

3. 上記 5 名中、4 名になんらかの GVL 効果が確認され、1 名の患者にいたっては治療後 1 年を越え完全寛解を保っている。
4. ただ、小児例 1 名ならびに 2 度目に投与に関しては有効な GVL 効果は確認されなかった。TaqMan PCR を用いた末梢血遺伝子導入細胞の推移から、患者体内に HSV-TK に対する細胞傷害性 T 細胞 (CTL) が出現した可能性が示唆された (Berger C, Flowers ME, Warren EH, Riddell SR: Blood 107, 2294-2302, 2006)。現在、HSV-TK に対するテトラマーを合成し、患者体内の CTL の存在を確認する予定である。
5. 2 名の症例に GVHD (急性 1、慢性 1) が発症し、急性 GVHD に関しては GCV の投与により沈静化した。
6. 現在、これら症例の長期的 follow を行うと共に、CTL の出現を阻止するため、難治性白血病に対する移植医療との組み合わせによる HSV-TK 遺伝子導入ドナーリンパ球輸注療法 (TK-DLI) を計画している。

[2006 年 10 月 23 日現在]

③ 北海道大学病院

当施設でおこなった「アデノシンデアミナーゼ欠損症における血液幹細胞を標的とする遺伝子治療臨床研究」(主任研究者：有賀 正)への小児免疫不全疾患遺伝子治療臨床研究作業部会からの要請に対する報告をさせていただきます。

2名の患者さんは治療を実施してから現在(平成18年7月)までに、患者さん1では約31ヶ月、患者さん2では約29.5ヶ月経っています。2名の患者さんとも週に1回のPEG-ADA(ポリエチレングリコールADA)酵素補充は遺伝子治療前に中止し、中断を続けています。また、両者ともにみられた、PEG-ADAを中断した当初の肝機能の異常、食不振の症状は、急上昇していたADA関連毒性代謝産物(%dAXP)の低下とともに改善し、その後の身長、体重等の発育及び肝機能は問題なく、その状態が現在(平成18年7月)まで継続しております。既に両者ともに治療後約7ヶ月後に退院し、患者さん1は昨年(平成17年)の春から幼稚園に通園を始め、本年の4月から小学校に入学し、通常の学校生活を過ごしています。昨年は、発熱のエピソードが3~4回あり、炎症反応も強いことがあったため大事をとって近郊の病院での入院加療を受けたことも有りましたが、入院当日には病状が改善するなど何れも回復は順調で入院は数日で済んでいます。しかしながら、まだ治療効果は十分とは言えません。リンパ球数の増加はまだ十分ではなく、それに関連して血清の γ -グロブリンの低値が続いており、3~4週毎の補充を要しています。定期的に血液検査をしていますが、肝機能等全く異常はなく、ADAの酵素補充無しでも全身の代謝異常という病態は正常化できていると判断しています。患者さん2は全道大会などのスポーツ大会に出場したり、修学旅行や、家族での海外旅行を楽しんだりして元気に経過しております。この4月から高校に進学し、勉強に、クラブ活動に活躍しています。感染症等の発熱のエピソードは全くありません。この患者さんもリンパ球数がまだ十分ではなく、8~10週毎の定期的な γ -グロブリンの補充をしていますが、補充の間隔を少しずつ延ばすことができている。

治療効果は上でも述べましたが、末梢血リンパ球数の増加が両者ともに緩徐であり、特にB細胞の増加が不十分で免疫グロブリンの定期的な補充がまだ必要な状況です。しかし、末梢血単核球の細胞内ADA活性は保因者のレベルに達しており、細胞の数的な問題が解決すれば治療効果もより明確になると考えております。また、末梢血中での遺伝子導入細胞の割合を経時的に検索しておりますがその割合は増加してきているのを確認しております。

以上をまとめると、本施設でおこなった「アデノシンデアミナーゼ欠損症における血液幹細胞を標的とする遺伝子治療臨床研究」によって、両者ともADAの毒性代謝産物蓄積の解消に必要なADAが体内で産生されており、ヨーロッパで行われた骨髄前処置を実施する方法よりも効果発現の時期が遅い事は否めませんが、リンパ球の増加等の臨床効果もゆっくりではあるものの現れ始めていると考えております。顆粒球系統にもベクターの遺伝子が検出されており、血液幹細胞/多分化能を持った細胞に遺伝子が導入され、生着していることが示唆されます。しかし、まだリンパ球数が不十分なため免疫学的な詳細な検索は、安全性の評価の検査とともにリンパ球数の動向を見て行っていく予定であります。ヨーロ

ツパで行われた骨髄前処置を実施する方法よりも治療自体に伴う危険性は理論上少なく、この遺伝子治療が今後 ADA 欠損症に対する血液幹細胞遺伝子治療のスタンダードプロトコールとなる可能性を示唆する経過であると考えております。

遺伝子挿入部位の検索に関しては、タカラバイオとの共同研究という形で、従来の方法である LAM-PCR を改良した方法を確認し、その信憑性を慎重に検証した後、2 人の患者さんにおいて末梢血リンパ球を用いて遺伝子挿入部位の検討を経時的に行いました。両者とも初期には、導入箇所を示すバンドが多数あり、優位な挿入部位を示すバンドは確認されず、限られた細胞のクローンが優位である状況は否定的と考えられました。患者さん 1 ではそれから約半年後（治療後 21 ヶ月）幾つかの再現性のあるバンドが検出され、主な 3 つのバンドを切り出してその挿入部位を検索しました。その結果、それぞれ、染色体の 16 番、3 番、3 番に挿入されていることが判明し、近傍の遺伝子を検索しました。特に転写開始部位から 10kb 以内には 2 つの遺伝子（16 番染色体の TRAP1、3 番染色体の USP4）があげられます。何らかの機序でこれら限られたクローンが優位になったと考えられますが、詳細は検討中です。治療後に幾つかの遺伝子挿入部位のクローンが優位となる同様の現象は、以前の臍帯血由来の血液幹細胞遺伝子治療（臨床効果は酵素補充と併用であったこともあり無効）でも観察されています（Schmidt M, Carbonaro DA, Speckmann C, Wissler M, Bohnsack J, Elder M, Aronow BJ, Nolte JA, Kohn DB, von Kalle C: Nat. Med. 2003, 9: 463-468）。挿入部位として限られたクローンになることと、X-SCID の遺伝子治療の時に認めた白血病様になることとは、必ずしも同じ意味ではないことを注意すべきで、この事は T 細胞受容体のクロナリティーを検索した結果、突出したクローンがないことから確認しております。一方、患者さん 2 では検査の都度バンドが確認されますが、再現性のあるものは確認されていません。尚、この検索では今回のベクター GCsapM-ADA と前回のベクター LASN を区別することが不可能なので、前回の遺伝子治療も受けた患者さん 2 においては、前回と今回のベクター導入部位を併せた結果であることを理解しておく必要があります。今後も経過を診ながら本検索を細胞表面抗原などのクロナリティー検査と併せて繰り返し実施し、評価していく予定です。

前項でも記述しましたが、本研究で治療された 2 例の治療経過を要約すると以下のようになります。

- ・ 治療後 2 年半近く経過したが、重篤な感染症のエピソードはなく、患者 2 名は同年齢の子供と何ら変わらない通常の生活を過ごしている。
- ・ 酵素補充も中断を続けており、ADA 欠損症による毒性代謝産物の処理は一定レベルまで行われている。
- ・ リンパ球の数がゆっくりと改善はしているが、まだ正常のレベルには達していません、 γ -グロブリンの定期的補充は行われている。
- ・ 現在まで、重大な副作用の兆候はない。

今後も、本遺伝子治療臨床研究の 2 例での臨床効果の推移、国内外で実施中の他施設における同様な治療による治療効果・安全性等の新たな報告などを判断しながら、本研究のリスク／ベネフィットの再検討及び実施計画の再点検を引き続き行っていきたくと思っています。

おります。(本邦ではこれまで9例のADA欠損症が報告されています。現在、酵素補充が行われている症例はなく、また、根治治療が実施されていない症例も報告されていません。)

本臨床研究成果の公表状況 (2005年以降) :

<学会・講演発表>

1. 有賀 正 : 原発性免疫不全症に対する遺伝子治療の現状と問題点 : 自験例のADA欠損症に対する治療を中心に. 第1回九州小児免疫療法フォーラム 特別講演 (2005年1月15日、博多)
2. 有賀 正 : 原発性免疫不全症に対する遺伝子治療の現状と問題点 : 自験例のADA欠損症に対する治療を中心に. 第10回香川・岡山小児感染懇話会 特別講演 (2005年1月16日、岡山)
3. 有賀 正 : 原発性免疫不全症に対する遺伝子治療の現状と問題点 : 自験例のADA欠損症に対する治療を中心に. 第6回金沢遺伝子医療研究会 特別講演 (2005年3月26日、金沢)
4. 有賀 正 : 遺伝子治療. 第16回日本小児科医会セミナー 教育講演 (2005年6月11~12日、札幌)
5. 有賀 正 : 遺伝子治療の現状と将来. 第85回北海道医学大会総会 各科トピックス (2005年9月24日、札幌)
6. Otsu M, Nakajima S, Kida M, Maeyama Y, Toita N, Hatano N, Kawamura N, Okano M, Kobayashi R, Tatsuzawa O, Onodera M, Candotti F, Hershfield MS, Sakiyama Y, Ariga T: Engraftment of gene-corrected repopulating cells in ADA-SCID patients achieved by stem cell gene therapy without myeloablative pre-conditioning. The 8th American Society of Gene Therapy (2005年6月1~5日、St. Louis, MO, USA)
7. Hatano N, Otsu M, Sakiyama Y, Ariga T: Gene therapy for adenosine deaminase deficiency targeting autologous bone marrow CD34+ cells. 第11回日本遺伝子治療学会学術集会 シンポジウム [学会賞受賞] (2005年7月28~30日、東京)
8. Ariga T, Otsu M, Hatano N, Sakiyama Y: Clinical status of two patients with ADA-SCID who received hematopoietic stem cell gene therapy without myeloablative conditioning. 第11回日本遺伝子治療学会学術集会 特別シンポジウム (2005年7月28~30日、東京)
9. Otsu M, Nakajima S, Kida M, Maeyama Y, Toita N, Hatano N, Kawamura N, Okano M, Kobayashi R, Tatsuzawa O, Onodera M, Hershfield MS, Candotti F, Sakiyama S, Ariga T: Successful gene therapy for ADA deficiency in Japan. 第109回日本小児科学会総会 国際シンポジウム「遺伝子治療」(2006年4月21~23日、金沢)
10. Ariga T: Introduction: Gene therapy for childhood illnesses. 第109回日本小児科学会総会 国際シンポジウム「遺伝子治療」(2006年4月21~23日、金沢)
11. Otsu M, Nakajima S, Kida M, Maeyama Y, Toita N, Hatano N, Kawamura N, Kobayashi R, Tatsuzawa O, Onodera M, Candotti F, Bali P, Hershfield MS, Sakiyama Y, Ariga T: Stem Cell Gene Therapy with No Pre-conditioning for the ADA-Deficiency Patients Leads to Generalized Detoxification and Delayed, but Steady Hematological

Reconstitution. The 9th American Society of Gene Therapy (2006年5月31日～6月4日、Baltimore, MD, USA)

12. Otsu M, Nakajima S, Kida M, Maeyama Y, Toita N, Hatano N, Kawamura N, Kobayashi R, Tatsuzawa O, Onodera M, Candotti F, Bali P, Hershfield MS, Sakiyama Y, Ariga T: Steady ongoing hematological and immunological reconstitution achieved in ADA-deficiency patients treated by stem cell gene therapy with no myelopreparative conditioning. 第12回日本遺伝子治療学会学術集会 (2006年8月24～26日、東京)
13. Ariga T: Hematopoietic stem cell gene therapy for two patients with adenosine deaminase deficiency without myelopreparative conditioning; a suggestion for the optimal protocol of HSC gene therapy for ADA—Symposium in The Japan Society of Gene Therapy. 第12回日本遺伝子治療学会学術集会 (2006年8月24～26日、東京)
14. Ariga T: Gene therapy for primary immunodeficiency diseases. 2nd International Symposium on Declining Birthrate and Aging Society (2006年9月23～24日、札幌)

<総説など>

1. 有賀 正：原発性免疫不全症に対する新しい治療の流れ—血液幹細胞移植と遺伝子治療の現状と問題点。「先端医療シリーズ34 小児科の新しい流れ」、柳澤正義・衛藤義勝・五十嵐隆 編集、先端医療技術研究所 (東京)、349-353 (2005)
2. 有賀 正：遺伝子治療の現況と展望. 腎と透析 59、480-484 (2005)
3. 有賀 正：遺伝子治療：現状の問題点と自験例のADA欠損症に対する治療を中心に. 日本小児科医会会報 30、35-40 (2005)
4. 有賀 正：原発性免疫不全症。「遺伝子診療学、遺伝子治療—現状と展望」各論 血液疾患に対する遺伝子治療、日本臨床 63 Suppl 12、641-645 (2005)
5. Ariga T: Adenosine deaminase (ADA) deficiency. Genetic errors associated with purine and pyrimidine metabolism in humans: diagnosis and treatment, Moriwaki Y ed, Research Signpost (India), 29-41 (2006)
6. Ariga T: Gene therapy for primary immunodeficiency diseases; Recent progress and misgivings. Curr Pharm Design 12, 557-563 (2006)

[2006年10月23日現在]

④ これまでの審議経過（詳細）

平成 7 年 2 月 北海道大学医学部附属病院（現：北海道大学病院）の遺伝子治療臨床研究実施計画 [アデノシンデアミナーゼ（ADA）欠損症に対してレトロウイルスベクター（RV）を用いて患者の T リンパ球にヒト ADA 遺伝子を導入] に対して、実施して差し支えない旨、大臣回答。

→ 平成 14 年 2 月 終了報告書提出。なお、当該遺伝子治療を受けた 1 例は、その後、同施設にて新たな ADA 欠損症遺伝子治療（平成 14 年 6 月大臣回答；以下参照）を改めて実施。

平成 12 年 2 月 癌研究会附属病院（現：癌研究会有明病院）の遺伝子治療臨床研究実施計画 [乳がんに対して RV を用いて患者の造血幹細胞にヒト多剤耐性（MDR）遺伝子を導入]

平成 14 年 3 月 筑波大学附属病院の遺伝子治療臨床研究実施計画 [再発白血病に対して RV を用いてドナーの T リンパ球にヘルペスウイルスチミジンキナーゼ（HSV-TK）遺伝子を導入]

平成 14 年 6 月 北海道大学医学部附属病院（現：北海道大学病院）の遺伝子治療臨床研究実施計画 [ADA 欠損症に対して RV を用いて患者の造血幹細胞に ADA 遺伝子を導入]

平成 14 年 6 月 東北大学医学部附属病院（現：東北大学病院）の遺伝子治療臨床研究実施計画 [X 連鎖重症複合免疫不全症（X-SCID）に対して RV を用いて患者の造血幹細胞にヒトインターロイキン 2 受容体 γ 鎖（ γ_c ）遺伝子を導入]

に対して、それぞれ実施して差し支えない旨、大臣回答。

平成 14 年 9 月 東北大学病院と同一の RV を用い、かつほぼ同じ実施計画によってフランスで既に開始されていた X-SCID 遺伝子治療（非典型例 1 例を含めて全 11 例に実施）において、遺伝子治療そのものに起因すると判断される白血病の第 1 例目発症の報告（フランス研究チームから国内遺伝子治療実施施設への私信による第一報）。フランス研究チームからの公表は翌 10 月。

遺伝子治療による初の死亡例は、米国ペンシルバニア大学において 1999 年に

アデノウイルスベクターを用いたオルニチンカルバミル転移酵素欠乏症に対する遺伝子治療で発生しているが、これは本来の実施計画を逸脱して大量のベクターを肝動脈に急速投与したこと等が原因と考えられており、遺伝子治療実施計画そのものに起因すると判断される重篤な副作用の発生は今回が初。

- 平成 14 年 9 月 小児免疫不全遺伝子治療臨床研究作業委員会にて審議。
東北大学医学部附属病院の遺伝子治療臨床研究実施計画について、フランスでの白血病発症を踏まえて、研究の開始を自主的に保留すると当該施設からの報告を妥当と判断。また、国内で実施中の関連する遺伝子治療臨床研究についても検討を行い、既に実施したものについては今後も経過観察を続けることとし、今後実施するものについては慎重に取り扱うと結論。

- 平成 14 年 9 月 科学技術部に作業委員会での審議結果を報告。

- 平成 14 年 10 月 遺伝子治療臨床研究作業委員会にて審議。
国内で実施が承認されている、RV を用いて血液細胞系列に外来遺伝子を導入する遺伝子治療臨床研究 4 件については、各施設から自主的に保留すると報告を受けているが、その安全性について意見交換がなされ、①遺伝子導入細胞の異常増殖の解析など被験者に対する検査・観察内容を充実すること、②フランスでの白血病発症事例について被験者に対する同意説明文書に反映すること、③国内外での RV を用いた遺伝子治療における有害事象に関してさらなる情報収集を行うこと等を各施設に指示し、今後も必要に応じて各作業委員会での検討を行うと結論。

平成 14 年 12 月 フランス X-SCID 遺伝子治療において、遺伝子治療そのものに起因すると判断される白血病の第 2 例目発症の報告（フランス研究チームから国内実施施設への私信による第一報）。フランス研究チームからの公表は翌年 1 月。

- 平成 14 年 12 月 小児免疫不全遺伝子治療臨床研究作業委員会にて審議。
国内で実施が承認されている北海道大学医学部附属病院及び東北大学医学部附属病院における各遺伝子治療臨床研究の今後の取扱いについて審議。その結果、各施設においては自主的な開始保留を継続しながら引き続き施設内で慎重に検討するとともに、本作業委員会においても継続して審議する必要があると結論。

- 平成 15 年 1 月 がん遺伝子治療臨床研究作業委員会・小児免疫不全遺伝子治療臨床研究作業委員会合同会議にて審議。
北海道大学医学部附属病院及び東北大学医学部附属病院における各遺伝子治療臨床研究（この時点では実施例はいずれもなし）と同様に患者の造血幹細胞に外来遺伝子を導入するという癌研究会附属病院における遺伝子治療臨床研究（この時点では 2 例に実施）についても、当該施設から、被験者の新規登録を当面自主的に控えること、及び既に実施したものについては経過観察を続けており、遺伝子導入細胞の異常増殖等の異常は認められていないとの報告があり、妥当と判断。また、既に実施した被験者に対して当該遺伝子治療臨床研究と関

連する海外の遺伝子治療での有害事象の発生状況について知らせるとともに、引き続き慎重に経過観察するよう当該施設に指示。一方、ドナーの末梢Tリンパ球に外来遺伝子を導入して患者に投与するという筑波大学附属病院における遺伝子治療臨床研究（この時点では未実施）については、遺伝子導入細胞が末梢血液細胞であることから造血幹細胞に比べてリスクは低いと考えられるものの、被験者に対する同意説明文書内で適切な情報提供を行うよう当該施設に指示するとともに、有用性と有害事象との関係において慎重に取り扱う必要があると結論。

- 平成 15 年 1 月 科学技術部会に作業委員会での審議結果を報告。
- 平成 15 年 8 月 小児免疫不全遺伝子治療臨床研究作業委員会にて審議。
フランスでの白血病発症を受けた、北海道大学医学部附属病院における遺伝子治療臨床研究実施計画の変更（被験者に対する検査・観察内容の充実、フランスでの白血病発症事例について被験者に対する同意説明文書への反映等）について審議。その結果、被験者の選択基準をより明確にする必要があること、被験者に対する同意説明文書における情報提供が不十分であること、検査・観察方法をさらに改善すること等の指摘がなされ、これらに対する当該施設からの回答を踏まえて再度審議すると結論。
- 平成 15 年 9 月 がん遺伝子治療臨床研究作業委員会・小児免疫不全遺伝子治療臨床研究作業委員会合同会議にて審議。
フランスでの白血病発症を受けた、筑波大学附属病院及び北海道大学医学部附属病院における各遺伝子治療臨床研究実施計画の変更（被験者に対する検査・観察内容の充実、フランスでの白血病発症事例について被験者に対する同意説明文書への反映等）について審議。その結果、筑波大学附属病院については、変更内容を妥当と判断。北海道大学医学部附属病院（再審議）については、ADA 酵素補充療法の再開基準を記載すること等を条件に変更内容を妥当と判断。
- 平成 15 年 10 月 科学技術部会に作業委員会での審議結果を報告。
部会後、筑波大学附属病院及び北海道大学医学部附属病院は各遺伝子治療臨床研究実施計画の自主的な開始保留を解除。
- 平成 15 年 11 月 がん遺伝子治療臨床研究作業委員会にて審議。
フランスでの白血病発症を受けた、癌研究会附属病院における遺伝子治療臨床研究実施計画の変更（被験者に対する検査・観察内容の充実、フランスでの白血病発症事例について被験者に対する同意説明文書への反映等）について審議。その結果、検査・観察計画の一部の表現を明確にする等の修正を指示した上で、妥当と判断。
- 平成 16 年 1 月 科学技術部会に作業委員会での審議結果を報告。
- 平成 16 年 2 月 がん遺伝子治療臨床研究作業委員会にて審議。
癌研究会附属病院から被験者における RV の染色体挿入部位についての検査結果（当該結果については平成 16 年 7 月に当該施設から学会発表）の報告がなされ、意見交換を実施。その結果、当該施設に対して、既に遺伝子治療が実施

された症例の経過観察を引き続き行うこと、今回報告された検査結果や他の治療法に関する最新の情報についても被験者への同意説明文書の内容に含めること、被験者の選択は最新の知見も踏まえながら引き続き慎重に行うこと等を指摘し、これらに対する当該施設からの回答を確認すると結論。

→ 平成 16 年 6 月 がん遺伝子治療臨床研究作業委員会にて審議。

被験者における RV の染色体挿入部位についての検査結果に関する癌研究会附属病院からの回答に基づいて意見交換を実施。その結果、当該施設に対して、①被験者の同意取得に際しては当該遺伝子治療によって予期される効果及び危険並びに他の治療法の内容、予期される効果及び危険について公正に説明するよう特に留意すること、②遺伝子導入細胞の染色体 DNA におけるベクター挿入部位や各クローンの細胞数等に関する解析を今後も継続し、その結果を本作業委員会に適宜報告することを指導。作業委員会後、癌研究会附属病院は遺伝子治療臨床研究実施計画の自主的な新規登録保留を解除。

平成 17 年 1 月 フランス X-SCID 遺伝子治療において、遺伝子治療そのものに起因すると判断される白血病の第 3 例目発症及び白血病発症第 1 例目が白血病によって死亡したとの報告（フランス政府からの報告）。

→ 平成 17 年 3 月 がん遺伝子治療臨床研究作業委員会・小児免疫不全遺伝子治療臨床研究作業委員会合同会議にて審議。

国内で実施が承認されている、RV を用いて血液細胞系列に外来遺伝子を導入する遺伝子治療臨床研究 4 件について現状を確認し、取扱いについて審議。その結果、①癌研究会附属病院の遺伝子治療臨床研究に関して、現在までに行われた 3 例の臨床状況等の報告を行った後に第 4 例目以降の取扱いについて検討する予定との施設からの報告を受け、本作業委員会としては、今後当該施設から提出される報告内容を検討した上で、さらに議論すべきと意見。②筑波大学附属病院の遺伝子治療臨床研究（この時点では 1 例に実施）に関して、遺伝子治療を実施した被験者でのベクター組み込み部位検索を行っているとの施設からの報告を受けて、本作業委員会としては、今後その状況を本作業委員会に報告するとともに、将来、第 2 例目以降の症例についても、被験者への遺伝子導入細胞の投与前に遺伝子導入部位の検索を行うべきと意見。さらに、第 1 例目の臨床経過や今回のフランスでの副作用を踏まえて、リスク／ベネフィットを十分考慮して取扱うべきと意見。③北海道大学病院の遺伝子治療臨床研究に関して、本作業委員会としては、現在までに行われた 2 例の臨床経過等を調査分析して報告を行うとともに、それを踏まえて今後の実施計画を検討すべきと意見。④東北大学病院における遺伝子治療臨床研究は現在も開始保留中としており、フランス X-SCID 遺伝子治療で白血病を発症した第 3 例目のベクター組み込み部位の解析結果等が明らかになり次第、今後の対応を検討するとの施設からの報告について、本作業委員会としては妥当と判断するが、今回のフランスでの副作用を踏まえ、実施計画のさらなる再点検を行うべきと意見。⑤この他、フランス X-SCID 遺伝子治療における白血病発症例等について、引き続き情報収集を行うべきと意見。

- 平成 17 年 3 月 科学技術部会に作業委員会での審議結果を報告。
- 平成 18 年 10 月 がん遺伝子治療臨床研究作業委員会・小児免疫不全遺伝子治療臨床研究作業委員会合同会議にて審議（今回報告分）。

国内で実施が承認されている、RV を用いて血液細胞系列に外来遺伝子を導入する遺伝子治療臨床研究 4 件について引き続き審議。その結果、①RV を用いて血液細胞系列に外来遺伝子を導入する国内の遺伝子治療臨床研究において、既に遺伝子治療が実施された 3 件 10 例（癌研究会有明病院 3 例、筑波大学附属病院 5 例及び北海道大学病院 2 例）に対する症例解析は適切になされており、現在までのところ遺伝子治療に起因する安全性上の問題は認められていないと判断。また、検査・観察内容も含めて、被験者の追跡調査体制は現時点では十分であると考えるが、今後も長期間にわたって研究実施体制を存続させ、被験者の追跡調査を行うとともに、それぞれの遺伝子治療臨床研究のリスク／ベネフィットに関する評価を最新の知見に基づき定期的実施するよう各施設を指導。さらに、国内において、新規の安全な遺伝子治療用ベクターの開発研究が積極的に実施されることが重要であると指摘。②癌研究会有明病院で実施中の乳がん遺伝子治療臨床研究に関して、現時点では遺伝子治療を実施した被験者 3 例において安全性上の問題はみられておらず、今後も実施を継続するが、これら 3 例での長期追跡調査結果が明らかになるまで念のため当面は新規の被験者の登録を自主的に見合わせるのと施設からの報告について、妥当であると判断した。③筑波大学附属病院で実施中の再発白血病遺伝子治療臨床研究に関して、今後も臨床研究を継続するとの施設からの報告について、妥当であると判断した。しかしながら、被験者への同意説明文書に国内外の RV 遺伝子治療に関する最新の情報をより詳細に盛り込むよう指導することとした。④北海道大学病院で実施中のアデノシンデアミナーゼ（ADA）欠損症遺伝子治療臨床研究に関して、今後も臨床研究を継続するとの施設からの報告について、妥当であると判断した。但し、現時点では当該遺伝子治療の対象となる新たな患者の存在は国内で把握されていないとのこと。⑤X 連鎖重症複合免疫不全症（X-SCID）に対する RV 遺伝子治療は、白血病の副作用が発生したフランス以外に、これまでに英国で 11 例、米国で 3 例に類似の治療が行われているが、英国及び米国では安全性上の問題はみられていない。さらに、RV 遺伝子治療は全世界で 280 件以上が実施されているが、フランス X-SCID 遺伝子治療以外に、白血病など重篤な副作用が報告されている例はない。フランス X-SCID 遺伝子治療と同一のベクター及びほぼ同じ実施計画を採用している東北大学病院の X-SCID 遺伝子治療臨床研究に関して、今後も保留を継続するとの施設からの報告について、妥当であると判断した。なお、現時点までの科学的知見では、同一の目的たん白質（ヒトインターロイキン 2 受容体 γ 鎖）を発現する RV（モロニーマウス白血病ウイルス由来）を用いているにもかかわらず、フランスの遺伝子治療でのみ白血病発症がみられ、英米では一切みられていない理由は明らかでない。

- 平成 18 年 12 月 科学技術部会に作業委員会での審議結果を報告（今回）。

我が国で実施されている遺伝子治療臨床研究の一覧について

2006年11月現在

番号	実施施設名	対象疾患	導入遺伝子の種類	導入方法(ベクター)	申請書提出	大臣回答	状態
1	北海道大学医学部附属病院	アデノシンデアミナーゼ(ADA)欠損症	ADA遺伝子	モロニーマウス白血病ウイルス由来レトロウイルスベクター →患者のT細胞に導入し投与	1994/8/31	1995/2/13	終了 2003/3/31
2	東京大学医科学研究所附属病院	腎細胞がん	顆粒球マクロファージ(GM-CSF)遺伝子	モロニーマウス白血病ウイルス由来レトロウイルスベクター →患者の腎がん細胞に導入し投与	1998/12/2	1998/8/10	継続
3	岡山大学医学部附属病院	肺がん(非小細胞肺がん)	p53遺伝子	アデノウイルスベクター →癌組織内に局所投与	1996/12/2	1998/10/23	終了 2003/10/23
4	財団法人癌研究会附属病院及び化学療法センター	乳がん	多剤耐性遺伝子(MDR1)遺伝子	ハーベイマウス肉腫ウイルス由来レトロウイルスベクター →患者の造血幹細胞に導入し投与	1998/7/14	2000/2/24 (変更届了承 2004/1/20)	継続
5	千葉大学医学部附属病院	食道がん(進行食道がん)	p53遺伝子	アデノウイルスベクター →癌組織内に局所投与	1998/7/14	2000/5/30	終了 2004/10/20
6	名古屋大学医学部附属病院	悪性グリオーマ	β型インターフェロン遺伝子	正電荷リポソーム →癌組織内に局所投与	1999/4/21	2000/1/17	継続
7	東京慈恵会医科大学附属病院	肺がん(非小細胞肺がん)	p53遺伝子	アデノウイルスベクター →癌組織内に局所投与	1999/4/21	2000/1/17	終了 2003/5/1
8	東北大学加齢医学研究所附属病院(組織統合、医学部附属病院で継続 #12)	肺がん(非小細胞肺がん)	p53遺伝子	アデノウイルスベクター →癌組織内に局所投与	1999/5/14	2000/1/17	施設変更 →#12
9	岡山大学医学部附属病院	前立腺がん	ヘルペスウイルスチミジンキナーゼ遺伝子	アデノウイルスベクター →癌組織内に局所投与	1999/9/16	2000/6/29	終了 2006/1/12
10	東京医科大学病院	肺がん(非小細胞肺がん)	p53遺伝子	アデノウイルスベクター →癌組織内に局所投与	1999/9/17	2000/1/17	終了 2003/7/9
11	大阪大学医学部附属病院	閉塞性動脈硬化症・パーキンソン病	肝細胞増殖因子(HGF)遺伝子	プラスミドDNA →大腿部筋肉内注射	1999/11/10	2001/5/9	終了 2005/5/9
12	東北大学医学部附属病院	肺がん(非小細胞肺がん)	p53遺伝子	アデノウイルスベクター →癌組織内に局所投与	2000/9/21	2000/9/29	終了 2005/6/24
13	筑波大学附属病院	再発性白血病	ヘルペスウイルスチミジンキナーゼ遺伝子、低親和性神経成長因子受容体の細胞外～細胞膜貫通領域	モロニーマウス白血病ウイルス由来レトロウイルスベクター →ドナーのTリンパ球に導入し投与	2001/9/17	2002/3/14 (変更届了承 2003/10/2)	継続 (条件付き)
14	東京大学医科学研究所附属病院	神経芽腫	インターロイキン-2遺伝子、リンフォタキシン遺伝子	アデノウイルスベクター →癌組織内に局所投与	2001/10/16	2002/3/14	終了 2003/3/13
15	神戸大学医学部附属病院	前立腺がん	ヘルペスウイルスチミジンキナーゼ遺伝子	アデノウイルスベクター →癌組織内に局所投与	2002/2/15	2003/2/5	終了 2006/9/28
16	北海道大学医学部附属病院	ADA欠損症	ADA遺伝子	モロニーマウス白血病ウイルス由来レトロウイルスベクター →患者の造血幹細胞に導入し投与	2002/2/18	2002/6/17 (変更届了承 2003/10/2)	継続 (条件付き)
17	東北大学医学部附属病院	X連鎖重症複合免疫不全症(X-SCID)	γc遺伝子	モロニーマウス白血病ウイルス由来レトロウイルスベクター →患者の造血幹細胞に導入し投与	2002/2/28	2002/6/17	自主保留中
18	信州大学医学部附属病院	進行期悪性黒色腫	β型インターフェロン遺伝子	正電荷リポソーム →癌組織内に局所投与	2002/8/30	2003/7/1	終了 2006/8/29
19	九州大学病院	閉塞性動脈硬化症・パーキンソン病	塩基性線維芽細胞増殖因子(FGF-2)遺伝子	センダイウイルスベクター →下肢部筋肉内注射	2002/10/28	2006/1/31	継続
20	自治医科大学附属病院	進行期パーキンソン病	芳香族Lアミノ酸脱炭酸酵素(AADC)遺伝子	アデノウイルスベクター →定位脳手術により被殻へ直接注入	2006/1/25	2006/10/31	開始
21	北里大学病院	前立腺がん	ヘルペスウイルスチミジンキナーゼ遺伝子	アデノウイルスベクター →癌組織内に局所投与	2006/1/19	審議中	-
22	札幌医科大学附属病院	閉塞性動脈硬化症・パーキンソン病	血管内皮増殖因子(hVEGF)ヒトアンジオポエチン1(hAng1)	プラスミドDNA →筋肉内注射	2005/10/28	審議中	-
23	岡山大学医学部・歯学部附属病院	前立腺がん	インターロイキン12遺伝子	アデノウイルスベクター →癌組織内に局所投与(前立腺局所又は転移巣)	2006/7/18	審議中	-