

東京大学医科学研究所附属病院からの 遺伝子治療臨床研究実施計画の変更報告について

- 変更報告書.....P 1
課題名：腎細胞がんに対する免疫遺伝子治療—IV期腎細胞がん患者を
対象とする GM-CSF 遺伝子導入自己複製能喪失自家腫瘍細胞
接種に関する臨床研究—

(参考資料)


- 我が国で実施されている遺伝子治療臨床研究の一覧.....P13
- 「遺伝子治療臨床研究に関する指針」に基づく審査の流れ.....P14
- 遺伝子治療臨床研究に関する指針(平成14年文部科学省・厚生労働省告示第1号).....P15

別紙様式第2

遺 伝 子 治 療 臨 床 研 究 実 施 計 画 変 更 報 告 書

平成18年3月28日

厚 生 労 働 大 臣 殿

実 施 設	所 在 地	東京都港区白金台4-6-1 (郵便番号) 108-8639
	名 称	東京大学医科学研究所附属病院 (電話番号) : 03(5449) 5220 (FAX 番号) : 03(5449) 5402
	代 表 者 役職名・氏名	東京大学医科学研究所附属 岩 本 愛 吉 

下記の遺伝子治療臨床研究について、別添のとおり実施計画を変更したことを報告します。

記

遺 伝 子 治 療 臨 床 研 究 の 課 題 名	総 括 責 任 者 の 所 属 ・ 職 ・ 氏 名
腎細胞がんに対する免疫遺伝子治療—IV期腎細胞がん患者を対象とするGM-CSF遺伝子導入自己複製能喪失自家腫瘍細胞接種に関する臨床研究—	東京大学医科学研究所附属病院・内科・ 教授・山下 直秀

遺 伝 子 治 療 臨 床 研 究 実 施 計 画 変 更 報 告 書

(初回申請)

平成8年12月2日

研 究 の 名 称	腎細胞がんに対する免疫遺伝子治療－IV期腎細胞がん患者を対象とするGM-CSF 遺伝子導入自己複製能喪失自家腫瘍細胞接種に関する臨床研究－
研 究 実 施 期 間	平成10年8月10日 から 平成18年3月31日まで (変更前) 平成10年8月10日 から 平成19年3月31日まで (変更後)

総括責任者	所属部局の所在地	東京都港区白金台4-6-1 (〒108-8639)	
	所属機関・部局・職	東京大学医科学研究所附属病院・内科・教授	
	氏 名	山下 直秀	
実施の場所	所在地	東京都港区白金台4-6-1 (郵便番号 108-8639)	
	名 称	東京大学医科学研究所附属病院	
	連絡先	東京都港区白金台4-6-1 (電話番号 03-5449-5698)	
総括責任者以外の研究者	氏 名	所属機関・部局・職	役 割
	谷 憲三朗	九州大学・生体防御医学研究所・教授	患者リンパ球の機能解析
	富川 伸二	虎ノ門病院・腎センター・部長	腎細胞がん摘出など外科的診療の管理
	東條 有伸	東京大学・医科学研究所・教授	内科的診療
	長村 文孝	東京大学・医科学研究所・特任講師	内科的診療
	内丸 薫	東京大学・医科学研究所・助教授	内科的診療
	東 みゆき	東京医科歯科大学・教授	免疫学的検査の実施
	小柳津直樹	東京大学・医科学研究所・助教授	病理学的診療
	藤目 眞	順天堂大学・医学部・教授	泌尿器科からみた適応患者の選定
	河合 弘二	筑波大学・臨床医学系泌尿器科・講師	腎細胞がん摘出と免疫学的検査の実施
濱田 洋文	札幌医科大学・医学部・教授	免疫学的効果検査の実施	
奥村 康	順天堂大学・医学部・教授	免疫学的効果検査の管理と指導	
Richard C. Mulligan	ハーバード大学・医学部・教授	遺伝子導入ベクターの作製、遺伝子導入腎細胞がん細胞の品質管理と安全性検査の指導	
Stephen A. Sherwin	セルジェネシス社(CellGenesys)・社長 臨床治験責任者	レトロウイルスベクター産生細胞の管理、遺伝子導入腎細胞がん細胞の大量培養、品質管理と安全性検査	
曾田 泰	今回変更により削除		

審査委員会が
研究計画の変更を
適当と認める理由

平成10年8月10日に腎細胞がんに対する免疫遺伝子治療が正式に認可された後、各症例に対する適応性については、遺伝子治療臨床研究審査委員会において慎重に論議が諮られ、これまで6症例の申請について、いずれも適応基準を満たしているとの判断がなされ、委員会として承認を与えてきた（3例目及び6例目については、GM-CSFの産生が基準値に至らず、遺伝子治療を行うことはできなかった）。

これまでの4例の患者の経過から、遺伝子治療の効果は期待されるものの、結論を下すには不十分であるため、長期的な観察を行うことは、今後の我が国の遺伝子治療臨床研究のためにもきわめて重要であるとの判断から、実施計画の変更案は妥当であるとの結論に達したものである。

審査委員会の長の職名

氏名

ヒトゲノム解析センター長

中村 祐輔



研究の区分	○遺伝子治療臨床研究 遺伝子標識臨床研究		
研究の目的	<p>ヒト顆粒球マクロファージコロニー刺激因子（以下 hGM-CSF と略する）は 124 個のアミノ酸から構成される糖タンパク質であり、骨髄系前駆細胞の増殖・分化を促進する作用を有するため、ヒトに投与すると好中球、好酸球、単球数を増加させ、それらの機能を活性化する。また他のサイトカインとも共同し、赤血球系、血小板系造血も刺激する。一方 hGM-CSF には、抗原提示細胞、とくに樹状細胞に作用して、その抗原提示能を増強し、最終的には CD8+細胞障害性 T 細胞を介して宿主の抗腫瘍免疫能を増強する作用もあることが報告されており、最近注目されている。本遺伝子治療臨床研究では、hGM-CSF のこの作用に着目し、IV 期腎細胞がん患者に hGM-CSF 遺伝子導入自己複製能喪失自家腎細胞がん細胞を皮内接種する。これにより、hGM-CSF 遺伝子導入自家腎細胞がん細胞接種局所の反応ならびに全身における毒性と、遺伝子導入に用いたレトロウイルスベクターの安全性の評価を行う。さらに本治療法の効果についても、評価・検討する計画をたてた。特に抗腫瘍効果については、臨床的に腫瘍縮小効果を検討することはもちろんのこと、さらに免疫学的研究方法を多く取り入れ、患者体内で誘導される可能性のある抗腫瘍免疫反応を詳細に解析する予定である。これにより将来的に遺伝子治療法を機軸にした、より効果的な腫瘍免疫療法への足掛かりを得ることを期待している。また患者自家腎細胞がん細胞の大量培養ならびに遺伝子導入を本附属病院内臨床細胞工学室にて行うことで、本邦における ex vivo 遺伝子治療の本格的実施に向けての基盤を作ることも目的の 1 つである。</p>		
対象疾患	第 IV 期腎細胞がん		
変更時期	平成 18 年 4 月 1 日より		
変更内容	実施計画書における事項	変更前	変更後
	研究実施期間 東條 有伸 内丸 薫 曾田 泰	～平成 18 年 3 月 31 日 助教授 講師 助手	～平成 20 年 3 月 31 日 教授 助教授 海外留学のため削除
変更理由	<p>研究期間延長の理由： 今回研究期間を昨年度提出の変更計画よりさらに 2 年間延長する理由としては、接種終了後も生存中の患者をさらに詳細に観察する必要性による。これまでに 4 患者（第 1-4 症例）に対して予定の接種が完了し、うち生存中の 2 患者（第 2, 4 症例）については入院もしくは外来において現在、臨床経過を慎重かつ詳細に観察中である。現在までのところ、本臨床研究で注目されている GM-CSF 遺伝子導入自家腎癌細胞皮内接種の安全性と患者体内における抗腫瘍免疫誘導の事実が確認されており、今後の腎癌に対する免疫遺伝子治療法開発にとって極めて重要と考えられる情報が蓄積されてきつつある。以下に生存患者 2 名の現状を簡述する。</p> <p>第 2 症例（78 歳（現在）男性）：接種開始後約 30 ヶ月間（接種終了後約 21 ヶ月間）転移病巣の増大がなく、安定した状態が続いていたが、平成 13 年 12 月に右大腿骨に転移病巣が出現したため、同 12 月末より東京大学医科学研究所附属病院に於いて放射線照射を行いその後はインターロイキン-2 投与を開始、継続し、PS0 にて外来通院中であつた。平成 17 年 1 月末頃より左腰痛を認めはじめ、MRI 等の画像検査結果から左坐骨／左寛骨部位への転移と診断し、同年 2 月 17 日から 3 月 10 日にかけて 30Gy の放射線照射を行った。また同年 12 月には L1 ならびに L4 への転移と診断し、同年 12 月 7 日から 28 日に同部位に 30Gy の放射線照射を行った。その後は腰痛等の症状は抗炎症剤の投与下にて軽快しており、PS0 の安定した状態で接種開始から 6 年 11 ヶ月に至っている。今後も同患者に対する対症療法を必要に応じて継続し、同患者体内の細胞障害性 T リンパ球ならびに制御性 T リンパ球を中心とした免疫学的モニターを継続していく予定である。</p> <p>第 4 症例（55 歳（現在）男性）：現在接種開始後 5 年 5 ヶ月（接種終了後 5 年 3 ヶ月）になるが、平成 13 年 3 月末に発見された脳転移病巣に対して γ ナイフによる治療</p>		

	<p>を実施した後に同5月よりインターロイキン-2の投与を開始した。その約1ヶ月後より肺転移病巣の縮小傾向を認め、同8月には30%縮小を得、その後も維持されている。インターロイキン-2は脳浮腫を悪化させたことより同9月より中止している。平成14年1月に脳転移病巣の切除を行った。手術前の患者のPSは1である。その後インターロイキン-2を再開し安定した経過を辿っていたが、平成17年3月の定期的脳MRI検査において右前頭葉に1cm大の腫瘤を検出したため、同部位にγナイフを実施した。その後脳転移病巣に関しては安定した状態をたどっている。経過は良好で現在に至るまで36ヶ月間PS0の状態経過観察中である。肺に転移病巣があり、次第に拡大傾向にあるが、その進行は極めて緩徐である。今後も同患者に対する対症療法を必要に応じて継続し、同患者体内の細胞障害性Tリンパ球ならびに制御性Tリンパ球を中心とした免疫学的モニターを継続していく予定である。</p> <p>これらの患者においてその後の複製可能レトロウイルスの発生は認めていない。</p> <p>以上のように今後も生存患者2名の臨床的ならびに免疫学的経過観察を継続して行うことは重要であると考えられる。</p> <p>また本研究期間を2年間延長する理由は、2患者は現在もPS0もしくは1で外来にてフォローアップ中の患者ではあるが、担癌状態かつ第2症例は高齢である為である。</p>
--	--

<p>今後の研究計画</p>	<p>1) 患者数と実施期間 生存患者計2名について入院もしくは外来での長期的経過観察を予定している。研究期間は、平成20年3月31日迄の予定である。</p> <p>2) 臨床研究計画 第3段階(長期観察)：晩発性の免疫学的反応、抗腫瘍効果や副作用については、患者の生存期間中は米国がん研究所の一般毒性評価基準に従い、観察、評価する。もし原疾患の増悪を認めた場合は医学的に妥当と思われる補助療法があれば患者の希望に基づいてそれを行う。</p>
----------------	---

<p>これまでの研究結果及び研究結果の公表状況</p>	<p>(現在までの研究経過)</p> <p>平成10年8月1日に本遺伝子治療臨床研究実施についての公的承認を得た後、平成13年7月まで、第IV期腎癌患者6症例においてGM-CSF遺伝子導入自家腎癌細胞の作製を行った。以下に、遺伝子治療臨床研究第1段階の対象となった6症例に関する略病歴と、GM-CSF遺伝子導入自家腎癌細胞作製結果について記す。</p> <p>なお、各年齢は症例毎の研究第1段階開始時点である。</p> <p>(遺伝子治療臨床研究第1段階結果)</p> <p>1) 60歳、男性 (筑波大学医学部附属病院より紹介) 1998年6月より血尿、腰痛を自覚し始め、同8月に右腎細胞がん、多発性肺、肝転移と診断された。PS (performance status) は0-1であり、同9月29日に遺伝子治療臨床研究審査委員会が開催され、本遺伝子治療臨床研究への適応患者との判断がなされ、規定量以上のGM-CSFを産生するGM-CSF遺伝子導入腎癌細胞を得た。同細胞の安全性(細菌、真菌、マイコプラズマ、エンドトキシン、複製可能レトロウイルスの混入が無いこと)が確認され、患者の2回目の同意が得られたため、遺伝子治療臨床研究審査委員会の承認を得た後、同年12月10日よりGM-CSF遺伝子導入自家腎癌細胞接種を開始した。</p> <p>2) 71歳、男性 (国立がんセンターより紹介) 1998年9月頃より、右脚のしびれ、右大腿部の疼痛を自覚し始め、同12月に右腎癌、仙骨転移と診断された。疼痛コントロール目的で1999年2月1日より2月22日に30Gyの放射線照射を仙骨局所に対して行ったが改善なく、2月18日より硬膜外カテーテルならびに経口にてモルヒネの投与を行い、疼痛をコントロールした。PSは0-1であり、同4月5日に遺伝子治療臨床研究審査委員会が開催され、本遺伝子治療臨床研究への適応患者との判断の下、同4月6日に右腎臓全摘出を行い、腎癌細胞培養を開始した。同4月19日に規定量以上のGM-CSFを産生するGM-CSF遺伝子導入腎癌細胞を得た。同細胞の安全性が確認され、患者の2回目の同意が得られたため、遺伝子治療臨床研究審査委員会の承認を得た後、同年6月3日よりGM-CSF遺伝子導入自家腎癌細胞接種を開始した。</p> <p>3) 48歳、男性 (独協大学医学部・越谷病院より紹介)</p>
-----------------------------	---