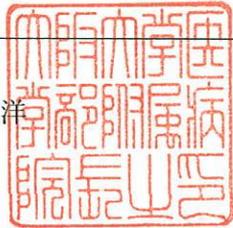




ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書

平成23年6月9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2-15		
	名称	大阪大学医学部附属病院	06-6879-6551 (電話番号) 06-6879-6549 (FAX番号)	
	研究機関の長 役職名・氏名	大阪大学医学部附属病院長	福澤 正洋	

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
関節軟骨病変に対する自己滑膜間葉系幹細胞由来三次元人工組織移植法	大阪大学大学院医学系研究科 器官制御外科学（整形外科） 教授 吉川秀樹 

ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

研究課題名	関節軟骨病変に対する自己滑膜間葉系幹細胞由来三次元人工組織移植法
申請年月日	平成23年6月9日
実施施設及び研究責任者	実施施設：大阪大学大学院医学系研究科 研究責任者：吉川 秀樹
対象疾患	外傷性膝関節軟骨損傷
ヒト幹細胞の種類	滑膜由来間葉系幹細胞
実施期間及び対象症例数	病院長の実施許可通知から3年間を被験者登録機関とし、5年間を研究実施期間とする。対象症例数は6例。
治療研究の概要	滑膜切除術により取り除いた滑膜組織をCPCにてまず単層培養し、1~2週間後ピペッティングによる物理的刺激により立体的な人工組織片を得る。この組織片の形を整えながら軟骨損傷部位に移植する。
その他（外国での状況等）	米国 Genzyme Biosurgery 社は、1997年、自家軟骨細胞培養・移植法を開発し、FDAの認可を受け商品化した（Carticel®）が、従来の治療法を超える有用性は示せていない。我が国では広島大学がアテロコラーゲンゲルの中で自家軟骨細胞を三次元培養し、軟骨様組織を得て優れた成績を残している。
新規性について	滑膜由来間葉系細胞を使っているところと、立体的な組織片の作成法に新規性がある。



ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の名称	関節軟骨病変に対する自己滑膜間葉系幹細胞由来三次元人工組織移植法		
研究機関			
名称	大阪大学医学部付属病院		
所在地	〒565-0871 大阪府吹田市山田丘2-15		
電話番号	06-6879-6551		
FAX番号	06-6879-6549		
研究機関の長			
役職	病院長		
氏名	福澤 正洋 印		
研究責任者			
所属	大阪大学大学院医学系研究科 器官制御外科学(整形外科)		
役職	教授		
氏名	吉川 秀樹 印		
連絡先	Tel/Fax	Tel: 06-6879-3552 /Fax: 06-6879-3559	
	E-mail	yhideki@ort.med.osaka-u.ac.jp @	
最終学歴	大阪大学大学院医学系研究科		
専攻科目	整形外科		
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			
氏名			

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の目的・意義	<p>本研究の目的は、自己滑膜間葉系幹細胞を用いた三次元人工組織の技術を従来の整形外科手術に応用し、これまで有効な治療法の無かった膝関節難治性軟骨損傷を克服するための技術を確立し、その安全性、有効性を検討することである。本研究のプロトコル治療の安全性と有効性が確認されれば、これまで明らかに有効な治療が無かった膝関節軟骨損傷患者の生活の質(QOL)の向上に大きく寄与することが期待される。また変形性関節症患者の発生頻度を抑え、その結果現在国内に限っても10万症例ある人工関節手術を大幅に減少させる可能性があり、医療費の低減に結びつくと考えられる。また、この技術の確立は関節疾患に対する再生医療の実用化に直結し、また、三次元人工組織を応用することによって他領域における再生医療の実用化にもつながる可能性があり、新規産業の創出が期待され、その</p>				
臨床研究の対象疾患	<table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 20%;">名称</td> <td>外傷性膝関節軟骨損傷</td> </tr> <tr> <td>選定理由</td> <td> <p>膝関節における軟骨は、外傷、加齢に伴う変性、あるいは軟骨下骨の障害などにより著しく傷害されるが、いったん損傷すると十分に自然修復されることはなく、損傷部の放置は関節の荷重分散機能の低下および関節炎による関節痛を来し、患者の活動性に多大なる悪影響を与えるのみならず、将来的に二次性関節症発症の危険因子となりうる。このような軟骨損傷に対する根治的治療法はなく、新規治療法を開発することは医療における喫緊の課題である。膝関節軟骨損傷を来す病態としては外傷性軟骨損傷が最も頻度が高く、対象疾患に設定した。変形性膝関節症も軟骨損傷を伴うが、病変は軟骨下骨も含まれるために再生軟骨を移植しても十分な治療効果が得られない可能性がある。従って本臨床研究では外傷性軟骨損傷に限定することとした。</p> </td> </tr> </table>	名称	外傷性膝関節軟骨損傷	選定理由	<p>膝関節における軟骨は、外傷、加齢に伴う変性、あるいは軟骨下骨の障害などにより著しく傷害されるが、いったん損傷すると十分に自然修復されることはなく、損傷部の放置は関節の荷重分散機能の低下および関節炎による関節痛を来し、患者の活動性に多大なる悪影響を与えるのみならず、将来的に二次性関節症発症の危険因子となりうる。このような軟骨損傷に対する根治的治療法はなく、新規治療法を開発することは医療における喫緊の課題である。膝関節軟骨損傷を来す病態としては外傷性軟骨損傷が最も頻度が高く、対象疾患に設定した。変形性膝関節症も軟骨損傷を伴うが、病変は軟骨下骨も含まれるために再生軟骨を移植しても十分な治療効果が得られない可能性がある。従って本臨床研究では外傷性軟骨損傷に限定することとした。</p>
名称	外傷性膝関節軟骨損傷				
選定理由	<p>膝関節における軟骨は、外傷、加齢に伴う変性、あるいは軟骨下骨の障害などにより著しく傷害されるが、いったん損傷すると十分に自然修復されることはなく、損傷部の放置は関節の荷重分散機能の低下および関節炎による関節痛を来し、患者の活動性に多大なる悪影響を与えるのみならず、将来的に二次性関節症発症の危険因子となりうる。このような軟骨損傷に対する根治的治療法はなく、新規治療法を開発することは医療における喫緊の課題である。膝関節軟骨損傷を来す病態としては外傷性軟骨損傷が最も頻度が高く、対象疾患に設定した。変形性膝関節症も軟骨損傷を伴うが、病変は軟骨下骨も含まれるために再生軟骨を移植しても十分な治療効果が得られない可能性がある。従って本臨床研究では外傷性軟骨損傷に限定することとした。</p>				
被験者等の選定基準	<p>選択基準 以下の基準をすべて満たす患者。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 外傷性膝関節軟骨損傷と診断された患者 2) 年齢20歳以上60歳未満の患者 3) 軟骨損傷が膝関節内に単一箇所存在する患者 4) 臨床症状(疼痛、ひっかかり、ロッキング、水腫のうち一つ以上)を呈して日常生活に支障を来している患者 5) International Knee Documentation Committee (IKDC) Knee Form自覚膝機能評価で6点以下と判定される患者 6) 下肢のアライメントが正常の患者 7) 本臨床研究開始前に施行される関節鏡視下手術にて病巣サイズが5cm²以下かつ単独の軟骨損傷が確認された患者 8) 本臨床研究開始前に施行される関節鏡視下手術にて1g以上の滑膜組織が切除され、その組織を用いた細胞培養が可能な患者 9) 治療を必要とする靭帯損傷、半月損傷が合併している場合、登録時までこれら外科的治療が適切になされている患者 10) 患者本人の文書による同意が得られている患者 <p>除外基準 以下のいずれかの項目に抵触する患者。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 患部に活動性の感染がある患者 2) 悪性腫瘍など重篤な合併症がある患者 3) アルコール、薬物依存症のある患者 4) リウマチ、痛風、偽痛風に罹患している患者 5) Xp上、大腿脛骨角(FTA角)が反対側に比較して5度以上の内反あるいは外反アライメント異常を呈する患者 6) 膝蓋大腿関節不安定症を呈する患者 7) 糖尿病と診断を受けている患者 8) 腎機能不全のために透析を受けている患者 9) 感染症(HIV、HBV、HCV、HTLV)のある患者 10) 妊娠中の患者、授乳中の患者、妊娠している可能性のある患者 11) 副腎皮質ステロイドの使用が必要な患者 12) 他の臨床研究に参加中の患者 13) その他、研究責任者又は分担者が対象として不適当と判断した患者 				

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究に用いるヒト幹細胞	
種類	滑膜間葉系幹細胞
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	<p>1) 滑膜組織の採取 本研究に先立ち治療として行われる関節鏡視下滑膜切除手術において生じた余剰滑膜組織を用いる。但し、予め本研究での使用に対する同意を術前に得る。滑膜組織は手術室より未来医療センターCPCIに直接搬送される。</p> <p>2) 自己滑膜間葉系幹細胞由来三次元人工組織(TEC)の作成 (1) 滑膜組織はコラゲナーゼにより分解し細胞単位まで分離する。 (2) 分離した滑膜細胞を、FBS(fetal bovine serum)を10%含有した液体培地(Dulbecco's Modified Eagle Medium; DMEM)に懸濁し、カルチャーディッシュ内で底面積1cm²あたり3×10³個の細胞数となるように播種する。 (3) 37°C、5%CO₂の条件で培養する。 (4) 浮遊細胞を除き、底面に固着する細胞(滑膜由来間葉系幹細胞)を約2週間培養する。 (5) 底面全体をほぼ覆い尽くすように増殖した後、トリプシンを用いて剥離、継代する。必要細胞数(1×10⁷個以上)に達するまで継代を最大4回まで繰り返す。 (6) 得られた細胞の一部(9.0×10⁵個)は純度検査に用いる。 (7) 純度検査に用いた以外の細胞を0.2mM アスコルビン酸(ビタミンC)を添加した培地中に1cm²あたり4×10⁵個の細胞密度となるよう1~2週間単層培養を行う。単層培養終了3~5日前の培養上清の一部(10mL)を感染症検査に用いる。また、このうちカルチャーディッシュ1枚の培養細胞は規格試験(性能検査、体積測定)のためのサンプルとして用いる。 (8) 培養皿上に張り付いたシート状の細胞を、タンパク分解酵素を用いずピペッティングのみによる物理的操作で培養皿より剥離し、培養液中に浮遊させる。ピペッティングによる物理的刺激により細胞シートは自動的に自己収縮をおこし、厚みを増して立体的(三次元)な人工組織片(TEC)が作製される(剥離操作後5分以内)。この際、シート培養上清の一部(10mL)を感染症検査に用いる。 (9) (8)により生じたTECは撮子で容易に把持可能であり、また変形が可能である。このTECを培養液とともに50mLのコニカルチューブにいれ、試験物として出荷する。</p> <p>3) TECの移植 (1) 移植手術は全身麻酔下に関節鏡の補助下に行われる。移植部位、病巣部のサイズによっては関節切開を加えて直視下に移植する場合も考慮する。 (2) 手術室に搬送されたTECを手術直前に生理的食塩水により洗浄して軟骨損傷部と同等量に切断する。 (3) 病巣部の軟骨表面を専用の器具(Cartilage curette, Smith & Nephew社製)を用いて搔破し平滑にした後に、自作の人工組織移植用プローベを介して病巣部上に人工組織を移植する。 (4) 金属棒を用いて人工組織が病巣部を三次元的に密着して被覆するように形状を調節する。 (5) 引き続き5分から10分放置し、その後に関節切開を加えた場合には閉創する。 (6) 関節鏡視下に移植した人工組織の母床への接着性を関節運動(膝の屈曲、進展、内外反、内外旋動作)下に確認する。組織の生着が不安定な場合は、不安定な部分を一部切除し、関節運動下にも安定して母床に生着が維持</p>
投与の方法	
調製(加工)行程	<input checked="" type="radio"/> 有 <input type="radio"/> 無
非自己由来材料使用	<input checked="" type="radio"/> 有 <input type="radio"/> 無 動物種(ウシ)
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

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

<p>安全性についての評価</p>	<p>患者滑膜採取より研究機関終了までにおきた有害事象の種類とその頻度、重症度、重篤度、発現期間などを評価する。</p> <p>観察・検査項目 1) 臨床症状(全身) 観察項目: 血圧、脈拍数、呼吸数、体温 時期: 前観察、手術日、1、2、4、6、12、24、48週後もしくは中止時 体位: 測定時の体位は問わない</p> <p>2) 臨床症状(局所)観察項目 (1) 局所感染: 以下の5段階で評価し記録する。 Grade 0 なし Grade 1 表層の感染、処置のみ必要、抗生剤不要 Grade 2 表層の感染、抗生剤要(経口、注射) Grade 3 深部感染、排膿処置(ドレーン挿入)要 Grade 4 深部感染、外科的治療要 (2) 局所皮膚症状(非感染性): 発赤、圧痛、浮腫、炎症(熱感)、潰瘍 各項目について、次の3段階で評価し記録する。 あり: 肉眼的に症状を有し、自覚症状を伴う。 軽度あり: 肉眼的に症状を有するが、自覚症状は認められない。 なし: 症状が認められない。 観察時期: 前観察、手術日、1、2、4、6、12、24、48週後もしくは中止時 方法: 上記2項目ともに前観察では手術前の皮膚状態、手術後は創部の皮膚状態を観察する。</p> <p>3) 臨床検査項目(大阪大学医学部附属病院臨床検査部にて測定を行う) 血液学的検査: 白血球数、白血球分画(好中球、リンパ球、単球、好酸球、好塩基球)、赤血球数、ヘモグロビン値、血小板数 生化学的検査: AST、ALT、ALP、LDH、総ビリルビン、総タンパク、アルブミン、血糖、UN、クレアチニン、Na、K、Cl、Ca、P、CRP 尿検査: 蛋白(定性)、糖(定性)、潜血 検査時期: 前観察、1、2、4、12、24、48週後もしくは中止時</p> <p>4) 12誘導心電図 測定時期: 前観察 方法: 検査技師が院内臨床検査部にて12誘導心電図を記録する。</p> <p>5) 経時的患肢機能評価(患肢自覚の評価) 評価時期: 前観察、2、6、12、24、48週後もしくは中止時 方法: 患肢の自覚症状について、Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score(KOOS)、Visual Analogue Scale(VAS)を用いて評価する。</p> <p>6) 関節鏡検査(ICRS関節鏡評価) 検査時期: 48週後もしくは中止時 方法: 軟骨治療部の位置を確認し、その大きさをプローブにて計測し、その状態をICRS分類に基づいて評価する。</p> <p>7) 画像診断(大阪大学医学部附属病院放射線部にて放射線技師にて撮影を行う) (1) MRI 測定時期: 前観察、6、24、48週後もしくは中止時 方法: 患肢に応じて撮影し、臨床研究中は条件を同じにする。 T1強調、T2強調、プロトンデンシティー強調撮像法にて軟骨損傷部、あるいは修復部のT1、T2値およびサイズを、病巣部中心部を中心とした連続切片により計測する。 (2) 単純X線2方向 測定時期: 前観察、手術日、1、2、4、6、12、24、48週後もしくは中止時 方法: 病巣部中心(2方向)の単純レントゲンを撮影する。</p> <p>8) 組織検査(ICRS II 組織評価) 評価時期: 48週後もしくは中止時 方法: バイオプシーパンチによって得られた骨軟骨片をHE染色およびSO染色し、ICRS II 組織評価に基づき評価する。</p> <p>9) 活動性評価 評価時期: 前観察、48週後、もしくは中止時 方法: Lysholm scoreおよびTegner scoreを用いて評価する。 評価は被験者自身で評価用紙にボールペンで記入し、研究責任者等は一切その場には立ち会わない。このように被験者に不当な影響を及ぼす(バイアスの混入)ことの無いよう、十分に配慮する。</p>
-------------------	---

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

<p>臨床研究の実施が可能であると判断した理由</p>	<p>in vitro試験で、滑膜細胞由来三次元人工組織は、軟骨組織への分化能を有することが認められた。 ブタの膝関節軟骨欠損モデルに滑膜細胞由来三次元人工組織を移植した試験において、軟骨欠損部は軟骨様組織で修復され、隣接した軟骨と安定した生物学的癒合を認め、円滑な関節表面の回復が確認された。さらに修復された軟骨様組織の粘弾性特性は、健全軟骨と同程度であることが示された。これらの修復反応は成熟ブタ、未成熟ブタにおいて同様に認められた。すなわち、滑膜細胞由来三次元人工組織は、優れた軟骨再生能を持ち、軟骨再生への有力な治療法となる可能性が示唆された。さらに、移植した滑膜細胞由来三次元人工組織に中心壊死は認められず、また関節内での炎症反応等の有害事象も認められなかった。 以上の知見より、自己の滑膜組織由来幹細胞を培養して作製した滑膜細胞由来三次元人工組織の外傷性膝関節軟骨損傷患者への移植は、安全かつ有効に実施できるものと判断し、その安全性と有効性を検討するために本臨床研究を立案した。</p>
<p>臨床研究の実施計画</p>	<p>I. デザインの型 単施設、非対照試験</p> <p>II. 目標登録被験者数:6例 なお、目標登録被験者数に満たずとも移植完了症例数が5症例になった時点で終了する。また、目標登録被験者数まで症例登録が行われても移植完了症例数が5症例に満たない場合には、移植完了症例数が5症例集積できるまで症例登録を継続する。 被験者登録期間: 3年 (本実施計画が承認され、病院長の実施許可が通知された日を研究開始とし、それから3年間、被験者登録を受理する) 研究実施期間: 5年</p> <p>III. 滑膜組織よりの細胞培養、それに引き続くTECの作製、さらにTECの移植までをプロトコル治療と定義する。</p> <p>IV.</p> <p>主要評価項目 本研究における有害事象の有無、種類、重症度、発現頻度及び発現期間</p> <p>副次的評価項目 1) 経時的臨床症状評価・・・前観察、手術日、1週後、2週後、4週後、6週後、12週後、24週後、48週後 2) 関節鏡検査による評価・・・前観察、術後48週 3) 画像診断による評価 (1) MRI検査・・・前観察、6週後、24週後、48週後 (2) 局所単純X線検査・・・前観察、手術日、1週後、2週後、4週後、6週後、12週後、24週後、48週後 4) 組織学的評価・・・前観察、術後48週 5) 活動性評価・・・前観察、術後48週</p>

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

	<p>V. 併用禁止治療 ステロイドホルモンおよびヒアルロン酸の関節内投与</p> <p>VI. 後治療 プロトコル治療完了後は、大阪大学医学部附属病院理学療法部にてリハビリを行う。手術後1週間は膝装具をつけて膝関節を固定し、手術後2週間目より膝を曲げ伸ばしする訓練を行う。手術後4-6週以降に部分荷重歩行訓練を開始し、手術後2-3カ月で歩行可とする。手術後8か月以降に、スポーツなど活動性の高い活動への参加を許可する。</p> <p>VII. 主要評価項目 本研究における有害事象の有無、種類、重症度、発現頻度及び発現期間</p>
	<p>VIII. 副次的評価項目</p> <p>1) 経時的臨床症状評価 患肢の自覚症状評価について、Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS)21)、Visual Analogue Scale (VAS)22)を用いて(前観察、2週後、6週後、12週後、24週後、48週後)に評価する。評価は被験者自身で評価用紙にボールペンで記入し、研究責任者等は一切その場には立ち会わない。このように被験者に不当な影響を及ぼす(バイアスの混入)ことの無いよう、十分に配慮する。</p> <p>2) 関節鏡検査による評価 術後48週後において関節鏡検査を行い、軟骨修復をInternational Cartilage Repair Society (ICRS)関節鏡評価23)を用いて術後48週後に評価する。関節鏡検査についての説明と同意取得は、登録前に当該被験者担当の研究責任者または分担者が行う。</p> <p>3) 画像診断による評価 (1) MRI画像診断 軟骨修復の程度について、MRIを用いて経時的(前観察、6週後、24週後、48週後)に評価する。 T1強調、T2強調撮像法にて修復部のT1、T2値を、またプロトンデンシティー強調撮像法にて修復部のサイズを計測する。軟骨損傷部、あるいは病巣部中心部を中心とした連続切片の各スライスにおける修復組織のT1、T2値、さらに病変部内における修復組織の占有率を計算し、その総スライスにおける平均を各々、修復組織のT1、T2値、修復率とし、術後48週で算出、評価する。画像解析の詳細な方法は別途手順書に定める。</p> <p>(2) 局所単純X線検査 軟骨下骨の状態について、局所単純X線を用いて経時的(前観察、手術日、1週後、2週後、4週後、6週後、12週後、24週後、48週後)に評価する。</p>
	<p>4) 組織学的評価 術後48週時の関節鏡検査時に患部の組織を2.5mm径の生検針にて一部採取し、HE染色及びSafranin O染色を行い、ICRS II 組織評価24) (別添1)を用いて評価する。</p> <p>5) 活動性評価 患者の活動性評価についてLysholm scoreおよびTegner score25)26) (別添2、3)を用いて前観察、術後48週の成績を対比させて評価する。評価は被験者自身で評価用紙にボールペンで記入し、研究責任者等は一切その場には立ち会わない。このように被験者に不当な影響を及ぼす(バイアスの混入)ことの無いよう、十分に配慮する。</p>
	<p>IX. 登録被験者の研究参加期間 前観察期間とプロトコル治療期間 12週以内 プロトコル治療後の観察期間 48週</p>
<p>被験者等に関するインフォームド・コンセント</p>	
<p>手続</p>	<p>スクリーニングを行う前に外来において同意説明を行い、被験者本人による同意を得る。 研究責任者又は分担者は、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(添付文書「患者さんへ」参照)を提供し、口頭で十分な説明を行った後、本研究への参加の同意を文書で取得する。(「ヒト幹細胞を用いる臨床研究におけるインフォームド・コンセントに関する手順書」を参照) 被験者本人の自由意思に基づく文書による同意を得る。 同意取得にあたり研究責任者等は被験者に強制するなど不当な影響を及ぼすことの無いよう留意する。</p>

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。
その他	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。
その他必要な事項 (細則を確認してください)	<p>①当該研究に係る研究資金の調達方法</p> <p>本臨床研究にかかる費用は研究責任者(大阪大学大学院医学系研究科器官制御外科(整形外科))または大阪大学医学部附属病院が負担する。</p> <p>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</p> <p>滑膜間葉系幹細胞は、他の組織由来の間葉系幹細胞に比べ強い軟骨分化能を有するが、この滑膜間葉系幹細胞から作製された自己滑膜細胞由来三次元人工組織は、生体内で強い軟骨分化能を示し、かつ、組織接着性と強度に優れる。さらに、自己滑膜細胞由来三次元人工組織は、スキャフォールド(生体基盤材料)を用いない。軟骨組織を対象とした組織修復・再生を目的とする細胞治療では、細胞の集積の維持、細胞増殖、分化機能の安定化、治療部位での強度確保のためにスキャフォールドが使用されてきた。しかし、スキャフォールドの多くは生物(動物)材料、高分子化学材料等を含有し、それらの材料の長期間使用の生体に及ぼす影響は予測しきれない問題があった。自己滑膜細胞由来三次元人工組織により、スキャフォールドのもつ長期間使用の生体への影響の問題解消が期待でき、これらの点より本研究はこれまでになく、画期的治療法といえる。</p>

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
- 研究機関の基準に合致した研究機関の施設の状況(GPC関連書類)
- 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(試験物概要書)
- 同様のヒト幹細胞臨床研究に関する内外の研究状況
- 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
- 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
- その他(資料内容:参考文献 28報)

その他(資料内容:)

その他(資料内容:)

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

研究課題名：関節軟骨病変に対する自己滑膜間葉系幹細胞由来三次元人工組織移植法

研究機関：大阪大学医学部附属病院

研究代表者：大阪大学大学院医学系研究科 器官制御外科学（整形外科） 教授
吉川秀樹

研究の概要：関節軟骨は、関節に於いてクッションのように衝撃を吸収したり、関節を滑らかに動かすなど大切な役割を持つ組織です。しかし、軟骨は血行に乏しい組織で自然治癒力が非常に低く、一度損傷されると修復されません。軟骨損傷の悪化が進むと軟骨下骨にまで病変が広がり、高齢者に多くみられる関節の変形を伴う変形性関節症を若くして発症させる危険性があります。そこで、我々はこれまで有効な治療方法がなかった、関節軟骨損傷を対象に、患者さん本人の滑膜組織から分離した、増殖させた間葉系幹細胞より作成した人工的な組織（自己滑膜間葉系幹細胞由来三次元人工組織、Tissue Engineered Construct; TEC）を、損傷軟骨に移植しその修復を期待する治療方法を開発しました。今回の臨床研究は、この人工組織の有効性と安全性を検討するために行います。

研究の背景：これまでの動物、ヒト細胞を用いた研究で、TEC は、軟骨組織への分化能を有することが認められました。さらにブタの膝関節軟骨欠損モデルに TEC を移植した試験において、軟骨欠損部は軟骨様組織で修復され、隣接した軟骨と安定した生物学的癒合を認め、円滑な関節表面の回復が確認されました。修復された軟骨様組織の粘弾性特性は、健康軟骨と同程度であることが明らかとなりました。また、これらの修復反応は成熟ブタ、未成熟ブタにおいて同様に認められました。すなわち、TEC は、優れた軟骨再生能を持ち、軟骨再生への有力な治療法となる可能性が示唆されました。さらに、移植した TEC に中心壊死は認められず、また関節内での炎症反応等の有害事象もありませんでした。

以上の知見より、自己の滑膜組織由来幹細胞を培養して作製した TEC の外傷性膝関節軟骨損傷患者への移植は、安全かつ有効に実施できるものと判断しました。

研究の内容：本申請研究の内容を以下に簡潔にまとめます。

以下の項目にすべて該当する患者を対象とします。

- 1) 外傷により膝関節軟骨の損傷と診断された患者さん
- 2) 年齢が 20 歳以上 60 歳未満の患者さん
- 3) 軟骨の傷が膝関節内に 1 か所存在する患者さん
- 4) 痛み、ひっかかり、膝が動かなくなる、あるいは膝が腫れて水がたまる、などの症状により日常生活に支障を来たしうる患者さん、
- 5) 「International Knee Documentation Committee (IKDC) Knee Form」という膝の自覚機能の評価する基準で、評価で 6 点以下と判定される患者さん
- 6) 下肢が X 脚、O 脚などでない患者さん

- 7) この臨床研究の開始前に行われる関節鏡による手術において、病巣サイズが 5cm^2 以下かつ単独の軟骨の傷が確認された患者さん
- 8) この臨床研究の開始前に行われる関節鏡による手術において、 1g 以上の滑膜組織が切除され、その組織を用いた細胞培養が可能な患者さん
- 9) 軟骨の他に膝関節の靭帯や半月が傷んでいる場合に、登録時までにはそれらの治療が手術により適切になされている患者さん
- 10) 患者さん自身の文書による同意が得られている患者さん
また、以下のいずれかに該当する患者は除外します。
 - 1) 膝関節に活動性の感染（細菌やウイルスなどが入り込んで症状を起こしている状態）がある患者さん
 - 2) 悪性腫瘍（がん）など重い病気を合併している患者さん
 - 3) アルコール、薬物依存症のある患者さん
 - 4) リウマチ、痛風、偽痛風にかかっている患者さん
 - 5) レントゲン上、大腿骨と脛骨のなす角度が反対側に比較して 5 度以上内向きあるいは外向きに傾いている患者さん
 - 6) 膝蓋大腿関節不安定症を呈する（お皿の骨が大腿骨となす関節が不安定で、お皿の骨が外れやすくなっている）患者さん
 - 7) 糖尿病と診断を受けている患者さん
 - 8) 腎機能が悪いために透析を受けている患者さん
 - 9) 感染症（エイズ、B、C型肝炎、成人型T細胞白血病）にかかっている患者さん
 - 10) 妊娠中の患者さん、授乳中の患者さん、妊娠している可能性のある患者さん
 - 11) 副腎皮質ステロイドの使用が必要な患者さん
 - 12) 他の臨床研究に参加中の患者さん
 - 13) その他、研究責任医師等が対象として不相当と判断した患者さん

上記の条件を満たす患者さんで、かつ本研究への参加を希望する方に同意説明文書を提供し、口頭で十分な説明を行ったあと、文章で同意を得た方をエントリーします。

エントリー後の TEC の作成、移植の概要は以下の通りです。

1. TEC の作成

登録前に行います滑膜切除術において取り除いた滑膜組織を、ただちに大阪大学附属病院未来医療センター細胞調製施設に運び、培養を開始します。膝の関節に靭帯損傷など合併する病変が存在する場合、関節鏡検査と同時に病変の治療を行う場合もあります。培養することにより細胞が十分量増えたら（約 $1\sim 2$ ヶ月）、ビタミン C を添加した培養をさらに約 $1\sim 2$ 週間程度行い人工組織を作成します。

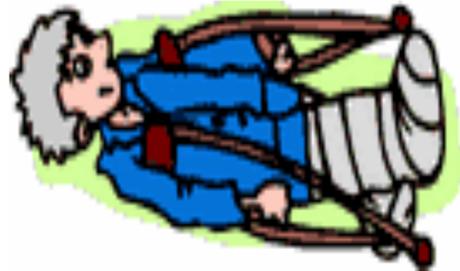
2. TEC の移植の方法

人工組織の移植は全身麻酔で行います。移植は、関節鏡で可能な場合は関節鏡視下に行います。また、関節鏡視下では困難な場合には、関節鏡用の 1 センチメートル程度の皮膚の切開とは別に、膝部分の皮膚を約 $4\sim 8$ センチメートル切開し、軟骨損傷部を露出します。必要最小限の大きさと損傷部周辺を平滑な状態にして、作成した人工組織を移植します。移植はおおよそ 30 分程度で完了し、移植後に特別な固定のための処置は行いま

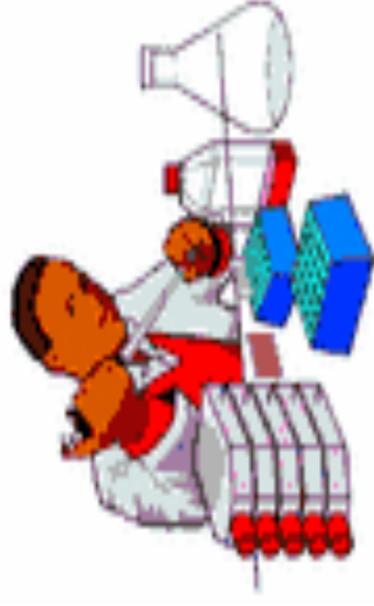
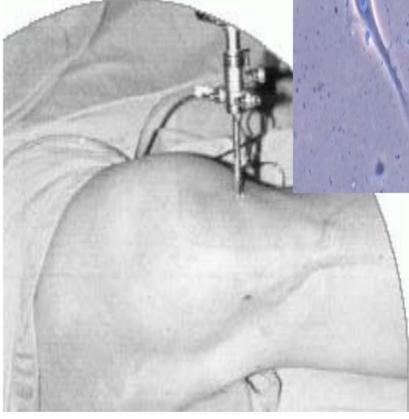
せん。人工組織は移植前に感染の有無のチェックを行い、万全を期します。手術終了後は関節を安静に保つために膝の装具を装着して病棟へ帰室します。

移植後、経時的に外来で診察し、膝関節や全身における異常出現の有無を詳細に検査して、TEC移植法の安全性を確認します。またMRI検査、また関節鏡検査、さらに修復組織の組織学的検査により軟骨修復効果を判定します。

滑膜間葉系幹細胞由来三次元人工組織(TEC)による 関節軟骨損傷の治療計画



鏡視下滑膜切除術



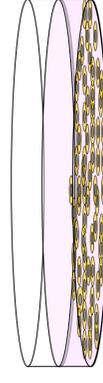
③滑膜間葉系幹細胞
(MSC)の大量培養

①関節軟骨損傷

②切除滑膜より細胞培養

約4週間

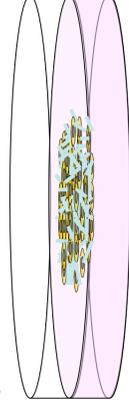
アスコルビン酸



④アスコルビン酸添加
による高密度培養開始

滑膜MSC

約2週間



⑤TECの完成



⑥手術で軟骨
損傷部にTEC
を移植

約8-12カ月



スポーツ復帰