

平成28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 再生医療の実現化ハイウェイ
(英語) Highway Program for Realization of Regenerative Medicine

研究開発課題名： (日本語) 磁性化骨髄間葉系細胞の磁気ターゲティングによる骨・軟骨再生
(英語) Bone and cartilage regeneration using magnetic targeting system of magnetically labeled bone marrow mesenchymal cells

研究開発担当者 (日本語) 学長 越智 光夫

所属 役職 氏名： (英語) President of Hiroshima University, Mitsuo Ochi

実施期間： 平成28年 4月 1日 ～ 平成29年 3月31日

II. 成果の概要（総括研究報告）

和文

越智光夫（広島大学長）、柳田忍（株式会社ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング）らのグループで、骨髄間葉系細胞（以下 MSC）の磁気ターゲティングを用いた骨・軟骨治療方法の産業化に向けて、以下の研究を行った。

- ①骨髄間葉系細胞の品質評価項目として、細胞増殖能、軟骨分化能および軟骨修復能に関する骨髄間葉系細胞由来の液性因子を同定した。
- ②動物モデルを用いて、骨髄間葉系細胞の磁気ターゲティング後の磁性体の分布と軟骨修復について MRI による評価を行った。
- ③細胞輸送条件の検討： 骨髄液及び骨髄間葉系細胞の輸送のための最適な輸送条件（温度、溶液及び容器）について確認した。
- ④骨髄間葉系幹細胞の磁性化条件の検討： 磁性化によって骨髄間葉系細胞の軟骨分化能が阻害されることが示唆されていたため、骨髄間葉系細胞を磁性化する条件について最適化を行った。
- ⑤骨髄間葉系幹細胞と軟骨細胞の細胞間相互作用の検討： 軟骨細胞と骨髄間葉系細胞を *in vitro* で共培養することによって、軟骨と骨髄間葉系細胞の細胞間相互作用について評価するための試験系を構築した。

英文

For industrialization of bone / cartilage treatment method using magnetic targeting of mesenchymal stem cells (MSCs), we carried out the following researches.

- 1) As evaluation points of MSCs, we identified the humoral factors derived from MSCs relating to the capacity for cell proliferation, chondrocyte differentiation or cartilage repair.
- 2) We assessed the distribution of magnetic particles and cartilage repair following magnetic targeting of MSCs in animal models using MRI.
- 3) Optimization of the cell transport conditions: We investigated suitable conditions (temperature, solution and containers) for transport of bone marrow fluid and m-MSCs.
- 4) Optimization of the labeling condition of MSCs: Since it was suggested that cartilage differentiation of MSCs is inhibited by magnetization, we investigated suitable conditions for labeling MSCs.
- 5) Analysis of cellular interactions between MSCs and chondrocytes: We established evaluation methods for analysis of interactions between chondrocytes and MSCs using co-culture systems.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 1件、国際誌 3件）

1. Role of Mesenchymal Stem Cells Densities When Injected as Suspension in Joints with Osteochondral Defects. Mahmoud EE, Kamei G, Nakasa T, Shimizu R, Harada Y, Kamei N*, Misk NA, Adachi N, Ochi M. Cartilage. *in press*. (*Corresponding author)
2. Monitoring immune response after allogeneic transplantation of mesenchymal stem cells for osteochondral repair. Mahmoud EE, Tanaka Y, Kamei N*, Harada Y, Ohdan H, Nobuo A, Ochi M. Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine. *in press* (*Corresponding author)
3. Cell magnetic targeting system for repair of severe chronic osteochondral defect in a rabbit model. Cell Transplantation. 2016, 25, 1073-83. Mahmoud EE, Kamei G, Harada Y, Shimizu R, Kamei N, Adachi N, Misk NA, Ochi M*. (*Corresponding author)
4. 生体発光・3D 蛍光 CT イメージングによる骨髄間葉系幹細胞移植後の体内動態解析. 生田 祥也, 亀井 直輔, 児玉 祥, 石川 正和, 安達 伸生, 越智 光夫. 日本整形外科学会雑誌. 2017, 91, 9-13.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 軟骨再生のための骨髄間葉系幹細胞の製品化に向けた品質評価, 口頭, 亀井直輔, 越智光夫, 白石勝範, Elhussein Elbadry Mahmoud, 安達伸生, 第16回日本再生医療学会総会, 2017/3/7, 国内.
2. Research on Knee Rehabilitation at Hiroshima University, 口頭, 越智光夫, Instituto Politecnico Nacional (メキシコ国立工科大学), 2017/2/28, 国外.
3. 膝関節外科 - 生物学的再建術, 口頭, 越智光夫, 第23回東海関節鏡研究会, 2017/1/21, 国内.
4. Biological Reconstruction of Knee Joint, 口頭, 越智光夫, Annual Conference of Arthroscopic Society of Nepal, 2016/12/5, 国外.
5. Cartilage Repair with Magnet, 口頭, 越智光夫, Asia Pacific Stem Cells and Cartilage Repair Symposium 2016, 2016/11/12, 国外.
6. Cartilage Repair with Magnet, 口頭, 越智光夫, Asia Pacific Stem Cells and Cartilage Repair Symposium 2016, 2016/11/12, 国外.
7. The Clinical Trial of Magnetic Mesenchymal Stem Cell Targeting for Cartilage Repair, 口頭, 亀井直輔, 越智光夫, 安達伸生, Asia Pacific Stem Cells and Cartilage Repair Symposium 2016, 2016/11/12, 国外.
8. 骨髄間葉系幹細胞による関節軟骨再生の臨床研究, 口頭, 亀井直輔, 越智光夫, 第49回中国・四国整形外科学会, 2017/10/22, 国内.
9. 関節軟骨の再生医療, 口頭, 越智光夫, 第23回日本歯科医学会総会, 2016/10/21, 国内.

10. Cartilage Repair Using Magnet-Clinical Trial-, 口頭, 越智光夫, KOA 2016 (Korean Orthopaedic Association), 2016/10/20, 国外.
11. Cartilage repair with magnet, 口頭, 越智光夫, ICRS 2016 (International Cartilage Repair Society), 2016/9/25, 国外.
12. Cartilage Repair : Past, Present, and Future, 口頭, 越智光夫, ICAM 2016 (The 2nd Congress and 4th Annual Meeting of Indonesian Orthopedic Society for Sports Medicine and Arthroscopy), 2016/9/2, 国外.
13. 私の膝関節外科 生物学的再建術, 口頭, 越智光夫, 第 8 回日本関節鏡・膝・スポーツ整形外科学会, 2016/7/28, 国内.
14. Less Invasive Treatment for Cartilage Defect with Magnet, 口頭, 越智光夫, 2016 Congress of APKASS and 13th IFOSMA, 2016/6/10, 国外.
15. 膝関節外科ー生物学的再建術ー, 口頭, 越智光夫, 茨城 整形外科 Update seminar, 2016/5/26, 国内.
16. 磁性化骨髄間葉系細胞の磁気ターゲティングによる骨・軟骨再生 自己骨髄間葉系細胞の磁気ターゲティングによる関節軟骨欠損修復, 口頭, 亀井直輔, 越智光夫, AMED 平成 28 年度 再生医療プログラム間連携のための情報交換会, 2017/3/7, 国内.
17. Surgical treatment for cartilage defect in the knee, 口頭, 越智光夫, 6th Jishuitan Orthopedic Forum (JOF), 2016/4/23, 国外.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 磁性化骨髄間葉系細胞の磁気ターゲティングによる骨・軟骨再生 自己骨髄間葉系細胞の磁気ターゲティングによる関節軟骨欠損修復 (ポスター展示・解説), 平成 28 年度 AMED 再生医療公開シンポジウム, 2017/2/2, 国内.
2. 100 年後にも光り輝く広島大学 ～広島大学の概要・展望と軟骨の再生医療について～, 越智光夫, 文化講演 広島県立安古市高等学校, 2016/11/14, 国内.
3. 変形性膝関節症 ー日本には 1000 万人の患者さんがー, 越智光夫, 第 46 回中国四国大学保健管理研究集会, 2016/8/24, 国内.
4. 変形性膝関節症 ー日本には 1000 万人の患者さんがー, 越智光夫, 波の会第 25 回記念講演, 2016/5/8, 国内.

(4) 特許出願

無し

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 再生医療実現拠点ネットワークプログラム 再生医療の実現化ハイウェイ
(英語) Research Center Network for Realization of Regenerative Medicine
Highway Program for Realization of Regenerative Medicine

研究開発課題名： (日本語) 磁性化骨髄間葉系細胞の磁気ターゲティングによる骨・軟骨再生／細胞輸
送の条件検討及び MSC と軟骨細胞の細胞間相互作用の検討
(英語) Bone and cartilage regeneration using magnetic targeting system of
magnetically labeled bone marrow mesenchymal cells／Study of suitable
conditions for cell transport and analysis of cellular interactions
between MSCs and chondrocytes

研究開発担当者 (日本語) 株式会社ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング
研究開発部 マネージャー 柳田 忍

所属 役職 氏名： (英語) Shinobu Yanada, Manager, R&D Department
Japan Tissue Engineering Co., Ltd.

実施期間： 平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

II. 成果の概要（総括研究報告）

研究開発代表者： 広島大学 学長 越智光夫 総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 件、国際誌 件）

なし

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 軟骨再生療法のための骨髄間葉系幹細胞の品質評価，口頭，白石勝範，亀井直輔，柳田忍，竹内俊祐，目良恒，脇谷滋之，安達伸生，越智光夫，日本運動器移植・再生医学研究会，2016/9/24，国内。
2. 軟骨再生療法のための骨髄間葉系幹細胞の品質評価，口頭，白石勝範，亀井直輔，柳田忍，竹内俊祐，目良恒，脇谷滋之，安達伸生，越智光夫，日本整形外科学会基礎学術集会，2016/10/13，国内。
3. Quality Evaluation Based on the Efficacy of Marrow Mesenchymal Stem Cells for Cartilage Regeneration Therapy，ポスター，Katsunori Shiraishi, Naosuke Kamei, Shinobu Yanada, Shunsuke Takeuchi, Hisashi Mera, Shigeyuki Wakitani, Nobuo Adachi, Mitsuo Ochi, ORS 2017 Annual Meeting, 2017/3/20, 国外。

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

なし

(4) 特許出願

なし