

第9回科学技術部会	資料
平成14年 6月 6日	1-2

北海道大学医学部附属病院の遺伝子治療臨床研究 実施計画（ADA欠損症）の審議経過について

1. 遺伝子治療臨床研究実施計画の概要

- (1) 課題名：アデノシンデアミナーゼ欠損症における血液幹細胞を標的とする遺伝子治療臨床研究
- (2) 実施施設： 北海道大学医学部附属病院
代表者： 附属病院長 加藤 紘之
- (3) 総括責任者：
北海道大学大学院医学研究科病態制御学専攻
遺伝子治療講座（寄付講座） 客員教授 崎山 幸雄
- (4) 申請年月日： 平成14年2月18日
変更報告日： 平成14年5月31日（最終回答日）
- (5) 対象疾患名：アデノシンデアミナーゼ(ADA)欠損症
導入遺伝子：ADA遺伝子
ベクター名：レトロウイルスベクター

2. 小児免疫不全疾患遺伝子治療臨床研究作業委員会における審議概要

1) 第1回小児免疫不全疾患遺伝子治療臨床研究作業委員会

①開催日時

・平成14年4月16日（火）15:00～17:00

②議事概要

第1回目の作業委員会においては、当初提出された実施計画について、審議の参考人として招致した総括責任者等より説明を受け、主として科学的観点から質疑応答を行った。後日、作業委員会として、当初提出された実施計画を説明する資料に関し、①諸外国で行われている臨床研究との比較および本プロトコールを選択した理由、②導入した遺伝子の発現の持続性、③同一の患者が遺伝子治療研究を2回受けることの妥当性、④対象患者の治療開始順位など、実施計画の内容に関する事項について整理すべき14項目を意見としてまとめ、指摘した。

患者への説明と同意文書に関しては、①記載を整理し、より平易な記述に改めること、②患児に対する説明および同意書についても検討することなど、7項目を意見としてまとめ、指示した。

2) 第2回小児免疫不全疾患遺伝子治療臨床研究作業委員会

①開催日時

・平成14年5月16日(木) 13:00~15:00

②議事概要

第2回目の作業委員会においては、第1回目の作業委員会の審議を踏まえまとめた指摘事項に対する、北海道大学医学部附属病院からの回答について、審議の参考人として招致した総括責任者より説明を受けた。

その結果、回答はほぼ妥当と思料したが、本実施計画において、2回目の患児における前回の遺伝子治療との関係、前回の遺伝子治療による効果との区別の可能性、本研究におけるプロトコール選択の根拠などについて、審議を引き続き行い、実施施設に対し再度意見を提出し、回答を求めることとされた。なお、特段の問題がないと思われる限り、審査は書面により行うこととし、委員長に一任された。

- 3) 第2回目の作業委員会の審議を踏まえまとめた指摘事項に対する、平成14年5月31日付けの北海道大学医学部附属病院からの「再意見に対する回答書」について、回答は妥当であるとされた。

3. 作業委員会における論点整理の結果

作業委員会は、主として科学的観点から論点整理を進め、すべての結果を資料整備に反映させた。その概要は次のとおり。

①対象疾患の選定について

本遺伝子治療臨床研究では、アデノシンデアミナーゼ (ADA) 欠損による重症複合免疫不全症 (SCID) 症を対象とする。実施期間は平成17年3月末までとし、対象は現在酵素充填療法を実施している2名のADA欠損症患者とする。

今回対象となる患児のうち、年齢も高く、全身状態、免疫状態も安定している症例より、遺伝子治療を開始する。遺伝子治療は、現在行っている酵素充填療法を細心の注意を払いつつ、中断もしくは可及的減量下で行うが、その際免疫機能の回復がみられた場合には、回復の程度により本遺伝子治療は実施しない場合もあり得る。

②有効性および安全性について

予備実験として、対象患児の骨髓血CD34陽性細胞を分離してGCsapM-ADAによる遺伝子導入を行った。この遺伝子導入CD34陽性細胞をNOD/SCIDマウスの尾静脈内に投与し、移植6-8週間後にマウス体内でヒトB細胞の存在と導入遺伝子を見出し、血液幹細胞への遺伝子導入を確認した。

本遺伝子治療臨床研究と類似の臨床研究が諸外国で実施されている。米国においては、2種類のベクターを併用してCD34陽性細胞を標的とする遺伝子治療が開始されているが、研究成果を明確に判定しうる情報は現時点では報告されていない。本研究では、1種類のベクターを使用し、酵素補充療法を中断もしくは可及的減量下で行う点が、米国と異なっている。また、最近、伊国A. Aiuti博士らにより、酵素補充療法減量・中断下における、T細胞を標的とした遺伝子治療で効果があったという報告がなされた。

遺伝子治療研究が実施されてから10年以上が経過しているが、レトロウイルスベクターを用いた、ほぼ2000症例において重篤な副作用の報告はない。しかしながら増殖性レトロウイルス (RCR) の発生や、ランダムに組み込まれることに基づく癌の発生などの重大な副作用は理論上は考え得る。重大事象が発生した場合には、その経緯、対応について審査委員会で検討し、本研究の継続も含めて判断することが規定されている。

③使用される遺伝子やベクター等の品質

本遺伝子治療臨床研究では、アデノシンデアミナーゼ (ADA) 遺伝子をレトロウイルスベクターGCsapMに組み込んだGCsapM-ADAを用いて、患児の自己骨髄血CD34陽性細胞を標的に、対外 (ex vivo) 導入法で行われる。

本研究で使用されるレトロウイルスベクター、レトロウイルス産生細胞は、米国FDAによりヒト遺伝子治療臨床使用が認められているものである。

ex vivoで導入法での標的細胞の操作過程で病原性微生物が混入する可能性は、予備試験により検討されていることを確認した。

これらの観点等から、本実施計画の内容は作業委員会において科学的に妥当と思料された。

厚生科学審議会科学技術部会
小児免疫不全疾患遺伝子治療臨床研究作業委員会名簿

	委員名				所属・役職
	あさ	の	しげ	たか	
	浅	野	茂	隆	東京大学医科学研究所附属病院長
	え	とう	よし	かつ	
	衛	藤	義	勝	東京慈恵会医科大学附属病院教授
	お	ざわ	けい	や	
	小	澤	敬	也	自治医科大学医学部教授
○	ささ	つき	たけ	ひこ	
	笹	月	健	彦	国立国際医療センター研究所長
	しま	だ	たかし		
	島	田	隆		日本医科大学医学部教授
	たか	く	ふみ	まる	
	高	久	史	麿	自治医科大学学長
	てら	だ	まさ	あき	
	寺	田	雅	昭	国立がんセンター名誉総長
	とよ	しま	くま	お	
	豊	島	久真男		(財)住友病院院長
	よし	くら	ひろし		
	吉	倉	廣		国立感染症研究所長

○は委員長
敬称略(五十音順)