

## 特集

# パーキンソン病 細胞移植治療を中心として

斎木英資\*

## はじめに

パーキンソン病(PD)は中脳黒質のドパミン作動性神経細胞の脱落変性を特徴とする神経変性疾患であり、主に運動緩慢、筋強剛、振戦、姿勢反射障害といった運動症状を呈する。治療はL-ドパ製剤などの薬物治療や視床下核脳深部刺激(deep brain stimulation: DBS)などによる対症療法が中心であり、疾患修飾治療の実現が待ち望まれている。こうした中で7年前から取り組まれていたinduced pluripotent stem cells (iPS細胞)を用いたPD患者に対する医師主導治験の結果が2025年4月に公表され、注目を集めている。本稿では、PDに対する細胞移植治療の黎明期から現代に至るまでの変遷を概説するとともに、iPS細胞やES細胞を用いた最新の臨床試験を軸に、その意義と臨床的展望、さらに個別化医療との統合、DBSとの使い分け、早期診断と治療最適化、日本の研究体制の優位性と課題について論じる。

## I. 細胞移植治療の黎明期と胎児中脳細胞移植

PDに対する細胞移植治療研究の端緒は40年以上前に遡る。1979年に6-hydroxydopamine (6-

OHDA)で作成した一側性のPDモデル免疫抑制ラットに17~18日齢の胎仔から切り出した中脳腹側部を側脳室に移植したところアボモルヒネによる回転行動が有意に減少し、組織学的所見では移植組織の生着とカテコールアミン陽性神経細胞および線条体や側坐核への神経突起の伸長も確認された。世界初の報告の一つとして、胎児脳神経移植が機能回復に寄与することを行動学的・組織学的に証明した<sup>1)</sup>。87年には1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine (MPTP)で作成したアカゲザルPDモデルでの同種移植により運動機能改善、髄液中のL-ドパ濃度上昇と組織学的検討でのカテコールアミン作動性線維の増加傾向が報告された<sup>2)</sup>。88年にはヒト胎児中脳由来ドパミン神経細胞移植による6-OHDAで作成したPDモデル免疫抑制ラットでの行動改善と移植細胞の生着、ドパミン作動性のシナプス接続が確認された<sup>3)</sup>。

89年には早くも重症PD患者2例に胎齢9~11週のヒト胎児腹側中脳組織を一側の尾状核および被殻移植してシクロスポリンなどで免疫抑制したところ軽度だが有意な運動緩慢や歩行速度の改善した結果が報告され<sup>4)</sup>、その後、移植部位での[18F] 6-L-fluorodopa (18F-DOPA)の取り込み増加も確認されるなど<sup>5)</sup>、ヒトPD患者においても細胞移植が有効な治療手段となり得ることが報告された。その後の臨床研究では移植後改善した運動機能が10年以上維持される例が報告され<sup>6)</sup> (図1, 2)、病理学的検討でも移植後14

— Key words —

パーキンソン病, 細胞移植, 再生治療

\*Hidemoto Saiki: 愛知医科大学病院パーキンソン病総合治療センター 特任教授

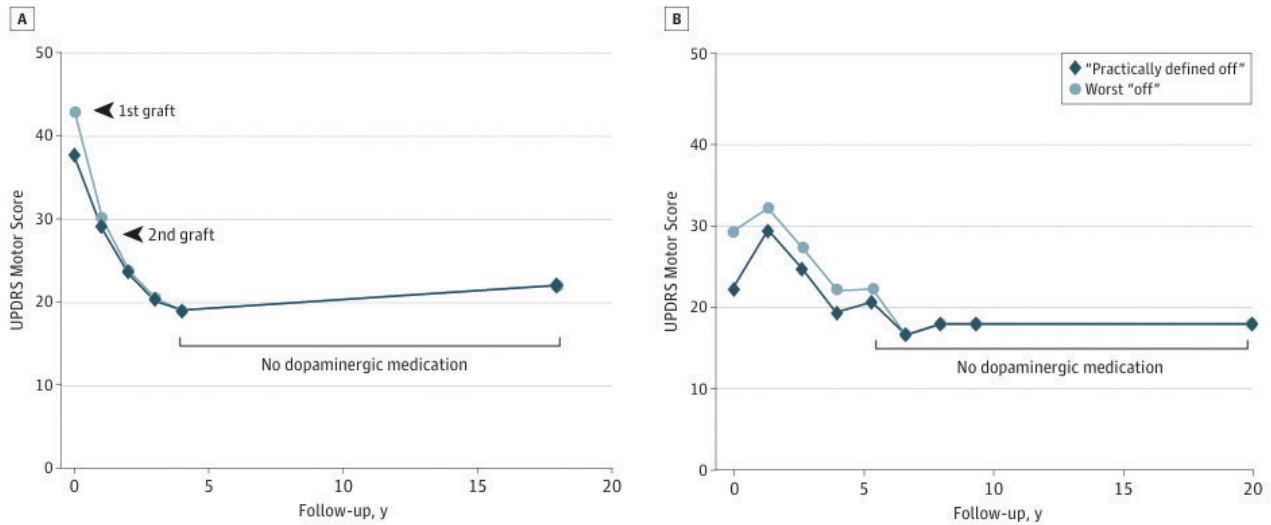


図1 ヒト胎児中脳細胞移植後、良好に経過した2症例の運動スコア

症例7は49歳時に罹病期間10年で5体の胎児由来の中脳細胞をまず左側被殻、1年後に右側被殻に移植し、48ヶ月後まで免疫抑制をおこなった。UPDRS運動スコアは移植前の“practically defined off”（パーキンソン病治療薬最終服用から12時間後の朝）時38点であった。移植後26ヶ月でL-ドパを中止して無治療となり、18年後の運動スコアは22点となっている。

症例15は54歳時に罹病期間12年で4体の胎児由来の中脳細胞を両側の被殻と尾状核に同時に移植し、20ヶ月後まで免疫抑制をおこなった。UPDRS運動スコアは移植前の“practically defined off”時23点であった。移植後4年でL-ドパを中止し、移植15年後の運動スコアは18点であった<sup>6)</sup>。

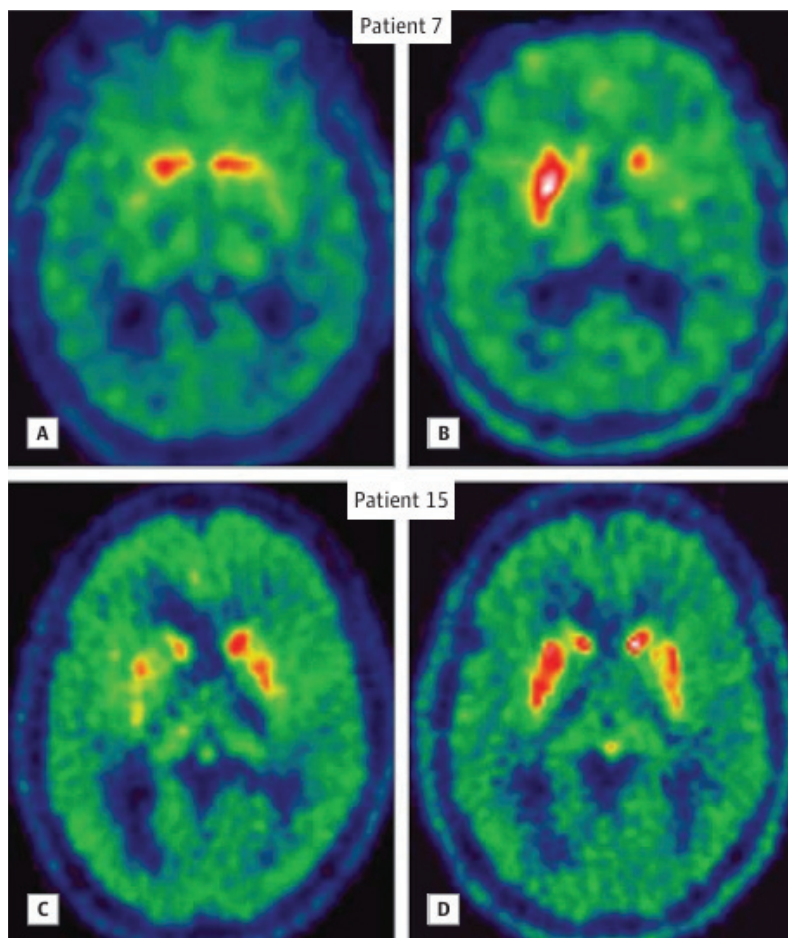


図2 移植前後の18F-DOPA PET画像

胎児中脳移植後に18F-DOPA PETによる線条体での取り込みが回復している。患者7と15の移植前が(AとC)、移植後が(BとD)<sup>6)</sup>。

年経過して症例において移植片におけるドパミン神経細胞の存在が確認された<sup>7)</sup>。このように1980年代を中心として、短期間で動物実験からオープンラベルのヒトPD患者に対する臨床試験まで急速に研究が進展した。

このため、その後米国で行われた二つの二重盲検試験に大きな期待と注目が集まったがいずれも有効性は示されなかった<sup>8,9)</sup>。両試験共にヒト胎児中脳黒質ドパミン神経細胞を両側被殻に移植した群と穿頭のみで硬膜を貫通せず、移植を行わないプラセボ群を比較したが主要評価項目(主観的改善スコア, Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)の運動スコア)に両群間で有意差を認めなかった。どちらの試験でも移植群での改善が期待されたほどではなく、細胞移植治療の開発戦略に見直しを迫るものであった。この2つの二重盲検試験を比較すると手法の細かな違いはあるものの、共通した結果と課題が浮かび上がってくる。第一に18F-DOPA PETでの取り込みがシャム群と比較して移植群では有意に増加していた<sup>8)</sup>ことから胎児ドパミン神経の移植は、PETや剖検上では生着し、再神経支配が形成されていることである。一方で、全体としては有意な臨床効果は得られていないが、若年や軽症の患者で改善効果が大きい傾向にあったこと、免疫抑制剤を中止後に悪化する傾向がみられたことから適応選択が極めて重要であり、有効性を担保するためにはより早期での移植や適切な免疫抑制が必要と考えられた。また、共通してドパミン補充治療中止下でみられる移植片由来のジスキネジアという新たな有害事象がみられ、セロトニン神経細胞や未分化細胞の混入による不適切な再神経支配がその原因となる可能性が指摘された。

## II. 幹細胞由来ドパミン細胞への転換

中脳細胞移植には中絶胎児を要するという大きな問題点がある。PD患者1例の移植に必要な中脳組織を得るためには4~10体の中絶胎児が必要とされている。まず、それだけの中絶胎児の供給は極めて困難であるが、胎齢もそろえる

必要があるため更に実現は難しくなる。なによりも、一人の治療にそれだけの胎児の組織を用いることは少なくともわが国では倫理的に受け容れられないであろう。この制約を乗り越える手段としてEmbryonic stem cell (ES細胞)の応用が研究されるようになった。ES細胞もヒトの受精卵由来であることに変わりはないが、不妊治療の余剰胚から胚盤胞の内部細胞塊を培養して得られ、多能性と自己複製能を持つことから技術的・倫理的問題を低減することが出来ると考えられた。ES細胞は胎児中脳と異なり多能性幹細胞であることから培養による維持およびドパミン神経細胞への分化・誘導が必要であり、フィーダー細胞や効率的な分化のための培養液に用いる物質などが検討された。2005年にMPTPで作成したPDモデルカニクイザルにES細胞由来のドパミン神経細胞を同種移植したところ、移植後3か月で運動機能の有意な改善と18F-DOPA PETでの取り込み上昇を認め、組織学的検討でも移植細胞の生着とドパミン再生能を確認した研究結果が公表された<sup>10)</sup>。

2006年にマウスiPS細胞の研究が報告され、翌07年にはヒトでも樹立すると、胎児や受精卵を犠牲にしないことから研究の主体はiPS細胞に移行した。2017年にヒトiPS細胞由来ドパミン前駆細胞をMPTPで作成したPDモデルカニクイザルに移植して免疫抑制を行ったところ運動機能の有意かつ明確な改善と18F-DOPA PETでのKi値上昇を認め、生着細胞数との間に有意な正の相関を認めた報告がなされた<sup>11)</sup>。この研究ではES細胞を用いた研究結果がヒトiPS細胞で再現されたのみならず、生着細胞数の飛躍的な増大(一側約2,100個<sup>10)</sup>;約64,000個<sup>11)</sup>)と運動症状改善効果の向上が示された。どちらの研究でも腫瘍形成や顕著な拒絶反応は観察されておらず、一定の安全水準が確保されていると考えられた。また、後者の研究ではPD患者由来のiPS細胞を用いた場合でも健常人由来のiPS細胞を用いた場合と運動症状改善に有意差がなく、臨床での自家移植の有用性が示されたことが注目された。

### Ⅲ. 最新の臨床研究 : Sawamoto ら および Tabar らによる臨床試験

この結果を踏まえて京都大学は「iPS 細胞由来ドパミン神経前駆細胞を用いた PD 治療に関する医師主導治験」を 2018 年から開始した。その結果が第 I・II 臨床試験結果として 25 年 4 月 17 日に公表された<sup>12)</sup>。対象は 50~69 歳の PD 患者 7 名であり、主要評価項目は安全性および有害事象の発生で、副次評価項目として有効性が 24 ヶ月間観察された。1 名は安全性評価のみ、6 名が有効性評価の対象となった。移植細胞数は低用量群 3 名で  $2.1\text{--}2.6 \times 10^6$  細胞/側、高用量群 4 名で  $5.3\text{--}5.5 \times 10^6$  細胞/側であり、両側被殻に定位的に移植された。日本人で頻度の高い HLA ホモ接合体由来の iPS 細胞を用いて胎生期中脳ドパミン神経細胞への分化段階で一過性に発現する corin を標識としたソーティングでドパミン神経前駆細胞を精製し、タクロリムスを用いて移植 15 ヶ月後まで免疫抑制を行った。主要評価項目である安全性では重篤な有害事象なく、73 件の軽~中等度の有害事象がみられたが大半が軽度であり、最多は移植部位の痒みであった。腫瘍形成は認められず、MRI での異常増殖も観察されなかった。免疫抑制中止後も炎症所見がないことが PET でも確認された。有効性としては薬剤オフ時の MDS-UPDRS part III (運動症状スコア) が 6 例中 4 例で改善し、平均変化は -9.5 点 (-20.4%)、薬剤オン時は 6 例中 5 例で改善し、平均変化は -4.3 点 (-35.7%) であった(図 3)。Hoehn-Yahr grade は 4 例で最大 2 段階改善した。18F-DOPA PET での被殻の Ki 値は高用量群は +63.5%、低用量群は +7.0% 変化した(図 4)。7 例中 6 例でジスキネジアスコア(Unified Dyskinesia Rating Scale)が平均 12.3 点増加したが、オフ時にはジスキネジアがなく、オン時に発現したため薬剤性と推定されている。iPS 細胞由来のドパミン神経前駆細胞が生着し、ドパミンを産生し、腫瘍形成を引き起こさなかったことが示され、一部の患者で運動症状改善が示された。PD に対する iPS 細胞移植の安全性と臨床的有益

性が示唆される結果であった。

この論文と同時に米国を中心として行われたヒト ES 細胞由来ドパミン前駆細胞を移植した第 1 相臨床試験の結果が公表されている<sup>13)</sup>。その研究では Hoehn-Yahr grade がオン時に II、オフ時に III~IV の平均罹病期間 9 年の 12 名の PD 患者に対してヒト ES 細胞から GMP 下でドパミン前駆細胞を作成した後凍結保存し、直前に解凍して低用量群では片側  $0.9 \times 10^6$  細胞、高用量群では片側  $2.7 \times 10^6$  細胞を MRI ガイド下で両側被殻内に 9 回注入移植し、術前から 1 年後までタクロリムス、バシリキシマブ、プレドニゾロンで免疫抑制を行った。主要評価項目の安全性では腫瘍形成、異常増殖、脳出血などの重篤な細胞関連有害事象なく、全体で 78 件の治療関連有害事象がみられたが大部分は軽度または中等度であった。移植片由来のジスキネジアは認められなかった。副次評価項目の有用性ではオフ時の MDS-UPDRS part III の変化が低用量群で平均 -8.6 点、高用量群で平均 -23.0 点であった。薬剤治療下での良好なオン時間の変化は低用量群で +0.2 時間、高用量群で +2.7 時間であった。QOL をあらわす PDQ-39 のスコアは低用量群で変化なく、高用量群で平均 4.2 点の改善を示した。18F-DOPA PET では両群で被殻における取り込みが 18 か月時点で増加していた。異なる臨床試験であるため直接の比較はできないが、少なくともヒト ES 細胞臨床試験の高用量群では運動症状、QOL とともに臨床的に有意義と考えられる有効性が認められている一方でヒト iPS 臨床研究のようなソーティングを用いていないにも関わらず胎児中脳細胞移植の二重盲検試験で報告されていた移植片由来のジスキネジアが生じていない点が注目される。また、長期凍結保存が可能な「オフ・ザ・シェルフ(off-the-shelf)」型製剤の有効性・安全性が実証されたことは実臨床への応用を容易にする大きな進歩と考えることが出来る。

今回発表された臨床研究結果から幹細胞由来のドパミン前駆細胞は、PD 患者に安全に移植可能であり、腫瘍形成や重篤な免疫反応なしに少なくとも 1~2 年は生着・機能すると考えられ、

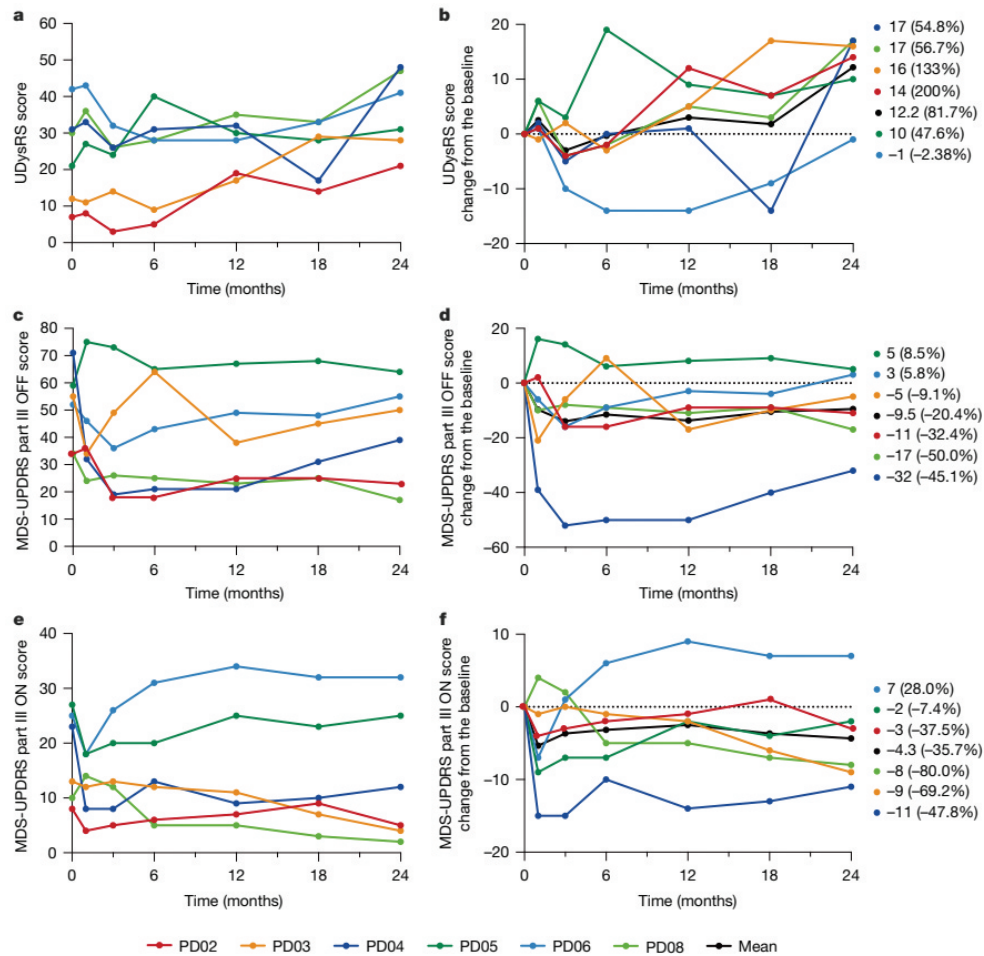


図3 臨床エンドポイントの経時的変化

a, b: 登録時(0ヶ月)から安全性評価のための観察期間終了時(24ヶ月)までの、各患者のUDysRS (Unified Dyskinesia Rating Scale, ジスキネジアの評価尺度, 低い方がジスキネジアが少ない)スコアの経時的変化。b: ベースラインからのスコア変化。平均値は黒線で示す。24ヶ月時点の絶対変化および相対変化(パーセンテージ)を右側に示す。c~f: 登録時(0ヶ月)から有効性評価のための観察期間終了時(24ヶ月)までの、各患者の投薬中止期(c, d)および投薬開始期(e, f)におけるMDS-UPDRS (Movement Disorder Society-sponsored Unified Parkinson's Disease Rating Scale) part III による運動症状スコア(低い方が運動症状が軽い)の経時的変化。d, f: ベースラインからのスコア変化。平均値は黒線で示す。24ヶ月時点の絶対変化および相対変化(パーセンテージ)を右側に示す。

PET 画像でのドパミン代謝活性の回復と、MDS-UPDRS などの臨床スコアの改善が並行してみられ、細胞が機能していることの生体内証拠となった。胎児中脳細胞移植で大きな問題となった移植片由来のジスキネジアが発生しなかったことは、製剤中にセロトニン細胞や未分化細胞が混入していない成果と推測され、移植細胞の品質管理が重要であることを示している。Tabar らの高用量群でより顕著な改善を示していること

から移植細胞の量と臨床効果には正の相関がある可能性があり、今後は最適投与量の決定と個別化が重要となるであろう。免疫抑制が長期不要となるような HLA ホモ型、低免疫原性の iPS/ES 細胞の選定が進めば、管理が容易となり臨床実装が現実的となる。一方で、患者背景(年齢、疾患進行度、ドパミン受容体状態など)によって治療効果に差が出る可能性があり、適応症例の選定が次の課題となる。

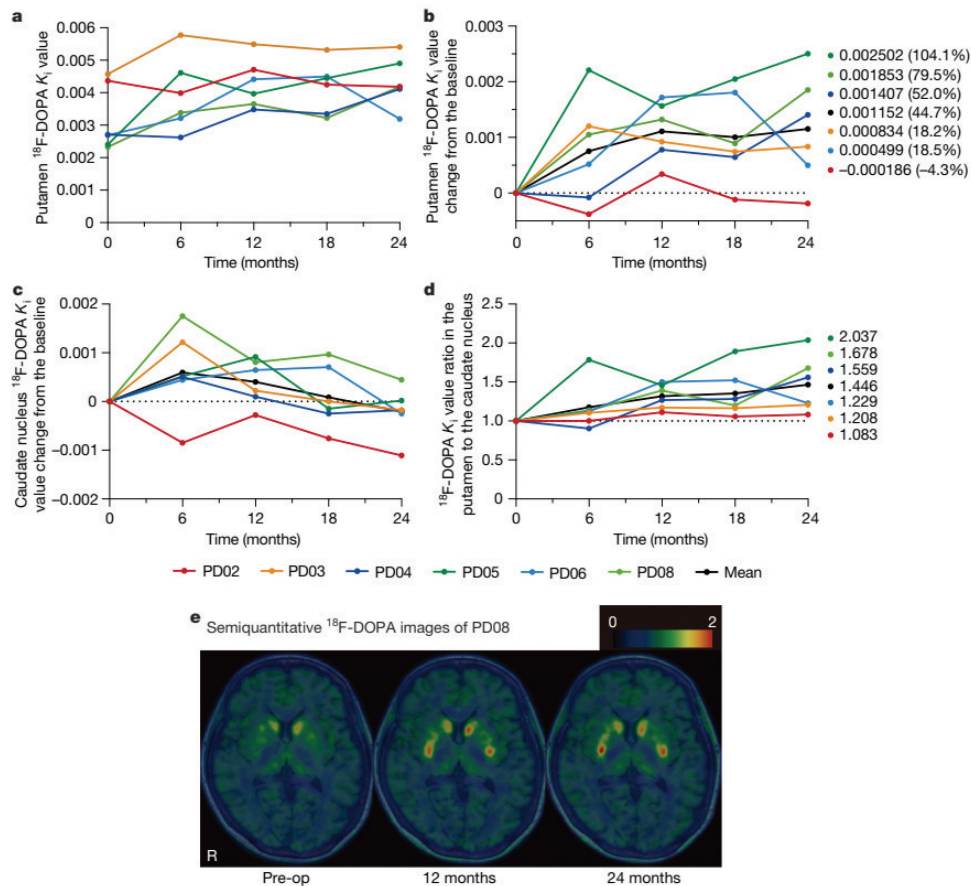


図4 18F-DOPA PET 画像によるドパミン合成

a, b: 登録時から 24 か月までの各患者および平均(黒線)の被殻における F-DOPA  $K_i$  値(両側の平均)の経時的変化。c, d: 登録時から 24 か月までの各患者および平均(黒線)の尾状核における F-DOPA  $K_i$  値(両側の平均)の経時的変化。b, d: 登録時からの相対的变化。e: 患者 PD08 において、トレーサー注入後 80~90 分で後頭部の背景信号を差し引き、その結果を後頭部活動で正規化することにより生成された半定量 F-DOPA 画像。両側の被殻における濃い緑色から赤色への色の変化は、F-DOPA の取り込みの増加を示しており、移植細胞によるドパミン合成を反映している<sup>12)</sup>。

#### IV. DBS との補完関係と個別化医療への接続

DBS は顕著なオフ時間改善効果を有するため、ウェアリング・オフを有する PD 患者に対する侵襲的治療として最も推奨度が高い<sup>14)</sup>が、症状日内変動やジスキネジアが生じていない患者は対象にならず、平均的な導入タイミングは罹病期間 10 年弱であり、疾患の進行を抑制する効果はない。これに対して、細胞移植は損失したドパミン神経を補充し、神経ネットワークを再構築

することで、病態修復を目指す根治的治療となり得る。両者は対立的ではなく、むしろ互いを補完する治療戦略と捉えることが出来よう。

グルコセレブロシダーゼをコードする GBA 遺伝子はゴーシェ病の原因遺伝子であるが、PD の最も重要な遺伝的リスク因子でもある。GBA 遺伝子変異は約 5~10% の PD 患者に認められる。GBA 変異を有する PD 患者は散発性 PD と酷似しているが、発症年齢が早く、認知症リスクが高い<sup>15)</sup>。GBA 変異を有する PD 患者でも、初期の運動症状に対する L-ドパ反応性は保たれるこ

とが多く、DBSは運動合併症に対して一定の効果を示す。Palらの研究では、GBA変異保有者では認知機能低下の進行がDBS導入後に加速する可能性があり、適応には神経心理学的評価と予後予測因子の慎重な検討が求められる<sup>16)</sup>。細胞移植治療は、黒質線条体系のドパミン神経を補充し、疾患の進行を修復することを目指す治療戦略である。GBA変異によるリソソーム機能障害がドパミン神経の変性を促進することが知られており<sup>17)</sup>、細胞移植によってその機能を部分的に補う可能性がある。ただし、GBA変異を有する患者においても、細胞移植が移植細胞における $\alpha$ -synuclein蓄積や病理伝播の影響を受けるかどうかは不明であり、現時点では対象症例を慎重に選定する必要がある。

## V. バイオマーカーを用いた早期診断と導入タイミング

PDの診断は従来、臨床症状に依存していたが、発症前から病変が進行することが明らかとなり、早期診断の重要性が高まっている。 $\alpha$ -synucleinの蓄積、神経炎症マーカー、嗅覚障害、REM睡眠行動障害などが前臨床期の指標として注目されており、バイオマーカーの開発が加速している。Höglingerらの提唱するSynNeurGe基準や、CardosoらによるMDSのステージ分類では、生物学的指標に基づいた疾患の層別化が提唱されており<sup>18,19)</sup>、細胞移植を適切なタイミングで導入する枠組みを提供する。これにより、移植細胞の効果が最大化され、不要な介入を回避できる可能性がある。

## VI. 日本の研究体制と実用化に向けた課題

日本はiPS細胞研究において、京都大学iPS細胞研究所の設立などの政府主導の支援体制や臨床研究法による治験実施の制度整備を進めた。保険収載を見据えた条件付き早期承認制度や、細胞調製・輸送インフラの構築も進展している。一方で、細胞製造のスケラビリティ、コスト、全国レベルでの技術均質化といった課題が残る。iPS細胞臨床研究と同時に発表されたES細胞臨

床研究結果からも明らかな通り、欧米諸国のES細胞を用いた移植治療の開発も飛躍的に発展しており、既に製剤化が進んでいるなど競争は激しく、我が国の状況は楽観視できるものではない。細胞調製の現場で熟練技術者の確保や製造自動化の必要性が指摘されており、標準化と教育体制の構築が急務である。

細胞移植治療は、胎児細胞を用いた初期の試みから、ES/iPS細胞による精密で安全な臨床応用へと進展している。iPS細胞およびES細胞を用いた二つの臨床試験は再生医療が現実の治療手段として十分な可能性を有することを示した。今後は、より大規模な無作為化比較試験の実施、長期予後の評価、DBS・薬物治療との統合的アプローチの確立が求められる。個別化医療の観点からは、遺伝子型、病期、バイオマーカーに基づく患者層別化により、細胞移植の適応を最適化し、最大限の治療効果と最小限のリスクを実現することが期待される。細胞移植治療は、PD治療のパラダイムを根本から変える可能性を秘めている。

## 利益相反

本論文に関して、筆者が開示すべき利益相反はない。

## 文献

- 1) Perlow MJ, et al : Brain grafts reduce motor abnormalities produced by destruction of nigrostriatal dopamine system. *Science*. 1979 ; 204 : 643-7.
- 2) Bakay RA, et al : Biochemical and behavioral correction of MPTP Parkinson-like syndrome by fetal cell transplantation. *Ann N Y Acad Sci*. 1987 ; 495 : 623-40.
- 3) Clarke DJ, et al : Human fetal dopamine neurons grafted in a rat model of Parkinson's disease : ultrastructural evidence for synapse formation using tyrosine hydroxylase immunocytochemistry. *Exp Brain Res*. 1988 ; 73 : 115-26.
- 4) Lindvall O, 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 : 615-31.
- 5) Sawle GV, et al : Transplantation of fetal dopamine neurons in Parkinson's disease : PET [18F]6-L-fluorodopa studies in two patients with putaminal

- implants. *Ann Neurol.* 1992 ; 31 : 166-73.
- 6) Kefalopoulou Z, et al : Long-term clinical outcome of fetal cell transplantation for Parkinson disease : two case reports. *JAMA Neurol.* 2014 ; 71 : 83-7.
- 7) Mendez I, et al : Dopamine neurons implanted into people with Parkinson's disease survive without pathology for 14 years. *Nat Med.* 2008 ; 14 : 507-9.
- 8) Freed CR, et al : Transplantation of embryonic dopamine neurons for severe Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 2001 ; 344 : 710-9.
- 9) Olanow CW, et al : A double-blind controlled trial of bilateral fetal nigral transplantation in Parkinson's disease. *Ann Neurol.* 2003 ; 54 : 403-14.
- 10) Takagi Y, et al : Dopaminergic neurons generated from monkey embryonic stem cells function in a Parkinson primate model. *J Clin Invest.* 2005 ; 115 : 102-9.
- 11) Kikuchi T, et al : Human iPS cell-derived dopaminergic neurons function in a primate Parkinson's disease model. *Nature.* 2017 ; 548 : 592-596.
- 12) Sawamoto N, et al : Phase I/II trial of iPS-cell-derived dopaminergic cells for Parkinson's disease. *Nature.* 2025 ; 641 : 971-977.
- 13) Tabar V, et al : Phase I trial of hES cell-derived dopaminergic neurons for Parkinson's disease. *Nature.* 2025 ; 641 : 978-983.
- 14) Deuschl G, et al : European academy of neurology/movement disorder society-european section guideline on the treatment of Parkinson's disease : I. Invasive therapies. *Mov Disord.* 2022 ; 37 : 1360-1374.
- 15) Smith L, et al : GBA variants and Parkinson disease : mechanisms and treatments. *Cells.* 2022 ; 11 : 1261.
- 16) Pal G, et al : Parkinson disease and subthalamic nucleus deep brain stimulation : cognitive effects in GBA mutation carriers. *Ann Neurol.* 2022 ; 91 : 424-435.
- 17) Rossi M, et al : Classification and genotype-phenotype relationships of GBA1 variants : MDSGene systematic review. *Mov Disord.* 2025 ; 40 : 605-618.
- 18) Höglinger GU, et al : A biological classification of Parkinson's disease : the SynNeurGe research diagnostic criteria. *Lancet Neurol.* 2024 ; 23 : 191-204.
- 19) Cardoso F, et al : A statement of the MDS on biological definition, staging, and classification of Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2024 ; 39 : 259-266.