

研究成果展開事業 研究成果最適展開支援プログラム
FS ステージ シーズ顕在化タイプ 事後評価報告書

研究開発課題名	: 次世代型移植用「BDNF 遺伝子導入ヒト増殖型脂肪細胞」による脳神経、網膜機能維持・再生に向けた細胞医薬の創出
プロジェクトリーダー	: セルジェンテック(株)
所属機関	: セルジェンテック(株)
研究責任者	: 横手幸太郎 (千葉大学)

1. 研究開発の目的

高齢化社会を迎え、アルツハイマー型認知症に代表される脳神経変性疾患、失明の危険性が高い加齢黄斑変性および遺伝性眼疾患である網膜色素変性を対象疾患とし、脳神経変性や網膜変性阻止、神経や網膜の細胞死（アポトーシス）の抑制と再生促進を促すことで知られる脳由来神経栄養因子 BDNF を発現する BDNF 遺伝子導入ヒト増殖型脂肪細胞を創出する。網膜変性モデルラット硝子体内に本細胞を移植後、BDNF の持続分泌および網膜機能の維持効果を確認することにより、網膜変性症に対する本細胞の細胞医薬品としての実現可能性を検証する。

2. 研究開発の概要

①成果

hBDNF 搭載ウイルスベクターを構築し、遺伝子発現能および hBDNF 産生能の高い hBDNF 遺伝子導入ヒト増殖型脂肪細胞を作製した。当該細胞が産生する hBDNF の免疫学的特性および生理活性はともに市販の遺伝子組換え hBDNF とほぼ同等であった。当該細胞は、in vitro で、数ヶ月に亘り hBDNF を持続分泌し、形質転換及びクローナリティ変化は認められなかった。網膜変性モデルラットへの移植実験では、移植細胞は眼球内に残存するが他組織へは移行しないこと、硝子体内の BDNF 濃度が増大すること、および網膜電位の残存が確認された。以上から、hBDNF 遺伝子導入ヒト増殖型脂肪細胞は視細胞死と網膜機能障害に対して保護作用を有し、治療法のない網膜変性疾患において新たな医薬品シーズとして顕在化できた。

研究開発目標	達成度
① ヒト増殖型脂肪細胞に導入した hBDNF 遺伝子コピー数と hBDNF 産生量とに相関関係がある	①ウイルスベクターを用いてヒト増殖型脂肪細胞に hBDNF 遺伝子を導入した。遺伝子発現率及び hBDNF 産生量は導入コピー数に依存して増加した。以上より目標は達成できた。（達成度：100%）
② 産生 hBDNF の免疫学的特性及び生理機能がヒト組換え型タンパク質として保持されている	② BDNF 遺伝子導入ヒト増殖型脂肪細胞が産生する hBDNF は、市販の遺伝子組換え hBDNF の免疫学的特性、生理機能と同等であることが確認でき、目標を達成できた。（達成度：100%）
③ in vitro において長期かつ安定した hBDNF 産生が認められる	③ウイルスベクターを用いて遺伝子導入した BDNF 遺伝子導入ヒト増殖型脂肪細胞の継代培養を実施し、数か月の持続分泌を確認できた。以上より目標は達成できた。（達成度：100%）
④ がん化などの形質転換を生じない	④hBDNF 遺伝子導入ヒト増殖型脂肪細胞は、コロニー形成能が認められず、また免疫不全マウスへの移植後の異常クローナリテ

<p>⑤ BDNF 遺伝子導入ヒト増殖型脂肪細胞の網膜変性ラットへの治療実験において、移植後、最低 4 週間、最大 12 週間にわたり BDNF が持続分泌すること、また網膜機能への維持効果が得られること。</p>	<p>ィが確認されなかった。長期にわたる観察は必要なものの、本成績からはがん化などの形質転換は確認されず、目標は達成できた。（達成度:80%）</p> <p>⑤移植した細胞が眼球内に残存すること、他組織に移行しないこと、硝子体内の BDNF 濃度が上昇すること、及び移植群では網膜機能の消失抑制効果が確認された。本成績からは移植細胞は視細胞死と網膜機能障害に対して保護作用を有することが示され、目標を達成できた。（達成度:100%）</p>
---	--

②今後の展開

本成果を基に、細胞医薬品開発のさらなる可能性を検討する。その過程で、必要に応じて追加試験を実施する。

3. 総合所見

目標通りの成果が得られ、イノベーション創出が期待される。

策定した研究目標とシーズ顕在化構想をほぼ達成し、医療応用への発展が期待できる成果を挙げただけでなく、今後の問題点を明確化した点で高く評価される。特に、今回の研究成果からは、網膜変性疾患への適用は顕在化されてきたと評価できる。

今後は、癌化リスクの検討・移植生細胞の長期生着技術の開発等の課題に対する具体的な計画の提示・実施が求められる。