

再生医療実現拠点ネットワークプログラム研究開発課題評価(令和2年度実施) 中間評価報告書

事業名	再生医療実現拠点ネットワークプログラム 疾患・組織別実用化研究拠点(拠点 A)
研究題目名	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
代表機関名	学校法人慶應義塾 慶應義塾大学
代表研究者名	岡野 栄之

1. 研究概要

脊髄損傷や脳梗塞は、これまで有効な治療法がなく、幹細胞を用いた再生医療の実現が切望されてきた。本拠点では、再生医療用 iPS 細胞由来神経前駆細胞ストックを構築し、これらの細胞を用いた造腫瘍性の解析による安全性スクリーニング、および移植後の腫瘍化対応策を確立する。再生医療用 iPS 細胞由来神経前駆細胞ストックを活用し、亜急性期脊髄損傷に対して、臨床研究(First in Human)を実施する。さらに、慢性期脊髄損傷、亜急性期および慢性期脳梗塞に対して幹細胞移植療法の実用化を達成する。

今回の中間評価では、「亜急性期脳梗塞に対する臨床研究を開始」および「慢性期脳梗塞に対する臨床研究を開始」の2つの達成目標に関して評価を行った。

2. 評価結果

①研究開発進捗状況

亜急性期および慢性期脳梗塞について、ラット中大脳動脈一過性閉塞モデルに対して、iPS 細胞由来神経前駆細胞を移植してその治療効果の比較検討を実施した結果、どちらも移植細胞がラット神経組織内で神経分化し生着することを確認でき、細胞修復に貢献し得る特性を有することが確認された。また、ラット脳組織内に生着した iPS 細胞由来神経前駆細胞からは患側半球に加え、対側半球への神経突起伸展がみられ、プレシナップス分子を発現すると同時に、ホストラット神経細胞との間にシナップスが形成されていることが確認された。これらデータにより、亜急性期および慢性期脳梗塞に移植された iPS 細胞由来神経前駆細胞は、ホスト脳組織内で神経細胞に分化し、ホスト神経細胞とシナップス形成を行うことで細胞置換効果を発揮し、脳梗塞で障害された神経機能の回復に貢献することを示した。また、神経機能回復効果は、亜急性期移植と比較して、慢性期移植の方が、より明瞭且つ大きなものであることを示した。なお、統計学的記載などの科学的データがやや不足していると思われるため、今後は臨床試験への道筋の明確化のためのデータ取得が望まれる。また、HLA 多様性に対応した再生医療用 iPS 細胞由来神経前駆細胞ストックの拡充については、計画に対して実施された内容はやや少ないため、今後の研究の加速が期待される。

以上により、本研究開発課題の研究開発進捗は「妥当である」と評価される。

②研究開発成果

亜急性期脊髄損傷治療用細胞と同一規格の神経前駆細胞の生着、神経分化、神経突起伸展、シナップス形

成、神経機能回復など、脳梗塞の再生治療法の有用性を明らかにし、iPS 細胞技術を応用した神経再生医療を実現する新技術の開発に成功した。脳梗塞に対する再生治療法として国内外で実施されている治療技術の多くは、主に移植細胞に由来する液性因子等によってもたらされる神経保護作用を主たる治療メカニズムとするのに対して、本技術は先行技術ではほとんど観察されない細胞置換効果による、より本質的な神経機能回復に貢献し得る技術として大きな優位性を有する。

脳梗塞は3大疾患の1つであり、神経機能障害の後遺症に苦しむ多くの患者が存在し、神経機能回復を実現する新規再生治療法の実用化を強く切望する社会的ニーズが存在する本研究成果はこのような社会的ニーズに対応するものである。

今後は、非臨床 PoC や臨床プロトコール確立に資する、細胞移植による機能改善とそのメカニズムの関連性に関して定量的に示すデータの取得が望まれる。

以上により、本研究開発課題の研究開発成果は「妥当である」と評価される。

③実施体制

慶應義塾大学、大阪医療センター、大日本住友株式会社という3機関がよく連携しており、関連診療科を網羅した臨床家からなるプロトコール作成委員会が設置されるなど、適切な体制で分担実施されている。今後は、病態モデルの移植における適切さについて検討するため、動物の脳梗塞モデルの専門家をチームに加えることも検討してほしい。

以上により、本研究開発課題の実施体制は「妥当である」と評価される。

④今後の見通し

国際的にも独創的で新規性が高く、先行している亜急性期脊髄損傷治療用細胞と同一規格の iPS 細胞由来神経前駆細胞で、移植細胞の生着、神経分化、神経突起伸展、シナプス形成、神経機能回復に成功している。今後は、対象を神経機能回復効果がより期待できる慢性期脳梗塞に絞り、実用化を目指す計画となっており、成功確率を高めるために妥当な方向性である。なお、現在得られているデータは非臨床 PoC や臨床プロトコール作成にはまだ十分とは言えないと思われるため、今後、げつ歯類で示された安全性、有効性をどのように人の臨床試験に進めるか等の検討が期待される。

以上により、本研究開発課題の今後の見通しは「やや良い」と評価される。

⑤事業で定める項目及び総合的に勘案すべき項目

研究チームとして臨床研究用の亜急性期脊髄損傷治療用 iPS 細胞由来神経前駆細胞の製造を経験し、臨床試験用細胞の製造にかかわる検討課題の抽出がなされているため、慢性期脳梗塞治療用ヒト iPS 細胞由来神経前駆細胞ストックの製造・品質管理法の開発の実施がより実践的に進められる状態が整っている。専門学術雑誌への論文発表、学会での講演やアウトリーチ活動は精力的に進められている。また、法令、安全性に配慮して開発されている。若手研究者のキャリアパス支援については、今後、成果が示されることが期待される。

以上により、本研究開発課題の事業で定める項目及び総合的に勘案すべき項目は「妥当である」と評価される。

⑥総合評価

再生医療用iPS細胞ストックから脊髄損傷のために作製された神経前駆細胞を活用し、本事業の脊髄損傷移植で蓄積した分化誘導法が対象疾患拡大で活用されていることは評価される。また、亜急性期および慢性期脳梗塞モデルにおいて、梗塞巣内で移植細胞の生着や神経分化、生着細胞からの神経突起伸展、シナプス形成、神経機能回復が認められており、慢性期では亜急性期と比較して神経機能回復効果が明瞭であり、実用化を目指す病期が特定されたと言える。今後は、移植法の詳細や時期、患者対象、予想される有害事象に関する対策など、臨床試験に向けた更なる検討が期待される。

以上により、本研究開発課題は「やや良い」と評価される。

再生医療実現拠点ネットワークプログラム研究開発課題評価(令和2年度実施) 中間評価報告書

事業名	再生医療実現拠点ネットワークプログラム 疾患・組織別実用化研究拠点(拠点A)
研究題目名	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
代表機関名	国立大学法人京都大学
代表研究者名	高橋 淳

1. 研究概要

本拠点は、神経疾患において特に治療開発が急務であるパーキンソン病、脳血管障害を対象に、iPS 細胞を用いた細胞移植治療の実現化を目指す。パーキンソン病では胎児細胞移植の部分的有効性が臨床で示されているが、倫理的問題、移植細胞の量的・質的課題等により広く普及するに至っていない。そこでより安全かつ効果的な細胞移植を実現するため、孤発性パーキンソン病患者に対して iPS 細胞由来神経細胞移植を目指す。さらに脳血管障害患者の運動麻痺に対して、細胞移植による皮質脊髄路の再構築を目指す。

今回の中間評価では、「パーキンソン病に対する細胞移植の治験開始」のうち「徐々に神経変性が進行するパーキンソン病動物モデルでの POC 確立」、及び「脳血管障害に対する同種移植の臨床研究開始」の2つの達成目標に関して評価を行った。

2. 評価結果

①研究開発達成状況

パーキンソン病に関しては、すでに医師主導治験を開始しており当初の目標は達成しているが、さらに対象の病態ステージを進行期から早期へと進めるという対象疾患の拡大のための科学的根拠を得るために、慢性進行性パーキンソン病モデル(α シヌクレイン-トランスジェニックマウス)を用いた移植実験を進めている。令和 3 年 4 月から 6 月頃に細胞移植を行い、約 1 年間経過観察を行う予定である。

脳血管障害に関しては、臨床用 iPS 細胞で特に誘導効率の良い細胞株を同定し、その株に合わせた分化誘導法を調整中である。マウス脳への移植実験では、ヒト ES 細胞由来発生初期オルガノイドにおいて脊髄への軸索伸展が良好であることを明らかにした。胎仔マウス大脳組織を大脳損傷ラット脳に移植し、さらに運動負荷を組み合わせることによって四肢運動障害の改善が促進されることを明らかにした。マウス脳梗塞モデルを安定して作製できるようになり、行動評価系も確立した。これらの成果に基づいて、ローズベンガルを用いたマウス大脳皮質梗塞モデルへのヒト iPS 細胞由来大脳オルガノイド移植試験を行い、細胞生着と皮質脊髄路に沿った軸索伸長、さらにフットフォールテストで四肢運動障害の有意な改善を確認した。令和2年度中には、フットフォールテストに加え、シリンドーテスト、フットプリント解析、三次元動作解析システム・キネマトレーサーによる解析でも行動改善を確認する計画である。パーキンソン病に対する医師主導治験の経験があり、非臨床試験や申請準備を効率的に進めることが期待される。

以上により、本研究開発課題の研究開発進捗は「妥当である」と評価される。

②研究開発成果

パーキンソン病については慢性進行性パーキンソン病モデルを用いた移植実験が進んでいる。パーキンソ

ン病の早期に細胞移植を行い病態進行を遅らせることが可能になれば、自立して社会生活を送ることができる期間が長くなるなど、実現への社会的要請は大きい。

脳血管障害については、オルガノイドの作製法、動物モデルの作製、移植と運動負荷との組み合わせの有用性の提示などの成果が得られている。脳血管障害に対する細胞移植による神経回路再構築という方法は全く新しい概念であり、従来では得られなかった症状改善が期待できる。また、現行の薬物治療や医療機器との組み合わせによる相乗効果が期待できるので、薬物治療や医療機器・リハビリテーションの概念も変わり、新しい医療が展開される。要介護原因として脳血管疾患は大きな割合を占める。したがって脳血管障害に対する治療は、患者本人にとってのみならず家族や社会全体にとっても重要課題である。

本研究開発課題の成果はこれらの社会的ニーズに対応するものである。

以上により、本研究開発課題の研究開発成果は「妥当である」と評価される。

③実施体制

パーキンソン病については既に治験が開始されているが、脳血管障害に対しても引き続き、代表機関を中心となり、基礎研究や非臨床試験については中核拠点、複数企業からの協力を得ている。脳血管障害の臨床研究は、京都大学附属病院でパーキンソン病での体制を元に、脳神経外科が中心となって実施する予定である。

以上により、本研究開発課題の実施体制は「妥当である」と評価される。

④今後の見通し

パーキンソン病については、ヒト臨床と症状の進展が同様の慢性進行性モデルにおける確認が新型コロナの影響でやや遅れが見られるものの、計画は具体的で目標は明確であり実施可能性は高い。以上により、今後の見通しは「良い」と評価される。

脳血管障害については、iPS細胞由来大脳皮質神経細胞移植により皮質脊髄路を再構築する目標は明確であり、かつ科学的妥当性を有すると認められる。また、ローズベンガルを用いたマウスモデル、中大脳動脈閉塞によるカニクイザルモデルなど試験系が適切に計画されており、非臨床試験の終了後の臨床研究申請までスケジューリングされている。以上により、今後の見通しは「良い」と評価される。

⑤事業で定める項目及び総合的に勘案すべき項目

規制面、倫理面での法令、安全性への対応は適切に進められており、学内のステージアップ委員会においても適切に審議を受けて進められている。キャリアパス支援・成果発表・アウトリーチ活動は充分に評価できる。

以上により、本研究開発課題の事業で定める項目及び総合的に勘案すべき項目は「優れている」と評価される。

⑥総合評価

神経変性が徐々に進行するパーキンソン病動物モデルの研究は新型コロナの影響でやや遅れが見られるものの、適切に進められている。脳血管障害患者の運動麻痺に対する細胞移植による皮質脊髄路の再構築については、脳梗塞に絞って検討を進めており進捗が見られる。今後、動物試験を含む多くの非臨床試験を行い、更なる客観性・定量性のあるデータを示すことが求められる。これらiPS細胞を用いた細胞移植治療の研究成果は、我が国の健康医療の発展に貢献が期待される成果である。

以上により、本研究開発課題は「良い」と評価される。