

研究の区分	○遺伝子治療臨床研究      遺伝子標識臨床研究
研究の目的	<p>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 2 を含む免疫療法が無効であった予後がきわめて不良な進行期腎細胞癌患者に対する新しい治療法として、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による遺伝子治療を実施する。本臨床研究は第 I / II 相試験で、その主要な目的は本治療法の安全性の評価である。また、副次的な目的は本治療法の有効性の評価である。具体的には原発腫瘍病巣を手術で摘除し、病理組織学的に腎細胞癌の診断が確定している転移を有する腎細胞癌患者の肺・リンパ節などの転移腫瘍病巣内に遺伝子製剤を注入し、その安全性について検討するとともに、局所のおよび全身の効果を判定する。本臨床試験にて安全性及び有効性が確認されれば、第 III 相試験を実施し、最終的に本治療法を新たな進行期腎細胞癌に対する治療法として確立することが目的である。</p>
対象疾患及びその選定理由	<p>わが国の腎細胞癌による罹患率は年々増加する傾向にあり、現在の罹患率は 10 万人当たり 8~10 人である。遠隔転移等を生じた進行期腎細胞癌患者の 5 年生存率は 10%程度であり、生存期間中央値は約 6~12 ヶ月と きわめて短い。進行期腎細胞癌に対しては、インターフェロンに代表される免疫療法が最も有効とされている。しかし、本邦で一般的に使用される α 型インターフェロンの単独療法での奏効率は約 15~20%で、ほとんどの症例に完全寛解は認められず、満足のいくものではない。また、α 型インターフェロンの副作用として、発熱、全身倦怠が発生する。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、インターロイキン 2 に代表される他のサイトカインやインターフェロンと各種抗癌剤の併用療法などが試されている。しかし、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、発熱、全身倦怠等の副作用も高頻度に発生する。また、インターフェロンと各種抗癌剤との併用効果も臨床的には確認されておらず、明らかにこれまでの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のが現状である。また、腎細胞癌は化学療法に抵抗性の癌といわれており、その奏効率も 10%未満である。放射線療法に関しても、骨転移に対して疼痛の緩和など、対症療法としての効果はあるが、転移性腎細胞癌患者の生存期間の延長を明らかに認めたという報告はない。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 2 などを使用した免疫療法を超える治療法は、現時点では認められず、その奏効率自体も低い。したがって、新たな治療法の開発が急務である。</p> <p>我々はすでに腎細胞癌細胞株を IAB-1(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)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 処理によって効率よく誘導できることを報告している。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。特に、SCID マウス 皮下移植ヒト腎細胞癌株 NC65 腫瘍に対し IAB-1 によるヒト β 型インターフェロン遺伝子の複数回導入を試みた</p>