

# ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の名称	ヒト培養自己骨髄間葉系細胞移植による顎骨増生法の確立		
研究機関			
名称	松本歯科大学		
所在地	〒390-0781 長野県塩尻市広丘郷原 1780		
電話番号	0263-52-3100 (代表)		
FAX 番号	0263-53-3456 (総務課)		
研究機関の長			
氏名	森本 俊文		
役職	松本歯科大学学長		
研究責任者			
所属	松本歯科大学口腔顎顔面外科学講座		
役職	准教授		
氏名	上松隆司		
連絡先	Tel/Fax	Tel: 0263-51-2066 / Fax: 0263-51-2066	
	E-mail	uematsu@po.mdu.ac.jp	
最終学歴	昭和 63 年松本歯科大学卒業		
専攻科目	口腔顎顔面外科学講座		
その他の研究者	添付書類 (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	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		
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	病院長		
氏名	小池健一		
臨床研究の目的・意義	<p>本臨床研究は、口腔機能の回復および審美障害の回復のための口腔インプラント埋入を可能とさせる顎骨増生が必要な症例を対象とする。力学的強度が高い強固な骨組織の増生を早期に得るために、培養自己骨髄間葉系細胞をβ-リン酸三カルシウム (β TCP) と多血小板血漿 (PRP) をキャリアとして混合し、顎骨部位に移植する新規の方法を確立し、本臨床研究の安全性と有効性を確認することを目的とする。</p> <p>厚生労働省による患者調査概況 (平成 17 年度)<sup>1)</sup>によると、総患者数における傷病分類の第 1 位が「歯および歯の支持組織の疾患」(約 986 万人)であり、口腔の機能障害や審美障害を回復する社会的要請が高い。しかしながら、現在の歯科治療技術においては、これらの障害を回復させることができない症例も多数存在することも事実である。そこで、顎骨再生医療を推進することにより、自然修復されない骨欠損や口腔機能の回復のために口腔インプラント埋入</p>		

# ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

	<p>による骨増生が必要な症例に対して、自己骨髄間葉系細胞移植術の確立を目指す。</p> <p>信州大学医学部附属病院先端細胞治療センター（Cell Processing Center：CPC）を利用することにより、顎骨増生に十分な骨髄間葉系細胞の細胞数を確保する。そして、これらの細胞を口腔インプラント埋入困難な多数歯欠損症例に対する上顎洞底挙上術（サイナスリフト）や歯槽堤形成術（GBR）に応用し、新たな治療方法の開発に利用する。</p> <p>従来の顎骨増生を目的とした外科的治療方法としては、全身麻酔下で腸骨部皮膚に約 10 cm の切開を加え、腸骨稜から海面骨を採取していた。この方法では、①自家骨採取によって感染や骨吸収を生じる、②自家骨は、骨の欠損量以上の移植骨採取が必要である、③採取部位の外科的侵襲が大きく、合併症がみられる場合もあるなどの欠点がある<sup>2)</sup>。そこで、低侵襲で造骨能が高い再生医療技術の確立が望まれてきた。今回開発する方法により、局所麻酔下において痛みがほとんどない状態での骨髄穿刺による骨髄細胞の採取（麻酔から止血まで約 10 分間）が可能となり、自家腸骨移植方法の欠点を克服した画期的な治療法になりうる。</p> <p>本臨床研究実施計画は、独立行政法人「新エネルギー産業技術総合開発機構（NEDO）」の支援による『基礎研究から臨床研究への橋渡し促進技術開発/橋渡し促進技術開発/再生・細胞医療の世界標準品質を確立する治療法および培養システムの研究開発』（平成 19 年度採択）の中で、既に基礎的研究およびドライランを推進している。</p> <p>なお、本臨床研究は「松本歯科大学研究等倫理審査委員会」にて審議され承認（許可番号 第 0064 号 2008 年 1 月 31 日）されているほか、「信州大学医学部医倫理委員会」にて承認（許可番号 第 1191 号 2008 年 11 月 11 日）されている（別紙 9）。</p> <p>本臨床研究の成功により、自己骨髄間葉系細胞を用いた新しい骨増生法を長野県の地域医療に適用することが可能となる。</p> <p><b>（文献）</b></p> <p>1)厚生労働省大臣官房統計情報部 平成 17 年患者調査の概況 厚生労働省ホームページ</p> <p>2)Rawashdeh M. A. : Morbidity of iliac crest donor site following open bone harvesting in cleft lip and palate patients. Int. J. Oral Maxillofac. Surg. 37 : 223-227, 2008.</p>
<p><b>臨床研究の対象疾患</b></p>	
<p><b>名称</b></p>	<p>顎堤の高度骨吸収症例を対象とする。 （上顎洞底挙上術または歯槽堤形成術を行う症例） 3 年間 16 症例</p>
<p><b>選定理由</b></p>	<p>高齢者における歯の喪失は、歯周疾患による歯槽骨吸収が大きな原因を占める。そして、歯の喪失は発音機能や咀嚼機能の低下を招き、全身の栄養状態や QOL の低下にもつながることが、高齢化社会の到来と共に問題となっている<sup>3)</sup>。歯の喪失部位には、常に歯槽骨</p>

# ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

	<p>吸収が惹起されるため、義歯の装着による咀嚼機能の回復は十分なものではない。また、口腔インプラントの埋入に際しては、歯槽骨の厚さが要求される。つまり、口腔インプラントの適応症例はかなり限定されている<sup>4)</sup>。したがって、インプラント埋入の適応拡大を目指して、歯槽骨の増生をはかるための上顎洞底挙上術（サイナスリフト：Sinus Elevation Technique）や歯槽堤形成術（GBR:Guided Bone Regeneration）が従来行われてきた<sup>5-6)</sup>。しかし、これらの外科的手術による骨増生には、長時間必要であることや、必ずしも全ての症例において成功が期待されないなど、問題点が指摘されている。特に高齢者に対するこれらの外科的手術の適応と成功が問題となっている。そこで、本臨床研究においては、自己骨髄細胞由来の間葉系細胞をCPCにおいて十分に増やし、これらの細胞をβ-リン酸三カルシウム（β-TCP）と多血小板血漿（PRP）と共に移植することにより、量的に十分かつ力学的強度を有する骨形成を目指す。</p> <p>顎骨の骨欠損には、歯周病による歯の欠損が原因である歯槽骨の萎縮のほか、口唇口蓋裂などに認められる先天的奇形や腫瘍の摘出手術後に生じるものなどが存在する。これらの患者に対しては、全身麻酔下において腸骨からの海面骨採取とその移植が従来行われてきた。今回の臨床研究の成功により、これらの全身麻酔下の侵襲性の高い手術を行う必要性が無くなる可能性を秘めている。</p>
<p>被験者等の選定基準</p>	<p>被験者は、全身疾患を伴わず以下の除外基準に該当しない20歳以上の健常者のうち、口頭と文書で研究計画を説明し、研究に参加することに本人の同意が得られた者とする。</p> <p>〔選択基準〕</p> <p>症例 顎堤の高度骨吸収症例を対象とする。 （上顎洞底挙上術または歯槽堤形成術を行う症例）</p> <p>1) 上顎洞底挙上術（サイナスリフト）症例</p> <p>① CTエックス線検査所見による上顎洞底部骨のハンスフィールド値（HFU）が350以上である症例（Mischの分類，1993年）</p> <p>② 上顎犬歯から第2大臼歯の領域で2歯以上の歯の欠損</p> <p>③ 欠損歯部の上顎洞底から歯槽骨頂間の距離が5mm未満以上3項目を有する症例とする。</p> <p>2) 歯槽堤形成術が必要な骨欠損症例</p> <p>① CTエックス線検査所見より、骨吸収部位において骨頂から上顎洞下縁、下歯槽管上縁、さらに前歯部においても骨底部まで10mm以下の場合</p> <p>② パノラマエックス線検査所見より、下顎骨の高さが15mm以下の場合</p> <p>③ パノラマエックス線検査所見、CTエックス線検査所見より、骨幅の最小幅が7mm以下の場合</p> <p>④ パノラマエックス線検査所見を用いた骨質分類（Lekholm&amp; Zarb）のType-IVの場合</p> <p>以上のいずれかの項目を有する症例とする。</p>

# ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

	<p>3) 術前評価方法</p> <p>① 臨床症状：局所所見で炎症、腫瘍などの疾患がないか評価したうえで単純エックス線撮影を行ない埋伏歯、嚢胞、腫瘍、高度歯周炎などがいないかスクリーニングを行う。</p> <p>② CTエックス線検査およびパノラマエックス線検査を行い、上記の選択基準であるかを明らかにする。</p> <p>[除外基準]</p> <p>(1) 移植床が形成できない症例</p> <p>(2) 骨髓液および末梢血液が採取できない症例（術前一般血液検査にて、ヘモグロビン値が 11g/dl に満たない場合を含む）</p> <p>(3) ウイルス、細菌、真菌などの感染症患者（HIV, ATLV1, HBV, HCV および梅毒検査にて陽性反応を認めた者を含む）</p> <p>(4) 重篤な心血管系疾患患者</p> <p>(5) 妊娠中または妊娠している可能性のある女性</p> <p>(6) 抗菌薬によるアレルギー歴のある患者</p> <p>(7) 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者</p> <p>(8) 本治療開始前 3 か月以内に同様な顎骨再生医療を受けた者</p> <p>(9) その他、臨床研究責任者が不適当と判断した者</p> <p>(文献)</p> <p>3)咬合・咀嚼が創る健康長寿 野首孝祠(編著)噛み合わせと脳 p120 - 136, 咬合・咀嚼と QOL の向上 p156 - 168, 大阪大学出版, 2007.</p> <p>4)Block M.S. et al. : Reconstruction of severe anterior maxillary defects using distraction osteogenesis, bone grafts, and implants. J. Oral Maxillofac. Surg. 63 : 291-297, 2005.</p> <p>5)Lindhe 臨床歯周病学とインプラント 第 4 版「インプラント編」岡本 浩(監訳)第 38 章 歯槽堤形成法 p948-980, クインテッセンス出版, 2005.</p> <p>6)開業医のためのインプラント治療の診断と治療計画 市川哲雄(編集)季刊歯科医療 Vol 21 No 4, インプラント治療の診察、検査、診断、治療計画の要点 p4 - 15, 開業医で行うインプラントのための骨移植 p32 - 50, 2007.</p>
--	---

## 臨床研究に用いるヒト幹細胞

種類	骨髓間葉系幹細胞
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	添付書類（以下）参照 (1) 採取：自己骨髓細胞採取 SOP (2) 調製：自己骨髓細胞からの間葉系幹細胞培養の SOP (3) 移植：間葉系幹細胞の移植 SOP
調製（加工）行程	有
非自己由来材料使用	有 動物種（ブタ（ヘパリン））
複数機関での実施	有 信州大学医学部附属病院（間葉系幹細胞培養）