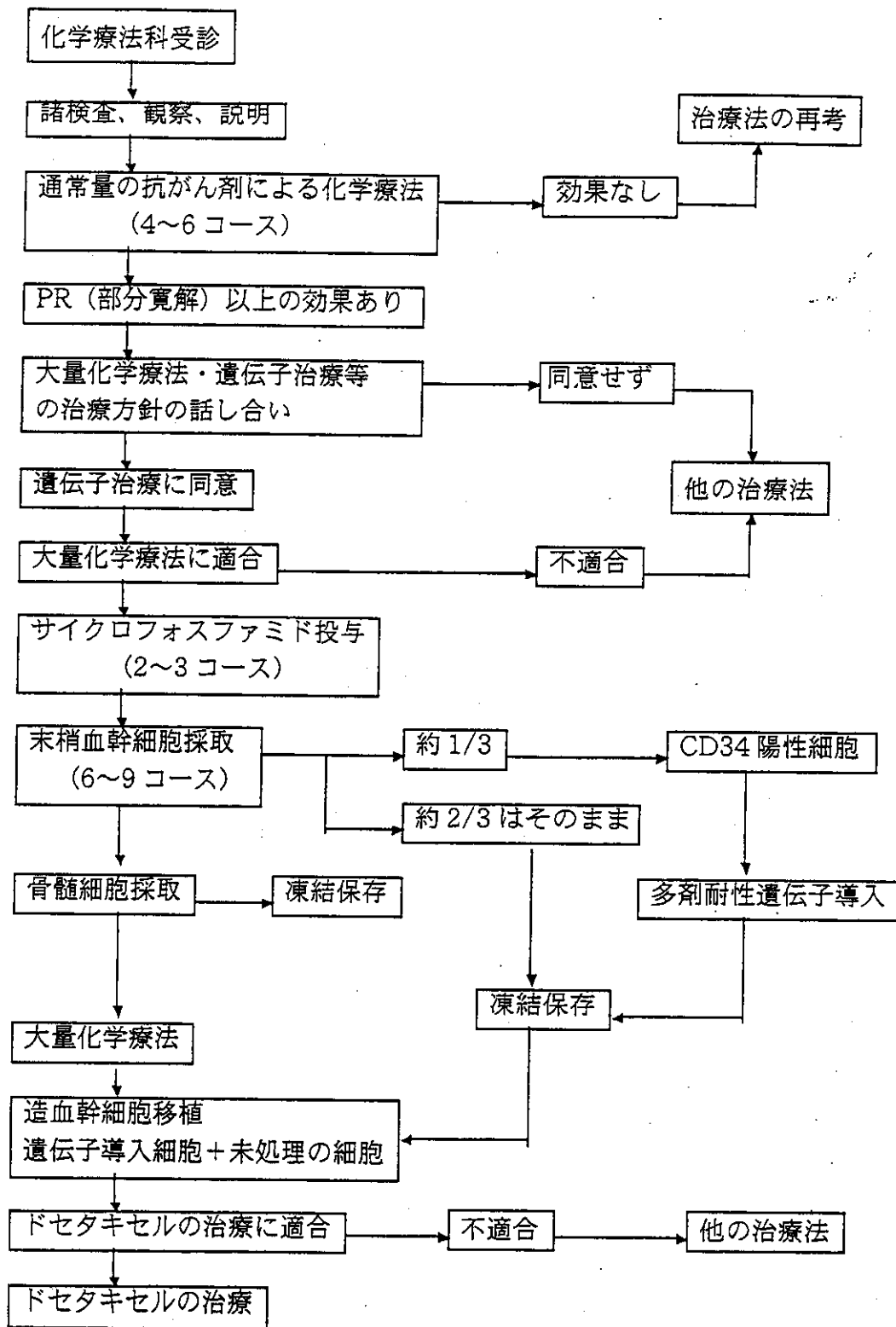


図 2：治療の手順



この説明では、必要上やむをえず専門用語を用いるところもありましたので、それらの用語についてもう一度ご説明いたします。

#### 大量化学療法

通常のがん化学療法で用いられる抗がん剤の使用量の2~15倍にも及ぶ大量の抗がん剤を用いて行う治療法が大量化学療法です。抗がん剤の副作用にはいろいろありますが、この治療法では大量の抗がん剤を用いるためそれらの副作用も増強します。あなたが今迄受けてこられたがん化学療法の副作用がより強くなると想像してみてください。抗がん剤の副作用で一番困るのは骨髄抑制（血液に対する副作用）です。この治療法では大量の抗がん剤が使用されるため骨髄抑制は非常に強く、そのまま放置すればやがて致命的な状態に陥ります。この骨髄抑制を救援するために後述の自己造血幹細胞移植を併用します。この治療は入院治療となりますのでその対策については十分な対応がなされます。危険性は種々の努力や改善により近年は低下していますが、何分大量の抗がん剤を使用しますので、その副作用のために亡くなる患者さんがわずかながら（約5%位）いらっしゃいます。

#### 造血幹細胞

骨髄中や末梢血中に認められる血液細胞の中で一番未熟な卵のような細胞です。この細胞がどんどん分裂し増殖して、白血球、赤血球、血小板などの血液細胞がつくられます。この造血幹細胞の表面にはCD34抗原と呼ばれる名札のようなものがついていて、これをたよりにCD34抗原を持った細胞、すなわちCD34陽性細胞を効率良く集めることができます。正確にはこのCD34陽性細胞の中に真の幹細胞が混じっています。

#### 自己造血幹細胞移植

前述のごとく大量化学療法時に大量の抗がん剤を投与しただけでは、高度の骨髄抑制のために患者さんはやがて致命的な状態に陥ります。これを救援するのが自己造血幹細胞移植です。大量化学療法前にあらかじめ患者さんの末梢血中の造血幹細胞または骨髄中の造血幹細胞を採取して凍結保存しておき、大量の抗がん剤を投与した後いずれか一方、または両方の造血幹細胞を患者さんに戻し（移植）します。この操作により骨髄再生が促され、骨髄抑制による出血、感染などの危険性を低下させることが可能となります。現在は末梢血幹細胞移植が主流です。

#### レトロウイルス

レトロウイルスとは、逆転写酵素を持つRNAウイルスのことです。レトロウイルスは細胞に入るとその遺伝子（この場合はRNA）がDNAとなって細胞の染色体DNA中に組み込まれる性質をもっています。この研究に用いるレトロウイルスベクターは、ネズミのレトロウイルスをもとに作られています。

#### レトロウイルスベクター

レトロウイルスの性質を利用した遺伝子の運び屋（ベクター）のことです。レトロウイルスは目指す細胞（標的細胞）の中に入り込み、それ自身の遺伝子を標的細胞のDNAへ組み込む性質があります。この遺伝子治療ではレトロウイルス自身の遺伝子のほとんどを除いて代わりに治療のための遺伝子と取り換えておきます（この場合は多剤耐性遺伝子MDR1）。これを組み換えレトロウイルスベクターといいます。あなたの造血幹細胞を培養して体外環境下でこのベクターと接触させると、多剤耐性遺伝子が造血幹細胞の一部に入ります。これが今回の遺伝子治療の要点です。このベクターはネズミのレトロウイルス由来ではありますが、あなたの体の中でレトロウイルスが複製しないように（新しいレトロウイルスが作られないように）工夫がなされています。まれに自分自身でふえるレトロウイルス（RCRと呼ばれます）が出現することが知られてい

ますが、事前に良くチェックしますのでこの可能性は大変少ないと思われます。念のため遺伝子治療中、および治療後にわたり適宜チェックします。

#### 多剤耐性遺伝子

MDR1 遺伝子と省略形で表現することもあります。私達の体の細胞全てに存在していますが、この遺伝子が働いて（発現という）いるのは副腎、腎尿細管、大腸、小腸、脳の毛細血管の細胞などです。この遺伝子は P-糖タンパク（後述）を作るための設計図を情報として持っています。この臨床研究で用いる MDR1 遺伝子はヒトの正常な細胞から分離したもので、あなたの体の中にある P-糖タンパクと同じものを作ります。

#### P-糖タンパク

前述の MDR1 遺伝子に書かれている設計図をもとにヒトの細胞内で作られるタンパク質です。このタンパク質は排出ポンプの働きをして、細胞内に入ったドセタキセル、パクリタキセル、アドリアマイシン等を細胞内から細胞外へくみだす仕事をします。すなわち P-糖タンパクを持っている細胞は上記の抗がん剤の作用から逃れることが出来ます。この臨床研究では造血幹細胞に MDR1 遺伝子を入れ、この P-糖タンパク質を作らせることにより血液細胞を抗がん剤の作用から守ることを目指します。したがって、目的通りにいけば血液毒性（骨髄抑制）の軽減が期待されます。

乳癌に対する癌化学療法の有効性と安全性を高めるための耐性遺伝子治療の臨床研究  
実施計画書概要

私達がこの遺伝子治療で計画していることは、一言で言うと血液細胞に工夫をして抗がん剤に対して抵抗性を持たせることです。

抗がん剤による治療に際し、最も重要でかつ対応が難しい副作用のひとつに血液に対する副作用があります。血液の成分である白血球が減少したり、貧血をきたしたり、また血小板が減少したりします。これらの副作用は普通一時的なものであり、じきに元の状態に回復します。しかし、時には発熱をおこしたり、あるいは輸血が必要となることもあります。これらの副作用は、患者さんの生活（命）の質（QOL）を低下させるばかりでなく、抗がん剤治療時の安全性を低下させる原因となるものです。

この遺伝子治療により血液細胞が抗がん剤の治療に対して血液細胞は抵抗性を獲得すれば、白血球が減少したり、貧血をきたしたり、血小板が減少したりすることが起こりにくくなると期待されます。つまり抗がん剤で一番厄介な副作用が少なくなると期待されます。これは患者さんのQOLの向上と抗がん剤投与時の安全性の向上につながるでしょう。

次にこの遺伝子治療がどのような形で治療体系の中へ組み込まれるのか、全体の治療スケジュールの観点からお話しします。

乳がんが乳房ばかりでなく体の他の部位へ広がった場合、あるいは手術後に再発し体のあちこちへ広がった場合などには、抗がん剤による治療（がん化学療法）などの薬物療法が主体となります。がん化学療法がよく効いて、病気が肉眼的に完全消失した患者さん、または病気の多くが消失した患者さんに対しては、さらに病気を叩くために、抗がん剤の量を増量して行う大量化学療法が最近試みられています。抗がん剤をより大量に用いれば乳がんそのものに対してもより一層の効果が期待されますが、それと同様に骨髄も痛めつけられることとなります。多くの抗がん剤の主な副作用は血液に対する副作用、すなわち骨髄抑制作用です。大量の抗がん剤により骨髄中の血液細胞が破壊されて骨髄は空の状態になり、白血球減少、貧血、血小板減少等をきたし、患者さんは致命的なダメージを受けることとなります。これを回避するために自己末梢血幹細胞移植あるいは自己骨髄移植等の処置が併用されます。すなわち大量化学療法を始める前に予めその患者さんから静脈を流れる末梢血や骨髄血を採取して凍結しておきます。この末梢血、骨髄血の中には、造血幹細胞（血液の卵のような細胞）が含まれています。大量化学療法施行後にこのご自分の末梢血や骨髄血の幹細胞の移植を受けることで骨髄機能が保たれることから、比較的安全にこの治療が行われるようになりました。しかしなにぶん非常に大量の抗がん剤（通常量の2～15倍）を投与する治療であるため、造血幹細胞移植をした後でも患者さんの造血機能は少し弱いことが多いです。そのため大量化学療法を施行した直後では、抗がん剤による治療を継続して進めていくことが少なからず難しい状況となります。抗がん剤による治療の総仕上げとしては、大量化学療法施行後にもある一定期間、抗がん剤を追加投与することが望ましいと考えられます。

しかし現実には大量化学療法施行後の骨髄の機能は弱目であるために、抗がん剤による治療は見送られ、ホルモン療法などの骨髄に負担の少ない治療法に代えて治療を継続することが多いようです。そこで私達は何とか血液の細胞を抗がん剤に対して抵抗力を持てるように出来ないかと考えました。

最近抗がん剤に対する抵抗性の仕組みが少しずつ分かってきました。その仕組みのひとつに、多剤耐性という現象があります。これは複数の抗がん剤に対して抵抗性を示す現象で、これを(抗がん剤の)多剤耐性と呼びます。抗がん剤は細胞膜を通して細胞の中に入り込み、抗がん剤としての作用を発揮して、その細胞を傷害したり殺したりします。しかし細胞によっては、その細胞膜に抗がん剤を細胞の外へ吐き出してしまう排出ポンプを持った細胞があります。このような細胞では、せっかく抗がん剤が細胞内へ入っても、その排出ポンプのために抗がん剤は細胞外へと吐き出されてしまいます。従って、そのような細胞では抗がん剤の作用が及ばず、傷害を受けたり死んでしまうことはありません。この排出ポンプの設計図ともいべき情報を持っているのが、多剤耐性遺伝子です。この遺伝子が働いていれば、その設計図をもとに細胞は排出ポンプを作り出します。すなわちそのような遺伝子が働いている細胞では、抗がん剤に対して抵抗性を示すようになります。この多剤耐性遺伝子は私達の体の全ての細胞に存在しています。そして胆管や副腎や大腸の上皮細胞ではこの遺伝子が働いていますが、他の多くの細胞では働いておりません。血液細胞でも大半の細胞ではこの遺伝子が働いていません。このことが、抗がん剤によって白血球、赤血球、血小板等の血液細胞が障害を受け、減少してしまう原因のひとつだと考えられています。そこで私達は、血液細胞の障害を避けるため、この多剤耐性遺伝子を血液細胞の中に入れて働かせ、細胞が抗がん剤にやられないようにすることが出来ないかと考えました。

動物などを用いた基礎実験では、レトロウイルスベクターを用いてこの多剤耐性遺伝子を血液細胞の中へ入れて働かせることに成功しています。そしてその結果、血液細胞が抗がん剤に対して抵抗性を持つことが確認されました。もし人でも同じような効果が得られるのであれば、これは乳がんに限らず多くのがんにおける抗がん剤治療への福音となります。こうしたことを確かめようと私達は「乳癌に対する癌化学療法の有効性と安全性を高めるための耐性遺伝子治療の臨床研究」という題の臨床研究を計画いたしました。

次にこの臨床研究全体の流れについてお話します。図1の左上の方を見て下さい。ラクダのこぶのような形は、乳がんのしこりを模式的に表しています(図中①)。治療前はある程度大きさの乳がんがありました。そして通常量の抗がん剤の治療(寛解導入化学療法)を3~4週間毎に繰り返してきました(図中②)。幸い患者さんの病気は抗がん剤に感受性で、どんどん病気は小さくなってきました(図中③)。治療前から比べると、かなり良くなりましたが、まだ少し病気が残っています。あるいは病気は目で見てわからないほどに良くなりましたが、顕微鏡で見れば分かる程度のがん細胞がまだ残っている可能性があります。そこで残っている、あるいは残っているかもしれないがん細胞を徹底的に叩くために、大量化学療法を今後予定すると仮定します(図中④)。先ほどもお話したように、大量化学療法単独では骨髄抑制のためにやがて

致命的な状態に陥ります。これを防ぐために予め末梢血の幹細胞を採取しておきます(図中⑤)。もものつけ根の静脈から6回ないし9回程度、末梢血幹細胞を採取する操作を反復します。採取した細胞の内、約1/3の細胞よりCD34陽性細胞という細胞だけをとりだします(図中⑥)。このCD34陽性細胞というのは、血液細胞の中でも最も未熟な細胞で、血液細胞の卵のような細胞と考えられています。すなわちこの細胞から全ての血球細胞、例えば白血球や赤血球、血小板といったものが増殖分化し、どんどん作られてくると考えられています。このCD34陽性細胞に対して多剤耐性遺伝子を導入します(図中⑦)。この時、遺伝子の運び屋としてレトロウイルスベクターを用います。この多剤耐性遺伝子が入ったCD34陽性細胞は使用するまで凍結して保存しておきます(図中⑧)。一方、採取した末梢血の細胞の残りの約2/3には、多剤耐性遺伝子の導入はせず、そのまま凍結して保存しておきます(図中⑨)。そして時期を見て患者さんの骨髓細胞も手術室で採取し、これも凍結して保存しておきます。このように準備が全て整ったところで、図1の中央に示すごとく大量化学療法を行います(図中④)。そしてその後起こる強度の骨髓抑制を救援するために、予め凍結保存しておいた多剤耐性遺伝子を導入したCD34陽性細胞と無処理の末梢血の幹細胞とを患者さんの体に戻します(図中⑧⑨)。戻した細胞から新しい細胞がどんどん増殖して血液が元の状態に戻ってくるまでに最低2週間以上かかります。通常は、大量化学療法を行った後、約1ヶ月もすれば骨髓の機能は従来のもものと殆ど変わらない状況にまで回復します(回復した骨髓を再生骨髓という)。しかしこの再生骨髓は血液を作る能力(造血能力)が比較的弱いため、大量化学療法施行直後に、継続して抗がん剤による治療を行うことは非常に難しいことが多いです。しかし大量化学療法を行った後でも、まだ乳がんのしこりが残っている場合もあるでしょうし、あるいは表面上は全く病気が消失したと思われるような状況でも、顕微鏡で見れば発見できるようながん細胞が残っている場合も考えられます(図中⑩)。僅かでもがん細胞が残っていれば、継続して治療をする必要がありますし、表面的になくなったと思われるような状況でもダメ押しの治療(地固め療法という)が必要なことは言うまでもありません。従来治療スケジュールでは再生骨髓自体が弱いため、継続して抗がん剤の治療を充分に行うことはかなり難しい状況でした。しかしこのような遺伝子治療を併用すれば、患者さんの体の中の血液細胞が抗がん剤に対して抵抗性を持つようになるので、抗がん剤の治療を引き続き施行し易くなると期待されます。またこの時に使用する抗がん剤には、導入化学療法や大量化学療法時に使用しなかったドセタキセルというお薬を用いるので(図中⑪)、病気にそのものに対する効果も期待できますし、他方主な副作用である血液への副作用が軽減すると期待されますので、治療効率とQOLはより向上すると期待されます。この遺伝子治療は、治療全体の流れとしては従来大量化学療法と全く同じです。ただし患者さんに戻す造血幹細胞の一部に多剤耐性遺伝子が入っているということが違う点です(図中陰を付けて示したところ)。私達はこのような治療体系を考えており、この試みが上手く行くかどうかを調べるのが今回の臨床研究です。