

2) 慢性肉芽腫症に対する造血幹細胞移植

日本では、2008年までに評価可能な慢性肉芽腫症に対する造血幹細胞移植は、34名の方に38回行われてきました。そのうち、骨髄由来の造血幹細胞を用いた移植は27回、末梢血由来は4回、臍帯血由来は7回です。また、HLAが6つとも完全に一致していた例は24例、HLAが5つ一致していた例は8例、HLAの一致が4つ以下の例は6例でした。治療成績は、使用した造血幹細胞や前処置の種類により大きく異なりますが、血縁、非血縁を問わずHLAが完全に一致した骨髄を用いた場合、20例中19例で移植が成功していることから、移植の成否にはHLAの完全一致が重要であることがわかります。また、臍帯血を用いた移植は、現在まで7回行われ、HLA完全一致は2例、HLA5/6一致は4例で、そのうち移植成功例は3例です。

ただ、慢性肉芽腫症に対する造血幹細胞移植は、白血病に対する移植とは異なり、実施数が極めて少ないことから、現時点でどのような移植が適切なかはわかっていません。このため、これまでの治療成績を考慮し、以下の順でドナーを選定することが望まれています。

1. 血縁でHLA完全一致（移植成功例 12例中11症例）
2. 非血縁でHLA完全一致（移植成功例 8例中8症例）
3. 血縁でHLA 5/6一致（移植成功例 2例中1症例）
4. 非血縁（骨髄、臍帯血）でHLA 5/6一致（移植成功例 5例中4症例）

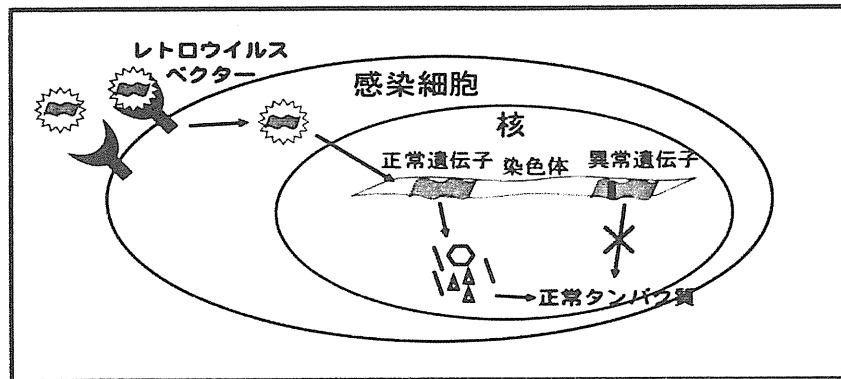
しかし、HLAの一致が4つ以下でも、病状などを考慮して移植が行われることがあります。

4. 遺伝子治療

1) 遺伝子治療とは

成人のがんや糖尿病は、複数の遺伝子が複雑に絡みあって発症することがわかってきました。一方、子供の頃に発症する難治性の病気では、一つの遺伝子の変化が病気の原因になることが多く、このような病気を単一遺伝病といいます。単一遺伝病は、本来の遺伝子を回復することで治療できる病気であるため、このような病気の方に本来の遺伝子を入れて治療する方法を、遺伝子治療と呼びます。現在、変化した遺伝子を取り除くことはできませんが、本来の遺伝子を

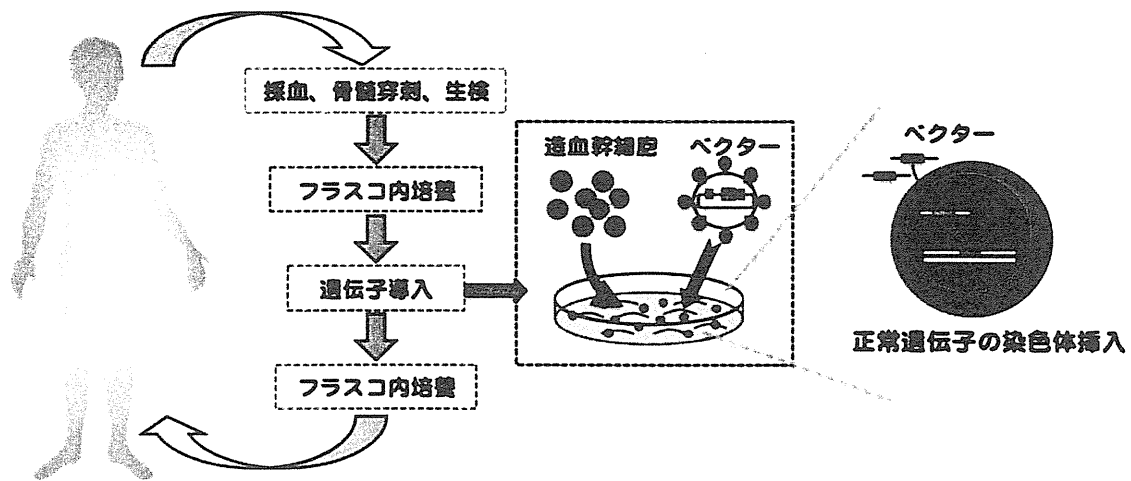
新たに染色体に入れることで治療します。遺伝子治療では、本来の遺伝子を染色体に入れるために、「レトロウイルス」(遺伝子の運び屋)を使用します。このレトロウイルスは感染した後、その細胞の染色体に自分の遺伝子を入れる能力を持っています。このため、今回の遺伝子治療では、このレトロウイルスの特性を利用して、あなたの造血幹細胞細胞に本来の遺伝子を運びます。



2) 原発性免疫不全症に対する遺伝子治療

遺伝子が増化したことで、生まれながらに免疫が働かず、重い感染症を繰り返す病気を「原発性免疫不全症」といいます。特に、病気が重く、造血幹細胞移植以外に治療法がない病気を「重症複合免疫不全症」といいます。「重症複合免疫不全症」の方にとって、HLA が一致したドナーからの造血幹細胞移植は最善の治療法です。しかし全ての方に、適合するドナーがいるとは限りません。このため造血幹細胞移植を受けられない場合、欧米で造血幹細胞遺伝子治療が行われています。

この遺伝子治療では、患者さんから造血幹細胞を採取し、身体の外でレトロウイルスベクターによって本来の遺伝子を造血幹細胞に入れました。そして、その遺伝子の入った細胞を再び、身体へ点滴しました。

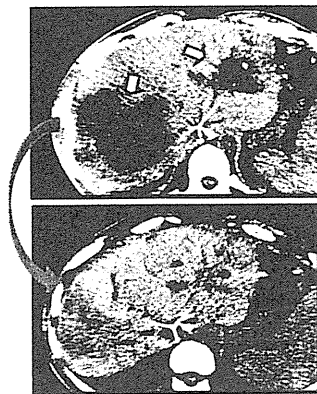


現在まで原発性免疫不全症の 82 名の方が、造血幹細胞遺伝子治療を受けました。近年、遺伝子治療で前処置が行われるようになり、ほぼ全ての方で治療効果が得られています。適合するドナーがないため造血幹細胞移植を行えないアデノシン・デアミナーゼ欠損症の方にとって、欧米では、すでに造血幹細胞遺伝子治療は治療法の一つとして考えられるようになっていきます。

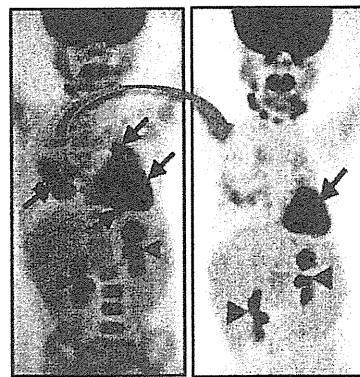
病名	国名	患者数	前処置	治療効果	重大な副作用
アデノシン・デアミナーゼ欠損症	イタリア	15	あり	あり	なし
	アメリカ	6	あり	あり	なし
	イギリス	9	あり	あり	なし
	日本	2	なし	あり	なし
X 連鎖重症複合免疫不全症	フランス	12	なし	あり	4 (白血病)
	イギリス	11	なし	あり	1 (白血病)
	アメリカ	3	なし	あり	なし
Jak3 欠損症	アメリカ	1	なし	なし	なし
ウイスコット・アルドリッチ症候群	ドイツ	10	あり	あり	なし
慢性肉芽腫症	イギリス	4	あり	あり	なし
	ドイツ・スイス	4	あり	あり	3 (造血異常)
	アメリカ	3	あり	あり	なし
	韓国	2	あり	-	なし

5. 慢性肉芽腫症に対する遺伝子治療

慢性肉芽腫症の根治療法は、造血幹細胞移植です。しかし欧米では、適合するドナーが見つからない方には、造血幹細胞遺伝子治療が行われています。現在まで、慢性肉芽腫症の13名の方が造血幹細胞遺伝子治療を受けました。その結果、肝膿瘍や肺膿瘍など、従来の治療では軽快しなかった感染症が、11名中8名で改善しました（韓国の遺伝子治療は、感染症がない患者さんを対象にして行われました）。



肝膿瘍の治癒例



肺膿瘍の治癒例

施設 ベクター名	症例	前処置	遺伝子導入率	投与 CD34 ⁺ /kg	生存 (>3ヶ月)	臨床的効果	毒性	現在の結果
フランクフルト SFgp91	2	ブスルファン 8.0mg/kg	39.5~45%	9.0~ 11.3x10 ⁶	あり	あり	あり	17ヶ月目に死亡
					あり	あり	あり	幹細胞移植
チューリッヒ SFgp91	2	ブスルファン 8.8mg/kg	32.3%	~6.0x10 ⁶	あり	あり	なし	生存 (1%)
					あり	あり	あり	幹細胞移植
ロンドン 1xMFGSgp91 3xSFgp91	4	メルファラン 140mg/sqm	5~20%	0.2~ 10x10 ⁶	なし	あり	なし	1%以下
					なし	なし	なし	1%以下
					なし	なし	なし	1%以下
					なし	あり	なし	1%以下
NIH 1xMFGSgp91	3	ブスルファン 10mg/kg	25~73%	18.9~ 71.0x10 ⁶	あり	あり	なし	生存 (1%)
					なし	なし	なし	1%以下
					なし	あり	なし	1%以下
ソウル MTgp91	2	ブスルファン 6.4mg/kg フルダラビン 120mg/sqm	10.5~28.5%		なし	あり	なし	1%以下 (9ヶ月)
					なし	あり	なし	1%以下 (9ヶ月)

しかし、ドイツとスイスで SFgp91（レトロウイルス；脾フォーカス形成ウイルス由来のベクター）を用いた遺伝子治療を受けた3名の方に、骨髄異形成という重い造血異常が occurred。この副作用によって1名が死亡し、2名が造血幹細胞移植を受けて生存しています。ただ、今回の遺伝子治療で使用する MFGSgp91（レトロウイルス；モロニーマウス白血病ウイルス由来のベクター）は、既にアメリカで遺伝子治療に用いられていますが、今のところ治療を受けた方に白血病や骨髄異形成などの造血異常は発生していません（ブスルファン使用前で5名、使用後で3名）。

今回の遺伝子治療はレトロウイルスや前処置など、アメリカで行われた遺伝子治療の方法に従って行います。その概要は、以下の通りです。

1) 遺伝子を入れる細胞

骨髄の中にあり、すべての血液細胞をつくる「造血幹細胞」に遺伝子を入れます。ただ、身体の外で本来の遺伝子を造血幹細胞に入れるため、いったん、造血幹細胞を身体から取りだします。G-CSF（好中球コロニー刺激因子）と呼ばれる薬を注射して、造血幹細胞を骨髄から血液に誘導し、腕の血管から採取します。この方法（末梢血幹細胞採取）は、アメリカでも採用され、効果が確認されています。また、従来行われていた骨髄から直接採取する方法と異なり、造血幹細胞を採取する際に全身麻酔を行う必要がないため、身体への負担が少ないと思われます。

2) 遺伝子を入れる方法

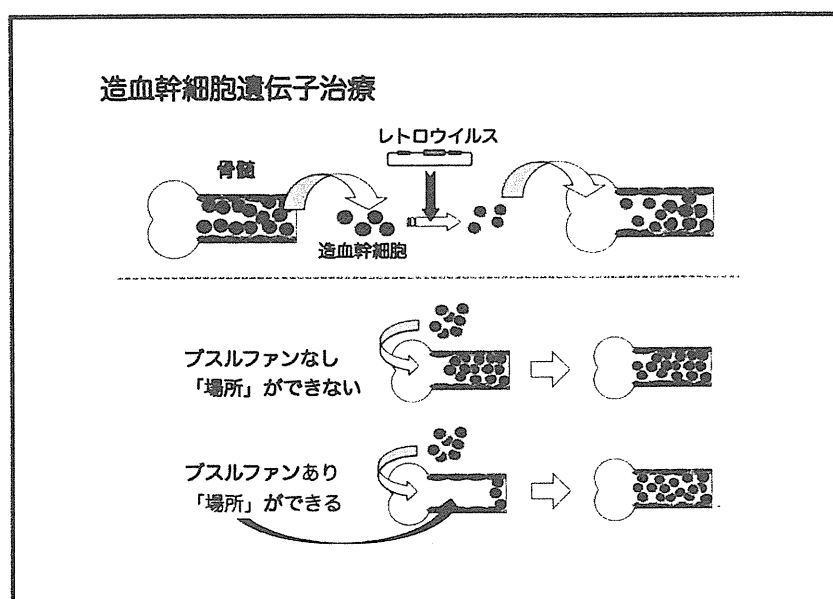
あなたの造血幹細胞に本来の遺伝子を入れるために、MFGSgp91（レトロウイルス）を使用します。このレトロウイルスは、本来であればマウスの細胞しか感染しませんが、ヒトの細胞にも感染するようにしてあります。また、安全に使用するため、感染した細胞からレトロウイルスがばらまかれないように、今回の遺伝子治療用に作製されたものです

この MFGSgp91 をあなたの造血幹細胞と一緒に培養することで、レトロウイルスがあなたの造血幹細胞に感染し、本来の遺伝子が染色体に入ります。

3) 遺伝子の入った造血幹細胞を身体へもどす方法

レトロウイルスによって遺伝子が入られた造血幹細胞は、点滴後、あなたの骨髄にもどり、そこで生着して増え始めます。ただ、あなたの骨髄は、もともと在る造血幹細胞で埋め尽くされているため、遺伝子が入った造血幹細胞の多くは骨髄にもどることができません。そこで、あらかじめ骨髄の中に遺伝子が入った造血幹細胞がもどれる「場所」を作る必要があります。この場所を空けるために、今回の遺伝子治療ではブスルファンという薬を使用します。

ブスルファンは、もともと在る造血幹細胞の造血能（血液を造る能力）を一時的に抑えることで、骨髄に「場所」を作ることができます。レトロウイルスによって本来の遺伝子が入られた造血幹細胞は、骨髄のこの場所に生着し、長い間あなたの身体の中に留まることができると考えられます。



2000年以前はこのブスルファンを使わずに遺伝子治療を行っていました。ただ、遺伝子を入れた細胞を身体の中に入れたとき、骨髄中に場所がないため、生着することができず、すぐに身体の中から消えてしまいました。そのため、遺伝子治療の治療効果は短期間で消えてしまいました。その後、2000年に入り、アデノシン・デアミナーゼ欠損症などの遺伝子治療から、ブスルファンが使用され、劇的な治療効果を示すようになりました。これは、現在、上の図のように、ブスルファンにより骨髄に遺伝子が入った細胞が生着する場所を作ったためと考えられています。

造血幹細胞への遺伝子導入の流れを、簡単に図を説明します。

- ① 血液分離装置を使って、あなたの腕から造血幹細胞を多く含む細胞を回収します。
- ② 回収された細胞から造血幹細胞だけを分離します。
- ③ 遺伝子治療のために用意された部屋で、造血幹細胞の準備をします。
- ④ レトロウイルス（下図の液体）をあなたの造血幹細胞と混ぜることで、レトロウイルスを感染させます。
- ⑤ 余分なレトロウイルスなどを除くために造血幹細胞を洗浄します。
- ⑥ 数日間かけてレトロウイルスを感染させた後、造血幹細胞を回収します。
- ⑦ ブスルファンによる前処置の後、造血幹細胞を点滴によってあなたの身体に戻します。

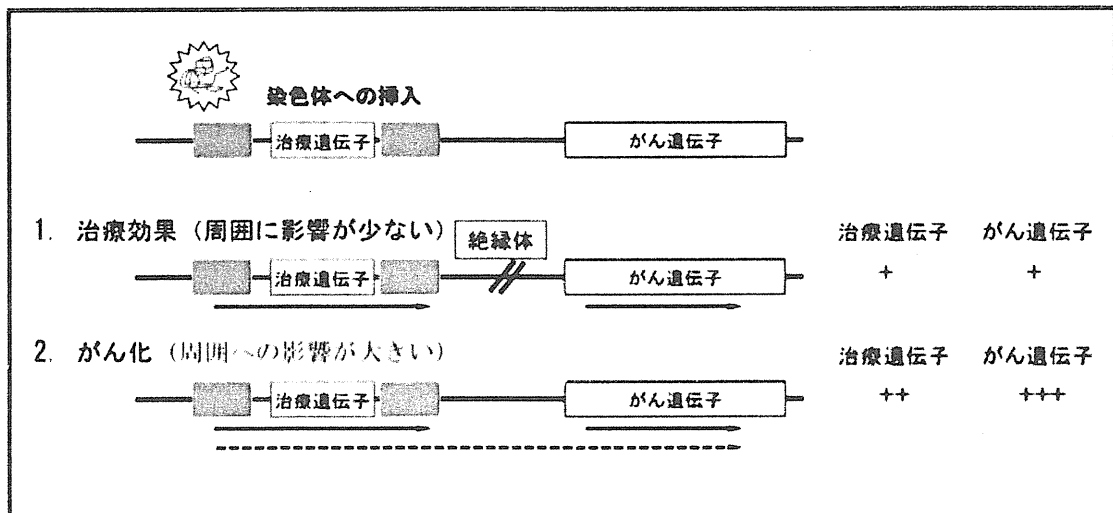
これら、一連の操作はすべて細菌などの病原体が混入しない方法で行われます。



6. 遺伝子治療で発生した重い副作用（白血病の発生）

今回の遺伝子治療では、本来の遺伝子をあなたの造血幹細胞に入れるためレトロウイルスを使用します。このレトロウイルスは染色体に入るとき、特定の場所に入るのではなく、いろいろな場所に入り込むことがわかっています。特に、最近の研究から、レトロウイルスは「がん遺伝子」（「がん」の原因となる遺伝子）や「がん抑制遺伝子」（「がん」の発生を抑える遺伝子）の近くに入りやすいことが明らかになりました。そのためレトロウイルスを用いた遺伝子治療では、血液の「がん」（白血病）が発生する危険があります。

実際、X連鎖性重症複合免疫不全症や慢性肉芽腫症では遺伝子治療を受けた後、白血病や骨髄異形成など造血能の異常をおこした方がいます。詳しいメカニズムははっきりしませんが、治療に使用したレトロウイルスが、がん遺伝子（LMO-2、MDS1 など）の近くに入り過剰な影響を及ぼすと、血液の「がん」になりやすいのではないかと考えられています。



今のところ、一つの「がん遺伝子」や「がん抑制遺伝子」がレトロウイルスの影響を受けただけで「がん」がおこるとは考えられませんが、遺伝子治療に伴い「がん」のおこる危険性があります。そのため、レトロウイルスを用いた遺伝子治療は、遺伝子治療が与える利益（治療効果）が危険性（主に白血病などのがんが起こる危険性）を大きく上回ると判断される方に対してのみ行われます。

7.成育医療研究センターにおける遺伝子治療の方法

今回の遺伝子治療臨床研究の説明を聞き、参加に同意された場合（同意書に署名）、以下のようにすすみます。

1) 登録時の検査（治療開始8週以内）

骨髄検査、血液検査（好中球検査、免疫学的検査、感染症関連検査を含む）、尿検査、CT 検査

2) 造血幹細胞の採取

G-CSF を1日1回、5日間注射します。G-CSF を最後に注射した翌日に造血幹細胞を血管から採取します（十分な数の細胞が採取できなければ、翌々日も採取します）。

今回の遺伝子治療では、この造血幹細胞に本来の遺伝子を入れてあなたの身体に戻します。しかし、何らかの原因でこの造血幹細胞が身体に生着しないとき、緊急の治療として、保存していたあなたの造血幹細胞（遺伝子が入っていない造血幹細胞）を戻すことがあります。

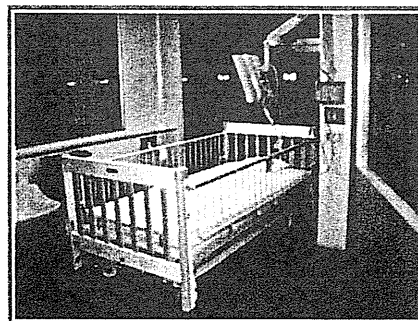
そのため、「遺伝子を入れるための細胞」と「危険回避のための細胞」を採取する必要があります。もし、造血幹細胞を十分得られなければ、1ヶ月後に再度、同じように G-CSF を5日間注射して造血幹細胞を採取します。

3) 遺伝子治療のため入院

治療日の7日前に、国立成育医療研究センター病院に入院します。

4) 治療の日程

①治療4—2日前にブスルファンの点滴をします。また、感染症を予防する目的でクリーンルームに移ります。



②治療日に、本来の遺伝子（CYBB 遺伝子）の入ったあなたの造血幹細胞を点滴静注します。

③異常なレトロウイルスベクターのいないことが確認されるまでの約3日間は、尿や便などの排泄物は消毒した後に、処理します。

④白血球が増えて感染症にかかる危険性が下がり、医師が一般病室へ移動できると判断した時点で、一般の病室に移動します。

⑤身体の状態が安定し、日常生活がおくれるようになったら退院します。各個人によって入院期間は様々ですが、一般に治療日から約3ヶ月間の入院期間になると予想されます。退院後、治療日から6ヶ月間は毎月、7-12ヶ月間は3ヶ月毎、1-3年間は6ヶ月毎、それ以降は年1回の割合で成育医療研究センターを受診してもらいます。

この他、治療に伴って生じた合併症に対して、対症療法を行います。

5) 検査の日程

血液検査、尿検査、CT検査を定期的に行います。骨髄検査は、治療日から6ヶ月目、1、2、3、4、5年目に行います。

また、身体の状態に異常が起こった場合は、検査の内容や日程に変更があります。

8.用語集、その他

遺伝

形質の遺伝パターンを遺伝形式と呼び、常染色体優性、常染色体劣性、X連鎖性に分類されます。2本一組で存在する染色体は父親と母親のそれぞれに由来し、染色体には常染色体と性別で異なる性染色体があります。性染色体が2本ともX染色体であれば女性、X染色体とY染色体であれば男性となります。

常染色体の2本のうち、どちらかに異常があっても発症しないのが「常染色体劣性遺伝」です。また、X連鎖遺伝では、性染色体のうち1本のX染色体に病気の原因になる遺伝子がありますが、女性は他方に正常なX染色体をもつため発症しません。しかし、男性はX染色体を1本しかもたないため、X染色体に病気の遺伝子があると病気は発症します。X連鎖慢性肉芽腫症の方は、X連鎖遺伝の遺伝形式をとります。

遺伝子

生物を形作る際の基本的な単位で、細胞の中の核というところにあります。ヒトのからだは、およそ、3万個の遺伝子から作られ、その中には、髪の毛をつくる遺伝子や皮膚を作る遺伝子があり、そして、それらをひとつのヒトのからだとしてまとめる遺伝子もあります。プラモデルのパーツを組み立てるための設計図のようなものです。

インターフェロン・ガンマ

リンパ球が分泌するタンパク質で、他の免疫細胞を活性化し、抗腫瘍作用や免疫増強作用を示す医薬品として用いられます。慢性肉芽腫症の方では、詳しい作用機序は明らかではありませんが、約3割の方で重症感染症に対して予防効果があります。

活性酸素

普通の酸素分子よりも活性化された状態の酸素分子とその関連物質のことで、慢性肉芽腫症の方では、この中のスーパーオキシドが産生されないため、好中球が病原体を貪食したあと、細胞内で病原体を殺菌できないことが病気の原因と考えられています。

がん遺伝子とがん抑制遺伝子

正常な細胞に存在し、細胞のがん化に関係する遺伝子で、がん遺伝子とがん抑制遺伝子の2種類があります。がん遺伝子が常にONになると、その遺伝子からつくられるタンパク質が増え続け、細胞は異常増殖します。また、がん抑制遺伝子は細胞のがん化を抑える遺伝子で、この遺伝子が壊れるとがん抑制タンパク質がつかられず、細胞はがん化します。

急性リンパ性白血病

白血病（血液のがん）の一種で、白血病細胞のみの「急性」と分化した細胞が含まれる「慢性」に分けられ、がん細胞の種類によって「リンパ性」と「骨髄性」に分けられます。急性リンパ性白血病は、造血幹細胞からリンパ球が作られる過程でがん化が起こり、正常な骨髄機能が妨げられる重い病気です。

個人情報

特定個人を識別することが可能な情報のことで、医療機関における個人情報とは、患者さんのあらゆる診療データのことです。

骨髄

骨の中にあるスポンジのような組織で、造血幹細胞から白血球、赤血球、血小板など血液の細胞が作られるところです。

ステロイド

副腎という臓器から分泌されるホルモンの一種です。ヒトの身体を正常な状態に保つ働きを持っています。また、炎症を強力に抑える作用をもつため、医療用の治療薬として使用されています。

生着

造血幹細胞移植において、移植された造血幹細胞が骨髄に入り、正常な白血球や赤血球、血小板など血液の細胞をつくりはじめる状態のことをいいます。移植後、十分な時間を経過しても生着しない状態を「生着不全」といい、移植を行った後におこる一連の生体反応（拒絶反応）が原因でおこります。

前処置

骨髄には血液の細胞をつくる造血幹細胞で隙間なく占められています。そのため造血幹細胞移植や遺伝子治療の際に、移植された造血幹細胞が骨髄に入り込む「場所」をつくる必要があります。前処置は、薬剤を使って移植する前に患者さんの骨髄にある造血幹細胞に強いダメージを与えて、「場所」をつくる方法のことです。

造血能

造血幹細胞は、白血球、赤血球、血小板など血液の細胞をつくったり、自分自身を複製したりする能力を持っています。この能力を造血能と呼びます。

貪食

好中球やマクロファージなどの免疫を担う白血球細胞は、身体に侵入した病原体へ近づき自らの細胞内に取り込みます。これを「貪食」といい、貪食した好中球は細胞内で病原体を殺菌処理します。

白血球

血液の細胞の1グループで、顆粒球とリンパ球に分類されます。顆粒球は細胞の中に殺菌作用のある顆粒をもつ白血球の総称で、好中球、好酸球、好塩基球に分類されます。リンパ球は、血液中以外にリンパ節などのリンパ組織やリンパ管に存在し、ウイルスに対する抗体を産生したり、自分の細胞以外の細胞が侵入した時に攻撃したりする（拒絶反応）免疫反応の中心的役割を担っています。

ブスルファン

以前から慢性骨髄性白血病の治療薬として広く医療の現場で使用されてきましたが、造血幹細胞移植前に使用することで移植された造血幹細胞の生着が促されます。

G-CSF（顆粒球コロニー刺激因子）

主にマクロファージから産生されるサイトカインで、骨髄を刺激して好中球などの白血球を多くつくらせる作用をもちます。医薬品として、この遺伝子組み換え製剤が好中球の減少した方に使用されています。また、骨髄の造血幹細胞を血液中へ放出する作用もっており、血液から造血幹細胞を採取する際に使用されます。

HLA（ヒト白血球抗原）

白血球の血液型のことで、ヒトの主要組織適合性抗原とも呼ばれます。ヒトからヒトへ同種移植を行うとき、HLAが異なると強い免疫反応を引き起こす原因になるため、移植を行う上でHLA抗原が一致することは治療成果を左右する重要な要因になります。

骨髄異形成症候群（MDS）

骨髄異形成症候群とは、骨髄で骨髄細胞が変形し正常な血液の細胞が作られない病気です。しばしば急性白血病に移行するため、前白血病状態として考えられています。

<参考になる資料>

1. 宮崎大学医学部小児科ホームページ
http://www.med.miyazaki-u.ac.jp/pediatrics/miyazaki_ped/index.html
2. 慢性肉芽腫症 CGD-日常生活の手引き-冊子もあります。
http://www.med.miyazaki-u.ac.jp/pediatrics/miyazaki_ped/cgd/cgd.html
3. 難病情報センター、原発性免疫不全症候群
<http://www.nanbyou.or.jp/sikkan/031.htm>
4. PID つばさの会-原発性免疫不全症候群の患者家族会
<http://npo-pidsubasa.org/>
5. PIDJ 原発性免疫不全症候群 一般の方へ
<http://pidj.rcai.riken.jp/public.html>
6. 免疫について学ぼう！「体をまもるしくみ」、理化学研究所のホームページから入ることができます。
<http://www.rcai.riken.jp/>
7. 免疫日記
<http://www.e-menekinikki.com/index2.html>
8. 日本免疫不全症研究会
<http://www.jsid.jp/>

海外の情報

9. The CGD Research Trust(イギリス)
<http://www.cgd.org.uk/>
10. National Primary Immunodeficiency Resource Center (アメリカ)
<http://npi.jmfworld.org/>
11. Immune Deficiency Foundation (アメリカ)
<http://www.primaryimmune.org/>
12. CGD Café (アメリカの CGD 患者会のブログ)
<http://cgd.cultivatecommunity.com/node>

『慢性肉芽腫症』に対する遺伝子治療について

(第1版)

(独) 国立成育医療研究センター

1. はじめに

国立成育医療研究センターでは、現在行っている治療だけでは症状が良ならず、また、ドナー不在などの理由により HLA 一致造血幹細胞移植も行えない X 連鎖慢性肉芽腫症の方を対象として、遺伝子治療臨床研究を実施することになりました。そこで、この遺伝子治療臨床研究について、簡単にご説明します。

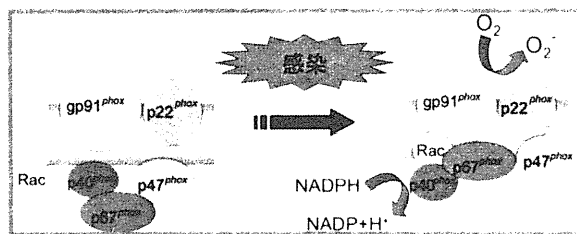
慢性肉芽腫症の方で、この臨床研究についてさらに詳しい説明を希望される方は、主治医の先生とご相談の上、国立成育医療研究センター免疫科までご連絡ください。

2. X 連鎖慢性肉芽腫症について

白血球の一つである好中球は、細菌やカビ（真菌）などの病原体を殺菌することでそれらを無害にして、身体を守っています。病原体を殺菌する活性酸素をつくるには、6つのタンパク質から成る NADPH オキシダーゼが必要です。しかし、X 連鎖慢性肉芽腫症では、CYBB 遺伝子の異常が原因で6つのタンパク質の一つである gp91^{phox} が欠けてしまい、NADPH オキシダーゼを形成することができません。このため慢性肉芽腫症では活性酸素がつかられないので、病原体を殺菌する働きが著しく低下しています。そのため、感染症を繰り返したり、腸や肝臓、肺などに肉芽腫（一種のこぶ）をつくって臓器障害を起こしたりします。



肉芽腫

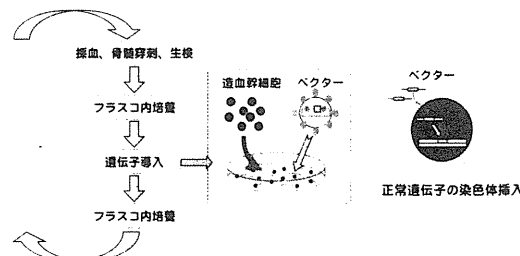
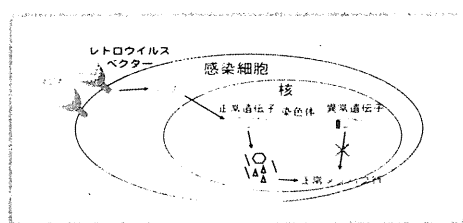


活性酸素 (O₂⁻) の産生

慢性肉芽腫症に対する治療は、予防治療、対症療法（症状を緩和するための治療）、根治療法（病気を根本から治す治療）に分けられます。現在、慢性肉芽腫症に対する根治療法は「造血幹細胞移植」しかありませんが、適切なドナーが見つからない場合もあります。そのような X 連鎖慢性肉芽腫症の方が、今回の遺伝子治療臨床研究に参加することができます。

3. 遺伝子治療とは

X 連鎖慢性肉芽腫症は、一つの遺伝子の変化が原因で起こる病気であるため、本来の遺伝子を回復することで治療できます。本来の遺伝子を入れて治療する方法を、遺伝子治療といいます。遺伝子治療では、本来の遺伝子を造血幹細胞細胞に運ぶために、「レトロウイルス」（遺伝子の運び屋）を使用します。



今回の遺伝子治療では、身体の外で本来の遺伝子を造血幹細胞に入れるため、レトロウイルスが直接身体に投与されることはありません。現在まで 82 名の原発性免疫不全症の方が、欧米などで造血幹細胞遺伝子治

(独) 国立成育医療研究センター

遺伝子治療の案内資料

研究課題名：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

版番号：第1版

作成年月日：2010年11月12日

療を受けました（日本では、アデノシン・デアミナーゼ欠損症2名（北海道大学））。

4. 慢性肉芽腫症に対する遺伝子治療

慢性肉芽腫症の根治療法は、造血幹細胞移植です。しかし欧米を中心に、適合するドナーが見つからない方には、造血幹細胞遺伝子治療が行われています。今回の遺伝子治療では、身体の外で本来の遺伝子を入れられた造血幹細胞は、点滴によって身体へ戻されます。このとき、造血幹細胞が効率よく生着するためには、骨髄に生着するための十分な「場所」を用意する必要があります。この「場所」をつくるために、ブスルファンという薬を使用します。これまで、慢性肉芽腫症の13名の方が造血幹細胞遺伝子治療を受けました。その結果、肝膿瘍や肺膿瘍など、従来の治療では軽快しなかった感染症が、11名中8名で改善しました（遺伝子治療前に感染症がなかった2名を除く（韓国））。

しかし、ドイツとスイスで遺伝子治療を受けた3名の方に、レトロウイルスが原因で骨髄異形成という重い造血異常が occurred。この副作用によって1名が死亡し、2名が造血幹細胞移植を受けて生存しています。ただ、今回の遺伝子治療で使用するレトロウイルスは、既にアメリカで用いられていますが、今のところ治療を受けた方に白血病や骨髄異形成などの造血異常は発生していません。

5. 遺伝子治療により発生した重い副作用（白血病、骨髄異形成の発生）

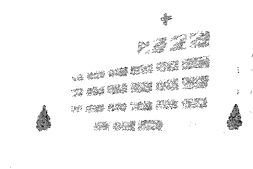
遺伝子治療で使用するレトロウイルスは、「がん遺伝子」（「がん」の原因となる遺伝子）や「がん抑制遺伝子」（「がん」の発生を抑える遺伝子）の近くに入りやすいため、血液の「がん」（白血病）が発生する危険があります。実際、他の免疫不全症や慢性肉芽腫症の方で遺伝子治療を受けた後、白血病や骨髄異形成をおこした方がいます。今のところ、一つの「がん遺伝子」や「がん抑制遺伝子」がレトロウイルスの影響を受けただけで「がん」がおこるとは考えられませんが、遺伝子治療に伴い「がん」のおこる危険性があります。そのため、レトロウイルスを用いた遺伝子治療は、遺伝子治療が与える利益（治療効果）が危険性（主に白血病などのがんが起こる危険性）を大きく上回ると判断される方に対してのみ行われます。

6. 国立成育医療研究センターにおける遺伝子治療を希望する方へ

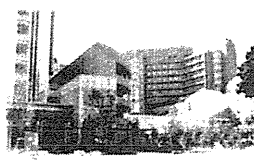
現在、診療を受けている担当医の先生から遺伝子治療に関する簡単な説明を受けて、この臨床研究に参加して治療を希望される方は、国立成育医療研究センター病院「免疫科」を受診してください。その際、担当医の先生から、当免疫科に紹介していただくことになります。当免疫科では、あなたの病状を協力医療機関の医師と共に検討し、今回の臨床研究に適していると判断した場合は、当センターの「適応判定委員会」に実施に関する審査を申請します。そこで「実施可能」と判断された場合は、当免疫科の医師があなたに今回の臨床研究に関する詳細な説明を行い、同意の有無を確認します。

(協力医療機関)

(国立成育医療研究センター 免疫科に連絡)



紹介



結果報告



適応判定委員会

国立成育医療研究センター 免疫科受診

そして、今回の遺伝子治療臨床研究の詳しい説明を聞き、参加に同意（同意書に署名）された方は、臨床研究に参加することができます。

別添 1-6 :

遺伝子治療参加カードと参加者日誌

【連絡先】

医療機関	国立成育医療研究センター
担当科	免疫科
担当医	河合 利尚
連絡先	国立成育医療研究センター 代表：03-3416-0181

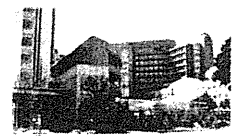


遺伝子治療臨床研究

参加カード

「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」に参加している患者さんです。

名前	
ID	



【医療機関の先生方へ】

この患者さまは、国立成育医療研究センターにて『遺伝子治療』の臨床研究に参加いただいております。

臨床研究に参加期間中は、この臨床研究の効果や安全性確認する必要があるため、情報収集について、患者さまにご協力いただいております。

緊急を要する特別な診療事情等がございましたらご一報のほど、お願い申し上げます。

【国立成育医療研究センターの先生方へ】

この患者さまは国立成育医療研究センターにて『遺伝子治療』の臨床研究に参加いただいております。

患者さんが受診され何かありましたら、「免疫科」へご連絡ください。

【免疫科】

- 河合 利尚 先生
- 小野寺 雅史 先生



遺伝子治療臨床研究

参加者 日誌

(独) 国立成育医療研究センター
東京都世田谷区大蔵 2-10-1
TEL : 03-3416-0181 (代)
診療科 免疫科
担当医 河合 利尚

研究代表者: 免疫科 小野寺 雅史

遺伝子治療臨床研究に参加されている患者さんへ

遺伝子治療の臨床研究に参加されている期間、病院にかられる場合は、必ずこの冊子をご持参ください。

あなたに行われた治療の内容と、継続して観察する必要があることを記載してあります。

あなたが、感染症にかかった回数や使用した抗生剤、血液検査をした時の検査結果などの情報を教えていただきたいと思います。これらの内容がわかるような資料（例えば、処方箋、血液検査の結果のコピーなど）を、提示していただきますよう宜しくお願いします。

また、病院で点滴治療などを受けた場合は、担当の先生に使用した抗生剤の名前と量を確認していただき、メモをとっていただきますよう宜しくお願いします。