

研究名（青壮年者の四肢良性骨腫瘍および骨腫瘍類似疾患掻爬後の骨欠損に対するβ-リン酸三カルシウムを担体としたヒト培養自己骨髄間葉系細胞移植による骨欠損修復研究）

ヒト幹細胞臨床研究に関する説明文書 （ヒト幹細胞の移植又は投与を行う方用）

この研究について

【研究の意義および目的】

培養骨髄間葉系細胞移植は骨の腫瘍の手術によって生じた骨欠損の治療について、より非侵襲的で早い骨癒合を得る可能性を持つ新しい方法です。骨欠損については最も一般的に行われているのは、骨盤骨（自分の骨の一部）を採取してこれを欠損部に移植することにより修復を促進する方法です。自分の骨（自家骨）は免疫の問題もなく、骨を再生する能力をもつため広く行われていますが、正常な部分を切開して骨を採取しなくてはならず侵襲的であり、また大きな骨欠損では自分の骨だけではまかなえないという問題点があります。最近では、磷酸カルシウムなどの人工骨を充填物として用いることも一般的におこなわれていますが人工骨自体には骨を再生する能力がなく、自分の骨に比べて強度が得られるまでに時間を要するという問題点があります。上記の現状を考え、培養骨髄間葉系細胞移植という非侵襲的で効率のよい新しい治療方法の開発を目指します。

私たちは骨髄から採取した骨髄間葉系細胞を培養することにより骨を再生する能力を持つ細胞を作製し、これを一般に使用されている人工骨に混合することで骨再生能力を持った移植骨（培養骨）として使用する方法を試みます（この方法は大阪大学附属病院や奈良県立医科大学附属病院などで先行して研究が進められています）。この骨の再生を促す治療方法はまだ研究段階であるため、本当に有効であり安全性が高い方法なのかを調べるのがこの臨床研究の目的です。

【研究の方法】

《骨髄間葉系細胞について》

骨髄あるいは骨膜の組織の中に骨軟骨になる能力を持つ細胞があることが報告されています。過去の知見としてこの細胞を特定の条件で培養処理すると骨形成細胞を作ることができ、これを人工骨に付加することで骨形成能力を持つ人工骨を作製できることがわかっています。この方法は自分の細胞を局所麻酔で採取できること、細胞を増殖させたあとも骨あるいは軟骨細胞に分化する能力を維持しているなどの利点があり、臨床応用しやすい方法です。

この方法を、骨腫瘍手術後の骨欠損修復に利用することを計画しました。

《実際の細胞移植の手順》

骨腫瘍の手術後に骨またはそれに変わるもの（人工骨）を補填する必要があると判断された人が対象です。レントゲン、MRIなどの検査が行われ、移植の適応があると判断された場合に対

研究名 (青壮年者の四肢良性骨腫瘍および骨腫瘍類似疾患掻爬後の骨欠損に対するβ-リン酸三カルシウムを担体としたヒト培養自己骨髄間葉系細胞移植による骨欠損修復研究)

象となります。

手術の約4週間前に、手術室において局所麻酔で骨盤骨から骨髄血を採取します。骨髄血を当院培養設備(先端細胞治療センター)に運び、骨髄間葉系細胞(骨に分化する能力を持つ細胞)を分離、細胞培養を行います。加工された骨前駆細胞について品質検査を行い、加工細胞をハイドロキシアパタイトやリン酸カルシウムなどの担体(人工骨)と混合し、これを手術の際に移植します。

《本臨床研究の対象疾患、対象年齢》

本研究の対象疾患については手術によって大きな骨欠損を生じる良性骨腫瘍(内軟骨腫、単純性骨嚢腫、動脈瘤様骨嚢腫、骨内ガングリオン、非骨化性線維腫、線維性骨異形成)としました。あなたが今回治療する病気はこのうち_____です。これらの対象疾患は若年者に多く発生しますがこの臨床研究の第一の目的はこの方法の安全性の評価であるため対象年齢は成人(20歳以上)としました。

《今回の幹細胞採取の手順》

幹細胞の採取は手術室にて局所麻酔でおこないます。骨盤骨のところに針を刺して骨髄血(幹細胞)を採取します。骨髄血採取に関して入院は必要ありません。また同時に細胞培養に必要な自分の血液(全血)を献血と同じように400mL採血します。

《実際の細胞移植の手順》

手術は手術室にて全身麻酔で行います。腫瘍部分をしっかりとかき出したあとに骨髄間葉系細胞を培養して人工骨にはりつけた再生骨を骨の欠損部に充填します。

《移植後の評価》

移植手術後の経過観察については、第一に全身的に患者様の体調の変化など(有害事象)がないかを定期的に診察し、移植部の骨の形成の程度をレントゲン検査、CT検査、骨密度検査、造影MRI検査で評価します。MRI検査では造影剤を注射します。

【登録後の診察および検査スケジュールについて】

実際にいつ来院してどのような検査を行うかについては別表「診察・検査スケジュール」を御覧ください。骨髄採取後、移植手術までは約4週間を要します。また入院については移植手術の前後のみで、手術前日から術後約2週間程度を予定しています。手術後は色々な画像検査で骨の再生を評価しそれによって運動や歩行といった活動性の可否に関して指示しますが、おおよその目安として約2ヶ月で制限のない生活に戻ることを目標とします。

研究名 (青壮年者の四肢良性骨腫瘍および骨腫瘍類似疾患搔爬後の骨欠損に対するβ-リン酸三カルシウムを担体としたヒト培養自己骨髄間葉系細胞移植による骨欠損修復研究)

【研究実施機関名】

名称： 信州大学医学部附属病院

所在地： 〒390-8621 長野県松本市旭3-1-1

連絡先： TEL: 0263-35-4600 FAX: 0263-37-3024

【予期される研究の効果】

移植した細胞が骨になり欠損部が修復される事が期待されます。欠損部に充填した骨が早期に癒合し強度を持つことで日常生活に早く復帰できるものと思われれます。

【この研究への参加に伴い予期される危険または不快な状態】

《幹細胞採取に関して》

局所麻酔に対する反応

穿刺のときは局所麻酔をおこないますが麻酔薬などに過敏に反応してしまう特異体質の場合、血圧低下などが起こることがあります。これらの合併症が出現した場合は、処置（補液、昇圧剤投与）をいたします。

穿刺による痛み

局所麻酔にはちくりとした痛みと、わずかな灼熱感が伴います。また、局所麻酔をしても完全に痛みや感覚を取り除くことはできませんので、骨に針が挿入される際には圧力を感じますし、骨髄が吸引されるときにも痛みを感じます。しかしこれらは数分間続くだけです。

骨髄穿刺による出血の可能性

穿刺部位には若干の出血が見られます。皮膚の下に血液の塊ができることがあります(皮下血腫)。より重篤な危険は非常にまれです。

自己血採血に伴う副反応の可能性

細胞培養に必要な自分の血液成分（自己血清）を成分献血と同じように400mL採血します。通常の採血と同様に血腫、血管迷走神経反射、血圧低下等がまれに起こる場合がありますが、これについては安静、補液などで対応いたします。

《細胞培養に関して》

検体の取り違えのリスク

個人情報の保護のために培養細胞および保存される細胞検体については個人情報を削除して新しく符号をつけます。細胞とあなたを対応表により結び付けますが、同時期に複数の患者さんについて実施する場合、取り違え（自分のものでない細胞移植）は決しておこらないように厳重な管理を行います（細胞の管理は一人の患者様あたり一部屋を割り当てて行い、培養期間中は他の人の検体をその場所で扱うことがないようにしています）。

他の感染の問題

体内にある細胞を取り出し培養してまた自分の体内に戻します。したがって輸血や他の臓器移植のように、他人の感染症に感染することはありません。しかし、もともと体内にあるか又は培養工程において、何らかの病原菌の汚染が生じる可能性はあります。その可能性を極力低くするために、医療用の細胞培養(加工)ができるクリーンルーム(当院先端細胞治療センター)を使います。無塵衣を着用した専門の担当者が培養に従事し、感染症の有無など品質を検査する方法(無菌試験等の品質検査)が確立されております。

《移植後に関して》

再生が不十分である可能性

この方法は新しい方法で、動物実験あるいはヒトへの応用では組織修復が得られていますが、全員で完全な組織修復が得られるとは限りません。

十分な組織修復が得られない場合、

- (1) 効果のなかった組織が体に悪さ(骨癒合を阻害したり長期的に癌化する)をする可能性についてはほとんどないと考えますがゼロとはいきれません(以下の癌化の問題の項を御参照ください)。
- (2) 培養細胞を使用せず人工骨のみで欠損部を埋める場合(従来の治療)に準じて、レントゲンやCT検査で骨癒合(再生)を確認しながら荷重開始時期や運動開始時期を決めていきます。つまり基本的には追加の手術を行うのではなく、計画よりも荷重開始時期や運動開始時期を遅らせて骨が再生するのを待ちます。

癌化の問題

同様の方法で培養骨髄間葉系細胞を軟骨欠損部に移植してきた経験のなかでは動物実験においても実際にヒトへの移植においても細胞の癌化が生じたことはなく、またこの方法を用いて治療している国内他施設においてもそのような報告はないので可能性は非常に低いと考えられますが、しかし長期にわたる癌化に関するデータはまだないことや多分化能をもつ幹細胞を培養操作で増やすという操作の性格上、可能性がゼロとは言い切れません。よって移植後も長期にわたって定期的に患部の状況をチェックしていきます。

(安全性についてわかっていること)

本臨床研究で用いる細胞は自分の骨髄細胞なので移植によって免疫反応が起こることはありません。また体外で培養、分化させる過程で懸念される形質転換(細胞の性質が変わること)や癌化について、培養した細胞を移植することで患者様に腫瘍が発生したという報告例はありません。

現在国内他施設においても同様の研究(治療)がおこなわれていますが重大な問題の発生は報

研究名（青壮年者の四肢良性骨腫瘍および骨腫瘍類似疾患掻爬後の骨欠損に対するβ-リン酸三カルシウムを担体としたヒト培養自己骨髄間葉系細胞移植による骨欠損修復研究）

告されていません。

【他の治療法について】

当該疾患については従来自分の骨盤の骨を採取して欠損部に移植したり、欠損部が大きい場合は人工骨を加えたりして治療をおこなっており、このような方法でも治癒は期待できます。しかし今回おこなう治療では骨盤骨からの移植骨の採取が不要なく従来これにより生じていた新たな手術創や術後の痛みがなくなること、また人工骨の移植のみでは骨ができて強度を持つまでに約3ヶ月はかかっていたものが短縮され日常生活により早く復帰できるという効果が期待できます。細胞培養、移植については上記のような危険性もありますが頻度は少なくまた少なくとも従来法と比較して成績が劣るということはないと考えます。

【研究への参加の任意性】

この研究への参加は任意です。あなたの自由な意思が尊重されます。研究に参加しないことによって、今後の診療で不利益な対応を受けることはありません。

いったん参加に同意した場合でも、いつでも不利益を受けることなく同意を撤回することができます。その場合、提供していただいた検体やその検体を調べた結果は廃棄され、それ以降は診療情報が研究のために用いられることもありません。

【研究に伴う健康被害等に対する補償】

この研究に参加したことによって本治療法との関連性が否定できない健康被害などの有害事象が発生した場合は医療費等について信州大学医学部附属病院校費による補償が提供されます。しかし、この試験に伴う有害事象による休業補償や後遺障害に対する補償、差額ベッド料金の補填、医療手当て、その他の補償は受けられません。ただし、この研究への参加を同意した事で、不慮の事故や合併症に対して賠償を行わないという意味ではありません。

【個人情報の取り扱い】

あなたの診療情報は、匿名化しないのであなたの個人情報の取り扱いには十分配慮し、外部に漏れないよう厳重に管理をおこないます。また培養細胞および保存される細胞検体については個人情報を削除して新しく符号をつけます。あなたとこの符号を結びつける対応表は鍵のかかる場所で厳重に管理します。

【研究のための費用】

この研究の費用は文部科学省科学研究費補助金、奨学寄附金および病院校費（大学運営資金）

研究名（青壮年者の四肢良性骨腫瘍および骨腫瘍類似疾患掻爬後の骨欠損に対するβ-リン酸三カルシウムを担体としたヒト培養自己骨髄間葉系細胞移植による骨欠損修復研究）

より支出されます。つまりこの研究に関する費用は、原則として全て研究を行う側で負担し、研究中（登録してから手術後1年まで）にあなたの負担はありません。しかし研究中に、研究の内容と無関係な病気に対して治療を受ける必要がある場合は、通常の保険診療となりますので、あなたには自己負担分をお支払いいただくことになります。

【研究成果の公表】

この研究で得られた成果を専門の学会や学術雑誌に発表する可能性があります。成果を発表する場合には、研究に参加していただいた方のプライバシーに慎重に配慮します。個人を特定できる情報が公表されることはありません。

【知的財産権の帰属】

この研究の成果により特許権等の知的財産権が生じる可能性があります。その権利は、国立大学法人信州大学等の研究機関に帰属し、被験者の方には帰属しません。

【研究者】

研究実施責任者／氏名：加藤 博之	（所属・職名）信州大学運動機能学講座教授
研究者等／氏名：天野 純	（所属・職名）信州大学外科学講座教授
研究者等／氏名：吉村 康夫	（所属・職名）信州大学医学部附属病院整形外科助教
研究者等／氏名：下平 滋隆	（所属・職名）信州大学医学部附属病院輸血部講師
研究者等／氏名：脇谷 滋之	（所属・職名）信州大学運動機能学講座非常勤講師
研究者等／氏名：磯部 研一	（所属・職名）信州大学医学部附属病院整形外科助教
研究者等／氏名：天正 恵治	（所属・職名）信州大学医学部附属病院整形外科助教
研究者等／氏名：川久保 雅友	（所属・職名）信州大学医学部附属病院 臨床検査部技術職員
研究者等／氏名：内山 茂晴	（所属・職名）信州大学医学部附属病院整形外科講師
研究者等／氏名：佐野 健司	（所属・職名）信州大学医学部附属病院 臨床検査部講師
研究者等／氏名：伊坪 敏郎	（所属・職名）信州大学医学部附属病院整形外科医員
研究者等／氏名：野見山 哲生	（所属・職名）信州大学医学部衛生学公衆衛生学講座 教授

【連絡先】

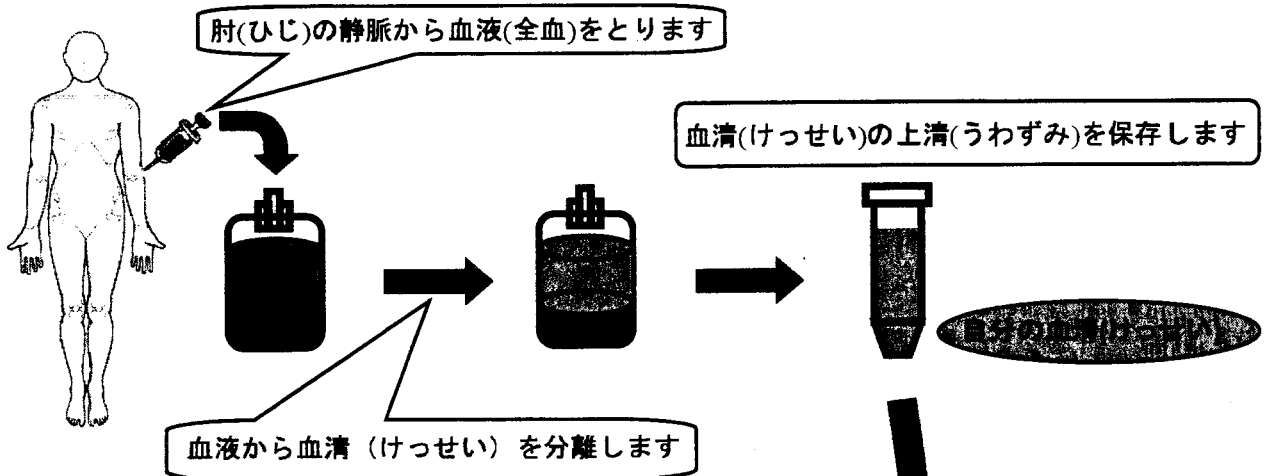
○ この研究に関する問い合わせ先 氏名（所属・職名）：加藤 博之（所属：整形外科・職名：教授） 電話：(0263) 37-2659 ファックス：(0263) 35-8844
○ この研究に関する苦情等の連絡先 信州大学医学部庶務係 電話：(0263) 37-2576 ファックス：(0263) 37-3083

研究名 (青壮年者の四肢良性骨腫瘍および骨腫瘍類似疾患搔爬後の骨欠損に対するβ-リン酸三カルシウムを担体としたヒト培養自己骨髄間葉系細胞移植による骨欠損修復研究)

以上の内容をよくお読みになってご理解いただき、この研究に参加することを同意される場合は別紙の同意書に署名または記名・押印し、日付を記入して担当者にお渡し下さい。

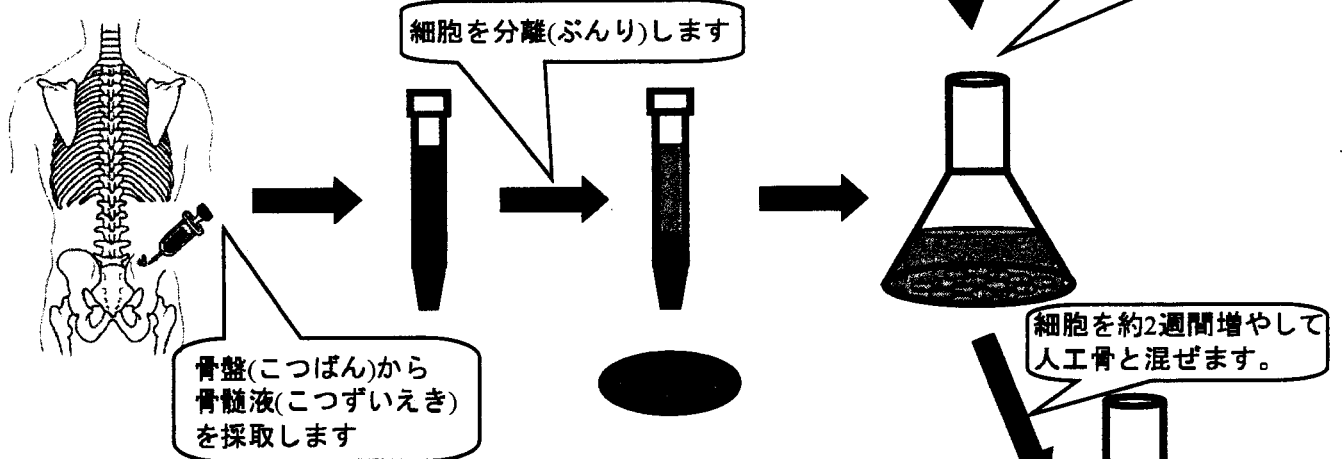
*この研究は信州大学医学部医倫理委員会の審査を経て医学部長の承認を得ています。

けつえき
(1) 血液(全血)の採取



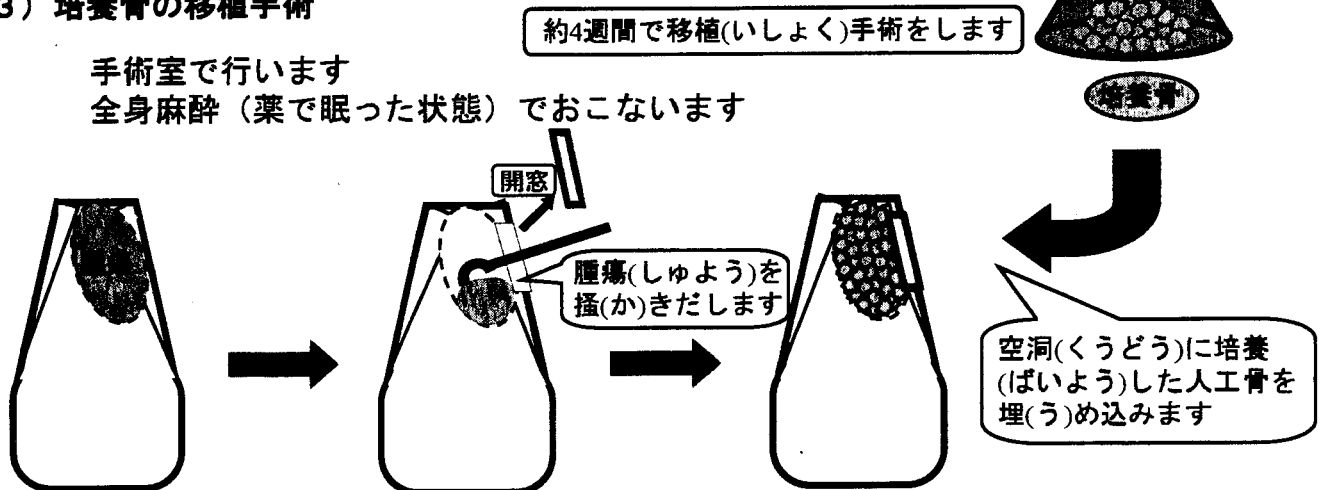
こつずいえき
(2) 骨髓液の採取

手術の4~8週間前に手術室で行います
 部分麻酔、日帰りで行います



(3) 培養骨の移植手術

手術室で行います
 全身麻酔(薬で眠った状態)でおこないます



平成 20 年 12 月 16 日

信州大学医学部附属病院から申請のあったヒト幹細胞
臨床研究実施計画に係る意見について

ヒト幹細胞臨床研究に関する
審査委員会

委員長 永井良三

信州大学医学部附属病院から申請のあった下記のヒト幹細胞臨床研究実施計画について、本審査委員会で検討を行い、その結果を別紙のとおりまとめましたので報告いたします。

記

1. 青壮年者の有痛性関節内軟骨障害に対する I 型コラーゲンを担体としたヒト培養自己骨髄間葉系細胞移植による軟骨再生研究
申請者：信州大学医学部附属病院 病院長 小池健一
申請日：平成 19 年 10 月 1 日

1. ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

研究課題名	青壮年者の有痛性関節内軟骨障害に対する I 型コラーゲンを担体としたヒト培養自己骨髄間葉系細胞移植による軟骨再生研究
申請受理年月日	平成 19 年 10 月 1 日
実施施設及び総括責任者	実施施設：信州大学医学部付属病院 総括責任者：加藤 博之
対象疾患	青壮年者の肘、膝、足関節に発症した離断性骨軟骨炎・外傷性骨軟骨障害・膝蓋骨軟骨障害
ヒト幹細胞の種類	(自己) 骨髄間葉系幹細胞
実施期間及び対象症例数	3 年間 20 歳以上 65 歳未満の 5 症例
治療研究の概要	治療困難であり、自然修復が期待できない重症化した上記軟骨疾患を対象とし、患者の骨髄液から採取した骨髄間葉系幹細胞を増幅した後、担体であるコラーゲン（アテロコラーゲン・ペルナック）に包埋させる。採取より数週間後、軟骨欠損部に外科的に移植して表面を骨膜でパッチすることで、軟骨欠損部および軟骨下骨の早期修復を図る。
その他（外国での状況等）	軟骨損傷に対する治療は従来、骨髄刺激法、モザイクプラスチック、自己培養軟骨細胞移植などが行われているが、骨髄間葉系幹細胞移植に関しては、1994 年 Wakitani らによりウサギ膝関節軟骨欠損に対して MSC 移植後、硝子軟骨様組織が形成されることが示されたのを期に、2002 年ヒト膝蓋骨軟骨損傷への臨床応用例が初めて報告された。それ以降、下肢関節軟骨を中心とした国内での臨床応用が、少数例ではあるが報告されている。
新規性について	これまで、骨髄間葉系幹細胞による軟骨再生の臨床研究は国内では産業技術総合研究所を中心に行われてきたが、信州大学医学部付属病院内のセルプロセッシングセンターを利用した臨床研究は今回が初めてであり、新規性・審議の必要性を認める。

2. ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会における審議概要

1) 第1回審議

①開催日時：平成19年11月28日(水)10:00~12:00
(第3回 ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会)

②議事概要

平成19年10月1日付けで信州大学医学部附属病院から申請のあったヒト幹細胞臨床研究実施計画(対象疾患:離断性骨軟骨炎・外傷性骨軟骨損傷・若年者の特発性膝骨壊死・変形性関節症に伴う骨軟骨障害)について、申請者からの提出資料を基に、指針への適合性に関する議論が行われた。

各委員からの疑義・確認事項については、事務局で整理の上申請者に確認を依頼することとし、その結果を基に再度検討することとした。

(本審査委員会からの主な疑義・確認事項)

○「被験者予定人数」に関して:あくまで有効性の検証を目的とするならば、単に可能数ではなく、統計的な必要数を明確にしたほうが臨床研究のデザインとして望ましい(プロトコルの作成に生物統計家に積極的に入ってもらい、 α 値、 β 値をしっかりと設定すれば、ヒストリカルコントロールと比べて有意差を出すための必要数も算出できると思われる)。

○未成年者のエントリー:「該当患者が多い」と言うだけで、根拠としては不十分と思われる。有効性と安全性が確立された治療法であるならば多いからやりますというのは当然だが、臨床研究という枠組みの場合に、「患者が多いからやります」というだけでは未成年者の場合は成り立たないと思われる。

○信州大学のCPCを使って作った細胞が、本当に安全なものであるかどうか、感染率・生存率を提示されたい。また細胞の性質も細胞表面抗原解析の結果を一応きちんと図表にして、再提出していただく必要がある。

○関節鏡による有効性評価について:有効性評価方法としてしっかりとした方法だが、腰椎麻酔を要し侵襲性も高く、患者サイドは相当負担がかかるので、そのことはインフォームド・コンセントで、最初にエンロールされることから、バイオプシーがされますよということをしかりと明言しておく必要があるのではないか。

2) 第2回審議

①開催日時:平成20年2月18日(月)17:00~19:00
(第4回 ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会)

②議事概要

前回の審議における本審査委員会からの確認に対し、信州大学医学部附属病院から回答書及び追加資料が提出されたことを受けて、第2回目の議論を行い、引き続き実施計画の指針への適合性についての審議を行った。

その結果、再度出された疑義・確認事項について、事務局で整理の上申請者に確認を依頼することとし、その結果を基に検討することとした。

(本審査委員会からの主な疑義・確認事項)

○未成年者を被験者とするこの問題点については多くの指摘があったが、見解は如何。

○本法の比較対象としてあげられている、従来治療法のモザイクプラスチックであっても実際には荷重制限はほとんど要らないのではないか、「荷重制限が要らない」という点は細胞治療の利点としては主張しにくいのではないか？

3) 第3回審議

①開催日時： 平成20年7月16日(水) 10:00~12:00

(第5回 ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会)

②議事概要

前回委員会より出されていた疑義事項・確認事項に対し、信州大学医学部附属病院から回答書及び追加資料が提出されたことを受けて、第3回目の議論を行った。

(本審査委員会からの主な疑義・確認事項)

○「研究の目的・意義」、「対象疾患の選択基準」における本研究のメリット・従来法(モザイクプラスチック)のデメリットに関する比較に関する記述内容、論理について若干誇張があるのではないか。

○移植部の評価での例数設定が困難であれば、有効性評価にこだわらず、研究目的を「安全性評価」に限定しても良いのではないか。

以上の各委員からの疑義・確認事項については、事務局で整理の上申請者に回答を求めることとし、その結果を基に持ち回りにて審議することとした。

4) 第4回審議

①委員会の開催は無し

②議事概要

前回の審議における本審査委員会からの確認に対し、信州大学医学部附属病院から回答書及び追加資料が提出されたことを受けて、持ち回りにて審議を行った結果、当該ヒト幹細胞臨床研究実施計画を了承し、次回以降の科学技術部会に報告することとした。

3. ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会における審議を踏まえた第1回審議時からの実施計画及び被験者への同意説明文書などの主な変更内容

(実施計画書)

- 対象とする患者を20歳以上65歳までの成人例とした(当初対象に含まれていた13歳から19歳を除外)。それに伴い、研究課題名を変更。
- 研究目的を安全性評価のみとし、被験者予定人数を5例と設定。
- 審査中に申請者である病院長の交代があり、変更。
- 対象疾患を「青壮年者の肘、膝、足関節に発症した離断性骨軟骨炎・外傷性骨軟骨障害・膝蓋骨軟骨障害」と変更。

(患者説明文書および同意書)

- 本方法によっても術後の関節水腫の可能性のある旨を記載。

4. ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会の検討結果

信州大学医学部附属病院からのヒト幹細胞臨床研究実施計画(対象疾患:青壮年者の肘、膝、足関節に発症した離断性骨軟骨炎・外傷性骨軟骨障害・膝蓋骨軟骨障害)に関して、ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会は、主として倫理的および安全性等にかかる観点から以上の通り論点整理を進め、それらの結果を実施計画及び患者への同意説明文書に適切に反映させた。その上で、本審査委員会は本実施計画の内容が倫理的・科学的に妥当であると判断した。

次回以降の科学技術部会に報告する。

ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書


平成19年10月 1日

厚生労働大臣 殿

研究機関	所在地	長野県松本市旭3-1-1 (郵便番号 390-8621)
	名称	信州大学医学部附属病院 0263-35-4600 (代表) 0263-37-3024 (総務課)
	研究機関の長 役職名・氏名	信州大学医学部附属病院 病院長 勝山 秀

下記のヒト幹細胞臨床研究について、別添のとおり実施計画書に対する意見を求めます。

記

ヒト幹細胞臨床研究の課題名	研究責任者の所属・職・氏名
Type I collagen を担体とする培養自己骨髄間葉系細胞移植による軟骨欠損修復	信州大学大学院医学研究科 運動機能学講座教授 加藤 博之 

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の名称	青壮年者の有痛性関節内軟骨障害に対する I 型コラゲンを担体としたヒト培養自己骨髄間葉系細胞移植による軟骨再生研究
研究機関	
名称	信州大学医学部附属病院
所在地	〒390-8621 長野県松本市旭 3-1-1
電話番号	0263-35-4600
FAX 番号	0263-37-3024 (総務課)
研究機関の長	
氏名	小池 健一
役職	信州大学医学部附属病院長
研究責任者	
所属	信州大学医学部運動機能学講座
役職	教授
氏名	加藤博之
連絡先 Tel/Fax	0263-37-2659/0263-35-8844
E-mail	hirokato@shinshu-u.ac.jp
最終学歴	昭和 54 年北海道大学医学部医学科卒業
専攻科目	整形外科
その他の研究者	添付書類 1 参照
臨床研究の目的・意義	<p>肘・膝・足関節の離断性骨軟骨炎と外傷性骨軟骨障害・膝蓋骨軟骨障害で有痛性の場合、関節の運動時痛のために、歩行、階段昇降、しゃがみこみなどの日常生活動作が困難となる。これらの疾患により患者は就学・就労・スポーツ活動の制限を受け、QOL (生活の質) が著しく損なわれる。これらの有痛性関節内軟骨障害の根治的治療方法はない。また、関節軟骨の修復能力は非常に弱く、いったん損傷されると本来の組織である硝子軟骨で修復されることは通常期待できない。一方、これらの有痛性軟骨障害を放置すると徐々に変形性関節症 (OA) に移行するとされる。</p> <p>従来、このような軟骨障害に対する手術方法としてはドリリングに代表される骨髄刺激法が行われてきた。この方法は軟骨下骨を削り出血させることで骨髄中の間葉系細胞を動員し修復を得る方法である。ドリリングは簡便な方法であるがこれにより再生されるのは線維軟骨である。そこで、硝子軟骨による修復を目指して自家骨軟骨移植法であるモザイクプラスチック、あるいは自己の関節軟骨</p>

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

を採取して培養後に損傷軟骨部に移植する培養軟骨細胞移植法が行われるようになり、近年国際的に多くの研究者が競って基礎・臨床研究を行っている。しかしこれらの方法は膝関節を切開し正常の軟骨組織を犠牲にしなければならないという欠点がある。また、前者は本来の関節表面の曲率の再現、あるいは対応できる欠損の大きさに限界がある。後者においても移植した組織が周囲の関節軟骨や軟骨下骨との間で強固に結合するかは不明である。

本臨床研究である骨髄間葉系細胞移植を用いた再生治療法は、正常の関節軟骨を全く犠牲にすることがない点で従来のモザイクプラスチックあるいは培養軟骨移植法より優れている。また本臨床研究の方法は、軟骨再生と同時に軟骨下骨も再生されるため、力学的、組織学的に正常に近い軟骨下骨と軟骨層構造を再構築できる点においても有利な方法である。さらに当施設においては少年期の肘関節に当方法を行い術後MRI矢状断像あるいは関節鏡視像で関節表面の曲率が再現されることを確認している。

申請者らは動物実験で有効性を確認した後¹⁾、本臨床研究と類似の²⁾骨髄間葉系細胞移植法を膝蓋軟骨障害の5膝(術後2~5年)^{2, 5)}成人の進行期の変形性膝関節症27膝(術後3~10年)³⁾、少年期の重度離断性骨軟骨炎の4肘(術後1~4年)⁶⁾に行ってきた。臨床経過を観察中であるが、全例に有害事象は1例も発生しておらず除痛が得られている^{2, 3, 5, 6)}。

本臨床研究では、青壮年者の有痛性関節内骨軟骨障害に対して骨髄間葉系細胞移植を施行し、画像、関節鏡、組織、超音波による関節と再生軟骨の定量評価を行い、本治療法の安全性と有効性を確立することを目的とする。

1)Wakitani S, et al.:Mesenchymal cell-based repair of large ,full thickness defect of articular cartilage. J Bone Joint Surg 76-A:579-592,1994.

2)Wakitani S, et al.: Autologous bone marrow stromal cell transplantation for repair of full-thickness articular cartilage defects in human patellae two case reports. Cell Transplant 13:595-600,2004.

3)Wakitani S, et al.:Human autologous culture expanded bone marrow mesenchymal cell transplantation for repair of cartilage defects in osteoarthritic knees Osteoarthritis and Cartilage. 10: 199-206,2002.

5) Wakitani S, et al.: Repair of articular cartilage defects in the patello-femoral joint with autologous bone marrow mesenchymal cell transplantation: three case reports involving nine defects in five knees. J Tissue Eng Regen Med. 1:74-9, 2007.

追加文献

6) 加藤博之ほか: 離断性骨軟骨炎に対する骨髄間葉系細胞移植(第2報), 日本肘関節学会雑誌. 14:S19,2007.

8)Iwasaki N, et al.: Donor site evaluation after autologous osteochonral

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

	<p>mosaicplasy for cartilaginous lesions of the elbow joint. Am J Sport Med. 10: 2096-100, 2007.</p> <p>12)Kock NB, et al.:Histopathological evaluation of a mosaicplasty of the femoral condyle-retrieval specimens obtained after knee arthroplasty- a case report. Acta Orthop Scand 75:505-508, 2004.</p> <p>13)Simonian PT, et al.:Contact pressures at osetochondral donor sites in the knee. Am J Sport Med 26:491-4, 1998.</p>
臨床研究の対象疾患	
名称	青壮年者の肘、膝、足関節に発症した離断性骨軟骨炎・外傷性骨軟骨障害・膝蓋骨軟骨障害
選定理由	肘、膝、足関節の軟骨下骨が壊死となり骨軟骨組織が離断する離断性骨軟骨炎、外傷性の骨軟骨障害、膝蓋軟骨の一部が軟化・膨隆・亀裂などの軟骨病変を来す膝蓋骨軟骨障害を対象疾患とする。これらの対象疾患のうちで、関節痛のために日常生活、就学・就労、スポーツ活動に著しい障害があり、X線像、MRI、あるいは関節鏡視所見により明らかな骨軟骨障害が確認された患者を対象とする。
被験者等の選定基準	
	<p>選定基準としては以下の (1) ～ (6) をすべて満たす者とする。</p> <p>(1)臨床所見として各関節の腫脹・疼痛・可動域制限を認めるもの</p> <p>(2)画像所見 (X線・MRI・関節鏡所見) が下記の病期を満たすもの 離断性骨軟骨炎:ICRS classification of OCD の classⅢ・Ⅳ 軟骨障害:Outerbridge 分類の stageⅣ (添付文書4 画像評価基準参照) の患者</p> <p>(3)20歳以上 65歳未満の患者</p> <p>(4)本人より文書にて同意が得られている患者</p> <p>(5)体重 50kg 以上</p> <p>(6)血色素量は 11g/dl 以上、ヘマトクリット (Ht) 値 33%以上</p> <p>被験者においては事前に感染症、ウイルス、細菌、真菌などの感染がないこと、抗生物質によるアレルギー歴もないことを確認する。 被験者自身からも同意を受けインフォームド・アセントを得る。知的障害者、精神疾患を有する者など同意能力に問題があると考えられる場合は本臨床研究の対象としない。</p>
臨床研究に用いるヒト幹細胞	
種類	骨髄間葉系幹細胞
由来	自己・生体由来
採取、調製、移植又は投与の方法	製品標準書(関節軟骨再生用培養細胞標準書)参照。
調製(加工)行程	有
非自己由来材料使用	有 動物種(ブタ・ウシ)

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

複数機関での実施	有
他の医療機関への授与・販売	無
安全性についての評価	<p>細胞の培養・調製を行う信州大学医学部附属病院先端細胞治療センターはGMPに準拠した施設であり「汚染防止」、「人為的ミス」、「品質保証」を遵守している（添付書類【信州大学医学部附属病院 先端細胞治療センターがGMPに準拠している根拠】参照）。</p> <p>また培養調製段階では形態観察、無菌試験、エンドトキシン試験、マイコプラズマ否定試験を行い（詳細は関節軟骨再生用培養細胞標準書-22頁のうちの20-22頁-8. 構成部品、細胞培養用物質、中間製品、製品の試験検査方法、試験検査手順、合否判定基準、試験検査に用いる装置、設備、器具、および試験検査環境の項を参照）、感染症の否定や細胞の形態変化、生存率のチェックを行う。</p> <p>また、癌化のリスクがゼロではないため、移植に用いる細胞の安全性評価に核型試験を症例ごとに行う。ただしこの結果は最終製品の移植後に判明するため出荷判定には用いない。現状では陽性所見と発癌リスクの関連性についての科学的根拠は明確でないと考えられるため陽性所見が得られた場合は被験者に結果を説明して本臨床研究の継続・中止を協議する。</p> <p>被験者に対しては移植手術後には通常の手術の術後と同様に全身状態と移植関節の観察する。血液・生化学検査を術後翌日、1週、2週、4週、8週、3ヶ月、6ヶ月、1年（以後1年毎）を目安に行い感染症の有無などを確認する。また定期的にX線像、CT、MRIを読影し（臨床研究の実施計画（4）術後評価の項参照）、移植部位に異常がないかどうかを確認する。</p>
臨床研究の実施が可能であると判断した理由	<p>本臨床研究申請者の一人であるWakitaniらはウサギの膝関節軟骨欠損に骨髄間葉系細胞移植を行った¹⁾。骨髄血を採取し接着細胞を培養、これを骨髄血に包埋し骨軟骨欠損部に移植した。移植後2週間で骨軟骨欠損部にトルイジンブルーに異染性をしめす硝子軟骨様組織が形成され、24週で軟骨下骨も完全に修復された。</p> <p>この実験により骨髄間葉系細胞移植により骨軟骨欠損の修復が促進されることが明らかになったため、Wakitaniらは変形性膝関節症の骨切り患者を対象に自己骨髄間葉系細胞移植を行い、非移植群をcontrolとしてその有用性を評価した³⁾。結果、臨床症状には有意差が認められなかったが鏡視上や生検組織上は移植群において良好な軟骨修復が得られていた。さらにWakitaniらはヒトの膝蓋骨軟骨損傷例に自己骨髄間葉系細胞移植を行い²⁾⁵⁾、臨床症状は改善し再鏡視においても軟骨欠損部においても良好な修復を認めた。また、Kurodaらも当方法を用いて骨軟骨欠損の治療を行い、鏡視上欠損部の修復がみられ組織学的にサフラニンOやトルイジンブルーに濃染する硝子軟骨様組織と軟骨下骨の再生を確認している⁴⁾。</p> <p>これらの動物実験や他施設での良好な治療成績を踏まえ、当施設にでも2003年より関節内有痛性骨軟骨障害例に骨髄間葉系細胞移</p>

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

	<p>植を行ってきた。それらの成績は良好でその一部を報告している^{5) 6)}。これらの動物実験や臨床症例経験の中で術後感染や異常な修復、癌化等を生じた事例は無い。これらの臨床治療において本臨床研究申請者らは産業技術総合研究所セルエンジニアリング研究部門に出向して細胞培養の工程を行ってきた。</p> <p>本研究における細胞培養は当院に開設された先端細胞治療センター（CPC）にて行う。このCPCはGMPに準拠しており、産業技術総合研究所セルエンジニアリング研究部門から技術者が本CPCの特任研究員となっており培養技術の指導協力体制を確立している。</p> <p>以上のことから本臨床研究は実施可能と考える。</p> <p>1) Wakitani S, et al.: Mesenchymal cell-based repair of large, full thickness defect of articular cartilage. J Bone Joint Surg. 76-A:579-592,1994</p> <p>2) Wakitani S, et al.: Autologous bone marrow stromal cell transplantation for repair of full-thickness articular cartilage defects in human patellae: two case reports. Cell Transplant 13:595-600,2004.</p> <p>3) Wakitani S, et al.: Human autologous culture expanded bone marrow mesenchymal cell transplantation for repair of cartilage defects in osteoarthritic knees Osteoarthritis and Cartilage 10: 199-206,2002.</p> <p>4) Kuroda R, et al.: Treatment of a full-thickness articular cartilage defect in the femoral condyle of an athlete with autologous bone-marrow stromal cells. Osteoarthritis and Cartilage. 15: 226-231,2007.</p> <p>5) Wakitani S, et al.: Repair of articular cartilage defects in the patello-femoral joint with autologous bone marrow mesenchymal cell transplantation: three case reports involving nine defects in five knees. J Tissue Eng Regen Med. 1:74-9, 2007.</p> <p>追加文献</p> <p>6) 加藤博之ほか: 離断性骨軟骨炎に対する骨髄間葉系細胞移植 (第2報), 日本肘関節学会雑誌. 14:S19,2007.</p>
<p>臨床研究の実施計画</p>	<p><u><目標例数></u></p> <p><u>従来法（骨髄刺激法・モザイクプラスチック・自家培養軟骨細胞移植）と比較した本法の有効性をrecipientにおける軟骨再生の状態で評価することを目的とした場合、統計学的な有意差を出すためには多くの症例数が必要になる。そこで本臨床研究において本法の有効性を検証することを本研究の目的として症例数を設定することは現実的ではない。そこで、今回は本臨床研究では本法の安全性を評価することを第一の目的とし、実施計画関節数は肘・膝・足関節合わせて5例と設定する。</u></p> <p>追加文献</p> <p>7) Henderson IJP, et al.: Prospective clinical study of autologous condrocyte implantation and correlation with MRI at three and 12 months. J Bone Joint Surg., 85B:1060-6, 2003.</p> <p>8) Iwasaki N, et al.: Donor site evaluation after autologous osteochondral mosaicplasty for cartilaginous lesions of the elbow joint. Am J Sport</p>