

## 読者の広場

### Q&A

**Q：「超伝導バルク磁石システムを用いた関節軟骨再生とは？」**

**A：**関節軟骨は一旦損傷を受けると自然治癒は困難であり、放置されると二次的に周囲の軟骨変性を生じ、変形性関節症に進展していく。現在、関節軟骨損傷に対する治療としては、骨穿孔術 (drilling 法、microfracture 法：軟骨欠損部に 1~2 mm の骨孔を作成して出血を促し、骨髄細胞を軟骨欠損部に誘導して治療する方法)、骨軟骨柱移植術 (膝関節の非荷重部から骨と軟骨を一塊に採取し、軟骨欠損部に移植する方法) などが一般的な方法として広く行われ、<sup>1), 2)</sup> 限られた施設であるが、培養軟骨移植術も施行されてきている<sup>3), 4)</sup>。しかし、現在のところ、損傷した関節軟骨を確実に硝子軟骨で修復できるような **golden standard** となるような方法はない。近年、自己の細胞や組織を用いて失われた組織を再生しようとする再生医療の研究やその臨床応用が進んでおり、軟骨再生においても組織工学的手法を用いた関節軟骨修復の基礎研究、臨床応用が報告されている<sup>5)-7)</sup>。Pittenger らがヒト骨髄から幹細胞を抽出し、*in vitro* でさまざまな間葉系細胞に分化することを証明して以来、骨髄は間葉系組織修復における有力な細胞源として注目されている。現在までに、間葉系幹細胞を関節内に注入し、軟骨修復を得られたとする様々な報告があるが、幹細胞を関節内に注入するのみでは、欠損部に効率的に細胞を集めることは困難であり、軟骨再生のためにはより多くの細胞を必要とする。しかし、関節内に注入する細胞数が多くなると癒痕を生じるなどの合併症が報告されている。そのため、私達は骨髄間葉系幹細胞を MRI 造影剤にて磁気標識した後に関節内に注入し、外磁場装置を用いて効率的に軟骨欠損部に細胞を誘導・集積させることにより、軟骨を再生させることを目指し研究を行っているので紹介したい。

広島大学整形外科では、直径 40 cm の円盤状の装置に最大 0.6 Tesla の磁場を発生させることが可能で、流す電流を変化させることで発生する磁場の強さを変えることが可能な外磁場装置を開発し、研究を行ってきた。当科の Kobayashi らは日本白色家兔の膝蓋骨に (φ3 mm×深さ 2 mm) の骨軟骨欠損を作製し、磁場 (0.6 T) をかけた状態で、Ferumoxide (MRI 造影剤) で磁気標識した骨髄間葉系幹細胞を関節内に注入して 4 時間後に固定し、肉眼的・組織学的に評価した。磁場をかけなかった群では、磁気標識した幹細胞は関節内に散在していたが、磁場をかけた群では磁気標識した幹細胞は骨軟骨欠損部に集積していた。また、組織学的には骨軟骨欠損部に集積していた細胞は鉄染色陽性であり、磁気標識した幹細胞であることを証明した。さらに Kobayashi らは、豚の凍結膝関節を用いて、関節鏡下に骨髄間葉系幹細胞のデリバリーが可能かどうかの検討を行い、磁気標識した幹細胞が軟骨欠損部に集積する様子を確認し、また 90 分経過した後の関節鏡所見でも注入時に集積した幹細胞が軟骨欠損部位に接着している様子を確認した。関節鏡下に細胞を関節内に注入し、外磁場をかけ

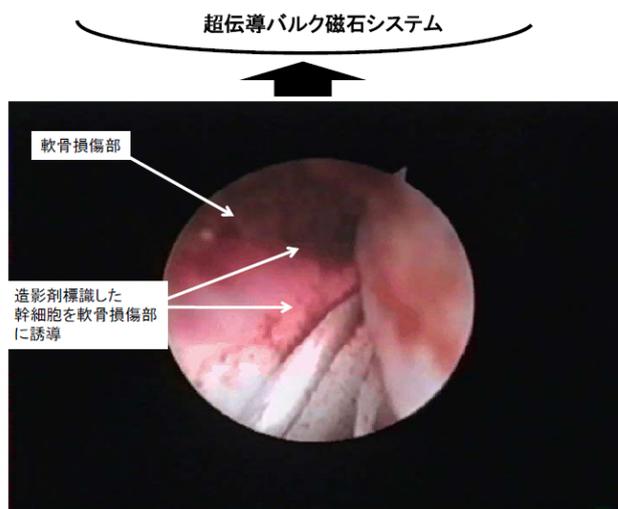


図 1 外磁場下に造影剤標識した幹細胞を軟骨損傷部に誘導

ることにより軟骨欠損部へ効率的に細胞を誘導し、欠損部に細胞をとどめることが可能であることを証明した<sup>8)</sup>。しかし、臨床応用を考えた場合、上記の外磁場装置のサイズは大きく、また細胞を確実に集積させるためには磁場が弱いように思われた(磁場発生部位がφ40 cmの円盤全体であり、最高磁場強度が中心から8 cmの同心円上で0.6 Tである)。現在は、超伝導バルク磁石システムにより、先端直径10 cmと小型化に成功しており、また最高磁場が約6 Tと強力になり、操作性も向上しているため、関節軟骨欠損部位に特異的に誘導させることが可能となってきた(図1)。本システムは、超伝導バルク体冷却用冷凍機を備えた磁石本体と、制御ボックス及び、冷凍機ガス圧縮部冷却用の小型チラーで構成されており、外部磁場にて超伝導体を着磁させ、冷凍機で冷却しながら着磁された磁束を保持する超伝導バルク磁石システムである。最大磁束密度は約6.0 T、磁束密度分布は中央が最も強く、中心から離れるにつれ急激に減少し、また、5 ガウスラインが先端から長軸に対して50 cm、短軸に対し35 cmの範囲であり、中心部に磁性体を誘導しやすい構造になり、また周囲に与える影響はかなり少ないものとなっている(図2-4)。ただし、このバルク磁石システムにも欠点があり、常に磁場を発生しており、ON/OFFの切り替えができないこと、また磁石本体の先端部は10 cmと小さくなっているが、磁束を保持するために冷凍機、真空ポンプを必要とし、装置全体としては大型になることが挙げられる。現在、我々は、装置全体、また磁石本体のさらなる小型化に取り組み、臨床応用を目指している。

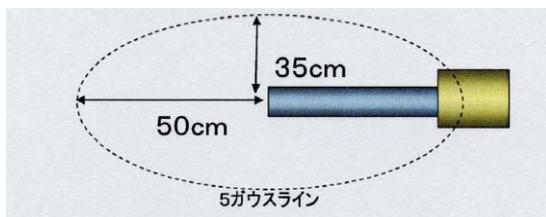
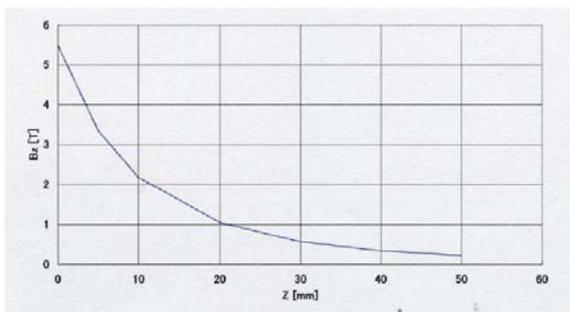
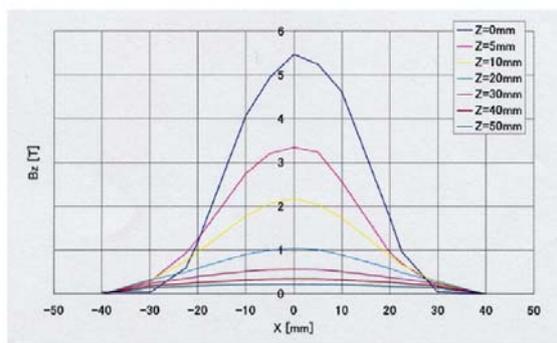


図2 表面中心上の鉛直距離 Z と磁束密度 Bz 分布



表面中心上の鉛直距離 Z と磁束密度 Bz 分布



表面上の中心からの距離 X と磁束密度 Bz 分布

図3 表面上の中心からの距離 X と磁束密度 Bz 分布

図4 5 ガウスライン

現在、ミニブタを用いて動物実験を行っている(図5)。関節鏡下に軟骨損傷部を確認し、外部から軟骨損傷部に向けて磁場をあて、磁気標識した細胞を注射し、約10分間磁場をあて細胞を集積させ、その後は磁場を除去しても細胞が欠損部から離れないことを確認している。細胞移植後3か月、6か月で再生組織を評価し、肉眼的には良好な再生組織が得られており、今後さらに組織学的な評価を行っていく予定である。また、本システムは、他分野にも応用可能と考えており、骨、筋、脊髄再生についても現在研究を進め、一部はすでに報告済みである<sup>9)</sup>。



図5 関節鏡視下に磁場を当て、細胞を注射

文献：

- 1) Steadman, J.R *et al*, Outcome of microfracture for traumatic chondral defects of the knee: average 11 year follow-up, *Arthroscopy*, 19, 477-484 (2003)
- 2) Matsusue *et al*, Arthroscopic multiple osteochondraltransplantation to the chondraldefect in the knee associated with anterior cruciate ligament disruption, *Arthroscopy*, 9, 318-321 (1993)
- 3) Brittberg *et al*, Treatment of deep cartilage defects in the knee with autologous chondrocyte transplantation, *N Engl J Med*, 331, 889-895 (1994)
- 4) Ochi M, *et al*, Current concepts in tissue engineering technique for repair of cartilage defect, *Artif Organs*, 25, 172-179 (2001)
- 5) Peterson,L., *et al*, Two-to 9-year outcome after autologous chondrocytes transplantation of the knee, *ClinOrthop*, 374, 212-234 (2000)
- 6) Nakamura N, *et al*, Cell-based therapy in articular cartilage lesions of the knee, *Arthroscopy*, 25, 531-552 (2009)
- 7) Pei, M, *et al*, Repair of full thickness femoral condyle cartilage defects using allogenic synovial cell-engineered tissue constructs, *Osteoarthritis Cartilage*, 17(6),714-722 (2009)
- 8) Kobayashi T, Ochi M, *et al*, A novel cell delivery system using magnetically labeled mesenchymal stem cells and an external magnetic device for clinical cartilage repair, *Arthroscopy*, 24, 69-76 (2008)
- 9) Oshima S, *et al*, Enhancement of bone formation in an experimental bony defect using ferumoxide-labelled mesenchymal stromal cells and a magnetic targeting system, *JBJS Br*, 92, 1606-13 (2010)

回答者：広島大学大学院医歯薬総合研究科

展開医科学専攻病態制御医科学講座 整形外科学 亀井豪器様 越智光夫様

(E メール：[go\\_k\\_0127@yahoo.co.jp](mailto:go_k_0127@yahoo.co.jp)、tel：082-257-5233)

[超電導 Web21 トップページ](#)