

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：滑膜幹細胞による半月板・関節軟骨の治癒促進・再生
2. 研究開発代表者：関矢 一郎（国立大学法人東京医科歯科大学 再生医療研究センター）
3. 研究開発の成果

本研究は、「再生医療の実現化ハイウェイ」の課題Aで到達した臨床研究を実施することを目的とした。膝の症状や変形性膝関節症の進行には、膝関節のクッションである半月板の機能が大きく影響する。平成25年度に開始した臨床研究「半月板縫合後の滑膜幹細胞による治癒促進」では、半月板損傷部の状態が悪くて現状では縫合術の適応にならない半月板損傷患者を対象とし、患者自身の滑膜から分離・培養した滑膜幹細胞を縫合部周囲に移植することにより、半月板の治癒促進を期待する再生医療等の安全性を評価した。平成27年度には、半月板が本来の位置から外方へずれてしまった「逸脱」を伴う半月板損傷患者を対象とし、滑膜幹細胞を移植する再生医療等の安全性を評価した。逸脱を伴う膝半月板損傷では、半月板機能低下により関節軟骨に損傷のある症例が多い。このような症例には、逸脱半月板を整復・制動することにより新たなスペースが生じ、滑膜幹細胞移植により、縫合後の半月板の治癒促進のみならず、関節軟骨の再生も期待した。

臨床研究の主要評価項目は有害事象の有無、重症度、重篤性、発現頻度による安全性の評価とした。2つの臨床研究のいずれにおいても、滑膜幹細胞の適用と有害事象発現の時間的な前後関係から、滑膜幹細胞との関連性を完全には否定できない有害事象が数件発現したが、重篤な有害事象は発現しなかった。将来的には滑膜幹細胞の薬事承認を目標としているため、治験の実現可能性を検討するため、副次評価項目としてMRI画像解析、膝X線検査、患肢の自覚症状（KOOS, NRS）および局所症状の診断（局所観察, McMurray test, Pivot shift test, Lysholm score）のデータを経時的に収集した。このうちMRI画像解析は最も重視しており、MRI画像の三次元解析により再構築した立体像を用いて損傷部（縫合部）の評価を行った。臨床研究「半月板縫合後の滑膜幹細胞による治癒促進」では、滑膜幹細胞を移植した全例で損傷部が安定しており、術後24週の時点で再断裂を疑う所見は認められなかった。臨床研究「逸脱を伴う膝半月板損傷の滑膜幹細胞による治癒促進」はまだ臨床研究が終了していないが、半月板逸脱の改善、半月板体積の増加が認められた。低侵襲性の観点から、MRIの3次元解析は半月板や関節軟骨の評価の手法として、今後重要になっていくと思われた。

細胞の製造部門では、安定した細胞数を確保するために、播種細胞数や自己血清の評価を検討した。品質管理部門では、ウイルス・マイコプラズマ検査をはじめとする工程内管理試験を実施し、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安全な滑膜幹細胞を供給することができた。生物学的安全性評価の試験項目として実施した細胞の染色体検査では、複数の培養滑膜幹細胞から7番染色体のトリソミーが検出されたが、核型異常は元々の疾患に起因することが示唆され、培養前後でトリソミーの頻度を明らかにするという新たな研究の必要性を、再生医療実現拠点ネットワークプログラムの研究者に発信することができた。

滑膜幹細胞の安全性を確認するためにヌードラットの膝関節に滑膜幹細胞を投与し、平成26年度は埋植3日後の初期反応の評価を、平成27年度は埋植4週後の膝関節および肉眼的異常部位の病理組織学的検査、評価を実施した。治験開始前にPMDAへ提出する安全性の資料とするため、GLP準拠の委託試験として実施した。その結果、全身毒性を有する物質は存在せず、また、埋植局所への影響はごく軽度であることが示唆された。

本研究の結論として、2つの臨床研究とGLP準拠の安全性試験の結果から、滑膜幹細胞を移植する再生医療等は安全であると評価することができた。