

リボ核酸)という化学物質で、ヒトの細胞の場合、約 2 万 2 千個の設計図があるといわれています。今回の遺伝子治療ではヒト  $\beta$  型インターフェロン遺伝子が用いられます。この遺伝子が作り出すヒト  $\beta$  型インターフェロン蛋白は以前より腎細胞癌の治療に用いられてきましたが、遺伝子を使うことで蛋白よりもっと効果的な治療効果が得られることが基礎的な動物実験などで確かめられています。

### ② 遺伝子導入担体(ベクター)とは

遺伝子を細胞に運び込むために用いられる遺伝子導入担体をベクターと呼びます。大きく分けてベクターにはウイルスベクターと非ウイルスベクターの2つがあります。ウイルスベクターとは、治療のための遺伝子を組み込んだウイルスです。もちろん本来のウイルスの持っている病原性はさまざまな方法で弱められていますが、大量に使用したときには問題が起こる可能性も指摘されています。一方、非ウイルスベクターとは合成脂質など人工的に合成されたベクターの総称です。様々な種類のものが研究・報告されていますが、今回の遺伝子治療では正電荷多重膜リポソームと呼ばれる非ウイルスベクターを用います。

### ③ 腎細胞癌に対する遺伝子治療の種類

1994 年、米国の Simons らは手術的に摘出した腎細胞癌の腫瘍細胞を体外で培養し、これにサイトカインの一種である顆粒球・マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)の遺伝子をレトロウイルスベクターを用いて導入し、増殖を防ぐために放射線を照射した後、腎細胞癌患者へ移入する最初の腎細胞癌の遺伝子治療を行いました。彼らの報告によると、18 人に對し実施し、1例で腫瘍の 50%以上の縮小効果を認めています。13 例は治療開始後 12 ヶ月以内に死亡しています。副作用として、搔痒(4 例)、蕁麻疹(2 例)、便秘(1 例)、深部静脈血栓症(1 例)、筋肉痛(2 例)が報告されていますが、重篤なものはありませんでした。同様の遺伝子治療は 1999 年から日本でも 4 人に對し実施されました。しかしこの臨床研究では、どの患者さんにも 50%以上の腫瘍の縮小を確認できませんでした。4 例ともすでに亡くなり、治療開始後の生存期間は 7 ヶ月、45 ヶ月、72 ヶ月、103 ヶ月でした。また、副作用として発熱(38°C 未満)(2 例)、接種局所の発赤、腫脹、硬結(4 例)、が報告されていますが、重篤なものはありませんでした。その後も腎細胞癌に対しては、米国などにおいて種々のサイトカイン遺伝子を中心に、いくつかの遺伝子治療が試みられています。中でも Galanis らは、インターロイキン 2 遺伝子を用いた、非ウイルスベクター(正電荷リポソーム製剤; 詳しくは後に述べます)による進行期悪性腫瘍に対する遺伝子治療の臨床研究を実施して、その結果を 2004 年に報告しています。使用した遺伝子は異なりますが、この臨床研究の実施方法は、私たちが行う臨床研究と比較的類似しており、同じ種類の非ウイルスベクターを用いて遺伝子治療を行っています。その報告によると、登録 31 症例が腎細胞癌患者であり、1 例(3%)で著効、2 例(6%)で有効、7 例(23%)で安定、21 例(68%)で進行という結果でした。また、この臨床研究では最大 4,000  $\mu$ g という比較的大量のプラスミド DNA を皮下、リンパ節、肝臓、腎臓、副腎、後腹膜、胸壁などに対し週 1 回、計 6 回注入しています。副作用として、注入部痛(軽度; 5 例、中等

度;3例)、倦怠、筋肉痛、発熱、悪寒などの全身症状(軽度;19例、中等度;4例)、疲労6例(軽度)、嘔気3例(軽度もしくは中等度)、アレルギー反応(中等度;1例)が、報告されていますが、重篤な副作用は認められませんでした。治療開始後の生存期間は、2-72ヶ月(中央値11ヶ月)で、1年生存率が48%、3年生存率が19%と報告されています。

④ ヒト $\beta$ 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を用いた脳腫瘍(グリオーマ)、皮膚癌(悪性黒色腫)に対する遺伝子治療

今回あなたに使用予定のヒト $\beta$ 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を用いた遺伝子治療は、5人の脳腫瘍の患者さんに対して、名古屋大学医学部附属病院にて、また、5人の皮膚癌(悪性黒色腫)の患者さんに対して、信州大学医学部附属病院において、すでに実施されています。この2つの遺伝子治療臨床研究の内容と結果のまとめを以下の表に示します。両方の遺伝子治療とも、認められた副作用はすべて軽度で、特に問題になるものではなく、遺伝子治療と直接の関連が疑われたものはわずかでした。

脳腫瘍に対する治療効果については、一時的に2人(40%)の患者さんの脳腫瘍が50%以上縮小しました。5人の脳腫瘍の患者さんとも、すでに亡くなっていますが、腫瘍が50%以上縮小した2人の患者さんが治療開始後に生存した期間は、26および29ヶ月であり、腫瘍の縮小が認められなかった3人の患者さんより、明らかに長いものでした。

対象疾患	悪性グリオーマ(脳腫瘍)	悪性黒色腫(皮膚癌)
施設名	名古屋大学脳外科	信州大学皮膚科
患者数	5例	5例
投与方法	定位脳手術による腫瘍内局所注入	腫瘍内局所注入
DNA 1回投与量	15 $\mu$ g(2回/週) 30 $\mu$ g(1回/週)	10 $\mu$ g/病変(1cm未満:1病変;2例、3病変;2例) 30 $\mu$ g/病変(1cm以上2cm未満:1病変;2例)
投与間隔	4例:30 $\mu$ g/回、1回/週 1例:1回目;30 $\mu$ g/回、2-6回目;15 $\mu$ g	3回/週
総投与回数	1-6回(平均:3.4回)	6回
DNA 総投与量	平均:87 $\mu$ g(30-120 $\mu$ g)	平均:132 $\mu$ g(60 $\mu$ g:2例、180 $\mu$ g:3例)
副作用 (本治療と直接関連 が薄いもの)	貧血;3例(軽度:術後一過性) 白血球減少;1例(軽度:一過性) 白血球增多;1例(軽度) CRP上昇;5例(軽度:3例は術後一過性) $\gamma$ -GTP上昇;3例(軽度:2例は抗生素による) 低蛋白血症;1例(軽度:長期入院による)	蜂窩織炎;1例(軽度:治療前より繰り返していた) 食欲不振、恶心;1例(軽度:リン酸コデイン服用による)

対象疾患	悪性グリオーマ(脳腫瘍)	悪性黒色腫(皮膚癌)
	脳出血;1例(軽度)、硬膜下血腫;1例(軽度) 髄液鼻漏;1例(軽度)、髄膜炎;1例(軽度) 術後気胸;1例(軽度)	
副作用 (本治療と直接関連 が疑われるもの)	脳浮腫;1例(軽度)、髄液貯留;1例(軽度) 一過性麻痺;1例(軽度)	発熱;1例(軽度:37.3°C)
有効性*(治療した 腫瘍の縮小効果)	有効;2例、 不変;3例	完全消失;1例、 不変;1例、 進行;3例
有効性** (総合判定)	有効;2例、 不変;3例	不变;1例、 進行;3例、 増大と縮小の混在;1例
転帰	死亡:5例(生存期間;6、11、13、26、29ヶ月)	死亡:3例(生存期間;6、10、11ヶ月) 生存:2例(治療開始後 12ヶ月)

\* 有効:病変の 50%以上の縮小

\*\* 有効:病変の 50%以上の縮小

また、皮膚癌(悪性黒色腫)に対する効果については、ヒト  $\beta$  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が投与された病変部のみで評価すると、1人の患者さんで完全消失ましたが、1人で不变、3人で進行しました。病変部全体での評価では、どの患者さんにも有効性を確認できませんでした。3人の皮膚癌(悪性黒色腫)の患者さんが治療開始後、6-11ヶ月で亡くなっていますが、2人の患者さんは、治療開始後 12ヶ月の時点で生存しています。残念ながら、この脳腫瘍と皮膚癌の 10人の患者さんの中では、最終的に癌が治った方はいません。

## (2) 今回の遺伝子治療について

今回の遺伝子治療では、癌細胞に入る遺伝子としてヒト  $\beta$  型インターフェロン遺伝子を、遺伝子を細胞内に運び込むための物質であるベクターとしてリポソームを、それぞれ用います。

### ① ヒト $\beta$ 型インターフェロン遺伝子

ヒト  $\beta$  型インターフェロン遺伝子を発現させるためにプラスミド pDRSV-IFN  $\beta$  を用います。プラスミド pDRSV-IFN  $\beta$  とは輪になった DNA で、この中にはヒト  $\beta$  型インターフェロン遺伝子を発現させる引き金となるプロモーターとヒト  $\beta$  型インターフェロン遺伝子が組み込まれています。プラスミド pDRSV-IFN  $\beta$  が腎細胞癌の細胞の中に入りますと、細胞の中で遺伝子が動き出してヒト  $\beta$  型インターフェロン蛋白が作られます。今まで行われた培養細胞や動物を用いた実験では、ヒト  $\beta$  型インターフェロンが腎細胞癌の細胞内で働き始めますと、遺伝子が働いた細胞の多くは死滅することがわかっています。さらに遺伝子が働くことによって