

日本医療研究開発機構 医療分野研究成果展開事業
産学連携医療イノベーション創出プログラム セットアップスキーム (ACT-MS)
事後評価報告書

公開

I 基本情報

研究開発課題名: (日本語) 革新的半月板損傷治療技術の創生研究
(英語) Development of an innovative approach for restoration of the meniscus

研究開発実施期間: 2018年9月27日～2020年3月31日

研究開発代表者 氏名: (日本語) 安達 伸生
(英語) Nobuo Adachi

研究開発代表者 所属機関・部署・役職:
(日本語) 広島大学大学院医系科学研究科・整形外科学・教授
(英語) Hiroshima University, Department of Orthopaedic Surgery, Graduate School of Biomedical and Health Sciences, Professor

II 研究開発の概要

変形性膝関節症の発症、進行に重要な因子である半月板損傷は非常に重要な疾患である。外科的治療法として関節鏡視下半月板縫合術及び部分切除術が行われる。しかし、縫合術の3割は癒合不全のため再手術にて切除術が行われ、半月板の機能低下により関節機能は著しく損なわれる。

本研究開発ではこの部分切除した半月板組織片を重要な自己細胞ソースとして考え、自己半月板由来細切組織片の作製・再利用により半月板損傷部の補填を考えた。さらに細切組織片移植時の基材として、世界で三洋化成工業だけが有する新規機能性タンパク質であるシルクエラスチンを選択し、ハイブリットコンポジットを用いた革新的かつ独創的な半月板修復療法の確立を目的とした。これにより、一度の関節鏡手術で半月板修復・再生治療を可能にする次世代型医療技術の創出が可能と考えた。

培養に関しては、基材の条件検討及びシルクエラスチンの組織親和性を検証した。また、半月板組織の力学特性と色情報の関連が示された。さらに、移植基材の半月板組織修復・再生への作用機序として、重要な細胞源である家兔滑膜細胞に対して遊走能を示すことを確認した。一方、家兔半月板細胞に対しては、滑膜細胞に対するほどの遊走能を示さないことが示され、半月板修復・再生におけるシルクエラスチンのターゲット細胞が明らかになっている。

動物モデルでは日本白色家兔内側半月板前節パンチアウトモデルを作製し、シルクエラスチンスポンジの移

植実験を行った。その結果、移植後 4, 8, 12 週いずれの時期においてもシルクエラスチンの半月板修復・再生に関する有効性及び競合基材であるコラーゲンスポンジに対する優位性が確認出来た。また、抗シルクエラスチン抗体を用いた免疫染色から、移植したシルクエラスチンスポンジは術後 4 週まで欠損部に存在し、術後 8 週では消失することが明らかとなった。一方、シルクエラスチンのハンドリング性向上のため、その耐水化の条件検討も行った。結果としてシルクエラスチンを耐水化することでハンドリング性の向上をもたらしたが、一方で半月板再生能が低下し、相反事項となり、今後の臨床応用を見据えた基材の至適化の課題が明らかとなった。

半月板組織細切技術については、PMDA の RS 総合相談から解決すべき課題を得ることが出来た。具体的には、細切組織の規格（サイズや年齢等）、組織細切断装置の型や仕様の指定等、製品化に必要な検討項目を見出すことが出来た。実臨床での使用を考慮して、現存する機器を用いた半月板組織の細切化を検討しており、十分な細切化と培養により組織の生物活性が維持できていることを確認している。

本研究開発から得られたシルクエラスチンの有効性及び様々な課題が明確になり、戦略的な開発シナリオを検討することが可能であった。具体的には、計画当初からの開発シナリオである「半月板切除術」に対する細切半月板組織とシルクエラスチンを組み合わせた半月板修復・再生用医療機器」に加えて新たなシナリオとして「半月板縫合術」時に断裂部分にシルクエラスチンを移植することによる癒合促進医療機器」をセット出来た（図）。



これらのアプローチを検証するためにブタ半月板縦断モデル及び欠損モデルを作製し、シルクエラスチンの移植実験を行った。それぞれの群、条件で一個体のみの解析であったが、縦断モデルではシルクエラスチンによる癒合促進が確認でき、欠損モデルでは現時点における基材の脆弱性が問題点として考えられるが、形成される組織は半月板様であり、欠損群と比較して良好な組織形成に寄与していることが明らかとなってきている。また、組織学的に強い炎症反応も認めず、シルクエラスチンの関節内投与における安全性も示唆された。

今後は A C T - M にて、比較的材型設計がハードルの低いと想定される「半月板縫合術に対する医療機器」の開発を先行させ、2022 年度に医師主導治験を計画するとともに、並行して、本研究から明らかとなった課題である材型の至適化を行い、細切半月板組織片とのコンポジットの治療効果を評価して、「半月板縫合術に対する医療機器」の開発につなげる。

(英文)

This project is an innovative and original approach in that the meniscus tissue, which has been resected and discarded until now, is transplanted to the damaged part of the meniscus together with its matrix and cells. In addition, by making full use of the elastin-based protein technology that only Sanyo Chemical Industries has in the world, we will develop a scaffolding base material that has never been used in the joint and enable cartilage regeneration treatment with a single arthroscopic surgery, aiming to create next-generation medical technology.

Osteoarthritis is a life-threatening disease, not just a locomotive disease. Therefore, to establish the treatment for this disease is a pressing challenge for the extension of healthy life expectancy. It has been considered that meniscal injury associated with degenerative change of tissue and deformity of limb alignment could be a key to develop osteoarthritis, irreversible degenerative change of articular cartilage. So far, correction of limb alignment and restoration/regeneration of articular cartilage have been well investigated and there are several options for patients in daily clinical practice. On the other hand, for meniscus injury, there are very limited approaches, such as suture or meniscectomy. Even conventional meniscal repair techniques cannot enhance healing and resulted failure in 30% of knee within 10 years requiring meniscectomy. Moreover, there is no breakthrough in this field, although the rallying cry is “*Save the Meniscus*” in the world. Thus, to introduce more promising therapy for torn meniscus, we need a novel approach.

In this research and development, we considered this partially resected meniscus tissue piece as an important autologous cell source, and considered the supplementation of the meniscus injury part by preparing and reusing the autogenous meniscus-derived minced tissue piece. Furthermore, we selected a novel functional protein, silk elastin, as a base material for transplanting finely divided tissue pieces, and aimed to establish an unprecedented meniscus repair therapy using hybrid composite.

From in vitro experiment, tissue affinity of silk elastin with minced meniscus was confirmed. On the other hand, the relationship between various characteristics of meniscus and color information was shown, and the usefulness of color information could be presented. In addition, as a mechanism of action of the transplant substrate on the meniscus tissue, it was confirmed that silk elastin has a migration ability to rabbit synovial cells, which is an important factor for meniscus repair and regeneration.

As an animal model, silk elastin sponge was transplanted in a rabbit meniscus punch-out model. It was demonstrated that this novel scaffold has beneficial effects on meniscal repair in rabbit model. Of note, this scaffold has superior therapeutic potential compared with type I collagen sponge, as competitive material, that is already clinically applied as an advanced therapy for meniscal injury in Japan.

From these experiences, several issues have come up. First, the handling property of material should be improved. We tried to modify hydrophilicity of silk elastin and could obtain reasonable handling property, however, it resulted loss of therapeutic potential in rabbit model. Through PMDA's RS general consultation, we were able to list up issues for clinical application and commercialization.

Overall this project, we were able to create two strategic scenarios. First, development of silk elastin as a medical device for meniscus repair/regeneration combining with minced meniscus for the patients who underwent meniscectomy. Second, a new scenario, development of silk elastin as a medical device for the patients who underwent meniscal suture to accelerate healing based on our animal study.

To verify these approaches, a longitudinal tear model of porcine meniscus and a defect model were prepared for transplantation of silk elastin. From this preliminary experiment, it was demonstrated that defect of meniscus was filled with meniscus-like tissue with silk elastin graft, however, defect only model was not filled with tissue. In addition, no strong inflammatory reaction was observed histologically, this leads the safety of intra-articular administration of silk elastin.

In the ACT-M project, we will focus on the development of medical device for meniscus suture and accomplish a project for a doctor-initiated clinical trial in 2022. In parallel, the optimization of the material design is proceeded and then the therapeutic effect of the composite with minced meniscus tissue is evaluated and lead to the development of medical device for meniscus regeneration.

III 事後評価総合所見

シルクエラスチン移植基材が家兎半月板損傷モデルで、既存のコラーゲンと比較して良好な半月板修復効果を確認できており、ブタモデルでの有効性確認試験が進行していることは評価されました。

なお、ブタモデルでの有効性確認、細切軟骨組織とシルクエラスチンを組み合わせた場合の有用性確認、移植の至適材型の確定、移植基材の半月板修復の作用機序解明が必要です。

当該半月板修復・再生の治療コンセプトは、高齢化の進展に伴い変形性膝関節症予防の観点から医療ニーズが高いことより、今後の事業展開につながることを期待します。