

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、半月板は様々な靭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の程度にはかなり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、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

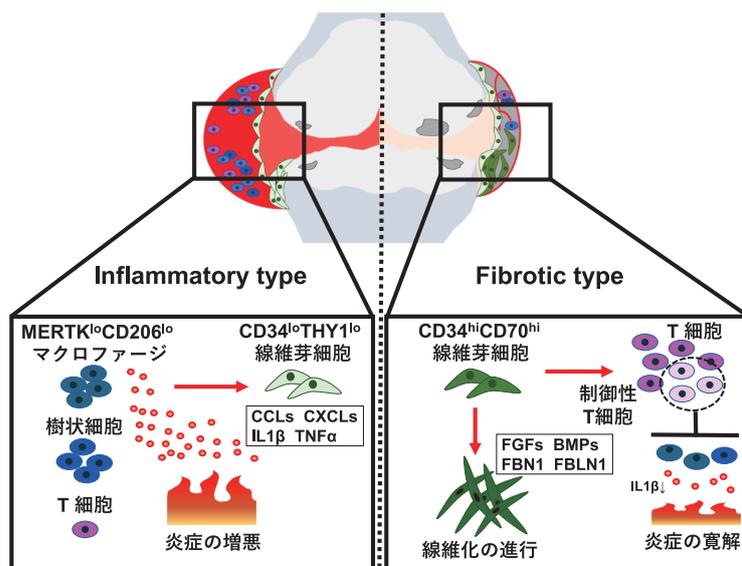


図2 滑膜からみた変形性膝関節症の病型

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。お茶の水セルク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。お茶の水セルク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きた通り、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リ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.