

《2025年度 ICD日本部会 総会・認証式 特別講演》

筋萎縮性側索硬化症（ALS）に対する 乳歯幹細胞・培養上清療法

名古屋大学医学部 名誉教授



上 田 実

●抄 録●

再生医療の臨床で基本手技として行われてきた「幹細胞移植」は、その地位を失いつつあります。理由はリスクと費用のわりに十分な効果が得られないからです。かわりに幹細胞の分泌している多くのセクレトーム（サイトカイン、タンパク質、成長因子、細胞外小胞など）が組織再生の強力なツールになりうることで発見されると「セクレトーム治療（培養上清療法）」が注目を集めるようになりました。

ALS治療にとっては培養上清中に存在するセクレトームはとくに魅力的です。リスクがほとんどないうえに、治療効果は幹細胞治療を超えているからです。

われわれは2021年からは乳歯幹細胞・培養上清（SHEDCM）を用いたALSの臨床試験を開始して、その安全性と有効性を確認しました。

本総説では、その概要を紹介します。

キーワード：ALS、幹細胞フリー療法、培養上清、乳歯幹細胞

I. はじめに

筋萎縮性側索硬化症（ALS）は、主に中年以降に発症する神経変性疾患で、上肢および下肢の運動ニューロンに選択的かつ系統的な障害を引き起こします。病気の経過は症例によって異なりますが、片側の upper limb の筋萎縮から始まり、対側の upper limb、そして最終的には両下肢へと移行し、その間に言語障害、嚥下障害、ベル麻痺、呼吸筋麻痺が発症します。人工呼吸のサポートがなければ、発症から2～5年以内に呼吸不全で死亡します¹⁾。

ALSの患者の約90%は原因不明の「孤発性」に分類され、残りの10%は遺伝的関与の可能性のある「家族性」に分類されています。本疾患の病因は不明で、したがって有効な治療法はなく、一度発症すると止めることはできません。薬物療法、幹細胞治療も効果は限

定的です。

われわれが注目した、乳歯幹細胞・培養上清は神経栄養因子²⁾は、ヒト乳歯幹細胞（Stem Cells from Human exfoliated Deciduous teeth: SHED）から作成された培養上清（Conditioned Medium : CM）中に豊富に存在します。SHEDCMの有効性は、現在世界中で活発に研究されていて^{2, 3)}多くの神経変性疾患のモデル動物を用いた実験で効果が認められています。それらに共通する神経再生のメカニズムは神経保護作用、アポトーシス抑制、神経栄養因子のグリア細胞分泌、酸化ストレス中和、マクロファージM2極性転換（抗炎症物質の放出）などが考えられ、CMの中に存在する数千種におよぶ生理活性物質がこれらの効果を発揮するといわれています。SHEDCMを治療薬として用いることは、ALSの新たな治療法の開発に役立つ可能性があります。

Ⅱ. SHEDCMを用いたALSに対する臨床試験 (表1)

われわれは2021年12月よりSHEDCMのALSに対する臨床試験を開始しました⁴⁾。この研究は、名古屋大学医学部附属病院倫理委員会と施設審査委員会の指針に準じて行われました。

患者の選定にあたってはFDAの臨床治験実施基準を参考に、8名（女性3名、男性5名、年齢42～81歳：平均58.3歳）の被験者が選ばれました。被験者は全員、他医療機関でALSの診断を受けており、ALS Functional Rating Scale-revised (ALSFRS-R) のスコアは11から43（平均、26.8）、重症度スコアは2から5でした。インフォームド・コンセントに署名した後、患者にSHEDCMが経静脈的に投与されました（表1）。投与量はMABEL法に即し動物実験データを元に算出し、安全率は10としました。

Ⅲ. 治療と経過

軽度ALS 2例にはSHEDCMを漸増的に、週1回、2～3週間にわたって投与しました。中等度ALS 5例には、各週均一に、週ごとに1回のSHEDCMを3ヶ月間にわたり、計8回、静脈内投与し、その間呼吸機能は正常（SpO₂>95%）を維持しました。また重症例には、SHEDCMを週1回9ヵ月間点滴静注しました（表1）。

治療前後のALSFRS-Rスコアの変化は3症例では明

らかな症状の改善がみられ、4症例は疾患の進行が停止し、1症例は悪化しましたが病気の進行速度は抑制されました。治療期間中、患者には一過性の発熱以外に目立った副作用はありませんでした。

これらの結果は、SHEDCMの静脈内投与が安全におこなえることを示しています。

さらに、観察期間が3か月と短かったにもかかわらず、3例で症状の著明な改善がみられ、4例で疾患の進行が止まった事実は重要で世界初の快挙といえます。最も重要なことは、治療終了後にすべての患者がなんらかのQOLの改善を認めたことでした。この研究結果は、幹細胞移植を前提としない典型的な「幹細胞フリー療法」でSHEDCM療法が、ALSに対する新たな治療になりうることを強く示唆しています。

Ⅳ. 考 察

乳歯幹細胞（SHED）は2002年、UCSF（米カリフォルニア大学）の研究グループによって発見され⁵⁾、おもに基礎的な面から解析がすすめられました。その中でSHEDは非常に高い増殖能と多彩な神経分化能を備えていることが明白になりました。

しかし2020年ごろまでは、SHEDはポピュラーとはいえ臨床研究に発展することはありませんでした。

乳歯幹細胞・培養上清には2,000種以上の生理活性物質が存在します。

Shimajimaら³⁾はSHEDCM中のED-Siglec-9だけでも、培養上清に一定の抗炎症作用と神経保護作用を有

表1 臨床試験における患者情報と治療成績 (Patient characteristics)

Characteristic	Total (N= 8)
Age (range), yr.	57.4 (42-81)
Sex	
male	5
female	3
ALS type, No. (%)	
Familial ALS	0
Solitary ALS	8 (100)
ALS severity at baseline, No. (%)	
Grade 2	1 (12.5)
Grade 3	5 (62.5)
Grade 4	1 (12.5)
Grade 5	1 (12.5)
ALSFRS-R score	
at first	25.8
at 3M	31.9
Total amount of US SHEDCM (range)	480.8 ml (240-600/week)

することを示しました。またBonafedeら⁶⁾は、エクソソーム単独で強い抗酸化作用があることを報告しています。しかしこれらの精製された単独のkey factorと未精製の培養上清の治療効果と副作用を比較検討する必要があります。

培養上清中の何がALSの「責任因子」であるかは現時点では不明です。むしろ「責任因子」は存在せず、活性因子全体の相加効果が培養上清治療なのかもしれません。

乳歯幹細胞・培養上清治療は、再生医療の魅力的なツールとなりつつあります。採取の容易さ、費用、保存法、多彩な投与法、効果などは臨床使用する際の利点といえます。生理的にも免疫調節効果、組織再生と血管新生を促進する能力、腫瘍形成と免疫拒絶のリスクの低さなどからみても、SHEDを用いた培養上清療法は幹細胞療法に代わる有望な手段となるでしょう。

V. おわりに

再生医療に使用するための魅力的なツールを紹介しました。その技術の核心部はわれわれ歯科医の誰もが知っている乳歯の歯髄に存在します。

しかし、SHEDCMの特性や再生のメカニズムを完全に理解し、その生産法と利用を最適化するためにはさらなる応用研究が必要です。ただその成果しだいでは、SHEDCMは再生医療分野における主流をなす可能性を秘めています。

参考文献

- 1) Longinetti E, Fang F. Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: an update of recent literature. *Curr Opin Neurol.* 2019 ; 32 : 771-776.
- 2) Matsubara K, Matsushita Y, Sakai K, Kano F, Kondo M, Noda M, Hashimoto N., Imagama S, Ishiguro N, Suzumura A, Ueda M, Furukawa K, Yamamoto A. Secreted ectodomain of sialic acid-binding Ig-like lectin-9 and monocyte chemoattractant protein-1 promote recovery after rat spinal cord injury by altering macrophage polarity. *J Neurosci.* 2015 ; 35(6) : 2452-2464. doi:10.1523/JNEUROSCI.4088-14.2015
- 3) Shimojima C, Takeuchi H, Jin S, Parajuli B, Hattori H, Suzumura A, Hibi H, Ueda M, Yamamoto A. Conditioned medium from the stem cells of human exfoliated deciduous teeth ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Immunol.* 2016 ; 196(10) : 4164-4171. doi:10.4049/jimmunol.1501457
- 4) Ueda M, et al. The first in human case of amyotrophic lateral sclerosis treated with stem cell-derived conditioned medium: a 1-year-follow up. *Neurol Neurorehabil.* 2022 ; 4(2) : 011-015.
- 5) Miura M, et al. SHED: stem cell from human exfoliated deciduous teeth. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2003 ; 100 : 5807-5812
- 6) Bonafede R, Scambi I, Peroni D, Potrich V, Boschi F, Benati D, et al. Exosome derived from murine adipose-derived stromal cells: neuroprotective effect on in vitro model of amyotrophic lateral sclerosis. *Exp Cell Res.* 2016 ; 340 : 150-158.

Stem Cell-derived Conditioned Medium Therapy Using Stem Cells from Human Exfoliated Deciduous Teeth for Amyotrophic Lateral Sclerosis

Professor Emeritus, Nagoya University Graduate School of Medicine

Minoru UEDA, D.D.S., Ph.D.

Stem cell transplantation, which has long been regarded as a cornerstone of regenerative medicine, is gradually losing its prominence because its clinical benefits have often failed to justify the associated risks and costs. In contrast, numerous secretome components released by stem cells, including cytokines, proteins, growth factors, and extracellular vesicles, have been shown to promote tissue regeneration. This has led to growing interest in secretome therapy, also known as conditioned medium therapy.

For the treatment of amyotrophic lateral sclerosis (ALS), the secretome contained in conditioned medium is particularly attractive because it carries minimal risk while offering therapeutic effects that may surpass those of stem cell transplantation.

Since 2021, we have conducted a clinical trial of conditioned medium derived from stem cells from human exfoliated deciduous teeth (SHED-CM) in patients with ALS and have demonstrated its safety and promising efficacy.

This review presents an overview of this therapeutic approach.

Key words : Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS), Cell-free Therapy, Conditioned Medium
Stem Cells from Human Exfoliated Deciduous Teeth (SHED)