

新たな脳細胞移植法の確立と障害脳機能の再建のための研究

研究管理統括者：西野 仁雄（名古屋市立大学医学部）

I 試験研究の全体計画

1. 研究の趣旨

21世紀の前半には、我が国は超高齢化社会となり、老人性痴呆、神経変性疾患、脳虚血・梗塞等各種の脳疾患で悩む人が激増することが予想されている。障害された脳機能を積極的に再建する手段として脳細胞移植が目ざされ、全世界ですでに400例を越す臨床応用が行われ、成果をあげている。しかし、脳細胞移植の最大の課題は移植に用いるドナー細胞の確保である。我が国では、流産ヒト胎児組織をドナー細胞として応用することについては未だ十分なコンセンサスがえられていないので、諸外国に比べ大きな遅れをとっている。

本研究では、パーキンソン病、ハンチントン病、脳梗塞の治療のために適用することができるドナー細胞を開発する方法を確立すること、そして、それらを脳細胞移植に用いて、障害された脳機能を改善するための脳細胞移植法を確立することを目標とする。

第I期では、1) 未分化多能性細胞（神経幹細胞、ES細胞、羊膜細胞、骨髄間質細胞）の分離、その増殖・分化過程の解析及び神経細胞への分化制御のための条件の開発、2) ウイルスベクターを用いた遺伝子導入によるトランスミッター及び栄養因子活性の上昇した細胞の開発、3) パーキンソン病及びパーキンソン病モデル動物への移植において、移植方法の改良による機能再建の向上、という成果を得た。

第II期では、これらの成果とシーズをさらに発展させ、脳細胞移植研究の成果を臨床に適用できる段階にまで高めることが目的となる。

2. 第I期の成果をうけた第II期の目標

1. ES細胞、幹細胞の制御による移植ドナー細胞の開発

脳神経移植の最終的な臨床応用を見越した際は、遺伝子導入を行わない方法によって、目的とするphenotypeのドナー細胞を分化誘導することが出来れば、最も安全である。そこで、種々の転写因子、分化誘導因子、栄養因子等を用いて、神経幹細胞をドパミン神経へ分化させる方法を開発する。また、未分化多能性細胞（骨髄間質細胞、羊膜細胞）の神経細胞への分化誘導法を確立する。

一方、ここ2～3年間のES細胞に関する研究及びその成果には目を見張るものがある。ES細胞は神経幹細胞よ

りもさらに未分化であるため、分化誘導の方向づけが容易と考えられる。そこで、ES細胞を神経幹細胞を経て神経細胞へ分化誘導するための方法の確立をめざす。このためには、マウスES細胞を、神経前駆細胞を経て神経細胞に分化誘導する方法の確立、マウスES細胞を、骨髄系間質細胞（PA-6、骨髄ストローマ細胞）と共培養することによりドパミン神経へ誘導する方法の開発とその液性及び器質因子の同定、またマウスES細胞を、一つのまとまった組織あるいは器官へ分化誘導する方法の開発を行う。

更に、ES細胞及び神経幹細胞に遺伝子導入することによって、目的とするphenotypeのドナー細胞を大量に、また確実に得る方法は更に追求する必要がある。このために、TH, AADC, GCH 遺伝子やGDNF 遺伝子を、AAV及びRVベクターを用いて神経幹細胞、未分化多能性細胞あるいはES細胞に導入し、ドパミン産生あるいは栄養因子産生細胞を作成し、それらの移植による機能再建法を確立する。

2. 移植方法及び機能評価法の開発及び臨床脳神経移植への応用

ドパミン産生細胞株や各種の神経栄養因子産生株を、カプセル封入して脳内移植するカプセル化細胞移植法の一層の安全性を確立し、臨床応用への道を開く。また神経幹細胞の大型動物への異種間移植法を確立し、それによる機能の再建をめざす。一方、自家組織を用いる臨床脳神経移植法に改良を加え、パーキンソン病患者の機能再建を計る。更に、ヒト流産胎児組織から神経幹細胞株を樹立し、基本的な性質を解析して、その有用性を明らかにする。そして、将来の臨床神経移植において、ヒト胎児細胞をドナー細胞として応用するという国民的コンセンサスが生まれるベースを築く。

3. 研究内容及び目標

1. 移植に用いるドナー細胞の開発に関する研究

(1) ES細胞、幹細胞の制御による移植ドナー細胞の開発に関する研究

① 脳内移植による神経系細胞の可塑性に関する研究（東京理科大学基礎工学部）

p53KOマウス胎仔脳より神経幹細胞を分離し、その株化、亜株化の樹立を行う。これにマーカー遺伝子を導入して標識する方法を確立する。これらを胎児及び成体マウス脳内に移植し、移植環境との相互関係から最もよく神経細胞に、生着、発達、分化するものを選別しドナー細胞とする。

② FACSにより分離した様々の神経系細胞の移植による神経変性疾患治療法の開発に関する研究（慶應義塾大学医学部）

様々な神経系細胞特異的プロモーターの制御下で GFP を発現させる方法を用いて、ES細胞より誘導した様々な神経細胞を FACS によって分離する。細胞表面マーカーの検索により神経幹細胞の多様性を解析し、分離法を確立する。そして、特定の神経変性疾患に適した神経幹細胞の分離、培養、移植法を確立する。

③ マウス ES 細胞からの神経幹細胞の形成に関する研究（理化学研究所）

培養下で、マウス ES 細胞より神経幹細胞を形成するための条件を確立し、その形成過程を制御する因子を解明する。この ES 細胞よりえられた未熟な神経幹細胞を、*in vivo* および *in vitro* において、神経細胞へ分化誘導する方法を確立する。

④ ES 細胞を用いた器官形成モデルの開発に関する研究（岐阜大学医学部）（14 年度から参加）

ES 細胞から、網膜、色素上皮、レンズなど眼の構成要素を誘導分離する方法を確立し、マウス眼球へ移植することにより、再生治療のモデルを開発する。また、個々の特定の細胞だけでなく、複数の細胞から組織、器官（眼球）が効率よく形成されるモデル系を確立する。

（14 年度（Ⅱ期）より、ES 細胞から神経幹細胞及び神経細胞を分化誘導する方法の開発に重点を置くため、リエゾンとして新規に参加する）

⑤ 羊膜間葉細胞由来の神経幹細胞分離法の確立および脳移植研究（国立精神・神経センター）

羊膜間質層より間葉細胞を分離し、ニューロスフェアを形成させ、神経幹細胞を大量に調整する。この神経幹細胞の神経細胞への分化誘導法の開発とモデル動物の脳内移植による障害脳機能の再建をめざす。

⑥ ES 細胞から神経細胞への分化誘導に関する研究（名古屋市立大学医学部）（14 年度から参加）

ES 細胞を神経幹細胞へ分化誘導させる既存および新規因子を同定する。また、ネスチンプロモーターを ES 細胞に導入し、FACS にて分離した後、効率良くドパミン細胞に分化させる方法を開発する。

（14 年度（Ⅱ期）より、ES 細胞から神経幹細胞及び神経細胞を分化誘導する方法の開発に重点を置くため、リエゾンとして新規に参加する）

⑦ ドーパミンニューロンの分化誘導・移植による、パーキンソン病治療法の開発に関する研究（信州大学医学部）

神経幹細胞を、ソニックヘッジホッグ、FGF8、テネシン及び L1 を用いてドーパミンニューロンへと分化誘導する条件を確立する。そして分化誘導した細胞をパーキンソン病モデル動物に移植して、パーキンソン病の治療法を開発する。

(2) 遺伝子導入による移植ドナー細胞の開発に関する研究

① アデノ随伴ウイルス（AAV）ベクターを用いた神経幹細胞の制御に関する研究（自治医科大学）

AAV ベクターによる遺伝子導入技術を用いて、サル ES 細胞から効率よくドパミンニューロンを作成する方法を開発する。また、移植治療の効果判定に必要なサルの詳細な行動解析法を開発する。

② レトロウイルス（RV）ベクターを用いた神経幹細胞への遺伝子導入による移植ドナー細胞の開発に関する研究（名古屋市立大学医学部）

中脳由来神経幹（前駆）細胞をドパミンニューロンへ分化誘導・生存促進させる因子を探索する。また、プロモーターの改善、GCH 遺伝子の導入によって、より効率の良い TH 遺伝子の発現と移植による行動改善を目指す。

2. 移植方法・機能評価法の開発及び臨床脳神経移植への応用に関する研究

(1) 移植方法及び機能評価法の開発に関する研究

① カプセル化細胞脳内移植による障害脳機能の再建に関する研究（岡山大学医学部）

PC12 細胞に TH 遺伝子を組み込み、より多くのドーパ、ドパミン（神経伝達物質）を産生する細胞株と GDNF（神経栄養因子）遺伝子を組み込んだ細胞株を作成し、これらを同一の高分子半透膜製カプセルに封入後パーキンソン病モデル動物に移植し、機能の改善を計る。そしてこの方法をパーキンソン病の治療法として確立する。

② 臨床前段階としての異種間移植法の確立に関する研究（慶應義塾大学医学部）

E17 ミニブタよりえた中脳胞部神経板を bFGF 下で培養し、大量の sphere をえる。培養中に SHH を加え、また TH, GCH, AADC 遺伝子を導入し、ドパミンニューロンを誘導し、パーキンソン病モデルラットに移植する。これにより、神経上皮型幹細胞の異種間移植技術を確立する。

(2) 臨床脳神経移植法の改良及び開発に関する研究

① パーキンソン病及びハンチントン病に対する脳細胞移植治療法に関する研究（和歌山県立医科大学）

神経幹細胞、ヒト神経前駆細胞株、交感神経節細胞にサイトカイン、神経栄養因子を処置し、ドパミン神経を効率良く分化誘導し、ドナー細胞として用いる。また、12 年度から開始しているパーキンソン病患者への自家胸部交感神経節移植の長期臨床評価を引き続き行う。

4. 年次計画

本プロジェクトでは、21 世紀の超高齢化社会において、益々深刻となることが予想される神経変性疾患（パーキンソン病、ハンチントン病）及び脳虚血・梗塞の治療のために適用することができるドナー細胞を開発する方法を確立すること、そしてえられたドナー細胞を脳細胞移植に用いて、障害された脳機能を改善するための脳細胞移植法を確

立することを目標とする。

第Ⅰ期では、①マウス、ラット、ブタ脳及びヒト羊膜組織より、神経幹細胞及びES細胞を分離し、その増殖と分化過程を解析し、種々のニューロンへ分化制御させるための諸条件を解析した。②Viralvectorを用いて、TH遺伝子、GDNF遺伝子等を神経幹細胞に導入し、トランスミター及び栄養因子活性の上昇した神経幹細胞や神経細胞を得た。この①②によってドナー細胞として有用ないくつかの細胞を開発することができた。一方、③自然界の細胞及び株細胞を用い、パーキンソン病モデル動物及びヒト脳への神経移植を行い、機能の改善をめざした。この時、ドナー細胞の活性化、ドナー細胞のカプセル化、ホスト脳細胞の活性化等、移植方法の改良や機能評価法の改良を行い、より良い機能再建を得る方法を開発した。

第Ⅱ期では、第Ⅰ期の成果及び近年のES細胞の研究成果の上に立ち、①ES細胞及び神経幹細胞から目的とする神経細胞やグリア細胞への分化過程を、種々の方法を用いて解析し、その分化誘導システムを確立することを目標とする。②神経幹細胞から分化された神経細胞及び遺伝子導入後神経細胞に分化させた細胞を、前臨床段階として大動物（ブタ、サル）に移植（異種間移植）し、その有用性を検証することを目標とする。さらに③将来の流産ヒト胎児脳組織の臨床活用（同種移植）を見据え、ヒト胎児由来神経幹細胞株及び流産ヒト胎児神経幹細胞の培養法、特性、分化誘導法についての基礎研究を行い、ドナー細胞としての有用性を明らかにしていく。これにより、将来、我が国におけるヒト胎児組織（細胞）の臨床応用が、国民的なコンセンサスとして芽生えて来ることを目指す。

研究項目	11年度	12年度	13年度	14年度	15年度
1. 移植に用いるドナー細胞の開発に関する研究					
(1) 幹細胞の制御による移植ドナー細胞の開発に関する研究					
① 脳内移植による神経系細胞の可塑性に関する研究	脳由来株細胞の特性と株化	初代細胞および株細胞の標識とマウス胎仔・成体脳移植の研究		適正な移植ドナー株細胞と移植環境条件の相互関係の理解	
② FACSにより分離した神経幹細胞の移植による神経変性疾患治療法の開発に関する研究	神経幹細胞の分離のための基礎技術の開発	神経細胞の多様性の理解と分類法の開発		神経変性疾患への応用に適した神経幹細胞の分類・培養・移植法の確立	
③ マウスES細胞からの神経幹細胞の形成に関する研究	マウスES細胞の神経系細胞への分化誘導条件	ES細胞より神経幹細胞への形成過程の制御因子の解明		ES細胞由来神経幹細胞の脳内移植後の分化・発達の解析	
④ トランスジェニックブタ神経幹細胞を用いた神経疾患移植治療用「人工代替神経細胞ドナー」の開発に関する研究の解析	中脳由来神経幹細胞の生物学的特徴の把握と修飾因子	神経幹細胞の異種脳内への移植技術の開発		人工代替神経細胞ドナー（トランスジェニック動物神経幹細胞）の開発	
⑤ 羊膜細胞からの神経幹細胞の同定、分離法の確立及びその脳内移植に関する研究	羊膜細胞及び神経幹細胞及びTHプロモーター活性をもつ細胞の同定分離	羊膜細胞から神経幹細胞単一クローンの分類とモデル動物脳への移植及び羊膜細胞由来神経栄養因子の分離		ニューロン及びグリアへの分化誘導システムの確立、及びパーキンソン病、脳梗塞患者への移植による機能の再建	
⑥ 正常及び遺伝子操作マウス由来神経系幹細胞の樹立と脳移植による脳神経変性疾患治療モデルの研究	正常及び遺伝子操作マウス神経幹細胞の樹立とその増殖・分化移動に対するmyosin遺伝子の機能の解析	培養脳切片、培養マウス胎仔、子宮内胎仔に神経系幹細胞を移植し、細胞の分裂、分化、接着、移動に対する各遺伝子の機能の解析		樹立した神経幹細胞を脳障害モデルマウスに移植し、神経変性、細胞死を修復する方法を確立する。	
⑦ ドーパミンニューロンの分化誘導・移植による、パーキンソン病治療法開発に関する研究					

研究項目	11年度	12年度	13年度	14年度	15年度
(2) 遺伝子導入による移植ドナー細胞の開発に関する研究	LacZ, GFP, Mash-1を発現する AV ベクターの作成と神経発生の解析	神経幹細胞に特異的に遺伝子発現させる AV ベクターの作成と幹細胞の分化・発達の解析		中枢神経系の形成と Prosomer 遺伝子群の相互関係の理解	
① アデノウイルス (AV) ベクターを用いた神経幹細胞への遺伝子導入ならびに神経発生に関する研究	AV でマーカー遺伝子を導入した神経幹細胞の分離・同定・分化の解析	増殖・分化誘導遺伝子によるドパミンニューロンへの分化の誘導		ラット及びサル脳への移植による安全なドナー細胞の選別	
② アデノ随伴ウイルス(AAV) ベクターを用いた神経幹細胞の制御に関する研究	ラット中脳神経幹細胞をドパミンニューロンに分化させる条件の解析と RV ベクター調整	高力価 RV ベクターを用いた TH, FGF, GDNF 遺伝子の導入と、その分化の誘導		ラット及びサルのパーキンソン病, ハンチントン病及び梗塞モデルへの移植による機能再建	
③ レトロウイルス(RV)ベクターを用いた神経幹細胞への遺伝子導入による移植ドナー細胞の開発に関する研究					
④ 高力価レトロウイルスベクターの作製と移植ドナー細胞開発への応用に関する研究					
2. 移植方法・機能評価法の開発及び臨床脳神経移植への応用に関する研究					
(1) 移植方法及び機能評価法の開発に関する研究	TH 遺伝子を組み込んだ PC12 細胞のカプセル化移植による機能再建	GDNF 遺伝子を組み込んだ細胞株のカプセル化移植によるパーキンソン病及び梗塞モデル動物の機能再建		カプセル化異種細胞株移植による機能再建法の確立	
① カプセル化細胞脳内移植による障害脳機能再建に関する研究	アクチビン及びフォリスタチンの脳内局在の解析と fMRI 高分解能の開発	移植細胞と宿主脳の相互作用の解析		分化誘導システムの開発と機能評価システムの確立	
② ドナー・宿主相互作用及び機能評価に関する研究					
(2) 臨床脳神経移植法の改善及び開発に関する研究	移植ドパミン細胞の活性化の研究	ハンチントン病動物モデルへの移植及びパーキンソン病患者への自家交感神経節移植の成果の向上		ヒト胎児脳組織細胞の特性の解析とその活用についての研究	
① パーキンソン病及びハンチントン病に対する脳細胞移植治療に関する研究					
所要経費(合計)	171 百万円	171 百万円	178 百万円	197 百万円	

5. 平成 14 年度における実施内容と達成目標

1. 移植に用いるドナー細胞の開発に関する研究

(1) ES 細胞, 幹細胞の制御による移植ドナー細胞の開発に関する研究

① 脳内移植による神経系細胞の可塑性に関する研究

実施内容: 1. p53KO マウスより得た株細胞を移植し, 生着細胞の形質を解析する。

2. 引き続き株細胞の解析, 移植用亜株樹立, 胎児脳内移植を行う。

3. 子宮内マウス脳内及び成体マウス脳内への移植を行う。

達成目標: 胎児脳内移植例数とドナー細胞種を増やし, 生着後の分化形質を解析し, 脳内での可塑性を考察しうる結果を得る。さらに成体脳内移植を開始する。

② FACS により分離した様々な神経系細胞の移植による神経変性疾患治療法の開発に関する研究

実施内容: 様々な神経系細胞に特異的なプロモーターの制御下に GFP を発現させる系を確立する。この方法を用いて, ES 細胞から, 分化誘導した様々な神経細胞を FACS

にて分離し、表面マーカーを手がかりとして、神経幹細胞を分離する方法を確立する。これらの細胞をモデル動物に移植し、機能の改善を計る。

達成目標：特定の神経変性疾患に適した神経幹細胞の分離、培養、移植法の確立。

③ マウス ES 細胞からの神経幹細胞の形成に関する研究

実施内容：ES 細胞由来の神経幹細胞にマーカーを導入し、胎仔あるいは成体の脳に移植して、どのような神経系細胞に分化するか調べる。また *in vitro* においてより高頻度に神経細胞に分化する条件を検討する。

達成目標：ES 細胞由来の神経幹細胞の *in vivo* および *in vitro* における神経細胞への効率的な分化誘導法を確立する。

④ ES 細胞を用いた器官形成モデルの開発に関する研究

実施内容：ES 細胞から眼を誘導する際、増殖・分化因子の添加量と時期、用いるストロマ細胞株などの条件を変え、効率の良い条件を探索する。誘導された細胞を網膜の一部を破壊したマウスの眼球へ移植する。

達成目標：網膜を構成する各細胞、色素上皮、レンズなど眼の構成要素を誘導・分離する技術を確立し、マウスの眼球への移植による再生治療のモデル実験を行う。

⑤ 羊膜間葉細胞由来の神経幹細胞分離法の確立および脳移植研究

実施内容：羊膜幹間質細胞を無血清培地で培養すると、羊膜 neurosphere が形成される。この羊膜スフェアを大量に分離し、種々のサイトカインを処置して神経細胞に分化誘導するとともに、モデル動物に移植し、機能の再建を計る。

達成目標：羊膜幹細胞の同定と神経系細胞への分化制御法の確立。そして、モデル動物の脳内移植によるドナー細胞としての有用性の立証。

⑥ ES 細胞から神経細胞への分化誘導に関する研究

実施内容：ES 細胞から神経幹細胞への分化・誘導に関する新規及び既知の因子を解析する。また、ES 細胞にネスチンプロモーター cDNA を導入し、FACS により陽性細胞を分離後、ドパミン神経へ分化誘導させる方法を検討する。

達成目標：ES 細胞を神経細胞へ分化誘導させる新規及び既存因子を同定し、その作用を *in vitro* で明らかにする。また、ドパミン神経系へ分化させる条件を開発し、モデル動物へのドナー細胞として適用する。

⑦ ドパミンニューロンの分化誘導・移植による、パーキンソン病治療法の開発に関する研究

実施内容：テネンシン及び L1 の cDNA を自己増殖型ベクターを用いて細胞に導入・発現させ、リコンビナント蛋白質を得る。これらのリコンビナント蛋白質で神経幹細胞を処理し、ドパミンニューロンの出現頻度を検討する。また、現在の系にさらに別の因子を加えて、神経幹細胞か

ら他のニューロンが誘導できるか検討する。

達成目標：リコンビナントの、テネンシンと L1 を高濃度で発現する系を確立する。さらに、これらの因子で神経幹細胞を処理することにより、ドパミンニューロンの出現頻度を現在よりも高くする。また、他のリコンビナント因子で神経幹細胞を処理し、運動ニューロンやセロトニンニューロンを誘導する。

(2) 遺伝子導入による移植ドナー細胞の開発に関する研究

① アデノ随伴ウイルス (AAV) ベクターを用いた神経幹細胞の制御に関する研究

実施内容：ES 細胞から神経細胞を分化させる培養系において、分化誘導因子やドパミン合成系の酵素を発現する AAV ベクターを使用することにより、効率よくドパミン細胞を作製する方法を確立する。パーキンソン病モデルサルを使用して、行動解析法を確立する。

達成目標：パーキンソン病の細胞移植による治療を目標として、AAV ベクターを使用して ES 細胞から効率よくドパミン神経細胞を作製する方法を開発する。また、MPTP モデルサルを使用して細胞移植に必要な定位脳手術や行動評価法を確立する。

② レトロウイルス (RV) ベクターを用いた神経幹細胞への遺伝子導入と移植ドナー細胞の開発に関する研究

実施内容：中脳由来神経幹 (前駆) 細胞をドパミンニューロンへ分化誘導させる因子の探索及び解析を行う。TH 遺伝子導入した神経幹細胞を脳内に移植した後、より長期に遺伝子が発現する条件を解析する。

達成目標：中脳由来神経幹細胞のドパミンニューロンへの分化誘導を促進する因子を同定し、その作用を *in vitro* 及び *in vivo* で明らかにする。また、プライオトロピンの神経幹細胞の分化に対する作用を明らかにする。一方、TH, GCH1, VMAT 等の遺伝子導入した細胞の脳内移植による長期間の機能改善を明らかにする。

2. 移植方法・機能評価法の開発及び臨床脳神経移植への応用に関する研究

(1) 移植方法及び機能評価法の開発に関する研究

① カプセル化細胞脳内移植による障害脳機能の再建に関する研究

実施内容：神経伝達物質 (ドパミン) と神経栄養因子 (GDNF) を脳内に同時に供給する新しいカプセル化細胞脳内移植の 2 つの方法を試みる。一つはドパミン産生細胞株である PC12 細胞に GDNF 遺伝子を組み込んで、ドパミンと GDNF の両者を同時に産生する細胞株 PC12-GDNF を樹立する方法で、もう一つは別個の細胞である PC12 細胞と GDNF 産生細胞を同一のカプセルに封入する方法である。これらをパーキンソン病モデル動物の線条体内に移植する。

到達目標：カプセル化細胞移植において、神経伝達物質と神経栄養因子を同時に脳内に供給するという試みはこれ

まで行われていない。新しい2つの方法を試みることによって、神経伝達物質と神経栄養因子の両者を供給することが、パーキンソン病治療にあたってより効果的であるかどうかを検討する。

② 臨床前段階としての異種間移植法の確立に関する研究

実施内容：神経上皮型幹細胞の異種間移植技術の確立を行う。胎齢17日ミニプタより摘出した中脳脳部神経板をbFGF存在下に培養し、sphere-forming cellを大量培養する。この培養期間中にsonichedgehogを添加、またはtyrosinhydroxylase (TH, humantype1), GTPcyclohydr olase I (GTH), aromaticl-aminoaciddecarboxylase (AADC) 遺伝子を導入することにより、dopamine産生神経細胞を誘導し、これをドナーとしてパーキンソン病ラット線条体への移植実験を施行する。

到達目標：bFGF反応性神経上皮型幹細胞に、細胞工学的技法や遺伝子操作を加えることで、ドーパミン産生細胞を効率的に誘導できるか明らかとする（妊娠ミニプタは高価なため、ラット由来のbFGF反応性神経上皮型幹細胞を用いて予備実験を行い、次いでミニプタ細胞を用いるこ

ととする)。次に、樹立されたドーパミン産生bFGF反応性神経上皮型幹細胞が、異種間移植に適するか否かについて解明する。

(2) 臨床脳神経移植法の改良及び開発に関する研究

① パーキンソン病及びハンチントン病に対する脳細胞移植治療法に関する研究

実施内容：基礎研究：主として胎仔神経組織由来神経幹細胞を用いて種々のサイトカインや神経栄養因子で処置し、効率よくドーパミン細胞へと分化させ、細胞機能を向上させる方法を探索する。同様に、ヒト神経前駆細胞株や交感神経節ニューロンに対しても検討する。

臨床研究：平成12年度から開始している自家胸部交感神経節移植の長期臨床評価を本年度も引き続き行う。

到達目標：基礎研究：(1)胎仔神経組織からの安定した神経幹細胞の分離と(2)分離した神経幹細胞やヒト神経前駆細胞株を効率よくドーパミン細胞へと分化させる手法の確立。

(3) 交感神経節ニューロンの機能賦活法の確立。

臨床研究：自家胸部交感神経節移植の長期臨床効果を明らかにする。

II 平成14年度における実施体制

研究項目	担当機関	研究担当者
1. 移植に用いるドナー細胞の開発に関する研究		
(1) ES細胞、幹細胞の制御による移植ドナー細胞の開発に関する研究		
① 脳内移植による神経系細胞の可塑性に関する研究	東京理科大学基礎工学部	友岡 康 弘
② FACSにより分離した様々の神経系細胞の移植による神経変性疾患治療法の開発に関する研究	慶應義塾大学医学部	島 崎 琢 也
③ マウスES細胞からの神経幹細胞の形成に関する研究	理化学研究所	渥 美 忠 男
④ ES細胞を用いた器官形成モデルの開発に関する研究	岐阜大学医学部	國 貞 隆 弘
⑤ 羊膜間葉細胞由来の神経幹細胞分離法の確立および脳移植研究	厚生労働省国立精神・神経センター	桜 川 宣 男
⑥ ES細胞から神経細胞への分化誘導に関する研究	名古屋市立大学医学部	鄭 旦 均
⑦ ドーパミンニューロンの分化誘導・移植による、パーキンソン病治療法の開発に関する研究	信州大学医学部	中 山 耕 造
(2) 遺伝子導入による移植ドナー細胞の開発に関する研究		
① アデノ随伴ウイルス(AAV)ベクターを用いた神経幹細胞の制御に関する研究	自治医科大学	中 野 今 治

研究項目	担当機関	研究担当者
② レトロウイルス (RV) ベクターを用いた神経幹細胞への遺伝子導入による移植ドナー細胞の開発に関する研究	名古屋市立大学医学部	飛田 秀樹
2. 移植方法・機能評価法の開発及び臨床脳神経移植への応用に関する研究		
(1) 移植方法及び機能評価法の開発に関する研究		
① カプセル化細胞脳内移植による障害脳機能の再建に関する研究	岡山大学医学部	伊達 勲
② 臨床前段階としての異種間移植法の確立に関する研究	慶應義塾大学医学部	内田 耕一
(2) 臨床脳神経移植法の改良及び開発に関する研究		
① パーキンソン病及びハンチントン病に対する脳細胞移植治療法に関する研究	和歌山県立医科大学	板倉 徹
3. 研究管理	名古屋市立大学医学部	西野 仁雄

Ⅲ リエゾン会議

委員	所属
○西野 仁雄	名古屋市立大学 医学部 教授
渥美 忠男	理化学研究所 分子細胞生物学研究室 前任研究員
板倉 徹	和歌山県立医科大学 教授
内田 耕一	慶應義塾大学 医学部 講師
國貞 隆弘	岐阜大学 医学部 教授
鄭 旦均	名古屋市立大学 医学部 研究員
桜川 宣男	厚生労働省 国立精神・神経センター神経研究所 部長
島崎 琢也	慶應義塾大学 医学部 助手
伊達 勲	岡山大学 医学部 講師
友岡 泰弘	東京理科大学 基礎工学部生物工学科 教授
中野 今治	自治医科大学 教授
中山 耕造	信州大学 医学部 講師
飛田 秀樹	名古屋市立大学 医学部 講師

(注：○は研究管理統括者)