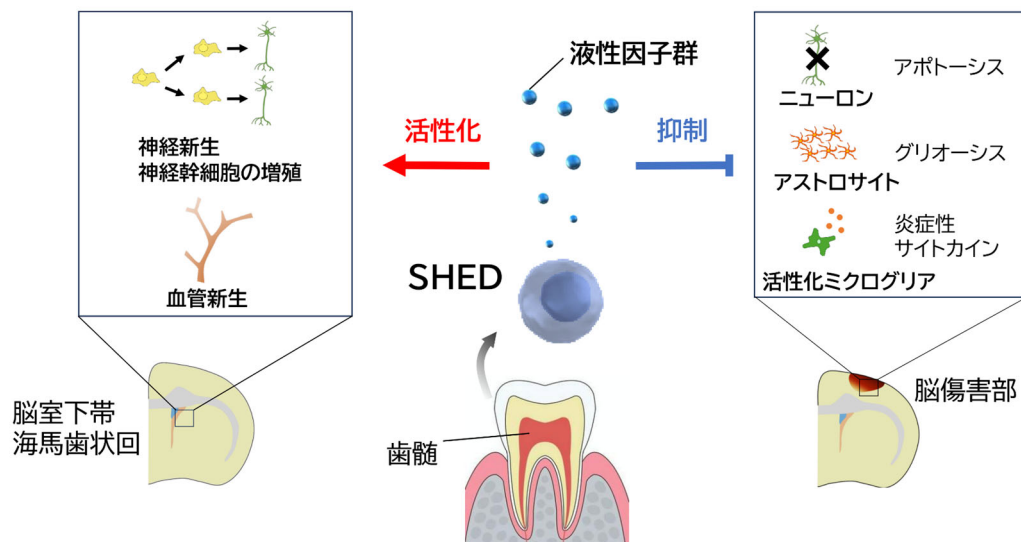
これまでの標準治療:後遺症を減らすための急性期低体温療法のみ

神経症状が明らかになる慢性期にも有効な治療の開発が必要

ヒト乳歯歯髄幹細胞(Stem Cells from Human Exfoliated Deciduous Teeth:SHED^(*)3))は、乳歯の歯髄から分離される幹細胞^(*)7)で、神経系との親和性が高いことが特徴です。SHED は、サイトカインや成長因子などの可溶性因子^(*)8)を分泌することで周囲の組織環境に働きかけ、神経保護、抗炎症、血管新生、神経再生を促進します。これまで、パーキンソン病やアルツハイマー病、急性期 HIE などの神経疾患モデルにおいて、SHED が神経細胞死や炎症、酸化ストレスを抑制し、行動機能を改善することが報告されてきました。近年の解析からは、SHED が骨髄由来や臍帯由来の幹細胞と比べて高い免疫調節能を有し、特に肝細胞増殖因子(HGF^(*)12)を高濃度に分泌することが明らかになっています。HGF は脳内で神経幹細胞^(*)4)の増殖や神経新生^(*)11)を促す因子であり、損傷後の脳の回復を支える役割を果たします。

さらに、SHED は通常廃棄される乳歯から採取できるため倫理的な問題が少なく、将

来的には静脈内投与^(*9)による治療への応用も期待されています。このような特性を踏まえ、本研究は、これまで治療介入が困難とされてきた脳性麻痺の慢性期においても、脳の回復力を引き出す新たな治療戦略を提示するものであり、周産期脳傷害に伴う脳性麻痺に対する治療の選択肢を広げ、将来的に患者さんや家族の生活の質向上に貢献することが期待されます。



SHEDが分泌する複数の液性因子が同時に関与
脳組織の保護・修復に作用

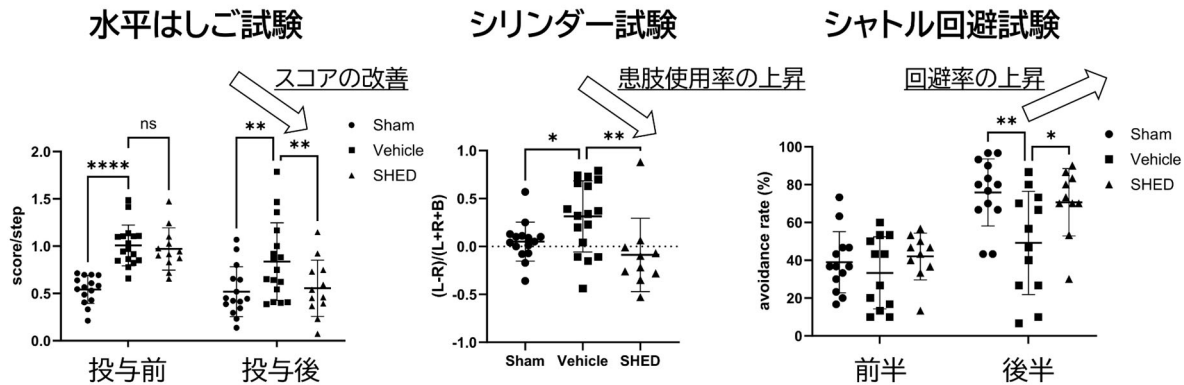
2. 研究成果

研究チームは、神経症状を呈する脳性麻痺モデルラットに対して、SHED を静脈内投与し、行動実験^(*14)、脳組織学的解析、および分子生物学的解析を行いました。本研究では、出生後に HIE を誘導し、成長後に運動障害が明らかとなった個体のみを選択し、神経症状が完成した慢性期から治療介入を行っています。



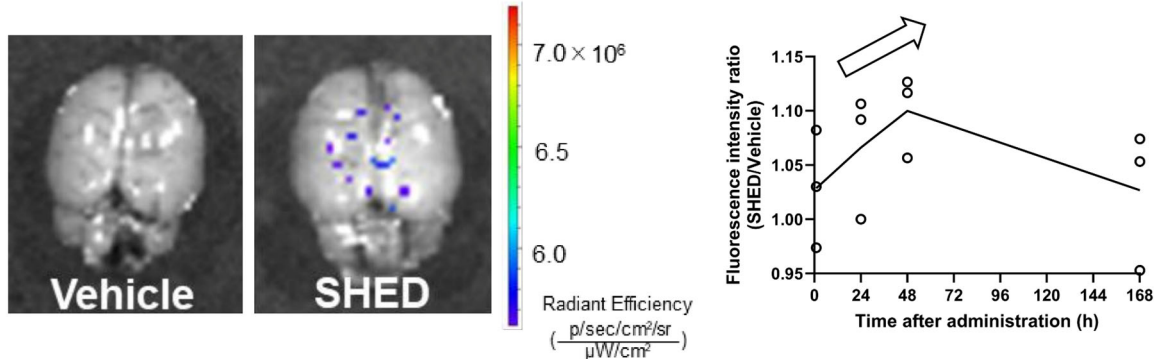
その結果、媒体のみを投与した対照群と比較して、SHED を投与したモデル動物においてのみ、運動機能および学習機能の有意な改善が認められました。具体的には、水平はしご試験において運動協調性の改善が確認され、シリンダー試験では前肢使用の左右差

が軽減しました。さらに、シャトル回避試験では試行後半における回避率が上昇し、学習機能の改善が示されました。



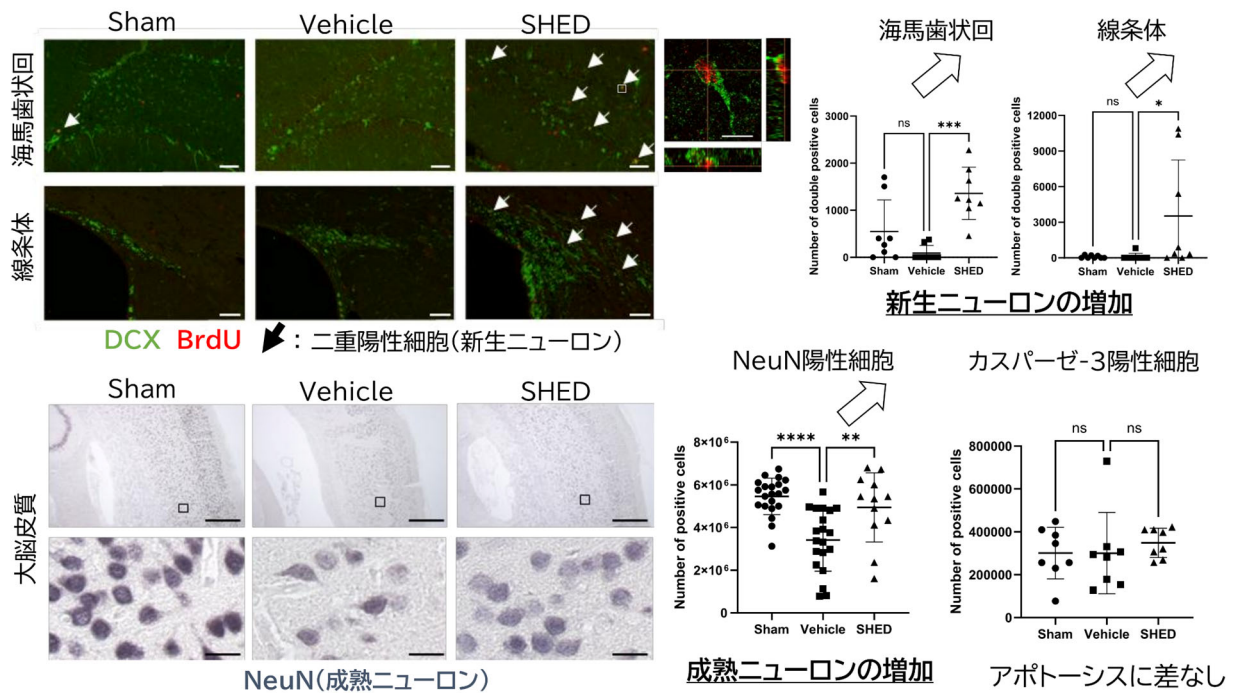
SHED投与により運動機能および記憶・学習機能が改善

次に、SHEDの体内動態を解析したところ、量子ドット^(*15)で標識したSHEDは、静脈内投与後24～48時間の間に脳内へ移行し、大脳皮質^(*16)を中心に分布することが確認されました。

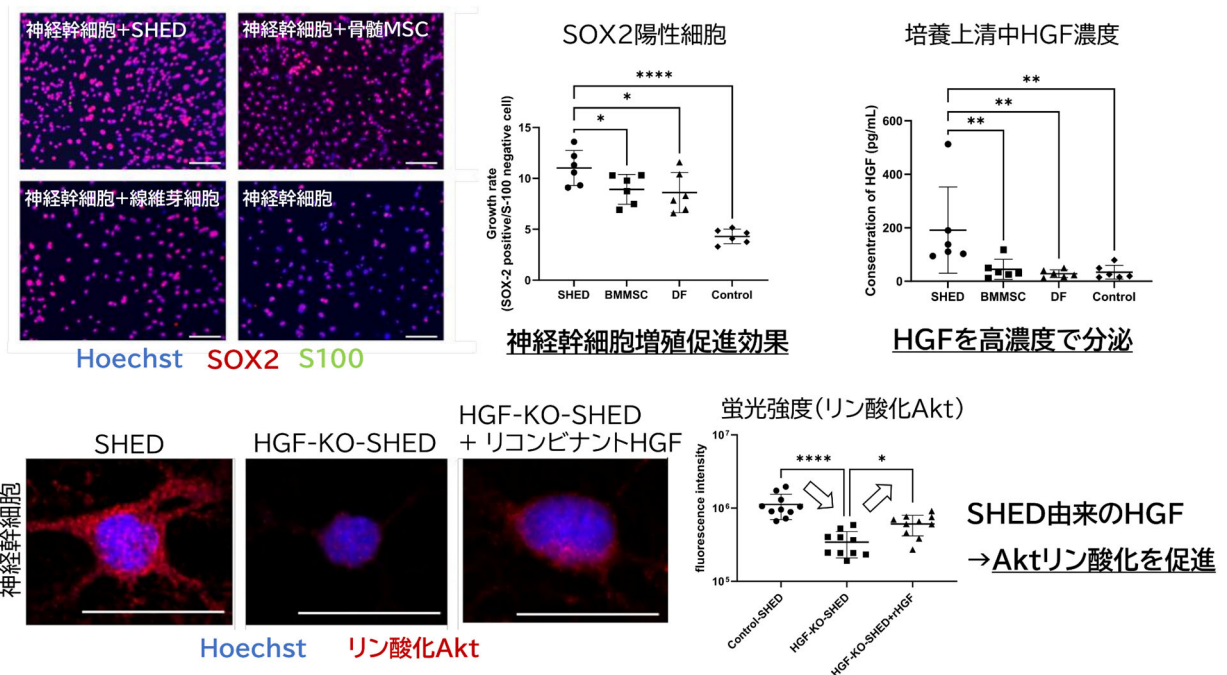


量子ドット標識SHEDの検出により脳内移行を確認

脳組織の評価では、SHED投与群において、受傷側の海馬歯状回^(*17)および線条体^(*18)における新生神経細胞(ニューロン; BrdU/DCX 二重陽性細胞^{*19)}が有意に増加していました。また、投与後長期間を経た時点においても、大脳皮質における成熟ニューロン(NeuN 陽性細胞^{*20)}の増加が認められました。一方で、神経細胞死の指標である活性化カスパーゼ-3^(*21)陽性細胞数には有意な差は認められず、SHED投与による成熟ニューロン増加の作用は抗アポトーシス作用ではなく、神経新生によるものであることが明らかになりました。



さらに、SHED の作用機序を明らかにするため、神経幹細胞との非接触共培養(*22)実験を行ったところ、SHED は他の細胞種と比較して、神経幹細胞の増殖を最も強く促進しました。培養上清の解析では、SHED が他の細胞種と比較して HGF を高濃度に分泌していることが明らかとなり、HGF を介した Akt リン酸化(*23)および PI3K-Akt シグナル経路(*24)の活性化が確認されました。



これらの結果から、SHED は、神経症状が完成した脳性麻痺の慢性期においても、

HGF を介して内因性神経幹細胞の増殖および神経新生を促進し、運動機能および学習機能の改善をもたらすことが明らかとなりました。

3. 今後の展開

今回の研究により、SHED の静脈内投与が、脳性麻痺モデルにおける慢性期においても運動機能および学習機能の改善をもたらすこと、ならびにその作用機序の一端が明らかとなりました。これらの成果は、脳性麻痺に対する新たな治療戦略として、慢性期においても効果が期待できる細胞療法の可能性を示すものです。本研究成果を基盤として、名古屋大学医学部附属病院では、脳性麻痺児に対する自己 SHED 単回静脈内投与の安全性および忍容性を検討する臨床研究(jRCTb040230042)を実施しています。

今後は、本研究および臨床研究で得られた知見をもとに、大規模試験や長期追跡による治療効果の検証へと発展させていく予定です。最終的には、脳性麻痺の患者さんとそのご家族にとって、新たな治療選択肢として実臨床へと実装することを目標としています。

4. 支援・謝辞

本研究は、日本学術振興会 科学研究費助成事業(JSPS KAKENHI:課題番号 23K07248、23K25192、24K21339)、名古屋大学医学部附属病院 先端研究支援経費、文部科学省 ムーンショット型研究開発制度(MEXT Quantum Leap Flagship Program:Q-LEAP、課題番号 JPMXS0120330644)、SEI グループ CSR 基金、内閣府「研究開発と Society 5.0 との橋渡しを行い、経済的・社会的価値を創出するプログラム(BRIDGE)」およびその実施機関である量子科学技術研究開発機構(QST)、ならびにキッズウェル・バイオ株式会社の支援を受けて実施されました。

【用語説明】

*1)脳性麻痺

出生前後の脳の損傷により生じる、運動や姿勢の障害を主徴とする中枢神経障害。進行性ではないが、成長に伴い運動障害や学習障害が顕在化することがある。

*2)慢性期

脳損傷発症から時間が経過し、神経症状が固定・完成した段階。本研究では、成長後に運動障害が明らかとなった時期を指す。

*3)ヒト乳歯歯髄幹細胞(SHED)

乳歯の歯髄から分離される幹細胞。高い増殖能と免疫調節能を持ち、サイトカインや成長因子などの液性因子を分泌して組織修復を促進する。

*4)神経幹細胞

脳内に存在し、自己複製能と神経細胞・グリア細胞への分化能を持つ未分化細胞。脳の発達や損傷後の修復に重要な役割を果たす。

＊5)周産期低酸素性虚血性脳症(HIE)

出生前後に脳への酸素供給や血流が低下することで生じる脳障害。脳性麻痺や発達障害の主要な原因の一つ。

＊6)中枢神経障害

脳や脊髄といった中枢神経が損傷を受けることで起こる障害。運動、感覚、学習、行動などに影響を及ぼすことがあり、脳性麻痺は中枢神経障害の一つとされる。

＊7)幹細胞

からだをつくる”もと“になる細胞。自己複製能(=自分と同じ細胞を増やす力)と多分化能(=いろいろな種類の細胞に変わる力)を併せ持つ細胞。

＊8)可溶性因子(液性因子)

細胞から分泌され、周囲の細胞や組織に作用するサイトカイン、成長因子、ケモカインなどの総称。

＊9)静脈内投与

薬剤や細胞を血管内に直接投与する方法。全身に迅速に分布させることができ、低侵襲である。

＊10)内因性

外部から投与されたものではなく、体内に本来存在するものを指す。

＊11)神経新生

神経幹細胞から新たな神経細胞が生み出される過程。成体脳でも一部の領域で起こり、学習や記憶、脳修復に関与する。

＊12)肝細胞増殖因子(HGF)

細胞増殖、運動、抗アポトーシス作用を持つ成長因子。神経幹細胞の増殖や神経新生を促進し、脳修復に寄与する。

＊13)幹細胞治療

細胞そのもの、あるいは細胞の作用を利用して疾患を治療する医療技術。再生医療の中核をなす。

＊14)行動実験

動物の運動機能や学習・記憶機能などを評価する実験手法。本研究では運動協調性や学習能力を定量的に評価した。

＊15)量子ドット

高感度な蛍光ナノ粒子。細胞を標識することで、生体内での細胞の動きを可視化できる。

＊16)大脳皮質

高次脳機能(運動、感覚、認知、学習など)を担う脳の表層構造。

＊17)海馬歯状回

記憶形成や学習に関与し、成体でも神経新生が起こる脳領域。

＊18)線条体

運動制御や学習に関与する大脳基底核の一部。脳性麻痺における運動障害との関連が深い。

＊19)BrdU/DCX 二重陽性細胞

細胞増殖マーカーBrdU と未成熟神経細胞(ニューロン)マーカーDCX の両方を発現する細胞で、新生ニューロンを示す指標。

＊20)NeuN 陽性細胞

成熟した神経細胞の核に発現するマーカーで、成熟神経細胞(ニューロン)の指標。

＊21)活性化カスパーゼ-3

細胞死(アポトーシス)を示す代表的な分子マーカー。

＊22)非接触共培養

細胞同士が直接接触せず、分泌因子のみを介して相互作用を評価する培養法。

＊23)Akt リン酸化

細胞増殖や生存を制御する Akt タンパク質が活性化された状態を示す指標。

＊24)PI3K-Akt シグナル経路

細胞の増殖、生存、代謝を制御する重要な細胞内シグナル伝達経路。

【論文情報】

雑誌名:Stem Cell Research & Therapy

論文タイトル:Novel Stem Cell Therapy for Cerebral Palsy Using Stem cells from human exfoliated deciduous teeth

著者:

Takahiro Kanzawa MD^{1,2)}, Atsuto Onoda PhD³⁾, Azusa Okamoto¹⁾, Xu

Yue MD^{1,2)}, Ryoko Shimode MD^{1,2)}, Yukina Takamoto MD^{1,2)}, Sakiko Suzuki MD^{1,2)}, Kazuto Ueda MD PhD¹⁾, Ryosuke Miura MD¹⁾, Toshihiko Suzuki MD PhD¹⁾, Naoki Tajiri PT PhD⁴⁾, Shinobu Shimizu PhD⁵⁾, Saho Morita⁶⁾, Hiroshi Yukawa PhD^{7,8)}, Hiroshi Kohara PhD⁹⁾, Noritaka Fukuda MSc⁹⁾, Yasuyuki Mitani PhD⁹⁾, Hideki Hida MD PhD⁴⁾, Yoshiyuki Takahashi MD PhD²⁾, Yoshiaki Sato MD PhD¹⁾

所属:

- 1) Division of Neonatology, Center for Maternal-Neonatal Care,
Nagoya University Hospital
65 Tsurumai-cho, Showa-ku, Nagoya, Aichi 466-8560, Japan
- 2) Department of Pediatrics, Nagoya University Graduate School of
Medicine, Japan
65 Tsurumai-cho, Showa-ku, Nagoya, Aichi 466-8560, Japan
- 3) Department of Toxicology and Health Science, Faculty of
Pharmaceutical Sciences, Sanyo-Onoda City University
Daigakudori 1-1-1, Sanyo-Onoda Yamaguchi 756-0884, Japan
- 4) Department of Neurophysiology and Brain Science, Nagoya City
University Graduate School of Medical Science, Japan
1 Kawasumi, Mizuho-cho, Mizuho-ku Nagoya 467-8601, Japan
- 5) Department of Advanced Medicine Nagoya University Hospital,
Japan
65 Tsurumai-cho, Showa-ku, Nagoya, Aichi 466-8560, Japan
- 6) Department of Biomolecular Engineering, Graduate School of
Engineering, Nagoya University, Japan
Furo-cho, Chikusa-ku, Nagoya, 464-8601, Japan
- 7) Research Institute for Quantum and Chemical Innovation,
Institutes of Innovation for Future Society, Nagoya University,
Japan
Furo-cho, Chikusa-ku, Nagoya, 464-8601, Japan
- 8) Quantum Regenerative and Biomedical Engineering Team,
Institute for Quantum Life Science, National Institutes for
Quantum Science and Technology, Japan
4-9-1 Anagawa, Inage-ku, Chiba 263-8555
- 9) S-Quatre Corporation, Tokyo, Japan
3-8-3 Nihombashihoncho, Chuo-ku, Tokyo 103-0023

DOI:[10.1186/s13287-025-04828-y](https://doi.org/10.1186/s13287-025-04828-y)

English ver.

https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_E/research/pdf/Ste_260126en.pdf