

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	: FGF2 で活性化した HLA ハプロタイプホモ歯髄幹細胞による脊髄損傷治療 実用化モデルの構築
プロジェクトリーダー	: 第一三共株式会社
所属機関	
研究責任者	: 手塚 建一（国立大学法人岐阜大学）

1. 研究開発の目的

研究責任者らは、FGF2 を添加した培地で培養したヒト歯髄細胞を損傷部位に移植すると、脊髄損傷モデルラットの運動機能が顕著に改善されることを見出している。本研究の最終的な目的は、この成果を活かし、ヒトの脊髄損傷に対して著効な臨床効果を示す細胞移植療法を開発することにあるが、本研究では、歯髄細胞移植の最適化プロトコル(培養・移植法)を樹立するために、歯髄細胞による脊髄損傷ラットの運動機能回復のメカニズムや臨床効果の高い歯髄細胞の性状を明らかにすることを目的とする。また、ヒトハプロタイプホモ(HHH)と HHH ではない歯髄幹細胞の特徴を比較し、脊髄損傷治療への効果を確認する。さらには、HHH 細胞の種類を増やすことで対応可能な患者の割合を増やすことも目的としている。

2. 研究開発の概要

①成果

臨床試験に用いることができるレベルのインフォームドコンセントを行って取得した HHH 細胞をわずか 1 年間で 3 種類獲得することに成功した。これは、日本国民の 20%程度をカバーできることを意味する。脊髄損傷切断モデルにおける FGF2 添加培地による細胞の効果増強を再確認することで、臨床研究に向けて着実に歩を進めることができた。日本大学が新たに研究体制に加わることで、圧挫モデルによる評価体制を確立することができ、FGF2 添加効果を確認する評価系の拡充が達成された。FGF2 添加培養した歯髄細胞の移植により、顕著な軸索再生を誘導する可能性を示した。ゲノムエディティングにより、細胞のスクリーニングを行わずに取得困難な HHH 細胞タイプを獲得する可能性を広げることに成功した。

研究開発目標	達成度
①新たな HHH 細胞の獲得	①各期間合計で 50 本程度の歯髄細胞を取得し、既存検体含めハプロタイプ試験した結果、インフォームドコンセント取得済みの 3 種類の HHH 細胞の獲得に成功した。ゲノムエディティングにより、取得困難な HHH 細胞タイプの獲得へ道を開いた。
②HHH 細胞の脊髄損傷切断モデルにおける治療効果とプロトコルおよびドナーの違いの確認	②脊髄損傷切断モデルをもちいて、FGF2 を添加培養した HHH 歯髄細胞の移植効果を確認し、FGF2 添加培養により顕著な軸索再生効果が得られた。さらに歯髄細胞のドナーの違いにより、脊髄損傷の運動機能回復効果が異なることを見出した。移植細胞は、 10^4 細胞/匹では効果なし、 10^5 細胞/匹、 10^6 細胞/匹で有意な運動機能回復効果を示したことより、移植に適した細胞数を見出した。
③FGF2 添加培地により増殖させた HHH 細胞の特徴の解明	③FGF2 添加による培養やドナーの違いによって、発現が変化する遺伝子や神経系のマーカーを解析し、作用機作解明の糸口を掴んだ。

④安全性に関する影響の調査	④いずれの培養条件、ドナー由来の歯髄細胞を移植しても投与部位における顕著な増殖像は認められず、腫瘍化の危険性は少ないことが判った。
⑤研究開発体制の拡充とスケジュールの確認	⑤岐阜大学・岐阜薬科大学・再生医療推進機構・第一三共・アスビオファーマの 5 社による共同研究開発体制に日本大学を追加することで、圧挫モデルでの評価基盤を確立しつつ、研究開発体制の拡充を達成した。 日本大学において、圧挫モデルの導入と歯髄細胞による効果の確認を達成した。圧挫損傷中央部に移植すると最も改善効果が強いことが判った。

②今後の展開

第一三共株式会社を中心となって、産学連携をさらに強化し、公的な資金を獲得しつつ、平行して自己資金を投入しながら、HLA ホモ歯髄細胞を複数の急性期患者に投与する研究計画の承認を得、HLA ホモ細胞の移植安全性を確認するための臨床研究を実現し、期限付き承認を取得する。将来的には HLA ハプロタイプホモ歯髄細胞の再生医療製品としての本承認取得へ向けた研究開発を行う。さらに、本細胞の他の疾患への適応拡大により、医療への貢献を最大化していく。

3. 総合所見

目標はほぼ達成されており、今後のイノベーション創出の可能性があると期待したい。

動物実験がまだラットレベルであり、先行技術との対比でも必ずしも優位性が明確となっていない。ただ、今後の課題と戦略が明確となっているので、具体的な検討が望まれる。また、特許出願がされている点は評価したい。