

## 第38回日本血液事業学会総会

## 特別講演 2

軟骨細胞移植

—その開発から保険収載まで そして次世代治療は—

## [特別講演2]

## 軟骨細胞移植 —その開発から保険収載まで そして次世代治療は—

越智光夫

広島大学大学院医歯薬保健学研究院整形外科学

河 敬世

日本赤十字社近畿ブロック血液センター

越智教授のお話は、本学会のテーマである「明日への進化」—地方からの挑戦—に最もふさわしく、まさに眼から鱗が落ちる内容であった。

関節軟骨は血流を欠くため、自己修復力が極めて乏しい。外傷や加齢などが原因で軟骨障害が発生すると、時間とともに変性変化が進行し変性関節症をきたすことになる。

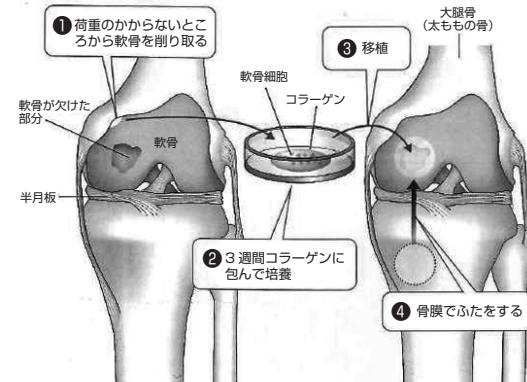
これまで変性関節症の進行予防や機能復元目的の外科的手術療法が考案されてきたが、満足度は決して高くなく、さらなる進化が求められてきた。近年になり、自己の細胞や組織を用いて失われた組織を再生しようとする再生医療が注目を集めしており、各専門領域での臨床治験・臨床応用がすでに始まっている。本講演は関節軟骨再生法を世界に先駆けて確立し、その実用化(保険収載)までこぎ着けた研究成果についてのお話であった。

具体的な方法は図に示すように、ひざの軟骨の一部を採取し、人体に安全な条件下で培養したものを軟骨欠損部に移植するという方法である。この方法では、時間とともに軟骨は再生し、これまでに施行された130例以上の術後成績も、従来法に比べて著しい改善をみている。しかしながら、現在の保険適用がひざのスポーツ外傷である「外傷性軟骨欠損症」と「離断性骨軟骨炎」のみに限られていることや、採取可能な自家軟骨細胞にも限りがあること、二段階手術が必要であること、移植時には関節切開が必要であること、などの弱点も明らかとなっている。より多くの患者を救済するためには、今後のさらなる進化が求められているが、その対策として現在進行中の研究が、間葉

系幹細胞と磁気ビーズ、対外磁場発生装置を用いる方法である。つまり、磁気ビーズを自家間葉系幹細胞に貪食させ、この細胞を体外磁場発生装置により軟骨損傷部に集積させる方法であり、関節切開を行わず、非侵襲的に移植細胞や成長因子を、治療部位に望ましい量だけ繰り返し集積させることができるという理想的なものである。本プロジェクトは2012年の「再生医療の実現化プロジェクト 再生医療の実現化ハイウェイ」にも採択されており、動物実験はすでに終了している。今後の臨床応用に向けての進展が大いに期待される。

ご講演を拝聴し、想い出したのが「地域に生き、世界に延びる」という故山村雄一先生のお言葉である。越智教授はまさにそれを実践されており、深い感銘を受けた。

## ひざの軟骨の再生医療の仕組み



## [特別講演2]

# 軟骨細胞移植 —その開発から保険収載まで そして次世代治療は—

越智光夫, 龜井豪器

広島大学大学院医歯薬保健学研究院整形外科学

### 培養軟骨細胞移植

自家培養軟骨細胞移植(ACI)は1994年のBrittbergらの報告を嚆矢とする。彼らの方法は単層培養で遊離した軟骨細胞を約10倍に増殖させ、軟骨欠損部を骨膜のパッチで覆い、その中に浮遊液の状態で培養した軟骨細胞を移植するものであった。短期から中期の追跡調査では、おおむね良好な成績であったことを報告しているが、この方法では、浮遊液の状態で軟骨細胞が移植されているため、パッチした骨膜から軟骨細胞が漏出してしまう可能性があることが危惧されていた。私たちは、軟骨細胞の足場としてアテロコラーゲンゲルに以下の理由で着目した。アテロコラーゲンゲルは、抗原性を有する末端のテロペプチドが、除去されているため、免疫応答が極めて少なく安全性が高い。また、その構造も非常に密なメッシュ状であり、細胞培養の足場として最適と考えられる。また、アテロコラーゲンゲル内で培養すると、軟骨細胞は、脱分化することなく、形質を保ったまま増殖することができ、周囲にコンドロイチン硫酸やⅡ型コラーゲンなどの細胞外基質を産生することが確認された。自家軟骨細胞をアテロコラーゲンゲルに包埋し、培養を行う3次元培養方法により作製した軟骨様組織を移植する方法を世界に先駆けて開発し、1996年より臨床応用を開始した。島根医科大学で開始したこの方法は、私の転任に伴いその場を広島大学に移し、継続した。

2002年～2011年に、広島大学病院にて関節軟骨損傷に対しアテロコラーゲン包埋自家培養軟骨細胞移植を行った症例のうち46例が、術後1年以上経過観察が可能であったが、その内訳は男性31例、女性15例、手術時年齢は13～45歳（平均

26.5歳）であった。外傷による軟骨損傷28膝、離断性骨軟骨炎12膝、骨壊死3膝、反復性膝蓋骨脱臼2膝、多発性骨端異形成症1膝であった。軟骨損傷の部位は大腿骨内側顆22膝、大腿骨外側顆16膝、膝蓋骨7膝、大腿骨滑車部1膝であった。軟骨損傷の範囲は100～900mm<sup>2</sup>（平均334mm<sup>2</sup>）であり、術後経過観察期間は1～8.5年（平均3.8年）であった。膝の機能スコアであるLysholm scoreは術前平均69.2点から術後平均93.0点と有意に改善し、術後最終の関節鏡所見では良好な軟骨再生を示していた（図1）。本法は、広島大学病院を含む全国の5施設で臨床治験を終了し、2012年7月に厚生労働省よりJACCとして製造販売承認され、2013年4月1日保険収載を受けた。現在変形性関節症を除く、4cm<sup>2</sup>以上の局所欠損症例が適応であり、ほぼ全国の都道府県で少なくとも一ヵ所の病院でこの治療法を受けることが可能になっている。

### 磁気ターゲティングによる新たな軟骨再生治療

アテロコラーゲン包埋自家培養軟骨細胞移植には、現時点では高齢者、変形性膝関節症に対して適応がないなどの問題点がある。そこで比較的容易に採取・培養可能な間葉系幹細胞に着目した。Pittengerらの論文以降、間葉系幹細胞は間葉系組織修復における有力な細胞源として注目されている。私達は骨髄間葉系幹細胞をMRI造影剤にて磁気標識した後（磁性化幹細胞）に関節内に注入し、外磁場装置を用いて効率的に軟骨欠損部に細胞を誘導・集積させる新しい細胞デリバリーシステムを考案し、研究を行ってきた。培養して得られた間葉系幹細胞とMRI造影剤であるFerucarbotran（粒子径約50nm）を24時間共培養

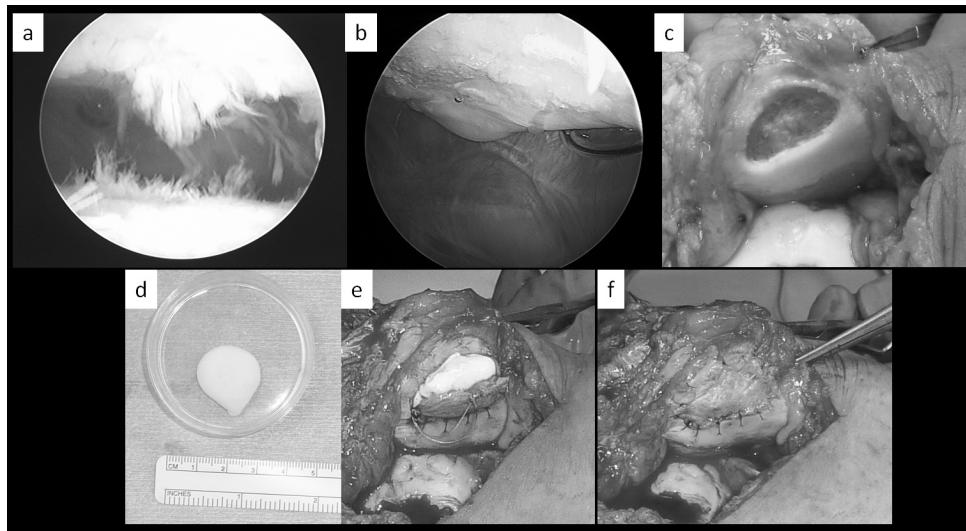


図1

することで、磁性体を幹細胞内に取り込ませることが可能である。

先端の直径が10cmの6Tの超伝導パルク磁石システムを用いて、ミニブタを用いた動物実験を行っている。この治療方法は、磁性化幹細胞を軟骨欠損部に生着させることをコンセプトとしており、関節鏡下に軟骨損傷部を確認し、外部から軟骨損傷部に向けて磁場をあて、磁気標識した細胞を注射し、約10分間磁場をあて細胞を集積させ、その後、磁場を除去し、生理食塩水灌流下でも細胞が欠損部から離れないことを確認している（図2）。6、12週の時点で関節鏡評価、12、24週の時点で組織評価を行い、磁性化幹細胞・外磁場装置使用群はコントロール群と比較し良好な軟骨再生を示しており、変形性関節症の新たな治療方法の一つになると考えている。

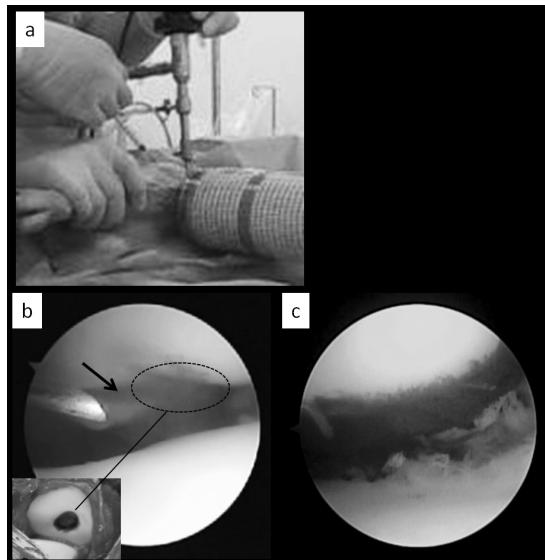


図2