

総 説 「特集：再生医療とリハビリテーション」

関節軟骨再生のための細胞治療とリハビリテーション

中畑 晶博¹⁾, 青山 朋樹¹⁾, 伊藤 明良¹⁾

Cell therapy and rehabilitation for articular cartilage regeneration

Akihiro Nakahata¹⁾, Tomoki Aoyama¹⁾, Akira Ito¹⁾

Abstract

Articular cartilage injury affects many people in the world. However, the articular cartilage tissue is difficult to restore because it has not blood vessels and neurons. Recently, cell therapy has been shown to affect cartilage regeneration. Autologous chondrocyte implantation (ACI) is one of the most common therapies and also performed in Japan under the medical insurance coverage. It is reported that ACI for cartilage defects relieves pain, improves function, and restores the cartilage. Mesenchymal stem cell (MSC) therapy is also performed worldwide. MSC therapy also relieves pain, improves function, restores the cartilage like ACI. However, both ACI and MSC therapy are limited to cartilage restoration and functional recovery. Mechanical stress is an important key factor that facilitates cartilage regeneration, so rehabilitation involving mechanical stress could have synergistic effects. However, evidence on the rehabilitation program after cell therapy is still insufficient. Further verification will be necessary in the future.

Key words: Articular cartilage, Regeneration, Cell therapy, Rehabilitation, Mechanical stress

1. はじめに

膝関節などの関節軟骨損傷は多くの人が罹患し、それは主に強い衝撃による外傷性軟骨損傷もしくは変形性関節症 (Osteoarthritis; OA) の2つの原因によって生じる。特に変形性膝関節症は日本国内で約2500万人の罹患者がいることが推定されており¹⁾、痛みや機能障害を引き起こし、ADL制限を及ぼす代表的な疾患となっている。最近では軟骨損傷に対して再生医療が施され始めており、それに合わせたリハビリテーションも実施されている。そこで、本稿では関節軟骨について概説した後に軟骨損傷に対する再生医療とその

リハビリテーションについて述べていく。

2. 関節軟骨とは

関節軟骨は骨端部関節面にあり、主に硝子軟骨からなっている。稀に顎関節などの関節軟骨は線維軟骨よりなるが、今回は硝子軟骨からなる関節軟骨について述べていく。硝子軟骨の構成は軟骨細胞やプロテオグリカンやコラーゲンなどからなっており、それぞれが関節軟骨の恒常性維持や組織再生などに大きく関わっている。正常な関節軟骨には最表層、移行層、深層、石灰化層があり、最表層では扁平で若い軟骨細胞が、深層では球状の老いた細胞が存在している (Fig. 1)。関節軟骨全層にわたって存在する代表的なプロテオグリカンはアグリカンであるが、通常最表層に存在するプロテオグリカン4 (ルプリシン) は滑液中のヒアルロン酸を吸着し潤滑性の向上や関節軟骨再生に関与するといわれている。また、関節軟骨には主にⅡ型コラーゲンが全層に存在している。

1) 京都大学大学院医学研究科人間健康科学系
Human Health Sciences, Graduate School of Medicine, Kyoto University

投稿責任者：伊藤明良
連絡先：〒606-8507 京都府京都市左京区聖護院川原町53
京都大学大学院医学研究科 人間健康科学系
E-mail: ito.akira.4m@kyoto-u.ac.jp

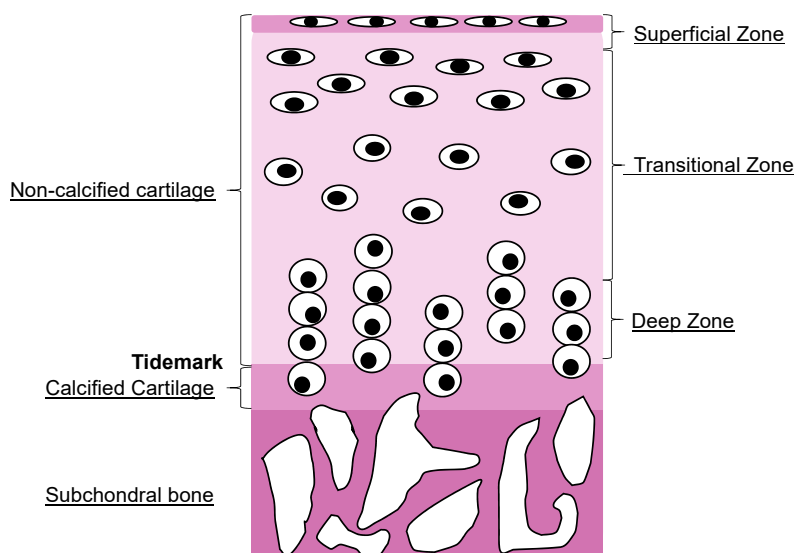


Fig. 1. The morphology of articular cartilage and chondrocyte

Chondrocytes in the superficial zone are small and flattened, immature condition like MSCs. There is also proteoglycan-4 (lubricin) involved in cartilage regeneration. In contrast, chondrocytes in deep zone are large and spherical, mature condition.

3. 関節軟骨再生の取り組み

関節軟骨には血流がないことから軟骨損傷の修復は困難であるとされてきたが、関節軟骨損傷の修復させる治療法として、軟骨損傷部に骨穿孔を施して骨髄内の間葉系幹細胞 (Mesenchymal Stem Cells; MSCs) を利用するドリリング法やマイクロフラクチャー法、自家軟骨柱を移植するモザイクプラスティ法などが考え出され、関節軟骨再生治療のスタンダードとなった。しかしそれらは一定の成果を示すものの、ドリリング法とマイクロフラクチャー法では硝子軟骨再生が困難であること、モザイクプラスティ法では関節軟骨柱採取の限界があることなどの問題があり、関節軟骨再生には制限があった。そのため、これらに変わる新たな治療法の一つとして、細胞を用いた関節軟骨に対する再生治療研究が盛んに行われていたが、いよいよ本国の臨床現場においても近年、細胞を用いた再生医療が実施されるようになった。特に後述する関節軟骨欠損や離断性骨軟骨炎に対する自家培養軟骨細胞移植 (Autologous Chondrocyte Implantation; ACI) は平成25年より保険収載された。また、MSCs移植も自由診療ではあるが、実施され始めている。

<関節軟骨損傷に対する細胞治療>

・自家培養軟骨細胞移植 (ACI)

ACIとは患者本人の健全な関節軟骨を採取し、そこから軟骨細胞を単離、培養した軟骨細胞を軟骨欠損部

位に移植する方法であり、現在の日本でも保険診療下で軟骨欠損もしくは離断性骨軟骨炎患者に対して実施されている。

ACIには大きく第1～第3世代の方法がある。第1世代ACIは培養軟骨細胞を移植して自家骨膜 (Periosteum) で欠損部をパッチしたもの (ACI-P)、第2世代ACIは骨膜採取や生分解性の問題を解決するためにコラーゲン (Collagen) で欠損部をパッチしたもの (ACI-C)、第3世代ACIはコラーゲン膜に播種した培養軟骨細胞を欠損部に移植し、フィブリン糊で軟骨下骨に直接固定したもの (Matrix-induced ACI; MACI) である。新しい考えであるMACIは軟骨の質的量的な再生を促進し、合併症を減少させることが期待されていた²⁾が、軟骨欠損におけるACI-P、CとMACIを比較した研究では両者の軟骨修復や質に大きな差はなく、ACI-P、CのみならずMACIにおいても一部の患者では硝子軟骨ではなく線維軟骨での置換がみられていた³⁾。これらよりいずれの方法も結果に大きな差はないことが考えられる。軟骨欠損に対しACIを施行することにより、痛みなどの臨床症状やQOLが改善されることは多くの臨床研究により示されている⁴⁾。しかし長期的にみるとNiemeyerらは平均33年の追跡調査で28.6%⁵⁾、Cvetanovichらは2年以上の追跡調査で37.8%の患者の追加手術を行っていたことを報告⁴⁾している。また、ACI後のスポーツアクティビティは術前より減少しやすく、レベルの高いスポーツへの復帰は困難であるとする報告⁶⁾や移植後12ヶ月以内のスポ

ーツ復帰は2年後の機能スコアを悪化させる⁷⁾とした報告もあり、より適切な対象の選定や培養軟骨移植の技術的な問題など今後さらなる開発・研究が必要である。

ここまで軟骨欠損に対するACIの治療成績等を説明してきた。しかし軟骨損傷の多くはOAにより発生し、OA軟骨に対する再生治療が重要な意味を持つため、OA軟骨に対するACIについても紹介する。OA軟骨に対するACIにおいても軟骨欠損に対するものと同様に移植前と比べ、痛みの減少や機能改善がはかられたとする報告⁸⁾が散見される。しかし、ACIにより人工関節などの追加手術を回避できる可能性は対象関節のOAグレードに関連がみられ⁹⁾、Minasらの早期OA (Ahlback stage 0-1) を対象としたACIの調査では11年間で8%が⁸⁾、Firardらの中等度OA (KL grade 2-3) を対象としたACIの調査では10年間で27%が追加手術に至っていた¹⁰⁾。ただし、OAは進行性の疾患であり自然経過においても一定数は手術に至るため、上記の報告だけでは治療効果の判断は困難であり、今後さらなる研究が必要である。

・間葉系幹細胞 (MSCs) 移植

MSCsは中胚葉由来の間葉系幹細胞であり、軟骨や靱帯、骨などの多様な細胞に分化する能力や活発に増殖する能力を持つ。それに加え、MSCsは骨髄をはじめ、脂肪や滑膜、滑液に存在し¹¹⁾、それらの部位から比較的容易に採取することができるため、様々な疾患の治療が行われている。軟骨損傷に対してもMSCs移植研究・治療は盛んに行われており、主にMSCsの関節内注入が行われている。

膝OAに対するMSCs関節内注射は疼痛軽減や臨床

機能改善、軟骨組織再生等がみられること¹²⁻¹⁴⁾が多く報告されており、国内の臨床でも一部行われ始めている。MSCs移植がOA軟骨再生を促進させることが期待される一方で、大量の軟骨再生は困難であるとの見方があり、最近報告されたOAに対するMSCs移植に関する動物実験のシステマティックレビューにおいてもMSCs関節内注射はまだ臨床試験に強く推奨できるものではないとしている¹⁵⁾。MSCsにはOA治療を革新させる可能性を秘めているが、さらなる研究が必要であろう。

・老化細胞除去

多くの疾患において細胞老化の関与が示されているが、OAについても例外ではなくその関係が示唆されている¹⁶⁾。昨今まで関節軟骨の構造維持のためには、いかなる軟骨細胞においてもその存在は必要不可欠であるとの考えが中心であったが、最近では細胞外基質の破綻を招くような老化した細胞などは必要ないとする考えが出てきた。まだ前臨床レベルであるが、OAモデルマウスの関節軟骨内にある軟骨細胞の内、老化した細胞を特殊な薬品の関節内投与により選択的に除去することでOA進行を抑制したことが報告され¹⁷⁾、新しい細胞治療法として注目されている。

＜細胞治療後のリハビリテーション＞

軟骨細胞はメカニカルストレスのような刺激を受けることにより様々な反応を示す。メカニカルストレスは関節軟骨～軟骨下骨の恒常性や変性、細胞外基質(プロテオグリカンやコラーゲン) 産生・分解、炎症、酸化ストレスなどに影響を及ぼす¹⁸⁻²¹⁾。多くのリハビリテーション介入は組織にメカニカルストレスを与える

Postoperative Rehabilitation Phases	Stages of Transplant Tissue Maturation
Phase1: 0-2weeks postsurgery	Implantation and proliferation (0-6 weeks)
Phase2: 2-3 weeks postsurgery	
Phase3: 4-6 weeks postsurgery	
Phase4: 7-12 weeks postsurgery	Transition (6-12 weeks)
Phase5: 3-6 months postsurgery	Remodeling (12-26 weeks)
Phase6: 6-9 months postsurgery	
Phase7: 9 months~ postsurgery	Maturation (26 weeks onward)

Fig. 2. Postoperative Rehabilitation Phases and Stages of Transplant Tissue Maturation

ため、理学療法士は治療するにあたって軟骨細胞などへのミクロな影響を考慮することは非常に重要である。関節軟骨損傷に対する細胞治療後に適切なリハビリテーションを行うことで、軟骨再生を相乗的に促進させることができる。今回は主に軟骨再生を目的としたリハビリテーションについて述べる。

・ACI後のリハビリテーション

ACI後のリハビリテーション介入には、移植軟骨の剥離などのリスクが伴うため慎重になりがちであるが、動物実験や細胞工学的研究では移植部の保護と軟骨細胞の分化などに対して、メカニカルストレスは重要な役割があるとされている。

ACI後の成熟段階は大きく4段階に分けられる (Fig. 2)²²⁾²³⁾。第1段階 (0-6週間) の増殖期では移植軟骨が生着し軟骨細胞が増殖し、第2段階 (6-12週間) の移行期では軟骨細胞がさらに増殖・遊走し、第3段階 (12-26週間) のリモデリング期では軟骨細胞が細胞外基質であるコラーゲンやプロテオグリカン積極的に産生して形態は軟骨様になり、第4段階 (6か月～3年間) の成熟期では移植軟骨は成熟して軟骨細胞と細胞外基質が正常な状態まで増殖していくとされている。リハビリテーションプログラムは上記移植部の成熟段階が考慮されて編成される。

ACI後早期 (増殖期) では移植軟骨の生着・保護が重要になるため、過度にならないよう適切なメカニカルストレスを移植部や周囲に与えることにより移植軟骨に栄養を供給、周囲の炎症を軽減させる必要がある。実際に適時適切なメカニカルストレスを与えることは容易ではないが、骨同士の接触による圧迫力や摩擦力は大きな力が働きやすいため、移植部位に応じた荷重量の調整が必要になる。他動関節可動域訓練などによる関節液流動は移植部表層へ流体摩擦ストレスを与え、栄養供給を行うことができるため移植後超早期より行うことが推奨される。ただし、流体摩擦によるメカニカルストレスでは軟骨下骨や軟骨深層部へは刺激が伝わりにくいため、移植部位へ適切な圧迫刺激を与えることにより細胞外基質産生や恒常性維持をはかることも重要である。ACI術直後からの積極的な荷重は、移植部に対して過負荷となり成熟を妨げるリスクを伴うため慎重にならざるを得ないが、従来より荷重時期を早めることにより臨床症状や機能が改善し、軟骨損傷を伴った患者の割合にも差がみられなかったことが報告されている²⁴⁻²⁷⁾。Edwardsらは大腿骨顆部にACIを行った患者を対象に移植直後から体重の20%以下のつま先歩行を開始し、移植後6週での全荷重 (Full

Weight Bearing; FWB) を目標にした群と移植後8週でのFWBを目標にした群との比較を行った結果、両者に移植部のMRI結果に差はなく、早期にFWBした群の方が早期よりQOL (Quality of Life) スコアが向上したと述べている²⁵⁾。

移植後およそ6～12週時にあたる移行期では荷重量・エクササイズ強度も増加させていく時期ではあるが、まだ移植軟骨はスポンジ様で強度は弱い²²⁾ため過度なストレスでの移植軟骨の損傷等には注意が必要である。

移植後およそ12～26週時にあたるリモデリング期では組織再構成は進み、強度も強くなってきている²²⁾。さらなるコラーゲンやプロテオグリカンの合成に伴う軟骨強度の向上や周囲組織との親和を促すため、運動強度を徐々に増やして刺激を与えることが求められる。

移植後およそ6か月以降の成熟期ではリモデリング期と同様に徐々に運動強度を上げていき、スポーツ動作などのアクティビティを始めていく。ただし、移植患者の12ヶ月以内のスポーツ復帰が2年後の臨床機能を悪くすることが報告されており⁷⁾、組織の成熟には長期間要することが考えられるため、安易なアクティビティレベルの増加には注意が必要である。これらの成熟時期は欠損の大きさや深さ、部位などによって異なるので、個々人に合わせたプログラムが必要になるだろう。

ここまで移植軟骨の成熟を考慮したリハビリについて述べてきたが、移植後の軟骨MRI評価と臨床機能やスポーツアクティビティとの間に関連はないこと^{6) 28)}が報告されており、個々人にあった筋力トレーニングやADL訓練、アスレチックトレーニング等を行うことは重要である。

・MSCs関節内注射後のリハビリテーション

現在ではOAや軟骨欠損に対するMSCs関節内注射を行っている施設が散見されるが、我々が渉猟する限りMSCs関節内注射後のリハビリテーションに関する臨床報告は限られる。MSCsは適度なメカニカルストレスを与えられることにより軟骨細胞への分化や軟骨器質の合成が促進されるため²⁹⁾、移植後の生着したMSCsに圧迫や摩擦などのメカニカルストレスを与えることは相乗効果をもたらす可能性がある。骨軟骨欠損を作成したラットにMSCs関節内注射を施した後、トレッドミル運動を実施した実験では欠損部の早期軟骨回復を認めたことが報告されている³⁰⁾。適切な運動の種類や強度、時期などはまだ不明確であるが、一定

の効果が期待できる。

またMSCsに対する超音波照射の効果は多く調査されており、軟骨細胞への分化促進やMSCsの生存率向上が報告されている³¹⁻³³⁾。骨軟骨欠損モデルラットを用いた実験では軟骨下骨の修復が促進された³⁴⁾としている。超音波は有害事象が少ない介入法であり、臨床でも積極的に実施可能である。

MSCs移植による損傷軟骨の治癒過程は不明確であるため、的確なりハビリテーションプログラムを考案することは困難である。今後の研究進捗が待たれる。

4. 結語

関節軟骨損傷に対する細胞治療として、ACIとMSCs関節内注射が広く実施されている。特にACIはこれまで多くの研究がなされ、日本においても2013年から保険診療下で施行されている。そして、それら細胞移植後にはリハビリテーションが行われ、治療効果の最大化が図られている。しかし、移植後のリハビリテーション効果検証はあまり行われておらず、いつ、どのようなリハビリテーションを施すことが最適であるかは明らかでない点が多い。今後、軟骨損傷に対する再生治療発展のためには細胞治療技術の向上のみならず、リハビリテーションプロトコルの確立や新しいリハビリテーション開発が必要であると考ええる。

文 献

- 1) Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Mabuchi A, En-Yo Y, Yoshida M, Saika A, Yoshida H, Suzuki T, Yamamoto S, Ishibashi H, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T: 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* 27: 620-628, 2009
- 2) Nixon AJ, Sparks HD, Begum L, McDonough S, Scimeca MS, Moran N, Matthews GL: Matrix-Induced autologous chondrocyte implantation (MACI) using a cell-seeded collagen membrane improves cartilage healing in the equine model. *J Bone Jt Surg - Am Vol* 99: 1987-1998, 2017
- 3) Bartlett W: Autologous chondrocyte implantation versus matrix-induced autologous chondrocyte implantation for osteochondral defects of the knee: A PROSPECTIVE, RANDOMISED STUDY. *J Bone Jt Surg - Br Vol* 87-B: 640-645, 2005
- 4) Cvetanovich GL, Riboh JC, Tilton AK, Cole BJ: Autologous Chondrocyte Implantation Improves Knee-Specific Functional Outcomes and Health-Related Quality of Life in Adolescent Patients. *Am J Sports Med* 45: 70-76, 2017
- 5) Niemeyer P, Porichis S, Steinwachs M, Erggelet C, Kreuz PC, Schmal H, Uhl M, Ghanem N, Südkamp NP, Salzmänn G: Long-term outcomes after first-generation autologous chondrocyte implantation for cartilage defects of the knee. *Am J Sports Med* 42: 150-157, 2014
- 6) Erdle B, Herrmann S, Porichis S, Uhl M, Ghanem N, Schmal H, Südkamp N, Niemeyer P, Salzmänn GM: Sporting Activity Is Reduced 11 Years after First-Generation Autologous Chondrocyte Implantation in the Knee Joint. *Am J Sports Med* 45: 2762-2773, 2017
- 7) Niethammer TR, Müller PE, Safi E, Ficklscherer A, Roßbach BP, Jansson V, Pietschmann MF: Early resumption of physical activities leads to inferior clinical outcomes after matrix-based autologous chondrocyte implantation in the knee. *Knee Surgery, Sport Traumatol Arthrosc* 22: 1345-1352, 2014
- 8) Minas T, Gomoll AH, Solhpour S, Rosenberger R, Probst C, Bryant T: Autologous chondrocyte implantation for joint preservation in patients with early osteoarthritis. In: *Clinical Orthopaedics and Related Research* 468: 147-157, 2010
- 9) Nawaz SZ, Bentley G, Briggs TWR, Carrington RWJ, Skinner JA, Gallagher KR, Dhinsa BS: Autologous chondrocyte implantation in the knee: Mid-term to long-term results. *J Bone Jt Surg - Am Vol* 96: 824-830, 2014
- 10) Filardo G, Vannini F, Marcacci M, Andriolo L, Ferruzzi A, Giannini S, Kon E: Matrix-assisted autologous chondrocyte transplantation for cartilage regeneration in osteoarthritic knees: Results and failures at midterm follow-up. *Am J Sports Med* 41: 95-100, 2013
- 11) McGonagle D, Baboolal TG, Jones E: Native joint-resident mesenchymal stem cells for cartilage repair in osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol* 13: 719-730, 2017
- 12) Lamo-Espinosa JM, Mora G, Blanco JF, Granero-

- Moltó F, Nuñez-Córdoba JM, Sánchez-Echenique C, Bondía JM, Aquerreta JD, Andreu EJ, Ornilla E, Villarón EM, Valentí-Azcárate A, Sánchez-Guijo F, Cañizo MC, Valentí-Nin JR, Prósper F: 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* 14: 1–5, 2016
- 13) Jo C, Lee Y, SHIN W: Intra-Articular Injection of Mesenchymal Stem Cells for the Treatment of Osteoarthritis of the Knee: A Proof-of-Concept Clinical Trial. *Stem Cells* 32: 1254–1266, 2014
 - 14) Jayaram P, Ikepeama U, Rothenberg JB, Malanga GA: Bone Marrow Derived and Adipose Derived Mesenchymal Stem Cell Therapy in Primary Knee Osteoarthritis: A Narrative Review. *PM R*, 2018
 - 15) Xing D, Kwong J, Yang Z, Hou Y, Zhang W, Ma B, Lin J: Intra-articular injection of mesenchymal stem cells in treating knee osteoarthritis: a systematic review of animal studies. *Osteoarthr Cartil* 26: 445–461, 2018
 - 16) Martin JA, Brown TD, Heiner AD, Buckwalter JA: Chondrocyte senescence, joint loading and osteoarthritis. *Clin Orthop Relat Res*: 96–103, 2004
 - 17) Jeon OH, Kim C, Laberge RM, Demaria M, Rathod S, Vasserot AP, Chung JW, Kim DH, Poon Y, David N, Baker DJ, Van Deursen JM, Campisi J, Elisseff JH: Local clearance of senescent cells attenuates the development of post-traumatic osteoarthritis and creates a pro-regenerative environment. *Nat Med* 23: 775–781, 2017
 - 18) Hamamura K, Zhang P, Zhao L, Shim JW, Chen A, Dodge TR, Wan Q, Shih H, Na S, Lin CC, Sun H Bin, Yokota H: Knee loading reduces MMP13 activity in the mouse cartilage. *BMC Musculoskelet Disord* 14: 312, 2013
 - 19) Iijima H, Ito A, Nagai M, Tajino J, Yamaguchi S, Kiyama W, Nakahata A, Zhang J, Wang T, Aoyama T, Nishitani K, Kuroki H: Physiological exercise loading suppresses post-traumatic osteoarthritis progression via an increase in bone morphogenetic proteins expression in an experimental rat knee model. *Osteoarthr Cartil* 25: 964–975, 2017
 - 20) Rojas-Ortega M, Cruz R, Vega-López MA, Cabrera-González M, Hernández-Hernández JM, Lavalle-Montalvo C, Kouri JB: Exercise modulates the expression of IL-1 β and IL-10 in the articular cartilage of normal and osteoarthritis-induced rats. *Pathol Res Pract* 211: 435–443, 2015
 - 21) Cifuentes DJ, Rocha LG, Silva LA, Brito AC, Rueff-Barroso CR, Porto LC, Pinho RA: Decrease in oxidative stress and histological changes induced by physical exercise calibrated in rats with osteoarthritis induced by monosodium iodoacetate. *Osteoarthr Cartil* 18: 1088–1095, 2010
 - 22) Reinold MM, Wilk KE, Macrina LC, Dugas JR, Cain EL: Current Concepts in the Rehabilitation Following Articular Cartilage Repair Procedures in the Knee. *J Orthop Sport Phys Ther* 36: 774–794, 2006
 - 23) Edwards PK, Ackland T, Ebert JR: Clinical Rehabilitation Guidelines for Matrix-Induced Autologous Chondrocyte Implantation on the Tibiofemoral Joint. *J Orthop Sport Phys Ther* 44: 102–119, 2014
 - 24) Ebert JR, Robertson WB, Lloyd DG, Zheng MH, Wood DJ, Ackland T: Traditional vs accelerated approaches to post-operative rehabilitation following matrix-induced autologous chondrocyte implantation (MACI): comparison of clinical, biomechanical and radiographic outcomes. *Osteoarthr Cartil* 16: 1131–1140, 2008
 - 25) Edwards PK, Ackland TR, Ebert JR: Accelerated weightbearing rehabilitation after matrix-induced autologous chondrocyte implantation in the tibiofemoral joint: Early clinical and radiological outcomes. *Am J Sports Med* 41: 2314–2324, 2013
 - 26) Wondrasch B, Risberg MA, Zak L, Marlovits S, Aldrian S: Effect of accelerated weightbearing after matrix-associated autologous chondrocyte implantation on the femoral condyle: A prospective, randomized controlled study presenting MRI-based and clinical outcomes after 5 years. *Am J Sports Med* 43: 146–153, 2015
 - 27) Kraeutler MJ, Belk JW, Carver TJ, McCarty EC: Is Delayed Weightbearing After Matrix-Associated Autologous Chondrocyte Implantation in the Knee Associated With Better Outcomes? A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Orthop J Sports Med* 6: 1–10, 2018
 - 28) Salzman GM, Erdle B, Porichis S, Uhl M, Ghanem

- N, Schmal H, Kubosch D, Südkamp NP, Niemeyer P: Long-term T2 and qualitative MRI morphology after first-generation knee autologous chondrocyte implantation: Cartilage ultrastructure is not correlated to clinical or qualitative MRI outcome. *Am J Sports Med* 42: 1832–1840, 2014
- 29) Park S-H, Sim WY, Park SW, Yang SS, Choi BH, Park SR, Park K, Min B-H: An Electromagnetic Compressive Force by Cell Exciter Stimulates Chondrogenic Differentiation of Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells. *Tissue Eng* 12: 3107–3117, 2006
- 30) Yamaguchi S, Aoyama T, Ito A, Nagai M, Iijima H, Tajino J, Zhang X, Kiyon W, Kuroki H: The effect of exercise on the early stages of mesenchymal stromal cell-induced cartilage repair in a rat osteochondral defect model. *PLoS One* 11: e0151580, 2016
- 31) Ebisawa K, Hata K, Okada K, Kimata K, Ueda M, Torii S, Watanabe H: Ultrasound Enhances Transforming Growth Factor β -Mediated Chondrocyte Differentiation of Human Mesenchymal Stem Cells. *Tissue Eng* 10: 921–929, 2004
- 32) Choi JW, Choi BH, Park SH, Pai KS, Li TZ, Min BH, Park SR: Mechanical stimulation by ultrasound enhances chondrogenic differentiation of mesenchymal stem cells in a fibrin-hyaluronic acid hydrogel. *Artif Organs* 37: 648–655, 2013
- 33) Lee HJ, Choi BH, Min B-H, Park SR: Low-Intensity Ultrasound Inhibits Apoptosis and Enhances Viability of Human Mesenchymal Stem Cells in Three-Dimensional Alginate Culture During Chondrogenic Differentiation. *Tissue Eng* 13: 1049–1057, 2007
- 34) Yamaguchi S, Aoyama T, Ito A, Nagai M, Iijima H, Tajino J, Zhang X, Wataru K, Kuroki H: Effect of Low-Intensity Pulsed Ultrasound after Mesenchymal Stromal Cell Injection to Treat Osteochondral Defects: An In Vivo Study. *Ultrasound Med Biol* 42: 2903–2913, 2016