

## ナノレベル線維構造を有するスキャフォールドを用いた難治性半月板損傷に対する新たな治療法の確立

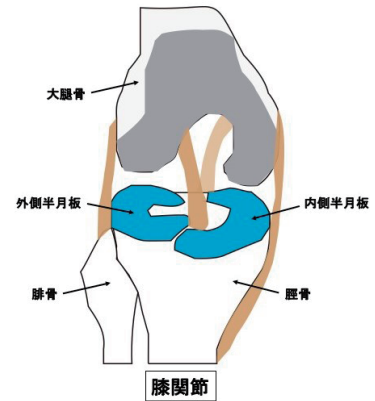
プロジェクト  
責任者

大阪大学大学院医学系研究科

招へい教員 下村 和範

プロジェクト概要

半月板は膝関節内においてクッション機能や関節の安定化などの重要な機能を有するが、大部分が無血管野であり、一旦損傷すると修復が期待されず、多くの場合、切除を余儀なくされ変形性関節症の要因となる。我々は、ナノレベルの線維構造（ナノファイバー）を有するシート状のスキャフォールドを作製し、間葉系幹細胞と組み合わせることで、家兎半月板損傷モデルに於いて無血管野を含む難治性半月板損傷に対する有用性を示した。本プロジェクトでは、大動物を用いた前臨床試験においてナノファイバー・スキャフォールドが、半月板損傷に有用かどうかを調査し、さらに将来の製品化、臨床応用を目指す。これにより難治性半月板損傷に対する新たな治療法の確立を行い、将来の変形性関節症の発生頻度を低下させることを目指す。



### 従来治療との比較

難治性半月板損傷に対する補強手術の報告として、筋膜 (Henning, Am J Sports Med 1991) や動物由来コラーゲン膜 (Piontek, Cartilage 2016) を使用した文献はあるが、一定の修復は得られるものの、素材の強度に乏しく、半月板機能の回復へは至っていない。一方で、本スキャフォールドは、特に伸張ストレスに強い構造となっており、半月板機能で最も重要である荷重に耐えられる強度を有しており、従来法よりも半月板機能改善が期待できる。

### 対象疾患

#### ●半月板損傷

国内の半月板手術件数:

2007年～2014年

83105件 (うち83.4%が切除術)

文献: Kawata M, PLoS One 2018.

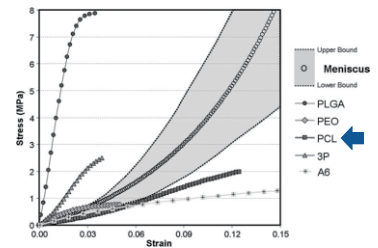
#### ●変形性膝関節症

国内の患者数:推計2530万人

文献: Yoshimura N, J Bone Miner Metab 2009.



ε-カプロラクトン(PCL)より作成した  
ナノファイバー・スキャフォールド  
電子顕微鏡像



半月板と同等の伸長強度

### 参考文献

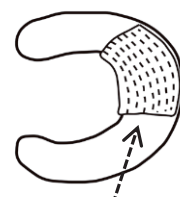
Mauck R, Tissue Eng Part B 2009.

Shimomura K, Tissue Eng Part A 2015.

Shimomura K, Biomaterials 2019.



半月板損傷



半月板の伸長方向に合わせた補強

2025年度中の非臨床POC取得を目指す

## ヒト臍帯組織由来間葉系幹細胞とアテロコラーゲン半月板再生誘導材を用いた半月板再生医療の開発

プロジェクト  
責任者

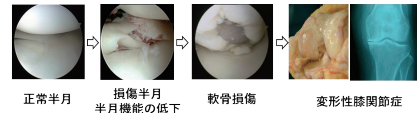
大阪大学大学院医学系研究科 健康スポーツ科学 (スポーツ医学)

教授 中田 研

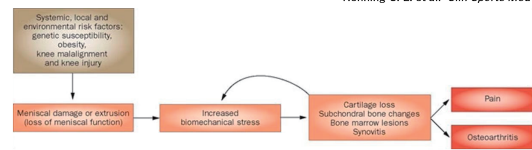
プロジェクト概要

膝半月板の損傷や機能不全は若年者スポーツ外傷と中高齢者の関節変性の幅広い年齢層でみられ、疼痛や関節運動機能障害をきたすが、身体活動低下から健康寿命となる変形性膝関節症発症の重大要因となる。手術適応例では、現状では切除術が多く（日本76%、米国94%）、機能回復のための新規医療が近年世界的に求められているが未解決である。

本研究課題では、ヒト臨床研究で有用性が示された高強度アテロコラーゲン半月板再生誘導材と、ヒト組織バンクが既存し利用可能性が高い臍帯組織より間葉系幹細胞を単離培養し播種した三次元複合体を半月板損傷部に移植する自家、および、他家細胞を用いた新規半月板再生医療の開発を目指す。

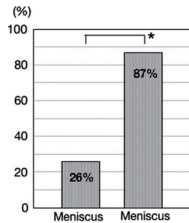


Fairbank T. J. *JRS* 1948  
Tapper E. M. et al. *JRS* 1969  
Henning C. E. et al. *Clin Sports Med* 1985

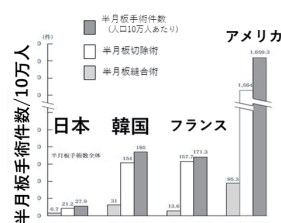


The "meniscal pathway" to osteoarthritis

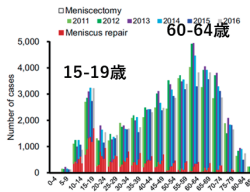
Englund M, et al. *Nat Rev Rheumatol*. 2012



半月板切除術後の二次性膝OAの発生  
Nakata K et al., *Arthroscopy* 2010



日本の半月板手術件数は諸外国と比べて少ない  
中田 研 ほか  
*整形・災害外科* 2021

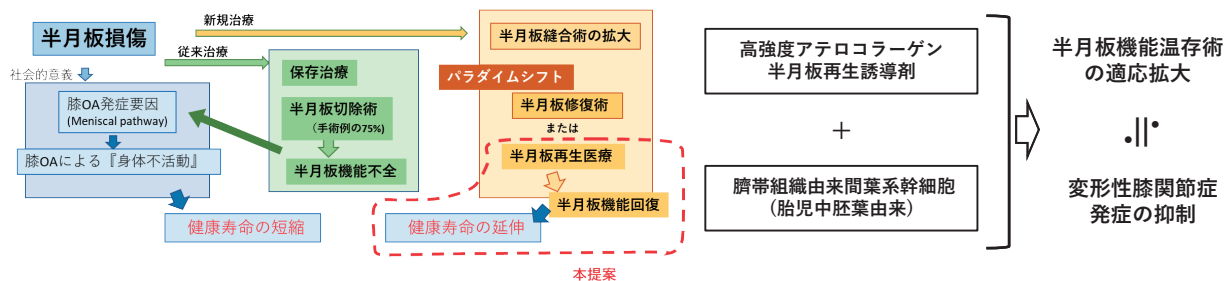


手術患者の年齢は二峰性で壮年では切除術が多い  
Kawata M et al., *PLOS ONE* 2018



水平断裂・変性断裂は温存術の対象になりにくい  
中田 研 ほか  
*関節外科* 2017

- 1.標準的治療（半月板切除術）では、高頻度に続発性変形性膝関節症が発症する。
- 2.続発性変形性膝関節症の発症を抑制するために、半月板温存術の割合を増やす必要がある。



対象疾患：従来機能温存術の対象とならない大きな欠損または強い変性を伴う損傷半月板  
特許情報：特願2022-118591（2022年7月26日）  
技術の特徴：臨床研究で有用性が示された高強度アテロコラーゲン半月板再生誘導材とヒト組織バンクが既存で利用可能性が高い臍帯組織由来間葉系幹細胞による複合体の活用  
市場性、開発における課題：臨床応用前には大型実験動物による検討が必要

## 自己骨髄由来M2マクロファージを用いた重症心不全に対する心筋再生治療の開発

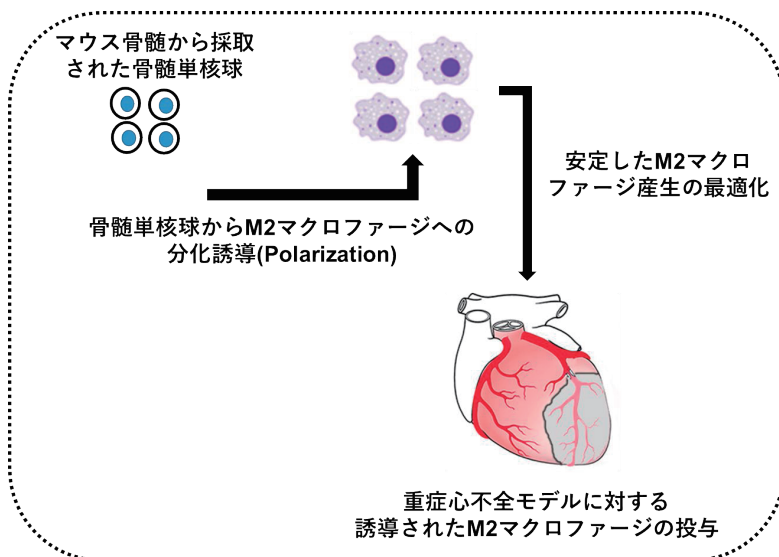
プロジェクト  
責任者

大阪大学医学部附属病院

助教 山下 築

プロジェクト概要

心不全において障害心筋への過剰な炎症反応は有害な心筋リモデリングを起し重症心不全の悪化因子となる。近年、有害な炎症反応を抑えるために種々の試みがなされているが、組織修復型(M2)マクロファージが心筋リモデリングにおいて重要な役割を果たすと考えられている。



一方で、M2マクロファージを用いた重症心不全への細胞治療はいまだ実現していない。本研究の目的は、in vitroおよびin vivoの実験データから重症心不全におけるM2マクロファージの有用性を解明し、臨床応用を目指すことである。

本研究によって今後患者数の増加が見込まれる末期重症心不全を有する患者に対して、自家M2マクロファージを用いた低侵襲かつ有効な細胞治療の実現が期待される。

基本特許の出願に向けた、重症心不全におけるM2マクロファージの最適化を図っている。共同研究、もしくはライセンスアウトを行う企業を求めている。

## 制御性T細胞を用いた $\alpha$ シヌクレイノパチーの新規治療法の開発

プロジェクト  
責任者

大阪大学大学院医学系研究科 神経内科学

教授 望月 秀樹

プロジェクト概要

パーキンソン病(PD)や多系統萎縮症(MSA)などは $\alpha$ シヌクレイン( $\alpha$  Syn)の異常凝集が見られる疾患であり $\alpha$ シヌクレイノパチーとよばれる。MSAはPDに比して進行が速く発症約5年で車椅子、約8年で寝たきり、約9年で致命的転帰となる神経難病である。 $\alpha$ シヌクレイノパチーに有効な根本治療はなく、特にMSAでは効果的な薬剤は極めて乏しく、治療法開発は高い患者・家族および社会的ニーズをもつ。

近年、 $\alpha$ シヌクレイノパチーの病態進行に対する免疫細胞の関与が報告されている。PD患者の黒質ではミクログリアの活性化や炎症細胞の浸潤が見られ、 $\alpha$  Synに反応するT細胞が存在する。MSAでも同様に $\alpha$  Synの凝集体を認める被殻や黒質での炎症性ミクログリアの反応、T細胞の存在が示されている。発症早期のPD患者の末梢血では健常人と比較して免疫細胞のプロファイルが炎症傾向に偏っていること、運動症状の重症度と相関していることが示されている。これらは神経炎症の抑制が $\alpha$ シヌクレイノパチーの進行抑制のための有望な治療ターゲットとなることを示唆している。

制御性T細胞(Treg)は研究分担者の坂口らにより同定された特異的T細胞群であり、自己組織と反応するリンパ球の活性化・増殖を抑制して炎症を防ぎ免疫自己寛容を誘導する作用を持つ。Tregの機能低下は自己免疫疾患等のみでなく神経変性疾患の発症にも重要な役割を果たしていると推測されている。PDの動物モデルではTregの機能不全が見られ、結果として炎症および神経変性が増悪するが、同様のTreg機能不全は患者でも確認されている。

以上より、Tregの活性化により効果的に神経炎症を抑えることができれば $\alpha$ シヌクレイノパチーの治療に応用できると考えられる。そこで本研究では坂口らにより確立された、高い免疫調節活性を維持した新たなTregの調製やIL-2等の投与を $\alpha$ シヌクレイノパチーモデルマウスに用いることにより、その発症あるいは症状進行抑制効果を検証し、治療応用の可能性を検討する。

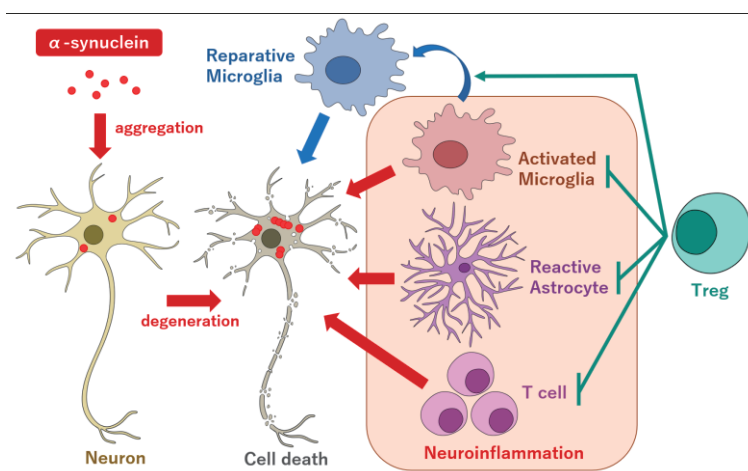


図.  $\alpha$ シヌクレイン異常凝集に伴う神経炎症とTregの作用

対象疾患：パーキンソン病、多系統萎縮症

特許情報：なし

技術の特徴：新規治療法開発

市場性、開発における課題：Treg調製の必要時間、コスト

希望する企業連携の内容：現時点では不明

## 自己脂肪組織由来幹細胞を用いた新しい歯周組織再生療法開発

プロジェクト  
責任者

大阪大学大学院歯学研究科

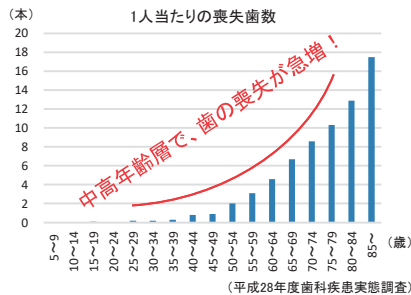
特任教授 村上 伸也、講師 竹立 匡秀

プロジェクト概要

本プロジェクトは、腹部皮下脂肪組織の中から分離した間葉系幹細胞 (ADMPC) を用いた新しい歯周組織再生療法の開発を目指している。



歯周病 成人の約80%が罹患



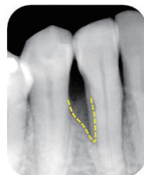
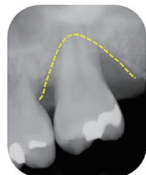
歯周病は歯と歯茎の境界部に付着した細菌の塊 (歯垢) が原因となり、歯を支える歯周組織が破壊される病気で、成人の約8割が罹患しており、歯を喪失する第一の原因となっている。残念ながら、原因を除去するだけでは、失われた歯周組織は再生しない。

### 臨床研究

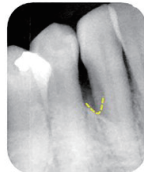
症例 A

症例 B

術前



9ヶ月後



Takedachi M et al. Sci Rep. 2022

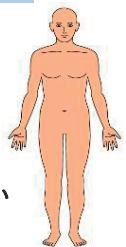
### ADMPC移植による歯周組織再生療法の開発



ADMPC採取

腹部皮下脂肪

- ・自己の組織/細胞
- ・量的な制限が少ない
- ・患者の負担軽減



細胞移入

- ・世界初の取り組み
- ・「一生自分の歯で噛みたい」という国民のニーズに応える

歯周組織再生



我々は、個々の歯周病患者の腹部皮下脂肪組織から得られたADMPCを歯周組織の欠損部へ自己移植することにより、その再生を促す治療法の開発に取り組んでいる。

これまでに、臨床研究 (症例数: 12) にて本治療法の安全性および有効性を明らかにし、現在、重度歯周病に適用し得る新規歯周組織再生療法の確立につなげるべく、この治療法の安全性と有効性を厳密に評価している。

対象疾患: 歯周病 特許情報: 特許取得済み (2013.2.8登録)

本プロジェクトでは、採取時に患者への侵襲が少なく安全性も高いADMPCを用い、国内外において前例のない患者にやさしい歯周組織再生療法の確立を目指している。2012年には歯周組織再生療法は0.8億円の市場規模であるが、潜在する患者数は多く、2050年には約800億円以上になると試算されている。企業との共同開発あるいはライセンスアウトを通して、一般に広く普及する治療法へと発展することを期待している。