

患者さんへ

臨床研究課題名 「自己脂肪組織由来幹細胞を用いた新しい歯周組織再生療法開発」

実施責任者 大阪大学大学院歯学研究科

(大阪大学歯学部附属病院) 口腔治療・歯周科 教授 村上 伸也

1. はじめに

この説明文書は、あなたに「自己脂肪組織由来幹細胞を用いた新しい歯周組織再生療法開発」の臨床研究の内容を正しく理解していただき、あなたの自由な意思に基づいて、この臨床研究に参加するかどうかを判断していただくためのものです。不明な点があればどんなことでも気軽に質問して下さい。

2. 臨床研究の目的・意義^{①②}

歯と歯肉の隙間（歯周ポケット）の清掃が行き届かないと、そこに細菌が繁殖し、歯肉が炎症を起こします。この状態が続くと、歯を支えている組織（歯槽骨や歯肉など）が破壊され、歯周病が進行していきます。

歯周病には、病気の進行や状態に応じてさまざまな治療法があります。通常、歯周病の最初の治療ではブラッシングの指導や歯石の除去を最初に行います。しかし、これらの治療で改善がみられない場合、歯肉に隠れて外からでは除去できない歯石を取り除き、清掃しやすい状態に歯肉を改善するために歯肉を少し切開する手術（フラップ手術）を行うことがあります。しかしながらこの手術方法では、歯周病によって破壊された歯槽骨などを元通りにすることは期待できず、歯の機能を高めたり、歯の余命を長らえることに限界があります。そのため、進行した歯周病の治療においては、フラップ手術などで原因を除去するだけでなく、歯槽骨などの歯周組織を再生させる新たな治療法が求められています。

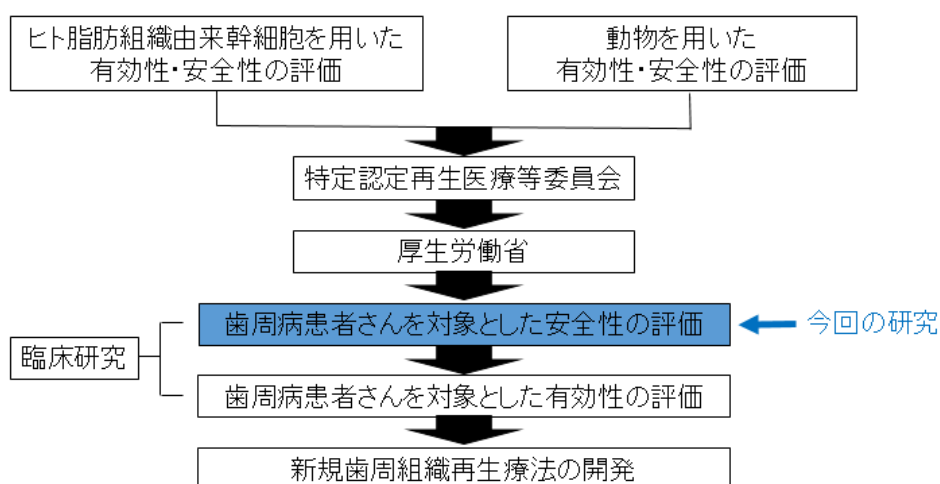
現在、重度の歯周組織破壊に対して、骨の中の骨髄やその他、身体中の多くの組織に存在する幹細胞（かんさいぼう：色々な種類の細胞に成長できるものになる細胞）を移植する再生療法が注目されています。最近、身体の皮下脂肪や内臓脂肪といった脂肪組織の中にある間葉系幹細胞（かんようけいかんさいぼう）が、脂肪、骨、軟骨、筋肉などの細胞へ分化（ぶんか：未熟な細胞からそれぞれの組織を作る細胞に変化）することが報告されました。そこで、この臨床研究では、人の身体に豊富に存在する皮下脂肪組織から幹細胞をとりだし、歯根の周囲に移植し、歯周組織の再生を試みる治療を計画しました。私たちの研究室では基礎実験および動物実験により、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、この治療法を用いることで重症の歯周病であっても病状が大きく改善され、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。

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まず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。

研究の流れ



3. 臨床研究への参加の同意と同意の撤回について

この臨床研究の説明を担当医師から聞いた上で、臨床研究に参加するかどうかをあなたの自由な意思で決めてください。たとえ参加されなくても今後の治療や診療に不利益になることはありません。^③あなたの自由な意思により同意書にご署名いただいた場合にのみこの治療を行います。

また、この臨床研究の実施中にこの研究に関わる新しい情報が得られたときには、必ずあなたにお知らせします。

そして、この臨床研究に参加することに同意していただいたあとでも、研究が開始されてからでも、あなたが同意の撤回をしたいときは、いつでも自由に撤回することができます。^④同意の撤回の時は、お渡ししている撤回書にご署名のうえ、担当医師にご提出下さい。

また、撤回されてもそれにより不利益を受けることはなく^④、現在行われている最善の治療を行います。なお、撤回される場合もできる限り、担当医と面談の上、その後の治療法などについて説明を受けるようにして下さい。また、幹細胞を移植した後に撤回された場合は、臨床研究への参加を中止しますが、あなたの健康と安全を守るために副作用が起きていないかなど観察する必要がありますので定期的に受診していただくかなければなりません。

4. 治療の方法

治療方法

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（細胞培養加工施設）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、4~8 週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ものです。

1) 脂肪組織の採取

大阪大学歯学部附属病院近未来歯科医療センターにおいて、局所麻酔をした上で専用の吸引器を用いて、お腹の皮下脂肪より脂肪組織を約 10~30 mL 採取します。

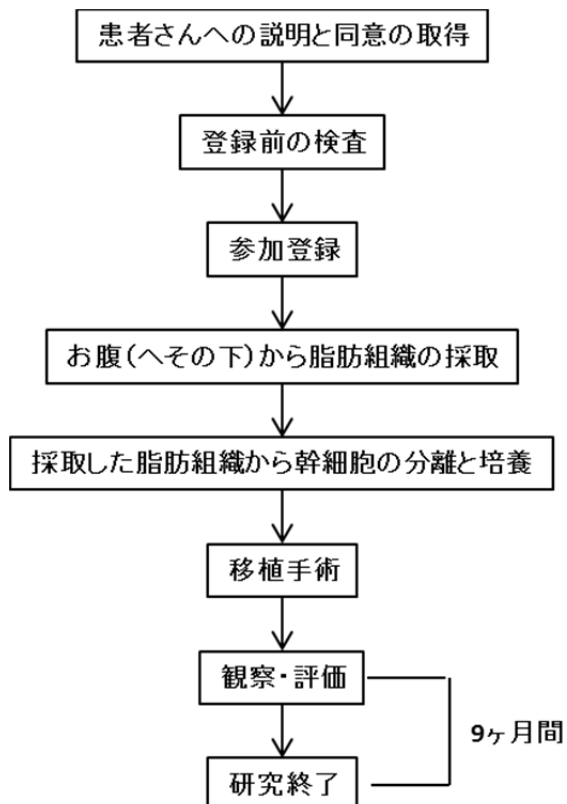
2) 脂肪組織由来幹細胞の培養

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、4~8 週間の培養を行います。8 週間培養した後でも、幹細胞の数が足りない場合や感染症検査に合格しなかった場合には、培養を中止し、もう一度脂肪組織の採取を行い培養しなおします。二度の採取と培養を行っても十分な細胞数がとれなかったり感染症検査に合格しなかったりしたときは、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。

3) 脂肪組織由来幹細胞の移植

脂肪組織から得られた幹細胞は、移植日当日まで培養します。大阪大学歯学部附属病院近未来歯科医療センターにおいて、歯周病が進行している部分に局所麻酔、フラップ手術を行い、幹細胞を移植します。

治療と検査のスケジュール



観察項目

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 | 脂肪採取 前の 検査 | 手術日 | 1 週後 | 2 週後 | 4 週後 | 12 週後 | 24 週後 | 36 週後 |
|------------|------------|------------------|-----|------|------|------|-------|-------|-------|
| 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 | ○ | ○ | ○ | | | | ○ | ○ | ○ |

1) 登録前検査

患者さんから同意をいただいた後、研究参加の登録を行う前に、採血および採尿、心電図検査、胸部 X 線撮影、歯周組織 X 線撮影（歯のレントゲン検査）、歯肉の検査を行います。

2) 診察

手術前、手術日、手術 1 週後、2 週後、4 週後、12 週後、24 週後、36 週後の合計 8 回、手術をした部分やその他の口腔内、脂肪採取部位および身体の状態などを診察します。その他にもこの研究期間中は必要に応じて、担当医師及び歯科医師による問診などの診察を行います。

3) 採血および採尿

手術前、手術日、手術 1 週後、4 週後、12 週後、36 週後の合計 6 回、身体の状態や手術に対する身体の反応を調べるために、採血および採尿を行います。採血量は 1 回あたり約 15mL です。ただし、検査結果に異常がみられた場合には、追加して採血や採尿をお願いする場合があります。

4) 心電図

手術前、手術 4 週後、36 週後の合計 3 回、体の状態や手術に対する身体の反応を調べるために、心電図を測定します。

5) 胸部 X 線撮影（胸のレントゲン検査）

手術前、手術 4 週後、36 週後の合計 3 回、体の状態や手術に対する身体の反応を調べるために、胸部 X 線撮影を行います。

6) 歯周組織 X 線撮影（歯のレントゲン検査）

手術前、手術 4 週後、12 週後、24 週後、36 週後の合計 5 回、歯槽骨の状態を調べるために歯の X 線撮影を行います。

なお、X 線撮影による放射線の被曝量は、胸部の場合、1 回あたり 0.3 ミリシーベルト、歯周組織の場合、1 回あたり 0.02 ミリシーベルトで体への影響はほとんどあ

りません。

(参考：自然界からの放射線は年間 2.4 ミリシーベルト)

7) 歯肉の検査

手術前、手術日、手術 12 週後、24 週後、36 週後の合計 5 回、歯肉の状態を調べるために歯肉の検査（歯周ポケットの深さ、歯肉の位置や幅、歯肉の炎症や出血の程度、歯のぐらつきの程度、プラーク付着の程度）の全てまたは一部を行います。

なお、登録前検査で行う採血および採尿、心電図、胸部 X 線撮影、歯周組織 X 線撮影（歯のレントゲン検査）、歯肉の検査が、脂肪採取日の 90 日前までに行われた場合には、その検査を手術前検査とみなし、再度検査をお願いすることはありません。

参加予定期間

登録前検査から幹細胞移植手術後 36 週間の経過観察終了まで、およそ 10 ヶ月から 11 ヶ月です。ただし、その期間が終了した後も可能な限り継続して定期的に通院いただき、副作用が生じていないかなどの観察を続けさせていただきたいと思います。

この臨床研究に参加できる方

以下のすべての項目に該当する患者さんは、この臨床研究に参加することができます。

- 1) 初診時に歯肉縁から歯肉溝底までの距離（歯と歯肉の間にできた溝の深さ）が 7 mm 以上ある方
- 2) X 線写真により、対象となる歯の歯間部（歯と歯の間）に深さ 4mm 以上かつ幅 2mm 以上の垂直な骨の欠損が認められる（歯槽骨が溶けて破壊されている）方
- 3) 初期治療（歯石やプラークを除去する治療）内容が達成されている方
- 4) 対象となる歯に力を加えた時の揺れ幅が 2 度以下で、フラップ手術ができると判断される角化歯肉（硬い歯肉）が存在する方
- 5) 口腔内の衛生管理ができ、幹細胞移植手術後も医師が指導したとおりに口腔清掃を行うことができると担当医師が判断した方
- 6) 同意取得時に 20 歳以上の方
- 7) 患者さん自身の署名による同意が得られている方

この臨床研究に参加できない方

以下のいずれかに該当する患者さんは、この臨床研究に参加することはできません。

- 1) 歯周組織の再生の度合を正確に測定するのに支障をきたす補綴物（詰め物やかぶせもの）等が存在している方
- 2) 悪性腫瘍を有している、または有していた方
- 3) 口腔内診断において、口腔内に悪性腫瘍、前癌病変（いずれ癌になると思われる病変）またはそれらが疑われる所見のある方
- 4) ビスホスホネート系のお薬（骨粗鬆症のお薬：アレディア、ビスフォナール、ゾメタなど）を使用したことがある方、または使用する予定のある方（その可能性があると思われる方はお申し出ください）

- 5) 幹細胞移植手術後 36 週以内に移植を行う部位とその周辺部位に対して手術を予定しているかまたは対象となる歯に補綴処置（詰め物やかぶせをする治療）や根管処置（歯の根の治療）等を行うことが必要な方
- 6) 妊娠中、授乳中、移植手術 36 週後までに妊娠を希望している、または妊娠の可能性がある方（登録前妊娠検査により判断）
- 7) 腎障害、肝障害、血液障害を合併している方
- 8) 血液検査でヘモグロビン A1c が 6.5%以上の方
- 9) 活動性の感染症を有する方
- 10) 登録前 6 ヶ月以内にアルコール中毒症又は薬物依存症を有している方
- 11) 精神疾患の症状を有している方
- 12) HCV 抗体、HBs 抗原、ATLA 抗体、HIV 抗体が陽性の方
- 13) その他、実施責任者の判断により、この研究への参加が不適当と考えられる方

参加予定人数

12名の予定です。

この治療の変更・中止について

以下の場合には、患者さんのこの臨床研究を途中で中止することになります。

- 1) 患者さんから脂肪組織の採取を 2 回実施したが、2 回とも移植に用いることのできる幹細胞を得られなかった場合
- 2) 上記 1) 以外の理由で、計画通りに治療を行うことが不可能となった場合
- 3) 患者さんが同意を撤回された場合
- 4) 患者さん自身に有害事象（不都合な事態）がおり、実施責任者又は担当医師が研究の継続を困難と判断した場合
- 5) 治療開始後に、患者さんが適格基準を満たしていなかったことが判明した場合
- 6) この臨床研究全体が中止又は中断された場合
- 7) その他、実施責任者又は担当医師が、研究を中止することが適当であると判断した場合

もし、研究を中止する場合は、その旨を患者さんに速やかに説明し、適切な治療や必要な措置を行います。

併用薬・併用療法または併用禁止薬・併用禁止療法について

ビスホスホネート系のお薬は臨床研究が終了するまで使用することはできません。

移植を行う部位とその周辺部位に対して、手術、詰め物やかぶせといった治療、歯の根や神経を抜く治療は、臨床研究終了まで行いません。

また、移植後は、口腔内を清潔に保つため、口腔衛生指導を行い、プラーク（歯垢）、歯石を機械を使って除去します。

5. 考えられる治療の効果・利益と危険性・不都合^⑤

考えられる治療の効果と利益

この臨床研究における治療法の効果が認められれば、歯周炎の進行によって欠損した歯周組織が再生し、歯周炎の再発や抜歯をさけることができると期待しています。

なお、この臨床研究に参加することにより患者さんが報酬などの利益を受けることはありません。また、この臨床研究により生じる知的財産権は研究者に帰属するものとし、それにより患者さんが利益を受けることはありません。

考えられる危険性と不都合

この臨床研究では、歯肉の切開・剥離を伴うフラップ手術に加えて、お腹の皮下脂肪の採取及び培養した幹細胞の移植を行います。そのため、以下のような好ましくない症状が生じる可能性があります。

- 1) 全身：今回の臨床研究では、様々な組織へ変化する能力のある幹細胞の移植を行いますので、目的とする組織（骨などの歯周組織）以外の組織（腫瘍などを含む）が形成されることを完全には否定できません。また、歯肉の切開などを伴うフラップ手術を行いますので、細菌などによる感染症の危険性が通常の口腔内の小手術（抜歯など）と同程度に存在します。
- 2) 過敏症：局所麻酔あるいは幹細胞の培養に用いられる抗生剤、さらには培養に用いられるウシやブタなどの動物に由来するタンパク質に対する過敏反応、^{じんましん}蕁麻疹、皮膚のかゆみ
- 3) 口腔：分化異常（別の組織ができてしまう。）感染症、移植した部分や切開した部分の炎症、発赤、腫れ、痛み、圧痛（押すことで生じる痛み）、しびれ、血腫（出血により血のかたまりができて腫れること）、出血、組織壊死（組織の一部分が死んでしまうこと）、組織の陥没、口角炎、縫合部裂開（縫い合わせた部分が再び開いてしまうこと）、幹細胞準備期間中に起こる歯肉の腫れ
- 4) 脂肪採取部位：出血、皮下血腫、感染症
- 5) 移植細胞からの感染：本研究で使う細胞は、大阪大学歯学部附属病院近未来歯科医療センターの中に設置した細胞培養加工施設の清潔な環境の中で作られており、さらに細菌やカビ、マイコプラズマなどの微生物に感染していないかの検査をして合格したものだけが患者さんに移植されます。しかし、一部の検査は、菌の培養に時間がかかり、非常に稀ではありますが、移植前の検査では陰性であったものでも移植が終わった後には陽性の結果が出る場合もあります。その場合は、患者さんの状態を観察した上で、適切な抗生剤などの投与により対処させていただきます。

また、幹細胞を培養する際に、ウシの血清に加えヒトやブタ由来のタンパク質を含む薬剤を用いています。ウシの血清に関しては、狂牛病の発生が報告されていない国（オーストラリアあるいはニュージーランド）で飼育されたウシの血清を用いますので、狂牛病等に感染する危険性は極めて低いと考えています。さらに使用に際して、感染症検査を実施するとともに、 γ 線照射処理を行うことで感染症に対する安全対策

を講じています。しかしながら、これらの薬剤が原因となって感染症にかかる危険性は完全に排除することはできません。

本研究では、細胞を充填する基材として「ベリプラスト®P またはボルヒール®」という薬剤を使用します。これは、入れた細胞が流れでてしまわないようにするのに必要な薬剤です。一般に治療用として外科治療など日常の診療でに使用されている薬剤で、ヒトのフィブリノゲン、凝固第13因子、トロンビンとウシからとったアプロチニンという蛋白質を含む生物製剤です。献血された方やウシの感染症が伝播する（うつる）ことがないように、献血を頂いた方やウシの感染症検査を行い、できた製剤の検査もして、さらにウィルスを不活性化するために加熱処理もされ、万全の予防策が施されておりま。しかし、未知のウィルスやクロイツフェルト・ヤコブ病等の原因となるプリオンなどが含まれる可能性が完全には排除できません。そのことをご確認、ご了承いただいた上で本研究への参加の同意を決めてください。なお、治療後の追跡調査が行えるように、使用した「ベリプラスト®P またはボルヒール®」の製造番号を記録いたします。

これらの健康被害が重篤な場合には通院、入院などによる処置が必要となります。また、予期しない健康被害により障害が残ることや、死亡の可能性も完全には否定できません。

6. 他の治療方法について⑥

現在、日本では、このような治りにくい歯周病に対して、歯周組織再生誘導法（guided tissue regeneration: GTR 法）、「エムドゲイン®ゲル」投与および「リグロス®歯科用液」投与の歯周組織再生療法が行われています。GTR 法は、組織を誘導する膜を用いて上皮の侵入を防ぎ、歯周組織が再生するスペースを確保し、組織再生を期待する術式です。そして、「エムドゲイン®ゲル」投与は、歯周組織の再生を助ける作用のあるブタ由来のタンパク質を手術の時に注入する方法です。また、「リグロス®歯科用液」投与は、組換え型ヒト塩基性線維芽細胞成長因子（FGF-2）を有効成分とする歯周組織再生医薬品を手術の時に注入する方法です。いずれの治療法も、歯周組織に存在する幹細胞の働きによって歯周組織の再生が誘導されると考えられています。言い換えると、重度の歯周病など、歯周組織に存在する幹細胞の数が減少した場合には、その治療効果が充分に見込めないことになります。

この臨床研究で行う治療法は、これまでの治療法では充分に効果が期待できない重度の歯周病の患者さんに、ご自身の脂肪組織より取り出した幹細胞を移植することにより、歯周組織中の幹細胞数を増やし、より効果的な歯周組織の再生を促す方法であると期待されます。

7. 個人情報情報の保護

この臨床研究の結果は、今後新しい一般的な治療法として国などの許可を得るために使用されたり、医学雑誌などに発表されたりすることがありますが、その際に患者さん

のお名前や身元などが明らかになるようなことはありませんし、患者さんや患者さんのご家族の個人情報が外部に漏れる心配は一切ありません。^⑦ 一方で、ご希望があれば患者さんご自身へのカルテ等の個人情報の開示等は可能です。

また、あなたがこの治療に参加されることを承諾されますと、臨床研究が適切に安全に行われているかを確認するために、モニター・特定認定再生医療等委員会委員の方々が、必要に応じてあなたのカルテ等の内容を見ることについても御了承いただいたこととなります。これらの人達は、法律上の守秘義務があり、あなたやあなたのご家族の個人情報が外部に漏れる心配も一切ありません。

8. 臨床研究結果の開示・公表

この臨床研究では、その性格上研究結果（効果と危険性や不都合）が直接患者さんの利益・不利益と関わっています。従って患者さんの治療結果から得られた種々の情報に関しては、患者さん本人に対し説明いたします^⑧が、第三者からの要求に対して患者さんから得られた情報を開示することはありません。ただし、臨床研究の結果得られた成果は医学上貴重な知見ですので、研究に参加された方々の個人情報が明らかにならないようにしたうえで、学会、学術雑誌、データベース上で公開されたり、他の機関に結果を提供する場合があります。^⑨その際に、患者さんのお名前や身元などが明らかになるようなことはありませんし、患者さんや患者さんのご家族の個人情報が外部に漏れる心配は一切ありません。

9. 治療の費用について

この治療にかかる費用は大阪大学歯学部附属病院および大阪大学大学院歯学研究科が負担し、あなたがこの臨床研究にご参加いただくことによってあなたの負担が増えることはありません。^⑩

なお、交通費や謝礼金などの支給はありません。

10. 臨床研究の資金源について

この臨床研究はいかなる企業からも資金援助を受けておりません。^⑪

11. 臨床研究から生じる知的財産権について

この臨床研究の結果として生じる知的財産権や著作権は、臨床研究に参加された患者さんではなく、大阪大学と研究チームに属して臨床研究を行う者の所有となります。^⑫

12. 臨床研究組織と研究期間について

この臨床研究は、大阪大学大学院歯学研究科口腔分子免疫制御学講座口腔治療学教室（口腔治療・歯周科）教授・村上 伸也を中心とする研究チームのメンバーが、大阪大学歯学部附属病院において、患者登録を平成 30 年 11 月まで行います。チームメンバー

は必要に応じ増減することがあります。

13. 健康被害が発生した場合の補償について^⑭

この臨床研究が原因で、研究に参加されている患者さんに健康被害が発生した場合、医師が最善を尽くして適切な処置と治療を行います。補償とは、その治療やその他必要な措置を受ける費用は研究チームが負担することです。研究チームや大阪大学歯学部附属病院の過失によって発生する健康被害等に対する賠償とは異なります。

なお、この臨床研究は保険会社が提供する臨床研究に関する賠償責任保険に加入しています。

14. 臨床研究期間終了後の対応

臨床研究期間が終了した後もなるべく通院を続けていただき、少なくとも10年以上は、副作用などが起こっていないかについて観察を続けます。また、体調の不良などの場合はご連絡下さい。

他の医療機関を受診した場合、たとえ今回の治療とは関係のないと思われる病気のために受診したとしても、この治療を大阪大学で受けたことをその病院の主治医にお伝えしてください。

15. 試料の保存について

今回の治療に使った細胞は、将来万が一有害な事態が起こったときなどに原因を調べるため、研究終了後10年間は大阪大学医学部附属病院細胞培養調製施設に保存されます。

^⑮これらの試料は許可なく他の目的に使われることはありません。また、試料保存期間の終了後は大阪大学歯学部附属病院で定められた処理要項に従って適切に廃棄処分されます。保存試料そのものにあなたのお名前は記載されておりませんし、これらの試料は全て個人を特定できないような記号を使って取り扱われます。試料からあなたの情報が漏れることはありませんし、お名前と試料との対照表は鍵のかかる書庫に厳重に保管されます。

16. 参加に伴い守っていただきたい事項

- ①この臨床研究への参加中は、治療スケジュールに沿って来院してください。
- ②他の医師又は歯科医師にかかるときは、この臨床研究に参加している旨を伝えてください。

17. 担当医師への連絡

それ以外でもこの治療について、心配なことや、わからないこと、何か異常を感じられた時は、いつでも遠慮なく担当医師に申し出てください。^⑯

研究機関 名称・所在地 大阪大学歯学部附属病院・大阪府吹田市山田丘 1-8

実施診療科（部） 口腔治療・歯周科
実施責任者 職・氏名 教授・村上 伸也
担当医師 職・氏名
連絡先電話番号 [REDACTED]
(時間外緊急連絡先)
相談窓口 担当コーディネーター 氏名
未来医療センター 電話番号<平日 8:30～17:00> 06-6879-5111 (代表) ([REDACTED])^⑩

同意を撤回される場合も上記担当医師に連絡して下さい。

18. 臨床研究の開示

この臨床研究の詳細については以下の URL に公表しており、いつでも自由に見ることができます。^⑮

<http://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr/ctr.cgi?function=brows&action=brows&type=summary&recptno=R000008984&language=J>

名称：大阪大学歯学部附属病院

所在地：大阪府吹田市山田丘 1-8

(第4版 作成年月日：2017年10月6日)