

平成 24 年 5 月 16 日

遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律に基づき申請のあった第一種使用規程に係る意見について

遺伝子治療臨床研究に係る
生物多様性影響評価に関する作業委員会
委員長代理 島田 隆

遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律（平成 15 年法律第 97 号）に基づき申請のあった下記の遺伝子組換え生物等の第一種使用規程について、本作業委員会で検討を行い、その結果を別紙のとおりとりまとめたので報告いたします。

記

1. HLA-A2402 拘束性 MAGE-A4 を特異的に認識する T 細胞受容体 α 鎖及び β 鎖を発現し、Gibbon ape 白血病ウイルスの env 蛋白をエンベロープに持つ非増殖性の遺伝子組換えモロニーマウス白血病ウイルス（MS-bPa）
申請者：① 三重大学医学部附属病院 病院長 竹田 寛
申請者：② 大阪大学医学部附属病院 病院長 福澤 正洋
申請者：③ 田附興風会医学研究所北野病院 病院長 藤井 信吾
申請日：① 平成 23 年 7 月 6 日
申請日：② 平成 23 年 7 月 5 日
申請日：③ 平成 23 年 7 月 6 日

(別 紙)

【 作業委員会の評価結果 (① 三重大学医学部附属病院、② 大阪大学医学部附属病院、
③ 田附興風会医学研究所北野病院) 】

- 本申請に係る臨床研究は、現在三重大学医学部附属病院において行われている遺伝子治療臨床研究について、新たに大阪大学医学部附属病院及び田附興風会医学研究所北野病院を含めた多施設共同研究として実施するものである。
- また、現在三重大学医学部附属病院において実施されている遺伝子治療臨床研究に関する第一種使用規程については、すでに平成 21 年 7 月 17 日に承認されているところ、大阪大学医学部附属病院及び田附興風会医学研究所北野病院における臨床研究は、現在の三重大学医学部附属病院と同様の手法により管理が実施されるものである。
- このため、当作業委員会においては、現在からの変更点（三重大学医学部附属病院から他施設への遺伝子組換え生物等の運搬等）を中心に検討を行い、その結果、第一種使用規程に従って使用する限り生物多様性影響が生ずるおそれはないと判断した。

※ 以下は、平成 21 年 7 月 17 日に承認された三重大学医学部附属病院の同遺伝子治療臨床研究に関する評価結果を踏まえた評価結果である。

1. 遺伝子組換え生物等の種類の名称:HLA-A2402 拘束性 MAGE-A4 を特異的に認識する T 細胞受容体 α 鎖及び β 鎖を発現し、Gibbon ape 白血病ウイルスの env 蛋白をエンベロープに持つ非増殖性の遺伝子組換えモロニーマウス白血病ウイルス (MS-bPa)

第一種使用等の内容:① 1. 治療施設におけるヒト遺伝子治療を目的とした使用、保管、運搬及び廃棄
2. 共同実施施設への運搬 3. 1及び2に付随する行為
②、③ 治療施設におけるヒト遺伝子治療を目的とした使用、保管、運搬及び廃棄並びにこれらに付随する行為

申請者:①三重大学医学部附属病院 病院長 竹田 寛
申請者:②大阪大学医学部附属病院 病院長 福澤 正洋
申請者:③田附興風会医学研究所北野病院 病院長 藤井 信吾

(1) 生物多様性影響評価の結果について

① 他の微生物を減少させる性質

申請されている第一種使用規程に従った使用を行うかぎり、MS-bPa の環境中への拡散は極力抑えられており、拡散したとしてもその量は微量であると考えられる。さらに、MS-bPa は増殖能を失っているため、マウス白血病ウイルス (MLV) の感染等により gag、pol 及び env 遺伝子を発現している細胞に感染した場合等を除いて増殖することはない。したがって、第一種使用規程に従った使用を行うかぎり、MS-bPa は環境中に拡散したとしてもやがて環境中から消滅すると考えられる。

MS-bPa 及びそれに由来する増殖能を獲得したウイルス (RCR) は、Gibbon ape leukemia virus (GaLV) env 蛋白質を持つため、広範囲の動物に感染し得るが、微生物への感染性は知られていない。また、MS-bPa 及び RCR は T 細胞受容体 α 鎖及び β 鎖遺伝子を発現するが、競合等で他の微生物を減少させる性質はないと考えられる。

これらのことから、第一種使用規程に従った使用を行うかぎり、他の微生物を減少させる性質に起因する生物多様性影響が生じるおそれはないとした申請者の結論は妥当であると判断した。

② 病原性

MS-bPa 及び RCR は、広範囲の動物に感染し、挿入変異によってはがん化を引き起こす可能性がある。しかし、第一種使用規程に従った使用を行うかぎり、環境中への拡散は極力抑えられており、拡散したとしてもその量は微量であると考えられる。MS-bPa は、ヒト血清 (補体) により速やかに不活化され、さらに、MS-bPa は増殖能を欠損しており、通常の細胞に感染してもウイルス粒子を産生することはないと考えられる。また、RCR 出現の可能性が極めて低い第三世代のパッケージング細胞を使用して製造されていること等から、患者体内に RCR が侵入する可能性も極めて低く、RCR が万一患者体内に侵入したとしても、第一種使用規程に従った使用を行うかぎり、RCR が環境中に放出される可能性は極めて低い。

導入遺伝子発現が影響を及ぼす可能性は HLA-A2402 陽性のヒトに限られており、MAGE-A4 を発現する正常組織である精巣に HLA 発現は知られていないため、病原性を示す可能性は非常に低いと考えられる。

これらのことから、第一種使用規程に従った使用を行うかぎり、病原性に起因する生物多様性影響が生ずるおそれはないとした申請者の結論は妥当であると判断した。

③ 有害物質の産生性

MS-bPa 及び RCR の有害物質の産生性は知られておらず、第一種使用規程に従った使用を行うかぎり、有害物質の産生性に起因する生物多様性影響が生ずるおそれはないとした申請者の結論は妥当であると判断した。

④ 核酸を水平伝達する性質

MS-bPa 及び RCR が患者体外に排出された場合には、広範囲の動物に感染し、その核酸がゲノム中に組み込まれる可能性がある。しかし、第一種使用規程に従った使用を行うかぎり、MS-bPa の環境中への拡散は極力抑えられており、拡散したとしてもその量は微量と考えられ、野生動物に核酸が伝達される可能性は非常に低い。RCR が多量に出現した場合には、血液、体液等を通じてその核酸が伝達される可能性はあるが、RCR 出現の可能性は極めて低い。

これらのことから、第一種使用規程に従った使用を行うかぎり、核酸を水平伝達する性質に起因する生物多様性影響が生ずるおそれはないとした申請者の結論は妥当であると判断した。

⑤ その他の性質

MS-bPa 及び RCR が感染可能な野生動物等の生殖系細胞のゲノム中に組み込まれて、核酸を垂直伝達する可能性は完全には否定できないが、RCR が出現する可能性は極めて低い上、第一種使用規程に従った使用を行うかぎり、増殖性を失った MS-bPa が生殖系細胞に感染する可能性は非常に低い。

これらのことから、第一種使用規程に従った使用を行うかぎり、核酸を垂直伝達する性質に起因する生物多様性影響が生ずるおそれはないとした申請者の結論は妥当であると判断した。

(2) 生物多様性影響評価書を踏まえた結論

以上を踏まえ、MS-bPa を第一種使用規程に従って使用した場合に生物多様性影響が生ずるおそれはないとした生物多様性影響評価書の結論は妥当であると判断した。

厚生科学審議会科学技術部会
 遺伝子治療臨床研究作業委員会に係る
 生物多様性影響評価に関する作業委員会 委員名簿

【三重大学、大阪大学、北野病院】

「MAGE-A4抗原特異的TCR遺伝子導入リンパ球輸注による治療抵抗性食道癌に対する遺伝子治療臨床研究」

氏名	所属
いわさき かずひろ 岩崎 一弘	(独) 国立環境研究所 主任研究員
かんだ ただひと 神田 忠仁	(独) 理化学研究所 新興・再興感染症研究ネットワーク推進センター 業務展開チーム チームリーダー
さいとう いずむ 斎藤 泉	東京大学医科学研究所 遺伝子解析施設教授
しまだ たかし 島田 隆	日本医科大学 医学部教授
はやかわ たかお 草川 堯夫	近畿大学 薬学総合研究所所長
やまぐち てるひで 山口 照英	国立医薬品食品衛生研究所 生物薬品部研究員

○

○：委員長代理（五十音順 敬称略）

