

平成18年2月17日

## 九大病院、日本初の国産ウィルスベクターを用いた遺伝子治療を実施

九州大学病院では、我が国で初めて、純国産のウィルスベクターを用いた遺伝子治療（対象疾患：慢性重症虚血肢（閉塞性動脈硬化症およびバージャー病））を実施致します。去る平成18年1月31日付けで厚生労働大臣より正式に臨床研究の実施承認を受領致しました。現在、九大病院では本遺伝子治療の準備が進められており、3月中には1例目の被検者への治療が開始の運びとなります。

この臨床研究が成功すれば、これまで他に有効な治療法のない「重症虚血肢」に苦しむ多くの患者さんの救済に道を開くこととなります。また、本臨床研究で使用するセンダイウィルスベクターはナショナルプロジェクトの成果として開発された純国産技術であり、従来のベクターで懸念されている“患者さんのDNA情報の書き換え”が生じない全く新しい概念の遺伝子治療技術です。本技術の確立によって、日本が遺伝子治療の分野で世界をリードすることにも道を開く第一歩となることも期待されます。

### <対象疾患：慢性重症虚血肢について>

この臨床研究の対象となる疾患、慢性重症虚血肢は、進行した動脈硬化あるいはバージャー病によって下肢の血行が阻害された結果、下肢の潰瘍や壊死に至り、その25%の患者は下肢切断に至るといふ重篤な病気です。さらに、切断に至った場合、数年後には反対側の足の切断も余技なくされる危険性が30%、またその間の死亡率は50%にもなります。このような患者さんは国内には入院患者数としても10万人程度、欧米ではその10倍を超える有病率であり、食生活の欧米化は我が国における罹患率をますます増加させつつあります。そしてこれまでのところ有効な治療法はなく、このような悲惨な症状の進行を阻止し改善する新しい治療法の出現が渴望されていました。

### <既存の遺伝子治療について>

今回の臨床研究は下肢に新しい血管を作らせ、血行を再開させて治療しようという、遺伝子を用いた「血管新生治療」です。既にアメリカや日本においてこの血管新生遺伝子治療は試みられていますが、多くの臨床試験が行われてきたにもかかわらず、未だ明確に効果を示したものは存在しません。いくつかの方法は今なお臨床試験途中の段階で、その成果が待たれているところです。

### <今回使用するセンダイウィルスベクターについて>

従来の遺伝子治療では、ウィルスを無毒化して作製したベクターや大腸菌で作製したプラスミドを使用していますが、これらは患者さんの遺伝情報を担うDNAと同じ構造を持つため、被検者の遺伝子に何らかの影響を及ぼすことが懸念されていました。特に、被検者の遺伝子の設計図としてのDNAの書き換えの恐れについての議論は深刻になっています。細胞内でDNAに変換されるレトロウィルスベクターの使用により、フランスにおいては実際に白血病を引き起こす例が報告されるに至っています。

今回の九州大学の臨床研究では、これまでになく全く新しい概念に基づくベクターを使用します。それは「RNAベクターによる細胞質遺伝子治療」というものです。ベクターの構造だけでなく患者さんの細胞の中に入った後もRNAのままであり続けるため、患者さんのDNAに原理的に影響を与えないので、これまでの遺伝子治療が普及する障害となっていた患者の遺伝情報

を担っているDNAが書き換えられてしまう可能性を回避することができる画期的な治療法です。この概念に基づく遺伝子治療は、これまで世界中で5000例以上実施されてきたいずれのものとも異なる、全く新しいものです。

<具体的な治療方法について>

まず、採用された治療用の遺伝子は、この疾病の遺伝子治療としては初めて使われるヒト由来の遺伝子「塩基性線維芽細胞増殖因子（FGF-2）」です。この遺伝子は患者さんの体内で自らが働く他、血管新生に作用する他の数種の遺伝子の発現を強力に高めて正常な機能をもつ血管を下肢に作り出します。そして、このFGF-2遺伝子を患者さんの体内（下肢の筋肉：骨格筋）に運び込むベクターとしてセンダイウイルスベクターを使用します。このベクターは我が国のナショナルプロジェクトであった「ディナベック研究所（現ディナベック株式会社、茨城県つくば市）」が世界で先駆けて初めて開発したものであり、九州大学病院ではディナベック社の技術協力により、FGF-2遺伝子をセンダイウイルスベクターで発現させることが血管新生治療として最も効果が高いことを明らかにしてきました。そしてこの全く新しい技術を患者さんへ還元させるべく、小動物や大動物を用いて、7年間に及ぶ詳細な効能試験・安全性試験を繰り返し、その効果と安全性を確認して参りました。

これまでのマウスやウサギを用いた前臨床研究では、この遺伝子治療製剤が下肢の血行を再開させ、下肢の虚血による脱落をこれまでに例のない高い効率で阻止することが確認されています。今回の臨床研究は、フェーズ / aに相当するもので、12例の被検者を対象に安全性を確認することが主要目的（主要エンドポイント）になりますが、一部有効性に関するデータ（副次エンドポイント）も検討します。結果が良好であれば後期相以降の臨床研究計画に継続し、将来は一般の医療機関が使用出来るように製剤化を目指しています。

そのためにこの度の臨床研究では、九大病院のみならず外部機関による客観的、綿密かつ徹底的なデータならびに被検者個人情報の管理を行い、厚生労働省の定める新GCP（good manufacturing practice）に準拠した薬剤開発試験相当の精度の高い臨床研究を実施します。

九州大学病院では、先端医療技術の開発につきまとう安全性の問題に細心の注意を払いつつ、これまでに治療法のない難治性疾患への新しい治療技術導入を、今後も前向きに進めて参ります。

以上

実施施設名：	九州大学病院（病院長 水田祥代）
総括研究代表者：	第2外科科長 前原喜彦 教授
問合せ先：	第2外科講師 小野原俊博
TEL：	（092）642 5463
E-mail：	tonohara@surg2.med.kyushu-u.ac.jp