

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) 再生医療等の産業化に向けた評価手法等の開発
(英語) **Development of evaluation technique for manufacturing and marketing authorization of regenerative medicine**

研究開発課題名： (日本語) MRI 三次元自動解析ソフトウェアを用いた膝軟骨・半月板評価基準の確立
(英語) **Establishment of standardized evaluation of cartilage and meniscus by 3D MRI analysis**

研究開発担当者 (日本語) 国立大学法人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) **Ichiro Sekiya, Center for Stem Cell and Regenerative Medicine, Tokyo Medical and Dental University**

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) MRI 三次元解析による軟骨・半月板評価基準の作成
開発課題名： (英語) **Establishment of standardized evaluation of cartilage and meniscus by 3D MRI analysis**

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人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) **Takeshi Muneta, Department of Joint Surgery and Sports Medicine, Tokyo Medical and Dental University**

分担研究 (日本語) MRI 三次元解析に適した膝軟骨・半月板撮像プロトコルの作成
開発課題名： (英語) **Establishment of optimal imaging protocol for 3D MRI analysis of cartilage and meniscus**

研究開発分担者 (日本語) 医療法人社団豊智会 診療放射線技師 豊智会総技師長 小山 望
所属 役職 氏名： (英語) **Nozomu Koyama, Medical Cooperation Houchikai**

II. 成果の概要（総括研究報告）

膝軟骨・半月板再生医療において、経時的かつ定量的に、組織構造を評価する技術基盤は未だ整備されていない。非侵襲的な評価法である MRI を用いて、軟骨や半月板を 3 次元画像で示すことができればその評価は飛躍的に向上するが、2 次元画像を 3 次元化する既存のソフトウェアでは、関節軟骨や半月板の輪郭を決定するのに手作業を必要とし、画像作成に大きな労力がかかり、実用化には至っていない。

われわれは、再生医療等の産業化に向けた評価手法等の開発事業として、「MRI 三次元自動解析ソフトウェアを用いた膝軟骨・半月板評価基準の確立」を目指し、研究開発を行った。項目 1「MRI 三次元解析による軟骨・半月板評価基準の作成」では、3 テスラ MRI で撮像を行った MRI 画像から三次元解析を全自動で行うことを目指し、病態が複雑で全自動化できない場合も、容易に修正が可能なソフトウェアを開発した。膝 MRI・軟骨再生医療・膝臨床の専門家及び 5 大 MRI メーカー等の方々から構成する「膝軟骨・半月板 MRI 評価基準検討委員会」を開催し、関節鏡評価と整合性のある軟骨・半月板の定量評価基準を策定した。これまでの再生医療施行例で検証した結果、本ソフトウェアにより 3 次元化して定量化されたデータと臨床成績が相関することを証明できた。

項目 2「MRI 三次元解析に適した撮像プロトコルの作成」では、異なる撮像条件等によって撮像された MRI 画像を比較して評価した上で、三次元解析の実施に不可欠な撮像要素を特定した。これにより MRI のシェア 90%以上を占める世界 5 大メーカーで撮像した MRI により、三次元解析が可能になった。

これらの結果を踏まえ項目 3「治験準備」を行った。2017 年 3 月 27 日に提出した治験届「自家滑膜幹細胞の半月板損傷を対象とする医師主導治験」の治験実施計画書において、MRI による半月板の三次元定量評価を設定しており、その中でも半月板の体積、高さ、幅の 3 項目を副次評価項目に設定した。また、探索的評価項目として、MRI による半月板・軟骨変性評価を含めており、半月板内の高輝度領域の定量化、軟骨面積率の定量化、軟骨の厚さの定量化、軟骨の質的評価を含めている。PMDA の照会事項に対してもすべて対応し、平成 29 年 7 月以降での治験実施を予定している。

Sequential and quantitative evaluation of the structure in the field of regenerative medicine for cartilage or meniscus has not been established so far. It is very useful to show 3D images of cartilage or meniscus by non-invasive procedure such as MRI; however, it takes long time to reconstruct 3D images from 2D image. We have progressed our research “Establishment of standardized evaluation of cartilage and meniscus by 3D MRI analysis” as development of evaluation technique for manufacturing and marketing authorization of regenerative medicine. Firstly, we established the standardized evaluation of cartilage and meniscus by 3D MRI analysis developed by ourselves. We held meetings in that experts of orthopaedics, radiology, and regenerative medicine agreed with our standardized evaluation. Secondly, we established the optimal imaging protocol for 3D MRI analysis of cartilage and meniscus. Hereby, we can reconstruct 3D image of cartilage and meniscus from 2D MRI which is taken using MRI in the big 5 companies in the world. Thirdly, we submitted the application for the clinical trial of “transplantation of autologous synovial mesenchymal stem cells for meniscus injury”, and we included the volume, height, and diameter of the meniscus measured by 3D MRI as the second evaluation, and signal intensity of meniscus and cartilage rate as exploratory evaluation. Now we are progressing the clinical trial from this July.

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 9件、国際誌 2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. 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]
3. 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, 67(7):655-663
4. 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
5. 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
6. 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
7. 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
8. 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
9. 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
10. 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
11. 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, 熊本大学発生医学研究所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
該当なし

(4) 特許出願
該当なし