

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：高密度スキヤフォールドフリー脂肪由来幹細胞構造体を用いた骨軟骨組織再生の探索的臨床研究

2. 研究開発代表者： 岡崎 賢（九州大学病院 整形外科 講師）

3. 研究開発の成果

I. 研究開発目的及び内容

これまで九州大学 整形外科では、細胞を培養・増殖させた後、特殊な条件下で培養することにより、細胞だけで任意の形状の立体構造体を作成する方法の開発に成功した。

本技術を用い、脂肪由来幹細胞で作成した細胞構造体（高密度スキヤフォールドフリー脂肪由来幹細胞構造体 (High Density Mesenchymal stem cell scaffold free Autologous Construct: 以下、HDMAC)）を、家兎およびミニブタの骨軟骨欠損モデルに自家移植した結果、組織学的に良好な骨軟骨の同時再生が得られ、4年の長期成績も得た。本技術は 1) Scaffold を用いない高い安全性、2) 細胞のみで厚みを有する点、3) 骨と軟骨の同時再生が可能な点において他技術より優位性がある。さらに健常人ボランティアの脂肪組織から得た幹細胞を用いた細胞構造体の cGMP に準拠した製造工程手順を確立した。

これらの先行研究を経て、HDMAC 移植による安全性確認と骨軟骨再生の有効性探索を目的とした臨床研究を計画した。その内容は、離断性骨軟骨炎や関節軟骨損傷などで骨軟骨柱移植術が臨床的に必要な患者 5 名に対して、骨軟骨柱移植術の際に発生するドナーサイトに HDMAC を移植し、その安全性と有効性を明らかにすることである。

平行して試験物製造のプロトコールの確定および非臨床試験として荷重部への移植や広範囲損傷に対する移植の動物実験を行った。

II. 実施内容

・臨床研究の実施

製造工程手技についてプロトコールを確定し、手順書などを完成させ、本臨床研究に関わる再生医療等提供計画が、九州大学病院特定認定再生医療等委員会で承認された。この承認をもって、九州厚生局に再生医療等提供計画を届出し、照会事項対応の後、2015 年 10 月に受理された。2015 年 10 月 1 日に、スタートアップミーティングを開催し、被験者登録を開始した。これまで 3 症例の同意を取得し、2 症例目に対し、2 月 2 日に脂肪採取手術を行い、プロトコールを遵守して分子細胞調整センターにて細胞加工物 HDMAC を製造し、3 月 22 日に HDMAC 移植に成功した。

・非臨床試験

従来（応募時）本研究の実績不足/弱点と指摘されていた荷重部への移植と、移植面積拡大方法を検討した。具体的にはミニブタ大腿骨内顆荷重部に直径約 10 ミリの骨軟骨欠損を作成し、構造体移植を行った。その結果、従来の非荷重と同等の良好な骨軟骨再生が得られた。しかし、移植に際しては慎重かつ正確な操作が必要である（隙間の残存）と思われ、専用の移植デバイスの開発に至った。

あわせて、移植面積の範囲拡大を適応するにあたり、従来での方法では細胞構造体 1 本の直径とほぼ同サイズの直径しか修復できなかったが、今回欠損サイズを拡大し、2 本の構造体を連結するように移植した。

その結果、2 本とも連結して連続した関節面が再生することが確認でき、より広範囲な骨軟骨欠損に対しても複数の細胞構造体をモザイクのように並べて移植することで広範囲な関節面の再生ができることが確認できた。