

また、遺伝子治療臨床研究への参加を希望される場合でも、様々な事情により輸血など特定の医療行為を希望されない場合があるかもしれません。もし、希望されない医療行為がある場合には、事前に遺伝子治療医療スタッフ（以下、医療スタッフと表記します）にご相談ください。ただ、希望されない医療行為の種類等によっては、今回の遺伝子治療臨床研究にご参加いただけないこともあることをご留意ください

なお、今回の遺伝子治療臨床研究に参加される方が20歳未満の場合には、参加/不参加を最終的に決定していただく方は保護者等ですので、このしおりにおける「**あなたは**」は「**あなたのお子様は**」の意味であり、「**あなたの**」は「**あなたのお子様の**」を意味します。

もし、少しでも不安に思うことがあり、ご家族やご友人以外の方に相談したい場合は、国立成育医療センター内にカウンセラー（相談役）がおりますので、遠慮なくお申し出ください。また、遺伝子治療臨床研究への参加/不参加のご検討に関し、当院の医療スタッフ以外の第三者的な立場での医学的意見（セカンドオピニオン）をお聞きになりたい場合には、適任者を複数名ご紹介致します。

## II. 臨床研究とは

ある病気に対する新しい治療法が開発され、実際に広く用いられるようになるまでには、いくつかの段階を踏まなくてはなりません。なぜなら、その治療法が「**安全であるか**」、「**どのくらい効果があるのか**」、「**どのような副作用があるのか**」を確かめる必要があるからです。

そのため、新しい治療法を開発したときには、それを実際にヒトに対して用いる前に、まず、私たちは、マウスなどの動物を用いた実験を始めとするさまざまな実験を行って、安全性や有効性を確認します。しかし、たとえ動物実験で安全性や有効性が確認されても、ヒトで同様に安全性であり、有効性があるかは限りません。そこで、新しい治療法については、ヒトに対して広く用いる前に、ごく一部のヒトに対して非常に厳しい管理のもと、安全性や有効性を科学的に評価する必要があります。このような、新しい治療法を実際にヒトに対して用いる医学的な研究を「**臨床研究**」とよびます。

もちろん、安全性や有効性がはっきりしない新しい治療法をヒトに対して用いるのですから、臨床研究の実施にあたっては、様々な面から十分な検討を行い、細心の注意を払わなければなりません。このため、すべての臨床研究は、倫理に反することなく、患者様の安全を確実に守るために、国が定めた厳しい規則や指針に従い、何回もの審査を経て、計画・実行されています。このような多くの条件を満たした上で初めて、通常の医療とは異なる、研究的側面の強い治療が行えるのです。

「**遺伝子治療**」はいまだ**実験的な治療法**であり、今回の遺伝子治療臨床研究も、その安全性と有効性を評価するために行われるものです。今回の遺伝子治療臨床研究により一定の治療効果を得られる可能性もある反面、遺伝子治療の効果が全くな

い可能性や、遺伝子治療があなたに重大な障害を及ぼす可能性も否定はできません。もちろん、私たち医療スタッフは最新の情報をもとに、安全性を最大限留意して遺伝子治療を行う予定でおりますが、今回の遺伝子治療臨床研究については、研究的・実験的な側面が強い治療法でありますから、これからその内容を詳しくご説明致します。そして、最終的にはあなた自身が、以下の点についてよく考えた上で、参加/不参加をお決めください。

・今回の遺伝子治療は自分にとって「納得できる」治療法であるか

・今回の遺伝子治療が「実験的治療法」があることを十分に理解し、そのうえで参加することを決定したか

### Ⅲ. 慢性肉芽腫症について

#### 1. 病気の特徴

##### 1) 病気の原因

私たちヒトの身体には、細菌や真菌（カビ）など病気を起こすもの（病原体）が身体の中に入ってきたときに、病原体と闘い、自分を守るしくみ（免疫）が備わっています。そして、免疫の中で重要な役割を担うのが血液の中にある白血球です。この白血球にも様々な種類があり、その一つに好中球とよばれる細胞がいます。好中球は、病原体がからだの中に侵入してきた時に、病原体のいる場へ移動していき、そこで病原体を食べ（貪食）、活性酸素という化学物質を作り、病原体を壊します（殺菌）。

しかし、**慢性肉芽腫症**の方の好中球はこの活性酸素を作ることができませんので、**病原体を殺菌することはできません**。このため、生まれてまもなく細菌やカビなどによる感染症にかかりやすく、抗生剤などを使っても完全に病原体を取り除くことができません。また、感染症の症状が一旦良くなっても、すぐ同じような感染症に何度も繰り返しかかってしまいます。さらに、残った病原体の周りにいろいろな細胞が集まってきて、**肉芽腫**という一種のこぶのようなものを作り、これがまわりの組織を押しつぶして身体の機能に**障害を起こす**こともあります。

慢性肉芽腫症の方では幼少期での感染症は細菌によるものが主で、これにより入院を繰り返すこともあります。現在では有効な複数の薬（抗生剤）により、ある程度、健康な方を同じような日常生活を送ることもできます。ただ、行動範囲が広がる思春期以降は、カビの一種である**アスペルギルス**や**カンジダ**などの**真菌感染症**が増えてきます。最近では、カビに対する有効な薬（抗真菌剤）も開発されて

いますが、抗生剤のようなはっきりとした効果は期待できず、また、**腎臓に対する副作用**が強く現れることから長期・大量使用は困難で、一旦、**真菌感染症**が肺や肝臓などの内部臓器に発症するとその**治療は困難**となります。

## 2) 原因遺伝子

慢性肉芽腫に関し、厚生労働省の研究班では、全国の慢性肉芽腫の方の数や病状を調査してきました。平成 19 年の時点で把握されている患者数は 272 名となっており、**先天性免疫不全症の中で最も患者数が多い病気**といえます（先天性免疫不全症の 18%を占めます）。

慢性肉芽腫は、活性酸素を作るために必要な酵素（この酵素を NADPH オキシダーゼといいます）の働きがないために発症する病気です。この酵素（NADPH オキシダーゼ）は 6 種類のタンパク質から構成され、そのうちのどの一つのタンパク質が欠けてしまっても病気を発症します。慢性肉芽腫では、gp91<sup>phox</sup> と呼ばれるタンパク質が欠けた慢性肉芽腫例が最も多く見られます。この遺伝子は、ヒト染色体のうち、男性/女性を決定する X 染色体にあることから、「**X 連鎖慢性肉芽腫**」（X 染色体にある gp91<sup>phox</sup> の遺伝子異常による慢性肉芽腫）ともよばれ、主に**男性に発症し**、国内では**全慢性肉芽腫の約 80%**を占めます。

## 2. 現在の治療法

### 1) 薬物療法など

日常の感染症を予防するため、**抗菌剤**（バクタ）や**抗真菌剤**（イトリゾール）を服用します。また、注射薬としての**インターフェロン・ガンマ治療**は、慢性肉芽腫症

の 3 割の方に有効であると考えられており、国内では慢性肉芽腫症の方のうち約 40%の方が週 2~3 回程度受けておられます。しかし、このような治療を継続的に行っても感染症が重症になる場合があります、その場合には入院して点滴による**抗生剤**投与が行われます。また、肉芽腫が大きくなり、肺や腸管、脊髄神経などを圧迫して様々な症状がみられる場合には、**ステロイド**により炎症を抑えたり、**手術**によって肉芽腫を取り除いたりすることもあります。

## 2) 造血幹細胞移植

私たちヒトの身体の中では、日々、古い細胞や使われた細胞が壊され、新しく生まれた細胞に置き換わります。血液の中にある細胞も同様で、日々、古い血液細胞は新しい血液細胞に置き換わっていますが、これら新しい血液細胞を生み出している細胞が**造血幹細胞**とよばれる細胞で、骨の中の**骨髄**と呼ばれる場所にいます。血液には、酸素を運ぶ赤血球、病原体と戦う白血球（好中球）、出血したときに血液を固まらせる血小板など多くの種類の細胞が含まれていますが、これら細胞は全て、この造血幹細胞から生み出されており、造血幹細胞はまさに**血液細胞の源（みなもと）**として働いています。このため、好中球が機能していない慢性肉芽腫の方に、十分に機能する好中球の源となる造血幹細胞を移植すること（「**造血幹細胞移植**」といいます）は、現在ある慢性肉芽腫症の治療法の中で**唯一完全に病気を治すことができる治療法**と考えられています。日本においても、2008 年 7 月末までに 34 人の慢性肉芽腫症の方がこの造血幹細胞移植を受けています。しかし、造血幹細胞移植は簡単に行うことができる治療ではないため、造血幹細胞移植を行うために種々の制限があります。特に重要なのが、造血幹細胞を提供する方（ドナーと呼びます）

と造血幹細胞を移植される方（レシピエントと呼びます）の血液型が一致しなければなりません。この血液型は一般に使われている赤血球の型（ABO 型）とは異なり、**HLA** と呼ばれる白血球の型のことを指します。HLA が一致する確率は、親子より兄弟の場合の方が高く、4 人にひとり（25%）の割合で一致することがあります。そのため、ご兄弟をはじめとするご親族の中に HLA が一致する方がおられましたら、その方から移植を行うことができます。しかし、HLA が一致する方がご親族におられない場合は、**骨髄バンクに登録されている人の中からドナー**の候補者を探すこととなりますが、HLA の型が一致する確率は 10 万にひとり程度で、必ずしも適切なドナーの方が見つかるとは限りません。また、移植する造血幹細胞として**臍帯血**を用いる方法もありますが、**前処置**（ドナーの造血幹細胞をレシピエントの骨髄にうまく着かせるために行う移植の前の薬物療法）が強力であり、前処置による強い副作用が予想されます。また、実際の細胞数も決して多くはなく、身体の大きい方では適応とはならない場合もあります。

次に、**造血幹細胞移植の治療成績**ですが、慢性肉芽腫症の場合、必ずしも良好とは言えません。慢性肉芽腫症の方では、他の先天性免疫不全症と違い、移植されたドナーの細胞を異物として排除する機能を持つリンパ球という細胞が正常に働いているからです。また、このリンパ球の機能を強く抑えるため、強い前処置も必要になります。さらに、他人の血液細胞を用いるため、**移植片対宿主病**（移植した細胞が移植を受けた方の細胞を攻撃する反応）とよばれる非常に**重い副作用**が起こる場合があります、残念ながら現在まで造血幹細胞移植を受けられ、亡くなった方が現在までに 34 名中 8 名（24%）いらっしゃいます。

また、たとえ HLA が一致したドナーの方が見つかったとしても、重い感染症を発症し

ているために移植を行えない慢性肉芽腫症の方も多くいらっしゃることから、造血幹細胞移植に代わる安全で、有効な治療法が求められているところです。

### 3. 遺伝子治療

X連鎖慢性肉芽腫症は、NADPH オキシダーゼを構成するタンパク質のひとつである gp91<sup>phox</sup> の遺伝子に異常があることが、これまでの研究から分かっています。この遺伝子の異常により、X連鎖慢性肉芽腫症の方の造血幹細胞は病原体を殺菌する好中球を生み出すことができないのです。そのため、造血幹細胞に正しく機能する正常な gp91<sup>phox</sup> 遺伝子を入れることができれば、造血幹細胞は病原体を殺菌する好中球を生み出すようになると期待できます。このように、**遺伝子を用いて病気を治す治療法を「遺伝子治療」と**言います。

ここでは、今回の遺伝子治療臨床研究で行われる方法に関する重要な点として、**1) どの細胞に遺伝子を入れるか、2) どのように遺伝子を入れるか、3) 遺伝子の入った細胞をどのようにあなたに投与するのか、**についてご説明します。

#### 1) どの細胞に遺伝子を入れるのか

これは先ほどの造血幹細胞移植の項で説明しましたが、遺伝子を入れる細胞は骨髄中であって、すべての血液の源となる**造血幹細胞**です。この細胞に正常な gp91<sup>phox</sup> 遺伝子を入れることで、そこから生み出される好中球が正常な gp91<sup>phox</sup> 遺伝子を持ち、正常に機能して病原体を殺菌してくれると予想されます。

また、これまで造血幹細胞は骨髄から直接採取される場合が多かったのですが、最近では G-CSF（好中球コロニー刺激因子）とよばれる薬を使用して造血幹細胞を骨

髄から血液へと誘導し、血管から回収する方法も行われています。そして、今回の遺伝子治療臨床研究では、この G-CSF を用いる方法により **血液中に誘導された造血幹細胞** を使用します。この方法は、本研究と同じ遺伝子治療を行う米国でも採用され、有効性も確かめられています。また、骨髄からの直接採取とは異なり、造血幹細胞採取の際に全身麻酔を必要としないため、あなたにとってより負担の少ない方法だということができます。ただし、G-CSF 投与には副作用の心配もありますので、これに関しては後ほど、詳しくご説明いたします。

## 2) どのように遺伝子を入れるのか

今回の遺伝子治療臨床研究において、造血幹細胞に遺伝子を入れる方法として「**レトロウイルスベクター**」を使用します。レトロウイルスには、ウイルス自身が持つ遺伝子を感染した細胞の染色体に効率良く組み入れる（組み込む）という特長があり、これを利用して目的の遺伝子を細胞に組み込むために作製されたのが **レトロウイルスベクター** です。

また、レトロウイルスベクターを医学的に安全に使用するために、多くの工夫がなされています。まず、このウイルスはマウスの細胞には感染しますが、ヒト細胞には感染しません。そこで、ヒトの細胞にも感染するように工夫されました。もちろん、このままでは感染後に新たなウイルスが産生される危険性もありますので、今回使用するレトロウイルスベクターは一度の感染しか起こらず、感染した細胞から新たなウイルスが出現しないように工夫されています。このように安全性が高く、また、ヒトの細胞にも感染するように改良されたレトロウイルスベクターは、これまでに多くの遺伝子治療臨床研究で使用され、実際には 1000 人を超える方がこの

レトロウイルスベクターを用いた遺伝子治療を受けられていますが、現在まで自然感染を起こすようなウイルス（野生型ウイルスと呼びます）が検出された例は1例もありません。

今回の遺伝子治療臨床研究では、このレトロウイルスベクターにX連鎖慢性肉芽腫症の治療に必要な正常の gp91<sup>phox</sup> 遺伝子を組み込みます。そして、フラスコ内で、あなたの造血幹細胞とレトロウイルスベクターと一緒に培養することで、**正常な gp91<sup>phox</sup> の遺伝子をあなたの造血幹細胞に組み入れます。**

### 3) 遺伝子が入った細胞をどのようにあなたに投与するのか

レトロウイルスベクターを用いて造血幹細胞に正常の gp91<sup>phox</sup> の遺伝子を組み込み、それをあなたに投与するのですが、その前にこれらの細胞があなたの身体の中で長期間留まるように、あなたの**骨髄の中に「場所」を作らなければなりません。**実は、これまでも今回と同様の遺伝子治療が行われたことがあります。そのときは骨髄の中に「場所」を作ることをせず、正常な遺伝子を組み込んだ細胞を投与したため、これら細胞は短期間のうちに体内から消滅してしまいました。そのため、最近では、正常な遺伝子を組み込んだ細胞が長期間留まるよう、薬などを用いて骨髄の中に「場所」を作る必要があると考えられています。

そこで、このことをふまえ、今回の遺伝子治療臨床研究では、**ブスルファン**という薬を使用します。これは、**造血能（血液を造る能力）を一時的に抑えるクスリ**であり、さまざまな副作用がありますが（後述します）、正常な遺伝子を組み込んだ細胞が長期間、安定してあなたの骨髄中で留まるようにするためには、必要不可欠な方法だといえます。

## IV. 今回の遺伝子治療臨床研究について

### 1. 目的

今回の遺伝子治療臨床研究では、X連鎖慢性肉芽腫症に対する根治療法として、

- あなたの造血幹細胞を血液中より回収し、その造血幹細胞にレトロウイルスベクターを用いて正常な gp91<sup>phox</sup> 遺伝子を組み込み、前処置を行った上で、再び、あなたの体内に戻す
- という一連の治療法を行い、遺伝子治療の安全性と有効性を評価します。

### 2. 参加基準

今回の遺伝子治療臨床研究にあなたが参加するためには、以下の基準を全て満たす必要があります。

- ・ X連鎖慢性肉芽腫症の診断が確定していること
- ・ 3歳以上、体重が10kg以上であること
- ・ 遺伝子治療に必要な造血幹細胞が採取可能なこと
- ・ 造血幹細胞移植の実施が困難なこと
- ・ 文書による今回の遺伝子治療臨床研究への参加の意思を示すこと
- ・ 治療を継続しても感染症が悪化すると見込まれること、あるいは、その治療効果が確認できないと見込まれること
- ・ 腎臓、肝臓、心臓、肺などの機能が一定の基準を保っていること
- ・ 一定期間（5年程度）、避妊に協力していただけること

ただし、以下の除外項目にひとつでも当てはまると参加できません。

- ・ HIV（エイズ）に感染していること
- ・ 悪性腫瘍（がん）に罹っていること
- ・ 同意の取得が困難な精神障害を有していること
- ・ 慢性肉芽腫症と関連しない重い合併症があること
- ・ 過去の病歴から重いアレルギー症状を発症する可能性がある

### 3. 参加に関する注意点

今回の遺伝子治療臨床研究に参加をご希望された場合の注意点を下記に示します。

#### 1) あなたが 16 歳以上 20 歳未満の場合

この遺伝子治療臨床研究に参加するかどうかは、ご両親など保護者の方とよく話し合ってください。この遺伝子治療臨床研究に参加する際には、「同意書」に、あなたの自筆の署名と保護者の方の自筆の署名の両方が必要となります。

#### 2) あなたが 16 歳未満の場合

この遺伝子治療臨床研究に参加するかどうかを決定できるのは、あなたのご両親など保護者の方です。しかし、あなたにわかるように説明いたしますので、わからないことや心配なことがあったら、いつでもご相談ください。

#### 3) 参加できない場合

あなたがこの遺伝子治療臨床研究に参加することを決められ、同意書に署名した場合でも、当院（国立成育医療センター）に設置されている審査委員会によってその参加が適当でないと判断される可能性があります。また、遺伝子治療を実施する

前に、この遺伝子治療臨床研究により、あなたに予想外の重い副作用を生ずることが判明した場合など、遺伝子治療臨床研究の継続が困難と判断されるような状況が発生した場合には、たとえ、同意書に署名があっても、この遺伝子治療臨床研究を中止し、他の適切な治療法を選択いたします。

#### 4. 臨床研究のながれ

今回の遺伝子治療臨床研究の全体の流れをご説明いたします。

##### 1) 登録時検査

今回の遺伝子治療臨床研究に参加することを同意された場合、私たちはあなたの現在の免疫機能を再評価するために検査を行います。これを「登録時検査」といいます。ただし、2ヶ月以内に同様の検査が行われていれば、この検査は行いませんが、必要最小限の血液検査、画像検査、心電図などの生理学的検査は行います。

##### 2) G-CSF 投与とその副作用

今回の遺伝子治療のためには、少なくとも体重1キログラムあたり500万個の造血幹細胞が必要です。また、何らかの原因によりあなたの骨髄造血能が回復しない場合のバックアップ用として、gp91<sup>phox</sup> 遺伝子が組み込まれていない造血幹細胞も必要です。このため、造血幹細胞を一度の採血で回収できない場合には、血液からの回収は複数回になる可能性があります。回収方法としては、体重1キログラムあたり10 $\mu$ gのG-CSFを1日分として6日間、連続して皮下に注射し、5日目と6日に血管より機械を用いて造血幹細胞を含む細胞を回収します。時間は一回の採血に

つき2～3時間程度かかります。なお、この造血幹細胞の回収については、熟練した医師が行いますので危険性は少ないと考えられますが、以下のような副作用が考えられます。

- ・ G-CSF の副作用

G-CSFは骨髄中の造血幹細胞を血液へと誘導する薬剤ですが、副作用として、腰痛、胸痛、関節痛、筋肉痛などの全身の痛み、発疹、吐き気、嘔吐、頭痛、発熱、食欲不振などの軽いものから、アレルギー性ショック、間質性肺炎、血圧の低下、心筋梗塞、脳血管障害、脾臓の破裂など重症のものまであります。軽いものに関しては、通常の鎮痛剤や吐き気止めを用いるほか、重いものに関しては症状に即した最適な治療法を行います。

- ・ 造血幹細胞回収時の危険性について

造血幹細胞回収時の危険性としては、採血部位の出血や感染症などがありますが、熟練した医師がこれら回収操作を注意深く行いますので、危険性は高くないものと思います。また、細胞回収中に全身の倦怠感、手足のしびれ、めまい、吐き気、嘔吐などが発症する場合がありますが、このような症状が現れた場合は、細胞回収の中止を含め適切な処置を行います。

### 3) ブスルファン投与とその副作用

前述のように、遺伝子が組込まれた造血幹細胞が、長期間、あなたの体内に留まるためには、骨髄に生着するために場所（スペース）が必要です。このため、一時的に造血能を抑えるブスルファンを投与しますが、この薬は一度の大量に投与しま

すと副作用が強いので、体重に見合った投与量を1日4回に分け、2時間の点滴で投与します。

<ブスルファンの投与量の目安>

体重 (kg)	体重あたりの一回量	体重あたりの総投与量 (回数)
10 ≤ 体重 ≤ 23	1.00mg	10.0mg (10回)
23 < 体重 ≤ 34	0.95mg	9.5mg (10回)
34 < 体重	0.80mg	9.6mg (12回)

あなたの体重は \_\_\_\_\_ kg ですので、  
一回量は \_\_\_\_\_ mg で、  
これを \_\_\_\_\_ 回 (\_\_\_\_ 日) で投与します。

ブスルファンの危険性には以下のようなものがあります。

・ けいれん

これは、ブスルファンが脳脊髄液中に流れ込むことで起こるとされ、ブスルファンの重大な副作用として知られています。これを予防するために、ブスルファンを数回に分けてゆっくりと点滴し、また、投与前には抗けいれん薬（クロナゼパム）を投与し、“けいれん”を抑えます。また、吐き気が強いときは、吐き気止め（グラニセトロン）を投与します。

・ 造血能抑制

ブスルファンの投与により造血能（新しい血液を造る能力）が低下します。そのため、赤血球が減少すれば貧血、白血球が減少すれば感染症、血小板が減少すれば

出血が、それぞれ起こる可能性があります。これらに対しては、投与後に複数回血液検査を行い、必要であれば輸血等を含めて迅速に対処いたします。なお、ブスルファン投与により、一定期間あなたの造血機能は低下し、免疫機能も低下しますので、造血能が回復するまでは、感染症予防のために個室に入院していただきます。

#### ・ 肝障害

ブスルファンの重大な副作用として、肝中心静脈閉塞症（VOD）があります。これは肝臓の細い静脈が急速につまり、そのため肝臓が急激に腫れ、腹水（おなかに水が貯まる）や黄疸を発症する病気です。急激な肝不全により死亡することもあります。これに対しては、初期症状を見逃さないように血液検査や画像診断を含めて細心の注意を払いながら経過を観察し、何かの異常が発症した際は、迅速に、かつ適切な処置を行います。

#### ・ その他

ブスルファンにはこのほかにも、皮膚毒性、間質性肺炎などの副作用のほか、長期的には、不妊や歯が生えてこない（歯芽萌芽障害）などの副作用が生じることがあります。

#### 4) 遺伝子導入細胞投与と危険性

最後のブスルファンを投与した翌日、あなたの全身状態を確認した上で、遺伝子導入細胞をゆっくりと（10分以上かけて）静脈より投与します。投与後は、安全確認のために3日間あなたの血圧、脈拍、体温、呼吸などの全身状態を注意深く観察します。もし、全身状態が安定しなければ、この観察は継続して行われます。また、使用するレトロウイルスベクターは安全性を確認したのですが、安全を期す

るためにあなたの身体の中にウイルスがないことを確認するまで（投与後2日目まで）、排泄物の処理を含めて生活面で一定の制限があります。詳細は、入院時にご説明いたします。ウイルスに関する安全性ならびに造血能の回復が確認された段階で、個室から一般病室に移り、その後は血液検査等の結果を基に、退院の日程が決定されます。

遺伝子導入細胞の投与に関する危険性としては、アレルギー反応（かゆみ、発疹、発熱）などの症状が考えられますが、症状に応じて適切に対処いたします。

#### 5) 退院後の短期的観察

退院後も、治療効果や副作用について調べるために、あなたの健康や病気に関する情報を詳しく記録いたします。たとえば、感染症を発症した回数、抗生剤の使用量、休学日数や欠勤数などです。これらの情報については、国立成育医療センターに来られる前の医療機関（かかりつけ病院）でも行うことができますが、最初の5年間は、少なくとも6ヶ月に一度は、国立成育医療センターの外来で診察を受けてください。

#### 6) 退院後の長期的観察（退院後5年以降）

遺伝子治療を実施した後、長期にわたり、あなたの病状、身体所見、血液検査結果などを確認する必要があります。これは、長期にわたり遺伝子を導入した細胞が変化を起こしていないかを調べるのが目的で、今回使用したレトロウイルスベクターの安全性や有効性を評価するために必要なものです。国立成育医療センターの

受診が困難な場合は、お近くの医療機関で構いませんので、その医療機関の名称、所在地、連絡方法等を私たちにお知らせ下さい。

## 5. 重大な危険性について

次に、今回の遺伝子治療臨床研究において生じる可能性のある危険性についてお話しします。

### 1) 投与細胞が生着しない危険性

投与する細胞はあなたの造血幹細胞ですから、あなたの骨髄に生着しない可能性は少ないと考えられます。それでも、何らかの原因により投与した**細胞が生着しない危険性**が考えられます。生着しない状態が長引きますと、造血能の低下により貧血、感染症の悪化、出血などの症状が生じますので、その場合には予め**保存しておいたあなたの造血幹細胞を投与**します。しかし、もし、万が一、この投与によっても造血能が回復しない場合は、危険性を十分に考慮した上で、緊急処置として**他の方の造血幹細胞を用いた移植**もその治療方法の一つとして検討します。

### 2) レトロウイルスベクターの危険性

今回使用するレトロウイルスベクターは遺伝子治療用として使用するため、一度、細胞に感染すると二度と他の細胞に感染しないように改変されておりますので、あなたの身体で新しいウイルスが出現する可能性は極めて少ないと考えられます。しかし、もし、それでもなおこのようなウイルス（**野生型ウイルス**）が検出されましたら、**抗ウイルス薬**等を用いて早急に処置します。

次に、レトロウイルスベクターの最も**重大な副作用**について説明します。

私たちヒトの染色体の中には、がん遺伝子やがん抑制遺伝子（がんの発生を抑える遺伝子）が存在します。今回使用するレトロウイルスベクターは、特にこれらの遺伝子の近くに入りやすいことが知られており、なんらかの理由で、このレトロウイルスベクターの挿入が、近くにあるこれらがん遺伝子を活性化したり、逆にがん抑制遺伝子の働きを抑えたりする可能性があります。もし、このようなことが起これば、遺伝子を導入された細胞が本来の性格を変え、**悪性化（がん）へと進む**ことが心配されます。一般に、ひとつのがん遺伝子が活性化したり、またはひとつのがん抑制遺伝子の働きが抑えられたりするだけでは、がんになることは少ないと考えられていますが、レトロウイルスベクターによる遺伝子の導入により、発がんの危険性が增大することは否定できません。実際に、2002年10月、フランスから以下のような事例が報告されました。

問題となったのは、フランスで行われた**X連鎖重症複合免疫不全症(X-SCID)**という重い免疫不全症に対するレトロウイルスベクターを用いた遺伝子治療です。この病気は免疫機能が低下することで重い感染症を繰り返す病気で、その原因として共通ガンマ鎖  $\gamma_c$  という遺伝子に異常があることがわかっています。この病気に対しても、一般的には造血幹細胞移植が有効ですが、適当な移植ドナーが見つからない子どもは、早期のうちに重い感染症で亡くなってしまいます。そのような中、フランスのネッカー小児病院のフィッシャー博士らは、レトロウイルスベクターを用いてX-SCID患者本人の造血幹細胞に正常な  $\gamma_c$  遺伝子を導入して患者へ戻す遺伝子治療を1999年3月より開始しました。そして、これまでに11名の方にこの遺伝子治療を行い、9名で治療が成功し、患児は重い感染症の心配なく普通の生活ができる

ようになりました。この結果は有名な学術雑誌に発表され、**遺伝子治療の最大の成功例**として世界中の注目を集めました。しかし、この遺伝子治療を受けた4例目の方が、**急性リンパ性白血病**（リンパ球のがん）を発症しました。ただ、この方はすぐ化学療法を受けられ、白血病は寛解状態（治まった状態）になっています。白血病が起こった原因は、治療に使用したレトロウイルスベクターが染色体に組み込まれた際、近くにあったがん遺伝子も一緒にその働きが強まったためと考えられています。このようにフランスで遺伝子治療を受けられ白血病を発症した方は現在まで4名おられ、うち1名の方は残念ながら治療の効果なく亡くなられています。また、同様な治療をおこなっているイギリスでも10名中1名白血病を発症しております（平成19年12月時点）。

一方、慢性肉芽腫に対するレトロウイルスベクターを用いた遺伝子治療についてですが、現在までアメリカで13例（8名がX-CGDで、残り5名は異なるタイプのCGD）、欧州で8例（ドイツ2名、スイス2名、イギリス4名）、韓国が2例の合計23例の方に行われています。

開始年	実施国	症例	タイプ	ブスルファン	治療効果	血液異常
1995	アメリカ	5	p47 (-)	使用しない	なし	なし
1999	アメリカ	5	X-CGD	使用しない	なし	なし
2003	ドイツ	2	X-CGD	使用する	あり	あり
	スイス	1	X-CGD	使用する	あり	あり
	イギリス	4	X-CGD	使用する	なし	なし
2006	アメリカ	2	X-CGD	使用する	あり/なし	なし
2007	韓国	2	X-CGD	使用する	不明	なし
2007	スイス	1	X-CGD	使用する	あり	なし
2008	アメリカ	1	X-CGD	使用する	不明	なし