


研究の区分	○遺伝子治療臨床研究	遺伝子治療標識研究
研究の概要	<p>本研究の目的は、癌化学療法の有効性と安全性をより高めるための耐性遺伝子治療法の研究開発を行うことである。この研究では、進行乳癌患者より採取した造血幹細胞にヒト多剤耐性遺伝子 MDR1 を HaMDR レトロウイルスを用いて導入し、この MDR1 遺伝子導入造血幹細胞を患者に戻すことにより患者の骨髄細胞を抗癌剤耐性とすることを旨とする。一般に大量化学療法施行後の再生骨髄は脆弱なことが多く、その後に抗癌剤による地固め療法等を施行することは困難なことが多い。しかしこの耐性遺伝子治療がなされれば抗癌剤による骨髄抑制の軽減が期待され、治療効果の向上と副作用軽減に伴う QOL の向上が期待される。よってこの遺伝子治療は、治癒指向戦略として極めて重要である。</p> <p>本研究の要点は以下の(1)～(3)である。</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) 大量化学療法を受けた乳癌症例への自己末梢血幹細胞移植時に CD34 抗原陽性細胞へ導入されたヒト多剤耐性遺伝子 (MDR1) の患者の骨髄細胞、末梢白血球における発現を評価する。 (2) 上記 MDR1 遺伝子導入に伴う安全性を評価する。 (3) 自己末梢血幹細胞移植併用大量化学療法施行後の乳癌症例に対する化学療法の有効性と安全性を評価する。 <div data-bbox="539 958 1342 1525" style="text-align: center;"> <p>図1：乳癌に対するMDR1遺伝子治療の臨床研究</p> </div>	
対象疾患	再発進行乳癌	
重大事態等の発生時期	平成 18 年 12 月 3 日午前 5 時 58 分	
重大事態等の内容及びその原因	<p>臨床経過：本症例は本試験の第 3 症例である。乳癌術後にリンパ節転移、肝転移で再発し doxorubicin+docetaxel に反応し、2004. 7. 29～31 に大量化学療法後 2004. 8. 4 MDR1 遺伝子導入細胞を含む末梢血幹細胞移植を行った。大量化学療法の通常副作用の他に急性毒性はなく、病変は good PR であった。2004. 10. 19 より vinorelbine による化学療法を行い、SD であったが 2005. 3. 2 に肝転移が新たに出現し PD にて遺伝子治療に基づく化学療法は終了した。その後 capecitabine, mitomycin+methotrexate, TS-1, letrozole, MPA など投与していたが徐々に進行し、2006. 6 月に肺、胸膜転移出現。2006. 10. 30 胸水コントロール目的に入院し胸</p>	

	<p>膜癒着術等行ったが肺・胸膜転移進行のため呼吸障害が進行し、2006.12.3 午前5時58分永眠された。病理解剖では両側胸膜に著明な腫瘍結節の散在とそれによる胸膜肥厚が認められ、直接死因と考えられた。他に多発肝転移、副腎転移、腋窩リンパ節転移、腰椎転移を認めた。なお、死亡直後の骨髄穿刺にて芽球細胞の増加は認められなかった。</p> <p>総括責任者、担当医師の見解：臨床経過および剖検所見から乳癌進行による呼吸不全に伴う癌死と考えられた。遺伝子治療施行から2年以上経過しており、また末梢血、骨髄にて異型細胞の増加は認められていないことから遺伝子治療との因果関係はないものと考えられた。</p>
<p>その後の対応状況</p>	<p>臨床経過および剖検結果から癌の進行による癌死であり、当該遺伝子治療との因果関係はないものと考えられ、その他2例の被験者については引き続き厳重に観察するものとした。</p> <p>死亡に至った経過および総括責任者、担当医師の見解は、文書にて関係各部署に報告し、癌研究会遺伝子治療審査委員会に提出した。</p>

遺 伝 子 治 療 臨 床 研 究 重 大 事 態 等 報 告 書

平成19年1月18日

厚 生 労 働 大 臣 殿

実 施 設	所 在 地	東京都港区白金台4-6-1 (郵便番号) 108-8639
	名 称	東京大学医科学研究所附属病院 (電話番号) : 03(5449)5220 (FAX 番号) : 03(5449)5402
	代 表 者 役職名・氏名	東京大学医科学研究所附属病院長 山下直秀 

下記の遺伝子治療臨床研究について、重大な事態等が生じたので別添のとおり報告します。

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
腎細胞がんに対する免疫遺伝子治療—IV 期腎細胞がん患者を対象とするGM-CSF 遺伝子導入自己複製能喪失自家腫瘍細胞接種に関する臨床研究—	東京大学医科学研究所附属病院・内科・講師・中岡 隆志

遺 伝 子 治 療 臨 床 研 究 重 大 事 態 等 報 告 書

(当初申請日) 平成8年12月2日

研 究 の 名 称	腎細胞がんに対する免疫遺伝子治療－IV 期腎細胞がん患者を対象とする GM-CSF 遺伝子導入自己複製能喪失自家腫瘍細胞接種に関する臨床研究－
研 究 実 施 期 間	平成10年8月10日から 平成20年3月31日まで

総括責任者	所属部局の所在地	東京都港区白金台4-6-1 (郵便番号 108-8639)	
	所属機関・部局・職	東京大学医科学研究所附属病院・内科・講師	
	氏 名	中岡 隆志	
実施の場所	所 在 地	東京都港区白金台4-6-1 (郵便番号 108-8639)	
	名 称	東京大学医科学研究所附属病院	
	連 絡 先	東京都港区白金台4-6-1 (電話番号 03-5449-5698)	
総括責任者以外の研究者	氏 名	所属機関・部局・職	役 割
	谷 憲三朗	九州大学・生体防御医学研究所・教授	患者リンパ球の機能解析
	富川 伸二	虎ノ門病院・腎センター・部長	腎細胞がん摘出など外科的診療の管理
	東條 有伸	東京大学・医科学研究所・教授	内科的診療
	長村 文孝	東京大学・医科学研究所・講師	内科的診療
	内丸 薫	東京大学・医科学研究所・助教授	内科的診療
	東 みゆき	東京医科歯科大学・教授	免疫学的検査の実施
	小柳津直樹	東京大学・医科学研究所・助教授	病理学的診療
	藤目 眞	順天堂大学・医学部・教授	泌尿器科からみた適応患者の選定
	河合 弘二	筑波大学・臨床医学系泌尿器科・講師	腎細胞がん摘出と免疫学的検査の実施
	濱田 洋文	札幌医科大学・医学部・教授	免疫学的効果検査の実施
奥村 康	順天堂大学・医学部・教授	免疫学的効果検査の管理と指導	
Richard C. Mulligan	ハーバード大学・医学部・教授	遺伝子導入ベクターの作製、遺伝子導入腎細胞がん細胞の品質管理と安全性検査の指導	
Stephen A. Sherwin	セルジェネシス社(CellGenesys)・社長、臨床治験責任者	レトロウイルスベクター産生細胞の管理、遺伝子導入腎細胞がん細胞の大量培養、品質管理と安全性検査	