

THE CHEMICAL TIMES

2025 No.4 (通巻278号)

ISSN 0285-2446

特 集

再生医療：間葉系幹細胞

02 整形外科領域での細胞治療

東京大学 齋藤 琢

06 変形性膝関節症に対する 自己脂肪由来間葉系幹細胞の関節内投与の臨床成績

東京大学 山神 良太

11 変形性関節症における脂肪組織由来細胞の作用機序

神戸大学 蒲地 正宗
神戸大学 松下 雄彦
神戸大学 松本 知之

そばじまクリニック 傍島 聡
神戸大学 黒田 良祐

トピックス

15 日本における細胞治療の現状と課題 — 細胞培養加工業の視点から

CPC株式会社 松崎 時夫



KANTO CHEMICAL CO., INC.

整形外科領域での細胞治療

Cell Therapy in Orthopaedics

齋藤 琢
Taku Saito

東京大学大学院医学系研究科整形外科学 准教授
Orthopaedic Surgery, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo (Associate Professor)

KEYWORD ▶

間葉系幹細胞

細胞治療

変形性関節症

受理日:2025年7月1日

はじめに

01

整形外科は骨、関節、筋など運動器の外傷や疾患を広く扱う診療科である。日本で整形外科が始まったのは今から約120年前であるが、その当時の対象患者の多くは若年層であり、対象疾患として外傷、感染症、先天性疾患などが占めていた。その後社会の構造が大きく変わり、高齢化が進んだ現代では、中高年層の運動器変性疾患が整形外科の主な対象疾患となっている。中でも膝関節などに生じる変形性関節症は運動器変性疾患の中で最も患者数が多く、画像上膝関節に変形がみられる患者は70歳代女性の7割、80歳代女性の8割に上る¹⁾。変形性膝関節症の主訴は関節痛であるが、後述のようにその制御は容易ではなく、アンメットニーズは未だ大きい。最近、このような変形性膝関節症患者を対象にした新たな治療手段として、細胞治療が広がりを見せている。筆者らは複数の企業と共同研究を実施し、細胞治療の要素技術開発や、変形性関節症治療における作用機序解明に取り組んできた。また2019年、共同研究先の医師らとともにお茶の水セルクリニックで自家脂肪由来幹細胞を用いた治療の提供を開始し、臨床成績の解析も行ってきたほか、培養法の改善、類似の治療法の開発にも関わっている。再生医療を取り巻く制度や環境はまだ過渡期にあり、様々な面で多くの課題が残されている。本稿では、変形性関節症を概説したのち、変形性関節症に対する細胞治療の歴史、法規制と現状の課題を解説する。

多い。関節とは骨と骨のつなぎ目のことであり、その滑動面は軟骨に覆われている。軟骨は弾力性と滑動性を有しており、運動の衝撃を吸収するとともに、関節の滑らかな動きを支えている。これらの関節部分は関節包と呼ばれる線維性の袋によって包まれた閉鎖空間になっており、関節包の内側を構成する滑膜から分泌される関節液が関節内腔を満たしている(図1)。健康な関節で

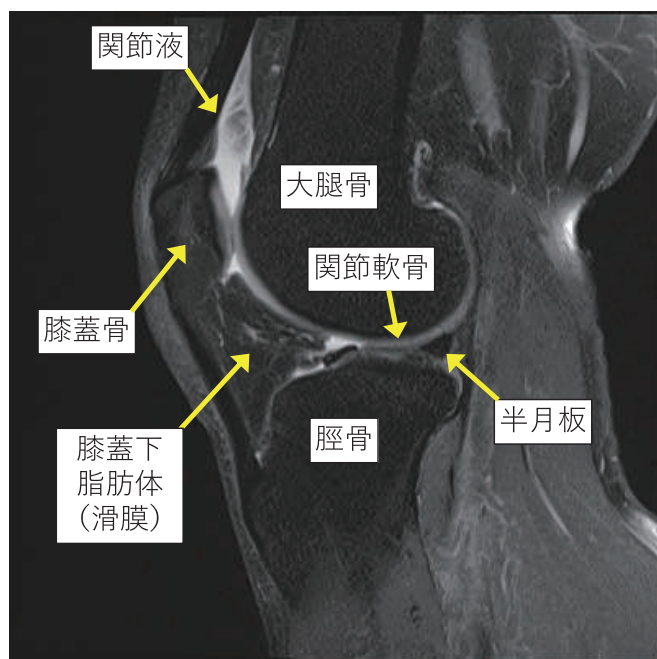


図1 ヒト膝関節のMRI画像

筆者自身の左膝関節のMRI脂肪抑制併用プロトン密度強調の矢状断画像を示す。高輝度(白色)で描出されているのは水分であり、軽度の滑膜炎のほか、関節液もやや増加している。画像では確認が難しいが、関節の構造物や関節液の周囲にはこれらを包み込むように線維性の滑膜が存在している。また膝蓋骨の下には脂肪組織が豊富な柔らかい組織(膝蓋下脂肪体)が存在しており、滑膜の一部と考えられている。

変形性関節症とは

02

変形性関節症とは加齢など多彩な因子を背景に発症する関節の変性疾患の総称であり、手指の関節、膝関節に発症することが

はこの関節液の量はごくわずかであるが、関節液は血管組織を持たない軟骨の細胞への栄養供給のほか、潤滑油としての役割も果たしている。また膝関節では関節軟骨の間隙を埋める形で半月板が存在しており、これらの骨、半月板は様々な靱帯によって支持されている。従来から変形性関節症の診断の最初には単純レントゲン写真が用いられており、関節裂隙の狭小化によって関節軟骨の変性摩耗を判断するほか、関節辺縁の骨棘の形成の程度を評価する。近年はMagnetic Resonance Imaging (MRI)の普及により、変形性膝関節症の発症には滑膜炎が関係すること²⁾、関節軟骨が変性摩耗する前に半月板の逸脱が先行することなどが明らかとなってきた³⁾。また関節痛には滑膜や軟骨下骨の病変が関係することも示されており^{4,5)}、病態や関節痛の理解は少しずつ進んできた。しかしながら、これらは変形性膝関節症患者全員に共通して当てはまる訳ではなく、病因、病態や進行、関節痛の部位や起源には不明な点も多い。

変形性関節症の多様性

03

変形性関節症が進行すると関節痛の程度も強くなるのが一般的な傾向ではあるが、実際に診療していると、同程度の変形でも痛み程度の個人差があることを感じる。筆者らは変形性膝関節症患者の手術で得た滑膜サンプルの遺伝子発現プロファイルをRNAシーケンスによって解析し、炎症と線維化の程度が患者間で大きく異なること、炎症関連遺伝子の発現が増強した群では痛みの程度が強く、これらを指標に変形性膝関節症患

者がいくつかのサブタイプに分類されることを報告した⁶⁾。シングルセルRNAシーケンスによって、炎症が強い群と線維化が目立つ群では、滑膜を構成する線維芽細胞や免疫細胞に違いがあることも分かった(図2)⁶⁾。このような滑膜の多様性は、変形性関節症の表現型の多様性に直結しているに違いなく、また将来、病態制御のために行うべき治療介入も、このような多様性に合わせたものであるべきであろう。このような多様性は近年の変形性膝関節症の創薬の足枷になっていると筆者は考えているが、非侵襲的な評価法によって滑膜の状態を詳細に解析することは難しく、実臨床で有用なサブタイプ分類を構築するのも簡単ではない。新たなイメージングやバイオマーカーの開発の重要性を改めて認識している。

変形性関節症の標準的治療

04

変形性関節症に対する標準的な治療は、保存療法と手術療法に大別される。患者の状態によってその時々治療法も異なってくるが、一般的には運動療法、理学療法、姿勢指導や減量、鎮痛薬の内服、ヒアルロン酸の関節内注射など、保存治療と呼ばれる治療法を侵襲の少ない順に施行していく。変形性関節症が初期の段階ではこれらの治療で上手く痛みを制御できることも多いが、変形が進行すると痛みが制御できなくなるケースが増える。変形が末期の段階に至り、痛みによって生活に支障が出るとなると、患者の希望に応じて人工膝関節置換術を施行する。近年は人工膝関節の機種も多彩に進化し、ナビゲーションやロボット

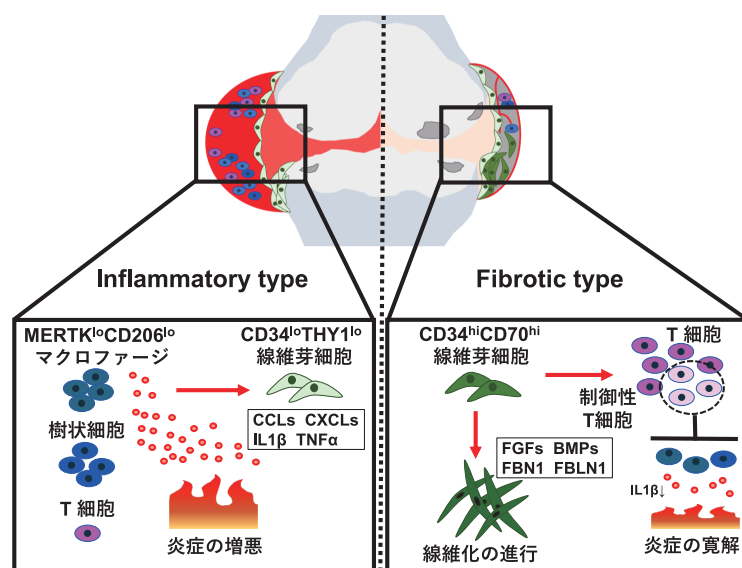


図2 滑膜からみた変形性膝関節症の病型

人工関節置換術を受けた変形性膝関節症患者から採取した滑膜をRNAシーケンス解析、シングルセル解析等で解析し、炎症が目立つ群 (Inflammatory type) と線維化が目立つ群 (Fibrotic type) に大別されることを見出した。それぞれの群には特徴的な滑膜細胞サブセットが存在しており、痛みの強さにも影響することが分かった。文献6より作成。

など手術支援システムも発展を遂げ、末期の変形性膝関節症患者に対する最後の治療法として揺るぎない手段となっているが、一定の侵襲を伴うこと、感染症などの周術期のリスクも完全にゼロにはできないこと、術後も一定の可動域制限や違和感を伴うことから、その適用については患者本人ともよく相談し、慎重に決める必要がある。保存療法で痛みが制御出来なくても、変形が一定程度進行していなければ、医師として人工関節置換術は勧めにくい。逆に、変形が進行し、痛みがひどくなっても、手術を忌避する患者も少なくない。このように変形性膝関節症の治療体系には大きなアンメットニーズが残されている。後述の細胞治療を希望する患者の多くは、これら標準的な保存療法と手術療法の間に置かれた患者である。

変形性関節症に対する細胞治療の発展

05

現在、変形性関節症の治療に用いられているのは、間葉系幹細胞と呼ばれる体性幹細胞である。間葉系幹細胞は自己複製能と多分化能を特徴とする細胞集団である。成人であっても、骨髄や皮下脂肪には、骨、軟骨など複数の組織に分化しうる細胞が存在することは古くから知られており、2000年代にはこれらの細胞を用いた骨、軟骨の再生医療研究が盛んに行われた。そのほとんどはin vitroで骨、軟骨を作り出そうとする趣向であったが、2003年にヤギの変形性膝関節症モデルに同種の骨髄由来間葉系幹細胞の懸濁液を関節内投与した研究が発表された⁷⁾。未分化な状態の間葉系幹細胞をそのまま関節内に投与するという発想は当初筆者には意外に感じられたが、2008年に初めての人間でのケースレポートが報告され⁸⁾、その後世界各地からケースシリーズや臨床試験が報告されるようになり、その数は増え続けている。間葉系幹細胞の多分化能ゆえ、当初は関節軟骨の再生も期待されたが、この点については未だcontroversialである。MRIでの詳細な評価から、細胞治療によって関節軟骨の減少が抑制されたことを示唆する論文もあり、その中には関節軟骨の体積が増大した症例も散見されるものの⁹⁾、関節軟骨の再生もしくは保護作用に関する有効性は確立されていない。筆者らも、自験例においてMRIを用いた関節軟骨の体積変化についてはまだ系統的に解析出来ていないが、関節軟骨の欠損や摩耗が限定的な症例において、細胞治療1年後に軟骨厚がわずかに増大した患者を経験することはあるものの、大半は関節軟骨の形態には目立った変化は見受けられない印象である。一方、大半の論文に共通しているのが症状、特に関節痛の緩和である。お茶の水セルフリニックでの筆者らの臨床成績の詳細は次の山神らの稿を参照されたいが、投与直後に痛みが改善する訳ではなく、投与後、1、3、6ヶ月掛けて改善が進み、少なくとも12ヶ月は効果が持続する¹⁰⁾。この傾向は骨髄由来、脂肪由来に関わらず、変形性膝関節症に対する間葉系幹細胞の関節内投与療法におよそ共通している。韓国からは、少数例のケースシリーズではあるが5年間の長

期成績も報告され¹¹⁾、概ね良い状態が維持されることを示している。この治療法の臨床成績には個人差が大きいことが知られているが、筆者は効果の持続期間もまた患者間で差が大きい印象を持っており、変形性関節症のグレードのほか活動度など様々な要因が関係していると推測している。

関節に対する細胞治療の作用機序

06

関節軟骨の構造的な改善が明確ではないのに何故症状が改善するのか、単回の関節内注射なのに何故数か月単位で緩徐に症状が改善し、長期間効果が維持されるのか、変形性関節症の病態を研究してきた身としては、細胞治療は謎だらけで魅力に満ちていると感じられた。臨床で関わり出したのとほぼ同時に、大学の研究室で作用機序の研究も開始した。現時点でまだ論文投稿に至っていないため詳細は控えるが、ヒト脂肪由来間葉系幹細胞をラット変形性膝関節症モデルに関節内投与する系で検証しており、そのデータから細胞治療の作用点は滑膜であることは間違いないと考えている。投与された間葉系幹細胞は滑膜に生着し、滑膜構成細胞を変化させ、組織学的にリモデリングを進めることで、緩徐に「痛みにくい」関節に変えていくことが様々な角度から確かめられており、細胞治療後のヒト手術検体からもラットモデルと同様の滑膜の構造変化が確認出来ている。関節痛には様々な原因があること、細胞治療の臨床成績には個人差が大きいことは上述した通りであるが、滑膜由来の痛みがメインの患者には奏効しやすいと言えるのかもしれない。

細胞治療の体験

07

ここで症例報告を含めるのは適切ではないかもしれないが、筆者自身も両膝痛を発症し、1年ほど改善が見られなかったこと、MRI上関節軟骨の変性摩耗は軽度であったが軽度の滑膜炎が見られたことから、2025年1月に本治療を受けた。お茶の水セルフリニックでの調査から、本治療直後から1-2日間、3-4割の患者に日常生活に少し支障が出る程度の関節腫脹、こわばり、痛みが出ることが分かっているが、筆者も投与翌朝には階段昇降が困難となり、手すりが必要となった。外観上の腫脹や発赤はなかったが、膝関節全体が腫れぼったくこわばった感覚となり、安静時痛はないが、動かすと痛みが出て、100度ほどしか屈曲できなくなった。2日目以降はこのような状態は改善し、外出も支障がなくなったが、このような急性期反応の舞台も「滑膜」であることを強く実感させられた。本稿を執筆しているのは治療後約3か月時であるが、1年程継続していた膝蓋下の鈍い痛みが2か月時まで一旦ほぼ消失したものの、その後ジョギングなどで負荷を増すと痛みが少し再燃し、休むと和らぐといったことを繰り返している。何と

も表現が難しいが、筆者が治療してきた患者さんたちが口にしていた通り、これまで経験したことがないイベントが膝の中で進んでいる感覚があり、波がありながらも緩やかに軽快している途上と感じている。

細胞治療の法規制と課題

08

上述の細胞治療の実施方式および法規制は、大きく2つに大別される。2014年に「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」(医薬品医療機器等法、薬機法)と「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」(再生医療等安全性確保法、安確法)の二つの法律が施行された。前者の薬機法では医薬品、医療機器に加えて再生医療等製品というカテゴリーが定められ、治験で有効性が証明され、承認を受けた製品も徐々に現れてきた。整形外科領域では、亜急性期の脊髄損傷患者に対して自家骨髄由来間葉系幹細胞を用いた製品が早期承認されている。一方、後者の安確法は、再生医療の推進を狙うと同時に、多血小板血漿(Platelet-Rich Plasma, PRP)や間葉系幹細胞などを用いた再生医療について新たに規制をかける法律として制定された。安確法が規制の対象とするのは自由診療として実施される再生医療であり、上述のお茶の水セルフクリニックも安確法に準拠して治療を提供している。薬機法と安確法では細胞培養加工の安全性基準も異なり、再生医療等製品はより厳格な安全性が求められるため、高額な薬価の一因ともなっている。現在の培養細胞の再生医療等製品の薬価は軒並み1,000万円台であり、自由診療での一般的な価格帯より1桁上回っている。この価格帯が避けられないのであれば、変形性関節症のようなありふれた疾患にとって、再生医療等製品が医療経済的に現実的なカテゴリーではないことは自明である。変形性関節症に対する細胞治療に関しては、治験のような厳格なデザインでの大規模臨床研究が実施されていないことへの批判の声も多いが、自由診療としての素地が整備され、保険収載というインセンティブが期待できない現況を鑑みると、事態はそう単純ではないことが分かる。

おわりに

09

変形性関節症に対する細胞治療はまだ発展途上で、解決すべき課題は山積している。細胞培養加工については多くの企業が関わる時代になっており、技術革新によって近い将来、より良い治療をよりリーズナブルな価格で提供することも可能になるかもしれない。本特集がこの領域の適正な発展と未来の患者の利益に少しでも繋がることを期待している。

参考文献

1. N. Yoshimura, S. Muraki, H. Oka, A. Mabuchi, Y. En-Yo, M. Yoshida, A. Saika, H. Yoshida, T. Suzuki, S. Yamamoto, H. Ishibashi, H. Kawaguchi, K. Nakamura, and T. Akune. Prevalence of knee osteoarthritis, lumbar spondylosis, and osteoporosis in Japanese men and women: the research on osteoarthritis/osteoporosis against disability study. *Journal of bone and mineral metabolism*. 2009, 27, 620-628.
2. I. Atukorala, C. K. Kwok, A. Guermazi, F. W. Roemer, R. M. Boudreau, M. J. Hannon, and D. J. Hunter. Synovitis in knee osteoarthritis: a precursor of disease? *Ann Rheum Dis*. 2016, 75, 390-395.
3. S. Hada, M. Ishijima, H. Kaneko, M. Kinoshita, L. Liu, R. Sadatsuki, I. Futami, A. Yusup, T. Takamura, H. Arita, J. Shiozawa, T. Aoki, Y. Takazawa, H. Ikeda, S. Aoki, H. Kurosawa, Y. Okada, and K. Kaneko. Association of medial meniscal extrusion with medial tibial osteophyte distance detected by T2 mapping MRI in patients with early-stage knee osteoarthritis. *Arthritis Res Ther*. 2017, 19, 201.
4. K. Aso, S. M. Shahtaheri, D. F. McWilliams, and D. A. Walsh. Association of subchondral bone marrow lesion localization with weight-bearing pain in people with knee osteoarthritis: data from the Osteoarthritis Initiative. *Arthritis Res Ther*. 2021, 23, 35.
5. K. Baker, A. Grainger, J. Niu, M. Clancy, A. Guermazi, M. Crema, L. Hughes, J. Buckwalter, A. Wooley, M. Nevitt, and D. T. Felson. Relation of synovitis to knee pain using contrast-enhanced MRIs. *Ann Rheum Dis*. 2010, 69, 1779-1783.
6. J. Miyahara, Y. Omata, R. Chijimatsu, H. Okada, H. Ishikura, J. Higuchi, N. Tachibana, K. Nagata, S. Tani, K. Kono, K. Kawaguchi, R. Yamagami, H. Inui, S. Taketomi, Y. Iwanaga, A. Terashima, F. Yano, M. Seki, Y. Suzuki, R. Baron, S. Tanaka, and T. Saito. CD34hi subset of synovial fibroblasts contributes to fibrotic phenotype of human knee osteoarthritis. *JCI Insight*. 2025, 10, e183690.
7. J. M. Murphy, D. J. Fink, E. B. Hunziker, and F. P. Barry. Stem cell therapy in a caprine model of osteoarthritis. *Arthritis and rheumatism*. 2003, 48, 3464-3474.
8. C. J. Centeno, D. Busse, J. Kisiday, C. Keohan, M. Freeman, and D. Karli. Increased knee cartilage volume in degenerative joint disease using percutaneously implanted, autologous mesenchymal stem cells. *Pain Physician*. 2008, 11, 343-353.
9. C. H. Jo, J. W. Chai, E. C. Jeong, S. Oh, J. S. Shin, H. Shim, and K. S. Yoon. Intra-articular Injection of Mesenchymal Stem Cells for the Treatment of Osteoarthritis of the Knee: A 2-Year Follow-up Study. *Am J Sports Med*. 2017, 45, 2774-2783.
10. R. Yamagami, T. Terao, T. Kasai, H. Ishikura, M. Hatano, J. Higuchi, S. Yoshida, Y. Arino, R. Murakami, M. Sato, Y. Maenohara, Y. Makii, T. Matsuzaki, K. Inoue, S. Tsuji, S. Tanaka, and T. Saito. Baseline magnetic resonance imaging findings associated with short-term clinical outcomes after intraarticular administration of autologous adipose-derived stem cells for knee osteoarthritis. *Regen Ther*. 2025, 28, 227-234.
11. K. I. Kim, W. S. Lee, J. H. Kim, J. K. Bae, and W. Jin. Safety and Efficacy of the Intra-articular Injection of Mesenchymal Stem Cells for the Treatment of Osteoarthritic Knee: A 5-Year Follow-up Study. *Stem Cells Transl Med*. 2022, 11, 586-596.

変形性膝関節症に対する 自己脂肪由来間葉系幹細胞の 関節内投与の臨床成績

Short-term Clinical Outcomes of Intraarticular Injection of Autologous
Adipose-derived Mesenchymal Stem Cell for Knee Osteoarthritis

山神 良太
Ryota Yamagami

東京大学医学部附属病院整形外科 特任講師／お茶の水セルクリニック
Department of Orthopaedic Surgery, The University of Tokyo (Assistant professor) / Ochanomizu Cell Clinic

KEYWORD ▶

間葉系幹細胞

変形性膝関節症

MRI

受理日:2025年7月3日

はじめに

01

変形性膝関節症(knee osteoarthritis、膝OA)は、加齢や関節への慢性的な機械的負荷による、関節軟骨の摩耗と関節構造の変化を主体とする進行性の疾患である。本症は中高年に多く発症し、本邦における膝OAの有病率は40歳以上でみると、男性42.6%、女性62.4%と報告されている¹⁾。有病率は年齢とともに上昇し、特に70歳以上の高齢女性では7-8割が罹患しているといわれ¹⁾、日常生活動作(activity of daily living, ADL)に支障をきたす主要な原因のひとつとなっている。

関節軟骨は骨端を覆う弾力性に富んだ組織で、関節運動の際に摩擦を軽減し、荷重を分散する役割を果たしている。しかし、膝OAでは加齢、肥満、関節のアライメント異常、外傷歴などの要因により軟骨が変性・消失し、骨同士の接触が生じ、関節内に炎症を伴う疼痛や腫脹が発現する。また、軟骨の摩耗に伴い、関節周囲の骨硬化、骨棘形成、滑膜炎の炎症、半月板変性なども進行し、関節全体の構造的破綻を来す。病態が進行するにつれ、可動域制限、関節不安定性、変形(特に内反変形、いわゆる「O脚変形」)などが顕著となり、生活の質(quality of life, QOL)の低下を招く。これらの病態は主にX線画像、MRI、関節液所見、臨床所見などから評価される。

膝OAに対する治療は重症度に応じて段階的に行われる。変形性膝関節症ガイドライン2023に基づく標準的治療では、まず軽症から中等症の患者には、患者教育(減量など)、運動療法などの非薬物療法が第一選択として推奨されている。特に大腿四頭筋の筋力強化や有酸素運動が有効とされる。これらに加えて、外用非ステロイド性消炎鎮痛剤(non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)は疼痛緩和に有効であり、必要に応じて内服NSAIDsも考慮される。一方、重度に進行した症例では、保存療法の継続に加え、関節内ステロイド注射が一時的な症状緩和に

有効であり、なおも日常生活に支障をきたす場合は人工関節置換術などの手術療法が推奨される。特にADLに著しい支障をきたす症例では、外科的介入がQOL改善に直結する。ガイドラインでは、治療の選択にあたり、併存疾患の有無や患者の希望を考慮した個別化医療の重要性が強調されている。

しかしながら実際の臨床では、ガイドライン通りに治療方針を進めることが困難なケースも多い。たとえば、関節変形が中等度であっても保存療法では疼痛が十分に軽減されず、かといって手術を行うには早期すぎると判断される症例がある。また、高齢や重度の併存疾患、社会的背景、あるいは患者本人の希望などにより、明らかに手術適応と考えられる症例であっても、外科的治療が実施困難な場合もある。こうした背景のもと、従来の保存療法と手術療法の間に補完する、新たな保存的治療手段の確立が求められており、疼痛制御因子や生体材料の応用を含むさまざまな研究が進められている。その中でも特に注目されているのが、間葉系幹細胞(Mesenchymal Stem Cell, MSC)を用いた細胞治療である。これまで細胞治療を含む再生医療分野には統一的な法的枠組みが存在しなかったが、2014年11月に「再生医療等安全性確保法」が施行され、安全性と迅速な臨床応用を両立させるための制度が整備された。この法整備は、国内における再生医療の普及と研究促進において重要な転機となり、とりわけ自己脂肪組織などを由来とするMSCの関節内投与が、膝OAに対する治療法として注目される契機となった。

MSCは中胚葉性組織に由来する体性幹細胞の総称であり、自己複製能と骨・軟骨・脂肪などへの多分化能を有する。in vitroでは骨や軟骨細胞への分化が可能であることから、当初はtissue engineeringの分野での活用が期待されていた。2003年には、MSCをやぎのOAモデルに関節内投与したところ軟骨変性の抑制効果が認められたとする報告がなされ²⁾、これを皮切りにヒト膝OAへの応用が進められるようになった。

以後、ヒトを対象としたMSCの関節内投与に関する症例報告

やケースシリーズ^{3, 4)}、さらにはランダム化比較試験⁵⁾も報告されており、いずれの研究でもVisual analogue scale (VAS)やWestern Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index(WOMAC)スコアにおいて疼痛の改善が示されている。さらに最近のシステマティックレビューにおいても、投与後6-12ヵ月間にわたる疼痛軽減効果が示されている⁶⁾。

一方で、関節軟骨の体積には有意な変化が認められなかった⁷⁾との報告や、疼痛抑制効果が5年にわたり持続したにもかかわらず、単純X線所見では膝OAの進行がみられた⁸⁾とする報告もあり、疼痛軽減と構造的変化との間に乖離がある可能性が示唆されている。MSCの作用機序や中長期成績、治療適応や標準化手順に関しては、依然として確立されておらず、現時点では自由診療における治療として行われているのが現状である。したがって、本治療の実施に際しては、研究的治療であることを理解したうえで、慎重な適応判断と十分なインフォームド・コンセントが求められる。

本稿では、東京大学がCPC株式会社と共同開発した培養幹細胞を用いて、お茶の水セルクリニックで実施している膝OA患者に対する細胞治療の実際とその臨床成績について紹介する。

治療の実際

02

2-1. 治療対象患者の実際

基本的には前医などで十分な保存療法を受けたにもかかわらず疼痛の改善が得られない膝OA患者を対象としている。特にKellgren-Lawrence (KL) 分類でgrade 4に相当する末期OA患者に対しては、手術療法が現在の標準治療であることを十分に説明し、患者の理解と同意が得られたうえで治療を行っている。重症OA症例では後述のとおり治療効果が限定的であり、疼痛の持続によってADL低下が既に進行している場合には、外科的治

療によるQOL改善の機会を逃さないよう、適応の判断には特に注意を払っている。

著者らが2019年～2022年に治療を行った内反型膝OA患者の重症度を治療前の画像所見をもとにMRI Osteoarthritis Knee Score(MOAKS) 軟骨スコア^{9, 10)}を用いて評価した結果を図1に示す。MOAKSでは軟骨損傷の面積と深さに応じてスコアが0～6点で評価され、5-6点はKL分類のgrade 4に相当する重度OAとされる。解析の結果、患者群の約半数が重度OA、残りの半数が軽度および中等度OAでおおよそ半々に分布していた。

2-2. 治療に用いるMSCの実際

1) MSCの細胞ソース

これまでに最も多く研究されてきたのは骨髄由来MSCである。しかしながら、骨髄由来MSCの採取には骨髄穿刺が必要であり、患者への侵襲が大きいと、日常診療に導入するにはハードルが高い。その代替として、皮下脂肪をソースとする脂肪由来MSC(adipose-derived mesenchymal stem cell, ASC)は比較的低侵襲かつ豊富な供給源があることから、近年多くの研究および臨床応用が進んでいる。筆者らのグループでもこのASCを用いて膝OA治療を行っている。その他では、関節内の滑膜にもMSCが存在し、軟骨への分化能が高く軟骨再生医療に有用性が高いことが報告されている¹¹⁾が、採取のためには関節鏡下や超音波下での関節穿刺が必要で、ASCの採取に比べるとやや侵襲度が高くなる。

2) 皮下脂肪の採取

脂肪採取は局所麻酔下に臍周囲に約5 mmの小切開を加え、専用のデバイスを用いて行う(図2)。このデバイスは生検針の構造を応用しており、安全かつ効率的な脂肪組織の採取が可能である。採取量は米粒2-3個程度の体積であり、処置全体は30分以内で完了する。合併症としては皮下出血や疼痛が報告されているが、いずれも軽微で自然軽快することが多い。

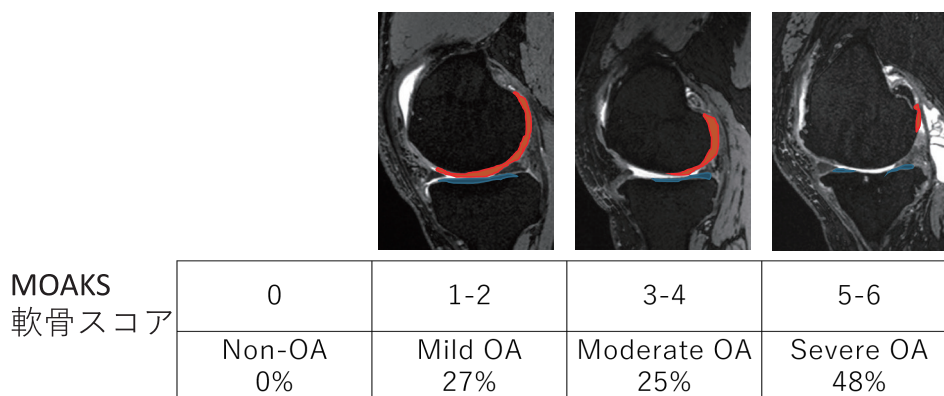


図1 著者らが自己脂肪由来間葉系幹細胞治療を行った内反型膝OA患者の重症度割合内側コンパートメントにおける軟骨の障害の程度をMOAKS軟骨スコアにより分類した。赤色、青色はそれぞれ残存した大腿骨関節軟骨、脛骨関節軟骨を表す。

3) ASCの培養

採取した脂肪組織は直ちに細胞培養加工施設に搬送され、無菌下で処理・培養される。筆者らは脂肪片を置くだけでASCが遊走・増殖する特殊なコーティングを施した不織布を開発し、細胞の単離に使用している。培養は、1~4%の自己血清を添加したオリジナルの最適化培地を用い、37℃、5% CO₂の条件下3~4週かけて行う。目標細胞数は約1×10⁸個とし、患者1人あたり単回投与分として確保される。なお、2016年に発表されたランダム化比較試験では、1×10⁸個の投与群は1×10⁷個群に比べて疼痛VASの改善度が投与早期において有意に大きかったと報告されており⁵⁾、本治療における細胞数設定の根拠となっている。

4) ASCの関節内投与

培養されたASCは、最終的に2.5 mLの細胞懸濁液に調製されたうえで、23G注射針を用いて関節内に単回投与される。注入部

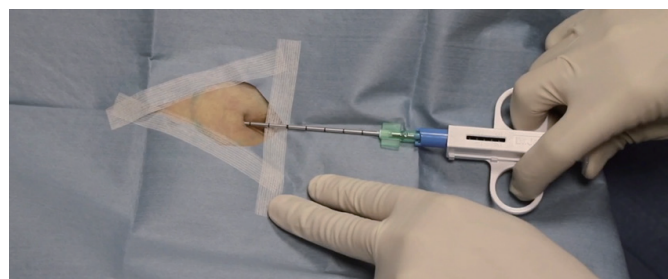


図2 皮下脂肪採取の様子

表1 患者背景

平均年齢(歳)	67.0歳(37-93歳)
性別	女性98例、男性51例
Body mass index(kg/m ²)	24.5 kg/m ² (18.0-33.8 kg/m ²)

位は、主要な病変コンパートメント(内反型膝OAでは内側、外反型では外側)を標的とし、病変部に直接作用することを意図して関節裂隙に穿刺して投与される。投与後は約15分間の安静を勧めているが、それ以降は運動制限や日常生活上の制限は設けていない。これにより患者への負担が軽く、日常生活への早期復帰が可能となっている。

2-3. 治療成績の実際

ASCの関節内投与後は、原則として投与後1ヵ月、3ヵ月、6ヵ月、1年のタイミングでフォローアップを行い、患者自身によるアンケート評価(いわゆる「患者立脚型評価」)や、MRIなどの画像評価を行っている。ここでは筆者らが行った治療成績の調査¹²⁾について紹介する。

この調査では、内反型膝OAに対してASCの関節内投与を行い12ヵ月以上フォローアップができた症例のうち、特発性内顆骨

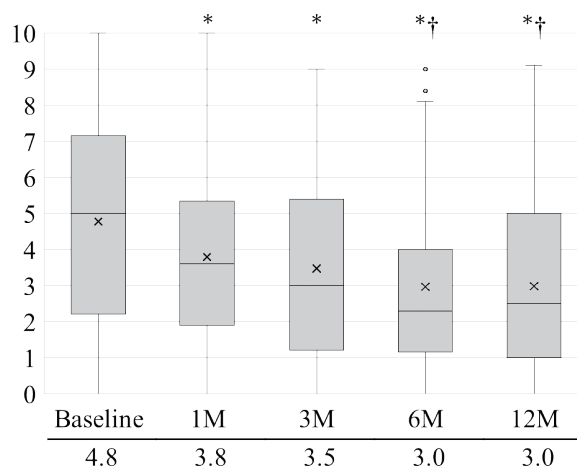


図3 膝OAに対するASC投与後のVASの推移

*投与前との比較で統計的に有意な改善あり(P<0.001)

†投与後1ヵ月との比較で統計的に有意な改善あり(P<0.001)

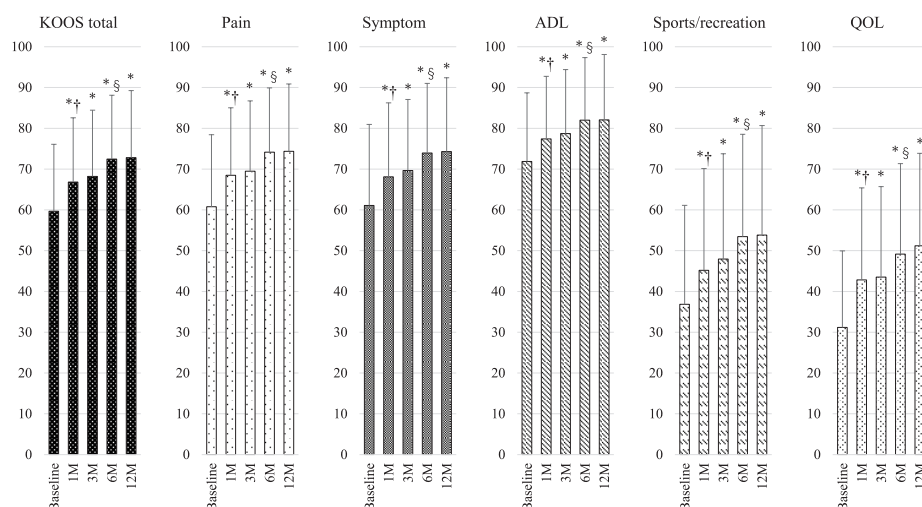


図4 膝OAに対するASC投与後のKOOSの推移

*投与前との比較で統計的に有意な改善あり(P<0.05)

†投与後1ヵ月との比較で有意な改善あり(P<0.05)

‡投与後3ヵ月との比較で有意な改善あり(P<0.05)

参考文献12) Yamagami R, et al. Regen Ther. 2024;28:227-234.より引用

壊死を伴う症例や、骨切り術後の症例、ASCを複数回投与した症例を除いた149例を対象とした。対象者の平均年齢は67.0歳、約3分の2が女性で、平均body mass index (体格指数, BMI) は24.5 kg/m²であった(表1)。

治療効果を評価する指標として、疼痛VASとKnee injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS)を用いた。VASは痛みの程度を0(痛みなし)~10(耐え難い痛み)のスケールで示すものである。また、KOOSは膝の痛みや生活機能に関する患者自身の評価を5つのサブスケール(Pain, Symptom, ADL, Sports/Recreation, QOL)から0~100点で測定する指標で、スコアが高いほど症状が少なく機能的に優れていることを示す。

図3に示すように、VASは治療前の平均4.8から、投与後6ヵ月には平均3.0まで改善し、投与後1年後もその効果が維持されていた。また図4では、KOOSのtotalスコアおよび5つの各サブスケールすべてにおいて、投与後6ヵ月までスコアが改善し、12ヵ月まで改善効果が持続しており、VASとほぼ同じ推移を示していた。

2-4. 治療成績に影響を与える因子

我々は、膝OAの重症度の程度が治療成績に与える影響を検討した。膝OAの重症度は、投与前のMRI画像に基づくMOAKS軟骨スコアを用いて評価^{9, 10)}し、膝OAの重症度ごとのKOOS totalスコアの推移を解析した(図5)。その結果、Severe OA群を含むいずれの群においても投与後6ヵ月まではスコアの改善が見られ、12ヵ月までその効果が維持されていた。しかし、軽度、中等度、重度とOAの重症度が高くなるにつれて改善幅は小さくなり、軽度や中等度の患者の方が治療効果を得やすい傾向が明らかとなった。また、Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials - Osteoarthritis Research Society International (OMERACT-OARSI)基準¹³⁾に基づき、治療に反応した患者の割合(=治療反応率)を調査した(図6)。この基準はKOOSサブスケールのPainとADL functionスコアを用いて治療が「有効」と判断されるかを判定するものである。その結果、軽度および中等度OAの患者では、投与後12ヵ月時点での治療反応率は65.4%(78症例中51症例)であったのに対し、重度OA患者では35.2%(71症例中25例)と、有効と判定される割合が大きく低下していた。さらに図7に示すように、中等度OA患者では治

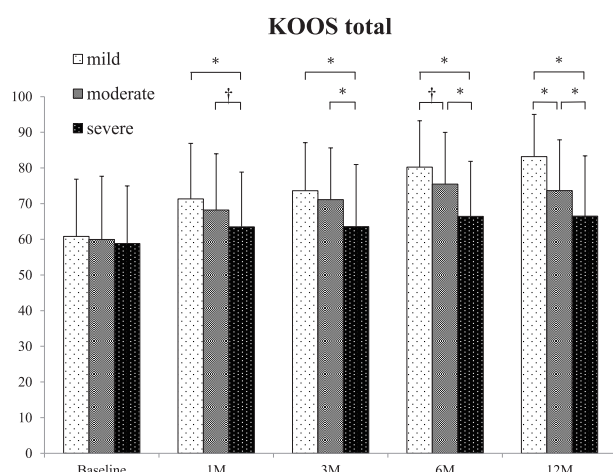


図5 膝OA重症度ごとにみたASC投与後のKOOS totalスコアの推移
*, P<0.001; †, P<0.01)

参考文献12) Yamagami R, et al. Regen Ther. 2024;28:227-234.より引用

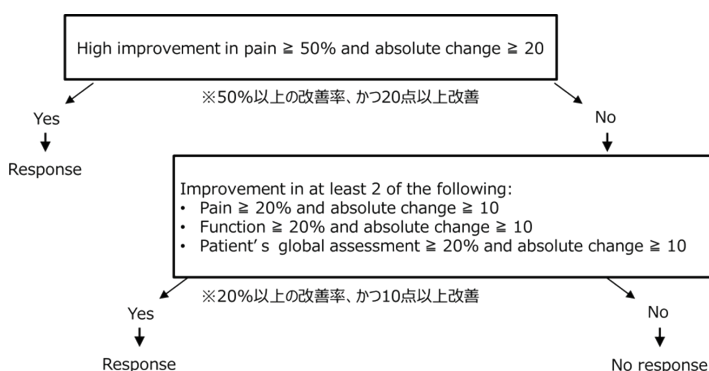


図6 OMERACT-OARSIの治療反応基準による治療反応率の判定¹³⁾

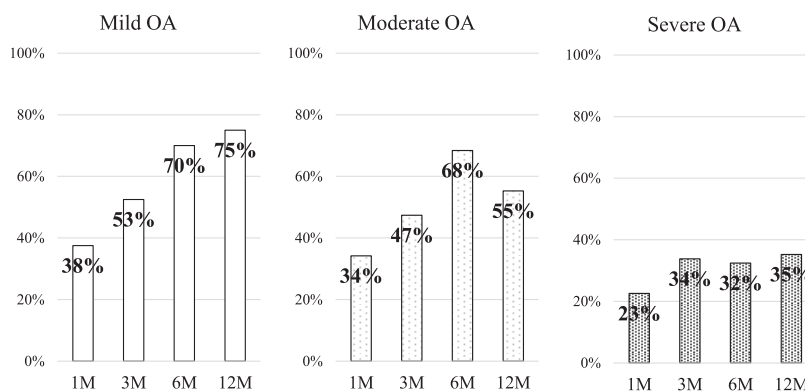


図7 膝OA重症度ごとのASC投与後の治療反応率の推移

療反応率は投与後6ヵ月時点でピークに達し、12ヵ月ではやや低下する傾向がみられた。このことは、OAの重症度以外にも治療成績に影響する要因が存在する可能性を示唆している(図7)。

そこでさらに我々は、治療反応率に影響をする因子を調べるため、投与後6ヵ月、12ヵ月時点での治療への反応の有無(OMERACT-OARSI基準の判定に基づく)を目的変数、投与前のMRI所見(OA重症度、滑膜炎や関節液貯留の程度、骨髓内病変(bone marrow lesion, BML)の程度、内側半月の逸脱所見を説明変数として多変量ロジスティック回帰分析を行った。その結果、治療に効果が得られにくいことに関連する要因としては、膝OAの重症度の他に、①投与前のMRIにおいて大腿骨内側顆に関節面の1/3を超える大きなBMLが存在すること、②内側半月板の逸脱が3mm以上であること、③年齢が高いこと、の3つが明らかとなった。BMLや半月逸脱は、これまでの研究でも膝OAの進行や疼痛と関連する因子として報告されている。今回の結果はそうした膝OA悪化に関わる因子が、ASC投与の効果にも影響を与える可能性があることを示している^{14, 15)}。

さらに、投与後の関節の状態についてもMRIで評価した。投与から平均10ヵ月後に撮像したMRIを解析したところ、関節液貯留が改善した症例は33.7%、大腿骨および脛骨内側顆のBMLが改善した症例はそれぞれ24.2%、18.1%であった。しかし、内側半月の逸脱や軟骨被覆面積の改善はほぼ見られず、膝関節内の構造的な修復については、なお課題が残る結果となった。

安全性に関しては、治療後に軽度の副作用が一部の患者にみられた。具体的には、関節液の貯留が11.5%、痛みが9.6%、熱感が1.9%の患者に発生したが、その多くは投与後1ヵ月以内に自然に改善していた。また、投与後の感染症の発生は1例も見られず¹⁶⁾、本治療の安全性は比較的高いと考えられる。

の継続が求められる。

参考文献

1. N. Yoshimura, S. Muraki, H. Oka, et al. Prevalence of knee osteoarthritis, lumbar spondylosis, and osteoporosis in Japanese men and women: the research on osteoarthritis/osteoporosis against disability study. *J Bone Miner Metab.* 2009, 27, 620-628.
2. J. M. Murphy, D. J. Fink, E. B. Hunziker, et al. Stem cell therapy in a caprine model of osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* 2003, 48, 3464-3474.
3. C.J. Centeno, D. Busse, J. Kisiday, et al. Increased knee cartilage volume in degenerative joint disease using percutaneously implanted, autologous mesenchymal stem cells. *Pain Physician.* 2008, 11, 343-353.
4. M. Emadeddin, N. Aghdami, L. Taghiyar, et al. Intra-articular injection of autologous mesenchymal stem cells in six patients with knee osteoarthritis. *Arch Iran Med.* 2012, 15, 422-428.
5. J. M. Lamo-Espinosa, G. Mora, J. F. Blanco, et al. Intra-articular injection of two different doses of autologous bone marrow mesenchymal stem cells versus hyaluronic acid in the treatment of knee osteoarthritis: multicenter randomized controlled clinical trial (phase I/II). *J Transl Med.* 2016, 14, 246.
6. S. H. Kim, Y. P. Djaja, Yong-Beom Park, et al. Intra-articular Injection of Culture-Expanded Mesenchymal Stem Cells Without Adjuvant Surgery in Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Sports Med.* 2020, 48, 2839-2849.
7. C. H. Jo, J. W. Chai, E. C. Jeong, et al. Intra-articular Injection of Mesenchymal Stem Cells for the Treatment of Osteoarthritis of the Knee: A 2-Year Follow-up Study. *Am J Sports Med.* 2017, 45, 2774-2783.
8. Kang-Il Kim, Woo-Suk Lee, Jun-Ho Kim, et al. Safety and Efficacy of the Intra-articular Injection of Mesenchymal Stem Cells for the Treatment of Osteoarthritic Knee: A 5-Year Follow-up Study. *Stem Cells Transl Med.* 2022, 11, 586-596.
9. D. J. Hunter, A. Guermazi, G. H. Lo, et al. Evolution of semi-quantitative whole joint assessment of knee OA: MOAKS (MRI Osteoarthritis Knee Score). *Osteoarthritis Cartilage.* 2011, 19, 990-1002.
10. S. M. Eijgenraam, A. S. Chaudhari, M. Reijman, et al. Time-saving opportunities in knee osteoarthritis: T2 mapping and structural imaging of the knee using a single 5-min MRI scan. *Eur Radiol.* 2020, 30, 2231-2240.
11. T. Tanimoto, K. Endo, Y. Sakamaki, et al. Human synovial mesenchymal stem cells show time-dependent morphological changes and increased adhesion to degenerated porcine cartilage. *Sci Rep.* 2022, 12, 16619.
12. R. Yamagami, T. Terao, T. Kasai, et al. Baseline magnetic resonance imaging findings associated with short-term clinical outcomes after intraarticular administration of autologous adipose-derived stem cells for knee osteoarthritis. *Regen Ther.* 2025, 28, 227-234.
13. T. Pham, D. van der Heijde, R. D. Altman, et al. OMERACT-OARSI initiative: Osteoarthritis Research Society International set of responder criteria for osteoarthritis clinical trials revisited. *Osteoarthritis Cartilage.* 2004, 12, 389-399.
14. D. T. Felson, J. Niu J, T. Neogi, et al. Synovitis and the risk of knee osteoarthritis: the MOST Study. *Osteoarthritis Cartilage.* 2016, 24, 458-464.
15. A. Guermazi, F. Eckstein, D. Hayashi, et al. Baseline radiographic osteoarthritis and semi-quantitatively assessed meniscal damage and extrusion and cartilage damage on MRI is related to quantitatively defined cartilage thickness loss in knee osteoarthritis: the Multicenter Osteoarthritis Study. *Osteoarthritis Cartilage.* 2015, 23, 2191-2198.
16. J. Higuchi, R. Yamagami, T. Matsumoto, et al. Associations of clinical outcomes and MRI findings in intra-articular administration of autologous adipose-derived stem cells for knee osteoarthritis. *Regen Ther.* 2020, 14, 332-340.

まとめ

03

今回紹介した我々の研究結果では、膝OA患者に対するASCの関節内単回投与が、短期的には疼痛の軽減や日常生活機能の改善といった臨床的効果を示すことが確認された。治療効果は特に軽度から中等度のOA症例で高く、疾患の重症度やMRI所見に基づいて治療反応をある程度予測できる可能性も示された。BMLの大きさや半月板の逸脱、患者の年齢などが治療効果に影響を及ぼす要因として特定され、今後の適応選択に有用な知見となると考える。

一方で、軟骨被覆面積や半月板逸脱の改善といった構造的修復は多くの症例で認められず、OA進行を明確に抑制する根拠もまだ十分とはいえない。重度OAでは症状の改善が限定的であることから、ASC治療はあくまで手術に代わる手段ではなく、保存療法と外科的治療の中間に位置する補完的な治療選択肢と捉えるべきである。今後は、中長期的な有効性及び構造改善効果の検証、さらに作用機序の解明と治療標準化に向けた臨床研究

変形性関節症における 脂肪組織由来細胞の作用機序

Mechanism of Action of Adipose-Derived Cells in Osteoarthritis

蒲地 正宗

Masamune Kamachi

神戸大学大学院整形外科

Department of Orthopaedic Surgery, Kobe University Graduate School of Medicine

松下 雄彦

Takehiko Matsushita

神戸大学大学院整形外科 医学研究員／明和病院整形外科 部長

Department of Orthopaedic Surgery, Kobe University Graduate School of Medicine (Medical researcher) /

Department of Orthopaedic Surgery, Meiwa hospital (Director)

松本 知之

Tomoyuki Matsumoto

神戸大学大学院整形外科 准教授

Department of Orthopaedic Surgery, Kobe University Graduate School of Medicine (Associate Professor)

傍島 聡

Satoshi Sobajima

そばじまクリニック 院長

Incorporated Medical Institution Saiseikikai Sobajima Clinic (Director)

黒田 良祐

Ryosuke Kuroda

神戸大学大学院整形外科 教授

Department of Orthopaedic Surgery, Kobe University Graduate School of Medicine (Professor)

KEYWORD ▶

間葉系幹細胞

脂肪由来幹細胞

関節軟骨

受理日:2025年7月7日

はじめに

01

脂肪由来幹細胞(adipose derived stem cell:ADSC)は、2001年にZukら¹⁾によって、ヒト脂肪組織から単離された多分化能を有する幹細胞として初めて報告された。それ以前は、1999年にPittengerら²⁾が報告した骨髄由来の間葉系幹細胞(mesenchymal stem cell:MSC)が主流であったが、ADSCはその代替候補として注目されるようになった。骨髄の採取は侵襲性が高く、得られる幹細胞数が限られているという課題がある。一方で、脂肪組織は局所麻酔下で比較的容易に大量に採取でき、かつ幹細胞の含有量が多いことから、幹細胞の供給源として広く利用されるようになった。わが国においても、変形性膝関節症(OA)に対し、自由診療の範囲ではあるが臨床応用が進んでいる。本稿では、脂肪組織由来細胞のOAに対する関節内投与の作用機序を中心に文献的エビデンスも踏まえて概説する。

間葉系幹細胞

02

間葉系幹細胞(MSC)は、国際細胞治療学会(International Society for Cellular Therapy; ISCT)により、以下の3点で定義されている。① 標準的な培養条件下においてプラスチック表面への接着性を示すこと、② 表面マーカーとしてCD73、CD90、CD105が陽性であり、かつCD11bまたはCD14陰性、CD79aまたはCD19陰性、HLA-DRが陰性であること、③ 骨芽細胞、軟骨細胞、脂肪細胞への分化能を有すること³⁾。このような多分化能に加え、免疫調節作用や抗炎症効果、血管新生促進能などの特性を活かし、さまざまな疾患への応用が期待されている(図1)。

脂肪組織由来細胞

03

脂肪組織由来細胞は、培養の有無によりいくつかに分類される。非培養の間質血管細胞群(stromal vascular fraction: SVF)、SVFの一種である脂肪組織由来再生細胞(adipose

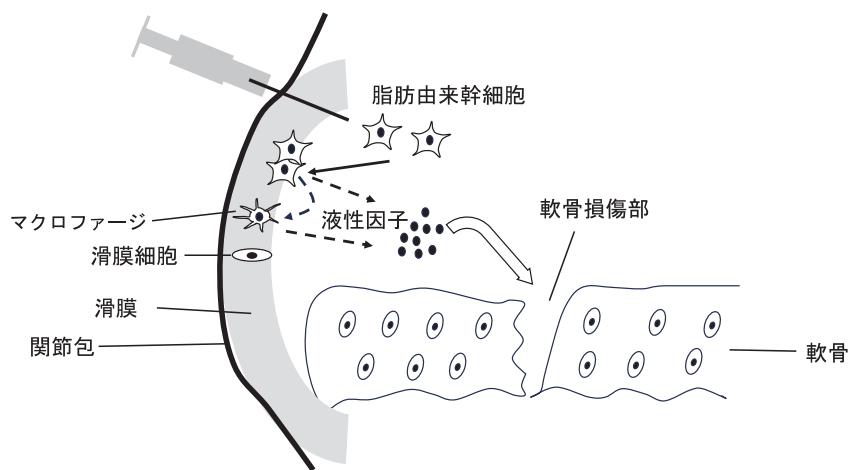


図1 関節内における脂肪由来幹細胞の作用機序

derived regenerative cells:ADRC)、そしてSVFを培養して得られるADSCである⁴⁾。SVFは、酵素処理によって脂肪組織から作製され、血管内皮前駆細胞、周皮細胞、脂肪前駆細胞、平滑筋細胞、末梢血由来細胞など複数の細胞が混在するため、多様な効果が期待できるが、MSCの割合は少ない⁵⁾。一方、ADSCはSVFを培養することで、より純度の高いMSCが得られる⁶⁾。さらに近年では、酵素処理や遠心分離を用いずに得られる微小細断脂肪組織片(micro-fragmented adipose tissue:MFAT)も臨床で使用されている⁷⁾。

脂肪組織由来細胞の関節内投与後の挙動 04

Liら⁸⁾は、膝関節内投与されたヒトADSCの動態を明らかにするため、DiD(ジアルルカルコシアニン類似物質)を用いた新たな細胞トラッキング技術を開発した。内側半月板切除を行ったラットの膝関節に、DiD標識済みのヒトADSCを注入したところ、半月板や関節軟骨において移植細胞が検出された。さらにヒトKi67陽性細胞の存在から、10週にわたり局所で細胞増殖が継続している可能性を示唆した。また、Desandoら⁹⁾は、ウサギの膝前十字靭帯切除によってOAモデルを作成し、SVF、ADSC、MFATをそれぞれ蛍光標識して関節内投与し、滑膜、半月板、軟骨への細胞分布を観察した。投与7日後には、ADSCとSVF由来細胞は滑膜に、MFAT由来細胞は軟骨に分布していた。30日後には、ADSCは主に半月板に、SVFは半月板および軟骨に、MFATは滑膜に確認された。Kamadaら¹⁰⁾の研究では、ヌードマウスOAモデルに対し、ヒトADRCを膝関節内投与し、1週および4週後にヒト核抗原に対する免疫染色を実施した結果、軟骨組織内には細胞が確認されず、滑膜に局限して存在していたと報告した。

以上を踏まえると、細胞種や処理方法の差異により、脂肪組織由来細胞の移動経路や分布に差が出る可能性を示唆している。また、評価時期、検出方法によっても結果が異なる可能性もある。

脂肪組織由来細胞の軟骨に対する効果および機序

05

脂肪組織由来細胞の治療効果は、関節内の損傷組織に対する直接的な分化・修復作用に加え、分泌因子を介したパラクライン効果がOAに対する効果として期待されている。

5-1. 軟骨分化

ADSCは多分化能を有するが、in vivoでレシピエント部位において実際に軟骨へ分化し、修復に寄与したという報告は少ない¹¹⁾。Windtら¹²⁾は、自家軟骨細胞とともに移植した他家骨髄由来MSCが、MRIと関節鏡所見により軟骨再生を促進したことを報告したが、再生部位からはドナーDNAが検出されず、レシピエント由来であった。このことから移植した他家MSCは恒久的に宿主組織に定着しないことを報告した。Zwolanekら¹³⁾の報告では、ヒト胎盤アルカリホスファターゼで標識されたMSCをマウスおよびラットOAモデルに移植したところ、欠損部に細胞が集積し軟骨再生が認められたが、修復に関与したのはレシピエント由来細胞であったと報告した。同研究では、MSCが欠損部に付着し、生理活性因子を分泌することで、軟骨細胞の肥大化や骨形成を抑制した可能性を述べている。

これらの報告から、現時点では脂肪由来幹細胞が直接軟骨に分化して再生に寄与する可能性は限定的と考えられる。

5-2. パラクライン効果

脂肪由来細胞はサイトカインや成長因子、エクソソームなど様々な液性因子を放出して周囲の細胞や組織に作用し抗炎症作用や組織修復作用を示すことが報告されている。動物同種の実験では、Takagiら¹⁴⁾はADSC細胞シートを作製し、ウサギOAモデルに自家ADSCシートを膝関節内に注入した。ADSC細胞シート群においてMMP-1、MMP-13、ADAMTS-4の発現が抑制された。ADSC細胞シートが、軟骨保護作用を持つ液性因子を分泌することで、関節軟骨の変性の進行を抑制する可能性を報告した。また、Kurodaら¹⁵⁾は、ADSCは関節内投与後に滑膜に移動し、ACL切除ウサギ変形性関節症モデルにおける軟骨変性の進行を抑制したと報告した。また、ADSCと非接触型共培養した軟骨細胞の生存率は、単独で培養した軟骨細胞よりも高く、また、MMP-13の産生が低下することを報告し、液性因子の分泌を介した効果を示唆した。

OAの進行が有意に抑制されることを報告した。変形性関節症のメカニズムとして、炎症性サイトカインやMMPの発現増加を伴うM1/M2マクロファージ比の増加が挙げられる¹⁶⁾。Kamadaらは、ヌードマウスOAモデルにヒトADSCを移植する実験や非接触型共培養実験において、ADSCにはマクロファージをM2型に分化させる作用があることや、液性因子がマクロファージに与える影響を報告した¹⁰⁾。Fujitaら¹⁷⁾は、SVFを構成するADSCおよびM2マクロファージを含む細胞群がTGF- β を産生し、Smad2/3シグナル伝達経路のリン酸化を介して、軟骨細胞の再生促進と変性抑制に作用することを報告した。また、Onoiら¹⁸⁾は、軟骨細胞の試験管内培養においてSVF、M2マクロファージ、ADSCのいずれかを共に培養したところ、SVF共培養群、M2マクロファージ共培養群の順に軟骨ペレットサイズが大ききことを示した。加えて、SVF共培養群における培養液中のTGF- β およびIL-10の濃度が高かったことから、SVFに含まれるM2マクロファージからの液性因子が軟骨ペレットサイズの増大に貢献する可能性を報告した。

近年、軟骨再生に対するADSCのエクソソームを中心とした細胞外小胞の効果についての研究も数多く報告されている。エクソソームは、細胞から分泌される直径40~160nmの細胞外小胞の一種である。細胞外に放出されると標的細胞に輸送され、細胞間コミュニケーションに関与する¹⁹⁾。また、血管新生の促進や免疫反応や炎症反応の調節、細胞アポトーシスの抑制に関与し、組織の修復と再生を促進する効果が報告されている^{20, 21)}。Zhaoら²²⁾はADSCのエクソソームが過酸化水素によるアポトーシスから関節軟骨細胞を保護することを報告した。その機序として、miR-145とmiR-221を増加させ、炎症性サイトカインの発現を低下させることで軟骨形成を促進することを発見した。Liら²³⁾は、ADSC由来エクソソーム中のmiR-376c-3pが*in vivo*および*in vitro*の両方においてWNT- β カテニン経路を抑制することで、軟骨細胞分解と滑膜線維化を改善したことを報告した。また、BMPs (Bone Morphogenetic Proteins)は軟骨細胞にRunx2の発現を増加させ、軟骨細胞の肥大化を引き起こすこと

で細胞外マトリックスを分解し、軟骨破壊を進行することが知られている。Kangら²⁴⁾は、ADSCが分泌するエクソソームにはmiR-57-3pが含まれ、CPRIM1タンパク質の発現を増加させ、BMPsの働きを抑制することを報告した。これにより、炎症下で過剰に活性化されるBMPsを抑制し、変形性関節症の進行を防ぐ可能性を示唆した。さらにLiらは²⁵⁾、軟骨分化におけるエクソソームの効果は由来組織で異なり、脂肪幹細胞由来エクソソームが骨髄・滑膜幹細胞由来エクソソームより優れている可能性を報告した。脂肪幹細胞由来エクソソームで処理したMSCsが他の幹細胞由来エクソソームで処理したMSCsよりコラーゲンII型、SOX9の発現上昇を認めた。Tsubakiら²⁶⁾は、ドナー年齢の高齢化と培養継代の増加により細胞外小胞中のmiRNAの多様性が大きく変化する可能性を報告した。さらに細胞外小胞のmiRNA群によって潰瘍性大腸炎、変形性関節症などの疾患で発現上昇している遺伝子群にどの程度作用するかに大きな違いがあることを明らかにした。このことから、各疾患に最適化された細胞外小胞を準備するためには、ドナー年齢や培養継代数を考慮する必要があることを示唆した。

まとめ

06

脂肪組織由来細胞は、採取の容易さや幹細胞の豊富さといった利点から、OAに対する治療法の一つとして期待され、自由診療下での臨床応用が進んでいる。本稿で紹介したように、脂肪由来細胞は主にパラクライン効果を通じて多彩な作用を発揮し、関節症状の軽減や進行抑制、さらには軟骨保護に寄与することが示唆されている。ただし、その詳細な作用メカニズムについては未解明な部分が多く残されており、今後のさらなる研究によってその全容が明らかになることが望まれる。脂肪組織由来細胞が関節機能を温存するための新たな細胞治療として確立される日が期待される。

参考文献

1. P. A. Zuk, M. Zhu, H. Mizuno, J. Huang, J. W. Futrell, A. J. Katz, P. Benhaim, H. P. Lorenz, and M. H. Hedrick. Multilineage cells from human adipose tissue: implications for cell-based therapies. *Tissue Eng.* 2001, 7, 211-228.
2. M. F. Pittenger, A. M. Mackay, S. C. Beck, R. K. Jaiswal, R. Douglas, J. D. Mosca, M. A. Moorman, D. W. Simonetti, S. Craig, and D. R. Marshak. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science.* 1999, 284, 143-147.
3. M. Dominici, K. L. Blanc, I. Mueller, I. Slaper-Cortenbach, F. Marini, D. Krause, R. J. Deans, A. Keating, D. J. Prockop, and E. M. Horwitz. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The international society for cellular therapy position statement. *Cytotherapy.* 2006, 8, 315-317.
4. K. Lin, Y. Matsubara, Y. Masuda, K. Togashi, T. Ohno, T. Tamura, Y. Toyoshima, K. Sugimachi, M. Toyoda, H. Marc, and A. Douglas. Characterization of adipose tissue-derived cells isolated with the CelutionTM system. *Cytotherapy.* 2008, 10, 417-426.
5. L. Zimmerlin, V. S. Donnenberg, J. P. Rubin, and A. D.

- Donnenberg. Mesenchymal markers on human adipose stem/progenitor cells. *Cytometry Part A*. 2013, 83A, 134-140.
6. P. Thitilertdech, V. Lohsiriwat, P. Pongpaiboj, V. Tantithavorn, and N. Onlamoon. Extensive Characterization of Mesenchymal Stem Cell Marker Expression on Freshly Isolated and In Vitro Expanded Human Adipose-Derived Stem Cells from Breast Cancer Patients. *Stem Cells Int*. 2020, 8237197.
7. C. Tremolada, V. Colombo, and C Ventura. Adipose Tissue and Mesenchymal Stem Cells: State of the Art and Lipogems. *○ R Technology Development. Curr Stem Cell Rep*. 2016, 2, 304-312.
8. M. Li, X. Luo, X. Lv, V. Liu, G. Zhao, X. Zhang, W. Cao, R. Wang, and W. Wang. In Vivo Human Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cell Tracking after Intra-Articular Delivery in a Rat Osteoarthritis Model. *Stem Cell Res. Ther.* 2016, 7, 160.
9. G. Desando, I Bartolotti, L. Martini, G. Giavaresi, N. N. Aldini, M. Fini, A. Roffi, F. Perdida, G. Filardo, E. Kon, and B. Grigolo. Regenerative Features of Adipose Tissue for Osteoarthritis Treatment in a Rabbit Model: Enzymatic Digestion Versus Mechanical Disruption. *Int. J. Mol. Sci.* 2019, 29, 2636.
10. K. Kamada, T. Matsushita, T. Yamashita, T. Matsumoto, H. Iwaguro, S. Sobajima, and R. Kuroda. Attenuation of Knee Osteoarthritis Progression in Mice through Polarization of M2 Macrophages by Intra-Articular Transplantation of Non-Cultured Human Adipose-Derived Regenerative Cells. *J. Clin. Med.* 2021, 10, 4309.
11. J. Zhou, N. Wu, J. Zeng, Z. Liang, Z. Qi, H. Jiang, H. Chen, and X. Liu. Chondrogenic differentiation of adipose-derived stromal cells induced by decellularized cartilage matrix/silk fibroin secondary crosslinking hydrogel scaffolds with a three-dimensional microstructure. *Polymers (Basel)*. 2023, 15, 1868.
12. T. S. de Windt, L. A. Vonk, I. C. M. Slaper-Cortenbach, R. Nizak, M. H. P. van Rijen, and D. B. F. Saris. Allogeneic MSCs and recycled autologous chondrons mixed in a one-stage cartilage cell transplantation: a first-in-man trial in 35 patients. *Stem Cells*. 2017, 35, 1984-1993.
13. D. Zvolanek, M. Satué, V. Proell, J. R. Godoy, K. I. Odörfer, M. Flicker, S. C. Hoffmann, T. Rüllicke, and R. G. Erben. Tracking mesenchymal stem cell contributions to regeneration in an immunocompetent cartilage regeneration model. *JCI Insight*. 2017, 2, e87322.
14. T. Takagi, T. Kabata, K. Hayashi, X. Fang, Y. Kajino, D. Inoue, T. Ohmori, T. Ueno, J. Yoshitani, K. Ueoka, Y. Yamamuro, H. Tsuchiya. Periodic injections of adipose-derived stem cell sheets attenuate osteoarthritis progression in an experimental rabbit model. *BMC Musculoskelet Disord*. 2020, 21, 691.
15. K. Kuroda, T. Kabata, K. Hayashi, T. Maeda, Y. Kajino, S. Iwai, K. Fujita, K. Hasegawa, D. Inoue, N. Sugimoto, and H. Tsuchiya. The paracrine effect of adipose-derived stem cells inhibits osteoarthritis progression. *BMC Musculoskelet Disord*. 2015, 16, 236.
16. H. Zhang, D. Cai, and X. Bai. Macrophages Regulate the Progression of Osteoarthritis. *Osteoarthr. Cartil.* 2020, 28, 555-561.
17. M. Fujita, T. Matsumoto, S. Hayashi, S. Hashimoto, N. Nakano, T. Maeda, Y. Kuroda, Y. Takashima, K. Kikuchi, K. Anjiki, K. Ikuta, Y. Onoi, S. Tachibana, T. Matsushita, H. Iwaguro, S. Sobajima, T. Hiranaka, and R. Kuroda. Paracrine effect of the stromal vascular fraction containing M2 macrophages on human chondrocytes through the Smad2/3 signaling pathway. *J. Cell. Physiol.* 2022, 237, 3627-3639.
18. Y. Onoi, T. Matsumoto, K. Anjiki, S. Hayashi, N. Nakano, Y. Kuroda, M. Tsubosaka, T. Kamenaga, K. Ikuta, S. Tachibana, Y. Suda, K. Wada, T. Maeda, A. Saitoh, T. Hiranaka, S. Sobajima, H. Iwaguro, T. Matsushita, R. Kuroda. Human uncultured adipose-derived stromal vascular fraction shows therapeutic potential against osteoarthritis in immunodeficient rats via direct effects of transplanted M2 macrophages. *Stem Cell Res. Ther.* 2024, 15, 325.
19. R. Kalluri, and V. S. LeBleu. The biology, function, and biomedical applications of exosomes. *Science*. 2020, 367, 6478.
20. K. Shen, Y. Jia, X. Wang, J. Zhang, K. Liu, J. Wang, W. Cai, J. Li, S. Li, M. Zhao, Y. Wang, and D. Hu. Exosomes from adipose-derived stem cells alleviate the inflammation and oxidative stress via regulating Nrf2/HO-1 axis in macrophages. *Free Radic. Biol. Med.* 2021, 165, 54-66.
21. F. Xu, Q. Xiang, J. Huang, Q. Chen, N. Yu, X. Long, and Z. Zhou. Exosomal miR-423-5p mediates the proangiogenic activity of human adipose-derived stem cells by targeting Sufu. *Stem Cell Res. Ther.* 2019, 10, 106.
22. C. Zhao, Jin-Yang Chen, Wen-Ming Peng, B. Yuan, Q. Bi, and You-Jia Xu. Exosomes from adipose-derived stem cells promote chondrogenesis and suppress inflammation by upregulating miR-145 and miR-221. *Mol. Med. Rep.* 2020, 21, 1881-1889.
23. F. Li, Z. Xu, Z. Xie, X. Sun, C. Li, Y. Chen, J. Xu, and G. Pi. Adipose mesenchymal stem cells - derived exosomes alleviate osteoarthritis by transporting microRNA - 376c - 3p and targeting the WNT - beta - catenin signaling axis. *Apoptosis*. 2023, 28, 362-378.
24. J. Kang, L. Zhang, L. Zhang, N. Nan, Y. Liu, and H. Hao. Exosomal miR-574-3p from adipose-derived mesenchymal stem modulates CRIM1/BMPs signaling to restrain chondrocytes hypertrophy and inflammatory response in knee osteoarthritis. *Int. Immunopharmacol.* 2025, 159, 114916.
25. Q. Li, H. Yu, M. Sun, P. Yang, X. Hu, Y. Ao, and J. Cheng. The tissue origin effect of extracellular vesicles on cartilage and bone regeneration. *Acta Biomater.* 2021, 125, 253-266.
26. T. Tsubaki, R. Chijimatsu, T. Takeda, M. Abe, T. Ochiya, S. Tsuji, K. Inoue, T. Matsuzaki, Y. Iwanaga, Y. Omata, S. Tanaka, and T. Saito. Aging and cell expansion enhance microRNA diversity in small extracellular vesicles produced from human adipose-derived stem cells. *Cytotechnology*. 2025, 77, 15.

日本における細胞治療の現状と課題 — 細胞培養加工業の視点から

Current Status and Challenges of Cell Therapy in Japan
— From the Perspective of Cell Processing Facilities

松崎 時夫 Tokio Matsuzaki

CPC株式会社海外室 室長 / 営業部 副部長 取締役
CPC Corporation, Global Business (Office Head) /
Business Development Dept. (Deputy Head) (Board Member)

キーワード

再生医療、幹細胞、CPC

受理日:2025年7月3日

01 再生医療・幹細胞治療の現状(日本)

日本では、2014年に「再生医療等の安全性の確保等に関する法律(再生医療等安全性確保法)」が施行されて以降、幹細胞治療や血小板を濃縮した多血小板血漿(Platelet-Rich Plasma:PRP)などによる再生医療が臨床現場で広く提供されている。厚生労働省への届出情報によれば、再生医療の提供件数は年々増加し、2025年4月時点で全国に6,243件の再生医療等提供計画が届け出られており(第一種:8件、第二種:2,099件、第三種:4,136件)、提供機関数は4,000施設以上に上る。

再生医療技術を提供している施設の治療内容の内訳としては、PRPが1,735施設、幹細胞治療(脂肪・骨髄由来などを含む)が682施設であり、この2つで全体の約60%を占めている。治療を提供している施設数を地域別に見ると、東京都が最多(1,253施設、全体の31.3%)であり、次いで大阪府(445施設)、神奈川県(271施設)となっている。

再生医療等提供計画では、治療や技術がどれだけ安全か、結果をどの程度予測できるか、また既知かどうかといった点を踏まえた上で、さらに患者への影響や不確実性の大きさに応じて、治療行為を3つのリスク区分に分類している。各分類の特徴としては、第一種(高リスク)はすべて1型糖尿病に対する同種膵島移植であり、第二種(中リスク)は約40%が骨・関節など運動器疾患(表1)の治療(例:変形性関節症に対するPRP治療や自己幹細胞治療など)、第三種(低リスク)は約40%が口腔・顎顔面領域(表2)の治療(例:歯周組織再生のPRP療法)となっている。

これらの低～中リスクの再生医療は、整形外科や歯科など身近な診療科で日常的に実施されている。第二種に該当する幹細胞治療の提供計画数は1,226件であり、そのうち約92%は脂肪由

来幹細胞が占めている。また、この中の約70%は、慢性疼痛、整形外科疾患、皮膚科疾患・美容領域で提供されている。

こうした届出制度により、日本では自由診療としてPRP療法や幹細胞治療を提供できる環境が整備されている。一方で、保険診療として認められている再生医療は、「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律(薬機法)」によって規制され、そこで用いられる製品は「再生医療等製品」として位置づけられる。これは、再生医療等安全性確保法に基づく環境で製造される「特定細胞加工物」とは区別して考える必要がある。

後述するように、幹細胞治療に関しては、品質管理やコスト構造の問題、さらには効果や安全性の検証を強化する必要があるなど、課題は山積している。今回は、PRP療法を除いた幹細胞治療を中心に述べる。

02 細胞培養加工施設の運用と品質管理

幹細胞治療を支える細胞培養加工施設(Cell Processing Center:CPC)は、日本全国で約3,600件以上が届け出られている¹⁾。多くはクリニックに併設された小規模な施設であり、患者自身の細胞を加工・培養して治療に用いるケースが大半である。

これらのCPCでは、細菌やウイルスなどによる汚染を防止するために、無菌環境を確保するクリーンルームや安全キャビネットなどの設備(ハード)と、標準作業手順書(Standard Operating Procedures:SOP)や記録管理などの運用(ソフト)の両面で、適切な管理が求められている。たとえば、培養室内の作業者は無菌操作の手順に従って作業を行い、培養室の清浄度を維持しながら細胞培養を実施する。また、細胞製品が作業環境の外に漏れ出

ないように閉じ込めて操作することや、異なる患者サンプル間のチェンジオーバー（切替）時の適切な洗浄により、交差汚染や取り違えを防ぐ体制も不可欠である。

これらの取り組みは、日本再生医療学会が発表した「細胞調製施設の施設および運用に対する考え方」にも詳細に示されており、施設の規模や用途に応じた柔軟な適用が推奨されている²⁾。さらに、同学会は「無菌操作ガイド³⁾」や「細胞保管ガイド⁴⁾」なども策定しており、従事者に対する教育認定制度（臨床培養士や細胞培養加工施設管理士）も運用されている。当社においてもこれらの資格を有する人材が所属し、安全管理体制の強化に日々取り組んでいる。

2024年の再生医療等安全性確保法の改正により、核酸等を用いる医療技術が新たに法の適用対象に追加され、細胞加工施設の運用にもより高度な品質管理が求められるようになった。認定再生医療等委員会の審査体制も強化され、法制度全体として品質・安全性の担保に向けた動きが活発である⁵⁾。

一方、薬機法に基づく再生医療等製品は、保険診療で使用する医薬品等に該当するため、厚生労働省が定めた省令（Good Gene, Cellular, and Tissue-based Products Manufacturing Practice:GCTP）に基づいた製造工程で安全かつ安定的に製造することが必須である。再生医療等安全性確保法においても、GCTPに近い対応が求められているが、現実的にはCPCの運用や品質管理の多くが各提供機関の自主的な判断に

委ねられており、現場レベルではばらつきがあると考えられる。

また、施設の届出にあたり、構造設備が基準を満たすだけでなく、細胞の有効性や安全性を担保するための品質試験やデータ管理体制の構築が重要である。しかし、医薬品レベルのGMP（Good Manufacturing Practice）やGCTP基準の全面的な適用は自由診療として行われる再生医療においてはコスト面で現実的ではない場合も多い。詳細については後述する。

03

再生医療導入の手続きフローと課題
(提供計画・委員会・届出)

幹細胞治療などの再生医療を医療機関で新たに提供開始するには、再生医療等安全性確保法に基づく厳格な制度のもと、以下のプロセスを踏む必要がある。

① 再生医療等提供計画書の作成

提供を計画する治療の内容、安全管理措置、実施体制、対象となる患者像などを網羅した「再生医療等提供計画書」を作成する。併せて、提供責任者や実施医の経歴、患者説明文書・同意書の雛形、安全管理基準、品質管理に関するSOPなど、必要な書類一式を整備する必要がある。

表1 第二種 再生医療等提供計画の疾患別内訳

対象となる疾患	件数	割合 (%)
骨・関節の障害	897	42.7
皮膚疾患・美容	402	19.2
慢性疼痛	312	14.9
ホルモン関連（更年期障害など）	115	5.5
内臓疾患（肝臓・腎臓・脾臓など）	100	4.8
心血管関連疾患	90	4.3
脳神経関連疾患	89	4.2
口腔・顎顔面領域疾患	52	2.5
乳腺関連疾患	18	0.8
その他	24	1.1

表2 第三種 再生医療等提供計画の疾患別内訳

対象となる疾患	件数	割合 (%)
口腔・顎顔面領域疾患	1604	38.8
皮膚疾患・美容	1005	24.3
がん関連	974	23.6
骨・関節の障害	506	12.2
乳腺関連疾患	25	0.6
その他	22	0.5

② 認定再生医療等委員会による審査

計画書は、厚生労働大臣に認定された認定再生医療等委員会に提出し、倫理のおよび科学的観点から厳正な審査を受ける。委員会は、医師、分子生物学や病理学、生命倫理、法律、生物統計など、複数分野の専門家によって構成されており、中立性・第三者性が厳しく求められている。審査後、適切と判断された場合には意見書が発行される。

③ 厚生労働省への計画届出

委員会の意見書を添付し、地方厚生局に提供計画を届出する。書類に不備がない場合には、厚労省による形式的確認を経て受理番号が交付される。第一種の場合は、厚労大臣による個別許可が必要だが、第二種・第三種については届出の受理によって再生医療の提供が可能となる。

④ 治療提供後の報告義務と監視

治療の提供を開始した後は、毎年1回、提供件数、有害事象の有無、倫理審査の継続状況等を記載した定期報告書を厚労省に提出する義務がある。さらに、重篤な有害事象の発生や計画と異なる提供が行われた場合には、速やかに個別報告を行わなければならない。治療の中止・終了時にも所定の届出が求められる。無届けでの提供や虚偽報告などの法令違反が発覚した場合には、業務停止命令や刑事罰などの厳しい制裁が科される。

このように制度自体は整備されているが、実際には医療機関が提供開始に至るまでのハードルは高く、いくつかの課題が指摘されている。

第一に、手続きの煩雑さと専門性の高さが挙げられる。提供計画書の作成や審査対応には高度な専門知識と労力が求められ、医療機関にとって大きな負担となっている。膨大な書類準備のために申請を断念するケースも少なくなく、申請支援を専門とするコンサルティング会社が数多く存在している。

次に、認定委員会の審査品質のばらつきがある。全国に100以上存在する委員会の中には、審査の質や中立性に疑問が残るものもあり、形式的な承認や委員と提供機関との密接な関係性が問題視されている。厚労省のガイダンスでも、委員の専門性、利益相反管理、記録の透明性などの徹底が求められている。

2024年からは、厚生労働省の審議会においてリスク分類の見直しや審査制度の改良に関する議論が加速している。認定再生医療等委員会に対する立入検査や欠格事由の規定整備が示され、審査の公正性と透明性の確保が重視されている。

これにより、制度の厳格さを維持しつつも、手続きの効率化、委員会の質の担保、利益相反の管理といった実務的課題に対して、制度改革が進められている。今後は、関連省令やガイドラインの整備も含め、実効性ある制度運用に向けた対応が重要な課題となる。

04 当社の細胞(TOPs細胞)の特徴と培養加工の流れ

当社では、東京大学整形外科教室および専門技術を有するパートナー企業との共同研究により培った、独自の組織採取・培養方法を用いたTOPs細胞と名付けられた脂肪由来幹細胞を製造している。TOPs細胞の名称は、「T」が東京大学および研究に携わった医師の頭文字に由来し、「Orthopaedics and Plastic surgery-oriented adipose-derived stem cells」の頭文字を組み合わせ命名されたもので、東京大学の成果商標でもある。

TOPs細胞の特徴は、従来は数10 mL程度の脂肪採取が必要だったところ、わずかな脂肪組織(約0.2 g)から間葉系幹細胞を培養でき、患者への負担を軽減することが可能である(図1)。当社のような民間主導の技術開発は盛んに行われており、国内では他にも少量の血液から大量のNK細胞を増やす手法や、胎盤・臍帯由来幹細胞のバンク化など、新たな細胞ソース・培養法の研究が進められている。

自家脂肪由来幹細胞の細胞加工の手順について、一般的な方法を以下に示す。

- ① 脂肪の採取局所麻酔下でお腹や太ももから脂肪組織を少量採取し、清潔な容器に回収する。日帰りが一般的である。
- ② 専用ボックスで輸送
温度と衛生状態を厳格に管理可能な専用の輸送ボックスに入れ、細胞加工施設へ搬送する。

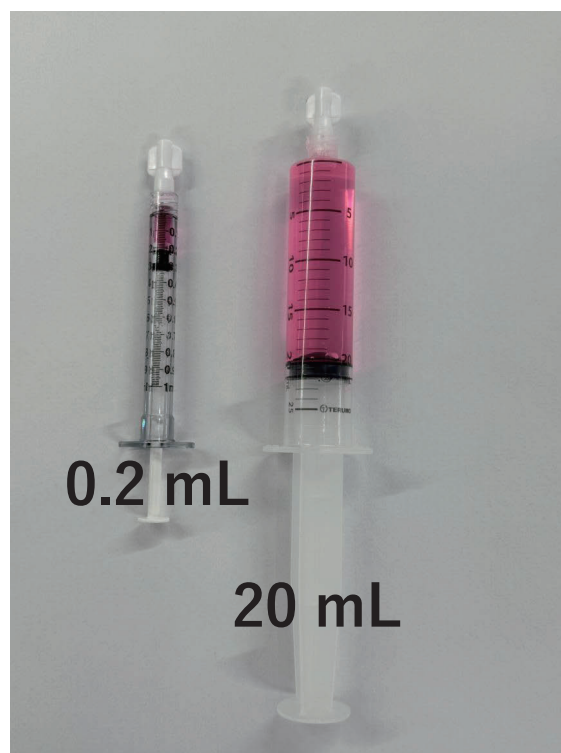


図1 脂肪量の比較:左は脂肪0.2 g相当(0.2 mL)、右は20 mLの脂肪量を模した物

③ 細胞を取り出して増やす

脂肪から幹細胞を分離し、無菌室にて作業を行う。

④ 幹細胞を培養する

幹細胞を培養できる培地などを用いて、脂肪内に存在する幹細胞を培養する(この期間は約1カ月程度かかる)。

⑤ 安全性・品質チェック

無菌性・ウイルス陰性の確認を含めた検査を行う。

⑥ 凍結保存または輸送

一定数の細胞数に達したら凍結保存し、輸送する。医療機関によっては、そのまま細胞を回収し輸送する場合もある。

⑦ クリニックで投与

受け取り確認後、点滴や局所注射で体内に投与する。

自家脂肪由来幹細胞の基本的な流れ(採取→輸送→培養→検査→提供)はどの施設でも共通であるが、各施設の設備、リスク許容度、運用ポリシーによって以下のような差が生じる。

●**輸送条件**：低温条件下で数時間以内、または常温下で24時間以内の輸送が許容されるかなど、輸送条件の妥当性の検証。

●**細胞の取り出し方法**：収量重視でコラゲナーゼなどの酵素を使う方式か、薬剤残留リスクを避ける機械的分離かの選択。

●**培養環境**：動物血清入り・自家血清・完全無血清、低酸素培養など、培地とガス条件の組み合わせ。

●**品質試験**：無菌・エンドトキシンなどの検査方法や、細胞の生存率・分化能試験まで実施するかといった判定項目と合格閾値。

●**保存・出荷形態**：培養後迅速に非凍結状態で届けるか、あるいは液体窒素下で凍結バンク化し、必要に応じて解凍するかの選択。

05 細胞治療のコスト構造と経済的課題

細胞治療、なかでも自家骨髄・脂肪由来幹細胞を用いた治療は個別化医療の極致であり、高度な技術要件が製造原価と提供価格を押し上げている。前節で示した再生医療等安全性確保法下における細胞加工のコストは、①原材料・培養、②設備・施設、③規制対応・品質保証、④物流・保管、⑤自由診療による支払構造、⑥人材・教育の6要素から構成されている。本節では、これらの要素が薬機法の下で保険収載される再生医療等製品とどのように異なるかを交えながら経済的課題を述べる。

① 原材料・培養コスト

脂肪や骨髄から幹細胞を分離する方法として、酵素(コラゲナーゼ)を用いる分離法と酵素を用いない分離法がある。前者においてはGMPグレードのコラゲナーゼを使用すると高額となる。一方で、特殊な細胞培養シートを用いた後者の分離法は、薬剤費用を削減できる可能性があるものの、シート自体が大量生産されていないことなどから高額となる。細胞培養に必要な栄養液である培地についても各培養加工施設によって用いるものは様々であるが、幹細胞を増殖させる専用培地は高価である。

② 設備・施設維持コスト

細胞培養に使用されるCPCは、再生医療や細胞治療に必要な無菌環境を確保するため、HEPAフィルター付き空調や陽圧維持システム、安全キャビネット、CO₂インキュベーター、遠心分離機、液体窒素タンクなど多岐にわたる設備を備えており、これにより安定した品質を保っている。また、機器の施設維持・エネルギー費用、年に一度の施設内の設備点検とサニテーション費用(清掃・消毒関連費用)も必要である。

③ 規制対応・品質保証コスト

再生医療等安全性確保法下に基づく細胞治療と薬機法下の再生医療等製品の製造形態では適用される規制要件が大きく異なる。再生医療等安全性確保法下では医療機関内に設置されるCPCの場合は、提出された書類による構造設備のチェックのみで実地の立ち入り調査等は行われない。当社のように医療機関外で事業者等が細胞加工を行う場合は許可制となり、医薬品医療機器総合機構(Pharmaceuticals and Medical Devices Agency:PMDA)が構造設備基準の実地にて適合性調査を行う。GMPのような詳細な工程バリデーションまでは求められることが少なかったが、昨今では調査は年々厳しくなっている印象である。薬機法に基づく再生医療等製品では、他の医薬品と同様にGMPまたはGCTPへの適合が義務付けられており、細胞加工施設は厚労省/PMDAによる定期的な適合性調査を受け、設備構造だけでなく運用面も含めた厳格な査察に耐える必要がある。例えば、原料から最終製品までの完全なトレーサビリティを担保すること、無菌操作区域の環境モニタリング、各工程の検証(工程が安定して所定の品質を出せることの事前検証)、作業記録のデータの整合性確保など、製薬品質システムに準じた対応が求められる。他にも無菌試験に関しても厳しく、GMP・日本薬局方準拠の試験(無菌試験、マイコプラズマ否定試験、エンドトキシン試験など)が必須となり、機器・試薬・人件費が跳ね上がる。すなわち、再生医療等製品ではGCTP準拠の品質保証活動そのものが大きなコスト要因となっている。

このような状況下の再生医療等安全性確保法における品質管理において、可能な限りコストをかけず、品質保証のための対策や取組として以下のような改善策が提案されている⁶⁾。

●**リスク評価と低減策の徹底**：細胞採取から培養・投与に至る各過程で、リスクを定量的に評価し、汚染やヒューマンエラーを防止する手順を整備する。

●**品質管理文書の整備**：SOP、記録様式、逸脱管理、教育記録など、QMS(品質マネジメントシステム)関連文書を体系的に整備し、定期的に運用状況をレビューする。

●**責任範囲の明確化**：特に病院内CPCでは、診療責任医師、CPC施設管理者、病院長の役割と責任を文書化して明確にする。

●**治療法の承認への橋渡し**：CPCで臨床的有効性が確認された治療法については、再生医療等製品としての薬事承認取得に向けた開発計画を策定する。

これらの取り組みにより、小規模施設においても一定の品質と安全性を確保しつつ、将来の制度的整合性や商業的展開を見据えた運用が期待される。

なお、細胞培養過程のプロトコルを改善しようとしても、提供計画を一度出した後は軽微な変更でも書面改訂・再審査が必要であり、委託元の医療機関が多い細胞加工業者は全ての医療機関のプロトコルが変更となるため費用が莫大となる。

④ 物流・保管コスト

施設内で完結しない場合、採取した細胞を外部の細胞加工業者へ輸送して培養し、再び医療機関へ輸送する必要がある。輸送中は冷蔵・凍結いずれも温度ロガー装着や誤送防止の二重確認が必須で、バイオ専門業者や院内搬送チームの固定費が発生する。また、細胞保管にも液体窒素タンク維持などコストがかかる。

⑤ 自由診療による支払構造

現在、日本における幹細胞治療の多くは自由診療で行われており、患者が全額自己負担する必要がある。薬機法下で行われる脊髄損傷向け自己骨髄由来MSC製剤「ステミラック注」は保険診療により提供されるが、薬価は約1,500万円(3割負担でも約450万円)である⁷⁾。高額療養費制度により一定の金額(自己負担限度額)を超えた部分は払い戻されるため、自己負担額は少なくはなるが、薬機法下で製造される細胞製剤は非常に高額であり、保険診療としてより多くの患者さんに提供されることは医療財政上課題となる。一方で、再生医療等安全性確保法下に基づく細胞治療として提供される脂肪由来幹細胞点滴はおおよそ100~500万円である。それでもなお、高額である背景には、治療を提供する施設の立地条件も影響する。自由診療下で提供を考えた際、富裕層が主なターゲットとなるため専門クリニックは都市部に集中する傾向がある。加えて、その多くは大都市の一等地に立地しており、地価や人件費、管理コストが治療費に転嫁されるケースが多い。

⑥ 人材・教育

細胞培養加工施設における必要人材は、製造管理者、品質管理責任者、臨床培養士であるが、薬機法下の再生医療等製品の製造においては医薬品製造またはバイオ製剤等の製造に関する経験を有する製造管理者や製造業や品質管理業務に一定の経験を有する品質管理責任者が必要である。しかし、このような高度人材は少なく、報酬も高額である。再生医療等安全性確保法下においても、昨今の施設要件への要求を鑑みると同様の人材は必要になってくると思われる。臨床培養士についても新規雇用ですぐに即戦力となるわけではなく、培養方法の習得に6ヶ月から1年程度は要する。弊社の調べでは、ロボティクスを活用した培養装置も開発はされているものの、1培養あたりにかかるコストは人的コストよりもはるかに高額である。

再生医療等安全性確保法の下においても、薬機法に準じた品質管理レベルを実現する製造管理体制の構築が、今後ますます求められていくと考えられる。その実現に向けて、ロボティクスを活用した培養方法の採算性確保に向けた研究開発が活発に進められている。また、人工知能を活用して製造工程における課題を解決し、品質を一元的に管理することにより、高品質かつ高い安全性を備えた培養加工物の製造が可能となる。

細胞治療における高コストは、原材料費、規制対応、人材確保といった複数の要因が複雑に絡み合った結果であり、バリューチェーン全体を俯瞰した最適化が不可欠である。技術革新と規制の合理化を同時に推進し、柔軟性と品質保証とのバランスを図ることが、経済的な持続可能性を確保する鍵となる。さらに、費用対効果の評価やリアルワールドデータの活用を通じて医療経済学的根拠を蓄積し、国際協調および産学官連携によるエコシステムの強化が求められる。

参考文献

1. 厚生労働省、再生医療等安全性確保法の施行状況について（令和7年3月31日現在）、
2. 一般社団法人日本再生医療学会、細胞調製に関する施設及び運用に対する考え方、日本再生医療学会、2013。
3. 一般社団法人日本再生医療学会、再生医療等安全性確保法における細胞培養加工施設での無菌操作に関する考え方、第4版、日本再生医療学会、2024。
4. 一般社団法人日本再生医療学会、再生医療等安全性確保法における細胞保管に関する考え方 第1版、日本再生医療学会、2024。
5. 厚生労働省、再生医療等安全性確保法改正について、第97回再生医療等評価部会資料1-1、2024。
6. 川真田 伸、再生医療等安全性確保法の下で運営される特定細胞加工物製造施設の施設要件について、日本輸血細胞治療学会誌、2021、67、6、567-572。
7. ニプロ株式会社、https://med.nipro.co.jp/reg_stemirac_qa（参照2025-07-03）

キーワード解説

再生医療

再生医療とは、病気やけがで損なわれた臓器や組織を修復・再生する医療である。細胞や組織、人工材料などを用いて機能回復を目指すのが特徴で、従来の薬物治療や手術では治せない疾患にも応用が期待されている。近年はiPS細胞や間葉系幹細胞をはじめとする幹細胞を用いた基礎研究や多様な分野で臨床研究が行われている。

変形性関節症

変形性関節症とは、関節の軟骨がすり減り、骨同士が直接こすれることで痛みや腫れ、動きの制限を生じる慢性疾患である。特に膝や股関節に多く発症し、進行すると日常生活に大きな支障をきたす。治療は運動療法や薬物療法などの保存療法が基本だが、重症例では人工関節置換術などの手術療法が行われる他、近年は細胞治療(再生医療)も注目されている。

間葉系幹細胞

間葉系幹細胞とは、骨髄や脂肪組織、歯髄、臍帯などに由来し、骨・軟骨・脂肪など様々な細胞に分化できる細胞である。損傷組織の修復を促す働きや、免疫反応の調整、炎症を抑制する作用を持つ細胞として注目されている。生体試料の採取や培養が比較的容易で、拒絶反応が起こりにくいことから、変形性関節症や脊髄損傷など多様な疾患の再生医療への応用が期待されている。

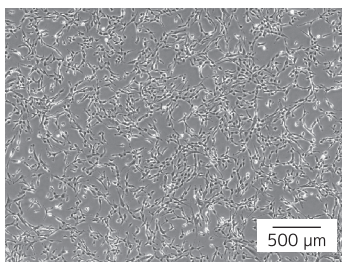
間葉系幹細胞(MSC)用培地 ciKIC® MSC medium TOPs® II

試験研究用試薬

特長

- ✓ アニマルフリー ※ヒト由来成分も含まません
- ✓ 再生医療等製品適格性確認書を取得済み

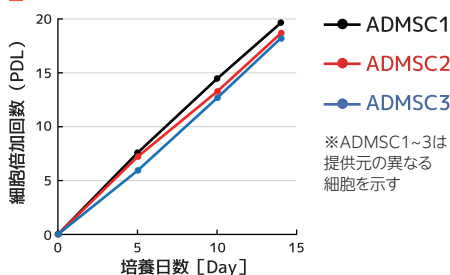
細胞形態



4%血清を添加した本培地で培養した
脂肪由来MSCの位相差像(培養14日目)

★本製品は、東京大学 整形外科科学教室、医療法人社団アヴェニューとの共同研究成果を用いて開発されました

増殖性



4%血清を添加した本培地で培養した
脂肪由来MSCの細胞倍加回数



当社HPでは、ケミカルタイムス最新号、バックナンバーを公開しております。

ケミカルタイムス URL

<https://www.kanto.co.jp/times.html>

関東化学 URL

<https://www.kanto.co.jp/>

2次元バーコードはこちらです ▶▶▶



※無断転載および複製を禁じます。

 関東化学株式会社

〒103-0022 東京都中央区日本橋室町2丁目2番1号
室町東三井ビルディング

電話(03)6214-1090 FAX(03)3241-1047

E-mail: chemiti-info@kanto.co.jp 編集責任者: 菅 孝剛

2025年10月発行