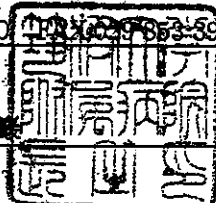


**1. 遺伝子治療臨床研究  
実施計画変更報告書**

# 遺伝子治療臨床研究実施計画変更報告書

平成15年9月22日

厚生労働大臣 殿

実施施設	所在地	〒305-8576 茨城県つくば市天久保2丁目1-1
	名称	筑波大学附属病院
	代表者	TEL:029-853-3900 TEL:029-853-5904 筑波大学附属病院
	役職名・氏名	病院長・山口  職印

下記の遺伝子治療臨床研究について、別添のとおり実施計画を変更したことを報告します。

## 記

遺伝子治療臨床研究の課題名	総括責任者の所属・職・氏名
同種造血幹細胞移植後の再発白血病に対するヘルペスウィルス・チミジンキナーゼ導入ドナーTリンパ球輸注療法の臨床研究	筑波大学臨床医学系血液内科 教授 長澤 俊郎

遺伝子治療臨床研究実施計画変更報告書

平成13年9月17日

(申請年月日)

研究の名称	同種造血幹細胞移植後の再発白血病に対するヘルペスウイルス・チミジンキナーゼ導入ドナーTリンパ球輸注療法の臨床研究		
研究実施期間	平成14年3月14日 から 平成17年3月13日(3年間)		
総括責任者	所属部署の所在地	茨城県つくば市天王台1丁目1-1 〒305-8575	
	所属機関・部局・職	筑波大学臨床医学系 血液内科 教授	
	氏名	長澤 俊郎 (印)	
実施の場所	所在地	茨城県つくば市天久保2丁目1-1 〒305-8576	
	名称	筑波大学附属病院	
	連絡先	茨城県つくば市天久保2丁目1-1 TEL: 029-853-3900、FAX: 029-853-3904	
総括責任者以外の研究者	氏名	所属機関・部局・職	役割
	小野寺 雅史	筑波大学・臨床医学系・講師	ウイルスベクター全般に関する情報の収集、ならびに安全管理・遺伝子導入条件の設定および遺伝子導入細胞の動態解析
	小島 寛	筑波大学・臨床医学系・助教授	患者の選定、患者への説明および同意の取得、治療効果の判定(内科)
	松井 陽	筑波大学・臨床医学系・教授	患者の選定、患者への説明および同意の取得、治療効果の判定(小児科)
	長谷川 雄一	筑波大学・臨床医学系・講師	内科的診療(内科)
	須磨崎 亮	筑波大学・臨床医学系・助教授	内科的診療(小児科)
	福島 敬	筑波大学・臨床医学系・講師	内科的診療(小児科)
	清水 崇史	筑波大学・臨床医学系・講師	内科的診療(小児科)
	大塚 藤男	筑波大学・臨床医学系・教授	移植片対宿主病の診断
	野口 雅之	筑波大学・基礎医学系・教授	移植片対宿主病の診断
	松井 良樹	筑波大学・臨床医学系・助教授	末梢血単核球分離・細胞保存
	大津 真	筑波大学・臨床医学系・講師	ウイルスベクターの安全管理・PCRを用いた遺伝子導入細胞のクロナリテ
	金子 新	筑波大学・臨床医学系・講師	イの解析
	中内 啓光	東京大学医科学研究所・教授	遺伝子導入細胞の動態解析
	坂巻 壽	都立駒込病院血液内科・部長	免疫学的検査の管理と指導
大橋 一輝	都立駒込病院血液内科・医員	適応患者の選定(内科)	
土田 昌宏	茨城県立こども病院小児科・部長	適応患者の選定(内科)	
小池 和俊	茨城県立こども病院小児科・医員	適応患者の選定(小児科)	
加藤 俊一	東海大学総合医学研究所・教授	適応患者の選定(小児科)	

審査委員会の開催状況及び実施計画の変更を適切と認める理由	別紙(筑波大学附属病院遺伝子治療臨床研究審査委員会が本研究計画の修正を適切であると認める理由)のとおり	
	審査委員会の長の職名	氏名
	筑波大学臨床医学系学系長	小山 哲夫(印)

研究の区分	○遺伝子治療臨床研究 遺伝子標識臨床研究		
研究の目的	<p>本研究は、同種造血幹細胞移植後の再発白血病に対し広く行われているドナーリンパ球輸注療法(DLT)の安全性を高めるため、ドナー末梢血リンパ球にあらかじめレトロウイルスベクターを用いて HSV-TK 遺伝子を導入し、重度移植片対宿主病(GVHD)の際にはガンシクロビル(GCV)を投与することでドナーT細胞を死滅させ、GVHDの沈静化を図ることを目的としている。本研究の検討課題は以下の3点に要約される。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 同種造血幹細胞移植後の再発白血病に対して行われる DLT において、レトロウイルスベクターによる HSV-TK 遺伝子導入ドナーT細胞が患者にとって安全であるのか。</li> <li>2. 上記遺伝子導入T細胞が患者体内で治療効果を示すのか。</li> <li>3. 上記遺伝子導入T細胞がGVHD発症の際に、GCVの投与により患者体内で死滅し、それによりGVHDが沈静化するのか。</li> </ol>		
対象疾患	本研究では、その実施目的を十分に理解し、治療として DLT が考慮される同種造血幹細胞移植後の再発白血病(慢性骨髄性白血病、急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病)、ならびに骨髄異形成症候群の患者が治療対象となる。		
変更時期	当初の2年の実施期間から3年に延長		
変更内容	実施計画書における事項	変更前	変更後
	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 6-3 遺伝子導入方法の概略および当導入方法を選択した理由</li> <li>2. 8-1-3 増殖性ウイルス出現の可能性</li> <li>3. 10-5-6-1-1 患者への遺伝子導入ドナーリンパ球投与前</li> <li>4. 「同意取得の際に用いられる説明および同意書」</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 別紙1のとおり</li> <li>2. 別紙1のとおり</li> <li>3. 別紙2のとおり</li> <li>4. 別紙2のとおり</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 別紙1のとおり</li> <li>2. 別紙1のとおり</li> <li>3. 遺伝子導入ドナーリンパ球のクロナリティーを確認するLAM-PCR、あるいは inverse PCR の導入の検討、別紙1のとおり</li> <li>4. フランスにて発症した有害事象の詳細を追加、別紙2のとおり</li> </ol>
変更理由	平成14年、二例の重大な有害事象(T細胞白血病)がX連鎖性重症複合免疫不全症(X-SCID)に対する遺伝子治療において発症した。これに対し、現在、X-SCID以外の遺伝子治療を行うに際しては、1)遺伝子治療を検討している患者への今回の有害事象の詳細な説明(インフォームド・コンセントの変更)と2)白血病発症のモニターリングのための導入細胞のクロナリティー検査法(LAM-PCR、inverse PCR)の導入、が求められている。今回の変更はこの指針に従い、それに伴って実施期間を一年間延長したものである。		
今後の研究計画	上記変更内容を含む遺伝子治療臨床研究計画書をもとに遺伝子治療を進める。		
これまでの研究結果及び研究結果の公表状況	特になし		

別紙

筑波大学附属病院遺伝子治療臨床研究審査委員会  
が本研究計画の修正を適当であると認める理由

筑波大学附属病院遺伝子治療臨床研究審査委員会の遺伝子治療臨床研究実施計画に係る審査状況及び実施計画の修正が適当であると承認した理由は、次のとおりである。

1. 審査の経過状況

- (1) 平成11年12月20日付けで基礎医学系中内啓光教授から申請された「同種造血幹細胞移植後の再発白血病に対するヘルペスウイルス・チミジンキナーゼ導入ドナーTリンパ球輸注療法の臨床研究」は3度に亘る筑波大学附属病院遺伝子治療臨床研究審査委員会（以下「審査委員会」、第1回平成12年2月14日、第2回平成12年6月7日、第3回平成13年6月28日）で慎重な審議がなされ、本研究が臨床研究であることを考慮し、総括責任者を中内啓光教授から臨床医学系血液内科長澤俊郎教授に変更、また筑波大学附属病院遺伝子治療臨床研究審査委員会細則第8条に基づき、速やかな対応を必要とする事項に対応できるよう新たに「専門委員会（遺伝子治療実行委員会）」をもうけた上で、本申請書が文部省告示第79号、厚生省告示第23号、及び筑波大学附属病院遺伝子治療臨床研究審査委員会細則の必要要件を満たしていることを委員全員で承認した。
- (2) 審査委員会の承認を受け、平成13年9月17日付けで筑波大学附属病院遺伝子治療臨床研究実施計画申請書は文部科学省および厚生労働省に提出された。これを受け、遺伝子治療臨床研究（がん）審査ワーキンググループ・がん遺伝子治療臨床研究作業委員会が2度に亘り開催され（第1回平成13年11月14日、第2回平成14年1月29日）、慎重な審議の結果、平成14年3月14日付けで、筑波大学遺伝子治療臨床研究実施計画は文部科学省および厚生労働省から承認された。
- (3) フランスで行われたX連鎖性重症複合免疫不全症に対する遺伝子治療において有害事象（単クロナールT細胞増殖）が発症したことから、平成14年10月28日に第1回遺伝子治療実行委員会が開催され、今後の対応が検討された。その結果、本臨床研究の修正項目として遺伝子治療を受ける患者へのインフォームド・コンセントの変更、遺伝子導入細胞のクロナリティーの解析法の確立、ならびにイタリアで同様の遺伝子治療を受けている患者の情報収集体制の強化などが求められた。これに対して修正された実施計画書ならびに患者用説明文書が第2回遺伝子治療実行委員会（平成14年12月25日）に提出され、第3回遺伝子治療実行委員会（平成15年3月4日）において慎重な審議の結果、修正は適当と認められ、上記有害事象に係る修正項目が審査委員会で審議されることが決定した。

2. 修正を適当と認める理由

審査委員会は、フランスの有害事象に係る修正された遺伝子治療臨床研究実施計画書等を慎重に審議した結果、本審査委員会に提出された修正項目は適当と判断し、また本臨床研究が「遺伝子治療臨床研究に関する指針」（平成14年文部科学省・厚生労働省告示第1号）及び筑波大学附属病院遺伝子治療臨床研究審査委員会細則の必要要件を満たしているものと結論した。

平成15年3月26日

遺伝子治療臨床研究審査委員会 委員長 小山 哲夫



「同種造血幹細胞移植後の再発白血病に対するヘルペスウィルス・チミジンキナーゼ導入ドナーTリンパ球輸注療法の臨床研究」の変更事項について  
(筑波大学・平成15年9月)

1 研究実施期間の変更

平成14年3月14日(承認日)から2年間を



平成14年3月14日から平成17年3月13日(3年間)とする。

2 遺伝子治療臨床研究実施計画変更報告書

(1) 総括責任者以外の研究者の追加(採用等)

- ① 清水 崇史 筑波大学・臨床医学系・講師 内科的診療(小児科)
- ② 大津 真 筑波大学・臨床医学系・講師 ウィルスベクターの安全管理・PCRを用いた遺伝子導入細胞のクロナリティーの解析
- ③ 加藤 俊一 東海大学総合医学研究所・教授 適応患者の選定(小児科)

(2) 総括責任者以外の研究者の変更(転出)

- ① 中内 啓光 筑波大学・基礎医学系・教授 免疫学的検査の管理と指導  
ウィルスベクターの安全管理



中内 啓光 東京大学医科学研究所・教授 免疫学的検査の管理と指導

- ② 金子 新 筑波大学・臨床医学系・医員



金子 新 筑波大学・臨床医学系・講師

(3) 総括責任者以外の研究者の削除(停年等)

- ① 中井 利昭 筑波大学・臨床医学系・教授 病理学的診断
- ② 向井 陽美 筑波大学・臨床医学系・講師 内科

3 遺伝子治療臨床研究実施計画書

(1) 6-3. 遺伝子導入方法の概略および当導入法を選択した理由

「また、安全性においても過去の遺伝子治療臨床研究において十分に確認されている(45-49)」を



「また、安全性に関しては過去のT細胞遺伝子治療において重篤な副作用は報告されていない(45-49)」に修正

※フランスの造血前駆細胞(CD34陽性)を用いた遺伝子治療において有害事象が生じたため、対象をT細胞を用いた遺伝子治療に局限した。

(2) 8-1-3. 増殖性ウイルス出現の可能性

「患者の細胞や血清を MolMed 社に輸送して」を

↓

「患者の細胞や血清を SRL 社に輸送して」に修正  
(別添16として追加)

※早急な検査の必要性から検査依頼を国外の MolMed 社から国内の SRL 社に変更。

(3) 10-5-6-1-1. 患者への遺伝子導入ドナーリンパ球投与前

5. の最後に次の文章を追加する。

「これらの方法で遺伝子導入細胞の状態、ならびにウイルスコピー数に関してある程度の情報は得られるが、遺伝子導入部位のより詳細な解析を求めて linear amplification-mediated PCR(LAM-PCR)の導入を検討する。しかし、信頼性のある LAM-PCR 法の確立には多少の時間を要するため、当面は上記 Southern blot や PCR を行いながら遺伝子導入細胞を十分量保存しておき、確立した段階で遺伝子導入細胞のクロナリティ一等を検討していく。

※ 遺伝子治療終了後、患者の経過観察のための新しい検査法 (LM-PCR) の導入を検討しているため。

4 別添1「同意取得の際に用いられる説明および同意書 (患者用)」

※フランスの造血前駆細胞 (CD34陽性) を用いた遺伝子治療において、有害事象が生じたため、患者への説明事項として「(2) ベクターの危険性」を別紙2の新旧対照表のとおり修正する。

※造血幹細胞 (CD34陽性細胞) について、患者説明資料として資料8を追加した。

同種造血幹細胞移植後の再発白血病に対するヘルペスウイルス・チミ  
ジンキナーゼ導入ドナーTリンパ球輸注療法の臨床研究新旧対照表

(新)

(旧)

(筑波大学・平成15年9月)

<p>1 遺伝子治療臨床研究実施計画変更報告書及び実施計画書</p> <p>(1) 研究実施期間 平成14年3月14日から平成17年3月13日(3年間) (承認日)</p> <p>(2) 総括責任者以外の研究者</p> <p>小野寺 雅史 筑波大学・臨床医学系・講師 ウィルスベクター全般に関する情報の収集、ならびに安全管理・遺伝子導入条件の設定および遺伝子導入細胞の動態解析</p> <p>小島 寛 筑波大学・臨床医学系・助教授 患者の選定、患者への説明および同意の取得、治療効果の判定 (内科)</p> <p>松井 陽 筑波大学・臨床医学系・教授 患者の選定、患者への説明および同意の取得、治療効果の判定 (小児科)</p>	<p>1 遺伝子治療臨床研究実施計画変更報告書及び実施計画書</p> <p>(1) 研究実施期間 平成14年3月14日から平成16年3月13日(2年間) (承認日)</p> <p>(2) 総括責任者以外の研究者</p> <p>小野寺 雅史 筑波大学・臨床医学系・講師 ウィルスベクター全般に関する情報の収集、ならびに安全管理・遺伝子導入条件の設定および遺伝子導入細胞の動態解析</p> <p>小島 寛 筑波大学・臨床医学系・助教授 患者の選定、患者への説明および同意の取得、治療効果の判定 (内科)</p> <p>松井 陽 筑波大学・臨床医学系・教授 患者の選定、患者への説明および同意の取得、治療効果の判定 (小児科)</p>
--	--



長谷川 雄一	筑波大学・臨床医学系・講師	内科的診療 (内科)	長谷川 雄一	筑波大学・臨床医学系・講師	内科的診療 (内科)
須磨崎 亮	筑波大学・臨床医学系・助教授	内科的診療 (小児科)	向井 陽美	筑波大学・臨床医学系・講師	内科的診療 (内科)
福島 敬	筑波大学・臨床医学系・講師	内科的診療 (小児科)	須磨崎 亮	筑波大学・臨床医学系・助教授	内科的診療 (小児科)
清水 崇史	筑波大学・臨床医学系・講師	内科的診療 (小児科)	福島 敬	筑波大学・臨床医学系・講師	内科的診療 (小児科)
大塚 藤男	筑波大学・臨床医学系・教授	移植片対宿主病の診断	中井 利昭	筑波大学・臨床医学系・教授	病理学的診断 (削除)
野口 雅之	筑波大学・基礎医学系・教授	移植片対宿主病の診断	大塚 藤男	筑波大学・臨床医学系・教授	移植片対宿主病の診断
松井 良樹	筑波大学・臨床医学系・助教授	末梢血単核球分離・細胞保存	野口 雅之	筑波大学・基礎医学系・教授	移植片対宿主病の診断
大津 真	筑波大学・臨床医学系・講師	ウィルスベクターの安全管理・PCRを用いた遺伝子導入細胞のクロナリティの解析	松井 良樹	筑波大学・臨床医学系・助教授	末梢血単核球分離・細胞保存
金子 新	筑波大学・臨床医学系・講師	遺伝子導入細胞の動態解析	中内 啓光	筑波大学・基礎医学系・教授	免疫学的検査の管理と指導、ウィルスベクターの安全管理
中内 啓光	東京大学医科学研究所・教授	免疫学的検査の管理と指導	金子 新	筑波大学・臨床医学系・医員	遺伝子導入細胞の動態解析
坂巻 壽	都立駒込病院血液内科・部長	適応患者の選定 (内科)	坂巻 壽	都立駒込病院血液内科・部長	適応患者の選定 (内科)
大橋 一輝	都立駒込病院血液内科・医員	適応患者の選定 (内科)	大橋 一輝	都立駒込病院血液内科・医員	適応患者の選定 (内科)
土田 昌宏	茨城県立こども病院小児科・部長	適応患者の選定 (小児科)	土田 昌宏	茨城県立こども病院小児科・部長	適応患者の選定 (小児科)
小池 和俊	茨城県立こども病院小児科・医員	適応患者の選定 (小児科)	小池 和俊	茨城県立こども病院小児科・医員	適応患者の選定 (小児科)

2 遺伝子治療臨床研究実施計画書

(1) 6-3. 遺伝子導入方法の概略および当導入法を選択した理由

(略)

また、安全性に関しては過去のT細胞遺伝子治療において重篤な副作用は報告されていない。(45-49)

(2) 8-1-3. 増殖性ウイルス出現の可能性

(略)

また、治療開始以後の患者体内でのRCRの有無に関しても、患者の細胞や血清をSRL社に輸送して、RCRの測定を依頼する。

(3) 10-5-6-1-1. 患者への遺伝子導入ドナーリンパ球投与前

1. (略)

2. (略)

3. (略)

4. (略)

5. 遺伝子導入細胞のウィルスベクターゲノムのコピー数、ならびに組み込まれたベクターゲノムの状態をSouthern blot法、PCR法にて確認する。

2 遺伝子治療臨床研究実施計画書

(1) 6-3. 遺伝子導入方法の概略および当導入法を選択した理由

(略)

また、安全性においても過去の遺伝子治療臨床研究において十分に確認されている。(45-49)

(2) 8-1-3. 増殖性ウイルス出現の可能性

(略)

また、治療開始以後の患者体内でのRCRの有無に関しても、患者の細胞や血清をMolMed社に輸送して、RCRの測定を依頼する。

(3) 10-5-6-1-1. 患者への遺伝子導入ドナーリンパ球投与前

1. (略)

2. (略)

3. (略)

4. (略)

5. 遺伝子導入細胞のウィルスベクターゲノムのコピー数、ならびに組み込まれたベクターゲノムの状態をSouthern blot法、PCR法にて確認する。

Southern blot 法は患者より得られた末梢血を制限酵素の XbaI あるいは BamHI で消化して、HSV-TK をプローブとして Hybridization を行う。XbaI 消化にて HSV-TK 遺伝子を含む 5' LTR から ΔLNGFR までの 3.7kb のバンドが得られ、また、BamHI が SFCMM-3 において unique site であることから BamHI 消化にて感染したウィルスのコピー数が得られる。PCR 法では「7.これまでの研究成果」で示した HSV-TK および actin 遺伝子に対する primer を用いた sub-quantative PCR を行う (HSV-TK sense: 5'GCT CCA TAC CGA CGA TCTGC 3' antisense: 5'CGA CTTTCC ACA CCC TAA CTC AA 3' actin sense: 5'CAT TGT GAT GGA CTC CGG AGA CGG 3' antisense 5'CAT CTC CTG CTC GAA GTC TAG AGC 3')。

これらの方法で遺伝子導入細胞の状態、ならびにウィルスコピー数に関してある程度の情報は得られるが、遺伝子導入部位のより詳細な解析を求めて linear amplification-mediated PCR(LAM-PCR)の導入を検討する。しかし、信頼性のある LAM-PCR 法の確立には多少の時間を要するため、当面は上記 Southern blot や PCR を行いながら遺伝子導入細胞を十分量保存しておき、確立した段階で遺伝子導入細胞のクロナリティー等を検討していく。

Southern blot 法は患者より得られた末梢血を制限酵素の XbaI あるいは BamHI で消化して、HSV-TK をプローブとして Hybridization を行う。XbaI 消化にて HSV-TK 遺伝子を含む 5' LTR から ΔLNGFR までの 3.7kb のバンドが得られ、また、BamHI が SFCMM-3 において unique site であることから BamHI 消化にて感染したウィルスのコピー数が得られる。PCR 法では「7.これまでの研究成果」で示した HSV-TK および actin 遺伝子に対する primer を用いた sub-quantative PCR を行う (HSV-TK sense: 5'GCT CCA TAC CGA CGA TCTGC 3' antisense: 5'CGA CTT TCC ACA CCC TAA CTC AA 3' actin sense: 5'CAT TGT GAT GGA CTC CGG AGA CGG 3' antisense 5'CAT CTC CTG CTC GAA GTC TAG AGC 3')。

3別添1：同意取得の際に用いられる説明および同意書（患者用）

「同種造血幹細胞移植後の再発白血病に対するヘルペスウイルス・チミジンキナーゼ導入ドナーTリンパ球輸注療法」を  
考えておられる方、あるいは親族の方へ

(1) P1

担当医師から白血病が再発していること、そしてこれに対する治療としてヘルペスウイルス・チミジンキナーゼ導入ドナーリンパ球輸注療法についてお聞きになったあなたはとまどっておられるかも知れません。まず、私たちは今回の治療がどのようなものであり、そして実際にどのように行うかを簡単な模式図を用いて説明いたしました。再度、このパンフレットをよくお読みになり、御理解いただいた上、治療をお受けになるかどうかをご判断ください。なお、たとえ今回の治療計画に同意しない場合でも、あなたの不利益になることはありませんし、これに代わる最善の治療が行われることをお約束いたします。また、今回の遺伝子治療に参加を同意した場合でも随時これを撤回できることもお約束いたします。

（慢性骨髄性白血病、慢性期再発の患者さんは1-1を、それ以外の患者さんは1-2をお読み下さい。）

3別添1：同意取得の際に用いられる説明および同意書（患者用）

「同種造血幹細胞移植後の再発白血病に対するヘルペスウイルス・チミジンキナーゼ導入ドナーTリンパ球輸注療法」を  
考えておられる方、あるいは親族の方へ

(1) P1

担当医師から白血病が再発していること、そしてこれに対する治療としてヘルペスウイルス・チミジンキナーゼ導入ドナーリンパ球輸注療法についてお聞きになったあなたはとまどっておられるかも知れません。まず、私たちは今回の治療がどのようなものであり、そして実際にどのように行うかを簡単な模式図を用いて説明いたしました。再度、このパンフレットをよくお読みになり、御理解いただいた上、治療をお受けになるかどうかをご判断ください。なお、たとえ今回の治療計画に同意しない場合でも、あなたの不利益になることはありませんし、これに代わる最善の治療が行われることをお約束いたします。また、今回の遺伝子治療に参加を同意した場合でも随時これを撤回できることもお約束いたします。

## (2) 6. 予想される副作用と危険性

### (1) ベクターの危険性

今回使用されるレトロウイルスベクターはねずみの細胞に感染するレトロウイルスから作製されました。このウイルスはモロニーマウス白血病ウイルスと呼ばれ、自然界でマウスに白血病を引き起こすウイルスです。このため、遺伝子治療用のベクターの作製においては安全性を高めるための種々の工夫がこのウイルスになされました。たとえば、あらかじめ人工的に不完全なウイルスをつくり、完全なウイルス産生のためには数工程を経なければならないようにしたり、一度感染すると二度と感染しないようにしたり、と極めて安全性を重視したウイルスベクターです。しかしながら、レトロウイルスベクターがあなたの細胞の中に導入され、その後染色体内に組み込まれたときに悪影響を及ぼす可能性は否定できません。ここでは、レトロウイルスベクターによる副作用、危険性についてご説明いたします。

私たちの染色体の中には、がん遺伝子やがんの発生を抑制する遺伝子（がん抑制遺伝子）が存在します。遺伝子導入によって、がん遺伝子が活性化されたり、あるいはがん抑制遺伝子の働きが阻害される可能性が否定できません。もしこのようなことが起これば、遺伝子導入細胞が本来の性格を変えて、悪性化へと進むことが心配されます。一般に、ひとつのがん遺伝子の活性化、またはひとつのがん抑制遺伝子の障害

## (2) 6. 予想される副作用と危険性

### (1) ベクターの危険性

今回使用されるレトロウイルスベクターはねずみの細胞に感染するレトロウイルスから作製されました。このウイルスはモロニーマウス白血病ウイルスと呼ばれ、自然界でマウスに白血病を引き起こすウイルスです。このため、遺伝子治療用のベクターの作製においては安全性を高めるための種々の工夫がこのウイルスになされました。たとえば、あらかじめ人工的に不完全なウイルスをつくり、一度感染すると二度と感染しないようにしたり、と極めて安全性を重視したウイルスベクターです。このため、現在までアメリカを中心とした世界各国で 200 症例をこえる遺伝子治療が行われていますが、未だにレトロウイルスベクターそのものによる副作用（例えば白血病の発症など）は報告されていません。しかしながら、何らかの理由でああなたの体内でこのウイルスベクターが増殖をはじめると可能性は完全に否定できません。最悪の場合、この増殖ウイルスがあなたの身体に新たな白血病あるいはリンパ腫を引き起こす可能性もあります。この可能性を最少にするために、厳しい安全性の試験に合格したウイルスベクターのみを使用し、ウイルスベクター感染ドナーリンパ球輸注後も、増殖ウイルスの検査を繰り返し行います。

だけで、がんになることはないと考えられていますが、発がんの危険性が増えることは予想されます。今回の遺伝子治療ではレトロウイルスベクターを用いますので、新たながんが発生する可能性は否定できません。実際、2002年10月にこのような症例があったことが報告されました。これは大事なことです。少し話が長くなりますが、詳しくご説明いたします。

問題となったのは、フランスで行われたX連鎖性重症複合免疫不全症(X-SCID)という重い免疫不全症に対するレトロウイルスベクターを用いた遺伝子治療です。この病気は免疫の機能、つまり感染などへの抵抗に重要な役割を果たすタンパク質(共通ガンマ鎖と呼ばれています)ができない、あるいは働かないために免疫を担うリンパ球がほとんどできないという病気です。この病気に対しては、これまでは健康な人の骨髄を移植する以外には有効な治療法がなく、骨髄移植を受けられなかったり、骨髄移植がうまくいかなかった場合には、重い感染症のために乳児期に死亡することがほとんどでした。フランスのネッカー小児病院のフィッシャー博士らは、レトロウイルスベクターを用いてX-SCID患者本人の造血幹細胞に正常な共通ガンマ鎖遺伝子を導入して患者へ戻す遺伝子治療を1999年3月より開始しました。これまでに11例の患者さんに遺伝子治療を行ったところ、9例で治療が成功し、患者は重い感染症の心配なく普通の生活ができる

ようになりました。この結果は有名な学術雑誌に発表され、遺伝子治療の最大の成功例として世界中の注目を集めました。しかし、この遺伝子治療を受けた第4例目の患者さんが、急性リンパ性白血病（リンパ球のがん）を発症しました。この患者さんは1999年10月に生後1ヶ月で遺伝子治療を受けたところ、リンパ球が正常の人と同じレベルまで回復し、1999年末よりは普通の生活を送っていました。ところが、2002年4月になってリンパ球が増えだし、2002年8月には白血病の状態になりました。この患者さんはすぐに化学療法を受け、2002年10月現在白血病は寛解状態になっています。なぜこの患者さんが白血病になったのかはまだよくわかっていませんが、レトロウイルスベクターが白血病の発症に関与している LMO-2 という遺伝子の近くに組み込まれ、その結果この遺伝子を活性化してしまった可能性があります。つまりレトロウイルスがたまたまがん遺伝子の近くに組み込まれて、がん遺伝子を活性化してしまった可能性があるということです。この患者さんはリンパ球が少し増えはじめた時期に水痘に感染していますが、これがリンパ球のさらなる増殖の引き金になったのかも知れません。また、この患者さんの家族には遺伝性と思われるがんの方がいますので、もともとがんになりやすい体質であったことも否定はできません。このフランスの報告を受けて、米国では X-SCID に対する遺伝子治療を一時中止し、なぜこのようなことが起こったのか

を公聴会で議論し、その結果を公開しました。アメリカの公聴会の結論は、今回起こったことを患者さんおよびそのご家族に正しく伝えた上で、遺伝子治療を再開しようというものでした。しかし、その後、2002 年末に別の患者さんからも白血病が発症したとの報告がフィッシャー博士らからなされましたことから、米国では、最終的にはX-SCID に対する遺伝子治療では白血病の発症が極めて高いと考え、X-SCID に対する遺伝子治療は現在のところ延期の状態となっております。しかし、X-SCID 以外の遺伝子治療では白血病の発症頻度は比較的低いと判断され、その実行に際しては危険性を充分にご説明した上で、遺伝子治療を続けても良いとの決定もなされております。

1990 年にアデノシンデアミナーゼ欠損症という免疫不全の患者に対してレトロウイルスベクターを用いた遺伝子治療が行われて以来、これまでにレトロウイルスベクターを用いた遺伝子治療を受けた人は世界中で数百人になります。今回のフランスの症例は、そのなかで白血病を発症したはじめての報告です。私たちが計画している遺伝子治療は、造血幹細胞に遺伝子を導入するものではありませんが、類似のレトロウイルスベクターを使用しますので新たながん（白血病またはリンパ腫）を発症させる可能性は否定できません。しかし、私たちは使用する細胞の違いから、今回の遺伝子治療で白血病が発症する確率はフランスの症例と比べて比較的低いも



のと考えます。それは、資料8に示しますように、フランスの遺伝子治療で用いられた細胞が造血幹細胞（CD34陽性細胞）と呼ばれる未熟な細胞で、極めて増殖力に富み、何かの原因で白血病化しやすい細胞であり、一方、私たちが今回用いる細胞は造血幹細胞から派生した末梢血リンパ球（T細胞）と呼ばれる成熟した細胞で、その増殖力が造血幹細胞と比べ極めて弱く、白血病になりにくい細胞だからです。また、ドナー様から末梢血リンパ球を回収する際に、末梢血内に存在するCD34陽性細胞を回収し、それに遺伝子を導入してしまう可能性も考えておかなければなりません。末梢血中に存在するCD34陽性細胞の数は極めて少なく（0.1%以下）、その大半は遺伝子を導入する際に増殖力を失ってしまいますので、これらCD34陽性細胞から白血病が発症する可能性は極めてゼロに近いものと考えております。私たちの研究結果からもあなたに投与する細胞の98%以上が末梢血リンパ球（T細胞）であることが示されています。さらに、万が一白血病またはリンパ腫が発症したとしても、T細胞には自殺遺伝子が導入されていますので、この自殺遺伝子を作動させれば白血病細胞を消し去ることができることも十分に考えられます。ただ、未だ遺伝子治療は不明な点も多く、白血病の発症を完全には否定できませんので、もしあなたに遺伝子治療による白血病またはリンパ腫が発症してしまった場合には、自殺遺伝子を作動させるとともに化学療法を行い、白血

病の治療に最善の方法を選択させていただきます。

また、今回の遺伝子治療に使うレトロウイルスベクターは、一度感染すると二度と感染しないように作製され、安全性を高めるための種々の工夫がされています。しかしながら、このレトロウイルスベクターが自ら増殖をはじめ、この増殖ウイルスがあなたの身体に新たな白血病あるいはリンパ腫を引き起こす可能性を完全には否定できません。この可能性を最少にするために、厳しい安全性の試験に合格したウイルスベクターのみを使用し、ウイルスベクター感染ドナーリンパ球輸注後も、増殖ウイルス出現の検出を繰り返し行います。