



図 20 HSV-TK/GCV 自殺システム

一方、HSV-TK を発現しない細胞では、GCV 又は ACV は未変化のままであり、毒性を示さない。したがって、HSV-TK は、GCV との組み合わせにより選択的自殺作用 (HSV-TK/GCV 自殺システム) を示す分子であり、発現そのものの毒性はないと考えられる。

また、GCV 等のプロドラッグ非存在下、HSV-TK が触媒する反応は通常の細胞内で行われている代謝反応であり、遺伝子過剰発現による体細胞への影響は小さいものと思われる。ただし、HSV-TK がヒトにとって異種たん白質であることから、HSV-TK 遺伝子発現細胞の投与を受けた患者において免疫原となり、患者体内で HSV-TK 発現細胞に対する細胞傷害性 T 細胞 (cytotoxic T lymphocyte: CTL) が誘導されることが過去の遺伝子治療臨床研究で示唆されている (57)。実際、同遺伝子治療を行ったイタリアの症例においても、遺伝子治療を受けた患者において CTL の誘導が報告されている (82)。このことは CTL による患者体内からの HSV-TK 遺伝子発現ドナー T 細胞の排除を意味しており、GVM 効果の長期継続に対する障害となっている。過去の症例から遺伝子導入リンパ球の投与回数と CTL の出現頻度はある程度相関していることから、投与回数を減らすことで CTL の誘導を抑えられることができる可能性がある。また、イタリアの症例で観察された CTL は全て HSV-TK 発現細胞に対するものであり、この CTL が患者自身の細胞に影響を及ぼすことはないと思われるが、遺伝子治療後はこれら CTL の動態について注意深く観察する必要がある。

VII. 2.2 HSV-TK/GCV 自殺システムの臨床実績

HSV-TK/GCV 自殺システムに関しては、イタリアで 2 件、フランスで 1 件、アメリカで 1