



治療後の患者さんの様子

NHKあさイチ2012.9.24



軟骨細胞シートによるヒト幹細胞臨床研究
東海大学 整形外科学

変形性膝関節症にも適応

Outer bridge Grade III~IVへ適応

軟骨組織
滑膜組織

軟骨細胞
滑膜細胞

3層に積層化した軟骨細胞シートを移植

軟骨細胞シート

損傷部 細胞シート移植 移植1年後

軟骨骨 骨髄細胞 細胞シート

関節鏡

全例生検

硝子軟骨で再生

COL1 COL2

HE Saf-O TB



自己細胞シートの問題点

- 組織採取から移植手術までに3週間の培養期間を要するため、原因(病変)をすぐに解決(治療)できない。
- 組織採取のための関節鏡と移植手術の2回の手術を要する。
- 健常部からの採取量には限界があるため、複数回の手術は困難である。
- 必ずしも活きの良い細胞とは言えない。
- 高齢のOA患者では、遺伝子異常を認め易い。



TOKAI
UNIVERSITY
SCHOOL OF
MEDICINE

伊医倫第13I-16号

2014年 2月 20日

申請者(主任研究者)

佐藤 正人 殿

東海大学 医学部長

今井 裕



医の倫理委員会審査結果通知書

受付番号 : 第13I-16号

課題名 : 「同種細胞シートによる関節治療を目指した臨床研究」

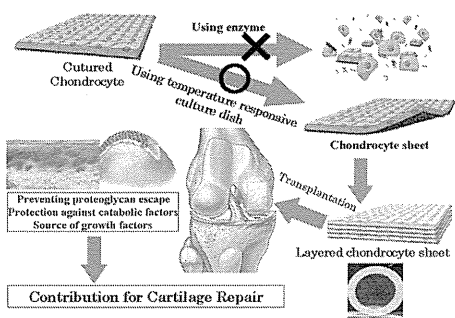
主任研究者名 : 佐藤 正人

2013年12月 8日付で申請のあった上記課題名の実施計画については、東海大学医学部医の倫理委員会の審議結果に基づき、次のとおり通知する。

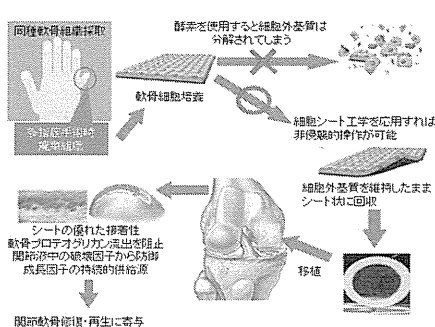
1. 申請を承認する。
2. 申請は、条件付きをもって承認する。
3. 申請について内容の変更を勧告する。
4. 申請は、不承認とする。
5. 申請は、審査対象外とする。
6. その他

研究承認期間 : 承認日～2019年2月28日

自己細胞



同種細胞



採取組織： 関節軟骨(20～60歳)
 採取： 健常部 2箇所
 (力学的に影響がない箇所)
 シート作製枚数： 制限がある
 移植の可能性： 実際にシート作製しないと
 判断できない。
 対象： 自己(1人、1回)

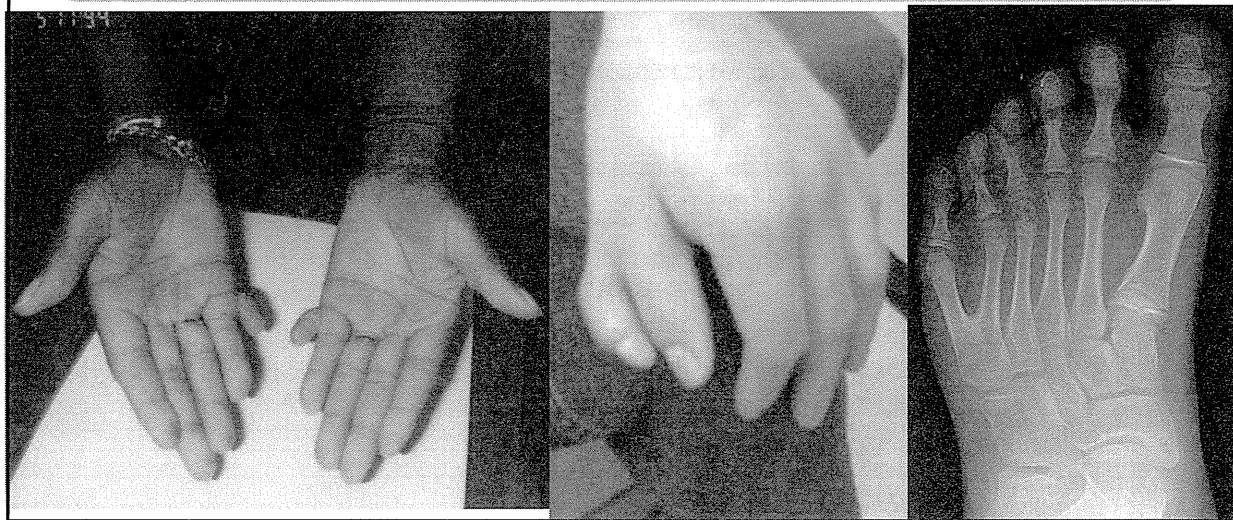
多指症軟骨(0～5歳;1歳4箇月)
 手術時廃棄組織
 必要数作製可能
 バリデーション試験として、
 シートの試作時に判断できる。
 不特定(複数人、複数回)



同種細胞ソース

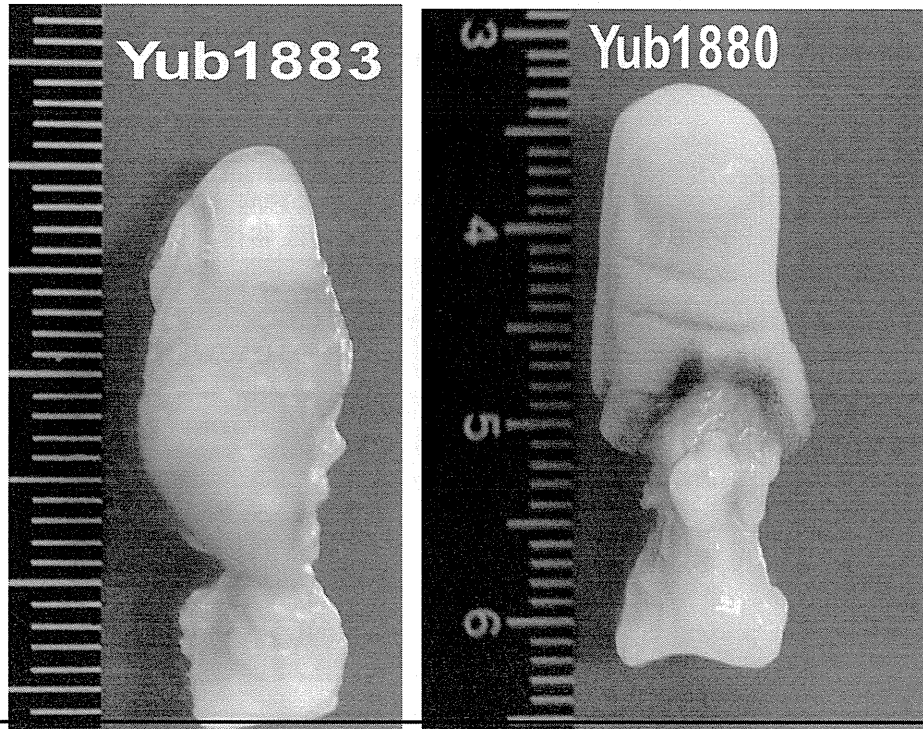
1. 多指症軟骨細胞

優れた増殖性、手術時廃棄組織



多指症手術時切除検体

国立成育医療研究センターとの共同研究



1個の多指症手術時切除検体から 積層化細胞シートは何枚作れるか？

成育医療センターのストックリスト(年齢・部位・検体の大きさによりばらつきあり)

P0 : 1.00×10^6 cells	~	9.00×10^6 cells	
	↓		4.5倍(経験値)
P1 : 4.50×10^6 cells	~	4.05×10^7 cells	
	↓		4.5~11.6倍
P2 : 2.03×10^7 cells	~	4.70×10^8 cells	
	↓		
P3 : 9.11×10^7 cells	~	4.98×10^9 cells	

積層化細胞シート
約745枚分(P2)

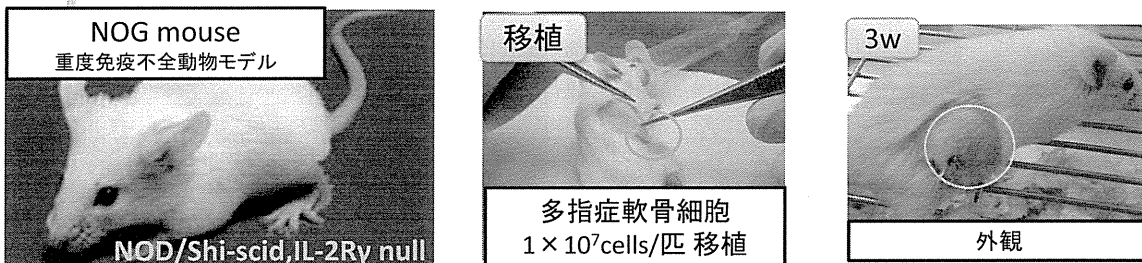
積層化細胞シート
約7,904枚分(P3)

P0ストックを起こしてから約3週で
最大49億 cells に増殖(P3予測値)



in vivo : 造腫瘍性否定試験

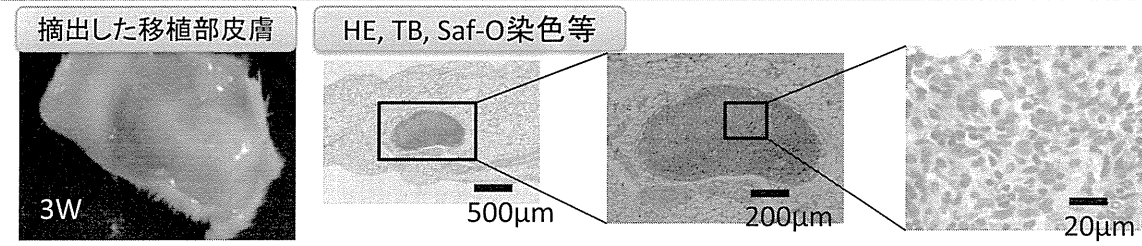
～重度な免疫不全を呈する動物モデルでの評価～



重度免疫不全モデル動物であるNOG mouseへ多指症軟骨細胞を移植

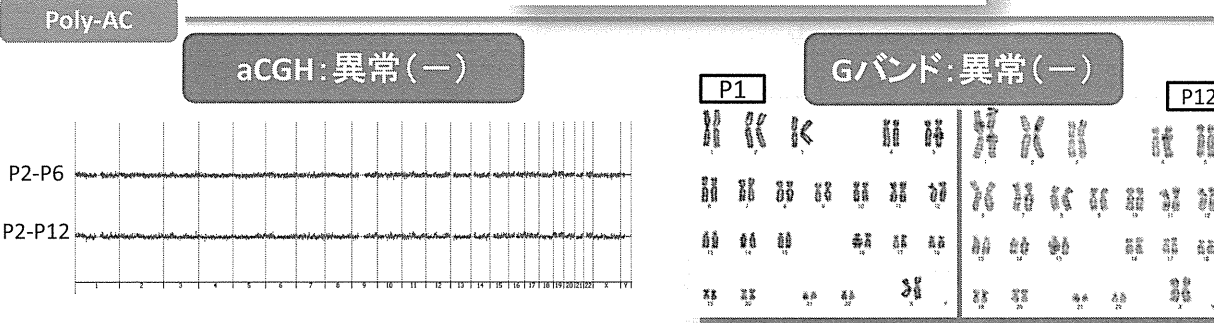
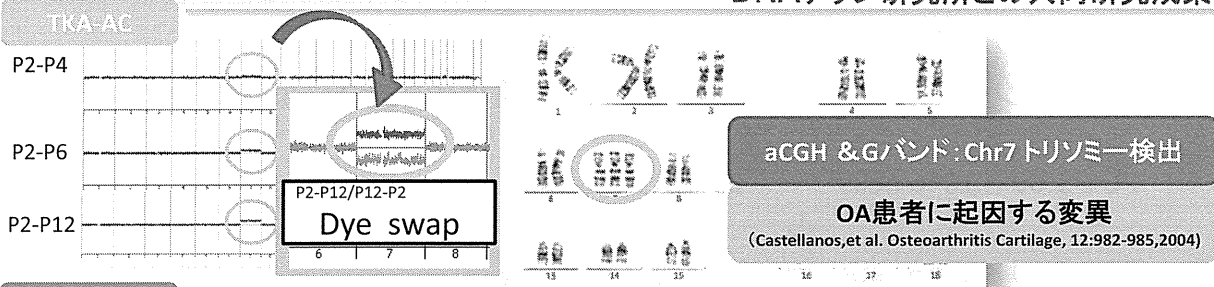
WHO,FDAの基準に則り評価

剖検 腫瘍臓器・移植部皮膚を摘出し病理組織学的評価



in vitro 安全性評価

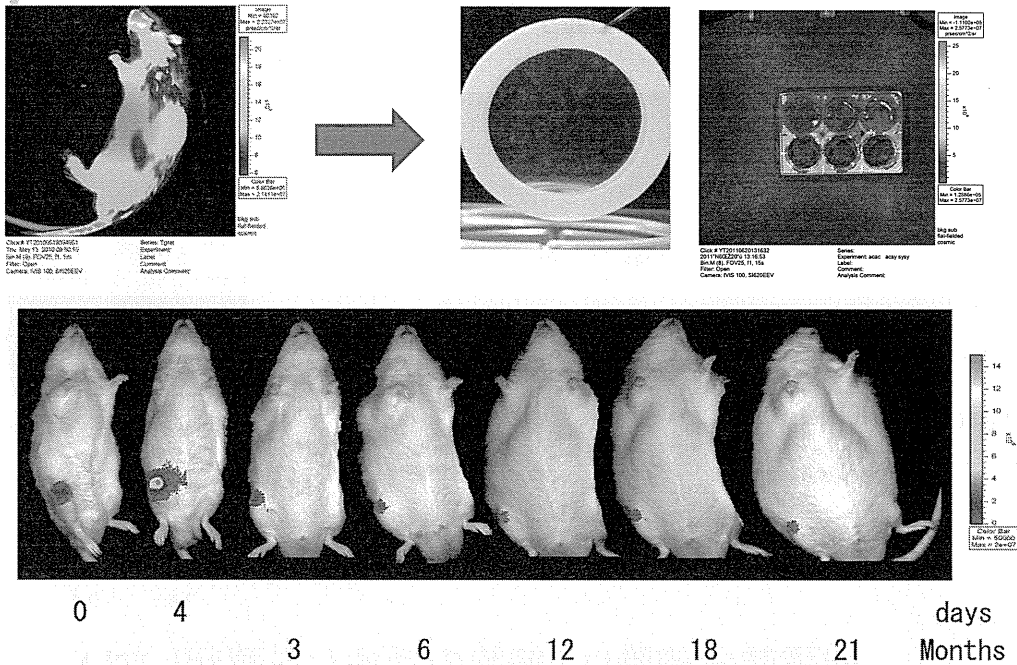
国立成育医療研究センター研究所
DNAチップ研究所との共同研究成果



多指症由来AC CGH解析 → P1~P12についてADM2_{threshold=10}異常 (-)

Gバンド分染法 → P1~P12で保存される染色体異常 (-)

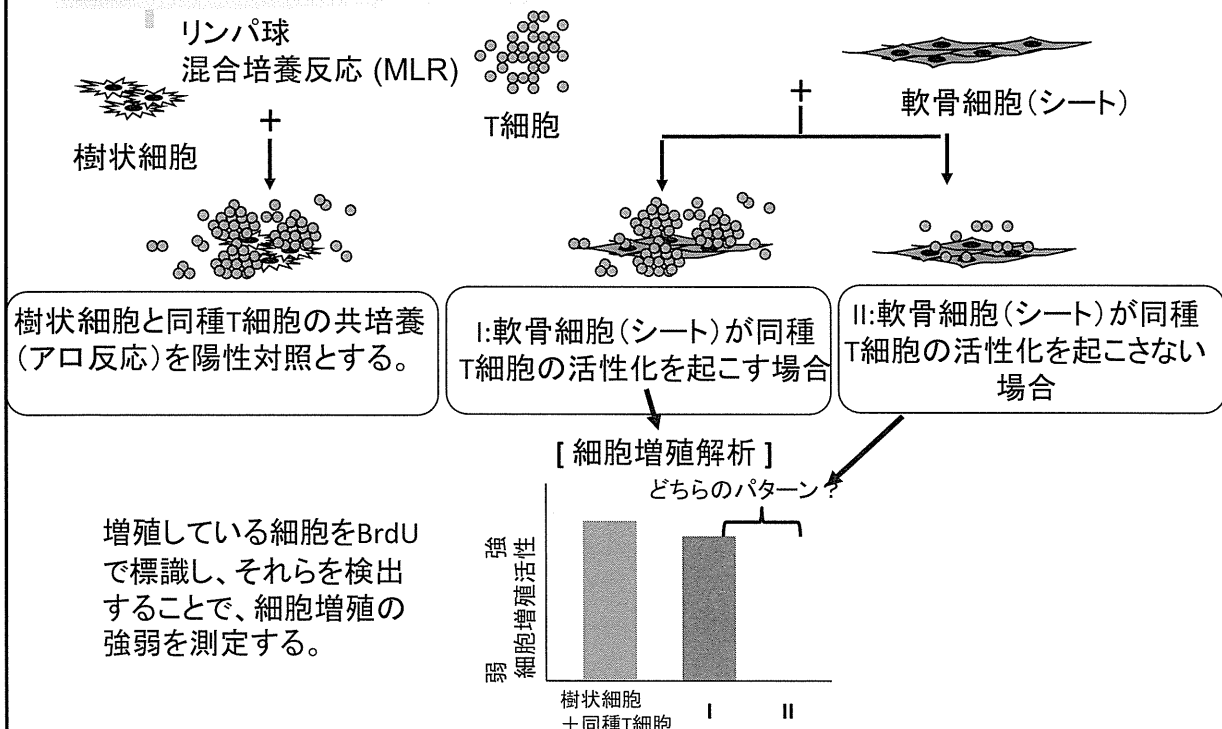
移植された同種軟骨細胞シートは関節内に留まり転移しない 自治医科大学との共同研究



Takaku Y, et al. Biomaterials 2013

同種軟骨細胞が同種T細胞におよぼす影響

国立医薬品食品衛生研究所との共同研究

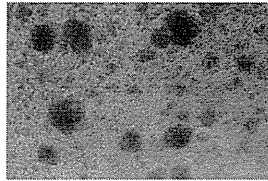
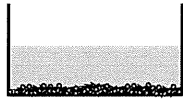


同種軟骨細胞(AC)がT細胞におよぼす影響

IIが正解

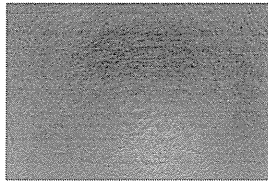
Day 5

NHPBTC
+ NHDC
(陽性対照)

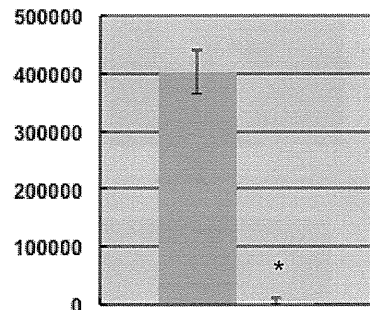


VS

NPBTC
+ AC



(rlu/s)



NHDC	+	-	*, p < 0.01
NHPBTC	+	+	
AC	-	+	

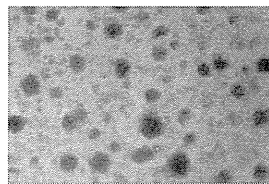
T細胞増殖率(%)	100 ± 9.4	1.4 ± 0.4
-----------	-----------	-----------

同種軟骨細胞はT細胞の活性化を惹起しない

同種積層化軟骨シートがT細胞におよぼす影響

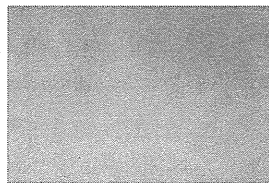
Day 5

NHPBTC
+ NHDC
(陽性対照)

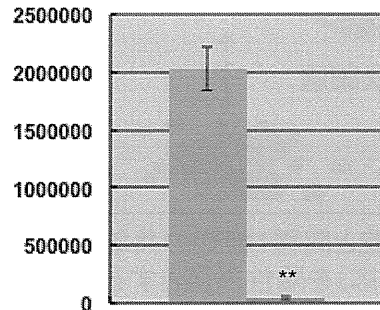


VS

NPBTC
+ AC Sheets



(rlu/s)



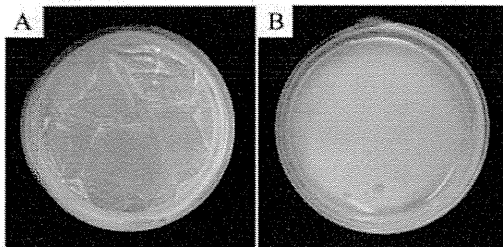
NHDC	+	-	**, p < 0.05
NHPBTC	+	+	
Sheets	-	+	

T細胞増殖率(%)	100 ± 9.3	1.8 ± 0.7
-----------	-----------	-----------

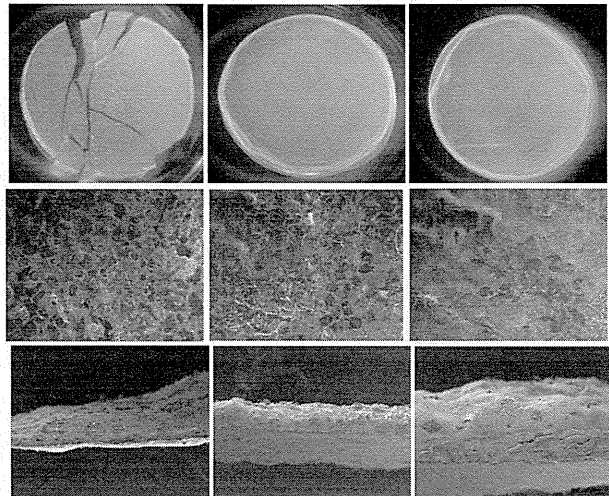
同種積層化軟骨細胞シートもT細胞を活性化しない



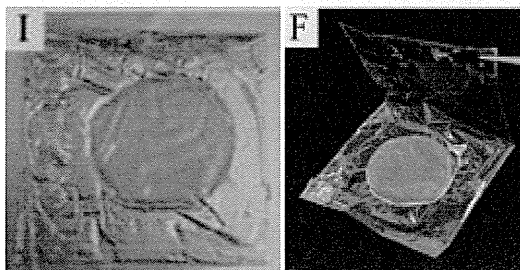
積層化軟骨細胞シートをダメージなく長期間保存する 明治大学との共同研究



Preventive effect of COOH-PLL against the fracture of vitrified solutions.



Microstructures of triple-layered articular chondrocyte sheets after vitrification



Maehara M, et al. BMC-Biotechnol 2013



低侵襲移植用治具の設計開発

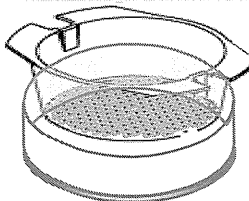
株式会社セルシードとの共同研究

H24~26年度 大面積創面への移植技術構築

温度応答性培養器材の開発

(検討課題)

- ・大型セルインサート形状設計
- ・多孔膜固定化
- ・温度応答性表面構築



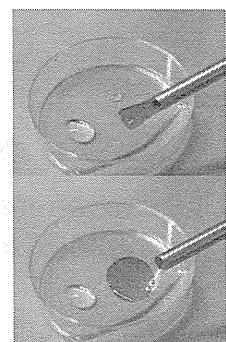
関節軟骨、関節滑膜
組織細胞の培養

H25~27年度 移植技術検討

細胞シート移植用治具の設計

(検討課題)

- ・細胞シートの捕捉方法
- ・細胞シート活性の維持
- 細胞シート移植用関節鏡基盤技術



軟骨細胞シート
捕捉

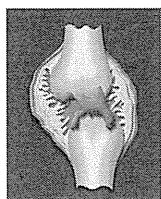
H26~28年度 移植治療実現検討

臨床研究データの有効利用

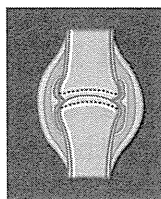
PMDAとの薬事戦略相談

(可能性判断)

- ・先進医療における細胞シート製造民間委託
- ・軟骨細胞シート製造販売承認

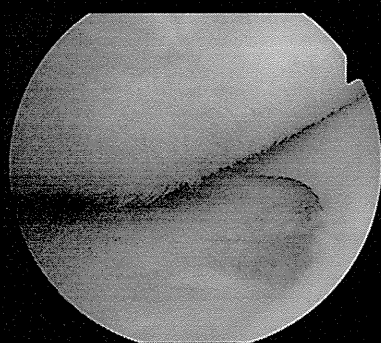


軟骨細胞シート
移植



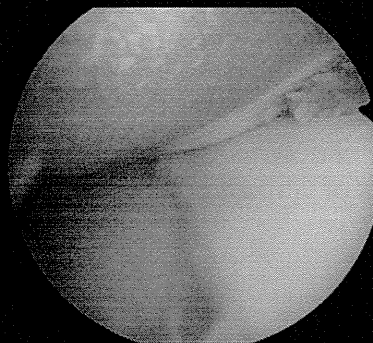
変形性関節症 (Osteoarthritis: 以下OA)

- 徐々に進行する軟骨変性
- 高齢者
- 膝・股関節など下肢荷重関節に好発
- 疼痛・可動域制限
- ADL低下



初期

軟骨部分欠損: 毛羽立ち、亀裂



末期

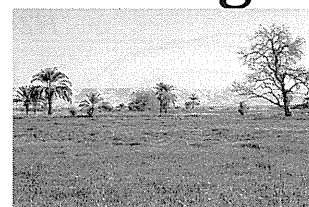
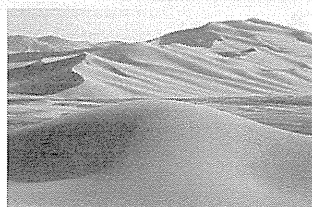
全層欠損: 軟骨下骨の露出



DEPARTMENT OF ORTHOPAEDIC SURGERY
TOKAI UNIVERSITY SCHOOL OF MEDICINE



Reconstruct the suitable environment to repair cartilage



- **Anti-VEGF antibody, Bevacizumab**

Intravenous administration of anti-vascular endothelial growth factor humanized monoclonal antibody bevacizumab improves articular cartilage repair

Arthritis Research & Therapy 2010, 12:R178 (24 September 2010)

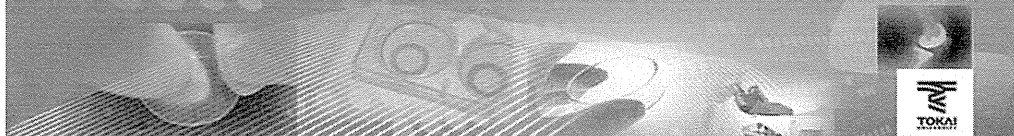
- **Jellyfish mucin**

Jellyfish mucin may have potential disease-modifying effects on osteoarthritis

BMC Biotechnology 2009, 9:98 (8 December 2009)

関節治療を加速する細胞シートによる再生医療の実現

～東海大学における細胞シートによる軟骨再生医療～

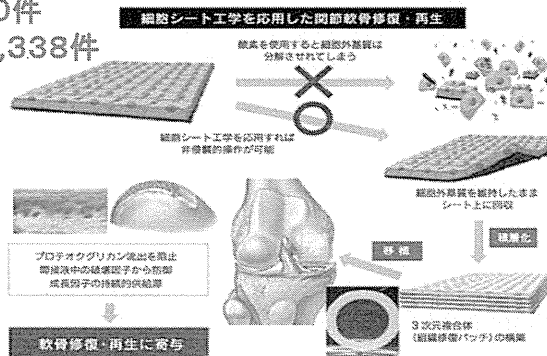


- 臨床研究について Clinical Study
- プロジェクト Project
- 研究体制 Research System
- 研究論文 Research Article
- 研究紹介 Research Introduction
- メディア情報 Media information
- お問合せ Inquiry

本研究事業について

日本再生医療学会2013年度学会賞
The Johnson & Johnson Innovation Award (応用・臨床研究部門) 受賞

2013年3月～12月
HPアクセス数: 47,980件
論文ダウンロード数: 1,338件



お知らせ
本事業内容が日本再生医療学会2013年医学賞 The Johnson & Johnson Innovation Award (応用・臨床研究部門) を受賞いたしました。

2013年7月4日
テレビ朝日 報道ステーションの報道「軟骨の再生医療最前線」で本臨床研究の紹介されました。