

臨床研究 「パーキンソン病遺伝子治療」

参加のしおり

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。

<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. パーキンソン病の薬物療法とその問題点	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	11
B. 臨床研究のスケジュール	13
C. 線条体への治療用ベクターの注射	15
D. 期待される効果	16
E. 予想される危険性および副作用	16
1) ウイルスベクターを使うことで起こる危険性	17
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	19
① 出血	
② 感染	
③ 麻酔の副作用・合併症	
④ その他, 手術に関係した予想し得ない副作用	
8. 臨床研究への参加予定期間, 参加患者数	20
9. 臨床研究の参加をことわったら	20
10. 途中でやめなくなったら	21
11. 健康被害がおこったら (健康被害の治療と補償に関する事項)	21
12. あなたの個人情報の保護について	22
13. 臨床研究の成績の使用と公表について	22
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	23

15. 臨床研究に参加するために必要な費用について-----	2 4
16. 臨床研究に参加する間にお願ひすること-----	2 4
17. その他-----	2 4

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言いきれません。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、安全性と効果を確認する必要があります。このように、臨床研究には文字通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。

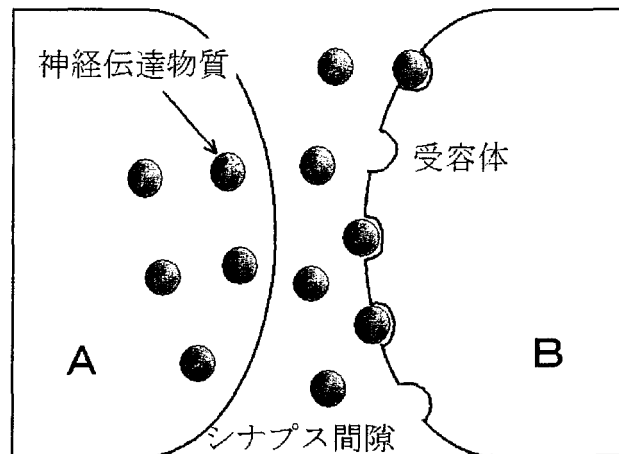


図1 神経細胞間の情報の伝達

神経伝達物質は一つの神経細胞(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。

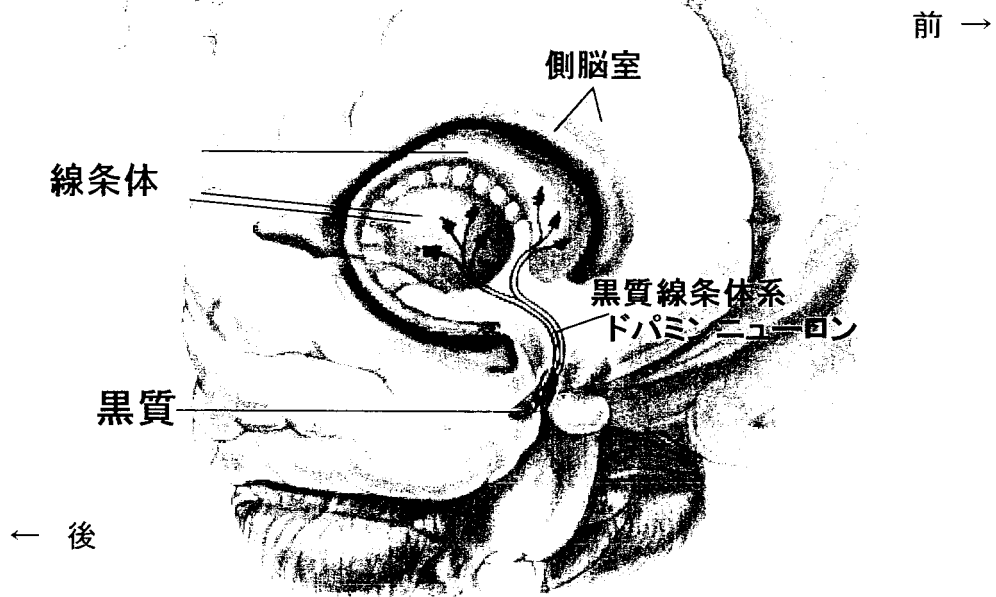


図2 脳内の黒質と線条体の位置

中脳に在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。ドパミンをのんでも脳に到達しないため、ドパミンの原料であ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パミンとなり症状が良くなります (図3 B)。しかし進行すると AADC が減ってしまうので、レボドパをのんでもドパミンが出来ません (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一つは、線条体における AADC の極端な減少と考えられています。

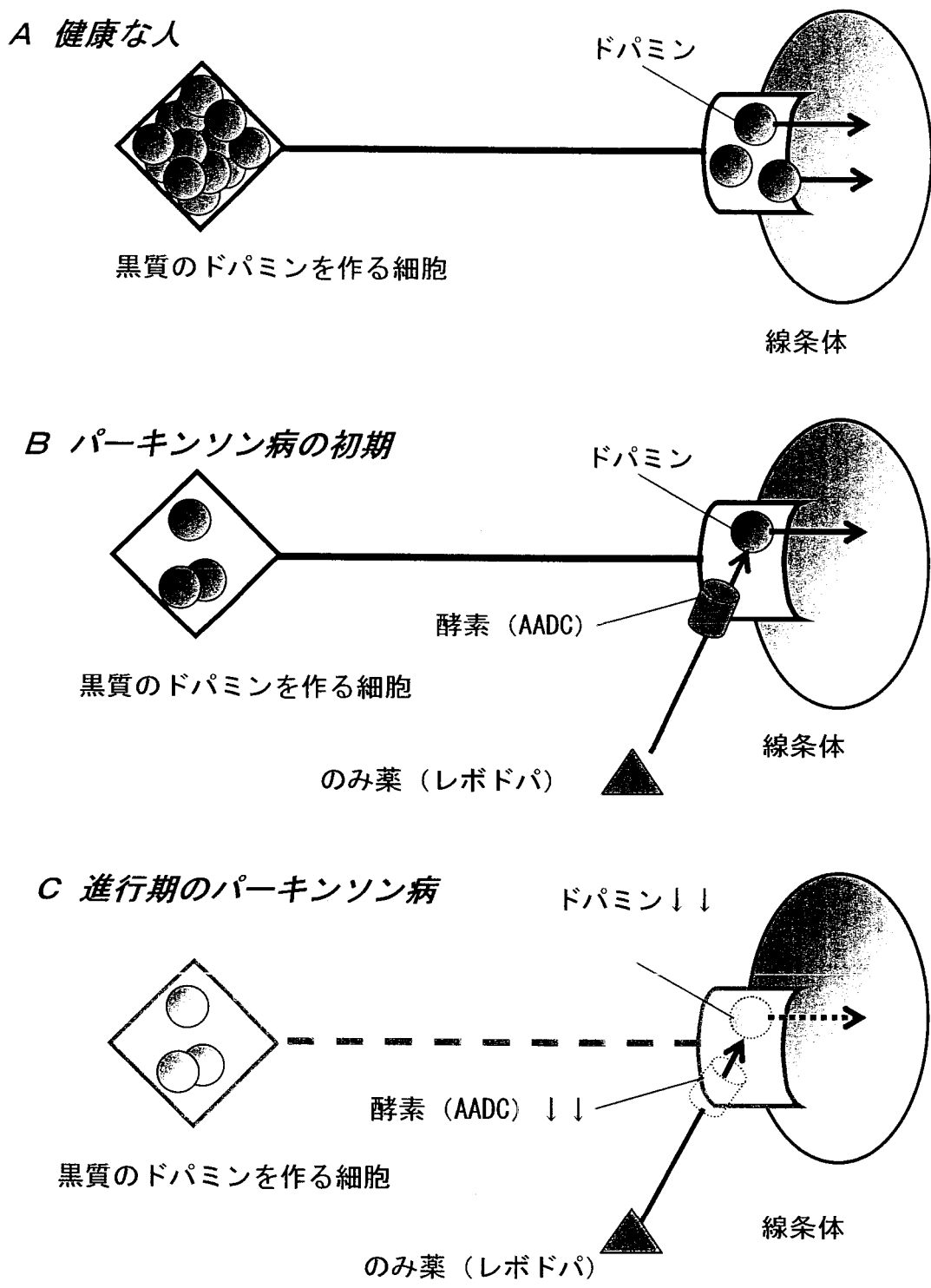


図3 パーキンソン病の病期による違い

パーキンソン病の初期には黒質の細胞が作るドーパミンが減るので、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、レボドパをドーパミンに変える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ーパミンを補えなくなります。

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つ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効果が不十分です。またふるえや関節の硬さ、不随意運動には効果があつても、歩行障害や転びやすさに対しては十分な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、レボドパの効果が無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、一時的には有効で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、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。

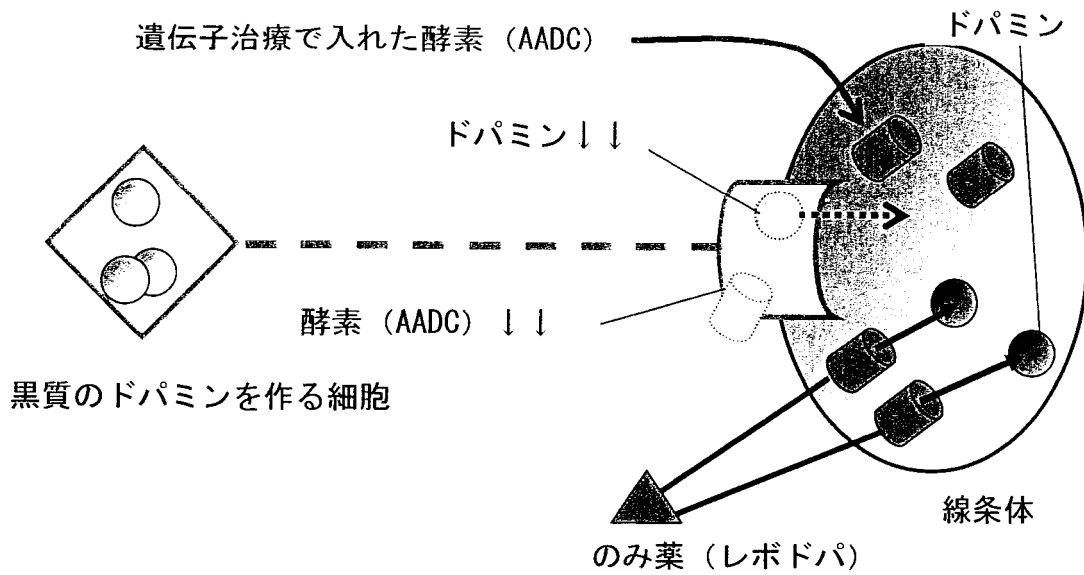


図4 この治療法の模式図

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合成し、レボドパをのんでドパミンの合成を回復させます。

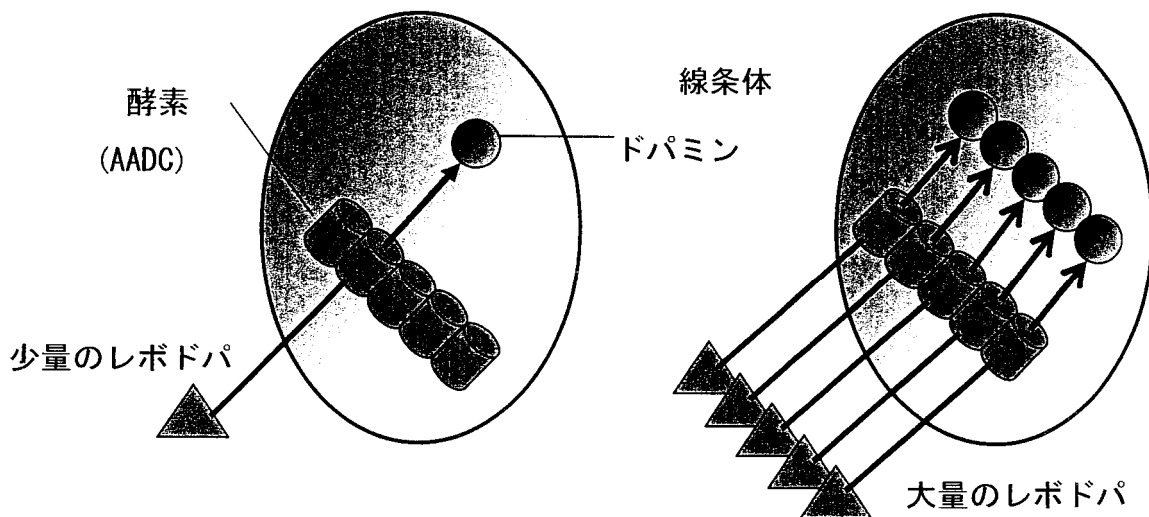


図5 作られるドパミンの量の調節

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ひとつで、多くの方が気づ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）。

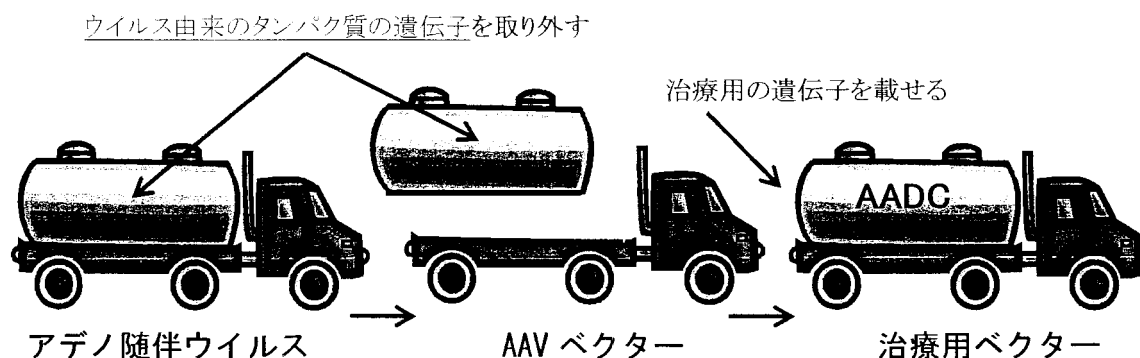


図6 治療用ベクターの構造

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。この遺伝子を取り除いて、ドパミンを合成する酵素の遺伝子（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 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す。Avigen 社はアメリカで既に血友病に対する遺伝子治療臨床研究を実施しており、ベクターの安全性の点では現時点では特段の問題は報告されていません。