

平成 28 年 4 月 13 日

## ヒト乳歯歯髄幹細胞の細胞培養液を使った新しい多発性硬化症の治療法開発

名古屋大学大学院医学系研究科（研究科長・高橋雅英）頭頸部感覚器外科学講座・顎顔面外科学／咀嚼障害制御学・下島千明（しもじまちあき）大学院生、山本朗仁（やまもとあきひと）准教授、横浜市立大学大学院医学系研究科 神経内科学／脳卒中医学竹内英之（たけうちひでゆき）准教授（元名古屋大学環境医学研究所 神経免疫学助教）らの研究グループは、ヒト乳歯歯髄幹細胞の細胞培養液を多発性硬化症の動物モデルである実験的自己免疫性脳脊髄炎（EAE）の症状極期に単回静脈内投与すると、神経麻痺症状が劇的に改善することを見出しました。さらに、同培養液の主要成分である分泌型シアル酸認識レクチン Siglec-9 の投与のみでも、EAE の麻痺症状が改善することを見出しました。

本研究により、生体の自己組織再生能力を引き出すヒト乳歯歯髄幹細胞の細胞培養液、および分泌型 Siglec-9 は、多発性硬化症の有望な治療薬となり得る可能性が明らかとなりました。

本研究は名古屋大学、上田実（うえだみのる）名誉教授、および錫村明生（すずむらあきお）名誉教授との共同研究で行われました。

本研究成果は、米国免疫学会誌「*The Journal of Immunology*」（米国東部時間 2016 年 4 月 6 日）に掲載されました。

# ヒト乳歯髄幹細胞の細胞培養液を使った新しい多発性硬化症の治療法開発

## ポイント

- ① ヒト乳歯髄幹細胞の細胞培養液を多発性硬化症の動物モデルである実験的自己免疫性脳脊髄炎(EAE)の症状極期に単回静脈内投与すると神経麻痺症状が劇的に改善した。
- ② 麻痺症状の改善は脊髄におけるマクロファージやリンパ球が引き起こす炎症反応と神経損傷を抑制することに基づくものであった。
- ③ 細胞培養液の主成分である分泌型シアル酸認識レクチン Siglec-9 の投与のみでも EAE の麻痺症状が改善した。
- ④ ヒト乳歯髄幹細胞の細胞培養液、および分泌型 Siglec-9 は多発性硬化症の有望な治療薬となり得る可能性が示された。

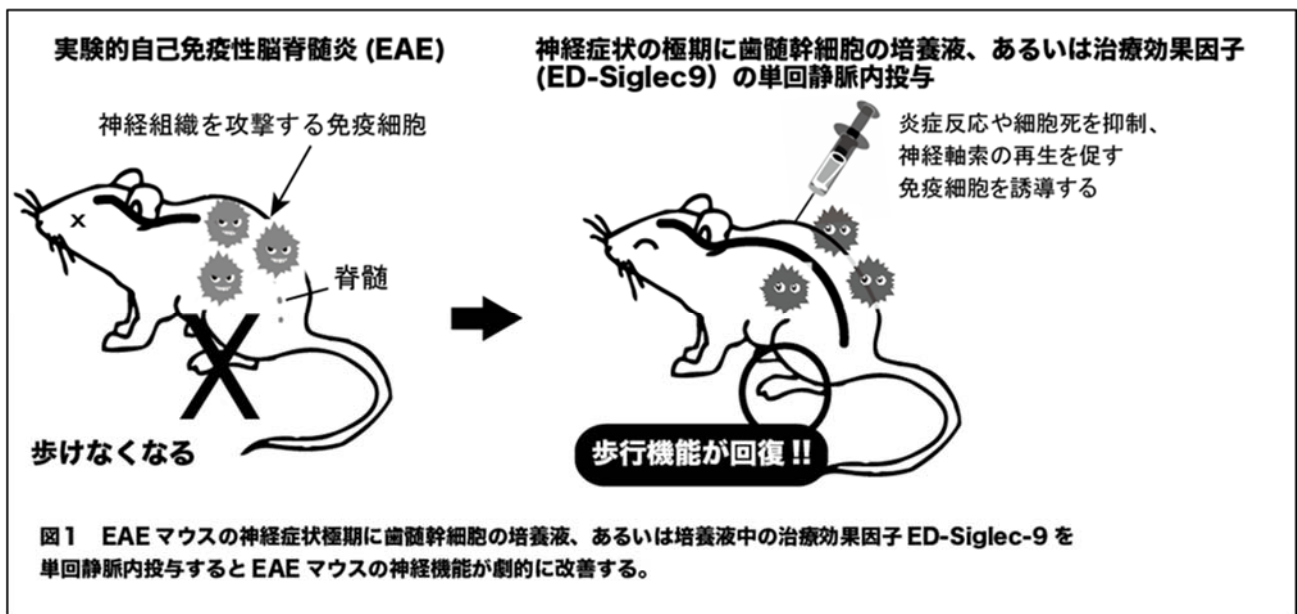
## 1. 背景

多発性硬化症は中枢神経系（脳や脊髄）の様々な部位に病巣ができ、多彩で重篤な機能障害をもたらす自己免疫性の神経難病で、厚生労働省が指定する特定疾患の一つです。国内の罹患患者数は約2万人と言われており、年々増加しています。その病態には、炎症促進性マクロファージと自己反応性リンパ球が大きく関与していると考えられています。現在の治療は主に対症療法であり、完全寛解を達成されていません。近年、再生医学（幹細胞移植療法）による多発性硬化症の治療が期待されています。しかし、移植細胞の低生着率、腫瘍形成や免疫拒絶の危険性、高額な治療費など、臨床応用には諸問題が山積しています。研究グループは幹細胞の治療効果因子のみの投与による新しい多発性硬化症の開発を目指しました。

## 2. 研究成果

本研究グループは、国際的に汎用されている多発性硬化症モデルである実験的自己免疫性脳脊髄炎(EAE)マウスを用いて実験を行いました。EAE マウスの症状極期では、脳や脊髄に激しい炎症を生じるために全身に強い運動麻痺を示しますが、ヒト乳歯髄幹細胞の培養液 0.5cc を EAE 症状極期に単回静脈内投与すると、麻痺症状が著しく改善し運動機能が回復しました。培養液に含まれる因子が、炎症促進性マクロファージや自己反応性リンパ球を抑制し、抗炎症性マクロファージ（組織再生型マクロファージ）を誘導して、脳や脊髄における炎症を抑制し、神経損傷部位を減少させたと考えられました。

さらに、乳歯髄幹細胞の培養液の主成分である分泌型シアル酸認識レクチン Siglec-9 のみを EAE 症状極期に単回静脈内投与した場合でも、同様に EAE の麻痺症状が劇的に改善しました。生体の自己組織再生能力を引き出すヒト乳歯髄幹細胞の細胞培養液、および分泌型 Siglec-9 は多発性硬化症の有望な治療薬となり得る可能性が明らかとなりました。



### 3. 今後の展開

ヒト乳歯歯髄幹細胞の細胞培養液、および分泌型 Siglec-9 の製剤化を目指し開発研究を継続します。さらに様々な自己免疫疾患への治療効果を検証します。

### 4. 発表雑誌：

Shimajima C, Takeuchi H, Jin S, Parajuli B, Hattori H, Suzumura A, Hibi H, Yamamoto A. Conditioned Medium from the Stem Cells of Human Exfoliated Deciduous Teeth Ameliorates Experimental Autoimmune Encephalomyelitis. *The Journal of Immunology* (2016年4月6日付けの電子版に掲載)

#### 【補足用語説明】

マクロファージ：

大食細胞、貪食細胞とも呼ばれる免疫担当細胞の一種。主な機能として、生体内に侵入した異物を捉え、捕食し、その免疫情報をリンパ球に伝える。さらに、炎症性物質の産生により、炎症反応を惹起する。近年、この炎症促進型マクロファージに加え、抗炎症性マクロファージ（組織再生型マクロファージ）の生理機能や疾患における多彩な機能が注目されている。

#### English ver.

[http://www.med.nagoya-u.ac.jp/english01/dbps\\_data/material/nu\\_medical/en/res/ResearchTopics/2016/eae\\_20160413en.pdf](http://www.med.nagoya-u.ac.jp/english01/dbps_data/material/nu_medical/en/res/ResearchTopics/2016/eae_20160413en.pdf)