

最終製品の無菌試験：

工程内管理試験では培養 8 日目の培養上清を用いて試験したが、最終製品の一部をソイビーン・カゼイン・ダイジェスト寒天培地とサブロー・ブドウ糖寒天培地に塗抹し、工程内管理試験と同様に培養し結果を残した。患者への移植後に結果が得られるためモニタリング項目とした。

細胞表面抗原：

14 日間培養した滑膜幹細胞の特性および目的外細胞の有無を調べるために、細胞表面抗原をフローサイトメトリーで解析した。

細胞の染色体検査：

培養した滑膜幹細胞の細胞遺伝学的安定性を調べるために、培養後の細胞の染色体検査（核型分析試験）を実施した。この試験は委託試験として実施した。

6. 出荷判定

品質管理責任者は工程内管理試験の結果を確認し、すべての工程内管理試験において判定基準に適合する場合は、製造および品質管理責任者が出荷を承認し、出荷承認書を添付して出荷した。

（倫理面への配慮）

臨床研究「半月板縫合後の滑膜幹細胞による治癒促進」は東京医科歯科大学医学部ヒト幹倫理審査委員会の承認を得て実施した。また、ヒト幹細胞を用いる臨床研究として厚生労働大臣の了承を得て実施した。分担する研究に関してもその中の一部として含有されて

いる。

C: 結果

1. 工程内管理試験の結果

表 2. 5 例の工程内管理試験の結果

試験項目	試験結果
血清のウイルス検査	5 例とも陰性
血清の細胞増殖性確認試験	5 例とも FBS 以上
滑膜の無菌試験	5 例とも陰性
滑膜のウイルス検査	5 例とも陰性
滑膜のマイコプラズマ否定試験	5 例とも陰性
酵素処理後の細胞数算定	Lot.1 1.9×10^6 Lot.2 4.1×10^6 Lot.3 2.1×10^6 Lot.4 2.0×10^6 Lot.5 2.5×10^6
滑膜幹細胞の無菌試験	5 例とも陰性
滑膜幹細胞のウイルス検査	5 例とも陰性
滑膜幹細胞のマイコプラズマ否定試験	5 例とも陰性
エンドトキシン試験	5 例とも < 0.1 EU/mL
回収した滑膜幹細胞の生細胞数算定（生細胞率）	6.2×10^7 (93.5%) 5.8×10^7 (97%) 3.3×10^7 (97%) 6.8×10^7 (100%) 7.1×10^7 (98.6%)

2. モニタリング項目の試験結果

最終製品のウイルス・マイコプラズマ検査および無菌試験：すべて陰性だった。

細胞表面抗原：

細胞治療の国際学会 International Society for Cellular Therapy (ISCT) のコンセンサスとして、CD90, CD105, CD73 を間葉系幹細胞のマーカーとすることが報告されている

(Cytotherapy 2006; 8: 315-7)。本臨床研究では上記の表面抗原の発現および、滑膜由来の間葉系幹細胞で発現が報告されている CD44 (ヒアルロン酸レセプター) の発現を調べた。目的外の細胞として、血球系の細胞 (CD45⁺) および血管内皮細胞 (CD31⁺) の存在割合を調べた。

図 2 に 14 日培養後の滑膜幹細胞の解析データの 1 例を示した。debris を除いた細胞 (P1) かつ CD45⁻ の細胞 (P2) にゲートをかけ、CD90⁺, CD44⁺ の存在比 (P8) を求めた。さらに CD90⁺, CD44⁺ (P8) にゲートをかけ、CD105⁺, CD73⁺ (P11) の存在比を求めた。P1×P2×P8×P11 を計算し、CD90⁺CD44⁺CD105⁺CD73⁺ の細胞の存在比を求めた。

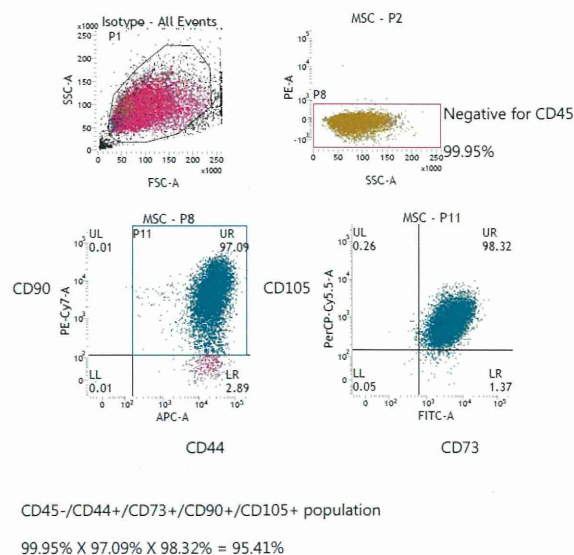


図 2. 14 日培養後細胞の FACS 解析例

表 3 に臨床研究 5 症例の解析結果を示したが、目的外の細胞として血球系の細胞 (CD45⁺) や血管内皮細胞 (CD31⁺) は 1%未滿しか存在しなかった。CD105 の陽性率に個体差があり、CD105 の発現が低い症例では CD90⁺CD44⁺CD105⁺CD73⁺ の % も若干低めになったが、CD90⁺CD44⁺CD105⁺CD73⁺ の存在比は 90% 以上であった。

表 3. 臨床研究 5 症例の解析結果

Lot	CD45 ⁻ CD90 ⁺ CD44 ⁺ CD105 ⁺ CD73 ⁺ (%)	CD45 ⁺ (%)	CD31 ⁺ (%)
1	95.4	0.05	0.67
2	96.7	0.45	0.24
3	90.5	0.27	0.02
4	91.8	0.06	0.50
5	98.4	0.02	0.30

細胞の染色体検査：

この結果に関しては、研究分担者の赤澤から報告する。

D: 考察

今年度の臨床研究 5 例の滑膜幹細胞の品質管理に関しては滞りなく実施され、全例で品質管理基準書に定めたすべての工程内管理試験の規格・判定基準に適合する滑膜幹細胞を供給することができた。工程内管理試験の項目に関しては、安全性を確認するための項目は網羅できていると考える。ウイルス・マイコプラズマ検査に関しては、既承認品目よりも詳しく検査していると考ええる。私たちは、各種指針に記載のあるウイルスだけでなく、多くの成人が既感染であり持続感染しているウイルスも検査した。自己由来のヒト幹細胞

を用いる場合は必ずしも提供者のウイルス検査は必要とされておらず、製造工程中での交差汚染の防止、製造者への安全対策等の観点から、HBV, HCV, HIV 等の検査は実施を考慮することとされている。上記以外のウイルスに関しては、被験者から採取した組織に持続感染しているウイルスが検出された場合、細胞の培養中にそのウイルスが増殖するか否かのデータがない。もし、培養中にウイルスが増殖するならば、製造者への安全性を検討する必要がある。parvoB19 等、多くの成人が既感染のウイルスに関しては、実際に細胞にウイルスを感染した場合の細胞増殖への影響やウイルスの動態に関する基礎データが必要であると考える（再生医療の実現化ハイウェイで実施中）。

再生医療製品は保存可能期間が短いため、品質管理試験は出荷前の短時間に集中して実施しなければならず、品質管理実務者には大きな負担をかけている。細胞移植前に品質管理試験の結果を出すために試験を前倒しで実施するのは、ある程度は仕方のないことだと考えるが、本来は投与する細胞で試験するのが望ましい。そのためにはより短時間で結果が出て、品質管理実務者の負担も減らせるような検査技術の開発が重要であると考え。私たちは現在、ウイルス検査系の自動化を検討している（再生医療のネットワークで実施中）。

E: 結論

臨床研究の 5 例に対して、すべての工程内管理試験の規格・判定基準に適合する滑膜幹

細胞を供給することができた。

F: 健康危険情報

なし

G. 研究発表

論文発表

国際誌

- 1) Ng SB, Ohshima K, Selvarajan V, Huang G, Choo SN, Miyoshi H, **Shimizu N**, Reghunathan R, Chua HC, Yeoh AE, Quah TC, Koh LP, Tan PL, Chng WJ. EBV-associated T/NK-cell lymphoproliferative disorder in children and young adults has similar molecular signature to extranodal nasal NK/T-cell lymphoma but shows distinctive stem cell-like phenotype. *Luek Lymphoma* 2015 Jan 21: 1-8 Epub ahead of print
- 2) Yoshimori M, Imadome K, Komatsu H, Wang L, Saitoh Y, Yamaoka S, Fukuda T, Kurata M, Koyama T, **Shimizu N**, Fujiwara S, Miura O, Arai A. CD137 Expression Is Induced by Epstein-Barr Virus Infection through LMP1 in T or NK Cells and Mediates Survival Promoting Signals. *PLoS One* 9:e112564, 2014.
- 3) Tachikawa R, Tomii K, Seo R, Nagata K, Otsuka K, Nakagawa A, Otsuka K, Hashimoto H, Watanabe K, **Shimizu N**. Detection of herpes viruses by multiplex and real-time polymerase chain reaction in

bronchoalveolar lavage fluid of patients with acute lung injury or acute respiratory distress syndrome. *Respiration* 87:279-86, 2014.

- 4) Yagasaki H, Shichino H, **Shimizu N**, Ohye T, Kurahashi H, Yoshikawa T, Takahashi S. Nine-year follow-up in a child with chromosomal integration of human herpesvirus 6 transmitted from an unrelated donor through the Japan Marrow Donor Program. *Transpl Infect Dis.* 17:160-1, 2015.
- 5) Endo A, Watanabe K, Ohya T, Matsubara T. **Shimizu N**, Kurahashi H, Yoshikawa T, Katano H, Inoue N, Imai K, Takagi M, Morio T, Mizutani S. Molecular and virological evidence of viral activation from chromosomally integrated HHV-6A in a patient with X-SCID. *Clin Infect Dis.* 59:545-8, 2014.
- 6) Fujiwara S, Kimura H, Imadome K, Arai A, Kodama E, Morio T, **Shimizu N**, Wakiguchi H. Current research on chronic active Epstein-Barr virus infection in Japan. *Pediatr Int.* 56:159-66, 2014.

著書

- 1) **清水則夫**、渡邊 健、高橋秀行、外丸靖浩、森尾友宏 再生医療等細胞製剤の品質評価法：ウイルス・マイコプラズマ試験 紀ノ岡正博監修 再生医療の細胞培養技術と産業展開 シーエムシー出版 p51-62、2014

国内雑誌

- 1) 関矢一郎、**清水則夫**、森尾友宏、宗田大、滑膜間葉系幹細胞を用いる軟骨再生医療の手順. 日本整形外科学会雑誌 88:212-215, 2014
- 2) 木村秀樹、池 裕明、岡正朗、鈴木弘行、谷憲三朗、徳久剛史、中面哲也、森尾友宏、山口佳之、阿曾沼元博、河上裕、紀ノ岡正博、澤芳樹、**清水則夫** 免疫細胞療法細胞培養ガイドライン 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 45:411-433, 2014

学会発表

国際学会

- 1) Imadome K, Matsuda G, Kawano F, Kodama E, Arai A, **Shimizu N**, Fujiwara S. Applications of mouse models of EBV-associated diseases for the evaluation of novel therapies. The 16th International symposium on Epstein Barr Virus & Associated Diseases. 16-19 July, 2014 Brisbane
- 2) Imadome K, Matsuda G, Kawano F, Kodama E, Arai A, **Shimizu N**, Fujiwara S. Preclinical studies of novel therapies for Epstein-Barr virus-associated diseases in humanized mouse models. The 39th Annual International Herpesvirus Workshop. 19-23 July, 2014. Kobe

国内学会

- 1) 廣瀬千紘、坂下千瑞子、山本正英、今留謙一、富田誠、藤原成悦、森尾友宏、清水則夫、三浦修、新井文子 成人 EBV 陽性 T/NK リンパ増殖症に対する同種造血幹細胞移植成績の後方視的解析 造血幹細胞移植学会 平成 27 年 3 月 (神戸市)
- 2) 渡邊 健、島田ひかり、湯之前雄太、外丸靖浩、関矢一郎、森尾友宏、清水則夫、岸本加恵、前田忠郎、澤田昌典 iPS 細胞由来網膜色素上皮細胞を利用した再生医療の安全性確保：ウイルススパイク試験 日本再生医療学会 平成 27 年 3 月 (横浜市)
- 3) 外丸靖浩、渡邊 健、太田洋子、小島尚美、関矢一郎、森尾友宏、清水則夫 再生医療の微生物安全性検査：ウイルス・マイコプラズマ同時検出系の開発 日本再生医療学会 平成 27 年 3 月 (横浜市)

H. 知的財産権の出願・登録状況

- 1) 特願 2014-145146 (2014/07/15)
「滑膜由来間葉幹細胞 (MSCs) の軟骨半月板再生への応用」
- 2) 特願 2014-184379 (2014/09/10)
「マイコプラズマを検出する方法」
- 3) 特願 2014-212496 (2014/10/17)
「新規な陽性コントロール核酸を利用した、被検試料中の標的核酸の検出・定量法」
- 4) 特許第 5656183 号 (2014/12/05)
「滑膜由来間葉幹細胞 (MSCs) の軟骨・半月板再生への応用」

厚生労働科学研究費補助金（再生医療実用化研究事業）
分担研究報告書

「滑膜幹細胞の造腫瘍性の評価」

研究分担者

赤澤 智宏 東京医科歯科大学・大学院・分子生命情報解析学 教授

研究要旨

滑膜幹細胞の細胞遺伝学的安定性を調べる目的で、培養後の滑膜幹細胞の染色体検査をモニタリング項目として実施した。その結果、被験者の滑膜幹細胞の5例中3例に7番染色体のトリソミーが検出された。造腫瘍性の有無を軟寒天コロニー形成試験で検討した結果、コロニーは検出されなかったことから、核型異常が検出された滑膜幹細胞が腫瘍形成の原因となる可能性は低いと判断した。今回の例を経験し、体性幹細胞でも造腫瘍性の評価を行うことが重要であると考え、どのような方法で評価するのが適切かを考察した。また、核型異常や増殖性の変化を予め評価する工程評価の重要性を考察した。

A. 研究目的

iPS細胞やES細胞は奇形腫形成という造腫瘍性を有しており、これらの多能性幹細胞に由来する細胞組織加工製品においては、未分化の多能性幹細胞の残留等により異所性組織や腫瘍が形成されるおそれがあるため、最終製品の造腫瘍性の評価と適切な管理が重要な課題である。体性幹細胞加工製品の場合は、原材料の細胞に造腫瘍性がほとんどないと考えられているが、良性腫瘍を含む腫瘍形成及びがん化の可能性について考察するように、ヒト体性幹細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針にも定められている。本研究では滑膜幹細胞の細胞遺伝学的安定性を調べる目的で、培養後の細胞の染色体検査を実施した。その結果、5例中3例に7番染色体のトリソミーが検出されたことから、体性

幹細胞でも造腫瘍性の評価を行うことが重要であると考え。本分担報告書は、滑膜幹細胞の造腫瘍性を評価するとともに、培養工程が引き起こす可能性のある、細胞の核型異常や増殖性の変化を予め評価する工程評価の重要性を提言するものである。

B. 研究方法

1. 滑膜幹細胞の染色体検査

本臨床研究ではモニタリング項目の1つとして、培養11日目の滑膜幹細胞の染色体検査を、外部の臨床検査会社に委託して実施した。この検査には分裂期の細胞を使用する必要があるため、委託先では受領した細胞をさらに4日間培養し、培養15日目の細胞が分析に用いられた。細胞をコルセミド処置、固定、染色し、染色体の過不足や染色体の欠失・転座の

有無を確認した。

2. 軟寒天コロニー形成試験

染色体の核型異常が見られた細胞は、造腫瘍性を有する形質転換細胞が発生しているか、軟寒天コロニー形成試験（足場非依存的増殖細胞の検出）で確認した。

（倫理面への配慮）

臨床研究「半月板縫合後の滑膜幹細胞による治癒促進」は東京医科歯科大学医学部ヒト幹倫理審査委員会の承認を得て実施した。また、ヒト幹細胞を用いる臨床研究として厚生労働大臣の了承を得て実施した。分担する研究に関してもその中の一部として含有されている。

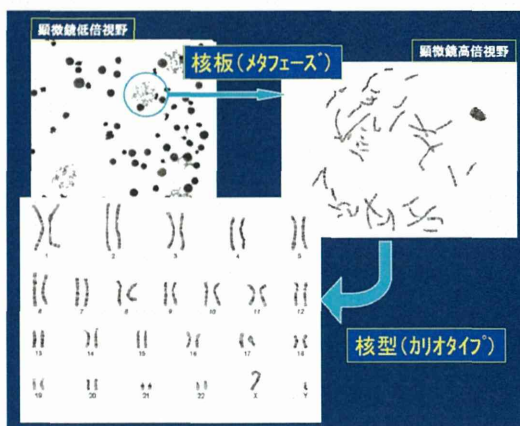
C: 結果

1. 滑膜幹細胞の染色体検査

5例とも培養11日目の増殖期の細胞を検査会社に提出したが、検査でさらに4日間培養し、培養15日目の細胞で検査された。この検査は、コルセミド処理により細胞分裂のときの紡錘糸の形成を阻害し、cell cycle を止めて分裂中期の細胞を確保する必要がある（図1）。

分裂中期には各染色体は紡錘体の中央部に平面をなして並ぶ。この核板（メタフェーズ）を、臨床細胞遺伝学指導士の資格を有する試験担当者が顕微鏡で観察し、核型（カリオタイプ）を判定した結果、5例中3例に7番染色体のトリソミーが検出された（検出率：4～10%）。

図1. 実施した染色体検査の方法



2. 軟寒天コロニー形成試験

7番染色体のトリソミーが検出された3例で、軟寒天コロニー形成試験を実施した。滑膜幹細胞を 1×10^5 個/60 mm dish の密度で軟寒天培地に播種し、2週間後にコロニー形成を判定した。陽性コントロールとしてはHeLa細胞を用いた。その結果、3例ともコロニーは検出されなかった。

図2. 軟寒天コロニー形成試験の結果



D: 考察

臨床研究に参加した被験者の5例中3例に7番染色体のトリソミーが検出されたが、過去の文献を調査すると、膝の関節軟骨疾患の患者由来の滑膜、軟骨、骨棘由来の細胞では、これまでも7番染色体のトリソミーが多数報告されていた(文献1~4)。文献2では、滑膜組織をコラゲナーゼ処理しただけの培養前の細胞にも7番染色体のトリソミーが検出されたと報告されている。また、すでに薬事承認された自家培養軟骨「ジャック」の審査報告書(平成24年6月5日PMDA)で報告されているが、変形性膝関節症患者3例中3例の膝関節軟骨から分離した培養前の軟骨細胞に7番染色体のトリソミーが検出されている。これらの過去の例からも、膝関節の疾患では、滑膜や軟骨の細胞に7番染色体のトリソミーがモザイクで存在することは珍しくない事例と思われる。

- 1) Ermis A, Henn W, Remberger K, Hopf C, Hopf T, Zang KD. Proliferation enhancement by spontaneous multiplication of chromosome 7 in rheumatic synovial cells in vitro. *Hum Genet.* 1995, **96**:651-4.
- 2) Mertens F, Pålsson E, Lindstrand A, Toksvig-Larsen S, Knuutila S, Larramendy ML, el-Rifai W, Limon J, Mitelman F, Mandahl N. Evidence of somatic mutations in osteoarthritis. *Hum Genet.* 1996, **98**:651-6.
- 3) Eklund E¹, Broberg K, Westergren-Thorsson G, Bjärdahlen A, Hedlund M, Malmström A.

Proteoglycan production in disomic and trisomy 7-carrying human synovial cells.

Matrix Biology. 2002, **21**:325-35.

- 4) Castellanos MV, Hernández JM, Ramos L, Belén González M, Gutiérrez NC, Leone PE, Lumbreras E, Robledo C, García Hernández JL. Chromosomal abnormalities are related to location and grade of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2004, **12**:982-5.

再生医療製品の安全性確保の上で最も重要なのは、最終製品の造腫瘍性を正しく評価することと考える。*in vitro* 試験としては、軟寒天コロニー試験による評価が挙げられる。iPS細胞やES細胞には分散誘導性細胞死の問題から、軟寒天コロニー形成試験の適用は難しいが、滑膜幹細胞にはこのような問題もないので、軟寒天コロニー形成試験で造腫瘍性を評価したのは妥当であったと考える。

再生医療製品が生着する微小環境において腫瘍を形成するかを検討するためには、*in vivo* の試験が必要であるが、最終製品にごく僅かしか混入していないであろう造腫瘍性細胞を検出するには、より高感度な系が必要であろう。近年開発された重度免疫不全のNOGマウスは、ヒトの細胞や組織の生着性が著しく高く、ヒト癌細胞を高率に生着させることが可能である。7番染色体のトリソミーが検出された3例のうち最も検出率が高かった例では、トリソミー率は10%であった。10%の混入率の造腫瘍性のある細胞であれば、NOGマウスの系で腫瘍化を確認することは可能である

う。

今回、7番染色体のトリソミーが検出された滑膜幹細胞の造腫瘍性を軟寒天コロニー試験で検討した結果、コロニー形成が認められなかったことから、核型異常のある滑膜幹細胞が、腫瘍形成の原因となる可能性は低いと考える。しかし、再生医療製品の品質管理という点では、核型異常が培養によって発生したものではないということを明らかにする必要がある。また、原料の組織あるいは組織を酵素処理した段階で、核型異常を有する細胞が存在しているか否かを短時間で判定できる検出法の確立が重要な課題である。

E: 結論

被験者の滑膜幹細胞の5例中3例に7番染色体のトリソミーが検出されたが、軟寒天コロニー形成試験でコロニーは検出されず、腫瘍形成の原因となる可能性は低いと判断した。体性幹細胞でも核型異常や増殖性の変化を予め評価する工程評価が重要である。

F: 健康危険情報

なし

G. 研究発表

論文発表

- 1) Suzuki N, Mizuniwa C, Ishii K, Nakagawa Y, Tsuji K, Muneta T, Sekiya I, Akazawa C. Teneurin-4, a transmembrane protein, is a novel regulator that suppresses chondrogenic

differentiation. *J. Orthop. Res* 46: 1029–31, 2014

- 2) Suto EG, Mabuchi Y, Suzuki N, Koyanagi A, Kawabata Y, Ogata Y, Ozeki N, Nakagawa Y, Muneta T, Sekiya I, Akazawa C. High capacity of purified mesenchymal stem cells for cartilage regeneration. *Inflammation and Regeneration* 2015 35(2):78-85.

著書

なし

国際学会発表

- 1) Eriko Grace Suto, Yo Mabuchi, Nobuharu Suzuki, Asuka Koyanagi, Yoshiko Kawabata, Takeshi Muneta, Ichiro Sekiya, and Chihiro Akazawa. Purified Mesenchymal Stem Cells maintain purity and have high ability of chondrogenic regeneration after prolonged culture. The 9th New York Stem Cell Foundation Annual Meeting(2014.10.22)New York・USA

国内学会発表

- 1) 須藤絵里子グレース、馬淵洋、鈴木喜晴、川畑佳子、赤澤智宏. ラット間葉系幹細胞の分離および性質評価. 第14回日本再生医療学会総会(2015.3.21)・横浜
- 2) 緒方勇亮、馬淵洋、吉田茉由、須藤絵里子グレース、鈴木喜晴、宗田大、関矢一郎、赤澤智宏. ヒト膝滑膜における間葉系幹細胞マーカーの解析. 第14回日本再生医療学会総会(2015.3.21)・横浜

- 3) Eriko Grace Suto, Yo Mabuchi, Nobuharu Suzuki, Asuka Koyanagi, Yoshiko Kawabata, Nobutake Ozeki, Yusuke Nakagawa, Takeshi Muneta, Ichiro Sekiya, Chihiro Akazawa
Purified Mesenchymal Stem Cells Have High Ability for differentiation in vivo.
第 37 回日本分子生物学会年会
(2014. 11. 27)・横浜
- 4) 緒方勇亮、馬淵洋、吉田茉由、須藤絵里子グレース、鈴木喜晴、宗田大、関矢一郎、赤澤智宏。 ヒト滑膜由来間葉系幹細胞の増殖能力及び軟骨分化能力の解析。
第 37 回日本分子生物学会年会
(2014. 11. 27)・横浜
- 5) 緒方勇亮、馬淵洋、吉田茉由、須藤絵里子グレース、小柳明日香、鈴木喜晴、宗田大、関矢一郎、赤澤智宏。 ヒト滑膜間葉系幹細胞の純化及び機能解析。 第 29 回日本整形外科学会基礎学術集会
(2014. 10. 10)・鹿児島
- 6) 須藤絵里子グレース、小柳明日香、川畑佳子、馬淵洋、鈴木喜晴、関矢一郎、赤澤智宏。 フローサイトメーターを用いた 純化間葉系幹細胞移植の有用性の解析。 第 9 回日本臨床検査教育学会学術大会(2014. 8. 22)・東京都
- 7) 吉田茉由、緒方勇亮、馬淵洋、須藤絵里子グレース、鈴木喜晴、宗田大、関矢一郎、赤澤智宏。 ヒト滑膜間葉系幹細胞の純化及び性質比較。 第 9 回日本臨床検査教育学会学術大会(2014. 8. 22)・東京都

H. 知的財産権の出願・登録状況

特記する事項はなし

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表（研究代表者：関矢一郎）

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
<u>Sekiya I</u> , Muneta T, Horie M, Koga H.	Arthroscopic Transplantation of Synovial Stem Cells Improves Clinical Outcomes in Knees with Cartilage Defects.	Clin Orthop Relat Res.		Published online 30 April	2015
Nakagawa Y, Muneta T, Kondo S, Mizuno M, Takakuda K, Ichinose S, Tabuchi T, Koga H, Tsuji K, <u>Sekiya I</u> .	Synovial mesenchymal stem cells promote healing after meniscal repair in microminipigs.	Osteoarthritis Cartilage.		Epub ahead of print	2015
Matsukura Y, Muneta T, Tsuji K, Miyatake K, Yamada J, Abula K, Koga H, Tomita M, <u>Sekiya I</u> .	Mouse synovial mesenchymal stem cells increase in yield with knee inflammation.	J Orthop Res.	33(2)	246-253	2015
Hatsushika D, Muneta T, Nakamura T, Horie M, Koga H, Nakagawa Y, Tsuji K, Hishikawa S, Kobayashi E, <u>Sekiya I</u> .	Repetitive allogeneic intraarticular injections of synovial mesenchymal stem cells promote meniscus regeneration in a porcine massive meniscus defect model.	Osteoarthr. Cartil.	22(7)	941-950	2014

Okuno M, Muneta T, Koga H, Ozeki N, Nakagawa Y, Tsuji K, Yoshiya S, <u>Sekiya I.</u>	Meniscus regeneration by syngeneic, minor mismatched, and major mismatched transplantation of synovial mesenchymal stem cells in a rat model.	J. Orthop. Res.	32(7)	928-936	2014
--	---	-----------------	-------	---------	------

国内雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
<u>関矢一郎</u> , 宗田大.	骨関節の再生医療の現状と展望	日本整形外科学会雑誌	89(1)	8-14	2015
<u>関矢一郎</u> , 梅原寿太郎, 黒田良祐, 古賀英之.	【中高年齢者の半月板変性】中高年齢者の半月板変性	Bone Joint Nerve	4(1)	147-161	2014
<u>関矢一郎</u> , 宗田大.	【中高年齢者の半月板変性】(Part5) 展望 変性半月板に対する細胞治療(基礎と今後の展開)	Bone Joint Nerve	4(1)	141-146	2014
古賀英之, 宗田大, <u>関矢一郎</u> .	【中高年齢者の半月板変性】(Part4) 外側半月板に対する治療 逸脱外側半月板への対応 逸脱外側半月板に対する鏡視下 centralization 法	Bone Joint Nerve	4(1)	115-120	2014
<u>関矢一郎</u>	滑膜幹細胞による軟骨再生医療の開発	今日の移植	27(1)	53-60	2014

二村昭元, 関矢一郎, 宗田大.	【手指の変形性関節症】変形性手関節症(hand OA) に対する軟骨再生の可能性 滑膜間葉系幹細胞による膝関節軟骨再生を例として	リウマチ科	51(2)	191-199	2014
小田邊浩二, 関矢一郎, 宗田大.	【高齢者医療における再生医療の可能性】間葉系幹細胞を用いた運動器再生医療	Geriatric Medicine	52(3)	273-277	2014
齋藤知行, 脇谷滋之, 関矢一郎, 岩崎倫政.	軟骨再生と将来展望	Arthritis-運動器疾患と炎症-	11(3)	191-200	2014
関矢一郎, 清水則夫, 森尾友宏, 宗田大.	運動器再生医療研究の最先端滑膜間葉系幹細胞を用いる軟骨再生医療の手順	日本整形外科学会雑誌	88(4)	212-215	2014
小田邊浩二, 関矢一郎, 宗田大	整形外科最新トピックス 滑膜幹細胞による軟骨再生医療	整形外科 Surgical Technique	4(3)	385-390	2014
小田邊浩二, 宗田大, 関矢一郎.	【関節軟骨修復の現状と実際】滑膜由来間葉系幹細胞を用いた関節軟骨修復	整形・災害外科	57(9)	1089-1096	2014

初鹿大祐, 関矢一郎, 宗田大.	整形トピックス滑膜幹細胞の関節内投与は家兎半月板前方1/2切除後の半月板再生を促進する	整形外科	65(10)	1068	2014
小田邊浩二, 関矢一郎, 宗田大.	【半月(板) 損傷の治療-現状と未来-】治療の未来 半月板損傷に対する滑膜幹細胞を用いた再生医療	関節外科	33(9)	970-976	2014

研究成果の刊行に関する一覧表（研究分担者：宗田大）

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Otabe K, Nakahara H, Hasegawa A, Matsukawa T, Ayabe F, Onizuka N, Inui M, Takada S, Ito Y, Sekiya I, <u>Muneta T</u> , Lotz M, Asahara H.	Transcription factor Mohawk controls tenogenic differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells in vitro and in vivo.	J Orthop Res.	33(1)	1-8	2015

国内雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
中川裕介, 関矢一郎, 川端賢一, 近藤伸平, <u>宗田大</u> .	T1rhoマッピングにおける半月板変性の評価	別冊整形外科	67	36-41	2015
<u>宗田大</u> , 関矢一郎.	【中高年齢者の半月板変性】(Part1) 基礎 半月板変性と変形性膝関節症(半月板の逸脱を含めてのReview)	Bone Joint Nerve	4(1)	35-39	2014

研究成果の刊行に関する一覧表（研究分担者：森尾友宏）

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
森尾友宏、 吉村圭司	再生医療に関する新しい規制と既存規制の違いと注意点		再生医療規制の動向と製品開発及び産業化の注意点	情報機構	東京	2015	18-42

国内雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
木村秀樹, 池田裕明, 岡正朗, 鈴木弘行, 谷憲三朗, 徳久剛史, 中面哲也, 森尾友宏, 山口佳之, 阿曾沼元博, 河上裕, 紀ノ岡正博, 澤芳樹, 清水則夫	免疫細胞療法細胞培養ガイドライン	医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス	45	411-433	2014

研究成果の刊行に関する一覧表（研究分担者：清水則夫）

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
清水則夫、 渡邊 健、 高橋秀行、 外丸靖浩、 森尾友宏	再生医療等細胞 製剤の品質評価 法：ウイルス・マ イコプラズマ試 験	紀ノ岡正博	再生医療の細胞 培養技術と産業 展開	シーエムシ ー出版	東京	2014	51-62

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Ng SB, Ohshima K, Selvarajan V, Huang G, Choo SN, Miyoshi H, <u>Shimizu N</u> , Reghunathan R, Chua HC, Yeoh AE, Quah TC, Koh LP, Tan PL, Chng WJ.	EBV-associated T/NK-cell lymphoproliferative disorder in children and young adults has similar molecular signature to extranodal nasal NK/T-cell lymphoma but shows distinctive stem cell-like phenotype.	Luek Lymphoma	21	1-8	2015
Yagasaki H, Shichino H, <u>Shimizu N</u> , Ohye T, Kurahashi H, Yoshikawa T, Takahashi S.	Nine-year follow-up in a child with chromosomal integration of human herpesvirus 6 transmitted from an unrelated donor through the Japan Marrow Donor Program.	Transpl Infect Dis.	17	160-161	2015

Yoshimori M, Imadome K, Komatsu H, Wang L, Saitoh Y, Yamaoka S, Fukuda T, Kurata M, Koyama T, <u>Shimizu N</u> , Fujiwara S,	CD137 Expression Is Induced by Epstein-Barr Virus Infection through LMP1 in T or NK Cells and Mediates Survival Promoting Signals.	PLoS One	9	e112564	2014
Tachikawa R, Tomii K, Seo R, Nagata K, Otsuka K, Nakagawa A, Otsuka K, Hashimoto H, Watanabe K, <u>Shimizu N</u> .	Detection of herpes viruses by multiplex and real-time polymerase chain reaction in bronchoalveolar lavage fluid of patients with acute lung injury or acute respiratory depress syndrome.	Respiration	87	279-286	2014
Endo A, Watanabe K, Ohya T, Matsubara T. <u>Shimizu N</u> , Kurahashi H, Yoshikawa T, Katano H, Inoue N, Imai K, Takagi M, Morio	Molecular and virological evidence of viral activation from chromosomally integrated HHV-6A in a patient with X-SCID.	Clin Infect Dis.	59	545-548	2014
Fujiwara S, Kimura H, Imadome K, Arai A, Kodama E, Morio T, <u>Shimizu N</u> , Wakiguchi H.	Current research on chronic active Epstein-Barr virus infection in Japan.	Pediatr Int.	56	159-166	2014

研究成果の刊行に関する一覧表（研究分担者：赤澤智宏）

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
uto EG, Mabuchi Y, Suzuki N, Koyanagi A, Kawabata Y, Ogata Y, Ozeki N, Nakagawa Y, Muneta T, Sekiya I, <u>Akazawa C.</u>	High capacity of purified mesenchymal stem cells for cartilage regeneration.	Inflammation and Regeneration	35(2)	78-85	2015
Suzuki N, Mizuniwa C, Ishii K, Nakagawa Y, Tsuji K, Muneta T, Sekiya I, <u>Akazawa C.</u>	Teneurin-4, a transmembrane protein, is a novel regulator that suppresses chondrogenic differentiation.	J. Orthop. Res.	46	1029-1031	2014