

II. 乳がんの遺伝子治療について

(II-1) はじめに

癌研究会附属病院において施行される乳がんの遺伝子治療(乳癌に対する癌化学療法の有効性と安全性を高めるための耐性遺伝子治療の臨床研究)について説明致します。

これまであなたは当院化学療法科において乳がんの治療を受けてこられました。幸い抗がん剤による治療が良く効いたため、治療を始める前と比較してあなたの病気(病気のしこり等)は非常に良く(小さく)なりました。そして、あなたの病気を更に良くするために、あなたは、大量化学療法を受けることを選択されました。

これからお話しする乳がんの遺伝子治療は、大量化学療法を受けられた患者さんに対するその後の治療を更に後押しする治療方法として、私達が考えているものです。

この遺伝子治療は新治療法の開発を目的とした未だ実験的段階にあり、その効果について確定的な判断を申し上げることはできません。また、後にお話しするような副作用に関する検討につきましても十分ご理解ください。

以下に私達が計画しております乳がんの遺伝子治療についてお話し致します。

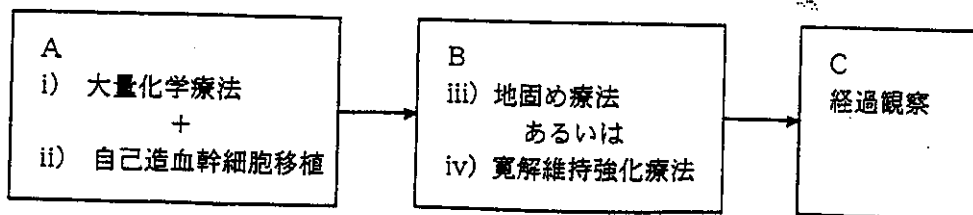
あなたがこの遺伝子治療に参加されるかどうかに関して、4つの大きな原則があります。

- i) あなたがこの遺伝子治療を受けられるかどうかは、あなたの自由意志によるものです。
- ii) あなたがこの遺伝子治療を受けることに同意しない場合でも、あなたがそのために不利益を受けることはありません。
- iii) あなたがこの遺伝子治療を受けることに同意して治療が既に開始されたあとも、あなたはいつでもこの治療をやめることができます。その場合は、あなたと再度お話し合いの後、他の適切な治療に変更することになります。
- iv) あなたがこの遺伝子治療を受けようかどうかということ、あなたが大量化学療法を受けようかどうかということは全く別のことです。

あなたが疑問に感じられたことはどのようなご質問でも結構ですので、いつでもこの臨床研究のスタッフに聞いて下さい。

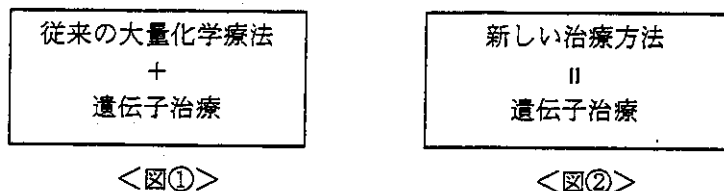
(II-2) どういう臨床研究計画なのか？

治療計画は大きくふたつの部分から構成されます。ひとつは A) 大量化学療法、もうひとつはそれに引き続く B) 通常量の抗がん剤(ドセタキセル)による治療です。A) の大量化学療法では必然的に自己造血幹細胞移植が併用されます。つまり A) は i) 大量化学療法と ii) 自己造血幹細胞移植から成ります。B) ではもしも A) の後に病気が肉眼的レベルで完全消失していれば、iii) 地固め療法という意味あいになり、多少でも病気がまだ残っていれば iv) 寛解維持強化療法という意味あいになりますが、実際の治療内容は全く同じです(ドセタキセルによる治療)。B) の期間中は勿論ですが、その後も外来にて諸検査等をふくむ詳細な経過観察(C)を行うこととなります。したがって、あなたは大量化学療法後の治療として、ある程度継続的な化学療法を選択されることとなります。



(II-3) 従来の大量化学療法とどこがちがうのか？

基本的には治療手順、操作等も含め従来の大量化学療法と全く同一です。違うところは、あなたに戻す造血幹細胞の一部に多剤耐性遺伝子が導入されている点だけです。このため遺伝子治療という名称がつきますが、最初から全く新しい試みをするのではなく、従来の治療方法の一部にこの遺伝子治療が組み込まれているものです（図②ではなく図①の形）。



あなたがもしこの臨床研究にご賛同された場合に、今後あなたが受けられる治療の計画について実施手順に従って以下にご説明します。

(II-4) 大量化学療法後の化学療法について

大量化学療法を行った後の病気の状態として以下の i)、ii) が考えられます。

- i) 表面上は病気が全く消失したと思われる状態（完全寛解：CR）
- ii) わずかながら病気が残存している状態（部分寛解：PR）

i) では肉眼的にも、またありとあらゆる臨床検査をしても病気の存在を証明するのは難しいと思われま。しかし前述のごとく、わずか 1 mg の病気であっても 100 万個のがん細胞から成り立っています。通常の諸検査で発見出来ないといっても、わずかながん細胞が残存している（潜在している）可能性が高いと考えられます。そこで行われるのが「地固め療法」と呼ばれる治療です。表面上はがんが全く消失してしまった状態を更に確固たるものとし、治癒へとつなげる治療です。

ii) では、わずかであっても病気の残存が認められます。病気を根絶するためには継続して治療を行うことが必要となります。このときの治療は、残存病変の再増悪を防ぐとともに更にその病気をやっつける治療という意味で「寛解維持強化療法」とここでは呼びます。

i)、ii) いずれの場合であっても抗がん剤を使用する場合、この臨床研究で用いる抗がん剤はドセタキセルというタキサン系のお薬です。ドセタキセルは乳がんに対して有効な抗がん剤であり、その奏効率（がんのしこりが半分以下になる率）は 40～60% で数% には完全寛解も得られます。この時点（大量化学療法後）で用いる抗がん剤としては現在最も望ましいと思われるお薬のひとつです。副作用はいわゆる抗がん剤の副作用として知られているものは全て出現する可能性があります。しかし主たるものは骨髄抑制で、特に白血球数減少が著明です。このため発熱をきたす可能性があります。またこのお薬に比較的特徴的な副作用として、何回も治療を繰り返すと全身のむくみが出ることがあります。しかしこれはデキサメサゾンというステロイド系のお薬を併用することにより回避・軽減されることが知られておりますので、あなたも併用していただきます。

i)、ii) いずれの場合でもドセタキセルの治療により病気はより良い状態へコントロールされると期待されます。何らかの理由でドセタキセルが使用不能の場合には、同じタキサン系であるパクリタキセルを使用します。効果はドセタキセルよりもやや弱いかもしれませんが（奏効率 30～40%）、骨髄抑制が強いところは同じですが、むくみが出にくい反面、シビレ等の末梢神経障

害が主たる副作用です。

大量化学療法後の治療で一番の問題は、自己造血幹細胞移植後再生してきた骨髄が弱い傾向にあるということです。すなわち造血機能が不十分なことが多く、白血球や血小板の数が正常域まで回復しないこともあります。回復してきても基本的に造血能力が弱いかもしれないので、その後の治療で骨髄抑制をきたした場合には、すみやかな回復は困難かもしれません。このように再生骨髄は少なからず造血機能が低い、あるいは予備能が不十分と考えられるため、この時点での抗がん剤による定期的、継続な治療を推進するのは難しいかもしれません。

ドセタキセル本来の治療効果を十分に発揮させるためには、すなわちあなたがドセタキセルの恩恵を十分に受けるためには、なるべく望ましい状況下でドセタキセルの治療を受けることが必要です。適切な量のドセタキセルの治療を受けるためには、十分な骨髄機能（造血機能）がなければいけません。なぜならば、ドセタキセルの主たる副作用は骨髄抑制だからです。

前述のごとく再生骨髄は抗がん剤投与後の造血機能に不安が残るため、ドセタキセルによる適切にして十分な治療を行いきにくい状況になります。従って弱目な骨髄機能を何とか補って、ドセタキセルによる適切な治療を行うにはどうしたら良いか？ どういう工夫が必要か？ ということになります。そこで考えられるのは、白血球等の血液細胞を抗がん剤に対して抵抗性（耐性）を持つように出来ないか？ ということです。

(II-5) 抗がん剤抵抗性、抗がん剤多剤耐性とは？

抗がん剤に対する抵抗性（耐性）の仕組みのひとつに抗がん剤の多剤耐性という現象があります。何種類かの複数の抗がん剤が効かない、あるいは効かなくなってしまい抵抗性を示すような現象を（抗がん剤の）多剤耐性と呼びます。抗がん剤は全て細胞膜を通して細胞の中に入り込み、抗がん剤としての作用を発揮して、その細胞を傷害したり殺したりします。しかし細胞によっては、その細胞膜に抗がん剤を細胞の外へ吐き出してしまう排出ポンプを持った細胞があります。このような細胞では、せっかく抗がん剤が細胞内へ入っても、その排出ポンプのために抗がん剤は細胞外へと吐き出されてしまいます。従って、そのような細胞では抗がん剤の作用が及ばず、細胞が傷害を受けたり死んでしまうことはありません。つまりこの排出ポンプを持っていれば、その細胞は例えば抗がん剤にさらされても（投与を受けても）何ら変わることなく生存可能となります。これが抗がん剤の多剤耐性のしくみです。

(II-6) 多剤耐性遺伝子とは？

上記の排出ポンプの設計図とも言うべき情報を持っているのが、多剤耐性遺伝子（MDR1 遺伝子）です。この遺伝子が働いていれば、その設計図を基にその細胞は排出ポンプを作り出します。そしてある種の抗がん剤に対して抵抗性（耐性）を示すようになります。この多剤耐性遺伝子は、私達の体の全ての細胞に存在しています。そして大腸や副腎などの細胞ではこの遺伝子が働いていますが、他の多くの細胞では働いていません。血液細胞でも大半の細胞ではこの遺伝子が働いていません。抗がん剤を使うと多くの場合白血球、赤血球、血小板等の血液細胞が障害を受け、減少してしまうのはこのためです。

排出ポンプは、正しくはP-糖タンパクと呼ばれるタンパク質であり、これの設計図が多剤耐性遺伝子（MDR1 遺伝子）と呼ばれる遺伝子です。これはドセタキセル、パクリタキセル、アドリアマイシン等の抗がん剤の毒性から細胞を守る働きがあります。そこで私達は、この多剤耐性遺伝子を血液細胞の中に入れて働かせることが出来ないかと考えました。もしも造血幹細胞にこの多剤耐性遺伝子を入れて働かせることが出来れば、全ての血液細胞は上記の抗がん剤に対し

て抵抗性を獲得すると考えられます。そうなれば、ドセタキセルなどの抗がん剤を使用しても骨髄抑制が回避されると期待されます。次の問題は、どうやってこの多剤耐性遺伝子を血液細胞の中に入れて働かせるか？ということです。

(II-7) 多剤耐性遺伝子導入とは？

遺伝子は細胞の核の中に存在し、一般に DNA です。遺伝子の本体である DNA からその情報は RNA となって伝わり、最終的にタンパク質が合成されます。ヒトの細胞には約 10 万もの遺伝子があるといわれていますが、多剤耐性遺伝子もこのうちのひとつです。多剤耐性遺伝子の情報にしたがって、抗がん剤を細胞の内側から外側へ排出するポンプの機能を持つ P-糖タンパクが作られます。生きた細胞にある特定の外来遺伝子を入れることを遺伝子導入と呼びます。今回の臨床研究では多剤耐性遺伝子をあなたの血液細胞の中へ入れることになります。この時使用する多剤耐性遺伝子はヒトの正常の細胞より取られたもので、あなたの体の中にある多剤耐性遺伝子と全く同じ P-糖タンパクを作るはたらきがあります。あなたの血液細胞の中には既にあなた自身の多剤耐性遺伝子がありますが、その遺伝子は存在するだけで働いてはいません。そこで、排出ポンプをきちんと作ってくれるようにデザインした多剤耐性遺伝子を新たにあなたの血液細胞に入れて働かせます。つまり、あなたの血液細胞の中には、あなた自身の多剤耐性遺伝子と、実際に働いてくれる外から入れた多剤耐性遺伝子のふたつの遺伝子が同居することになります。

それでは、どのようにしたらこの多剤耐性遺伝子を細胞内に入れることが可能となるでしょうか？宅急便のトラックが荷物をあなたの家へ運ぶように、多剤耐性遺伝子をあなたの血液細胞の中に入れるために必要な宅急便のトラックのようなもの、すなわち遺伝子の運び屋と呼ばれるベクターが必要となります。

(II-8) ベクターとは？

遺伝子を細胞内に入れるには運び屋が必要です。この運び屋をベクターと呼びます。色々なベクターがありますが、安定性と安全性の面から、現在最もよく用いられているのはネズミの白血病のレトロウイルスを原型としたレトロウイルスベクターです。ウイルスというと悪いイメージがあります。多くのウイルスには病原性があり、ヒトの細胞に取り着き細胞の中に入り込みます。そして、その細胞を利用して自分の子孫をどんどん増やします。そしてその取り着いた細胞を傷害します。そのため、ウイルスは一般に健康障害を引き起こします。しかしウイルスが非常に効率よく細胞に取り付いて細胞内に入り込むことから、科学者達はウイルスのこの性質だけを利用して遺伝子を細胞内に入れることはできないかと工夫をしました。そしてできたのがウイルスベクターです。ウイルスベクターでは、ウイルスが細胞に取り付いて遺伝子を細胞の中に入れる性質は残っていますが、ウイルスがふえるという性質は除かれています。この臨床研究で使うレトロウイルスベクターでは、ウイルスが増殖するための部分を取り除いて、代わりに治療のための遺伝子（この場合は多剤耐性遺伝子）を入れてあります。これはたとえて言うならば、宅急便のトラックの荷台にある知らない荷物は全て降ろして、治療に用いる良い遺伝子だけに乗せ替えた状態と同じ様なことになります。したがってあなたの体の中で新しいレトロウイルスが作られないように（これをレトロウイルスの複製と言う）なっています。ごく稀に自分自身でふえるレトロウイルス（RCR と呼びます）が出現することが知られていますが、事前に良くチェックしますのでこの可能性はほとんどないと思われまます。このウイルスベクターが安全であることは、いくつものテストによって確かめまます。

(II-9) 遺伝子治療とは？

遺伝子治療とは、患者さんの細胞に外部から正常な遺伝子を導入し、治療効果を得ようとする

治療方法です。例えば日本でも、北海道大学の病院においてアデノシンデアミナーゼ欠損症の遺伝子治療が行われ成功しました。この病気は、アデノシンデアミナーゼという酵素が患者さんの体の中で作られないためにおきる病気です。この病気の原因は、アデノシンデアミナーゼの遺伝子が異常なため、アデノシンデアミナーゼという酵素を作ることが出来ないことにあります。このため、この病気を根本的に治すためには、このアデノシンデアミナーゼ遺伝子を患者さんの体の細胞の中に入れてよいことになります。そしてこの遺伝子がきちんと働いてくれれば病気も良くなると期待されます。この遺伝子を患者さんのリンパ球の細胞の中に運ぶために前に述べたレトロウイルスベクターが用いられました。このようにして、患者さんの細胞に外部から遺伝子を導入して治療効果を得ようとする方法を遺伝子治療と呼びます。遺伝子治療は大きく2種類に分けられます。患者さんから取り出した細胞に目的とする正常な遺伝子を導入し、それを再び患者さんに戻し、その正常な遺伝子を長い間にわたって機能させようとする治療法がそのひとつです。この場合は、遺伝子は患者さんから取り出した細胞に対して導入されることとなりますので、体外遺伝子治療 (ex vivo 遺伝子治療) と呼ばれます。遺伝子そのものあるいはベクターにのせた遺伝子を直接患者さんの体の中に入れる体内遺伝子治療 (in vivo 遺伝子治療) という方法も試みられております。今回計画している遺伝子治療は、体外遺伝子治療です。

(II-10) 多剤耐性遺伝子治療とは？

今回この遺伝子治療で計画していることは、血液細胞に遺伝子を導入して抗がん剤に対して抵抗性を持たせることです。あなたの末梢血から回収した末梢血幹細胞に対して、レトロウイルスベクターを用いて多剤耐性遺伝子を導入します。レトロウイルスベクターのおかげで多剤耐性遺伝子は細胞内へ入り、そして核の中の染色体の中へと入りこみ、最終的に染色体の中に組み込まれるわけです。この導入された多剤耐性遺伝子が働けば、細胞はその情報をもとに排出ポンプを作り出し、細胞内へ入ってきた抗がん剤を細胞の外へ汲み出してしまう機能を持つようになります。したがって血液細胞は抗がん剤に対して抵抗性 (耐性) を発揮するようになります。遺伝子が導入される細胞は造血幹細胞ですので、この細胞から白血球や血小板や赤血球がどんどん分化増殖してきます。つまり、遺伝子導入された造血幹細胞から分化増殖した全ての血液細胞に多剤耐性遺伝子が組み込まれていることとなりますので、血液細胞全体として抗がん剤に対して抵抗性を持つようになるのです。しかし今回の計画は、まだ実験的なアプローチの段階ですので、このように目的通りの効果が得られるという保証は必ずしもありません。

(II-11) 多剤耐性遺伝子治療の具体的な手順は？

今回の臨床研究のプロセス・手順についてご説明致します。(1)の治療計画の項目でお話ししたように、従来の大量化学療法の治療の流れの一部にこの遺伝子治療が組み込まれることになります。

図2をご参照下さい。あなたは乳がんのために癌研究会附属病院化学療法科を受診いたしました。そこでその時の病気の広がり、程度を詳しく調べるために血液、尿、レントゲン検査および色々な特殊検査を受けられました。また外来主治医により外来受診時までのあなたの病気の経過や現在の体の状態の診察も受けられました。全ての情報が収集され、その時点における最も適切な治療方法の説明やその後の見通しなどにつき、外来主治医から説明を受けられました。その結果、通常量の抗がん剤を幾つか併用して行う標準的な多剤併用化学療法を開始することにあなたも、また主治医も納得され治療方針が決定されました。その時の抗がん剤による治療法としてサイクロフォスファミド、アドリアマイシン、5-フルオロウラシルという3つのお薬の併用による化学療法が開始されました。この治療方法は使用するそれぞれの抗がん剤の頭文字を取って、CAF療法と呼ばれています。あなたは今までに3、4週間ごとに数コースのCAF療法を受けられました。幸いあなたの病気はこの治療方法に感受性があったため、あなたの癌のしこりの大き

さは治療を始める前の半分以下に減りました。この治療効果を更に改善させるためには、幾つかの選択肢があります。あなたに最も恩恵のある治療法は何か、あるいは今後あなたが何を希望されるか、求められるかによって今後の治療方針は変わってきます。

このお話し合いは、遺伝子治療を含んだ色々な今後の治療方針の決定のために、あなたやご家族の方と今後の治療方針についてご相談をするためのものです。もしあなたが遺伝子治療を希望されない場合には他のいくつかの治療方法の可能性がありますが、これについてはあとでご説明いたします。

もしあなたが遺伝子治療を受けられることに同意される場合には、次に、あなたが大量化学療法に適しているかどうかを詳しく調べることになります。その結果、いまのあなたの身体状態、機能が大量化学療法に適さない場合には、仮にあなたが遺伝子治療を受けられることに同意されても、この遺伝子治療は行えません。その場合には他の治療法を考えることになります。

あなたの病状および健康状態が大量化学療法に適合している場合には、あなたにこの遺伝子治療を行いますので、その手順をご説明いたします。まず、あなたにサイクロフォスファミドの投与を行います。このお薬の作用で一時的にあなたの血液中の白血球が減りますが、1~2週間で回復してきます。その時期をねらってあなたのもの付け根の太い静脈から末梢血を取り出し、その中に含まれている単核細胞を3日にわたって回収します。これを2回から3回程度反復します。採取した単核細胞のうち、約2/3は従来の大量化学療法時に行う末梢血幹細胞移植と同様に処理して、そのまま凍結保存します。採取した細胞の残りの約1/3の細胞からはCD34陽性細胞という細胞をとりだします。このCD34陽性細胞というのは血液細胞の中でも未熟な細胞で、前に述べた造血幹細胞はCD34陽性細胞のなかに含まれています。このCD34陽性細胞にレトロウイルスベクターを用いて多剤耐性遺伝子を入れます。この多剤耐性遺伝子が導入されたCD34陽性細胞は凍結保存されます。一方、末梢血の単核細胞を採取した後に骨髓血も採取し、これはバックアップ用として凍結保存しておきます。全ての準備が整ったところであなたはクリーンルームに入室し、大量化学療法を受けます。この時用いる抗がん剤はそれまで用いなかったチオテーパ、カルボプラチンとサイクロフォスファミドです。通常量の2~15倍に及ぶ大量の化学療法が施行されることになります。この治療は3日間におよびます。そして大量化学療法終了3日後に凍結保存しておいた未処理の末梢血単核細胞と多剤耐性遺伝子が導入されたCD34陽性細胞を再びあなたの体に戻します。これを移植と呼びます。通常10日前後経過すると移植した細胞がどんどん増殖し、骨髓機能の回復が認められるようになります。骨髓機能が回復するまでの間は、大量化学療法による強度の骨髓抑制のためあなたの体の抵抗力が著しく低下しますので、クリーンルーム内での治療となります。しかし大量化学療法開始後2~3週間経過すれば、抵抗力も次第に回復し、クリーンルームから外に出られるような状況になります。その後は更に慎重にあなたの体調、身体状況を詳細に観察・検査し、あなたが大量化学療法を開始する前の状況に戻るまで待機します。その後は総仕上げの治療としてドセタキセルの治療がありますが、この治療に適合するか否かを色々な面から判断します。もし適合しない場合には、ドセタキセルと類似の抗がん剤であるパクリタキセルなどの抗がん剤、あるいはホルモン療法などの他の治療方法を考えます。適合する場合にはドセタキセルの治療を開始しますが、先ず最初は慎重に通常の半分量から治療を開始することになります。ドセタキセルの副作用の状況をチェックしながら次第にドセタキセルの投与量を増量し、通常量の治療量まで上げます。ドセタキセルの治療を6コース終了したところで、一応の治療終了となります。この時点であなたの病気がまだ残っているか否かでその後の治療を決めます。ドセタキセルによる継続治療が不可能と判断される副作用が出現した場合には、パクリタキセルやアンスラサイクリン系抗がん剤(アドリアマイシンなど)による治療に変更します。投与計画はドセタキセルに準じます。

以上が今回の臨床研究のプロセス・手順です。

(II-12) 経過観察の方法

この臨床研究による治療効果と安全性を科学的に評価することはきわめて重要です。治療効果については、レントゲン写真、CT スキャン、超音波検査、シンチグラム等の画像診断を中心に入院中は勿論退院後も定期的（3～6 カ月毎）に検査します。また、効果、安全性の観点から一般的血液検査、尿検査を中心に退院後しばらくの間（1～3 カ月）は1～2 週間毎、その後2 年間は1 カ月毎、その後は3 カ月毎に検査します。適宜骨髄穿刺も施行します。とくに安全性については慎重に経過観察したいと考えております。

(II-13) 予想される副作用とその対策は？

今回の多剤耐性遺伝子治療に際して、おこりうる副作用は大きく4つ考えられます。

第1は多剤耐性遺伝子がレトロウイルスベクターによりあなたの細胞の中へ導入され、その後染色体内へ組み込まれたときに生ずる悪影響です。たとえば、私達の細胞の染色体の中にはがん遺伝子やがん抑制遺伝子と呼ばれる遺伝子が存在しています。もしかしたら、この多剤耐性遺伝子がそれらの遺伝子の隣にたまたま入り込むこともあるかもしれません。そうした時に、隣のがん遺伝子を活性化させたり、あるいはがん抑制遺伝子の働きを障害したりする可能性があります。その結果、その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。しかしひとつのがん遺伝子の活性化だけではがん化しませんし、がん抑制遺伝子をひとつだけ傷害してもがん化へとは結びつかないと考えられていますが、発がんのリスクが増えることは予想されます。今回の多剤耐性遺伝子治療では、レトロウイルスベクターがあなたの血液細胞に導入されますので、新たな血液のがんが発生する可能性があります。2002年の10月に、実際にこのような症例のあったことが報告されました。これは大事なことで、少し話が難しくなりますが、詳しくご説明いたします。なお、この説明文は2003年9月の情報に基づいていますが、それ以降に明らかになったことについてもあわせてご説明いたします。

問題となった遺伝子治療は、フランスで行われた、X-SCID という重症の免疫不全症に対するレトロウイルスを用いた遺伝子治療です。この病気は、免疫の機能、つまり感染などの抵抗力に重要な γ c 蛋白（ガンマ c 蛋白といいます）ができない、あるいは働かないため、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。この病気にたい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、あるいは骨髄移植がうまくいかなかった患者は重い感染のために乳幼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 Fischer 博士らは、レトロウイルスベクター（MFG/ γ c といいます）を用いて X-SCID 患者本人の骨髄の CD34 陽性細胞へ正常な γ c 遺伝子を導入して患者へ移植する遺伝子治療を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患者のうち2人が白血病（この場合はリンパ球のがん）を発症しました。1人目の患者は1999年10月に生後1カ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に回復し、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少し増えだし、2002年8月には白血病の状態になりました。この患者はすぐに化学療法を受けました。2人目の患者は生後3ヶ月で遺伝子治療を受け、移植3年後に白血病の症状がでました。この2人の患者の白血病の細胞では、レトロウイルスが LMO-2 という白血病の発症に関係している遺伝子の中に組み込まれ、その結果としてこの遺伝子を活性化したことがわかっています。つまり、レトロウイルスがたまたまがん遺伝子に組み込まれてがん遺伝子を活性化したために白血病になった、と考えられています。

1990年に米国でアデノシンデアミナーゼ欠損症という免疫不全症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遺伝子治療を受けた人は世界中で 200 人以上になります。また、この研究と同じ耐性遺伝子による遺伝子治療を受けた人も 30 人以上になります。今回の報告は、その中で白血病を発症した初めての報告です。このフランスの報告を受けて、米国では、レトロウイルスを用いた造血幹細胞に対する遺伝子治療を一時中止して、なぜこのようなことが起きたか、他の遺伝子治療では同様のことが起きていないか、を調査し、議論しました。その結果、他の遺伝子治療では白血病の発症はみられていないことがわかりました。しかし今後遺伝子治療を行うにあたっては、(1) 遺伝子治療がもたらす利益と不利益をきちんと理解し、評価すること、(2) 患者にこうした有害事象を正しく伝えること、などが求められるようになりました。しかしこの米国における調査結果は、癌研の耐性遺伝子治療で白血病の発症は起こらないということを保証するものではありません。あなたがこの遺伝子治療を受けられた場合には、もし白血病の症状が現れたときに早期に発見して治療できるように、入院時には週に 1 回以上、外来受診になってからは毎回、血液の検査を行って異常の有無を調べます。

第 2 には、遺伝子を導入する細胞は末梢血細胞由来の造血幹細胞ですが、この中にわずかに乳がん細胞が混入している可能性は否定できません。この危険性を避けるために、骨転移および骨髄転移のある患者さんはこの治療法から除外しております。また末梢血単核細胞から未熟である CD34 抗原陽性細胞（造血幹細胞を含む）を分離したのち遺伝子を導入しますが、万一乳がん細胞が混入していてもこの操作でがん細胞は効率よく除去されると考えられます。従って乳がん細胞に誤って多剤耐性遺伝子が導入されてそれがあなたの体に戻される可能性はほとんどないと考えております。更に念のため遺伝子導入された細胞を戻す前には、それらの中に乳がん細胞が混じっているか否か検査して安全性を確認します。

第 3 には、増殖性レトロウイルス (RCR) の出現の可能性です。今回用いるレトロウイルスベクターはネズミのレトロウイルス由来ですが、前述のごとくウイルスが増殖するための部分を取り除いて自己複製 (ウイルスがふえること) が出来ないように細工してあります。このため、細胞の中でこのレトロウイルスベクターが増殖するということはありません。しかし、レトロウイルスベクターを作る過程では、ごく稀に、遺伝子の変異により自分自身で増えるレトロウイルス (RCR と呼びます) が出現してしまうことが知られています。そのため、今回用いるレトロウイルスベクターは、この RCR が検出されないということをベクター製造時に確認します。また、実際に造血幹細胞に多剤耐性遺伝子を導入した後、その一部の細胞を用いて RCR が検出されないことを再確認します。

第 4 には、ハツカネズミを用いた実験では、多剤耐性遺伝子を導入された骨髄細胞を移植されたハツカネズミの一部に遺伝子導入白血球の異常な増殖がおこったことが報告されています。この原因はよくわかっていませんが、現在までの米国を中心とした 30 人以上の患者さんに対する多剤耐性遺伝子治療の臨床研究では、このような副作用は観察されていません。

その他副作用と成り得るようなことについては厳しくその安全性がチェックされています。例えば、ウイルスベクターの安全性についてそれらの中に細菌が混じっていないとか発熱物質がない等、慎重に医薬品並の安全性の検査がなされています。また導入される多剤耐性遺伝子の産物、すなわち P-糖タンパクについては、正常な人の細胞に認められる P-糖タンパクと全く同じものがあります。

(II-14) 導入された遺伝子が働かなかった場合のデメリット (不利益) は?

採取した末梢血単核細胞の 2/3 は無処理のまま凍結保存し、1/3 に対して遺伝子導入を行うのが今回の治療計画です。この約 2/3 の末梢血単核細胞だけでも十分に骨髄が再生するように計算して対応しています。よって万一遺伝子導入をした約 1/3 のものが全く働かなくなったとしても充分な骨髄の再生が見込まれます。すなわち、通常行われている造血幹細胞移植併用大量化学療法と何ら変わることがありません。よって通常の大量化学療法と同等の効果は保証されて

いると考えられます。

(II-15) 遺伝子治療のメリット（利点）とデメリットは？

今回計画している遺伝子治療の効果と副作用については前述しました。簡単にまとめると以下のごとくになります。

メリット

- ◇ 再生骨髄が抗がん剤に抵抗性を持つようになると期待され、ドセタキセルのより適切な治療がしやすくなる。
- ◇ 骨髄抑制の程度が弱まると期待され、安全性の向上が期待される。
- ◇ 骨髄抑制の程度が弱まると期待され、QOLの向上が期待される。
- ◇ これらの経験が、新しい乳がん治療の礎となる。
- ◇ これらの経験により、がんではない他の遺伝性疾患などの治療の参考になる。

デメリット

デメリットは(II-13)に述べたものが挙げられます。

- ◇ 導入したレトロウイルスががん遺伝子などのそばに組み込まれた場合は、白血病発症の引き金となる可能性がある。
- ◇ 導入したレトロウイルスが血液細胞の正常な遺伝子の働きを阻害する。
- ◇ 混入している乳がん細胞に多剤耐性遺伝子が導入される可能性がある。
- ◇ 増殖性レトロウイルスが出現する可能性がある。

(II-16) 代替療法の可能性と予測される効果

あなたがこれまでお話しした遺伝子治療を選択しないとするならば、大量化学療法後の治療として、他にどのような治療方法の可能性はあるか？以下に説明致します。

あなたの病気は非常に良くなりましたが、病気の治療を継続される際には、下に示すいくつかの選択肢があります。

- i) 多剤耐性遺伝子の導入なしに抗がん剤の治療を行う。
- ii) ホルモン療法（内分泌療法）を行う、あるいは抗がん剤の治療にホルモン療法を併用する。
- iii) 放射線療法を行う。
- iv) 無治療で経過観察のみとする。

上記の i)~iv) の期待される効果と副作用について簡単に申し述べます。

i) の場合、現実には実効ある抗がん剤の治療は難しいと予想されます。前述のごとく大量化学療法後の回復骨髄は脆弱な傾向があると思われます。実際、白血球数、血小板数などが正常域まで回復しないこともありますし、見かけ上正常であっても骨髄の造血予備能が充分か否か確実に保証する検査法もありません。よってこれまでに行われてきた大量化学療法の臨床研究では、その後の治療を行う場合にはホルモン療法がなされてきました。あえて抗がん剤を使用するとしても、なるべく骨髄抑制の少ないもので慎重に行う必要があります。副作用は、既にあなたが経験されているものです。抗がん剤を使えば使うほど副作用（心臓に対する毒性、腎臓、肝臓への蓄積的毒性など）が増加してくることもあります。概して今まで経験された副作用が出現したり消えたりすることを今後とも繰り返して行くと思われれます。

ii) のホルモン療法は、副作用も少なく病状をコントロールするには良好な治療方法です。ホルモン療法で病気のしこりが半分以下になる効果は30%前後の患者さんに見られます。あなたの病気のホルモンレセプターが陰性でも10%の確率で効果が期待できます。ホルモン療法の副作用は概して極めて軽いのが特徴です。使用するホルモン剤の種類にもよりますが、抗がん剤と比較するとかなり軽いのが普通です。よってQOLの面から言えばホルモン療法が一番望ましい治療方法であることは間違いありません。しかしホルモン療法の場合には、しこりを小さくするという効果よりは、病気をそれ以上悪くしない、すなわち安定化の効果を期待するという意味合いが強く、病気を完治させるという効果は少ないと考えられています。がん化学療法とホルモン療法を併用した場合にも早晚治療が効かなくなると考えられます。

iii) の放射線療法は、あなたの病気が骨やリンパ節の病変の場合は考慮する価値があるかもしれませんが、あなたの病気が全身的に拡がっている状態では、基本的には放射線療法の適応にはなりません。

iv) の場合、あなたの病気が大量化学療法によって非常によくなった場合には、ひとまずこれで治療を中断して様子を見ることも考えられます。

(II-17) 費用、今回の遺伝子治療ではどれぐらいの費用がかかるのか？

もしあなたが遺伝子治療を選択された場合には、この治療に関し原則的に費用は無料です。すなわち遺伝子治療を実施する上で直接関係する費用(レトロウイルスや造血幹細胞の分離培養などの費用)や特殊な検査などに必要な費用や、これ以外の治療の費用で健康保険が適用にならない部分については、医師側が負担します。また大量化学療法や遺伝子治療等によって副作用が発生した場合もその対症療法に必要な治療なども、健康保険が適用にならない部分については、医師側が負担します。よって遺伝子治療を受ける上で実質的な費用の負担増加は患者さん側にはありません。

(II-18) 秘密の保持

あなたの診療に関する全ての記録は当病院において保管され、その秘密は厳しく守られます。しかし現在遺伝子治療そのものは臨床研究的な側面があり、その内容や治療の成績は公開が原則とされています。これはよりよい新しい治療を開発するためであり、また医学的な発展と同時により多くの人々の健康と病気の治療に寄与するという科学的、倫理的貢献が期待されるからです。このためあなたの治療に関する結果は、必要に応じて公開される場合があります。しかし、あなたの個人的なプライバシーに関する事柄については一切公表はされませんのでご安心ください。この点については固くお約束致します。

(II-19) 補償について

今回の臨床研究に際して、医師、看護婦などの治療スタッフの過失、故意、あるいはその他の原因によって損害が生じることはないことを確信いたしております。しかし万一そのようなことが発生すれば、可能な限り誠意を持って対応したいと考えております。

(おわりに)

このように私達は慎重にこの臨床研究を進めたいと考えております。私達を含む多くの研究機

関の前臨床試験および米国での臨床研究の結果からは、この臨床研究が乳がんの治療に役立つことを予想させる良好な成績が得られております。ただし、この臨床研究は未だ試験的なレベルにありますので、この臨床研究に参加されることであなた自身に必ず恩恵があるということを保証することは難しいと考えられます。

しかし、私達は、この臨床研究を通して得られる様々な情報や経験は、あなたと同じ病気を持つ他の患者さんの治療に将来役立つと信じております。そしてこの研究が、将来のがん治療の大きな進歩につながるものと期待しております。