

自閉症スペクトラム障害に対するさい帯血を用いた

再生医療の有望な結果報告

-自家さい帯血投与により自閉症の症状改善が示唆（フェーズI試験）-

近年、自閉症スペクトラム障害（ASD）に対し、細胞治療が新しい治療戦略として探求され、さい帯血を使ったASDの症状改善を目的とした複数の臨床試験が進行中です。今回は、Duke大学Dr. Kurtzbergらが実施したASD患者25症例（平均年齢4.6歳）のフェーズI試験の成績を紹介します。

自家さい帯血の投与時、6ヵ月後、12ヵ月後において、副作用の有無や行動評価、機能検査が実施されました。その結果、小児ASDに対する自家さい帯血の投与は安全であり実現可能な治療法であることが示唆されました。

(Stem Cell Translational Medicine. 2017 May; 6(5): 1332-1339)

<被験者の背景>

性別、症例数 (%)		
女性	4	(16.0)
男性	21	(84.0)
年齢、平均(範囲)		
	4.62	(2.26-5.97)
人種、症例 (%)		
白人	22	(88)
その他	3	(12)
民族性、症例 (%)		
ヒスパニック (スペイン語系)	2	(8)
その他	23	(92)
ADOS (自閉症スコア)平均 (範囲)		
	8	(6-10)
非言語知識、平均 (範囲)		
	65	(22-123)
CGI-S (グローバル臨床症状)症例数		
まれに自閉症の症状	4	(16.0)
軽度の症状	3	(12.0)
中等度の症状	10	(40.0)
重度の症状	8	(32.0)
使用されたさい帯血について		
総細胞数 (x10 ⁸)	4.42	(1.53-12.28)
体重1kgあたりの投与細胞数 (x10 ⁶ /kg)	25.80	(9.97-80.80)
体重1kgあたりのCD34陽性細胞数(x10 ⁵ /kg)	0.30	(0.1-4.2)
体重1kgあたりのコロニー形成細胞数(/kg)	1225.50	(85.5-4620.0)



Dr. Kurtzberg

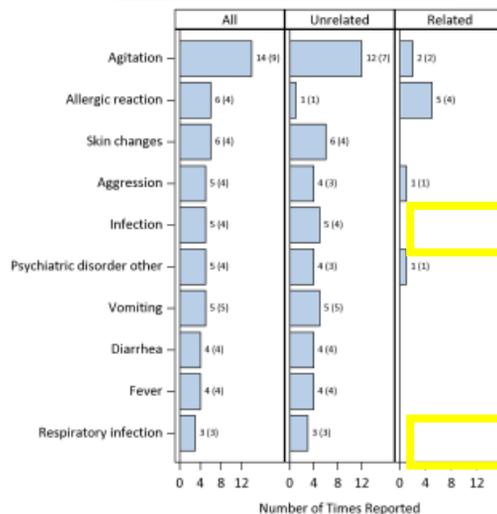
<臨床試験デザイン>

対象疾患：自閉症スペクトラム障害

フェーズ：Phase 1

試験法：オープン試験

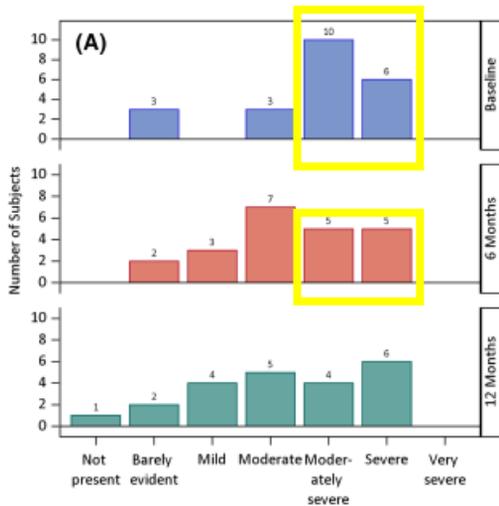
投与における有害事象の有無



被験者23人において、中等度までの有害事象（92例）認めるものの、重度の有害事象はなかった。また、投与に関連する感染も認められませんでした。

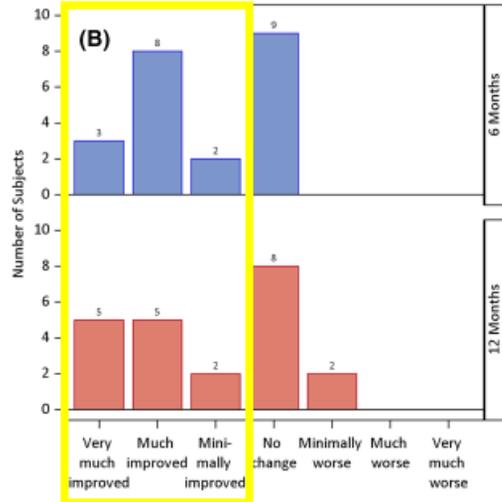
試験成績の概要 (行動評価および印象尺度評価の要約)

CGI (Clinical Global Impression Scale)；臨床総合印象尺度 ASDの主要症状の重症度とその変化をスコア評価



A: 観察期間中のCGIの重症度分布

すべてのポイントで評価できる22症例についてのCGIでは、被験者の多くは、中等度10例(43.5%)、重症6例(26.1%)であったのに対し、6ヶ月後の評価では、中等度、重症例はそれぞれ22.7%に減少しています。

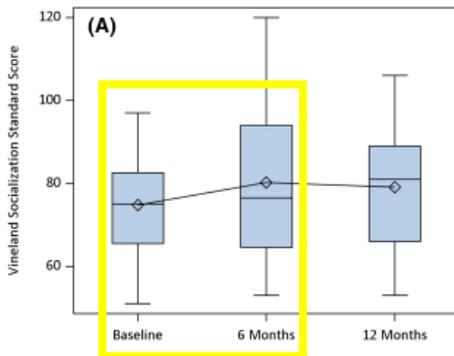


B: 投与前と比較した6・12ヶ月後のCGI改善度

さい帯血投与6ヶ月後において、9例(40.9%)は変化がなかったものの、やや改善2例(9.1%)、改善8例(36.4%)、著名な改善3例(13.6%)と有意差(p<.001)のある結果でした。12ヶ月後も同様の結果です。

VABS-II：バインランド適応行動スケール標準スコア

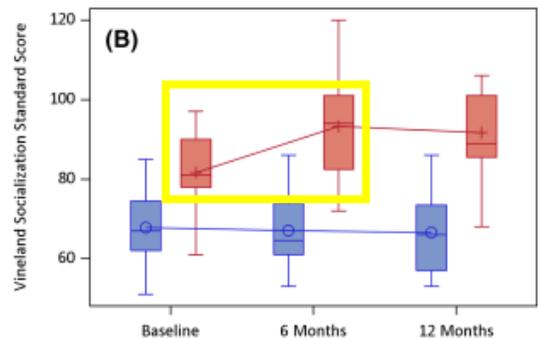
社会性、コミュニケーション、順応的行動を評価



A: VABS-IIにおける社会性スコア

投与後6ヶ月の評価では、ベースラインと比較し有意差のあるスコア増加を認めました。

右図Bでは、この図のサンプルデータを非言語性IQ別(70以上の群とそれ以下の群)に分けて分析しています。



B: NVIQ別VABS-II社会性スコア

非言語性IQ (NVIQ) 別のVABS-II社会性スコアでは、IQ70以上の群において、ベースラインと比較し有意差のある左図Aと同様のスコア増加があることがわかります。

行動評価スコア表

評価	患者数	ベースライン(投与前) から6ヶ月後			6ヶ月後から12ヶ月後		
		変化スコア		p 値	変化スコア		p 値
		中央値	(Range)		中央値	(Range)	
VABS 社会性評価* ¹	24	2	(-8, 30)	.016	0	(-19, 9)	.602
VABS コミュニケーション* ²	24	4.5	(-8, 20)	.002	0	(-13, 13)	.459
VABS 順応的行動* ³	24	3	(-3, 24)	.007	0	(-12, 8)	.687
VABS 運動機能	24	0	(-10, 7)	.788	0	(-14, 16)	.991
VABS 日常生活の行動	24	1	(-9, 34)	.457	0	(-16, 16)	.999
一語絵表現語彙テスト; EOWPVT	22	4	(-1, 24)	.001	5.5	(-12, 16)	.001
広汎性発達障害 応答性評価; PDDBI* ⁴	25	7.52	(-12.38, -2.67)	.004	0.72	(-1.14, 2.57)	.430

先のVABSの図でも記したとおり、3項（社会性、コミュニケーションおよび順応的行動）は投与6ヶ月後で有意差のあるスコア変化を認めました。一語絵表現語彙テストの結果では、非言語性IQと関連するものであったが、年齢と投与細胞数との関連はありませんでした。また、広汎性発達障害応答性評価でも有意差のあるスコアの改善を認めました（ベースライン（投与前）から6ヶ月後）。

*¹ 対人関係、遊びと余暇の過ごし方、責任感や気配りをどのように示すかを評価する

*² 話の理解、言葉の表現や文章の組み立て方をもって評価する

*³ 不安・抑うつ、食事・睡眠の困難、社会的関わりの回避など対象者のWell-Beingに影響を与える内在的な行動や多動・衝動性、攻撃行動など周囲への影響を生じさせる外在的な行動、そして習癖、不注意など内在・外在いずれにも属さない行動をもって評価する

*⁴ 社会的行動、適応・不適応機能を介護する方のアンケートによって評価する

結論

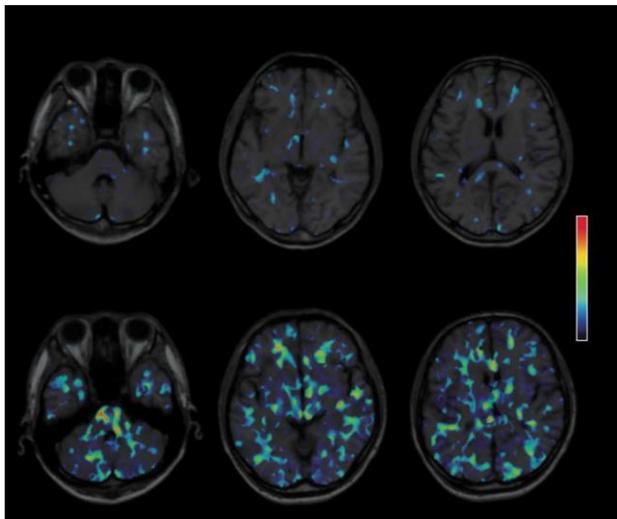
自家さい帯血投与6ヶ月後の行動評価は著名な改善を示し、12ヶ月後も改善状態を維持していました。さらに、非言語性知能指数の評価も有意な改善を示しており、本研究によって次なる臨床試験の適性が確認されました。このことから、小児の自閉症スペクトラム障害の治療において自家さい帯血の投与（静注）は、安全であり、また効果の期待できる治療法であると考えられます。

Dr. Kurtzbergらは、新たに165例という大規模な臨床試験（フェーズII）をFDAの承認のもと2016年8月にスタートしました。この臨床試験の特徴として自家さい帯血または他家さい帯血（HLA 2座ミスマッチまで）の移植とプラセボ移植の二重盲検試験をランダムイズに実施することです。その背景は、米国におけるASDの発生頻度が68人に1人と上昇し社会的にも大きな問題になっていることです。この試験の終了は2019年1月を予定しています。

自閉症スペクトラム障害 (ASD) について

自閉症スペクトラム障害 (ASD) は、社会的コミュニケーション障害、反復的および限定的運動を特徴とし、早期に発症する神経発達障害です。遺伝的・環境的要因が発症に関連しているが、正確な病因についてはまだ不明です。脳組織において異常なシナプス活動、白質異常および神経炎症が見られ、免疫学的病態では免疫関連遺伝子ネットワークの過剰発現、胎児脳組織での母親由来抗体の存在、炎症性サイトカイン (IL-6、TNF- α) およびミクログリアの過剰活動 (後述) が見られます。前臨床モデルでは、さい帯血細胞はパラクラインに働き、脳内の炎症を抑制していることを確認しています。

自閉症患者の脳内におけるミクログリアの過剰活動



薬物療法を受けていない18~30歳の自閉症の男性20人と、健常者男性20人の脳を陽電子放射断層撮影 (PET) で観察した結果、自閉症の症状に関係するとされる小脳や脳幹などの部位でミクログリアの数が多いたことがわかったというものです。研究者らは、患者が胎児期にある間にミクログリアが増加したものと推測しています。

(JAMA Psychiatry. 2013 Jan; 70(1): 49-58)

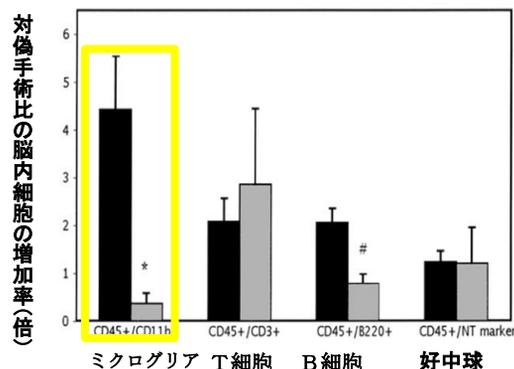
活性化ミクログリアに特異的に結合するPETトレーサー [^{11}C] (R)-PK11195を使用したMRI-PET画像。上のパネルは健常者の脳、下のパネルは自閉症患者の脳の画像。色のついた部分が活性化したミクログリアを示している。

さい帯血細胞がミクログリアの活性を抑制

脳梗塞モデルラットにヒトさい帯血細胞を投与することで、ラット脳内のミクログリアの活性が抑制されることがサウスフロリダ大学の研究チームによって報告されています。

彼らの実験によると、脳梗塞モデルラットの脳では活性化ミクログリアが通常の数以上に増加していますが、さい帯血細胞を静脈注射した群では活性化ミクログリアが大きく減少しています。

(Stem Cells Dev. 2005 Oct; 14(5): 595-604)



おわりに

以上のように、自閉症患者の脳ではミクログリアが活性化されており、この過剰な炎症反応が自閉症の原因となっている可能性があります。さい帯血細胞の投与は、ミクログリアの活性化を抑制して脳内の過剰な炎症反応を調整することで、自閉症の症状改善に寄与する可能性があると考えられます。