

	2. 研究者死亡のため
今 後 の 研 究 計 画	第1症例に関して経過観察を行う。
これまでの研究結果及び研究結果の公表状況	＜これまでの研究結果＞ 本遺伝子治療では、進行再発乳癌患者より採取した末梢血細胞より CD34 陽性細胞を分離し、これにヒト多剤耐性遺伝子 MDR1 を HaMDR レトロウイルスを用いて導入する。この遺伝子導入細胞を患者に戻し移植し、患者の血液細胞を抗癌剤耐性とする。平成 12 年度から 13 年度初めにかけて、インフォームド・コンセントの得られた 2 名の症例に対して、それぞれ末梢血幹細胞採取+MDR1 遺伝子導入を 2 コースないし 3 コース施行した。1 回の精製で 1400 万個から 7000 万個の CD34 陽性細胞が精製された。CD34 陽性細胞の純度は 93～99%であり、HaMDR 導入後の CD34 陽性細胞の 13～17%にヒト P-糖蛋白の高発現が見られた。MDR1 遺伝子導入細胞には乳癌細胞の混入は全く認められず、無菌試験、増殖性レトロウイルス試験などは全て陰性であった。この遺伝子導入細胞を未処理の末梢血幹細胞と共に大量化学療法施行後の患者に移植した。 第 1 症例に対しては平成 13 年 4 月に MDR1 遺伝子導入細胞の移植が行われた。患者に移植された P-糖蛋白陽性細胞は 2200 万個で、これは患者に戻した CD34 陽性細胞の 7 %に相当した。移植後 7 日目より患者末梢血中に P-糖蛋白陽性細胞が検出されるようになり、移植した MDR1 遺伝子導入細胞の生着が確認された。移植後 7 日目から 15 日目にかけて、末梢白血球の 3%から 5%が P-糖蛋白陽性であった。その後は患者末梢血中の P-糖蛋白陽性細胞の割合は 1%から 2%程度になり、この割合は患者の造血機能が正常に回復するまでの約 2 ヶ月間にわたって維持されていた。平成 13 年 6 月よりこの患者に docetaxel 治療を開始した。患者末梢血中の P-糖蛋白陽性細胞は docetaxel 投与により一過性の上昇を繰り返し、P-糖蛋白陽性細胞が患者体内で抗癌剤耐性細胞として機能していることが推察された。また、P-糖蛋白陽性細胞の割合も徐々に増加し、平成 13 年末にはほぼ 10%に到達した。5 コース終了時には大量化学療法後にわずかに認められていた肺の残存病変が消失したため、CR（著効）と判断した。10 コースにて後療法を完了しているが、この間 docetaxel による骨髄抑制の増悪は認められず、耐性遺伝子導入細胞の移植の効果が示唆された。平成 19 年 4 月に再発し、内分泌療法による治療中である。 第 2 症例に対しても平成 13 年 10 月に MDR1 遺伝子導入細胞の移植が行われた。第 2 症例でも患者末梢血中に P-糖蛋白陽性細胞が検出され、移植した MDR1 遺伝子導入細胞の生着が確認され、平成 14 年度に docetaxel による後療法を行った。平成 13 年 11 月より約 3 年半 CR の状態にあったが、平成 17 年 6 月に再発し、化学療法、内分泌療法、分子標的治療を行っていたが、平成 21 年 6 月に死亡された。臨床所見、脳外科手術所見などから死因は原病の悪化（脳転移）であり、白血病の発症などの有害事象は認められなかった。 第 3 症例は平成 15 年初めに遺伝子治療を行う予定であったが平成 14 年にフランスにおける X-SCID 遺伝子治療において白血病の発生が報告されたためにいったん中止し、実施計画書・同意説明文書の改訂を行い、平成 16 年 6 月より再開した。大量化学療法にて good PR に入ったが、その後の化学療法中に再発し、平成 18 年 12 月に死亡された。臨床所見、剖検