

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) 再生医療実用化研究事業
(英語) Research Project for Practical Applications of Regenerative Medicine
- 研究開発課題名： (日本語) 滑膜幹細胞による変形性膝関節症(軟骨・半月板)の再生医療の実用化
(英語) Clinical application of regenerative medicine for knee osteoarthritis (cartilage and meniscus) with synovial stem cells
- 研究開発担当者 (日本語) 東京医科歯科大学 再生医療研究センター 教授 関矢 一郎
所属 役職 氏名： (英語) Professor,
Center for Stem Cell and Regenerative Medicine, Tokyo Medical and
Dental University,
SEKIYA Ichiro
- 実施期間： 平成28年4月1日 ～ 平成29年3月31日
- 分担研究 (日本語) 薬事承認を目指して企業の協力を得てプロトコルを組む治験の実施
開発課題名： (英語) Implementation of a clinical trial by an establishing protocol with the
cooperation of enterprises aiming for pharmaceutical approval
- 研究開発分担者1 (日本語) 東京医科歯科大学大学院 運動器外科学分野 教授 宗田 大
所属 役職 氏名： (英語) Professor,
Department of Joint Surgery and Sports Medicine, Graduate School of
Medical Science, Tokyo Medical and Dental University,
MUNETTA Takeshi
- 研究開発分担者2 (日本語) 東京医科歯科大学大学院 発生発達病態学分野/医学部附属病院 細胞治
療センター 教授 森尾友宏
所属 役職 氏名： (英語) Professor,
Center for Cell Therapy, Tokyo Medical and Dental University Medical

Hospital, Department of Pediatrics and Developmental Biology,
Graduate School of Medical
Science, Tokyo Medical and Dental University,
MORIO Tomohiro

研究開発分担者 3 (日本語) 東京医科歯科大学 再生医療研究センター 准教授 清水則夫
所属 役職 氏名: (英語) Associate Professor,
Center for Stem Cell and Regenerative Medicine, Tokyo Medical and
Dental University,
SHIMIZU Norio

研究開発分担者 4 (日本語) 東京医科歯科大学大学院 保健衛生学研究科 教授 赤澤智宏
所属 役職 氏名: (英語) Professor,
Graduate School of Health Care Sciences, Biomedical Laboratory
Sciences, Life Sciences and Bio-informatics, Biochemistry and
Biophysics,
AKAZAWA Chihiro

研究開発分担者 5 (日本語) 東京医科歯科大学医学部附属病院 臨床試験センター 准教授 富田誠
所属 役職 氏名: (英語) Associate Professor,
Central Clinical Facilities, Clinical Research Center, Tokyo Medical
and Dental University Medical Hospital, Tokyo Medical and Dental
University,
TOMITA Makoto

II. 成果の概要（総括研究報告）

日本語

変形性膝関節症（osteoarthritis , OA）は関節軟骨の摩耗を特徴とする疾患である。人口の高齢化により変形性膝関節症の発症率は上昇しているが、関節軟骨だけでなく、半月板にも病態が及んでいるという複雑な慢性病理を抱えていることから未だ効果的な **disease-modifying osteoarthritis drugs (DMOADs)**は開発されていない。滑膜に由来する間葉系幹細胞（滑膜幹細胞）はその優れた増殖能と軟骨分化能により軟骨・半月板再生の有用な細胞源になりうる。申請者らは10年以上にわたり、滑膜幹細胞の実用化研究を文部科学省/JST「再生医療の実現化ハイウェイ」、厚生労働省/AMED「再生医療実用化研究事業」の支援を受けつつ、継続してきた。本研究は、その実績をもとに、企業の協力を得てプロトコルを作成し、平成28年度末までに治験届の提出を目的としている。

平成28年度は、以下の3つの研究項目を実施した。

1) 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」の完了

平成27年6月に開始した本臨床研究では10名の被験者を募集し、同年12月に最終登録被験者の細胞移植を完了した。平成28年5月に全被験者の手術後24週の観察データが収集できたため、モニタリング、データ固定、データ移管、総括報告書の作成、監査を実施し、臨床研究完了を達成した。

2) 薬事承認を目指した治験の申請

協力企業の支援のもと、PMDA 対面助言を受けるために必要な書類の作成を行い、10月に品質・安全性の対面助言、および、治験プロトコルの対面助言を受けた。対面助言では相談者の回答は概ね受け入れられたが、一部、PMDA の指摘を開発計画に反映する必要が生じた。それらの対応が受け入れられ、3月27日に医師主導治験の計画届提出を達成した。

3) 産業化に必要な製品パッケージの確立

企業との共同研究により滑膜組織および加工細胞の国内輸送を含めた最終パッケージを決定し、さらに、医師主導治験に用いる滑膜幹細胞の製品概要書を完成させた。

Osteoarthritis (OA) of the knee is the most prevalent degenerative joint disease. Although the incidence of OA is rising due to aging populations, no effective disease-modifying drug has been developed due to the disease's complicated chronic pathology, affecting not only cartilage but also meniscus. Synovial mesenchymal stem cells (MSCs) are a useful cell source for cartilage and meniscus repair because they have superior proliferation and chondrogenic potentials. We have already performed studies about practical applications of synovial MSCs, which was supported by “the Highway Program for Realization of Regenerative Medicine” from “the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology (MEXT)”, “Japan Science and Technology Agency, JST”, and subsequently by “the Research Project for Practical Applications of Regenerative Medicine” from “the Ministry of Health Labour and Welfare”, and “Japan Agency for Medical Research and development, AMED”. Based on the results of these studies, the aim of this project was to establish protocol with cooperation of enterprises, and to submit a clinical trial notification by the end of FY2016.

In this fiscal year, we conducted three research items with support from private companies as follows.

1) Completion of the clinical research “Enhancement of healing for extruded injured meniscus by transplantation of synovial stem cells after meniscus surgery”

We recruited 10 subjects for the study started in June 2015, and transplanted autologous synovial MSCs onto the meniscus of the tenth subject on December. In May 2016, as collecting data of all subjects at 24 weeks after synovial harvest, we conducted monitoring, data fixation, data transfer, preparation of a clinical study report, and audit; then, completed the study.

2) Application of a clinical trial aiming for pharmaceutical approval

With the partner companies, we prepared documents needed for PMDA face-to-face consultations, and had three consultations ([Quality], [Safety], and [Clinical trial protocol]) in October 2016. In these consultations, our answers to the issues pointed out by consultants of the PMDA were generally accepted. According to some comments, however, the development program needed to be improved. Finally, on March 27, 2017, the investigator-initiated clinical trial notification was submitted.

3) Establishment of product packages necessary for industrialization

In cooperation of the companies, we determined the final product packages including domestic transport of synovial tissue and processed cells. In addition, we prepared confidential investigator's brochure of the synovial MSCs for the clinical trial.

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 15 件、国際誌 16 件)

1. Ozeki N, Muneta T, Koga H, Nakagawa Y, Mizuno M, Tsuji K, Mabuchi Y, Akazawa C, Kobayashi E, Matsumoto K, Futamura K, Saito T, Sekiya I. Not single but periodic injections of synovial mesenchymal stem cells maintain viable cells in knees and inhibit osteoarthritis progression in rats. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2016, 24(6):1061-70.
2. Udo M, Muneta T, Tsuji K, Ozeki N, Nakagawa Y, Ohara T, Saito R, Yanagisawa K, Koga H, Sekiya I. Monoiodoacetic acid induces arthritis and synovitis in rats in a dose- and time-dependent manner: proposed model-specific scoring systems. *Osteoarthritis Cartilage*. 2016, 24(7):1284-91
3. Yanagisawa K, Muneta T, Ozeki N, Nakagawa Y, Udo M, Saito R, Koga H, Tsuji K, Sekiya I. Weekly injections of Hyaluron G-F 20 delay cartilage degeneration in partial meniscectomized rat knees. *BMC Musculoskelet Disord*. 2016, 17(1):188
4. Miyatake K, Muneta T, Ojima M, Yamada J, Matsukura Y, Abula K, Sekiya I, Tsuji K. Coordinate and synergistic effects of extensive treadmill exercise and ovariectomy on articular cartilage degeneration. *BMC Musculoskelet Disord*. 2016, 17(1):238
5. Koga H, Muneta T, Watanabe T, Mochizuki T, Horie M, Nakamura T, Otabe K, Nakagawa Y, Sekiya I. Two-Year Outcomes After Arthroscopic Lateral Meniscus Centralization. *Arthroscopy*. 2016, 32(10):2000-2008
6. Ohara T, Muneta T, Nakagawa Y, Matsukura Y, Ichinose S, Koga H, Tsuji K, Sekiya I. Hypoxia enhances proliferation through increase of colony formation rate with chondrogenic potential in primary synovial mesenchymal stem cells. *J Med Dent Sci*. 2016, 63(4):61-70
7. Katagiri K, Matsukura Y, Muneta T, Ozeki N, Mizuno M, Katano H, Sekiya I. Fibrous synovium releases higher numbers of mesenchymal stem cells than adipose synovium in a suspended synovium culture model. *Arthroscopy*. 2016, [Epub ahead of print]
8. Saito R, Muneta T, Ozeki N, Nakagawa Y, Udo M, Yanagisawa K, Tsuji K, Tomita M, Koga H, Sekiya I. Strenuous running exacerbates knee cartilage erosion induced by low amount of mono-iodoacetate in rats. *BMC Musculoskelet Disord*. 2017, 18(1):36
9. Matsumura E, Tsuji K, Komori K, Koga H, Sekiya I, Muneta T. Pretreatment of IL-1 β enhances proliferation and chondrogenic potential of synovium-derived mesenchymal stem cells. *Cytotherapy*. 2017, 19(2):181-193
10. 星野 傑, 古賀 英之, 中川 裕介, 関矢 一郎, 渡邊 敏文, 望月 智之, 堀江 雅史, 中村 智祐, 小田邊 浩二, 大原 敏之, 片桐 健太, 日山 鐘浩, 片倉 麻衣, 荻内 隆司, 吉村 英哉, 林 将也, 島谷 雅之, 初鹿 大祐, 北濱 純, 浅野 浩司, 山賀 美芽, 白澤 進一, 朱 寧進, 長瀬 寅, 結城 新, 清水 禎則, 高橋 徹, 仲津留 恵日, 森戸 俊行, 宗田 大. 半月板・前十字靭帯損傷に対する東京医科歯科大学多施設共同研究1年8ヵ月の半月板損傷レジストレーション症例. *JOSKAS*. 2016, 41(2):292-293
11. 中川 裕介, 関矢 一郎, 宗田 大. 新しい画像診断技術(第3回) MRI T2/T1rho/T1(delayed gadolinium-enhanced MRI) mapping による関節軟骨・半月板の評価. *整形外科*. 2016,

12. 関矢 一郎, 福井 尚志, 大森 豪, 中田 研. 早期変形性膝関節症をめぐる. *Bone Joint Nerve*. 2016, 6(3):625-640
13. 中川 裕介, 宗田 大, 片野 尚子, 関矢 一郎. 変性半月板に対する縫合+細胞治療. *Bone Joint Nerve*. 2016, 6(3):595-601
14. 大関 信武, 宗田 大, 齋藤 知行, 関矢 一郎. 変形性膝関節症に対する幹細胞の関節内投与 ラットモデルでの解析. *Bone Joint Nerve*. 2016, 6(3):579-588
15. 水野 満, 関矢 一郎. 変形性膝関節症と染色体異常. *Bone Joint Nerve*, 2016, 6(3):503-509
16. 大関 信武, 宗田 大, 齋藤 知行, 関矢 一郎. 早期変形性膝関節症の概念. *Bone Joint Nerve*, 2016, 6(3):473-479
17. 古賀 英之, 宗田 大, 関矢 一郎. 円板状半月に対する鏡視下 centralization 法. *Bone Joint Nerve*. 2016, 6(3):641-648
18. 関矢一郎. 再生医学による関節軟骨疾患治療の展望. *BIO Clinica*. 2016, 31(11):1150-1154
19. 堀江 雅史, 関矢 一郎. 関節軟骨損傷に対する滑膜幹細胞を用いた軟骨再生医療. *カレントセラピー*. 2016, 34(10):997-1002
20. 河野 佑二, 関矢 一郎. 滑膜幹細胞による半月板再生. *Keynote R・A*. 2016, 4(4):146-150

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 滑膜幹細胞による軟骨・半月板再生, 口頭, 関矢 一郎, 愛知県整形外科医会, 2016/4/9, 国内
2. Adult stem cell-based approaches (Intraarticular delivery, model systems vs humans) Overview, 口頭, Ichiro Sekiya, 3rd ICRS Summit, 2016.4/10, 国内
3. ヒト幹指針開始前・後から再生医療新法に至る整形外科領域の再生医療 その進捗と今後の展望 滑膜幹細胞による軟骨・半月板を対象とした再生医療, 口頭, 関矢 一郎, 古賀 英之, 堀江 雅史, 小田邊 浩二, 中村 智祐, 中川 裕介, 大関 信武, 片野 尚子, 水野 満, 大川 淳, 宗田 大, 第 89 回日本整形外科学会学術総会, 2016/5/14, 国内
4. 外科手術による機能回復-膝軟骨・半月板再生による変形性膝関節症の機能回復, 口頭, 関矢 一郎, 第 16 回日本抗加齢医学会総会, 2016/6/10, 国内
5. 変形性膝関節症の再生医療を目指して, 口頭, 関矢 一郎, 第 106 回有機デバイス研究会, 2016/7/22, 国内
6. 滑膜幹細胞を用いた膝関節再生, 口頭, 関矢 一郎, 古賀 英之, 堀江 雅史, 小田邊 浩二, 大関 信武, 中川 裕介, 中村 智祐, 渡邊 敏文, 片桐 健太, 河野 佑二, 宗田 大, 第 8 回日本関節鏡・膝・スポーツ整形外科学会, 2016/7/29, 国内
7. 外科手術と組み合わせた変形性膝関節症の再生医療, 口頭, 関矢 一郎, 運動器/骨・関節フォーラム, 2016/9/3, 国内
8. 膝の再生医療, 口頭, 関矢 一郎, 第 159 回日本獣医学会学術集会, 2016/9/8, 国内
9. Scientific update: the synovial joint milieu - implications for cartilage repair, 口頭, Ichiro Sekiya, 13th ICRS World Congress, 2016/9/24, 国外
10. 滑膜幹細胞による軟骨再生の臨床: その現状と課題, 口頭, 関矢 一郎, 古賀 英之, 大関 信武, 堀江 雅史, 小田邊 浩二, 中川 裕介, 片野 尚子, 水野 満, 小森 啓一郎, 大川 淳, 宗田 大, 第 31 回日本整形外科学会基礎学術集会, 2016/10/14, 国内

11. 幹細胞移植と手術を組み合わせた変形性膝関節症の再生医療, 口頭, 関矢 一郎, 第 5 回日本 Knee Osteotomy フォーラム, 2016/10/15, 国内
12. 変形性膝関節症(軟骨・半月板)の再生医療, 口頭, 関矢 一郎, 埼玉トピック・リエゾンセミナー, 2016/10/20, 国内
13. 変形性膝関節症の再生医療を目指して, 口頭, 関矢 一郎, 第 47 回神奈川膝 21, 2016/10/27, 国内
14. 滑膜幹細胞による膝の軟骨・半月板の再生医療, 口頭, 関矢 一郎, 第 31 回日本臨床リウマチ学会, 2016/10/29, 国内
15. 変形性膝関節症の再生医療を目指して, 口頭, 関矢 一郎, 板橋区整形外科医会, 2016/11/9, 国内
16. 変形性膝関節症に対する再生医療を目指して, 口頭, 関矢 一郎, 北九州膝関節懇話会, 2016/11/18, 国内
17. 変形性膝関節症 (軟骨・半月板) の再生医療, 口頭, 関矢 一郎, 大阪臨床整形外科医会, 2016/11/25, 国内
18. 変形性膝関節症(軟骨・半月板)の再生医療, 口頭, 関矢 一郎, 北大 Orthopaedic Research Seminar, 2016/11/28, 国内
19. 治療の現状と将来 滑膜幹細胞治療, 口頭, 関矢 一郎, 第 33 回膝関節フォーラム, 2016/12/03, 国内
20. Regenerative medicine for osteoarthritis of the knee by synovial stem cells: from bench to clinic, 口頭, 関矢 一郎, 熊本大学発生活学研究センタージョイントセミナー, 2017/2/24, 国内
21. MRI3 次元解析による膝軟骨・半月板に対する再生医療評価, 口頭, 関矢 一郎, 片野 尚子, 大関 信武, 小田邊 浩二, 板井 善則, 榎本 潤, 大屋 章二, 第 16 回日本再生医療学会総会, 2017/3/7, 国内
22. 変形性膝関節症の再生医療を目指して, 口頭, 関矢 一郎, 片野 尚子, 大関 信武, 水野 満, 小森 啓一郎, 藤井 静花, 小田邊 浩二, 堀江 雅史, 古賀 英之, 宗田 大, 第 16 回日本再生医療学会総会, 2017/3/9, 国内
23. Preclinical and Clinical Studies of Meniscus Regeneration by Synovial Stem Cells, Ichiro Sekiya, Orthopaedic Research Society 2017 Annual Meeting, 2017/3/19, 国外

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 軟骨・半月板の再生治療、桜蔭高等学校の生徒による研究室訪問、2016/8/22 (台風接近により当日中止)

(4) 特許出願

該当なし