

# 第 1 回 遺伝子治療臨床研究審査委員会

平成 22 年 5 月 31 日 (月) 14:00~17:00

平成22年度 第1回独立行政法人国立成育医療研究センター遺伝子治療臨床研究審査委員会

日 時：平成22年5月31日（月）14:00～17:00

場 所：独立行政法人国立成育医療センター4階 会議室41

出席委員：大橋委員長、藤原副委員長、五十子委員、岡田委員、斎藤委員、武山委員、  
田上委員、辻委員、森尾委員、湯坐委員

## 1 開会

事務局（神宮司） 1人、予定よりおこなわれている方がいらっしゃるようですが、ただいまから平成22年度第1回国立成育医療研究センター遺伝子治療臨床研究審査委員会を開催いたします。

お忙しい中、出席いただき、御礼申し上げます。

本日、司会を務めさせていただきます研究医療専門職の神宮司でございます。

審議に入ります前に、本日の委員会に臨床研究フェローの中島医師より傍聴したいとの依頼がありましたので、御了承いただけますでしょうか、よろしいですか。中島医師も同席させていただきます。続きまして、当センターの松井病院長より一言ごあいさつ申し上げます。

松井病院長 皆さん、こんにちは。病院長の松井陽と申します。小児科医でございます。本日は、第1回独立行政法人国立医療研究センター、この独立法人というところと研究センターというところが変わりましたように見えるかもしれませんが、実は大変な今変化が起きておりまして、一同それになじんでいくのに四苦八苦している状況でございます。前置きはそれぐらいにいたしまして、本日は、この研究審査委員会にお集まりいただきましてありがとうございます。私が申すまでもなく、この審査課題は、慢性肉芽腫症に対する造血幹細胞を標的とした遺伝子治療の臨床研究でございます。この審査会におきまして審議いただきますことは、可能性としては、この一日千秋の思いでその治療法を待っている患者さんに福音をもたらす可能性が大いにあるわけでございますけれども、反対にそれによって、もしかすると何らかの被害をこうむる可能性もございます。また、場合によっては裁判だとか紛争だとか、そうしたことに巻き込まれるおそれもあるわけございまして、可及的速やかにといいは余るほどございまして、どうか遺漏なきように先生方のお力を、そしてお知恵を拝借して、この治療ができるだけ早く患者さんのもとに届けられるようにしていただきたいと存じます。どうか、今後ともよろしく願い申し上げます、高い席からでございますけれども、ごあいさつにかえさせていただきます。どうかよろしくお願い申し上げます。

事務局（神宮司） それでは、この委員会は独立行政法人となりましての新規に設置した委員会となりますので、各委員の御紹介をさせていただきたいと思っております。資料の中、3ページ目に各名簿がございます。

まず、尚美学園大学総合政策学部教授の五十子先生でございます。

五十子委員 五十子でございます。よろしくお願い申し上げます。

事務局（神宮司） 東京慈恵会医科大学DNA医学研究所遺伝子治療研究部教授、大橋先生でございます。

大橋委員 大橋でございます。どうぞよろしく申し上げます。

事務局（神宮司） 慶応義塾大学医学部病理学教室教授、岡田先生でございます。

岡田委員 岡田でございます。どうぞよろしく申し上げます。

事務局（神宮司） 財団法人がんとの子供を守る会、武山先生でございます。

武山委員 武山です。よろしくお願ひいたします。

事務局（神宮司） 当センター薬剤治療研究部、田上部長でございます。

田上委員 田上です。よろしくお願ひいたします。

事務局（神宮司） 当センター母子感染研究局、藤原部長でございます。

藤原委員 藤原です。よろしくお願ひいたします。

事務局（神宮司） 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科・発生発達病態学分野准教授、森尾先生でございます。

森尾委員 森尾でございます。どうぞよろしくお願ひいたします。

事務局（神宮司） 東京都立小児総合医療センター血液腫瘍科医長、湯坐先生でございます。

湯坐委員 湯坐でございます。よろしくお願ひいたします。

事務局（神宮司） 東京女子医科大学附属遺伝子医療センター教授、斎藤先生はお遅れられているようです。東京大学大学院医学系研究科教授、辻先生もお遅れられる連絡をいただいております。阿部国際法律事務所長については欠席の御連絡をいただいております。計11名の委員のうち3分の2以上出席しており、遺伝子治療臨床研究審査委員会規程第5条第3項に基づきまして、委員会は成立いたします。

## 2 委員長・副委員長選出

事務局（神宮司） 本日は、議事次第に沿って遺伝子治療臨床研究計画申請書の1件の御審議をお願いいたしますが、審議に先立ちまして委員長、副委員長の選出をさせていただきます。遺伝子治療臨床研究審査委員会規程第4条、第3条第1項の委員の互選によって定めることになっておりますが、どなたか推薦等ございますでしょうか。なければ事務局より推薦させていただきたいと思いますが、よろしいでしょうか。それでは、委員長は大橋先生、副委員長は藤原先生をお願いいたします。よろしいでしょうか。異議ないようですので、大橋先生と藤原先生、席の移動をお願いいたします。本日お手元に配付させていただきました議事次第に従いまして、1件の御審議をお願いいたします。以後の議事進行につきましては、大橋委員長をお願いいたします。

大橋委員長 慈恵医大の大橋でございます。委員長を拝命いたしました。何とぞよろしくお願ひいたします。専門は子供の先天代謝異常症が専門でございます。遺伝子治療も何とか思っておりますけれども、何分ふなれなものですから皆様どうぞ御協力のほどよろしくお願ひします。それでは、議事に従いまして、まず事務局のほうから資料の御説明をお願ひいたします。

事務局（神宮寺） お配りしてありますのは、座席表と事前の御意見、委員名簿、規程集、指針改訂第3版です。それから、本日のスライド、慢性肉芽腫症、慢性肉芽腫症に対する造血幹細胞を標的とした遺伝子治療臨床研究、になります。以上でございます。

大橋委員長 どうもありがとうございました。事前に今回の申請資料はお送りしております。何か過不足等ございましたら、今申し出ただければと思います。特にございませんか。じゃ、ないようでしたら、早速審議を行いたいと思います。

### 3 審査課題

#### ・慢性肉芽腫症に対する造血幹細胞を標的とした遺伝子治療臨床研究

大橋委員長 今回は最初の委員会ということもありまして、申請者である小野寺先生、遺伝子治療臨床研究実施計画書申請書について御説明をお願ひいたします。小野寺先生、河合先生、お願ひします。

小野寺部長 国立成育医療研究センター、成育遺伝研究部の小野寺です。よろしくお願ひいたします。

本日は、慢性肉芽腫症に対する造血幹細胞を標的とした遺伝子治療臨床研究について審査していただきたいと申請書を提出させていただきました。まず最初に、慢性肉芽腫症の概要及び遺伝子治療につきまして簡単にスライドを使って説明させていただきたいと思っております。まず最初に、河合室長からお願ひします。

河合室長 成育遺伝部の河合でございます。本日はお忙しいところお集まりいただき、ありがとうございます。私は現在研究所で仕事をするとともに、病院のほうで免疫科で勤務をしながら慢性肉芽腫症の患者さんを診療させていただいております。本日は、そういった患者さんの実際の症状及びそういった患者さんの声を少し交えまして御説明させていただきたいと思っております。まず、慢性肉芽腫症についてですが、本日はこの疾患とは、それから診断について、そして治療ということでお話しさせていただきます。まず、慢性肉芽腫症ですが、歴史的背景から言いますと、1957年に慢性肉芽腫症の症状のある方について症例報告がなされています。そして、67年にその症状がどういうものから起こっているのかということが報告されています。具体的には、細胞内の殺菌能低下ということで報告されていますが、これについては後ほど詳しく説明させていただきます。そして、実際に患者さんが活性酸素産生能障害が起こっていることが原因ということが証明されたのが73年で、86年にその遺伝子がクローニング、発見されております。慢性肉芽腫症は先天性の免疫不全症です。原因は好中球、単球、マクロファージなど一般に食細胞と言われる細胞内の殺菌能の生まれつき先天性な欠損で起こることが知られています。そして、この先天性な欠損は一つの遺伝子の異常によって起こっております。この単一の遺伝子異常によって発症する点から、原因遺伝子を正常化することで病気を根本的に治療し得る病気の一つに分類されます。ですから、これが遺伝子治療の適応というふうに考

えております。細胞内殺菌能について説明させていただきます。細胞内の特に食細胞には、NADPHオキシターゼという酸化酵素があります。一般的に細菌が体の中に感染してきますと食細胞はこの細菌を貧食、とらえまして、そこで活性酸素を産生し、その食細胞内の細菌を殺菌するという機構があります。しかし慢性肉芽腫症の場合は、この機構が異常を伴っており、殺菌ができないという病態を示しております。もう少し詳しくお示しますと、これが細胞だとしますと、NADPHオキシターゼはこのように配置しております。ふだんはこのgp91phox、p22phox、p47、p67とばらばらに存在しますが、一たん感染症が起こると、これが膜表面にこのように結合し、活性酸素を産生して殺菌を行います。この4つのたんぱくが活性酸素を産生するのに重要な点と言われておりますので、慢性肉芽腫症の病型の分類としますとgp91、p22、p47、p67とそれぞれ4つの病型が主に分類されております。そして本邦では約25から28万人出生当たり1人の割合でこの慢性肉芽腫症が発生しているというふうに言われていますが、その大部分はこのgp91phox欠損型が占めております。少し見方を変えますと、東京都23区内の人口は今、ことしの1月で約800万人と言われております。ですから、単純計算しますと慢性肉芽腫症の患者さんは1区内に約1.3人ぐらいの割合でいらっしゃるというふうにわかります。ですから、それほど多くはない疾患とはいえ、全く周りにそういった患者さんがいないという状況でもないということをお理解していただければ幸いです。そういう方たちの臨床症状について御説明します。一番問題になるのが、易感染性といひまして細菌の殺菌ができないということで、ブドウ球菌、グラム陰性桿菌、真菌などが感染症を起こします。そして、そのほか肉芽腫症、これは肺や肝臓、腎臓、中枢神経、網膜、あらゆる体の部分に肉芽腫症をつくり、その機能を障害します。そして、特にそれが腸管に発生した場合は慢性肉芽腫症腸炎といひまして、下痢を起こしたり発熱を起こしたり、非常に重篤な症状を起こしてきます。実は現在もこの患者さんが、この病気で苦しんでいる方がいらっしゃいます。次に、慢性肉芽腫症の診断について具体的にどのようにしているのか、御説明いたします。現在成育医療研究センターにおける慢性肉芽腫症の患者さんは、gp91欠損型の方が23例生存をしている方がいらっしゃり、そのうち骨髄移植を行ったのは4例の方でさせていただきました。また、残念ながら死亡された方は7例いらっしゃいます。また、p22欠損型ですが、生存をしている方が3例、そのうち1例について骨髄移植をさせていただきました。それからp47の方が1例、p67欠損型の方が2例、当院を受診されました。これらの方の診断ですが、好中球活性酸素の産生能の検査を行っております。また、フローサイトメトリにより最も多いgp91phox欠損型の患者さんをスクリーニング検査をしております。そして、最終診断は遺伝子解析で各診断の確定を行っております。活性酸素産生能の検査には主に現在2種類やっております。DHR123法という方法ですが、まず食細胞に好中球などの食細胞をDHRによって染色し、そこに細菌感染を起こしたのと同じような状態を引き起こすPMAというもので刺激をいたします。そうすることによって、活性酸素が産生される細胞ではこのように発光しますので、その発光している細胞を測定するという方法をとっております。具体的にグラフでお示しますと、こちらが健康な方ですが、PMAで刺激をする前がこのグレーのグラフになります。そして、刺激をすることによってこれが右側にこのようにシフトしていきます。これが正常な細胞の機能を持った方です。その一方で、慢性肉芽腫症の患者さんの場合は、PMAで刺激しましても活性酸素を産生できず、このグラフのシフトが全く見られない。このことから診断できます。また、もう一つの検査法では、ケミルミネッセンスという方法を用いて診断を行っております。同様に発光している細胞の数を今度は時間ごとに経過を見ています。横軸が時間、縦軸がその細胞の数ですが、健康な方ではこのようにその発光している細胞の数がきれいなピークを示すのですが、慢性肉芽腫症の方では、そのピークが全く見られません。次に、gp91phox欠損型の患者さんかどうかを判別するために、gp91phoxたんぱくの発現をフローサイトメトリ法で解析してい

ます。健康な方では、ここの四角で囲った部分ですが、このように g p 91陽性の細胞のグループが出てくるわけですが、慢性肉芽腫症の患者さんでは全くそういった細胞が見られません。

ちょっとグラフが汚くて申しわけありませんが、当院経過観察中の23例の方に注目しまして、重症感染症の発生の頻度及びその部位について統計をとったことがありましたので、それについて御報告させていただきます。やはり一番多いのは肺の感染症、肺炎、気管支炎、胸膜炎といったものが最も多く81%で見られております。そのほかリンパ節炎、そして肛門周囲膿瘍、それから大腸炎といった消化管の症状の方がたくさんいらっしゃいます。感染症の原因菌ですが、先ほどお話しした殺菌しやすい菌と殺菌しにくい菌というのがあります。慢性肉芽腫症では特にアスペルギルスと呼ばれる真菌、それから黄色ブドウ球菌、セパチア、ノカルジア、非定型抗酸菌、セラチア、クレブシエラ、緑膿菌といったものに非常に感染性を示しております。このような菌は一般的に健康な方では余り問題になることはないのですが、慢性肉芽腫症の方では非常に大きな問題となってきます。ちょっとよく見えないんですが、これ以上暗くならないですね。これは患者さんの実際のレントゲン写真ですが、ちょっと見にくくて申しわけありません。BCGの接種を行った後、縦隔のリンパ節ははれてきた方です。BCGは御存じのとおり結核菌の弱毒菌ですが、慢性肉芽腫症の場合はそういった菌を殺菌することができません。そこで、予防接種を行った後にそれらの菌が原因で病気を発症していきます。この方のCTですが、このように肺の中に大きなリンパ節、そして中が廊に映っていますが、これは膿瘍形成を一部しているということがわかります。そしてリンパ節、BCGの予防接種を打った同じ側のわきの下のリンパ節では石灰化を伴うリンパ節の腫脹を認めております。また、これは別の方ですが、化膿性リンパ節炎の方で、当初はなかなか診断ができなかったのですが、我々のほうで慢性肉芽腫症と診断した方です。やはり治療に対する反応はほかの方よりも非常に悪く、このように悪化してくることが多く見られます。ただ、この方は抗生剤治療を数カ月間続けまして、治療は成功しております。この方は骨髓炎を起こした方ですが、18歳の男の子で突然右足が痛くなり、その後徐々に悪くなってきたということで当院のほうに来られています。ここの下肢の下腿の頸骨のところですが、この廊に見えている部分が骨髓炎を起こしている部分です。そしてこの方は抗生剤治療をやったのですがなかなかよくなり、こちらのほうからドレーンを、ドレナージをして排菌をして、そして約3カ月間ドレナージ、抗生剤治療を続けて現在は軽快しております。そして、最も多いのが肺のアスペルギルス症ですが、この方は37歳の方です。小さいころから肺の感染症を繰り返してしまっていて、これが右側の上葉の部分ですが、このように石灰化、それから胸膜に癒着しているような非常に強い肉芽腫形成と一部アスペルギルス症を発症しております。こちらが横断面ですが、こちらとそれから反対側のところにも同様に認められております。そのほかやはり問題になってくるのは、慢性肉芽腫症の腸炎の方です。腸炎はアメリカのNIHの報告ですと当初32%、我々の施設でも26%の方が発症すると言われてきましたが、その後いろいろな報告を見ますと、おおよそ50%の方がこの慢性肉芽腫症腸炎を合併しているのではないかというふうに言われております。これは恐らく検査の技術が更新して進歩して診断がつきやすくなったという点が大きな違いではないかと思えます。慢性肉芽腫症の腸炎の方の特徴ですが、やはり10歳未満の方で多く発症しております。そして、XCGというのはg p 91欠損型のタイプですが、その方のほうがそれ以外の方と比べると非常に多く腸炎を合併することがわかっております。また、再発も非常に高く71%の方で再発をしております。そのほか非感染性の疾患の合併についてですが、肉芽腫症への病変、それから自己免疫性の疾患、これはクローン病、関節炎、それから膠原病のようなものが多く合併すると言われております。また、呼吸器感染症を繰り返しているため、約10%の患者さんが低酸素症状を示しており、一部の患者さんでは酸素治療を必要としている方もいらっしゃいます。慢性肉芽腫症の方の生命予後です。これは横軸が診断されてからの年数です。これはイタ

リアのデータなんです、平均約4.4歳でイタリアでは診断されています。そして、それが約25年、大体30歳になるかならないかというところで見ますと、その生存率は0.46%まで落ちております。これは当院でも同じようなことが言えまして、当院では約30歳以上の方の生存率というのは40%を切る状況でございます。次に、慢性肉芽腫症の治療について御説明いたします。慢性肉芽腫症に対する治療ですが、大きく3つに分類されます。予防的治療、それから対症療法、それから根治療法です。予防的治療は、感染症にかかりにくくするためにST合剤と抗真菌剤の服用を、これは毎日何年にもわたって、一生にわたって続けております。また、インターフェロンガンマの治療が奏功する方もいらっしゃるということで、これは注射の治療になりますが、週に1回から3回の注射を継続して行っている方もいらっしゃいます。対症療法ですが、感染症を起こした場合、肉芽腫症、それから慢性肉芽腫症の腸炎を起こしたような場合に、それに対する治療を行っておりますが、点滴治療であったり、あるいは非常に点滴治療に対する反応が悪い場合は外科的切除を必要とする場合もあります。先ほどお見せしました骨髄炎の方では、外科的にドレナージを行っております。根治療法ですが、これまでは造血幹細胞移植が行われてきました。骨髄移植の場合と臍帯血移植が行われております。また、これは後ほど小野寺のほうから話がありますが、ヨーロッパ、アメリカでは遺伝子治療が開始されております。骨髄移植の国内治療の成績をお示しします。2006年までのデータですが、国内で約32名の方が移植をされております。そのうち4分の3の方が生存していらっしゃいます。具体的に見ますと、難治性の感染症があった状態で移植をする場合と、難治性の感染症がない場合、ただこれは感染症の活動性という意味ではないので、ちょっとニュアンスが難しいところなんです、難治性の感染症があった場合は15例の方が生存していますが、3例の方が死亡、そして3例の方が拒絶反応を起こしております。また、難治性の感染症のない方では8例が生存、そして3例が死亡しております。海外における骨髄移植のデータをお示しします。アメリカとそれからアメリカ以外の症例について、これは国際血液骨髄移植研究センターというところに情報が集まってくるのですが、その施設のデータによりますと、生存率は1年生存率が87%、3年生存率が83%であります。また、論文的に報告されているものを統計をとりますと約50例の報告がありまして、ほぼ同じように1年生存率が94%で成功率は86%というように報告されております。慢性肉芽腫症は、このようにまれな疾患ではありますが、非常に重篤な経過をとることがわかります。ところが、適合ドナーが見つからない場合あるいは感染症のコントロールがつかないような場合、根治的治療法である骨髄移植を受けることができない方が実際にいらっしゃいます。これまでの予防的治療や抗菌治療、骨髄移植の医療技術の進歩は目覚ましいものがありますが、これだけの治療では十分な治療効果を得られない方がいらっしゃるのも現実です。そのような方に対して遺伝子治療は新たな治療法の一つではないかと考えております。実際に患者さんとお話ししますと、非常に強い将来の不安を感じている方がいらっしゃいます。この慢性肉芽腫症は免疫不全症の中でも、ある程度15歳、20歳とすべてが自分の状況が理解できる年齢まで生存している方が多くいらっしゃいます。やはり年齢が大きくなるにつれて将来への不安、自分は大学へ進学できるのか、それとも結婚ができるのか、仕事につけるのか、そういった不安を多くの方が口にしております。また、限られた根治療法、これは骨髄移植、これまでは骨髄移植になるわけですが、やはり骨髄移植が受けられないと知ったときの絶望感というのは非常に強いものがあると思います。実際に私の患者さんでも骨髄移植を受けようと思いついてドナーさんを探しましたが、なかなか日本にはいらっしゃらず、中国、それから韓国、台湾のドナーさんを探していらっしゃいましたが、結局適合ドナーの方がいらっしゃらないということで、現在は移植をできない状況で生活を送っております。このような方の治療といたしまして遺伝子治療を考えているところでもあります。どうもありがとうございます。

大橋委員長 河合先生、どうもありがとうございました。きょうは第1回目の会議ということもありまして、疾患の概略とそれから遺伝子治療の概略というところの情報を皆さんで共有するところが主眼になると思います。その細かい質疑というのは恐らく2回目、3回目ということでプロトコルの細かいディテールのところまでレビューしていこうと思いますけれども、ですから、疾患がどういうものかというのを理解するところがまず第1かと思えますけれども、今、河合先生に何かご質問とかありますか、CGDに関するところで。なかなか多いといっても数万人でしたかな。

河合室長 25万人に1人です。

大橋委員長 数十万人に1人という疾患なので、その診療する機会というのはなかなかないと思うんですけども。

田上委員 骨髄移植を受けていらっしゃる患者さんで、重症感染症を伴っていない患者さんでも骨髄移植を受けていらっしゃる患者さんがいらっしゃっていたかと思うんですけども、基本的に骨髄移植の適応になれる患者さんというのは、感染症を伴っているというふうに考えてもよろしいんですか、それともなくても適応になると考えたらよろしいんですか。

河合室長 基本的には骨髄移植をする場合は感染症がない状態を目指して治療をします。ですが、やはりなかなか点滴治療、それから外科的治療だけでは感染症のコントロールがし切れない場合もございます。そういった場合は骨髄移植に踏み切る施設もあるのが事実です。

田上委員 それでは、ドナーの方がいらっしゃれば基本的に適応になると考えてよろしいんですか。

河合室長 そうです。やはり感染症の活動性の有無が一番問題になってくると思うので、そのあたりは個々の患者さんと、それからドナーさん、ドナーさんがいれば基本的には移植を考える。しかし、その場合に患者さんの感染症のコントロールが、移植の前処置に耐えられるだけのものであるかどうかを評価をして行うようにしております。

田上委員 それは、すみません、感染症をじゃ伴っていなくてもこれから発症する可能性のある方に対しても適応があるということなんですか。

河合室長 感染症を伴っていなくても……。

田上委員 現在は重症の感染症を伴っていなくても、将来的にはそういう感染を伴ってくる危険性はあるわけですね。

河合室長 あります。移植の適応になります。

田上委員 なるわけですね。

河合室長 はい、そうです。



大橋委員長　ほかにございますでしょうか。

五十子委員　ちょっと教えていただきたいんですが、私医学的なことはわかりません。それで海外における骨髄移植のところで成功率というのが書いてありますが、これは何をもちて成功率にしているのでしょうか。完全に普通の人と同じような状況になるということを成功率とするのか、何年以上生存できるということを成功率というのか。

河合室長　これは約3年の生存率ということで、例えばほかの薬の治療を併用していたりですとか、そういったことも含めた患者さん、すべてを含めて成功率というふうに表現しております。

五十子委員　3年以上ということですか。

河合室長　はい、そうです。

五十子委員　ありがとうございました。

河合室長　ですから、ちょっと1年の生存率とは違ってくるのはそのあたりです。

五十子委員　はい、わかりました。ありがとうございます。

斎藤委員　骨髄移植を受けられる人と受けられない人と、大体何%いるんですか。

河合室長　そのあたりは非常に難しいところでして、骨髄移植を受けられるかどうかというのは、やはりドナーさんの有無と感染症にかかわってくるわけですが、患者さんによっては今非常に調子がいいので、今すぐには骨髄移植をしたくないという患者さんもいらっしゃいます。ですから、そのあたりを含めると非常にどれくらいの方が受けられるかというのは、なかなか難しいところで実際のデータは出していない状況です。ですから、希望があればドナーさんがいるかどうかを調べるんですが、希望がなければ、その適合ドナーの方がいらっしゃるかどうかというのは調べませんので、そのあたりからは今のところそういったデータはございません。

斎藤委員　例えば、骨髄移植を受けられない方が遺伝子治療の適応になると考えるとすると、20万人に1人だと大体日本全体で500人ぐらいの患者がおられると考えていいのでしょうか。それと遺伝子治療の適応になるような人はざっくり何人ぐらいいるのかなという、対象者は。

河合室長　我々の施設では、今、慢性肉芽腫症は全体で日本で登録されている方が270名の方がいらっしゃいます。そのうち約30名の方が我々の施設を受診しているあるいは受診したことがあるという方です。その中で移植を希望しているにもかかわらずドナーさんがいない、あるいは先ほどCTの写真を示しましたが、感染症がうまくコントロールできないという方等がありますので、30人のうち今は3例、少なくとも遺伝子治療をやりたいと言っている方がいらっしゃいます。

岡田委員　骨髄移植の後の評価を生存率で出しておられますけれども、要するに生存されて

いる方はもうディジーズフリーということとほとんどイコールですか。

河合室長 実際はGVHDを来している方はそれに対する治療をされています。それと抗生剤については、その生着がきちっとできている方についてはディジーズフリーで経過観察のみで治療をしております。

岡田委員 まだその予後とかはわかっていないわけですね。受けた方と受けない方の、要するに受けることによってどれぐらい予後が改善できるかと、そこまでは。

河合室長 人数が非常に少ないので、はい。その部分はこれから検討しなくてはいけない部分だと思っています。

大橋委員長 ほかにございますでしょうか。

森尾委員 森尾ですが、今後の臍帯血移植の適応の展望について教えていただきたいと思えます。例えばエクспанションして使えるようになるか、それでHLAミスマッチでも使えるようになるか、それに関してどうでしょうか。

河合室長 臍帯血移植についてなんですが、なかなかいいデータが少ない、症例数が少ないということで3例の方が以前は2006年までの時点でされていて、2例がお亡くなりになっております。ただ、去年にほかの大学ですが、臍帯血移植をやらせまして成功したという方もいらっしゃいます。ですから、臍帯血移植についてもやはり可能性のある治療、それからHLAのミスマッチですとか、そういった問題も含めましてもう少し症例数をふやして検討する必要があると思えます。そこまではまだ詳しい評価ができていません。

大橋委員長 ほかにございますでしょうか。

藤原副委員長 ドナーが見つかるかどうかということなんですけれども、それはこれから先、見つかるかどうかということがある程度推測できるんですか。例えばこの人はHLAのタイプが非常に珍しい組み合わせだから将来的にも難しいだろうとか、あるいは見つかる可能性は待っていればあるかもしれないとか、その辺の区別というのはある程度……。

河合室長 それは非常に難しいと思えます。調べ始めた時点でドナーさんがいらっしゃるかどうかという評価はできますが、それが例えばその患者さんが非常に珍しいHLAタイプを持っているからドナーさんは今後も出ないだろうと思っても出ることはありますし、その辺の評価は難しいんじゃないでしょうか。

大橋委員長 コードブラッドをとるかバンクをとるか遺伝子治療をとるかというのは、今後のディスカッションでも一番、患者さんへのインフォームド・コンセントということに関して一番もう重要な点になってくると思えますけれども。ほかに御質問はございますでしょうか。

辻委員 おくれてきたので適切なタイミングかどうかわからないんですけれども、レトロウイルスベクターを用いることに関して、例えば将来的にリュウケミアであるとか、そういったものを発症する可能性について、どういうふうに評価して、どの程度に説明するかというよう

なことはとても大事なことだと思うんですけども、その点はいただいた資料を見る限りは余り具体的に書かれていなくて、一般の方にはそのリスクというのがよくわからないと僕は思うんですけども、その点はいかがでしょう。

大橋委員長 その辻先生の点はすごく重要な点なんですけれども、次の小野寺先生のほうで遺伝子治療の話が出ますので、当然その発がんというのは一番大きな問題になってくると思います。その辺をどうやってインフォームド・コンセントをとるかというのは臍帯血、バンクと並んで重要な点になってくると思います。それは小野寺先生のほうがありますので。

ほかにございますでしょうか。特に兄弟間、ヘテロ接合というのは症状はどうなんでしょうか。兄弟間移植というのは、ヘテロからの移植というのは考えられるんですか。

河合室長 兄弟間、ヘテロからの移植は可能です。ですから、女性の方はキャリアの方になりますので、そういった方から移植を受ける。

大橋委員長 とうか、アイデンティカルですけども、エクスリンクトですからCGDに関してニューテーションを半分持っている、要するにシンプトマチックヘテロみたいなのもしいるかどうかは知らないんですけども、いたらそういう人はドナーの可能性になるのか、どうですか。

河合室長 ほとんど症状は出ません。

辻委員 兄弟間移植というのは可能なんですか。

河合室長 一応、慢性肉芽腫症の場合は、約10%の好中球活性酸素があれば症状は示さないというふうに言われております。ですから、キャリアの方であってもインプリンティングの問題だとかいろんな問題で、50%の細胞が正常で50%の細胞が病気の細胞ということではなくて、10%しか正常な細胞がない場合もあります。ですから、そういった症状がある方からはなかなか移植というのは難しいと、ドナーさんとするのは難しいと思いますが、実際にこれは、すみません、どこの施設か忘れましたが、そういった兄弟間の症状のない方からの移植ということもありました。

辻委員 2つの 이슈があって、1つがキャリアからの移植をしていいかということと、もう一つが半分一致、半合致移植をする症例があるかどうか、血液腫瘍領域だと半合致移植というのをすることもあるので、そういうことを試みられたことがあるかどうか。

大橋委員長 HLAに関してハプロアイデンティカル。

辻委員 ハプロアイデンティカル。

河合室長 なかったと思います。

辻委員 ないんですね。ドナーが可能といえれば可能ですよね。

河合室長 もしそれが可能であれば。ですがそれはないです。報告はしてありません。

辻委員　　ないという理由は何ですか。

河合室長　　1座不一致の問題だと思うんですが、HLAのタイピングですが、ちょっと今回は出さなかったんですけども、1座不一致のドナーさんからの移植の成功率というのは非常にこれ以上に悪いということがわかっておりますので、そういった方からの移植というのは現在のところはせずに、フルマッチの方からの移植あるいは臍帯血の移植ということを考えております。

辻委員　　悪性腫瘍の事例ってあるんじゃないですか。

森尾委員　　多くなっていますね。母親からとか母児寛容が成り立っている方だと母親からとかということもありますし。

湯坐委員　　ちょっとよろしいですか。ちょっと移植をやっている者なので、確かに先生がおっしゃるとおりハプロといって半分だけHLAが合っている、特に親子さんは絶対半分合っているわけですね。お母様からというのは母子寛容ができていて、ニーマン移植と言われてかなりやられるようにはなってきたんですけども、ただ一つ問題があって、X染色体に乗っている意識前の病気でお父さんのほうがそういう発症していないとなると、必ずお母さんがキャリアになっているはずなので、さっき言った理由で、もしかつての問題だとかで、なかなかお母様自身がドナーになり得るということはないかなと思うのと、逆にお父さんのほうはそういう母子寛容みたいなのはもちろんなっていないですから、そうすると3座不一致といっただけかなりHLAが合っていないということになる。1座不一致の移植は多分よく御存じだと思うんですけども、かなりやられるようにはなってきたので、その移植の今ある安全性とか危険性の問題と、その遺伝子治療の内在する安全性と危険性の問題というのは、ここでかなりディスカッションしていかないといけないなと思っております。

大橋委員長　　1座不一致というのはABCでしたか。

湯坐委員　　基本はDRの不一致が理想だと思います。あとはさっきHLAが一致する人がいつ出てくるかという話があったんですけども、ただ骨髄バンクはかなり今ドナーの登録がたしか35万人とかですよ、武山さん。違いましたか。多分35万人とかの登録が、ちょっとうろ覚えですけどもあって、それでかなりカバーはできるようになってきたと言われていて、逆に言うと今のドナーさんの中で見えない、合致する人がいないというのは相当まれなHLAのタイプの方がほとんどだと思うので、そうすると現時点でいらっしやらない場合にはかなり厳しいと思います。臍帯血移植はもともと、要するに赤ちゃんの造血幹細胞は非常に免疫学的には弱いですから、通常の造血腫瘍なんかの移植でも、やはり移植後の立ち上がりで白血球の回復にすごい時間が通常よりも時間がかかるとか、あとは回復した後の免疫細胞自体がまだ赤ちゃんであって、全然抵抗力のもとになり得ないというのもあって、かなりそのコントロールとかが難しいので、もともとこういういい感染性の患者さんに対して、そういう臍帯血が本当に適切であるかというのがちょっと疑問だと思います。

大橋委員長　　ほかの先生にCGD、現行の治療ということに関して何か質問ございますでしょうか。じゃ、また後で恐らくまとまって話も出てくると思いますので、小野寺先生にCGD

を含めた造血幹細胞を標的とした遺伝子治療、臨床研究ということで概略を御説明させていただきます。じゃ、小野寺先生、よろしくお願いします。

小野寺部長　じゃ、よろしくお願いたします。

本日は成育遺伝で行います慢性肉芽腫症に対する造血幹細胞遺伝子治療についてお話しします。まず最初に遺伝子治療、現在行われております遺伝子治療とはどんなようなものかですとか、先ほどからやはり議題となります白血病の問題について、一応現在まで行ってきた私たちの研究及び得られてきた知見に基づいて御説明いたします。最後に、今回遺伝子治療の申請書を出させていただきましたが、それに関する事について御説明させていただきたいと思っております。今、河合のほうから説明がありましたように、小児の難治性疾患というのは主に一つの遺伝子が何らかの形でおかしいために起こる単一の遺伝病が主であります。すなわち遺伝病ですので、正しい遺伝子に置きかえることによって治療ができるという概念から遺伝子治療というものが始まりました。すなわち患者さんがいらしたときに、何らかの形で患者さんに正常な遺伝子を入れてやろうというふうなスタイルであります。方法といたしましては2つありまして、1つは直接、ベクターというのはこれ正常な遺伝子を運ぶものでありますが、直接患者さんの体に入れてしまおうという方法ですとか、あるいは一回体の外に出して細胞を一回遺伝子を変えてしまう。変異遺伝子があったときに何らかの形で正しい遺伝子を入れてまた戻すという2つの方法があります。例えば神経ですとか筋肉、脳に関してはこの直接打ち込むタイプが使われておりますし、本日お話しします慢性肉芽腫症に関しましては造血系の細胞でありますので、一たん患者さんから外に出して、ここに正しい遺伝子を入れてまたもとに戻すという、こういう方法がとられます。それで、今お話ししました遺伝子、主に行われているのは原発性免疫不全症という、先ほどから出ておりますが、非常に生まれながらにして感染症に弱い患者さんであります。そういう患者様の異常な遺伝子、変異した遺伝子に正しい遺伝子を入れてやろうというふうなことが行われています。では、どうやって遺伝子を入れるかという、現在のところ種々の方法がありますが、やはり今効率、またはいろんな面から考えまして、ウイルスベクターを使うという方法が最も使われております。簡単にお話ししますと、これは患者さんの細胞だと思ってください。今患者さんのある遺伝子が何らかの形で変異がある、すなわちそのために正しいたんぱくができていないと。そこで何らかの形でこの患者さんの細胞に正しい遺伝子を入れ込もうという話であります。そこで、今回使いますのはレトロウイルスという比較的非常に安全にしたウイルスなんですけれども、そこに正常な遺伝子を運び屋として持ってこさせることによって、最終的に患者さんの細胞の染色体に遺伝子を入れ込むと。すなわち患者さんの細胞は2つの遺伝子、すなわち正常な遺伝子と、もともと持っている悪い遺伝子を持っているという形になります。これによって正しい遺伝子ができてくることによって患者さんの治療に当たろうというふうにご考えております。では、今お話ししましたように、遺伝子の方法というものはこのウイルスを使うんでありますが、じゃどういう細胞に遺伝子を入れるかという話です。先ほど河合から説明がありましたように、慢性肉芽腫症というのはここに書いてある単球あるいは好中球、細菌とか真菌を貪食、食べる細胞に異常があるわけです。すなわち、この細胞を何らかの形で直すことが必要なんですけれども、この細胞はふえることはありません。ほとんど好中球であれば1日、2日の割合でどんどん死んでいくということで、たとえこの段階で正しい遺伝子を好中球に入れたとしても、次から次に死んでしまうので余り役に立たないということです。それではどのようにするかというと、実は人の体というものは骨髓の骨の中のところに造血幹細胞という細胞があります。この造血幹細胞というものはここに書いております赤血球、血小板、血を固める血小板、今お話ししました食べる細胞の好中球、単球あるいは免疫にかかわるT細胞、B細胞の源となる細胞でありまして、この細胞がすべての

細胞を補っていくという形になります。すなわち、好中球、単球がたとえいなくなつたとしても、この造血幹細胞がどんどん分化することによってどんどん補っていくということです。すなわち、この根っ子の細胞に遺伝子を入れることによって、抹消にある遺伝子変異を変えることができるというために、私たちはこの造血幹細胞に遺伝子を入れるということで、造血幹細胞遺伝子治療という名前をつけております。現在まで行われている造血幹細胞遺伝子治療についてお話ししたいと思います。今また現在免疫不全、特に免疫不全に関してはやはり移植が第一の候補であります。根治療法としてはやはり移植が第一であると。ただし先ほどから出ておりますが、HLAの一致したドナーがなかなか見つからない。あるいはやはり人の細胞であるためにGVHDの発症が必ず起こるといふことから、このような患者さんたちに対して造血幹細胞遺伝子治療を行おうというふうに考えております。これは具体例であります。例えばこれがエックスキット、X連鎖重症複合免疫不全症という、T細胞というところに異常があるために、生まれながらにして無菌室にいるということでバブルボーイという別名がついている男の子であります。この子は根治療法としての移植を行わない限り最終的には亡くなってしまうんですけれども、その患者さん、2000年のことですけれども、患者さんからその造血幹細胞と呼ばれておりますCD34陽性細胞というのが骨の中あるいは血液の中にあるんですが、そういうところをとってきて、今言ったようにレトロウイルスを入れて正しい遺伝子を入れて戻すということで非常に元気になったという姿であります。それから、今回私たちが対象とする、これは慢性肉芽腫症、これはスイスの例でありますけれども、ちょっと見にくいんですが、非常に重い真菌による脊椎炎を起こしております。脊椎炎を起こしているために患者さんが歩けないというので、もちろん治療も移植もなかなかできなかつたということで、ドイツ及びスイスなどのグループは患者さんから造血幹細胞をとって正しい遺伝子を入れてまた戻すと、この脊椎炎の正しい好中球あるいは単球ができることによって脊椎炎が治り、自転車に乗るあるいはボールをけつたりすることができるようになったということがあります。また最近では、非常にこれは話題となっているところではありますが、これは免疫不全だったんですけれども、最近では神経系の疾患に対しても同じような遺伝子治療を使って治療ができたという報告がフランスのほうから出ております。また、ウイスコット・アルドリヒ、これも免疫不全症ですけれども、こういう疾患であるとか、それとか血液系の疾患、サラセミアに対しても、同じように造血幹細胞の部分で遺伝子を変えることによって治療が成功しているという例が非常に多く出てきております。一例、これは免疫不全症に限ったもので、現在までの一覧表にしたものです。例えばADA欠損症、エックスキット、JAK3、今回出ているX-CGD、慢性肉芽腫症、それからWAS、これはすべて免疫不全症で、やはり骨髄移植が適応となるものであります。なかなか移植ができないということで、現在ヨーロッパ、アメリカ、日本、これは北海道大学で行った例でありますけれども、現在72例の患者さんに対して遺伝子治療が行われまして、いろいろ方法は違いますが非常に治療効果が、8割以上の患者さんに治療効果が上がっているというふうに言われています。すなわち現在、特にADA欠損症におきましては、幹細胞移植ができない患者さんにとっての一つの選択肢として認識されているという方法の治療の一つとして認可されているというところまで、その造血幹細胞遺伝子治療というものの認識が高まったというふうに考えられております。ちょっと具体的ななとか、これから少し話が難しいとか、科学的になってしまうんですけれども、ちょっとこの点についてお話ししたいと思います。まず、今お話ししましたように、これは患者さんの細胞だと思ってください。患者さんの細胞は何らかの形で変異遺伝子、遺伝子が何らかの形で障害があると。そこに正しい遺伝子をウイルスを入れてまた戻すという、これ遺伝子治療の方法なんですけれども、これがその遺伝子治療がうまくいくという原因が2つありまして、一つはまずここに書いておりますように、入った細胞、つまり遺伝子が変わった細胞と、もともとの細胞がどっちがふえるかという点が

極めて今重要な点だと考えております。すなわち、もしこの細胞、新しく遺伝子が変わった細胞がもともとの細胞よりもふえが悪かったら、たとえ1対1で入れたとしても増殖するに従ってどんどん消されてしまうと。ですから、せっかく移植の段階ではうまくいったとしても、後でふえなければいずれはいなくなってしまうということで、今の遺伝子治療がうまくいくためには、入った細胞のほうが元気よく、もともとの細胞よりふえなければならないという、その増殖が重要であるという点が一つです。

それからもう一つが、ここの骨の間、すなわち最終的には遺伝子が改変された細胞は骨の中で生着します。しかし、そこに場所がなければほぼ遺伝子が改変された細胞を入れたとしても住みつくことできないと。そのために何らかの形でスペースをつくるしかないというふうに考えられております。私はよくこれは種と畑の関係と言っているんですけども、種はすなわち細胞です、畑は生着する骨髄です。すなわち種と畑をよくしてやらないと、なかなか遺伝子治療がうまくいかないことがあります。以前はずっと種ばかり研究されていたんですけども、最近畑側、つまりどうやってスペースをつけるかと。このちょうど遺伝子を変えた細胞をどうやってつけるかということに非常に注目が集まりまして、最近薬を使うことによってここにスペースをつくるということがどんどん行われてきております。事例を挙げますと、これは慢性肉芽腫症系1995年、これは私たちの共同研究を行いますNIHのハリー・マレック先生たちとの研究であります。1995年、1999年の段階では治療効果が全くありませんでした。これはなぜかという、今お話ししましたように前処置、すなわちスペースをあけることをしなかったわけです。すなわちあけないことによって全く治療効果がないということだったんですけども、2000年に入りまして場所の問題が出てきて、それによってドイツなどのグループが初めてここで書いておりますように前処置を行ったと。つまりスペースをあけたわけです。スペースをあけることによって治療効果が生まれたと。それで、ほぼ2000年以降の造血幹細胞遺伝子治療はすべて何らかの形で前処置というものを使うことによってスペースをあけるというふうになってきております。しかし、先ほどから話題になっております、これはまた後ほどお話ししますが、ある種のウイルスを使うことによって、ここに書いてあるように造血系の異常が起こったというふうなことがドイツの例あるいはスイスの例で言われております。私たちは今のところ、当初このドイツ、スイスのグループらと共同研究で行うつもりでありましたが、なかなかこの問題があるために、今考えているのはこの2006年、アメリカの先ほどから言っているマレック先生らと共同研究すると。すなわち治療効果があるけれども、現時点、これはトリーサビリティーの問題ですけれども、今のところ現時点でほぼ10年近く、最初から考えれば10年ぐらいたっていましたが、今のところ特に造血系の異常がないこのタイプを使うというふうに考えております。それで、一例をこれはなぜドイツのほうで白血病が起こったかという、これは白血病ってMDSなんですけれども、起こったかという説明をいたします。このSFVというのは、これはスクリーン・フォーカス・フォーミング・ウイルスといって、後でちょっと出てくる、今回私たちが使うウイルスと比べて極めて強い活性を持っています。レトロウイルスは何種類かあるんですけども、そのうちでSFVというものはマウスに対して即座に、実はこのSFVのエンベロープの部分にプロトンコジンがあるために、もう感染するに従ってマウスにすぐ白血病を起こすという極めて強いウイルスだというふうに思っていたければわかりやすいんですけども、今回使うウイルスはほかの違うタイプで、そういうものが起こりにくいというタイプであります。このSFVを使ったドイツの例といたしまして、特に挿入部位としてはMDS1-EV11というところにほぼ200ぐらい、かなりの数が入り込むことによって患者さんの1人におきましては、このMDSが発症したということが知られております。後々の経過からやはりここの部分に入り込んだレトロウイルスが、その周囲のがん遺伝子に対してプロトンコジンに対して活性化することに腫瘍が起こったというふうに言われ

ております。ですから、原因はやはりレトロウイルスのせいで——せいでという言い方はちょっと語弊がありますが、白血病が起こっているというふうに言われています。

辻委員　その部位を好むというメカニズムは何なんですか。

小野寺部長　これはしよせんスペキュレーションではありません。今の段階ではありますが、実際遺伝子導入し終わった後、800ぐらいの遺伝子、500以上の遺伝子が入り込んでいるわけです。クロモゾーム的にはもうすべてのクロモゾームに入り込んでいます。それで、じゃクロモゾームに入ったから腫瘍が起こっているのではなくて、逆に言えばこのMDS 1-EVI 1に入った細胞がふえてくる。おもしろいのは例えば、これは後ほどお示しますが、白血病、フランスの例はキーセルの白血病です。あの遺伝子はすべてLMO 2なんです。つまりLMO 2に入り込んだ細胞が何らかの形で非常にキーセルに動きやすくなってキーセルのリンフォームを起こすと。それからMDS 1の近傍に入り込んだものは何らかの形でグラニューロ系に行きやすい。すなわち、その入りやすいというよりもすべて入っています。入った中で何らかでイン・ピボでのセレクションが起こって、ある細胞は特にMDS 1に入り込んだものはグラニューロ系に行くし、LMO 2系に入ったものはリンパ球に行くというふうに考えていますので、これはまだ、かなりコンセンサスを得られてきておりますが、まだはっきりしたことは言えませんが、最初の段階ではほとんどのものはすべて一連に入っていると。その中からどの細胞がふえてくるかが、多分こういうところの近傍に入ったものがふえてくるだろうというふうに考えております。それで実際、後ほどお示しますが、実際患者さんが4人行われまして、これはドイツの例ですけれども、1人目の患者さん、2人とも非常に治療効果がありまして、例えば患者さん位置はここに示しますが、肝膿瘍が治ったですとか、ちょっとこちら見にくいですが、患者さん3におきまして肺膿瘍が治った。それから患者さん3番目が先ほど示しましたように脊椎炎が治ったということで、臨床症状はもう極めて効果的でありましたけれども、やはりその白血病の問題、何らかの造血系の異常があるということで、私たちはもうこのやはりウイルスは使いにくいということで、当初このウイルスベクターを使う予定でしたが急速変えまして、先ほどから言っているハリー・マレック先生らのグループのウイルスを使うというふうに考えております。それで、今の質問に非常に近い、ここはどういう話かといいますと、今お話ししましたように、フランス、イギリスというのはエックスキットです。ここに出ているのはLMO 2というこういうような遺伝子に入り込んでいる細胞がキーセルリンフォーマーを起こしていると。それから、ドイツ、スイスというのはどちらもCGDの遺伝子治療ですけれども、すべてMDS 1-EVI 1のところに入っているということで、決してMDS 1-EVI 1が入った細胞がキーセルのリンフォーマーになることもないですし、LMO 2の遺伝子が入った細胞がグラニューロ系の腫瘍になることも、今のところでは見つかっていないということで、どうも最初の段階で入ったものが何らかの形でバイアスがかかってふえていくだろうという話です。ただ、じゃ、一つの遺伝子だけで腫瘍が起こるかという決してそうではなくて、必ずほかの何らかのセカンドヒットというものがあるんです。例えばLMO 2でありましたら、このトランスローケーションがあったり、ほかのノッチですとか、こういうサイクリン系の異常があると。それからドイツに関しても同じようなものが言われております。それで現時点、当初はレトロウイルスが入り込むことによって、すぐ周りの何らかの遺伝子が活性化して腫瘍が起こるといふふうに考えられていたんですけども、どうもそうではなくて、先ほどから出ている入ることによってこの周囲の遺伝子、例えばMDS 1-EVI 1ですとか、LMO 2のような遺伝子が活性化して何らかの増殖優位性が起こるだろうと。それが一定の時間で、しばらくたってからほぼ月数からいけば2年以上たってから初めて起こるものが多



いんですけれども、極めて長期間かけてもう一つの何らかの遺伝子があって、最終的に腫瘍が起るのではないかというのが、今の遺伝子治療においてのその白血病のメカニズムとして考えられていることであります。ただそうは言っても、やはり白血病の問題というのは決して無視できるものではなくて、もう一度慢性肉芽腫症、現在まで行われている慢性肉芽腫症のものを一覧表にしました。現在のところからドイツのフランクフルト、チューリッヒで行った、ドイツとスイスで行ったものです。それからロンドン、イギリスで行ったもの、今回私たちがはNIH、それから韓国で行ったものであります。患者さんの症例数がここに書いておまして、すべての症例におきまして、先ほどから出ている前処置というものを使っております。

それで、先ほど問題になったのは、例えばドイツの患者さんの例では、17カ月後に亡くなっていると。これは感染症で亡くなっているんですけれども、亡くなっております。それから2番目の患者さんとか、あるいはスイスの3番目の患者さんにつきましては、最終的にはアロンの移植を行って治療を行ったというふうに聞いています。それからあるいはドイツ、イギリスとか、それからこちらに関しては逆に余り高い、長期間見るとほとんどの細胞がやはりいなくなってしまう。これパーセントというのは体の中で何%遺伝子が入った細胞が示しているものですが、こちらはほとんど8割、9割が入った細胞ですけれども、ロンドンですとかNIHがほとんど1%以下であると。ただ、ちょっと見にくいですが、このチューリッヒ、スイスの1例目、あるいはNIHの1例目というものは1%ぐらいの、遺伝子が入った細胞が体の中に1%ぐらいあるだけで、非常に患者さんは感染症もないですし、現在のところ非常に調子よく生活しているというふうに聞いております。ですから、余りもちろん強過ぎても困りますし、かといって少ないと治療効果が余りないんですけれども、この程度が一番理想的であると。1%の遺伝子導入効率があれば、活性酸素としてなんですけれども、あればある程度治療効果は十分に期待できるというふうに考えられております。ということで、今までのデータをもとにしまして、まず慢性肉芽腫症の遺伝子治療を考えました。一番の問題点は、その遺伝子治療というのは、骨髄移植、肝細胞移植が行われるというのは現時点では最適だとは思いますが、何らかの理由、一つはHLAの問題あるいは感染症の問題で移植が何らかの形で行えない症状に対しまして、やはり余命を考えますと、この遺伝子治療を行うことの危険性と利益を考えたときに、私たちとしてはやはり利益が上回るだろうというふうに考えますので、このような遺伝子治療臨床研究を計画いたしました。使用するベクターは、先ほどから出ておりますがNIHのハリー・マレック先生らが使いましたMFGSgp91という、これは先ほどのSFVとは違って比較的弱いというふうに、活性でいうとなかなか難しいんですが、10倍から100倍弱いと言われております。それから前処置としてはブスルファンを使う。標的細胞としてはCD34陽性細胞を使って、このような形で遺伝子導入を行う。それに関しまして、まず前臨床研究を行ったんですけれども、このような形でどうせ人の患者さんに戻す細胞ですから、こういうトータルなクローズドバッグを使いまして遺伝子導入法あるいは細胞増殖、それから長期間ですけれども、スキットLODを使ったイン・ビボにおける安全性の検査等々を一応行いました。ただこれですべて完全に安全かと言えるものではありませんが、一応現時点で行えるものを行ったというふうなことです。それでまず、今お手元にあります遺伝子治療の臨床計画書あるいは環境説明書、それから遺伝子治療というものはカルタヘナ条約に関係しておりますので、生物多様性の第一種申請書が必要となります。これをすべて一応作成いたしました。また、遺伝子導入の部屋を研究所につくりまして、平成22年度こし1月21日に政策医療企画課に提出いたしました。今回の第1回遺伝子治療臨床研究審査委員会が開催された次第であります。今後の方向性といったしましては、質疑のもと何らかの形で承認をいただき、最終的には厚生労働省、厚生労働大臣のほうから承認をいただいて遺伝子治療を行っていきたいと考えております。それで、先ほど河合のほうから説明がありましたが、慢性肉芽腫症は決して多い病気では

ありません。また、その移植の問題あるいは遺伝子治療とその倫理性の問題等々がありますので、やはり私たち単独だけでは行えないということで、遺伝子治療あるいは特に免疫不全あるいは移植に関連する先生方の御意見をいただきながら、トータルで物事を考えていきたいというふうに考えております。または患者さんの会ですとかほかの企業等とも共同で、いろんな意味での遺伝子導入に関しても研究を進めていく。また、今後は今遺伝子治療でも先ほどから出ているように非常にモリキュラな解析が非常にふえておりますので、遺伝子導入部位の同定等がありますので、現在東大の服部先生と共同研究で遺伝子導入部位の想定ですとか同定とかいうのを行っております。また、先ほどから出ている、あれはほとんどパーソナルコミュニケーションで得られた情報なんですけれども、遺伝子治療、世界じゅうでやられている遺伝子治療の先生方と常に情報を交換しながら安全性を確認していきたいというふうに考えております。これは適応なんですけれども、標準基準について簡単に述べますが、g p 91遺伝子診断されたエクスキット、男の子のスキットである3歳以上10歳、これはあくまでも最初に末梢血造血幹細胞をとるための基準のものであります。また生存の問題ですとか分子の問題、これが非常に問題点となる点であります、何らかの理由で主治医が幹細胞移植を適応にならないという、それから、多分御議論をいただきたいところではありますが、臍帯血移植との関連についてぜひ御意見をいただきたいと考えております。また、こんなような状況でも抗菌剤、抗生物質を使ってもなかなか治療がいかない症例というものを考えております。また、こちらに書いてあります除外基準でありまして、すべての適応基準、選定基準とそれから除外基準を満たした症例のみに対して遺伝子治療を行いたいと考えております。実質は承認が得られていない、厚生労働大臣からの承認が得られる段階、一応5年間、ちょっと私ミスプリというか、書き間違っって3年と書いてあるんですけれども、すみません、5年です。5年で一応目標は5症例を考えております。最後ですけれども、実質的などころです。もう一度ちょっとまとめさせていただきますが、まずウイルスはどうやって手に入れるかといいますと、先ほどから出ておりますが、NIHのハリー・マレック先生、彼らが使っているウイルスを共同研究して供与をしていただくと。現時点では2人から3人分のウイルスがあるということです。もし、この段階で足りなければ、ここに書いてありますが、再度マレック先生と共同で新しく製造していきたいというふうに考えております。それからまた、現時点では最終的な患者さんに戻すまでにドライランは執行しておりません。これは非常に場所の問題、費用の問題あるいはウイルス等々の問題から行っておりませんが、最終的に承認が得られた段階で二、三回程度のドライランを行って、安全性及び有効性、導入効率を確認して、患者さんに最終的に臨床研究に進めていきたいというふうに考えております。また同時に、カルタヘナの問題がありますので、承認が得られた段階で初めてNIHのほうから臨床用のウイルスを入手したいと考えております。

それと、患者さんの問題であります、多分先ほどから出ているようにほぼ270名、300名近い患者さんがおられますし、適応患者は現時点ではこの患者さんというのは決めておりません。ただ先ほど河合から説明がありましたように、現時点でも10名、20名の患者さんは非常にありますので、決して慌ててどうこうということではなく、やはりその時点で一番適当な患者さんを選択して選定委員会のもとに提出し、承認のもとに行いたいと考えております。このような形で病院に入院していただいて治療を行っていくということでございます。費用に関しましては競争的助成金等を行いますし、あともろもろいろいろお書きしておりますが、保険の問題とかありますが、対処しなきゃならないところがたくさんありますが、当センターで何とか検討していきたいというふうに考えております。以上であります。

大橋委員長 小野寺先生、どうもありがとうございました。

先ほどから少しディスカッションにもなった発がんというか、MDSの話もございましたけれ

ども、今の小野寺先生の御説明に何か御質問がありましたら。

田上委員 慢性肉芽腫症に対する遺伝子治療臨床研究というスライドの中で、選定基準のところは何らかの理由で主治医が幹細胞移植の適応とならないと判断した症例というのがあったかと思うんですけども、具体的にどういうケースとしてこういう形に。

小野寺部長 これはまずCGDの患者さんがいらした場合は、まず第1はHLAをチェックしてHLAのアイデンティカルな方がいらっしゃるかと。もしいらっしゃってももちろん移植の感染症の問題はありますが、それがクリアできれば、まず第1に患者さんに勧めるのは骨髄移植、幹細胞移植であります。2番目といたしまして、じゃHLAのアイデンティカルな方がいらっしゃらなかったというときに、それが多分問題点となった臍帯血が問題になってくると思います。それで、じゃ臍帯血も、もちろん1座不一致の問題でも行うとか、非常にこの辺がまだコントラバーシャルであると。先ほどある機関ではうまくいっている、ある機関ではなかなかうまくいかないということがあります。それがここで書いてある臍帯血移植の適応とならないと書いてしまうと、またそこはそこで非常に難しいかなと、その辺をぜひちょっと御同意いただきたいというのが第1点です。それからもう1点が、やはりもう一つの問題は感染症の問題があります。たとえHLAで臍帯血が可能だとしても、どうしても移植適応となる患者さんの多くは現時点、その段階で非常に重い感染症、特に肺膿瘍ですとかいうものがありますので、その患者さんが果たして移植適応となるかというところを、それがここで言う、ちょっと言い方が非常にあいまい、ここはちょっともう一度考え直さなきゃならない点だと思うんですけども、まず一つはドナーの問題で、あともう一つは感染症、現在ある感染症の程度によって主治医が移植とならないというふうにしております。

田上委員 そうしたらHLAマッチのドナーの方がいらっしゃっても、感染症が重症である場合には遺伝子治療の適応になり得るといことなんですか。それとももうドナーの方がいらっしゃればもう……。

小野寺部長 まず、現時点ではHLAのアイデンティカルな方がいらっしゃれば、まず骨髄移植をお勧めします。だから遺伝子治療の適応とは現時点では考えておりません。

湯坐委員 このスライドで抗菌剤の投与でも症状が軽快しない、あるいは症状が進行する症例は適応というふうにされているんですけども、結局でもこの遺伝子治療はもうノズル管を使ってそんなに少ない量ではないと思うんです。そのときにここまで書いてしまっているのかなというのが、抗がん剤を使う者からすると逆に思ってしまうというのが一つと、あとは5から10の6乗パーキロのCD34陽性細胞が採取可能ということも一つ基準にあるんですが、この海外の幹細胞移植遺伝子治療のスライドを見ると、このマレック先生たちの症例というのは、かなり入れる細胞数が多いと思うんです。大体最低3倍入っていると思うんですが、逆にこの量的に大丈夫なのか。さっきも先生がおっしゃったように10倍から100倍弱いベクターだとすると、入れても果たしてそれがどれだけ生着するのかというところ、それを5掛け10の6乗パーキロに設定された根拠みたいなのがあれば教えてください。

小野寺部長 ちょっとこの書き方は一応最低というふうに考えていまして、何らかの形で5掛け10の6乗のところはマニピュレーションがあった場合は、もちろんそれもすべて入れるということです。もし5掛け10の6乗で足りない場合、これは一応バックアップを最初にしてお

く予定ですので、それと足して入れるという。ですから、例えばマレック先生たちのように70オーダーの細胞がマニピュレーションできれば、もちろんそれをすべて患者さんに戻すということで、ちょっと書き方があれで申しわけなかったんですけども、一応これは最低だと思っていただければと思います。それからあと、抗菌剤に関しては非常にこれも難しい点でありまして、じゃなぜ遺伝子治療を行うかというそのクライテリアがなかなか。よくあるのが例えば感染症が落ちついている患者さんにじゃ遺伝子治療をやるのかという質問が多々ありまして、私たちも病状が安定したからじゃ遺伝子治療をやるかという気が余り正直言って、そういう患者さんはある程度フォローアップできますので、そのときもどういうタイミングで行うかという、やはり喫緊に何らかの治療が必要となるという患者さんに対して、今回はどうしても先ほどから出ているリスク・ベネフィットの関係がありますので、やはりリスクよりもベネフィットがなければ、何でもかんでも白血病が起こったときのリスクよりもその現時点で遺伝子をやるといふベネフィットを考えてこのような形で、やはり喫緊の状況であるから遺伝子治療が選択されているというのを多分必要ではないかというふうに考えております。

湯坐委員　あともう少しいいですか。この幹細胞遺伝子治療の欧米のやつで、3カ月以上生着、これはマレックさんたちの前例ノーと書いてありますよね。それで、症例の詳細なところにただ活性酸素能としては1%、これは維持できているの、3カ月以上たっても維持できているのか。

小野寺部長　維持できています。もう数年たっていますけれども維持されています。ですから、これはそういう意味では生着ですね。すみません、これはイエスです。一番最初のNIHの1例目は1%はイエスです。

湯坐委員　僕の最初の質問用紙にも書いたんですが、大体どれぐらいの活性能が上げればいいのかということと、あとそれは実際にはどれぐらい期間としては維持できるものなのかというのはすごい興味があるところで。というのは、確かに定義としては遺伝子が入れかわれば根治できる治療なので、根治療法ということにはなると思うんですが、ただその活性が永続するものでないとすると、それは臨床的には決して根治療法とはいえないんじゃないかなと思っています。

小野寺部長　まず当初、マレック先生らがマウス等々あるいは骨髄移植等々から10%は必要であるというふうに言われていました。先ほどから兄弟で半分であればもちろん感染症は特にキャリアの方は起こしませんが、移植の決める意味ですとか、それからマウスのデータから10%を目指していたということが最初のところであります。ただ、先ほどからスイス例あるいはNIH例から見ても、1%とあってもほぼここ数年、4年ぐらいたっていますけどほとんど感染症等々が起こらないんです。それで、このメカニズムはじゃ一体何かというと、本当に1%でいいのかというのは非常に議論があるところでもありますけれども、そういう意味では最低限でもという変ですけども、1%まずあれば長期間のフォローアップをしたときに、感染症の率は極めて下がるだろうというふうに考えています。というのが第1点です。それで2番目といたしまして、じゃ永続的な治療が果たして必要——必要なんですけども、それが現在CGDがほかのADAとかエックスキットの違いでありまして、ほとんどの症例、これは1%でも感染症はかなり治っているんです。それで、多分一時的にはカリユウキュウチと同程度なのかもしれませんが、非常に重い肝膿瘍あるいは肺膿瘍等々が最終的には1%ですが、数カ月の間数%の活性酸素によってかなり治癒されていると。最終的にはこれはPCRあるいは活性