

<シンポジウム 23—1>神経疾患に対する細胞治療の開発～現状と展望

中枢神経疾患に対する細胞治療の展望と課題 (オーバービュー)

高橋 良輔 近藤 孝之

(臨床神経 2011;51:1075-1077)

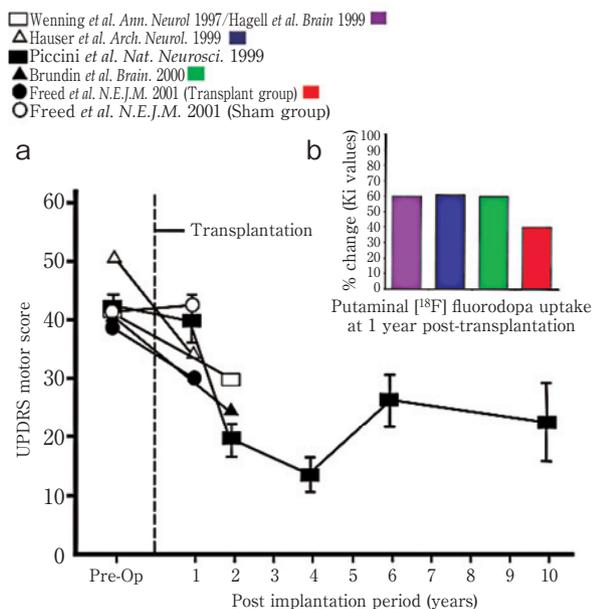
中枢神経疾患の病態解明および治療法開発において induced pluripotent stem cells (iPS 細胞) はまったく新しい局面を開いた。遺伝性神経疾患の研究では、これまで変異遺伝子を導入した細胞や動物をモデルとして研究が進められてきたが、ヒトの非神経細胞や動物細胞・個体に外来遺伝子を導入することでどこまでヒトの病態を忠実に反映できるか、問題が残されていた。iPS 細胞は患者の皮膚細胞などから作られた多分化能を有する細胞であり、iPS 細胞を分化させてできる神経細胞は患者の DNA を完全に保存している点から、エピジェネティックな変化を除き、患者の遺伝子に規定される病的変化を正確に検出できると考えられる。これまでに脊髄

性筋萎縮症 (SMA)、家族性自律神経異常症 (FD)、筋萎縮性側索硬化症、パーキンソン病、ハンチントン病、Rett 症候群などの iPS 細胞の樹立が報告された。そのうち、SMA と FD では細胞生物学的機能異常が検出され、薬物でその変化を改善することも示されたことから、このような疾患特異的 iPS 細胞は病態モデルとして成立するばかりでなく、薬物スクリーニングのツールとしても使用できるものと期待される。ただし、発症にエイジングが必要な遺伝性疾患や、遺伝以外の要因が関与する孤発性疾患における iPS 細胞の有用性は未知である。

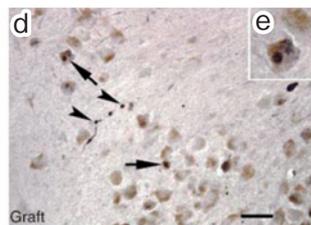
一方、細胞移植治療はパーキンソン病、脊髄損傷、脳梗塞な

胎児中脳黒質移植により、
長期的にも UPDRS の改善があった

胎児中脳黒質移植後長期経過例で、
移植細胞にもユビキチン陽性封入対が出現した



2001 Nature O Isacson et al.



2008 Nat Medicine Li JY et al.

ホスト環境の問題

細胞移植後にジスキネジアが生じた



2011BMC Medicine

移植片のネットワーク不全

Fig. 1 パーキンソン病における胎児中脳黒質細胞移植治療.

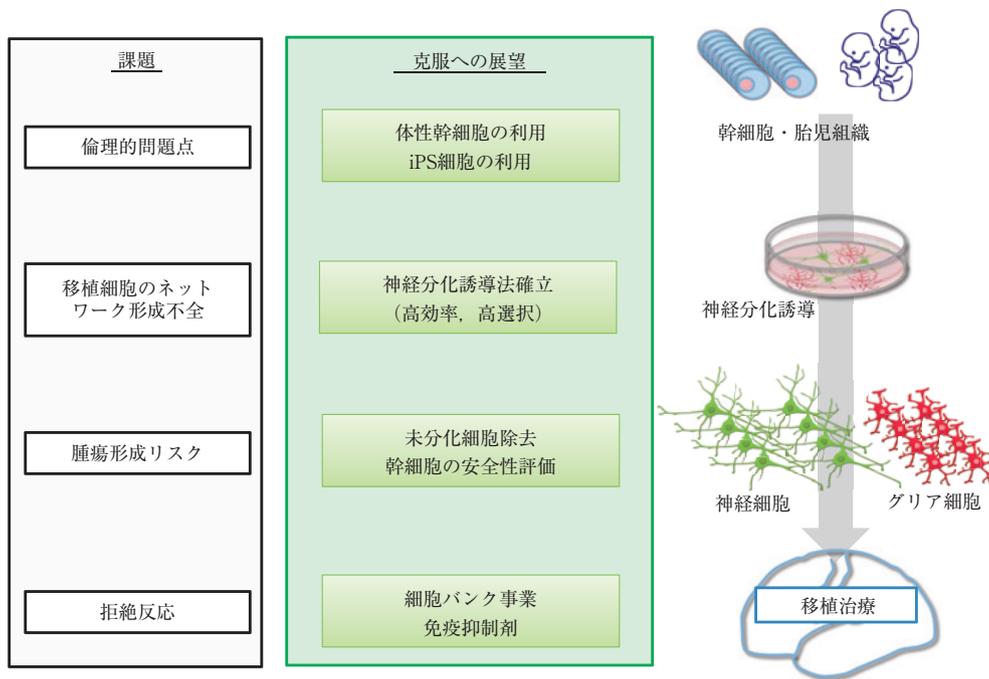


Fig. 2 中枢神経疾患における細胞移植治療の課題と展望.

どで試みられている。パーキンソン病では胎児黒質細胞の移植の二重盲検比較試験は全体として有意な改善のエビデンスはえられなかった。ただし、サブ解析では60歳以下の患者に限定したばあいには有意な改善(28%)がみとめられ、若年患者への有効性が示唆されている。しかし15%の患者にoff-medication dyskinesiaというドパミン作動薬休止後にもみられる不随意運動の副作用も出現した¹⁾。同様のRCTの結果が他にも報告され、現在はおこなわれていない。また移植後10年以上を経て剖検となった症例の脳組織において、移植片の細胞にレビー小体が発見することも報告された。これはレビー小体の主成分である α -シヌクレインがプリオンのように細胞から細胞へ伝播し、パーキンソン病の病理が広がるのではないかというプリオノイド説を支持する証拠として注目を集めている²⁾。ただしレビー小体を生じた細胞が機能不全に陥るかどうかは証明されておらず、ただちに移植治療に暗雲を投げかけるものとは受け取るべきではないであろう (Fig. 1)。

また脳梗塞の治療としては骨髄単核球細胞の静脈的投与に期待がもたれている。マウスでの実験では投与の6時間後という早期から脳血流増加の作用がみられた。これは血管増生はともなわず、eNOSの活性化増強などによる機能的保護効果が大きいと考えられる。また、投与後30日では血管新生をともなう脳血流増加がみられたが、ドナー由来の血管内皮細胞はみられなかった。つまり、endogenousな修復機構としての血管新生が促進されたと推察される³⁾。現在ヒトで臨床試験がおこなわれているが、このような観点から効果を厳密に検証し、メカニズムを明らかにする必要があるだろう。

中枢神経疾患における細胞移植治療には様々な課題が横た

わっている。ES細胞をもちいることには人工中絶によりえられた胎児組織を使用するという倫理的問題が存在するが、これは体性幹細胞やiPS細胞をもちいることで避けられるであろう。また先に述べたパーキンソン病の胎児黒質ニューロン移植の際の不随意運動はセロトニンニューロンが混在して、線状体でネットワークを形成し、不適切なドパミン放出をおこなうためと推察されている。このようなネットワーク形成不全を避けるためには、高効率で高選択性の分化誘導法を確立する必要がある。さらにもっとも懸念されるのは未分化細胞の混入による腫瘍形成リスクである。脳の深部にテラトーマが形成されれば、その除去のために払う犠牲は甚大である。したがって未分化細胞除去の技術向上とともに、確かな安全性評価基準も確立しなければならない。最後に拒絶反応の問題であるが、iPS細胞は本人から採取すれば拒絶反応がないか、非常に軽いと考えられる点が多くにすぐれている。このように多くの課題はあるが、研究の進歩は日進月歩であり、今後有効で安全な細胞移植治療法が確立されることが大いに期待される (Fig. 2)。

文 献

- 1) Freed CR, Greene PE, Breeze RE, et al. Transplantation of embryonic dopamine neurons for severe Parkinson's disease. *N Eng J Med* 2001;344:710-719.
- 2) Lee SJ, Lim HS, Masliah E, et al. Protein aggregate spreading in neurodegenerative diseases: Problems and perspectives. *Neurosci Res* 2011;70:339-348.
- 3) Fujita Y, Ihara M, Ushiki T, et al. Early protective effect of bone marrow mononuclear cells against ischemic

white matter damage through augmentation of cerebral

blood flow. Stroke 2010;41:2938-2943.

Abstract

Cell therapy for brain diseases: Perspective and future prospects

Ryosuke Takahashi, M.D. and Takayuki Kondo, M.D.

Department of Neurology, Kyoto University Graduate School of Medicine

iPS cells have opened up a revolutionarily new era for disease researches and regenerative medicine. Disease-specific iPS cells have tremendous promise for the understanding of pathogenesis of numerous intractable brain diseases. Cell transplantation therapies using somatic stem cells, ES cells and iPS cells are also promising, although ethical issues should be cleared and a lot of problems should be solved by technical innovations before they go into clinics.

(Clin Neurol 2011;51:1075-1077)

Key words: iPS cells, ES cells, somatic stem cells, Parkinson's disease, cerebral infarction
