

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：パーキンソン病、脳血管障害に対する iPS 細胞由来神経細胞移植による機能再生治療法の開発

2. 研究開発代表者：高橋 淳（京都大学 iPS 細胞研究所）

3. 研究開発の成果

研究開発項目 1：パーキンソン病に対する自家移植の臨床研究開始

パーキンソン病患者に対する自己 iPS 細胞由来ドパミン神経前駆細胞移植を行うことを目指し、健常人およびパーキンソン病患者から iPS 細胞をそれぞれ複数株樹立した。それぞれからドパミン神経細胞を誘導し、その誘導効率には健常人・パーキンソン病患者間で差がないことを明らかにした。さらにパーキンソン病モデル動物に移植をして脳内での生着・機能を解析した。ラットモデルについては 4 か月の経過観察を行い、両群とも異常回転運動が改善されることを明らかにした。カンクイザルモデルについては、最大 24 か月の経過観察を行い、培養培地のみを注入した Sham 手術群と比べ細胞移植群では有意な神経症状のスコア改善がみられること、健常人・パーキンソン病患者間でスコアの改善率に差がないことを明らかにした。さらに、脳切片の組織学的解析によって、数万個のドパミン神経細胞が生着し宿主脳内への神経突起伸長が見られること、腫瘍形成は見られないことを明らかにした。また、健常人およびパーキンソン病患者 iPS 細胞から誘導したドパミン神経前駆細胞をヌードラットの線条体に移植し、腫瘍形成の有無を調べた。1 年間の経過観察を行ったが、腫瘍形成は認められず組織学的解析でも悪性所見は認められなかった。これらの結果は、孤発性パーキンソン病患者から樹立した iPS 細胞からも健常人と同じようにドパミン神経細胞が誘導できること、さらにそのドパミン神経細胞が霊長類脳に生着し機能しうることを示唆しており、iPS 細胞を用いた自家移植が可能であることを意味する。

研究開発項目 2：パーキンソン病に対する同種移植の治験開始

上記の通り、我々が確立したプロトコルで作製されたドパミン神経前駆細胞の安全性・有効性については確認できた。そこで、中核拠点で樹立中の HLA ホモ接合体 iPS 細胞ストックから同じ方法でドパミン神経前駆細胞を誘導し、他家移植の治験を行うべく準備を進めた。まず iPS 細胞ストックの元株からも良好なドパミン神経誘導が可能であることを確認し、パーキンソン病モデルラット線条体への移植でドパミン神経細胞の生着、神経突起伸長を確認した。また、治験開始に向けて PMDA とも事前面談、対面助言を行った。免疫抑制については、MHC ホモ接合体カンクイザルを用いて MHC 適合および不適合同種移植を行い、前者において宿主脳における免疫反応が低いことを確認した。これらは免疫抑制を行っていないが、さらに MHC 不適合移植において免疫抑制剤の有無による免疫反応の違いを比較検討し、免疫抑制剤の効果を確認した。さらに、移植細胞と宿主細胞のシナプス形成を促進する目的で、黒質のドパミン神経細胞からの投射を受ける線条体神経細胞を調べたところ、インテグリン $\alpha 5$ の活性化が重要であることが分かった。さらに、エストラジールの投与によってラット線条体神経細胞でのインテグリン $\alpha 5$ 活性化が促進されることが明らかになった。移植細胞によるシナプス形成を評価するためにヒト iPS 細胞に WGA 遺伝子を導入し、さらにドパミン神経細胞を誘導してエストラジールを投与したラットパーキンソン病モデルの線条体に移植したところ、異常回転運動の改善が早くなりシナプス形成が促進されることが分かった。このことは既存薬であるエストラジールの使用によって細胞移植の効率を上げうることを示唆する。