

## パーキンソン病に対する多能性幹細胞を用いた細胞移植治療の現状

森実 飛鳥<sup>1)\*</sup>

**要旨：**パーキンソン病に対する細胞移植治療は中絶胎児をドナーソースとして行われた歴史がある。症例を適切に選べば効果があることが示されている。この歴史を踏まえ、幹細胞技術の進歩により、ES細胞およびiPS細胞をドナーソースとした細胞移植治療の臨床試験が世界中で始まりつつある。本邦でも2018年より医師主導試験が始まった。この試験ではiPS細胞ストックで準備された株を用い、他家移植を行う。本稿では手術適応、移植術の方法、リスク、海外の現状などを紹介する。

(臨床神経 2019;59:119-124)

Key words : iPS細胞, パーキンソン, 細胞移植, 治験

### はじめに

高齢化に伴い、パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) の患者数は増加傾向にある。標準治療としてはレボドパ製剤を始めとする薬剤を用いた治療が行われているが、長期経過により薬剤でのコントロールが困難になるケースが出てくる。その場合、細胞移植治療が今後の治療オプションの一つとなりうるのではないかと期待されている。近年の幹細胞研究の進歩により、多能性幹細胞からドパミン神経を誘導する方法が確立された。本邦ではPDに対するヒトiPS細胞由来ドパミン神経前駆細胞の細胞移植による安全性及び有効性を検討する医師主導試験が京都大学医学部附属病院・医薬品等臨床研究審査委員会 (通称: 治験審査委員会) での承認を得、2018年から開始された。

### PDにおける細胞移植治療の意義

PDではレボドパの内服が標準治療である。ドパミンの前駆物質であるレボドパは血液脳関門を通過することができ、脳内に残存しているドパミン神経に取り込まれ、そこで芳香族アミノ酸脱炭酸酵素の働きでドパミンへと合成され、神経細胞から放出される。つまり、ドパミン神経が残存しているからこそ、レボドパの効果が得られるわけであり、病気の進行とともに残存ドパミン神経の数が減少してくると効果が減弱する。そこで薬の量を増やすと副作用が顕著になってくる。細胞移植をしてドパミン神経の数を増やすことにより、ドパミンの放出というだけでなく、レボドパのエフェクター

としての効果としても期待できる。また、移植されたドパミン神経はシナプスへ放出されたドパミンの再取り込みを行うことができると考えられており、より生理的な状態に近づけることが期待できる。

### PDにおける細胞移植治療の歴史

細胞移植治療をPDに、というコンセプトは新しいものではない。1980年代より中絶胎児中脳組織を用いた移植が研究され始め、続いて臨床応用もされている<sup>1)</sup>。現在までに400例ほどのPD症例に胎児中脳移植が施されている。初期のオープンラベル試験では効果がみられた<sup>2)-5)</sup>。さらにその結果を受け、米国で二つの二重盲検試験が行われた<sup>6)7)</sup>。ところが期待に反し、これらの試験では移植群全体では非移植群とくらべて有意差が得られなかった。ただしサブ解析で、60歳以下の術前症状の軽い症例に絞った解析では有効性が確認されている<sup>6)</sup>。これらのオープンラベル試験および二重盲検試験の結果、新鮮なドナー組織の重要性、免疫反応制御の必要性、有効性の期待できる外科適応などがわかってきた。同時にドナー細胞にセロトニン神経などの不純細胞が含まれると、移植片誘発ジスキネジアという合併症が起こることも判明した。さらに、近年では剖検例が報告されるようになり、移植したドパミン神経が10年以上にわたり生存し続け機能していたというエビデンスが得られている<sup>8)9)</sup>。一方で、移植片に患者脳由来の $\alpha$ シヌクレインの蓄積が認められ<sup>8)10)</sup>、 $\alpha$ シヌクレインの凝集体がプリオン様に伝播するというプリオン仮説<sup>11)</sup>が生まれるきっかけとなった。これまでの細胞移植治療

\*Corresponding author: 京都大学 iPS 細胞研究所 CiRA 臨床応用研究部門神経再生研究分野

[〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町53]

<sup>1)</sup> 京都大学 iPS 細胞研究所 CiRA 臨床応用研究部門神経再生研究分野

(Received September 29, 2018; Accepted January 16, 2019; Published online in J-STAGE on February 28, 2019)

doi: 10.5692/clinicalneurolog.cn-001235

の経験ではレボドパを完全に off にできるという著効例もあり<sup>5)</sup>、症例を適切に選べば、有効な治療だと考えられている。そこで、より厳格なプロトコールのもとでの臨床試験が2015年からヨーロッパで行われている (TRANSEURO; <http://www.transeuro.org.uk>)。この臨床試験は胎児組織という限りのあるドナー組織を用いるものであり、将来的には幹細胞からの誘導ドパミン神経前駆細胞をドナーとした移植に置き換えることを見据えた臨床試験である。

### 多能性幹細胞からのドパミン神経前駆細胞誘導

幹細胞は大きく体性幹細胞と多能性幹細胞に分けることができる。体性幹細胞は分化方向がある程度限定された幹細胞で、体の様々な部分にそれぞれの組織の幹細胞として存在する。脳では神経幹細胞が脳室周囲、海馬、嗅球などに存在し、ニューロン、アストロサイト、オリゴデンドロサイトに分化することができる。ヒトの場合この神経幹細胞を体外に取り出して、増殖させると少量ながらドパミン神経に分化させることもできるが、効率良く中脳型のドパミン神経に分化させるというプロトコールは臨床応用に耐えられる規模では成功していない。現在、脳神経系で行われている体性幹細胞を利用した移植治療の多くは移植細胞からの分泌因子の効果を期待したものである。

もう一つの幹細胞である多能性幹細胞には代表的なものに胚性幹細胞 (ES 細胞) と人工多能性幹細胞 (iPS 細胞) がある。ヒト ES 細胞はヒト胚から樹立する必要があり、倫理的問

題を含有する。一方 iPS 細胞は体細胞から樹立することができ、実際には採血から得られる末梢血由来単核球 (peripheral blood mononuclear cells; PBMCs) から樹立されることが多い。ES 細胞、iPS 細胞は高い増殖能を有し、またそれらから効率良く中脳ドパミン神経前駆細胞を誘導する技術が確立された。さらにソーティングなどにより必要な細胞を純化する技術も確立された。結果、移植ドナーとして大量に均一なドパミン神経前駆細胞を準備することが可能となった。

### 自家移植とヒト白血球抗原 (human leukocyte antigen; HLA) 適合移植 (Fig. 1)

ES 細胞と比べ iPS 細胞を用いる利点として、倫理的な問題以外に拒絶反応に対する利点が挙げられる。そもそも脳は免疫反応が他の臓器に比べ起きにくい免疫租界と考えられているが、それでも免疫反応は存在する。iPS 細胞を患者自身の体細胞より樹立してドナー細胞に分化誘導し利用する「自家移植」を行うことが理論上、可能である。この自家移植ではドナー細胞とレシピエントの HLA が完全に一致するため拒絶反応が起こらない。筆者らはサルの iPS 細胞から誘導したドパミン神経をサルの線条体に移植するという実験系で、自家移植と主要組織適合抗原 (major histocompatibility complex; MHC) 不適合同種移植を直接比較した<sup>12)</sup>。その結果、自家移植をされたサルでは優位にドパミン神経の生着数が多く、マイクログリアの活性やリンパ球浸潤という炎症反応が優位に少なかった。この結果からドパミン神経の細胞移植について

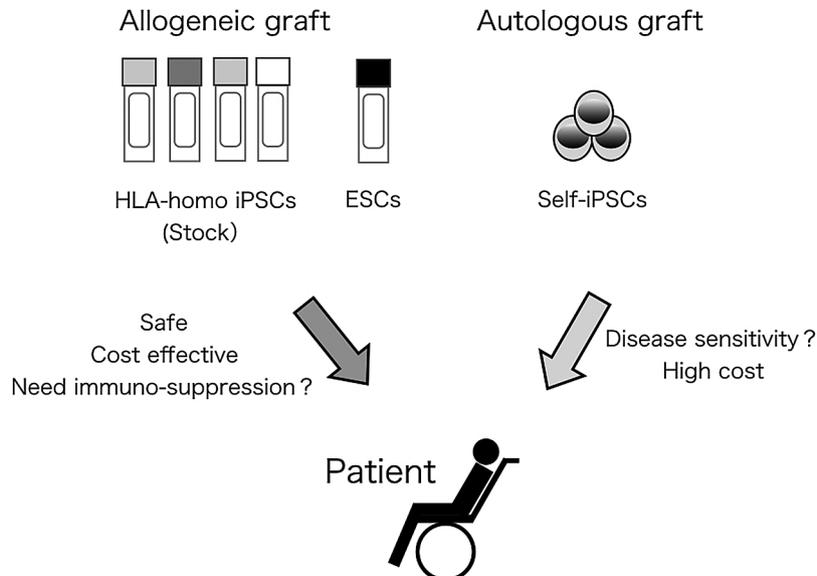


Fig. 1 Two strategies of cell therapy with pluripotent stem cells.

Allogeneic graft uses the cells originally from other's somatic cells. Autologous graft uses the cells derived from patient's own cells. At this moment, the autologous strategy costs high and needs consideration of disease sensitivity. On the other hand, the allogeneic strategy enables to prepare cell stock and to reduce costs by scaling-up. It can provide the chance to check the safety finely. With the use of HLA-homo iPSCs, HLA-matched transplantation can be performed. If HLA-mismatched iPSC lines or ESC lines are used as donor material, immune-suppression is needed. HLA; human leukocyte antigen, iPSC; induced pluripotent stem cell, ESC; embryonic stem cell.

も自家移植の有効性が証明された<sup>12)</sup>。自家移植では患者毎にiPS細胞を樹立するところから始める必要があり、現在の技術では時間とコストがかかるため、一般的な治療として普及させるのは難しいと考えられる。また、患者自身の遺伝子を持つiPS細胞を使うことになるので疾患感受性が高い可能性もある。そこでより実用的な方法としてHLA適合移植が挙げられる。これは予めHLAホモ接合体（HLAをコードする対立遺伝子のハプロタイプが同じ）の健常者をドナーとしてiPS細胞を樹立しておくというものである。骨髄移植などではドナーとレシピエントの間でHLA-A, B, DRという三つの遺伝子座の型が一致している場合に拒絶反応が起きにくいことが知られている。筆者らはカニクイザルとそのMHCホモiPS細胞を用いて、脳での神経細胞移植でもMHC適合移植が有効であることを確認した<sup>13)</sup>。HLAの3座がホモのドナーを頻度順に50人を集め、iPS細胞を樹立すると、73%の日本人の移植に利用できるストックが準備できると試算されている<sup>14)</sup>。すでに京都大学ではHLAホモの健常ドナーよりGood Manufacturing Practice (GMP) 基準に合致する条件でiPS細胞を樹立し、臨床応用可能なiPS細胞のストック（備蓄）事業が始まっている。2018年より本邦で行われる医師主導治験ではこのストック事業で樹立されたHLAホモiPS細胞を用いる。ただし、この治験では日本人最頻度1種の株のみが使用可能であるため、患者リクルートでは敢えてHLAを適合させることしない。代わりに免疫抑制剤を使用する。一方、自家移植の将来性が全く無いわけではなく、技術革新により患者自身のiPS細胞を容易に樹立し利用できる日が来るかもしれない。

### 細胞移植の適応

どのような症例に細胞移植が有効かということは中絶胎児中脳細胞移植の臨床試験での報告や経験が参考になる。病気のステージとしては進行しすぎると有効性が期待できないと考えられている。レボドパの反応性が見られる、すなわちシナプス後神経が保たれており、放出されたドパミンに反応できる状態である必要がある。現在、欧州で行われているTRANSEURO studyでの試験対象は年齢が30~68歳、罹病期間は2~13年、on時のHoehn & Yahr重症度分類でstage 2.5以下、レボドパ反応性はUPDRS-IIIスコアで33%以上の改善がみられることとされている。これは臨床試験のクライテリアであり、必ずしもこの基準を満たさないと効果が期待できないという意味ではない。本邦で進行中の医師主導治験の対象は年齢50~70歳、罹病期間5年以上、Hoehn & Yahr重症度分類でoff時3以上、on時3以下、レボドパ反応性30%以上としている。PDの場合は初期には薬物療法が有効であることが確立されており、あまり早期の患者に試験的な治療を施すのは倫理的に問題がある。かなり絞った対象で臨床試験を行い、有効性が確認されてから少しずつ手術適応を拡大していくことが現実的だと考えられる。

### 細胞移植手術の実際 (Fig. 2)

#### ターゲット

PDの細胞移植手術でドパミン神経前駆細胞を注入するターゲットは被殻である。生理的にはドパミン神経は中脳黒質から被殻、尾状核へ神経突起を伸ばしている。PDでは黒質のドパミン神経が変性脱失し、結果として被殻でのドパミンレベルの低下を招く。生理的な構造の再建を目指すのであれば、中脳黒質への細胞移植が理想であるが、黒質に細胞を移植した場合に機能的改善を得るほどまでに線条体まで神経突起を伸ばさせることは現在の技術では困難である。現実的

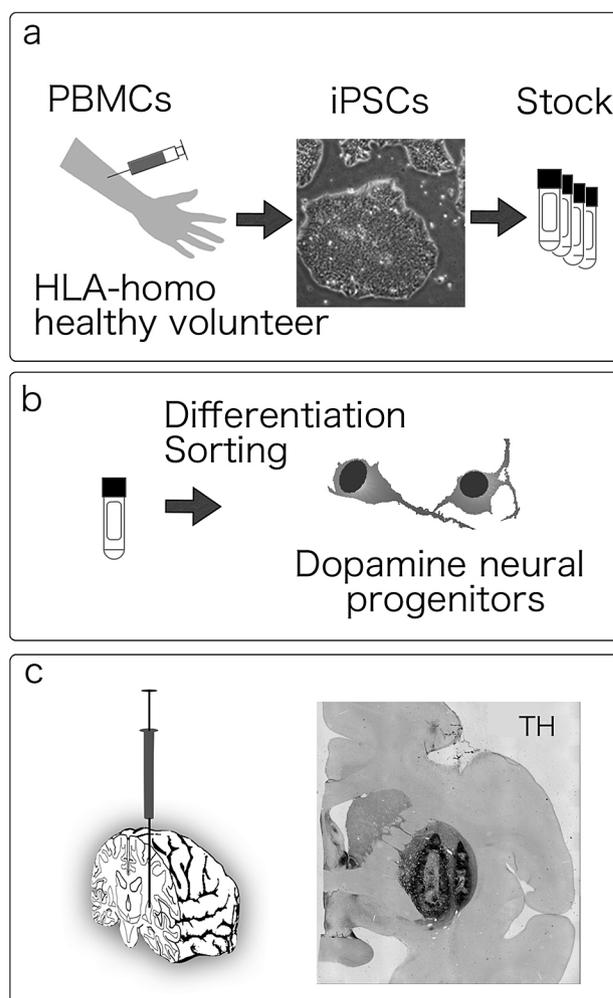


Fig. 2 Outline of the clinical trial in Japan.

An HLA-homo iPSC line was established from PBMCs of a healthy volunteer. The iPSCs have been already stocked (a). Dopamine neural progenitors are induced from the cell line and purified by cell sorting (b). The aggregations of donor cells are injected through a needle into the patient's putamen (c). The picture (c, right) is an image of immunostaining of the brain slice from the monkey transplanted. The survived dopamine neurons were stained black with antibody against tyrosine hydroxylase (TH). HLA; human leukocyte antigen, iPSCs; induced pluripotent stem cells, PBMCs; peripheral blood mononuclear cells.

には被殻にドパミン神経前駆細胞移植をし、ホストの神経との局所的なネットワークを作ることが最も効果が高いと考えられている。術前のF-DOPA PETやダットスキャンのSPECT等の検査に基づき、最も集積が低下している部位をターゲットにすると有効性が高いと考えられる。

#### 定位脳手術

細胞の注入には移植針を用いて、細胞懸濁液もしくは細胞塊の懸濁液として注入する。本邦での治験ではソーティングにより純化した細胞を細胞塊の状態でも培養し、細胞塊の状態でも移植する。PDでは既に深部脳刺激術の治療が一般的に行われているが、同様の定位的脳手術のシステムを応用することで正確にターゲットに細胞を注入できる。

定位脳手術のためのフレームを取り付け、尖頭術を行い、予め決定しておいたターゲットに計算通りに針を進め細胞を注入する。

細胞塊を脳に注入するための針については治験のために新たに開発したものを使用する。今後、細胞移植治療を普及するためにはこれらの周辺デバイスの開発、承認申請も必要となってくる。

#### 細胞数

過去の中脳胎児移植の剖検脳を調査した報告から、片側線条体に約 $4.3 \times 10^4 \sim 13.8 \times 10^4$ 個の移植ドパミン神経細胞が生着していると症状改善に有効であったとされている<sup>9)15)</sup>。ヒトの片側の被殻には $25 \times 10^4$ 個のドパミン神経からの投射があるといわれている<sup>16)</sup>ので、目標としてはその約半数の $10 \times 10^4$ 個のドパミン神経の生着が一つの目安であろう<sup>17)</sup>。どのくらいの細胞数を移植する必要があるかはドナー細胞の種類や生着率、ホスト脳的环境によって変わってくる。ヒト胎児中脳細胞と、iPS細胞由来のドナー細胞では生着率や必要とされる細胞の純度が異なる。またiPS細胞やES細胞という細胞株から誘導した場合、細胞株によっても生着率が変動する。筆者らはヒトiPS細胞由来ドパミン前駆細胞をサルに移植し1から2年後の細胞生着を脳組織で検討した。片側で約 $240 \times 10^4$ 細胞を移植し、平均 $6.4 \pm 4.9 \times 10^4$ 個のドパミン神経の生着を認めた<sup>18)</sup>。

#### 免疫抑制

前述のように脳への細胞移植では免疫反応のコントロールが必要である。過去の中絶胎児の中脳組織移植のオープンラベル試験の多くではシクロスポリン、プレドニン、アザチオプリンの3剤が使われている。これは腎移植、肝移植などの臓器移植で用いられるレジメである。胎児中脳移植ではHLAが不一致の複数胎児を一度に移植するが、それでも免疫寛容が完成すると考えられており、2~3年以内に免疫抑制剤はoffにされることが多い<sup>19)</sup>。本邦での医師主導治験では日本人で最頻度のHLAハプロタイプをホモに持つ株が用いられ、胎児中脳のドナー細胞よりは免疫反応を起こしにくいと考えられる。そのため、治験ではタクロリムス単剤による免疫抑制を

行う。またTranslocator protein (TSPO) トレーサーを用いたPET検査で炎症反応をモニターする<sup>20)</sup>。TSPOは活性化したミクログリアに集積するトレーサーであり、脳の免疫炎症反応を捉えることが可能である。筆者らはサルを用いた実験でTSPO PETにより細胞移植により惹起された免疫反応を確認することができた<sup>12)13)</sup>。もし免疫反応が見られた場合は免疫抑制剤の増量や他剤追加を考慮する。

#### 細胞移植治療に伴うリスク

##### 移植片誘発ジスキネジア (graft induced dyskinesia; GID)

レボドパの副作用で起こるジスキネジア (levodopa-induced dyskinesia; LID) とは別のタイプのジスキネジアであるGIDが胎児中脳細胞移植後に起こったと報告されている。GIDはoff時でも見られるジスキネジアである。GIDのメカニズムや誘因はいくつか提唱されている。ドパミン神経の変性の程度、移植片からの過剰なドパミンの放出、移植片のサイズや場所<sup>21)~25)</sup>、年齢<sup>26)</sup>、L-DOPAでの治療歴、術前のLIDの有無<sup>25)27)28)</sup>、免疫抑制の有無<sup>29)30)</sup>などが挙げられるが、最も可能性が高いと考えられているのは移植ドナー内へのセロトニン神経の混入 (セロトニン仮説)<sup>31)32)</sup>である。胎児腹側中脳組織には5~10%のドパミン神経が含まれているが、それらのすぐとなりでセロトニン神経が発生する。セロトニン神経が外来性のレボドパを取り込み、ドパミンに変換して顆粒としてドパミンを貯蓄する機能があることが知られている。

一方、iPS細胞やES細胞から誘導されたドナー細胞はセロトニン神経を含有しないように準備できるので、GIDのリスクは中絶胎児移植よりも少ないと期待できる。

##### 腫瘍化

iPS細胞の細胞移植では造腫瘍性のリスクが問題とされる。一概に腫瘍化といってもメカニズムにより以下のように分類できる。i) 遺伝子や染色体の変異によって引き起こされる悪性腫瘍発生、いわゆる癌化の可能性、ii) 未分化細胞の残存によるテラトーマ形成、もしくは目的外不純細胞の混入による他組織成分生着の可能性、iii) 初期未熟神経細胞による神経細胞過剰増殖の可能性。これらのリスクをできるだけ低減するように以下の方法でドナー細胞が準備されている。iPS細胞樹立時には1)の可能性を中心に核型解析、コピー数多形、網羅的遺伝子解析、エキソーム解析などを行い、正常であることをチェックする。分化途中ではi) およびii)の可能性を中心にqPCRや免疫染色を行い、未分化細胞の残存や目的外細胞の混入していないことを確認する。最終的なドナー細胞ではii) およびiii)の可能性を中心にqPCRや免疫染色による検査を行う。最終的にこのように準備されたドナー細胞を動物に移植し (非臨床試験)、安全性を確認する。

##### その他の手術に伴うリスク

高齢者での脳外科手術一般で起こりうる全身合併症などのリスクは細胞移植術でも変わらないと考えられる。免疫抑制

剤を用いるために感染や薬による合併症のリスクはやや高いと考えられる。また、線条体に針を進める際にはレンズ核線条体動脈などの穿通枝を損傷しないように注意が必要である。術前の3次元画像による手術シミュレーションが有用である。

### 諸外国の状況

国外でもPDに対する多能性幹細胞を用いた細胞移植治療が計画されている。同じ目標に向かっていて米国、ヨーロッパ、日本のチームが2014年に学術的ネットワークを作り、年1回集まり情報交換を行っている(G-force PD)<sup>33)34)</sup>。2018年現在、多くのチームがすでにGMP施設でドナー細胞を調整する準備が完了しており、すでに議論のテーマはfirst-in-humanの臨床試験の試験デザインが中心になっている。またこのネットワーク外のチームであるが、すでにオーストラリア<sup>35)</sup>、中国のチーム(ClinicalTrials.gov number NCT03119636)<sup>36)</sup>が臨床試験を開始したという報告がある。ただしこれらの試験はドパミン神経型にコミットしていない神経前駆細胞を移植しており、かつ科学的エビデンスが乏しい部分があり今後の動向に注意が必要である。

### まとめ

多能性幹細胞技術の進歩により、PDに対する細胞移植治療の臨床試験が世界中で始まりつつある。本邦でも2018年より医師主導試験が開始となった。薬物療法、DBSなどに加えPDの治療オプションの一つとして細胞移植治療も考えられる時代が来ることを期待したい。

謝辞：本稿をまとめるにあたり、本邦でのパーキンソン病に対する細胞移植の医師主導試験を主導して頂いている京都大学能神経内科、高橋良輔教授および同大脳神経外科、宮本享教授にこの場を借りて感謝申し上げます。また初期から研究の指導をして頂いている同大iPS細胞研究所、高橋淳教授にこの場を借りて感謝申し上げます。

※著者に本論文に関連し、開示すべきCOI状態にある企業、組織、団体はいずれも有りません。

### 文 献

- Lindvall O, Rehnström S, Brundin P, et al. Human fetal dopamine neurons grafted into the striatum in two patients with severe Parkinson's disease. A detailed account of methodology and a 6-month follow-up. *Arch Neurol* 1989;46:615-631.
- Kordower JH, Freeman TB, Snow BJ, et al. Neuropathological evidence of graft survival and striatal reinnervation after the transplantation of fetal mesencephalic tissue in a patient with Parkinson's disease. *N Engl J Med* 1995;332:1118-1124.
- Olanow CW, Kordower JH, Freeman TB. Fetal nigral transplantation as a therapy for Parkinson's disease. *Trends Neurosci* 1996;19:102-109.
- Hauser RA, Freeman TB, Snow BJ, et al. Long-term evaluation of bilateral fetal nigral transplantation in Parkinson disease. *Arch Neurol* 1999;56:179-187.
- Kefalopoulou Z, Politis M, Piccini P, et al. Long-term clinical outcome of fetal cell transplantation for Parkinson disease: Two case reports. *JAMA Neurol* 2014;71:83-87.
- 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.
- 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.
- Li JY, Englund E, Holton JL, et al. Lewy bodies in grafted neurons in subjects with Parkinson's disease suggest host-to-graft disease propagation. *Nat Med* 2008;14:501-503.
- Li W, Englund E, Widner H, et al. Extensive graft-derived dopaminergic innervation is maintained 24 years after transplantation in the degenerating parkinsonian brain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2016;113:6544-6549.
- Kordower JH, Chu Y, Hauser RA, et al. Lewy body-like pathology in long-term embryonic nigral transplants in Parkinson's disease. *Nat Med* 2008;14:504-506.
- Angot E, Steiner JA, Hansen C, et al. Are synucleinopathies prion-like disorders? *Lancet Neurol* 2010;9:1128-1138.
- Morizane A, Doi D, Kikuchi T, et al. Direct comparison of autologous and allogeneic transplantation of iPSC-derived neural cells in the brain of a nonhuman primate. *Stem Cell Reports* 2013;1:283-292.
- Morizane A, Kikuchi T, Hayashi T, et al. MHC matching improves engraftment of iPSC-derived neurons in non-human primates. *Nat Commun* 2017;8:385.
- Okita K, Matsumura Y, Sato Y, et al. A more efficient method to generate integration-free human iPS cells. *Nat Methods* 2011;8:409-412.
- Kordower JH, Freeman TB, Chen EY, et al. Fetal nigral grafts survive and mediate clinical benefit in a patient with Parkinson's disease. *Mov Disord* 1998;13:383-393.
- Pakkenberg B, Møller A, Gundersen HJ, et al. The absolute number of nerve cells in substantia nigra in normal subjects and in patients with Parkinson's disease estimated with an unbiased stereological method. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991;54:30-33.
- Hagell P, Brundin P. Cell survival and clinical outcome following intrastriatal transplantation in Parkinson disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 2001;60:741-752.
- Kikuchi T, Morizane A, Doi D, et al. Human iPS cell-derived dopaminergic neurons function in a primate Parkinson's disease model. *Nature* 2017;548:592-596.
- 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.
- Wickstrøm T, Clarke A, Gausemeil I, et al. The development of an automated and GMP compliant FASTlab™ Synthesis of [(18)F]GE-180; a radiotracer for imaging translocator protein (TSPO). *J Labelled Comp Radiopharm* 2014;57:42-48.
- Lane EL, Winkler C, Brundin P, et al. The impact of graft size on the development of dyskinesia following intrastriatal grafting

- of embryonic dopamine neurons in the rat. *Neurobiol Dis* 2006; 22:334-345.
- 22) Carlsson T, Winkler C, Lundblad M, et al. Graft placement and uneven pattern of reinnervation in the striatum is important for development of graft-induced dyskinesia. *Neurobiol Dis* 2006; 21:657-668.
- 23) Ma Y, Feigin A, Dhawan V, et al. Dyskinesia after fetal cell transplantation for parkinsonism: a PET study. *Ann Neurol* 2002;52:628-634.
- 24) Maries E, Kordower JH, Chu Y, et al. Focal not widespread grafts induce novel dyskinesic behavior in parkinsonian rats. *Neurobiol Dis* 2006;21:165-180.
- 25) Steece-Collier K, Soderstrom KE, Collier TJ, et al. Effect of levodopa priming on dopamine neuron transplant efficacy and induction of abnormal involuntary movements in parkinsonian rats. *J Comp Neurol* 2009;515:15-30.
- 26) Collier TJ, O'Malley J, Rademacher DJ, et al. Interrogating the aged striatum: robust survival of grafted dopamine neurons in aging rats produces inferior behavioral recovery and evidence of impaired integration. *Neurobiol Dis* 2015;77:191-203.
- 27) García J, Carlsson T, Döbrössy M, et al. Extent of pre-operative L-DOPA-induced dyskinesia predicts the severity of graft-induced dyskinesia after fetal dopamine cell transplantation. *Exp Neurol* 2011;232:270-279.
- 28) Lane EL, Brundin P, Cenci MA. Amphetamine-induced abnormal movements occur independently of both transplant- and host-derived serotonin innervation following neural grafting in a rat model of Parkinson's disease. *Neurobiol Dis* 2009;35:42-51.
- 29) Lane EL, Handley OJ, Rosser AE, et al. Potential cellular and regenerative approaches for the treatment of Parkinson's disease. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2008;4:835-845.
- 30) Soderstrom KE, Meredith G, Freeman TB, et al. The synaptic impact of the host immune response in a parkinsonian allograft rat model: Influence on graft-derived aberrant behaviors. *Neurobiol Dis* 2008;32:229-242.
- 31) Politis M, Wu K, Loane C, et al. Serotonergic neurons mediate dyskinesia side effects in Parkinson's patients with neural transplants. *Sci Transl Med* 2010;2:38ra46.
- 32) Politis M, Oertel WH, Wu K, et al. Graft-induced dyskinesias in Parkinson's disease: High striatal serotonin/dopamine transporter ratio. *Mov Disord* 2011;26:1997-2003.
- 33) Barker RA, Studer L, Cattaneo E, et al. G-Force PD: A global initiative in coordinating stem cell-based dopamine treatments for Parkinson's disease. *NPJ Parkinsons Dis* 2015;1:15017.
- 34) Barker RA, Parmar M, Studer L, et al. Human trials of stem cell-derived dopamine neurons for Parkinson's disease: Dawn of a new era. *Cell Stem Cell* 2017;21:569-573.
- 35) Garitaonandia I, Gonzalez R, Sherman G, et al. Novel approach to stem cell therapy in Parkinson's disease. *Stem Cells Dev* 2018;27:951-957.
- 36) Wang Y-K, Zhu WW, Wu MH, et al. Human clinical-grade parthenogenetic ESC-Derived dopaminergic neurons recover locomotive defects of nonhuman primate models of Parkinson's disease. *Stem Cell Reports* 2018;11:171-182.

### Abstract

## Cell therapy for Parkinson's disease with induced pluripotent stem cells

Asuka Morizane, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Clinical Application, Center for iPS Cell Research and Application, Kyoto University

Cell therapy for Parkinson's disease has a history of being applied clinically with aborted embryos as donor source. Efficacy of the therapy under the appropriate condition has been reported. Based on this experience and the advancement of stem cell technology, clinical trials of cell therapy with embryonic stem cells (ESCs) or induced pluripotent stem cells (iPSCs) are going to start soon in several countries. In Japan a physician-initiated clinical trial of iPSC-based therapy for Parkinson's disease has launched since 2018. This trial adopts allogeneic transplantation with a cell line from iPSC stock. This article discusses patient selection, procedure, and risk of the therapy. It also introduces the world's current situation of the cell therapy for Parkinson's disease.

(*Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol)* 2019;59:119-124)

**Key words:** induced pluripotent stem cell, Parkinson, cell therapy, clinical trial