

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 6 年 9 月 17 日現在

機関番号：12602

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2023

課題番号：21K16649

研究課題名（和文）高静水圧印加処理による脱細胞化半月板を用いた新たな半月板再生方法の確立

研究課題名（英文）Decellularized meniscus

研究代表者

渡部 直人（Watanabe, na）

東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・非常勤講師

研究者番号：40882030

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,500,000円

研究成果の概要（和文）：半月板損傷に伴う切除後欠損に対し、欧米では凍結融解同種半月板移植が行われるが、抗原性残存や感染リスクの課題が残る。我々はこれらの課題の解決手段として、世界で初めて高静水圧印加処理を用いた脱細胞化半月板を作製し、これを報告した。次に異種移植を見据えてラットへの脱細胞化半月板の移植実験を行った。ラット内側半月板1/2を切除後、脱細胞化半月板を移植した群と、切除のみ群で比較を行った。マクロ所見では移植群のほうが膝関節の軟骨損傷が少ない結果であった。組織学的な所見では明らかな有意差を出すことができなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

日本ではドナー不足や費用の問題、倫理的な問題から同種半月板移植は認められておらず、コラーゲン等の人工半月板も良好な成績を得られていない。ビッグ等の異種半月板を脱細胞化して移植する、または人工膝関節置換術を受ける患者さんの比較的損傷していないものの、術後破棄してしまう外側半月板を採取して脱細胞化処理を行い、免疫原性を消失させて半月板損傷の患者に移植する、などの治療法が開発できれば、変形性関節症予防の観点から有用性が高い。さらに半月板以外の組織への広範囲の展開が期待され、異種移植用組織の製品化にも結び付き、産業化への発展も期待できる

研究成果の概要（英文）：Freeze-thawed allograft meniscus transplantation is performed in Europe and the United States to treat post-resection defects due to meniscal damage, but issues such as residual antigenicity and infection risk remain. As a means to solve these problems, we created and reported the world's first decellularized meniscus using high hydrostatic pressure treatment. Next, with an eye toward xenotransplantation, we conducted an experiment in which decellularized menisci were transplanted into rats. A comparison was made between a group in which 1/2 of the rat medial meniscus was removed and then a decellularized meniscus was transplanted, and a group in which only the resection was performed. Macroscopic findings showed that the transplant group had less cartilage damage in the knee joint. Histological findings showed no clear significant difference.

研究分野：再生医療

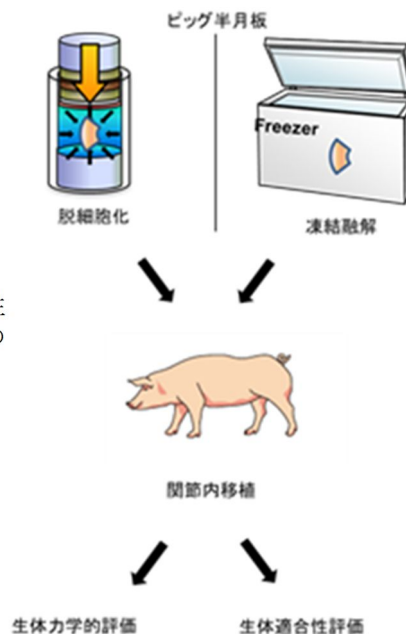
キーワード：再生医療

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

日本ではドナー不足や費用の問題、倫理的問題から同種半月板移植は認められておらず、コラーゲン等の人工半月板も良好な成績を得られていない。ピッグ等の異種半月板を脱細胞化して移植する、または人工膝関節置換術を受ける患者さんの比較的損傷していないものの、術後破棄してしまう外側半月板を採取して脱細胞化処理を行い、免疫原性を消失させて半月板損傷の患者に移植する、などの治療法が開発できれば、変形性関節症予防の観点から有用性が高い。さらに半月板以外の組織への広範囲の展開が期待され、異種移植用組織の製品化にも結び付き、産業化への発展も期待できる。

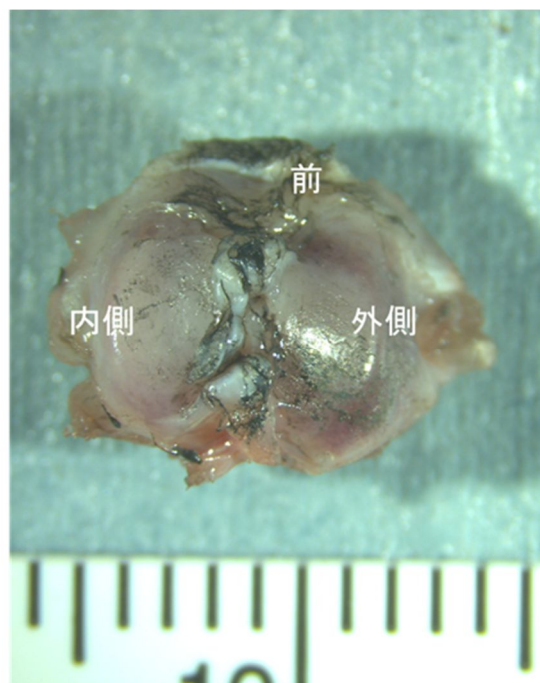


2. 研究の目的

脱細胞化した半月板の移植により、関節保護効果があるかどうかを in vivo で調べること。

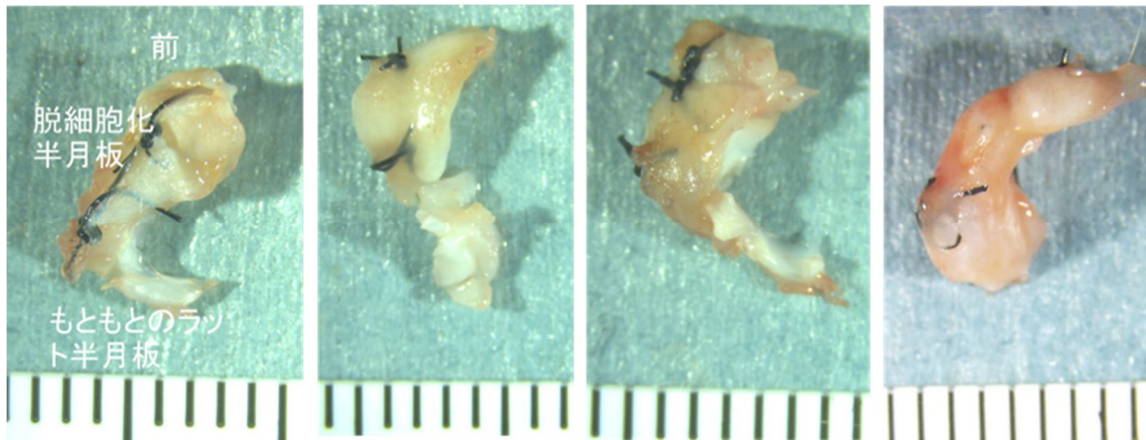
3. 研究の方法

半月板損傷に伴う切除後欠損に対し、欧米では凍結融解同種半月板移植が行われるが、抗原性残存や感染リスクの課題が残る。我々はこれらの課題の解決手段として、世界で初めて高静水圧印加処理を用いた脱細胞化半月板を作製し、これを報告した。次に異種移植を見据えてラットへの脱細胞化半月板の移植実験を行った。雄の Lewis ラット 9 週令を使用し、まず、プレ実験として、ラット内側半月板 1/2 を切除後、脱細胞化半月板を移植し、移植後 4 週間で膝関節と移植した内側半月板の観察を行う方針とした。当初想定したよりも移植半月板がよくラット半月板に生着しているように見え、期待していたように関節軟骨損傷も目立たない印象であった。



4. 研究成果

次に、ラット4頭を使用して同様の実験を行った。雄のLewisラット9週令を使用し、ラット内側半月板1/2を切除後、脱細胞化半月板を移植した群と、半月板切除のみの群で比較を行うこととした。移植後4週間で膝関節と移植した内側半月板の観察を行った。マクロ所見では半月板切除のみ群よりも軟骨損傷は脱細胞化半月板を移植した群で軟骨損傷が防がれており、1例を除いて半月板はよく移植したラット半月板によく生着しているように見受けられた。



しかしながら、組織学的な軟骨損傷や半月板生着などに関する有意差を出すことはできなかった。本研究では、すべての期待される結果は残念ながら得られなかった。しかし、今後の研究発展により、上記のようなドナー不足や移植後の拒絶反応の合併症のリスク低減をできる医療資源の開発ができる可能性がある。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 3件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Watanabe Naoto, Takada Ryohei, Ogawa Takahisa, Miyatake Kazumasa, Hirao Masanobu, Hoshino Chisato, Jinno Tetsuya, Koga Hideyuki, Yoshii Toshitaka, Okawa Atsushi	4. 巻 108
2. 論文標題 Short stature and short distance between the anterior acetabular rim to the femoral nerve are risk factors for femoral nerve palsy following primary total hip arthroplasty using the modified Watson-Jones approach	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research	6. 最初と最後の頁 103351 ~ 103351
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.otsr.2022.103351	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Watanabe Naoto, Miyatake Kazumasa, Takada Ryohei, Ogawa Takahisa, Amano Yusuke, Jinno Tetsuya, Koga Hideyuki, Yoshii Toshitaka, Okawa Atsushi	4. 巻 11
2. 論文標題 The prevalence and treatment of osteoporosis in patients undergoing total hip arthroplasty and the levels of biochemical markers of bone turnover	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Bone & Joint Research	6. 最初と最後の頁 873 ~ 880
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1302/2046-3758.1112.BJR-2022-0252.R1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する
1. 著者名 Yamamoto Naoki, Takada Ryohei, Jinno Tetsuya, Miyatake Kazumasa, Watanabe Naoto, Koga Hideyuki, Yoshii Toshitaka, Yagishita Kazuyoshi, Okawa Atsushi	4. 巻 109
2. 論文標題 Wear rate and osteolysis in two types of second-generation annealed highly cross-linked polyethylene in total hip arthroplasty: A retrospective comparative study with a minimum of five years	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research	6. 最初と最後の頁 103147 ~ 103147
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.otsr.2021.103147	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Takada Ryohei, Jinno Tetsuya, Miyatake Kazumasa, Watanabe Naoto, Koga Hideyuki, Yoshii Toshitaka, Okawa Atsushi	4. 巻 32
2. 論文標題 Difference in tapered wedge stem alignment between supine and lateral position in cementless total hip arthroplasty via modified Watson-Jones anterolateral approach	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 European Journal of Orthopaedic Surgery & Traumatology	6. 最初と最後の頁 497 ~ 503
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00590-021-03001-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yamamoto Naoki, Takada Ryohei, Jinno Tetsuya, Miyatake Kazumasa, Watanabe Naoto, Koga Hideyuki, Yoshii Toshitaka, Yagishita Kazuyoshi, Okawa Atsushi	4. 巻 39
2. 論文標題 Wear rate and osteolysis in two types of second-generation annealed highly cross-linked polyethylene in total hip arthroplasty: A retrospective comparative study with a minimum of five years	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research	6. 最初と最後の頁 103147 ~ 103147
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.otsr.2021.103147	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------