

# 中枢神経系の再生医療のための先端医療開発プロジェクト — 脊髄損傷を中心に

研究代表者 岡野 栄之 慶應義塾大学

## プロジェクトの背景・意義

中枢神経系疾患である脊髄損傷、脳梗塞、筋萎縮性側索硬化症は、有効な治療法がまだ確立していないため、一度発症すると著しい機能障害を生じほとんど寝たきりの状態になり、さらに筋萎縮性側索硬化症においては死に至る厳しい疾患である。このような現状を鑑み、これら中枢神経系疾患に対する新たな治療の開発が切望されてきた。本プロジェクトには、幹細胞や薬剤を用いた中枢神経系再生に関する基礎研究と前臨床研究において数多くの先導的成果を報告してきた研究者、および日本初の中枢神経系再生を促す新たな薬剤を開発してきた製薬会社、ベンチャー企業が参画した。こうした細胞や薬剤を用いた中枢神経系の再生医療が実現すれば、現状では寝たきりや車椅子の生活となる患者を社会復帰させることが可能となり、患者のみならず介護してきた家族、さらには社会にとっても、その経済波及効果は計り知れない。また本プロジェクトのテーマは、いずれも日本初の中細胞や薬剤を使用しているため、日本経済の活性化につながるものと確信している。

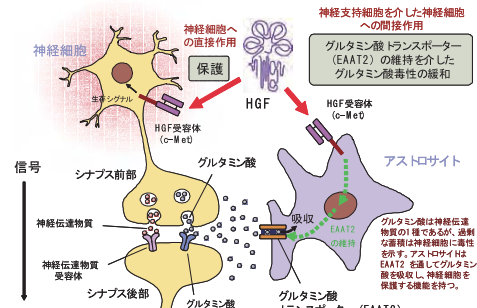


図 脊髄損傷と筋萎縮性側索硬化症 (ALS) 病態に対する肝細胞増殖因子 (HGF) の作用機序

本プロジェクトにおいては、不可能と考えられてきた中枢神経系の再生医療という前人未踏の分野を切り拓くため、未知の問題に対処していくノウハウの蓄積と、それを基盤に研究開発を行う能力を持つ人材の育成が必要となる。中枢神経系に関する基礎から臨床にいたるコンセプトと戦略、そして国際性を身に付けた人材を育成し、中枢神経系の再生医療という新しい医療領域を構築することは、我が国の医学・医療全体にとって極めて大きなインパクトを有する。

## プロジェクトの目標

我が国で開発された薬剤や発見された細胞を用いた基礎研究の蓄積により中枢神経系の再生が可能となりつつある。本プロジェクトの目標は、これまでの中枢神経系再生の基礎研究を加速し、我が国発の脊髄損傷、脳梗塞、筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の再生医療を実現することである。

### 脊髄損傷に対する再生医療の開発

マウス及びサル脊髄損傷モデルに対する幹細胞 (iPS 細胞、ES 細胞、骨髄間葉系幹細胞) 由来神経幹細胞移植を行い、その有効性と安全性を検討する。さらに、我が国で開発された肝細胞増殖因子 (HGF)、セマフォリン

3A 阻害剤、コンドロイチナーゼ ABC (C-ABC)、抗インターロイキン 6 (IL6) 受容体抗体を用いた脊髄損傷に対する臨床応用を達成する。

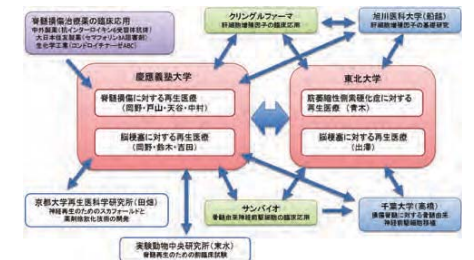
### ALS に対する再生医療の開発

筋萎縮性側索硬化症 (ALS) は全身の筋萎縮が進行し呼吸筋麻痺から死に至る過酷な疾患でありながら、有効な治療法に乏しく神経難病の象徴的疾患とされている。肝細胞増殖因子 (HGF) は日本で発見された神経栄養因子であり、ALS モデルラットに対する組換え HGF 蛋白質の脊髄腔内投与によって顕著な延命効果が示されている。この効果に基づいて、ヒト組換え HGF 蛋白質を用いた ALS の治療を目指す。ALS に対する HGF の新規治療法開発は世界の医療福祉の向上に直結し、期待される社会的貢献度は極めて大きい。

### 脳梗塞に対する再生医療の開発

ヒト骨髄由来神経系細胞から誘導した神経前駆細胞を用いる治療について、サンバイオ社がアメリカにおける承認に向けて FDA と最終段階の折衝に入っている。本プロジェクトでは日本における脳梗塞への有効な細胞移植方法の確立を目指す。

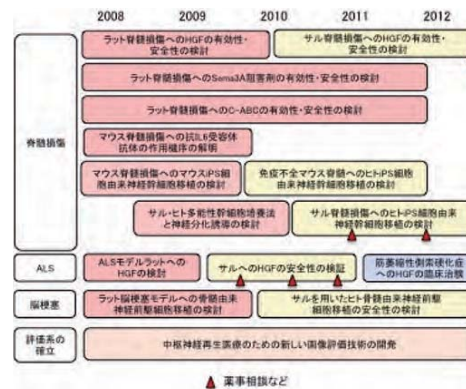
## 実施体制図



## 各機関の役割

- 慶應義塾大学
岡野 栄之 (医学部・生理学教室・教授)
プロジェクト代表者として全体の研究の統括を行う。対外連携、成果の社会還元、中枢神経系のヒト幹細胞技術開発および幹細胞治療開発研究を中心的に推進する。(常任理事、医学部、整形外科教室、教授)
脊髄損傷を担当する。特に幹細胞治療開発研究を製薬会社、ベンチャー企業と連携して進める。
(医学部、整形外科教室、准教授)
脊髄損傷を担当する。特に幹細胞治療開発のための前臨床試験を進める。また、神経幹細胞再生の新たな評価モデルの開発を主導製作と協力して行う。
東北大学
赤山 泰人 (医学系研究科 神経内科 教授 (開始時)、現所属: 国立神経・精神医療研究センター 病院長)
筋萎縮性側索硬化症を担当する。特に大阪大学、クインテラファーマ社と協力しながら肝細胞増殖因子の有効性・安全性の検討および臨床試験 (治験) を進める。(医学系研究科 細胞組織学 教授)
脳梗塞を担当する。特に骨髄由来神経前駆細胞の基礎研究とサンバイオ社と協力しながら細胞移植法の臨床研究を進める。
船越 洋 (旭川医科大学・教育研究推進センター・教授)
肝細胞増殖因子の機能、作用分子機構とその適用に関する基礎研究を進める。(京都大学再生医学研究所 生体組織工学 教授)
脊髄損傷の再生医療のためのスカーフォールドと薬剤解放技術の開発を担当する。(千葉大学大学院医学研究科 整形外科 教授)
脊髄損傷を担当する。東北大学、慶應義塾大学、サンバイオ社と協力しながら骨髄由来神経前駆細胞移植法の開発を進める。

## 5年間の研究成果 (全体図)



## 5年間の研究成果 (主な研究の具体的な成果)

### 1. 脊髄損傷に対する再生医療の開発

(1) 脊髄損傷に対するHGF
ラット脊髄損傷に対するHGFの有効性を明らかに (Kitamura et al, J Neurosci Res 2007)。さらにコンママーモセット脊髄損傷に対するHGFの有効性と安全性を報告した (Kitamura et al, PLoS ONE 2011、図1)。先ず、組換えHGF蛋白質の治験に向けた前臨床研究として、東北大学と共同でカナクイザルの脊髄腔内への組換えHGF蛋白質持続投与による薬理試験を行い安全性に関するデータを集積した。現在、東北大学におけるALSに対する組換えHGF蛋白質の第3相治験が進行中であり(後述)、その結果を受けて慶應義塾大学において脊髄損傷に対する組換えHGF蛋白質の第IIa相治験を開始する予定である。2012年にはスーパー特区を活用してPMDAとの事前相談を行った。

(2) 脊髄損傷に対するiPS細胞由来神経幹細胞移植
マウス脊髄損傷に対するマウスiPS細胞由来神経幹細胞移植を行い、その有効性と安全性を報告し (Tsuiji et al, PNAS 2010)。ついで免疫不全マウス脊髄損傷に対するヒトiPS細胞由来神経幹細胞移植の有効性を報告した (Nori et al, PNAS 2011)。さらに前臨床研究の最終段階として、ヒトiPS細胞由来神経幹細胞移植によるコンママーモセット脊髄損傷モデルの運動機能の回復に成功した (Kobayashi et al, PLoS ONE 2012)。しかしその一方で、危険なiPS細胞株由来神経幹細胞を移植すると腫瘍形成をきたすことも明らかになった。この造腫瘍性の問題を克服するために、ゲムへのリプログラミング遺伝子の挿入がないintegration-freeヒトiPS細胞由来神経幹細胞 (iPS-NSC) 移植について、免疫不全マウス脊髄損傷に対する有効性と安全性を評価した。さらに、造腫瘍性 (+) と (-) のiPS細胞由来神経幹細胞における移植前後の遺伝子発現を網羅的に解析することにより、細胞株の安全性に関する評価基準の策定に取り組んでいる。また、腫瘍形成への移植後の対応策として免疫拒絶を利用した他家移植細胞の選択的除去法の確立に向けて、マウス脊髄損傷に対するiPS-NSC 異種・他家移植後免疫抑制剤 (FK506+抗CD4抗体) を中止することにより、腫瘍化したiPS-NSCを選択的に除去できる方法を開発した。

### 2. HGFを用いたALSの治療法の開発

ALSを対象とする組換えHGF蛋白質の臨床試験実施に向けて、マーマセットおよびカナクイザルによる非臨床試験を行い、脊髄腔内投与による組換えHGF蛋白質の安全性と薬動態を確認するとともに第I相試験における用量・用法を設定した。また、脊髄腔内投与用の製剤化検討を行い、第I相試験で用いる治療薬を製造した。第I相試験の準備は、プロコー

ル開発からプロジェクトマネジメント、モニタリング・監査・統計解析・データマネジメント、治験コーディネーター (CRO) 育成に至るまで東北大学トランスレーショナルリサーチセンターの全面的支援を得て進めた。平成23年6月に第I相試験の治験届をPMDAに、同年7月に東北大学病院治験審査委員会に提出し承認を得て、東北大学病院において第I相試験を開始した。現在、平成24年末までに単回投与群第1、第2コホートを終了し、第3コホートを進行中である (図2)。これまでに有害事象は発生していない。

### 3. ヒト骨髄由来神経系細胞移植による脳梗塞の治療法の開発

脳梗塞に対するヒト骨髄由来神経再生細胞の臨床試験の承認を米国FDAから取得し、同臨床試験をスタンフォード大学、ピッツバーグ大学にて開始した。その後、ノースウエスタン大学、アラバマ大学に拡大した。海外における開発・販売について大日本製薬と事業提携した。一方、日本での治験実施に向けては、帝人ファーマ社と事業提携し、同社がスーパー特区にPMDA薬事戦略相談のための問い合わせを行っている。

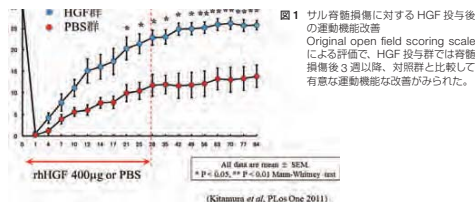


図2 ALSに対する組換えHGF蛋白質第I相試験第1相試験の概略
第1相試験は、単回投与群 (第1、第2、第3コホート) と反復投与群 (第4コホート) から成る。各コホート終了時に外部の効果安全性評価委員会にて審議を受け、次のコホートに移る。

## 成果の実用化・産業化への貢献

本事業期間内に ALS に対する HGF の治験を開始したことは特筆すべき成果である。第I相試験完了後、第II相試験において ALS 患者での有効性を示すことにより、大手製薬企業と提携し、第III相試験を経て承認申請、実用化 (製品販売) を行うことを目指している。また、ALS に対する第I相試験で脊髄腔内投与の安全性を確認した上で、脊髄損傷に対する HGF の安全性・有効性を検討する治験を開始する。既に、同治験について、PMDA との薬事戦略相談 (事前相談) を平成 25 年 4 月 1 日に行った。日本で発見された HGF を国内開発によって医薬品化することは、我が国の創薬向上に大きく貢献するものと考えている。以上の治験で得られる様々なノウハウは、ALS および脊髄損傷に対する細胞治療の実用化・産業化にも大きく役立つ。

また、脳梗塞に対するヒト骨髄由来神経系細胞移植については、米国サンバイオ社が本事業の一環として FDA より臨床試験開始の認可取得、第II相試験を実施したことにより、実用化に向けて具体的に進捗した。今後第III相試験完了、第III相試験実施、製品認可を経て、脳梗塞患者への脳再生細胞薬の実現が期待される。我が国における治験開始に向けては、同社は帝人ファーマ社と提携して準備を行っており、薬事戦略相談面助言を受けている。