

本研究の詳細な説明

○造血幹細胞とは（資料1）

造血幹細胞とは骨髄中で分化と自己複製を繰り返しながら一生にわたり血液を供給し続ける細胞集団で、造血幹細胞より分化した細胞はリンパ球、好中球、赤血球、血小板などに分化し、各々の細胞は私達の身体の恒常性を維持するために働きます。この造血幹細胞の異常により異常増殖が起こると白血病になり、十分な増殖が起こらなくなると再生不良性貧血と呼ばれる病態に陥ります。

○同種造血幹細胞移植とは（資料2）

現在、白血病などの造血系腫瘍に対する有効な治療として骨髄、末梢血、あるいは臍帯血中の造血幹細胞（全ての血液細胞の源の細胞）を白血病患者に移植する方法が広く行われていますが、この移植は移植する細胞の由来により自家骨髄移植と同種骨髄移植に分類されます。自家骨髄移植は予め保存しておいた自分の骨髄（あるいは末梢血幹細胞）を用いるもので、同種骨髄移植は HLA と呼ばれる白血球の型が同じ人（ドナー）からの細胞を用いる移植です。同種骨髄移植では HLA の合った兄弟や骨髄バンクに登録している人がドナーとなります。患者は強力な化学療法や放射線療法により癌細胞を含む全ての白血病細胞を破壊され、新たにドナーから造血幹細胞を移植され、造血が再構築されます。

○移植片対白血病反応（GVL）と移植片対宿主病（GVHD）とは（資料3）

同種骨髄移植の際に一緒に投与されるドナーT細胞が、患者の白血病細胞を攻撃し、患者の白血病再発を抑えることが知られています。この反応は移植片対白血病反応（Graft versus Leukemia GVL 反応）と呼ばれており、この場合、移植片はドナーT細胞を指します。一方、ドナーT細胞は患者白血病のみを攻撃する訳で無く、患者の正常組織（肝臓、消化管、皮膚）も同様に攻撃します。この状態を移植片対宿主病（Graft versus host disease GVHD）を呼び、この場合、移植片はドナーT細胞を指し、宿主は患者自身を指します。現在の医学では、ドナーのリンパ球から GVL 担当 T細胞や GVHD 担当 T細胞を分離することは出来ません。

○ドナーリンパ球輸注療法 (DLT) とは (資料 4)

ドナーT 細胞には患者の白血病細胞を攻撃し、死滅させる能力があることが分かりました。つまり、ドナーT 細胞には患者の全身を駆け巡り、化学療法や放射線療法でも死ななかつた白血病細胞を見つけだし、殺して、患者を完全寛解（大半の白血病細胞が患者の骨髄からいなくなること）に導く能力があるのです。この特長を治療法として応用したのがドナーリンパ球輸注療法 (DLT) です。すなわち DLT とはドナーの末梢血からリンパ球を分離し、リンパ球を活性化させる薬剤で刺激した後、患者に投与することで、患者の体内に残存している白血病細胞を見つけだし、殺して、白血病を治癒に向かわせることを目的をしています。しかし、前述のように GVL 効果と GVHD を引き起こすドナーT 細胞は区別出来ませんで、時にドナーT 細胞は重い GVHD を引き起こし、患者を極めて危険な状態に陥れます。一度、重い GVHD になると治療法はありません。

○自殺遺伝子とは (資料 5)

単純ヘルペスウイルスは私達の身体にはないチミジンキナーゼ (HSV-TK) と呼ばれる特殊な酵素を持っています。この HSV-TK はそのままでは細胞に対して毒性のないガンシクロビル (GCV) と呼ばれるクスリを細胞毒性の強いリン酸化産物に変換します。すなわち、HSV-TK を持たない細胞はガンシクロビルを変換しないので無傷ですが、HSV-TK を持っている細胞は細胞の中で GCV を細胞毒性の強い物質に変換し、自らを死に追いやります (これをアポトーシスと呼んでいます)。このように HSV-TK と GCV を組み合わせることで、選択的に細胞を死滅させられるので、自殺遺伝子と呼んでいる訳です。

○今回の遺伝子治療について (資料 6、7)

今回の遺伝子治療は上記の自殺遺伝子を用いて行います。すなわち、あらかじめドナーT 細胞にレトロウイルス産生細胞より産生されたレトロウイルスを用いて HSV-TK 遺伝子を組み込みます (ウイルス感染と呼ぶます)。これら HSV-TK 感染 T 細胞はガンシクロビルが存在しない限り通常の T 細胞と同じ働きをしますが、一旦ガンシクロビルが投与されると、自分の持つ HSV-TK によりガンシクロビルを極めて強い毒性を示すリン酸化ガンシクロビルに変換してしまい自分を殺してしまいます (細胞死)。つまり、HSV-TK 遺伝子を持ったドナーリンパ球のみを患者に投与することで、ドナーリンパ球による GVL

効果を期待し、不幸にして患者が重い GVHD を発症したときは患者に GCV を投与して、HSV-TK 遺伝子を持っているドナーT細胞のみを死滅させます。一方、HSV-TK 遺伝子を持っていない正常細胞はガンシクロピルを交換できませんのでなんら影響を受けません。この様にして DLT により重い GVHD は沈静化します。すなわち、今回の遺伝子治療は DLT のよる重い GVHD に対する安全弁として働くのです。

○レトロウイルスベクターについて

レトロウイルスをもとに造られた遺伝子の運び屋のことで、日本においても北海道大学の ADA 欠損症に対する遺伝子治療、東京大学医科学研究所での腎癌に対する遺伝子治療の際にも使用されたベクターです。

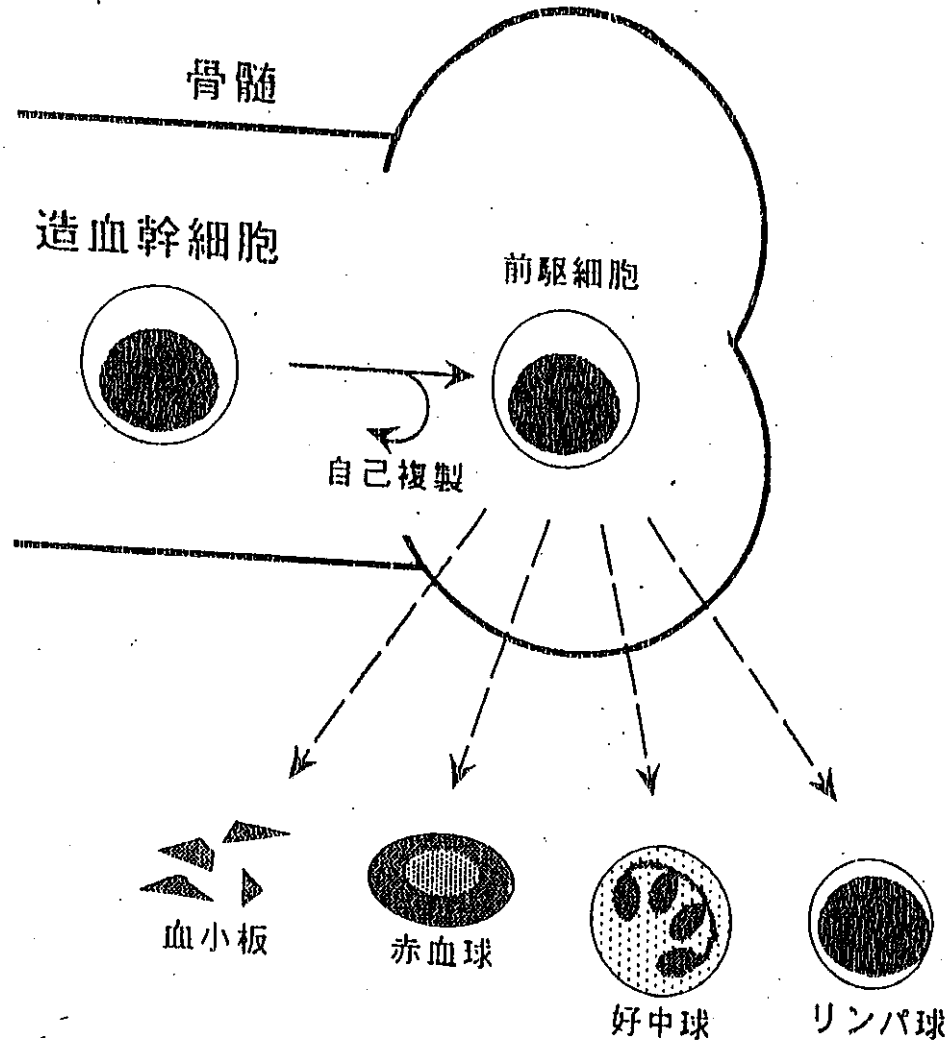
○外国での状況について

現在、イタリア、フランス、オランダ、英国、ドイツ、米国等欧米を中心に同様の遺伝子治療が行われており、1997 年にイタリアのグループは科学雑誌 Science に、2001 年にフランスのグループは科学雑誌 Blood に、同様の遺伝子治療の有効性を報告しています。

○ウイルスベクターの供給について

この遺伝子治療を最初に行ったイタリアのグループ（イタリア Bordignon 博士）より安全性の確かめられたウイルスベクターの供与を受ける予定です（会社名: MolMed）。

造血幹細胞は骨髄中で分化と自己複製を繰り返しながら一生にわたって血液を供給し続ける



毎日100億個を越える血液細胞が骨髄で作られる。



異常

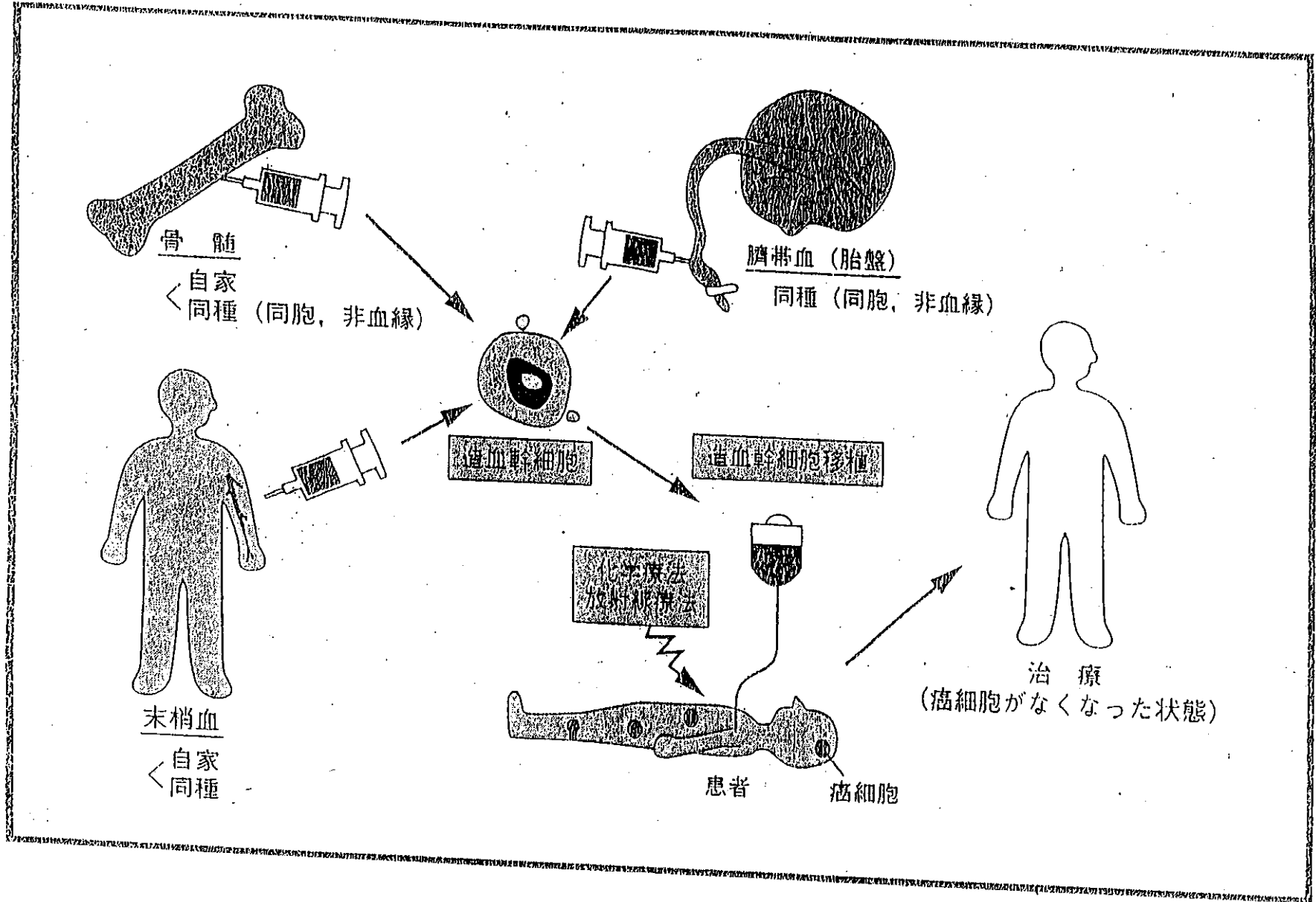
白血病
再生不良性貧血



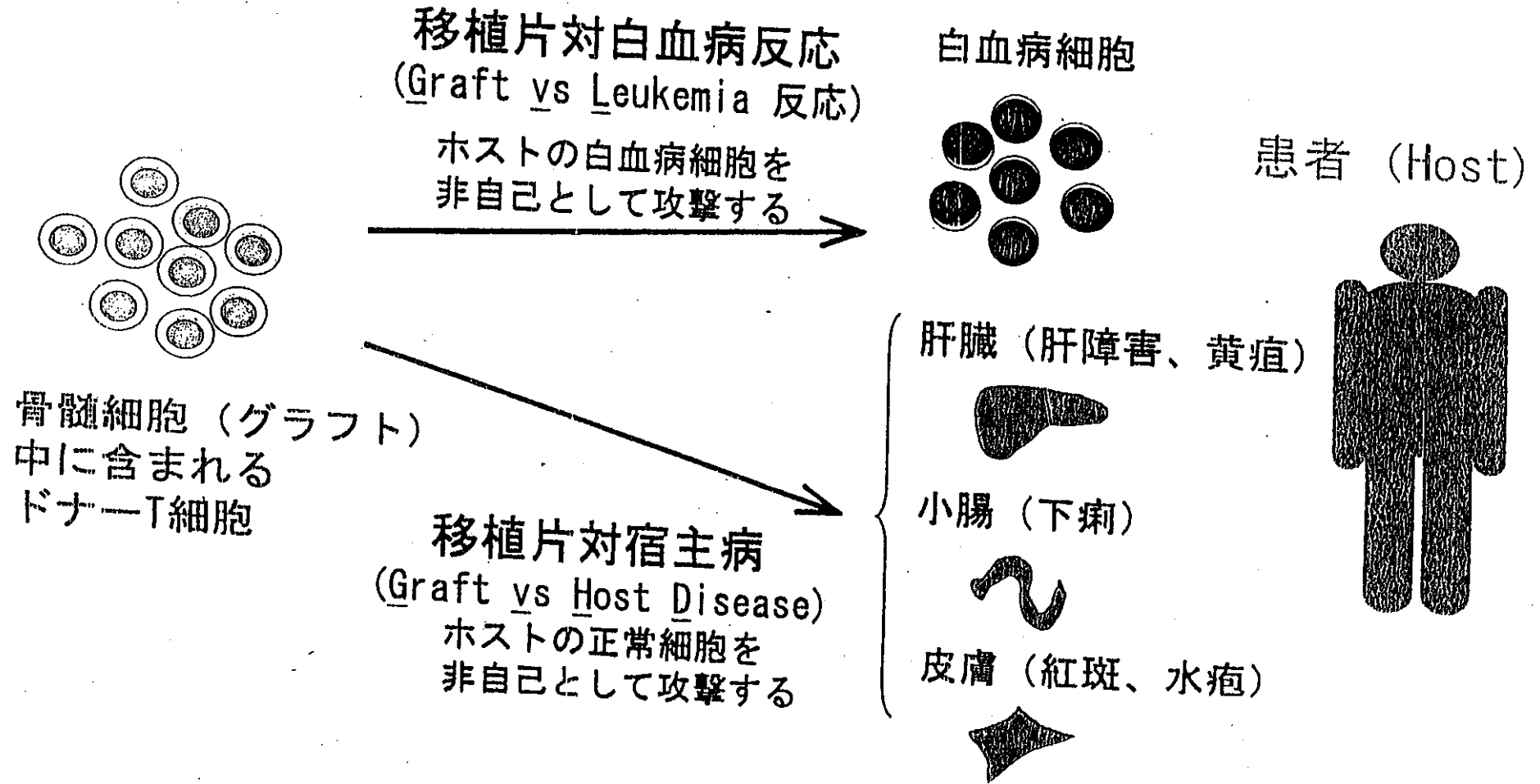
治療

骨髄移植
(造血幹細胞移植)

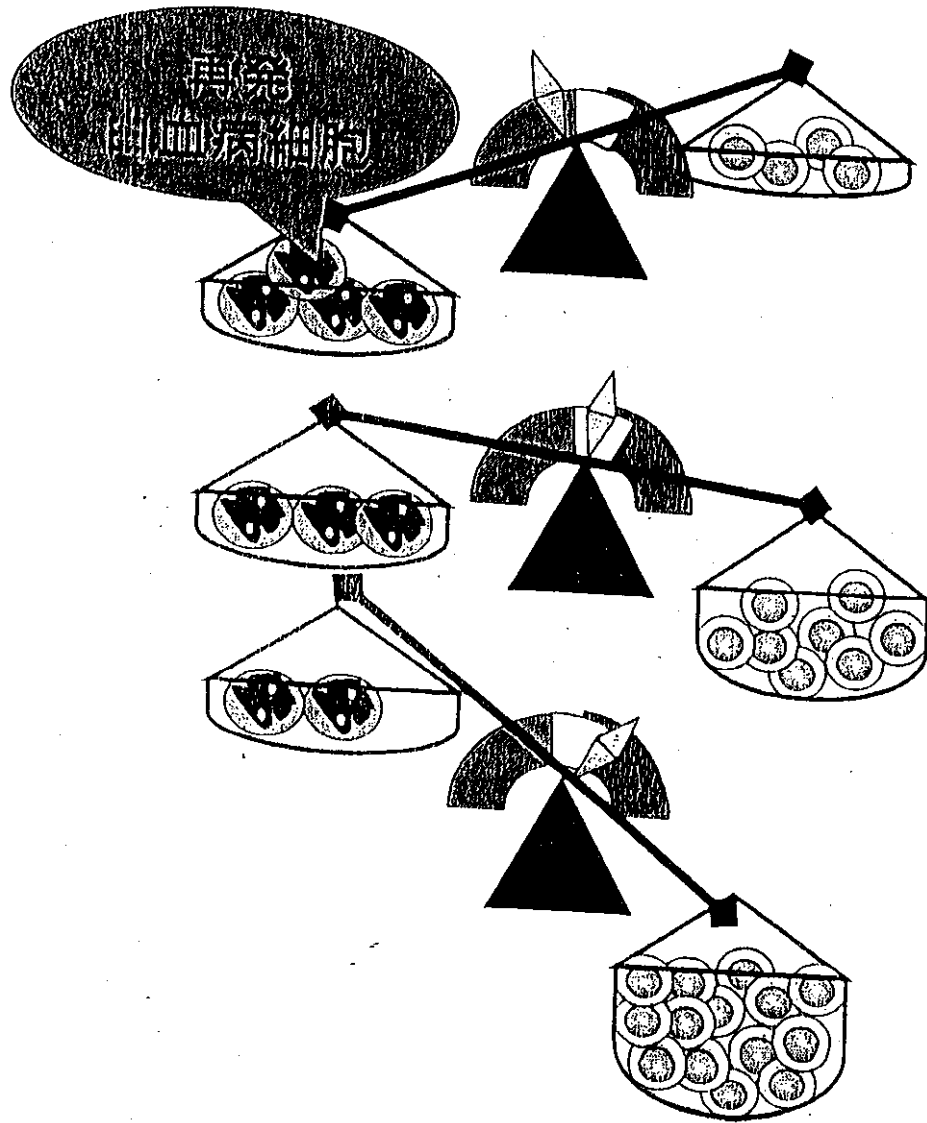
資料 2 -



GVL反応とGVHD



ドナーリンパ球輸注療法 (DLT) の原理と問題点

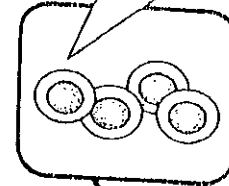
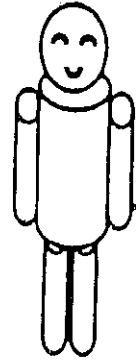


再発

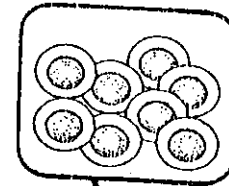


ドナーT
リンパ球

GVL



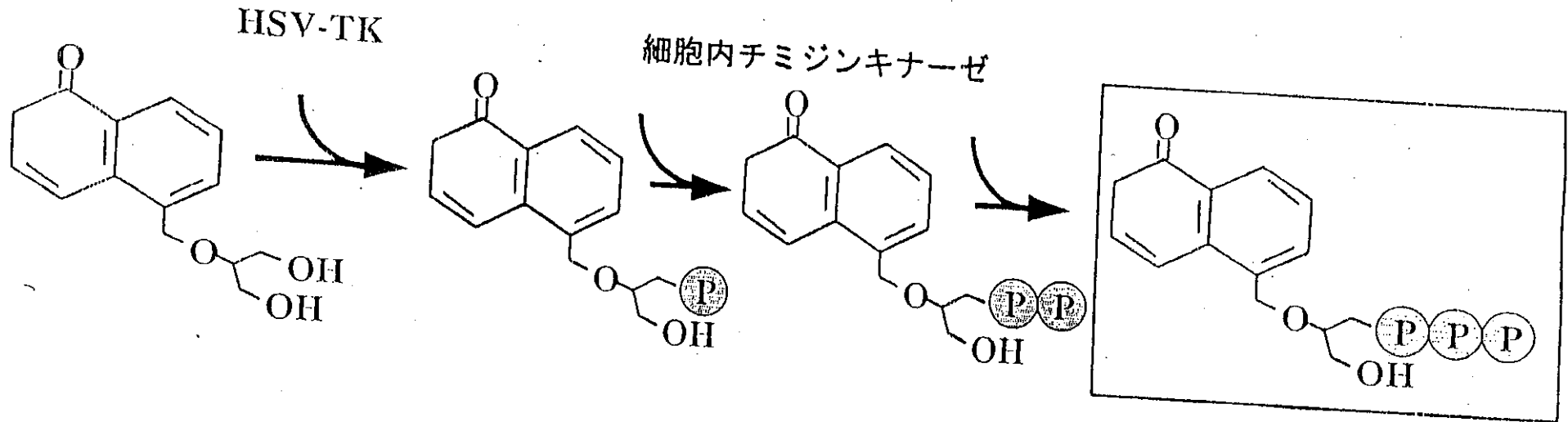
GVHD



ヘルペスウイルス・チミジンキナーゼ Herpes Simplex Virus Thymidine Kinase (HSV-TK)

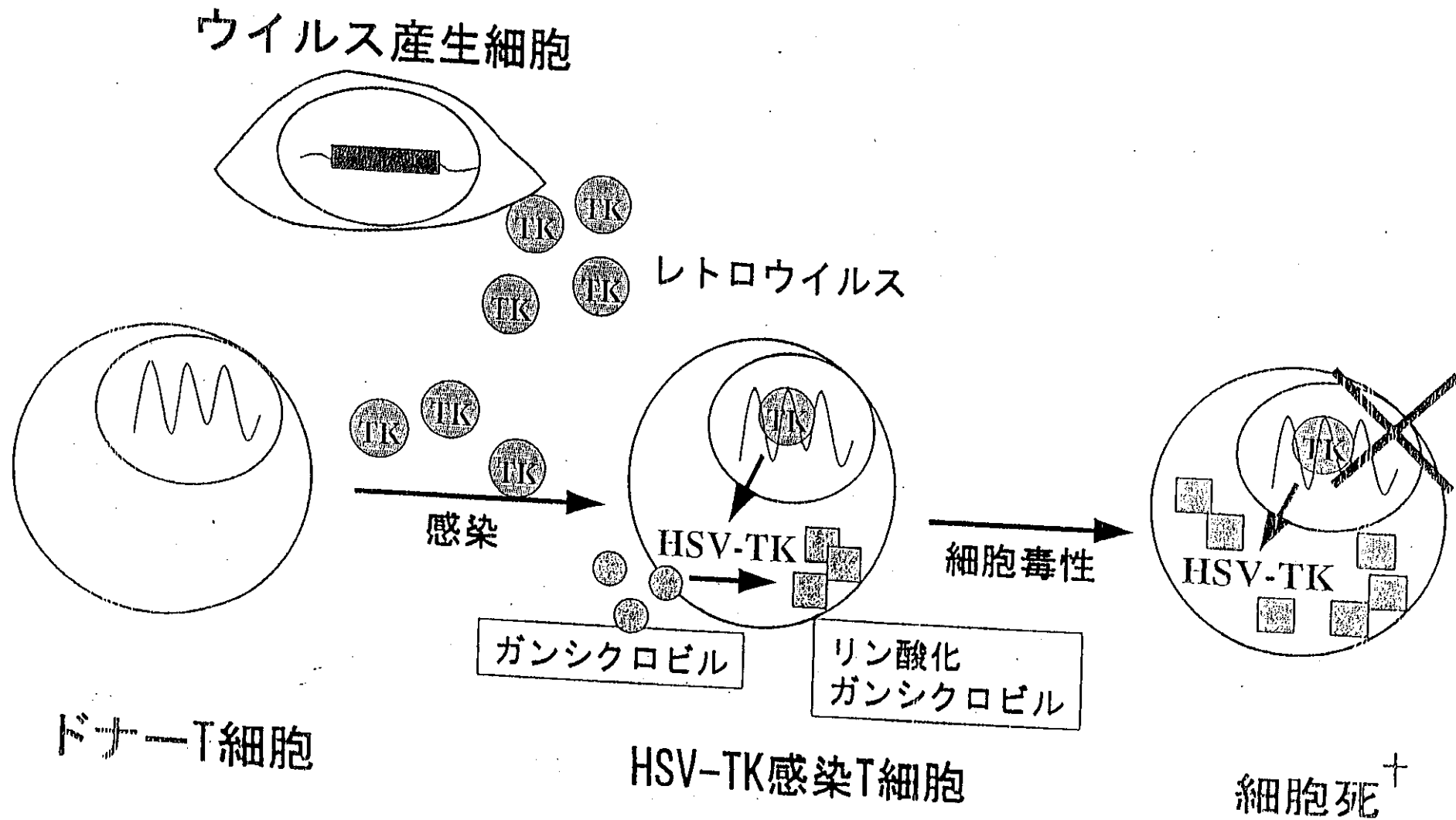
非活性型ガンシクロビル

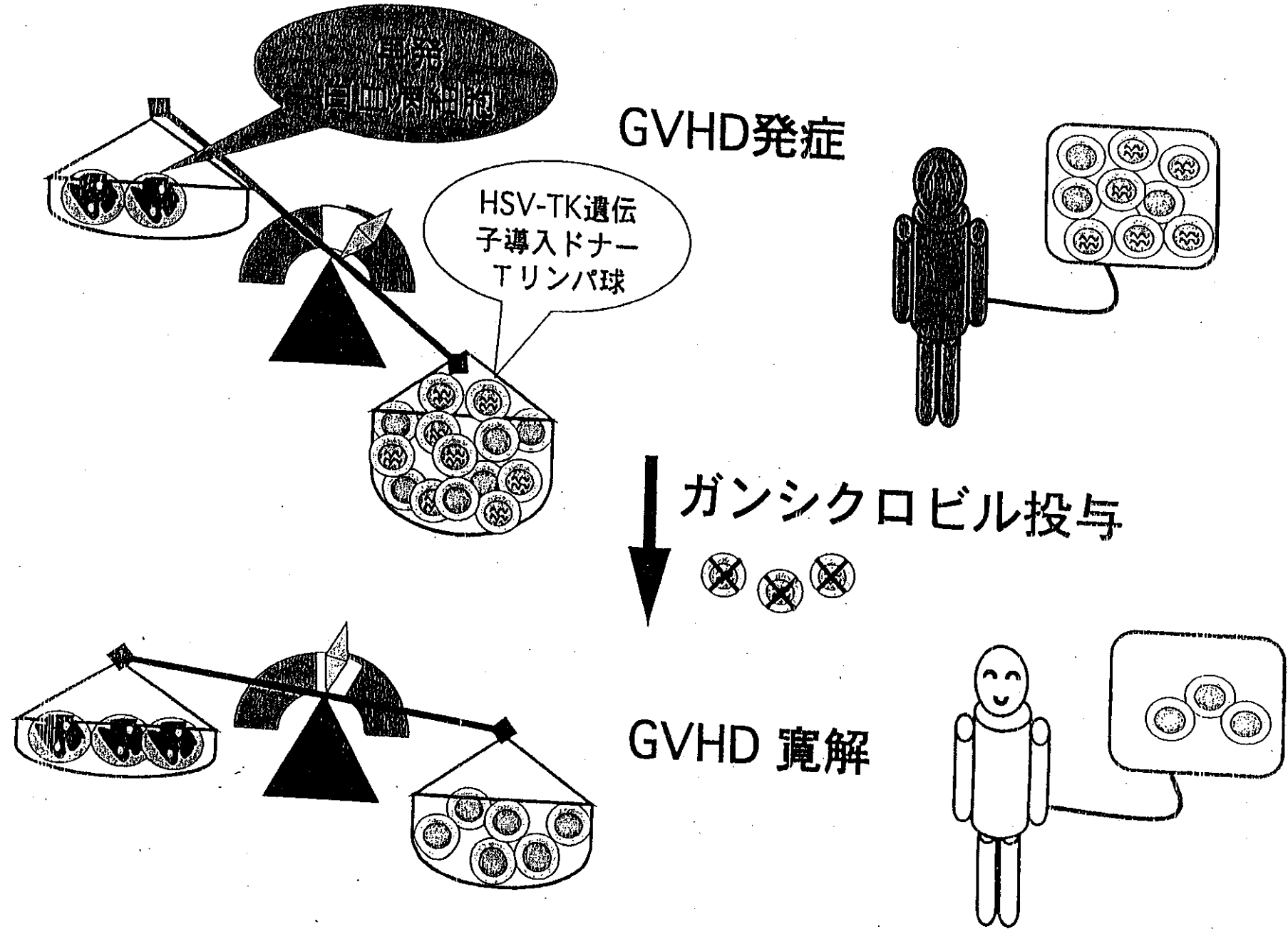
活性型ガンシクロビル



- 活性型ガンシクロビル
- 極めて強い細胞毒性
 - DNA合成阻害
 - 細胞死を導く

HSV-TKを用いた遺伝子治療





造血幹細胞

自己複製能
多分化能

造血幹細胞 ←

自己増殖

CFU-GEMM

BFU-E

CFU-MK

CFU-GM

RBC

Megakaryocyte

Platelet

Monocyte

Macrophage

Neutrophil

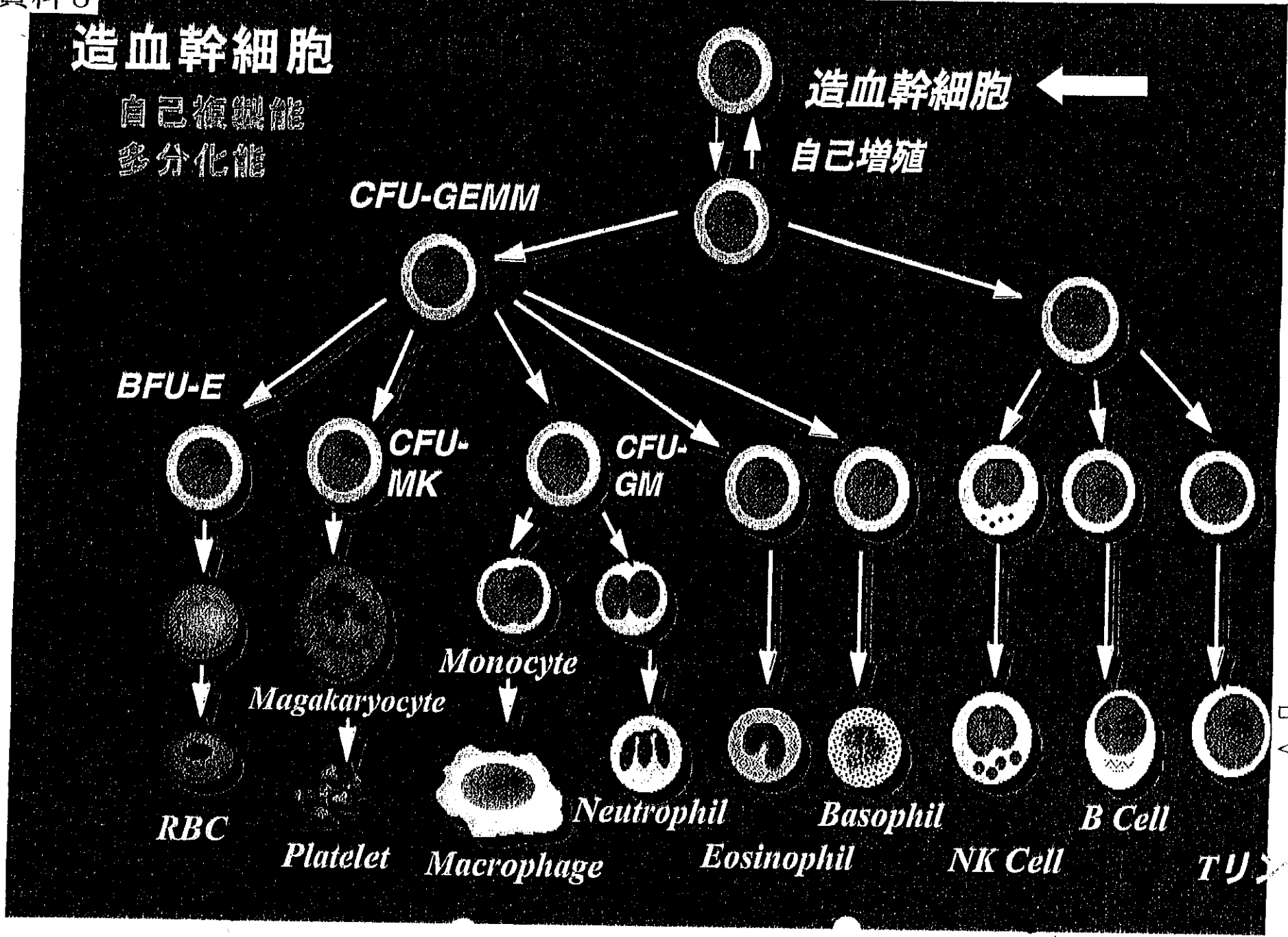
Eosinophil

Basophil

NK Cell

B Cell

T Cell



遺伝子治療臨床研究のチェックリスト

患者氏名

代理人氏名

主治医氏名

今回、筑波大学附属病院で行われる「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」に関して、主治医より説明を受けられ、御理解された項目のチェック(☑)をお願い致します。

1. 全体（治療、費用、など）に関して

	医 患	師 者
今回の遺伝子治療への参加に同意しない場合でもなんら不利益を受けないこと	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
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	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
今回の遺伝子治療に参加しても遺伝子治療に関わる費用は一切掛からないこと	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
今回の遺伝子治療に参加した場合、5年程度の避妊に協力してくれること	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
今回の遺伝子治療に参加した場合でも個人的な秘密は厳守されること	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
当院の過失の以外の副作用に対する損害賠償は請求できないこと	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
今回の遺伝子治療以外にも再発白血病の治療法があること	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
（慢性骨髄性白血病の症例）飲み薬のグリベックは治療効果があること	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

2. 今回の遺伝子治療の目的と方法に関して

ドナーのリンパ球が白血病細胞を攻撃すること（移植片白血病反応 GVL）	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ドナーリンパ球輸注療法（DLT）が再発白血病の治療として行われていること	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DLTにより治療効果が得られないこともあること	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DLTの行った際に、時に重い移植片宿主病（GVHD）が発症すること	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
現在の医学では重いGVHDに対して有効な治療法がないこと	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
今回の遺伝子治療が再発白血病の治療としてではなく、重いGVHDの治療として計画されていること。	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
今回の遺伝子治療は欧米で行われているが、症例数が少ないためその安全性はいまだ確認されていないこと	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
細胞に遺伝子を導入するのにレトロウイルスベクターを用いること	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ヘルペスウイルスチミジンキナーゼ（HSV-TK）は自殺遺伝子とも呼ばれ、ドナーリンパ球に対して自爆装置として作用すること	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

- ガンシクロビル（GCV）は抗ウイルス剤として臨床で使用されていること
- GCV の投与で HSV-TK 遺伝子を持っている細胞を死滅し、重い GVHD が沈静化するが、同時に抗腫瘍効果（GVL 反応）も消失すること
- 低神経成長因子受容体（NGFR）は HSV-TK 遺伝子を持った細胞を選択的に回収するために使用すること

3. 今回の遺伝子治療の副作用に関して遺伝子導入細胞を投与する時に、発熱、悪寒、

筋肉痛を認めることがあること

DLT により血球が減少し、時に貧血、感染症や血小板減少が出現すること

GCV の投与でも HSV-TK が作動せず、GVHD が抑えられないこともあること

GCV の投与で GVHD が抑えられないとき、通常の GVHD の治療を行うこと

稀ではあるが、レトロウイルスベクターにより新たなリンパ腫が発症すること

HSV-TK に対する免疫反応でドナー細胞が死滅し、治療効果が消失すること

GCV により腎障害や血球の減少をきたす可能性があること

重いサイトメガロウイルス感染症の際に、止むを得ず GCV 投与を行うこと。そして、これにより抗腫瘍効果（GVL 反応）も消失すること

私は、本遺伝子治療臨床研究を行うにあたり、主治医が治療を受けられる方に本研究の内容を十分に説明し、治療を受けられる方が本研究の内容を十分に理解した上で、自由意思で本研究への参加に同意したものと認めます。

平成 年 月 日

総括責任者

印

遺伝子治療臨床研究のチェックリスト

患者氏名

代理人氏名

主治医氏名

今回、筑波大学附属病院で行われる「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」に関して、主治医より説明を受けられ、御理解された項目のチェック(✓)をお願い致します。

	医 患	師 者
1. 全体（治療、費用、など）に関して		
今回の遺伝子治療への参加に同意しない場合でもなんら不利益を受けないこと	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
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	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
今回の遺伝子治療に参加しても遺伝子治療に関わる費用は一切掛からないこと	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
今回の遺伝子治療に参加した場合、5年程度の避妊に協力してくれること	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
今回の遺伝子治療に参加した場合でも個人的な秘密は厳守されること	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
当院の過失の以外の副作用に対する損害賠償は請求できないこと	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
今回の遺伝子治療以外にも再発白血病の治療法があること	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
（慢性骨髄性白血病の症例）飲み薬のグリベックは治療効果があること	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. 今回の遺伝子治療の目的と方法に関して		
ドナーのリンパ球が白血病細胞を攻撃すること（移植片白血病反応 GVL）	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ドナーリンパ球輸注療法（DLT）が再発白血病の治療として行われていること	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DLTにより治療効果が得られないこともあること	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DLTの行った際に、時に重い移植片宿主病（GVHD）が発症すること	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
現在の医学では重いGVHDに対して有効な治療法がないこと	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
今回の遺伝子治療が再発白血病の治療としてではなく、重いGVHDの治療として計画されていること。	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
今回の遺伝子治療は欧米で行われているが、症例数が少ないためその安全性はいまだ確認されていないこと	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
細胞に遺伝子を導入するのにレトロウイルスベクターを用いること	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ヘルペスウイルスチミジンキナーゼ（HSV-TK）は自殺遺伝子とも呼ばれ、ドナーリンパ球に対して自爆装置として作用すること	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

- ガンシクロビル (GCV) は抗ウイルス剤として臨床で使用されていること
- GCV の投与で HSV-TK 遺伝子を持っている細胞を死滅し、重い GVHD が沈静化するが、同時に抗腫瘍効果 (GVL 反応) も消失すること
- 低神経成長因子受容体 (NGFR) は HSV-TK 遺伝子を持った細胞を選択的に回収するために使用すること

3. 今回の遺伝子治療の副作用に関して遺伝子導入細胞を投与する時に、発熱、悪寒、

筋肉痛を認めることがあること

DLT により血球が減少し、時に貧血、感染症や血小板減少が出現すること

GCV の投与でも HSV-TK が作動せず、GVHD が抑えられないこともあること

GCV の投与で GVHD が抑えられないとき、通常の GVHD の治療を行うこと

稀ではあるが、レトロウイルスベクターにより新たなリンパ腫が発症すること

HSV-TK に対する免疫反応でドナー細胞が死滅し、治療効果が消失すること

GCV により腎障害や血球の減少をきたす可能性があること

重いサイトメガロウイルス感染症の際に、止むを得ず GCV 投与を行うこと。そして、これにより抗腫瘍効果 (GVL 反応) も消失すること

私は、本遺伝子治療臨床研究を行うにあたり、主治医が治療を受けられる方に本研究の内容を十分に説明し、治療を受けられる方が本研究の内容を十分に理解した上で、自由意思で本研究への参加に同意したものと認めます。

平成 年 月 日

総括責任者 _____ 印

遺伝子治療臨床研究のチェックリスト

患者氏名 _____

代理人氏名 _____

主治医氏名 _____

今回、筑波大学附属病院で行われる「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」に関して、主治医より説明を受けられ、御理解された項目のチェック(☑)をお願い致します。

- | | 医 患 | 師 者 |
|--|--------------------------|--------------------------|
| 1. 全体（治療、費用、など）に関して | | |
| 今回の遺伝子治療への参加に同意しない場合でもなんら不利益を受けないこと | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 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 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 今回の遺伝子治療に参加しても遺伝子治療に関わる費用は一切掛からないこと | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 今回の遺伝子治療に参加した場合、5年程度の避妊に協力してくれること | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 今回の遺伝子治療に参加した場合でも個人的な秘密は厳守されること | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 当院の過失の以外の副作用に対する損害賠償は請求できないこと | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 今回の遺伝子治療以外にも再発白血病の治療法があること | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| （慢性骨髄性白血病の症例）飲み薬のグリベックは治療効果があること | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2. 今回の遺伝子治療の目的と方法に関して | | |
| ドナーのリンパ球が白血病細胞を攻撃すること（移植片白血病反応 GVL） | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| ドナーリンパ球輸注療法（DLT）が再発白血病の治療として行われていること | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| DLTにより治療効果が得られないこともあること | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| DLTの行った際に、時に重い移植片宿主病（GVHD）が発症すること | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 現在の医学では重いGVHDに対して有効な治療法がないこと | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 今回の遺伝子治療が再発白血病の治療としてではなく、重いGVHDの治療として計画されていること。 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 今回の遺伝子治療は欧米で行われているが、症例数が少ないためその安全性はいまだ確認されていないこと | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 細胞に遺伝子を導入するのにレトロウイルスベクターを用いること | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| ヘルペスウイルスチミジンキナーゼ（HSV-TK）は自殺遺伝子とも呼ばれ、ドナーリンパ球に対して自爆装置として作用すること | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

ガンシクロビル（GCV）は抗ウイルス剤として臨床で使用されていること
GCV の投与で HSV-TK 遺伝子を持っている細胞を死滅し、重い GVHD が沈静化するが、
同時に抗腫瘍効果（GVL 反応）も消失すること
低神経成長因子受容体（NGFR）は HSV-TK 遺伝子を持った細胞を選択的に回収するため
に使用すること

3. 今回の遺伝子治療の副作用に関して遺伝子導入細胞を投与する時に、発熱、悪寒、

筋肉痛を認めることがあること

DLT により血球が減少し、時に貧血、感染症や血小板減少が出現すること

GCV の投与でも HSV-TK が作動せず、GVHD が抑えられないこともあること

GCV の投与で GVHD が抑えられないとき、通常の GVHD の治療を行うこと

稀ではあるが、レトロウイルスベクターにより新たなリンパ腫が発症すること

HSV-TK に対する免疫反応でドナー細胞が死滅し、治療効果が消失すること

GCV により腎障害や血球の減少をきたす可能性があること

重いサイトメガロウイルス感染症の際に、止むを得ず GCV 投与を行うこと。そして、
これにより抗腫瘍効果（GVL 反応）も消失すること

私は、本遺伝子治療臨床研究を行うにあたり、主治医が治療を受けられる方に本研究の内容を十分に説明し、治療を受けられる方が本研究の内容を十分に理解した上で、自由意思で本研究への参加に同意したものと認めます。

平成 年 月 日

総括責任者 _____ 印