

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：臍帯血・臍帯由来間葉系細胞製剤を用いた新規免疫療法・再生医療の開発
2. 研究開発代表者：長村登紀子（井上登紀子）（国立大学法人 東京大学）
3. 研究開発の成果：

本研究開発は、臍帯由来間葉系(幹)細胞 (Mesenchymal Stem/Stromal Cells;MSC) を再生医療等製品として臨床応用するための製剤化に向けた POC の取得と非臨床試験実施を目的とする。

特に臍帯由来 MSC の免疫抑制効果や組織修復能に着目して造血細胞移植後の重症急性移植片対宿主病 (GVHD)、新生児脳性麻痺および低フォスファターゼ症を主たる対象疾患としている。共同研究企業の協力を得ながら、基盤研究の進んでいる重症 GVHD に対する臍帯由来 MSC 治療について、再生医療等製品として、薬機法に従って PMDA と薬事戦略相談を行い、医師主導治験に進める。

臍帯由来MSC製造工程は、健康な児の出産に際して、後産として娩出される臍帯を凍害保護液下で凍結 (Shimazu et al, *Cytotherapy*, 17, 593, 2015) し、解凍後に改良エクスプラント法 (Moti et al, *Tissue Eng, Part C*, 21, 1, 2014) により臍帯組織を培養・回収した細胞を、さらに増幅して凍結したヒト臍帯由来MSCをプロダクトセルとして提供する。検査は、受入検査、安全性試験、凍結臍帯評価試験、マスターセルおよびプロダクトセル適格性試験および規格試験からなる。臍帯の凍結技術により、大量培養する対象ロットを最小限に抑え、計画的培養が開始できるとともに、凍結臍帯評価試験によって、優良なマスターセルを選別できる。2014年末より新たにロート製薬株式会社（以下、ロート製薬）と臨床用の製剤化に向けた共同研究を開始し、ロート製薬開発のMSC用無血清培地を用いて、本臍帯由来MSCの増殖能や免疫抑制能等の品質に関する点を再評価した。その結果、本臨床試験用の培地として採用するとともに、今後の臨床試験の方向性に関して、重症急性GVHDおよび脳性麻痺治療に関しては、第1相を医師主導治験、第2相以降を企業治験へ移行することとした。2015年度、RM培地で培養した臍帯由来MSCを用いて、増殖能やリンパ球混合反応 (MLR) 抑制試験等にて免疫抑制効果を検証し、その機序としてIDO、PGE2、HLA-GやPDL1/2等の抑制因子の関与が示唆された。これらの検討から臍帯由来MSCを再生医療等製品として、2016年度よりPMDAと品質・非臨床試験に関する薬事戦略対面助言を受ける。

重症急性GVHDは、ドナーリンパ球が患者臓器を非自己として攻撃する炎症反応であり、予後不良である。第3者臍帯由来MSC による同種MLR抑制試験および炎症性サイトカイン抑制、IFN- γ によるIDO誘導能等をGVHD治療のための特性解析項目として、ロットの適合性を検討する。

新生児脳性麻痺は、子宮内感染や脳虚血性低酸素等種々の原因からなる炎症および神経損傷であり、未だ確立した治療法がない。2015年度は、脳性麻痺 (LPS で誘導した脳室周囲白質軟化症) モデルラットに臍帯由来 MSC を投与し、炎症反応の抑制と脳室周囲白質損傷の改善を確認した (Inflammation and regeneration, 2015, 印刷中)。2016年度は、AMED「脳性麻痺に対する臍帯由来間葉系細胞治療に関する研究 (代表：新宅治夫)」と連携して、医師主導治験体制を構築する。

低フォスファターゼ症 (骨形成不全症) に関して、竹谷らはこれまで血縁 (保因者) 骨髄移植後に骨髄由来 MSC を投与し、骨形成と延命効果を得た。本疾患に対して、臍帯由来 MSC の有効性を検証するため、2015年度は低フォスファターゼ症モデルマウスへ臍帯由来 MSC の投与を行い、遊走能等の検討を行っている。なお、計画当初、同一ドナーの臍帯血も同時投与する予定であったが、法規制問題があり、臍帯由来 MSC のみで効率的効果を上げる試みを検討することとした。