

# ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

も培養骨髄間葉系細胞を付加した人工骨は付加した細胞が骨形成細胞に分化することによって骨誘導能を持ち、人工骨単独の移植より早期に骨形成（骨癒合）と強度を獲得することが期待できる。

自家骨移植を対照とした培養人工骨移植における骨形成の優位性については先行する基礎研究の中で既に証明されていると考えている。Yoshikawa Tら<sup>10)</sup>は、HAと培養骨髄間葉系細胞を共培養してラットの皮下に移植し骨形成を誘発させたものと新鮮海綿骨とで比較し、両者から抽出したRNAを用いて ALPとOCのmRNAの発現をnorthern blottingで定量化している。これによると培養人工骨では移植後 2 週間で新鮮海綿骨に匹敵するALP、OC発現がみられ、培養骨は移植後早期に海綿骨と同様の骨形成能を持つことが示された。Kai T<sup>35)</sup>らはウサギにおける椎間固定の実験系で自家腸骨と培養人工骨を術後 12 週で比較し、骨癒合率（67%と 100%）、癒合部周辺の仮骨量、母床と移植骨間のCT画像評価、負荷に対する強度のいずれも培養骨が自家骨より優っており、組織学的解析においても新生骨の形成は培養骨の方が顕著であったことを示している。さらにCinotti Gら<sup>36)</sup>はウサギ後側方固定の実験系で自家腸骨移植と培養人工骨を比較（術後 8 週）し、骨癒合に関するX線学的評価、触診による癒合評価で培養人工骨の癒合が優っており、組織学的評価では培養人工骨で均一な新生骨が見られたのに対して自家骨は新生骨の形成は粗で中心部はまだ壊死状態であったことを示している。この実験結果は動物実験レベルでは培養骨の方が自家骨より早期に新生骨を形成して強度を持ちうることを示したデータであると考えられる。

当施設においては共同研究者のWakitaniら<sup>37)</sup>が行ったウサギの膝関節骨軟骨欠損に骨髄間葉系細胞移植を行う実験系で、移植後骨軟骨欠損部にトルイジンブルーに異染性をしめす硝子軟骨様組織の形成がみられるとともに、移植後 2-4 週の早期に骨欠損部が血行の豊富な新生骨で修復されることを組織学的に確認している。臨床例においても、申請者らが行ってきた若年者の肘関節部の骨軟骨障害に対して自己の骨髄間葉系細胞を移植すると、上腕骨小頭部の骨欠損部は術後 8 週までに大部分が修復されることをX線写真で確認している。

以上を総合すると培養骨髄間葉系細胞を付加した人工骨移植は自家骨移植に匹敵する骨移植法であると考えられ、また既にヒトの良性骨腫瘍切除後の欠損部に培養骨髄間葉系細胞付加人工骨を移植しCT画像上早期の骨癒合が示されている<sup>2)</sup>ことを考慮すると、本法は侵襲が大きく採取量が制限される自家骨移植に代わる有効な骨移植法になりうると考える。

一方で本臨床研究を遂行する上で必要な環境は GMP 準拠した当院先端細胞治療センター（CPC）を既に開設している。培養手技は CPC 開設前に数年前より尼崎の産業技術総合研究所セルエンジニアリング研究部門（既に同様の骨再生の臨床応用を行っている施設）にて申請者らが行っており現在も共同で研究を行っている。