

正常なアデノシンデアミナーゼ遺伝子をお子さんの骨髓血 CD34 陽性細胞に入れるために、まず正常なアデノシンデアミナーゼ遺伝子を組み込んだベクターと言われる運び屋が必要です。ベクターは細胞へ遺伝子を運ぶ働きをします。今回はレトロウイルスベクター（後に 8-(3), 「レトロウイルスベクターを用いる上での安全性」で説明します）を使用します。ベクターは共同研究者であるアメリカ国立衛生研究所のカンドッティ博士から供与を受けます。このベクターは、先に述べましたアメリカでの骨髓血 CD34 陽性細胞を標的としたアデノシンデアミナーゼ欠損症遺伝子治療において用いられたものと同じものです。

全身麻酔下にお子さんから骨髓血を採取します。採血には 1 時間半から 2 時間半かかります。全身麻酔下の骨髓血採取に関しては別紙にて同意を頂きます。採血される最大骨髓血量は、体重 1kg 当たり 10-15cc です。骨髓血 CD34 陽性細胞を分離し、レトロウイルスベクターによって採血バック内で遺伝子導入が行われます。レトロウイルスベクターはお子さんの CD34 陽性細胞内に入り、その染色体へ正常のアデノシンデアミナーゼ遺伝子を運び込むこととなります。この CD34 陽性細胞を無菌性試験、ベクターの安全性などを検査した後じっくりお子さんの血管内へ点滴で投与します。約 1 億個程度の CD34 陽性細胞の投与を考えております。

これまでに予備実験として、アデノシンデアミナーゼ欠損症の患者さんから少量の骨髓血を採血して CD34 陽性細胞を分離し、これにレトロウイルスベクターを用いてアデノシンデアミナーゼ遺伝子を入れて、免疫不全症マウスに投与しました。このマウスの体内で CD34 陽性細胞の一部は、ヒト B 細胞に分化してアデノシンデアミナーゼ遺伝子を持っていることを確認しています。持続の期間は確認できていませんが、多分化能を持つ血液幹細胞に遺伝子が導入されていることを確認する結果が得られています。

(2) 経過観察の方法

治療効果をみる目的と、白血病様の副反応の早期発見のため、お子さんの血液検査を行い、慎重に経過をみてまいります。最初の 3 ヶ月は 1 週間に 1 度、以後 3 年までは 1 ヶ月に 1 度の定期検査を行います。血液検査の回数が多いこ

とでお子さんに少なからず苦痛を与えることにはなりますが、副反応が起きている様子がないか慎重にみていくためには必要なことと考えていますのでご理解いただきたいと思います。また貧血になるのではと心配されるかも知れませんが、必要最低限の採血量を心がけますので問題はないと考えます。3年を過ぎてからは5年までは6ヶ月毎、15年までは1年毎に検査の回数は減らしていきます。定期的な検査の上で異常が疑われた場合にはさらに詳しい検査を行います。この中には白血病様の副反応を疑った場合に行う、遺伝子が組み込まれた場所を決定する検査も含まれます。その他にお子さんの免疫の力が治療によって強くなったかどうかを知るために、1年に1回程度、皮膚テストやワクチンの接種を行います。

(3) 治療効果

この臨床研究は血液幹細胞を標的とする遺伝子導入の臨床分野における我々の知見を高め、またあなたのお子さんがこの臨床研究に参加することから得られる結果は、研究の進展にも、またお子さんと似たような病気を持った患者さんのためにも有用であろうと考えられます。

私たちは、この臨床研究の結果として、感染症と戦うのに大切なあなたのお子さんの細胞がアデノシンデアミナーゼを産生してくれるものと期待しています。もしそうになりましたら、それらの細胞はあなたのお子さんを酵素補充療法なしに感染症から守ってくれるでしょう。

しかしながら、ヒト血液幹細胞を標的にした遺伝子導入はまだ確立された方法とはいえないのが現状です。イタリアで効果のあった4例ではアダジェンの補充が不要のままですが、アメリカの4例は補充をやめられずにいます。本臨床研究の場合、アダジェンは中止しますが、化学療法による前処置は行わないという、いわゆる両者の中間ともいえる方法で行いますので、明らかな効果が得られずにアダジェンの再度の補充が必要になる可能性もあります。

8. 本遺伝子治療臨床研究の安全性と危険性について

この遺伝子治療臨床研究には、安全性の上でいくつかの注意しなければならない点があります。

(1) 酵素補充療法を中止することによる危険性について

「治療の実際」のところでも述べましたが、本遺伝子治療は酵素補充療法すなわちアダジェンの注射を中止して行うこととなります。現在、リンパ球が体の中で生き続けるのを少しでも助けてくれているアダジェンをやめてしまうことで、お子さんの体はアダジェンを始める前に近い状態になると予想されます。具体的にはリンパ球の数が今よりさらに減って感染症にかかりやすくなるでしょう。ですから、遺伝子治療によってリンパ球が増えて、もう問題ないと判断されるまでは細菌やウイルスのできるかぎり少ない環境にお子さんを隔離して、感染症を防ぐため万全を尽くします。

遺伝子治療直前、あるいは治療後リンパ球が増えてくる前に、お子さんに熱、咳、呼吸苦など感染症と考えられる症状が持続して抗生剤・抗体などの治療に反応がみられない時、重篤な感染症が発症していると心配される時、アダジェンを中止することで重篤な肝機能障害を発症した時、両親がアダジェンの再開を望まれる時などは常に再開を考慮することにいたします。

アダジェンを中止することにはある程度の危険性が伴うことは事実です。しかしながら、先にも述べましたようにアダジェンを続けながらこの治療を行った場合にはせつかくの治療効果が損なわれてしまうことが考えられます。アダジェンを中止して遺伝子治療を行うことは、それがあつ程度の危険性を伴うとしてもなお、お子さんのリンパ球が増える可能性をより高めるために意味があると考えております。

(2) 骨髄採取に際しての安全性

全身麻酔を用いますのでそれに伴うリスクが生じます。これに関しましては一般の外科手術と同様に麻酔科医より説明があり、さきにも述べましたように、別紙にて同意をいただくこととなります。骨髄採取ではふつうの注射針よりやや太めの針を数カ所こしぼねに刺すこととなりますので多少の傷あとが残る可

能性と術後の痛みが予想されますが、多くの場合問題とはなりません。また、骨髄採取で相当量の血液を失ない貧血になると予想されますが、お子さんの血液を事前に採取して保存しておき、体に戻すことで早い回復が期待できます。採血は一般の献血と同じ手技で行いますので、大きな危険は伴いません。また、輸血とはいいましても、自分自身の血液を戻すわけですから、一般の輸血で起こりうるような副反応に関しましても心配はいらないでしょう。

(3) 遺伝子導入細胞を体内に戻す際の安全性

注射時の副作用の可能性を最小限に抑えるために、遺伝子導入操作時に微量に混入する可能性のある胎児ウシ血清に対する IgG 抗体検査と、アレルギー反応の検査を予め行って対応します。注射している間のお子さんの状態は注意深く観察されます。注射日は骨髄血の採取日から 5 日後になります。注射には、ほぼ 1 時間かかります。注射時に起こりうる副作用としては、悪寒、発熱、嘔気、体の痛みなどがあります。自分自身の CD34 陽性細胞を注射した後でも、一時的に関節痛や皮膚に紅斑が出現することもあります。もしもお子さんに、これらの副作用が出現した時には、その症状を抑えるために薬剤で治療します。普通に使用される薬剤としては、アスピリン、抗ヒスタミン剤やその他の鎮痛剤、ステロイド剤などがあります。もし薬剤を使っても症状が持続したり悪化する場合には、症状が消失するまで注射を遅くするかあるいは中止します。

(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

お子さんの CD34 陽性細胞にアデノシンデアミナーゼの遺伝子を入れるためにはレトロウイルスベクターを用います。このベクターはマウスに白血病を引き起こすレトロウイルスから作られたものですが、細胞の中でひとりで増える力（増殖性）をなくしてありますので、ヒトには無害と考えられています。使用する前にはこのことを確認するための検査を致します。しかし何らかの理由で、お子さんの体内で増殖する性質を持つ状態になる可能性が全くないとはいえません。体内へ戻した細胞に、増殖性ウイルス（野生型のウイルスのように自己を複製する事ができるウイルス）が長期間にわたって発生したときには、ガン

を発症することも起こり得ます。しかし、今回使用するレトロウイルスベクターは、アメリカ食品医薬品庁によって、安全性が確認され、ヒトへの使用が許可されたものです。また 1987 年から欧米を中心に、既に 3000 人を越える患者さんの遺伝子治療に類似のレトロウイルスベクターが使用されております。北海道大学附属病院で行われた遺伝子治療でもレトロウイルスベクターを用いて 11 回の治療が反復されていますが、これも含めてこれまでの所、増殖性ウイルスの発生、それに起因する副作用ともに認められていません。

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

レトロウイルスベクターで遺伝子を細胞に入れる際に問題となるのは、「挿入変異」とよばれる現象です。細胞の染色体の上には数々の遺伝子、すなわちタンパク質の設計図が散らばっています。レトロウイルスベクターは治療のための遺伝子をこの染色体のどこかの部分に組み込んでしまい、この「どこか」という点に関しては思い通りにすることができません。治療のための遺伝子が染色体に組み込まれることは、一生続く効果が期待できるという良い面もありますが、裏を返すと一度組み込まれると取り除くことができないということも意味しています。この組み込まれる部分によっては、たまたま他の遺伝子が壊されたり、あるいは他の遺伝子に悪い影響を与えたりして、細胞をガンにしてしまう危険性があります。

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

「これまでの状況」のところでもふれましたが、ごく最近、重大な副作用がフランスにおける X連鎖性重症複合免疫不全症に対する遺伝子治療臨床研究で明らかになりました。この病気はアデノシンデアミナーゼ欠損症と同じく重たい免疫不全症のひとつです。アデノシンデアミナーゼ欠損症と違っているのは、リンパ球が分化して増え、生き続けるために大切なはたらきをする、 γc (共通ガンマ鎖) の遺伝子に異常があるという点です。 γc は細胞の表面にあって、細胞の外にある、ある種のタンパク質とくっつき、細胞の中にその命令を伝えるはたらきをしています。さきの遺伝子治療はレトロウイルスベクターで組み込む遺伝子 (γc 遺伝子) が本遺伝子治療 (アデノシンデアミナーゼ遺伝子) とは異なっているものの、それ以外の手順、方法はほぼ同じであるといえるでしょ

う。治療された11例のうち9例で明らかな治療効果を認めたわけですが、この中から治療後約2年半-3年後に白血病様の症状が現れた2例が報告されたのです。予想外にも2例ともに導入された遺伝子はLM02という癌遺伝子の中に組み込まれていました。これまでに他の多くの遺伝子治療操作が行われてきましたが、この様な事象は観察されていません。そのため、この治療に用いられた導入遺伝子 γC と LM02 遺伝子が正常ではない形で共に活性化され、さらに他の要因も加わって白血病様の事象が起こったのではないかと考えられています。この2症例は化学療法が極めて効果的であったと報告されていますが、長期的予後はまだ不明です。X連鎖性重症複合免疫不全症患者では遺伝子治療を受けた11例中、2例に発症を認めたわけですが、この中からさらに症例が増えることも否定はできません。

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

一方、本遺伝子治療によってどの程度の頻度でこの様な副作用が発症するかは不明です。 γC が細胞増殖・生存に直接関わる分子であるのに対し、アデノシンデアミナーゼは細胞毒性を示す物質を代謝することによって細胞を生存させる核酸代謝酵素です。導入遺伝子が異なる本遺伝子治療での同様の副作用の報告はこれまでの所ありません。治療効果が認められているイタリアの4例でも白血病様の副反応は現在まで（観察期間8ヶ月から4年）のところみられていないわけですが、より長く経過をみるうちに、あるいはより多くの患者さんを治療するうちに、アデノシンデアミナーゼ欠損症での遺伝子治療においても同様の副作用が起こる可能性は否定できません。治療後は増殖性ウイルス検査と共に異常細胞出現の有無を15年間は繰り返し検査し、この間にももしも異常細胞の増殖が疑われた場合には遺伝子が組み込まれた部位の同定などより詳しく解析をして早期に診断を確定致します。

現在の時点では、この治療によって白血病様の副反応が起こる可能性がないとは言えませんが、治療効果が現れる可能性の方がより高いと考えております。しかし、この治療を受けるか、受けないかは、ご家族が決めることです。十分慎重にご検討いただきたいと思っております。この治療を受けることに同意されるので有れば、主治医としてこの治療を行います。

なお、もし万一副作用が生じたときは、これを除くために可能な限りの治療を行うことは、言うまでもありません。

9. 代替の治療法に関する情報の提供

繰り返しになりますが、本遺伝子治療臨床研究で施行される治療法はいまだその効果、安全性の上で確立されたものではなく、ある一定のリスクを含んでいます。近い将来、アデノシンデアミナーゼ欠損症に対する他の治療法、例えば白血球型の一致した非血縁ドナーからの臍帯血あるいは骨髄移植などが、その有効性、安全性において遺伝子治療より優れていることが証明される可能性も否定できません。こうした理由から私たちはアデノシンデアミナーゼ欠損症の治療についての最新の情報を常に収集し、ご両親にお伝えしてまいります。そうすることで医療の日々の進歩の中で、ご両親が最も望ましい治療法を選択することが可能になりますよう努力していきたいと思います。

10. 費用

あなたのお子さんの本研究にかかる費用であなたの負担するものは何もありません。

11. 患者側の権利・義務等

お子さんが遺伝子治療臨床研究に参加されるかどうかはご両親の自由意志による決定で、決して強制されるものではありません。遺伝子治療臨床研究に参加されることを断られたとしても、その後の治療でお子さんがなんらの不利益を受けないことを保証致します。

遺伝子治療臨床研究に参加することを決められましたら、治療が終わった後の経過観察も長期にわたって当施設で受けられることを希望します。これは治

療により何か副反応が起きたとしても、早期に発見し対処することを可能にし、また遺伝子治療の効果を明らかにするためにも大切なことで、例えば少なくとも3ヶ月に1回の採血をすることなどを含んでいます。

12. 遺伝子治療臨床研究に関わる副作用が生じた場合

もし遺伝子治療を受けられる事で、何らかの副作用がお子さんに生じた場合には、北海道大学附属病院にて適切な治療を致します。退院後の緊急の事態には私達の指示の下で、近くの適切な医療機関で処置を受けられるように配慮致します。これらに関する北海道大学附属病院での医療処置について負担はありませんが他の病院で治療された場合は北海道大学はその費用を補償することはできません。

13. 審査の必要性

今回の遺伝子治療臨床研究実施計画は、遺伝子治療臨床研究に関する指針（平成14年3月27日文部科学省・厚生労働省告示第一号）を踏まえ、北海道大学医学部附属病院長が、北海道大学医学部医の倫理委員会及び同附属病院遺伝子治療審査委員会の審査に基づく意見、並びに厚生労働大臣の意見に基づき、総括責任者に必要な指示を与え了承されたものです。

14. 秘密保持

お子さんの診療記録は、北海道大学附属病院小児科で保管し、秘密を厳守致します。治療に関することは公開を原則と致しますが、ご両親の意志に従ってプライバシーを厳守することをお約束致します。

15. その他の関連情報

(1) 機密性

この研究の結果を医学雑誌や学会で報告する場合には、お子さんの身元は伏せられます。北海道大学附属病院小児科の医療記録は、法的規制の下に管理されます。

(2) 問題あるいは質問

この臨床研究への参加者としてのご両親の権利や、研究に関連した障害などに関して、何らかの問題や、疑問が生じた時には、総括責任者である崎山幸雄（電話 011-700-5321）か共同研究者である小林邦彦（電話 011-716-1161、内線 5951、5954 または 011-706-5954）、または北海道大学附属病院事務部総務課；（電話 011-716-1161、内線 6960）に連絡してください。

(3) 書類の保管

今後の参考に個人的な記録としてこの書類のコピーを保管するようにしてください。

同 意

この度、アデノシンデアミナーゼ遺伝子を導入した自己 CD34 陽性細胞（血液幹細胞）によるアデノシンデアミナーゼ欠損症の遺伝子治療臨床研究に当たり、治療の目的と方法、予想される効果と副作用などについて十分に説明を受けました。また他の治療法の有無・内容、及び中止の申し出ができることなども理解し納得しましたので、私達の子供が本遺伝子治療臨床研究に参加することを同意いたします。

平成 年 月 日

平成 年 月 日

立会人

親権者（保護者）等代理人

氏名

氏名

氏名

（続柄）

氏名

（続柄）