

特別講演

主催 埼玉医科大学血液内科 ・ 後援 埼玉医科大学卒業教育委員会

平成15年9月30日 於 埼玉医科大学第三講堂

がんに対する養子免疫遺伝子細胞療法

小野寺 雅史

(筑波大学臨床医学系血液内科)

遺伝子細胞療法とは、幹細胞に器官決定遺伝子を導入することにより分化の方向性を決定し、患者投与後の必要時に移植した細胞を取り除く治療法である。レトロウイルスベクターは宿主染色体に組み込まれるため永続的な治療遺伝子の発現が期待でき、血球系の細胞に高い感染効率を示し、比較的毒性が少なく、扱いが容易であるという利点を持つ。しかし、大型の遺伝子は導入できず、神経や筋肉などの静止期の細胞には感染できず、また、造血幹細胞や胚性幹細胞などの未熟な細胞では、導入した遺伝子の発現が時間とともに低下するという欠点をもつ。そこで、演者らは現在一般的に使用されているレトロウイルスベクターより、野生型に似た単純な構造である改良型レトロウイルスベクター (GCsapGFP Retroviral Vectors) を開発した。さらに、この改良型のレトロウイルスベクターを用いた、同種造血幹細胞移植後の再発白血病に対するヘルペスウイルス・チミジンキナーゼ (HSV-TK) 遺伝子導入ドナーリンパ球輸注療法 (DLT) の臨床研究 (TK-DLT) を筑波大学において立ち上げた。

ドナー末梢血細胞を採取し、増殖させてドナー T 細胞を分離する。次にドナー末梢血 T 細胞に改良型のレトロウイルスベクターを用いて HSV-TK 遺伝子を導入する。レトロウイルスに感染すると LNGFR に標識されることを利用し、抗 LNGFR 抗体によってウイルス感染細胞を選択し、無菌性、および安全性を確認した後に冷凍保存しておく。後日、同種骨髄移植後の白血病再発に対して TK-DLT を施行する。DLT は GVL (移植片対白血病反応) 効果をねらって治療される。しかし、「諸刃の剣」の治療法で GVHD (移植片対宿主病) を起こし、重症化することがある。そのような場合、TK-DLT を行っておけばガンシクロビル (GCV) 投与によりドナーリンパ球を排除することが可能で GVHD

は寛解に至る。HSV-TK 遺伝子が導入された HSV-TK 感染 T 細胞は、GCV 投与によりリン酸化ガンシクロビルを合成し、極めて強い細胞毒性と DNA 合成障害によりアポトーシスを引き起こすことにより、ドナーリンパ球を排除できる。TK-DLT の適応疾患は同種幹細胞移植後の再発白血病に対する DLT, HLA 不一致移植における add-back, 固形腫瘍に対するミニトランスプラント, 臓器移植の際のミニトランスプラントである。現在まで、イタリア, 米国, フランスでこのような同種幹細胞移植後の再発白血病に対する DLT, HLA 不一致移植における add-back に対する遺伝子治療が 38 患者で行われた。遺伝子治療に関する副作用は認められていない。GVHD 発症例は 9 例, そのうち GCV 投与による沈静化は全例に認められ, CR 8 例 PR 1 例であった。また, サイトメガロ感染症が 7 例発症し, GCV 投与により全例遺伝子導入細胞が消失した。つまり, GCV 投与された 16 例のうち, 遺伝子導入細胞の消失は 15 例に認められ, 1 例は部分的に認められた。

TK/GCV 自殺システムは以上のように有用であり, 臨床研究がまもなく開始されるが, HSV-TK の免疫原性, 静止期細胞における HSV-TK の自殺効果の減弱, サイトメガロ感染症という問題点が明らかになっている。そこで, 演者らはヒト FAS 遺伝子/AP20187 による新規薬剤誘導型自殺システム LFD/AP20187 を開発した。さらに, レトロウイルスベクターにより腫瘍関連抗原を導入した造血前駆細胞をサイトカインで樹状細胞 (DC) に分化誘導し, 腫瘍特異的細胞傷害性 T 細胞 (CTL) の誘導させることにより強力な癌抗原特異的細胞性・体液性免疫反応が惹起される DC ワクチンを用いた養子免疫遺伝子細胞治療を研究している。

(文責 三角素弘)