

1 パーキンソン病に対する多能性幹細胞 2 を用いた細胞移植治療の現状

3

4

5 森実飛鳥

6 京都大学iPS細胞研究所CiRA, 臨床応用研究部門

7 神経再生研究分野

8

9 〒606-8507

10 京都市左京区聖護院川原町 53

11 京都大学 iPS 細胞研究所 CiRA 第 2 研究棟 401 号室

12 TEL 075-366-7066 FAX 075-366-7071

13 E-mail: morizane@cira.kyoto-u.ac.jp

14

15 和文キーワード

16 iPS 細胞、パーキンソン病、細胞移植、治験

17

18 ランニングタイトル

19 表題と同じ (30 文字)

20

21

22 要旨

23 パーキンソン病に対する細胞移植治療は中絶胎児をドナーソースとして行われ
24 た歴史がある。症例を適切に選べば効果があることが示されている。この歴史を
25 踏まえ、幹細胞技術の進歩により、ES 細胞および iPS 細胞をドナーソースとし
26 た細胞移植治療の臨床試験が世界中で始まりつつある。本邦でも 2018 年より医
27 師主導試験が始まった。この試験では iPS 細胞ストックで準備された株を用い、
28 他家移植を行う。本稿では手術適応、移植術の方法、リスク、海外の現状などを
29 紹介する。

30

31 はじめに

32 高齢化に伴い、パーキンソン病(PD)の患者数は増加傾向にある。標準治療とし
33 てはレボドパ製剤を始めとする薬剤を用いた治療が行われているが、長期経過
34 により薬剤でのコントロールが困難になるケースが出てくる。その場合、細胞
35 移植治療が今後の治療オプションの1つとなりうるのではないかと期待されて
36 いる。近年の幹細胞研究の進歩により、多能性幹細胞からドパミン神経を誘導
37 する方法が確立された。本邦ではパーキンソン病に対するヒト iPS 細胞由来ド
38 パミン神経前駆細胞の細胞移植による安全性及び有効性を検討する医師主導治
39 験が京都大学医学部附属病院・医薬品等臨床研究審査委員会（通称：治験審査
40 委員会）での承認を得、2018 年から開始された。

41

42 PD における細胞移植治療の意義

43 PD ではレボドパの内服が標準治療である。ドパミンの前駆物質であるレボドパ
44 は血液脳関門を通過することができ、脳内に残存しているドパミン神経に取り
45 込まれ、そこで芳香族アミノ酸脱炭酸酵素の働きでドパミンへと合成され、神経
46 細胞から放出される。つまり、ドパミン神経が残存しているからこそ、レボドパ

47 の効果が得られるわけであり、病気の進行とともに残存ドパミン神経の数が減
48 少してくると効果が減弱する。そこで薬の量を増やすと副作用が顕著になって
49 くる。細胞移植をしてドパミン神経の数を増やすことにより、ドパミンの放出と
50 いうだけでなく、レボドパのエフェクターとしての効果としても期待できる。ま
51 た、移植されたドパミン神経はシナプスへ放出されたドパミンの再取り込みを
52 行うことができると考えられており、より生理的な状態に近づけることが期待で
53 きる。

54

55 PDにおける細胞移植治療の歴史

56 細胞移植治療をPDに、というコンセプトは新しいものではない。1980年代よ
57 り中絶胎児中脳組織を用いた移植が研究され始め、続いて臨床応用もされてい
58 る1)。現在までに400例ほどのPD症例に胎児中脳移植が施されている。初期
59 のオープンラベル試験では効果がみられた2)-5)。さらにその結果を受け、米
60 国で2つの二重盲検試験が行われた6),7)。ところが期待に反し、これらの試験
61 では移植群全体では非移植群とくらべ有意差が得られなかった。ただしサブ解
62 析で、60才以下の術前症状の軽い症例に絞った解析では有効性が確認されてい

る 6)。これらのオープンラベル試験および二重盲検試験の結果、新鮮なドナー組織の重要性、免疫反応制御の必要性、有効性の期待できる外科適応などがわかってきた。同時にドナー細胞にセロトニン神経などの不純細胞が含まれると、移植片誘発ジスキネジアという合併症が起こることも判明した。さらに、近年では剖検例が報告されるようになり、移植したドパミン神経が 10 年以上にわたり生存し続け機能していたというエビデンスが得られている 8), 9)。一方で、移植片に患者脳由来の α シヌクレインの蓄積が認められ 8), 10)、 α シヌクレインの凝集体がプリオン様に伝播するというプリオン仮説 11) が生まれるきっかけとなった。これまでの細胞移植治療の経験ではレボドパを完全に off にできるという著効例もあり 5)、症例を適切に選べば、有効な治療だと考えられている。そこで、より厳格なプロトコールのもとでの臨床試験が 2015 年からヨーロッパで行われている (TRANSEURO; <http://www.transeuro.org.uk>)。この臨床試験は胎児組織という限りのあるドナー組織を用いるものであり、将来的には幹細胞からの誘導ドパミン神経前駆細胞をドナーとした移植に置き換えることを見据えた臨床試験である。

79 多能性幹細胞からのドパミン神経前駆細胞誘導

80 幹細胞は大きく体性幹細胞と多能性幹細胞に分ける事ができる。体性幹細胞は
81 分化方向がある程度限定された幹細胞で、体の様々な部分にそれぞれの組織の
82 幹細胞として存在する。脳では神経幹細胞が脳室周囲、海馬、嗅球などに存在し、
83 ニューロン、アストロサイト、オリゴデンドロサイトに分化することが出来る。
84 ヒトの場合この神経幹細胞を体外に取り出して、増殖させると少量ながらドパ
85 ミン神経に分化させることもできるが、効率良く中脳型のドパミン神経に分化
86 させるというプロトコールは臨床応用に耐えられる規模では成功していない。
87 現在、脳神経系で行われている体性幹細胞を利用した移植治療の多くは移植細
88 胞からの分泌因子の効果を期待したものである。
89 もう一つの幹細胞である多能性幹細胞には代表的なものに胚性幹細胞(ES 細胞)
90 と人工多能性幹細胞(iPS 細胞)がある。ヒト ES 細胞はヒト胚から樹立する必要
91 があり、倫理的問題を含有する。一方 iPS 細胞は体細胞から樹立することがで
92 き、実際には採血から得られる末梢血由来単核球(PBMCs)から樹立されること
93 が多い。ES 細胞、iPS 細胞は高い増殖能を有し、またそれらから効率良く中脳
94 ドパミン神経前駆細胞を誘導する技術が確立された。さらにソーティングなど

95 により必要な細胞を純化する技術も確立された。結果、移植ドナーとして大量に
96 均一なドパミン神経前駆細胞を準備することが可能となった。

97

98 自家移植と HLA 適合移植 (Fig.1)

99 ES 細胞と比べ iPS 細胞を用いる利点として、倫理的な問題以外に拒絶反応に対
100 する利点が挙げられる。そもそも脳は免疫反応が他の臓器に比べ起きにくい免
101 疫疎密と考えられているが、それでも免疫反応は存在する。iPS 細胞を患者自身
102 の体細胞より樹立してドナー細胞に分化誘導し利用する「自家移植」を行うこと
103 が理論上、可能である。この自家移植ではドナー細胞とレシピエントのヒト白血
104 球抗原 (HLA) が完全に一致するため拒絶反応が起こらない。筆者らはサルの
105 iPS 細胞から誘導したドパミン神経をサルの線条体に移植するという実験系で、
106 自家移植と主要組織適合抗原 (MHC) 不適合同種移植を直接比較した (12)。そ
107 の結果、自家移植をされたサルでは優位にドパミン神経の生着数が多く、マイク
108 ログリアの活性やリンパ球浸潤という炎症反応が優位に少なかった。この結果
109 からドパミン神経の細胞移植についても自家移植の有効性が証明された (12)。自
110 家移植では患者毎に iPS 細胞を樹立するところから始める必要があり、現在の

111 技術では時間とコストがかかるため、一般的な治療として普及させるのは難し
112 いと考えられる。また、患者自身の遺伝子を持つ iPS 細胞を使う事になるので
113 疾患感受性が高い可能性もある。そこでより実用的な方法として HLA 適合移植
114 が挙げられる。これは予め HLA ホモ接合体（HLA をコードする対立遺伝子の
115 ハプロタイプが同じ）の健常者をドナーとして iPS 細胞を樹立しておくという
116 ものである。骨髄移植などではドナーとレシピエントの間で HLA-A, B, DR と
117 いう 3 つの遺伝子座の型が一致している場合に拒絶反応が起きにくいことが知
118 られている。筆者らはカニクイザルとその MHC ホモ iPS 細胞を用いて、脳で
119 の神経細胞移植でも MHC 適合移植が有効であることを確認した 13)。HLA の
120 3 座がホモのドナーを頻度順に 50 人を集め、iPS 細胞を樹立すると、73%の日
121 本人の移植に利用できるストックが準備できると試算されている 14)。すでに京
122 都大学では HLA ホモの健常ドナーより Good Manufacturing Practice (GMP)基
123 準に合致する条件で iPS 細胞を樹立し、臨床応用可能な iPS 細胞のストック（備
124 蓄）事業が始まっている。2018 年より本邦で行われる医師主導治験ではこのス
125 トック事業で樹立された HLA ホモ iPS 細胞を用いる。ただし、この治験では日
126 本人最頻度 1 種の株のみが使用可能であるため、患者リクルートでは敢えて

127 HLA を適合させることしない。代わりに免疫抑制剤を使用する。一方、自家移
128 植の将来性が全く無いわけではなく、技術革新により患者自身の iPS 細胞を容
129 易に樹立し利用できる日が来るかもしれない。

130

131 細胞移植の適応

132 どのような症例に細胞移植が有効かということは中絶胎児中脳細胞移植の臨床
133 試験での報告や経験が参考になる。病気のステージとしては進行しすぎると有
134 効性が期待できないと考えられている。レボドパの反応性が見られる、すなわち
135 シナプス後神経が保たれており、放出されたドパミンに反応できる状態である
136 必要がある。現在、欧州で行われている TRANSEURO study での試験対象は年
137 齢が 30-68 歳、罹病期間は 2-13 年、on 時の Hoehn & Yahr 重症度分類で stage
138 2.5 以下、レボドパ反応性は UPDRS-III スコアで 33%以上の改善がみられるこ
139 ととされている。これは臨床試験のクライテリアであり、必ずしもこの基準を満
140 たさないと効果が期待できないという意味ではない。本邦で進行中の医師主導
141 治験の対象は年齢 50-70 歳、罹病期間 5 年以上、Hoehn & Yahr 重症度分類で
142 off 時 3 以上、on 時 3 以下、レボドパ反応性 30%以上としている。PD の場合は

143 初期には薬物療法が有効であることが確立されており、あまり早期の患者に試
144 験的な治療を施すのは倫理的に問題がある。かなり絞った対象で臨床試験を行
145 い、有効性が確認されてから少しずつ手術適応を拡大していくことが現実的だ
146 と考えられる。

147

148 細胞移植手術の実際 (Fig.2)

149 ターゲット

150 PD の細胞移植手術でドパミン神経前駆細胞を注入するターゲットは被殻であ
151 る。生理的にはドパミン神経は中脳黒質から被殻、尾状核へ神経突起を伸ばして
152 いる。PD では黒質のドパミン神経が変性脱落し、結果として被殻でのドパミン
153 レベルの低下を招く。生理的な構造の再建を目指すのであれば、中脳黒質への細
154 胞移植が理想であるが、黒質に細胞を移植した場合に機能的改善を得るほどま
155 でに線条体まで神経突起を伸ばさせることは現在の技術では困難である。現実
156 的には被殻にドパミン神経前駆細胞移植をし、ホストの神経との局所的なネッ
157 トワークを作ることが最も効果が高いと考えられている。術前の F-DOPA PET
158 やダットスキャンの SPECT 等の検査に基づき、最も集積が低下している部位を

159 ターゲットにすると有効性が高いと考えられる。

160

161 定位脳手術

162 細胞の注入には移植針を用いて、細胞懸濁液もしくは細胞塊の懸濁液として注

163 入する。本邦での治験ではソーティングにより純化した細胞を細胞塊の状態で

164 培養し、細胞塊の状態で移植する。PD では既に深部脳刺激術の治療が一般的に

165 行われているが、同様の定位的脳手術のシステムを応用することで正確にター

166 ゲットに細胞を注入できる。

167 定位脳手術のためのフレームを取り付け、尖頭術を行い、予め決定しておいたタ

168 ーゲットに計算通りに針を進め細胞を注入する。

169 細胞塊を脳に注入するための針については治験のために新たに開発したものを

170 使用する。 今後、細胞移植治療を普及するためにはこれらの周辺デバイスの開

171 発、承認申請も必要となってくる。

172

173 細胞数

174 過去の中脳胎児移植の剖検脳を調査した報告から、片側線条体に約 4.3 万-13.8

175 万個の移植ドパミン神経細胞が生着していると症状改善に有効であったとされ
176 ている 9), 15)。ヒトの片側の被殻には 25 万個のドパミン神経からの投射があ
177 るといわれている 16)ので、目標としてはその約半数の 10 万個のドパミン神経
178 の生着が 1 つの目安であろう 17)。どのくらいの細胞数を移植する必要があるか
179 はドナー細胞の種類や生着率、ホスト脳の環境によって変わってくる。ヒト胎児
180 中脳細胞と、iPS 細胞由来のドナー細胞では生着率や必要とされる細胞の純度が
181 異なる。また iPS 細胞や ES 細胞という細胞株から誘導した場合、細胞株によっ
182 ても生着率が変動する。筆者らはヒト iPS 細胞由来ドパミン前駆細胞をサルに
183 移植し 1 から 2 年後の細胞生着を脳組織で検討した。片側で約 240 万細胞を移
184 植し、平均 6.4 ± 4.9 万個のドパミン神経の生着を認めた 18)。

185

186 免疫抑制

187 前述のように脳への細胞移植では免疫反応のコントロールが必要である。過去
188 の中絶胎児の中脳組織移植のオープンラベル試験の多くではシクロスポリン、
189 プレドニン、アザチオプリンの 3 剤が使われている。これは腎移植、肝移植など
190 の臓器移植で用いられるレジメである。胎児中脳移植では HLA が不一致の複数

191 胎児を一度に移植するが、それでも免疫寛容が完成すると考えられており、2-3
192 年以内に免疫抑制剤は off にされる事が多い 19)。本邦での医師主導治験では日
193 本人で最頻度の HLA ハプロタイプをホモに持つ株が用いられ、胎児中脳のドナ
194 ー細胞よりは免疫反応を起こしにくいと考えられる。そのため、治験ではタクロ
195 リムス単剤による免疫抑制を行う。また Translocator protein (TSPO) トレーサ
196 ーを用いた PET 検査で炎症反応をモニターする 20)。TSPO は活性化したミク
197 ログリアに集積するトレーサーであり、脳の免疫炎症反応を捉えることが可能
198 である。筆者らはサルを用いた実験で TSPO PET により細胞移植により惹起さ
199 れた免疫反応を確認することができた 12), 13)。もし免疫反応が見られた場合は
200 免疫抑制剤の増量や他剤追加を考慮する。

201

202 細胞移植治療に伴うリスク

203 移植片誘発ジスキネジア (graft induced dyskinesia; GID)

204 レボドパの副作用で起こるジスキネジア (LID) とは別のタイプのジスキネジア
205 である移植片誘発ジスキネジア (GID) が胎児中脳細胞移植後に起こったと報告
206 されている。GID は off 時でも見られるジスキネジアである。GID のメカニズ

207 ムや誘因はいくつか提唱されている。ドパミン神経の変性の程度、移植片からの
208 過剰なドパミンの放出、移植片のサイズや場所 21)-25)、年齢 26)、L-DOPA で
209 の治療歴、術前の LID の有無 25), 27), 28), 免疫抑制の有無 29), 30)などが挙げ
210 られるが、最も可能性が高いと考えられているのは移植ドナー内へのセロトニ
211 ン神経の混入(セロトニン仮説) 31), 32) である。胎児腹側中脳組織には 5-10%
212 のドパミン神経が含まれているが、それらのすぐとなりでセロトニン神経が発
213 生する。セロトニン神経が外来性のレボドパを取り込み、ドパミンに変換して顆
214 粒としてドパミンを貯蓄する機能があることが知られている。

215 一方、iPS 細胞や ES 細胞から誘導されたドナー細胞はセロトニン神経を含有し
216 ないように準備できるので、GID のリスクは中絶胎児移植よりも少ないと期待
217 できる。

218

219 腫瘍化

220 iPS 細胞の細胞移植では造腫瘍性のリスクが問題とされる。一概に腫瘍化といっ
221 てもメカニズムにより以下のように分類できる。i) 遺伝子や染色体の変異によ
222 って引き起こされる悪性腫瘍発生、いわゆる癌化の可能性、ii) 未分化細胞の残存

223 によるテラトーマ形成、もしくは目的外不純細胞の混入による他組織成分生着
224 の可能性、iii)初期未熟神経細胞による神経細胞過剰増殖の可能性。これらのリ
225 スクをできるだけ低減するように以下の方法でドナー細胞が準備されている。
226 iPS 細胞樹立時には 1)の可能性を中心に核型解析、コピー数多形、網羅的遺伝
227 子解析、エキソーム解析などを行い、正常であることをチェックする。分化途中
228 では i)および ii)の可能性を中心に qPCR や免疫染色を行い、未分化細胞の残存
229 や目的外細胞の混入していないことを確認する。最終的なドナー細胞では ii)お
230 よび iii)の可能性を中心に qPCR や免疫染色による検査を行う。最終的にこのよ
231 うに準備されたドナー細胞を動物に移植し（非臨床試験）、安全性を確認する。

232

233 その他の手術に伴うリスク

234 高齢者での脳外科手術一般で起こりうる全身合併症などのリスクは細胞移植術
235 でも変わらないと考えられる。免疫抑制剤を用いるために感染や薬による合併
236 症のリスクはやや高いと考えられる。また、線条体に針を進める際にはレンズ核
237 線条体動脈などの穿通枝を損傷しないように注意が必要である。術前の 3 次元
238 画像による手術シミュレーションが有用である。

239

240 諸外国の状況

241 国外でも PD に対する多能性幹細胞を用いた細胞移植治療が計画されている。

242 同じ目標に向かっている米国、ヨーロッパ、日本のチームが 2014 年に学術的ネ

243 ットワークを作り、年 1 回集まり情報交換を行っている(G-force PD) 33), 34)。

244 2018 年現在、多くのチームがすでに GMP 施設でドナー細胞を調整する準備が

245 完了しており、すでに議論のテーマは first-in-human の臨床試験の試験デザイ

246 ンが中心になっている。またこのネットワーク外のチームであるが、すでにオー

247 ストラリア 35)、中国のチーム(ClinicalTrials.gov number NCT03119636)36)が

248 臨床試験を開始したという報告がある。ただしこれらの試験はドパミン神経型

249 にコミットしていない神経前駆細胞を移植しており、かつ科学的エビデンスが

250 乏しい部分があり今後の動向に注意が必要である。

251

252 まとめ

253 多能性幹細胞技術の進歩により、PD に対する細胞移植治療の臨床試験が世界中

254 で始まりつつある。本邦でも 2018 年より医師主導治験が開始となった。薬物療

255 法、DBS などに加え PD の治療オプションの 1 つとして細胞移植治療も考えら
256 れる時代が来ることを期待したい。

257

258 謝辞

259 本稿をまとめるにあたり、本邦でのパーキンソン病に対する細胞移植の医師主
260 導治験を主導して頂いている京都大学能神経内科、高橋良輔教授および同大脳
261 神経外科、宮本享教授にこの場を借りて感謝申し上げます。また初期から研究の
262 指導をして頂いている同大 iPS 細胞研究所、高橋淳教授にこの場を借りて感謝
263 申し上げます。

264

265

266 Figure legends

267

268 Fig.1

269 Two strategies of cell therapy with pluripotent stem cells

270 Allogeneic graft uses the cells originally from other's somatic cells. Autologous

graft uses the cells derived from patient's own cells. At this moment, the autologous strategy costs high and needs consideration of disease sensitivity. On the other hand, the allogeneic strategy enables to prepare cell stock and to reduce costs by scaling-up. It can provide the chance to check the safety finely. With the use of HLA-homo iPSCs, HLA-matched transplantation can be performed. If HLA-mismatched iPSC lines or ESC lines are used as donor material, immune-suppression is needed.

HLA; human leukocyte antigen, iPSC; induced pluripotent stem cell, ESC; embryonic stem cell

Fig.2

Outline of the clinical trial in Japan

An HLA-homo iPSC line was established from PBMCs of a healthy volunteer. The iPSCs have been already stocked (a). Dopamine neural progenitors are induced from the cell line and purified by cell sorting (b). The aggregations of donor cells

287 are injected through a needle into the patient's putamen (c). The picture (c, right)
288 is an image of immunostaining of the brain slice from the monkey transplanted.
289 The survived dopamine neurons were stained black with antibody against tyrosine
290 hydroxylase (TH).

291 PBMCs: peripheral blood mononuclear cells, iPSCs: induced pluripotent stem
292 cells

293

294 引用文献

295 1) Lindvall O, et al. Human fetal dopamine neurons grafted into the striatum in
296 two patients with severe Parkinson's disease. A detailed account of methodology
297 and a 6-month follow-up. *Arch Neurol* 1989;46: 615-631.

298 2) Kordower JH, et al. Neuropathological evidence of graft survival and striatal
299 reinnervation after the transplantation of fetal mesencephalic tissue in a patient
300 with Parkinson's disease. *N Engl J Med* 1995;332: 1118-1124.

301 3) Olanow CW, et al. Fetal nigral transplantation as a therapy for Parkinson's
302 disease. *Trends Neurosci* 1996;19: 102-109.

303 4) Hauser RA, et al. Long-term evaluation of bilateral fetal nigral transplantation
304 in Parkinson disease. *Arch Neurol* 1999;56: 179-187.

305 5) Kefalopoulou Z, et al. Long-term Clinical Outcome of Fetal Cell
306 Transplantation for Parkinson Disease: Two Case Reports. *JAMA Neurol*
307 2014;71: 83-87.

308 6) Freed CR, et al. Transplantation of embryonic dopamine neurons for severe
309 Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2001;344: 710-719.

310 7) Olanow CW, et al. A double-blind controlled trial of bilateral fetal nigral
311 transplantation in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2003;54: 403-414.

312 8) Li JY, et al. Lewy bodies in grafted neurons in subjects with Parkinson's disease
313 suggest host-to-graft disease propagation. *Nat Med* 2008;14: 501-503.

314 9) Li W, et al. Extensive graft-derived dopaminergic innervation is maintained 24
315 years after transplantation in the degenerating parkinsonian brain. *Proc Natl Acad*
316 *Sci U S A* 2016;113: 6544-6549.

317 10) Kordower JH, et al. Lewy body-like pathology in long-term embryonic nigral
318 transplants in Parkinson's disease. *Nat Med* 2008;14: 504-506.

319 11) Angot E, et al. Are synucleinopathies prion-like disorders? *Lancet Neurol*
320 2010;9: 1128-1138.

321 12) Morizane A, et al. Direct Comparison of Autologous and Allogeneic
322 Transplantation of iPSC-Derived Neural Cells in the Brain of a Nonhuman
323 Primate *Stem Cell Reports* 2013;1: 283-292.

324 13) Morizane A, et al. MHC matching improves engraftment of iPSC-derived
325 neurons in non-human primates *Nature Communications* 2017;8: 385.

326 14) Okita K, et al. A more efficient method to generate integration-free human
327 iPS cells. *Nat Methods* 2011;8: 409-412.

328 15) Kordower JH, et al. Fetal nigral grafts survive and mediate clinical benefit in
329 a patient with Parkinson's disease. *Mov Disord* 1998;13: 383-393.

330 16) Pakkenberg B, et al. The absolute number of nerve cells in substantia nigra in
331 normal subjects and in patients with Parkinson's disease estimated with an
332 unbiased stereological method. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991;54: 30-33.

333 17) Hagell P, et al. Cell survival and clinical outcome following intrastriatal
334 transplantation in Parkinson disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 2001;60: 741-752.

335 18) Kikuchi T, et al. Human iPS cell-derived dopaminergic neurons function in a
336 primate Parkinson's disease model *Nature* 2017;548: 592-596.

337 19) Piccini P, et al. Factors affecting the clinical outcome after neural
338 transplantation in Parkinson's disease. *Brain* 2005;128: 2977-2986.

339 20) Wickstrøm T, et al. The development of an automated and GMP compliant
340 FASTlab™ Synthesis of [(18) F]GE-180; a radiotracer for imaging translocator
341 protein (TSPO). *J Labelled Comp Radiopharm* 2014;57: 42-48.

342 21) Lane EL, et al. The impact of graft size on the development of dyskinesia
343 following intrastriatal grafting of embryonic dopamine neurons in the rat.
344 *Neurobiol Dis* 2006;22: 334-345.

345 22) Carlsson T, et al. Graft placement and uneven pattern of reinnervation in the
346 striatum is important for development of graft-induced dyskinesia. *Neurobiol Dis*
347 2006;21: 657-668.

348 23) Ma Y, et al. Dyskinesia after fetal cell transplantation for parkinsonism: a PET
349 study. *Ann Neurol* 2002;52: 628-634.

350 24) Maries E, et al. Focal not widespread grafts induce novel dyskinetic behavior

351 in parkinsonian rats. *Neurobiol Dis* 2006;21: 165-180.

352 25) Steece-Collier K, et al. Effect of levodopa priming on dopamine neuron
353 transplant efficacy and induction of abnormal involuntary movements in
354 parkinsonian rats. *J Comp Neurol* 2009;515: 15-30.

355 26) Collier TJ, et al. Interrogating the aged striatum: robust survival of grafted
356 dopamine neurons in aging rats produces inferior behavioral recovery and
357 evidence of impaired integration. *Neurobiol Dis* 2015;77: 191-203.

358 27) García J, et al. Extent of pre-operative L-DOPA-induced dyskinesia predicts
359 the severity of graft-induced dyskinesia after fetal dopamine cell transplantation.
360 *Exp Neurol* 2011;232: 270-279.

361 28) Lane EL, et al. Amphetamine-induced abnormal movements occur
362 independently of both transplant- and host-derived serotonin innervation
363 following neural grafting in a rat model of Parkinson's disease. *Neurobiol Dis*
364 2009;35: 42-51.

365 29) Lane EL, et al. Potential cellular and regenerative approaches for the
366 treatment of Parkinson's disease *Neuropsychiatric Disease and Treatment*

367 2008;4: 835.

368 30) Soderstrom KE, et al. The synaptic impact of the host immune response in a
369 parkinsonian allograft rat model: Influence on graft-derived aberrant behaviors.

370 *Neurobiol Dis* 2008;32: 229-242.

371 31) Politis M, et al. Serotonergic neurons mediate dyskinesia side effects in
372 Parkinson's patients with neural transplants. *Sci Transl Med* 2010;2: 38ra46.

373 32) Politis M, et al. Graft-induced dyskinesias in Parkinson's disease: High striatal
374 serotonin/dopamine transporter ratio. *Mov Disord* 2011;26: 1997-2003.

375 33) Barker RA, et al. G-Force PD: a global initiative in coordinating stem cell-
376 based dopamine treatments for Parkinson's disease. *npj Parkinson's Disease*
377 2015;1: 15017.

378 34) Barker RA, et al. Human Trials of Stem Cell-Derived Dopamine Neurons for
379 Parkinson's Disease: Dawn of a New Era. *Cell Stem Cell* 2017;21: 569-573.

380 35) Garitaonandia I, et al. Novel Approach to Stem Cell Therapy in Parkinson's
381 Disease. *Stem Cells Dev* 2018;27: 951-957.

382 36) Wang Y-K, et al. Human Clinical-Grade Parthenogenetic ESC-Derived

383 Dopaminergic Neurons Recover Locomotive Defects of Nonhuman Primate

384 Models of Parkinson's Disease *Stem Cell Reports* 2018;11: 1-12.

385

386

387 **Abstract**

388 Cell therapy for Parkinson's disease has a history of being applied clinically with
389 aborted embryos as donor source. Efficacy of the therapy under the appropriate
390 condition has been reported. Based on this experience and the advancement of
391 stem cell technology, clinical trials of cell therapy with embryonic stem cells
392 (ESCs) or induced pluripotent stem cells (iPSCs) are going to start soon in several
393 countries. In Japan a physician-initiated clinical trial of iPSC-based therapy for
394 Parkinson's disease has launched since 2018. This trial adopts allogeneic
395 transplantation with a cell line from iPSC stock. This article discusses patient
396 selection, procedure, and risk of the therapy. It also introduces the world's current
397 situation of the cell therapy for Parkinson's disease.

398

399 Title:

400 Cell therapy for Parkinson's disease with induced pluripotent stem cells

401

402 Asuka Morizane (MD, PhD)

403 Dept. of Clinical Application, Center for iPS Cell Research and Application, Kyoto

404 University

405

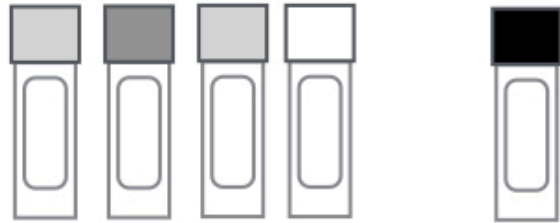
406 Key words

407 induced pluripotent stem cell, Parkinson, cell therapy, clinical trial

408

409

Allogeneic graft



HLA-homo iPSCs
(Stock)

ESCs

Autologous graft



Self-iPSCs

Safe
Cost effective
Need immuno-suppression?



Disease sensitivity?
High cost

Patient

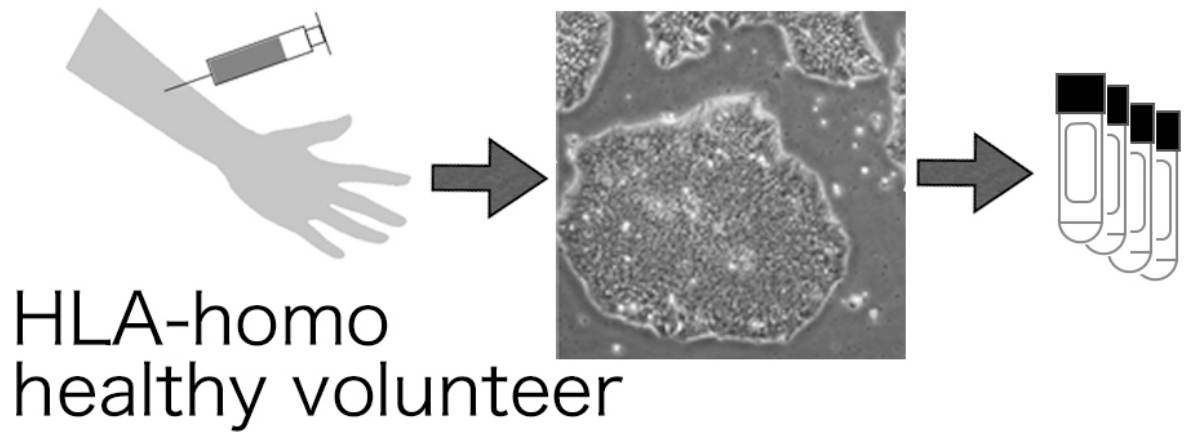


a

PBMCs

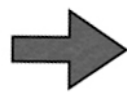
iPSCs

Stock



b

Differentiation
Sorting



Dopamine neural
progenitors

c

