

平成 25 年 3 月 5 日

東京医科歯科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

東京医科歯科大学医学部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. 半月板縫合後の滑膜幹細胞による治癒促進

申請者：東京医科歯科大学医学部 医学部長 湯浅保仁

申請日：平成 24 年 12 月 28 日

1. ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

研究課題名	半月板縫合後の滑膜幹細胞による治癒促進
申請年月日	平成24年12月28日
実施施設及び 研究責任者	実施施設：東京医科歯科大学 医学部 研究責任者：関矢 一郎
対象疾患	膝半月板損傷
ヒト幹細胞の種類	自己滑膜由来間葉幹細胞
実施期間及び 対象症例数	病院長の実施許可通知から3年間を被験者登録期間とし、対象症例数は5例。
治療研究の概要	安全性と有効性の評価を行う。関節鏡視下で半月板損傷に対し縫合術を行い、その際に滑膜を少量採取し、2週間培養する。関節鏡で観察しながら半月板縫合部に細胞浮遊液を10分間静置し、修復部に移植する。
その他（外国での状況等）	米国 Osiris Therapeutics 社は、2005 年より、半月板切除後の骨髄間葉系幹細胞を関節内注射する第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験を行っていると言われるが、ほかには半月板障害に対する細胞治療の報告は承知していない。半月板全切除後に半月板の同種移植が欧米及び韓国で行われている。
新規性について	半月板損傷に対する細胞治療は日本では初めての試み。

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（○）と主な変更内容（●）

0) 審査回数

1 回（平成 25 年 2 月）

1) 第 1 回審議

①開催日時： 平成 25 年 2 月 6 日（水）16:00～18:00

（第 24 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 24 年 12 月 28 日付けで東京医科歯科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：膝半月板損傷）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、適切に返答されたことを受けて、当該ヒト幹細胞臨床研究実施計画を了承した。。

（本審査委員会からの主な疑義・確認事項）

1. プロトコールについて

○ 適応対象について、年齢の限定(成人に限る)が必要ではないか。

- 「ヒト幹細胞臨床研究実施計画書の被験者の選定基準に、年齢が 20 歳以上である、を追加します。」との返答を得た。

3. 説明同意文書について

○ 既存治療の課題として高頻度の再断裂があげられている。被験者が本方法の意義を考える際の判断材料として一般的な再断裂の時期に関する情報が与えられる必要があるのではないか。

- 「これまでの報告によると、(手術適応を限定したうえでの)半月板縫合術の成功率は、3 年未満では 88%、4 年以上では 72%である。被験者が本方法の意義を考える際の判断材料として、被験者への説明書の(2) 研究の意義・目的についての項に、一般的な再断裂の時期に関する説明を追加します。」との返答を得た。

4. CPC について

- 「判定基準に定められていないウイルス」とは、たとえばどのようなウイルスのことを指すのか。検出されても、細胞製品の品質や安全性に影響がないウイルスのことであるのか。
- 「申請者らがこれまでに確立した新規システムで検出できる 17 種類のウイルスのうち、被験者の除外基準である“HIV 1, 2、HBV、HCV、HTLV 1, 2”を除いた 11 種類の“HSV 1, 2、VZV、CMV、EBV、HHV6、HHV’ 7、HHV8、BKV、JCV、parvoB19”である。これらが検出された場合、被験者が感染に気づかず保持していたものの、何の問題もなく日常の生活を送っていたと考えられる。「判定基準に定められていないウイルス」が検出された場合、そのウイルスは被験者が気づかずに保有していたこと、培養の段階で増殖はしていないこと、ウイルスの検出された細胞を移植するのはリスクを伴うこと被験者に十分説明した上で、それでも被験者から移植の強い要望がある場合に限り製造を続行したい。」との返答を得た。

3. ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会の検討結果

東京医科歯科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：膝半月板損傷）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、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。

研究の流れを示した図

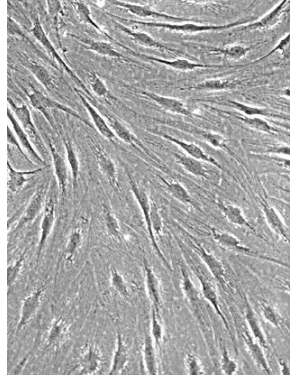
半月板縫合後の滑膜幹細胞による治癒促進



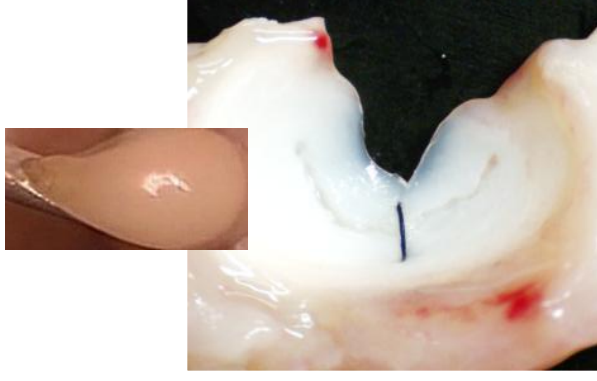
半月板縫合術
滑膜採取



滑膜を
酵素処理



自己血清で
14日間培養



半月板縫合部に
細胞浮遊液を静置



自己血採取

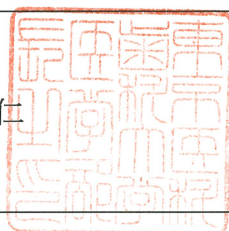
— 本学細胞治療センター —

ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書

平成 24 年 12 月 28 日

厚生労働大臣 殿

研究機関	所在地	〒113-8519 東京都文京区湯島 1-5-45
	名称	東京医科歯科大学医学部
	研究機関の長 役職名・氏名	医学部長 湯浅保仁



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
半月板縫合後の滑膜幹細胞による 治癒促進	大学院医歯学総合研究科 軟骨再生学 寄附講座教授 関矢一郎

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

臨床研究の名称		半月板縫合後の滑膜幹細胞による治癒促進		
研究機関				
	名称	東京医科歯科大学医学部		
	所在地	〒113-8519 東京都文京区湯島 1-5-45		
	電話番号	03-3813-6111		
	FAX 番号	03-5803-4020 (運動器外科学 研究室)		
研究機関の長				
	役職	医学部長		
	氏名	湯浅保仁		
研究責任者				
	所属	大学院医歯学総合研究科 軟骨再生学		
	役職	寄附講座教授		
	氏名	関矢一郎		
	連絡先	Tel/Fax	Tel : 03-5803-4020 /Fax : 03-5803-4020	
		E-mail	sekiya.orj@tmd.ac.jp	
	最終学歴	平成 12 年 東京医科歯科大学 大学院 医学研究科 卒業		
	専攻科目	整形外科学		
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			
	氏名			
臨床研究の目的・意義		半月板損傷に対する半月板修復術の治療成績を向上させるために、自己滑膜間葉系幹細胞を移植する治療法の安全性と有効性を検討する。		

臨床研究の対象疾患		
	名称	膝半月板損傷
	選定理由	半月板は膝関節の大腿骨と脛骨の間にある三日月状の線維軟骨であり、関節軟骨の衝撃吸収と荷重運動の安定性を保つ機能を有する。半月板を損傷すると、膝の不安定感、可動域障害、疼痛などの症状を呈し、労働、運動、日常生活動作に支障をきたす。半月板損傷に対する日本での唯一の温存術は修復術であるが、再断裂のリスクが高いため、修復術の適用は 10%以下である。また修復術の適応が限定されているにも関わらず、約 30%は再断裂する。半月板修復術の適応でない半月板損傷に対しては切除術が行なわれる。半月板損傷を長期間放置した場合や、半月板切除術が施行された場合では、失われた半月板機能を取り戻すことは既存の医療技術のもとでは不可能であり、早期に関節軟骨の変性をきたし不可逆的な膝機能障害を生じる。半月板機能不全は、変形性膝関節症のひとつの原因であり、日本では有症状の変形性膝関節症患者が約 1000 万人といると推定されている。以上のことから、損傷した半月板を温存することは重要である。
被験者等の選定基準		以下の基準を満たす患者 # 半月板損傷と診断される。 # 横断裂、水平断裂、複合断裂、変性断裂等で、一般的に半月板切除術の適応となるような断裂形態のもの。 # 半月板損傷の臨床症状(不安定感、可動域障害、関節水腫、疼痛)を呈している。 # 臨床症状に対し手術治療の適応がある。 # 半月板修復術が技術的に可能と考えられる。 # 本人の文書による同意が得られている。 除外基準。 以下のいずれかの項目に抵触する患者。 # 活動性の感染がある。 # HIV、HBV、HCV、HTLV のいずれかが陽性。 # 活動性の悪性腫瘍を有する。 # 抗生物質に過敏。 # 妊婦・授乳中。 # 糖尿病がある。 # 全身状態が悪い # その他、本臨床研究への参加を責任者又は分担者が不適当と判断される。

臨床研究に用いるヒト幹細胞																																																																																																																																																																									
種類		自己滑膜由来の間葉幹細胞																																																																																																																																																																							
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		事前に自己血を採取し血清を分離・保存する。鏡視下で滑膜組織を採取し、酵素処理後、有核細胞を培養用ディッシュ上に播種し、自己血清を用いて接着細胞を14日間培養する。回収した細胞を輸液中に浮遊させ、鏡視下で半月板縫合部に細胞浮遊液を10分間静置する。細胞培養は本学細胞治療センターで、組織採取と細胞移植は手術室で行なう。																																																																																																																																																																							
調製（加工）工程		☒ 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		滑膜からの細胞調製に関して、採取日に無菌試験とPCRによるウイルス・マイコプラズマ検査、8日目に無菌試験、12日目にウイルス・マイコプラズマ検査、培養終了の14日目にエンドトキシン試験を行なう。さらに最終調整した細胞浮遊液の無菌試験、ウイルス・マイコプラズマ検査、エンドトキシン試験、染色体検査を行ない、一部を凍結保存することにより、問題が生じる場合の原因を明らかにする体制を整える。 観察・評価・検査に関するスケジュールは下記の通りである。 <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">観察・評価・検査日</th> <th>前観察</th> <th>0日</th> <th>13日後</th> <th>2週後</th> <th>4週後</th> <th>6週後</th> <th>3ヵ月後</th> <th>6ヵ月後</th> </tr> <tr> <th colspan="2">許容範囲</th> <th>30日以内</th> <th>半月板縫合</th> <th>滑膜採取</th> <th>細胞移植</th> <th>±1週</th> <th>±1週</th> <th>±1月</th> <th>±1月</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">全身所見</td> <td>血圧</td> <td>☐</td> <td>☐</td> <td>☐</td> <td>☐</td> <td>☐</td> <td>☐</td> <td>☐</td> <td>☐</td> </tr> <tr> <td>脈拍数</td> <td>☐</td> <td>☐</td> <td>☐</td> <td>☐</td> <td>☐</td> <td>☐</td> <td>☐</td> <td>☐</td> </tr> <tr> <td>体温</td> <td>☐</td> <td>☐</td> <td>☐</td> <td>☐</td> <td>☐</td> <td>☐</td> <td>☐</td> <td>☐</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">臨床検査</td> <td>血液</td> <td>☐</td> <td></td> <td>☐</td> <td></td> <td>☐</td> <td>☐</td> <td>☐</td> <td>☐</td> </tr> <tr> <td>尿</td> <td>☐</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>☐</td> </tr> <tr> <td>心電図</td> <td>☐</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>胸部X線</td> <td>☐</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">局所症状</td> <td>発赤</td> <td>☐</td> <td></td> <td>☐</td> <td></td> <td>☐</td> <td>☐</td> <td>☐</td> <td>☐</td> </tr> <tr> <td>水腫</td> <td>☐</td> <td></td> <td>☐</td> <td></td> <td>☐</td> <td>☐</td> <td>☐</td> <td>☐</td> </tr> <tr> <td>熱感</td> <td>☐</td> <td></td> <td>☐</td> <td></td> <td>☐</td> <td>☐</td> <td>☐</td> <td>☐</td> </tr> <tr> <td>可動域</td> <td>☐</td> <td></td> <td>☐</td> <td></td> <td>☐</td> <td>☐</td> <td>☐</td> <td>☐</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">自覚症状</td> <td>VAS</td> <td>☐</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>☐</td> <td>☐</td> <td>☐</td> <td>☐</td> </tr> <tr> <td>KOOS</td> <td>☐</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>☐</td> <td>☐</td> <td>☐</td> <td>☐</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">画像検査</td> <td>膝X線</td> <td>☐</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>☐</td> <td>☐</td> </tr> <tr> <td>膝MRI</td> <td>☐</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>☐</td> <td>☐</td> </tr> </tbody> </table>								観察・評価・検査日		前観察	0日	13日後	2週後	4週後	6週後	3ヵ月後	6ヵ月後	許容範囲		30日以内	半月板縫合	滑膜採取	細胞移植	±1週	±1週	±1月	±1月	全身所見	血圧	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	脈拍数	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	体温	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	臨床検査	血液	☐		☐		☐	☐	☐	☐	尿	☐							☐	心電図	☐								胸部X線	☐								局所症状	発赤	☐		☐		☐	☐	☐	☐	水腫	☐		☐		☐	☐	☐	☐	熱感	☐		☐		☐	☐	☐	☐	可動域	☐		☐		☐	☐	☐	☐	自覚症状	VAS	☐				☐	☐	☐	☐	KOOS	☐				☐	☐	☐	☐	画像検査	膝X線	☐						☐	☐	膝MRI	☐						☐	☐
観察・評価・検査日		前観察	0日	13日後	2週後	4週後	6週後	3ヵ月後	6ヵ月後																																																																																																																																																																
許容範囲		30日以内	半月板縫合	滑膜採取	細胞移植	±1週	±1週	±1月	±1月																																																																																																																																																																
全身所見	血圧	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐																																																																																																																																																																
	脈拍数	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐																																																																																																																																																																
	体温	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐																																																																																																																																																																
臨床検査	血液	☐		☐		☐	☐	☐	☐																																																																																																																																																																
	尿	☐							☐																																																																																																																																																																
	心電図	☐																																																																																																																																																																							
	胸部X線	☐																																																																																																																																																																							
局所症状	発赤	☐		☐		☐	☐	☐	☐																																																																																																																																																																
	水腫	☐		☐		☐	☐	☐	☐																																																																																																																																																																
	熱感	☐		☐		☐	☐	☐	☐																																																																																																																																																																
	可動域	☐		☐		☐	☐	☐	☐																																																																																																																																																																
自覚症状	VAS	☐				☐	☐	☐	☐																																																																																																																																																																
	KOOS	☐				☐	☐	☐	☐																																																																																																																																																																
画像検査	膝X線	☐						☐	☐																																																																																																																																																																
	膝MRI	☐						☐	☐																																																																																																																																																																

臨床研究の実施が可能であると判断した理由	# 半月板を切除した野生型ラットの関節内に、ルシフェラーゼ遺伝子を導入したラット由来の滑膜間葉系幹細胞を移植して、3ヶ月観察した。細胞投与により半月板再生が促進されること、移植した細胞が関節外へ移動しないこと、腫瘍化しないこと、滑膜炎などの問題を生じないことを確認した。 # 半月板を切除したウサギの関節内に、ウサギ滑膜間葉系幹細胞を移植して、6ヶ月観察した。細胞投与により半月板再生が促進されること、移植した細胞が関節外へ移動しないこと、腫瘍化しないこと、滑膜炎などの問題を生じないことを確認した。 # 半月板を切除したブタの関節内に、ブタ滑膜間葉系幹細胞を移植して、3ヶ月観察した。細胞投与により半月板再生が促進されること、移植した細胞が関節外へ移動しないこと、腫瘍化しないこと、滑膜炎などの問題を生じないことを確認した。 # 半月板断裂作成後縫合したブタの関節内に、ブタ滑膜間葉系幹細胞を移植して、2週後に観察した。細胞投与により半月板損傷の治癒が促進されること、移植した細胞が関節外へ移動しないこと、腫瘍化しないこと、滑膜炎などの問題を生じないことを確認した。 # ノードマウスの皮下に 1000 万のヒト滑膜間葉系幹細胞を移植し、6ヶ月観察し、腫瘍化しないことを確認した。 # 2008 年より同様の方法で滑膜間葉系幹細胞を調整し、軟骨欠損部に移植する臨床研究を開始している。移植後 2 年以上経過した 10 例で、腫瘍化、ウィルス感染等の問題を生じていない。
臨床研究の実施計画	# 細胞調整に関して 滑膜を採取する 1-3 日前に約 300mL 採血し、JMS 社製閉鎖式血清分離バッグを使用し、自己血清を約 80-120mL 用意する。 手術室で半月修復術の際に、滑膜組織約 0.5g を採取する。 本学細胞治療センターで Liberase 処理後、10% 自己血清添加 α MEM を使用して 14 日間培養する。TrypLE で滑膜間葉系幹細胞を回収し、アセトキープ 3G に浮遊させる。 手術室で、関節鏡視下に、注射器を使用して半月板修復部に細胞浮遊液を 10 分間静置する。

	# 臨床研究に関して ・デザインの型 単施設、非対照試験 ・目標登録数 5 例 ・登録期間 3 年 ・滑膜細胞培養開始から滑膜間葉系幹細胞移植までをプロトコル治療と定義する。 ・後療法 従来の半月板修復術と同等とする。 術後 可動域訓練。大腿四頭筋収縮運動。 下肢伸展挙上が可能であることを確認後、knee brace を使用して 免荷歩行。疼痛のない範囲で荷重許可。 2-4 週 十分な ROM の回復、大腿四頭筋の収縮が良好であること、 疼痛が軽減していることを確認後、全荷重歩行。 その後、両足ハーフスクワット訓練を開始し、30 分のバランスの とれた歩行が可能となれば、片足ハーフスクワット訓練を行なう。 10 秒維持 x10 回が可能となればジョギング開始。その後徐々に 走力のレベルを高める。 術後 3 か月は 90 度を超える屈曲位からの立ち上がり動作を禁止す る。 5-6 ヶ月 スポーツ復帰。 ・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 ・副次的評価項目 i. 経時的臨床症状項目
--	---

		患肢の自覚的症候評価について Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS)、Visual Analogue Scale (VAS)、IKDC subjective score を用いて、前観察、4 週、6 週、3 ヶ月、6 ヶ月に評価する。 ii. MRI 画像診断による評価 半月板修復の程度に関して 3T の MRI を用いて前観察、3 ヶ月、6 ヶ月時に評価する。 iii. 膝関節単純 X 線検査 関節裂隙、軟骨下骨、局所骨密度等に関して、前観察、3 ヶ月、6 ヶ月時に評価する。 ・ 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 6 週以内 プロトコル治療後の観察期間 6 ヶ月
被験者等に関するインフォームド・コンセント		
	手続き	担当医師は、被験者が試験に参加する前に説明文書を用いて十分に説明し、試験への参加について自由意志による同意書を本人から文書として得る。
	説明事項	研究の目的・方法について、試料等の保管と他の研究への利用について、予想される結果（利益・不利益）について、研究協力の任意性と撤回の自由について、個人情報の保護について、研究成果の公表について、及び費用についての説明をそれぞれ行なう。
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しない。
	代諾者の選定理由	
被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法		有害事象発生の際には、適切な処置を施し、被験者の安全の確保に留意し、必要に応じて専門医師の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重大な有害事象に対して、必要に応じて十分な医療措置を講じる。発生した有害事象に対しては、可能な限り追跡調査を行なう。 研究者が重大な事態に遭遇する場合、直ちに研究責任者に報告をする。研究責任者は事態の全容を把握するとともに、すみやかに医

		学部長に報告する。また適切かつ速やかに措置を講ずるとともに、その措置について医学部長に報告する。医学部長は厚生労働大臣に可及的早期に、事態の概要と措置について報告する。
臨床研究終了後の追跡調査の方法		研究責任者は、臨床研究終了後も、安全性及び臨床効果判定の観点から、術後 10 年間は追跡調査を行なう。被験者に毎年 1 回は外来受診していただき、必要に応じてレントゲン・MRI・血液検査を行なう。
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	臨床試験中あるいは終了後に起こった本臨床試験と因果関係のない有害事象については、被験者に保険診療分（3 割負担）の負担をお願いする。健康被害が臨床研究に関連しない医療行為に際しての過失等に起因すると判定される場合は、試験責任医師が加入する医師賠償責任保険による賠償を行う。健康被害が投与した細胞もしくはその投与法など予見のできず、試験業務に起因すると判定される場合の患者に対する補償、および医療行為に相当しない試験業務に起因すると判定される場合の賠償は臨床研究保険により行う。
個人情報保護の方法		
	連結可能匿名化の方法	被験者から組織を採取し、体外で幹細胞を分離・増殖させ、同一被験者に幹細胞を戻す手順となるが、組織採取及び細胞移植を担当する者と、幹細胞を分離・増殖させる担当者を異なるように配置する。採取した組織は連結可能匿名化を行い、細胞培養者には被験者の名前、性別、年齢を知らせず、番号で細胞を管理する。番号のついた細胞は、細胞移植する担当者に渡され、保管するファイルをもとに、患者名を確認し、被験者に移植する。
	その他	①集積データ・解析データ これらのデータには、被験者のプライバシーに関連する個人情報は記載しない。 ②データの保管方法 データは施設の上、保管する。
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 「再生医療の実現化プロジェクト 再生医療の実現化ハイウェイ」 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

	半月板損傷に対する細胞治療は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 A 4 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）

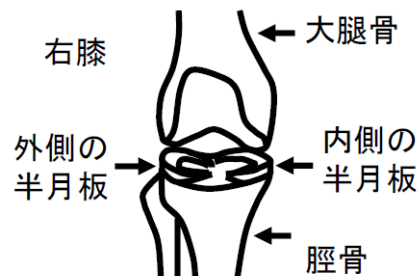
- ☒ 研究者の略歴及び研究業績
- ☒ 研究機関の基準に合致した研究機関の施設の状況
- ☒ 臨床研究に用いるヒト幹細胞の品質等に関する研究成果
- ☒ 同様のヒト幹細胞臨床研究に関する内外の研究状況
- ☒ 臨床研究の概要をできる限り平易な用語を用いて記載した要旨
- ☒ インフォームド・コンセントにおける説明文書及び同意文書様式
- ☐ その他（資料内容： ）
- ☐ その他（資料内容： ）
- ☐ その他（資料内容： ）

ヒト幹細胞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

研究題名：半月板縫合後の滑膜幹細胞による治癒促進

実施責任者： 東京医科歯科大学医学部
大学院医歯学総合研究科
寄附講座教授 関矢 一郎

半月板は膝関節の大腿骨と脛骨の間にある三日月形の軟骨です。血行が周囲の 30%に限られ、細胞の密度が低く、体重によるストレスにさらされるため、損傷するとなおりにくい組織です。

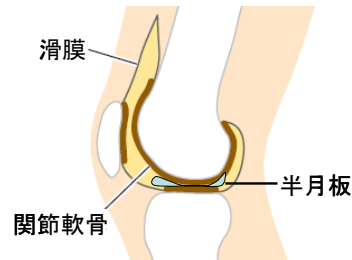


半月板が損傷すると、膝の不安定な感じ、曲げ伸ばしの制限、痛みなどの原因となります。半月板損傷部の条件がよい場合は修復術を行い、半月板を残すことを目指します。しかし、修復術の適応となる損傷は限られ、また再断裂の問題があります。損傷を受けた半月板を切除すると半月板の症状は軽快しますが、関節の軟骨に負担がかかりやすくなるため長期間経過すると変形性関節症を生じる可能性が高くなります。

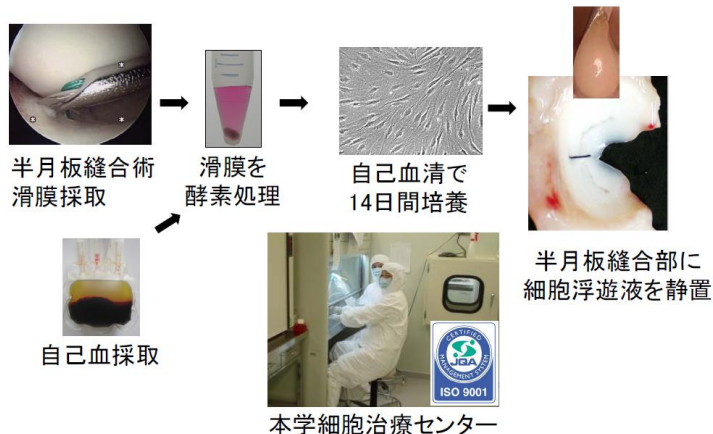


半月板損傷

関節の空間を裏打ちする膜を滑膜と呼びます。滑膜のなかには軟骨になりやすい幹細胞が存在します。私たちは半月板損傷に対する半月板修復術の適応を広げ、半月板修復術後に滑膜由来の幹細胞を移植する臨床研究を計画しています。この研究の目的はこの治療の安全性と、有効性を検討することです。



はじめに採血をしてご自身の血清成分を用意します。関節鏡視下で半月板損傷に対して修復術を行ない、同時に滑膜を約 0.5g採取します。酵素でばらばらにした後に、14 日間本学の細胞治療センターで培養を行ないます。約 5000 万細胞を回収し、細胞浮遊液にして、関節鏡で観察しながら修復部に 10 分間静置し、幹細胞を修復部に移植します。定期的に膝関節や全身の診察、血液や膝の MRI 検査を行ない、この治療法の安全性と有効性を検討します。



「半月板縫合後の滑膜幹細胞による治癒促進」
へご協力いただく方への説明書

(1) 研究の概要について

研究題名：半月板縫合後の滑膜幹細胞による治癒促進

損傷部の状態が悪く現状では縫合術の適応にならない半月板損傷に対して、縫合術を行ない、滑膜由来の幹細胞浮遊液を半月板縫合部周囲に 10 分間静置することにより、半月板縫合後の治癒が促進することを期待します。本研究の目的はこの治療の安全性を検討することです。

研究期間： 医学部倫理審査委員会承認後から平成 26 年 3 月 31 日
実施責任者： 東京医科歯科大学医学部附属病院 整形外科
大学院医歯学総合研究科 軟骨再生学
寄附講座教授 関矢一郎

(2) 研究の意義・目的について

半月板は膝関節の大腿骨と脛骨の間にある三日月形の軟骨です(図 1)。血行が周囲の 30%に限られ、細胞の密度が低く、体重によるストレスにさらされるため、損傷すると治りにくい組織です。半月板が損傷すると、膝の不安定な感じ、曲げ伸ばしの制限、痛みなどの原因となります。

半月板損傷部の条件がよい場合は縫合術を行い、半月板を残すことを目指します。しかし、縫合術の適応となる損傷は、血行のある辺縁部の断裂や縦断裂に限られています。また、半月板縫合術は再断裂のリスクが高く、術後 3 年未満の再断裂率は平均 12% (7 報告 529 症例)、術後 4 年以上 10 年以下の再断裂率は平均 28% (3 報告 282 症例) と報告されています。縫合術の適応とならない半月板損傷に対しては、切除術が行われます。損傷を受けた半月板を切除すると半月板の症状は軽快しますが、関節の軟骨に負担がかかりやすくなるため、長期間経過すると変形性関節症を生じる可能性が高くなります。欧米では半月板の移植術が行われていますが、日本では制度上認められていません。

滑膜(図 2)のなかには軟骨になりやすい幹細胞が存在します。本学整形外科では、膝関節の軟骨欠損に対して、外来手術で滑膜を採取し、自己血清を用いて滑膜の幹細胞を培養し、関節鏡視下で軟骨欠損部に幹細胞を移植する再生医療を平成 20 年 4 月より開始しました。2 年以上経過した 10 人中、MRI の検査で軟骨欠損の改善を認めた方が 8 名でした。重大な問題となる副作用は生じていません。

これまで動物を使用した研究で、半月板を切除した後に滑膜の幹細胞を関節

内に注射すると、半月板の再生が促進されることを確認しています。この臨床研究では、半月板損傷部の状態が悪く現状では縫合術の適応にならない半月板損傷に対して、縫合術を行ない、滑膜由来の幹細胞浮遊液を半月板縫合部周囲に10分間静置することにより、半月板縫合後の治癒が促進することを期待します。本研究の目的はこの治療の安全性を検討することです。

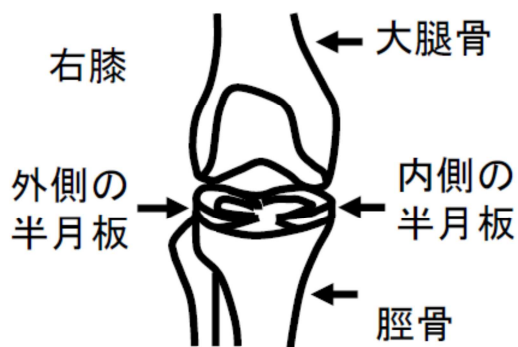


図1 半月板

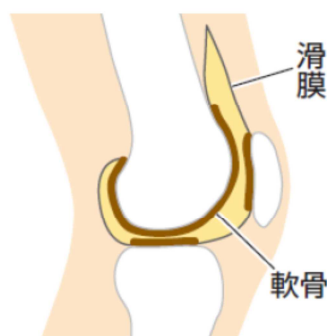


図2 膝の滑膜

(3) 研究の方法について

手術前に約 300mL の採血をして、約 120mL の自己血清を用意します。手術室で半月板縫合術の際に、滑膜組織約 0.5g を採取します。採取した滑膜は本学細胞治療センターで酵素処理した後に、10%自己血清を添加した細胞培養液を使用して14日間培養します。培養の各工程で、ウィルス、細菌、エンドトキシン検査を行ない、安全性が確認された細胞を移植に用います。培養が終了する14日後に、手術室で、関節鏡視下に、半月板縫合部周囲に細胞浮遊液を移植、10分間静置します。移植は腰椎麻酔により下半身を麻酔して行いますので、痛みはありません。またこの際、半月板縫合部を観察し、必要であれば追加処置を行ってから細胞浮遊液の移植を行いますので、半月板温存をより確実に行うことができます。半月板縫合後の後療法は、従来の方法と同様とします。手術後6か月間、定期的に膝関節を中心とした局所症状の評価やMRI検査により、本治療法の安全性を検討します。もし希望があれば、研究の計画や方法に関する資料は、研究に支障のない範囲で入手又は閲覧することができます。

(4) 試料等の保管と、他の研究への利用について

血清と滑膜幹細胞の一部は問題が生じた時に備え、10年間運動器外科研究室で凍結保存します。問題がない場合は、10年経過後に廃棄します。他の研究に

は使用しません。

(5) 予測される結果（利益・不利益）について

半月板縫合部周囲に自己滑膜由来の幹細胞浮遊液を移植することにより半月板の再生が促進され、半月板損傷の症状が改善することが期待されます。さらに、半月板が温存されることにより、変形性膝関節症への進行が抑制される可能性があります。

予想されるリスクとして、滑膜採取後の疼痛、細菌・ウイルス感染、滑膜炎、軟骨片の関節内遊離体、軟骨の過形成、腫瘍化等が考えられますが、全身所見や局所症状を慎重に観察し、抗菌剤の投与、遊離体の除去等、適切な処置を行います。

滑膜の採取は関節鏡視下で行ない、採取量は約 0.5g と少量であり、滑膜組織は再生能力が高いことから、滑膜採取による長期的な問題点はないものと考えられます。ただし滑膜採取後数日から数週、採取部が痛むことはあります。その場合は、抗炎症剤を投与する等、適切な処置を行います。

細胞の分離・増殖は、当院の細胞治療センターで無菌的に行ないます。また、細菌、ウイルスの検査は本学で確立したシステムを用います。細胞培養前と移植を実施する 3 日前に検査を行ないます。細菌・ウイルス感染が疑わしい場合は、延期または中止とします。

組織から細胞を分離するために用いる酵素のリベラーゼは医療用医薬品ではありませんが、細胞治療ですでに一般的に使用されているものを用います。

注射する細胞の一部は半月板縫合部に接着し、残りは半月板縫合部周囲の滑膜に取り込まれます。この場合滑膜の炎症や、増殖が生じることが理論上は考えられます。しかし、移植する細胞の容積は膝関節滑膜全体のものと比較するとわずかなものであり、さらに自分の滑膜由来の細胞を自己血清成分で増殖させたものであることから、免疫反応を生じるものではなく、滑膜炎や滑膜増殖をきたす可能性は低いと考えられます。

細胞を増殖する過程で染色体異常が生じ、腫瘍化することが理論上はありえます。しかし本研究の培養は、細胞を剥がして蒔き直す操作を行わず、2 週間で終了するものであり、染色体異常を生じる可能性は低いと考えられます。これまでの臨床研究で移植に用いた滑膜幹細胞の染色体検査を 20 例で行ない、染色体異常を生じたことはありませんでした。また滑膜幹細胞の浮遊液を軟骨欠損部に静置する軟骨再生治療で最長 3 年間経過観察していますが、これまで腫瘍化を生じたことはありません。細胞移植後、定期的に 6 か月間

の診察を受けていただきます。この診察では血液検査で炎症の有無を確認したり、移植した局所の状態を確認、評価させていただきます。また移植後 3、6 ヶ月時に MRI 検査を受けていただき腫瘍の有無を確認します。

移植する細胞の安全性には細心の注意を払っていますが、万が一、本臨床研究と因果関係があると判定される健康被害が生じた場合は、臨床研究責任保険により補償いたします。健康被害が臨床研究に関連しない医療行為に際しての過失等に起因すると判定される場合は、臨床研究責任医師が加入する医師賠償責任保険により賠償いたします。

(6) 研究協力の任意性と撤回の自由について

この研究に参加するかはあなたの自由意思で決めていただきます。今回ご協力いただけないとしても差し支えありませんし、不利な扱いを受けることもありません。研究についてわからないことや聞きたいこと、心配事がありましたら、いつでも遠慮なく質問して下さい。また、今回同意していただいた後でも、あなたが希望すればいつでも同意を取り消すことができますので、その場合は医師等にお申し出下さい。なお、その場合も不利な扱いを受けることはありません。

(7) 個人情報の保護について

この研究で得られた結果は、どのような場合も、プライバシーに関する一切判らないように致します。組織を採取し、体外で幹細胞を分離・増殖させ、移植するという手順となりますが、組織採取及び細胞移植を担当する者と、幹細胞を分離・増殖させ幹細胞浮遊液を作製する担当者を異なるように配置します。採取した組織は連結可能匿名化を行い、細胞培養者にはお名前、性別、年齢を知らせず、番号で細胞を管理します。番号のついた細胞は、細胞移植する担当者に渡され、保管するファイルをもとに、お名前を確認してから移植することにより、幹細胞を分離・増殖させる担当者には個人情報がわからないようにします。また、診療記録などを厚生労働省の担当者などに提出する可能性があります。その際もプライバシーに関する一切判らないように致します。

(8) 研究成果の公表について

研究成果は、学術集会、学術雑誌やメディアを通じて公表致します。プライ

バシーに関する一切判らないように致します。

(9) 費用について

本研究で幹細胞を培養すること等に関する費用は、「再生医療の実現化ハイウェイ」でまかなわれます。

(10) 利益相反について

本研究により新しい医療技術等の特許が生み出された場合、その特許はあなたには帰属しません。

(11) 問い合わせ等の連絡先：

東京医科歯科大学 医学部附属病院 整形外科
大学院医歯学総合研究科 軟骨再生学
寄附講座教授 関矢一郎

〒113-8519 東京都文京区湯島 1-5-45
電話：03-5803-5678 (ダイヤルイン) (平日 8:30～17:00)