

## ＜シンポジウム 7—4＞パーキンソン病の病因・診断・治療研究の進歩

# パーキンソン病の再生医学

村松 慎一

(臨床神経, 49 : 890—892, 2009)

Key words : iPS細胞, ES細胞, 細胞移植, 遺伝子治療, パーキンソン症候群

### 1. はじめに

脳内に分裂能と神経細胞への分化能を持つ細胞がみられることは1960年代にすでに報告されていたが基礎研究に留まっていた。1990年代になり脳室下層と歯状回に神経幹細胞が存在することが再認識され、これらの神経幹細胞を生体外に取り出して球状の塊として培養する方法が確立された。さらにヒト胚性幹細胞 (ES 細胞) の樹立とクローン羊の作製という技術革新が相次いで報告され、発達生物学のみならず細胞移植を主とした再生医学への応用研究が注目されるようになった。ヒト ES 細胞への過剰な期待は、韓国の論文捏造騒動や米国大統領による公的研究費の制限で沈静化したが、2007年にヒト iPS 細胞が作製されたことにより再生医学が脚光を浴びることとなった。とくに一度分化した神経細胞は分裂することなく疾患や老化により減少する一方で組織障害の修復は困難とされてきた中枢神経では新たな幹細胞に対する期待は大きい。新技術が報告されるたびに脊髄損傷とならび細胞移植治療の目標としてあげられるのがパーキンソン病である。

### 2. 胎児細胞移植治療の問題点

パーキンソン病では、交感神経節や副腎髄質細胞などの自己細胞移植もおこなわれたがよい成績がえられなかった。これらの患者由来の細胞はパーキンソン病による病的過程と老化による影響を受けていると考えられる。続いて欧米で胎児細胞移植が臨床応用された。少数例の報告では運動症状の改善効果がみとめられ、深部脳刺激治療が普及する以前には薬物治療に代わる画期的な外科治療として注目された。一人の患者の治療に使用する胎児細胞をえるには数人の人工流産が必要となるためドナー細胞の供給が困難なことが最大の問題として強調されてきた。ほぼ無制限に移植用の神経前駆細胞を分化誘導できる ES 細胞や iPS 細胞が登場したことにより、細胞移植は一気に進展するのだろうか？

胎児細胞移植の二重盲検試験では当初期待されたほどの効果はえられず有害事象として不随意運動が発現した。米国で実施された二つの試験についてはすでによく知られているの

で詳細は記載しないが、Freed らの試験<sup>1)</sup>では平均罹病期間14年間の40例を20例ずつ移植群と対照群に分け移植1年後に評価した結果、off時におけるUPDRSの総スコアは全体で15%の改善があったものの対照群と有意差はえられなかった。60歳以下に限定したばあいには運動スコアで34%の有意な改善がみられた。Olanow らの試験<sup>2)</sup>では、31例を片側の被殻あたり1体(1ドナー群)、あるいは4体の胎児細胞を移植する群(4ドナー群)、および対照群の3群に分け、24カ月後に評価した結果、UPDRSの運動スコアには有意差がみられなかった。移植前の症状が軽い患者(UPDRS運動スコア $\leq$ 49)に限定すると、移植群では2年後の症状の悪化が対照群より少なく治療効果がみとめられた。問題は、off時にも不随意運動 off-medication dyskinesia が持続して生じたことで、深部脳刺激による治療が必要となるほど重度な例もあった。

さらに、移植後10年以上長期生存した患者の剖検所見で、一部の移植細胞にパーキンソン病特有の病理所見であるLewy小体がみとめられたことが報告されている<sup>3)</sup>。

### 3. 細胞移植の課題

ドナー細胞不足以外に解決すべき問題は多い。細胞移植後に不随意運動を発症する機序は解明されていないが、線条体内のドパミン濃度が不均一になる可能性や移植細胞と宿主細胞との結合が機能的に不完全であることなどが考えられている。不随意運動は免疫抑制剤の中止後に増悪することが報告されており、軽度の炎症が関与している可能性も推察されている<sup>4)</sup>。患者自身の細胞から樹立した iPS 細胞や ES 細胞を応用すれば免疫反応は回避できるが、患者由来の細胞はパーキンソン病の病的過程に巻き込まれやすい性質を持つ可能性がある。

ES 細胞や iPS 細胞などの幹細胞を使用するばあい、未分化細胞の混入により奇形腫が形成される危険がある。それを回避するためには、移植前に分裂阻害剤により処理する方法や、細胞表面のマーカーを利用して未分化細胞を選別する方法などがある<sup>5)</sup>。また、脳腫瘍の自殺遺伝子治療として開発された方法を応用して、ヘルペスウイルスのチミジンキナーゼ遺伝子をあらかじめ移植細胞へ導入しておく、もし移植後に脳内

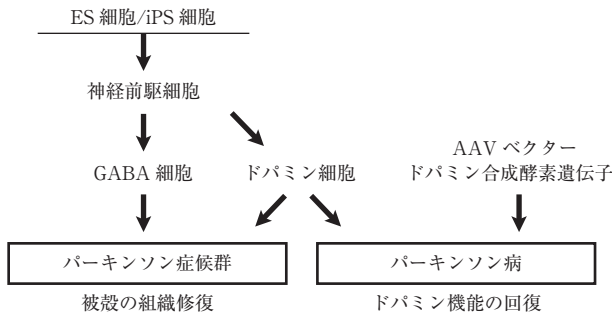


Fig. 1 Cell therapy for Parkinsonism

線条体のドパミンを補充する目的には AAV ベクターを使用した遺伝子治療の方が簡便である。血管障害や変性により線条体の出力細胞が脱落したパーキンソン症候群に対しては GABA を伝達物質とする神経細胞を移植する必要がある。

で腫瘍が形成されたばあい、遺伝子導入細胞で選択的に細胞毒性を発揮するガンシクロビルなどの薬剤を投与して腫瘍細胞を除去する方法も考案されている。

#### 4. パーキンソン症候群への応用

パーキンソン病に対する先端的な治療法としてウイルスベクターを使用した遺伝子治療の臨床試験がおこなわれている。非病原性のアデノ随伴ウイルス (AAV) 由来のベクターは、免疫抑制剤を使用することなく導入した遺伝子の長期間の発現がえられる。単に線条体にドパミンを補充する目的なら AAV ベクターにより線条体の細胞にドパミン合成系の酵素遺伝子を導入する遺伝子治療の方が細胞移植より簡便である<sup>6)</sup>。現在、幹細胞から黒質緻密部のドパミン神経細胞 (A9 細胞) と同様の性質を持つ細胞を効率よく分化誘導する方法を開発すべく世界中の研究室が競っている<sup>7)</sup>が、パーキンソン病の脳内環境では A9 細胞は他のドパミン神経細胞よりも変性しやすい可能性がある。

細胞移植には、血管障害や変性により線条体の神経細胞が脱落するパーキンソン症候群に対する治療法としての応用を期待したい (Fig.1)。そのばあい、GABA を伝達物質とする神経細胞を移植して局所回路を修復することになる。ハンチントン病では、線条体への細胞移植により認知機能の改善効

果がえられたことが報告<sup>8)</sup>されており、パーキンソン症候群においても L-dopa 抵抗性の非運動症状の治療として期待できる。

今後、細胞移植治療の開発と平行して、脳に内在する神経幹細胞から神経細胞を分化誘導して組織修復を促進するような薬剤の探求も再生医学の目標となるであろう。

#### 文 献

- 1) Freed CR, Greene PE, Breeze RE, et al: Transplantation of embryonic dopamine neurons for severe Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2001; 344: 710—719
- 2) Olanow CW, Goetz CG, Kordower JH, et al: A double-blind controlled trial of bilateral fetal nigral transplantation in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2003; 54: 403—414
- 3) Piccini P, Pavese N, Hagell P, et al: Factors affecting the clinical outcome after neural transplantation in Parkinson's disease. *Brain* 2005; 128: 2977—2986
- 4) Brundin P, Li JY, Holton JL, et al: Research in motion: the enigma of Parkinson's disease pathology spread. *Nat Rev Neurosci* 2008; 9: 741—745
- 5) Shibata H, Ageyama N, Tanaka Y, et al: Improved safety of hematopoietic transplantation with monkey embryonic stem cells in the allogeneic setting. *Stem Cells* 2006; 24: 1450—1457
- 6) Muramatsu S, Tsukada H, Nakano I, et al: Gene therapy for Parkinson's disease using recombinant adeno-associated viral vectors. *Expert Opin Biol Ther* 2005; 5: 663—671
- 7) Muramatsu S, Okuno T, Suzuki Y, et al: Multitracer assessment of dopamine function after transplantation of embryonic stem cell-derived neural stem cells in a primate model of Parkinson's disease. *Synapse* 2009; 63: 541—548
- 8) Bachoud-Lévi AC, Gaura V, Brugières P, et al: Effect of fetal neural transplants in patients with Huntington's disease 6 years after surgery: a long-term follow-up study. *Lancet Neurol* 2006; 5: 303—309

**Abstract****Cell therapy for Parkinson disease**

Shin-ichi Muramatsu, M.D.

Division of Neurology, Jichi Medical University

Advances in the field of stem cell research have raised hopes of creating novel cell replacement therapies for Parkinson disease (PD), although double-blinded clinical trials have met with controversial success in patients implanted with fetal midbrain tissue and autopsy results have shown that some of the grafted fetal neurons displayed pathological changes typical of PD. Dopaminergic neurons have been efficiently derived from stem cells using various methods, and beneficial effects after transplantation have been demonstrated in animal models of PD. Some obstacles remain to be overcome before stem cell therapy can be routinely and safely used to treat PD in humans. A widely used prodrug/suicide gene therapy would be applied to stem cells to reduce risk of tumor formation. Since grafts were transplanted ectopically into the striatum instead of the substantia nigra in most current protocols, surviving dopaminergic neurons would not have to be the same subtype as the nigral cells. If the main mechanism underlying any functional recovery achieved by cell therapies is restoration of dopaminergic neurotransmission, then viral vector-mediated gene delivery of dopamine-synthesizing enzymes represents a more straightforward approach. Future targets for cell therapy should include some types of Parkinsonism with degeneration of striatal neurons.

(Clin Neurol, 49: 890—892, 2009)

**Key words:** induced pluripotent stem cell, embryonic stem cell, cell transplantation, gene therapy, Parkinsonism

---