

第16回ヒト幹細胞臨床研究指針見直し委員会
(厚生労働省19階 専用第23会議室)

幹細胞を用いた脊髄再生研究
基礎研究と臨床への道筋

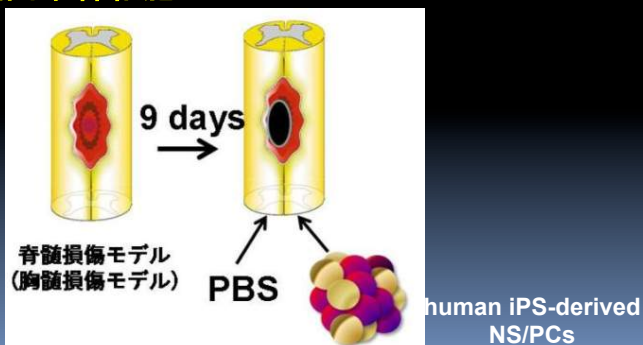
平成24年2月23日

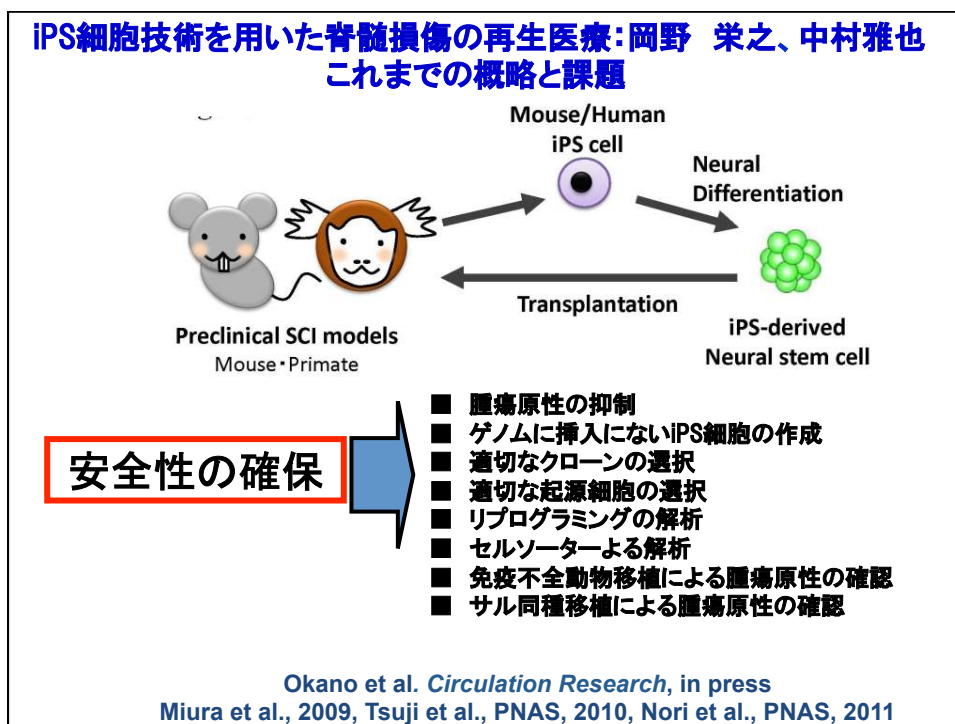
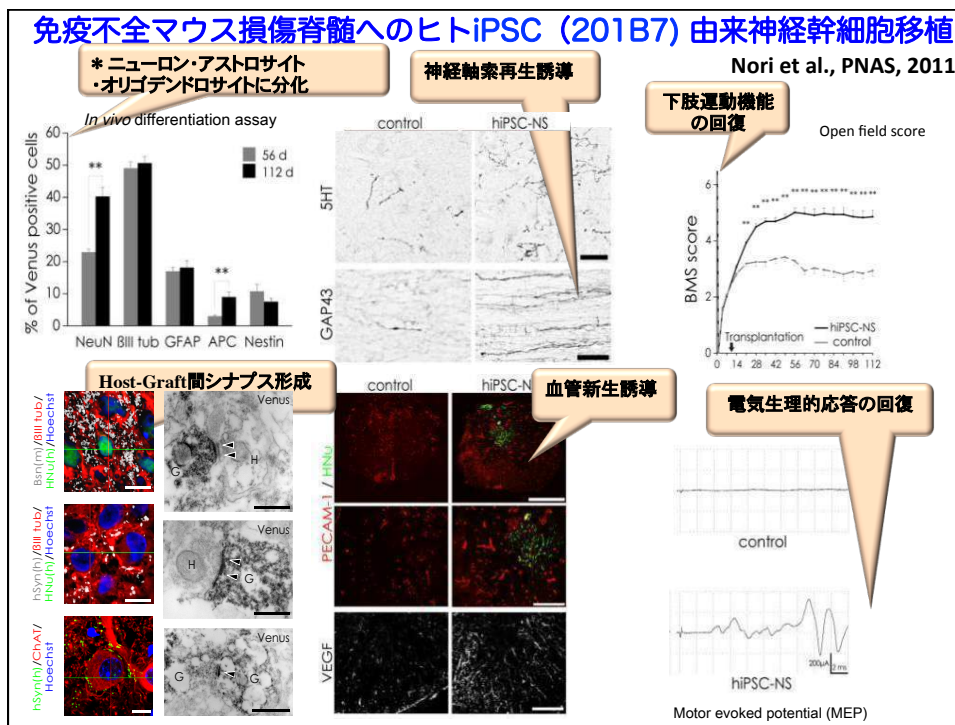
慶應義塾大学医学部

岡野 栄之

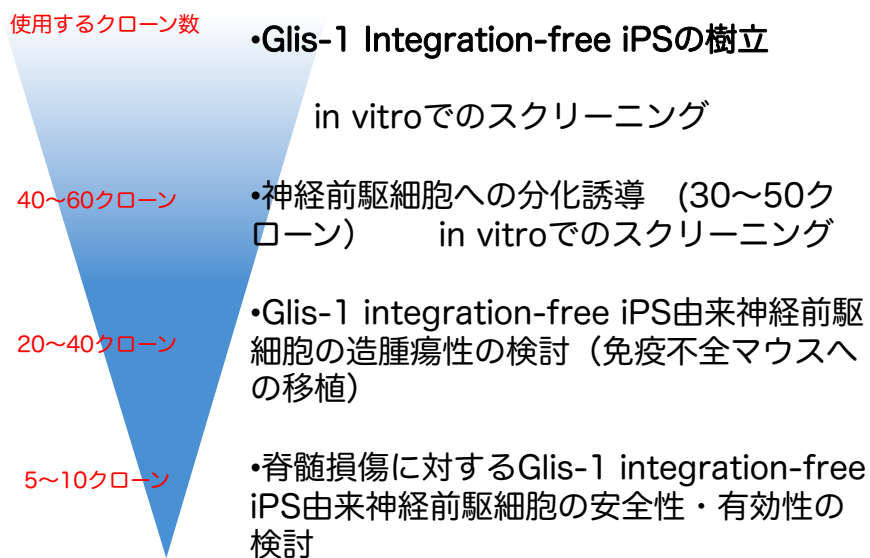
神経再生を目指した幹細胞治療のソース

- 胎児由来神経幹細胞
- ES 細胞由来神経幹細胞
- **iPS 細胞由来-神経幹細胞**
- 線維芽細胞から直接誘導した神経幹細胞 (induced NSCs)
- 神経堤由来幹細胞





臨床に使える細胞の選定・今後の目標



●iPS細胞を用いた脊髄再生・臨床研究計画

臨床研究の実施計画：

I- IIa相試験 (20症例) 慶應義塾大学病院

研究協力機関 (国立病院機構村山医療センター、総合せき損センターなど)

被験者等選定基準：損傷後2~4週、胸髄損傷、完全麻痺(ASIA-A(B))

用いるヒト細胞、採取・調整・移植又は投与方法:

*臨床グレードHLA 3座ホモ接合体由来Integration-free iPSから誘導した神経前駆細胞

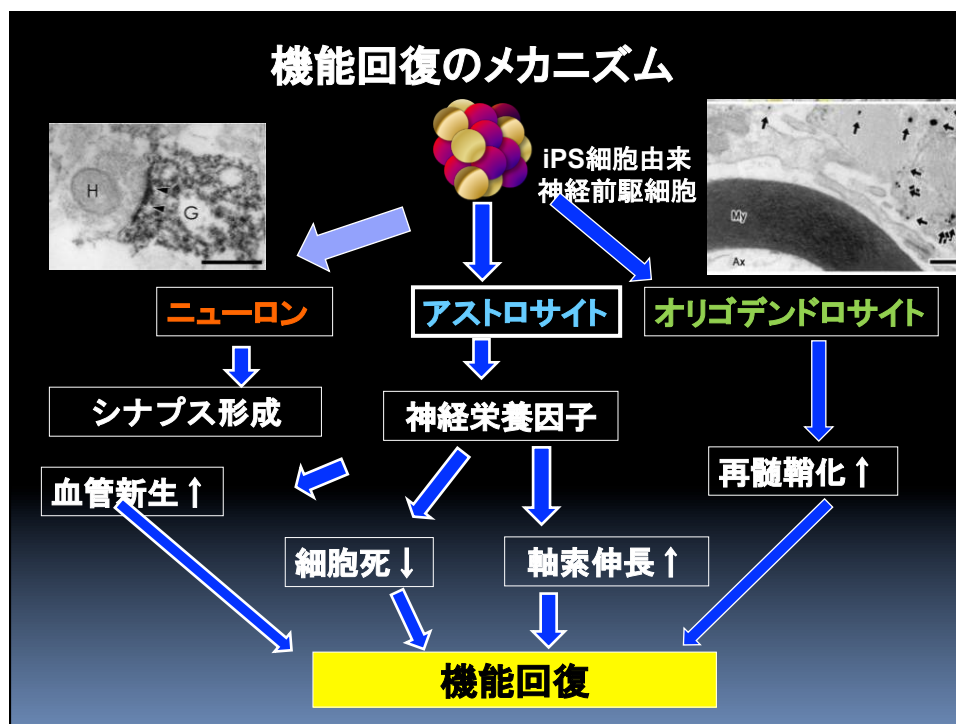
*損傷中心部等へ手術による直接注入

安全性・効果の評価：MRI, PETによる非侵襲的な画像解析, 神経学的所見

考えられる有害事象と対策：

腫瘍化：免疫抑制剤の中止、自殺遺伝子の導入

疼痛：移植前にGABA作動性ニューロンへの分化能を確認

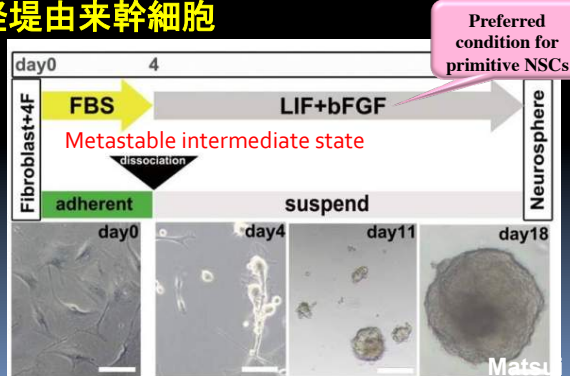


脊髄損傷治療に有効な移植細胞:成功への鍵

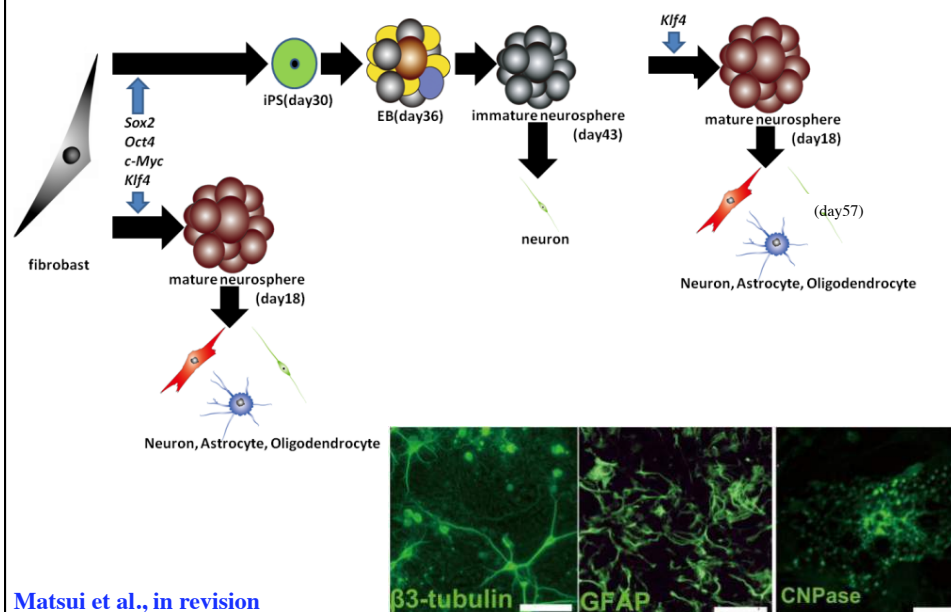
- **ニューロンとグリア両方を生み出す神経前駆細胞の移植**
(Kumagai et al., PLoS ONE 2009, Tsuji et al., PNAS, 2010)
- **亜急性期における移植 (a few weeks after the injury).**
(Okada et al., FASEB J, 2005)
- **移植する細胞の非腫瘍原性**
(Miura et al., Nat Biotech, Nori et al., PNAS, 2011)

神経再生を目指した幹細胞治療のソース

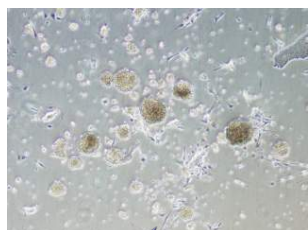
- 胎児由来神経幹細胞
- ES 細胞由来神経幹細胞
- iPS 細胞由来-神経幹細胞
- 線維芽細胞から直接誘導した神経幹細胞 (induced NSCs)
- 神経堤由来幹細胞



直接誘導法により、成熟型神経幹細胞を短時間で得ることが出来る (岡野 栄之)



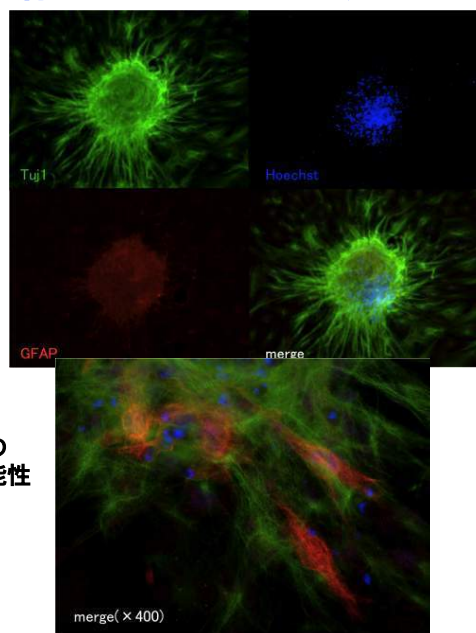
diNSCs は、ヒト成体皮膚線維芽細胞からも誘導できる



*遺伝子導入後18日で調整可能
*グリアへの分化能を示す



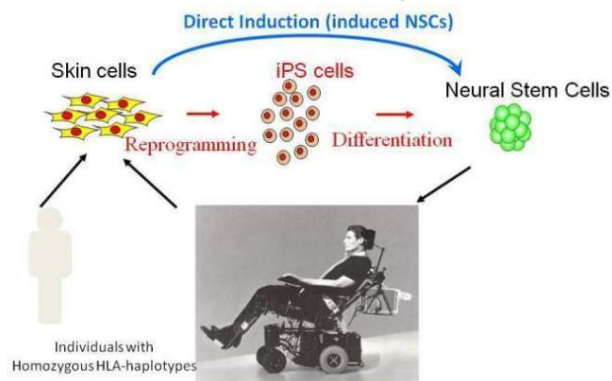
脊髄損傷後の
自家移植の可能性



Matsui, Takano et al., in revision

神経幹細胞直接誘導による脊髄再生来年度目標

- Integration free法によるヒトdiNSCの誘導法のbrush up
- diNSCの腫瘍原性を含むsafety issueの確立
- 脊髄損傷モデル(NOD/SCIDモデル)への移植
- 脊髄損傷モデル動物を用いたautograftの開発



多能性幹細胞を用いた脊髄損傷治療の開発

	慶應義塾大学	Geron社
多能性幹細胞	ヒトiPS細胞 (臨床研究はepisomal iPS) 将来的には直接誘導型 神経幹細胞を含む	ヒトES細胞H1株 (1998年に樹立)
移植細胞	神経幹・前駆細胞	オリゴデンドロサイト前駆細胞 (特定の細胞株でのみ再現可能)
移植細胞の分化能	ニューロン、アストロサイト、オリゴ デンドロサイト	オリゴデンドロサイト
前臨床研究モデル	マウス、マーモセット	ラット
機能回復メカニズム	脊髄局所のシナプス形成、神 経軸索再生誘導、血管新生 誘導、ミエリン形成	ミエリン形成 他trophic effect?
参考文献	Nori et al. PNAS, 2011 Tsuji et al., PNAS, 2010	Keirstead et al., J Neurosci, 2005

安全なiPS細胞治療を 一日も早く患者さんへ!

