# 低酸素が呼び起こす脳内前駆細胞の新たな一面

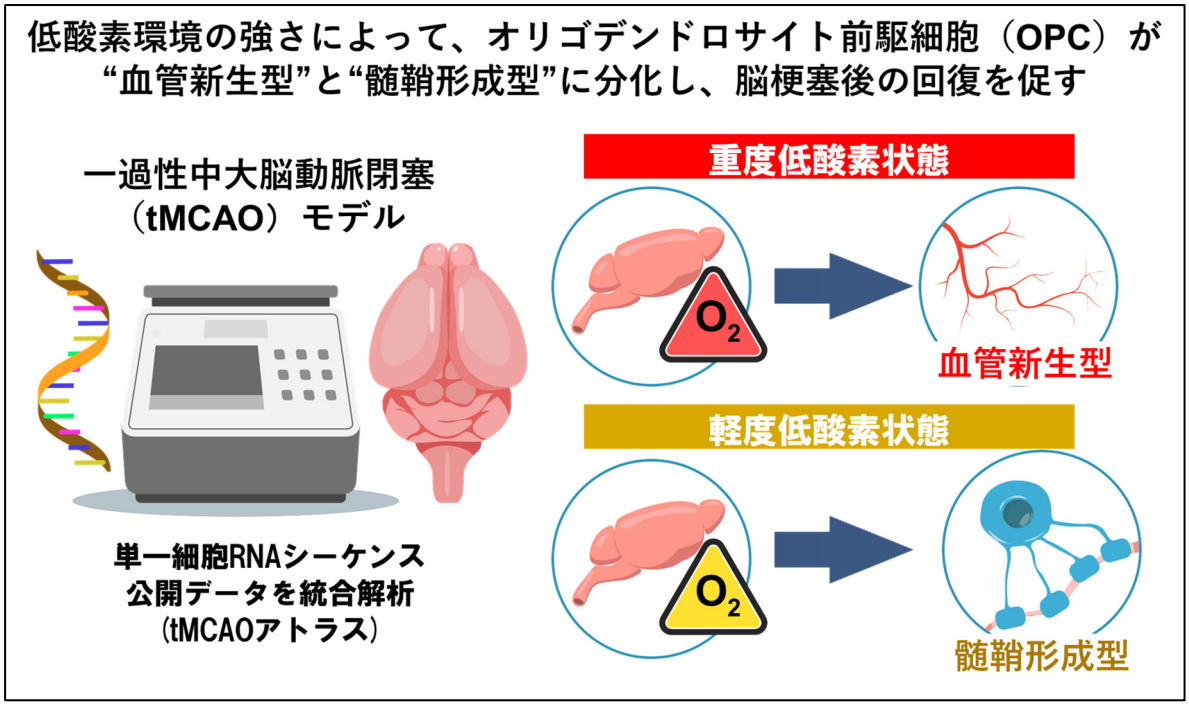
## ―脳血流を取り戻す新たな仕組み―

**概要**

脳卒中は、世界で 4 人に 1 人が一生のうちに経験する主要な死因・後遺症の原因であり、その多くは脳の血管が詰まることで起こる脳梗塞です。脳の血管が詰まったままでは、酸素や栄養が神経細胞に届かず、細胞死が急速に進行します。そのため、できるだけ早く血流を再開させて脳への酸素供給を回復させることが極めて重要です。

今回、眞木崇州　京都大学医学研究科講師、安田謙　同特定助教、月田和人　同特定助教（兼：帝京大学特任研究員）、桑田康弘　くわた脳神経内科・在宅クリニック院長らの研究グループは、マウス脳梗塞モデルとして一般的な一過性中大脳動脈閉塞（tMCAO）モデル（注 1）の単一細胞 RNA シーケンス（注 2）公開データを統合解析し、脳内に存在する未熟なオリゴデンドロサイト前駆細胞（OPC）（注 3）が、脳梗塞後に酸素濃度を感知してその性質を大きく変化させることを明らかにしました。具体的には、重度の低酸素状態では OPC が「血管新生型」に変化して損傷部位で血管を増やし、軽度の低酸素では「髄鞘形成型」となり髄鞘形成を進めることが分かりました。さらに、強い低酸素環境で前処理した「血管新生型」OPC をマウスに静脈注射すると、脳の血流回復と運動機能の改善が確認されました。

本成果は、脳梗塞後の OPC の機能変化が低酸素環境の強さによって生じることを初めて系統的に示したものであり、脳梗塞後の血流回復を促す新しい細胞治療法の開発につながることが期待されます。本研究成果は 2025 年 10 月 30 日（米国東部時間）に国際学術誌「*Stem Cell Reports*」にオンライン掲載されました。また、本研究は国際幹細胞学会（ISSCR）のプレスリリース対象論文に選出され、同学会を通じて世界に向けて発信されました。



## １．背景

脳卒中は世界で 4 人に 1 人が一生のうちに経験する主要な死因・後遺症の原因であり、その大部分は脳の血管が詰まることで生じる脳梗塞です。脳梗塞が発症すると、血流が途絶した領域では酸素と栄養の供給が絶たれ、神経細胞が急速に死滅します。血栓溶解療法や血栓回収療法などの血流再開療法の発展（注 4）により急性期の救命率は大きく向上しましたが、神経回路の再構築や機能回復は限定的であり、さらなる治療法の確立が求められています。脳内にはオリゴデンドロサイト前駆細胞（OPC）という前駆細胞が存在し、髄鞘形成に関与すると考えられていますが、脳梗塞後にどのように環境変化を感知し、どのような役割を担うのかは十分に解明されていませんでした。本研究では、脳梗塞後の低酸素環境が OPC の性質と機能に与える影響を包括的に解析し、その可塑性と治療応用の可能性を明らかにすることを目的としました。

## ２．研究手法・成果

研究グループは、マウス脳梗塞モデルとして一般的な一過性中大脳動脈閉塞（tMCAO）モデルの公開単一細胞 RNA シーケンスデータを統合解析し、脳梗塞後の経時的な細胞変化を網羅的に再構築しました。その結果、OPC が酸素濃度の違いによって二つの異なる表現型を示すことを発見しました。具体的には、重度の低酸素状態では、血管新生関連遺伝子（Vegfa、Cxcr4 など）が活性化し、OPC が「血管新生型」へと変化して損傷部位で血管の再生を促すことが明らかになりました。一方、軽度の低酸素状態では、髄鞘形成関連遺伝子（Mbp、Myrf など）の発現が上昇し、「髄鞘形成型」の性質を示しました。さらに、培養 OPC を強い低酸素環境で前処理することで、「血管新生型」OPC を人工的に誘導できることを確認しました。これらの細胞を脳梗塞マウスに静脈投与したところ、血管密度の増加、梗塞領域の縮小、運動機能の改善といった効果が得られました。これらの成果は、低酸素という環境因子が脳梗塞後の OPC の運命を制御し、再生過程を調節することを初めて体系的に示した報告です。

## ３．波及効果、今後の予定

本研究は、脳梗塞後における脳内 OPC の可塑的変化を包括的に明らかにし、組織における低酸素の程度が再生過程を制御する「スイッチ」として機能することを示しました。今後は、脳梗塞後の時相に応じて低酸素負荷の強度を調整し、血管新生促進と髄鞘再生を段階的に誘導する「時相最適化型治療」の開発を進めます。さらに、ヒト由来 OPC を用いた検証や、神経幹細胞など他の細胞治療との併用を含め、臨床応用可能な細胞治療法の開発を目指します。これらの戦略を通じて、脳梗塞にとどまらず、外傷や神経変性疾患など低酸素状態を伴う多くの脳疾患への応用が期待されます。

## ４．研究プロジェクトについて

本研究は、以下の助成を受けて実施されました。

・文部科学省　科学研究費補助金　基盤研究（C）（課題番号：20K06853、研究代表者：眞木崇州）
・科学技術振興機構　ムーンショット型研究開発事業（課題番号：JPMJMS2024、研究代表者：眞木崇州）
・日本学術振興会　科学研究費補助金　若手研究（課題番号：22K18178、研究代表者：月田和人）

**＜用語解説＞**

（注 1）一過性中大脳動脈閉塞モデル（tMCAO モデル）

マウスやラットなどで脳梗塞を再現するために広く用いられる実験モデルです。脳の主要な血管である中大脳動脈（MCA）を一時的に閉塞し、その後再開通させることで、ヒトの脳梗塞における「発症から血流再開まで」の過程を模倣します。このモデルを用いることで、梗塞による神経障害や回復過程を詳細に解析することが可能です。

（注 2）単一細胞 RNA シーケンス（single-cell RNA sequencing）

個々の細胞がもつ遺伝子発現情報を網羅的に解析する手法です。従来の手法では多くの細胞の平均的な情報しか得られませんでしたが、単一細胞 RNA シーケンスでは、細胞ごとの性質の違いや状態変化を高精度に把握することができます。これにより、脳内の多様な細胞集団や、病態に応じた細胞の応答を詳細に解析することが可能となります。

（注 3）オリゴデンドロサイト前駆細胞（OPC）

脳や脊髄に存在する細胞で、神経軸索を包む髄鞘（ミエリン）を形成する「オリゴデンドロサイト」のもととなる細胞です。髄鞘形成だけではなく、神経や血管との相互作用を通じて脳内環境の維持や修復にも関与するなど、多様な機能を有することが近年明らかになっています。

（注 4）血流再開療法（再灌流療法）

脳梗塞で閉塞した血管を再び開通させ、途絶した脳血流を回復させる治療法です。代表的なものに、血栓を溶かす薬剤を投与する「t-PA 静注療法」や、カテーテルを用いて血栓を直接除去する「血栓回収療法」があります。これらの治療法により、発症早期の救命率や後遺症の軽減が大きく改善しましたが、発症から時間が経過した例などでは依然として有効な治療が限られており、さらなる治療の改善が求められています。

**＜研究者のコメント＞**

脳梗塞は、救命できても多くの方が後遺症に苦しむ病気です。私たちは、脳が自ら回復しようとする力を最大限に引き出す仕組みを明らかにしたいと考えてきました。今回、低酸素という環境の中で脳内前駆細胞がその役割をダイナミックに変化させることを見いだし、再生医療への新しい道筋を示せたことをうれしく思います。今後は、この発見を臨床応用へと発展させ、脳卒中後の回復をより確実に支援できる治療の実現を目指します。

（京都大学大学院医学研究科　眞木 崇州、安田 謙、月田 和人）

**＜論文タイトルと著者＞**

タイトル：

“Characterizing hypoxia-orchestrated post-stroke changes in oligodendrocyte precursor cells for optimized cell therapy”

「脳梗塞後の低酸素環境によって制御されるオリゴデンドロサイト前駆細胞の変化の解明と最適化細胞治療への応用」

著　　者：Yasuhiro Kuwata, Ken Yasuda, Kazuto Tsukita, Akihiro Kikuya, Naoki Takayama, Narufumi Yanagida, Kimitoshi Kimura, Ryosuke Takahashi, Riki Matsumoto, Takakuni Maki

桑田康弘、安田謙、月田和人、菊谷明広、高山直樹、柳田成史、木村公俊、髙橋良輔、松本理器、眞木崇州

掲 載 誌：*Stem Cell Reports*　　DOI：10.1016/j.stemcr.2025.102687