第42回科学技術部会	資料４－２
平成19年12月27日	

東海大学医学部の
ヒト幹細胞臨床研究実施計画について

○ヒト幹細胞臨床研究実施計画に係る意見について　・・・・・・P１
（ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会）

○ ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書及び計画書（改訂後）・・P６

○ ヒト幹細胞臨床研究のための説明と同意・・・・・・・・・・P43

平成 19 年 11 月 28 日

東海大学医学部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

東海大学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とりまとめたので報告いたします。

記

１．自家骨髄間葉系幹細胞により活性化された椎間板髄核細胞を用いた椎間板再生研究
　申請者：東海大学医学部　医学部長　猪子英俊
　申請日：平成 19 年４月 13 日

1. ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

研究課題名	自家骨髄間葉系幹細胞により活性化された椎間板髄核細胞を用いた椎間板再生研究
申請日	平成　19　年　4 月　13 日
実施施設及び 総括責任者	実施施設：東海大学医学部 総括責任者：持田　譲治
対象疾患	腰椎椎間板ヘルニア、腰椎分離症、腰椎椎間板症
ヒト幹細胞の種類	骨髄間葉系幹細胞および椎間板由来細胞
実施期間及び 対象症例数	3 年間 10 症例
治療研究の概要	腰椎椎間板摘出＋椎体間固定術を行う腰椎椎間板変性疾患手術例において、摘出した椎間板の髄核細胞を自家骨髄間葉系幹細胞との細胞間接着を伴う共培養法によって活性化し、活性化終了直後にその髄核細胞を変性進行が予測される隣接椎間板内などに移植し、その椎間板の変性過程の抑制あるいは再生を試みる。
その他（外国での状況等）	椎間板疾患の治療法開発には栄養因子注入療法、遺伝子治療と細胞移植療法が柱となっているが、椎間板固有の髄核細胞を用いた細胞移植療法を考案し、さらに髄核細胞の活性化細胞として骨髄間葉系幹細胞に注目したのは東海大学医学部整形外科学が国内外を通してはじめてである。
新規性について	腰椎椎間板変性疾患手術例において、摘出した椎間板の髄核細胞を自家骨髄間葉系幹細胞との共培養法によって再生する治療法は我が国で初めてのものであり、新規性があると認められる。

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(新規性の判断)
①開催日時：　平成 19 年 7 月 11 日（水）16:00～18:10

②議事概要
　平成１９年４月１３日付けで東海大学医学部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：腰椎椎間板ヘルニア、腰椎分離症、腰椎椎間板症）について、厚生科学審議会への諮問の可否につき、申請者からの提出資料を基に、委員間で実施計画の新規性の有無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確認事項）
○CPC の概要図（見取り図、動線、部屋の差圧、それに管理方法等の記載など）、バリデーションマスタープラン、製品標準書などを提出されたい（衛生管理手順書や入退室 SOP のみでは不十分）
○椎間板疾患の場合、（前臨床試験としてビーグル犬などの）四足歩行の動物モデルで良いのか。

２）第２回審議(新規性の判断)
①開催日時：　平成 19 年 8 月 29 日（水）13:00～15:00

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、東海大学医学部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、引き続き委員間で実施計画の新規性の有無についての審議を行った。
　その結果、腰椎椎間板変性疾患手術例において、摘出した椎間板の髄核細胞を自家骨髄間葉系幹細胞との共培養法によって再生する治療法は我が国で初めてのものであり、新規性があると認められ、厚生科学審議会へ諮問することとした。

（本審査委員会からの確認事項）
○被験者のクライテリアで、年齢が 15～30 歳との設定である。15～20 歳までの未成年者の中で、本人が理解できない方であっても、代諾でエントリーされるというように読める。本人が自発的な参加を希望しない方であっても、研究的な治療を受けさせてあげなければ、患者にとって不利益が非常に大きいというような位置づけのものになるのか、見解如何。また、臨床研究の段階で、未成年被験者を含まなければならない合理的な理由を示していただきたい。

３）第 3 回審議
①開催日時：　平成 19 年 11 月 28 日（水）10:00～12:10

②議事概要
　委員会に先立って、委員より出されていた疑義事項・確認事項に対し、東海大学医学部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事前に出された意見）
○患者説明文書：今臨床研究はあくまで安全性評価の段階である。説明文書中でも、この臨床研究の目的が治療や有効性評価ではなく、安全性評価にある点を明記すべきである。
○対象疾患群に関して：対象とされる「Pfirmann 分類で III、Mochida 分類で moderate」に該当する患者の自然経過には、相当のバラツキが存在することが予想される。この分類に含まれ、かつ増悪が見込まれる患者群を対象とするのでなければ、有効性評価のみならず、安全性評価も難しいと考えるが見解如何。貴施設での過去のデータから、当該グレード患者の自然経過によるさらなる層別化を行っていただくことが望ましい。

　これらの意見に対する申請者からの提出資料を基に、委員間で実施計画の倫理性および安全性等にかかる観点から妥当性についての審議を行った結果、当該ヒト幹細胞臨床研究実施計画を了承した。
　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 30 歳未満の成人例とした（当初対象に含まれていた 15 歳から 19 歳を除外）。
○選定基準を絞り、腰椎椎間板ヘルニア、腰椎分離症、腰椎椎間板症で椎体間固定術を行った際に、その隣接椎間板が固定術を必要としないがすでに画像上の変性変化がある段階まで進行している場合を対象とした。

（患者説明文書および同意書）
○臨床研究の目的の項に、本研究が臨床応用される上での安全性を確認することが目的であることを記載した。また安全性に関して臨床研究実施計画書においてもその点を強調すべく記載を加えた。

４．ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会の検討結果

東海大学医学部からのヒト幹細胞臨床研究実施計画（対象疾患：腰椎椎間板ヘルニア、腰椎分離症、腰椎椎間板症）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　4月13日

厚生労働大臣　殿

研究機関	所在地	神奈川県伊勢原市下糟屋143 （郵便番号259-1193）
	名称	東海大学医学部
	研究機関の長 役職名・氏名	東海大学医学部　医学部長　猪子英俊

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
自家骨髄間葉系幹細胞により活性化された椎間板髄核細胞を用いた椎間板再生研究	東海大学医学部　整形外科学講座 教授　持田　譲治

ヒ ト 幹 細 胞 臨 床 研 究 実 施 計 画 書

臨床研究の名称		自家骨髄間葉系幹細胞により活性化された椎間板髄核細胞を用いた 椎間板再生研究
研究機関		
	名称	東海大学医学部
	所在地	〒　259－1193 神奈川県伊勢原市下糟屋143
	電話番号	0463－93－1121(内線2322)
	FAX番号	0463－96－4404
研究機関の長		
	役職	東海大学医学部長
	氏名	猪子英俊　印
研究責任者		
	所属	東海大学医学部外科学系整形外科学
	役職	教授
	氏名	持田譲治　印
	連絡先　Tel/Fax	Tel：0463 － 93 －1121　/Fax：0463 － 96 － 4404
	E-mail	jomo　@　is.icc.u-tokai.ac.jp
	最終学歴	慶應義塾大学医学部卒
	専攻科目	整形外科学、脊椎脊髄外科学
その他の研究者		別紙1参照
共同研究機関（該当する場合のみ記載してください）		
	名称	
	所在地	〒
	電話番号	
	FAX番号	
共同研究機関の長（該当する場合のみ記載してください）		
	役職	

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

	氏名	
臨床研究の目的･意義		別紙2参照
臨床研究の対象疾患		
	名称	腰椎椎間板ヘルニア、腰椎分離症、腰椎椎間板症
	選定理由	腰椎椎間板変性疾患のうち、その病態を治療するために椎体間固定術を行い椎間板組織を摘出する手技を含む術式が選定の条件となる。摘出した椎間板組織を固定隣接椎間板の変性進行抑制に用いることを想定し選択した。
被験者等の選定基準		別紙3参照
臨床研究に用いるヒト幹細胞		
	種類	骨髄間葉系幹細胞および椎間板由来細胞
	由来	○自己･非自己･株化細胞　　○生体由来･死体由来
	採取、調製、移植又は投与の方法	別紙4参照　別紙14-4参照
	調製（加工）行程	別紙5参照　別紙14-4参照　　○有･無
	非自己由来材料使用	有･○無　　動物種（　　）
	複数機関での実施	有･○無
	他の医療機関への授与･販売	有･○無
安全性についての評価		ヒト自家骨髄間葉系幹細胞との細胞間接着を伴う共培養で活性化された自家髄核細胞に感染や染色体異常なし。免疫不全マウスへの活性化髄核の移植後の腫瘍化なし。セルプロセッシングセンターで試行された髄核活性化の過程の中で、髄核細胞、骨髄細胞(MSC)の受け入れ時試験、培養5日目の両細胞の工程管理試験、培養後8日目の最終製品(活性化髄核細胞）試験が計画通り実施され、感染の否定、良好な細胞生存率、良好な髄核細胞の活性化が確認された。骨髄穿刺は麻酔科医師による全身麻酔下の椎体間固定術の中で実施されるため循環動態の変化も含め十分な全身状態の観察が行われる。活性化髄核細胞の変性椎間板への移植は、過去20年間に亘り継続してきた経皮的椎間板摘出術(自験298例）のアプローチに従って26あるいは28ゲージ

ヒ ト 幹 細 胞 臨 床 研 究 実 施 計 画 書

		針を用いて実施されるので、その手技の確実性、安全性が高いと考えられる。
臨床研究の実施が可能であると判断した理由		別紙6参照
臨床研究の実施計画		別紙7参照
被験者等に関するインフォームド･コンセント		
	手続	別紙8参照
	説明事項	別紙9参照　15項目を含む
単独でインフォームド･コンセントを与えることが困難な者を被験者等とする臨床研究の場合		
	研究が必要不可欠である理由	単独でインフォームドコンセントを与えることが困難な者を被験者とはしない。
	代諾者の選定方針	単独でインフォームドコンセントを与えることが困難な者を被験者とはしないため代諾者は選定しない。
被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法 臨床研究終了後の追跡調査の方法		別紙１０参照 2015年までは本臨床研究責任者が実施する。2016年以降は整形外科学領域籍の本臨床研究分担者によって継続される。活性化髄核移植後5年までは年1回、それ以降は3年に1回とし、移植後14－15年時に終了する。調査の内容は移植後36か月までの評価･検査項目に準じる。
臨床研究に伴う補償		
	補償の有無	○有　　無
	補償が有る場合、その内容	別紙11参照
個人情報保護の方法		
	連結可能匿名化の方法	別紙12参照

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

その他	別紙12参照
その他必要な事項 (細則を確認してください)	(1) 研究資金の調達：文部科学省科学研究費補助金基盤研究B(2) 平成19年度、厚生労働省科学研究費補助金　長寿科学総合研究事業　平成19年度(分担)、東海大学特別学術研究費、同研究促進費　平成19年～22年度 (2) 既に実施されているヒト幹細胞臨床研究と比較して新規性が認められる事項：骨髄間葉系幹細胞との細胞間接着を伴う共培養法で体外で活性化された椎間板固有の髄核細胞を用い、変性椎間板に対する細胞移植療法を行うことは、国内外で初めての試みである。

備考1　各用紙の大きさは、日本工業規格A4とすること。

備考2　本様式中に書ききれない場合は、適宜別紙を使用し、本様式に「別紙○参照」と記載すること。

添付書類（添付した書類にチェックを入れること）

- □ 研究者の略歴及び研究業績　別紙1および13参照
- □ 研究機関の基準に合致した研究機関の施設の状況　別紙14参照
- □ 臨床研究に用いるヒト幹細胞の品質等に関する研究成果 別紙15参照　別紙14-4参照
- □ 同様のヒト幹細胞臨床研究に関する内外の研究状況　別紙16参照
- □ 臨床研究の概要をできる限り平易な用語を用いて記載した要旨 別紙17参照
- □ インフォームド・コンセントにおける説明文書及び同意文書様式 別紙18参照
- □ その他（資料内容：別紙14の中に別紙14-1、14-2、14-2-2、14-3、14-4、19-1、19-2が加わる）
- □ その他（資料内容：　　）
- □ その他（資料内容：　　）

（別紙1）

研究者の氏名、所属、略歴（最終学歴）、専攻科目、臨床研究において果たす役割

1	氏名	持田譲治
	所属	東海大学医学部医学科外科学系整形外科学
	略歴（最終学歴）	慶應義塾大学医学部卒(1975年)
	専攻科目	整形外科学、脊椎脊髄外科学
	臨床研究において果たす役割	臨床研究責任者、申請者
2	氏名	酒井大輔
	所属	東海大学医学部医学科外科学系整形外科学
	略歴（最終学歴）	東海大学大学院医学研究科修了（2005年）
	専攻科目	整形外科学、脊椎脊髄外科学
	臨床研究において果たす役割	臨床研究分担　臨床研究実技
3	氏名	山本至宏
	所属	東海大学医学部医学科外科学系整形外科学
	略歴（最終学歴）	東海大学大学院医学研究科修了（2005年）
	専攻科目	整形外科学、脊椎脊髄外科学
	臨床研究において果たす役割	臨床研究分担　臨床研究実技
4	氏名	岩品徹
	所属	東海大学医学部医学科外科学系整形外科学
	略歴（最終学歴）	東海大学大学院医学研究科修了（2006年）
	専攻科目	整形外科学、脊椎脊髄外科学
	臨床研究において果たす役割	臨床研究分担　臨床研究実技
5	氏名	渡邊拓也
	所属	東海大学医学部医学科外科学系整形外科学
	略歴（最終学歴）	東海大学医学部卒（2001年） 東海大学大学院医学研究科満期退学（2007年）
	専攻科目	整形外科学、脊椎脊髄外科学
	臨床研究において果たす役割	臨床研究分担　臨床研究実技

備考1　1枚に記載しきれない場合は、適宜用紙を追加すること。

（別紙1）

研究者の氏名、所属、略歴（最終学歴）、専攻科目、臨床研究において果たす役割

6	氏名	檜山明彦
	所属	東海大学大学院医学研究科4年
	略歴（最終学歴）	東海大学医学部卒（2002年）
	専攻科目	整形外科学
	臨床研究において果たす役割	臨床研究分担　細胞処理実技
7	氏名	大見博子
	所属	東海大学大学院医学研究科4年
	略歴（最終学歴）	東海大学医学部卒（1998年）
	専攻科目	整形外科学
	臨床研究において果たす役割	臨床研究分担　細胞処理実技
8	氏名	芹ヶ野健司
	所属	東海大学大学院医学研究科3年
	略歴（最終学歴）	東海大学医学部卒（2003年）
	専攻科目	整形外科学
	臨床研究において果たす役割	臨床研究分担　細胞処理実技
9	氏名	東永廉
	所属	東海大学医学部医学科外科学系整形外科学
	略歴（最終学歴）	東海大学大学院医学研究科修了（1996年）
	専攻科目	整形外科学、脊椎脊髄外科学
	臨床研究において果たす役割	臨床研究分担　患者管理責任者
10	氏名	佐藤正人
	所属	東海大学医学部医学科外科学系整形外科学
	略歴（最終学歴）	防衛医科大学校医学教育部医学研究科修了（2001年）
	専攻科目	整形外科学、脊椎脊髄外科学
	臨床研究において果たす役割	臨床研究分担　研究費の管理運営

備考1　1枚に記載しきれない場合は、適宜用紙を追加すること。

（別紙1）

研究者の氏名、所属、略歴（最終学歴）、専攻科目、臨床研究において果たす役割

11	氏名	加藤俊一
	所属	東海大学医学部医学科基盤診療学系再生医療科学
	略歴（最終学歴）	慶應義塾大学医学部卒（1973年）
	専攻科目	小児科学、再生医療学（造血幹細胞移植）
	臨床研究において果たす役割	臨床研究分担　細胞管理（分離、調整）の責任者
12	氏名	安藤潔
	所属	東海大学医学部医学科内科学系血液･腫瘍内科学
	略歴（最終学歴）	慶應義塾大学医学部卒（1983年）
	専攻科目	血液内科学
	臨床研究において果たす役割	臨床研究分担　細胞管理（品質管理）の責任者
13	氏名	浅原孝之
	所属	東海大学医学部医学科基盤診療学系再生医療科学
	略歴（最終学歴）	東京医科大学卒（1984年）
	専攻科目	循環器内科学、再生医療学
	臨床研究において果たす役割	臨床研究分担　細胞処理に係る指導
14	氏名	小林広幸
	所属	東海大学医学部医学科基盤診療学系臨床薬理学
	略歴（最終学歴）	Vanderbilt大学臨床研究科学修了（2005年）
	専攻科目	臨床薬理学、臨床検査医学、内科学
	臨床研究において果たす役割	臨床研究分担　研究デザインに関する指導
15	氏名	矢部普正
	所属	東海大学医学部医学科基盤診療学系再生医療科学
	略歴（最終学歴）	東海大学大学院医学研究科修了（1989年）
	専攻科目	小児血液学、小児腫瘍学、造血細胞移植
	臨床研究において果たす役割	臨床研究分担　細胞処理に係る指導

備考1　1枚に記載しきれない場合は、適宜用紙を追加すること。

（別紙1）

研究者の氏名、所属、略歴（最終学歴）、専攻科目、臨床研究において果たす役割

16	氏名	吉場史朗
	所属	東海大学医学部医学科基盤診療学系再生医療科学
	略歴（最終学歴）	東海大学大学院医学研究科修了（2000年）
	専攻科目	血液内科学
	臨床研究において果たす役割	臨床研究分担　細胞処理に係る指導
17	氏名	中村嘉彦
	所属	東海大学医学部技術科
	略歴（最終学歴）	名古屋保健衛生大学衛生学部卒（1981年）
	専攻科目	再生医学（造血幹細胞、皮膚幹細胞、間葉系幹細胞の分化、増殖）、癌免疫
	臨床研究において果たす役割	臨床研究分担　細胞処理
18	氏名	中塩屋千絵
	所属	東海大学医学部付属病院臨床検査技術科
	略歴（最終学歴）	東京文化医学技術専門学校卒
	専攻科目	輸血
	臨床研究において果たす役割	臨床研究分担　細胞処理
19	氏名	三島大志
	所属	東海大学医学部研究資源バンク
	略歴（最終学歴）	湘央生命科学技術専門学校卒
	専攻科目	細胞培養
	臨床研究において果たす役割	臨床研究分担　細胞処理補助
20	氏名	千葉裕子
	所属	東海大学医学部総合臨床研究センター
	略歴（最終学歴）	東海大学医療短期大学卒（1987年）
	専攻科目	看護学、臨床研究のコーディネート
	臨床研究において果たす役割	臨床研究協力　臨床研究のコーディネート

備考1　1枚に記載しきれない場合は、適宜用紙を追加すること。

（別紙1）

研究者の氏名、所属、略歴（最終学歴）、専攻科目、臨床研究において果たす役割

21	氏名	中井知子
	所属	東海大学医学部再生医学センター
	略歴（最終学歴）	京都大学農学部卒（1980年）
	専攻科目	再生医学
	臨床研究において果たす役割	臨床研究協力　細胞処理実技指導
22	氏名	波呂浩孝
	所属	山梨大学大学院医学工学総合研究部整形外科
	略歴（最終学歴）	山口大学医学部卒（1989年）
	専攻科目	整形外科学、脊椎脊髄病学
	臨床研究において果たす役割	臨床研究に対する外部評価
23	氏名	
	所属	
	略歴（最終学歴）	
	専攻科目	
	臨床研究において果たす役割	
24	氏名	
	所属	
	略歴（最終学歴）	
	専攻科目	
	臨床研究において果たす役割	
25	氏名	
	所属	
	略歴（最終学歴）	
	専攻科目	
	臨床研究において果たす役割	

備考1　1枚に記載しきれない場合は、適宜用紙を追加すること。

臨床研究の目的・意義

○本研究の目的

本研究の目的は、腰椎椎間板変性の抑制あるいは椎間板再生に対する細胞移植療法の安全性と有効性を検証することである。広範かつ複雑な病態を含む腰椎椎間板変性疾患の中から、変性増悪が見込まれ、治療に難渋し、新たな治療法開発が強く望まれる病態をその対象として選択した。すなわち、腰椎椎間板ヘルニア、腰椎分離症、腰椎椎間板症の腰椎椎間板変性疾患に対して椎体間固定術が行われる患者を対象に、自家骨髄間葉系幹細胞によって活性化された自家髄核細胞を変性進行が予測される固定隣接椎間板（固定術を必要としないがすでに画像上の変性変化がある段階まで進行している場合）へ移植し、その椎間板変性過程を抑制、あるいは椎間板の再生を試み、画像上、臨床上の安全性、有効性を評価することである。

○本研究の医学的意義：椎間板組織の変性は非可逆的過程であり、通常の加齢変化以上にその腰椎椎間板変性進行が加速する際には病的状態として色々な症状が現れる。腰椎椎間板ヘルニア発症後やヘルニア腫瘤摘出術後の椎間板変性進行だけではなく、腰椎椎間板変性疾患（腰椎椎間板ヘルニア、腰椎分離症、腰椎椎間板症）で変性した当該椎間の固定手術後の隣接椎間板の変性進行によって、腰痛や腰部の giving way(不安定感)がしばしば出現することが大きな問題となっている。投薬、理学療法などで症状が改善しない場合には新たな手術が追加され、その大多数例では変性が進行した固定隣接椎間板部位を骨移植によってさらに固定する方法が選択される。脊椎には体重の支持と神経のコンテナー、関節機構の 3 つの働きがあるが、腰椎部における連続した複数椎間の固定術による関節機構の破綻は、大きな可動性が要求される腰椎部、特に中下部腰椎部では著しい日常生活動作の障害を引き起こすことが多く、脊椎の機能全体に悪影響を及ぼす結果となる。椎間可動性を温存できる治療法の必要性が近年強く求められている。本研究の医学的意義は、椎間板組織の変性過程を時間的に遅延させる、あるいは再生の方向に向かわせることにより、脊椎が本来持つ関節機構を温存し、また体重の支持機構の破綻を抑制し、付随する色々な症状の出現を抑制するという機能温存を意図していることである。

広範かつ複雑な腰椎椎間板変性疾患に対する治療効果をそれぞれの自然経過と対比することはしばしば困難なことである。このため本研究では過去のデーターをもとに、腰椎椎間板変性の進行が最も強く予想される病態として、固定椎間の隣接椎間板の変性に焦点をあて、活性化髄核細胞移植の安全性確認を主たる目的とし、効果についても検討する研究を立案した。この点からも本研究の意義は大きいと考えられる。

○本研究の社会的意義

我が国の人口のうち 800 万から 1000 万人が腰痛に罹患しているといわれ、その中で腰椎椎間板変性の進行が引き金となって生じる割合は大きい。変性した椎間板部そのものが腰痛の起源となる場合や、後方の関節や筋肉靱帯など軟部組織の二次的な変化による腰痛など多彩であるが、椎間板変性の抑制が各病態進行の抑制要素となりうると考えられる。高齢化社会に向かい、多額な医療費を費やしている腰椎疾患の克服、予防の一助になる可能性もあり、社会的意義も大きいと考える。

被験者の選定基準

下記の選定基準を全て満たす患者を対象とする。

１）年令　20 歳以上 30 歳未満　性別を問わない

２）腰椎椎間板変性疾患（腰椎椎間板ヘルニア、腰椎分離症、腰椎椎間板症）のうち腰椎椎体間固定術（前方固定術、後方進入後方除圧＋椎体間固定術）が適応される症例

３）上記対象疾患、適応術式の内、移植対象となる下記変性椎間板を有する例が適応となる。

すなわち、腰椎椎間板ヘルニア、腰椎分離症、腰椎椎間板症で椎体間固定術を行った際に、その固定隣接椎間板が固定術を必要としないがすでに画像上の変性変化がある段階まで進行している場合である。すなわち画像上はその固定隣接椎間板が以下の 4 つの基準を満たす例である。

① MRI で Pfirrmann 分類（椎間板ヘルニア例以外で使用）で III、あるいは Mochida 分類（contained 型椎間板ヘルニア例で使用）で moderate の変性像

② 単純Ｘ線立位側面動態画像で 15 度以内の椎間可動性

③ 単純Ｘ線立位側面中間位画像で 5 度以内の後方開大

④ 単純Ｘ線立位側面画像で前方、後方すべりのないもの

４）除外基準

①疾患、術式が適していても、患者や家族（例えば両親、配偶者など）への心情的配慮が必要で適応することが困難な場合

②他に合併症があり、骨髄採取やその他の行為が疾患増悪のリスクと考えられる場合

③ 重大な感染症を持っている場合

④輸血を過去１ヶ月以内に受けている場合

⑤妊娠中あるいは妊娠の可能性のある場合

Classification of disc degeneration (Pfirrmann) SPINE 26,: 1873-8,2001

Grade	Structure	Distinction of Nucleus and Anulus	Signal Intensity	Height of Intervertebral Disc
I	Homogenous, bright white	Clear	Hyperintense, isointense to cerebrospinal fluid	Normal
II	Inhomogenous with or without horizontal bands	Clear	Hyperintense, isointense to cerebrospinal fluid	Normal
III	Inhomogenous, gray	Unclear	Intermediate	Normal to slightly decreased
IV	Inhomogenous, gray to black	Lost	Intermediate to hypointense	Normal to moderately decreased
V	Inhomogenous, black	Lost	Hypointense	Collapsed disc space

Clasification of disc degeneration (Mochida) J Bone Joint Surg 83-B:501-5, 2001

Normal hydration:	no apparent cleft or dehydration
Slight:	a small cleft or dehydration limited to the central area of the disc
Moderate:	a large cleft or dehydration which extended to either the cephalic or caudal vertebral junction
Pronounced:	with a large cleft or dehydration which extended to both cephalic and caudal vertebral junctions

臨床研究に用いるヒト幹細胞
採取、調整、移植又は投与の方法

○骨髄液の採取

術中全身麻酔下に腸骨から経皮的ないしは経術野的に骨髄液を 20～50ml 採取し骨髄間葉系幹細胞を分離する。

○骨髄液の処理（骨髄間葉系幹細胞の誘導）

別紙 5（細胞処理保存手順工程書）、別紙 14-4（髄核製品標準書）参照

5%ﾃﾞｷｽﾄﾗﾝ（Dextran200,00、和光純薬、Cat.No. 043-2261）を溶解した生食水とﾍﾊﾟﾘﾝ加骨髄液を等量混和し、室温で静置する。赤血球の沈降が確認されたら上層の白血球層を採り、1800 回転 5 分間遠心する。沈殿した白血球分画は生食水で 2 回洗浄後、全ての細胞を 5ml の 10%自己血清添加 DMEM/F12 培地に浮遊させ（抗生物質の添加なし）、100mm 培養皿に播き、髄核細胞と同様の条件で１～2 時間前培養する。付着細胞が確認され始めたら、非付着細胞は他の培養皿に移し４日間培養する。元の培養皿には 5ml の同培地を加え、同様に４日間培養する。

（補足説明）元の培養皿に付着したもの、および２時間後に非付着細胞を他の培養皿に移してそれぞれ４日間の培養後に付着、増殖したものを合わせて骨髄間葉系幹細胞としている。骨髄間葉系幹細胞を含む骨髄白血球分画の分離は、安全性の観点から臍帯血バンクにて用いられている方法であるデキストラン法によって行われている。この方法は混入する赤血球の割合が高く、混入した赤血球は４日間の培養期間に共存する形となる。一方、骨髄間葉系幹細胞の大部分は培養開始数時間にて培養皿に付着するため、赤血球を含む非付着細胞は最初の培養皿から除去される。したがって最初の培養皿の赤血球の混入が少ない状態にて培養を開始されるものが主たる骨髄間葉系幹細胞の源となり、2 番目の培養皿に移されその状態にて４日間の培養を行い誘導される骨髄間葉系幹細胞は少ないが、その有効利用を図るため、両者を合わせて髄核の共培養に供している。

○髄核細胞と骨髄間葉系幹細胞の共培養

別紙 5（細胞処理保存手順工程書）、別紙 14-4（髄核製品標準書）参照

４日間の培養後誘導された骨髄間葉系幹細胞、および髄核細胞はその培養皿の培地を捨て生食水にて１回洗浄する。その後室温に戻したﾄﾘﾌﾟｼﾝにて分散を行う。ﾄﾘﾌﾟｼﾝによる分散は必要最小時間で行うように心がけ、顕微鏡下にて分散状況を随時確認する。分散後は速やかに患者血清 1ml を加えﾄﾘﾌﾟｼﾝ作用を中和し、1800 回転で 5 分間遠心する。その後骨髄間葉系幹細胞、および髄核細胞は 10%自己血清添加 DMEM/F12 培地に浮遊し細胞数を数え

る。

6well ｶﾙﾁｬｰｲﾝｻｰﾄの裏面に骨髄間葉系幹細胞を 3 万個播き、約 3 時間前培養して細胞を接着させる。次にｲﾝｻｰﾄの表面に同数の髄核細胞を播き、6 穴ｶﾙﾁｬｰﾌﾟﾚｰﾄにて 3 日間培養する。

共培養終了後の髄核細胞をセルスクレパーを用いて剥がし、細胞密度などの性状を判断し、細胞数をカウントし、移植の適否を検討する。

○活性化髄核細胞の変性椎間板への移植

活性化髄核細胞を生理的食塩水に浮遊させ滅菌ビンに注入後、付属病院手術室に移送する。（生理食塩水 500μl中に $1x10^5$個以上を含有している）。この移植手術は、局所麻酔下、レントゲン透視下に以下に述べる特殊な器具（経皮的椎間板摘出術において通常に使用される土方式経皮的椎間板摘出術器具の椎間板造影針、26 ゲージあるいは 28 ゲージ）を用いて経皮的手技により実施される。局所麻酔下、レントゲン透視下に麻酔科専門医師の管理のもと経皮的に実施されるために、椎間板髄核腔内に活性化髄核細胞を正確に安全に挿入することが可能である。

臨床研究の実施が可能であると判断した理由

東海大学医学部外科学系整形外科学では椎間板変性の進行を抑制するための研究を 1994 年から継続している。すなわち椎間板髄核細胞が椎間板全体の変性抑制に大きな役割を担っているという仮説をたて、小型動物(ウイスター系ラット、日本白色家兎、ニュージーランド白色家兎)に作成された実験的椎間板変性モデルに対して、同一固体あるいは同種の椎間板髄核を移植するという実験系を作成し検討したところ、その後の椎間板変性の進行が明らかに遅延すること（椎間板高低下の抑制、線維輪構造の破綻の抑制など）が判明した[6,9,10,26]。髄核細胞が椎間板変性を抑制する事実は、小型動物(日本白色家兎、ニュージーランド白色家兎)、大型動物（ビーグル犬）を用いた髄核細胞と線維輪細胞を共培養した際に、線維輪細胞の細胞数が増加し、1 細胞あたりの細胞活性（DNA活性、プロテオグリカン活性）も著しく亢進したことによっても証明され、髄核細胞の持つ大きな役割が示された[9、13,18,19,20,26]。

この結果を踏まえて、より活性度の高い髄核を体外で作成するために骨髄間葉系幹細胞との共培養法を導入し、小型動物(日本白色家兎、ニュージーランド白色家兎)、大型動物（ビーグル犬）を用いた実験で、髄核細胞数の増加、1 髄核細胞あたりの細胞活性の亢進がみられたが、体外での培養期間を可及的に短縮し感染や染色体異常などの出現を防ぎ、かつその活性化効率を高めるために骨髄間葉系幹細胞との細胞間接着を伴う共培養法を導入し、髄核細胞数の著しい増加、1 髄核細胞あたりの細胞活性の著しい亢進を得ることができた（1 細胞あたりのDNA活性は髄核細胞の単培養に比べ 20 倍、1 髄核細胞あたりのプロテオグリカン活性は髄核細胞の単培養に比べて 15 倍の活性が得られた）[15,18,19,20]。同小型、大型動物に作成した実験的椎間板変性モデルに対して、自家骨髄間葉系幹細胞との細胞間接着を伴う共培養で活性化した自家髄核細胞を移植したところ、その後の椎間板変性過程の著しい抑制（椎間板高低下の抑制、線維輪構造の破綻の抑制、細胞外基質の良好な保持、MRI上の変性の抑制など）が観察された[18,19,20]。

小型、大型の動物だけではなく、ヒトの椎間板髄核細胞もその患者の骨髄間葉系幹細胞との細胞間接着を伴う共培養によって細胞数の増加、1 細胞あたりの細胞活性の著しい亢進を得ることが、2004 年から本研究を実施するためにその前段階として継続されてきた『自家骨髄間葉系幹細胞を用いたヒト髄核細胞の活性化実験』(2004 年度東海大学医の倫理委員会、臨床審査委員会承認）によって示された(1 細胞あたりのDNA活性は髄核細胞の単培養に比べ細胞間接着を伴う共培養 5 日で 5.1 倍、1 髄核細胞あたりのプロテオグリカン活性は髄核細胞の単培養に比べて細胞間接着を伴う共培養 5 日で 4.8 倍の活性が得られた）[27]。さらに本研究の培養条件下においては、ヒト自家骨髄間葉系幹細胞による自家髄核細胞の活

性化によって、髄核細胞側に感染、染色体異常、腫瘍化（免疫不全マウスへの移植、６ヶ月以上の経過観察結果）などは一切認められていないことも示され、極めて安全な手法であると考えられた。

さらに東海大学医学部内にセルプロセッシングセンターが設置され、同施設内で細胞処理を行う技術職員の養成教育も修了し、臨床材料を体外で処理活性化して体内に戻す安全でレベルの極めて高いシステムが構築された。このセルプロセッシングセンター内で試行された髄核活性化の過程の中で、髄核細胞、骨髄細胞（MSC）の受け入れ時試験、培養 5 日目の髄核細胞、骨髄細胞（MSC）の工程管理試験、培養後 8 日目の最終製品（活性化髄核細胞）試験が計画通りに実施され、いずれも良好な結果であった。

また、髄核活性化直後に実施される固定隣接椎間板への同活性化髄核の移植術は、過去 20 年間に亘り継続してきた経皮的椎間板摘出術（自験例 298 例）のアプローチに従って、26 あるいは 28 ゲージ針を用いて実施されるため、その手技の確実性、安全性は極めて高いと考えられる。

このような観点から、本臨床研究の実施が可能であると判断した。

臨床研究の実施計画

（１）原疾患（腰椎椎間板変性疾患）治療のための手術中（椎体間固定術）に細胞培養用に被験者の血清を採るため末梢血より約 50ml の採血を行い、血清成分を分離する。

（２）術中に治療として摘出された椎間板を、直ちに酵素処理して髄核細胞を分離する。

（３）術中に腸骨から経皮的ないしは経術野的に骨髄液を 20～50ml 採取し骨髄間葉系幹細胞を分離する。

（４）4 日間培養した髄核細胞を同じく 4 日間培養した骨髄間葉系幹細胞との細胞間接着を伴う共培養（3 日間）で活性化させる。共培養終了後の髄核細胞をセルスクレパーを用いて剥がし、細胞密度などの性状を判断し、細胞数をカウントし、移植の適否を検討する。

（５）なお、さらに具体的な細胞処理の工程を、別紙 5（細胞処理保存手順工程書）、別紙 14-4（髄核製品標準書）に記載する。

（６）この間、患者は原疾患の手術（椎体体間固定術）後の加療に専念している。

（７）固定隣接部変性椎間板への活性化髄核の移植

活性化髄核を生理的食塩水に浮遊させ滅菌ビンに注入後、付属病院手術室に移送する（生理食塩水 500μl中に $1x10^5$個以上を含有している）。

この移植手術は、局所麻酔下、レントゲン透視下に以下に述べる特殊な器具（経皮的椎間板摘出術において通常に使用される土方式経皮的椎間板摘出術器具の椎間板造影針、26 ゲージあるいは 28 ゲージ）を用いて経皮的手技により実施される。局所麻酔下、レントゲン透視下に麻酔科専門医師の管理のもと経皮的に実施されるために、椎間板髄核腔内に活性化髄核細胞を正確に安全に挿入することが可能である。

（８）初回手術直前、活性化髄核細胞移植術直前、移植後 1、3、6、12、24、36 ヶ月後に定期的に MRI や単純Ｘ線像にて当該椎間の椎間板変性度を測定する。臨床症状は日本整形外科学会腰痛疾患判定基準を用いて、画像診断と同様の時期に判定し、画像診断所見と臨床症状を対比し検討する。活性化髄核移植日、移植後１、２週、１、3、６、12、24、36 ヶ月に血液学的検査、血液生化学検査を行う。

（９）評価項目・検査項目

１）理学的検査　日本整形外科学会腰痛疾患判定基準（自覚所見、他覚所見、ADL）を用いて点数化し、平林の改善率で評価するが、本研究における主目的は安全性確認とともに活性化髄核細胞の移植による画像上の変化を検討することであるので、臨床結果は参考所見とする。

２）画像診断 MRI にて当該椎間板の変性度を測定する。Pfirrmann 分類及び Mochida 分類で形状を評価する。また水分含量を digital 化システムで計測し参考値とする。単純Ｘ線立位中間位側面画像上で椎間高を計測（Mochida method）し、単純 X 線立位側

面動態画像で椎間不安定性を評価する。

３）画像上の評価基準

経過観察時点での画像上判定は以下の６項目のうち

(a)+(c から f の各項目)、あるいは(b)+(c から f の各項目)を満たす例を画像上の有効群とする。

a)MRI の Pfirrmann 分類 III が同分類の IV, V に進行せず、かつ新たな椎間板ヘルニア像の出現がない（活性化髄核細胞被移植椎間板に元々ヘルニア像がない場合）

b)MRI の Mochida 分類 moderate が pronounced に進行せず、ヘルニアの形状に変化がない（活性化髄核細胞被移植椎間板に元々contained 型ヘルニア像がある場合）

c)単純Ｘ線立位中間位側面画像で、椎間高が活性化髄核細胞移植前に比べ 2/3 以上に保たれている

d) 単純Ｘ線立位側面動態画像で 15 度以内の椎間可動性

e) 単純Ｘ線立位側面中間位画像で 5 度以内の後方開大

f) 単純Ｘ線立位側面画像で前方、後方すべりなし

４）血液学的検査

白血球数、好中球数、赤血球数、血小板数、ヘマトクリット、ヘモグロビン

５）血液生化学検査

GOT(AST)、GPT（ALT)、LDH、総ビリルビン、直接ビリルビン、総蛋白、アルブミン、BUN、血清クレアチニン、CRP、CPK、電解質（Na、K、CL）

別紙 8

被験者等に関するインフォームドコンセント
手続き

対象疾患の被験者（患者）に対し、主治医またはインフォームドコンセント担当医が同臨床研究の内容について十分な説明を行い、被験者がその利点、欠点を十分に理解した後に、被験者本人が治療法を選択し、同意をいただく。どのような場合においても本臨床研究における安全性確保を最優先とする。本研究への参加はあくまでも患者の自由意志であり、不参加の場合にもなんら不利益を得ないこと、また同意後の撤回も可能でありことも十分に説明する。
詳細は別紙 9（インフォームドコンセント説明事項）および別紙 18（インフォームドコンセントにおける説明文書および同意文書）に記す。

患者に対する説明においては、固定隣接椎間板にある程度以上の変性が出現し、さらに進行する可能性が高い場合には、本研究で提案する治療以外では椎体間固定術以外の代替治療が現時点ではないことを明記し、同時に今回の研究が安全性を確認することが主目的であり、固定隣接椎間板の変性抑制の可能性は、動物実験やヒトの細胞を用いた体外での基礎研究以外には予測できないことを記載する。

本研究の対象者は 20 歳以上 30 歳未満の成人であり、また安全性を第 1 目的とした研究であるので、単独でインフォームドコンセントを与えることが困難な者を被験者とはしない。したがって代諾者は必要ではないと考えられるが、本学の通常の手術前の説明（インフォームドコンセント）においては、家族などの同席を推奨しており、その場合には本人とともに同意の署名をいただいている。したがって本研究の新規性、内容の十分な理解のために被験者とともに家族が同席し同意の署名を追加することがある。

本研究は腰椎椎間板変性疾患に対する通常の椎体間固定術の手術中に、その 1 週間後に実施される活性化髄核細胞移植術に必要とされる細胞、血液などが採取される。したがって、手術前の通常の椎体間固定術に対する説明、インフォームドコンセント、同意書作成を初めに行い、その後に本臨床研究に関する説明、インフォームドコンセント、同意書作成を実施する。

別紙 9

被験者等に関するインフォームドコンセント
説明事項

（１）臨床研究とは
（２）臨床研究の目的　用語（椎間板、髄核、骨髄間葉系幹細胞など）の説明
（３）臨床研究に参加していただく対象患者様とその人数及び臨床研究参加期間
（４）臨床研究の方法
（５）予想される合併症、副作用
（６）臨床研究への参加の自由と参加の取りやめについて
（７）臨床研究が中止される場合
（８）この臨床研究中の新しい情報について
（９）患者さんの人権・プライバシーの保護について
（１０）いただいた細胞の保存と今後の利用に関して
（１１）研究から生じる知的財産権の所属
（１２）臨床研究に関しての健康被害が発生した場合の治療及び補償について
（１３）費用の負担に関して
（１４）この臨床研究を担当する医師の氏名・連絡先
（１５）患者様の権利などに関する質問窓口

これらの項目は別紙 18（被験者への本臨床研究に関する説明、インフォームドコンセント、同意書項目）と対応する。

被験者に対して重大な事態が生じた場合の対処方法

有害事象取り扱い

１）症状または疾患

治療期中に発現した、あらゆる好ましくないあるいは意図しない徴候、症状または疾患は、有害事象として取り扱う。骨髄採取ならびに活性化髄核細胞移植術開始時点の合併症の程度が悪化した場合も、有害事象として取り扱う。なお、有効性評価指標の程度が悪化した場合は、有害事象として扱わない。

２）他覚所見

臨床研究開始前検査値＊と比較し、最終検査日までに、異常化(正常→異常、異常→さらに異常)を示した場合は、有害事象として取り扱う。また、臨床研究開始前検査値＊が欠測しており、活性化髄核細胞移植後に異常値となった場合は、有害事象として取り扱う。ただし、欠測している場合は、同意取得日の30日前までの値を判断の参考値として利用する。＊：同意取得後、観察期に実施された検査値（複数回実施されたものは、治療期開始時に近い値とする）

本研究実施計画書に規定された項目、規定されていない項目を問わず、有害事象とされたものについては、発現時、最大悪化時、転帰判定時及び関連性の判定に必要と考えられたデータについて症例報告書に記載する。

３）有害事象の記録と調査

有害事象が発現した場合は、その症状または疾患、他覚所見の内容、発現日、程度、重篤度、処置の有無およびその内容、転帰およびその判定日、本臨床研究との関連性およびその理由を症例報告書の有害事象欄に記載する。なお、疾患名を記載する場合、その疾患に付随する症状は、有害事象として記載しない。

治療期中に観察された症状または疾患、他覚所見において、有害事象が認められた場合は、本臨床研究との因果関係の有無に係わらず、原則として正常化または有害事象として促えないレベル（他覚所見については「各検査項目の取り扱い基準」を参照）に回復するまで追跡調査を行う。ただし、研究責任医師または分担医師が回復と判断した場合はその限りではない。その場合は回復と判断した根拠を症例報告書に記載するものとする。器質的な障害（脳梗塞・心筋梗塞など）で不可逆的な有害事象が認められた場合は、症状が安定または固定するまで追跡調査を行うこととする。

４）有害事象の分類

有害事象の程度は、以下の基準で分類する。

①軽　度：患者の日常生活を損なわない程度

②中等度：患者の日常生活に支障があるが、我慢すれば活動が行える程度
③高　度：患者の日常生活の遂行を大きく妨げる程度
有害事象の転帰は、以下の基準で分類する。
① 回復：正常化または有害事象として促えないレベルまでに回復した
もの
② 継続：その時点で回復に至っていないもの
③ 死亡：本治療と関連することが否定できないもの
④ 不明：他の原因で死亡したため、転帰が不明だったもの
５）有害事象と本臨床研究との関連性の判定
本臨床研究との関連性は、被験者の状態、治療との時間関係、その他の要因による可能性等を勘案し、以下の関連性の判定基準に従い判定する。
①明らかに関連あり
②おそらく関連あり
③関連があるかもしれない
④関連なし
　有害事象については、本臨床研究との関連性が①～③と判定されたものを本臨床研究との関連性が否定できない有害事象、本臨床研究との関連性が④と判定されたものを本細胞移植治療との関連性が否定できる有害事象とする。
６）有害事象の患者、代諾者への報告
治療期中に発生した有害事象に関しては直ちに患者、ならびに代諾者に報告、説明を行う。
７）重篤な有害事象
治療期中に、本臨床研究との因果関係の有無にかかわらず重篤な有害事象が発現した場合、研究責任医師または研究分担医師は、被験者に対して直ちに適切な処置を行う。また、研究責任医師は、速やかに病院長ならびに厚生労働大臣に報告しなければならない。
【重篤な有害事象】
　①死亡
　②死亡につながる恐れのある症例
　③治療のために病院または診療所への入院または入院期間の延長が必要とされる症例
　④障害
　⑤障害につながる恐れのある症例
　⑥①から⑤に掲げる症例に準じて重篤である症例
　⑦ 後世代における先天性疾病または異常
８）新たな情報の提供
　本臨床研究実施者（臨床研究責任医師、臨床研究分担者、臨床研究協力者、学外の研究分担者）は安全性や有害事象に関する新たな情報を得た場合には、速やかに病院長に文

書で報告し、研究実施者内に周知させる。直ちに患者、および代諾者へ追加説明し、必要に応じて説明文書・同意文書の改定を行う。

別紙 11

臨床研究に伴う補償

保障がある場合、その内容
本臨床試験に起因して、被験者への健康被害の補償あるいは賠償責任が生じた場合は、東海大学医学部長、東海大学医学部付属病院長、臨床研究責任者は協議の上、その取り扱いを決定する。

個人情報保護の方法
連結可能匿名化の方法

〇匿名化

個人情報の代わりに無作為に番号やアルファベットをつけることにより、個人情報との対応ができないようにする。被験者（患者）の全ての検体は
①「この臨床研究に関連する基礎研究用」のものは連結可能匿名化とし、研究責任者の持田譲治がその個人情報を管理する、②「この研究に直接関係しない将来の研究用」のものは連結不可能匿名化とし、匿名化が行われる。ゲノムが関係する可能性があるのでその資料は本学医学部個人情報管理責任者、井之上逸郎によって管理される。③「この研究そのものでの保管」については連結可能匿名化とする。その個人情報管理者は細胞処理責任者としての加藤俊一とする。

〇開示

研究成果及び研究データや結果は共同研究機関や各学会にて開示される可能性があるが、開示するデータは個人を特定できないものにするよう適切な配慮を十分に行う。

〇その他

試料の保存方法

余剰となった試料の保存は、細胞凍結保存液（セルバンカー）にて、－196℃液体窒素内に保存されるものとする。保存された被験者の試料については、別の研究に対しても利用可能かどうかは被験者に選択権があり、本研究実施前に説明・同意書にてその旨は決定するものとする。また被験者が後日、再利用について中止を求めた場合、直ちに試料は破棄される。

再利用が可能な期間は、原則として検体採取日から 3 年間とする。ただし、その期間内に他の研究に利用する際には、必ず学内所定の手続きを行い、新たな研究計画書を作成し、医の倫理委員会あるいは臨床研究審査委員会にて承認を得てから使用可能となる。3 年経過後には、本学研究資源バンクに移管する。本学における細胞保存の管理上の基準から、3 年経過後に本学研究資源バンクに移管するが、移植術を実施された患者さんの細胞を可及的長期にわたり保存し、特別な事象が長期的経過の中で生じた際の検討素材とすることが主目的である。したがって研究資源バンクに移管後も 7 年間（細胞採取後 10 年間）は連結可能な形で保存する。なおこの間に他の研究に利用する場合が生じた際には患者さんからの同意を得ることとする。

臨床研究責任者、臨床研究分担者の略歴と業績

〇略歴　別紙 1 に記載済

〇業績　本臨床研究と関連する発表論文を主に記載

1) Mochida J, Arima T. Percutaneous nucleotomy in lumbar disc herniation. A prospective study. Spine 18: 2063-2068, 1993

2) Mochida J, Toh E, Nishimura K, Nomura T, Arima T. Percutaneous nucleotomy in lumbar disc herniation. Patient selection and role in various treatment. Spine 18:2212-2217, 1993

3) Mochida J, Suzuki K, Chiba M, Toh E. An innovative method using Leeds-Keio artificial ligament in the degenerative lumbar spondylolisthesis. Orthop Trans (J Bone Joint Surg). 19:634-635, 1996

4) Mochida J, Nishimura K, Nomura T, Toh E, Chiba M. The importance of preserving disc structure in surgical approaches to lumbar disc herniation. Spine 21:1556-1563, 1996

5) Mochida J, Toh E, Suzuki K, Chiba M, Arima T. An innovative method using the Leeds-Keio artificial ligament in the unstable spine. Orthopedics 20:17-23, 1997

6) Nishimura K, Mochida J. Percutaneous reinsertion of the nucleus pulposus. An experimental study. Spine 23: 1531-1539, 1998

7) Suzuki K, Mochida J, Chiba M, Kikugawa H. Posterior stabilization of degenerative lumbar spondylolisthesis with a Leeds-Keio artificial ligament. A biomechanical analysis in a porcine vertebral model. Spine 24: 26-31, 1999

8) Mochida J, Suzuki K, Chiba M. How to stabilize a single level lesion of degenerative spondylolisthesis. Clin Orthop 368:126-134, 1999

9) Okuma M, Mochida J, Nishimura K, Sakabe K, Seiki K. Reinsertion of stimulated nucleus pulposus cells retards intervertebral disc degeneration: An in vitro and in vivo experimental study. J Orthop Res 18: 988-997, 2000

10) Nomura T, Mochida J, Okuma M, Nishimura K, Sakabe K. Nucleus pulposus allograft retards intervertebral disc degeneration. Clin Orthop 389: 94-101, 2001

11) Mochida J, Nishimura K, Okuma M, Nomura T, Toh E. Percutaneous nucleotomy in elite athletes. J Spinal Disord 14:159-164,2001

12) Mochida J, Toh E, Nomura T, Nishimura K. The risk and benefits of percutaneous nucleotomy for lumbar disc herniation. A 10-year longitudinal study. J Bone Joint Surg 83-B: 501-505,2001

13) Watanabe K, Mochida J, Nomura T, Okuma M, Sakabe K, Seiki K: Effect of reinsertion of activated nucleus pulposus on disc degeneration. An experimental study on various types of collagen in degenerative discs. Connective Tissue res 44:1-5, 2003

14) Sakai D, Mochida J, Yamamoto Y, Nomura T, Okuma M, Nishimura K, Nakai T, Ando K, Hotta T. Transplantation of mesenchymal stem cells embedded in Atelocollagen ge;l to the intervertebral disc: a potential therapeutic model for disc degeneration. Biomaterials 24: 3531-3541, 2003

15)Yamamoto Y, Mochida J, Sakai D, Nakai T, Nishimura K, Kawada H, Hotta T: Upregulation of the viability of nucleus pulposus cells by bone marrow-derived stromal cells; significance of direct cell-to-cell contact in coculture system. Spine 29:1508-1514, 2004

16)酒井 大輔、 持田 譲治、 山本 至宏、 野村 武．椎間板変性の分子メカニズムから治療へ 幹細胞を用いた細胞移植による椎間板再生．日整会誌 78：929-933，2004

17) Sakai D, Mochida J, Yamamoto Y, Toh E, Iwashina T, Miyazaki T, Inokuchi S, Ando K, Hotta T: Immortalization of human nucleus pulposus cells by recombinant SV 40 adenovirus vector: Establishiment of a novel cell line for the study of human nucleus pulposus cells. Spine 29: 1515-1523, 2004

18) Mochida J: New strategies for disc repair; novel preclinical trials. J Orthop Sci 10: 112-118, 2005

19）持田 譲治.腰椎椎間板ヘルニア最前線 椎間板変性抑制のための再生医学的検討．日整会誌 79：861-868 ，2005

20)持田 譲治. 椎間板再生研究の現況と展望. 日脊学誌 16: 421-427, 2005

21)Sakai D, Mochida J, Iwashina T, Watanabe T, Nakai T, Ando K, Hotta T. Differentiation of mesenchymal stem cells transplanted to a rabbit degenerative disc model. potential and limitation for stem cell therapy in disc degeneration. Spine 30: 2379-2387, 2005

22) Iwashina T, Mochida J, Miyazaki T, Watanabe T, Iwabuchi S, Ando K, Hotta T, Sakai D. Low-intensity pulsed ultrasound stimulates cell proliferation and proteoglycan production in rabbit intervertebral disc cells cultured in alginate. Biomaterials. 27:354-61,2006

23)Sakai D, Mochida J, Iwashina T, Watanabe T, Suyama K, Ando K, Hotta T. Atelocollagen for culture of human nucleus pulposus cells forming nucleus pulposus-like tissue in vitro: influence on the proliferation and proteoglycan production of HNPSV-1 cells. Biomaterials 27:346-53,2006

24) Sakai D, Mochida J, Iwashina T, Hiyama A, Omi H, Imai M, Nakai T, Ando K, Hotta T. Regenerative effects of transplanting mesenchymal stem cells embedded in atelocollagen to the degenerated intervertebral disc. Biomaterials 27:335-45, 2006

25) Iwashina T, Mochida J, Sakai D. Feasibility of using a human nucleus pulposus cell line as a cell source in cell transplantation therapy for intervertebral disc degeneration. Spine 31, 1177-1186, 2006

26) An HS, Masuda K, Thonar E, Mochida J: Biologic Repair and Regeneration of the Intervertebral

Disc. In Corbin TP, Connolly RJ, Yuan HA, Bao QB, Boden SD (eds): Emerging Spine Surgery Technologies Quality Medical Publishing, Inc., St. Louis, MO, 2006 pp. 161-177.
27) Watanabe T, Sakai D, Iwashina T, Mochida J. Activation of human nucleus pulposus cells with autologous mesenchymal stem cells-In vitro pre-clinical study for transplantation of activated nucleus pulposus cells-, presented at 51th annual meeting of Orthopaedic Research Society in USA, 2005
28) Kato S. Cord blood transplantation from sibling donors in Japan. Report of the national survey. InternationalJournal of Hematology 67: 389-396, 1998
29) Kato S. Allogeneic hematopoietic trans- plantation of CD34+ selected cells from an HLA haplo-identical related donor. A long-term follow-up of 135 patients and a comparison of stem cell source between the bone marrow and the peripheral blood. Bone MarrowTransplantation 26: 1281-1290, 2000
30) Kobayashi H. The Pharmacokinetics and Safety of ABT-751, a Novel Orally Bioavailable Sulfonamide Antimitotic Agent: Results of A Phase I Study. Clin. Cancer Res. 2006; 12: 2834-2840
31) Kobayashi H. Safety and Pharmacokinetic Study of RPI.4610 (ANGIOZYME), An Anti-VEGFR-1 Ribozyme, In Combination with Carboplatin and Paclitaxel in Patients with Advanced Solid Tumors. Cancer Chemother. Pharmacol. 2005; 56(4): 329
32) Kobayashi H. Expression Level of MDR1 Message in Peripheral Blood Leukocytes from Healthy Adults: A Competitive Nucleic Acid Sequence-Based Amplification Assay for Its Determination. Clin. Chem. Lab. Med. 2004; 42(10): 1098
33) Asahara T, Takahashi T, Masuda H, Kalka C, Iwaguro H, Inai Y, Silver M, Isner JM. VEGF contributes to postnatal neovascularization by mobilizing bone-marrow derived endothelial progenitor cells. EMBOJ 18: 3964-3972, 1999
34) Llevadot J, Murasawa S, Kureishi Y, Uchida S, Masuda H, Kawamoto A, Walsh K, Isner JM, Asahara T. HMG-CoA reductase inhibitor mobilizes bone marrow-derived endothelial progenitor cells. J Clin Invest 108: 399-405, 2001
35) Matsumoto T, Kawamoto A, Kuroda R, Ishikawa M, Mifune Y, Iwasaki H, Miwa M, Horii M, Hayashi S, Oyamada A, Nishimura H, Murasawa S, Doita M, Kurosaka M, Asahara T. Therapeutic potential of vasculogenesis and osteogenesis promoted by peripheral blood CD34-positive cells for functional bone healing. Am J Pathol 169: 1440-1457, 2006
36) Ando K. Extensive generation of human CD34+hematopoietic stem cell from CD 34(-)Lin(-) cells in vitro. Exp. Hem. 28: 690-699, 2000
37)Ando K. Human CD34-hematopoietic stem cells: basic aspects and clinical relevance. Int. J. Hematol. 75: 370-375, 2002

臨床研究に用いるヒト幹細胞の品質に関する研究成果

○使用されるヒト骨髄由来間葉系幹細胞の同定と活性化後髄核細胞の安全性確認

本臨床研究で使用されるヒト幹細胞に関しては、2004 年から本研究を実施するためにその前段階として継続されてきた『自家骨髄間葉系幹細胞を用いたヒト髄核細胞の活性化実験』(2004 年度東海大学医の倫理委員会、臨床審査委員会承認）において十分に検討されており、腰椎椎間板変性疾患で手術を受ける患者から採取、調整した骨髄間葉系幹細胞である。採取後の 4 日間の培養、その後の髄核細胞との細胞間接着を伴う 3 日間の共培養において、感染、著しい細胞の変性、損傷像、髄核細胞側の染色体異常の出現、活性化した髄核細胞の免疫不全マウスへの移植時の腫瘍化などは一切認められていない。また CD29, CD44, CD73,CD105, CD166 に陽性で CD14, CD34, CD45 に陰性の細胞群として同定され、骨髄間葉系幹細胞としての性格を強く示している。さらに neural ganglioside GD2 を測定することで解析も行っている。また数例で行われた可塑性に関する検索においても脂肪組織、軟骨組織などに誘導されることも証明された細胞群である。したがって、ヒト幹細胞としての特徴を有し、安全性が高い細胞であると判断した。

このような前提の下で、髄核細胞の活性化のためにヒト骨髄間葉系幹細胞を細胞間接着を伴う共培養に用いるが、ヒト骨髄間葉系幹細胞を生体に直接投与（移植）することはないことをここにあらためて記載する。

○活性化髄核細胞の品質に関する研究成果

患者へ投与する髄核細胞の増殖特性、生存率は SOP に記載されている通り、培養開始日、MSC との共培養を開始する 5 日目そして培養終了日の 8 日目において測定している。実際の患者への投与を前提とした培養で得られた結果は、過去の in vitro でのシミュレーションにて実施された 30 例以上の臨床研究での結果と対比し評価解析する。

また、培養前後の髄核細胞の純度は国際的に髄核組織そのものの特性が十分には解明されていない現状があり、何を尺度として純度を測定するかが問題となっている。一方東海大学では、細胞表面マーカーによる髄核細胞の解析を継続しており、得られた結果をもとに簡便なセミソリッド培養系における髄核細胞の機能的な細胞集団の同定法の開発に成功している（結果の集積を待って公表予定)。さらにこれらの結果と対比させるべく簡便なマウスをもちいた in vivo アッセイ系の開発を行っている。これら in vitro および in vivo の測定系から細胞指標の評価が可能となり、実際の患者への投与を行った場合において、臨床有効性との相関も解析可能となると考えている。

尚、別紙 14-4　培養・活性化自己椎間板の製品標準書に従い、受け入れ試験、工程管理試験、最終製品試験を実施する。

同様のヒト幹細胞臨床応用に関する内外の研究成果

疾患や外傷で破綻した運動器の組織、細胞に対する再生研究において、他分野と同様にヒト幹細胞は注目されている。関節軟骨、血管、骨組織の再生のための基礎研究が展開されてきているが、椎間板再生に対して骨髄間葉系幹細胞に注目した研究は非常に少ない。

一方、椎間板固有の細胞である髄核細胞の役割に注目し、その活性化髄核細胞を細胞移植療法のソースとした研究は私たち研究チームによって国内外で初めて考案された。またその髄核細胞活性化のための feeding cell として骨髄間葉系幹細胞を選び、細胞間接着を伴う共培養法を確立し、その活性化髄核細胞の安全性を検証した研究は、東海大学医学部の私たちの研究チームが国内外ではじめてである。

今回の臨床研究とは別であるが、骨髄間葉系幹細胞そのものの可塑性を利用した椎間板再生研究においても東海大学医学部の私たちの研究チームがその基礎研究を考案し、発表を続けている。

臨床研究の概要を平易な言葉で記載した要旨

（１）研究の目的

本研究の目的は、腰椎椎間板変性の抑制あるいは椎間板再生に対する細胞移植療法の安全性と有効性を検証することである。広範かつ複雑な病態を含む腰椎椎間板変性疾患の中から、変性増悪が見込まれ、治療に難渋し、新たな治療法開発が強く望まれる病態をその対象として選択した。すなわち、腰椎椎間板変性疾患（腰椎椎間板ヘルニア、腰椎分離症、腰椎椎間板症）に対して椎体間固定術が行われる患者を対象に、自家骨髄間葉系幹細胞によって活性化された自家髄核細胞を変性進行が予測される固定隣接椎間板（固定術を必要としないがすでに画像上の変性変化がある段階まで進行している場合）へ移植し、その椎間板変性過程を抑制、あるいは椎間板の再生を試み、画像上、臨床上の安全性、有効性を評価することである。

（２）研究の必要趣旨

腰椎椎間板変性疾患（腰椎椎間板ヘルニア、腰椎分離症、腰椎椎間板症）で変性した当該椎間の固定手術後の隣接椎間板の変性進行によって､腰痛や腰部の giving way(不安定感)がしばしば出現する。この状態の解決のために更に手術的治療が加えられることがあり、多くの場合には変性が進行した新たな隣接椎間板にさらに固定術が加えられる結果となる。脊椎には体重の支持と神経のコンテナー、関節機構の 3 つの働きがあるが、腰椎部における連続した複数の椎間の固定術による関節機構の破綻は、大きな可動性が要求される腰椎部、特に中下部腰椎部では著しい日常生活動作の障害を引き起こすことが多く、患者側にも医療側にも大きな問題となっている。椎間可動性を温存できる治療法の必要性が近年、強く求められている。

（３）本研究発案の経過

この状態に対する新しい治療法として、自家活性化髄核細胞の再挿入を行うことで椎間板の変性進行を抑制する方法が東海大学医学部において考案され、様々な実験、研究がなされてきた。自家活性化髄核細胞の変性椎間板内への移植術の発想は以下の事実から生まれた。すなわち

１）　椎間板内組織は血行に乏しく、特に中心部の髄核内ではより血行が乏しく、低酸素分圧の環境である。

２）　このような中で髄核細胞が生存し、ある年代まで椎間板内の代謝の制御や加齢変化を抑制する働きがあることが最近の多くの研究から示されてきている。

３）　椎間板の加齢変化以上の変性が促進した場合には、他の運動器組織と同様にその

変性の時間的抑制あるいは再生のために、細胞移植療法、遺伝子療法、サイトカインや成長因子の注入療法などが考えられる。

4） その中で椎間板変性の中期例では細胞移植療法の効果が高いと考えられ、また自家細胞を用いることが安全性を考える上で最良である。

5） 一方、血行が乏しく、低酸素分圧の環境に耐えうる細胞を選択する必要があり、髄核腔内に元々存在している髄核細胞を活性化して移植することが最も有効であり、また生物学的にも適当であると考えた。

6） 細胞数が少なく、1 細胞あたりの細胞活性が低い髄核細胞を活性化する feeding cell を種々検討した結果、自家骨髄間葉系幹細胞を用いることが最も有効であることが判明した。

7） さらに小型動物、大型動物ならびにヒトにおいて、骨髄間葉系幹細胞との細胞間接着を伴う共培養によって髄核細胞の活性を著しく高めることが可能であるとの研究結果を得た。また、この方法で活性化された髄核細胞の変性椎間板動物モデル（小型および大型動物）への移植により、その後の椎間板変性の抑制が可能であることが示された。

この結果を踏まえて、椎体間固定手術時に摘出した椎間板髄核細胞を自家骨髄間葉系幹細胞との細胞間接着を伴う共培養で活性化し、活性化終了直後に固定隣接椎間の変性椎間板内に移植し、本法の安全性を確認するとともにその後の椎間板変性の抑制、あるいは椎間板再生を評価することが本研究の目的である。

（4）被験者の選定基準

下記の選定基準を全て満たす患者を対象とする。

1）年令　20 歳以上 30 歳未満　性別を問わない

2）腰椎椎間板変性疾患（腰椎椎間板ヘルニア、腰椎分離症、腰椎椎間板症）のうち腰椎椎体間固定術（前方固定術、後方進入後方除圧＋椎体間固定術）が適応される症例

3）上記対象疾患、適応術式の内、移植対象となる下記変性椎間板を有する例が適応となる。

すなわち、腰椎椎間板ヘルニア、腰椎分離症、腰椎椎間板症で椎体間固定術を行った際に、その隣接椎間板が固定術を必要としないがすでに画像上の変性変化がある段階まで進行している場合である。すなわち画像上はその固定隣接椎間板が以下の 4 つの基準を満たす例である。

① MRI で Pfirrmann 分類（椎間板ヘルニア例以外で使用）で III、あるいは Mochida 分類（contained 型椎間板ヘルニア例で使用）で moderate の変性像

② 単純Ｘ線立位側面動態画像で 15 度以内の椎間可動性

③ 単純Ｘ線立位側面中間位画像で 5 度以内の後方開大

④ 単純Ｘ線立位側面画像で前方、後方すべりのないもの

４）除外基準

①疾患、術式が適していても、患者や家族（例えば両親、配偶者など）への心情的配慮が必要で適応することが困難な場合

②他に合併症があり、骨髄採取やその他の行為が疾患増悪のリスクと考えられる場合

③ 重大な感染症を持っている場合

④輸血を過去１ヶ月以内に受けている場合

⑤妊娠中あるいは妊娠の可能性のある場合

（５）臨床研究の実施概要

１）原疾患治療のための手術中に細胞培養用に被験者の血清を採るため末梢血より約 50ml の採血を行い、血清成分を分離する。

２）術中に治療として摘出された椎間板を、直ちに酵素処理して髄核細胞を分離する。

３）術中に腸骨から経皮的ないしは経術野的に骨髄液を 20～50ml 採取し骨髄間葉系幹細胞を分離する。

４）4 日間培養した髄核細胞を同じく 4 日間培養した骨髄間葉系幹細胞との細胞間接着を伴う共培養（3 日間）で活性化させる。共培養終了後の髄核細胞をセルスクレパーを用いて剥がし、細胞密度などの性状を判断し、細胞数をカウントし、移植の適否を検討する。

５）なお、さらに具体的な細胞処理の工程を、別紙 5（細胞処理保存手順工程書）、別紙 14-4（髄核製品標準書）に記載する

６）この間、患者は原疾患の手術（椎体体間固定術）後の加療に専念している。

７）固定隣接部変性椎間板への活性化髄核の移植

活性化髄核を生理的食塩水に浮遊させ滅菌ビンに注入後、付属病院手術室に移送する（生理食塩水 500μl中に $1x10^5$個以上を含有している）。

この移植手術は、局所麻酔下、レントゲン透視下に以下に述べる特殊な器具（経皮的椎間板摘出術において通常に使用される土方式経皮的椎間板摘出術器具の椎間板造影針、26 ゲージあるいは 28 ゲージ）を用いて経皮的手技により実施される。局所麻酔下、レントゲン透視下に麻酔科専門医師の管理のもと経皮的に実施されるために、椎間板髄核腔内に活性化髄核細胞を正確に安全に挿入することが可能である。

８）初回手術直前、活性化髄核細胞移植術直前、移植後 1、3、6、12、24、36 ヶ月後に定期的に MRI や単純Ｘ線像にて当該椎間の椎間板変性度を測定する。臨床症状は日本整形外科学会腰痛疾患判定基準を用いて、画像診断と同様の時期に判定し、画像診断所見と臨床症状を対比し検討する。活性化髄核移植日、移植後１、２週、１、3、

６、12、24、36 ヶ月に血液学的検査、血液生化学検査を行う。

９）評価項目・検査項目

①理学的検査　日本整形外科学会腰痛疾患判定基準（自覚所見、他覚所見、ADL）を用いて点数化し、平林の改善率で評価するが、本研究における主目的は安全性確認とともに活性化髄核細胞の移植による画像上の変化を検討することであるので、臨床結果は参考所見とする。

②画像診断 MRI にて当該椎間板の変性度を測定する。Pfirrmann 分類及び Mochida 分類で形状を評価する。また水分含量を digital 化システムで計測し参考値とする。単純Ｘ線立位中間位側面画像上で椎間高を計測（Mochida method）し、単純 X 線立位側面動態画像で椎間不安定性を評価する。

③画像上の評価基準

経過観察時点での画像上判定は以下の６項目のうち

(a)+(c から f の各項目)、あるいは(b)+(c から f の各項目)を満たす例を画像上の有効群とする。

a)MRI の Pfirrmann 分類 III が同分類の IV, V に進行せず、かつ新たな椎間板ヘルニア像の出現がない（活性化髄核細胞被移植椎間板に元々ヘルニア像がない場合）

b)MRI の Mochida 分類 moderate が pronounced に進行せず、ヘルニアの形状に変化がない（活性化髄核細胞被移植椎間板に元々contained 型ヘルニア像がある場合）

c)単純Ｘ線立位中間位側面画像で、椎間高が活性化髄核細胞移植前に比べ 2/3 以上に保たれている

d) 単純Ｘ線立位側面動態画像で 15 度以内の椎間可動性

e) 単純Ｘ線立位側面中間位画像で 5 度以内の後方開大

f) 単純Ｘ線立位側面画像で前方、後方すべりなし

④血液学的検査

白血球数、好中球数、赤血球数、血小板数、ヘマトクリット、ヘモグロビン

⑤血液生化学検査

GOT(AST)、GPT（ALT)、LDH、総ビリルビン、直接ビリルビン、総蛋白、アルブミン、BUN、血清クレアチニン、CRP、CPK、電解質（Na、K、CL）

Classification of disc degeneration (Pfirrmann) SPINE 26,: 1873-8,2001

Grade	Structure	Distinction of Nucleus and Anulus	Signal Intensity	Height of Intervertebral Disc
I	Homogenous, bright white	Clear	Hyperintense, isointense to cerebrospinal fluid	Normal
II	Inhomogenous with or without horizontal bands	Clear	Hyperintense, isointense to cerebrospinal fluid	Normal
III	Inhomogenous, gray	Unclear	Intermediate	Normal to slightly decreased
IV	Inhomogenous, gray to black	Lost	Intermediate to hypointense	Normal to moderately decreased
V	Inhomogenous, black	Lost	Hypointense	Collapsed disc space

Clasification of disc degeneration (Mochida) J Bone Joint Surg 83-B:501-5, 2001

Normal hydration:	no apparent cleft or dehydration
Slight:	a small cleft or dehydration limited to the central area of the disc
Moderate:	a large cleft or dehydration which extended to either the cephalic or caudal vertebral junction
Pronounced:	with a large cleft or dehydration which extended to both cephalic and caudal vertebral junctions

インフォームド・コンセントにおける説明文書及び同意文書様式

患者様へ

臨床研究への参加についての説明文書

〈はじめに〉東海大学医学部付属病院整形外科では、腰椎椎間板ヘルニア、腰椎分離症、腰部椎間板症という疾患にて腰痛で苦しまれている多くの患者様を治療する目的に、新しい治療法として「活性化髄核細胞再挿入術（移植術）」を考案し、動物を使った体内、体外実験、人の椎間板を用いた体外実験を進めてまいりました。そして、一連の実験を終え、実際に上記の疾患の患者様を対象とした臨床研究を開始する段階になりました。

この文書は、患者様にこの臨床研究への参加を決めていただくために作成されたものです。参加するかどうかは患者様の意思により決定するものであり、強制されるものではありません。また、一度同意をされてもいつでも取り消すこともできます。参加されなくても決して不利益を受けることはありません。この文書をお読みいただき、十分な説明をお受けになった上で判断してください。

なお、インフォームドコンセントにおける説明および同意は、本臨床研究に関する事前の説明時、手術で組織、細胞の採取時、移植時の 3 回にわたり同様の説明を行い、その都度同意書を頂くことになります。

2007 年 11 月 3 日

東海大学医学部外科学系整形外科学
教授　　持田　譲治

（1）臨床研究とは

医学の発展に伴い、様々な病気に対する様々な新しい治療法が考案されています。新しい治療法の開発にあたって、それが正しい方法でより安全に行われるためには数多くの実験、研究が必要になります。その過程には、動物だけではなく実際の患者様にご協力をいただかないとできないものもあります。考案された治療法の安全性、有効性をより具体的にし、あるいは特別な危険性についてあらかじめ予測したりすることも重要です。

このような新しい治療法に際して、その安全性、有効性、副作用などを調べるため、患者様に実際にその治療を受けていただき、その結果からその治療法が臨床現場で活用されるべきか否かを検討することが臨床研究です。

臨床研究は、参加される患者様の安全とプライバシーを守るために厚生労働省が定めた「臨床研究に関する倫理指針」を遵守し、「臨床研究実施計画書」に基づいて行われます。この説明文書は、臨床研究に参加される患者様に、臨床研究の内容を十分に理解していただいた上で、参加されるか否かを決めていただくための文書です。

この臨床研究を行うにあたっては、当大学の医の倫理委員会でその科学性、倫理性について十分な審査が行われ、その結果、実施することの承認が得られています。

（2）臨床研究の目的

医学的専門用語も入りご理解いただくことがやや難しいかと思われますが、この臨床研究名は『自家骨髄間葉系幹細胞により活性化された椎間板髄核細胞を用いた椎間板再生研究』です。2004 年から本研究を実施するために継続されてきた『自家骨髄間葉系幹細胞を用いたヒト髄核細胞の活性化実験』の結果をうけて、臨床応用を行うための最終的な臨床研究です。

しかし本研究ではこの新しい治療法が患者さんにとってどのような効果をもたらすかということよりも、もっと大切な事柄として本研究が臨床応用される上での安全性を確認することが目的であることを是非ご理解いただきたいと思います。患者さんから手術中に細胞を採取する過程、体外でその細胞を処理する過程、出来上がった細胞を目的とする椎間板に移植する過程、そして移植後の椎間板を経過観察する過程のすべてにおいて、臨床上、画像上、各種血液などのデーター上の安全性を確認しなくてはなりません。この安全性の確認が行われないと、この椎間板変性の抑制のための臨床研究を継続することができません。すなわち今回の研究は治療や有効性評価ではなく、本研究にかかわるすべての過程における安全性評価であることを理解してください。

その点をご理解いただいた上で、本研究の実際の内容をご説明します。安全性と関係する、合併症や副作用などについても詳しくご説明します。

まず、椎間板、髄核、骨髄間葉系幹細胞など主な用語について簡潔に説明いたします。

椎間板：脊椎（背骨）の一つ一つの骨（椎骨）の間をつなぐ軟骨様組織です。度重なる機械的刺激や年齢を重ねることにより変性が進み、痛みの原因になることがあります。内部に髄核という構造体があります（図１）。

髄核　：椎間板内の中央にある部分で主にこの部分が変性（細胞や組織が傷んでくること）し、脱出することによって椎間板ヘルニアを引き起こし、神経を圧迫して痛みやしびれの原因となります。しかし同時に、椎間板組織そのものの変性を抑制する働きをもった組織です。

骨髄間葉系幹細胞：骨髄液中に多く含まれるもので、骨、筋肉、血管、肝臓、膵臓などの組織の素になる細胞です。分化度の低い若い細胞で様々な因子を持つとされ、細胞の活性化に大きく貢献するものと考えられています。

この臨床研究の内容についてお話します。例を挙げて説明します。青壮年における腰椎椎間板ヘルニアに対して、痛みやしびれの原因となる変性し後方に脱出した椎間板髄核を手術により摘出することがしばしばあります。通常はこの摘出術だけですみますが、ヘルニアを起こした椎間板の傷み具合が進んでいる例ではこの部分の椎間板を全部摘出し、骨盤から採取した骨を用いてその部分を固定する必要があります。腰椎分離症、腰椎椎間板症などの場合にも手術を行う場合には同様に傷んだ椎間板を摘出し、固定しなくてはなりません。しかしこの固定術後にその隣接した別の椎間板の傷み具合が進行すると（椎間板変性増強）、腰痛や腰部の不安定感がしばしば起きます。この状態の解決のためには更に手術が加えられることがあり、多くの場合は固定術の追加になり、背骨（脊柱）の重要な機能の一つである腰椎の動きが著しく制限される結果となります。背骨には体重を支える機能、神経の入れ物としての機能と関節の機能がありますが、腰椎は体を動かす上で特別に大きな役割を担っています。特に中下部腰椎部では複数の隣接する椎間の固定によって著しい日常生活動作の障害を引き起こします。そこで、最初の固定術の際に摘出した椎間板髄核を体外で他の細胞の力を借りて元気づけ（活性化）、その隣接椎間板に対して挿入（移植）することでその変性の進行を予防し、固定術の追加をなくすことを考えています。

この新しい治療法、すなわち自家活性化髄核細胞の再挿入を行うことで椎間板の変性進行を抑制する方法は東海大学医学部の整形外科で考案され、様々な実験、研究をおこなってきました。すなわち、動物あるいはヒトの血清や骨髄間葉系幹細胞などを用いた検索を経て、動物ならびにヒトにおいて、骨髄間葉系幹細胞との細胞間接着を伴う共培養（２つの細胞を膜を隔てた環境で培養し、細胞の培養効果を増強させる方法）（図２）によって髄核細胞の活性を著しく高めることが可能であることがわかりました。また、この方法で活性化された髄核細胞の変性椎間板動物モデルへの移植により、その後の椎間板変性の抑制が可能であることも示されました。この結果を踏まえて、固定術を予定している椎間板の

隣接椎間板の変性が進行する可能性が高く、腰痛や腰部の giving way(不安定感)が出現あるいは危惧されるが、まだ固定術を加える必要がないと判断された場合に、固定椎間から手術時に摘出した椎間板髄核細胞を患者様ご本人の骨髄間葉系幹細胞との細胞間接着を伴う共培養で活性化し、固定隣接椎間の椎間板内に直ちに再挿入することにより、その後の椎間板変性の進行を抑制することを目的としています図３)。

（３）臨床研究に参加していただく対象患者様とその人数及び臨床研究参加期間

対象患者は 20 歳以上 30 歳未満で性別を問いません。腰椎椎間板変性疾患（腰椎椎間板ヘルニア、腰椎分離症、腰椎椎間板症）のうち腰椎椎体間固定術（前方固定術、後方進入後方除圧＋椎体間固定術）を行う予定で、かつその固定部分の隣接椎間板が固定術を必要としないがすでに画像上の変性変化がある段階まで進行している場合です。MRI や単純レントゲンの画像上中等度の椎間板変性がみられる例です。具体的な画像は実際の写真で説明します。人数は１０名を予定しています。臨床研究参加期間は参加に同意をいただいた日（登録日）から３年間が原則です。もちろん、途中で参加を取りやめにされた方についてはこの限りではなくその時点までとします。

（４）臨床研究の方法

今回の臨床研究の対象となる患者様は、疾患により手術の適応となった方に限ります。したがって、細胞を採るために手術を勧めるような事は決してありません。臨床研究に参加される中で手術をお受けになるにあたって、患者様の元々の疾患の治療が安全に確実に行われるものであることをお約束いたします。今回計画している臨床研究を含めて安全性に関しては最優先課題と考えています。

１）研究に使われる髄核細胞は傷んだ椎間板部を固定する時に摘出されるものを使います。別の椎間板から採るのではありません。椎間板細胞をとるための特別な前処置などは必要ありません。通常通りの手術を受けていただくのみです。

２）髄核の処理

手術中、髄核の摘出が行われます。摘出されたこれらの組織は直ちに当医学部内の特別な施設（セルプロセッシングセンター）に移されて酵素処理し髄核細胞に分離されます。

３）骨髄採取

手術中、患者様の腸骨（骨盤）より骨髄液の採取が行われます。椎間を固定する手術で自家腸骨（骨盤の一部）移植術が必要な場合にはその採取の際に約 50ml の骨髄液を採取します。腸骨移植を必要としない固定手術の場合（椎弓という背骨の後ろ側の骨を使う場合）には、術野からあるいは皮膚を通して腸骨に針を穿刺し、同様に骨髄液を採取いたします。採取した骨髄は椎間板組織と同様の施設で分離され必

要な細胞を培養します。

４）採血

手術中、約 50ml の採血をさせていただきます。これは、いただいた細胞を培養するのに患者様自身の血清成分が必要となるので採る必要があります。一般的な採血と同じですが、手術中（麻酔中）に採るほうが痛みもなくてよろしいと思われます。

3)、4）に関してのみ一般的な椎間固定手術としては行われることのないものです。伴う可能性のある合併症などについて、後の項で説明します。手術後に特に変わった処置は必要ありません。

５）摘出し分離した髄核細胞と骨髄間葉系幹細胞を、採血した血清を用いて各々4 日間培養した後、細胞間接着を伴う形で共培養します。この方法で髄核細胞が著しく活性化されます。7 日間かかって活性化されたこの髄核細胞の元気度を評価し、この活性化髄核を直ちに患者様の固定術を行った隣の変性がある程度進行した椎間板に再挿入（移植）します。従って活性化髄核の再挿入時期は最初の手術から７日間後です。

６）移植手術は、手術室で局所麻酔下、レントゲン透視下に特殊な器具を用いて皮膚に 5mm 前後の切開を加えて行います（図４）。

７）1 回目の手術直前、活性化髄核細胞の移植直前、移植後１、3、6、12､24、36 ヶ月後に定期的に MRI や単純Ｘ線像にて活性化髄核を移植した椎間の椎間板変性度を測定します。また活性化髄核移植日、移植後１、２週、１、3、６、12、24、36 ヶ月に血液学的検査、血液生化学検査を行います。参考データーとして臨床症状は日本整形外科学会腰痛疾患治療判定基準を用いて、画像診断と同様の時期に判定します。

（５）予想される合併症、副作用

今回の『自家骨髄間葉系幹細胞により活性化された椎間板髄核細胞を用いた椎間板再生研究』において可能性のある合併症、副作用について説明いたします。1 回目の手術そのものに関係した合併症などについては、実際の手術前に別途ご説明いたします。

今回予定している臨床研究は初めて行われるものですが、骨髄液を採取する手技は 2004 年から本研究を実施するための準備研究として継続されてきた臨床研究すなわち『自家骨髄間葉系幹細胞を用いたヒト髄核細胞の活性化実験』ですでに行われており、合併症は一切生じていません。しかし、髄核細胞採取から活性化髄核再挿入（移植）に至る全過程で考えられる合併症、副作用について説明いたします。前にお話したこの研究における安全性と関係する項目の説明です。

1）骨髄液採取と関連した合併症

①出血

稀ではありますが、骨髄穿刺（骨に注射針を刺し、骨髄液を吸引する手技）した骨盤部（腸骨）創部より出血がなかなか止まらず血腫を作ることがあります。

②穿刺部の創部感染症

稀ではありますが可能性があります。術創部とは別のものである点に注意してください。

③穿刺部の疼痛

考えられる中では最も可能性があるかと思われますが、生じた場合でも 1 週間くらいで改善するものがほとんどです。自家腸骨移植が必要な椎間固定術の場合は採骨部の疼痛があるとは思いますが、この疼痛とは別のものであり、この場合は穿刺部の疼痛は考えなくてよいものとなります。

2）細胞活性と細胞安全性、感染などの問題について

細胞間接着を伴う骨髄間葉系幹細胞との共培養で活性化された髄核細胞については、準備研究として継続されてきた臨床研究すなわち『自家骨髄間葉系幹細胞を用いたヒト髄核細胞の活性化実験』で 30 例をこす患者様からいただいた組織によってすでに検索されています。骨髄間葉系幹細胞の力によって、髄核細胞の細胞数は増加し、また 1 細胞あたりの細胞の元気度（DNA 活性や細胞基質の活性）も著しく高まっています。何もしない状態に比べて、細胞数は約 5 倍、1 細胞あたりの元気度も 5 倍に亢進しています。また活性化髄核細胞に染色体異常はみられず、さらに免疫不全マウスへのヒト活性化髄核細胞の移植による研究でも腫瘍化も一切生じていません。さらに、この髄核活性化の手技の中で、感染は一切生じていません。体外での細胞処理のすべてがクラス 100 という極めて清潔度の高い環境を持つセルプロセッシングセンター内で実施されるために、体外に再挿入する細胞としての安全性が高いといえます。細胞を採取した時点、培養の途中の時点、そして髄核の活性化が終了した時点で色々な細菌、ウイルス、毒素などの検索を行います。もちろん、予想よりも髄核細胞が活性化されない可能性、活性化髄核の細胞内に通常とは異なる変化が生じる可能性、感染の可能性はゼロとは言い切れませんが、その防止のための国の基準を十分に満たした方法であると考えられます。

3）活性化髄核細胞再挿入術手技と関連した合併症

活性化髄核細胞の変性椎間板への再挿入術は、5mmの皮膚切開で実施されます。細いパイプを持つ経皮的椎間板摘出術手術に用いる器具の椎間板造影針を用いて活性化髄核細胞を移植します。麻酔は局所麻酔です。レントゲン透視下に患者様と会話をしながら椎間板髄核腔内に活性化髄核細胞を挿入します。神経根障害や血管損傷などに対する安全性が十分に確保された方法と考えています。私たちは過去 20 年間にこの器具を用いた手術手技を約 300 症例経験しており、合併症の経験はなく、極めて安全な手技、手術器具と考えています。また、髄核細胞移植術は麻酔科専門医師による全身状態の十分な管理の下、付属病院手術室で実施されます。同手術室では感染防止のための

十分な施設が設置されています。もちろん神経根障害や血管損傷、感染の可能性はゼロとは言い切れませんが、通常の手術と同様の危険率と考えられます。

4）活性化髄核細胞の移植椎間板内での変化について

椎間板内に移植された活性化髄核細胞が事前に予想できない変化をし、椎間板組織に悪影響を与える可能性は100%は否定できませんが、免疫不全マウスへのヒト活性化髄核細胞の移植実験で腫瘍化などの異常は一切起こっていません。

その他にも不測の合併症の可能性もゼロではありませんが、万が一にも生じた際、適切な対処をいたします。たとえば炎症や感染が疑われる場合には抗生剤、抗炎症薬を用いて加療、経過観察を行います。この保存的治療で改善しない場合には、局所麻酔下に経皮的椎間板摘出術の手技に従い、移植した活性化髄核組織と周囲の不良炎症組織などを摘出します。

（6）臨床研究への参加の自由と参加の取りやめについて

この臨床研究に参加するかしないかは患者様の自由意思によります。参加をお断りになられても不利益を受けることはありません。たとえそれが臨床研究中であっても、同意書に署名していただいた後からでも、いつでも参加をやめる事ができます。ただし、その場合は担当医師に申し出てください。これは患者様の健康管理に万全の注意を払うためです。

（7）臨床研究が中止される場合

患者様の安全と尊厳を守るため、次の場合は参加に同意をいただいていたとしても臨床研究を直ちに中止とさせていただきます。

1） 患者様より参加取りやめの申し出があった場合
2） 術中所見により、椎間板や髄核の摘出が治療として不適当であると考えられた場合
3） 術中所見により、椎間板や髄核の摘出が安全に行えないと考えられた場合
4） 術中、何らかの障害により重大な合併症が引き起こされた場合
5） 術中、輸血が必要となった或いは必要となる可能性が高いと判断され、臨床研究に必要な採血や骨髄採取が輸血量を増量させる恐れがある場合
6） 骨髄間葉系幹細胞による髄核細胞数の増加、ならびに細胞活性化が十分に行われず移植に適さないと判断された場合

（８）この臨床研究中の新しい情報について

臨床研究に参加された後に、ご本人やご家族の意思に影響を与えるような新たな情報が得られた場合、（例えば、ご本人や他の患者様で新たな合併症が発生したなど）できる限り早くお伝えし、意思の確認をいたします。特に重要な情報の場合は、文書でお知らせいたします。（患者様が何らかの理由で適応外となったなど）

（９）患者様の人権・プライバシーの保護について

患者様の全ての検体は個人情報の代わりに無作為に番号やアルファベットをつけることにより、個人情報との対応ができないように匿名化が行われます。また、研究成果及び研究データや結果は共同研究機関や各学会にて開示される可能性がありますが、開示するデータは個人を特定できないものにするよう適切な配慮を十分に行います。

患者様より自らのデータについて開示の要求があった場合、必要性に応じて患者様のみのデータは開示できるようになっています。

この臨床研究が適正に行われ、報告される情報の信頼性を確かめるために、当院の医の倫理委員会、臨床研究審査委員会及び厚生労働省の指定した機関の調査者が、患者様のカルテやレントゲンフィルムなどの医療記録を閲覧することがあります。その他、当院以外の専門の医師にも判断をしていただくため、第 3 者機関の医師が医療記録を確認することがあります。これらの関係者には守秘義務がありますので、いずれの場合もプライバシーに関する個人情報は厳重に保護されます。

なお、同意文書に署名または記名捺印されることによって、この臨床研究の関係者が医療記録を閲覧することを承諾していただいたことになります。

（１０）いただいた各種細胞の保存と今後の利用に関して

今回の臨床研究においていただいた各種細胞は臨床研究のために使用された後、その残余分については今後の様々な実験や研究に利用できる可能性があります。今回の実験にて余った細胞を長期保存させていただいて、今後に利用させていただけるのであれば、同意書のこの項目にチェックをしてください。細胞の使用期間は採取日から 3 年間であり、もちろん患者様の個人情報にかかわるものは全て匿名化され厳重に保護されます。

（１１）研究から生じる知的財産権の所属

研究の結果として特許権などが生じる可能性がありますが、その権利は今回の研究を実施する東海大学ならびに研究遂行者などに属し、患者様には属しません。またその特許権などをもととして経済的利益が生じる可能性がありますが、患者様にはこれについても権利があるとは言えません。

（１２）臨床研究に関しての健康被害が万が一発生した場合、及び合併症に伴う入院が長期化した場合の治療費と補償について

この臨床研究が原因と考えられる何らかの健康被害が発生した場合、すぐに担当医師にご連絡ください。また、この臨床研究に伴う合併症により入院が長期化した場合の治療費については、今回の研究の場合、国が定めた医薬品副作用被害救済制度の適応にはなりません。よって本研究との関連性も含めて、東海大学医学部長、東海大学医学部付属病院長、臨床研究責任者とで慎重に協議しその対応を決定させていただきます。早急に適切な治療を行い、健康被害に対する補償をいたします。

（１３）費用の負担に関して

この臨床研究に関して新たに患者様に負担していただく医療費は発生しません。研究に要する医療行為は東海大学の医学部、付属病院や整形外科の研究費にて負担いたします。患者さんには、疾患の治療に関する医療費を通常通り負担していただくのみで保険給付の適応になる医療費はご加入の健康保険から支払われることに変わりはありません。疾患の治療のための手術後 7 日間後に活性化髄核細胞の再挿入術が計画されます。したがって入院から活性化髄核の再挿入術が行われる前日までの期間（通常は 11 日間）を健康保険によって給付し、活性化髄核挿入術の当日から退院までの期間（通常は 7 日間）は研究費ですべて負担いたします。

（１４）この臨床研究を担当する医師の氏名・連絡先

この研究についてわからないことがあるなど、さらに詳しい説明を求められる際はいつでも主治医や担当医にご相談ください。適切にお答えいたします。

１）臨床研究責任医師：　東海大学医学部外科学系整形外科学　　教授
持田　譲治
0463－93－1121（内線 2320）

２）臨床研究分担医師：　東海大学医学部外科学系整形外科学　医師
酒井大輔はじめ１５名　0463－93－1121（内線 2320）

３）臨床研究コーディネーター　東海大学医学部付属病院臨床研究コーディネーター
千葉裕子　0463－93－1121
（臨床研究コーディネーター室）

（１５）患者様の権利などに関する質問窓口
東海大学医学部付属病院臨床研究コーディネーター　千葉裕子
0463－93－1121（臨床研究コーディネーター室）

〈終わりに〉以上の説明を十分にご理解いただけましたでしょか。

この臨床研究について、参加しても良いとお考えになりましたら、「同意文書」にお名前と日付をご記入ください。

【責任医師保管用】

東海大学医学部付属病院　病院長　殿

当院整形外科の「自家骨髄間葉系幹細胞により活性化された椎間板髄核細胞を用いた椎間板再生研究」の臨床研究について、患者様に同意文書に基づき下記の項目について十分に説明をし、参加するか否かを判断するのに必要な材料を設け、質問に対し適切にお答えしました。

〈説明をした項目〉

① □　臨床研究とは
② □　臨床研究の目的　用語（椎間板、髄核、骨髄間葉系幹細胞など）の説明
③ □　臨床研究に参加していただく対象患者様とその人数及び臨床研究期間
④ □　臨床研究の方法
⑤ □　予想される合併症、副作用
⑥ □　臨床研究への参加の自由と参加の取りやめについて
⑦ □　臨床研究が中止される場合
⑧ □　この臨床研究中の新しい情報について
⑨ □　患者さんの人権・プライバシーの保護について
⑩ □　いただいた細胞の保存と今後の利用に関して
⑪ □　研究から生じる知的財産権の所属
⑫ □　臨床研究に関しての健康被害が発生した場合の治療及び補償について
⑬ □　費用の負担に関して
⑭ □　この臨床研究を担当する医師の氏名・連絡先
⑮ □　患者様の権利などに関する質問窓口

説明日　　年　　月　　日

説明医師

同席者（同席者職種）

同意書

私は上記臨床研究について、同意説明文書に基づいて説明を受け、その内容を十分に理解し、納得しました。その結果、私の自由意志に基づき上記臨床研究に参加することに同意します。

同意日　　年　　月　　日

患者/被験者氏名（自筆署名）　　（本人）

同席者氏名（自筆署名）　　（本人との続柄）

【カルテ保管用】

東海大学医学部付属病院　病院長　殿

当院整形外科の「自家骨髄間葉系幹細胞により活性化された椎間板髄核細胞を用いた椎間板再生研究」の臨床研究について、患者様に同意文書に基づき下記の項目について十分に説明をし、参加するか否かを判断するのに必要な材料を設け、質問に対し適切にお答えしました。

〈説明をした項目〉

① □　臨床研究とは
② □　臨床研究の目的　用語（椎間板、髄核、骨髄間葉系幹細胞など）の説明
③ □　臨床研究に参加していただく対象患者様とその人数及び臨床研究期間
④ □　臨床研究の方法
⑤ □　予想される合併症、副作用
⑥ □　臨床研究への参加の自由と参加の取りやめについて
⑦ □　臨床研究が中止される場合
⑧ □　この臨床研究中の新しい情報について
⑨ □　患者さんの人権・プライバシーの保護について
⑩ □　いただいた細胞の保存と今後の利用に関して
⑪ □　研究から生じる知的財産権の所属
⑫ □　臨床研究に関しての健康被害が発生した場合の治療及び補償について
⑬ □　費用の負担に関して
⑭ □　この臨床研究を担当する医師の氏名・連絡先
⑮ □　患者様の権利などに関する質問窓口

説明日　　年　　月　　日

説明医師

同席者（同席者職種）

同意書

私は上記臨床研究について、同意説明文書に基づいて説明を受け、その内容を十分に理解し、納得しました。その結果、私の自由意志に基づき上記臨床研究に参加することに同意します。

同意日　　年　　月　　日

患者/被験者氏名（自筆署名）　　（本人）

同席者氏名（自筆署名）　　（本人との続柄）

【患者様保管用】

東海大学医学部付属病院　病院長　殿

当院整形外科の「自家骨髄間葉系幹細胞により活性化された椎間板髄核細胞を用いた椎間板再生」の臨床研究について、患者様に同意文書に基づき下記の項目について十分に説明をし、参加するか否かを判断するのに必要な材料を設け、質問に対し適切にお答えしました。

〈説明をした項目〉

① □　臨床研究とは
② □　臨床研究の目的　用語（椎間板、髄核、骨髄間葉系幹細胞など）の説明
③ □　臨床研究に参加していただく対象患者様とその人数及び臨床研究期間
④ □　臨床研究の方法
⑤ □　予想される合併症、副作用
⑥ □　臨床研究への参加の自由と参加の取りやめについて
⑦ □　臨床研究が中止される場合
⑧ □　この臨床研究中の新しい情報について
⑨ □　患者さんの人権・プライバシーの保護について
⑩ □　いただいた細胞の保存と今後の利用に関して
⑪ □　研究から生じる知的財産権の所属
⑫ □　臨床研究に関しての健康被害が発生した場合の治療及び補償について
⑬ □　費用の負担に関して
⑭ □　この臨床研究を担当する医師の氏名・連絡先
⑮ □　患者様の権利などに関する質問窓口

説明日　　年　　月　　日

説明医師

同席者（同席者職種）

同意書

私は上記臨床研究について、同意説明文書に基づいて説明を受け、その内容を十分に理解し、納得しました。その結果、私の自由意志に基づき上記臨床研究に参加することに同意します。

同意日　　年　　月　　日

患者/被験者氏名（自筆署名）　　（本人）

同席者氏名（自筆署名）　　（本人との続柄）

【臨床研究事務局保管用】

東海大学医学部付属病院　病院長　殿

当院整形外科の「自家骨髄間葉系幹細胞により活性化された椎間板髄核細胞を用いた椎間板再生研究」の臨床研究について、患者様に同意文書に基づき下記の項目について十分に説明をし、参加するか否かを判断するのに必要な材料を設け、質問に対し適切にお答えしました。

〈説明をした項目〉

① □　臨床研究とは
② □　臨床研究の目的　用語（椎間板、髄核、骨髄間葉系幹細胞など）の説明
③ □　臨床研究に参加していただく対象患者様とその人数及び臨床研究期間
④ □　臨床研究の方法
⑤ □　予想される合併症、副作用
⑥ □　臨床研究への参加の自由と参加の取りやめについて
⑦ □　臨床研究が中止される場合
⑧ □　この臨床研究中の新しい情報について
⑨ □　患者さんの人権・プライバシーの保護について
⑩ □　いただいた細胞の保存と今後の利用に関して
⑪ □　研究から生じる知的財産権の所属
⑫ □　臨床研究に関しての健康被害が発生した場合の治療及び補償について
⑬ □　費用の負担に関して
⑭ □　この臨床研究を担当する医師の氏名・連絡先
⑮ □　患者様の権利などに関する質問窓口

説明日　　年　　月　　日

説明医師

同席者（同席者職種）

同意書

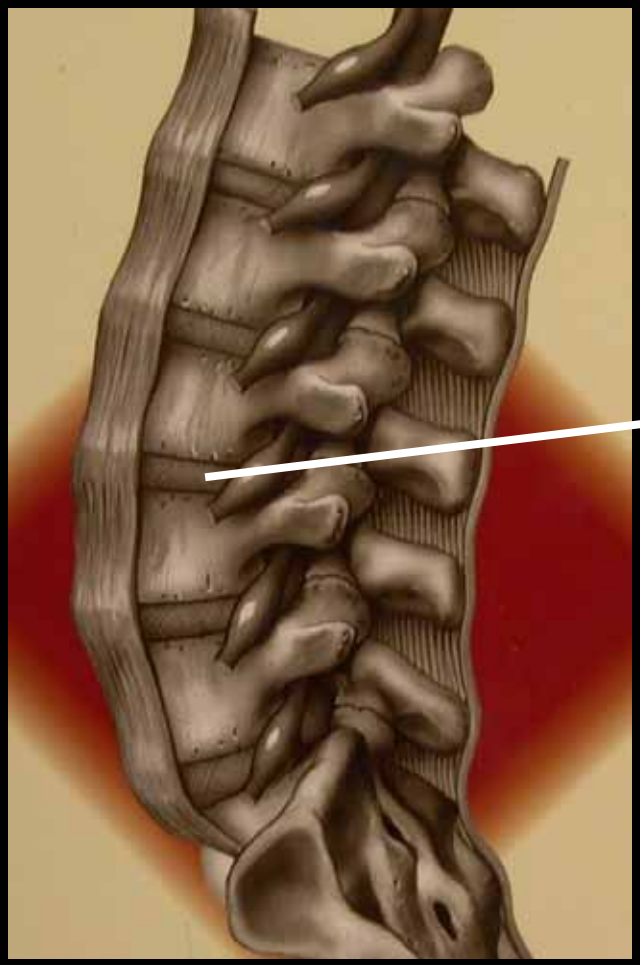
私は上記臨床研究について、同意説明文書に基づいて説明を受け、その内容を十分に理解し、納得しました。その結果、私の自由意志に基づき上記臨床研究に参加することに同意します。

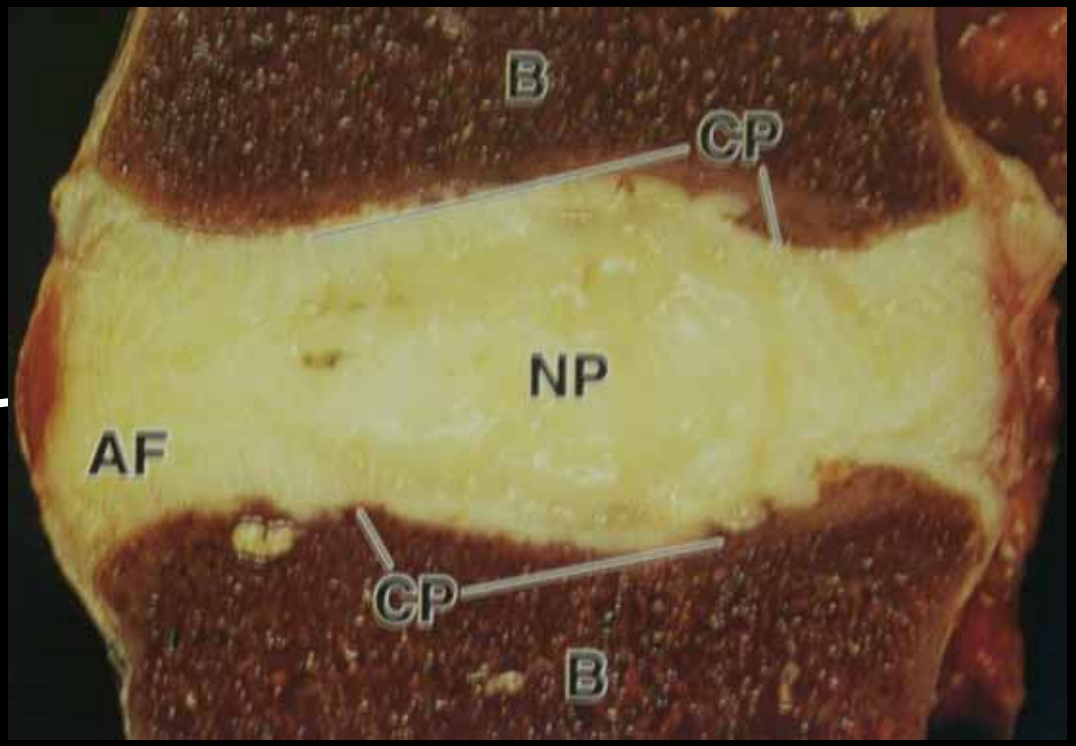
同意日　　年　　月　　日

患者/被験者氏名（自筆署名）　　（本人）

同席者氏名（自筆署名）　　（本人との続柄）

図１　　椎間板の構造





NP:髄核　　AF：線維輪
CP：軟骨終板　　B：椎体

図２

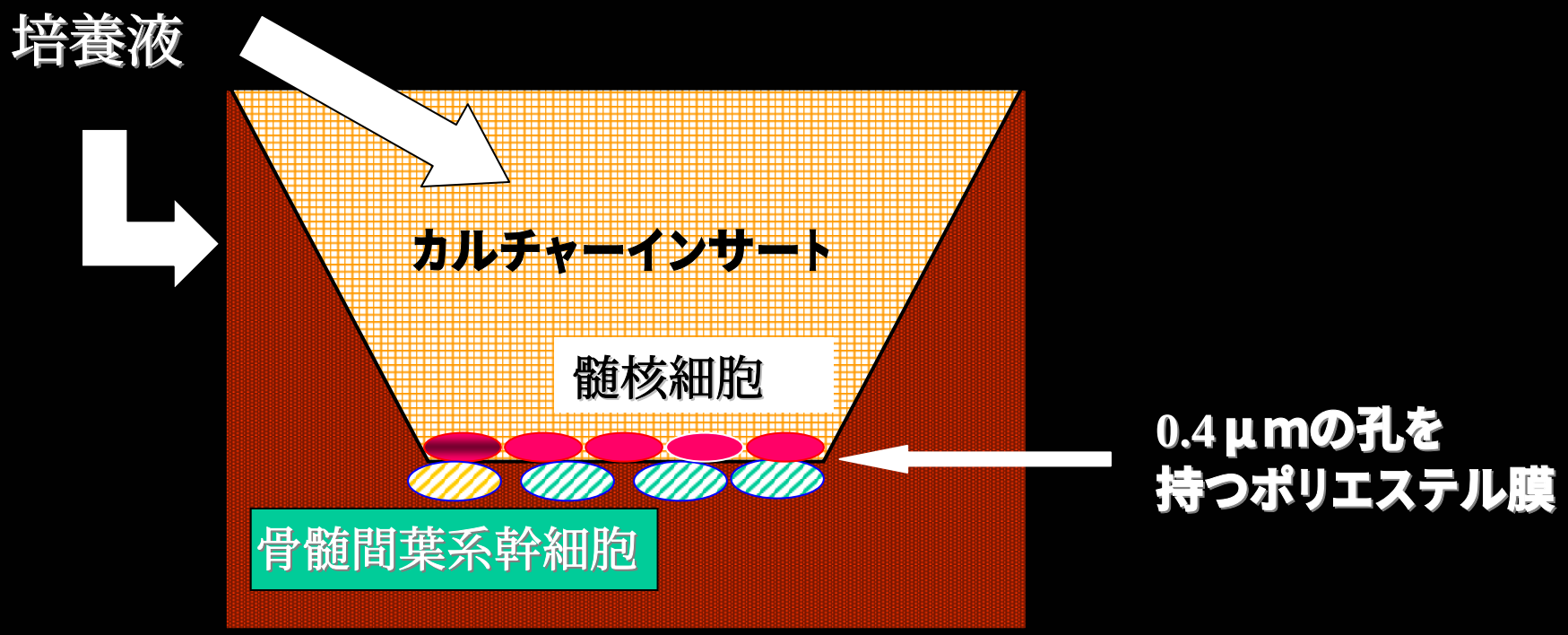
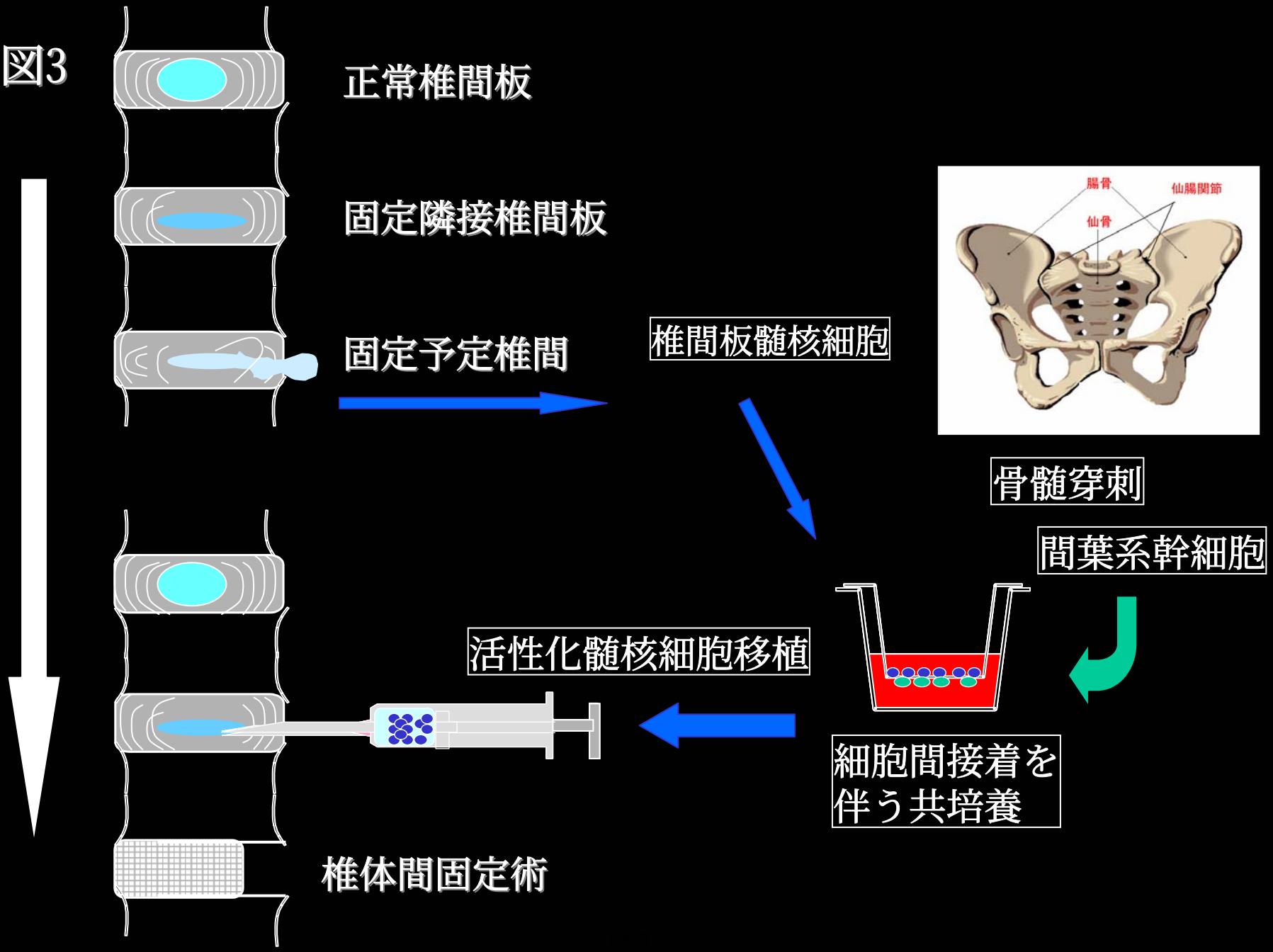


図3


正常椎間板
固定隣接椎間板
固定予定椎間
椎間板髄核細胞
腸骨
仙腸関節
仙骨
骨髄穿刺
間葉系幹細胞
細胞間接着を
伴う共培養
活性化髄核細胞移植
椎体間固定術

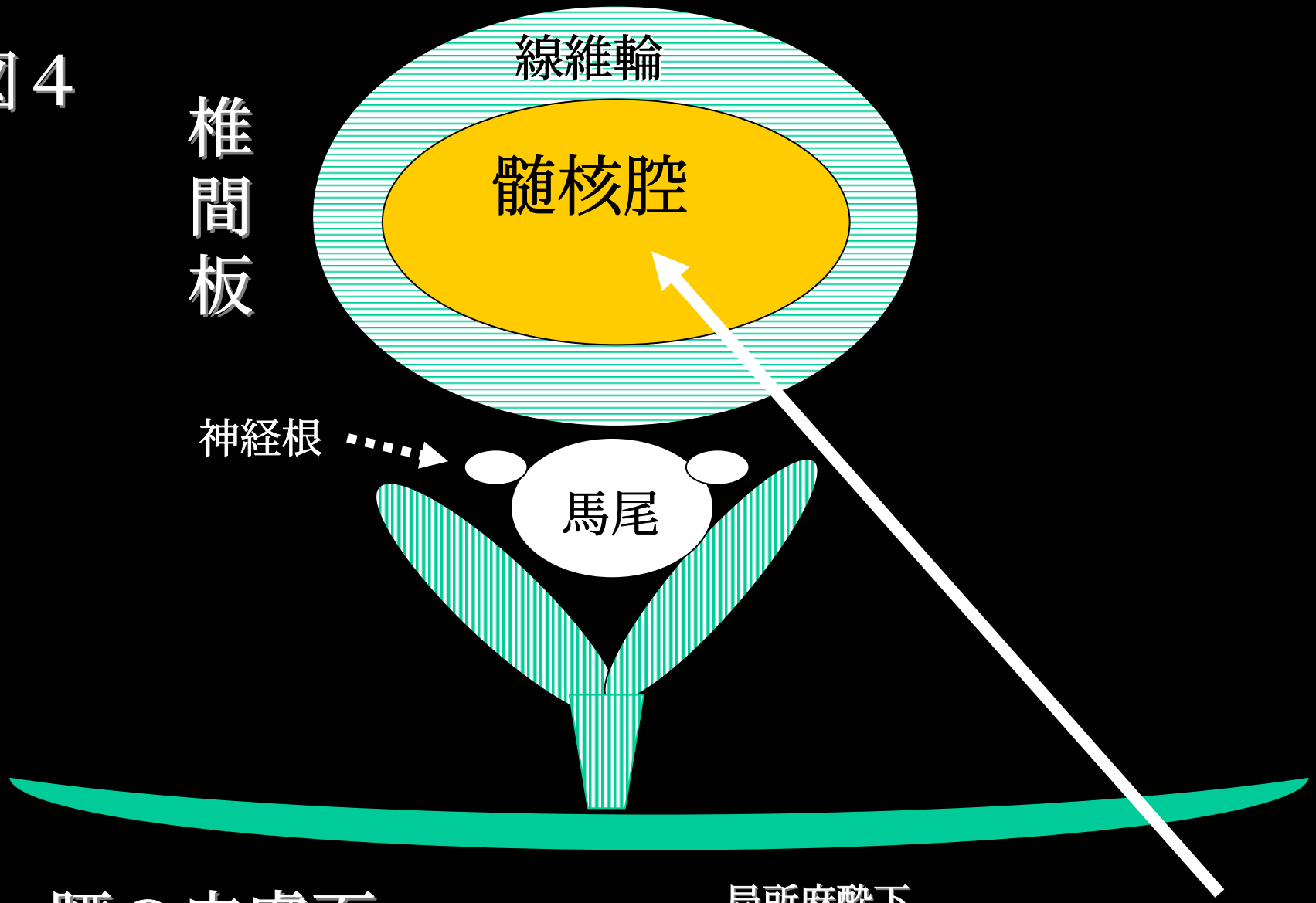



図４