

第二相試験に相当すると考えられます。

3. あなたの前立腺がんについて

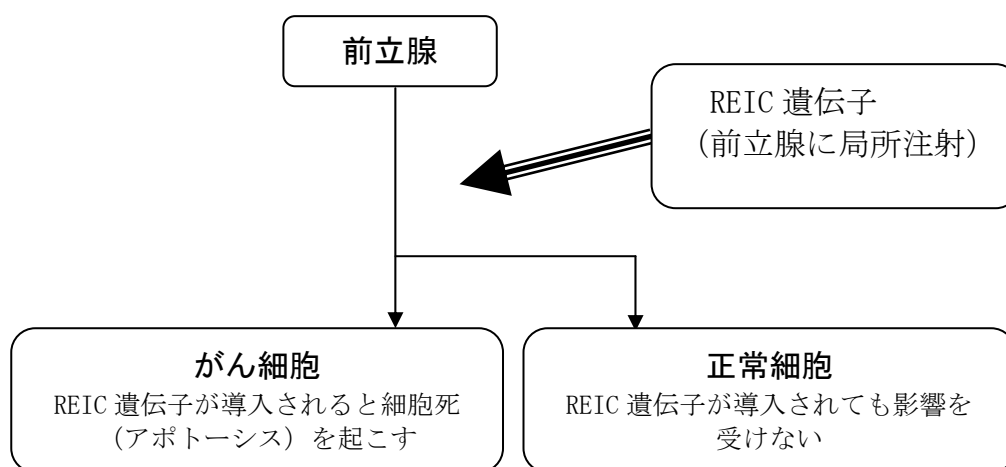
あなたは、今回はじめて前立腺がんと診断されましたが、各種画像検査では、明らかな遠隔転移は認めず、がんは前立腺の内部にとどまっている状態と考えられています。従って、手術によって前立腺を全摘することで、がんを根治できる可能性が十分にあります。しかしながら、過去に行われた多くの患者様のデータから推測（ノモグラムとよびます）すると、あなたの場合、手術によって前立腺を摘出しても、約 35%の高い確率で術後がんが再発すると考えられています（あなたの場合は %です）。

あなたのような状態の患者様が手術を行った場合の、がんの再発率を下げるため手術前に行う治療（術前治療）については、過去にさまざまな治療法が試みられてきましたが、決定的なものではなく、今回私たちは遺伝子治療によって、再発率を下げることでできないかと考えています。

4. 遺伝子治療臨床研究の概要について

2000年に岡山大学で REIC 遺伝子という新しい遺伝子が発見されました。この遺伝子の機能を詳しく調べてゆくと、REIC 遺伝子はがん抑制遺伝子であり、がん細胞に発現させると、がん細胞が細胞死（アポトーシス）することがわかってきました。この、アポトーシス誘導作用は、がん細胞選択的にはたらき、正常細胞は REIC 遺伝子を導入されても影響を受けないことも、わかってきました。そこで、私たちの計画している遺伝子治療は、この REIC 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。これにより、前立腺がん細胞のみがアポトーシスに陥ることが期待されます。また、がん組織内にベクターを直接投与する方法は血管内に投与する方法に比較して安全性が高いことが予測されます。

図1 REIC 遺伝子導入による抗腫瘍効果の説明



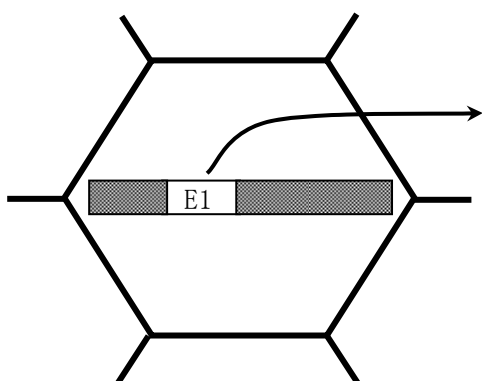
5. アデノウイルスベクターについて

遺伝子を細胞の中に入れるためには、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な特殊な処理をしてベクターとして使用します。このアデノウイルスベクターに REIC 遺伝子を組み込んで、これを前立腺に注射します。アデノウイルスベクターはがん細胞に感染し、がん細胞に REIC 遺伝子が導入され発現されると、がん細胞は細胞死（アポトーシス）に陥ります。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。

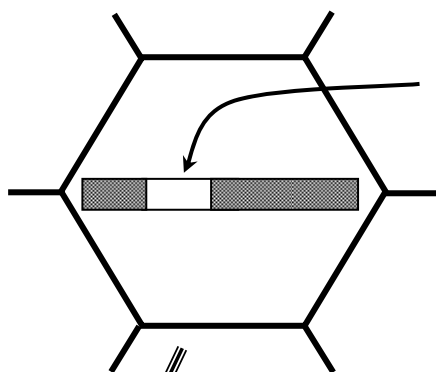
図2 アデノウイルスベクター・システムの説明

野生型アデノウイルス



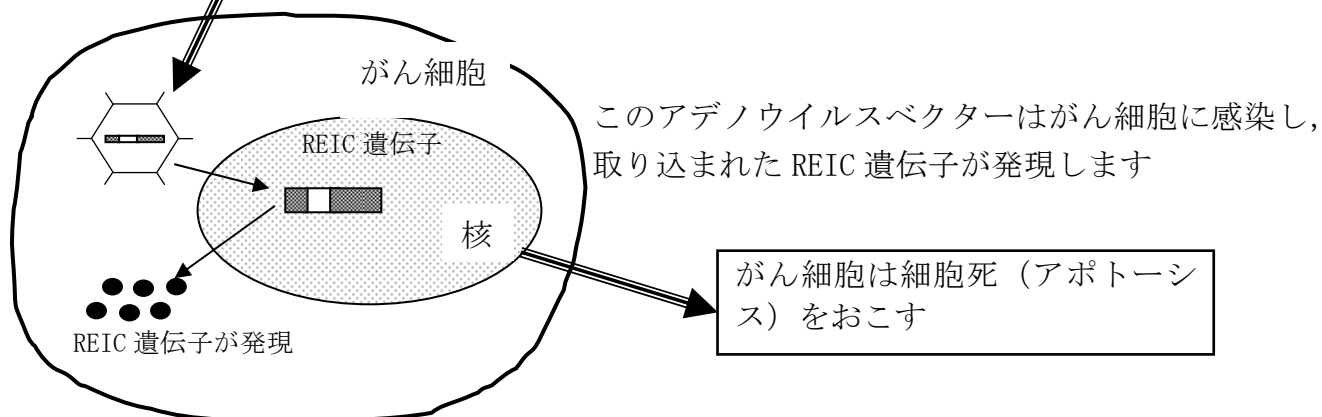
1) 自然のアデノウイルス（野生型）は幼児の「かぜ」を起こすウイルスの一つですが、遺伝子治療に用いるアデノウイルスベクターではウイルスが投与された身体の中で増えることが出来ないよう、増殖に関する遺伝子（E1）を取り除いてあります。この処置は治療用のウイルス（ベクター）を作製する段階で行われます。

アデノウイルスベクター



2) このアデノウイルスベクターに REIC 遺伝子が組み込まれます。

REIC 遺伝子



6. 臨床研究の目的について

これまでの細胞と動物を使った研究によって、REIC 遺伝子を導入する遺伝子治療は、導入されたがん細胞のみが選択的に細胞死（アポトーシス）に陥り、正常細胞は影響を受けないことが明らかになりました。マウスを使った動物実験では、前立腺に移植されたマウスの前立腺がんに対して治療効果を示すだけでなく、肺やリンパ節転移を抑制する作用があることも明らかになってきました。また安全性を評価するためにアデノウイルスベクターをマウス前立腺に投与し、その広がりを解析した動物実験では、解剖学的に隣接する臓器にのみアデノウイルスベクターが認められるものの、全身的な広がりを示唆する結果は認められませんでした。このような結果から実際の患者様の治療にも安全かつ効果があるという合理的な見通しが成り立つものと考えています。そこでいよいよ実際の患者様について、その効果と安全性を確かめる段階となりました。

今回の臨床研究の目的は、この REIC 遺伝子を持つアデノウイルスベクターを患者様に投与した場合、副作用をおこすことなく投与できるかどうか、また患者様のがんが縮小したり増殖が止まることで、手術によって前立腺を摘出したのちに、再発をおこしにくくなるかどうかを明らかにすることにあります。

私たちは、この臨床研究に参加していただく患者様が、手術で前立腺を摘出した後に、がんが再発せず経過することを期待しています。しかし、この臨床研究はまだ始まったばかりであり、はっきりとした臨床効果を期待するのはこれからのことなのです。今回の臨床研究の主要な目的は、REIC 遺伝子を持つアデノウイルスベクターを患者様に投与した場合の安全性を確認することにあります。そのため、投与するアデノウイルスベクターは低い用量から開始します。そのため用量が低すぎることも予測され、手術で前立腺を摘出した後にがんが再発するなど、臨床効果がみられないことも想定されますし、臨床効果が認められないにもかかわらず副作用が出現する可能性もあることをご理解ください。

7. 臨床研究の進め方について

この臨床研究は、REIC 遺伝子を持つアデノウイルスベクターを投与した場合の、人体での安全性と治療効果を確認するために、ベクターの投与量を段階的に増やしながら進めます。

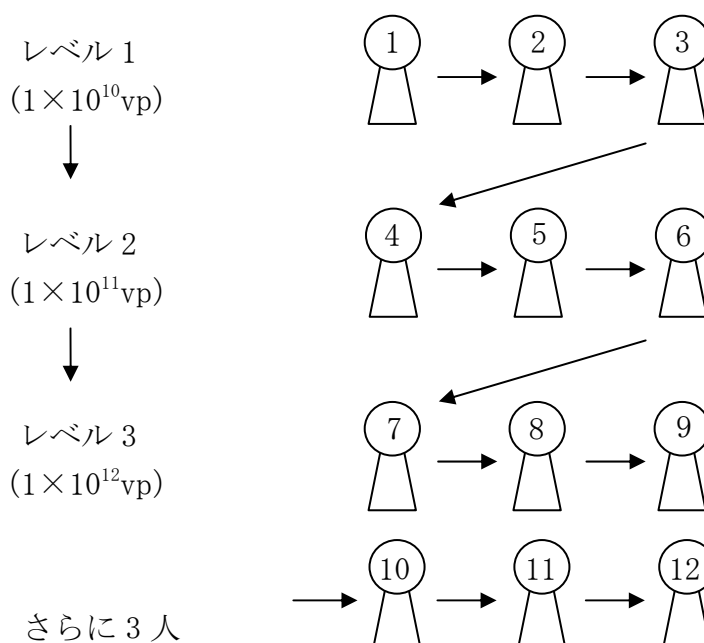
まず 1×10^{10} vp (viral particle) のアデノウイルスベクターを 3 人の患者様に投与して、副作用とがんに対する効果の有無を調べます（レベル 1）。この治療で重い副作用が認められなければ、次の 3 人の患者様には 10 倍に増量したアデノウイルスベクター (1×10^{11} vp) が投与されます（レベル 2）。重い副作用が認められない場合には 10 倍に増量したアデノウイルスベクター (1×10^{12} vp) が投与されます（レベル 3 最大投与量）。重い副作用が認められなければ、最大投与量での安全性と効果を確認するためにさらに 3 人の患者様の治療を行います。したがって計画通りに進めば合計 12 人の患者様でこの臨床研究が終了することとなります。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。その場合、安全に投与できる最大投与量を決定するために、そのレベルでの患者様の数を増やして検討することとなります。

あなたに予定されているベクターの投与量はレベル（ ）であり、（ ）vp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。

図3 臨床研究の進め方



8. 適応判定について

この臨床研究の対象となるのは、以下のような方です。

- 今回はじめて前立腺がんと診断され、各種画像検査で明らかな遠隔転移は認めず、がんが前立腺の内部にとどまっている状態と考えられ、手術によって前立腺を全摘することで、がんを根治できる可能性が十分にある。
- 過去に行われた多くの患者様のデータから推測（ノモグラム）すると、手術によって前立腺を摘出しても、約35%の高い確率で術後がんが再発すると考えられる。

担当医師によりこの臨床研究の適応症例に該当すると判断された場合、あなたの病歴、全身状態を含めた検査結果は岡山大学病院の本臨床研究審査委員会の中にある安全・効果評価・適応判定部会に提出されます（図4）。この部会にてあなたが遺伝子治療を受けるに適切であると判断され、そしてあなたが同意書に自署又は記名捺印をして遺伝子治療を受けることに同意されると、治療が開始されることとなります。

研究に参加いただける患者様の医学的な条件は以下の通りです。