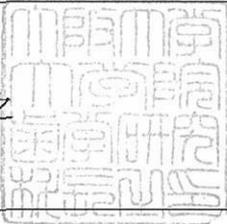


# ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書

平成22年10月28日

厚生労働大臣 殿

研究機関	所在地	〒565-0871 大阪府吹田市山田丘1-8
	名称	大阪大学大学院歯学研究科
	研究機関の長 役職名・氏名	研究科長・米田俊之 

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
自己脂肪組織由来幹細胞を用いた 次世代型歯周組織再生療法開発	大阪大学大学院歯学研究科・ 教授・村上伸也

ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

研究課題名	自己脂肪組織由来幹細胞を用いた次世代型歯周組織再生療法開発
申請年月日	平成22年10月28日
実施施設及び研究責任者	実施施設：大阪大学大学院歯学研究科 村上 伸也
対象疾患	従来の治療法では十分な歯周組織欠損の回復が見込めない辺縁性歯周炎
ヒト幹細胞の種類	培養自己脂肪組織由来幹細胞
実施期間、対象症例数	登録期間（試験開始から2年間）、12症例
治療研究の概要	自己の腹部または大腿から皮下脂肪組織を採取し、大阪大学歯学部附属病院のCell Processing Centerの閉鎖系細胞調製培養装置（セルプロセッシング・アイソレーター）内で脂肪組織の中にある幹細胞を取り出し、1～2週間の培養後、フィブリン糊（ボンヒール®）と混合し、フラップ手術の際に患者さんの歯周組織に詰め込み移植する。
その他（外国での状況等）	研究責任者らは、ビーグル犬の歯周病モデルを作製し、脂肪組織由来未分化間葉系幹細胞の歯周組織再生効果を確認している。 2004年に独のLendeckelらにより、「7歳女兒の頭蓋骨広範囲欠損に対する自己脂肪組織由来幹細胞及びフィブリン糊の使用報告」として症例報告があるのみ。
新規性について	自己脂肪組織由来幹細胞を用いた歯周組織再生療法の報告はなく、用いる幹細胞に新規性が高い。

# ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の名称	自己脂肪組織由来幹細胞を用いた次世代型歯周組織再生療法開発		
研究機関			
名称	大阪大学大学院歯学研究科		
所在地	〒565-0871 吹田市山田丘1-8		
電話番号	06-6879-5111		
FAX番号	06-6879-2934		
研究機関の長			
役職	研究科長		
氏名	米田 俊之		印
研究責任者			
所属	大阪大学 大学院歯学研究科		
役職	教授		
氏名	村上 伸也		印
連絡先	Tel/Fax	Tel:06-6879-2930 /Fax:06-6879-2934	
	E-mail	ipshinya@dent.osaka-u.ac.jp	
最終学歴	昭和63年 大阪大学大学院歯学研究科 修了		
専攻科目	歯周病学		
その他の研究者	別紙4「研究者一覧表」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			
氏名			
臨床研究の目的・意義	辺縁性歯周炎患者を対象として、フラップ手術を施行する際に、自己脂肪組織由来の幹細胞を移植し、幹細胞移植術に基づく歯周組織再生療法の安全性、有効性及び実施可能性を評価することを目的とする。この治療法の確立により最終的には辺縁性歯周炎患者の生活の質の向上に大きく寄与することが期待される。		
臨床研究の対象疾患			

# ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

名称	従来の治療法では十分な歯周組織欠損の回復が見込めない辺縁性歯周炎
選定理由	現在の辺縁性歯周炎治療の原則は、原因であるデンタルプラークを歯根表面の壊死セメント質とともに機械的に除去することであるが、それだけでは辺縁性歯周炎の進行により失われた歯周組織の再生は達成できない。GTR法、エムドゲインゲルを用いた歯周組織再生療法が現在臨床応用されているが、それらは全て歯根膜に内在する「歯周組織幹細胞」を活用したものである。このような内在性歯根膜由来幹細胞の活用だけでは十分な再生量が期待することができず、重度な症例に対しては多分化能を有する間葉系幹細胞を移入する再生療法の確立が期待されている。そこで今回、自己脂肪組織由来幹細胞移植術の歯周組織再生効果が期待できる辺縁性歯周炎を対象疾患と選定した。
被験者等の選定基準	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) 歯周初期治療後の再評価でプロービングデプス4 mm以上の深いポケットが残存する患者。</li> <li>2) X線写真により、深さ3mm以上の垂直性骨欠損が歯間部(被験歯の近心または遠心のいずれかを含む位置)に認められる患者。</li> <li>3) 被験者の選択に至る再評価において、初期治療内容が達成されている患者</li> <li>4) 被験歯の動揺度が2度以下で、かつフラップ手術が適応と判断される角化歯肉が存在する患者。</li> <li>5) 口腔衛生が確立しており、幹細胞移植術後も研究責任者又は分担者の指導に従った口腔清掃を行うことが可能であると研究責任者又は分担者が判断した患者。</li> <li>6) 同意取得時に20歳以上の男女。</li> <li>7) 本臨床研究の参加について文書により同意が得られている患者。</li> </ol>
臨床研究に用いるヒト幹細胞	
種類	培養自己脂肪組織由来幹細胞
由来	<input checked="" type="radio"/> 自己・非自己・株化細胞 <input checked="" type="radio"/> 生体由来・死体由来
採取、調製、移植又は投与の方法	<ol style="list-style-type: none"> <li>①自己血清の採取 自己脂肪組織採取前30日以内に400mLの血液を採取、遠心分離し、血清成分を凍結保存する。</li> <li>②自己脂肪組織の採取 局所麻酔下にて腹部脂肪採取部位にメスで1cm程度の切り口を開け、カニューレを挿入する。シリンジを引き陰圧の状態にして固定し、皮下に針を巡らしながら脂肪組織を吸引する。脂肪採取終了後、切開部の消毒・縫合を行う。</li> <li>③自己脂肪組織からの幹細胞の単離および培養 採取した脂肪組織より幹細胞を単離し、移植細胞数に達するまで、1—2週間程度の継代培養を行い凍結する。凍結した幹細胞は、移植術の3日前に解凍する。</li> <li>④培養自己脂肪組織由来幹細胞移植術 継代培養した自己脂肪組織由来幹細胞を回収し、フィブリンゲルに懸濁し、移植術を施行する。その際、フィブリン懸濁物を患部歯槽骨欠損部の形態に合わせて填入、移植する。</li> </ol>
調製(加工)行程	<input checked="" type="radio"/> 有 <input type="radio"/> 無
非自己由来材料使用	有・ <input checked="" type="radio"/> 無      動物種(            )
複数機関での実施	有・ <input checked="" type="radio"/> 無
他の医療機関への授与・販売	有・ <input checked="" type="radio"/> 無
安全性についての評価	有害事象の有無、種類、重症度、発現頻度及び発現期間

# ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の実施が可能であると判断した理由	近年、組織幹細胞の1つとして脂肪組織中に存在する間葉系幹細胞が注目されている。皮下には脂肪組織は豊富に存在し、皮下脂肪組織からの脂肪組織採取は患者への侵襲が少なく、簡便かつ安全に行うことが可能である。すでに、in vitroにおいては、脂肪組織由来幹細胞が、脂肪、骨、軟骨、筋肉など中胚葉性の細胞へ分化することが報告されており、脂肪組織由来幹細胞が多分化能を有する細胞であることが明らかにされている。研究責任者らは、ヒト皮下脂肪組織より単離した間葉系幹細胞が骨芽細胞、セメント芽細胞lineageへの分化能を有することを確認している。さらに、ビーグル犬を用いた根分岐部病変および2壁性骨欠損の歯周病モデルで、脂肪組織由来幹細胞移植による歯周組織の著明な再生を確認している。また、増殖しなくなるまで長期培養を行うことによっても染色体に異常がないことを確認しており、腫瘍化のリスクについてもほぼないと思われる。以上のことから、本臨床研究実施が可能であると判断した。
----------------------	--

## 臨床研究の実施計画

以下のスケジュール表に従って、観察・検査・評価を実施する。

観察・評価日		前観察	0日	1週後	2週後	4週後	12週後	24週後	36週後	中止時
許容範囲		90日以内	移植日	±3日		±1週		±2週		
全身所見		○	○	○	○	○	○	○	○	○
口腔内所見		○	○	○	○	○	○	○	○	○
脂肪組織採取部位所見		○	○			○	○		○	○
臨床検査	血液	○	○	○		○	○		○	○
	尿	○	○	○		○	○		○	○
	十二誘導心電図	○				○			○	○
画像診断	胸部X線検査	○				○			○	○
	局所X線写真撮影	○				○	○	○	○	○
歯周組織検査	臨床的アタッチメントレベル 歯周組織検査	○	○				○	○	○	○

## 被験者等に関するインフォームド・コンセント

手続	責任者または分担者は、本研究への参加候補となる被験者本人に対して、同意説明文書を提供し、口頭で十分説明を行った後、本研究への参加の同意を文書で取得する。なお、本研究においては、単独で同意を取得できない者は被験者とし、同意説明文書は全ての被験者および被験者の家族などが理解できる平易な言語と用
----	---

# ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

	語を用いて作成する。また、同意書および同意撤回書の様式も準備されている。
説明事項	<input type="checkbox"/> 本研究の方法、目的について <input type="checkbox"/> 予想される研究の意義 <input type="checkbox"/> 同意が任意のものであり、同意しない場合も不利益をうけないこと <input type="checkbox"/> 参加した後でも、撤回がいつでも可能であり、その場合も不利益を受けないこと <input type="checkbox"/> 他の治療法 <input type="checkbox"/> 期待される結果及び考えられる危険性・不都合 <input type="checkbox"/> プライバシーが守られること <input type="checkbox"/> 研究終了後の対応・研究成果の公表 <input type="checkbox"/> 試料(資料)の保存及び使用方法並びに保存期間(研究終了後の試料(資料)の取扱い) <input type="checkbox"/> 費用負担に関すること <input type="checkbox"/> 補償の有無 <input type="checkbox"/> 研究の資金源 <input type="checkbox"/> 関連組織との関わり <input type="checkbox"/> 研究の開示 <input type="checkbox"/> 研究結果の提供 <input type="checkbox"/> 知的財産権等の帰属 <input type="checkbox"/> 問い合わせ先(研究機関名・研究者等の氏名、職名・連絡先 等) <input type="checkbox"/> 本研究に関する質問が自由であること
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	
代諾者の選定方針	
被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法	<p>有害事象の発現に際しては、適切な救急処置を施し、被験者の安全の確保に留意し、必要に応じて専門医師による診断を受けることにより原因究明に努める。被験者の臨床研究参加中及びその後を通じて、臨床上問題となる有害事象に対して必要に応じて十分な医療措置を講じる。</p> <p>研究責任者は症例報告書に種類、発現日、程度、重篤か否か、経過及び臨床研究との因果関係等を記載する。また、発生した有害事象、特に本研究との因果関係が否定できない事象については、可能な限り追跡調査を行う。</p> <p>重篤な有害事象が認められた場合は大阪大学医学部附属病院「ヒト幹細胞を用いる臨床研究における有害事象への対応に関する手順書」(以下「有害事象手順書」と記す。)に従い大阪大学歯学部附属病院長に報告し、当該臨床研究との因果関係や臨床研究継続の可否などの審議を受け、必要と認められた場合は臨床研究を中止する。さらに、「有害事象手順書」に従い、研究との因果関係が認められ厚生労働大臣への報告の必要があると認められた場合、大阪大学歯学部附属病院長は厚生労働大臣に報告する。研究期間のみならず研究終了後の追跡調査において「重大な出来事」が明らかになった場合も厚生労働大臣への報告を行う。</p>
臨床研究終了後の追跡調査の方法	<p>研究終了後も定期的外来診療により合併症の有無、及び有効性について評価を行い、カルテに記載するとともに追跡調査のデータとして保管する。</p> <p>臨床研究終了後の追跡調査期間は研究終了後10年間以上とし、定期的な外来受診を促す。</p>
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	

# ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

個人情報保護の方法	
連結可能匿名化の方法	被験者の同意取得後はデータ管理、製造管理など、症例の取り扱いにおいては全て連結可能匿名化された被験者識別コード又は登録番号により管理され、匿名化コードと氏名の対照表及び氏名記載同意書は施錠可能な書類保管庫に厳重に保管する。また、公表に際しては被験者の名前が直接公表されない等、被験者の個人情報の保護については十分に配慮する。
その他	
その他必要な事項 (細則を確認してください)	①当該研究に係る研究資金の調達方法 本臨床研究にかかる費用は、研究責任者又は大阪大学歯学部附属病院が負担する。
	②既に行わ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
	自己脂肪組織由来幹細胞を用いた歯周組織再生療法の臨床研究結果は報告されていない。

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「別紙〇参照」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 別添資料 3、4
- 研究機関の基準に合致した研究機関の施設の状況 別添資料 15～24
- 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 別添資料 5
- 同様のヒト幹細胞臨床研究に関する内外の研究状況 別添資料 2、5
- 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 別添資料 6
- 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 別添資料 10～12
- その他(細胞品質関連資料) :
  - 製品標準書(別添資料 7)
  - 各手順書(別添資料 8)
  - 原材料の品質保証書類(別添資料 9)
- その他(倫理審査委員会関連書類)(別添資料 13、14)
- その他(データ関連書類) :
  - 症例登録票様式(別添資料 25)
  - 症例報告書様式(別添資料 26)
  - データマネジメントに関する標準業務手順書(別添資料 27)

# ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

統計解析に関する標準業務手順書（別添資料28）

症例登録に関する標準業務手順書（別添資料29）

## 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

### 研究の背景

現在、重度の歯周組織破壊に対して、骨の中の骨髄やその他、体中の多くの組織に存在する幹細胞（を移植する再生療法が注目されています。最近、体の皮下脂肪や体脂肪といった脂肪組織の中にある間葉系幹細胞といわれる細胞が、脂肪、骨、軟骨、筋肉などの細胞へ分化することが報告されました。また、皮下脂肪は他の組織にある幹細胞に比べて、簡単に取り出すことができ、患者さんの身体への負担が比較的少なくてすみます。そこで、この臨床研究では、ひとの体に豊富に存在する皮下脂肪組織から幹細胞をとりだし、歯周の組織に移植する治療を計画しました。私たちの研究室では基礎実験および動物実験により、この治療法の安全性と有効性を確認しています。私たちは、この治療法を行うことで重症の歯周病の再発を防ぎ、抜歯しなくてもすむようになる可能性があると考えています。

### 研究の目的

この臨床研究は、今までの治療法では十分な歯周組織欠損の回復が見込めない歯周病の患者さんに、患者さん自身の皮下脂肪組織から取り出した幹細胞を移植するという治療を行う初めての研究であり、その治療が安全に行えることを確かめることを第一の目的としています。さらに、期待される効果が十分に得られるかどうかについて確かめることを第二の目的としています。

この臨床研究を行うことで、新たな再生医療の確立の礎を築き、また、この治療法を確立することにより、重症歯周病の患者さんの生活の質の向上に役立てたいと考えています。

### 研究の方法

この治療法は、患者さん自身から皮下脂肪組織を採取し、大阪大学歯学部附属病院の Cell Processing Center（細胞調整室）という所で、清潔な環境のもとで脂肪組織の中にある幹細胞を取り出し、1~2 週間の間培養器の中で細胞を増やした後、フラップ手術の際に患者さんの歯周組織に移植するという治療です。

#### 1) 血液の採取

大阪大学医学部附属病院輸血部において、通常の採血と同じように腕の静脈から血液を約 400 mL 採取します。この血液は細胞を増やすための栄養として必要なものです。

#### 2) 脂肪組織の採取

大阪大学歯学部附属病院手術室において、局所麻酔をした上で専用の吸引器を用いて、お腹（へその下）の皮下脂肪より脂肪組織を約 10-20g 採取します。なお、お腹から十分な脂肪組織が取れない場合は、太ももの脂肪からの採取を追加します。

#### 3) 脂肪組織由来幹細胞の培養

採取した脂肪組織から幹細胞を取り出し、移植に必要な細胞数に増えるまで、1~2 週間の培養を行います。2 週間培養した後でも、幹細胞の数が足りない場合には、培養を中止し、もう一度患者さんの血液と脂肪組織の採取を行い培養しなおします。二度採取と培養を行っても十分な細胞数がとれなかったときは、この治療を行うことが難しいと考えられますので、その場合、臨床研究は中止になります。

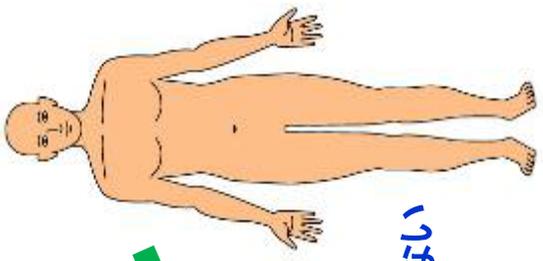
#### 4) 脂肪組織由来幹細胞の移植

培養した自己脂肪組織由来幹細胞を回収した後、大阪大学歯学部附属病院手術室においてフラップ手術を行い、手術部位に回収した幹細胞を移植します。

手術前および手術日以降 36 週間は、以下のスケジュール表に従って、観察、検査、評価を行います。

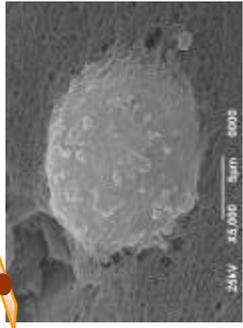
項目	登録前の 検査	手術前の 検査	手術日	1 週後	2 週後	4 週後	3 ヶ月後	6 ヶ月後	9 ヶ月後
診察		○	○	○	○	○	○	○	○
採血・採尿	○	○	○	○		○	○		○
心電図		○				○			○
胸部 X 線撮影		○				○			○
歯周組織 X 線撮影	○	○				○	○	○	○
歯肉の検査	○	○	○				○	○	○

# 自己脂肪組織由来幹細胞を用いた 次世代型歯周組織再生療法開発

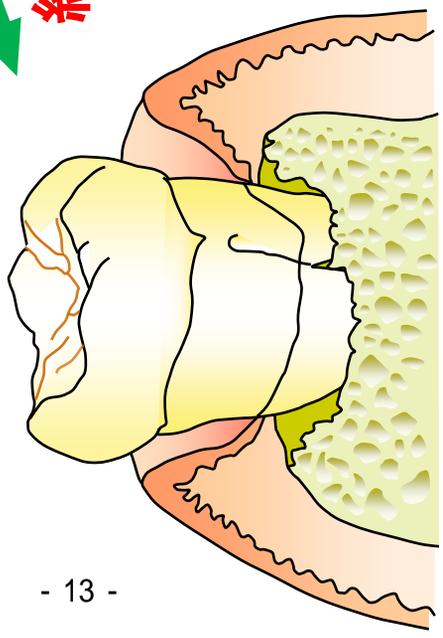


- 自己の組織/細胞
- 安全に採取
- 量的な制限が少ない
- 患者の負担軽減

ADSC採取



細胞移入



歯周組織再生

