

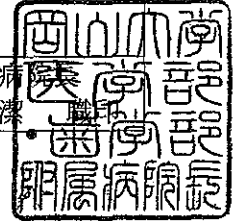


遺伝子治療臨床研究終了報告書

平成18年6月30日

厚生労働大臣 殿

実施施設	所在地	岡山県岡山市鹿田町2丁目5番1号 (〒700-8558)
	名称	岡山大学医学部・歯学部附属病院 電話 086-235-7287 FAX 086-231-3986
	代表者 役職名・氏名	岡山大学医学部・歯学部附属病院 森田 潔



下記の遺伝子治療臨床研究について、別添の終了報告書を提出します。


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
前立腺癌に対する Herpes Simplex Virus-thymidine kinase 遺伝子発現アデノウイルスベクター及びガンシクロビルを用いた遺伝子治療臨床研究	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科・泌尿器病態学・教授 公文裕巳


## 遺伝子治療臨床研究終了報告書

平成11年9月16日

研究の名称	前立腺癌に対する Herpes Simplex Virus-thymidine kinase 遺伝子発現 アデノウイルスベクター及びガンシクロビルを用いた遺伝子治療臨床研究
研究実施期間	平成12年6月29日から平成18年1月12日まで

総括責任者	所属部局の所在地	岡山市鹿田町 2-5-1 (郵便番号 700-8558)	
	所属機関・部局・職	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科・泌尿器病態学・教授 (岡山大学医学部・歯学部附属病院 泌尿器科 科長)	
	氏名	公文 裕巳 	
実施施設	所在地	岡山市鹿田町 2-5-1 (郵便番号 700-8558)	
	名称	岡山大学医学部・歯学部附属病院	
	連絡先	岡山市鹿田町 2-5-1 (電話番号 086-235-7287) 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科・泌尿器病態学	
総括責任者以外の研究者	氏名	所属機関・部局・職	役割
	那須保友	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科・泌尿器病態学・助教授	患者の選定、患者への説明及び同意の取得、ベクターの投与、臨床観察、臨床効果判定
	雑賀隆史	岡山大学医学部・歯学部附属病院・泌尿器科・講師	患者の選定、患者への説明及び同意の取得、ベクターの調整、ベクターの投与、臨床観察、基礎的効果判定
	江原 伸	岡山大学医学部・歯学部附属病院・泌尿器科・助手	患者への説明及び同意の取得、ベクターの投与、臨床観察
	賀来春紀	岡山大学医学部・歯学部附属病院・遺伝子・細胞治療センター・助手	患者への説明及び同意の取得
	清水憲二	岡山大学医学部附属分子細胞医学研究施設・病態遺伝子解析部門・教授	組織内における HSV-tk 遺伝子の同定
	山田雅夫	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科・ウイルス学・教授	ウイルスベクター力価の測定

Timothy C. Thompson	ベイラー医科大学・泌尿器科・教授	遺伝子治療臨床研究における全般的指導
Dov Kadmon	ベイラー医科大学・泌尿器科・助教授	遺伝子治療研究における基礎的・臨床的解析の指導
Estuardo Aguilar-Cordova	ベイラー医科大学・小児科・講師、同大学・遺伝子ベクター室長、米国 NIH・Recombinant DNA Advisory Committee (RAC)・委員	ウイルスベクターの作製、安全性のチェック、品質管理

審査委員会の開催状況	平成 18 年 6 月 22 日、本研究の概要、経過、および成果について審査委員会各委員に報告し、全委員の承諾を得て、本研究の終了が了承された。 なお、研究期間中においては適宜安全・効果判定・適応判定部会を開始したが、重篤な副作用が発生した事例は無く、審査委員会は開催していない。	
	審査委員会の長の職名	氏 名
	岡山大学医学部・歯学部附属病院 遺伝子治療臨床研究審査委員会副委員長 (委員長が病気休暇のため副委員長の決裁とする。)	二宮善文 

研究の区分	○遺伝子治療臨床研究	遺伝子治療標識研究
研究の目的	<p>本研究は、内分泌療法抵抗性局所再燃前立腺癌に対し Herpes Simplex Virus-thymidine kinase (HSV-tk) 遺伝子発現アデノウイルスベクターを単独で局所内投与し、その後ガンシクロビル (Ganciclovir:GCV) を全身投与した場合の</p> <p>a)安全性の検討 (最大耐量の推定) b)治療効果の観察 (評価可能症例)</p> <p>を目的とする。</p> <p>内分泌療法中に再燃してきた前立腺癌症例で、臨床的に遠隔転移を認めない局所再燃前立腺癌に対し、まず HSV-tk 遺伝子発現アデノウイルスベクターを単独で腫瘍内に直接投与し、その後 GCV を全身投与する。その際の質的、量的安全性を確認することを本試験の主な目的とする。また、治療効果の判定を行い、腫瘍退縮や腫瘍マーカーの低下を期待する際の根拠となる分子生物学的効果、ベクターの感染、HSV-tk 遺伝子の発現、アポトーシスの誘導について解析する。</p>	
対象疾患	<p>外科的切除により根治不能な局所的に進行した前立腺癌症例で、内分泌療法 (放射線療法、抗癌化学療法の併用を含む) の経過中に、腫瘍マーカーである前立腺特異抗原 (PSA:Prostate Specific Antigen) を用いた生化学診断上、内分泌療法抵抗性局所再燃前立腺癌と診断され、かつ臨床的に遠隔転移を認めない患者を対象とした。</p>	
実施方法	<p><u>前立腺への遺伝子導入:</u></p> <p>HSV-tk 遺伝子発現アデノウイルスベクターを直接前立腺癌患者の組織内に注射することにより HSV-tk 遺伝子を導入する。経直腸的超音波を用い病変部を確認した後、その超音波に装着された穿刺用ガイド装置を用い HSV-tk 遺伝子発現アデノウイルスベクターの溶液を1ないし2カ所 (最大2カ所) に注入する。注入後、針を抜去する。ウイルスベクター液は原則1ml とした。HSV-tk 遺伝子発現アデノウイルスベクターの注入量は当初レベル1: <math>10^9</math>PFU、レベル2: <math>10^{10}</math>PFU、レベル3: <math>10^{11}</math>PFU と設定したが、本臨床研究の共同研究者である米国ベイラー医科大学で実施された遺伝子治療臨床研究の結果で同じ HSV-tk 遺伝子発現アデノウイルスベクターの至適投与量は低い副作用発現率と同等の臨床効果という観点から <math>1 \times 10^{10}</math>PFU と判明したので、当初予定していた高用量 (レベル3: <math>1 \times 10^{11}</math>PFU) の投与は施行せず、低用量 (レベル1) と中用量 (レベル2) を投与した。</p> <p><u>ガンシクロビル (GCV) の投与:</u></p> <p>本来活性を持たない薬剤 (プロドラッグ) であるガンシクロビルの投与は遺伝子導入24時間後から開始する。1回投与量は体重1kgあたり5mgとし、1日2回14日間 (計28回) とした。体重あたりの投与量より換算された量の溶解液を100mlの点滴用生理食塩水に注入し1時間かけて静脈内投与した。</p> <p>被験者の病歴・現症や赤血球・白血球数、血小板数、出血・凝固時間、電解質、生化学検査一般などの検査は、治療前後に行った。治療開始前後の血液を採取し、アデノウイルスに対する抗体の産生をチェックした。治療前及び治療中の臨床効果は PSA値および画像診断より評価した。</p> <p>可能な症例については HSV-tk アデノウイルスベクター投与後に再度経直腸的前立腺針生検により癌組織を採取し、DNA及びmRNAを抽出した。癌組織のDNAサンプルより特異的なプライマーを用いてPCRを行い HSV-tk 遺伝子発現アデノウイルスベクターの感染を確認した。治療中及び治療後に見られるすべての毒性・副作用は、各治療前後に0～4度で評価された。</p> <p>治療効果は以下の評価指標に基づいて判定された。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Complete Response (CR): 血清 PSA の値が4ng/ml以下に下降し、前立腺生検にて癌病巣が検出されず、癌に関連した症状を認めない場合。</li> <li>2) Partial Response (PR): 血清 PSA の値が50%以上下降したものの4ng/ml以下には下降しなかった場合。もしくは血清 PSA の値が4ng/ml以下に下降したものの生検で癌細胞を認める場合。</li> <li>3) No Change (NC): 血清 PSA の値が50%未満の改善か25%未満の増悪を呈した場合。</li> <li>4) Progressive Disease (PD): 血清 PSA の値が25%以上の増悪を来した場合。も</li> </ol>	

	<p>しくは推定腫瘍体積の 25%あるいはそれ以上の増加が見られた場合。または同等の新しい病変が生じた場合。</p> <p>効果持続期間は効果判定の条件とはせずに、効果発現時期、PR 到達時期、CR 到達時期、病変の増悪時期および患者生存期間を観察し別に明記する（前立腺癌取り扱い規約：前立腺癌の非観血的治療効果判定基準に準拠）。</p>
研究結果の概要及び考察	別紙 1 のとおり
研究成果の公表状況	別紙 2 のとおり

**課題名：前立腺癌に対する Herpes Simplex Virus-thymidine kinase 遺伝子発現  
アデノウイルスベクター及びガンシクロビルを用いた遺伝子治療臨床研究**

総括責任者：

公文裕巳 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 泌尿器病態学 教授

主な分担研究者：

那須保友	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科・泌尿器病態学・助教授
雑賀隆史	岡山大学医学部附属病院・泌尿器科・講師
江原 伸	岡山大学医学部附属病院・泌尿器科・助手
賀来春紀	岡山大学医学部・歯学部附属病院・遺伝子・細胞治療センター・助手

研究協力者

清水憲二	岡山大学医学部附属分子細胞医学研究施設・病態遺伝子解析部門・教授
山田雅夫	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科・ウイルス学・教授
Timothy C. Thompson	ベイラー医科大学・泌尿器科・教授
Dov Kadmon	ベイラー医科大学・泌尿器科・助教授
Estuardo Aguilar-Cordova	ベイラー医科大学・小児科・講師 同大学・遺伝子ベクター研究室・室長 米国 NIH・Recombinant DNA Advisory Committee (RAC)・委員

**【要旨】**

「前立腺癌に対する Herpes Simplex Virus-thymidine kinase 遺伝子発現アデノウイルスベクター及びガンシクロビルを用いた遺伝子治療臨床研究」を実施した。対象となる被験者は内分泌療法中に再燃してきた臨床的に遠隔転移を認めない局所再燃前立腺癌とした。まず Herpes Simplex Virus-thymidine kinase (HSV-tk) 遺伝子発現アデノウイルスベクターを単独で腫瘍内に直接投与し、その後ガンシクロビル (GCV) を全身投与した。本研究は 2001 年 3 月より第 1 例目の被験者の治療を開始し、平成 17 年 7 月に最終登録例である 9 例目の被験者の治療を実施し、6 ヶ月以上観察したので、臨床試験を終了とした（8 名のべ 9 症例）。

9 症例すべてにおいて重篤な副作用は認めなかった。アデノウイルスベクターの前立腺への注入は簡便かつ低侵襲に実施可能であった。ウイルスベクター投与後の抗アデノウイルス中和抗体価の上昇は軽度でかつ一過性であった。ウイルスベクター投与後、48 時間において採取した組織において mRNA レベルでの HSV-tk 遺伝子の発現が確認された。治療効果の指標として腫瘍マーカーである PSA は 9 例中 6 例 (66.7%) において低下した。

結論として局所再燃前立腺癌に対し、HSV-tk 遺伝子発現アデノウイルスベクターを単独で局所内投与し、その後 GCV を全身投与することの安全性および治療効果が確認された。

**【研究目的】**

HSV-tk 遺伝子を用いた遺伝子治療は別名「自殺遺伝子治療」と呼ばれ、遺伝子導入を受けた細胞を死に至らしめる治療法である。HSV-tk 遺伝子が導入された細胞に、本来活性を持たない薬剤（プロドラッグ）であるガンシクロビル (GCV:Ganciclovir) を作用させた場合、GCV は細胞内で発現した thymidine kinase により段階的にリン酸化され、最終的には 3 リン酸化 GCV となり DNA の合成を阻害し、細胞をアポトーシスに導く。本治療法を用いた臨床研究は米国において脳腫瘍、悪性中皮腫、卵巣癌、肺癌、悪性黒色腫、頭頸部癌、前立腺癌に対して施行されており、特に前立腺癌に関する研究はすべてベイラー医科大学ならびにその関連施設からのものである。本研究においては、臨床的に有効な治療法が確立されていない内分泌療法抵抗性局所再燃前立腺癌にこの自殺遺伝子治療を適用し、安全性を検討するとともに殺細胞効果によってもたらされる臨床効果を観察する。

本研究は、内分泌療法抵抗性局所再燃前立腺癌に対し、HSV-tk 遺伝子発現アデノウイルスベクターを単独で局所内投与し、その後 GCV を全身投与した場合の

- 1) 安全性の検討（最大耐量の推定）
- 2) 治療効果の観察（評価可能症例）

を目的とする。

内分泌療法中に再燃してきた前立腺癌症例で、臨床的に遠隔転移を認めない局所再燃前立腺癌に対し、まず HSV-tk 遺伝子発現アデノウイルスベクターを単独で腫瘍内に直接投与し、その後 GCV を全身投与する。その際の質的、量的安全性を確認することを本試験の主な目的とする。また、治療効果の判定を行い、腫瘍退縮や腫瘍マーカーの低下を期待する際の根拠となる分子生物学的効果、ベクターの感染、HSV-tk 遺伝子の発現、アポトーシスの誘導について解析する。

## 【実施方法】

### 遺伝子導入方法：

経直腸的超音波を用い病変部を確認した後、その超音波に装着された穿刺用ガイド装置を用い HSV-tk アデノウイルスベクターの溶液を 1 ないし 2 ヶ所（最大 2 ヶ所）に注入する。穿刺に関しては一般臨床に用いている装置を用いたが、注入に関しては岡山大学で作成したベクター注入装置を用いて行った（特許申請中）。注入後、針を抜去する。ウイルスベクター液は原則 1 ml とする。注入そのものにより前立腺部の一過性の腫大を来し、尿閉を生じることがまれにあるため、尿道カテーテルを注入直後に留置し、翌日抜去する。

HSV-tk アデノウイルスベクターの注入量は当初レベル 1 :  $10^9$  PFU、レベル 2 :  $10^{10}$  PFU、レベル 3 :  $10^{11}$  PFU と設定したが、本臨床研究の共同研究者である米国ベイラー医科大学で実施された遺伝子治療臨床研究の結果では同じ HSV-tk アデノウイルスベクターの至適投与量が低い副作用発現率と同等の臨床効果という観点から  $1 \times 10^{10}$  PFU と判明したので、当初予定していた高用量（レベル 3 :  $1 \times 10^{11}$  PFU）の投与は施行せず、低用量（レベル 1）と中用量（レベル 2）を投与した。

### ガンシクロビル (GCV) の投与：

ガンシクロビルの投与は遺伝子導入 24 時間後から開始する。腎機能正常例での 1 回投与量は体重 1 kg あたり 5 mg とし、1 日 2 回 14 日間（計 28 回）とする。薬剤は 500mg が 1 バイアルに包装されており 10ml の生理食塩水で溶解し 50mg/ml に調整する。体重あたりの投与量より換算された量の溶解液を 100ml の点滴用生理食塩水に注入し 1 時間かけて静脈内投与する。腎機能障害例ではその障害の程度に応じて減量もしくは投与間隔を変更する。

被験者の病歴・現症や赤血球・白血球数、血小板数、出血・凝固時間、電解質、生化学検査一般などの検査は、治療前後に行った。治療開始前後の血液を採取し、アデノウイルスに対する抗体の産生をチェックした。治療前及び治療中の臨床効果は PSA 値および画像診断より評価した。

可能な症例については HSV-tk アデノウイルスベクター投与後に再度経直腸的前立腺針生検により癌組織を採取し、DNA 及び mRNA を抽出した。癌組織の DNA サンプルより特異的なプライマーを用いて PCR を行い HSV-tk ウイルスベクターの感染を確認した。治療中及び治療後に見られるすべての毒性・副作用は、各治療前後に 0～4 度で評価された。

治療効果は PSA が最大下降を示した時点で以下の評価指標に基づいて判定された。

- 1) Complete Response (CR) : 血清 PSA の値が 4 ng/ml 以下に下降し、前立腺生検にて癌病巣が検出されず、癌に関連した症状を認めない場合。
- 2) Partial Response (PR) : 血清 PSA の値が 50% 以上下降したものの 4 ng/ml 以下には下降しなかった場合。もしくは血清 PSA の値が 4 ng/ml 以下に下降したものの生検で癌細胞を認める場合。
- 3) No Change (NC) : 血清 PSA の値が 50% 未満の改善か 25% 未満の増悪を呈した場合。
- 4) Progressive Disease (PD) : 血清 PSA の値が 25% 以上の増悪を来した場合。もしくは推定腫瘍体積の 25% あるいはそれ以上の増加が見られた場合。または同等の新しい病変が生じた場合。

効果持続期間は効果判定の条件とはせずに、効果発現時期、PR 到達時期、CR 到達時期、病変の増悪時期および患者生存期間を観察し別に明記する（前立腺癌取り扱い規約：前立腺癌の非観血的治療効果判定基準に準拠）。

### （倫理面への配慮）

被験者へのインフォームドコンセントのために作成した文書は新 GCP に乗っ取って作成されており、治療遺伝子やベクターに関しても図を多用してできるだけ平易な言葉で説明している。また、米国で進行中の臨床試験の安全性や治療効果の情報も網羅されている。本研究の「実施計画書」および「説明と同意書」は、遺伝子治療臨床研究審査委員会承認されており、また厚生省先端医療技術評価部会および文部省遺伝子治療臨床研究専門委員会が倫理的妥当性について了承されている。

## 【研究結果】

2001 年 3 月第 1 例目を施行し、現在までに 8 名のべ 9 症例に対して実施しており、臨床研究を終了し



た(表1)。HSV-tk 遺伝子発現アデノウイルスベクターの低用量(レベル1:  $1 \times 10^9$  PFU)の投与は3例、中用量(レベル2:  $1 \times 10^{10}$  PFU)は6例の投与を行った。この内、中用量を投与した1例(症例7)は低用量投与後(症例3に該当、2002年3月26日投与)にPSAが低下したため経過観察を行っていたが再度上昇したため、初回投与後より2年後(2004年4月7日)に2回目の遺伝子治療を行った症例である。(症例3,7は同一患者である。)

本臨床研究の共同研究施設である米国ベイラー医科大学で実施された遺伝子治療臨床研究の結果でHSV-tk 遺伝子発現アデノウイルスベクターの至適投与量は低い副作用発現率と同等の臨床効果という観点から  $1 \times 10^{10}$  PFU と判明したので、当初予定していた高用量(レベル3:  $1 \times 10^{11}$  PFU)の投与は施行せず、中用量は予定より3例を追加した。以下にベイラー医科大学での経過の概略を記載する。まず初期

の18例においては  $1 \times 10^{10}$  PFU 投与の4例中2例に grade1 の発熱、 $1 \times 10^{11}$  PFU 投与の5例中2例に grade2 の発熱が出現し、 $1 \times 10^{11}$  PFU 投与の5例目に血小板減少症(grade4)、肝機能障害(grade3)が出現し試験は中止となった(当該症例については、審査段階で確認・討議されておりベクターが誤って静脈内に投与されたことが原因と考えられている)。治療効果的にはPSAが50%以上下降した症例を  $1 \times 10^{10}$  PFU、 $1 \times 10^{11}$  PFU 投与各群に一例ずつ認めた。(Herman. Human Gene Therapy 10:1239, 1999.)その後、試験を継続拡大し18例の追加投与が行われ、その際には  $1 \times 10^{10}$  PFU を中心に  $1 \times 10^{10}$  PFU 11例、 $2.5 \times 10^{10}$  PFU 3例、 $3.0 \times 10^{10}$  PFU 4例実施されている。(Miles. Human Gene Therapy 12:1955, 2001)

### 1) 安全性:

研究期間を通じて grade3 もしくは grade4 の重篤な副作用は認められなかった。副作用についてその詳細を表2に示すがいずれも grade1-2 であり特に治療を要せず自然軽快した。副作用により治療を中止した症例は認められなかった。

血尿、頭痛、発熱、嘔気などをアデノウイルスベクター注入当日から三日目までに認めたが軽度であり自然軽快した。CRPの軽度かつ一過性上昇を高用量投与群の6例中4例に認めた。

### 2) 手技の簡便性、低侵襲性

前立腺へのベクター注入は経直腸的超音波を用い超音波に装着された穿刺用ガイド装置を用いて実施されたが、手技的には一般臨床にてルーチンに実施されている前立腺生検術(通常:無麻酔下、外来処置もしくは短期入院)と同様である。ベクターの注入に関してもわれわれが考案した注入装置により術者が足元のスイッチを用いて正確かつ迅速に注入することが可能となった。そのため超音波装置を挿入し、注入を終え超音波装置を抜去するまでの所要時間は10~20分である。現時点では腰椎麻酔下にて実施しているが、将来は米国同様無麻酔にて実施可能と考える。

### 3) 生体内分布:

血液中へのアデノウイルスベクターの移行は低用量群においては認められず、中用量群において投与30分をピークに認められたが翌日には消失した。尿中への移行は投与直後において認めたが多くの場合は2日目に消失した(別表)。ウイルスベクター投与後の抗アデノウイルス中和抗体価の上昇は軽度で

Patients no.	Age	Stage	Gleason Score	Prior-treatment	Pre-treatment PSA(ng/ml)
<b>Level 1</b>					
1	65	C	5+5	Castration	23.2
2	61	C	5+4	LH-RH+XRT	4.1
3*	78	B	3+3	LH-RH	4.0
<b>Level-2</b>					
4	64	C	4+5	LH-RH	26.0
5	69	C	5+4	LH-RH	21.8
6	70	C	4+5	LH-RH	29.9
7*	80	B	3+3	LH-RH	7.0
8	80	C	5+4	LH-RH	8.8
9	66	C	5+3	LH-RH +XRT	14.6

\*: same patients

Patients no.	Increased CRP	Hematuria	headache	Dermoreaction	Others
<b>Level 1</b>					
1		Grade 1			Voiding disturbance, Pollakisuria, Increased LD Nausea
2					
3			Grade 1		
<b>Level 2</b>					
4	Grade 1	Grade 1		Grade 2 (eczema)	Fever, Lukocytopenia
5	Grade 1		Grade 1		Increased T bil.
6	Grade 1				Micturition pain
7		Grade 1			
8	Grade 1				
9					

かつ一過性であった（別表）。ウイルスベクター投与後、48 時間において採取した組織において mRNA レベルでの HSV-tk 遺伝子の発現が確認された（検討可能であった症例 1, 2, 4, 6）。

#### 4) 臨床効果：（別表）

治療効果の指標として腫瘍マーカーである PSA は 9 例中 6 例（66.7%）において低下した。PSA の低下した 6 例の PSA 減少率（PSA reduction）は 6.7～43.9%（平均 24.1%）であった。PSA が低下した症例においてはベクター投与後 3～4 週間の時点において PSA は最大下降を示した。2 回投与を行った 1 名（のべ 2 症例）では、低用量である  $1 \times 10^9$  PFU 投与後（症例 3 に該当、2002 年 3 月 26 日投与）に PSA が低下したため経過観察を行っていたが投与再度上昇したため、初回投与後より 2 年後（2004 年 4 月 7 日）に中用量である  $1 \times 10^{10}$  にて 2 回目の遺伝子治療を行った（症例 7 に該当）。

PSA 下降例 6 例についてはその後 PSA は徐々に上昇をきたし、5 例は PSA 最大下降時から中央値 3 ヶ月（2～7 ヶ月）で治療前値にまで戻った（PSA が治療前値にまで戻る期間：TR-PSA the time of return to initial PSA として別表に記載）。1 例（症例 7）は 13 ヶ月の時点で治療前値には戻っておらず LH-RH 投与のみ経過観察中である。

転帰であるが、PSA の下降を示さなかった 3 例中 2 例（症例 1, 2）は死亡した（症例 1 は前立癌による死亡、症例 2 については経過中に大腸がんを発症、両者とも進行し死亡）。経過の追跡が可能であった他の 5 症例（症例 3, 4, 7, 8, 9）については現在生存中である。症例 7（3 と同一症例）については LH-RH 投与のみにて経過観察中であり、症例 4, 8, 9 については LH-RH の継続投与と抗がん剤もしくは抗アンドロゲン剤による治療を実施中である。

#### 【考察】

前立腺癌に対する HSV-tk 遺伝子発現アデノウイルスベクター及びガンシクロビルを用いた遺伝子治療は、安全かつ簡便に施行可能であることが明らかとなった。

生体内分布の解析により、血液中にはほとんど移行せず、尿中へのベクターは翌日にはほとんどの例で消失しており最大でも 2 日目には全例消失しており、将来的には原則投与後 24 時間の個室隔離期間を含めた短期間の入院にて治療可能となることが示唆された。このことは前立腺組織に治療用アデノウイルスベクターを注入することの安全性を確認したこととなり、今後類似の遺伝子治療臨床研究を実施する上において有益な情報となる。

治療が行われた 9 例中 6 例（66.7%）に PSA の低下が認められ、2 回投与を行った 1 名（のべ 2 症例）では、用量を 10 倍上げた 2 回目にも PSA の低下が認められ、複数回の投与の安全性も示唆された。

本治療は簡便かつ低侵襲にかつ複数回実施可能であり、QOL を低下することなく治療可能であり高齢者や合併症を有する患者にも恩恵があると思われる。

今回の一連の結果は、先行する米国ベイラー医科大学で前立腺癌放射線治療後の再発症例に対して同じく HSV-tk 遺伝子発現アデノウイルスベクターを用いて実施された研究結果（Miles et al: Human Gene Therapy 12: 1955-67, 2001: 36 例中 27 例 78%の症例に PSA の低下をみとめ、複数回投与での有効性を確認）とほぼ同様の結果を得ることが出来たことになる。内分泌療法後の再燃症例に対する当該遺伝子治療の有効性をヒトにおいて確認したという点においては世界で最初である。

現在は倫理的観点から有効な治療法が確立されていない内分泌療法再燃患者が対象であるが、今回当該治療法の安全性が確認され、有効性も示唆されたことにより積極的に他の治療法との併用を検討することが可能となる。例えば、外科的切除可能な症例に術前投与することで腫瘍サイズの縮小を期待したり、またネオアジュバント効果としての再発ならびに転移を抑制することも期待できる（米国ベイラー医科大学で実施中、北里大学申請中）。放射線療法、内分泌療法との併用も可能と考えられる（米国ベイラー医科大学で実施中）。すなわち、より早期の患者に使用することが可能となり、集学的治療法の 1 つの選択肢として考えられるようになると期待される。また岡山大学では次のステップとして Interleukin-12 遺伝子発現アデノウイルスベクターを用いた遺伝子治療臨床研究を前立腺癌を対象として実施計画中であるが、その安全性と有効性が確認されれば、両者の併用による臨床研究も実施可能となる。分担研究者である那須は研究協力者のベイラー医科大学 Thompson 博士らとともにすでに両者の併用効果を動物実験にて確認しており、ヒトでの効果発現を期待したい。

#### 【結論】

前立腺癌に対する HSV-tk 遺伝子発現アデノウイルスベクター及びガンシクロビルを用いた遺伝子治療は安全、簡便かつ低侵襲に施行可能であった。さらに投与部位における導入遺伝子の発現が確認され、治療効果も認められた。