

エピゲノム解析遺伝子クローニングシステムを用いた筋骨格組織変性疾患の病態解明と
それに基づいた筋骨格組織由来幹細胞を用いた新規筋骨格組織再生治療法の開発

実施計画書

研究責任者

蛸名 耕介

大阪大学医学部附属病院 整形外科

(運動器スポーツバイオメカニクス学学共同研究講座 兼任)

〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 2-15

TEL:06-6879-3552 FAX:06-6879-3559

E-mail:k-ebina@ort.med.osaka-u.ac.jp

目次

1	概要
2	目的
3	背景
4	対象
4.1	選択基準
4.2	除外基準
4.3	募集方法
5	方法
6	有害事象報告
7	研究実施期間
8	症例数及び設定根拠
9	評価項目
10	統計学的事項
11	記録の収集および管理
12	倫理的事項
	インフォームド・コンセント
	個人情報の保護
	研究の公開
13	研究費用
	資金源および利益の衝突
	研究に関する費用
14	健康被害に対する補償
15	試料等の利用と保存
16	研究成果の公表
17	研究組織

研究代表者.....

研究事務局.....

実施医療機関及び研究責任者.....

登録センター.....

主な業務内容.....

登録センターの名称、責任者、所在地.....

1 概要

本邦は超高齢化社会に突入しており、加齢に伴う運動機能と生産性の低下は大きな社会問題となっている。加齢に伴う自然修復能の乏しい軟骨・半月・椎間板組織の変性・損傷や、骨量や筋肉量の著しい減少、その他筋骨格組織の広範欠損に対する再生治療にはいまだに多くの課題が残されており、より効果的な新しい機能修復や再生治療の確立が期待されている。

2 目的

本研究の目的は、従来と異なる最新のエピゲノム(DNA 塩基配列の異常を伴わない遺伝子発現制御)解析遺伝子クローニングシステム(クロマチン構造を保持したまま特定のゲノム領域に結合するたんぱく質を同定する方法で、過去に筋骨格系統の研究で用いられた報告はない)を用いて筋骨格組織疾患の病態を解明し、その得られた情報を元に従来の臨床治療法では困難であった筋骨格・結合組織病変に対する筋骨格組織由来幹細胞を用いたより効率的な組織再生治療法を確立することである。

3 背景

本邦は超高齢化社会に突入しており、加齢に伴う運動機能と生産性の低下は大きな社会問題となっている。加齢に伴う自然修復能の乏しい軟骨・半月・椎間板組織の変性・損傷や、骨量や筋肉量の著しい減少、その他筋骨格組織の広範欠損に対する再生治療にはいまだに多くの課題が残されており、より効果的な新しい機能修復や再生治療の確立が期待されている。とりわけ軟骨・椎間板再生の分野では iPS 細胞や ES 細胞などを用いた再生治療が世界的にも広く行われているが、未だ生来の硝子軟骨と同等の性能をもつ組織再生には至っていない。また従来の治療法では修復・再生された軟骨の菲薄化や軟骨下骨の過形成など経時的な修復組織の劣化が報告されており、修復組織の恒常性維持も含めた新規治療法の開発が強く望まれているが、関節軟骨に関してその発生や維持の分子機構は未だ十分に理解されていない。本研究では、共同研究者の藤井らによって開発された最新の遺伝子クローニングシステムと、波多らのエピジェネティクス研究の豊富な経験と、我々の臨床応用力を融合させて、変形性関節症の原因となる新たな分子機序を明らかとし、新規再生医療の開発を目標とする。この遺伝子クローニングシステムは従来と異なり分子の機能解析および創薬スクリーニングシステムにもゲノム編集技術を活用するので、本研究計画は、斬新かつ創造的な新知見をもたらすと期待される。また、本研究のような多分野の専門家による多角的アプローチは軟骨再生のみでなく、その他筋骨格組織再生の分野においても汎用性が高いものになると考えられる。

4 対象

骨粗鬆症・変形性関節症・変形性脊椎症・関節リウマチ・関節外傷・サルコペニアなどの筋骨格疾患にて外来・入院・手術加療を受け、認可を受けた臨床研究の同意書を所得のうえ血液、関節液、骨格筋、骨、軟骨、滑膜、椎間板、半月板、靱帯、脂肪組織、皮膚組織を採取した 16 歳以上の約 300 名の患者が対象である。尚、健常者は対象としない。

5 方法

1) 外来採取

骨粗鬆症・変形性関節症・変形性脊椎症・関節リウマチ・関節外傷・サルコペニアなどの筋骨格疾患患者において、組織提供同意書所得に基づき関節液(通常は廃棄する)・血液(通常採血と同時に約10ml 余分に)を採取する。血液は全血による解析と、それとは別に血漿と血清に単離し、それらを冷凍保存する。

2) 術中採取

手術室において全身麻酔下に手術を行う際に、通常は切除組織として廃棄される余分な骨格筋、骨、軟骨、滑膜、椎間板、半月板、靱帯、脂肪、皮膚組織(各々約2g程度)を細胞採取材料とする。切除された組織に酵素処理を行い、細胞を分離して培養皿で培養し、付着した幹細胞群を大量培養する。得られた幹細胞群は一部冷凍保存し、一部は継代して培養を継続する。これらの細胞を様々なスキャフォールドと培養することにより代用組織となりうるバイオマテリアルの開発を目指す。

年齢・性別・既往症の有無・服薬の有無などの情報に加え、これら組織や細胞の遺伝子から、目的疾患の DNA メチル化変動遺伝子や他の病態関連遺伝子の同定をめざす。同定された遺伝子群を分子標的に設定した薬剤や遺伝子導入等の生物学的修飾による細胞および生体内での影響を *in vitro* での細胞培養実験および各疾患(軟骨欠損・靱帯欠損・半月欠損・変形性関節症・関節リウマチ・骨粗鬆症・筋肉欠損・サルコペニア・神経損傷・皮膚欠損等)モデル動物への細胞移植や薬剤投与、遺伝子導入等の *in vivo* 実験を通して評価する。尚、ヒトの全ゲノム配列の解析を行う予定はない。

6 有害事象報告

可能性のある該当事項なし

7 研究実施期間

倫理審査委員会承認後～2027 年 12 月 31 日まで

8 症例数及び設定根拠

予定症例数:全体(多施設の場合) 300 例

予定症例数の設定根拠:

予定症例数の設定根拠:多施設での多種の組織採取であり、各組織での十分量のデータ構築のため各組織300例は必要と考えられるため。(例数に関しては統計的な根拠はないが、類似実験で行われている比較検討での最小限必要な例数として規定した)。

9 評価項目

目的疾患(変形性関節症・変形性脊椎症・関節リウマチ・骨粗鬆症・サルコペニア等)の患者組織の

DNA メチル化変動遺伝子や他の病態関連遺伝子の同定をめざす。同定された遺伝子群を分子標的に

設定した薬剤や遺伝子導入等の生物学的修飾による細胞および生体内での影響を in vitro での細胞培養実験および各疾患（軟骨欠損・靱帯欠損・半月欠損・変形性関節症・変形性脊椎症・関節リウマチ・骨粗鬆症・筋肉欠損・皮膚欠損・神経損傷等）モデル動物への細胞移植や薬剤投与、遺伝子導入等の in vivo 実験を通して評価する。

10 統計学的事項

10.1 解析方法

目的疾患患者の遺伝子発現に関して、比較対象別に、頻度分布・基礎統計量（平均値、中央値、最小値、最大値）を求める。関節外傷患者や骨粗鬆症患者をコントロール群として、変形性関節症患者、変形性脊椎症、関節リウマチ患者ら関節症性疾患と比較して有意な差を認める DNA メチル化変動遺伝子を同定する。

11 記録の収集および管理

臨床試験に係る文書及び記録等は、研究事務局が収集・管理を行う。臨床試験を中止又は終了し総括報告を書提出した日から少なくとも5年間保存する。本実施計画書及び症例報告書は変更・修正があった場合はその履歴を適切に保存する。

12 倫理的事項

本研究に関与するすべての者は「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に従って、本研究を実施する。

12.1 インフォームド・コンセント

本研究実施に先立ち、担当医師は倫理審査委員会の承認が得られた説明文書を対象患者に渡し、下記事項を説明したうえで、本研究の参加について自由意思による同意を文書で得る。

代諾者等からインフォームド・コンセントを受ける場合の手続

【代諾者等の選定方針（代諾者等は成人に限る）】

配偶者、父母、兄弟姉妹、子・孫、祖父母、同居の親族又はそれらに準ずると考えられる者

【代諾者等が必要な者の研究参加が必要不可欠な理由】

本研究の対象である膝関節外傷患者の中に、基礎疾患のないスポーツ外傷による膝内障の患者も含まれるが、このような患者は 10 代後半に多く、20 歳未満を除外すると研究参加者の集積が困難であるため。

■ 研究の名称及び当該研究の実施について研究機関の長の許可を受けている旨

■ 研究機関の名称及び研究責任者の氏名（共同研究機関の名称及び研究責任者の氏名を含む）

- 研究の目的及び意義
- 研究の方法(研究対象者から取得された試料・情報の利用目的を含む)及び期間
- 研究対象者として選定された理由
- 研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益
- 研究が実施又は継続されることに同意した場合であっても随時これを撤回できる旨
- 研究が実施又は継続されることに同意しないこと又は同意を撤回することによって研究対象者等が不利益な取扱いを受けない旨
- 研究に関する情報公開の方法
- 研究対象者等の求めに応じて、研究計画書及び研究の方法に関する資料を入手又は閲覧できる旨並びにその入手又は閲覧の方法
- 個人情報等の取扱い(匿名化する場合にはその方法を含む)
- 試料・情報の保管及び廃棄の方法
- 研究の資金源等、研究機関の研究に係る利益相反及び個人の収益等、研究者等の研究に係る利益相反に関する状況
- 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応
- 研究対象者等への経済的負担又は謝礼について
- 研究の実施に伴い、研究対象者の健康、子孫に受け継がれ得る遺伝的特徴等に関する重要な知見が得られる可能性がある場合には、研究対象者に係る研究結果(偶発的所見を含む)の取扱い
- 研究によって生じた健康被害に対する補償の有無及びその内容※2
- 研究対象者から取得された試料・情報について、同意を受ける時点では特定されない将来の研究のために用いられる可能性又は他の研究機関に提供する可能性がある場合には、その旨と同意を受ける時点において想定される内容

12.2 個人情報の保護

研究に関するデータを取り扱う際は、患者の個人情報保護に最大限の努力を払う。例報告書を作成する際には、個人を識別する情報の全部または一部を取り除き匿名化を行う。対応表は、各施設の個人情報管理者が、施錠された書庫にて厳重に保管する。本研究で得られたデータを当該医療機関外へ提供する際には、対応表は提供せず、匿名化されたデータのみを提供する。学会や論文等で研究成果を発表する場合も、個人を特定できる情報を明らかにすることは決して行わない。また、本研究によって得られた個人情報は、将来的に他の研究に2次利用される可能性がある。

12.3 研究機関の長(病院長)への報告内容及び方法

研究者等は当該研究機関のルールに則り、以下の報告を行う。

- ・本研究の進捗状況
- ・重篤な有害事象
- ・研究計画書からの逸脱

- ・研究計画書の変更
- ・研究終了の報告

13 研究費用

13.1 資金源および利益の衝突

本研究に関して、起こり得る利害の衝突はない。
一部大正製薬との共同研究費によって実施される。

13.2 研究に関する費用

本研究期間中の治療にかかる医療費は、観察・検査も含めて通常の診療の範囲内であり、健康保険制度でまかなわれる。その他、研究に必要な経費（組織処理や遺伝子抽出、動物実験に関する費用等）は公的研究費や共同研究費等から支出する。

14 健康被害に対する補償

該当なし。

15 試料等の利用と保存

本研究によって得られた試料は研究結果が医学雑誌等に発表されてから5年間をめどに適切に保管された後、当院の規定に従って廃棄する。また、本研究によって得られた試料は、将来的に他の研究に2次利用される可能性がある。

16 研究成果の公表

本研究の結果は、しかるべき学会に発表し、論文として報告する。学会発表および論文投稿に関しては、研究者により協議し、決定する。

17 研究組織

17.1 研究代表者

大阪大学大学院医学系研究科 整形外科
（運動器スポーツバイオメカニクス学共同研究講座 兼任）
蛸名 耕介
〒565-0871 吹田市山田丘 2-2
TEL:06-6879-3552 FAX:06-6879-3559

17.2 研究事務局

大阪大学大学院医学系研究科 整形外科
事務局責任者：蛸名 耕介
〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 2-2
TEL:06-6879-3552 FAX:06-6879-3559

17.3 実施医療機関及び研究責任者

行岡 正雄:行岡病院院長

岩崎 幹季:北大阪ほうせんか病院・整形外科院長

櫛座 康夫:星ヶ丘医療センター・整形外科部長

柏井 将文:大阪南医療センター・整形外科部長

山村 岳:大正製薬・学術センター・学術センター長

17.3.1 登録センターの名称、責任者、所在地

大阪大学大学院医学系研究科 整形外科

責任者:蛸名 耕介

所在地:〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 2-2

TEL:06-6879-3552 FAX:06-6879-3559

「エピゲノム解析遺伝子クローニングシステムを用いた筋骨格組織変性疾患の病態解明とそれに基づいた筋骨格組織由来幹細胞を用いた新規筋骨格組織再生治療法の開発」

臨床研究についてのご説明

2026年8月13日作成 第9版

1. はじめに

病気の原因の解明、病気の予防・診断・治療方法の改善や治療効果を確認することを臨床研究（研究）といいます。臨床研究は、国民の健康の保持増進や、患者さんの病気の回復や生活の質の向上に役立つ情報を得ることを目的として行われます。この説明文書は、あなたに研究への参加について説明し、参加するかどうかを考えていただくための資料となります。担当医師の説明をお聞きになり、研究の内容を十分にご理解いただいた上で、この研究に参加されるかをあなたの自由な意思で決めてください。なお、この研究は大阪大学医学部附属病院の倫理審査委員会で倫理的観点および科学的観点からその妥当性についての審査を受け、病院長が許可した上で実施しています。

2. 研究の目的および意義

本邦は超高齢化社会に突入しており、加齢に伴う運動機能と生産性の低下は大きな社会問題となっています。本来自然修復能の乏しい軟骨・半月板・靱帯組織の変性・損傷や、骨量や筋肉量の著しい減少、その他筋骨格組織の広範欠損に対する再生治療にはいまだに多くの課題が残されており、より効果的な新しい機能修復や再生治療の確立が期待されています。しかし、これらの組織の変性などの分子機序は未だ十分に解明されていません。本研究では最新の遺伝子解析方法を用いて、従来の方法では解明困難であった筋骨格組織変性のメカニズムを明らかとし、同定された遺伝子群を分子標的に設定した変性・損傷した組織再生のための薬剤や、筋骨格組織由来幹細胞を用いたより効率的な組織再生治療法を確立することです。

3. 研究の方法

1) 研究に参加していただく方について

この研究は、骨粗鬆症・変形性関節症・関節リウマチ・関節外傷・サルコペニアなどの筋骨格疾患と診断された患者さんのうち、以下の条件を満たす方を対象としています。なお、担当医師の判断によっては参加できないこともあります。

主な参加条件：年齢が16歳以上の方

2) 研究の方法

1) 外来採取

関節水腫の治療に伴う関節穿刺の際に通常は破棄する関節液（約 10ml 程度）や通常採血と同時に約 10ml 余分に血液を採取させていただきます。血液は全血による解析と、それとは別に血漿と血清に単離し、それらを冷凍保存し後日解析を行います。

2) 術中採取

手術室において麻酔下に手術を行う際に、通常は切除組織として廃棄される余分な骨格筋、骨、軟骨、滑膜、半月板、靱帯、脂肪、皮膚組織など（各々約 2g 程度）を採取させていただきます。切除された組織は一部はそのまま凍結保存し、後日遺伝子を抽出致します。一部は酵素処理を行い、細胞を分離して培養皿で培養し、付着した幹細胞群を大量培養します。得られた幹細胞群は一部冷凍保存し、一部は継代して培養を継続します。

これら組織や細胞の遺伝子から、目的疾患の原因遺伝子や他の病態関連遺伝子の同定を目指します。同定された遺伝子群を標的とした細胞培養実験および各疾患（軟骨欠損・靱帯欠損・半月欠損・変形性関節症・関節リウマチ・骨粗鬆症・筋肉欠損・サルコペニア・神経損傷・皮膚欠損等）モデル動物への細胞移植や薬剤投与、遺伝子導入等の実験を通して治療効果を評価します。尚、個人の全遺伝子配列の解析は行いません。

実施予定期間と目標症例数

この研究は、2027年12月末まで行われます。また、300人の患者さんに参加していただく予定です。

4. 予想される利益と不利益

1) 予想される利益

この研究の結果が、あなたに有益な情報をもたらす可能性は低いと考えられます。しかし、本研究の成果は医学の発展に寄与するもので、将来あなたと同じような病気に苦しむ方々の診断や予防、治療などに役立つことが期待されます。

2) 予想される不利益

この研究に参加することで、通常診療で行う血液検査と同時に約 10mL 増量して採血を行います。この研究で採取する量は、臨床上、危険がない量と考えておりますが、気分が悪くなるなどの症状がありましたら、担当医へご連絡ください。

5. 参加について

この研究への参加は、あなたの自由な意思で決めてください。たとえお断りになっても今後の治療において不利益を受けることはありません。またこの研究への参加に同意

した後にいつでも同意を撤回することができ、不利益はありません。同意の撤回を希望される場合は、遠慮なく担当医師にお伝えください。

また、研究に参加中に、研究参加の継続について、あなたの意思に影響を与える可能性がある新たな情報が得られた際は、すみやかにお知らせします。そして、研究に継続して参加いただけるかどうか、あらためて確認させていただきます。

6. 研究に関する情報公開の方法

この研究が審査された倫理審査委員会の会議の記録の概要は、厚生労働省倫理審査委員会報告システムで公表しております。この研究の結果は、学会や医学雑誌等で発表される予定です。

7. 研究の開示

あなたが希望される場合は、他の方の個人情報やこの試験の独創性の確保に支障がない範囲で研究計画書やその他の資料をご覧になることができます。お気軽に担当医師までご連絡ください。

8. 個人情報等の取扱い

この研究に参加されますと、当院以外の機関にあなたの血液・診療情報を提供します。その際には、お名前などのあなたを特定できる情報の代わりに、研究用の符号をつけることで個人を特定できないようにします。

また、この研究が適切に行われているかを確認するために関係者がカルテなどを見ることがあります。あなたが本研究に同意された場合、カルテなどの内容を見ることについてもご了承いただいたことになります。また、この研究で得られた結果は、貴重な資料として学会や医学雑誌等に公表されることがあります。これらの場合もプライバシーは守られます。

9. 試料・情報の保管及び廃棄の方法

この研究で得られたあなたの組織や個人情報は、この研究の目的以外に使用することはありません。例報告書を作成する際には、個人を識別する情報の全部または一部を取り除き、代わりに識別コードを付し、連結可能匿名化を行ないます。対応表は、各施設の個人情報管理者が、施錠された書庫にて厳重に保管致します。本研究で得られたデータを当該医療機関外へ提供する際には、対応表は提供せず、連結不可能匿名化されたデータのみを提供致します。学会や論文等で研究成果を発表する場合も、個人を特定できる情報を明らかにすることは決して行いません。組織や個人情報は研究終了報告日から5年又は研究結果の最終公表日から3年又は論文等の発表から10年のいずれか遅い

日まで保管された後、当院の規定に従って廃棄します。また、本研究によって得られた試料は、将来的に他の研究に利用される可能性があります。

10. 研究の資金源および研究に係る利益相反

この研究は、整形外科の研究費で実施しますが、本研究の研究責任者は大正製薬株式会社からの共同研究費によって設置された研究室に所属し、加えて、同社の社員が本研究に参加します。また、将来的に本研究の成果を同社に提供する可能性があります。

研究を行うときにその研究を行う組織あるいは個人（以下「研究者」という。）が特定の企業から研究費・資金などの提供を受けていると、その企業に有利となるように研究者が研究結果を改ざんあるいは解釈したり、また都合の悪い研究結果を無視するのではないかという疑いが生じます。（こうした状態を「利益相反」といいます。）

この研究における利益相反は、大阪大学大学院医学系研究科・医学部臨床研究利益相反審査委員会による審査を受け、承認を得ています。我々はその審査結果に基づき、利益相反を適正に管理して研究を行います。

11. 費用について

研究期間中の検査や治療にかかる費用は通常診療と同じように健康保険による患者さんの自己負担となります。この研究に参加することにより通常の診療費と比べて、負担が増えることはありません。

12. 健康被害が生じた場合の補償について

本研究は細心の注意をもって行われます。もし、この研究期間中に健康被害が生じた場合、補償はありませんが、医師が最善を尽くして適切な処置と治療を行います。費用は通常の診療と同様に健康保険による患者さんの自己負担となります。

13. 知的財産権（必要に応じて）

この研究の結果より、知的財産権が生じることがありますが、その権利は研究を行う機関や研究者に属します。

14. 研究組織（多施設の場合）

この研究は大阪大学医学部附属病院整形外科が主体となり実施します。大阪府下の約10施設と大正製薬が参加予定です。

【研究代表者】（研究全体を統括する研究者）

大阪大学大学院医学系研究科 整形外科

（運動器スポーツバイオメカニクス学共同研究講座 兼任）

蛸名 耕介

【研究事務局】（事務的な業務を行う施設）

大阪大学大学院医学系研究科 整形外科

【データセンター】

大阪大学大学院医学系研究科 整形外科

【検体の測定】

大阪大学大学院医学系研究科 整形外科

【参加予定施設】

行岡病院・整形外科

北大阪ほうせんか病院・整形外科

星ヶ丘医療センター・整形外科

大阪南医療センター・整形外科

大正製薬

15. お問い合わせ先・相談窓口

この研究について、わからないこと、相談したいことがありましたら、担当医師におたずねいただくか、以下までご連絡ください。

大阪大学大学院医学系研究科 整形外科

研究責任者：蛸名 耕介

連絡先：〒565-0871 吹田市山田丘 2-2

06-6879-3552