

## 運動器の再生医療

東京医科歯科大学再生医療研究センター教授

関 矢 一 郎

(聞き手 大西 真)

**大西** 運動器疾患領域の再生医療について、最先端の知識を教えてください。

まず、整形外科の領域で再生医療はどのような現状になっているのでしょうか。

**関矢** 一番多いのは関節軟骨の再生、特に膝関節の軟骨再生だと思います。新しい試みとしては、私たちは膝の半月板を温存するための再生医療を試みています。

**大西** 半月板の治療に焦点を置いてうかがいたいと思いますが、そもそも半月板の構造と、その損傷とはどういう病態なのか、そこから教えてください。

**関矢** 半月板は膝の関節の間、大腿骨と脛骨の間にある三日月型の線維軟骨で、一つの膝に内側と外側の2つあります。機能としては、一言で言うとクッションです。クッションの代わりにします。半月板が切除されてしまうと、クッションがなくなるので、関節の軟骨が急激に傷んでしまいます。

**大西** 今、半月板を損傷されている方は非常に増えているのでしょうか。

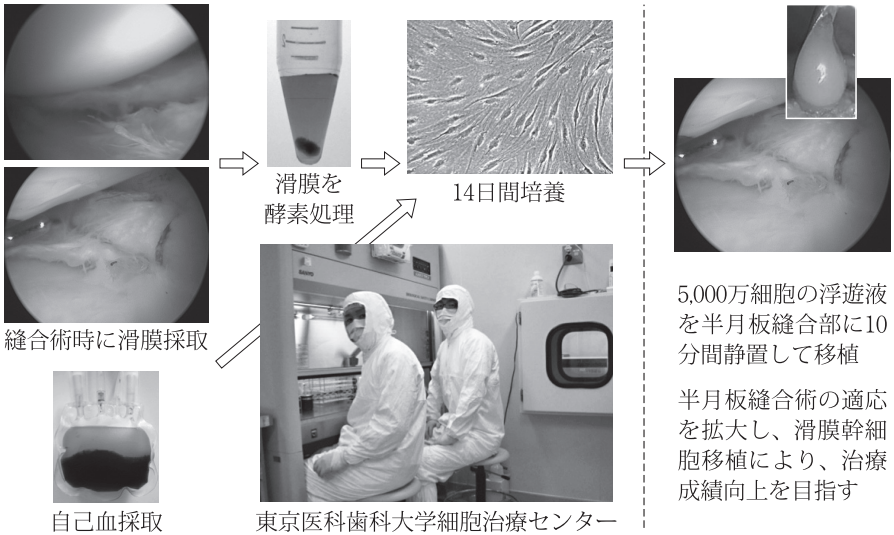
**関矢** 増えています。若い方ですと、スポーツに伴う半月板損傷が多いです。また、スポーツをしなくても、繰り返し同じ動きをすることによって半月板は傷んでいきます。40代、50代になりますと、非常に多くの方が年齢の影響で半月板が傷んでいきます。

**大西** これからますます増えてくるのですね。治療としては、手術で切除といったかたちが主流なのでしょうか。

**関矢** 半月板に問題が起きると、それが痛みの原因になったり、あるいは膝の不安定な感を伴います。今一番行われている治療は半月板の切除術になります。厚生労働省の統計によりますと、約9割で切除術が行われています。ただ、切除してしまいますと、その後、関節の軟骨が傷んでしまいますので、できるだけ温存することを、我々膝関節外科を志す者は試みています。

**大西** 半月板を切除すると変形性の

図 半月板損傷に対する滑膜幹細胞移植



膝関節症みたいなものを起こすのですね。

**関矢** そうです。

**大西** 縫合術もあるのですか。

**関矢** 10%は縫合術が行われています。縫合術の問題点としては、再断裂という問題があります。半月板は非常に治癒能力が低い組織でして、半月板縫合術の手術適応が非常に限られています。また、適応を限定しても、再断裂という問題が起きてしまいます。

**大西** そうしますと、これからご紹介いただく先生の最先端の治療は、縫合術をまず実施し補助的に再生医療で補うような位置づけでしょうか。

**関矢** そうです。私たちの最初の幹

細胞による半月板再生の試みは、半月板の縫合術を行って、その縫合術の成績を高めるために細胞を移植する、そういう戦略を立てています。

**大西** 具体的な再生医療のプロセスを教えてくださいませんか。

**関矢** まず関節鏡で半月板を観察して、半月板を縫合します。それと同時に、膝の中の滑膜という組織を約0.5g採取します。関節は一つの空間をつくっていて、その空間を裏打ちする膜が滑膜です。私たちの方法は、その滑膜を酵素でばらばらにして、ご自身の血液成分、血清を用いて14日間培養します(図)。

**大西** 事前に採血をしておいて、血

清を取るのですね。

**関矢** そうです。

**大西** 自己血清で培養するメリットは何でしょうか。

**関矢** ご自分の血液成分を使うので、たいへん安全な方法になります。

**大西** それを用いて培養するのですね。

**関矢** そうです。

**大西** 14日ぐらいたったところで、滑膜の細胞はどのようになっているのでしょうか。

**関矢** 14日間培養しますと、滑膜由来の体性幹細胞を約5,000万、回収することができます。

**大西** 随分数が増えるのですね。

**関矢** はい。この細胞は試験管の中で軟骨や脂肪や骨に分化させることができます。そういう多分化能を有した幹細胞を取ることができます。

**大西** たくさん取ったほうがいいのですね。

**関矢** そうです。

**大西** それを実際の手術のときにどのように注入するのでしょうか。

**関矢** 半月板縫合術を行った14日後に、患者さんにもう一度入院していただき、関節鏡を見ながら、半月板を縫合したところに、注射器を用いて滑膜の幹細胞の浮遊液を静置します。

**大西** 先生の研究では動物実験等で接着できるということがわかっているのでしょうか。

**関矢** そうです。豚を用いた検討をしています。豚の半月板損傷をつくり、縫合して、蛍光を当てると緑に発色するGFPを発現する幹細胞の浮遊液を半月板の損傷部に10分間静置し、半月板の損傷部に幹細胞が接着することを確認しています。

**大西** うまくつなげられるようになるということですか。

**関矢** 豚の両膝に半月板損傷をつくり、何も細胞を加えていないものと比べると、非常に早く半月板の修復が認められます。

**大西** そういった治療を実際臨床応用されたのはいつぐらいからなのでしょう。

**関矢** 実際に患者さんに幹細胞を移植したのは2014年8月になります。

**大西** 何例ぐらい試みられていますか。

**関矢** 5人の患者さんに対してこのような幹細胞移植を行いました。

**大西** 評価といえますか、経過はどのようにして見ていけばよいのでしょうか。

**関矢** 一番大事なのは患者さんの症状がよくなるかどうかですけれども、なかなかそれで幹細胞移植の効果を判断するのは難しい面があります。客観的にはMRIを使って評価を行います。MRIで半月板の断裂を観察することができます。通常、半月板縫合後の経過は、よい場合でもMRIで半月板の断裂が消

えるのは手術してから4～5年かかります。幹細胞を移植することによって半月板の断裂がどれぐらいで消えるかを確認して、それで有効性を評価しています。

**大西** 少し長いスパンで見ているかなければいけないのですね。

**関矢** そうです。

**大西** まだ短いかもしれませんが、何か症状の変化や改善した方はいらっしゃいますか。

**関矢** そもそも通常であれば半月板の切除術になるような患者さんを縫合しています。縫合後3カ月ぐらいの段階で、膝が不安定な感じだったものが安定した感じがする、あるいは半月板のところがすごくしっかりした感じがする、このようなことを言っています。

**大西** 少し効果が出ているということですね。先生のこの治療法は今後、どのように発展といいますか、目指されているのでしょうか。

**関矢** 次の段階は、もっと半月板が傷んでいるような方を対象にしたいと思っています。具体的に言いますと、半月板が断裂して、さらに半月板がずれてしまうような病態があげられます。半月板の逸脱といいます。今、鏡視下手術で逸脱した半月板を元に戻すことが可能になっています。この逸脱した半月板を元に戻すことによって、今度、軟骨や半月板が再生されるスペースが

できます。幹細胞を移植することで、半月板や、あるいは関節軟骨の再生をさせる。そのような再生医療を次のステップとして考えています。

**大西** これから高齢者の患者さんも増えると思うので、患者さんには侵襲が比較的低くて、非常に素晴らしい治療ではないかと思えますけれども、かなり見込みはありそうですか。

**関矢** 関節鏡を見ながら小さな傷で行えるメリットがあります。そういう意味で、非常に患者さんにとってはメリットがあるかと思えます。

**大西** それは素晴らしいですね。

**関矢** この有効性をいかにして示していくかが今後の課題だと思っています。

**大西** 主に半月板のことをうかがいましたけれども、冒頭にありました軟骨の再生医療に関して簡単に紹介していただけますか。

**関矢** 私たちは2008年に、けがで軟骨がはがれたような方に対し、滑膜由来の幹細胞を移植して軟骨を再生させる治療を行っています。2年経過した段階でMRIで評価したところ膝の大腿骨の顆部（大腿骨と脛骨の間の関節の大腿骨側の軟骨）の欠損では10人の方、皆さんよくなりました。

**大西** 素晴らしいですね。症状もだいぶ改善されたのでしょうか。

**関矢** 症状もよくなりました。

**大西** その治療はたくさん行われて

いるのでしょうか。

**関矢** こういう幹細胞移植に関しては、たくさんやりたい気持ちはあるのですが、厚生労働省の許可が必要なので、許可を取りながらやって、結果が出たところでまとめて、次のステップに進む。そういう段階を踏んでいますので、実際には多くの患者さんには行っていないというのが現状になります。

**大西** 少しずつということですね。

整形のほかの領域でも応用できそうな部位もあるのでしょうか。

**関矢** 私たちは膝を対象にやっていますけれども、例えば少年野球のピッチャーなどでは肘の軟骨がはがれることが問題になります。将来的にはそういう肘の軟骨に対してもこういう治療を使っていきたいと思っています。

**大西** それができると素晴らしいですね。ありがとうございます。