

### 3. 説明と同意書 (変更後)

## 説明と同意書・目次 1

1. はじめに
2. アデノシンデアミナーゼ欠損症とは
3. アデノシンデアミナーゼ欠損症の治療について
  - (1) 白血球型の一致した同胞からの骨髄移植
  - (2) 両親からの骨髄移植
  - (3) 酵素補充療法
4. これまでの治療の経験
5. これまでの遺伝子治療臨床研究の状況
6. 新たな遺伝子治療臨床研究とは
7. 本遺伝子治療臨床研究について
  - (1) 治療の実際
  - (2) 経過観察の方法
  - (3) 治療効果
8. 本遺伝子治療臨床研究の安全性と危険性について
  - (1) 酵素補充療法を中止することによる危険性について
  - (2) 骨髄採取に際しての安全性
  - (3) 遺伝子導入細胞を体内に戻す際の安全性
  - (4) レトロウイルスベクターを用いる上での安全性
    - 1) 増殖性ウイルスに関する安全性
    - 2) 遺伝子が細胞の染色体に組み込まれることに関する安全性
      - ① X連鎖重症複合免疫不全症で報告された白血病様の副反応について
      - ② 本遺伝子治療で白血病様の副反応が起こる可能性について

## 説明と同意書・目次 2

9. 代替の治療法に関する情報の提供
10. 費用
11. 患者側の権利・義務等
12. 遺伝子治療臨床研究に関わる副反応が生じた場合
13. 審査の必要性
14. 秘密保持
15. その他の関連情報
  - (1) 機密性
  - (2) 問題あるいは質問
  - (3) 書類の保管

## 説明および同意書

### 1. はじめに

北海道大学附属病院での遺伝子治療臨床研究について説明いたします。

まず、私たちの研究に参加される全ての人々に適用される、以下の一般的原則を確認してください。

- 1) この研究に参加することは、あくまでも自由意志によるものです。
- 2) この研究をいつ断っても、その後の治療で何らの不利益をこうむることはありません。

この研究の特徴、期待される効果、安全性と危険性、不都合に思われる点や他の関連した事項が、以下に述べられています。この研究に対してご両親が抱いている疑問について、説明を行う医師と十分に話し合ってください。

### 2. アデノシンデアミナーゼ欠損症とは

お子さんの病気は、体を構成する細胞の増殖・生存に関わる重要な酵素の一つであるアデノシンデアミナーゼを生まれつき欠損していることによって起こる病気です。

アデノシンデアミナーゼ欠損症の原因は、アデノシンデアミナーゼ遺伝子の異常です。遺伝子は染色体の一部で、酵素などのタンパク質を作るための設計図です。お子さんはアデノシンデアミナーゼの遺伝子に異常があるために、このタンパク質をうまくつくることができません。アデノシンデアミナーゼは、リンパ球（T細胞、B細胞、NK細胞）という細胞が体の中で生きるために大切なタンパク質ですので、これがないとリンパ球は死んでその数が少なくなってしまいます。体を細菌やウイルスなどから守る働きは、「免疫（めんえき）」と呼ばれます。リンパ球はこの「免疫」という働きに欠かせない「兵隊」ということができるでしょう。ですからこの「兵隊」であるリンパ球が少なくなること

で「免疫」の働きは弱いものになってしまい、細菌やウイルスに冒されて（感染症といいます）、命の危険にさらされることとなります。こういう状態のことを「免疫不全症（めんえきふぜんしょう）」といいます。免疫不全症にも程度が軽いもの、重たいものといろいろありますが、アデノシンデアミナーゼ欠損症は、最も重たい「重症複合免疫不全症（じゅうしょうふくごうめんえきふぜんしょう）」の一つです。

アデノシンデアミナーゼ欠損による重症複合免疫不全症では、病気のもとになるいろいろな種類の微生物（細菌、ウイルス、カビ、原虫など）による感染症を繰り返し、免疫の働きを建て直すこと（再建といいます）ができなければ、ほとんどの患者さんは1歳前後までに重い感染症に冒されて死亡します。ですからアデノシンデアミナーゼ欠損症と診断がつきましたら、できる限り早く免疫の働きを再建できる治療法（根治療法といいます）を考えなければなりません。

### 3. アデノシンデアミナーゼ欠損症の治療（根治療法）について

お子さんがアデノシンデアミナーゼ欠損症と診断された時にもお話しましたが、お子さんをこの病気から救って普通の生活をおくることができるようにするためには、欠乏しているリンパ球を増やして、免疫の働きを再建することが必要です。

#### (1) 白血球型の一致した同胞からの骨髄移植

もし組織適合抗原（白血球型といって白血球の血液型といえます）の完全に一致する健康な兄弟、姉妹（同胞）がいる場合は、まずは骨髄移植が第一に選択される治療法であり、治療により90%以上の患者さんで免疫の働きの再建が見込まれます。骨髄移植は腸骨（ちょうこつ。こし骨のことです）などの骨に針を刺して血液（骨髄血）を集め、患者の血管に注射することで行われます。骨髄血の中には血液幹細胞（けつえきかんさいぼう）といって、全ての血液細胞に形を変えること（分化）ができ、自身も複製することができる寿命の長い細胞が含まれています。骨髄移植を行うと、健康な血液幹細胞がお子さんの体

の中にいすわり（生着といいます）、アデノシンデアミナーゼをつくることのできる正常なリンパ球がつくられるようになり、免疫の働きは再建され、この病気を完全に治すことができます。しかし、この病気のほぼ 3/4 のお子さんは、あなたのお子さんがそうであるように、白血球型の完全に一致する同胞がいません。このような場合、現時点では考えられる第二の治療法は大きく分けて二つあります：(1) 白血球型が半分だけ一致した両親いずれかからの骨髄移植、(2) アダジェン（牛由来のアデノシンデアミナーゼ酵素をポリエチレングリコールという化学物質で修飾したもの）による酵素補充療法です。

## (2) 両親からの骨髄移植

白血球型の完全に一致した同胞のいない患者さんでは白血球型の半分一致したご両親どちらかからの骨髄移植が、根治療法として行われています。成功例では免疫の再建がなされ、治癒が見込まれます。

しかし、白血球型が半分しか一致していないために、移植した骨髄（血液幹細胞）がお子さんの体に生着せずに拒絶される、移植した骨髄がお子さんの細胞を攻撃する、免疫システムが回復するまでの間に重たい感染症にかかる恐れがある、などの危険性があります。これらの危険性によって、両親のいずれかからの骨髄移植では、白血球型が完全に一致している同胞からの骨髄移植とは異なり、その成功率はほぼ 50-70%です。

移植した血液幹細胞が生着しやすくするために、お子さんに化学療法剤（抗ガン剤ともいえます）を予め使用することによって、残っているわずかなお子さんの免疫の働きを抑える方法をとる施設もあります。しかし、化学療法剤の使用のために、既に体の中に入っている細菌、ウイルスなどの病原微生物が増えて、重症感染症を起こす可能性が高くなります。お子さんの状況によっては化学療法の危険性は相当に高いと考えられます。

## (3) 酵素補充療法

一方、アダジェンを用いた酵素補充療法も有効な治療法です。1週間に1回か2回、筋肉に注射するのでお子さんへの負担は少なからずありますが、骨髄

移植と比べると危険性、副作用は大きくありません。治療開始、1-2ヶ月後には一定の効果を期待することができます。しかし、長い間治療を続けても効果が十分でないこともあります。この方法は足りないものを外から補充するという治療法ですから、これによってお子さんの細胞がアデノシンデアミナーゼをつくるようにはなりません。ですから得られた効果を維持するためには、一生注射を続けなければなりません。また、アダジェンは国内では医薬品としての認可がなく医師の個人輸入に依存しており、1回の治療費が400,000円と大変高価な薬であり、経済的負担も多大です。

#### 4. これまでの治療の経験

私たちは白血球型の一致する同胞の骨髄提供者を得られなかったアデノシンデアミナーゼ欠損症の男児にアダジェンを投与しながら1995年8月から児の末梢血（たとえば四肢の血管を流れている血液）中リンパ球を標的にレトロウイルスベクター（遺伝子の運び屋）を用いた遺伝子治療の併用を開始し、1997年3月までに11回の遺伝子治療を反復して行いました。この遺伝子治療によって末梢血リンパ球数は $500 \cdot 1000 / \mu\text{L}$ と低値ですが、アデノシンデアミナーゼ遺伝子を導入された末梢血リンパ球のアデノシンデアミナーゼ活性は5・10単位を維持することができるようになり、さらに血中の免疫グロブリン（免疫の働きを助ける大切なタンパク質で、アデノシンデアミナーゼ欠損症では少なくなります）も漸増して正常域下限となりました。この遺伝子治療と常用量のほぼ1/2-1/3量のアダジェン併用によって、抗菌剤の予防内服、免疫グロブリン置換療法を中止して、通常的生活とし、小学校にも入学して健全な生活を送ることができています。これまでに、遺伝子治療中の一時的な発熱以外にはこの遺伝子治療に関連した副反応は認められていません。しかし、アデノシンデアミナーゼ遺伝子を発現（アデノシンデアミナーゼをつくること）しているリンパ球は一部のT細胞（5-10%）のみであるためにアダジェンを中断することはできていません。また、この遺伝子を発現するT細胞の生存には限りがあります。

#### 5. これまでの遺伝子治療臨床研究の状況

アデノシンデアミナーゼ欠損症での遺伝子治療臨床研究は、アメリカの 9 歳 女児、日本の 4 歳男児を含め、これまでに 18 人の患者さんに行われています。既に述べた日本での最初の遺伝子治療は北海道大学附属病院で行われたものです。アメリカで行われた女児と北海道大学附属病院での男児は明らかにアダジェンのみで治療されていた時よりも T 細胞機能の改善、免疫の働きの改善を認めており、通常の日常生活を送っています。また遺伝子治療を受けたこれらの患者さんで遺伝子治療に関連する副作用などは、今までのところ報告されていません。しかし、全ての患者さんがアダジェンを継続しています。

臍帯血（へその緒から採取した血液）中 CD34 陽性細胞（血液幹細胞の目印と考えられている CD34 という細胞の表面に有るマーカーを持った細胞）を標的にした新生児期のアデノシンデアミナーゼ欠損症での遺伝子治療が 1995 年にアメリカで行われております。この遺伝子治療では末梢血中 T 細胞にアデノシンデアミナーゼ遺伝子と酵素活性の発現（酵素として働きだしたということ）を認めておりますが、導入した遺伝子の陽性細胞（遺伝子が組み込まれた細胞）は少ししか認められなかったため、酵素補充療法を止めることはできませんでした。

また、1999 年以降フランスで X 連鎖重症複合免疫不全症（男の子だけが発症するタイプの重症複合免疫不全症）の患児 11 例が自己骨髄血中 CD34 陽性細胞を用いた遺伝子治療を受けて、9 人に治療効果が報告されています。その後、アデノシンデアミナーゼ欠損症に対してもイタリアとアメリカで血液幹細胞を標的とした遺伝子治療がこれまでにそれぞれ 4 例の患者さんに行われています。私たちが特に重要であると考ええる点は、ふたつの国で行われた方法に大きな違いがあるということです。アメリカの方法はアダジェンとの併用で実施されましたが 15-21 ヶ月の時点では 4 例全例に明らかな治療効果は認めていません。これに対してイタリアでは、アダジェン無しで、かつ軽い化学療法後（骨髄細胞の抑制）に実施され、治療効果が 4 例全例に明らかにあったという報告がされています。

1999 年に始まったフランスにおける遺伝子治療臨床研究において、最近にな



り重大な副作用が明らかになりました。生後1ヶ月、と3ヶ月の時に遺伝子治療を受け、順調な経過を示していたX連鎖重症複合免疫不全症の患児2例がそれぞれ約2年半と3年後に白血病様の症状を呈したことが報告されたのです。詳しい検査によって、2症例ともに癌遺伝子として知られているLM02と言う遺伝子の中に、レトロウイルスベクターが治療遺伝子を組み込んだことが解りました。このように導入した遺伝子が癌遺伝子の近くに組み込まれる可能性は、遺伝子治療臨床研究が承認される際に十分討議されたものですが、それまでの多くの研究から理論上はあり得ても実際には極めてまれであろうとされていました。仮に癌遺伝子の近くに組み込まれたとしても病気になるのはさらにいくつかの要因が加わってのことなので、しかも治療後2年半と短期間で起こりうるとは考えられていませんでした。今回、このようなまれと思われる副作用が起こった原因として、導入遺伝子である $\gamma C$ とLM02遺伝子が正常では起こらない形で同時に活性化され、他の要因と合わさって白血病様の副作用が起こったのではないかと推測されました。このほかに、患者が非常に幼少であること、投与された遺伝子導入細胞数が多いことなども関連が疑われていますが、白血病化の詳細は現時点では不明です。

## 6. 新たな遺伝子治療臨床研究とは

既にお話ししましたように、アデノシンデアミナーゼ欠損症は遺伝子に異常があるためアデノシンデアミナーゼが欠乏し、T細胞を中心にB、NK細胞などのリンパ系細胞で、細胞死が誘導されているのが病気の本態です。そこで正常のアデノシンデアミナーゼ遺伝子を、体外でお子さんの血液幹細胞に入れて、その後その細胞を体内に戻し、アデノシンデアミナーゼを作れる血液幹細胞、リンパ系細胞を生みだし、免疫の働きをより全体的に再建しようとするのがこの遺伝子治療臨床研究の基本的な考えです。

計画している遺伝子治療臨床研究はお子さんの骨髓血CD34陽性細胞を分離し、これに遺伝子を入れる方法です。末梢血リンパ球を標的とする遺伝子導入法では、遺伝子導入を繰り返す行う必要があり、T細胞のみに遺伝子が導入され、効果の持続にも限りがあるものでしたが、骨髓血CD34陽性細胞を標的とした場合には1回の治療で、T細胞だけでなくB、NK細胞など他のリンパ系細胞にも遺

伝子導入の効果が発現され、効果もより長続きする可能性が期待されます。

この遺伝子治療臨床研究では、血縁者に骨髄移植の適応となる白血球型完全一致の同胞ドナーが存在せず、なおかつアダジェンの効き目が十分でないと判断されたアデノシンデアミナーゼ欠損症の患者さんが対象となります。後に述べますが、アダジェンによる酵素補充療法を中断した後で治療を始めることとなります。

この遺伝子治療を受けても必要量の血液幹細胞に遺伝子の発現を維持できない可能性もあり、そのような場合には治療効果は認められないこととなります。その様な可能性が示唆される時には速やかにアダジェンを再開します。前処置は致しませんので、治療以前よりもお子さんの免疫の働きが遺伝子治療によって悪くなる可能性は少ないと考えられます。

## 7. 本遺伝子治療臨床研究について

### (1) 治療の実際

遺伝子治療は北海道大学付属病院で行われます。経過にもよりますが、おおむね 4-6 ヶ月の入院が必要でしょう。骨髄採取の際には相当量の血液を失うこととなりますので、これに備えてお子さんの血液をバッグに採取し、保存します。骨髄採取後の貧血はこの保存血をお子さんの体に戻すことによって早く回復させてあげることができるでしょう。また、お子さんはアダジェンの補充療法を続けておられますが、治療に向けてこの注射を中止します。これは、遺伝子治療の際にアダジェンをやめた状態で行うことで、より治療効果が得やすくなると考えられるからです。そう考える理由のひとつに、アダジェンを続けながら遺伝子治療を行ったアメリカでは治療効果がみられず、アダジェンの注射をせずに行ったイタリアでは効果をもとめたことがあげられます。ただし、アダジェンの中止により、リンパ球の数が極端に減って感染症にかかりやすくなることが予想されますので、検査の値などみながら無菌室あるいはそれに準じた環境で経過をみることとなります。