

for tissue regeneration by polarizing IL-10 releasing M2 macrophages in local area. From a clinical point of view, therapeutic angiogenesis using autologous ADRC transplantation seems to be a useful strategy for patients with CLI.

ACKNOWLEDGMENTS

We thank Boston Scientific, Japan for allowing us to use animal laboratories. We are grateful to Yoko Inoue and Megumi Kondo for technical assistance.

GRANTS

This work was supported in part by grants from the Ministry of Education, Culture, Sports, Scientific, and Technology of Japan (No. 24591047 to S. Shintani; No. 23390208 to T. Murohara) and by a grant for advancement of translational research from the Japanese Circulation Society (to T. Murohara).

DISCLOSURES

No conflicts of interest, financial or otherwise, are declared by the author(s).

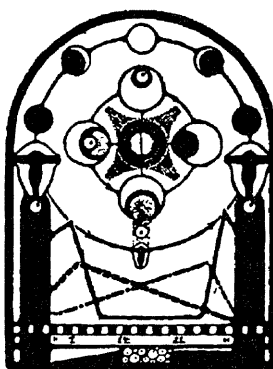
AUTHOR CONTRIBUTIONS

Author contributions: C.-N.H., S.S., and T.M. conception and design of research; C.-N.H., S.S., Y.S., and H.W. performed experiments; C.-N.H., S.S., K.K., M.I., and H.W. analyzed data; C.-N.H., S.S., Y.S., M.I., and H.W. interpreted results of experiments; C.-N.H. and S.S. prepared figures; C.-N.H., S.S., K.K., and T.M. drafted manuscript; C.-N.H., S.S., and T.M. edited and revised manuscript; C.-N.H., S.S., and T.M. approved final version of manuscript.

REFERENCES

- Asahara T, Murohara T, Sullivan A, Silver M, van der Zee R, Li T, Witzenbichler B, Schatteman G, Isner JM. Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis. *Science* 275: 964–967, 1997.
- Bautsch VL. Stem cells and the vasculature. *Nat Med* 17: 1437–1443, 2011.
- Dammanahalli JK, Wang X, Sun Z. Genetic interleukin-10 deficiency causes vascular remodeling via the upregulation of Nox1. *J Hypertens* 29: 2116–2125, 2011.
- Dhingra S, Li P, Huang XP, Guo J, Wu J, Mihic A, Li SH, Zang WF, Shen D, Weisel RD, Singal PK, Li RK. Preserving prostaglandin E2 level prevents rejection of implanted allogeneic mesenchymal stem cells and restores postinfarction ventricular function. *Circulation* 128: S69–S78, 2013.
- Froehlich H, Gulati R, Boilson B, Witt T, Harbuzariu A, Kleppe L, Dietz AB, Lerman A, Simari RD. Carotid repair using autologous adipose-derived endothelial cells. *Stroke* 40: 1886–1891, 2009.
- Heeschen C, Lehmann R, Honold J, Assmus B, Aicher A, Walter DH, Martin H, Zeiher AM, Dimmeler S. Profoundly reduced neovascularization capacity of bone marrow mononuclear cells derived from patients with chronic ischemic heart disease. *Circulation* 109: 1615–1622, 2004.
- Hill JM, Zalos G, Halcox JP, Schenke WH, Waclawiw MA, Quyyumi AA, Finkel T. Circulating endothelial progenitor cells, vascular function, and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 348: 593–600, 2003.
- Kajiguchi M, Kondo T, Izawa H, Kobayashi M, Yamamoto K, Shintani S, Numaguchi Y, Naoe T, Takamatsu J, Komori K, Murohara T. Safety and efficacy of autologous progenitor cell transplantation for therapeutic angiogenesis in patients with critical limb ischemia. *Circ J* 71: 196–201, 2007.
- Kinzenbaw DA, Chu Y, Peña Silva RA, Didion SP, Faraci FM. Interleukin-10 protects against aging-induced endothelial dysfunction. *Physiol Rep* 1: e00149, 2013.
- Koh YJ, Koh BI, Kim H, Joo HJ, Jin HK, Jeon J, Choi C, Lee DH, Chung JH, Cho CH, Park WS, Ryu JK, Suh JK, Koh GY. Stromal vascular fraction from adipose tissue forms profound vascular network through the dynamic reassembly of blood endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 31: 1141–1150, 2011.
- Kondo K, Shintani S, Shibata R, Murakami H, Murakami R, Imaizumi M, Kitagawa Y, Murohara T. Implantation of adipose-derived regenerative cells enhances ischemia-induced angiogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 29: 61–66, 2009.
- Krishnamurthy P, Rajasingh J, Lambers E, Qin G, Losordo DW, Kishore R. IL-10 inhibits inflammation and attenuates left ventricular remodeling after myocardial infarction via activation of STAT3 and suppression of HuR. *Circ Res* 104: e9–e18, 2009.
- Krishnamurthy P, Thal M, Verma S, Hoxha E, Lambers E, Ramirez V, Qin G, Losordo D, Kishore R. Interleukin-10 deficiency impairs bone marrow-derived endothelial progenitor cell survival and function in ischemic myocardium. *Circ Res* 109: 1280–1289, 2011.
- Mantovani A, Marchesi F. IL-10 and macrophages orchestrate gut homeostasis. *Immunity* 40: 637–639, 2014.
- Mantovani A, Sica A, Sozzani S, Allavena P, Vecchi A, Locati M. The chemokine system in diverse forms of macrophage activation and polarization. *Trends Immunol* 25: 677–686, 2004.
- Matoba S, Tatsumi T, Matsubara H, Murohara T, Kondo T, Imaizumi T, Katsuda Y, Toyama Y, Saito S, Komai H, Ito M, Iwasaki H, Saito Y, Okayama S, Suzuki H, Hayada T, Fukumoto S, Maeda H, Yamamoto Y, Onodera R, Teramukai S, Fukushima M. Long-term clinical outcome after intramuscular implantation of bone marrow mononuclear cells (Therapeutic Angiogenesis by Cell Transplantation: TACT trial) in patients with chronic limb ischemia. *Am Heart J* 156: 1010–1018, 2008.
- Miranville A, Heeschen C, Sengenès C, Curat CA, Busse R, Bouloumié A. Improvement of postnatal neovascularization by human adipose tissue-derived stem cells. *Circulation* 110: 349–355, 2004.
- Mizushima T, Arakawa S, Sanada Y, Yoshino I, Miyazaki D, Urushima H, Tsujimoto Y, Ito T, Shimizu S. Inhibition of epithelial cell death by Bcl-2 improved chronic colitis in IL-10 KO mice. *Am J Pathol* 183: 1936–1944, 2013.
- Murohara T, Ikeda H, Duan J, Shintani S, Sasaki K, Eguchi H, Onitsuka I, Matsui K, Imaizumi T. Transplanted cord blood-derived endothelial precursor cells augment postnatal neovascularization. *J Clin Invest* 105: 1527–1536, 2000.
- Murray PJ, Wynn TA. Protective and pathogenic functions of macrophage subsets. *Nat Rev Immunol* 11: 723–737, 2011.
- Németh K, Leelahavanichkul A, Yuen PST, Mayer B, Parmelee A, Doi K, Robey PG, Leelahavanichkul K, Koller BH, Brown JM, Hu X, Jelinek I, Star RA, Mezey E. Bone marrow stromal cells attenuate sepsis via prostaglandin E₂-dependent reprogramming of host macrophages to increase their interleukin-10 production. *Nat Med* 15: 42–49, 2009.
- Planat-Benard V, Silvestre JS, Cousin B, Andre M, Nibelink M, Tamarat R, Clergue M, Manneville C, Saillan-Barreau C, Duriez M, Tedgui A, Levy B, Penicaud L, Casteilla L. Plasticity of human adipose lineage cells toward endothelial cells: physiological and therapeutic perspectives. *Circulation* 109: 656–663, 2004.
- Rehman J, Traktuev D, Li J, Merfeld-Clauss S, Temm-Grove CJ, Bovenkerk JE, Pell CL, Johnstone BH, Considine RV, March KL. Secretion of angiogenic and antiapoptotic factors by human adipose stromal cells. *Circulation* 109: 1292–1298, 2004.
- Ricardo SD, van Goor H, Eddy AA. Macrophage diversity in renal injury and repair. *J Clin Invest* 118: 3522–3530, 2008.
- Saito Y, Sasaki K, Katsuda Y, Murohara T, Takeshita Y, Okazaki T, Arima K, Katsuki Y, Shintani S, Shimada T, Akashi H, Ikeda H, Imaizumi T. Effect of autologous bone-marrow cell transplantation on ischemic ulcer in patients with Buerger's disease. *Circ J* 71: 1187–1192, 2007.
- Shimizu Y, Shibata R, Shintani S, Ishii M, Murohara T. Therapeutic lymphangiogenesis with implantation of adipose-derived regenerative cells. *J Am Heart Assoc* 1: e000877, 2012.
- Shintani S, Kusano K, Ii M, Iwakura A, Heyd L, Curry C, Wecker A, Gavin M, Ma H, Kearney M, Silver M, Thorne T, Murohara T, Losordo DW. Synergistic effect of combined intramyocardial CD34+ cells and VEGF2 gene therapy after MI. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 3, Suppl 1: S123–S128, 2006.
- Shintani S, Murohara T, Ikeda H, Ueno T, Honma T, Katoh A, Sasaki K, Shimada T, Oike Y, Imaizumi T. Mobilization of endothelial progenitor cells in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 103: 2776–2779, 2001.
- Shintani S, Murohara T, Ikeda H, Ueno T, Sasaki K, Duan J, Imaizumi T. Augmentation of postnatal neovascularization with autologous bone marrow transplantation. *Circulation* 103: 897–903, 2001.
- Sica A, Invernizzi P, Mantovani A. Macrophage plasticity and polarization in liver homeostasis and pathology. *Hepatology* 59: 2034–2042, 2014.
- Tateishi-Yuyama E, Matsubara H, Murohara T, Ikeda U, Shintani S, Masaki H, Amano K, Kishimoto Y, Yoshimoto K, Akashi H, Shimada K, Iwasaka T, Imaizumi T. Therapeutic angiogenesis for patients with

- limb ischaemia by autologous transplantation of bone-marrow cells: a pilot study and a randomised controlled trial. *Lancet* 360: 427–435, 2002.
32. **Traktuev DO, Merfeld-Clauss S, Li J, Kolonin M, Arap W, Pasqualini R, Johnstone BH, March KL.** A population of multipotent CD34-positive adipose stromal cells share pericyte and mesenchymal surface markers, reside in a periendothelial location, and stabilize endothelial networks. *Circ Res* 102: 77–85, 2008.
33. **Vasa M, Fichtlscherer S, Aicher A, Adler K, Urbich C, Martin H, Zeiher AM, Dimmeler S.** Number and migratory activity of circulating endothelial progenitor cells inversely correlate with risk factors for coronary artery disease. *Circ Res* 89: e1–e7, 2001.
34. **Villalta SA, Deng B, Rinaldi C, Wehling-Henricks M, Tidball JG.** IFN- γ promotes muscle damage in the mdx mouse model of Duchenne muscular dystrophy by suppressing M2 macrophage activation and inhibiting muscle cell proliferation. *J Immunol* 187: 5419–5428, 2011.
35. **Wu WK, Llewellyn OP, Bates DO, Nicholson LB, Dick AD.** IL-10 regulation of macrophage VEGF production is dependent on macrophage polarisation and hypoxia. *Immunobiology* 215: 796–803, 2010.
36. **Zuk PA, Zhu M, Mizuno H, Huang J, Futrell JW, Katz AJ, Benhaim P, Lorenz HP, Hedrick MH.** Multilineage cells from human adipose tissue: implications for cell-based therapies. *Tissue Eng* 7: 211–228, 2001.



学会等発表実績

委託業務題目「ヒト皮下脂肪由来間葉系前駆細胞を用いた重症虚血肢に対する血管新生療法
機関名国立大学法人名古屋大学

J

1. 学会等における口頭・ポスター発表

発表した成果（発表題目、口頭・ポスター発表の別）	発表者氏名	発表した場所（学会等名）	発表した時期	国内・外の別
Therapeutic Angiogenesis by Cell Transplantation 口頭	新谷 理	第31回国際心臓研究学会 (ISHR) 日本部会 名古屋	2014/11/29	国内
重症下肢虚血に対する脂肪組織由来間葉系前駆細胞を用いた血管新生療法の試み 口頭	近藤和久	第3回 CLINCH (Critical Limb Ischemia Network in aiCHI) 名古屋	2015/3/21	国内
The Comparison of Adipose Derived Regenerative Cells and Bone Marrow Mononuclear Cells as Transplanted Cells for Therapeutic Angiogenesis. ポスター	Shintani S, Hao C, Shimizu Y, Kondo K, Murohara T.	Basic Cardiovascular Sciences 2014 Scientific Sessions. Las Vegas, Nevada, USA.	2014/7/15	国外
Therapeutic angiogenesis by adipose-derived regenerative cells 口頭	Shibata R, Kondo K, Shintani S, Murohara T	第31回国際心臓研究学会 (ISHR) 日本部会 名古屋	2014/11/28	国内
脂肪組織由来間葉系前駆細胞を用いた血管新生療法の開発 口頭	柴田玲、室原豊明	第18回日本心血管内分泌代謝学会学術総会 横浜	2014/11/21	国内

2. 学会誌・雑誌等における論文掲載

掲載した論文（発表題目）	発表者氏名	発表した場所（学会誌・雑誌等名）	発表した時期	国内・外の別
Therapeutic angiogenesis by adipose-derived regenerative cells: Comparison with bone marrow mononuclear cells.	Hao CN, Shintani S, Shimizu Y, Kondo K, Ishii M, Wu H, Murohara T.	Am J Physiol Heart Circ Physiol.	2014;307: H869-879.	国外
Multilayered adipose-derived regenerative cell sheets created by a novel magnetite tissue engineering method for myocardial infarction.	Ishii M, Shibata R, Shimizu Y, Yamamoto T, Kondo K, Inoue Y, Ouchi N, Tanigawa T, Kanemura N, Ito A, Honda H, Murohara T.	Int J Cardiol.	2014;175(3):545-53.	国外
血管新生治療と心血管老化	近藤和久, 柴田玲, 新谷 理, 室原豊明.	循環器内科	2014;76(5):477-483.	国内
脂肪由来間葉系前駆細胞移植は重症虚血肢を救えるか?	新谷 理, 近藤和久, 室原豊明.	循環器内科	2014;76(5):477-483.	国内

(注1) 発表者氏名は、連名による発表の場合には、筆頭者を先頭にして全員を記載すること。

(注2) 本様式はexcel形式にて作成し、甲が求める場合は別途電子データを納入すること。

説明書

脂肪組織由来間葉系前駆細胞移植による末梢閉塞性動脈疾患 (閉塞性動脈硬化症・バージャー病)・膠原病類縁疾患への血管新生治療

1) 臨床研究とは、

医療における疾病の予防方法、診断方法及び治療方法の改善、疾病原因及び病態の理解並びに患者の生活の質の向上を目的として実施される医学系研究であって、人を対象とするもの（個人を特定できる人由来の材料及びデータに関する研究を含む。）をいう（厚生労働省：臨床研究に関する倫理指針のホームページより引用）。

2) 細胞移植治療についての説明

あなたが患っている末梢閉塞性動脈疾患（閉塞性動脈硬化症・バージャー病）では、一般的に、カテーテルバルーンやステントを用いて血管を内腔から拡張させる方法（血管拡張術）や静脈もしくは人工血管を使いバイパスを作製する手術により組織（虚血骨格筋）への血流を改善させ、痛みや壊死・潰瘍といった虚血に伴う症状や状態を軽減させる治療を行います。また、膠原病に伴う難治性皮膚潰瘍では、原疾患の治療や痛みや潰瘍に対する対症療法を行ないます。しかし、あなたの脚（足）または腕（手）はこのような治療法では改善することが出来ないほど重症で、実際、これまでに行なった治療法では効果がありませんでした。また、一般に使用されている血管を拡張する薬や血小板の凝集を防ぐ薬を試みましたが、あなたの症状は改善されませんでした。現時点で、あなたの脚（足）または腕（手）の痛みを軽くしたり、皮膚の潰瘍を治す薬もありません。このままでは、将来、あなたの肢を切断せざる得なくなるかもしれません。

私たちは、あなたのように血管が閉塞したために筋肉への血流が低下し、そのために生じる痛みや潰瘍を持つ患者さんの治療法として、自己骨髓液または末梢血中の血管内皮に分化しうる未熟細胞（血管内皮前駆細胞）を含んだ単核球細胞分画を取り出し、症状のある脚（足）または腕（手）に自己移植することにより新たな血管を作る新しい治療を施行しています。しかし、骨髓採取に伴う身体に対する負担が大きい（侵襲度が高い）ことや、治療効果が十分得られない患者さんがいるなどといった問題が解決されておりません。そこで、私たちはこれらの細胞治療に代わり自分の皮下脂肪組織より取り出した未成熟な細胞（脂肪組織由来間葉系前駆細胞）による治療が有効であるかを検討しています。

この末梢閉塞性動脈疾患に対する脂肪組織由来間葉系前駆細胞の移植治療は、動物実験においては新たな血管が作られることが確認されていますが、ヒトに対しての治療効果が確立しているものではありません。しかし、すでに国内の他施設においては、この脂肪組織由来間葉系前駆細胞移植により、乳がんのために乳房切除術を受けた患者の欠損した乳房組織が再生されたとの報告があり、移植手術を含めた細胞移植治療自体の安全性は確認されております。我々は、この治療法によって新しくできた血管があなたの症状を改善できることを期待しています。あなたの同意が得られるならば、虚血に陥っている筋肉内にあなた自身の脂肪組織由来間葉系前駆細胞を注射により移植し、新しい血管を作り肢の痛みや潰瘍を治すことができるかどうかを検討したいと思っています。移植といいますがあなた自身の細胞を使用するために、拒絶反応などが起こる可能性はありません。

3) 臨床研究に参加していただく対象疾患について

閉塞性動脈硬化症・パージャーカー病・膠原病を対象とします。

4) 用語説明

- 血管新生療法：組織が虚血に陥ると、虚血組織の壊死を回避、または虚血臓器の機能保持および修復するために血管新生が起こります。血管新生は、隣接する既存の毛細血管内皮細胞が虚血組織より放出された増殖因子やサイトカイン（特定の細胞に情報伝達をする分泌ホルモン）により増殖・遊走したり、流血中の血管内皮前駆細胞（endothelial progenitor cells: EPCs）が虚血組織で増殖・分化・遊走し起こります。これら血管新生を増強させる幹・前駆細胞や血管新生増強因子蛋白・プラスミド（遺伝子導入の際の運び手の一つ）を移植し血管新生を増強させる事を目的とした治療です。
- 脂肪組織由来間葉系前駆細胞（**adipose derived regenerative cells: ADRCs**）：2001年米国 UCLA 大学の Zuk らにより発見同定された細胞で、培養条件により、脂肪・筋組織や骨・軟骨組織、皮膚、神経、血管など多様分化能を有する事が確認されています。我々は、既に、下肢虚血を作成した実験動物へこの細胞を移植することにより血管新生が増強することを確認報告しています。
- セルーション遠心分離器：脂肪組織から間葉系前駆細胞を単離する装置。清潔環境が保たれている閉鎖回路内で採取した脂肪組織を洗浄後融解します。そこで得られた細胞を遠心分離により回収します。装置の電気的安全性は国際規格 IEC 60601-1 に適合し、外国製造業者認定（Cytori Therapeutics, Inc. 認定番号 BG30400600）および国際規格 ISO 13485 の認証取得済みの工場

にて製造されています。さらに、医療機器製造販売届（届出番号13B1X10155000001）を提出しています。

- レーザードップラー：レーザー光を照射することにより非接触で血流を計測し、リアルタイムで画像化および数値化する装置です。
- デジタル・サブトラクション・アンギオ（DSA）装置：テレビカメラに写し出されるX線画像にコンピューター処理を施し、血管以外の骨などを差し引く（サブトラクション）することにより血管のみの画像を得ることができる装置です。従来のX線フィルムを使用する方法に比べ、少ない造影剤でコントラストの良い（診断しやすい）画像を得ることができます。

5) 細胞移植治療臨床研究の目的

この細胞移植治療臨床研究の目的は、自己脂肪組織由来間葉系前駆細胞移植で血管の閉塞した虚血四肢に新しく小さなバイパス血管を作ることができるかどうかを検討し、新しくできた血管による運動時や安静時の痛みの軽減・消失や、四肢末梢にできた潰瘍が治るかどうかを検討することです。

6) 実施方法

この処置は、あなた自身の皮下脂肪組織より得られた脂肪組織由来間葉系前駆細胞を、虚血に陥っている筋肉内40? 60ヶ所に0.5-1.0mLづつ注射により移植するものです。脂肪組織由来間葉系前駆細胞はいろいろな条件下で血管内皮細胞へ分化したり、血管新生に有効である蛋白を分泌したりすることにより、血管を刺激して新しい毛細血管を構築させることが知られている細胞です。私たちが含めた複数の施設からの基礎実験で、この細胞移植治療により新しい血管が作られ、現在あなたを苦しめている症状を改善させる可能性があることがわかっています。

脂肪組織由来間葉系前駆細胞は、麻酔下にあなたの腹部または臀部の皮下脂肪から従来の脂肪吸引法により採取します。脂肪吸引の方法は、皮下組織に十分な生理食塩水を充満させ、小さく皮膚切開し、そこから、特殊なチューブを付けた注射器で脂肪組織を約250-300g吸引します。この吸引した脂肪組織から、さらに目的とする脂肪組織由来間葉系前駆細胞を前述の分離装置で分離濃縮します。この分離された細胞をあなたの虚血肢の骨格筋内へ注射器で直接移植します。実施時間は麻酔時間を含めおよそ2時間となります（実施計画などをさらに知りたい希望があれば、差し支えない範囲で研究計画の内容を見ることができますので担当医へ申し出てください。）。

また、術前と術後に以下の検査を実施いたします。

	術前	当日	術後 1W	術後 2W	術後 3W	術後 1M	術後 6M
同意取得	○						
診察	○	○	○	○	○	○	○
手術		○					
ABPI (足膝関節上腕血圧比測定)	○		○	○	○	○	○
レーザードップラー	○		○	○		○	○
DSA、その他画像診断	○					○	○
運動負荷検査	○					○	○
QOL 質問票	○		○	○	○	○	○
採血	○			○		○	○
有害事象の確認		○	○	○	○	○	○

※また、調査する可能性のある資料項目（日常診療から得る情報も含む）を以下に示します。

血液検査、心電図、心エコー、負荷心筋シンチ、心臓カテーテル検査、CT、腹部エコー、上部消化管内視鏡、便検査、尿検査、眼底検査、婦人科検診、マンモグラフィ、ABPI、レーザードップラー、TcO₂（経皮酸素分圧）、DSA または MRA（磁気共鳴血管撮影）、トレッドミル検査、質問票、サーモグラフィ（但し、倫理委員会の許可を得て、調査資料項目が追加される可能性があります）

7) 細胞移植治療の効果と副作用（利益と不利益）

この細胞移植治療により新しくできた血管が、筋肉の血流を改善させ、運動時や安静時の痛みを軽減させたり、四肢末梢にできた皮膚の潰瘍が改善することが期待できます。現在、自己脂肪組織由来間葉系前駆細胞移植治療は、ヨーロッパにおいて虚血性心疾患（急性心筋梗塞や心筋梗塞後心機能低下症例）に対する臨床治験が行われています。また日本においても、乳癌術後の乳房欠損に対する再建療法として効果が確認されています。現在までにこの細胞移植治療の明らかな副作用は出現していませんが、副作用と考えられる症状や徴候を注意深く観察します。また、担当医師は一般的な治療を試験の有無に関わらず行ないます。治療や術前・術後の検査では以下のような副作用を生じる可能性があります。

- A. 注射に伴う痛み及び発赤が生じることがあります。
- B. 脂肪吸引に伴う術後の皮膚の引きつれ、脂肪塞栓、血栓症、皮下出血、感染症、皮膚の知覚障害のリスクがあります。
- C. 動脈造影検査を施行した場合、動脈の破裂、感染、出血、塞栓、血栓症、造影剤や抗生剤等に対するアレルギー反応、腎機能悪化など、通常のカテーテル検査でも生じる可能性のある合併症と同じものが生じる可能性があります。
- D. 一般的に癌は血管新生により増殖していきます。そのため細胞移植治療（血管新生治療）により、治療開始の時には診断できなかった微小な癌の発育を促す可能性があります。治療を始める前に癌がないかどうかの一連の検査を行いません。またこれらの精密検査で見つけることの出来ない微小な癌もあり、細胞移植治療（血管新生治療）により発育する可能性があります。事前の検査で癌が発見あるいは疑われる場合は治療を受けられません。
- E. 細胞移植治療（血管新生治療）は糖尿病の合併症である糖尿病性網膜症を悪化させる可能性があります。特に、インスリン注射を受けている方で問題になると考えられますが、受けていない方でも網膜症が悪化する可能性があります。今回の治療の前に眼底検査を行いますが、重度の糖尿病性網膜症が判明した場合はこの試験に参加出来ないことがあります。また、インスリン注射の有無や糖尿病のコントロール状況に関わらず、糖尿病性網膜症の所見が無くとも細胞移植治療（血管新生治療）により網膜症を起こす可能性があります。

8) 研究へ参加していただく期間および目標症例数

この細胞移植治療臨床研究の期間は6ヶ月間で、その間に前述した各種の検査を予定していきます。また期間終了後も、少なくとも10年間は追跡調査を行いますし、引き続き担当医師を含めた診察・診療を受けることができますので心配はいりません。今回の研究にご参加いただく患者様は、あなたを含め40名を予定しております。

9) 皮下脂肪組織から脂肪組織由来間葉系前駆細胞を分離する装置について

脂肪組織より間葉系前駆細胞を抽出する医療機器は、セルーション遠心分離器（サイトリ・セラピューティクス株式会社、届出番号：13B1X10155000001）を使用します。本医療機器は、本臨床研究での使用を目的として、名古屋大学附属病院循環器内科で購入されたものであり、臨床試験結果については全て学内の研究チームが厳正にかつ独立して解析するため、今回の結果に利害が生じるような影響を与えません。

10) 細胞移植治療臨床研究への参加と辞退

この細胞移植治療臨床研究の説明を担当医師から受けた上で、この細胞移植治療臨床研究に参加されるかどうかをあなたの自由な意思で決めて下さい。たとえ参加されなくても今後の治療に不利益になることは全くありません。この細胞移植治療臨床研究に参加することを同意したあとでも、臨床研究が開始されてからでも、いつでも自由に辞退することができます。辞退を表明されました際には、辞退前に計測させて頂いた臨床データの利用につきまして、あなたの意志を確認させていただきます。また、辞退された後も現在行われている最善の治療を行ないます。

11) 個人情報の保護

この臨床研究の結果は、将来新たな治療法として認可されるために使用されたり、また医学雑誌などに発表されることがありますが、その際にあなたの名前や身元などが明らかになるようなことは全くありません。あなたの試験への参加は、マスメディア（新聞・テレビなど）の関心を引くかもしれません。あなたの許可がない限り、試験担当者は秘密保持の最大限の努力をします。

また、あなたが細胞移植治療臨床研究に参加されることを承諾されますと、細胞移植治療の内容を確認するために、臨床受託研究審査委員会（細胞移植治療の実施に関して、倫理的・学問的に問題が無いことを審査し決定する委員会）や厚生労働省や文部科学省の担当者が、あなたのカルテを見ることがあるかもしれません。しかし、あなたやあなたの御家族のプライバシーが外部に漏れる心配は全くありません。

12) 健康被害が発生した場合

万一、この細胞移植治療臨床研究によってあなたの四肢または全身に重大な健康被害が生じた場合は、直ちに対処し最善の治療を行ないます。また、試験に関連して発生した障害に関しても、直ちに適切な最善の処置を行ないます。臨床研究に伴う被験者の健康被害に対する補償については名古屋大学医学部付属病院で別紙の通り定められています。

13) 研究結果の公表について

研究の成果は、提供者本人やその家族の氏名などが明らかにならないようにした上で、学会や学術雑誌およびデータベース上で公に発表されることがあります。

14) 研究から生ずる知的所有権について

特許等の知的所有権が生じた場合は、研究者あるいは研究機関がその知的所有権を持ちます。

15) 血液・脂肪細胞等の検査検体について

原則として、血液・脂肪細胞等の検査検体は、目的とする研究の終了後は廃棄されますが、もし同意していただければ、将来の医学研究のための貴重な資源として、研究終了後も保管させていただきます。(将来、検体を別の医学研究に用いる場合には、改めてその研究について倫理委員会に申請し、承認を受けた上で実施いたします。)

16) 細胞移植治療臨床研究の中止

副作用と思われる何らかの重大な事項が生じた場合は、この細胞移植治療臨床研究は直ちに中止します。この場合、直に対処し最善の治療を継続して行ないます。万が一にでも生じた臨床研究に伴う被験者の健康被害に対する補償については別紙のとおりです。

17) 細胞移植治療の費用

- 細胞移植適応決定のための入院費について：まず、本血管新生療法の適応があるか否かを事前に入院精査していただきます。その検査入院での費用は通常の診療扱いとなり健康保険が適応され、自己負担も通常通り発生します。細胞治療の適応と判断された場合は再入院となります。
- 細胞移植治療のための入院費について：あなたの細胞移植治療に関連した費用は、すべて所轄診療科の研究費等によって支払われますので、自己負担はありません。
- 細胞移植治療終了後の医療費について：細胞移植治療が終了し退院された後は、通常の診療の扱いとなります。そのため退院後の診療については健康保険が適応され、自己負担も通常通り発生します。

もし、費用などで質問があれば担当医師に随時御相談下さい。

18) 問い合わせ・苦情の受付先

この細胞移植治療臨床研究について、心配なことや、判らないことがありましたら御遠慮なく担当医師に申し出て下さい。

これらの内容をよく読み、ご理解いただき、この研究（治療）に参加されることを同意される場合は、同意書に署名し、日付を記入して担当者（担当医師）にお渡し下さい。

平成27年3月12日

問い合わせ先

説明担当者氏名： 近藤 和久

診療担当医師氏名：新谷 理、

(FAX : 052-744-2138)

○苦情の受付先

名古屋大学医学部総務課：(052-744-2804)

同席した医師がいた場合その医師の氏名 _____ 印（署名）

同席した看護師がいた場合その看護師の氏名 _____ 印（署名）

同意書

実施責任者: 名古屋大学医学部循環器内科 教授 室原豊明 殿

《説明を受け理解した項目》(□の中にご自分でレ印を入れて下さい)

- 研究協力を自らの意思で行うことと撤回の自由があること
- 研究計画の概要
- 実施計画の内容を見ることができること
- 研究(治療)に参加した場合に考えられる利益及び不利益
- 臨床研究に伴う被験者の健康被害に対する補償について
- 個人情報の保護
- 研究結果の伝え方
- 研究(治療)結果の公表
- 研究成果から生ずる知的財産権について
- 研究終了後の検体の保管と廃棄
- この研究の費用
- 問い合わせ・苦情の受付先

《この研究(治療)に参加することの同意》(「はい」又は「いいえ」に○を付けて下さい)

この研究(治療)に参加することに同意しますか?

はい いいえ

《検体を将来の医学研究のために保管することの同意》(「はい」又は「いいえ」に○を付けて下さい) あなたの検体が将来の医学研究(遺伝子解析研究を含まない)に使用されることに同意しますか?

はい いいえ

本人署名および押印: _____ 印

住所: _____

電話: _____

家族署名および押印: _____ 印

平成 年 月 日

