

違いとしては、 β 型インターフェロンは、筋肉内投与を行った場合、組織親和性が高く、血中濃度の上昇をほとんど認めないため、進行性腎細胞癌の患者に対しては経静脈的な投与が行われることが上げられる。腎細胞癌患者に対して用いられる場合、全身投与が基本となるため、筋肉内投与で治療効果のあるレベルまで血中に拡散する α 型インターフェロンの方が、臨床使用での簡便性が高く、本邦では β 型インターフェロンは腎細胞癌に対し、現在では保険適用とはなっていない。しかし、進行性腎細胞癌に対し最も一般的に使用されている α 型インターフェロンでも、単独療法での奏効率は約15~20%と満足のいくものではない^{1, 3, 4, 7)}。さらに近年、転移性腎細胞癌に対する免疫療法の奏効率向上のため、欧米でよく用いられているインターロイキン2に代表される他のサイトカインや各種抗癌剤との併用療法なども試されている。これまで報告されたインターロイキン2単独療法の奏効率は10~20%であり、明らかにこれまでの α 型インターフェロンの単独療法の奏効率を上回る治療法は認められていない^{3, 7-9)}。また、その副作用も強い。我々は最近エビデンスに基づいた腎細胞癌に対する免疫療法の治療成績及びその評価を論評としてまとめた⁷⁾。

一方、スニチニブやソラフェニブなどの複数のキナーゼを阻害する経口薬が近年、開発された。これらは、その作用により腫瘍細胞の増殖と血管新生を阻害する分子標的治療薬である。海外では、これらの分子標的治療薬を用いて転移を有する腎癌症例を対象にした第Ⅲ相の臨床試験が行われた¹⁰⁻¹¹⁾。スニチニブと α 型インターフェロンの比較では、スニチニブが奏効率および無増悪生存率において α 型インターフェロンよりも良好な成績が報告されている。スニチニブおよびソラフェニブの奏効率はそれぞれ37%、11%であるが、両者のCR率はともに1%未満であり、1年無増悪生存率は10-20%程度である。日本国内でも、両薬剤の第Ⅱ相臨床試験がすでに行われ、ほぼ同様の奏効率が確認されている。また、2008年より日本国内では、両薬剤の保険適応が承認された。従来の抗癌剤や免疫療法ではみられなかった高血圧、手足症候群、甲状腺機能低下症などの副作用が出現することも明らかになり、厳重な経過観察のもとに投与すべき治療薬であると認識されている。

近年、骨髄非破壊的同種造血幹細胞移植、いわゆるミニ移植が転移性腎細胞癌に対して有効であるという報告がなされ、第一報では奏効率が53%と報告されたことから、注目を浴びている¹²⁾。しかし、機序については不明な点が多く、その後の追試では奏効率は他の免疫療法とほぼ同等の10~20%と報告しているものもある。また、技術的に複雑であり高額の医療費を必要とするなどの問題点も指摘されている。一方、樹状細胞や癌特異的ペプチドなどを用いた新規免疫療法も注目されており、国内でも数施設にて実施されてきているが、現段階では実験的治療の域を出ていないのが現状である¹³⁾。

このように、進行期腎細胞癌に対しては、インターフェロン・インターロイキンなどを使用した免疫療法およびスニチニブ、ソラフェニブなどによる分子標的治療を超える治療法は、現時点では認められず、その奏効率自体も低い。よって、新たな治療法の開発が急務とされている。

② 当該遺伝子治療臨床研究の概要

遺伝子治療は外来遺伝子を体内に導入し、難病を治療しようとするものであるため、遺伝子

を安全かつ効果的に導入・発現させることが必要である。遺伝子欠損症のような場合には欠損している遺伝子を外部より導入し、安全に発現し続けることが必要であるが、本研究の場合のごとく、癌細胞に導入してその増殖の阻止または細胞を死滅させることを目的とする場合には、その発現期間は細胞を死滅させうるに足る時間で十分である。応用生化学研究所所長の八木は1985年から厚生省新薬開発研究医薬品担体応用リポソーム開発研究班の班長として、抗癌剤や酵素蛋白質を標的細胞に導入する研究を行ってきたが、1990年より本研究の分担研究者である吉田らとともに遺伝子を細胞に導入発現する研究に着手した¹⁴⁾。以後、この研究を発展させ、正電荷リポソーム包埋による遺伝子の導入を癌の治療に応用することを目指し、まずグリオーマへの効果が期待されていたヒトβ型インターフェロンに注目し、その遺伝子をグリオーマ細胞に導入、発現させる研究に取り組んだ。動物実験を含む各種の基礎実験にて安全性と効果に関する十分な検討を行ったうえで¹⁴⁻¹⁸⁾、学内、旧厚生省、旧文部省の許可をえて、研究分担者である吉田と水野らは名古屋大学医学部附属病院脳神経外科において2000年4月、ヒトβ型インターフェロン発現プラスミド包埋正電荷リポソーム製剤(IAB-1)を用いるグリオーマの遺伝子治療の臨床研究を開始した。この遺伝子治療によると考えられる重大な有害事象は何も認められていない。第1例目では遺伝子包埋リポソームの懸濁液製剤を用いたが、その後、この製剤の凍結化・凍結乾燥化に成功し、より長期の安定性および保存性を確保すると同時に液剤と同等の品質・効果を確認している。第2例目以降のグリオーマ症例の遺伝子治療には、凍結剤を用いた臨床研究を行い、安全性及び有効性を評価している。そこで、本臨床研究では、安全性と保存性に優れる凍結乾燥剤を我々が共同研究者と共に名古屋大学医学部附属病院遺伝子・再生医療センターにおいて作製、調製し、名古屋市の名古屋大学医学部附属病院から京都市の京都府立医科大学附属病院へ輸送後、使用に供する。なお、この輸送および使用方法は既に厚生労働省の認可の上、信州大学において悪性黒色腫に対して実施されたものと同一方式である。本遺伝子治療臨床研究では、原発腫瘍病巣を手術で摘除した後、転移巣に対して行ったインターフェロン、インターロイキンを含む免疫療法やスニチニブ、ソラフェニブなどの分子標的治療薬が無効であった腎細胞癌患者の転移巣に IAB-1 を局所投与し、その安全性と有効性を判定する。

③ 他の治療法との比較及び遺伝子治療を選択した理由

前述したように、進行期腎細胞癌に対してはα型インターフェロン、インターロイキン2に代表される天然型あるいは遺伝子組換え蛋白を用いた免疫療法およびスニチニブ、ソラフェニブなどの分子標的治療薬以外、現在のところ有効な治療法は確立されていない。しかし、このような免疫療法の奏効率は15%程度と低く、長期予後の改善はほとんどもたらされていないのが現状である。また、全身投与が基本となっており、発熱、全身倦怠感、肝機能障害、鬱状態などの副作用も比較的高頻度に認められている^{3, 4, 7-9)}。また、分子標的治療薬の奏効率は10-40%あるもののCR率は1%未満と低く、長期予後についてはまだ不明な点が多い。経口投与されるが、高血圧、手足症候群、甲状腺機能低下症などの副作用が比較的高頻度に認められている。

我々はすでにヒト腎細胞癌細胞株(NC65)を用いた実験で、内部に pSV2IFN β を包埋した IAB-1[以下、IAB-1(pSV2IFN β)と略す]で処理した場合に、ヒト β 型インターフェロン蛋白で処理した場合に比べてもはるかに高い細胞障害活性がみられ、ヒト β 型インターフェロン蛋白処理では誘導できないアポトーシスが IAB-1(pSV2IFN β)処理によって効率よく誘導できることを報告している¹⁹⁾。さらに同遺伝子が導入され、発現された腎細胞癌細胞からは、局所に一定期間持続的に高濃度のヒト β 型インターフェロン蛋白が産生されるので、遺伝子が導入されなかった周囲の癌細胞にも直接障害効果がおよぶことが考えられる。さらに、マウスの皮下にヒト腎細胞癌細胞株を用いて形成した腫瘍に IAB-1(pSV2IFN β)を局所注入したところ、重篤な毒性を認めることなく4週間以上にわたり腫瘍増大が抑制されることが確認された¹⁹⁾。なお、使用した細胞株がインターフェロン(IFN)に抵抗性であることより、ヒト β 型インターフェロン発現プラスミド包埋正電荷リポソーム製剤の局所投与がインターフェロン抵抗性の腎細胞癌患者の転移巣に対する有効な治療法となりうることが示唆された。一方、正常組織に対する影響に関しては、ヒト腎近位尿細管細胞株(RPTEC5899)に対し IAB-1(pSV2IFN β)処理を行い検討したが、有意なヒト β 型インターフェロンの分泌は認められず、また有意な細胞障害活性も認められなかった¹⁹⁾。なお、これらの培養細胞および動物を用いた実験に使用した IAB-1(pSV2IFN β)は、ヒト β 型インターフェロン発現プラスミド包埋正電荷リポソーム製剤であり、使用したプラスミド(pSV2IFN β)では、SV40 early プロモーターの下流にヒト β 型インターフェロン cDNA が配置されている。一方、上述のグリオーマの遺伝子治療および本遺伝子治療で使用するヒト β 型インターフェロン発現プラスミド包埋正電荷リポソーム製剤[以下、IAB-1(pDRSV-IFN β)と略す]に含まれるプラスミド(pDRSV-IFN β)では、ヒト β 型インターフェロン cDNA はラウス肉腫ウイルス LTR のプロモーターの下流に配置されているが、両者ともに、遺伝子導入された細胞内でヒト β 型インターフェロンを発現する。これらの実験結果より、IAB-1(pDRSV-IFN β)を腎細胞癌患者の転移巣に直接局所投与すれば、腫瘍細胞特異的に遺伝子発現を調節しなくとも、細胞障害活性は腫瘍細胞に対して選択的に起こり、正常細胞に導入されても重篤な障害は生じないと考えられる。また、上述のごとく、名古屋大学医学部附属病院脳神経外科において、グリオーマに対して行われた IAB-1(pDRSV-IFN β)による遺伝子治療でも、IAB-1(pDRSV-IFN β)は癌病巣に直接注入されたのみで、特に腫瘍細胞特異的な遺伝子の発現調節を行っていないが、重大な有害事象は報告されていない。

原発腫瘍病巣を手術で摘除した後、転移巣に対して行ったインターフェロンもしくはインターロイキンによる免疫療法およびソラフェニブ、スニチニブを含む分子標的治療が無効であった患者または適応でない患者に対する有効な治療法が確立されていないのが現状である。従って、その予後が極めて不良であることを考慮に入れると、これらの患者に対して、上述の如く治療効果と安全性が期待しうる本遺伝子治療を選択することは妥当であると考えられる。

インターフェロンは筋肉注射または皮下注射で投与され、インターロイキンは点滴で経静脈的に投与されるのに対して、本遺伝子治療において、IAB-1(pDRSV-IFN β)は超音波ガイド下または CT ガイド下に穿刺針を用いて転移病巣に直接注入される。