

よくお読みください

臨床研究「パーキンソン病遺伝子治療」

参加のしおり

(060915 改訂後)

このしおりは『AADC 発現 AAV ベクター線条体内投与による進行期
パーキンソン病遺伝子治療の臨床研究』に参加される予定の患者さんに、
具体的な内容を説明するために作られたものです。

内容について、わからないことや聞きたいことがありましたら、
いつでもご遠慮なくお申し出ください。

平成 18 年 1 月 25 日

改訂：平成 18 年 9 月 15 日

自治医科大学用

<目 次>

1. 臨床研究とは	4
2. パーキンソン病とドパミン	4
3. パーキンソン病の治療法とその問題点	6
4. この臨床研究の概要について	8
5. AAV ベクターとは	10
6. パーキンソン病遺伝子治療臨床研究の海外での状況	11
7. 臨床研究の具体的な方法	
A. 参加できる人、できない人	12
B. 臨床研究のスケジュール	14
C. 線条体への治療用ベクターの注射	16
D. 期待される効果	17
E. 予想される危険性および副作用	17
1) ウイルスベクターを使うことで起こる危険性	19
① 炎症	
② 免疫反応	
③ 神経細胞に遺伝子を入れることで起こる異常	
④ ベクターが生殖細胞に感染する危険性	
⑤ ベクターが増えて散らばる危険性	
2) 手術に伴う危険性	21
① 出血	
② 感染	
③ 麻酔の副作用・合併症	
3) その他、手術に関係した予想し得ない副作用	22
8. 臨床研究への参加予定期間、参加患者数	22
9. 臨床研究の参加をことわったら	22
10. 途中でやめなくなったら	22
11. 健康被害の治療とその医療費に関して	23
12. あなたの個人情報の保護について	24
13. 臨床研究の成績の使用と公表について	25

14. 個人情報の保護と診療情報の開示についての問い合わせや苦情の窓口	2 5
15. 臨床研究に参加するために必要な費用について	2 6
16. 臨床研究に参加する間に願うこと	2 6
17. その他	2 7

1. 臨床研究とは

臨床研究とは、ある病気の患者さんに新しい治療法を試みて、それが安全であるかどうか、あるいは効果があるかどうかを判定するために医師が行う研究です。その治療法は、患者さんで行う前に動物実験をはじめとして様々な実験を行って、少なくとも動物実験レベルでは安全であることと効果があることが確認されています。

さらに、臨床研究は、国が定めた指針に基づいて計画され、実施する病院の倫理委員会と国の審議会の厳格な審議を受けて承認された後に行われます。私たちの研究もこのような厳しい審査を受けて認められたものです。

ただし、動物で安全であって効果があったからといって人でも同じように安全で効果があるとはいいきれません。したがって、多くの患者さんに応用する前に、少ない患者さんで治療を行ってみて、安全性と効果を確かめる必要があります。このように、臨床研究には文字どおり研究的な一面があることを十分ご理解の上、以下の文章を読み、説明をお聞きください。

2. パーキンソン病とドパミン

脳はものを考えたり動く命令を発するなど、様々な働きをしています。脳にはたくさんの神経細胞があります。肝臓にも細胞はたくさんありますが、肝臓はものを考えたり動く命令を発することはありません。脳と肝臓はどう違うのでしょうか？

脳はたくさんの神経細胞があり、お互いに情報をやりとりしながらネットワークを形成して複雑な働きをします。これに対して肝臓の細胞は、細胞それぞれが重要な働きをしますが、お互いに情報をやりとりすることはほとんどありません。

細胞間の情報のやりとりは「神経伝達物質」と呼ばれる化学物質によって行われます。たとえばA細胞がB細胞に情報を伝えるとしましょう(図1)。A細胞は神経伝達物質を放出します。これがB細胞の受容体に結合して情報が伝えられます。現在脳では約40種の神経伝達物質が見つかっており、ドパミンはその1つです。ドパミンが不足するとパーキンソン病になります。

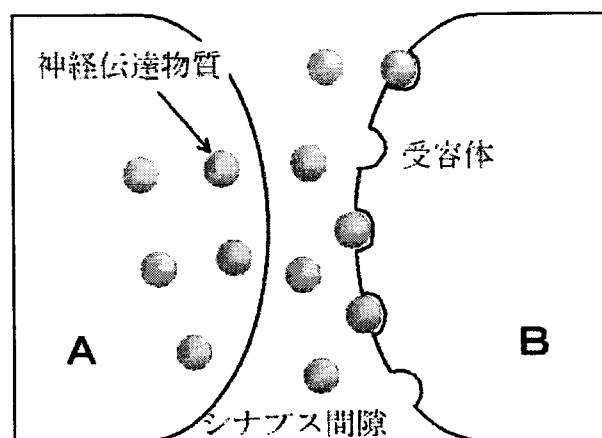


図1 神経細胞間の情報の伝達

神経伝達物質は1つの神経細胞(A)から放出され、次の神経細胞(B)の受容体に結合して情報を伝えます。この神経細胞(A)と神経細胞(B)の間のすきまをシナプス間隙と呼びます。

ドパミンを作る神経細胞は、黒質と呼ばれる部分にたくさん集まっています。ドパミンを作る細胞は突起を伸ばして線条体にドパミンを送ります(図2)。ドパミンは、線条体細胞の受容体に結合して情報を伝えます。パーキンソン病では黒質のドパミンを作る細胞が減って線条体に情報が届かなくなり、その結果①ふるえ、②関節が硬い、③動作が遅い、④さっと足が出なくて転びやすいなどの症状が出ます。

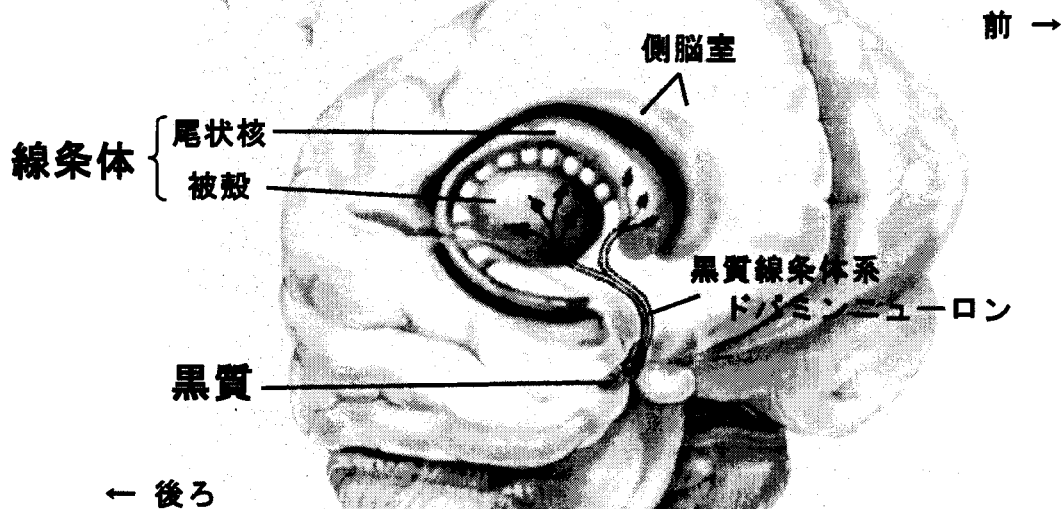


図2 脳内の黒質と線条体の位置

中脳にある黒質の神経細胞からは突起が線条体に伸びています。この突起でドーパミンが合成されて線条体に放出されることによって運動がなめらかに行われます。

3. パーキンソン病の治療法と問題点

基本はお薬による治療です。しかし病気を根本的に治療する「原因療法」ではありません。不足したドーパミンをお薬で補って症状を緩和する「補充療法」です。お薬の中で最も強力なのがレボドパです。ドーパミンをそのままのんでも脳に到達しないため、ドーパミンの原料であり脳に到達できるレボドパを使います。レボドパは線条体の中で芳香族 L-アミノ酸脱炭酸酵素 (AADC) の働きによってドーパミンに変わります (図3 A)。

パーキンソン病の初期には AADC が十分にあるため、レボドパをのむと速やかにドーパミンとなり症状が良くなります (図3 B)。しかし病気が進行すると AADC が減ってしまうので、レボドパをのんでもドーパミンができません (図3 C)。あなたがレボドパをのんでも満足できる効果が得られない原因の1つは、線条体における AADC の極端な減少と考えられています。

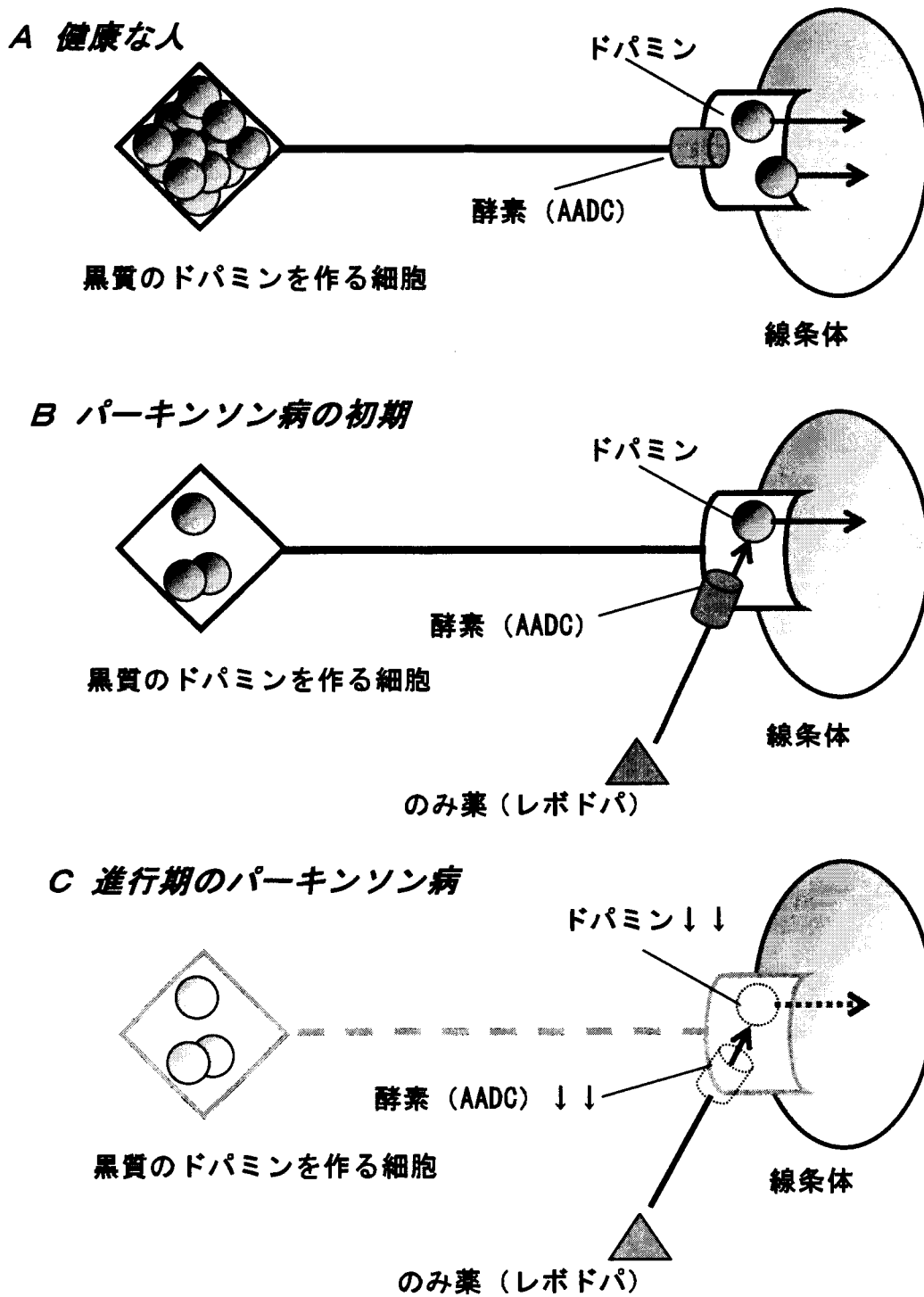


図3 パーキンソン病の病期による違い

パーキンソン病の初期には黒質の細胞が作るドパミンが減るので、レボドパを服用して補うことができます。進行期パーキンソン病では、レボドパをドパミンに変えるAADCという酵素が極端に減りますので、レボドパを服用してもドパミンを補えなくなります。

レボドパ以外のお薬としては、線条体細胞のドパミンの受容体に直接働くドパミン受容体作動薬や、ドパミン以外の神経伝達物質を変化させる薬がありますが、いずれもレボドパより効果が弱く、進行したパーキンソン病では効果はほとんどありません。お薬以外の治療法として①手術によって脳の一部を熱凝固する凝固療法、②手術によって脳内に電極を植え込み前胸部の刺激装置で持続刺激する脳深部刺激療法、③ドパミンを作る細胞の移植、④幹細胞の移植、⑤カプセルに入れた腫瘍細胞の移植などがあります。このうち保険適用があって現実に実施可能な治療法は①と②です。

凝固療法は原則として片側にしか実施できないため、あなたのように両側に症状があるときには片側の効果しか期待できません。またふるえや関節の硬さ、不随意運動には効果があっても、歩行障害や転びやすさに対しては効果が期待できません。脳深部刺激療法は両側に行うことが可能ですが、レボドパの効果がない症例には効きません。また根本的な治療法ではありませんので、一時的にはレボドパの必要量を減らすことができても症状は徐々に進行します。さらに脳内の刺激電極や前胸部の刺激装置が異物として体内に残る点も問題です。

4. この臨床研究の概要について

『AADC 発現 AAV ベクター線条体内投与による進行期パーキンソン病遺伝子治療』は現在開発中の治療法です。極端に減少した AADC という酵素の遺伝子を、2 型アデノ随伴ウイルス (AAV) ベクターを使って線条体の細胞に入れ AADC を作らせます。その結果レボドパからドパミンが効率よく作られるようになり、症状が改善することが期待されます。

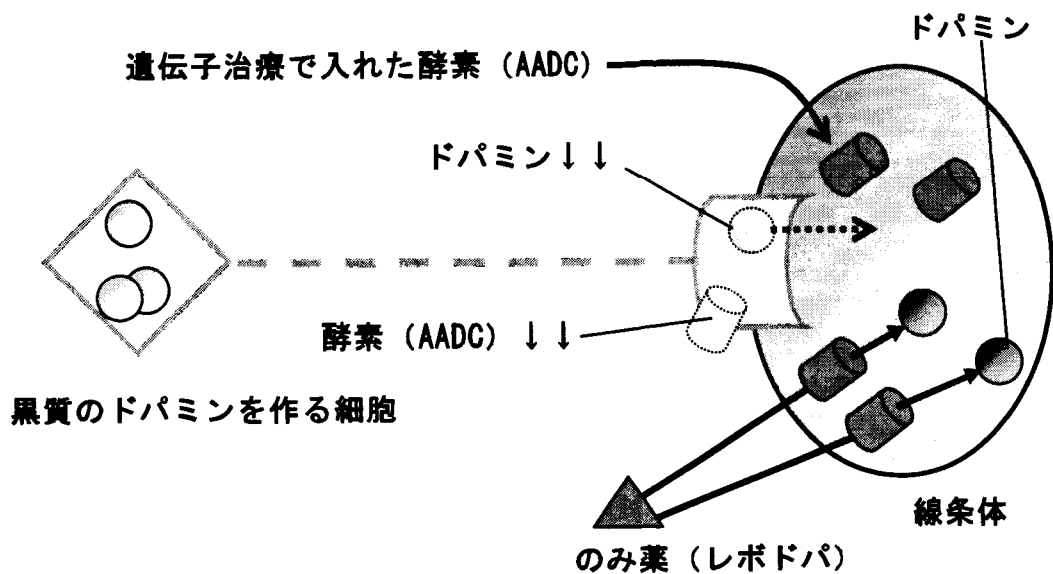


図4 この治療法の模式図

パーキンソン病は黒質の神経細胞が減少して線条体でドパミンが減ることで発病します。
 ドパミンを合成する酵素の遺伝子を線条体に注射して酵素を産生させ、
 レボドパをのんでドパミンの合成を回復させます。

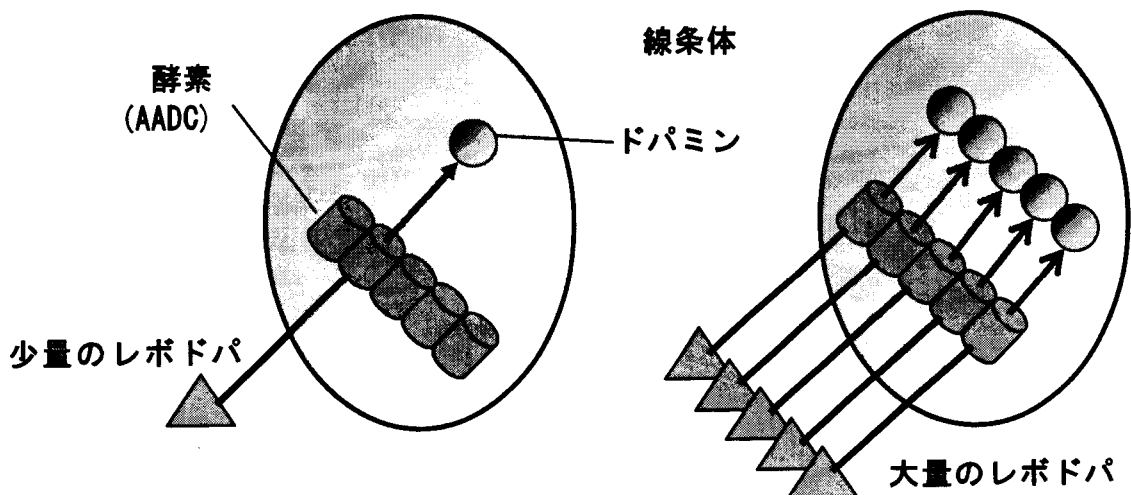


図5 作られるドパミンの量の調節

ドパミンを合成する酵素 (AADC) は十分量作られますが、
 実際に作られるドパミンの量は、服用するレボドパの量で調節できますので、
 副作用が防げます。

ドパミンが作られ過ぎると、自分の意志とは関係なく身体が勝手に動く「不随意運動」が起こる心配がありますので、レボドパをのむ量を変えることによって作られるドパミン量を調整します（図5）。

この臨床研究は、米国においても同様のやり方で平行して行われています。自治医科大学附属病院では、症状が進行してレボドパの効きが悪くなった患者さんを対象にこの臨床研究を実施します。

5. AAV ベクターとは

アデノ随伴ウイルス（AAV）は自然界に存在するありふれたウイルスの1つで、多くの人気がつかぬうちに感染しています。それ自身では増えることができず、人の病気を起こしません。ウイルス由来のタンパク質の遺伝子を取り外して、空いた部分に治療用の遺伝子を載せたものが治療用ベクターです。今回は空いた部分に AADC の遺伝子を入れます（図6）。AAV にはウイルス表面のタンパク質の違いによっていくつかの型がありますが、今回使用するベクターはそのうちの2型の AAV を元にして作製されたものです。米国においては、2型 AAV ベクターを使用したいくつかの臨床研究が既に行われており、これまでに、のう胞性線維症（欧米に多い遺伝病）80名、血友病15名、カナバン病（小児の遺伝性病）10名、パーキンソン病23名の合計128名の患者さんに使用されていますが、特段の問題は報告されていません。

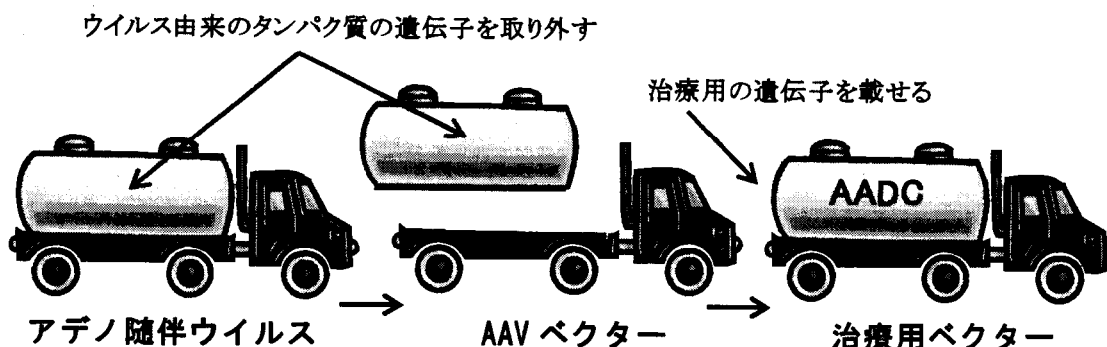


図6 治療用ベクターの構造

自然界のアデノ随伴ウイルスは、荷台にウイルスのタンパク質を合成する遺伝子を積んだトラックにたとえられます。このウイルス由来の遺伝子を取り除いて、ドパミンを合成するヒトの酵素の遺伝子（AADC）に積み替えたトラックが治療用ベクターです。

あなたに注射するベクターは、私たちと共同研究を行っているアメリカの
アビジェン
Avigen社という会社で作られて、日本に送られてきます。この製造は米国食品医
薬品局（FDA）という公的機関の基準に沿って行われました。なお、2005年の12
月から、Avigen社に代わり^{ジェンザイム}Genzyme社がこのベクターの管理を行うことになりました。

6. パーキンソン病遺伝子治療臨床研究の海外での状況

現在、2型 AAV ベクターを用いて、パーキンソン病の遺伝子治療臨床研究がア
メリカで3つ行われています。

1つは、カリフォルニア大学サンフランシスコ校（UCSF）の神経内科と脳神経
外科の共同研究で、私たちと同じ方法で行われています（相違点については、下
記の表を参照ください）。つまり、AAV ベクターを使って AADC の遺伝子を脳の線
条体（被殻）に手術的に注射するものです。2004年12月に最初の患者さんの治
療が行われ、2005年7月に2人目、2005年9月に3人目、2006年2月に4人目、
2006年5月に5人目の治療が行われました。この研究は、今回の日本での臨床研
究と異なり安全性の検証のみを目的とする（第1相）試験であるため、効果につ
いては詳細な発表がされていませんが、最初の患者さんの6ヶ月後のPET検査で、
線条体に入れたAADCの遺伝子からAADCが合成されていることが認められました。
手術後にすぐに治癒した軽い頭痛の他には特に副作用は報告されていません。

2つ目は、コーネル大学のグループが行っている臨床研究で、AAV ベクターを
使って、抑制作用のある神経伝達物質であるγ-アミノ酪酸（GABA）を作るために
必要なGADという酵素の遺伝子を脳の視床下核というところにやはり手術で注射
する方法です。2003年8月に最初の患者さんの治療が実施され、2005年6月まで
に12人の患者さんがこの治療を受けました。効果については発表がありませんが、
副作用は報告されていません。

3つ目は、やはりUCSFの神経内科と脳神経外科の共同研究で、神経細胞に対し
て保護作用があるニューロトリンという神経栄養因子の遺伝子を、AAV ベクター
を使って被殻に注入するものです。2006年4月までに6人の患者さんに行われて

います。効果については発表がありませんが、副作用は報告されていません。

参考：最初に紹介した UCSF で実施中の遺伝子治療臨床研究では、今回あなたに注射するのと全く同一の AAV ベクターを使用しています。先行して臨床研究が始まった UCSF では安全性を重視して、今回あなたに注射する 1/3 の量のベクターを使用しました。当初、1 人の患者さんに注入してから 4 ヶ月間以上の間隔をおいてから、次の患者さんに注入するという慎重な計画で実施されましたが、上述したように AAV ベクターを使用した GAD あるいはニューロトリンの遺伝子治療でも副作用がないことから、今後、あなたに注射するのと同じ量のベクターを使用した研究に進む予定です。

実施施設名	自治医科大学	UCSF
試験開始日		2004 年 12 月 16 日
試験実施予定期間	ベクターを投与後、9 ヶ月間	ベクターを投与後、5 年間
ベクター投与量	3×10^{11} 、 9×10^{11}	9×10^{10} 、 3×10^{11} 、 9×10^{11}
予定人数	各群 3 人、合計 6 人	各群 5 人、合計 15 人

7. 臨床研究の具体的な方法

A. 参加できる人、できない人

この臨床研究に参加できるのは次の患者さんです。

- ① 特発性（家族性ではない）パーキンソン病の患者さん。
- ② 年齢が 75 歳以下の方。
- ③ パーキンソン病の発症が 40 歳以降の方。
- ④ レボドパによる治療を 5 年以上続けられた方。
- ⑤ OFF の状態（お薬の切れたとき）で、Hoehn & Yahr の重症度が IV の方。
- ⑥ OFF の状態で UPDRS のスコアの合計が 20～80 点の方。
- ⑦ ドパミン治療に対する反応が明らかで、ON（お薬の効いているとき）と OFF での UPDRS-III（運動スコア）の改善が明らかであること。具体的には UPDRS-III が 8 点以上改善する方。
- ⑧ 耐え難い運動合併症を認め（具体的には UPDRS-IV の項目 B：症状の日内変動のスコアが 3～7）、適切なお薬によって満足できる治療効果が得られず、かつ定位脳手術を受けようと思えば受けることのできる方。

- ⑨ 女性の場合は閉経している方。男性の場合コンドームを用いた避妊に同意された方。
- ⑩ 治療後5年間、頻回の診察を含めて、臨床研究に必要な条件を守ることが可能な方。また、可能な限り治療後10年間は通院していただける方。
- ⑪ 臨床研究に参加する前の少なくとも2ヶ月間、パーキンソン病のお薬の種類と量を変更していない方。
- ⑫ 患者さん本人に十分な説明が行われた上で同意が得られ、同意書に署名された方。

この臨床研究に参加できないのは次の患者さんです。

- ① 特発性パーキンソン病以外の病気と思われる患者さん。
- ② 過去6ヶ月以内に、3時間以上続く激しいジスキネジアを経験した方。
- ③ 既にパーキンソン病に対する手術治療を受けたことのある方。
- ④ 認知症、統合失調症、重度のうつ病、薬物依存症の患者さん。
- ⑤ 過去6ヶ月以内に精神疾患に基づく幻覚や妄想を認めた方。
- ⑥ 脳血管障害をはじめ、明らかな心血管疾患を有する方。
- ⑦ 脳腫瘍や、年齢に比べて明らかな脳萎縮など、臨床的に明らかな脳の病気を持っている方。
- ⑧ 5年以内に、癌の治療を受けた方（ただし、完治している皮膚癌の場合は参加できます）。
- ⑨ 収縮期血圧160 mmHg以上の高血圧を認める方。
- ⑩ 血液凝固異常のある方、あるいは抗凝固療法の必要な方。
- ⑪ 臨床的に明らかな免疫異常のある患者さん、あるいは免疫抑制剤の必要な方。
- ⑫ MAO-A阻害薬あるいは抗精神薬をのんでいる方。
- ⑬ MRIが撮影できない方。
- ⑭ FMT-PET検査で、パーキンソン病で一般的に認められる異常所見を認めない方。
- ⑮ 既に今回使用するAAVベクターに対する抗体をたくさん持っている方。
- ⑯ 閉経前の女性、子供をもうけることを希望する男性。ただし遺伝子治療前に精子を凍結保存し、その精子を用いて子供をもうける場合^{註1)}はこの

限りではありません。

注：この方法では通常体外受精を行って、妊娠効率を上げるために受精卵を複数個子宮に戻しますので、多胎（双子、三つ子等）に伴う危険性が高まります。

- ⑰ 3年以内に痙攣発作を起こした方、てんかんの薬をのんでいる方、脳波検査でてんかん性の異常がみられる方。
- ⑱ 重い薬物アレルギーのある方。
- ⑲ 過去6ヶ月以内に、他の臨床研究や治験に参加したことのある方。
- ⑳ 重い肝臓病、重い腎臓病、管理の悪い糖尿病の方。
- ㉑ その他、総括責任者が本研究の対象として不相当と判断した方。

これらの条件に当てはまるかどうかの判断には、高度の医学的知識が必要なことが含まれています。あなたがこの条件に当てはまるかどうかの判断は、総括責任者が行います。

B. 臨床研究のスケジュール

治療用ベクターの注射10日前から注射後2週間の間は、自治医科大学附属病院に入院していただきます。この間に診察やビデオの撮影、各種の検査を行います。これらは治療効果の評価とともに、治療による副作用の有無を確認する目的で行われます。定期的に症状日誌を記載していただくことも予定されていますので、ご協力をお願いします。詳細については日程表をご覧ください。

治療効果の判定のため、治療用ベクターの注射2ヶ月前から注射6ヶ月後の間は、原則としてパーキンソン病の治療薬は変更できません。ただしドパミンの合成が多過ぎるときにはレボドパをのむ量を減らして対処します。

あなたから治療用ベクターがどのようにからだの外に出るかを調べるため、あなたの血液、尿、便、唾液を手術前、手術の後連続3日間および1週間目に採取して検査します。もし、これらの中から治療用ベクターが検出されたときは、検出されなくなるまで調べます。

表 臨床研究のスケジュール

	スクリーニング	術前評価	手術・ ベクター注射	評価 1**	評価 2**	評価 3	評価 4	評価 5	評価 6	評価 7	評価 8	評価 9	評価 10	評価 11	評価 12	評価 13	評価 14	評価 15
	8週 以前	10日 以内	(0日)	7日	14日	28日	42日	56日	3ヶ月	4ヶ月	5ヶ月	6ヶ月	7ヶ月	8ヶ月	9ヶ月	10ヶ月	11ヶ月	12ヶ月
診察	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
記憶検査 うつの評価	○											○						
症状日誌	○	○				○		○	○			○						○
ビデオ撮影	○	○			○	○		○	○			○						○
心電図検査	○								○			○						
血液検査	○	○		○	○	○			○			○						○
PCR検査*	○			◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎
PET スキャン		○				○						○						
頭部 MRI		○ (1日前)	○		○	○						○						

(つづき)

	評価 16	評価 17	評価 18	評価 19	評価 20	評価 21	評価 22	評価 23	評価 24	評価 25	評価 26	評価 27	評価 28	評価 29	評価 30	評価 31
	15ヶ月	18ヶ月	21ヶ月	24ヶ月	27ヶ月	30ヶ月	33ヶ月	36ヶ月	39ヶ月	42ヶ月	45ヶ月	48ヶ月	51ヶ月	54ヶ月	57ヶ月	60ヶ月
診察	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
症状日誌				○				○				○				○
ビデオ撮影				○				○				○				○
血液検査				○				○				○				○
PCR検査*	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎

* PCR検査は血液、唾液、尿、便の中にウイルスベクターが残っていないか調べる検査です。手術後1、2、3日目にも実施します。3回連続して陰性のとき◎は実施しません。

** は遺伝子導入後の入院期間中（ベクター注射10日前～14日後）に行います。

C. 線条体への治療用ベクターの注射

治療用ベクターは外科手術によって線条体に注射します。手術は全身麻酔をかけて行いますので、患者さんは手術中に苦痛を感じることはありません。手術では、まず位置決めをするための枠（フレーム）を4つのネジで頭の骨に固定します。フレームを付けた状態で造影剤を使って頭部のCTスキャンを撮影し、前日にやはり造影剤を使って撮影しておいた脳のMRI画像（詳しい断層写真）と重ね合わせ、治療用ベクターの注射場所を決めます。線条体（被殻）の左右それぞれ2ヶ所、全体で4ヶ所に注射します（図7）。

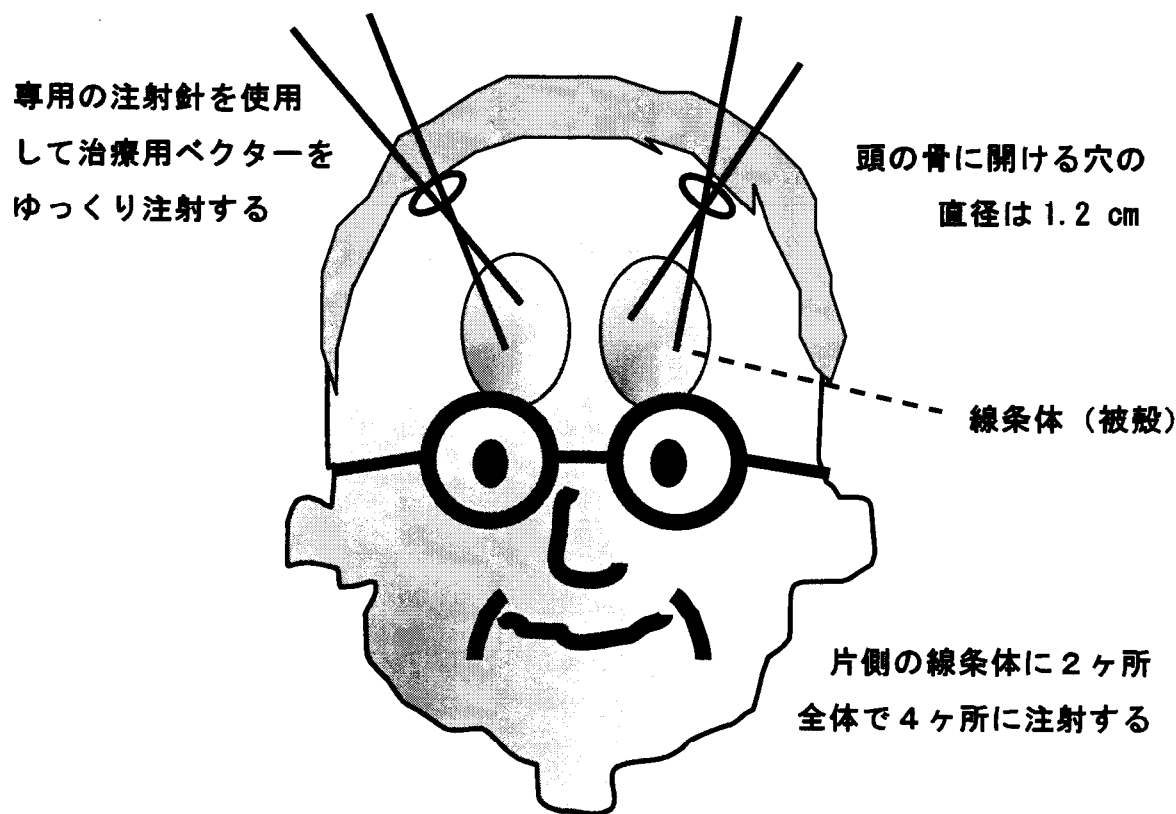


図7 治療用ベクターの注射

治療用ベクターは、全身麻酔をしたあなたの頭の骨に、右と左に1つずつ小さな穴を開け、そこから線条体まで細い管を入れて注射します。