

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：iPS 細胞由来神経前駆細胞を用いた脊髄損傷・脳梗塞の再生医療
2. 研究開発代表者：岡野 栄之（慶應義塾大学医学部）
3. 研究開発の成果

研究開発項目 1：亜急性期脊髄損傷に対する臨床研究を開始

iPS 細胞研究中核拠点 (CiRA) から提供された再生医療用 iPS 細胞クローンのラボ用細胞について分担機関である大阪医療センターにおいて *in vitro* での製造品の品質・性能試験を終了し、品質管理項目を設定し、GMP 基準で製造を実施するためのドラフトプロトコル作成を終了した。慶應においては、規格試験として実施予定の試験の内、外部委託する項目については分担機関からの情報をもとに、外注先を決定した。内部で実施する試験項目について分担機関で作成した試験手順書をもとに予備試験を実施し、*in house* での試験に問題ないことを確認した。

試験に適合した iPS 細胞由来神経前駆細胞について *in vivo* での効能・安全性試験を開始した。脊髄損傷治療用ヒト iPS 細胞由来神経前駆細胞の製造体制と細胞輸送システムの構築と、最終工程である凍結後の細胞を低ダメージで解冻・再培養する手法について、GMP 準拠のための最終条件を決定した。

再生医療用 iPS 細胞クローンについては平成 27 年 9 月より CiRA から供与が開始されたが、臨床グレードの細胞は分担機関の大阪医療センターと大日本住友製薬でのみ受領した。大阪医療センターではセルプロセッシングセンターを用いて移植用細胞の作製と品質管理およびストック作製を実施するためのベリフィケーションを実施し、最終製品となるヒト iPS 細胞由来神経前駆細胞の製造を実施して、凍結保管を行った。また、大日本住友製薬では医薬品医療機器等法に基づく再生医療事業化のための iPS 細胞マスターセルバンクの製造および品質管理試験を実施した。

脊髄損傷モデルマウスで形成した腫瘍を MRI で経時的に撮影し、腫瘍の増大に伴う脊髄の腫大を MRI で同定することが可能であることを確認した。臨床研究において腫瘍体積増大を MRI で評価する系を確立したが、腫瘍体積増大による脊髄の腫大を伴わない場合について今後の課題が残った。

以上のデータを集約して、臨床研究プロトコル（案）を策定した。

研究開発項目 2：慢性期不完全脊髄損傷に対する臨床研究の開始

マーモセット胸髄圧挫損傷モデルにおいて、下肢筋群の萎縮が顕著となる損傷後 2 週間から 3 週間、treadmill 歩行訓練を実施し、経時的にハイスピードカメラ画像解析による四肢随意運動の運動機能評価と電気生理学的機能評価を実施し treadmill 歩行訓練法を確立した。

研究開発項目 3：亜急性期脳梗塞に対する臨床研究を開始

ラット一過性中大脳動脈閉塞モデルを使用して、脳梗塞作成後 7 日目にヒト iPS 細胞由来神経前駆細胞を定位的に梗塞巣に移植し、移植後 21 日間にわたる神経機能評価、MRI を用いた移植前後での梗塞巣病変の大きさの評価、および移植細胞の脳実質内での挙動を病理組織学的に評価した。その結果、ヒト iPS 細胞由来神経前駆細胞を用いた脳梗塞治療法を開発するうえでの種々の検討課題が明らかになり、次年度以降の研究開発の方向性を明らかにすることが可能となった。