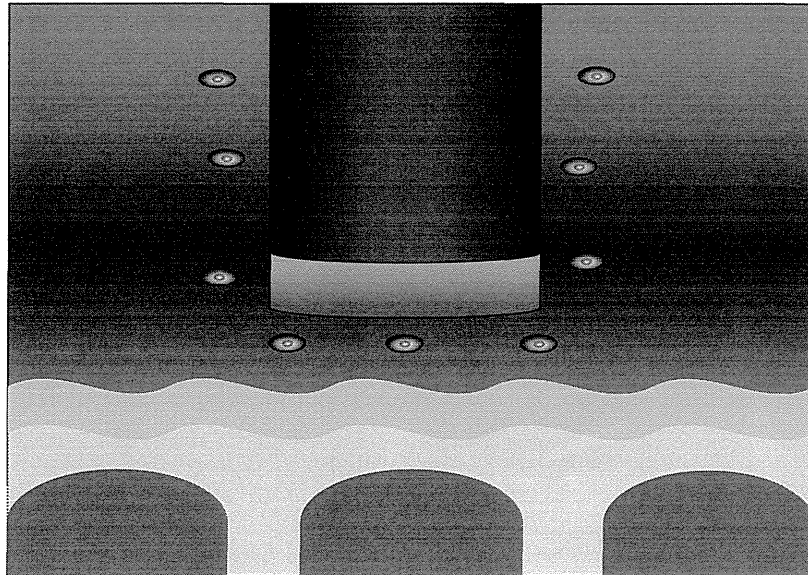




軟骨部分欠損（軟骨内損傷）

No healing



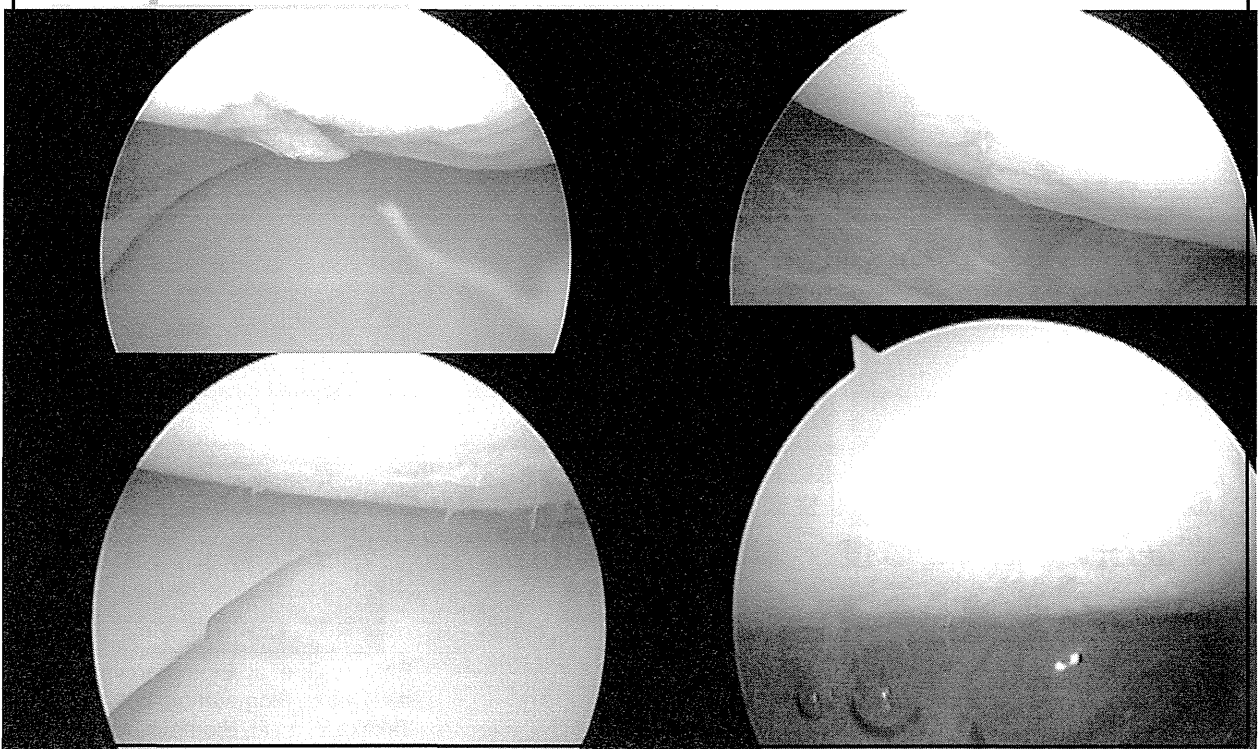
関節軟骨

軟骨下骨

Mankin 1962

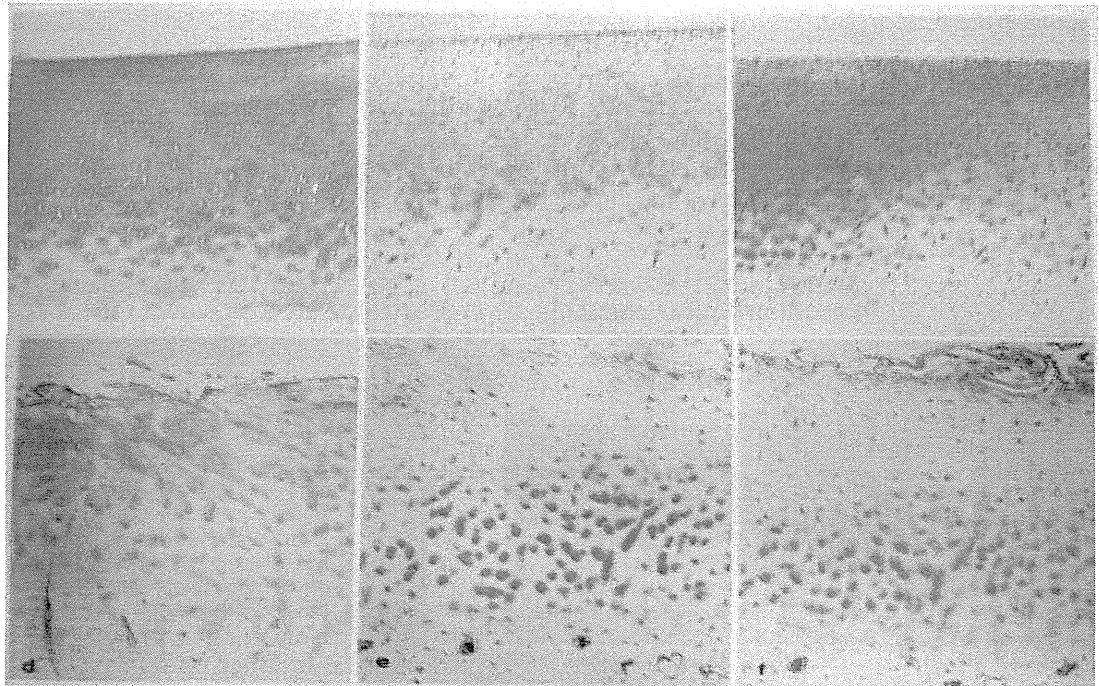


初期の変形性膝関節症（関節鏡所見）



関節軟骨のマトリックス

正常



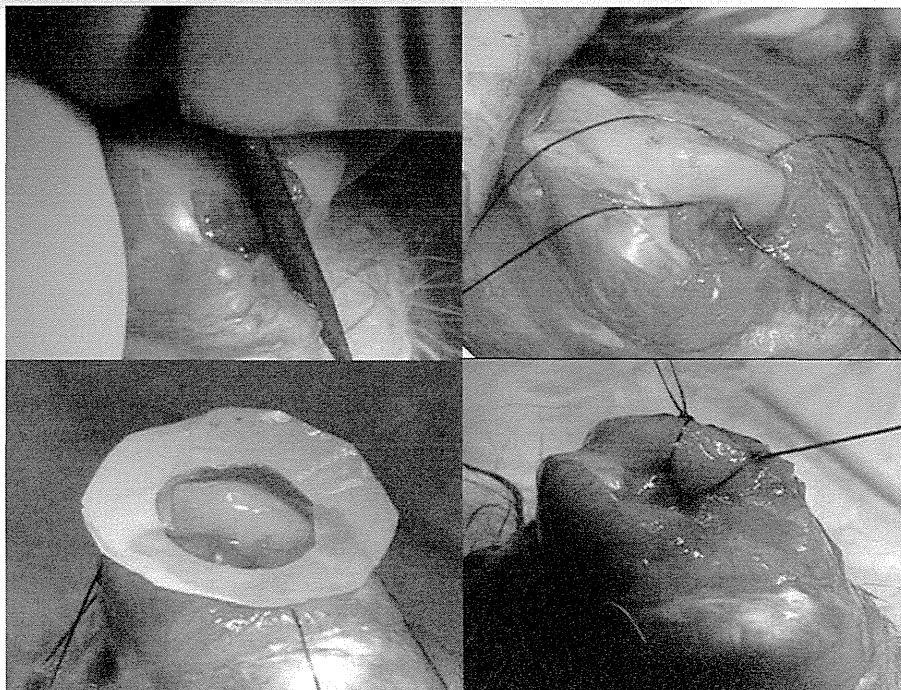
COL II

CS4S

CS6S

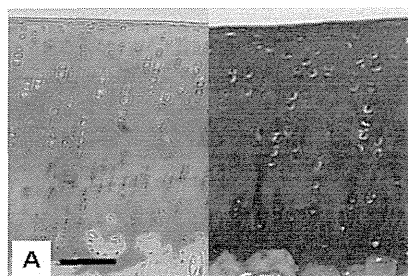
OA

家兎軟骨部分欠損に対する積層化軟骨細胞シートの移植



Kaneshiro N et al, BBRC 2006

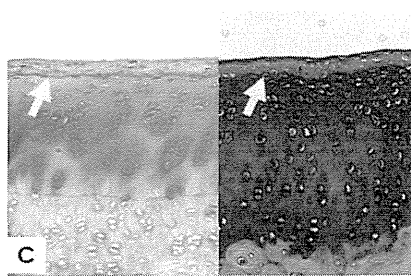
軟骨部分欠損に対する軟骨細胞シート の効果



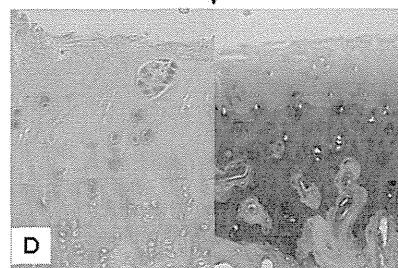
A Normal articular cartilage



B Partial thickness defect model (0 w)

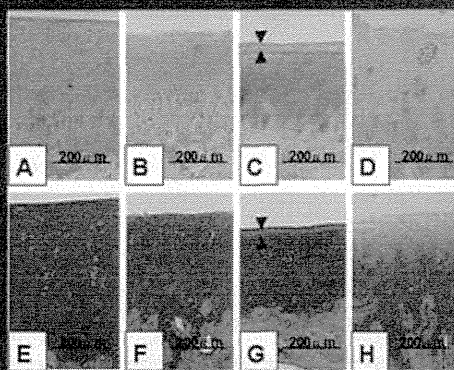


C With sheet (4 w)



D Without sheet (4 w)

Kaneshiro N et al, Eur Cells and Mater 2007



EDITORS

- Wolfgang Bartscher
- Fernando Castañeda
- Chun-Ho Chang
- André Godin
- J. C. González
- James D. Jamieson
- Claudia Klein
- M. Daniel Lame
- William J. Lennarz
- Masaru Mizumoto
- Yoshi Nishikawa
- Tomoo Okada
- Stef Christian
- Ming-Hong Pan
- Jacques Pouyssegur
- William S. Reznick
- Kiyoshi Takaya

*Biochemical and
Biophysical
Research
Communications*

**B
B
R
C**






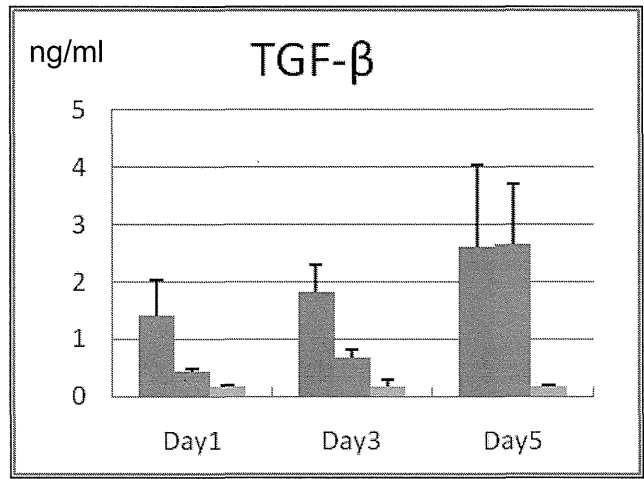
軟骨細胞シートの有する組織修復効果

Key Pathway(Relevant factors / Total factors)

- TGFβ signaling pathway 13/19
- Integrin-mediated adhesion 8/13

TGFβ (ELISA)濃度

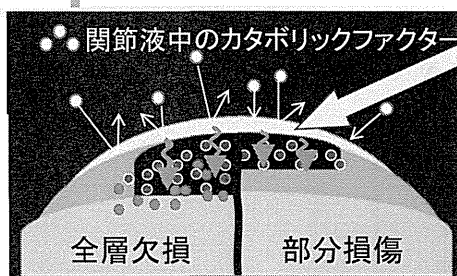
-  : chondrocyte sheet A
-  : chondrocyte sheet B
-  : chondrocytes



Hamahashi K, et al JTERM 2012



軟骨細胞シートの作用機序



積層化軟骨細胞シート

- 軟骨分化・組織修復効果
- MIA ↑, TGF-β ↑, PGE2 ↑
- 細胞外マトリックス維持
- 軟骨保護作用
- COL2 ↑, MMP13 ↓

●● 骨髄由来のMSC ●● 細胞シート由来軟骨細胞

Hamahashi K + J Tissue Eng Regen Med 2012

細胞シート由来細胞の動員

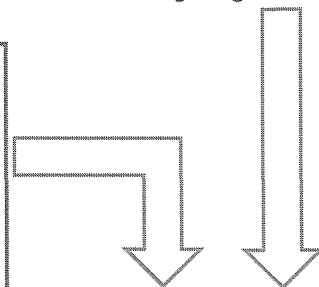
優れた接着性 FN ↑, INa 10 ↑

- ・軟骨損傷部からのプロテオグリカン流出を防止
- ・骨髄由来のMSCを欠損部に留める(全層欠損)

欠損部の軟骨保護作用 COL2 ↑, TIMP1 ↑

- ・関節液中のカタボリックファクター進入を阻止

軟骨分化誘導、マトリックス合成作用 SOX9 ↑, COL27 ↑



関節軟骨修復・再生
に寄与

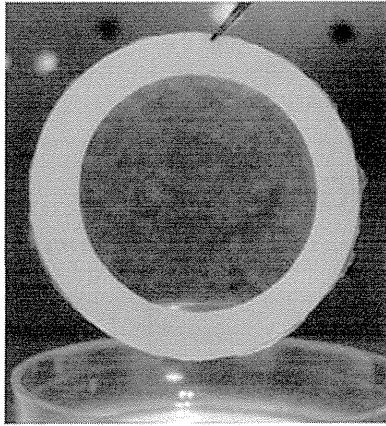
Kaneshiro N + BBRC 2006

Mitani G + BMC Biotechnol 2009

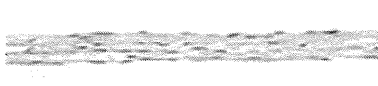
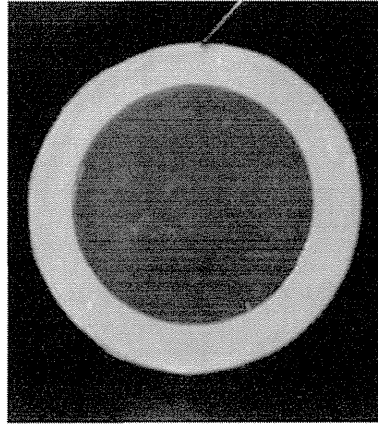
Kokubo M + J Tissue Eng Regen Med 2013 in press

積層化細胞シート 種差

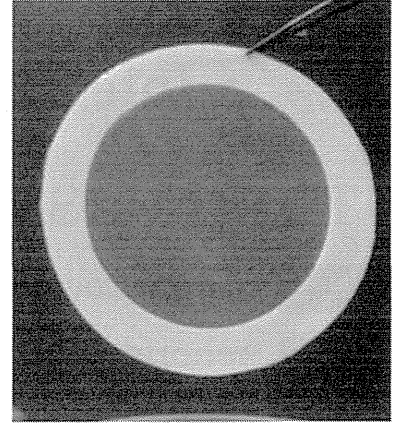
Rabbit



Mini Pig

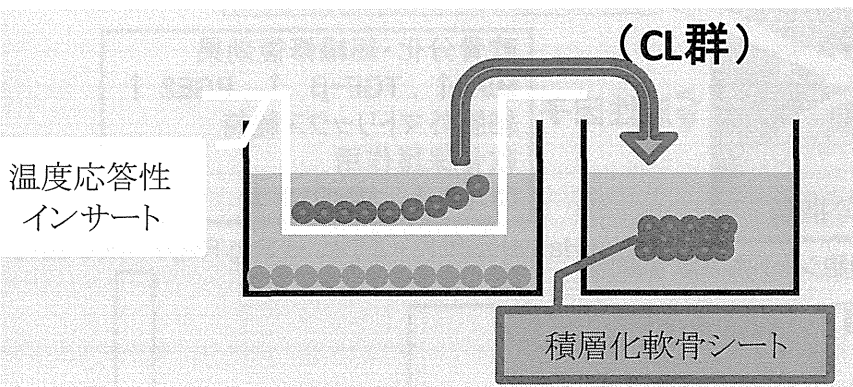


Human

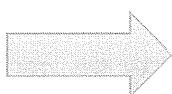


Kokubo M et al, Journal Tissue Eng Regener Med 2013

積層化軟骨細胞シートの作製方法



温度応答性インサートを用いた滑膜細胞との共培養

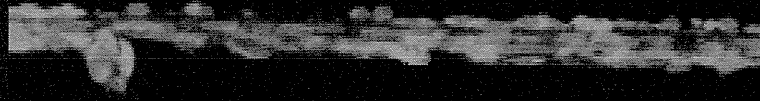


増殖活性にばらつきがあるヒト細胞においても、
短期間で軟骨細胞シートを回収することを可能

Kokubo M et al, Journal Tissue Eng Regener Med 2013 in press

IHC

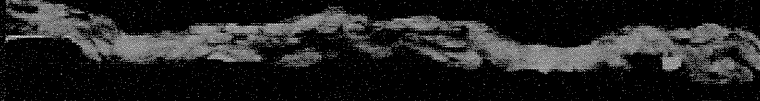
A type II collagen



B Fibronectin-1



C IN α 10 (CD11c)



Alexa
594/DAPI
Scale: 10 μ m

Kokubo M et al, Journal Tissue Eng Regener Med 2013



CPCにおける細胞シート試験製造

東海大学病院内CPCにおいて2例の試験製造を行った。

被験者へのIC取得からシミュレーションとして実施

組織採取～細胞単離～細胞シート作製までの手順確認と実施

指図書記録書に定められた操作の実行、及び逸脱有無の確認

微生物試験等のサンプル調整～検査～結果報告までの手順確認と実施

最終製品(移植可能な細胞シート)が作製されることの確認

出荷前の安全性検査、品質検査工程の手順及び結果確認

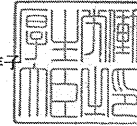
全作業工程に問題ないことを確認し、
最終製品としての品質を確認した。



厚生労働省発医政 1003 第 3 号
平成 23 年 10 月 3 日

東海大学医学部
医学部長 今井 裕 殿

厚生労働大臣 小宮山 洋子



ヒト幹細胞臨床研究実施計画について

平成 23 年 3 月 3 日付で申請のあった下記の臨床研究については、実施して差し支えない。

なお、臨床研究の中止、終了などに伴う厚生労働大臣への報告については、ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針(平成 22 年厚生労働省告示第 380 号)の定めるところによるほか、定期的に中間報告書を提出するようお願いする。

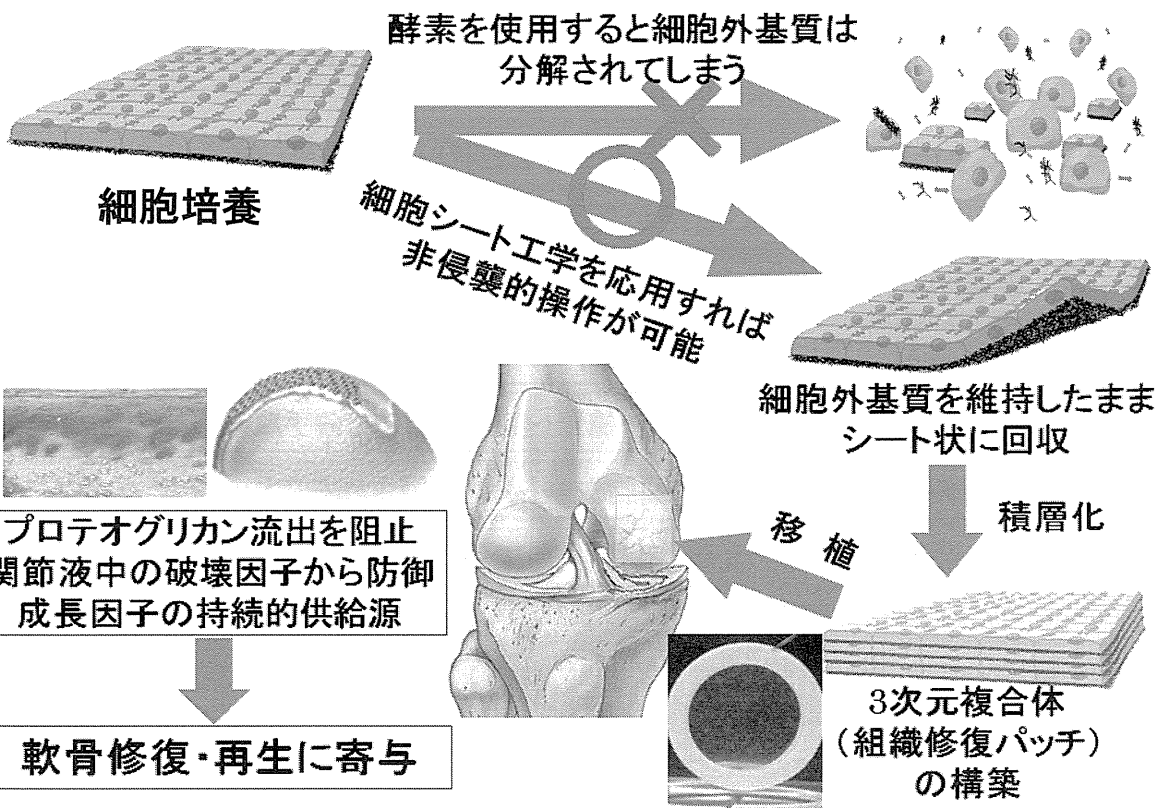
記

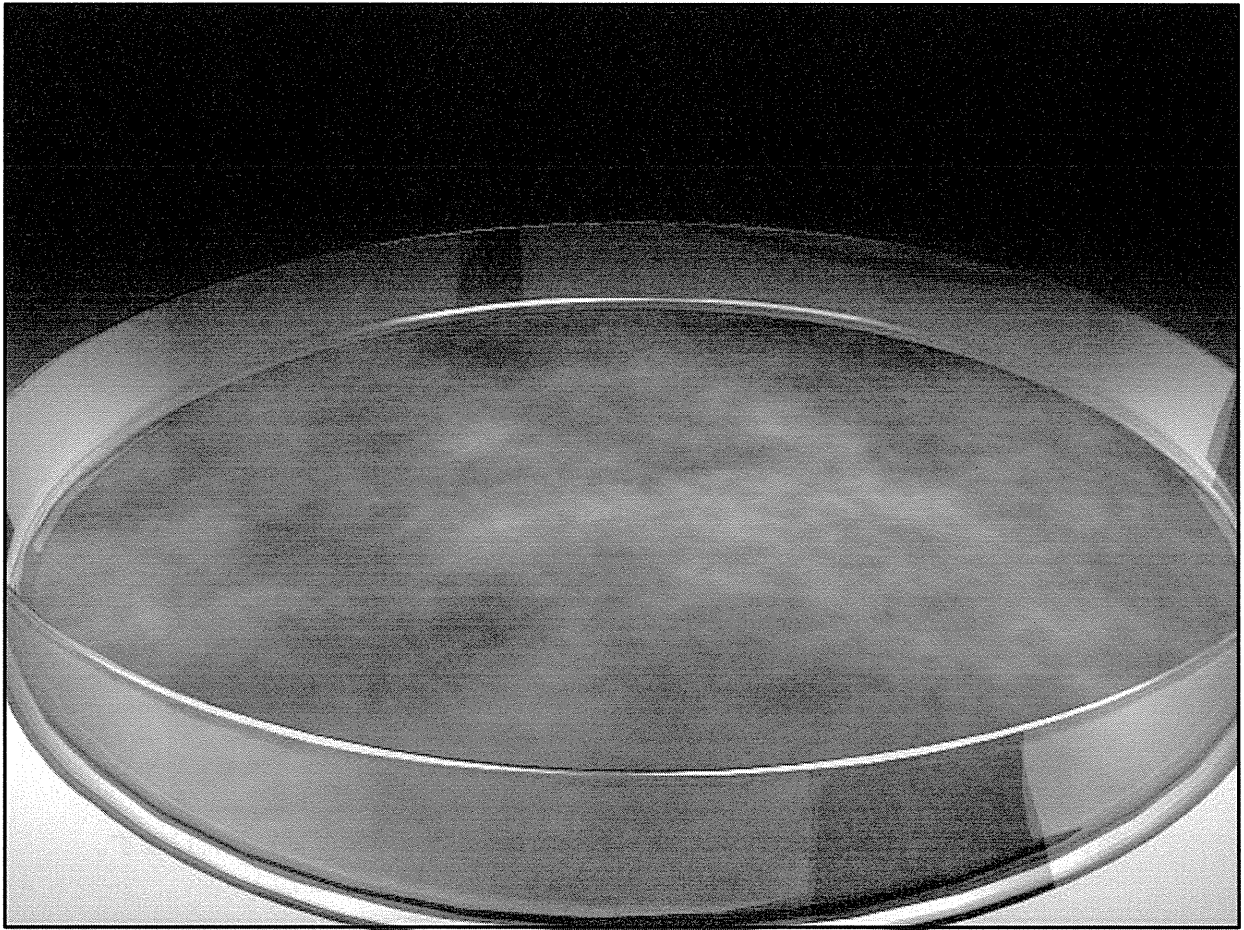
課 題 名 : 細胞シートによる関節治療を目指した臨床研究

研究責任者 : 佐藤 正人

(東海大学医学部・外科学系整形外科学・准教授)

細胞シートによる関節軟骨修復・再生





報道ステーション2013.7.4



報道ステーションHP 特集(2013.7.13)から全編(約20分)がご覧いただけます。
「軟骨細胞シートを使った変形性ひざ関節症の治療法」



報道ステーションHP 特集(2013.7.13)から全編(約20分)がご覧いただけます。
「軟骨細胞シートを使った変形性ひざ関節症の治療法」

自己細胞シートによるヒト幹細胞臨床研究

【対象患者】

- ・20～60歳
- ・外傷または変性により生じた膝関節軟骨損傷

軟骨損傷を合併した観血的整復固定術、靭帯再建術、高位脛骨骨切り術、
関節鏡視下手術の適応患者で、関節鏡所見で膝関節軟骨損傷部
Outerbridge分類Grade III以上の症例を対象とする。

- ・大きさ4.2cm²以下の軟骨損傷

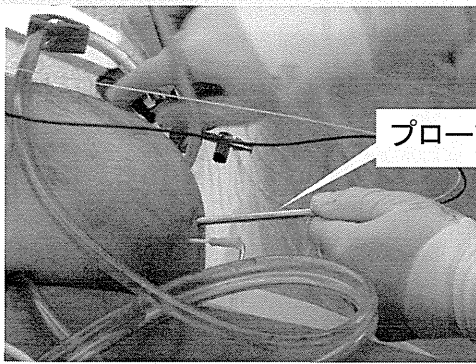
→ 様々な程度の軟骨変性度を有する患者に適用する

【エンドポイント】

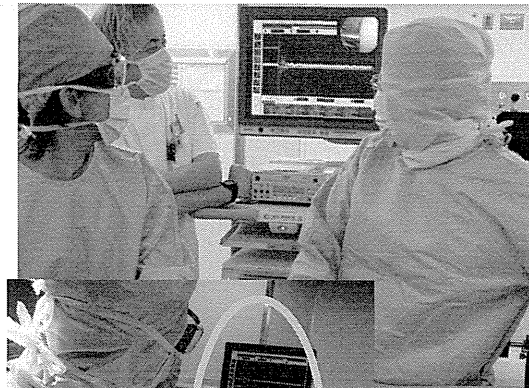
- ①有害事象の頻度
- ②術後1年までの臨床評価基準における点数
- ③術後1年までの単純レントゲン写真評価基準における点数
- ④術後1年までのMRI評価基準における点数
- ⑤術後1年時での超音波検査による粘弾性評価（関節鏡）
- ⑥術後1年時での組織学的評価点数（関節鏡視下生検サンプル）



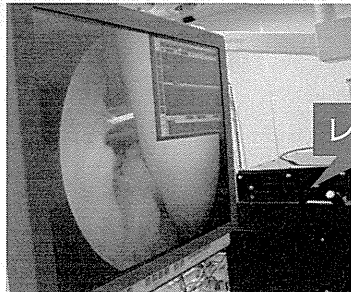
レーザー誘起光音響法(LIPA)による軟骨計測 2007年から東海大学で臨床応用



プローブ



レーザー



レーザー



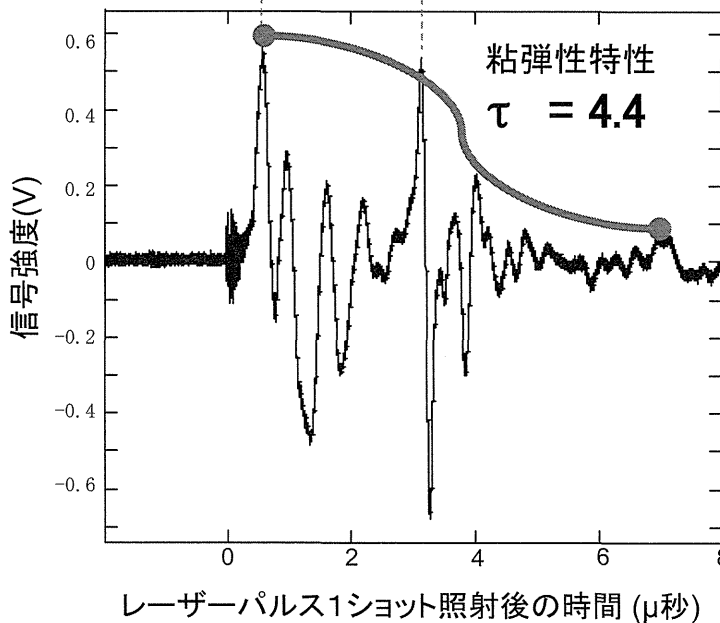
関節鏡装置

関節鏡の画像に
オシロスコープの計測画像を取込

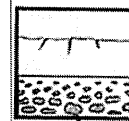


LIPA結果

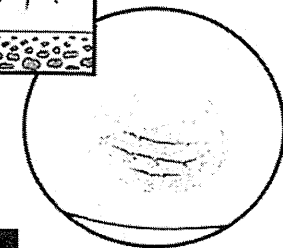
軟骨の厚さに相当: 2.0 mm



Outerbridge classification
GRADE II fibrillation



B



組織性状 COL1/2

