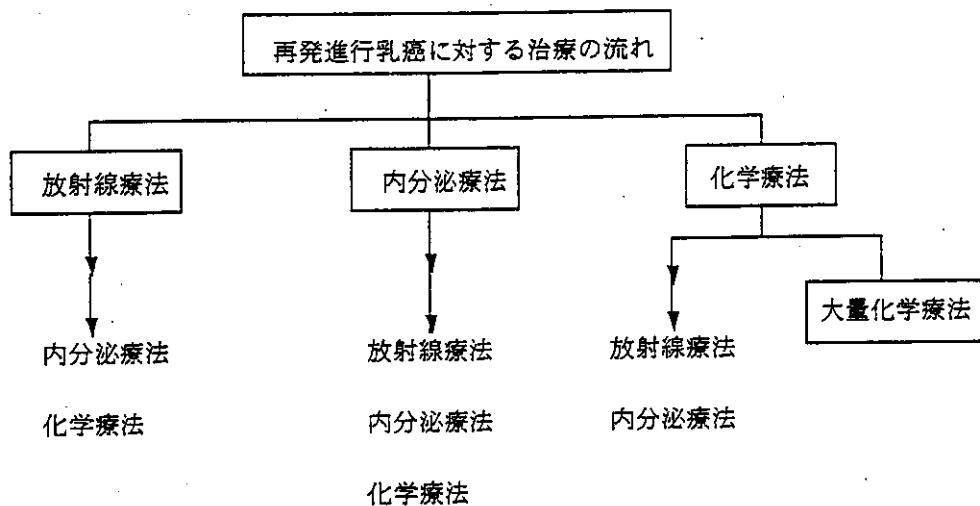


## 5 遺伝子治療臨床研究の対象疾患として乳癌症例を選んだ理論的根拠

### (1) 対象疾患に関する現時点での知見

乳癌は女性で最も多い癌の一つであり部位別にみた本邦女性の1994年度年齢調整死亡率統計では第5位を占めている(国民衛生の動向、死因の概要、1997)。1994年の乳癌死亡数は7,763人で女性の癌死の7.5%であり、1950年の実に5.5倍の増加率である。本邦の乳癌死亡数は1975年頃から急増傾向となり、1985年には子宮癌死亡数を抜き女性器癌死の第1位となった(国民衛生の動向、厚生指針、1997)。食事を含め生活習慣の欧米化に伴い、乳癌発病率は今後益々増加すると考えられる。

原発進行乳癌あるいは再発進行乳癌の治療は極めて困難な分野である(Harris et al, 1993)。その治療は癌化学療法及び内分泌療法等の内科的治療が主体となる。しかしその治療効果は限られたものであり、一時的な病勢の退行、病状の安定化がはかれるのみで完全治癒はおろか5年以上の長期生存例も極めて稀れである。よってこのような症例に対しては、癌に付随する種々の症状の緩和が現実的な治療のゴールであることが多い。



再発進行乳癌に対する治療の流れを図に示す。

原発病巣手術後に遠隔転移が認められる再発進行乳癌では、既に乳癌細胞が全身に播種されていると考えられている。このため、主たる治療方法は全身療法である薬物療法となる。前述のごとく再発進行乳癌は治癒が極めて困難な疾患であり、治療目標は症状の緩和とQOLの向上である。この観点から、通常診療 (medical practice) としては、まず内分泌療法が最初に試みられる。

内分泌療法は既して大半の再発進行乳癌に有用であり、特にエストロゲンリセプター陽性例では特にその効果が期待される。内分泌療法の効果予測因子としては、原発時の所見、年齢、閉経状況、再発までの期間(無病期間)、転移臓器、転移部位数、腫瘍量、前治療の有無とその内容等が挙げられる。一般的には再発までの期間が長く、slow growing であり、軟部組織や骨への転移病巣で、かつ腫瘍量が少なく、前治療がない、あるいは内分泌療法に奏効した前治療歴を有する症例では内分泌療法が奏効することが多い。

近年の内分泌療法の主流は薬物療法である。乳癌の増殖因子としてエストロゲンは最も重要なものである。エストロゲンは女性ホルモンの総称であり、その内エストラジオール (estradiol) が最大強力である。現在用いられている内分泌療法は、エストロゲン作用を抑制することによって治療効果を発揮する。頻用される内分泌療法としては、1) 抗エストロゲン剤 2) 血中または組織中のエストラジオールレベルを低下させる薬剤 3) プロゲステロン製剤、等がある。1) の代表的薬剤はタモキシフェンである。エストロゲンリセプター陽性例では60%、陰性例でも10%の奏効率である。閉経の有無に拘わらず有効であるが、エストロゲンレベルの高い閉経前よりも閉経後症例により有効である。副作用は極めて軽微であり、悪心嘔吐、顔面紅潮、頭痛、めまい、ときに血小板減少、白血球減少も認められるが、臨床上問題になることは少ない。長期投与では血栓症、子宮内膜癌の発生増加の指摘があるため、より特異性の高い抗エストロゲン剤 (selective estrogen receptor modifier) の開発が進んでいる。2) には LH-RH agonist や、アロマターゼ阻害剤がある。luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH) agonist は下垂体前葉の gonadotropin 分泌細胞膜の性腺刺激ホルモンに対するレセプターの down regulation を惹起することにより LH、FSH の分泌を抑制し、エストロゲンレベルを低下させることにより効果を発揮する。いわば内科的卵巣摘除術であり、理論的に閉経前症例に推奨される。本邦では再発進行乳癌に対して28%の奏効率が報告されている。アロマターゼ阻害剤では、フェドロゾール (fadrozole; FDZ) が現在入手可能である。閉経後では、副腎皮質で産生分泌されるアンドロゲンである androstenedione が脂肪組織、肝臓などの aromatase によりエストロゲンに転換されて機能している。従ってアロマターゼ阻害剤は、この変換経路を遮断することで血中あるいは組織中のエストロゲン濃度を低下させることにより効果を発揮すると考えられている。閉経後乳癌が適応であり、22%の奏効率が報告されている。3) には medroxyprogesterone acetate (MPA) がある。抗エストロゲン作用、下垂体・副腎系への作用、直接作用など多彩な作用機序が考えられている。奏効率は約30%、タモキシフェン耐性乳癌にも効果があるため、タモキシフェン使用後の第2次選択薬の位置づけにある。副作用はタモキシフェンに比較して高率であり、体重増加、満月様顔貌、不正性器出血等がある。

以上の如く再発進行乳癌に対する内分泌療法の効果としては、ほぼ30%の奏効率、奏効期間の中央値は約1年間とされている。内分泌療法奏効例では第2選択薬、第3選択薬にも奏効する可能性が高いため、逐次療法 (sequential therapy) が推奨される。内分泌療法薬を多剤併用しても奏効率、奏効期間の有意な改善は得難いため、逐次療法がこの意味でも望まれる。このように内分泌療法は病勢のコントロールには優れるが、CR が得られ難い治療法でもあり、治療指向戦略には不向きである。しかし再発進行乳癌の生物学的特性を考慮すると、病勢のコントロールが得られるならば所期の目的は達成されたことになり、多くの症例で内分泌療法が第1選択となり得る所以である。内分泌療法が一時有効でも、無効となった場合には、第2次選択の内分泌療法へ変更したり、病巣が軟部組織・骨などの場合には放射線療法を併用する。また内分泌療法が無効となった場合には、化学療法へ切り替える。

再発進行乳癌では、その病変が直ちに放射線療法の適応となることは少ないと考えられる。しかし脳転移、脊椎骨転移による神経症状出現時、骨転移による強度疼痛あるいは病的骨折、またはその怖れが強いときには放射線療法がまず考慮される。照射終了後には、病勢コントロール目的にまず内分泌療法が考慮され、次いで化学療法も考慮される。

化学療法は可及的速やかに病状の安定化が必要とされる症例、すなわち急速に胸腹水が貯留しつつある場合、癌性リンパ管炎などにより呼吸器症状がある肺転移例、肝転移など実質重要臓器に病変がある場合、またホルモン不応性の場合も適応となる。概して速効性の効果が要求される場面での使用が多い。

癌化学療法の多くは通常2剤から4剤の抗癌剤を同時併用する多剤併用化学療法が施行される。多剤併用化学療法を用いると再発乳癌におけるその奏効率 [著効 (complete response: CR) と有効 (partial response: PR) の治療対象全症例に占める割合] は40%から70%の範囲内である (Harris et al, 1993; Aisner et al, 1994)。しかし残念なことに病状が安定している期間 (治

療により一時安定化した病状が再び進行開始するまでの期間)はCR例の場合でも治療開始後9カ月から18カ月であり、またPR例の場合には7カ月から10カ月の範囲内に過ぎない。そして全症例の生存期間の中央値はわずか1年から3年である(Harris et al, 1993; Aisner et al, 1994)。たとえCRが得られても、ひとたび再発すると2度目の併用化学療法が効く可能性は非常に少なく、かつ効果が得られても短期間であり、やがて癌が再増悪する例が多い(Harris et al, 1993; Aisner et al, 1994)。

財団法人癌研究会附属病院化学療法科では、1977年9月以来進行・再発乳癌に対して米国の標準的治療のひとつであるFAC療法(5-fluorouracil, adriamycin, cyclophosphamide)に準じたACF療法(adriamycin, cyclophosphamide, ftorafur)を標準的化学療法として施行してきた。奏効率は43~66%、CR率は2~25%、生存期間の中央値は21~31カ月であった(Murosaki et al, 1981; Inoue et al, 1984; Mukaiyama et al, 1989)。taxane類抗癌剤は近年開発された微小管阻害剤であり、docetaxel (taxotere)とpaclitaxel (taxol)が臨床研究された。乳癌に対してはtaxane類抗癌剤の有用性は確立されており、進行・再発乳癌に対して奏効率はdocetaxel単剤にて41%~52%(CR率4~5%)(Taguchi et al, 1994a, 1994b)、paclitaxel単剤にて22%~34%(CR率1~3%)が得られている(Aiba et al, 1997; Ito et al, 1997)。またadriamycinと臨床的交叉耐性が少ないことが判明しており有望な新薬である。

化学療法にて十分な効果が得られなかった場合には、もし放射線療法の適応があればこれを考慮する。またエストロゲンリセプターが陰性でも内分泌療法は10%有効なので、未治療の場合には内分泌療法も考慮する。

化学療法が奏効した場合には、更なる効果増強をはかり癌細胞の完全殲滅を目指す戦略も考慮されよう。これが大量化学療法である。大量化学療法では、先行する通常量の化学療法により有効(PR)以上の抗腫瘍効果が得られた場合に適応とされることが多い。このような症例に大量化学療法が施行された場合、奏効率は60~100%(平均84%)、CR率は20~100%(平均53%)が得られている。

そして15~20%の症例はその後長期間にわたって再発が認められず、10年以上無病の症例も報告されている。すなわち症例によっては大量化学療法により長期寛解を維持することが可能であり、治癒を目指すという見地からは有望な選択肢のひとつと言える。ただし多くの症例は大量化学療法後も早晩再発してしまう。継続した治療により再発を防止又は遷延させることは可能かもしれないが、大量化学療法後の再生骨髄は脆弱である。そこで造血幹細胞に多剤耐性遺伝子を導入する骨髄庇護療法は、大量化学療法施行後症例に対し安全かつ有効に化学療法を継続せしめる一方法となり得るかもしれない。

## (2) 当該遺伝子治療臨床研究の概要

本遺伝子治療臨床研究は、財団法人癌研究会附属病院化学療法科における再発あるいは進行乳癌症例に対する通常量の導入化学療法および自己末梢血幹細胞移植併用大量化学療法に引き続いて行われる。この通常の治療は遺伝子治療の範疇には入らないが、密接な関係を持っているため、一連の治療計画全体を示す。

通常量の寛解導入化学療法(4から6コース)によりCRあるいはPRがえられ、自己末梢血幹細胞移植併用大量化学療法のインフォームド・コンセントが得られて、自己末梢血幹細胞移植併用大量化学療法を施行する予定の再発あるいは進行乳癌症例の症例のうち、遺伝子治療のインフォームド・コンセントが得られた症例を本遺伝子治療研究の対象症例とする。自己末梢血幹細胞移植に用いる患者の末梢血単核細胞の採取は連日3日間を1コースから3コース施行する。遺伝子治療を施行する症例については、各コース2日分(全採取細胞の2/3相当量)の末梢血単核細胞は、通常の自己末梢血幹細胞移植併用大量化学療法の手順に従い、そのまま凍結保存する。別に患者の骨髄血より骨髄単核細胞を採取し、これをバックアップとして凍結保存する。

本遺伝子治療には、遺伝子治療を施行する症例の、各コースの1日分の末梢血単核細胞を使用する。MDR1遺伝子導入のために、患者の末梢血単核細胞よりCD34抗原陽性細胞を分離し、

サイトカイン存在下 2 日間培養する。この細胞に HaMDR レトロウイルス産生細胞の培養上清を加えて 2 日間培養し、MDR1 遺伝子導入を行う。遺伝子導入した CD34 抗原陽性細胞は洗浄後、液体窒素タンクに凍結保存する。遺伝子導入 CD34 抗原陽性細胞の一部を用いて遺伝子導入と発現の検討、増殖性レトロウイルスの検索、無菌試験、エンドトキシン試験などを行う。

患者には、次いで、財団法人癌研究会附属病院化学療法科のプロトコールに基づいて自己造血幹細胞移植併用大量化学療法が施行される。患者に未処理の 2/3 相当量の末梢血単核細胞が戻される際に、凍結保存しておいた MDR1 遺伝子導入 CD34 抗原陽性細胞を同時に移植する。その後患者の臨床症状、臨床所見および諸検査成績等の推移を経過観察し、骨髄再構築が達成されて末梢血所見が正常化しかつ対象症例の一般状態が完全に回復した後、本遺伝子治療プロトコールの手順に従い docetaxel の投与を施行する。docetaxel の投与量は通常投与量 (60mg/m<sup>2</sup>) の 50%量より開始し、75%量、100%量と順次増量する。docetaxel による治療が不適応あるいは無効であった患者に対しては、paclitaxel あるいは anthracycline 系抗癌剤による治療を考慮する。これらの抗癌剤投与後の末梢血液所見、骨髄所見等を中心に本プロトコールの安全性及び有効性を経時的に検討する。

### (3) 被験者に対して行われる治療との関連

当該症例は通常量の化学療法により有効(PR)以上の効果が得られている。その後の治療方法については大量化学療法を施行することでインフォームド・コンセントが得られている。大量化学療法に引き続いて当該遺伝子治療が予定される場合には、更に遺伝子治療に関するインフォームド・コンセントの取得が必須となる。

一般に化学療法の有効性は抗癌剤の投与量に関連していること、すなわち用量依存性が示されてきた(Kaufman and Chabner, 1996; Crown and Norman, 1995; Hryniuk and Bush, 1984; Ebbs et al, 1989; Carmo-Pereira et al, 1987; Tannock et al, 1988; Tormay et al, 1982)。したがって進行乳癌に対しても、より高用量の抗癌剤を用い、より強力な多剤併用化学療法を用いることにより、より高い奏効率とより長い生存期間が得られることが示されている(Crown and Norman, 1995; Hryniuk and Bush, 1984; Ebbs et al, 1989; Carmo-Pereira et al, 1987; Tannock et al, 1988; Tormay et al, 1982; Peters et al, 1988)。しかしながら一般に乳癌に有効な多くの抗癌剤は、その投与量規定因子である骨髄抑制のために、無制限的に高用量の投与をすることは不可能である(Harris et al, 1993)。この問題を解決するために、自己造血幹細胞移植を施行して骨髄抑制の期間を短くすることが行われてきている。すなわち予め採取しておいた骨髄又は末梢血由来の自己造血幹細胞を大量化学療法施行直後に患者に戻すことで致命的な骨髄抑制からの救援・回避が可能となる。この治療法は、自己造血幹細胞移植併用大量化学療法と呼ばれる。

乳癌に対する自己造血幹細胞移植併用大量化学療法は既に過去 20 年にわたり研究されてきている(Peters et al, 1988; Antman et al, 1992)。いくつかの臨床研究では、乳癌に対して大量化学療法としてアルキル化剤を主体とした併用療法を施行している。例えば、Peters らは cisplatin, BCNU, cyclophosphamide による 3 剤併用大量化学療法を施行し、前治療を有する難効性の進行乳癌に対して 27%の奏効率を報告している(Peters et al, 1988)。しかしこの報告では奏効期間は短期間であった。また、通常の化学療法施行後の最初の再発時に自己造血幹細胞移植併用大量化学療法を施行した場合には、54%の CR 率が得られている。最近、adriamycin を含む導入化学療法に反応した症例に対して自己造血幹細胞移植併用大量化学療法を施行した場合には、65%の CR 率が得られ、24 カ月の経過観察期間中では 25%の症例が無再発であったという報告がなされている(Antman et al, 1992)。しかし残念なことに、この治療法は副作用が強く、感染症、出血、そして肝臓、肺、腎臓、中枢神経系、消化管などの臓器不全による治療関連死が 25%にも及んでいる。

高用量の cyclophosphamide, thiotepa, carboplatin による多剤併用療法 (CTCb 療法) も進行乳癌 62 症例に対して施行されたが、こちらは副作用は軽度であった。治療関連死は 4%で

あり、観察期間の中央値4年間に、27%の症例で病変の進行が認められなかった。このようにCTCb療法は化学療法に感受性がある再発進行癌に対しては有効であり、かつ耐容性のあるレジメンであると判断される。

前述のごとく、原発進行乳癌・再発進行乳癌に対する治癒指向戦略としては、自己造血幹細胞移植併用大量化学療法が現時点では最も有効でありかつ遂行可能性が高い (Peters et al, 1988; Antman et al, 1992)。この場合の対象症例は、先行する多剤併用寛解導入化学療法が有効であった症例に限られる。すなわちCRが得られた症例、あるいはPRが得られた症例である。通常量の導入化学療法にて優れた効果 (CR, PR) が得られた場合には、この効果を更に確固たる永続性を有するものにする、すなわち疾病の治癒を目指して自己造血幹細胞移植併用大量化学療法を考慮し、適応条件等が満たされるならば漸時自己造血幹細胞移植を施行して大量化学療法に起因する不可避免的な致死性の骨髄抑制から癌患者を救済し、骨髄造血組織の再構築を図る (Bronchud et al, 1989)。この場合、造血幹細胞としては自家骨髄造血幹細胞と自己末梢血造血幹細胞に二分されるが、近年は自己末梢血造血幹細胞を用いることが多い。上記のような対象症例に対してはこの治療により最終的に60-70%のCR率が得られる。しかしこの効果は決して永続性を期待できるものではなく、その後5年間にわたり再発せずにCRにとどまる症例はわずかに10-15%にすぎない (Dunphy et al, 1994; Jones et al, 1990; Hortobagyi et al, 1988)。したがって自己末梢血幹細胞移植併用大量化学療法で得られる60-70%のCR症例をいかに持続するかが最大の懸案である。本来ならば自己末梢血幹細胞移植併用大量化学療法にてCRが得られた症例に対しては、骨髄が再構築されて大量化学療法による骨髄抑制から回復が確認された時点で更に寛解維持療法あるいは強化療法を反復施行することが再発防止につながると考えられる。あるいはCRではなく残存病変が認められる病態 (PR) でも、骨髄抑制からの回復後に通常量の化学療法を反復施行することによって最終的にはCRが得られることも期待される。しかし、大量化学療法の治療強度 (dose intensity) は極めて高く、例えばthiotepaでは通常量の化学療法時の約4-20倍、cyclophosphamideで6-12倍、carboplatinで2-4倍にもものぼるため、いかに首尾良く自己末梢血幹細胞移植を施行しようとも、大量化学療法の強大な骨髄抑制作用のために、自己末梢血幹細胞移植後に治療開始前の骨髄機能までの速やかな完全回復をみる症例は決して多くはない。末梢血の血液所見でも、特に血小板数、白血球数の回復が遅延し、前者で $10 \times 10^4 / \mu\text{l}$ 以下、後者で $3,000 / \mu\text{l}$ 以下に暫時とどまる症例も少なからず経験される。このような状況のため、乳癌患者に対する自己末梢血幹細胞移植併用大量化学療法後に新たに化学療法を継続して施行することは現実的には不能あるいは不適当な状態である。したがって大量化学療法後により有効な治療を施行するためには、新しい治療戦略が必要である。MDR1遺伝子治療では、採取した自己末梢血幹細胞に多剤耐性遺伝子であるMDR1遺伝子を導入することにより末梢血幹細胞に多剤耐性の細胞性格を賦与する。このため、その後患者に継続して化学療法が施行された場合の骨髄抑制の程度は弱いと期待される。前述のごとく現時点では大量化学療法後の骨髄機能回復は不十分なことが多く、実効ある化学療法を施行し得ない状況である。この状況を打破し得る一法としてMDR1遺伝子治療が考えられ、他に有望な新療法もない現時点ではこの遺伝子治療法を積極的に検討評価すべきであると考えられる。

#### (4) 他の治療法との比較及び遺伝子治療を選択した理由

再発および原発進行乳癌の治療は、化学療法や内分泌療法等の内科的薬物治療が主体となる。しかしその効果は限られたものであり、治療のゴールは癌に付随する症状の緩和である。

tamoxifenに代表される経口内分泌療法は、単剤にて約30%程度の奏効率であるが、副作用が極めて少なく症状緩和と病勢コントロールに優れている。エストロゲンリセプター陽性症例に対しては特に有用な治療法であり、進行乳癌に対する一般的治療法として第一選択である。各種内分泌療法剤を2剤以上併用してもその併用効果は抗癌剤のそれに劣り、通常、期待以上の効果増強は得られない。しかし病勢コントロールという観点からは各種内分泌療法剤を逐次用いる治療方法 (sequential therapy) が有効である。一方内分泌療法剤の最大の欠点はCRが得られ難

いということである。すなわち、内分泌療法単独で治癒を得ることは極めて困難であり、よって治癒指向戦略の中心的治療方法とはなりえない。

多剤併用化学療法は内分泌療法耐性例、無効例や迅速な病勢コントロールを要する症例（胸水貯留、肝転移、神経系圧排病変等）が適応となる。従って乳癌がより進行した病態ではまず多剤併用化学療法が第一選択となる。その奏効率は40-70%であり、病変の完全消失をみるCRが得られる症例は10-20%程度である。しかし治癒に結びつくような長期完全寛解例が得られる可能性は数%以下にすぎない。しかしながら多剤併用化学療法の特徴は、ごく少数ながらもCR例が得られることであり、このCR例のうちのまた何割かに長期CR例が得られ、ひいては治癒が期待されるということである。すなわち進行再発乳癌の治癒指向戦略として多剤併用化学療法はその中心的役割を担っている。しかし一方治療に伴う副作用も強烈であり、患者のQOL

(Quality of life) を著しく低めているのもまた事実である。特に、骨髄抑制作用に伴う顆粒球減少に起因する発熱、感染症は敗血症等の致死合併症を併発する可能性も高くその支持療法に慎重な対応が求められてきた。近年顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)が臨床に導入され、高度の顆粒球減少をきたした場合にはG-CSFを併用することによりこのような危険性を回避し得るようになってきた。このような背景から積極的にG-CSFを用いて抗癌剤のdose intensityを増加させ、一層強力な多剤併用化学療法を施行しようという新しい試みが行われている。しかし現在迄のところこの治療法では治療効果の有意な改善は認められていない。一方造血器悪性腫瘍に対する自家骨髄移植併用大量化学療法は難治症例、再発症例等に対して起死回生の高度医療として追求されてきた。この治療法は、支持療法の発達、医療機器の改善等とも相俟って次第にその有用性が認識されるに及び、乳癌等の固形癌に対してもその適応が拡大されてきた。最近では自家骨髄移植と比較して自己末梢血幹細胞(造血幹細胞を含有する)移植の有効性、安全性、利便性が証明されたため、乳癌に対しても主に自己末梢血幹細胞移植併用大量化学療法が施行されている。この治療法では大量の抗癌剤が投与されるため、CR率も向上し60-70%のCR率が報告されている。しかしこの高率なCR率がいつまで維持されるかは現在のところ経過報告はなく、また骨髄抑制を救済しない従来の標準的な多剤併用化学療法と比較して果して有意に生存期間の延長がもたらされるのか否かの比較研究が現在米国を中心に行われている。

以上のごとく再発進行乳癌症例に対する治療法は種々開発考案されているものの未だ確固たる治癒指向戦略の設定には至っていないのが現状である。

従来の治療方法のうち、治癒指向戦略として最も展望を有するのは前述の自己末梢血幹細胞移植併用大量化学療法である。これはCR率が60-70%と極めて高く他の治療法と比較して治癒の可能性が一番高い治療法である。しかしこの治療法の問題は、ひとたびCRに到達した症例に対して充分なる後療法(CR維持療法、CR地固め療法、CR強化療法等)を施行しえないことである。患者がCRに到達したといっても肉眼的あるいは画像診断上既知病変が消失したということであり、顕微鏡的レベルの微小病変が残存している可能性は極めて高い。この微小残存病変を完全に殲滅しない限り長期CR、ひいては治癒は望み得ない。また自己末梢血幹細胞移植併用大量化学療法によりPRが得られた症例の場合には、更にCR到達のため継続して化学療法をすすめることが重要である。しかし一般に大量化学療法施行後の再生骨髄は脆弱であり、標準量の抗癌剤といえども投与困難な場合が多く、投与量の減量ないし投与間隔の延長等の工夫をもってしてもなお対応しきれないことが多い。従って脆弱な再生骨髄に負担をかけない内分泌療法に終始することとなるが、その効果には限界があり、早晩癌の再発をきたすことになる。すなわち継続治療の必要性は認められるものの再生骨髄の脆弱性ゆえに適正な化学療法を施行し得ない状況である。そこで期待されるのがMDR1遺伝子治療である。造血幹細胞に多剤耐性遺伝子を導入しうれば、その造血幹細胞から派生する成熟血球細胞はすべて多剤耐性を獲得し、その結果抗癌剤による骨髄毒性を緩和あるいは回避することが可能となる。大量化学療法後の再生骨髄細胞にこの多剤耐性の細胞性格を賦与することが出来れば、安全かつ有効にその後の後療法を計画施行しうるのである。すなわちPRないし肉眼的CRを顕微鏡レベルのCRへとすすめて治療効果の改善、向上がはかれ、ひいては長期生存、治癒がもたらされる。よって大量化学療法後に抗癌剤

による継続治療を可能ならしめる方法として MDR1 遺伝子治療が期待される。

以上総括すると再発および原発進行乳癌に対する効果的治療としては

- (1) 内分泌療法
- (2) 多剤併用化学療法
- (3) 末梢血幹細胞移植併用大量化学療法

の3つの治療法がある。このなかで唯一、高率に治癒を指向できる治療法は(3)であり、(3)の優位性を更に助長し長期寛解から最終ゴールの治癒まで目指すには MDR1 遺伝子治療が必須である。現状ではバイオテクノロジーの発展を背景として最も理想的な選択肢のひとつと判断される。

当該症例は化学療法が奏効し PR 以上の効果が得られている。また今後は大量化学療法を施行するインフォームド・コンセントが得られている。その後大量化学療法の効果を維持あるいは向上させるためには docetaxel、内分泌療法、放射線療法が考えられる。病巣が明らかに限局し、かつ適応がある場合には放射線療法が考慮されようが、そもそも再発進行乳癌は全身病であるため通常は考慮外のことが多い。内分泌療法の効果が期待される場合にはそれが施行される。内分泌療法の効果が期待されない場合、あるいは化学療法を患者が希望される場合には、まず docetaxel が試されることになる。併発が予想される骨髄抑制に対しては各種サイトカインにて対応が可能かもしれないが、相対的な危険性が回避されるだけで脆弱な再生骨髄に対してどこまで有効かは報告もなく未知である。また血小板減少に対してはトロンボポエチン(TPO)は臨床研究中で入手不能である。感染症では当該症例の場合、日和見感染を合併し易いであろうし、例えば MRSA (メチシリン耐性黄色ブドウ球菌) の場合などは抗菌薬の使用も長期に及び副作用の増加・増悪もあり、医療経済上も好ましくない。各種の輸血が施行されれば既知、未知の感染症の怖れもあり、肝炎の怖れもある。一方、当該遺伝子治療では、全血球系が多剤耐性関連の抗癌剤に耐性化を示すことが期待されるため、骨髄抑制の軽減化がはかられ、上記の副作用等は回避できると思われる。このような見地からも当該遺伝子治療は期待される。

## 6 遺伝子および遺伝子導入方法

### (1) 患者の細胞に導入する遺伝子の構造と性質

#### (a) 患者の細胞に導入する遺伝子の構造

導入を計画している遺伝子はヒト多剤耐性遺伝子 MDR1 の野生型・完全長 cDNA である (Chen et al, 1986; Ueda et al; 1987a; Gottesman et al, 1995)。この cDNA の翻訳領域は、3840 塩基対で構成されている。Harvey murine sarcoma virus (HaMSV) 由来の Ha レトロウイルスベクターにこの MDR1 cDNA を組み込んだ組み換えレトロウイルス HaMDR が患者の細胞に導入される (pHaMDR の塩基配列は参考資料 B を参照)。ヒト多剤耐性遺伝子 MDR1 cDNA として最初に報告された cDNA は 185 位のアミノ酸がバリンであったが、これは、耐性細胞の樹立の過程で起きた変異であった (Choi et al, 1988)。本研究では、ヒトに発現している MDR1 mRNA と同じ配列の野生型 MDR1 cDNA (185 位のアミノ酸はグリシン) を用いる (Kioka et al, 1989)。

#### (b) 患者の細胞に導入する遺伝子の性質

ヒト MDR1 cDNA は HaMDR レトロウイルスによって標的細胞内に導入された後、HaMDR の long terminal repeat (LTR) 内のプロモーターによって mRNA に転写され、MDR1 遺伝子の開始コドン ATG よりヒト多剤耐性遺伝子産物 P-糖蛋白が翻訳される (Ueda et al, 1987b; Pastan et al, 1988)。

#### (c) 導入遺伝子からの生成物の構造および生物活性