

遺伝子治療臨床研究

ハプロタイプ一致ドナー由来 T 細胞除去造血幹細胞移植後の単純ヘルペスウイルス 1 型・チミジンキナーゼ (HSV-TK) 遺伝子導入 T リンパ球 “Add-back” 療法

(説明文書及び同意書)

1. はじめに

これから、あなたに今回参加していただきたい遺伝子治療臨床研究の目的、内容について説明させていただきます。

わからないことがあれば何でも遠慮なく担当医師にお尋ねください。あなたの質問に対して、納得していただけるようじゅうぶんに説明させていただきます。

説明いたしました内容をじゅうぶんに把握していただいた上で、この遺伝子治療臨床研究に参加するかどうか、あなた自身の意思で決めてください。参加しても良いと決めた場合には、同意書に署名をお願いいたします。

あなたの病気（造血器悪性腫瘍）に対しては、最初に行われるのが化学療法です（場合によっては放射線療法を行うこともあります）。しかし、現在の化学療法によって完全治癒が得られる例はまれであり、それらの疾患に対して同種造血幹細胞移植療法が行われています。同種造血幹細胞移植とは、大量の抗がん剤や全身への放射線療法で腫瘍細胞を減少させると共に患者さんの造血能を破壊し、その後提供（ドナー*）から採取した「造血幹細胞」と呼ばれる血液のもとになる細胞を移植するというもので、造血器悪性腫瘍の治癒を目指した治療法のひとつです。この治療には、白血球の型が完全に一致あるいは一致度の高いドナーが適しています。中でも血縁者、特に兄弟・姉妹であることが好ましいのですが、そういったドナーが見つかる確率は高くありません。白血球の型が完全に一致あるいは一致度の高い血縁ドナーが見つからない患者さんのために骨髄バンクが準備されており、非血縁者（他人）の中で適したドナーからの移植が行われています。ここまでの治療が標準的治療と考えられていますが、骨髄バンクを用いても適切なドナーが見つからず移植できない患者さんが多数いらっしゃいます。この問題の解決法として、さい帯血移植とハプロタイプ一致移植が試みられています（後ほど詳しくご説明差し上げます）。わが国では、このうちさい帯血移植の研究が盛んですが、欧米ではハプロタイプ一致移植の研究が盛んに行われています。わが国のさい帯血移植の実施症例は急速に拡大しており、その治療成績も徐々に明らかになってきています。本研究は、それらの最新の情報に基づき、

(1/31)

さい^{たいけつ}帯血移植を受けられない、あるいは現時点では満足できる治療成績が得られていない疾患の患者さんを対象として、ハプロタイプ一致移植を有効・安全な治療法として確立することを目的として計画されています。

* 「提供者」、「ドナーさん」、「ドナー」などの表現がありますが、この説明文書においては、以後、「ドナー」という表現に統一させていただきますことをご了解ください。

1.1 遺伝子治療臨床研究とは

臨床研究により新しい治療法を確立することは、国立病院の役割の一つであり、患者さんのご協力により成し遂げることができるものです。今回参加をお願いする臨床研究は、厚生労働省の指針の中で「疾病の治療を目的として遺伝子または遺伝子を導入した細胞を人の体内に投与すること」と定義されている遺伝子治療に相当するもので実際の診療に携わる医師が医学的必要性・重要性に鑑^{かん}みて、立案・計画して行うものです。製薬会社等が行う新薬の安全性・有用性を調べ、厚生労働省の承認を得るための臨床試験、いわゆる治験ではありません。この遺伝子治療臨床研究は、当院の審査委員会の審議にもとづき国立がんセンター総長の許可を得て、更にその後、厚生労働大臣に意見を求めたうえで実施されています。

1.2 遺伝子治療臨床研究への参加について

この遺伝子治療臨床研究への参加については、ご協力いただけるあなた自身の意思が最も尊重されますので、あなたの自由な判断に委ねられます。また、ご家族の方と相談していただいても結構です。ご自身の判断で決めていただくために、医師もしくは医療スタッフから「あなたの病気に関すること、遺伝子治療臨床研究の目的や方法、その他の治療法」等について説明を受けていただきます。その結果、ご参加していただかなくてもあなたが不利益を受けることは一切ありません。通常の治療法の中で、あなたにとって最も良いと考えられる治療法が受けられます。

1.3 遺伝子治療臨床研究への参加の取り消しについて

あなたが「遺伝子治療臨床研究への参加をやめたい」と思われたときには、いつでも同意を取り消して遺伝子治療臨床研究への参加をやめることができます。遺伝子治療臨床研究に参加することに同意した後でも、参加の取り消しを希望する場合は遠慮なくおっしゃってください。たとえそれが遺伝子治療臨床研究中であっても、あなたはいつでもこの遺伝子治療臨床研究への参加を取りやめることができます。その場合にも、あなたが不利益を受けることは一切ありません。通常の治療法の中で、あなたにとって最も良いと考えられる治療法が受けられます。

(2/31)

2. 遺伝子治療臨床研究の名称と実施施設、担当者

名 称：ハプロタイプ一致ドナー由来 T 細胞除去造血幹細胞移植後の

HSV-TK 遺伝子導入 T リンパ球 “Add-back” 療法

実施施設：国立がんセンター中央病院

総括責任者：平家勇司（国立がんセンター中央病院・薬物療法部・幹細胞移植療法室
医長）

分担研究者：吉田輝彦（国立がんセンター研究所・腫瘍ゲノム解析・情報研究部・
部長）

青木一教（国立がんセンター研究所・がん宿主免疫研究室・室長）

高上洋一（国立がんセンター中央病院・薬物療法部・薬物療法部長）

飛内賢正（国立がんセンター中央病院・第一領域外来部・第一領域
外来部長）

森慎一郎（国立がんセンター中央病院・臨床検査部・細菌検査室・
医長）

金 成元（国立がんセンター中央病院・特殊病棟部・13B 病棟医師）

福田隆浩（国立がんセンター中央病院・特殊病棟部・12B 病棟医長）

田野崎隆二（国立がんセンター中央病院・臨床検査部・輸血管理室医長）

3. 遺伝子治療臨床研究の概要

3.1 造血幹細胞移植療法について

3.1.1 同種造血幹細胞移植療法とは

同種造血幹細胞移植療法とは、病気におかされた患者さんの血液細胞を健康な他人のものに入れ替える治療法のことをいいます。造血幹細胞移植を受ける前には、患者さんに大量の抗がん剤の投与や全身への放射線照射を行います。これは移植前に病気のもととなっている病的な細胞を可能な限り減らすことや、移植した造血幹細胞が患者さんの免疫細胞に攻撃されて拒絶されてしまうことを防ぐことを目的としています。この移植前の抗がん剤投与や放射線照射による治療のことを「移植前治療」あるいは「移植前処置」と呼びます。「移植前治療」により、病的な細胞は壊滅的なダメージを受けますが、同時に患者さんの骨髄も破壊されてしまい正常な血液細胞を作る造血幹細胞が著しく減少し、患者さんは自らの骨髄で血液細胞を作ることができなくなります。しかし、そこに健康なドナーから提供を受けた造血幹細胞を入れると、その造血幹細胞が患者さんの骨髄に根付いて（生着して）、新しい血液細胞を造るようになります。このように、患者さんが自分以外の人（患者さんと同じ生物種である人間：同種といいますが）から造血幹細胞をもらうことを同種造血幹細胞移植といいますが。

(3/31)

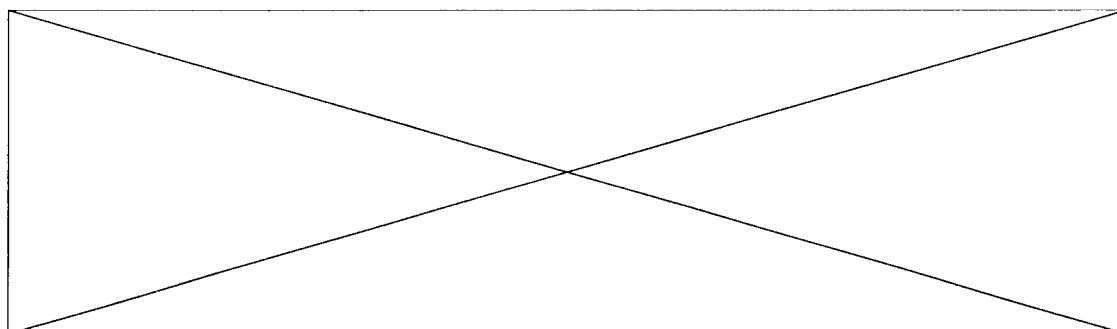
3.1.2 白血球の型 (HLA) が一致していないドナーからの造血幹細胞移植

同種造血幹細胞移植は白血病などの血液のがん（造血系腫瘍）に対する有効な治療として、広く行われていますが、通常白血球の型（HLA）が一致するドナーが見つかることが条件となります。白血球の型（HLA）が一致するドナーが見つかる確率は血縁者間で約 3 割、骨髄バンクを通して約 8 割であり、実際に移植を受けられるのはその半分ぐらいとあまり高くありません。この問題の解決法のひとつとして、白血球の型（HLA）が半分程度しか一致していないドナー（親・子）からの造血幹細胞の中に含まれる T リンパ球を除去したうえで移植する方法として、ハプロタイプ一致（HLA 2 座、3 座不一致）T 細胞除去同種造血幹細胞移植が世界中で試みられています。

ハプロタイプとは両親から受け継いだ二組の遺伝子のセットの片方のことで、理論的には、両親と本人、本人と子供であれば一組のハプロタイプは必ず一致し、兄弟姉妹と本人のハプロタイプは 75% の確率で一致することになります。（図 1 をご参照下さい。）ただし、もう一組のハプロタイプが一致していないため、この移植では、特にドナー由来のリンパ球が患者さんの臓器を攻撃する移植片対宿主病（GVHD）が強く起こることが問題であるといわれています。そのため、移植するドナー造血幹細胞から、あらかじめ移植片対宿主病（GVHD）を引き起こすと考えられている T リンパ球をできる限り除去する操作を加えます。

ここ数年、血液細胞の研究が進み、各血液細胞の表面に発現している抗原（マーカー）によって各細胞の役割を区別することができ、細胞表面の抗原（マーカー）に番号付けがなされるようになりました。造血幹細胞はマーカーとして CD34 抗原を発現していることがわかっており、CD34 陽性細胞とよばれています。

この CD34 陽性細胞を選択的に分離・濃縮する装置を用いて、ドナーより採取した造血幹細胞から、安全な移植の妨げともなる T リンパ球の大部分を取り除きます。このように選択的に純化した CD34 陽性細胞を移植することで、先に述べた移植片対宿主病（GVHD）の発症を回避しつつ、白血球の型（HLA）が一致していないハプロタイプ一致血縁者間でも造血幹細胞移植が可能であることが海外の臨床試験の結果で明らかになってきています。しかしながら、T リンパ球は免疫機能の重要な役割を担っているため、T リンパ球を完全に除去した造血幹細胞移植では、移植後の重篤な感染症、疾患再発・増悪といった課題は残されています。



(4/31)

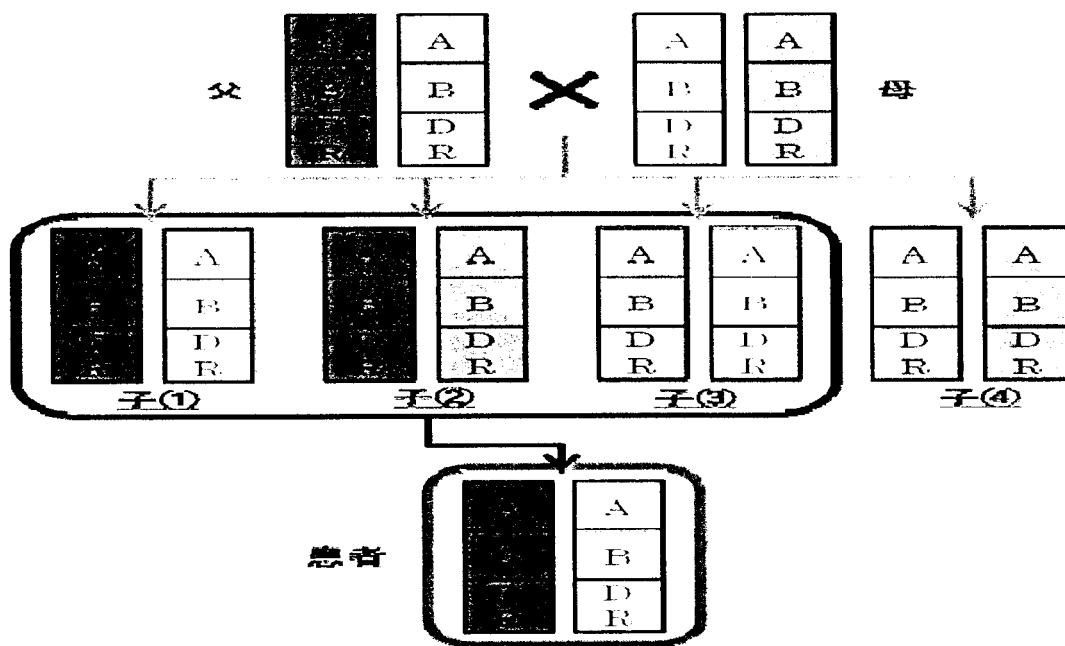


図1 ハプロタイプ一致 (HLA 2座、3座不一致) 移植

3.2 HSV-TK 遺伝子導入 T リンパ球 “Add-back” 療法について

3.2.1 HSV-TK 遺伝子導入 T リンパ球 “Add-back” 療法とは

上記の3.1.2「白血球の型 (HLA) が一致していないドナーからの造血幹細胞移植」でお話したハプロタイプ一致ドナー由来 T 細胞除去造血幹細胞移植の課題を解決するために、移植した造血幹細胞が患者さんの骨髄に根付いた (生着した) ことが確認されてから、ドナーの T リンパ球を追加輸注 (Add-back) するという試みが行われています。ドナーの T リンパ球を追加輸注 (Add-back) することで、免疫系再構築 (感染症の防御) の促進およびドナーの T リンパ球が有している移植片対悪性腫瘍 [GVM: 追加輸注 (Add-back) されたドナー T リンパ球が悪性腫瘍細胞を攻撃する作用のこと] 効果が発揮され、悪性腫瘍の治療効果が期待されます。しかしながら、ドナーの T リンパ球を追加輸注 (Add-back) した場合には、移植片対宿主病 (GVHD) を引き起こす場合があります。この関係を図 2 に示します。移植後 100 日以内位に見られる皮膚・肝臓・消化管の障害を特徴とする急性 GVHD が発症した場合、致命的となることもあるため、ドナー T リンパ球の量を少なくすることでその発症の危険を避けざるを得ず、その場合じゅうぶんな抗腫瘍効果が得られない場合があります。

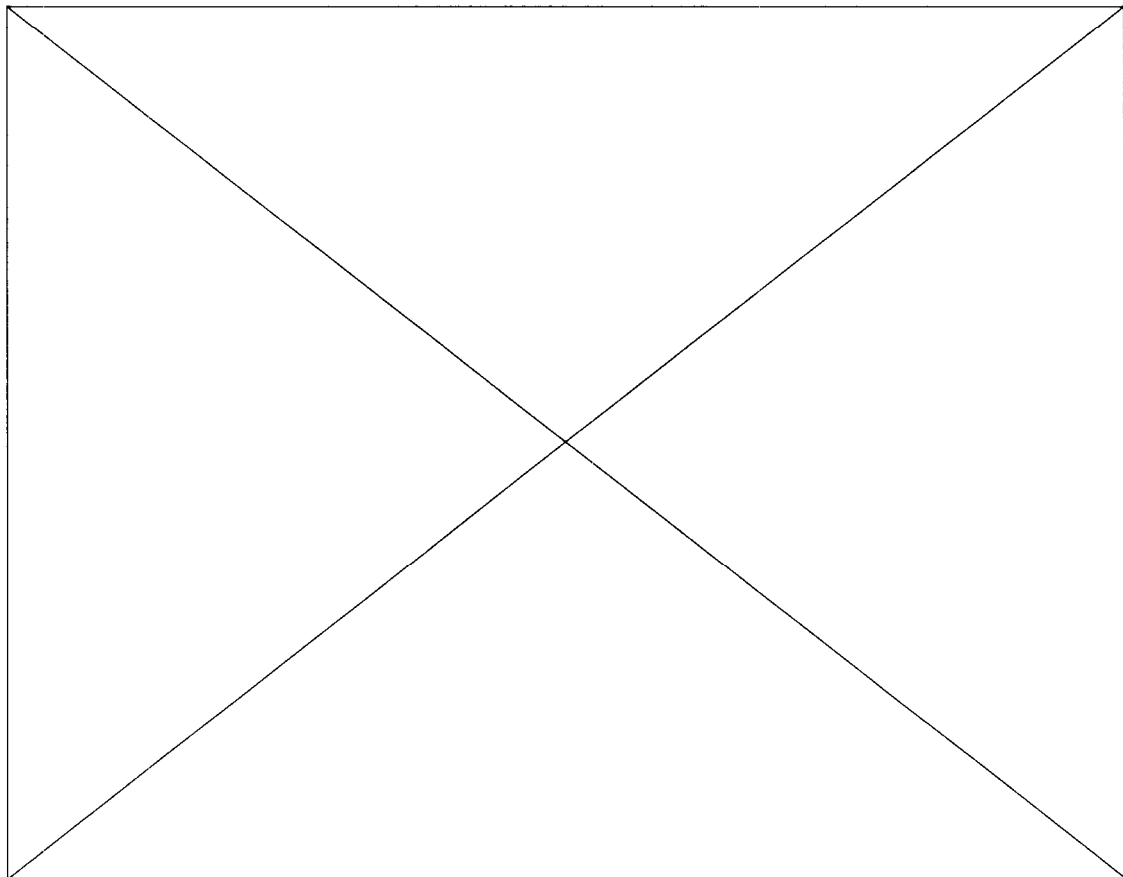
そこで、今回の遺伝子治療臨床研究では、ハプロタイプ一致ドナー由来 T 細胞除去造血幹細胞移植の補助的治療としてドナー T リンパ球の追加輸注 (Add-back) 療法で懸念される移植片対宿主病 (GVHD) の問題を回避する目的で、自滅装置としての単純ヘルペスウイルス

(5/31)

ス1型・チミジキナーゼ (HSV-TK) 遺伝子が導入されたドナーTリンパ球を使います。ドナーのTリンパ球を追加輸注 (Add-back) による免疫系再構築の促進およびドナーのTリンパ球が有している移植片対悪性腫瘍 (GVM) 効果発揮を強化する、すなわち悪性腫瘍の治療効果の増強が直接的な目的ではありません。

この HSV-TK 遺伝子が導入されたドナーTリンパ球は、自滅装置のスイッチとなる薬 (ガンシクロビル:GCV、医薬品として承認されている抗ウイルス薬) を点滴により静脈に注射することで減少・消失します。図3は、ガンシクロビルにより自滅装置のスイッチが入り、活性型のガンシクロビルの作用で、移植片対宿主病 (GVHD) の原因として作用している HSV-TK 遺伝子が導入されたドナーTリンパ球が自滅することを示した図です。

すなわち、もし、重症の移植片対宿主病 (GVHD) が発症してもこの自滅装置を作動させれば、移植片対宿主病 (GVHD) 発症の原因として作用しているドナー由来のリンパ球を自滅させることで移植片対宿主病 (GVHD) 症状を沈静化することができ、この自滅装置を備えたドナーTリンパ球の移植片対宿主病 (GVHD) についての安全性は高いといえます。したがって、重症の移植片対宿主病 (GVHD) の発症の危険を避けるための調節をすることなく、必要な量を補助的に追加輸注 (Add-back) することが可能となり、移植後の重篤な感染症、疾患再発・増悪といった課題の克服が期待できます。(図4をご参照下さい。)



(6/31)

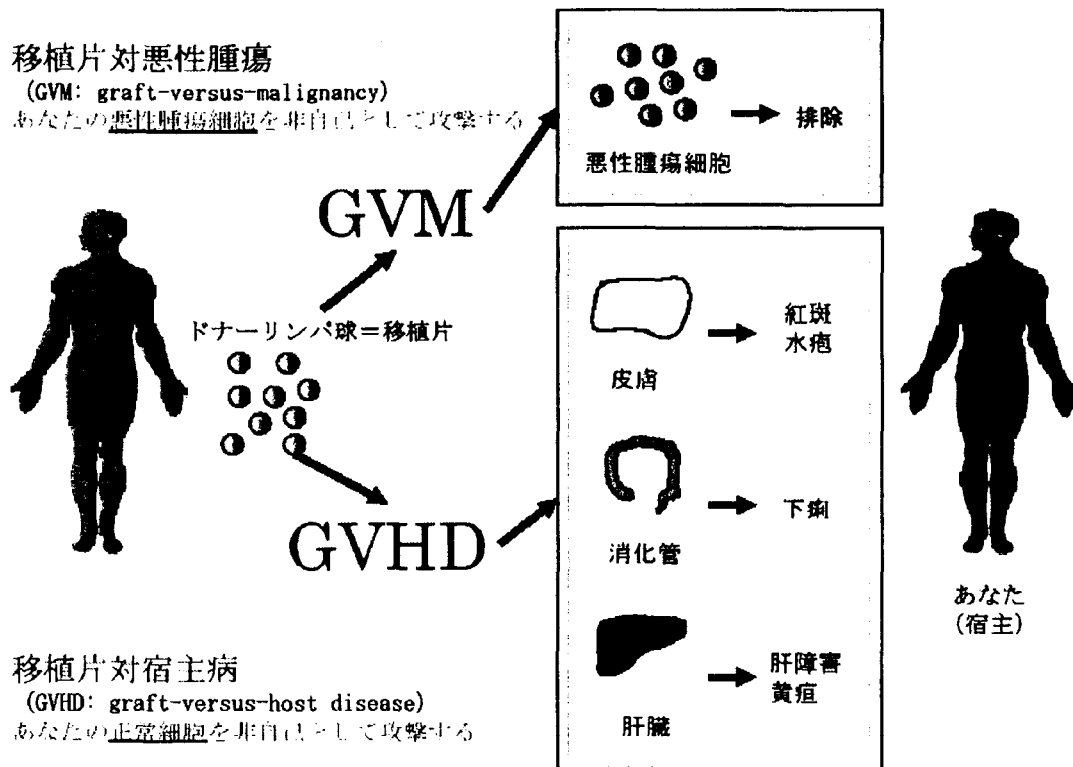


図2 ドナーリンパ球による移植片対悪性腫瘍 (GVM) 効果と移植片対宿主病 (GVHD)

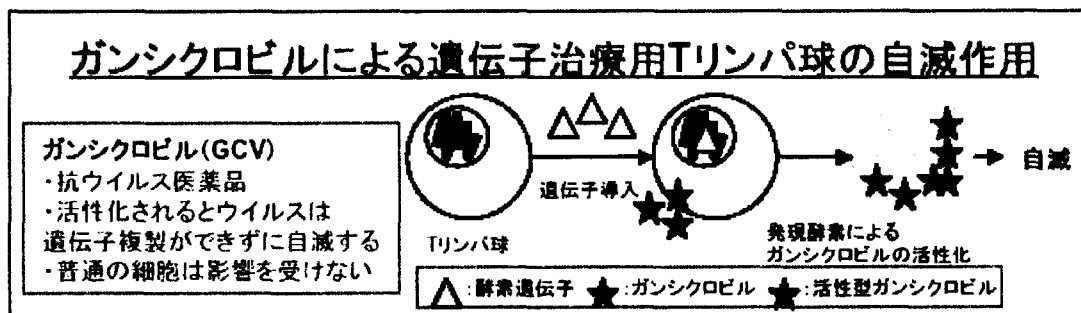
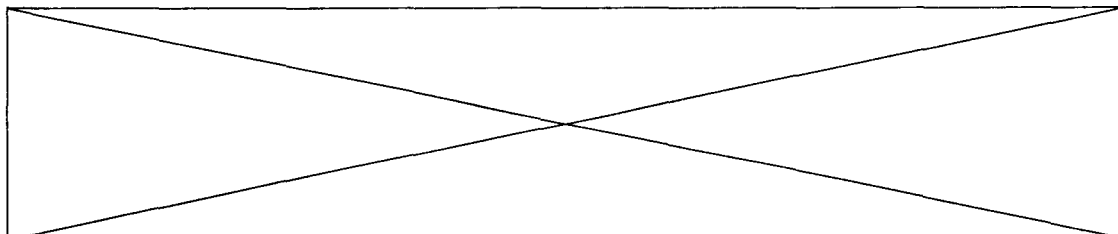


図3 遺伝子導入細胞のガンシクロビル (GCV) による自滅作用



(7/31)

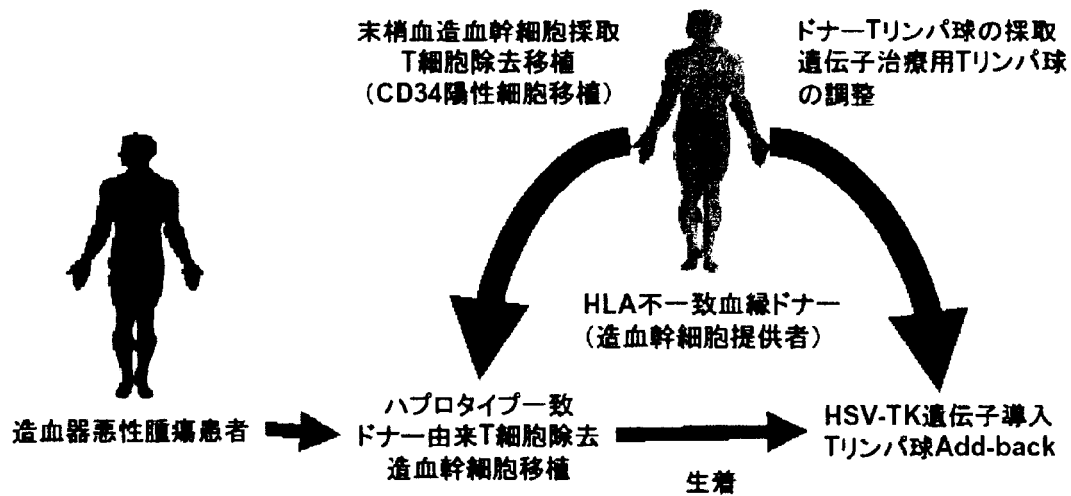
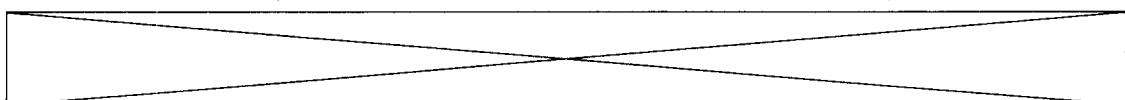


図4 ハプロタイプ一致ドナー由来 T 細胞除去造血幹細胞移植後の HSV-TK 遺伝子導入 T リンパ球 “Add-back” 療法

3.2.2 遺伝子導入 T リンパ球の調製

ドナーリンパ球に遺伝子が組み込まれるためには、遺伝子を細胞の中に運ぶ遺伝子の運び屋つまりベクターが必要となります。このベクターにはいろいろな種類があり、今回使用するベクターは、レトロウイルス（自分の遺伝子である RNA を DNA に写し変えて、宿主の DNA の中に入り込み、宿主の中で自分のウイルスを増殖させる仲間のこと）と呼ばれるウイルスの一種で、マウスに感染する種類のレトロウイルスをもとに、遺伝子組換え技術で治療用に改良されたレトロウイルスベクターです。このマウスに感染する種類のレトロウイルスはヒトの細胞には通常感染しませんが、このレトロウイルスベクターはヒト細胞にも感染するように工夫がなされています。同時に、安全性を高めるために、あらかじめ人工的に不完全なウイルスをつくり、感染しても細胞内でウイルスが増殖することが出来ず、周りの細胞に次々に感染しないように改良されています。

このレトロウイルスベクターにより、2つの遺伝子がドナーリンパ球に組み込まれることとなります。一つは単純ヘルペスウイルス 1 型・チミジンキナーゼ (HSV-TK) 遺伝子です。これはガンシクロビル (GCV) との組み合わせで自滅装置として働く遺伝子です。もう一つは不活性型ヒト神経成長因子受容体遺伝子 (Δ LNGFR) です。ヒト神経成長因子受容体遺伝子はもともと神経細胞の増殖に必要なものですが、不活性型ヒト神経成長因子受容体遺伝子 (Δ LNGFR) は神経細胞の増殖機能を人工的に失わせてあり、ここではあくまでも遺伝子を組み込んだ細胞に印をつける（マーキングのこと）ために使用します。

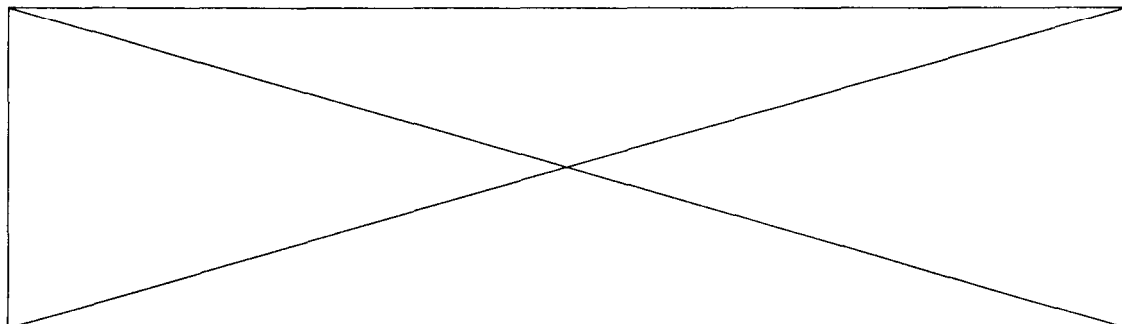


試験管内でドナーリンパ球にウイルスベクターを感染させても全部のリンパ球に遺伝子が組み込まれるのではなく、遺伝子が組み込まれるのは全体の10~20%程度です。つまり、80~90%のリンパ球は、単純ヘルペスウイルス1型・チミジンキナーゼ (HSV-TK) 遺伝子を持たないこととなります。もし、この状態でドナーTリンパ球を補助的に追加輸注 (Add-back) した場合、移植片対宿主病 (GVHD) 発症の際にガンシクロビル (GCV) を投与しても自滅するリンパ球は一部で、残り80%以上のリンパ球は死滅せず、移植片対宿主病 (GVHD) の状態は続くこととなります。

このことを避けるためには、補助的に追加輸注 (Add-back) するドナーTリンパ球をできる限り単純ヘルペスウイルス1型・チミジンキナーゼ (HSV-TK) 遺伝子が入ったリンパ球だけにしなければなりません。単純ヘルペスウイルス1型・チミジンキナーゼ (HSV-TK) 遺伝子が入ったリンパ球のみを取り出すために、遺伝子が組み込まれた細胞にマーキングの必要があるのです。前述のヒト神経成長因子受容体遺伝子 (Δ LNGFR) でマーキングされたリンパ球は、神経成長因子受容体と反応する抗体を用いて他のリンパ球 (遺伝子が組み込まれていないリンパ球) から分離することができます。このような方法で、追加輸注 (Add-back) するドナーTリンパ球をできるだけ遺伝子が組み込まれたリンパ球 [単純ヘルペスウイルス1型・チミジンキナーゼ (HSV-TK) 遺伝子が入ったリンパ球] のみにすることが可能となります (図5をご参照下さい)。

なお、今回の遺伝子治療臨床研究に用いる単純ヘルペスウイルス1型・チミジンキナーゼ (HSV-TK) 遺伝子そのものをあなたが直接服用したり、あなたが直接注射されたりすることはありません。この単純ヘルペスウイルス1型・チミジンキナーゼ (HSV-TK) 遺伝子は、病院内のじゅうぶんに管理された無菌細胞調整施設でドナーのリンパ球に遺伝子として組み込まれ (遺伝子導入のこと)、いくつかの操作を経て、HLA 2、3座不一致血縁者間のT細胞除去同種造血幹細胞移植後のドナーTリンパ球の補助的追加輸注 (Add-back) に用いられます。

この遺伝子治療臨床研究で用いられる単純ヘルペスウイルス1型・チミジンキナーゼ (HSV-TK) 遺伝子をドナーTリンパ球に組み込むための製剤の製造や運搬は、すべて、遺伝子治療を安全に実施するための国の法律や取り決めに従って、細心の注意のもとに行われることとなります。ドナーTリンパ球に遺伝子導入する操作なども同様です。



(9/31)

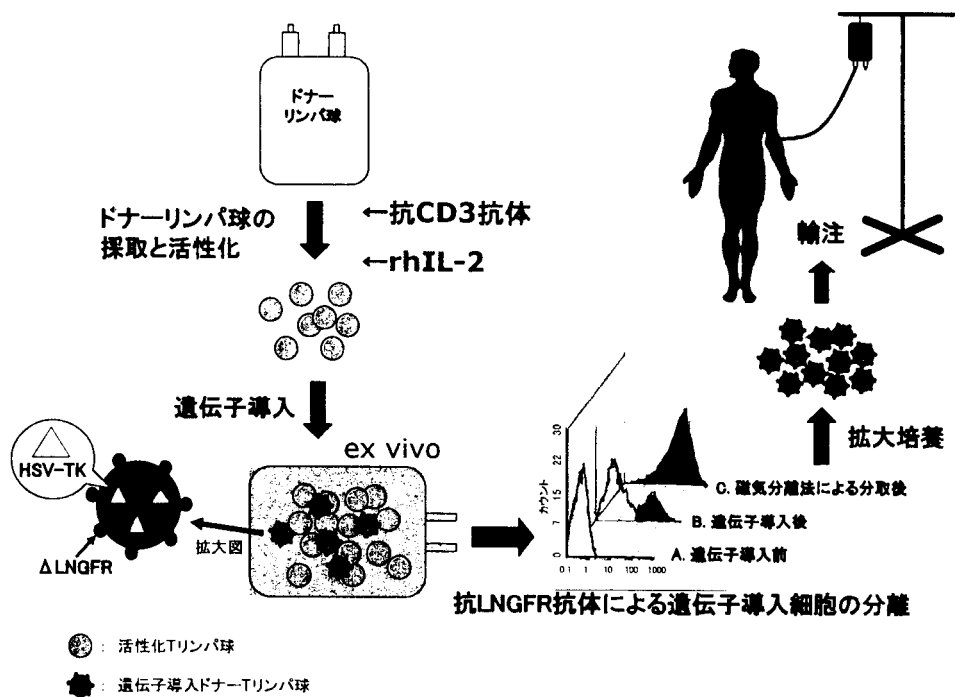


図5 遺伝子を組み込んでマーキングされたドナーTリンパ球の分離とあなたへの追加輸注

4. 遺伝子治療臨床研究により予期される効果

今回の遺伝子治療臨床研究は、造血幹細胞移植の補助的な治療法です。本遺伝子治療臨床研究では、レトロウイルスベクターそのものを投与するわけではなく、レトロウイルスベクターによって単純ヘルペスウイルス1型・チミジンキナーゼ（HSV-TK）遺伝子が導入されたドナーTリンパ球を投与します。したがって、単純ヘルペスウイルス1型・チミジンキナーゼ（HSV-TK）遺伝子導入ドナーTリンパ球を投与したときに予期される効果目についてお話しします。

これまでもお話しましたが、単純ヘルペスウイルス1型・チミジンキナーゼ（HSV-TK）遺伝子導入ドナーTリンパ球とは、自滅装置をもったドナーTリンパ球です。この自滅装置をもったドナーTリンパ球は、理論上、ガンシクロビル（GCV）の投与によって減少・消失して（図3）、生体内から排除されます。これまでの多くの事例からも、この理論は実証されています。この自滅装置のおかげで、HLA 2、3座不一致血縁者間のハプロタイプ一致ドナー由来T細胞除去同種造血幹細胞移植を受けられた患者さんにも、移植片対宿主病（GVHD）を心配せずにじゅうぶん量のドナーTリンパ球を補助的に追加輸注（Add-back）することができます。したがって、HLA 2、3座不一致血縁者間のハプロタイプ一致ドナー由来T細胞除去同種造血幹細胞移植後の免疫系の再構築を促進し、感染症の予防及び移植片対悪性腫瘍（GVM）効果による造血器悪性腫瘍の再発・増悪に対する高い治療効果が発揮されること

(10/31)

が期待できます。

5. 予期される危険（副作用）

5.1 造血幹細胞移植に伴い予期される危険（副作用）

ドナーから採取した末梢血単核球から CD34 陽性細胞を純化して、安全な移植の妨げともなる T リンパ球（免疫細胞）の大部分を取り除いて移植します（T 細胞除去造血幹細胞移植）。このため、特に移植直後は、ウイルス等に対する抵抗力が低下した状態になり、サイトメガロウイルス感染症（日本人の成人では約 90% が感染しています。健康なときには問題ありませんが、極端に免疫が抑制された状態の時に肺、胃、網膜の炎症を起こします。）などにかかりやすくなるという危険性があります。

また、CD34 陽性細胞を純化することで移植される T リンパ球を少なくしているとはいえ、移植片対宿主病（GVHD）が発生することもあります。

移植の前には、移植前治療として大量の抗がん剤投与や放射線治療が行われます。その影響によると考えられる副作用[悪心、嘔吐、脱力感、発熱、血液毒性（好中球および血小板減少）、疲労、呼吸困難、不整脈、肝・腎機能障害、色素沈着、脱毛、消化管出血、出血性膀胱炎、皮膚障害など]が起こることがありますが、抗がん剤投与や放射線照射が終われば徐々に回復してきます。また、副作用が現れている時には適切な治療が行われます。

CD34 陽性細胞を純化するときには、鉄分を含むビーズにマウスの抗体のついたものを用います。これは CD34 陽性細胞のみに選択的に付着する物質で、この物質についている鉄の磁力を利用して CD34 陽性細胞を純化します。あなたの体に輸注するときには、この物質が CD34 陽性細胞についた状態で入ることになりますが、3～4 時間で CD34 陽性細胞から離れていきます。輸注された CD34 陽性細胞の働きは、あなた自身の CD34 陽性細胞の働きと変わらず、白血球や血小板などの回復を促進しています。ビーズに含まれる鉄分は造影剤の検査薬としても使われているもので、あなたの体に悪影響を与えることはないと考えられます。また、用いたマウスの抗体はあなたの体の中に入ると異物として認識されて、あなたの体の中に抗体ができる可能性があります。しかしながら、あなたの体に入る量は少ないため、抗体ができる可能性は低いと考えられます。

5.2 単純ヘルペスウイルス 1 型・チミジンキナーゼ（HSV-TK）遺伝子導入ドナー T

リンパ球 ^{アドバック} “Add-back” 療法に伴い予測される危険（副作用）

5.2.1 レトロウイルスベクターを用いる遺伝子治療に伴い予測される危険（副作用）

レトロウイルスベクターを用いた遺伝子治療は、現在までアメリカを中心とした世界各国で数百例をこえる患者に行われており、多くの実績があります。しかし、何らかの理由で患者の体内でこのウイルスベクターが増殖をはじめめる可能性や遺伝子を導入した細胞ががん化する可能性は完全には否定できません。

（ 11/31 ）

最悪の場合として、この増殖型のウイルスが患者の身体に新たなウイルス性疾患を引き起こす可能性は否定されていません。この可能性を最小限にするため、法律や取り決めに従ってウイルスベクターの安全性と品質の管理が行われています。

また、3.2.2「遺伝子導入Tリンパ球の調製」の項でも説明しましたが、用いられるのは人工的に改良した安全性の高いレトロウイルスベクターです。しかしながら、レトロウイルスベクターがドナーTリンパ球の中に導入され、その後染色体内に組み込まれたときに悪影響を及ぼす可能性は完全には否定できません。そこで、レトロウイルスベクターによる副作用、危険性について説明します。

第1点目は、レトロウイルスベクターで遺伝子を細胞の染色体に組み込む際におこる可能性のある「挿入変異」という問題です。染色体には、たん白質の設計図である多数の遺伝子があり、レトロウイルスベクターは治療用の遺伝子をこの染色体のいずれかの部分に組み込むのですが、その場所については予測できません。治療のための遺伝子が染色体に組み込まれるということは、長期にわたり期待する効果が持続するという利点がありますが、裏を返せば一度組み込まれると長期にわたり取り除くことができないという欠点もあります。この組み込まれる部位によっては、他の遺伝子を壊したり、他の遺伝子に悪影響を及ぼしたりして、細胞をがんにしてしまう危険性があります。通常、染色体の中には、がん遺伝子やがんの発生を抑制する遺伝子が含まれていますが、遺伝子導入によりこれらの遺伝子に何らかの影響を及ぼし、がん化へと進む可能性もあります。一般的には、一つの遺伝子に影響を及ぼしたからといってがんになる可能性は高くはないと考えられていますが、少なくとも危険性は増えることになります。

特にがんになる可能性については、極めて大切なことなので詳しく説明をいたします。ある遺伝子の欠損により正常に免疫細胞をつくれない X 連鎖重症複合性免疫不全症（遺伝的に身体の抵抗力が弱く、重症の細菌やウイルス感染症を起こしやすい病気）という先天性の病気があります。近年、フランスでこの病気に対してレトロウイルスベクターを用いて欠けている遺伝子を血液のもとである造血幹細胞へ導入する遺伝子治療が行われました。この遺伝子治療により、患者の免疫細胞の機能が正常化し、感染症の防御機能を得ました。この遺伝子治療は、これまでに11例に実施されて9例で治療が成功し、遺伝子治療の最大の成功例として注目を集めました。しかしながら、この遺伝子治療で「挿入変異」が実際におこり、その後2002年に2例の遺伝子治療を受けた患者が白血病を発症しました。この白血病発症の原因としては、LM0-2というがん遺伝子の近くにレトロウイルスベクターの遺伝子が組み込まれ、その結果、このがん遺伝子が活性化されてしまったという可能性が考えられています。さらに、レトロウイルスベクターで導入した治療用遺伝子が細胞増殖を制御する遺伝子だったことも、白血病の発症リスクを高めたと考えられています。この報告の後に、アメリカでは、先天性免疫不全症に対する遺伝子治療を一時中断し、公聴会での議論がなされ、この症例に関する内容を患者さんやその家族に正しく伝えたいと再開

(12/31)

することとなりました。しかし、フランスで3例目（2005年1月）及び4例目（2007年3月）の白血病発症の報告がなされ、白血病発症第1例目の患者さんが白血病によってお亡くなりになりました。フランスのグループは安全なベクターが開発されるまでこの遺伝子治療を中断しています。さらに、フランスのグループと異なるレトロウイルスベクターを用いて同様の遺伝子治療を行ったイギリスのグループでも、10例中1例で白血病発症の報告がなされました（2007年12月）。

先天性免疫不全症以外に対する遺伝子治療では、白血病の発症の頻度は低いと考えられ、その危険性についてじゅうぶんに説明をした上で、継続しても良いとの決定が実施国の所轄官庁からなされております。日本においても、同様の状況で先天性免疫不全症に対する遺伝子治療は中断されていますが、それ以外の遺伝子治療についてはその危険性をじゅうぶんに説明し、インフォームドコンセントを徹底すること、フォローアップをじゅうぶんに実施することを条件に継続されています。

第2点目は、何らかの理由でレトロウイルスベクターが無秩序に増殖をはじめめる可能性を完全には否定できないという問題です。今回の遺伝子治療に使うレトロウイルスベクターは、一度感染すると二度は感染しないように作成され、安全性を高める種々の工夫が施されています。しかし、このレトロウイルスベクター自身が増殖を始め、患者の体に白血病あるいはリンパ腫を引き起こす危険性を完全には否定できません。この危険性を可能な限り排除するために、あらかじめ定められた規格に合致する遺伝子導入ドナーTリンパ球のみを追加輸注（Add-back）に用い、その後も繰り返し検査が行われます。

その他、今回目印として用いるヒト神経成長因子受容体遺伝子（ Δ LNGFR）をレトロウイルスベクターで導入したマウス骨髄細胞で白血病が高率に発症したとの報告もありますが、そのメカニズムの詳細は明らかとはなっておりません。

単純ヘルペスウイルス1型・チミジンキナーゼ（HSV-TK）遺伝子導入ドナーTリンパ球“Add-back”療法では、先に述べた先天性免疫不全症に対する遺伝子治療臨床研究のような造血幹細胞に遺伝子を導入するものではありませんが、類似のレトロウイルスベクターを用いますので、新たながん（白血病やリンパ腫）を発症させる可能性を完全には否定できませんが、遺伝子を挿入する細胞はドナーTリンパ球であり、造血幹細胞との性質の違いから、新たながんが発症する可能性は先天性免疫不全症に対する遺伝子治療のそれと比較し、低いものと考えています。造血幹細胞（CD34陽性細胞）は未熟な細胞で、極めて増殖力が高く、何らかの原因でがん化しやすい細胞ですが、ドナーTリンパ球は、造血幹細胞から分化した細胞で、増殖力も弱く、がん化しにくい細胞です。

単純ヘルペスウイルス1型・チミジンキナーゼ（HSV-TK）遺伝子導入ドナーTリンパ球“Add-back”療法では、末梢血造血幹細胞移植も行われますが、移植する造血幹細胞に遺伝子を導入することはありませんので、この造血幹細胞からのがん化の危険はありません。また、ドナーTリンパ球を採取する際に、末梢血中に存在する造血幹細胞が混入し、それに

（13/31）

遺伝子を導入してしまう可能性も考えておかねばなりません。通常の末梢血中には造血幹細胞はほとんど存在しません。造血幹細胞移植用の細胞を採取する時は、顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）というお薬を用いて造血幹細胞を骨髄から末梢血へ動員し採取します。遺伝子治療用のリンパ球を採取する際は、そのお薬を使いません。遺伝子治療用のリンパ球に造血幹細胞が混入したとしても、そのほとんどは遺伝子を導入する際には増殖力を失っており、これらの造血幹細胞が原因となってがん化する可能性はほとんどないと考えられています。

これまでに私たちが繰り返してきた研究の結果からは、補助的に追加輸注（Add-back）する細胞の98%以上がドナーTリンパ球であると考えられます。さらには、万が一、がん化したとしても、追加輸注（Add-back）するドナーT細胞には自滅遺伝子が導入されていますので、自滅機能を作動させて、がん化した細胞を排除することも考えられます。ただ、遺伝子治療自体が未だ研究中であり確立されたものではないので、もし、がん化してしまった場合には、自滅機能を作動させるとともに化学療法を併用し、最善の治療を行うこととなります。

今回の遺伝子治療臨床研究で用いられるレトロウイルスベクターは、その作製にあたっては安全性を高めるための種々の工夫がなされています。

これまで、今回の遺伝子治療臨床研究と全く同じベクターを用いて単純ヘルペスウイルス1型・チミジンキナーゼ（HSV-TK）遺伝子を導入したドナーTリンパ球が、海外の患者を対象とした臨床試験で用いられていますが、1例で発熱・悪寒が認められた以外には、今のところ副作用の報告はありません。

5.2.2 ガンシクロビル（Ganciclovir: GCV）の使用に伴い予期される危険（副作用）

ガンシクロビル（GCV）は、抗サイトメガロウイルス化学療法剤として、後天性免疫不全症候群、臓器移植、悪性腫瘍に伴う重篤なサイトメガロウイルス感染症（通常誰もが持っているウイルスですが、体の免疫力が低下したときに発症します。症状としては、肺炎、網膜炎、胃腸炎がよくみられます。）に対して使用されます。ガンシクロビル（GCV）は、感染症の治療薬として国の承認を受けて医薬品として市販されています。

単純ヘルペスウイルス1型・チミジンキナーゼ（HSV-TK）遺伝子導入ドナーTリンパ球“Add-back”療法では、遺伝子導入したドナーTリンパ球が重症の移植片対宿主病（GVHD）を引き起こした場合に、遺伝子導入細胞の自滅装置を働かせる薬として使用します。つまり、遺伝子導入ドナーTリンパ球追加輸注（Add-back）後に重症の移植片対宿主病（GVHD）が発症した際、ガンシクロビル（GCV）を投与することによって、その原因として作用している追加輸注（Add-back）されたドナーTリンパ球を自滅させて、移植片対宿主病（GVHD）を沈静化させます（7頁の図3をご参照下さい）。

なお、サイトメガロウイルス感染症の治療薬としてのガンシクロビル（GCV）の重大な副

（14/31）

作用として、汎血球減少（血液中の赤血球、白血球、血小板、全ての血球が減少した状態）、重篤な白血球減少、重篤な血小板減少、腎不全（腎臓の働きが低下して、不要な老廃物や水分の排泄がじゅうぶんにできなくなった状態）、膵炎（すい臓の炎症で腹部・背部の痛みがある）、深在性血栓性静脈炎（主に足の静脈に血液の塊ができ、その部分の血流が悪くなり、炎症をおこした状態。その塊が血流に乗って他臓器に運ばれ障害を起こすこともある）、昏睡、錯乱、けいれん発作、敗血症（細菌が血液中に入って、全身が感染した状態）および消化管出血が知られています。初期投与症例の場合、白血球減少、血小板減少がそれぞれ 20.7%、15.1%に認められたことが報告されています。ガンシクロビル（GCV）投与に伴い血球減少が出現した場合には、輸血や顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）（好中球を増やす薬）などの投与により適切に治療することとしています。

5.2.3 サイトメガロウイルス感染時に予期される危険（副作用）

ガンシクロビル（GCV）は、本来、サイトメガロウイルス感染症の治療薬です。重症のサイトメガロウイルス感染症は、放置すれば致命的となりますので治療をしなければなりません。ガンシクロビル（GCV）を投与してしまうと遺伝子導入ドナーTリンパ球の自滅機能が作動してしまい、遺伝子導入ドナーTリンパ球は死滅します。したがって、この時点で遺伝子治療は断念しなければなりません。単純ヘルペスウイルス1型・チミジンキナーゼ（HSV-TK）遺伝子導入ドナーTリンパ球“Add-back”療法では、サイトメガロウイルス感染症にかかって薬剤の投与が必要な場合には、フォスカルネットナトリウムというガンシクロビル（GCV）の代替薬剤で対処します。このフォスカルネットナトリウムという薬剤は、諸外国ではサイトメガロウイルス感染症の薬として使われていますが、日本国内ではサイトメガロウイルス感染症の効能・効果での承認は取得されておらず、後天性免疫不全症候群（エイズ）患者におけるサイトメガロウイルス網膜炎の効能・効果で承認されて、既に医療現場で用いられています。

なお、後天性免疫不全症候群（エイズ）患者におけるサイトメガロウイルス網膜炎の治療薬としてのフォスカルネットナトリウムの重大な副作用としては、ショック（発熱・悪寒、発疹等を初発症状に、ふるえ、顔面蒼白、呼吸困難等の症状）、腎不全（腎臓の働きが低下して、不要な老廃物や水分の排泄がじゅうぶんにできなくなった状態）、心不全（心臓が血液のポンプとしての役割を果たせなくなることで起こる疲れやすさ、息切れ、呼吸困難、むくみ等の症状）、けいれん発作（自らの意思とは関係なく起こる筋肉の収縮による発作）、テタニー（血清中のカルシウム濃度が低下し、筋肉が収縮すること）、呼吸抑制、麻痺性イレウス（腸管の神経・筋肉が影響をうけて腸管運動が麻痺した状態）、失語症（うまくしゃべれない、言っていることが理解できないといった状態）、痴呆、横紋筋融解症（筋肉を作っている骨格筋細胞というものが融解したり壊死したりして、筋肉の成分が血液に流れ出すこと）、敗血症（細菌が血液中に入って、全身が感染した状態）が報告されてい

（ 15/31 ）

ます。このような場合には投与を中止するなどの適切な処置が施されます。

6. 他の治療法（特にさい帯血移植について）

白血球の型（HLA）が一致するドナーが見つからない場合は、わが国では主としてさい帯血を用いた同種造血幹細胞移植（さい帯血移植）が行われています。さい帯血とは、母親と胎児を結ぶさい帯（へその緒）と、胎盤の中に含まれる血液のことをいいます。出産のときに胎児とともに出てくる胎盤からとった血液ですが、便宜的に「さい帯血」と呼ばれています。さい帯血の中には骨髓と同様の、血液細胞を作り出すもとである「造血幹細胞」がたくさん含まれています。ですから、骨髓移植と同様の病気に対して、移植して治療に役立てることができます。さい帯血は胎児のものであり、含まれる造血幹細胞は骨髓由来のものより未熟な細胞であるために、患者さんと HLA が一致しない場合でも移植することができます。また、さい帯血はすでに凍結保存されているため、ドナーを探す必要もなく、早期の移植が可能です。さい帯血移植は保険診療が承認されたこともあり、ここ数年で急速に移植症例数が増加し、その評価が定まりつつあります。事実、国立がんセンター中央病院においても、2006 年度には計 8 例のさい帯血移植を行っています。一方で、さい帯血に含まれる造血幹細胞の数には限りがあり、特に体の大きな大人への移植には細胞数が不十分な場合があります。生着が遅れたり、うまく生着しなかったりする（報告毎に異なりますが、約 15%前後の頻度で発生します。）例が見られ、その結果、感染症の危険性が高まるといった問題点が明らかになってきました。大人への移植時の細胞数不足の問題に対しては、欧米や日本で複数のさい帯血を同時に移植するという試みが始められていますが、未だ研究段階にあり最終的な評価は定まっていません。さらに、先にも述べましたが、さい帯血に含まれる造血幹細胞はより未熟な細胞であるため、移植後の免疫力の回復が遅れ、生着後もウイルスなどの感染に弱いとも考えられています。急性 GVHD に関しては、わが国のさい帯血バンクネットワークのデータでは通常治療を要する重症度（II 度以上）の急性 GVHD は全体で約 40%程度にみられており、その発症率は HLA 一致血縁者間の末梢血幹細胞移植とほぼ同等と報告されています。重症例が少ない傾向があるとはされていますが、最終的にさい帯血移植を受けた患者さん全体のうち約 6%の方が急性 GVHD を直接の原因として死亡されています。一方、さい帯血移植後に急性 GVHD を発症した患者さんにおいて原病の再発率が低下する現象は確認されておらず、どの程度の GVM 効果が得られるかは、現時点では、はっきりしていません。この点に関しても、さい帯血バンクネットワークが行っている詳細な追跡調査の結果を待たねばなりません。

参考として、以下に日本さい帯血ネットワークが発行する広報誌“さい帯血バンク NOW 第 27 号”（2006 年 1 月 15 日発行）に発表された 1,860 例の成績のうち、1,197 例の成人さい帯血移植のまとめを紹介します。骨髓破壊的前処置による急性白血病初回移植の移植後 3 年の無イベント生存率（「移植したさい帯血が生着し、もとの病気の再発がなく生存している（16/31）」）