

同意撤回書

青森県立中央病院長 殿

同意撤回書

臨床試験課題名：

末梢動脈疾患患者に対する G-CSF 動員自家末梢血単核球細胞移植治療のランダム化比較試験

私は上記試験への参加に同意しましたが、同意を撤回します。

同意撤回日： _____年____月____日

本人署名： _____

試験責任医師または分担医師確認日：

_____年____月____日

確認者署名： _____

平成21年8月10日

松本歯科大学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

松本歯科大学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. 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
申請者：松本歯科大学 学長 森本 俊文
申請日：平成20年12月25日

ヒト幹細胞臨床研究実施計画の概要

研究課題名	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
申請年月日	平成20年12月25日
実施施設及び研究責任者	実施施設：松本歯科大学 研究責任者：上松 隆司
対象疾患	顎堤の高度骨吸収症例（上顎洞底挙上術または歯槽堤形成術を行う症例）
ヒト幹細胞の種類	自己骨髄間葉系幹細胞
実施期間及び対象症例数	3年間 16症例
治療研究の概要	歯槽骨の増生を図るために上顎洞底挙上術または歯槽堤形成術を行う際、あらかじめ採取した培養した自己骨髄間葉系幹細胞を、自己血から調整した多血小板血漿と人工骨（β-リン酸三カルシウム）と共に移植して、その骨形成効果を評価する。細胞の調製は共同研究機関である信州大学医学部附属病院先端細胞治療センターのCPCにて行われる。
その他（外国での状況等）	国内では、骨髄細胞から分化させた骨芽細胞様細胞を用いて歯槽骨の骨形成を図る臨床研究が、Uedaらによって行われている。また、歯肉下骨骨膜、歯槽骨由来の骨芽細胞、コラーゲンと混和した骨髄間葉系幹細胞等を用いた研究もみられる。一方国外ではテヘラン大学のグループが、自己骨髄培養細胞を、β-リン酸三カルシウムを担体として上顎洞へ移植する研究（6例）を2008年に報告している。
新規性について	本研究は培養した自己骨髄間葉系幹細胞を骨芽細胞などに分化誘導させることなく、多血小板血漿とともに、β-リン酸三カルシウム単独キャリアで移植する点で新規性を認める。

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

1) 第1回審議

①開催日時： 平成21年2月20日（金）10:00～12:00
（第7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20年12月25日付けで松本歯科大学から申請のあったヒト幹細胞臨床研究実施計画「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」（対象疾患：顎堤の高度骨吸収症例）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。

その際に論じられた疑義・確認事項について、事務局で整理の上申請者に確認を依頼することとし、その結果を再審議することとした。

（本審査委員会からの主な疑義・確認事項）

実施計画書について

○対象症例基準が画像所見等よりの診断基準がなく客観性に欠ける。
○評価基準の記載内容も、どのような客観的基準を用いて評価するのか不明である。また、評価のときにCTを1年間に6回ほど撮ることになるが、それは撮りすぎではないか。

細胞品質関連について

○多血小板血漿の採取は、骨髄液の採取と同時に行うのか？
○検体の保管はできれば10年を要望している。何か起きた場合のトレーサビリティを確保するという意味で、資料の保管に関してはできるだけ長期の保存が望ましい。
○無菌性試験やマイコプラズマ試験の結果が患者に投与後に明らかになった場合の対処を記載してください。
○ウイルス安全性試験については実施されないのか。
○骨髄液や末梢血の搬送方法は安全性が確認出来ているか。
○エンドトキシン試験の測定方法が記載されていない。日本薬局方に準じて実施すべき。
○マイコプラズマ測定について、PCR法に併用して培養法も併用しては如何か。
○「最終製品の搬送」において、信州大学CPCからの出荷基準は？最終製品の搬送方法について明記されたい。

2) 第2回審議

①開催日時： 平成21年6月3日（水）17:30～19:00
（第8回 ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会）

②議事概要

前回の審議における本審査委員会からの確認に対し、松本歯科大学から回答書及び追加資料が提出されたことを受けて、第2回目の議論を行い、引き続き

実施計画の指針への適合性についての審議を行った。

その結果、再度出された疑義・確認事項について、事務局で整理の上申請者に確認を依頼することとし、その結果を基に持ち回りで審議することとした。

(本審査委員会からの主な疑義・確認事項)

細胞品質関連について

○最終製品の払い出し基準が新たに策定され、それに関するSOPが作られています。内容は不十分です。細胞浮遊液を 1×10^7 /mlに調整した後、最終製品を出荷するまでの間はどのような条件で保管するのか。追加の記載をお願いします。

○細胞等の搬送容器として「シーパックメディカル」を使用するとあるが、搬送容器内は清潔ではあっても無菌を保障するものではない。移植用細胞の搬送容器として不適切ではないか。少なくとも内部はオートクレーブなどで滅菌可能なものが望まれる。清潔操作の方法を記載してください。

3) 第3回審議

①委員会の開催はなし

②議事概要

前回の審議における本審査委員会からの確認に対し、松本歯科大学から回答書及び追加資料が提出されたことを受けて、持ち回りにて審議を行った結果、当該ヒト幹細胞臨床研究実施計画を了承し、次回以降の科学技術部会に報告することとした。

3. ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会における審議を踏まえた第1回審議時からの実施計画及び被験者への同意説明文書などの主な変更内容

(実施計画書)

○対象症例基準についてですが、「高度骨吸収症例」として以下の記載を追加し、対象症例基準と術前評価基準を明記しました。

(研究実施計画書3ページ【被験者等の選定基準】参照)

○術後の評価基準についてですが、術後評価基準を明記しました。

(研究実施計画書7ページ【(7)術後評価】参照)

(細胞品質関連について)

○製品の払い出しや運搬の基準について試験物概要書を作成し、それぞれの疑義につき詳細に説明を追加した。

○安全性を担保するための無菌性試験、ウイルス検査、エンドトキシン測定について追加した。無菌性を保証できない結果が、細胞出荷前に得られた際には、細胞出荷を取りやめ、細胞出荷後に上記試験において陽性反応が得られた場合は、被験者にその旨を説明し同意に基づいた処理を行うことを記載した。

4. ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会の検討結果

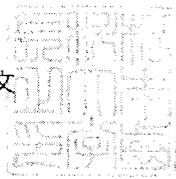
松本歯科大学からのヒト幹細胞臨床研究実施計画「ヒト培養自己骨髄間葉系細胞移植による顎骨増生法の確立」(対象疾患：顎堤の高度骨吸収症例)に関して、ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会は、主として倫理的および安全性等にかかる観点から以上の通り論点整理を進め、それらの結果を実施計画及び患者への同意説明文書に適切に反映させた。その上で、本審査委員会は本実施計画の内容が倫理的・科学的に妥当であると判断した。

次回以降の科学技術部会に報告する。

ヒト幹細胞臨床研究実施計画申請書

平成 20年12月25日

厚生労働大臣 殿

研 究 機 関	所在地	長野県塩尻市広丘郷原1780 (郵便番号 399-0781)	
	名称	松本歯科大学	0263-52-3100(電話番号) 0263-53-3456(FAX番号)
	研究機関の長 役職名・氏名	松本歯科大学 学長 森本 俊文	

下記のヒト幹細胞臨床研究について、別紙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
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	松本歯科大学口腔顎顔面外科学講座 准教授 上松 隆司 

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 (βTCP) 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)¹⁾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²⁾。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>（文献）</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>
臨床研究の対象疾患	
名称	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
選定理由	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 ³⁾ 。歯の喪失部位には、常に歯槽骨

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⁴⁾。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^{5・6)}。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（βTCP）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の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。</p> <p>（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</p> <p>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 & 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相当と判断した者</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）

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

<p>他の医療機関への授与・販売</p>	<p>無</p>
<p>安全性についての評価</p>	<p>細胞の培養・調製を行う信州大学医学部附属病院先端細胞治療センターは、GMP に準拠した施設であり「汚染防止」、「人為的ミス防止」、「品質保証」を遵守している（添付書類【(別紙 4)信州大学医学部附属病院先端細胞治療センターが GMP に準拠している根拠】参照）。</p> <p>また、培養調製段階では形態観察、無菌試験、エンドトキシン試験、マイコプラズマ否定試験（PCR）を行い、感染症の否定や細胞の形態変化、生存率のチェックをおこなう。マイコプラズマの PCR 検査が陽性と判明した場合は培養法で生菌か否かを確認する。また移植に用いる細胞の安全性評価のため核型試験を症例毎に行う。</p> <p>無菌性を保証できない結果（無菌性試験およびマイコプラズマ試験結果が陽性と判定された場合）が、細胞出荷前に得られた際には、細胞出荷を取りやめ、原因究明のために細胞を保存すると共に、本臨床研究の中止を協議し、被験者の血液疾患の精査を行う。</p> <p>細胞出荷後に上記試験において陽性反応が得られた場合は、被験者にその旨を説明し同意に基づいた処理を行う。具体的には、至適な抗生物質投与等による感染症発生の予防あるいは移植部位の掻爬等の外科処置等を行う。</p> <p>被験者に対しては移植手術後には通常の手術の術後と同様に全身状態のチェックを綿密におこなうとともに、血液・生化学検査を術後 3・6 か月・1 年（以後 1 年毎）を目安におこない、感染症の有無などをチェックする。また単純エックス線撮影や CT エックス線撮影検査（臨床研究の実施計画（7）術後評価の項参照）などを通して移植部位に異常がないかどうかを確認する。</p>
<p>臨床研究の実施が可能であると判断した理由</p>	<p>現在まで報告されたβ-リン酸三カルシウム（βTCP）を骨髄間葉系細胞と共に移植する動物実験の結果から、移植した培養骨髄間葉系細胞が実際に in vivo において骨芽細胞に分化し骨形成が認められることが明らかとなっている^{7, 8)}。</p> <p>我々も、イヌ（ビーグル犬）の骨髄間質細胞を用いた骨再生に関する実験的研究を行っている。骨髄細胞を大腿骨骨幹部より採取し培養に供し、付着増殖した細胞群を未分化間葉系細胞として使用した。下顎両側小臼歯を各 3 本抜歯後 3 ヶ月経過した後、両側の下顎骨に骨欠損を形成し、同部にチタン製口腔インプラントを植立した。その際、インプラント周囲にβ-リン酸三カルシウム（βTCP）単独または骨髄由来の間葉系細胞を混合したβ-リン酸三カルシウム（βTCP）を移植した。術後 84 日目において骨形成を観察した結果、β-リン酸三カルシウム（βTCP）単独の移植インプラントにおいては、骨とインプラントの直接接触は一部に認められたのみで、その表面の広い範囲が結合組織によって覆われていた。一方、培養骨髄間葉系細胞を移植した群においては、β-リン酸三カルシウム（βTCP）単独群と比較して、インプラント周囲における骨形成の亢進が</p>

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

有意に認められた（未発表）（別紙10）。

また、我々の研究グループの一員である脇谷らは、ウサギの膝関節骨軟骨欠損に骨髄間葉系細胞移植を行った結果を既に報告している⁹⁾。ウサギ骨髄間葉系細胞を移植した結果、トルイジンブルーに異染性をしめす硝子軟骨様組織の形成がみられるとともに、移植後2-4週の早期に骨欠損部が血行の豊富な新生骨で修復されることを組織学的に確認している。さらに、信州大学医学部整形外科では、若年者の肘関節部の骨軟骨障害に対して、自己の骨髄間葉系細胞を移植する治療を行い、上腕骨小頭部の骨欠損部は術後8週までに大部分が修復されることをエックス線写真で確認している。

以上の実験結果は、骨髄由来の間葉系幹細胞の移植方法を臨床応用するための臨床研究の実施が可能であることを支持する大きな理由となると考えている。また、大阪大学のグループは、ヒトの良性骨腫瘍手術後の欠損部に培養骨髄間葉系細胞付加工骨を移植する臨床応用を報告している¹⁰⁾。

最近、テヘラン大学（イラン）の研究グループが、ヒト自己骨髄細胞をβ-リン酸三カルシウム（βTCP）とヒドロキシアパタイトをキャリアとして上顎洞に移植することにより、2-3ヶ月で新生骨の形成が認められたという治療結果を発表した¹¹⁾。以上のように、ヒト培養自己骨髄間葉系細胞移植術は、侵襲が大きく採取量が制限される自家骨移植に代わる有効な骨増生方法になり得ると考えている。

さらに、本臨床研究を遂行する上で必要な環境として、GMP 準拠した信州大学医学部附属病院先端細胞治療センター（CPC）を随時利用可能な点から、本臨床研究は十分に実施可能であると考えている。

（文献）

- 7) Cancedda R, et al. : A tissue engineering approach to bone repair in large animal models and clinical practice. *Biomaterials* 28 : 4240-4250, 2007.
- 8) Jafarian M, et al. : Marrow-derived mesenchymal stem cells-directed bone regeneration in the dog mandible: a comparison between biphasic calcium phosphate and natural bone mineral. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol Endod* 105 : e14-e24, 2008.
- 9) Wakitani S, et al. : Mesenchymal cell-based repair of large, full thickness defect of articular cartilage. *J Bone Joint Surg* 76-A : 579-592, 1994.
- 10) 藤本哲穂 他：骨腫瘍に対する骨再生治療。腎と骨代謝. 19 : 341-348, 2006.
- 11) Shayesteh YS, et al. : Sinus augmentation using human mesenchymal stem cells loaded into β-tricalcium phosphate/hydroxyapatite scaffold. *Oral Surg Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol Endod* 106 : 203-209, 2008.

ヒト幹細胞臨床研究実施計画書

<p>臨床研究の実施計画</p>	<p>口腔機能の回復や審美障害の回復のために口腔インプラント埋入のための骨増生が必要である症例を対象とする。</p> <p>(1) インフォームド・コンセント</p> <p>説明文書(別紙2)で説明し、同意を得た上で同意文書(別紙3)に署名をいただく。</p> <p>(2) 骨髄血および末梢血液採取</p> <p>外来小手術室で医師および歯科医師(口腔外科専門医)が共同して行なう。患者にベッド上で仰臥位をとらせ、1%キシロカイン(約10ml)にて後上腸骨棘部位を局所麻酔する。骨髄穿刺針(シャーマンのハーベスト針)を用いて、穿刺針の内筒に取り付けた10mlシリンジ(ヘパリン処理)にて、3mlずつ骨髄液を採取(合計9-15ml)する。骨髄液は直ちにヘパリンPBSアシストチューブに移し、しっかり蓋をした後転倒混和する。その後、穿刺針を抜き圧迫止血する。</p> <p>骨髄穿刺の止血中に、肘静脈に三方活栓を取り付けた自己血採取針を刺入し、三方活栓に取り付けた50mlシリンジで静脈血を吸引する。吸引した血液は清潔操作のまま50mlファルコンチューブに移し、合計400mlの末梢血液の採取を行う。</p> <p>さらに、多血小板血漿(PRP)の調製のために、9mlの末梢血液を採取して、ACD-A液(生物学的製剤基準血液保存液A液)1mlを入れた15mlファルコンチューブに移す。</p> <p>(3) 骨髄血および末梢血液の移送</p> <p>採取した骨髄液と血液は、直ちに滅菌カストを入れた細胞等搬送容器に保存して(24°C±2°C)、信州大学医学部附属病院先端細胞治療センター(CPC)に移送する。移送交通手段は車内温度25°Cとした本学公用車とする。</p> <p>CPCまでの搬送時間は35-40分である。温度変化は細胞等搬送容器に設置された温度センサーでチェックして記録する。</p> <p>細胞の移送およびその後の調製については、歯科医師によって行われる。</p> <p>(4) 細胞、血清および多血小板血漿(PRP)の調製</p> <p>CPCの使用に関する教育訓練を受けた松本歯科大学CPC担当者が信州大学医学部附属病院先端細胞治療センター担当者と共同にて、細胞、血清および多血小板血漿(PRP)の調製を行う。</p> <p>末梢血液から調製した多血小板血漿(PRP)は、信州大学CPC内の細胞保管室(-80°C冷凍庫)に保存する。その後、最終製品(細胞)の搬送時に、専用搬送容器にて最終製品と共に室温保存し、PRPは自然解凍しながら搬送する。</p> <p>(5) 調製細胞および多血小板血漿(PRP)の移送</p> <p>調製細胞および多血小板血漿(PRP)を、滅菌カストを入れた細胞等搬送容器に保存して(24°C±2°C)、信州大学医学部附属病院先端細胞治療センター(CPC)から松本歯科大学病院に移送する。移送交通手段は車内温度25°Cとした本学公用車とする。温度変化は細胞等搬送容器に設置された温度センサーでチェックして記録する。</p>
------------------	--