

この説明書は、先にお渡し致しました「前立腺がん遺伝子臨床研究の説明書」に加えて、より専門的な内容の説明を御希望される方を対象としたものです。

本臨床試験の設定について

新しい治療法あるいは薬剤が一般的に使われるようになるためには、その安全性と効果を確認しなければなりません。これを臨床研究あるいは臨床試験といいます。一般的に試験は治療あるいは薬剤の副作用を確認し、安全であるかどうかを調べる段階（第1相試験）、第1相試験で定められた方法で治療を行い効果を調べる段階（第2相試験）、現在一般的に使われている治療や薬剤と比較する段階（第3相試験）に分けられます。遺伝子治療に関する臨床研究は、まだ開始されたばかりであり、個々の研究や試験の位置付けは必ずしも明確にはなっていません。今回の臨床研究は治療の安全性を調べることを主たる目的とし、同時に治療の効果をも調べることを目的としており第1／第2相試験に相当すると考えられます。

これから、この遺伝子治療臨床研究（以下「臨床研究」と略します）で行われる前立腺がんの遺伝子治療の仕組み、期待される効果、安全性、予想される副作用などについてご説明いたしますので、この臨床研究に被験者（患者）として参加して遺伝子治療を受けられるか受けられないかをご検討下さい。

遺伝子治療臨床研究について

1. あなたの前立腺がんについて

あなたの前立腺がんは、現在他の臓器に転移はしておりませんが、がんの進行具合（臨床病期）や病理組織学的悪性度、手術前の前立腺特異抗原（PSA）の数値より、前立腺を摘出する手術をした後、5年以内に35%以上の確立でがんが再発する可能性があるとして予測されます。あなたの様な状態の患者さんに対する他の治療法として、放射線を前立腺に照射する放射線治療や、男性ホルモンの分泌をおさえる内分泌療法などがあげられます。しかしながら放射線治療においては、外科的治療との比較において、その治療効果の優位性は未だ明らかではありません。また内分泌療法に関しても、ある一定期間の治療の後、治療抵抗性となる場合が多く認められ、根治し得る可能性が低い問題があります。

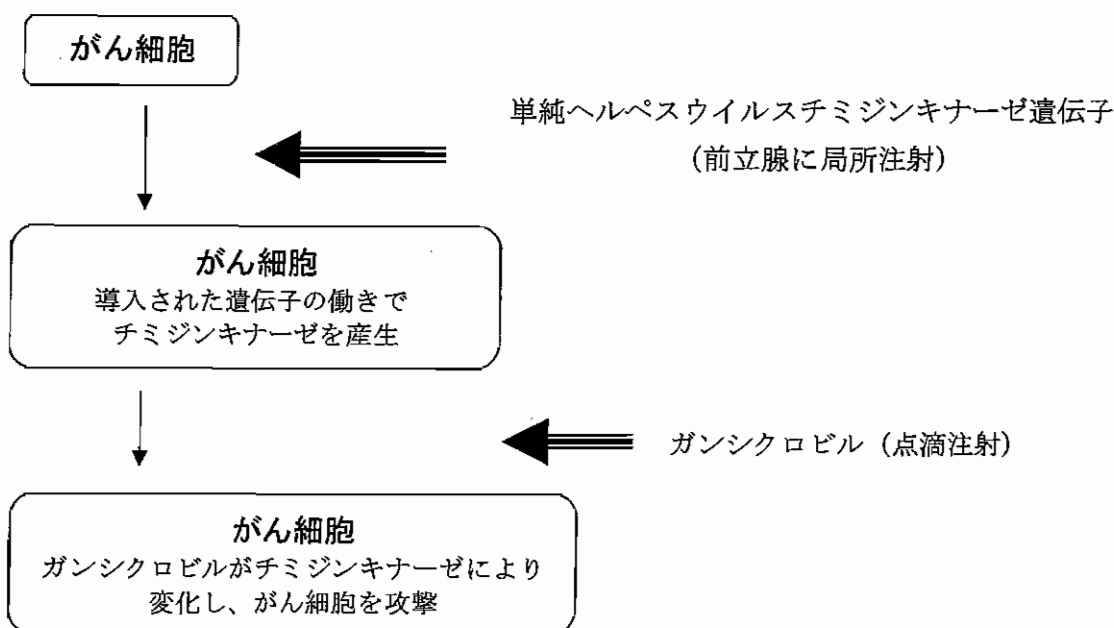
これらの治療によりある程度の効果は認められますが、決定的な治療法がないのが現状です。

私たちは、がん細胞に遺伝子を入れて、その働きでがん細胞の増殖を抑えたり、がん細胞を死滅させることで治療効果を期待する遺伝子治療を考えています。私たちは、あなたにこの遺伝子治療の臨床研究に参加していただきたいと思っております。私たちが提案するがんの遺伝子治療の仕組みについてこれから説明いたします。

2. 遺伝子治療について

私たちの計画している遺伝子治療は、単純ヘルペスウイルスが持っているチミジンキナーゼ (HSV-tk) という酵素を作る遺伝子をアデノウイルスベクターという運び屋を使って前立腺がん細胞に導入します。この酵素はヒトにはありませんが、治療により導入された遺伝子をもとにして、この酵素が前立腺がん細胞であらたに作られるようになります。その後、ガンシクロビルという薬を注射します。ガンシクロビルは遺伝子治療によって作られるようになった酵素のチミジンキナーゼのはたらきで構造が変わり、前立腺がん細胞を攻撃するようになります。

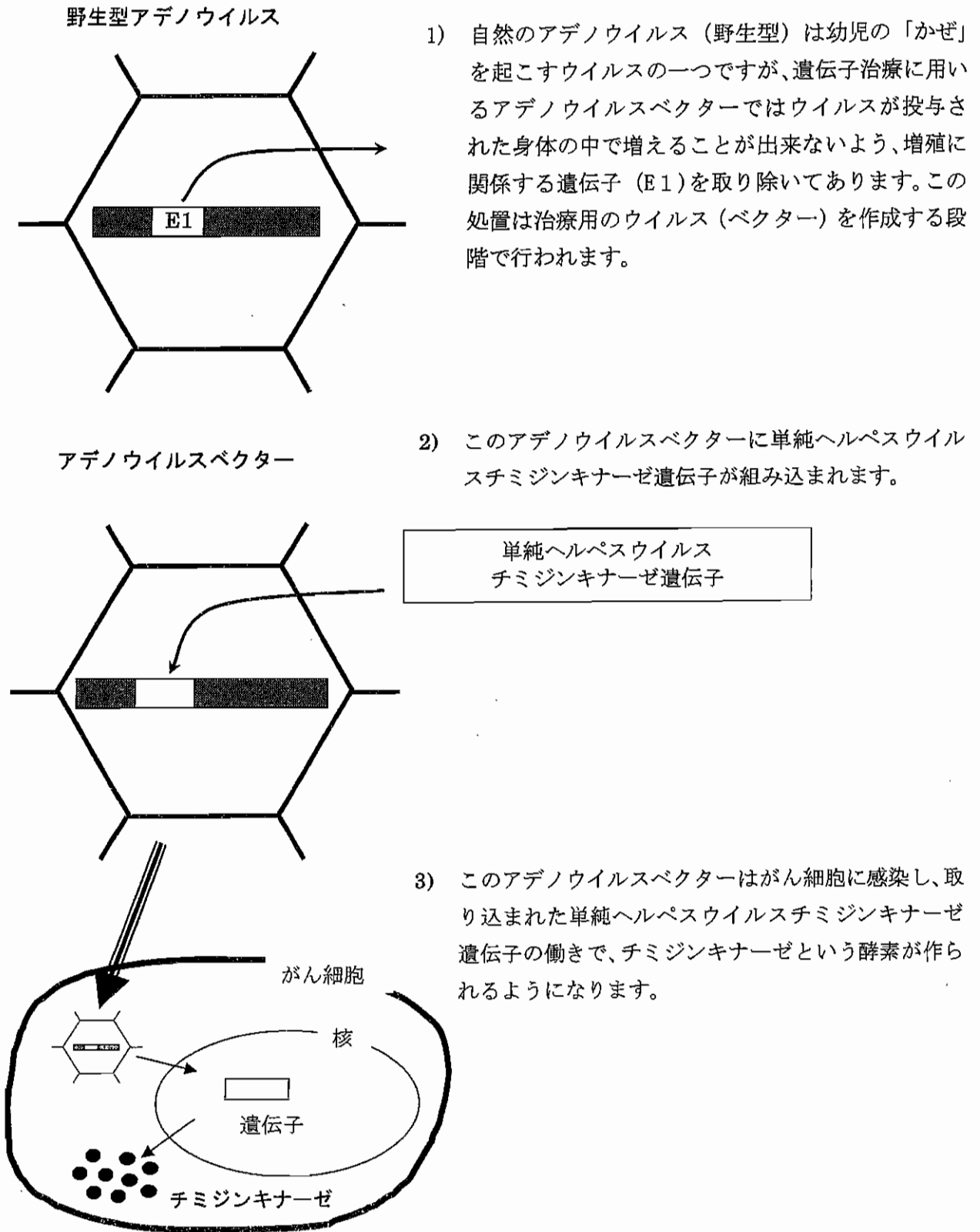
図1 単純ヘルペスウイルスチミジンキナーゼ遺伝子導入による抗腫瘍効果の説明



3. アデノウイルスベクターについて

遺伝子を細胞の中に入れるために、ウイルスを遺伝子の運び屋 (ベクター) として用います。私たちはこの目的のために、アデノウイルスをベクターとして使います。アデノウイルスは幼児の「かぜ」を起こすウイルスの一つですが、投与された身体の中で増えることが出来ないように、ウイルスの遺伝子の一部を欠損 (E1: 図2参照) させる操作を行っております。このアデノウイルスベクターに単純ヘルペスウイルスチミジンキナーゼ遺伝子を組み込んで、これをがん細胞に注射します。アデノウイルスベクターはがん細胞に感染し、チミジンキナーゼ遺伝子ががん細胞の中に持ち込まれますと、酵素であるチミジンキナーゼが作られるようになります。ここでガンシクロビルという薬を注射しますが、これはチミジンキナーゼの働きで構造が変わり、がん細胞を攻撃するようになります。このがん細胞に感染したアデノウイルスベクターは、その後細胞の中で新しいウイルスを作り出せないまま、約2週間で細胞の中から消えてしまいます。

図2 アデノウイルスベクター・システムの説明



1) 自然のアデノウイルス（野生型）は幼児の「かぜ」を起こすウイルスの一つですが、遺伝子治療に用いるアデノウイルスベクターではウイルスが投与された身体の中で増えることが出来ないよう、増殖に関係する遺伝子（E1）を取り除いてあります。この処置は治療用のウイルス（ベクター）を作成する段階で行われます。

2) このアデノウイルスベクターに単純ヘルペスウイルスチミジンキナーゼ遺伝子が組み込まれます。

3) このアデノウイルスベクターはがん細胞に感染し、取り込まれた単純ヘルペスウイルスチミジンキナーゼ遺伝子の働きで、チミジンキナーゼという酵素が作られるようになります。

4. ガンシクロビルについて

ガンシクロビルはウイルス感染症に効果のある薬剤です。商品名「デノシン」として、一般に使用されています。ガンシクロビルは、今回導入された遺伝子によって作られるチミジンキナーゼによってガンシクロビル-3リン酸に構造が変わり、前立腺がん細胞を攻撃するようになります。具体的には、前立腺がん細胞の遺伝子の合成を阻害したり、遺伝子に取り込まれることにより前立腺がん細胞の増殖を抑えたり、死滅させたりします。

ガンシクロビルはあなたの身体の状態をみながらアデノウイルスベクターを注射した翌日から2週間、1日2回点滴注射します。その投与量はあなたの腎機能を参考にして調節します。

5. 研究の目的

これまでの研究によって、単純ヘルペスウイルスチミジンキナーゼ遺伝子を導入しガンシクロビルを投与する治療はがん細胞の分裂を阻害し、がん細胞の自己死を引き起こす作用があることが明らかになりました。また、マウスを使った動物実験では前立腺に移植されたヒト及びマウスの前立腺がんに対して治療効果があることが明らかになりました。これらの結果に基づき、米国で120名以上の前立腺がん患者さんに同治療が行われ一定の臨床効果が確認されてきております。また国内においても、内分泌療法が効かなくなった前立腺がん患者さんに対する検討が始まっており、その安全性が確認されつつあります。

今回の臨床研究の目的は、大きく分けて2つあります。まず最初に、この単純ヘルペスウイルスチミジンキナーゼ遺伝子を持つアデノウイルスベクターおよびガンシクロビルを患者さんに反復投与し、外科的手術を併用した場合に、副作用等をおこすことなく治療が行えるかどうかの検討があります。次に腫瘍の退縮や、前立腺特異抗原の変動等を含めた臨床効果の観察を行うことがあげられます。

またこの当該遺伝子治療臨床研究は、個人の遺伝情報を明らかにする研究ではありません。また遺伝を担う精子などの生殖細胞を操作して遺伝に影響を与えるものでもありません。

6. 臨床研究の進め方

この臨床研究では、単純ヘルペスウイルスチミジンキナーゼ遺伝子を持つアデノウイルスベクターを反復投与し、外科的手術を併用した場合の安全性の確認とその臨床効果の観察を行いながら進めていきます。

まず、ある一定濃度のアデノウイルスベクターを5人の患者さんに投与して、副作用とがんに対する効果の有無を調べます。この治療で重い副作用が認められなければ、次の5人の患者さんにも同じように治療を行い、順次その安全性を確認しながら最大で25人の患者さんまで治療をおこなう予定です。

実際の治療の日程は、前述に御説明致しましたベクターと呼ばれるウイルスを前立腺がんの中に細い針を用いて肛門から注入します。その翌日からこのベクターに感染したがん細胞を殺すお薬を点滴で2週間の投与をおこない、その後この治療をもう一度繰り返します。この遺伝子

治療が終わってから4週間後に前立腺を手術で摘出します。この手術に関しては、開腹手術（恥骨後式根治的前立腺摘除術）または、内視鏡手術（腹腔鏡下前立腺摘除術）のどちらでも選択することが可能です。ただし、この臨床研究の途中で重い副作用が認められたときは直ちに投与を中止し、副作用に対する治療に努めることとなります。この臨床研究の進め方と現在の進行状況について十分に説明を受けて、納得されたうえで同意するか否かの判断をして下さい。

7. 適応判定の仕組み及び治療の計画

この遺伝子治療の対象としてお勧めする方は、がんの進行具合（臨床病期）や病理組織学的悪性度、手術前の前立腺特異抗原（PSA）の数値より、前立腺を摘出する手術をした後、5年以内に35%以上の確立でがんが再発する可能性のある比較的予後が悪いと推定される患者さんです。また、アデノウイルスベクターを前立腺のがん病巣に直接注射して治療しますので、前立腺から離れた部位にがんの転移がないことが条件です。このため、骨シンチグラフィ、コンピューター断層撮影（CT）、核磁気共鳴画像診断（MRI）などを行って転移がないことを確認します。

こうして担当医師により本臨床研究の適応症例に該当すると判断された場合には、あなたの病歴、全身状態を含めた諸検査結果は安全・効果評価・適応判定専門小委員会に提出されます。この委員会において、あなたが遺伝子治療を受けるに適切であると判断し、そしてあなたが同意書に署名・捺印をして遺伝子治療を受けることに同意されますと、治療が開始されることとなります。適応判定の基準については、先にお渡しした説明書に記載されております。

8. 期待される治療効果について

この遺伝子治療を外科的治療の前に行うことによって、腫瘍が退縮し、外科切除による治療効果を高め、転移や再発を抑制する効果を期待しておりますが、まだこの治療におけるこれらの臨床効果は明らかではありません。

9. 安全性について

(1) アデノウイルスベクター

単純ヘルペスウイルスチミジンキナーゼ遺伝子を持つアデノウイルスベクターは、米国のペイラー医科大学によって製造されたもので、ウイルスが増えないように処理されています。しかし、高濃度のアデノウイルスベクターを製造する場合、現在の技術では増殖する可能性のある自然のアデノウイルス（野生型アデノウイルス）が出現することは避けられません。今回の製剤も、米国のペイラー医科大学によって検査され、米国食品医薬品庁（FDA）によって、野生型アデノウイルスの混入の可能性も含めてその安全性が認められ、ヒトへの使用が許可されたものです。アデノウイルスは、ありふれた「かぜ」症状を起こすウイルスなので、たとえ増殖可能な野生型アデノウイルスが存在しても、重い副作用には結びつかないと考えています。米国ならびに岡山大学においても遺伝子治療の目的で、ベクターとしてアデノウイルスが使用されていますが、野生型ウイルスの発生による副作用はこれまでのところ報告されていません。ただし、アデノウイルスベクターの投与によって一過性の発熱などの副作用が認められています。

(2) ガンシクロビル

ガンシクロビルはウイルス感染症（サイトメガロウイルス）に対して一般的に使用されている薬剤で、安全性について十分に調べられております。サイトメガロウイルス感染症に使用した場合の主な副作用としては、白血球減少が22%、血小板減少が16%、肝機能障害が4%、腎機能障害が3%と報告されています。白血球減少と血小板減少は、時に強く見られることがありますので、腎機能に応じてその投与量を調節するとともに、ガンシクロビル投与期間中は2日毎に血液検査を行って観察します。血液検査で異常が認められた場合には、それ以降のガンシクロビルの投与を中止するなど、異常が認められた時期や程度に応じて必要な処置を行います。

(3) ベクターの注射

アデノウイルスベクター液は、超音波診断装置を肛門から挿入して前立腺を観察しながら直腸粘膜を通してがん病巣に直接注射します。針の刺し方は、あなたが今までに行ったことのある前立腺生検と同じ方法です。ベクター注入後は原則として一晩、膀胱にカテーテルを留置し、翌朝に抜去します。まれに出血、感染などの合併症が起こりますが、通常は軽度のものが一時的に起こるだけで治療により軽快します。また、感染を予防するために抗菌薬を使用します。緊急処置を必要とするような激しい出血は非常にまれですが、万一この様なことが起こった場合には適切に処置を致します。

以上が予測される副作用ですが、遺伝子治療臨床研究はまだごく限られた患者さんにしか行われていないため、予想されない問題が起こるかも知れません。あなたの病状については、本臨床研究の担当医師以外に、さきの安全・効果評価・適応判定専門小委員会の複数の委員が監視する仕組みとなっています。もちろん予測されなかった事態が生じた時には、治療を中止せざるを得ない場合があることも、予めご理解いただきたいと思います。その際は、事前あるいは事後に十分に説明させていただきます。

10. 外国での状況

単純ヘルペスウイルスチミジンキナーゼ遺伝子が組み込まれているアデノウイルスベクターとガンシクロビルを用いた前立腺がんの遺伝子治療臨床試験（第一相臨床試験）は、米国ペイラー医科大学で1996年8月から開始され1998年4月に終了しました。18人の前立腺がん患者さんに治療が行われ、安全性と治療効果に関するいくつかの情報が得られています。

ペイラー医科大学から米国食品医薬品庁（FDA）に提出された報告ならびに公表されました論文によりますと、副作用については、17人目までの患者さんにおいて発熱が3名、肝機能障害が3名、静脈注射部位の痛みを伴った腫れ（蜂窩織炎）が1名に認められています。これらの副作用はいずれも軽度のものであり、経過観察を含めた保存的治療で軽快しています。しかし、18人目の患者さんにおいて、ウイルスベクターが投与された後に軽度の発熱、高度の血小板減少と肝機能障害が出現したため、その時点で試験は中止されました。なお、本患者さんの血小板減少、肝機能障害は可逆的でありガンシクロビル投与開始16日目に正常値に回復しました。治療効果については、18名中3名に腫瘍マーカーである前立腺特異抗原（PSA）の50%以上の低下が認められ、そのうちの1名では治療後の前立腺生検にて癌細胞の消失が確認されました。また8名においてPSAの上昇がとまりました。その後、36人まで前立腺がん患者さんを追加して治療を行

い、アデノウイルスベクターの反復投与の安全性や、がんが死んでいくのみならず、患者さんの持つ免疫がこのがんを殺す可能性があることが論文として追加報告されました。また全体の77.8%の患者さんで、前立腺特異抗原（PSA）が平均28%低下したことや、このPSAが倍になる時間の延長も確認されています。また現在も放射線治療とアデノウイルスベクターを2週間開けて連続投与する併用療法が行われており、30名のうちそれぞれ1名に頻尿と肝機能の悪化が認められましたが、お薬で改善しております。そのほかの、重篤な副作用は認められず、これまでに計120人の前立腺がんの患者さんが一連の遺伝子治療を受けております。

今回、私たちが計画している臨床研究では、ペイラー医科大学より提供されたアデノウイルスベクターを使用して、同様の方法で治療を行う予定です。

厚生科学審議会科学技術部会
がん遺伝子治療臨床研究作業委員会委員名簿

氏名 所属・役職

(共通)

あさ	の	しげ	たか	
浅	野	茂	隆	早稲田大学理工学部特任教授
お	ざわ	けい	や	
小	澤	敬	也	自治医科大学医学部教授
かき	ぞえ	ただ	お	
垣	添	忠	生	国立がんセンター総長
かね	こ	しゅう	いち	
金	子	周	一	金沢大学大学院癌遺伝子治療学教授
かね	だ	やす	ふみ	
金	田	安	史	大阪大学大学院医学系研究科教授
きた	がわ	とも	ゆき	
北	川	知	行	財団法人癌研究会癌研究所長
ささ	づき	たけ	ひこ	
○ 笹	月	健	彦	国立国際医療センター総長
しま	だ	たかし		
島	田	隆		日本医科大学医学部教授
はま	だ	ひろ	ふみ	
濱	田	洋	文	札幌医科大学教授 (教育研究機器センター)
はや	かわ	たか	お	
早	川	堯	夫	独立行政法人医薬品医療機器総合機構顧問
よし	くら	ひろし		
吉	倉	廣		厚生労働省医薬品食品局食品安全部企画情報課参与

○委員長 (五十音順 敬称略)

(前立腺がん)

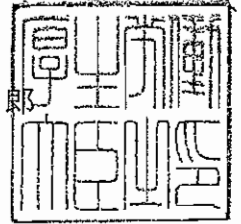
かき	ぞえ	ただ	お	
<兼任> 垣	添	忠	生	国立がんセンター総長

(平成17年4月1日現在)

厚生労働省発科第0130002号
平成18年1月30日

厚生科学審議会会長
久道茂 殿

厚生労働大臣 川崎 二郎



諮 問 書

下記の遺伝子治療臨床研究実施計画について、その医療上の有用性及び倫理性に関し、厚生労働省設置法（平成11年法律第97号）第8条第1項第1号イ及び遺伝子治療臨床研究に関する指針（平成14年文部科学省・厚生労働省告示第1号）の規定に基づき、貴会の意見を求めます。

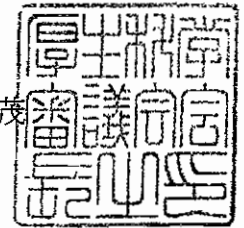
記

平成18年1月25日に自治医科大学附属病院病院長から提出された「AADC 発現 AAV ベクター線条体内投与による進行期パーキンソン病遺伝子治療の臨床研究」計画

厚科審第8号
平成18年1月30日

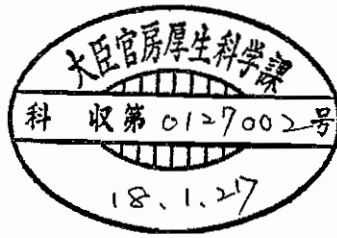
科学技術部会部会長
矢崎 義雄 殿

厚生科学審議会会長
久道 茂



遺伝子治療臨床研究実施計画について（付議）

標記について、平成18年1月30日付け厚生労働省発科第0130002号をもって厚生労働大臣より諮問があったので、厚生科学審議会運営規程第3条の規定に基づき、貴部会において審議方願いたい。




別紙様式第 1

遺伝子治療臨床研究実施計画申請書

平成 18 年 1 月 25 日

厚生労働大臣 川崎 二郎 殿

実施施設	所在地	栃木県下野市薬師寺 3311-1 (郵便番号 329-0498)
	名称	自治医科大学附属病院 0285-44-2111 (電話番号) 0285-44-8169 (FAX 番号)
	代表者 役職名・氏名	自治医科大学附属病院 病院長 布施 勝生 


下記の遺伝子治療臨床研究について、別添の実施計画書に対する意見を求めます。


記

遺伝子治療臨床研究の課題名	総括責任者の所属・職・氏名
AADC 発現 AAV ベクター線条体内投与による進行期パーキンソン病遺伝子治療の臨床研究	自治医科大学医学部・神経内科・教授 中野 今治

遺伝子治療臨床研究 実施計画 概要書

H 18 年 1 月 25 日	(申請年月日)
H 年 月 日	(改正年月日)

研究の名称	AADC 発現 AAV ベクター線条体内投与による進行期パーキンソン病遺伝子治療の臨床研究		
研究実施期間	平成 年 月 日 (承認日) から 10 年間		
総括責任者	所属部局の所在地	栃木県下野市薬師寺 3311-1 (郵便番号 329-0498)	
	所属機関・部局・職	自治医科大学医学部 神経内科・教授	
	氏名	中野 今治 	
実施の場所	所在地	栃木県下野市薬師寺 3311-1 (郵便番号 329-0498)	
	名称	自治医科大学附属病院 病院長 布施勝生	
	連絡先	栃木県下野市薬師寺 3311-1 (電話番号 0285-58-7352)	
総括責任者以外の研究者	氏名	所属機関・部局・職	役割
	・小澤敬也	自治医科大学・遺伝子治療研究部・教授	副責任医師、ウイルスベクターに関する全般管理
	・渡辺英寿	自治医科大学・脳神経外科・教授	副責任医師、脳内へのベクター注入の管理・助言
	・藤本健一	自治医科大学・神経内科・助教授	患者評価統括と定位脳手術補助
	・村松慎一	自治医科大学・神経内科・助教授	適応患者の選択・評価およびウイルスベクターの管理
	・加藤正哉	自治医科大学・脳神経外科・助教授	遺伝子導入のための定位脳手術実施
	・久米晃啓	自治医科大学・遺伝子治療研究部・助教授	ウイルスベクターの品質検査と管理
	・池口邦彦	自治医科大学・神経内科・講師	患者への説明と同意の取得および患者評価
	・水上浩明	自治医科大学・遺伝子治療研究部・講師	ウイルスベクターの検出
	・岡田尚巳	自治医科大学・遺伝子治療研究部・講師	ウイルスベクターの管理と注入に関する情報収集
・卜部匡司	自治医科大学・遺伝子治療研究部・講師	ウイルスベクターの解析	
・川上忠孝	自治医科大学・神経内科・助手	適応患者の選択、患者評価および定位脳手術補助	
・松下 卓	自治医科大学・遺伝子治療研究部・助手	ウイルスベクターの品質検査と管理	
・佐藤俊彦	宇都宮セントラルクリニック・院長	PET 検索	

審査委員会が研究計画の実施を適当と認める理由	<p>審査委員会では、提出された遺伝子治療臨床研究実施計画書を慎重に審査した結果、本遺伝子治療臨床研究実施計画は平成14年文部科学省・厚生労働省告示第1号(「遺伝子治療臨床研究に関する指針」平成14年3月27日告示(平成16年12月28日全部改正)の必要条件を満たしていると認めた。</p> <p>さらにパーキンソン病モデルサルに於ける前臨床試験成績から、従来の治療法では対処困難である進行期パーキンソン病に対し治療効果が期待できること、さらに本研究で使用される組換えウイルスの品質および安全性は十分に保証されるものと認められたため、所轄官庁に臨床研究実施計画を申請することを決定した。(資料1)</p>	
	審査委員会の長の職名	氏名
	自治医科大学附属病院遺伝子治療臨床研究審査委員会 委員長 自治医科大学地域医療学講座 教授	梶井英治 
研究の区分	○遺伝子治療臨床研究	遺伝子標識臨床研究

4 遺伝子治療臨床研究の目的	<p>本研究は、進行したパーキンソン病患者の線条体(被殻)に、芳香族Lアミノ酸脱炭酸酵素(aromatic l-amino acid decarboxylase:AADC)遺伝子を組み込んだアデノ随伴ウイルス(adeno-associated virus:AAV)ベクターを定位脳手術的に注入し、その安全性を検証するとともに、経口投与するL-DOPAによってドパミン産生を促し、パーキンソン症状を改善することを目的とする。ドパミンの過剰合成に伴って生じうるジスキネジアはL-DOPAの投与量を減らすことにより予防する。</p>
5 遺伝子治療臨床研究の対象疾患およびその選定理由	<p>(1) パーキンソン病の現状と遺伝子治療臨床研究を選定する理由</p> <p>① パーキンソン病に関する現時点での知見</p> <p>パーキンソン病は振戦、寡動、筋強剛、姿勢反射障害を主たる症候とし、40-70歳で発症し、10年前後で臥床状態となる進行性神経変性疾患である。パーキンソン病は、線条体に投射する黒質ドパミン合成ニューロンが脱落する結果、線条体のドパミンが欠乏して発症すると考えられている。パーキンソン病に対しては薬物療法や深部脳電気刺激療法など、複数の治療法があるが、いずれも問題を有している。治療の主流となる薬物療法では、長期投与により①効果が減弱し、②wearing-off現象、on-off現象、ジスキネジアが出現、③幻覚や妄想が現れるようになり、新規治療法の開発が望まれている。</p> <p>② 当該遺伝子治療臨床研究の概要</p> <p>AADC遺伝子を搭載したAAVベクター(AAV-AADC)を進行したパーキンソン病患者の被殻に定位脳手術的に注入する。AADCはL-DOPAをドパミンに変換する酵素であり、L-DOPAの服用でドパミン産生が増加し、症状の改善が期待できる。仮にAADCが過剰に発現した場合にはL-DOPA服用量を減らすことでジスキネジアを予防できる。</p> <p>③ 他の治療法との比較および遺伝子治療を選択した理由</p> <p>a. ドパミン産生細胞の移植</p> <p>ドパミン産生細胞を被殻に移植する治療法で、これまで自家副腎髄質細胞、交感神経節細胞の移植が行われてきたが、効果は不十分である。</p> <p>近年、米国においてパーキンソン病患者の両側被殻に中絶胎児の黒質ドパミン細胞を移植する二重盲検試験が実施された。治療1年後、運動症状の多少の改善が認められたが、多くの症例でジスキネジアが出現した。この治療では、患者1人当たり胎児4人分のドパミン細胞が必要であり、我が国では中絶胎児組織の臨床応用に関するガイドラインが存在せず、この治療法を実施することは困難である。</p> <p>b. 幹細胞治療</p> <p>幹細胞は適切な条件下で神経細胞を含む種々の細胞に分化させることができ、これをパーキンソン病の移植治療に用いる研究がなされている。この領域の研究は大きな成果をもたらす可能性を秘めているが、ドナー細胞をどこに求めるか、腫瘍化の阻止</p>

	<p>にはどうすればよいかなど、実用化の前に解決すべき問題が多い。</p> <p>c. 遺伝子導入療法</p> <p>脳内に存在する自己細胞にドパミン産生に関わる酵素遺伝子(本研究では AADC)を導入して自己細胞にドパミンを産生させる遺伝子導入療法が考えられる。ドパミンが機能するには、線条体の細胞間隙に一定量が徐々に漏れ出ていれば十分であるとの考えもあり、ドパミン合成に必要な酵素遺伝子を線条体の神経細胞に導入してドパミンを産生させることで症状が改善することが期待される。AADC 遺伝子の導入と L-DOPA の経口投与を組み合わせる方法は安全性も高く、パーキンソン病モデルサルにおいて有効性も確認されている。そこでパーキンソン病遺伝子治療臨床研究の第一歩として、この方法を選択した。</p>
<p>6 遺伝子の種類及びその導入方法</p>	<p>(1) 人に導入する遺伝子の構造と性質</p> <p>① 人に導入する遺伝子の構造</p> <p>ヒト AADC 遺伝子は、第 7 染色体上に位置しており、8 万 5 千塩基対以上におよぶ大きな DNA から成り、15 のエクソンを含んでいる。本研究ではヒト AADC の cDNA (143 塩基対) を治療遺伝子として用いる。</p> <p>② 人に導入する遺伝子の性質</p> <p>2 型 AAV ベクターに搭載する AADC cDNA は、ベクター内では一本鎖 DNA であるが、細胞内で二本鎖 DNA に変換される。</p> <p>③ 導入遺伝子からの生成物の構造およびその生物活性</p> <p>AADC は二量体として存在し、L-dopa の脱炭酸によりドパミンを合成する。その他に 5-水酸化トリプトファン (5-HTP) の脱炭酸によりセロトニンを合成する。</p> <p>(2) 本計画で使用するその他の組換え DNA の構造と性質</p> <p>本計画では他の組換え DNA は使用しない。</p> <p>(3) 標的細胞とした細胞の由来および生物学的特徴ならびに当該細胞を標的細胞とした理由</p> <p>本計画では、黒質-線条体路の投射先である被殻の背外側部に存在する神経細胞を標的として遺伝子導入を行い、ドパミンを産生させる。パーキンソン病では、線条体に投射している黒質ニューロンの脱落によって、線条体のドパミンが欠乏している。したがって、被殻の神経細胞を標的として遺伝子導入を行うことが、治療効果を得るために効果的であると考えられる。</p> <p>(4) 遺伝子導入方法の概略および当該導入法を選択した理由</p> <p>AAV ベクターは、神経細胞に効率良く遺伝子導入できること、非分裂細胞で長期間遺伝子発現できること、細胞毒性が少なく非病原性のウイルスを基本骨格としていて安全性が高いことから、臨床研究に適している。AAV には 2 型以外に様々な血清型が同定されているが、2 型 AAV は神経細胞への特異性が高い。従来、2 型 AAV ベクターを用いた臨床研究が欧米で実施されてきており、血友病に対して第 IX 凝固因子発現 2 型 AAV ベクターの骨格筋あるいは肝動脈への注入、パーキンソン病に対してグルタミン酸デカルボキシラーゼ発現 2 型 AAV ベクターの視床下核への注入などが既に試みられている。以上のことから、今回の臨床研究では、2 型 AAV ベクターを利用するのが妥当と考えられる。</p> <p>(5) ウイルスベクターを用いて遺伝子導入を行う場合</p> <p>① 野生型ウイルスの生物学的特徴および人に対する影響</p> <p>AAV はパルボウイルス科デPENDウイルス属に分類される直径約 26nm のエンベロープを持たない球形ウイルスである。ウイルス粒子は物理化学的にきわめて安定である。ゲノムは 4679 ヌクレオチドから成る 1 本鎖 DNA であり、プラス鎖あるいはマイナス鎖が含まれている。ゲノム両末端 145 ヌクレオチドは T 字型ヘアピン構造を形成しており inverted terminal repeat (ITR) と呼ばれる。AAV ゲノムの左半分は rep 遺伝子、右半分は cap 遺伝子で、それぞれ非構造蛋白質とキャプシド蛋白質をコードしている。AAV はヘルパーウイルスの存在下でのみ増殖でき、自律増殖はできない。単独で細胞に感染した場合、第 19 番染色体の AAVS1 領域(19q13.42)に特異的にそのゲノムを組み込み、潜伏感染の状態となる。AAV は呼吸器を主たる感染経路として人から人へ感染するとされている。大部分は不顕性感染で AAV の感染に伴う特有の疾患は報告されて</p>

	<p>ならず、非病原性と考えられている。米国での調査によると、出生直後は AAV に対する抗体は検出できないが、学童期で人口の 50%以上で抗体が陽性となる。</p> <p>② ウイルスベクターの作製方法</p> <p>AAV ゲノムの ITR を除いた <i>replcap</i> 遺伝子部分を挿入した AAV ヘルパープラスミド (pHLP19), 両端に ITR を連結した AADC 発現カセットを挿入した AAV ベクタープラスミド (pAAV-hAADC-2), 2 型アデノウイルスの E2A, E4, VA RNA 遺伝子を挿入したアデノウイルスヘルパープラスミド (pladeno5) の 3 種類をリン酸カルシウム法にて HEK293 細胞にトランスフェクションする。3 日後、凍結融解操作で細胞内の AAV ベクターを遊離させ、2 回の塩化セシウム密度勾配超遠心によって精製する。10mM リン酸ナトリウム/140mM NaCl/5% ソルビトール溶液 (pH 7.4) にて透析を行い、Poloxamer 188 を最終濃度 0.001% になるよう加え、0.22mm のフィルターで滅菌処理を行いウイルスベクター液とする。使用する培地、血清、試薬等はすべて米国の Food and Drug Administration (FDA) の good manufacturing practice (GMP) 規格に適合しており、Avigen 社の内部規定に基づいて作製されている。</p> <p>③ ウイルスベクターの構造</p> <p>キャプシドは野生型ウイルスと同じである。キャプシドに被われるベクターゲノムは 3466 ヌクレオチドから成り、両末端の ITR は野生型と同じであるが、その間はサイトメガロウイルスのプロモーター/エンハンサー、CMV/βグロビンキメライントロン、ヒト AADC 遺伝子、ヒト成長ホルモン遺伝子ポリ A シグナルに置き換えられている。</p> <p>④ ウイルスベクターの生物学的特徴</p> <p>AAV ベクターは神経細胞、筋細胞、肝臓などに遺伝子を効率良く導入できる。一本鎖ベクターゲノムは核内で二本鎖となり、導入遺伝子を発現できるようになる。大半はエピソームとして存在し、染色体に組み込まれるのはごく一部である。非分裂細胞ではベクターゲノムは長期間に亘って安定に保持される。動物実験では年余に亘る導入遺伝子の発現が報告されている。</p> <p>AAV ベクターゲノムは一部が染色体に組み込まれたとしても、<i>rep</i> 遺伝子を欠いているため AAVS1 領域への部位特異性は失われている。</p>
--	---

<p>7 安全性についての評価</p>	<p>(1) 遺伝子導入方法の安全性</p> <p>① 遺伝子導入に用いるウイルスベクター、またはその他のベクター (担体) の純度</p> <p>組換えウイルスの製造および純度の検定は、ベクター供給元である米国 Avigen 社において行う。Avigen 社は FDA による医療用装置に関する GMP の認可を受けており、品質管理のための設備を有している。</p> <p>② 患者に投与する物質の純度およびその安全性</p> <p>患者に投与するベクターは GMP ガイドラインに従って品質管理される。ベクター溶液への添加物 (ソルビトール並びに Poloxamer 188) はいずれも医薬品添加物として認可されたものであり、純度および安全性に問題のないものを用いる。</p> <p>③ 増殖性ウイルス出現の可能性</p> <p>野生型 AAV は単独では複製できず、ヘルパーウイルスの存在を必要とする。さらに AAV ベクターはウイルス由来遺伝子が除去されているため、ヘルパーウイルスが存在しても複製できない。但し、ベクター作製時に野生型 AAV が生成された場合、ヘルパーウイルス存在下で複製することがあり得る。また、AAV ヘルパープラスミドと AAV ベクタープラスミドの間の組換えによる偽野生型 AAV の出現についても、pHLP19 ではそれを抑える工夫をしてある。</p> <p>野生型あるいは偽野生型 AAV は HEK293 細胞にベクターストックと野生型アデノウイルスとを同時に感染させた後、検出する。この方法の検出感度は 10^7 ゲノムあたり 1 コピーであり、検出感度以下を基準とする。</p> <p>④ 遺伝子導入に用いるウイルスベクター、またはその他のベクター (担体) の細胞傷害性</p> <p>本研究に用いる用量以上の AAV ベクターをサル脳内に注入した前臨床研究では、細胞傷害性は認められなかった。</p>
---------------------	---

⑤ 体内の標的細胞以外の細胞への遺伝子導入の可能性

AAV ベクターを用いた血友病 B の臨床研究において、肝動脈にベクターを投与した際、数週間精液中にベクターが検出された。しかし、精子ゲノムへのベクターゲノムの組込みはなかったものと結論された。本研究では血友病の臨床研究に用いられた量のおおよそ 1/100 量のベクターを頭蓋内に局所投与するものであり、頭蓋外の細胞に遺伝子導入が起こる可能性は低い。サル脳へのベクター投与実験では、脾臓、心臓、肝臓、卵巣でベクターゲノムは検出されなかった。

⑥ 患者以外の人に遺伝子が導入される可能性

本研究では血友病の臨床研究（血管内投与）に比べて極めて少量のベクターの局所投与であり、ベクターが患者体外に排出される可能性は低い。しかしながら、ベクター拡散の可能性を最小限にするため、本研究の対象患者はベクター投与後、個室に隔離する。また、患者の尿、便、血液および唾液は PCR 法でベクター DNA が陰性になるまで検査する（9.5.4 を参照のこと）。

⑦ 染色体内へ遺伝子が組み込まれる場合の問題点

AAV ベクターは標的細胞の染色体に組み込まれる可能性はあるが、その頻度は著しく低いものと推定される。また、遺伝子導入の標的が非分裂細胞のニューロンであることから、挿入変異を契機にがん化が進む危険性はほとんどないものと考えられる。

マウス肝臓への遺伝子導入実験で、組込み部位が遺伝子存在領域に多いこと、組込み部位近傍のゲノムが約 2kb まで欠失しているとの報告がある。但し、AAV ベクターゲノムの組込みが一部起きたとしても、非分裂細胞のニューロンでは癌化の危険性は低いものと考えられる。なお、肝臓で AAV ベクターゲノムの組込みが観察されたのは、再生しうる臓器であることと関係があるかもしれない。因みに、筋肉細胞では AAV ベクターゲノムの染色体への組込みは検出されない。

⑧ がん原性の有無

これまでのところ野生型 AAV や AAV ベクターを原因とするがん発生の報告はなく、癌原性は無いものと考えられる。

(2) 遺伝子産物の安全性

AADC は線条体内のドパミンニューロン終末に存在する酵素である。この酵素は L-dopa の供給がなくてはドパミンを産生することは出来ない。したがって本臨床研究では、L-dopa の投与量を調節することで線条体内のドパミン濃度が過剰とならないように制御することが可能であり、安全性が高い。また、ドパミンの他に AADC により 5-HTP を基質としてセロトニンが生成されるが、内因性の 5-HTP は少量であり、AADC の過剰発現が起こっても生成されるセロトニンの量は生理的範囲内であると予想されるため、これによる副反応は生じないと考えられる。

(3) 細胞の安全性

AAV ベクターは HEK293 細胞に 3 種類のプラスミドをトランスフェクションして製造される。この HEK293 細胞の品質はベクターを製造する Avigen 社において厳重に管理されている。

① 培養細胞の純度

HEK293 細胞は Avigen 社において FDA 基準の品質管理試験が施行されている。細菌、真菌、マイコプラズマ、ウイルス等による汚染の有無については専門の検査会社でテストされ、安全性が確認されている。細胞培養に用いられる培地、FBS などは FDA の基準を満たすものである。

② 細胞の遺伝子型、表現型の安定性

いくつかの細胞内酵素の発現パターンを電気泳動法によって比較し、他種細胞の混入のないことを確認している。また、ベクター作成にはマスターセルバンクからの継代数が 4 から 20 までの HEK293 細胞を用いており、表現型が安定していると考えられる時期の細胞を使用している。

③ 被検者に投与する細胞の安全性

被験者には細胞成分を投与しない。

<p>8 遺伝子治療臨床研究の実施が可能であると判断した理由</p>	<p>当施設で診療している多数の進行期パーキンソン病患者は、新しい治療法に大きな期待を寄せている。パーキンソン病モデルサル被殻への AAV-AADC 注入による前臨床研究では、AADC が長期間被殻内で発現して治療効果が認められ、かつ副作用は見られず安全性が確認されている。本臨床研究の遂行には、DNA 技術をはじめとする遺伝子工学、パーキンソン病診療、定位脳手術に精通した専門家の協力が必要である。当施設はこの条件を満たし、綿密な協力体制が出来上がっており、遺伝子治療臨床研究の実施が可能である。</p>
<p>9 遺伝子治療臨床研究の実施計画</p>	<p>(1) 遺伝子治療臨床研究を含む全体の治療計画 本研究は患者間用量比較オープン試験であり、臨床治験の第 I/II 相に相当する。</p> <p>① 研究の目的 本研究の第一の目的は、AAV-AADC を、進行期パーキンソン病患者の被殻に定位脳手術的に投与して、安全性を確認することである。第二の目的は①AAV-AADC の効果を症状日誌、臨床症状、L-DOPA の必要量から確認すること、②AAV-AADC の投与量と被殻での発現量を PET で確認することである。</p> <p>② AAV-AADC の投与 進行期パーキンソン病患者の被殻に左右 2 カ所ずつ計 4 カ所に、1 カ所あたり 50 μ L の AAV-AADC を定位脳手術的に注入する。注入するベクター量は 3 群を予定している。第 1 群での注入量 (vector genomes : vg) は 1 症例あたり 3×10^{11} vg を予定している。第 2 群では 9×10^{11} vg を注入し、第 3 群では、第 1 群と 2 群の安全性の評価および治療効果に応じて用量を調整する予定である。治療後の評価に関しては各群とも同じとする。</p> <p>③ 対象患者 対象は自治医科大学付属病院、あるいはその関連病院に通院中の進行期パーキンソン病患者で、実施計画書に記載された選択基準を満たし、かつ除外基準のいずれにも該当しない 9 症例とする。</p> <p>④ 評価項目 (詳細は実施計画書に記載)。 a. 安全性の評価として、i) 一般身体所見、ii) UPDRS I~IV を含む神経学的所見、iii) 有害事象、iii) 抗パーキンソン病薬の必要量、iv) 臨床検査 (特に血清抗 AAV 抗体検査と血液、尿、便、唾液の PCR 分析、v) 脳の PET スキャンと MRI、vi) Hoehn & Yahr の重症度、vii) Geriatric Depression Scale (GDS) の short form、および viii) Mini-Mental State Examination (MMSE)</p> <p>⑤ 対象者の参加取り止め 全ての対象者は研究のいかなる時点においても、不利益を被ることなく本研究への参加を取り止めることができる。対象者が参加を取り止めた場合、次の基準にしたがって他の対象者に振り替える。 a. 対象者が遺伝子導入以前に参加を取り止めた場合、次の対象者に振り替える。 b. 対象者が遺伝子導入後に参加を取り止めた場合、次の対象者への振り替えは行わない。この場合、安全性に関する経過観察は継続する。</p> <p>(2) 被験者の同意の取得方法 本研究に参加する候補者は、自治医科大学付属病院あるいはその関連病院に通院している患者の中から募集する。募集に当たっては、この臨床治療研究についての情報を関係する神経内科医に広く提供する。被験者に対しては臨床治療研究実施医師より、「パーキンソン病遺伝子治療の臨床研究ご参加のしおり」を基にして十分な説明を行い、文書による同意を得る。</p> <p>(3) 実施期間および目標症例数 実施期間は平成**年**月**日より 10 年間とする。目標症例数は 9 例とする。</p> <p>(4) 遺伝子治療臨床研究の実施方法：詳細は実施計画書参照</p> <p>① 遺伝子導入方法 (安全性および有効性に関する事項を除く)</p>

	<p>被験者は治療開始10日前 (Day -10) に自治医科大学附属病院に入院する。</p> <p>遺伝子の導入は全身麻酔下で定位脳手術によって被殻へ直接注入する。 AAV-AADC を注入する目標となる部位は手術に先だって撮影した MRI 上で同定する。 2個所の目標点は、被殻の中心に近い背外側寄りで十分に離れている事を条件として決定する。 頭蓋骨の burr hole は1側につき1つとし、そこから2トラックの刺入路で上 AAV-AADC を注入する。</p> <p>AAV-AADC を含む溶液は別記の方法で調整し、専用のポンプを用いて 1カ所当たり 1 μl/min の速度で計 50 μl 注入する。 4個所の注入が完了したら、cannula を抜去して出血が無いことを確認し、皮膚を縫合閉鎖する。 麻酔覚醒後、直ちに頭部 CT スキャンを撮影し、血腫などの合併症が無いことを確認する。</p> <p>② 臨床検査項目および観察項目</p> <p>遺伝子導入手術後、全例 2 週間 (Day 14) は入院することとする。 患者はスケジュールにしたがって評価と臨床検査を受ける。 ベクター投与後 3 日間は個室に隔離し、外出・外泊は認めない。 なお投与後 3 日目に PCR 法で血液、唾液、尿、便のいずれかにベクターDNA を認める場合には、ベクターDNA が陰性になるまで個室への隔離期間を延長する。 Day 14 には退院可能とし、スケジュールにしたがって外来における観察を受けることとする。</p> <p>③ 予測される副作用およびその対処方法</p> <p>a. ベクターによる合併症</p> <p>炎症反応を惹起し、発熱などの全身症状や脳浮腫による痙攣や意識障害をきたす可能性は低いと完全に否定することは出来ない。 患者を注意深く観察することによって合併症の発生をいち早く察知し、適切な処置をとる。</p> <p>AAV ベクターが患者細胞の染色体に組み込まれる確率は著しく低いものと推定される。 万一、このような事態が生じた場合に最も懸念されるのは、発癌の危険性が高まることである。 身体所見および画像診断などを通じて、早期発見に努める。 またベクターDNA が生殖細胞に組み込まれる可能性も否定はできない。 患者には安全性が確認されるまで避妊するよう指導し、将来子供をもうけることを希望する患者には、治療前に精子を凍結保存しておくようカウンセリングを行う。</p> <p>b. 手術による合併症</p> <p>定位脳手術は侵襲の少ない手技であるが、予期しない合併症を起こす危険は避けられない。 全ての定位脳手術における手術合併症の報告は、ほとんど無症状のものを含めても 5% 以下で、出血、感染および麻酔の合併症が主である。</p> <p>④ 遺伝子治療臨床研究の評価方法、評価基準および中止判定基準</p> <p>安全性と有効性に関する総合的評価は施設内評価委員会が行う。</p> <p>⑤ 症例記録に関する記録用紙等の様式</p> <p>本研究の記録に関する様式 (症例報告書) は、別添のとおり定める。</p> <p>⑥ 記録の保存および成績の公表の方法</p> <p>本研究に関連した記録は、自治医科大学付属病院において、研究の中止もしくは終了の後 10 年間保存する。 また遺伝子治療臨床研究に関する指針に基づき、研究に関する情報は適切かつ正確に公開するように努め、かつプライバシーの保護を徹底する。 これは、文部科学省・厚生労働省の「遺伝子治療臨床研究に関する指針」{平成 14 年 3 月 27 日 (平成 16 年 12 月 28 日全部改正)} に則って行う。</p>
備考	<p>1) 被験者の同意取得について：被験者は本遺伝子治療臨床研究について文書に基づいて説明を受け、その内容と期待される治療効果および危険性を十分に理解し、自主的に同意した上で、同意書に署名したものとす。 なお、被験者はその申し出により同意を撤回し、本遺伝子治療臨床研究への参加、あるいは継続を取りやめることができる。</p> <p>2) 本遺伝子治療臨床研究については、平成 14 年 11 月 1 日から平成 17 年 3 月 14 日まで自治医科大学附属病院遺伝子治療臨床研究審査委員会で審議され、その科学的および倫理的妥当性について承認されている。</p>

臨床研究 「パーキンソン病遺伝子治療」

参加のしおり

このしおりは 『AADC 発現 AAV ベクター線条体内投与による進行期パーキンソン病遺伝子治療の臨床研究』 に参加される予定の患者さんに、具体的な内容を説明するために作られたものです。

内容について、わからないことや聞きたいことがありましたら、
いつでもご遠慮なくお申し出ください。

<目 次>

1. 臨床研究とは	4
2. パーキンソン病とドパミン	4
3. パーキンソン病の薬物療法とその問題点	6
4. この臨床研究の概要について	8
5. AAVベクターとは	10
6. パーキンソン病遺伝子治療臨床研究の海外での状況	11
7. 臨床研究の具体的な方法	
A. 参加できる人, できない人	11
B. 臨床研究のスケジュール	13
C. 線条体への治療用ベクターの注射	15
D. 期待される効果	16
E. 予想される危険性および副作用	16
1) ウイルスベクターを使うことで起こる危険性	17
① 炎症	
② 免疫反応	
③ 神経細胞に遺伝子を入れることで起こる異常	
④ ベクターが生殖細胞に感染する危険性	
⑤ ベクターが増えて散らばる危険性	
2) 手術に伴う危険性	19
① 出血	
② 感染	
③ 麻酔の副作用・合併症	
④ その他, 手術に関係した予想し得ない副作用	
8. 臨床研究への参加予定期間, 参加患者数	20
9. 臨床研究の参加をことわったら	20
10. 途中でやめなくなったら	21
11. 健康被害がおこったら (健康被害の治療と補償に関する事項)	21
12. あなたの個人情報の保護について	22
13. 臨床研究の成績の使用と公表について	22
14. 個人情報の保護と診療情報の開示についての問い合わせや苦情の窓口	23

15. 臨床研究に参加するために必要な費用について-----	2 4
16. 臨床研究に参加する間にお願いすること-----	2 4
17. その他-----	2 4

1. 臨床研究とは

臨床研究とは、ある病気の患者さんに新しい治療法を試みて、それが安全であるかどうか、あるいは効果があるかどうかを判定するために医師が行う研究です。その治療法は、患者さんで行う前に動物実験をはじめとして様々な実験を行って、少なくとも動物実験レベルでは安全であることと効果があることが確認されています。

さらに、臨床研究は、国が定めた指針に基づいて計画され、実施する病院の倫理委員会と国の審議会の厳格な審議を受けて承認された後に行われます。私たちの研究もこのような厳しい審査を受けて認められたものです。

ただし、動物で安全であって効果があったからといって人でも同じように安全で効果があるとは言いきれません。したがって、多くの患者さんに応用する前に、少ない患者さんで治療を行ってみて、安全性と効果を確かめる必要があります。このように、臨床研究には文字通り研究的な一面があることを十分ご理解の上、以下の文章を読み、説明をお聞きください。

2. パーキンソン病とドパミン

脳はものを考えたり動く命令を発するなど、様々な働きをしています。脳にはたくさんの神経細胞があります。肝臓にも細胞はたくさんありますが、肝臓はものを考えたり動く命令を発することはありません。脳と肝臓はどう違うのでしょうか？

脳はたくさんの神経細胞があり、お互いに情報をやりとりしながらネットワークを形成して複雑な働きをします。これに対して肝臓の細胞は、細胞それぞれが重要な働きをしますが、お互いに情報をやりとりすることはほとんどありません。

細胞間の情報のやりとりは「神経伝達物質」と呼ばれる化学物質によって行われます。たとえばA細胞がB細胞に情報を伝えるとしましょう(図1)。A細胞は神経伝達物質を放出します。これがB細胞の受容体に結合して情報が伝えられます。現在脳では約40種の神経伝達物質が見つかっており、ドパミンはその1つです。ドパミンが不足するとパーキンソン病になります。

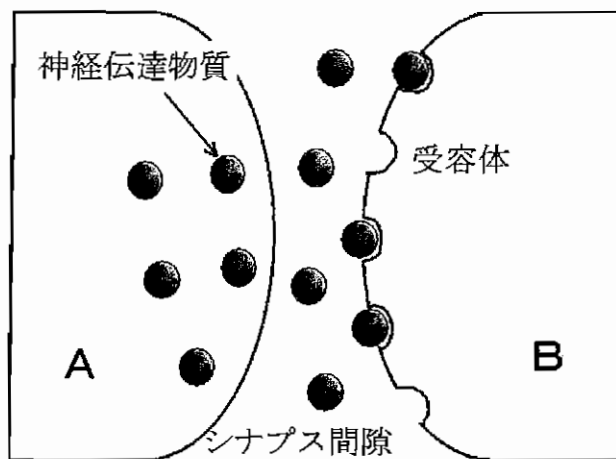


図1 神経細胞間の情報の伝達

神経伝達物質は一つの神経細胞(A)から放出され、次の神経細胞(B)の受容体に結合して情報を伝えます。この神経細胞(A)と神経細胞(B)の間のすきまをシナプス間隙と呼びます。

ドパミンを作る神経細胞は、黒質と呼ばれる部分にたくさん集まっています。ドパミンを作る細胞は突起を伸ばして線条体にドパミンを送ります(図2)。ドパミンは、線条体細胞の受容体に結合して情報を伝えます。パーキンソン病では黒質のドパミンを作る細胞が減って線条体に情報が届かなくなり、その結果①ふるえ、②関節が硬い、③動作が遅い、④さっと足が出なくて転びやすいなどの症状が出ます。

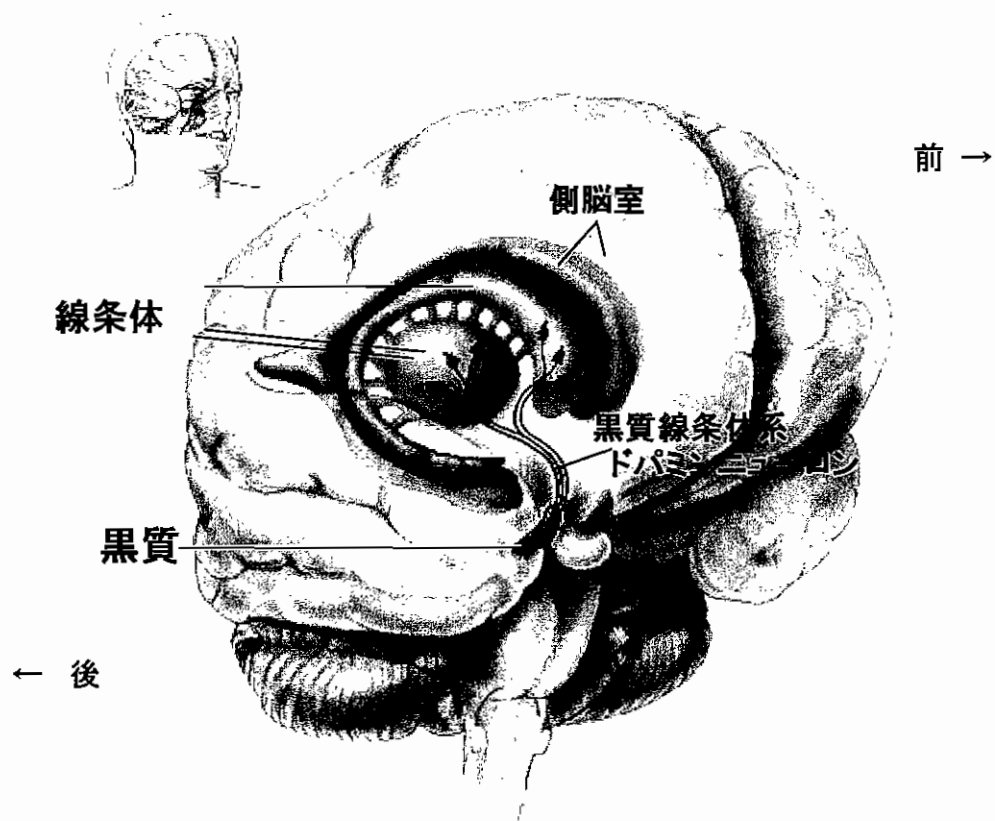


図2 脳内の黒質と線条体の位置

中脳に在る黒質の神経細胞からは突起が線条体に伸びています。この突起でドーパミンが合成されて線条体に放出されることによって運動がなめらかに行われます。

3. パーキンソン病の治療法と問題点

基本はお薬による治療です。しかし病気を根本的に治療する「原因療法」ではありません。不足したドーパミンをお薬で補って症状を緩和する「補充療法」です。お薬の中で最も強力なのがレボドパです。ドーパミンをのんでも脳に到達しないため、ドーパミンの原料であるレボドパを使います。レボドパは線条体の中で芳香族L-アミノ酸脱炭酸酵素 (AADC) の働きによってドーパミンに変わります (図3 A)。

パーキンソン病の初期にはAADCが十分にあるため、レボドパをのむと速やかにドーパミンとなり症状が良くなります (図3 B)。しかし進行するとAADCが減ってしまうので、レボドパをのんでもドーパミンが出来ません (図3 C)。あなたがレボドパをのんでも満足できる効果が得られない原因の一つは、線条体におけるAADCの極端な減少と考えられています。

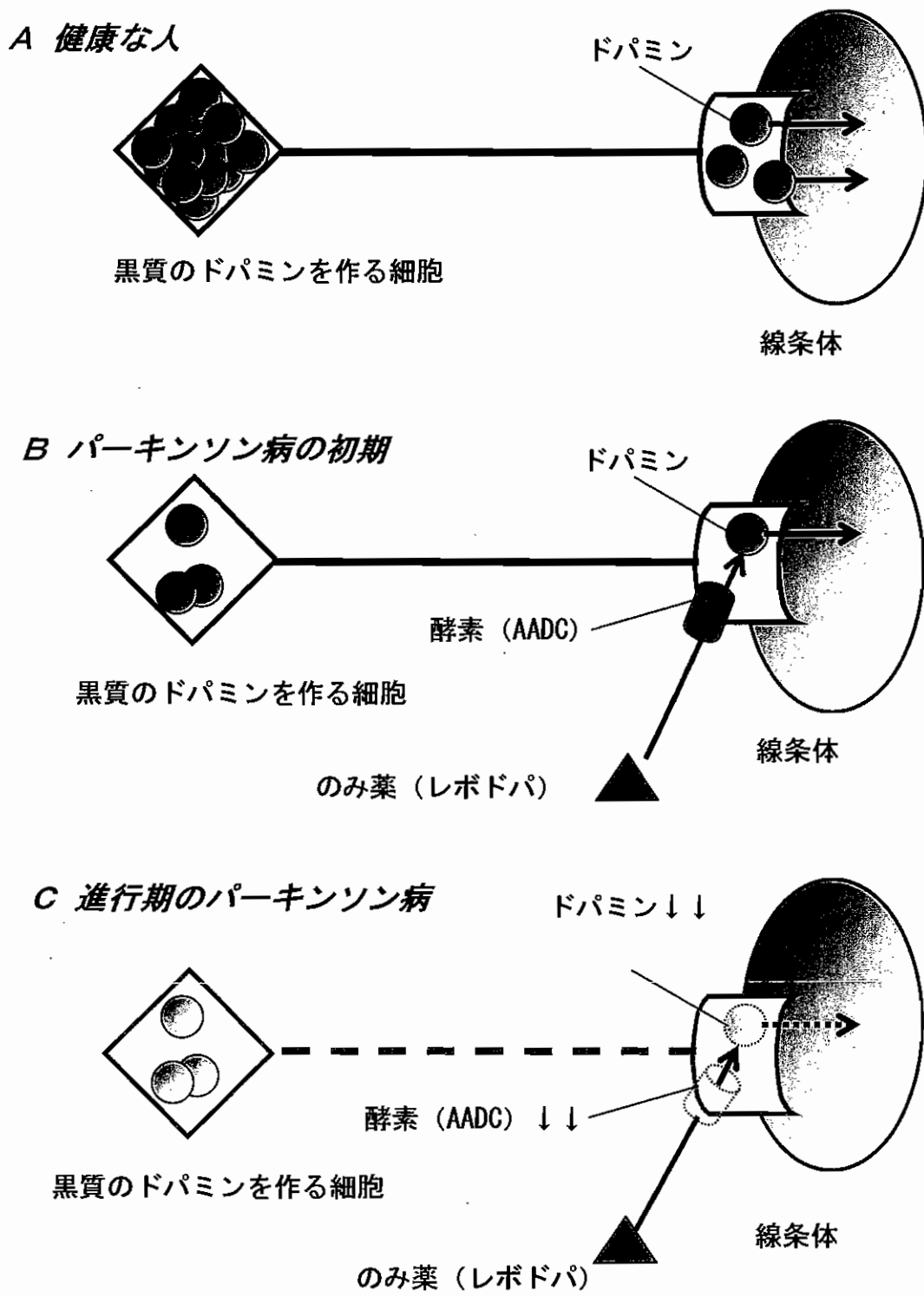


図3 パーキンソン病の病期による違い

パーキンソン病の初期には黒質の細胞が作るドーパミンが減るので、レボドパを服用して補うことができます。進行期パーキンソン病では、レボドパをドーパミンに変えるAADCという酵素が極端に減りますので、レボドパを服用してもドーパミンを補えなくなります。

お薬以外の治療法として①手術によって脳の一部を熱凝固する凝固療法、②手術

によって脳内に電極を植え込み前胸部の刺激装置で持続刺激する脳深部刺激療法、
③ドパミンを作る細胞の移植 ④幹細胞の移植 ⑤カプセルに入れた腫瘍細胞の移植などがあります。このうち保険適用があつて現実に実施可能な治療法は①と②です。

凝固療法は原則として片側にしか実施できないため、あなたのように両側に症状があるときには効果が不十分です。またふるえや関節の硬さ、不随意運動には効果があつても、歩行障害や転びやすさに対しては十分な効果が期待できません。脳深部刺激療法は両側に行うことが可能ですが、レボドパの効果が無い症例には効きません。また根本的な治療法ではありませんので、一時的には有効でも症状は徐々に進行します。さらに脳内の刺激電極や前胸部の刺激装置が異物として体内に残る点も問題です。

4. この臨床研究の概要について

『AADC 発現 AAV ベクター線条体内投与による進行期パーキンソン病遺伝子治療』は現在開発中の治療法です。極端に減少した AADC という酵素の遺伝子を、アデノ随伴ウイルス (AAV) ベクターを使って線条体の細胞に入れ AADC を作らせます。その結果レボドパからドパミンが効率よく作られるようになり、症状が改善することが期待されます。