

## 研究計画書

1. 課題名（公開）	滑膜由来培養幹細胞を用いての組織再生			
2. 研究の目的及び実施計画の概要	<p>本研究の目的は従来の臨床治療法では困難であった疾患に対し、これらの組織の効率良い広汎な再生を可能とするために、軟骨組織などに対する生体代用組織を開発する技術を確立することである。詳述すると、滑膜組織より、組織幹細胞を採取し、組織工学的、遺伝子工学的手法を用いて分化誘導し、軟骨組織の代用とすることを目的としている。将来的には同種幹細胞を用いた三次元組織移植法を開発し、自家臓器、組織を犠牲にすることなく治療を行うことができる可能性がある。</p> <p>明和病院整形外科において手術を受ける患者より術中（全身麻酔下）に採取される滑膜組織を材料に組織幹細胞を採取する。現在、ヒト組織幹細胞の安全で効率よい移植法は確立されていないが故、本研究ではまず、この移植法の至適条件を検討、確立する。その際に培養条件の調整（三次元培養等）、遺伝子導入等の生物学的修飾あるいは超音波、力学刺激等の物理的修飾を加えてより高い治療効果を持つ細胞治療製剤の開発に取り組むとともにその安全性評価として動物への移植実験を行い、実用化に向けた Proof of Concept の蓄積を行う。さらに培養検討に際し、試薬（培地）について一定の基準に達しているかどうかの品質チェックも行う。</p>			
3. 研究責任者（公開） 氏名・所属・職	山口基・整形外科・部長			
4. 研究実施予定期間	・実施承認後 ～ 西暦 2022 年 3 月 31 日			
5. 研究分担者 氏名・所属・職	松本彰生・整形外科・医長 岡真也・整形外科・医員			
6. 研究協力者 氏名・所属・職	脇谷滋之・医療法人高遼会病院・院長			
7. 申請者の連絡先	氏名	山口基	所属・職	整形外科・部長
	内線番号		PHS 番号	
	E-mail: motoi@meiwa-hospital.com			
8. 研究の実施場所と役割				
<input type="checkbox"/> 単施設				
<input checked="" type="checkbox"/> 多施設共同研究				
代表施設	株式会社ツーセル			
研究代表者 氏名・所属・職	前田 悟・株式会社ツーセル 研究本部 開発部副部長			
事務局				

データセンター	
検体の測定	株式会社ツーセル
解析	株式会社ツーセル
分担施設	株式会社ツーセル
<p>※効果安全性評価委員会を設置している場合はチェックをいれてください</p> <p><input type="checkbox"/>効果安全性評価委員会を設置している</p>	
<p><b>9. 研究の背景</b></p> <p>幹細胞を用いて臓器、組織を構築する細胞へと分化させた後、生体外でその臓器、組織を再構築できれば、臓器不全に陥っている種々の疾患や広汎な組織欠損に対する治療に応用することが可能となる。未分化間葉系幹細胞は多様な分化増殖能を有し、筋肉、骨、軟骨、靭帯、腱、骨格筋、心筋等への分化は動物実験レベルで明らかとなっている。我々も動物実験において骨髄より採取した幹細胞を骨芽細胞、軟骨様細胞へ細胞分化させること、さらにこれらの細胞を用いて骨基質、軟骨基質を含む組織を生体外で構築することに成功している。これらの結果は、組織幹細胞を用いた多様な組織の機能的修復、さらには再生の可能性を示唆するものである。</p> <p>一方、近年の研究により、滑膜組織は骨髄と並んで未分化間葉系幹細胞を豊富に含む組織であることが明らかとなってきた。しかも滑膜由来間葉系幹細胞を用いることには以下のような利点を挙げることができる。(1)骨髄と比較して組織の採取が簡易であり感染症等の合併症が少ない、(2)骨髄幹細胞と比して培養時により早く増殖する、(3)増殖、継代後も骨、軟骨組織への分化誘導能を有している、(4)骨髄幹細胞に比して容易な遺伝子導入が可能でしかも遺伝子発現レベルが高い。(5)細胞源として倫理性や実用性が高い。これらの特徴のために、分化誘導操作を行いながら増殖させて組織形成を行うという目的には滑膜由来間葉系幹細胞は骨髄由来間葉系幹細胞に劣らず有用である可能性が示唆される。しかし、より治療効果の高い細胞移植法及びその安全性については解明されていない。そこで、本研究ではまず ヒト滑膜幹細胞効率よい分離、培養法を確立し、その後に細胞の生物学的修飾(遺伝子導入も含む)も加えた培養法による滑膜由来間葉系幹細胞の移植法の至適条件を決定する。そして組織工学的手法を用い、生体基盤材料内での細胞の培養により臨床応用が可能なヒト滑膜由来間葉系幹細胞含有人工組織の開発を行い、さらに動物への移植実験により生体内での安全性、有用性の検証を行う。</p>	
<p><b>10. 研究計画</b></p> <p>※実施計画書(プロトコル)に<u>要約がある場合は</u>、「0. 実施計画書参照」にチェックしてください</p> <p>0. <input type="checkbox"/>実施計画書(プロトコル)参照(1~5省略)</p> <p>1. 目的</p> <p>本研究の目的はヒト滑膜由来間葉系幹細胞大量培養技術の確立、次いで生物的、物理的修飾による幹細胞の目的組織構成細胞への分化コントロール法の確立、そして臨床応用可能な生体基盤材料と幹細胞を併せた生体代用組織の開発である。</p> <p>2. 対象</p> <p>同意文書で説明を行い、インフォームドコンセントを得た明和病院整形外科で手術を受ける患者。対象患者は成人で20歳以上、性別は問わない。TP抗体(梅毒トレポネーマ抗体)、HCV抗体、HBs抗原すべて陰性の患者を対象とする。</p>	

3. 健康人の募集方法 ※複数該当する場合は、複数チェックを入れてください

- ①健康人を対象としない
- ②インターネット、ポスター掲示等による公募
- ③対象となる者に直接依頼（理由： ）
- ④その他（具体的に： ）

4. 予定症例数と設定根拠

予定症例数：①当院 30 例 ②全体（多施設の場合）例

予定症例数の設定根拠：非臨床試験のデータ構築のため

5. 方法

- ① 手術室において全身麻酔下に整形外科の外科手術を行う際に、切除組織として通常廃棄される滑膜組織を材料とする。
  - ② 採取した滑膜組織から間葉系幹細胞の初期培養、ならびに二次培養を行う。フラスコ内に付着した幹細胞を大量培養する。さらに培養検討に際し、試薬（培地）について一定の基準に達しているかどうかの品質チェックも行う。
  - ③ 増殖した幹細胞に三次元培養、成長因子添加、遺伝子導入等の生物的修飾、超音波処理や加圧、伸張等の物理的刺激を加え、細胞の特定組織（骨、軟骨等）構成細胞への分化誘導を図る。
  - ④ その後に細胞を高分子材料、吸収性生体材料等の生体基盤材料あるいはこれらの材料を使用しない方法で二次培養を行う。
  - ⑤ 二次培養終了後、これらの組織工学的手法によって得られた細胞、生体材料ハイブリッド組織の生物学的、生体力学的特性、および安全性を動物移植実験にて評価する。
- 採取した滑膜組織の全部、または一部の組織を株式会社ツーセルへ輸送し、有効性評価、安全性評価を実施する。さらに試験の一部を外部委託する場合もある。

6. プラセボまたは非治療群を対象とする場合の倫理性

- ①対象としない（プラセボ、非治療群の設定なし）
- ②対象とする ※ありの場合、以下の空欄にその場合の倫理性を記載してください

11. 医薬品・機器情報等

※未承認の医薬品、医療機器などを使用する場合は、安全性に関するデータを添付してください

※市販薬を使用する場合は、添付文書を添付してください

※添付文書の用法用量と異なる場合は、適応外にチェックをつけてください

使用する医薬品 または医療機器名	製造・販売会社名	研究対象における承認状況
		<input type="checkbox"/> 適応内 <input type="checkbox"/> 適応外 <input type="checkbox"/> 国内未承認 <input type="checkbox"/> 海外未承認
		<input type="checkbox"/> 適応内 <input type="checkbox"/> 適応外 <input type="checkbox"/> 国内未承認 <input type="checkbox"/> 海外未承認
		<input type="checkbox"/> 適応内 <input type="checkbox"/> 適応外 <input type="checkbox"/> 国内未承認 <input type="checkbox"/> 海外未承認

## 12. 研究対象者の安全に関する事項

### 1. 重篤な有害事象の定義と報告方法（臨床試験の場合必須）

■①該当なし

②プロトコール参照

③当院の重篤な有害事象のマニュアル参照 ※マニュアルを添付すること

④その他 ※④の場合、以下の空欄に具体的に記載してください

### 2. 安全に対する問題とその対策

■①該当なし

②あり ※ありの場合、以下の空欄に問題とその対策を具体的に記載してください

## 13. 医学的・社会的意義

これまで組織幹細胞は殆どの場合、骨髄細胞が材料とされてきた。本研究により、滑膜組織の幹細胞の大量培養法、組織修復の有効性が確立すれば、骨髄に比してより簡易で安全性の高い細胞治療のための材料組織となりうる可能性がある。またこの細胞の生着、分化した生体材料複合体の形成が確立されれば、これまでに治療困難であった組織の損傷に対する修復が可能になり、これにより治療速度の迅速化が期待され、より早期の社会復帰を期待できる。さらに同種細胞を用いた組織移植技術が完成すれば、自家臓器、組織を犠牲にすることなく治療を行うことができる可能性がある。これによって、低侵襲かつきわめて有効な新規の骨関節および結合組織再建治療法の開発につながり、その結果、無効な治療の繰り返しを減らし、医療費の低減に結びつくと考えられる治療が可能となり、患者に与える恩恵は多大なものがある。

また、この技術の確立は骨関節再生医療の実用化に直結し、また、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、社会的意義は大きい。

## 14. 個人情報の保護

### 1. 当院における個人情報等の有無について

(①～③、要配慮個人情報の4項目すべてにチェックをしてください)

種類	定義	具体例	有無
個人情報	①情報単体で特定の個人を識別することができるもの	氏名・顔画像等	<input type="checkbox"/> 有
	②他の情報と照合することによって特定の個人を識別することができるもの	対応表によって特定の個人を識別することができる他の情報と	<input checked="" type="checkbox"/> 無

		照合できるもの	
	③個人識別符号が含まれるもの	ゲノムデータ等(33.参考を参照してください)	<input type="checkbox"/> 有 (具体的 ) <input checked="" type="checkbox"/> 無
要配慮個人情報	病歴、社会的身分、人種、信条、犯罪の経歴、犯罪により害を被った事実その他本人に対する不当な差別、偏見その他の不利益が生じないようにその取扱いに特に配慮を要する記述等が含まれる個人情報	診療録、レセプト、健診の結果、ゲノム情報等	<input type="checkbox"/> 有 (具体的 ) <input checked="" type="checkbox"/> 無

## 2. 匿名化の有無

匿名化する(14.3へ)

匿名化しない(理由: )

その他(具体的に: 例:行政機関/独立行政法人等個人情報保護法の規定の適用を受ける非識別加工情報とする。)

## 3. 匿名化の種類及び方法

1) 匿名化されている。

方法:研究対象者のデータや検体から氏名等の特定の個人を識別することができることとなる記述等を削り、代わりに新しく符号又は番号をつけて匿名化を行う研究対象者との符号(番号)を結びつける対応表を当院で作成し、個人情報管理者は外部の漏れないように厳重に保管する。

2) 匿名化されている(特定の個人が識別することができないものに限る。)

方法:研究対象者のデータや検体から氏名等の特定の個人を識別することができることとなる記述等を削り、代わりに新しく符号又は番号をつけて匿名化を行う研究対象者との符号(番号)を結びつける対応表を当院内で保有していない。(当院以外で対応表を保有しているが当院では保有していない) 14.1の①~③すべて該当なしの場合に限る。また、当院の中その他部門等で保有している場合も当てはまりません。

3) 匿名化されている(特定の個人を識別することができないものであって、対応表が作成されていないものに限る)

方法:研究対象者のデータや検体から氏名等の特定の個人を識別することができることとなる記述等を削り、代わりに新しく符号又は番号をつけて匿名化を行う研究対象者との符号(番号)を結

びつける対応表は作成しない。(この研究において、全ての施設で対応表を作成していない)

□4) その他 (具体的に: )

#### 4. 個人情報等の安全管理措置

取り扱う個人情報の性質に応じた具体的な措置を含めて記載してください。また、共同研究機関における安全管理措置や個人情報の機関間移動等の際の情報の受渡しにおける留意事項についても記載してください。

共同研究先の株式会社ツーセルにも社内倫理委員会を設置し、個人情報等の安全管理措置に関して審議する。また、年一回の教育訓練の実施により、個人情報の取り扱いについて留意する。

#### 15. 個人情報管理者

氏名	山口 基	所属・職	スポーツ整形外科担当部長
----	------	------	--------------

#### 16. 資料(診療情報・症例報告書等)の利用と保存

##### 1. 資料の利用について

1) 資料の分類 ※複数該当する場合は、複数チェックを入れてください

すでに収集された診療情報(検査結果のデータ・画像等)を利用する(既存資料)

研究開始後に診療・検査等で収集する(新規資料)

2) 資料の提供について(共同研究の場合)

①他施設に(提供する 提供しない)

※提供する場合、提供先をチェックし、複数該当する場合は、複数チェックを入れてください

当院

他施設(共同研究施設)

企業(具体的に: )

その他(具体的に: )

②他施設から(提供を受ける 提供を受けない)

2. 研究終了後の診療情報より得た資料(症例報告書等)の保存について

①研究対象者のデータは完全に廃棄する(電子データについては完全に消去する)

②研究対象者のデータは個人情報を厳重に管理(匿名化など)した上で保存する

(保存期間 : 年間 )

③その他(具体的に: )

#### 17. 試料(検体)の利用と保存

##### 1. 試料の利用について

1) 試料の種類 ※血液の場合は1回量と回数を記載してください

(骨格筋、滑膜、脂肪組織等)

2) 試料の分類 ※複数該当する場合は、複数チェックを入れてください

①過去に採取された試料を利用する (既存試料)

包括同意あり (承認番号: ) ※同意を得た説明文書・同意文書を添付してください

その他 (詳細: ) ※同意を得た説明文書・同意文書を添付してください

②研究開始後に採取する試料を利用する (新規試料)

※複数該当する場合は、複数チェックを入れ、空欄に具体的な試料名を記載してください

残余検体 (診断・治療等に必要検査等のために採取される試料のうち、残余 (医療廃棄物として処分されるもの) を使用する)

余分検体 (試料の採取は、研究対象者の診断・治療に必要な検査等を実施する際に、研究に使用する量を増量して行う)

研究検体 (試料の採取は、本研究を実施するためだけに行う)

3) 試料の提供について

①他施設に (提供する 提供しない)

※提供する場合、提供先をチェックし、複数該当する場合は、複数チェックを入れてください

当院

他施設 (共同研究施設)

検査機関

企業 (具体的に: )

その他 (具体的に: )

②他施設から提供を (受ける 受けない)

③その他 (具体的に: )

2. 研究終了後の試料の保存について

①研究終了後は試料を廃棄する

②研究対象者の同意を得て研究終了後も保存する

(保存する理由: )

(保存する場所: )

※保存する場合は、包括同意説明文書・包括同意書・同意撤回書を作成し添付してください

③その他 (具体的に: 不要になった組織は廃棄するが組織から得られた細胞は保存する)

18. インフォームド・コンセントの手続き (インフォームド・コンセントの有無)

※複数該当する場合は、複数チェックを入れ、空欄にその対象を記載してください

- 1) 研究対象者本人から、インフォームド・コンセントを得て研究を行う
  - ①文書にて説明し、文書にて同意
  - ②文書にて説明し、口頭にて同意を得て、カルテに同意の記録を残す
  - ③口頭にて説明し、口頭にて同意を得て、カルテに説明内容・同意の記録を残す
  - ④その他（具体的に：                      ）
  
- 2) インフォームド・コンセントを省略して研究を行う（20.へ）
  
- 3) 代諾者等から、インフォームド・コンセントを得て研究を行う（19.1～3 記入 21.⑩チェック）
  - ※「同意書・同意撤回書作成についての注意点」を参照してください
  - ①文書にて説明し、文書にて同意
  - ②文書にて説明し、口頭にて同意を得て、カルテに同意の記録を残す
  - ③口頭にて説明し、口頭にて同意を得て、カルテに説明内容・同意の記録を残す
  - ④その他（具体的に：                      ）

**19. 代諾者等からインフォームド・コンセントを得る場合**

- 1. 代諾者の選定方針
  - ※代諾者として選定可能な者については、以下①②より選択してください
  - ※死亡した研究対象者の代諾者として選定可能な者については、以下②より選定してください
  - ①当該研究対象者の法定代理人であって、研究対象者の意思及び利益を代弁できると考えられる者
  - ②被験者の配偶者、成人の子、父母、又はそれらに準ずる者
  
- 2. 代諾者が必要な者の研究参加が必要不可欠な理由を記載してください
  
- 3. 本研究の重要性を記載してください
 

組織幹細胞と生体基盤材料を用いた培養骨、軟骨代用組織作成の技術が確立した場合、従来困難であった運動、支持組織の広汎な欠損部の修復、再生が自家組織の代償を最小限にとどめることにより可能となり、これまで不可能であった病態への直接的治療法となることが期待される。さらにこの研究が発展し将来的に同種細胞を用いた組織移植技術が完成すれば、自家臓器、組織を犠牲にすることなく治療を行うことができる可能性がある。

**20. インフォームド・コンセントを省略して研究を行う場合の措置**



※該当するすべての項目を■としてください（複数選択した場合は、空欄にその対象を記載してください）

1) 研究開始前に以下の情報を、原則、研究対象者のいる診療科のホームページ上で公開する

①対象、②研究機関名、③目的、④方法、⑤意義、⑥個人情報の扱い、⑦問い合わせ先

(HP URL : \_\_\_\_\_ )

2) 研究開始前に以下の情報を、原則、研究対象者のいる診療科のホームページ上で公開し、研究対象者が参加することを拒否できるようにする

(HP URL : \_\_\_\_\_ )

3) 情報を公開しない（理由 : \_\_\_\_\_ )

■4) その他（具体的に : \_\_\_\_\_ インフォームドコンセントは全例で取る予定です。 \_\_\_\_\_ )

## 21. 説明文書に記載したインフォームド・コンセントの内容

※説明文書への記載事項を■としてください

■①研究への参加は任意であること、同意しない場合も不利益を受けないこと

■②いつでも同意を撤回しても何ら不利益を受けないこと

■③研究の目的、意義及び研究期間（研究全体の期間）

■④研究の方法（研究対象者として選定された理由 等）

⑤他の治療方法の有無

■⑥研究により期待される結果及び起こりうる危険性・不便

■⑦個人情報の取扱い

■⑧研究終了後の対応・研究成果の公表について

■⑨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）取扱いについて）

■⑩費用負担に関すること

■⑪健康被害が発生した場合の対処と補償の有無

■⑫当該臨床研究に係る資金源

■⑬起こりうる利害の衝突及び研究者等と関連組織との関わり

■⑭研究の開示

■⑮当研究の結果を他の機関へ提供する可能性

⑯知的財産権等の帰属

■⑰共同研究の場合のその内容

■⑱研究に関する問い合わせ先

■⑲研究機関名・研究者等の氏名・職名・連絡先

■⑳【被験者からインフォームド・コンセントを得ることが困難な場合】研究の重要性、被験者の参加が研究実施に当たり必要不可欠な理由

## 22. 研究に伴い研究対象者に生じた健康被害の補償のための保険等必要な措置

■①補償なし

②臨床研究保険に加入

③健康人の入院以上の医療費を補償（補償の取扱要領に基づく）

<input type="checkbox"/> ④その他（具体的に：                    ）
<b>23. 研究に伴う費用について</b>
※ありの場合は括弧内に具体的な内容を記載してください 1. 研究者の費用負担 <input checked="" type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり（                    ） 2. 無償提供 <input checked="" type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり（                    ） 3. 研究対象者への謝金提供 <input checked="" type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり（                    ）
<b>24. 本研究の資金源、実施により起こりうる利害の衝突</b>
1. 資金源 <input checked="" type="checkbox"/> ①公的資金（科研費・学会費等） <input checked="" type="checkbox"/> ②公的資金以外（具体的に：株式会社ツースルの拠出資金） 2. 契約の有無 <input type="checkbox"/> ①契約なし <input checked="" type="checkbox"/> ②共同研究契約（予定も含む） <input type="checkbox"/> ③委受託契約（予定も含む） <input type="checkbox"/> ④その他（具体的に：                    ） 3. 起こり得る利害の衝突があるか <input checked="" type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり →対処方法（具体的に：                    ）
<b>25. 研究結果の公表</b>
<input checked="" type="checkbox"/> ①研究成果は、研究対象者を特定できないようにした上で、学会や学術雑誌等で公表する <input type="checkbox"/> ②公表しない（理由：                    ） <input type="checkbox"/> ③その他           （具体的に：                    ）
<b>26. 研究対象者への研究終了後の対応（介入研究の場合に記入）</b>
※未承認医薬品・医療機器、適応外使用等の継続使用を含む <input type="checkbox"/> ①研究終了後の研究対象者への最善の予防、診断、治療の提供が可能（現時点の予定で可） <input type="checkbox"/> ②研究終了後の研究対象者への最善の予防、診断、治療の提供は困難 （理由：                    ）
<b>27. 本研究課題についての他機関等による審査状況（多施設共同研究の場合に記入）</b>
1. 他機関等による審査状況 <input type="checkbox"/> ①代表施設を含む他施設で承認済み ※代表施設の審査結果通知書等を添付 <input checked="" type="checkbox"/> ②当院承認後、各施設で審査予定（ツースル審査予定） <input type="checkbox"/> ③他施設の審査を当院で行う（当院が代表施設の場合のみ可能）※別途他施設審査依頼が必要 <input type="checkbox"/> ④その他（具体的に：                    ） 2. 国外の他機関等と共同で研究を実施する場合の審査状況 <input type="checkbox"/> ①当該機関にて承認済み <input type="checkbox"/> ②当該機関にて審査予定 <input type="checkbox"/> ③その他（具体的に：                    ）
<b>28. その他参考となる事項（ある場合に記入）</b>

