

癌株に対する *in vivo* 実験で週 3 回 2 週投与と、週 2 回 3 週投与では、治療効果に有意差が認められないことも確認できている²⁵⁾。さらに、最近米国で、類似の方法で腎細胞癌の転移巣に非ウイルスベクターを用いて、インターロイキン2遺伝子を導入する臨床研究が実施され、この研究では週1回、6週間、計6回注入する方法をとっている。さらに、この方法の効果と安全性は論文として報告されている^{24, 26)}。これらのことから遺伝子治療の実施回数は週 1 回 6 週投与とし、1 コースの治療回数を6回とした。本臨床研究では、1 回最大投与量を腫瘍体積と同容積もしくは、最大 1 回使用総 DNA 量 250 μ g を上限としたが、これは、信州大学の 1 回あたり最大投与量 150 μ g DNA、最大総投与量 2.7 mg DNA および名古屋大学の 1 回あたり最大投与量 30 μ g DNA、最大総投与量 180 μ g DNA を上回る投与量である。マウス皮下腫瘍モデルを用いて我々が行った実験では、腫瘍(長さ 7mm、幅 5mm[腫瘍体積は約 87.5 μ l])内に、30 μ g の DNA を注入(0.34 μ gDNA/ μ l腫瘍)することにより、腫瘍の増殖の抑制が認められた。本遺伝子治療臨床研究で同様の割合で、IAB-1 を用いると、腫瘍体積の約 2 倍の容積の製剤の投与が必要となるため、投与の上限を物理的に投与可能と思われる腫瘍体積と同容積までとした。また、上述のとおり名古屋大学および信州大学においては、腫瘍の種類は異なるものの本遺伝子治療と同じ製剤を用いて同様に腫瘍内投与を行い安全性が確認されている。この実績にもとづき、本臨床研究ではより多い用量の製剤を用いた安全性と有効性を検討することとした。

今回の臨床研究では、腫瘍結節内へ製剤を局注するため、腫瘍周囲の正常組織が本製剤に曝露される可能性は低く、よって正常細胞において本遺伝子が発現される可能性は極めて低いと考えられる。また、今回のようなリポソームによる遺伝子導入では分裂細胞にのみ遺伝子が導入、発現されることが明らかにされていることより、腫瘍周囲の正常組織が本製剤に曝露されたとしても、正常細胞に遺伝子発現がみられる可能性は極めて低いと推察される。実際我々は、ヒト腎近位尿細管細胞(RPTEC5899)に対し IAB-1(pSV2IFN β)処理を行い正常細胞に対する影響を検討したが、有意なヒト β 型インターフェロンの分泌は認められなかった¹⁹⁾。以上より、非分裂期の正常細胞に遺伝子導入が起こったとしても、有意な遺伝子発現にまではいたらないものと推察される。本リポソームおよび pDRSV-IFN β の免疫原性についてはラット、ウサギ、サル等で検討され、きわめて低いことが確認されている。また、癌原性については、50 匹のマウスを用いて最短 24 日間、最長 6 ヶ月間以上の観察が行われたが、発癌はまったく認められなかった。なお、通常の観血的処置の際にとる感染予防を行う限りでは、本臨床研究において患者以外の人に遺伝子が導入される危険性はないと考えられる。

(2) 遺伝子産物の安全性

本邦においては、ヒト β 型インターフェロン蛋白は腎細胞癌に対して保険適用がなく、したがって使用実績もほとんどない。しかし、保険適用のある悪性黒色腫の患者に対しては、一日量 300x10⁴IU のヒト β 型インターフェロンを5~10日間の皮内ないし皮下投与を数週から数ヶ月間