

2. 学会発表

小室泰司、中根実、岡元るみ子、前田義治、
坂巻壽、比留間潔、佐々木常雄、高橋俊雄
進行・再発消化器がんに対する骨髄非破壊的同種
造血幹細胞移植（ミニ移植）：第42回日本癌治療
学会総会シンポジウム、27-29,10 2004 京都

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
 該当なし
2. 実用新案登録
 該当なし
3. その他
 該当なし

厚生労働科学研究費補助金 がん臨床研究事業
分担研究報告書

『 同種造血幹細胞移植における移植片対宿主病予防法に関する研究 』

分担研究者 豊嶋 崇徳 国立大学法人九州大学病院/遺伝子・細胞治療部 助教授

研究要旨 NKT 細胞を利用した新たな GVHD 予防法をマウスモデルにおいて確立した。NKT リガンドである α -galactosylceramide をレシピエントに投与することにより生存率の有意な改善がみられ、その効果は、レシピエントのNKT細胞とIL-4産生、ドナーT細胞のSTAT6に依存性であった。本研究は、自然免疫系による抗原特異的免疫反応の機能修飾を利用した、新たなGVHD予防法開発の可能性を示すものである。

A. 研究目的

同種造血幹細胞移植術は、造血器悪性腫瘍、造血不全、先天性代謝性疾患などにおける標準的治療法のひとつとして位置づけられている。本治療法の適応はその高度の毒性のために、若年者に限られてきた。最近、移植前処置を軽減することにより、毒性を軽減したミニ移植法が導入され、その適応が高齢者へと拡大するとともに、固形がんなどに対しても実施されるようになってきた。同種造血幹細胞移植術における最大の合併症は移植片対宿主病 (GVHD) である。ミニ移植法の導入以後も依然としてGVHDが生命予後に関する危険因子であることが明らかにされつつあり、その克服が急務である。GVHDの病態生理の理解を深めるとともに、その有効な予防法、および治療法の開発が本研究の目的である。

B. 研究方法

骨髄移植マウスモデルを用いて研究を行った。レシピエントとして B6(H-2b)、ドナーとして Balb/c (H-2d)を用いた。両者は主要およびマイナー組織適合性抗原不適合で、強いGVHDが発症する。B6由来のCD1dノックアウトマウスは共同研究者の Van Kaer 博士(米国 Vanderbilt 大学)より提供された。Balb/c 由来のSTAT6ノックアウトマウスは Jackson Laboratories より購入した。骨髄移植の前処置は11-13Gy (2分割)の全身放射線照射で行った。ドナーから骨髄 (5×10^6) と脾細胞 (5×10^6) を分離し、前処置を受けたレシピエントマウスに骨髄移植を行った。

NKT リガンドとして α -galactosylceramide

(α -GarCer: 麒麟麦酒より供与)あるいはOCH (共同研究者の山村隆博士より提供)を用い、100 μ g/kgを移植直後に腹腔内に単回投与した。移植後には血清中のサイトカインをELISA法にて測定し、脾臓、リンパ節から細胞を回収し、そのアロ応答性とサイトカイン産生を検討した。またGVHDの指標として、臨床スコア、病理スコア、生存率を検討した。病理学的診断は共同研究者のLiu博士(米国Florida大学)により盲検的に判定された。

<倫理面への配慮>

岡山大学、九州大学における動物実験のガイドラインを遵守した。

C. 研究結果

1. レシピエントのNKT細胞は放射線照射による移植前処置後にもNKTリガンドである α -GarCer刺激に対するIL-4産生能が48時間保持されることが明らかになった。このIL-4産生はCD1dノックアウトマウスではみられず、NKT細胞由来であることが確認された。

2. 骨髄移植直後のレシピエントに α -GarCer (100 μ g/kg)を単回投与するとドナーT細胞のTh2シフトが誘導され、その結果として、GVHDの重要なエフェクターである血清中IFN- γ 、TNF- α レベルの著明な低下がみられた。これらの結果、GVHDが抑制され、マウスのGVHD死亡率、臨床スコア、病理スコアは有意に減少した。

3. レシピエントとして NKT 欠損 CD1d ノックアウトマウスあるいは IL-4 ノックアウトマウスを使用した場合、ドナーとして Th2 応答性に欠陥のある STAT6 ノックアウトマウスを使用した場合、 α -GalCer 投与による GVHD 抑制効果はみられず、レシピエント NKT 細胞の IL-4 産生とドナーの Th2 応答性に依存性の機序であることが確認された。

D. 考察

免疫担当細胞のうち、T 細胞は GVHD 発症の中心的役割を果たし、NK 細胞は GVHD よりむしろ抗腫瘍効果である graft-versus-leukemia (GVL) 効果に関与するとされる。B 細胞は慢性 GVHD における自己抗体産生に関与する。一方、NKT 細胞はその強力な IL-4 産生能により、ドナー T 細胞の Th2 シフトを誘導し、GVHD 抑制的に作用することが報告されている。このような“細胞療法”の臨床応用には、細胞分離し、培養増幅する必要があるが、設備、経費等、実施は困難と考えられる。本研究では、ドナー NKT 細胞のみならず、ホスト NKT 細胞にも GVHD 抑制効果があることが明らかとなった。このホスト NKT 細胞は移植前処置後も NKT リガンドに対する IL-4 産生能が保たれており、本細胞を NKT リガンドで刺激することは合理的であると考えられた。これにより、ドナー T 細胞機能の修飾が可能であり、GVHD 死亡率の劇的な改善がえられた。このような、自然免疫系を利用した抗原特異的免疫系の機能修飾を目的とした、新たな第五世代の免疫抑制療法が GVHD 予防にも適応可能であることが示され、今後の更なる改良を目指していく予定である。

E. 結論

NKT 細胞を利用した新たな GVHD 予防法の可能性が示唆された。

F. 健康危機情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Teshima T, Ferrara JLM: Pathogenesis of acute and chronic graft-versus-host disease. *Clinical Bone Marrow and Blood Stem Cell Transplantation-Third Edition*, Edited by Atkinson K, Champlin R, Ritz J,

Fibbe W, Ljungman P, Brenner M. Cambridge University Press, Cambridge, United Kingdom pp 227-236; 2004.

2. Kozuka T, Ikeda K, Teshima T, Kojima K, Matsuo K, Bessho A, Sunami K, Hiramatsu Y, Maeda Y, Noguchi T, Yamamoto K, Fujii N, Imai T, Takenaka K, Shinagawa K, Ishimaru F, Niiya K, Koide N, Tanimoto M, Harada M: Peripheral blood circulating immature cell count predict CD34+ cell yield in G-CSF-induced PBSC mobilization in healthy donors. *Transfusion* 44(4): 526-532, 2004.
3. Duffner U, Maeda Y, Cooke KR, Reddy P, Ordemann R, Liu C, Ferrara JLM, Teshima T: Host Dendritic cells alone are sufficient to initiate acute graft-versus-host disease. *Journal of Immunology* 172(12): 7393-7398, 2004.
4. Niiya M, Niiya K, Shibakura M, Asaumi N, Yoshida C, Shinagawa K, Teshima T, Ishimaru F, Ikeda K, Tanimoto M: Involvement of ERK1/2 and p38 MAP kinase in doxorubicin-induced uPA expression in human RC-K8 lymphoma and NCI-H69 small cell lung carcinoma cells. *Oncology* 67(3-4): 310-319, 2004.
5. Hashimoto D, Asakura S, Miyake S, Yamamura T, Van Kaer L, Liu C, Tanimoto M, Teshima T: Stimulation of host NKT cells by synthetic glycolipid regulates acute graft-versus-host disease by inducing Th2 polarization of donor T cells. *Journal of Immunology* 174 (1): 551-556, 2005.
6. Maeda Y, Levy RB, Reddy P, Liu C, Clouthier SG, Teshima T, Ferrara JLM (equally contributing senior author): Both perforin and Fas ligand are required for the regulation of alloreactive CD8+ T cells during acute graft-versus-host disease. *Blood*, published online.

2. 学会発表

1. Teshima T: Clinical management of GVHD in NST -Current art and issue in Japan. 1st International Workshop of Nonmyeloablative Stem Cell Transplantation. Feb 20-22 2004, Atami, Japan.
2. 豊嶋崇徳、谷本光音. GVHD発症 3 原則の検討. 第102回岡山医学会総会. 2003年6月7日岡山
3. Teshima T: Allogeneic hematopoietic stem cell

transplantation against solid tumors. The 11th Meeting of Transplantation and immunoregulation 21. 2004年11月27日東京

4. Teshima T : Role of antigen-presenting cells on graft-versus-host disease and graft-versus-tumor effects. The Xth Congress of the International Society of Hematology, Asian-Pacific Division. Sep 1-4, 2004, Nagoya, Japan
5. 豊嶋崇徳 : GVHDの発症メカニズム. 第46回小児血液学会. 2004年11月22-23日京都シンポジウム
6. Asakura S, Hashimoto D, Matsuoka K, Sakoda Y, Tanimoto M, Teshima T: Alloantigen expression on host target epithelium inhibits graft-versus-leukemia effects. 46th Annual Meeting of The American Society of Hematology. Dec 4-7, 2004, San Diego, USA
7. Hashimoto D, Asakura S, Matsuoka K, Sakoda Y, Tanimoto M, Teshima T: FTY720-induced sequestration of donor T cells in Lymph nodes reduced graft-versus-host disease. 46th Annual Meeting of The American Society of Hematology. Dec 4-7, 2004, San Diego, USA
8. 橋本大吾、朝倉昇司、三宅幸子、山村隆、Van Kaer Luc、谷本光音、豊嶋崇徳. NKT細胞刺激による急性GVHD予防. 第66回日本血液学会総会、第46回日本臨床血液学会総会 2004年9月17-19日京都
9. 朝倉昇司、橋本大吾、松岡賢市、佐古田幸美、谷本光音、豊嶋崇徳. レシピエント非血液細胞に発現するアロ抗原はGVL効果を減弱する. 第27回日本造血幹細胞移植学会総会. 2004年12月16-17日岡山

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

Teshima T, Cooke K, Ferrara JLM:

“Compositions and Methods Related to Graft-Versus-Host Disease”

アメリカ合衆国特許申請中

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

『 転移を有する腎細胞がん患者に対し本邦で施行した骨髄非破壊的前処置療法を用いた
同種造血幹細胞移植に関する研究 』

分担研究者 富田 善彦 山形大学医学部／代謝再生統御学講座腎泌尿器外科学分野 教授

研究要旨 本邦でこれまでに当該治療が行われた44例中移植後180日以内での死亡した9症例、および部分寛解を示した8症例で、腎細胞癌の予後規定因子(不良因子)として考えられる因子存在を、また、効果、転帰と原発巣のgrade3コンポーネントの存在について検討した。この結果早期死亡症例では予後不良因子が多く存在し、部分寛解例では少なかった。また、grade3ありの症例では、1例を除き全例が死亡していた。このことから本療法の施行決定のためには、上記の因子の存在を検討することが最終的な効果の改善にある程度有用と思われた。

A. 研究目的

本療法の適応と考えられる固形腫瘍ののうち、これまでに最も施行症例数が多く、奏効数も多い腎細胞癌について本邦における施行症例のうち奏効症例および移植後早期の死亡症例について、臨床的因子、病理組織学的因子を調査し、本療法の適応について検討し、実施計画に反映させることを目的とする。

B. 研究方法

これまでに、本邦において転移を有する腎細胞がん患者に骨髄非破壊的前処置療法を用いた同種造血幹細胞移植療法を行ったと報告した施設に対し、その患者背景、臨床因子、有効性を含む臨床経過についての調査協力を依頼し、その結果を集計し全体的な検討を行った。調査依頼施設は以下の通りである。札幌医科大学附属病院、岩手医科大学附属病院、東北大学附属病院、新潟大学附属病院、国立がんセンター中央病院、慈恵医大病院、金沢大学附属病院、京都府立大学附属病院、京都大学附属病院、大阪市立大学附属病院、和歌山日赤医療センター、岡山大学附属病院、九州大学医学部附属病院。これら施設の治療実施担当者を通して調査し、その集計、検討を行った。

<倫理面への配慮>

研究の遂行に当たっては、患者個人が特定できないように、またその情報が第三者に漏れないように配慮した。

C. 研究結果

今回の検討対象症例数は昨年度と同様の44例である。男性29例女性16例、年齢は14歳から73歳平均48.7歳であった。1例を除いて同胞をドナーとし、同胞ドナーはいずれもHLAフルマッチの症例であった。同胞以外をドナーとした症例は母親をドナーとし、3 mismatchesの症例であった。前処置はフルダラビンは全例に使用されていたものの、併用薬剤の種類は様々であり5例では全身放射線照射療法が併用されていた。GVHD予防には41例にシクロスポリンAが4例にはFK506が基本的に使用されていた。GVHDは33例に認められ、うちgrade3が5例、grade4が1例、11例では認められなかった。効果(best response)は完全寛解0例、部分寛解8例、不変19例、進行17例、治療関連死3例であった。

それぞれの症例の転帰は、部分寛解8例のうち、部分寛解継続が5例、進行が2例、治療関連死が1例。不変19例のうち、8例は不変継続(うち2例が不変継続中に治療関連死)、11例が進行であった。進行17例は、移植後421日で生存している症例を除いてすべて死亡していた。

44症例を原発巣に組織学的にgrade3のコンポーネントを含む症例19例では、移植後421日で生存している進行症例以外すべて死亡しており、部分寛解も1例のみであったが、grade3のない症例では、部分寛解の比率は30例中7例(23%)であった。

180日以内での治療関連死を除く死亡症例9例と、部分寛解を示した8症例で、腎細胞癌の予後規定因子（不良因子）として考えられる以下の因子についてその存在の有無を検討した。1. 本治療施行前に腎臓摘出をしていない、2. 腫瘍の組織学的悪性度が grade 3、3. 淡明細胞癌以外の組織型、4. 初回診断時から転移出現までの期間が12ヶ月以内、5. 発熱、CRP 高値、あるいは血沈の亢進が見られる、6. 血清カルシウム値が高値、7. LDH が高値、8. 肺以外の転移あり、9. PSが1以上。180日以内での死亡例では3因子以上を有する症例が8例中5例であったが、部分寛解症例では1例のみであった。

D. 考察

今回の腎細胞がん患者に対する骨髄非破壊的前処置療法を用いた同種造血幹細胞移植療法の調査検討で、移植後180日以内の死亡症例では、これまでに腎細胞がんの予後規定因子として考えられている因子が多数存在する傾向があり、本療法施行開始時から平均生存期間が6ヶ月以内と考えられる症例も5症例存在した。一方、部分寛解を示した8例では、そのうち1例のみで3因子以上の存在を認めたのみであった。さらに、原発巣に組織学的に grade3 のコンポーネントを含む症例は効果発現の可能性も低く、さらに1例を除く全例が死亡していた。このことは本療法の施行決定のためには、上記の予後不良因子と原発巣における grade3 のコンポーネントの存在を検討することが最終的な効果の改善に有用と思われる。

E. 結論

腎細胞がん患者に対する骨髄非破壊的前処置療法を用いた同種造血幹細胞移植療法は、既に報告されている予後因子、および grade3 のコンポーネントの存在を検討することである程度効果が期待できる症例を選択する可能性が示唆された。

F. 健康危機情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

該当なし

2. 学会発表

平成16年第42回日本癌治療学会

パネルディスカッション

「進行性腎細胞癌に対する骨髄非破壊性同種造血幹細胞移植」

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

厚生労働科学研究費補助金 がん臨床研究事業
分担研究報告書

『 転移性腎細胞癌を対象としたミニ移植の検討 』

分担研究者 公文 裕巳 岡山大学大学院医歯学総合研究科/泌尿器病態学 教授

研究要旨 進行腎細胞癌の17例に対して、患者本人と同胞のHLA検査を行った。7例でHLAの一致が認められ、その内、1例に対して平成14年2月にミニ移植を行い、平成15年度はHLA一致同胞からのミニ移植はなかったが、1ミスマッチ同胞よりの移植を1例、骨髄バンクからの移植を1例に行った。平成16年8月にHLA一致同胞からのミニ移植を1例に行った。いずれも安全性に問題なく、移植後2週間後で生着、その後完全キメラとなった。これら4例のうち、1例（平成15年2月移植症例）でPRが得られた。

A. 研究目的

インターフェロン α が無効である進行腎細胞癌症例に対して、HLA一致同胞をドナーとする骨髄非破壊的前治療併用同種末梢血幹細胞移植（ミニ移植）を行い、その有効性と安全性を検討する。

B. 研究方法

インターフェロン α が無効である進行腎細胞癌症例と同胞のHLA検査を行う。HLA一致同胞をドナーとして、ミニ移植を行う。「同種末梢血幹細胞移植」については、平成7年2月に岡山大学医学部倫理委員会で承認されており、さらに、「難治性固形癌に対する骨髄非破壊移植前治療を用いた同種末梢血幹細胞移植の有効性、安全性を検討する臨床研究」については、平成13年2月に岡山大学医学部附属病院治験審査委員会で承認されている。また、本研究に関しては平成15年12月に岡山大学医学部・歯学部附属病院治験審査委員会にて承認された。

<倫理面への配慮>

ミニ移植全般については平成7年岡山大学倫理委員会及び平成13年岡山大学治験審査委員会にて承認されている。本研究については平成15年に岡山大学治験審査委員会で承認された。ミニ移植については文書による同意を得ることとしている。

C. 研究結果

進行腎細胞癌の17例に対して、患者本人と同胞のHLA検査を行った。6例でHLAの一致が確認された。その内、1例（64歳女性）に対して、妹（56歳）をドナーとして、平成15年2月にミニ移植を行った。本症例はPRとなったが、慢性GVHD、低栄養および火傷、敗血症にてday407日で死亡した。平成15年度はHLA一致同胞からの移植はなかったが、1ミスマッチ同胞よりの移植を1例、骨髄バンクからの移植を1例に行った。平成16年は1例（51歳女性）に対して、妹（49歳）をドナーとして、平成16年8月にミニ移植を行った。いずれも安全性に問題なく、移植後2週間後で生着、その後1例不完全キメラを除き、完全キメラとなった。

ただし、本研究への登録症例はなかった。

D. 考察

転移を有する腎細胞癌に対しては、まず、手術療法が考慮される。単発の肺転移等では、摘出術後長期間の生存例が認められる。しかし、転移巣が多発している症例では、たとえ完全に摘出できたとしても、その後の再発率は高い。手術が不可能な転移に対しては、インターフェロン α などのサイトカイン療法が行われる。しかし、インターフェロン α の有効率は15%程度と報告されている。インターフェロン α が無効である進行腎細胞癌症例に対して、インターロイキンIIやインターフェロン γ が使用されるが、有効率は低く、これらの症例の予後は不良で

ある。したがって、これら症例に対する新しい治療法が望まれている。

腎細胞癌に対するミニ移植は、従来の治療法に抵抗性の症例に対して、高い有効率が欧米より報告されている。今回、本臨床研究で腎細胞癌に対する有効性と安全性が本邦の症例を対象に検討されることは、意義深い。

平成14年度にミニ移植を行った1例においてPRが得られており、本年度に移植を行った症例の経過を観察し、ミニ移植の有効性と安全性を検討したい。

E. 結論

本年度は1例にミニ移植を行った。症例を追加してミニ移植の有効性と安全性を検討したい。

F. 健康危機情報

3例に対してミニ移植を行ったが、重篤な有害事象を認めていない。

G. 研究発表

1. 論文発表

該当なし

2. 学会発表

1. 妹尾孝司, 日下信行, 江原 伸, 那須保友, 津島知靖, 公文裕巳, 青山一利, 近藤英生, 品川克至, 木浦勝行, 池田和真, 谷本光音: 転移性腎癌に対する骨髄非破壊的同種造血幹細胞移植(ミニ移植)の経験. 第92回日本泌尿器科学会総会. 大阪市 2004年4月
2. 賀来春紀, 妹尾孝司, 江原 伸, 雑賀隆史, 那須保友, 津島知靖, 公文裕巳, 青山一利, 近藤英生, 品川克至, 木浦勝行, 池田和真, 谷本光音: 転移性腎癌に対する骨髄非破壊的同種造血幹細胞移植の経験. 第28回腎癌研究会. 京都市 2004年10月
3. 賀来春紀, 妹尾孝司, 雑賀隆史, 那須保友, 公文裕巳, 新谷大悟, 石丸文彦, 品川克至, 木浦勝行, 池田和真, 谷本光音: 腎細胞癌に対する骨髄非破壊的造血幹細胞移植について. 第6回泌尿器遺伝子・細胞治療研究会.岡山市 2004年11月

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

研究要旨 これまでに6例の進行性腎細胞癌に対してミニ移植を施行した。全てに完全キメラが達成され、抗腫瘍効果はNC 2例、PD 4例であった。

A. 研究目的

転移固形腫瘍を対象としたミニ移植の安全性と有効性の検討

B. 研究方法

6例の進行性腎細胞癌に対してミニ移植を施行した。1例目は右腎摘除17年後の骨および肺転移再発症例、2例目は左腎原発巣切除不能および肝、副腎、胸膜転移症例、3例目は左腎摘除、骨転移巣切除半年後の骨、肺、副腎転移再発例、4例目は右腎摘除5年後の肺、骨、副腎、脳転移症例、5例目は左腎摘除11カ月後の静脈内腫瘍塞栓、リンパ節、骨、肺転移症例、6例目は右腎摘除5年後の右上顎、腭臓転移、その2年後の副腎上顎再発、肺および胸膜転移、さらにその5年後の対側腎、後腹膜、右上腕、右大腿の転移、ならびに腹膜播種症例である。前治療として1-3例目はCPA/FDRを投与し、移植後の免疫抑制にはCyAを用いた。4例目はBU/FDR/ATGを投与し、移植後の免疫抑制にはCyAを用いた。5例目はCPA/FDRの投与に加えTBIを併用し、移植後の免疫抑制にはCyA/MMFを用いた。6例目はMel/FDRの投与に加えTBIを併用し、移植後の免疫抑制にはCyA/FK506を用いた。1-4例目はHLAマッチの同胞から末梢血幹細胞移植をおこなった。5例目はHLAマッチの臍帯血移植が、6例目にはHLA2座不一致の臍帯血移植が施行された。

<倫理面への配慮>

金沢大学医学部の倫理委員会へ申請し承認された。

C. 研究結果

完全キメラはそれぞれ94日、40日、52日、13日、27日で達成された。急性GVHDは症例2、3、5、6においてそれぞれ、52日、36日、26日、に、慢性GVHDは症例1、3においてそれぞれ18日、75日に認められた。抗腫瘍効果に関しては移植後より、腫瘍の増大傾向が認められたが、症例1および3においてそれぞれ212日、216日で一時的に腫瘍縮小効果が観察された。最終的な抗腫瘍効果は1-4、6例目はPD、第5例目はNCであった。予後については1-5例はそれぞれ移植後531日(肺炎)、69日(癌死)、709日(肺炎)、262日(癌死)、145日(カリニ肺炎)で死亡、6例目は生存中である。又、症例1、2の剖検所見ではミニ移植後の腫瘍組織内にTリンパ球の浸潤像が認められた。

D. 考察

これらの症例はいずれもIFN/IL-2抵抗性の進行例であり、現時点ではミニ移植以外に適当な治療法はないものと思われ、治療前の病勢を考慮すれば、症例1、3については腫瘍増殖に対してある程度の抑制効果が認められたと判断される。症例2、4においては完全キメラは達成されたものの、抗腫瘍効果は全く認められず、特に第4例目ではGVHDの徴候もなく癌の進行が認められた。以上の結果より同療法の進行例に対する適応には十分慎重でなければならない。抗腫瘍効果の発現に細胞免疫の関与を示唆する所見として、症例1、2の剖検において腫瘍組織内でのTリンパ球(cytotoxic T cell)の浸潤像が得られた。一方、長期に渡り多彩な症状を呈する慢性GVHDは、時に摂食傷害を来し、患者の

QOLを保つうえで大きな課題になることが判明した。また、GVHDの管理に必要な免疫抑制剤の投与は、腫瘍の増殖を促すことが観察され、抗腫瘍効果の持続をもうえでもGVHDの管理が治療の成否を決める重要な鍵になることが判明した。従って今後の課題はいかにGVHDの発症を最小限に止め、患者を免疫抑制状態から離脱させ抗腫瘍効果を得るかにある。これまで我々が行ってきた前治療および免疫抑制法は、Childsらの方法に準じてきたが、この点に再考の余地があると考えられた。さらに、ドナー確保の新たな試みとして、症例5、6に対して非血縁間臍帯血を移植した。2例とも完全キメラ化が得られたとともに、治療関連死は認められず、その安全性が確認された。今後は症例の蓄積を通じて、臍帯血を用いたミニ移植の有用性に関してさらなる検討が必要と考えられた。

E. 結論

進行性腎細胞癌に対するミニ移植の安全性は確認されたが、臨床的有効性はいまのところ不明である。GVHDの発症予防ならびにその管理が今後の課題である。また、当施設で施行された臍帯血を用いたミニ移植はドナー確保の手段として期待されるが、その安全性、有用性に関しては今後さらなる検討が必要であると考えられた。

F. 健康危機情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Namiki M: Reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation (RIST) for renal cell carcinoma: in vivo evidence of graft-versus-tumor effect. *Haematologica* 89(3): 372-374, 2004
2. Namiki M: Isolated hyperkalemia associated with cyclosporine administration in allogeneic stem cell transplantation for renal cell carcinoma. *Int J Hematol* 81(2): 159-61, 2005

2. 学会発表

- A. 第90回日本泌尿器科学会総会（東京 2002/4/20）転移性腎細胞癌に対するミニトランスプラントの経験

- B. 第91回日本泌尿器科学会総会（鹿児島 2003/4/20）腎細胞癌に対するミニトランスプラントの現況と展望
- C. 第53回日本泌尿器科学会中部総会（金沢 2003/10/31）日本における腎細胞癌に対するミニトランスプラントの現況
- D. 第54回日本泌尿器科学会中部総会（和歌山 2004/11/4）進行性腎細胞癌に対するミニ移植の現状

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
該当なし

研究要旨 インターフェロンまたはインターロイキン-2 にて効果が認められなかった転移性腎癌症例に対してミニ移植を施行すべく当施設の IRB に申請し、最終的に平成 16 年 1 月 16 日に承認を得た。ミニ移植は抗腫瘍免疫を賦活することにより抗腫瘍効果を示すといわれているが、その際に TRAIL が関与していることが報告されているので、TRAIL の腎癌に対する抗腫瘍効果の増強に関して検討した。

A. 研究目的

腎癌の約 10-15%に初診時に転移を認める。転移のない症例でもその約 20-30%は術後に転移をきたすといわれている。しかし、転移性腎癌に対しては、インターフェロンやインターロイキン-2 を代表とする免疫療法、手術療法、化学療法、放射線療法を含めた集学的治療の時代に入っているが、その奏効率は約 15-20%程度と満足できるものではない。したがって転移性腎癌における新しい治療法の開発が急務である。

白血病では同種骨髄移植が重要な治療法の一つである。そこでは骨髄を破壊するような強力な化学療法が行われるため、重篤な感染症も稀でなく、高齢者の同種骨髄移植の適応を阻んでいる。この点を克服するために、強力な免疫抑制効果を有しながら、その他の臓器毒性が少ないとされる fludarabine などのプリン誘導体を用いて行う「ミニ移植」が開発された。骨髄破壊的な薬剤を用いないことから、従来の骨髄移植前治療と比較して治療関連毒性の軽い移植が可能となった。この方法では新しく移植された骨髄から分化増殖するドナー由来のリンパ球が、患者の腫瘍細胞を異物として認識し、攻撃する。すなわち、移植片対白血病(graft-versus-leukemia)効果が起き、白血病の予後をより改善する。移植片由来のリンパ球は、その他の担癌患者でも癌細胞の抗原を認識し攻撃するため、広く移植片対腫瘍(graft-versus-tumor)効果と呼ばれている。

現在までになされた腎癌のミニ移植に関する主な報告をまとめると、その奏効率約30%である。固形癌では骨髄破壊的な治療を行う必要はないため、骨

髄非破壊的な前処置のミニ移植を行った場合、仮に移植片が生着しなくても患者の造血系が回復し、重篤な感染症には対応できる。この面から固形癌がミニ移植のよい適応となる。そこで本研究では、従来の免疫療法耐性の腎癌患者に対して、骨髄非破壊的な前処置療法を用いたミニ移植の効果、feasibilityを検討する。

B. 研究方法

1) ミニ移植の際の薬剤の投与方法

リン酸フルダラビンは 30mg/m²/day を、Day-8 から Day-3 までの 6 日間投与する。ブスルファンは 4mg/kg/day を、Day-6 から Day-5 までの 2 日間投与する。ATG は 2.5mg/m²/day を、Day-2 から Day-1 までの 2 日間投与する。

2) ミニ移植の際の幹細胞採取と輸注

末梢血幹細胞を動員する目的で、ドナーに対して G-CSF を投与する。血液成分分離装置を用いてアフエーシスを行って幹細胞を採取する。その幹細胞を Day0 に輸注する。

3) TRAIL の腎癌に対する抗腫瘍効果に関する検討

標的細胞として、Caki-1、NC65 腎癌株化細胞を用いた。また、腎癌細胞の TRAIL、5-FU に対する感受性は 24 時間の MTT 試験にて検討した。また、Smac/DIABLO 遺伝子治療についても検討した。

<倫理面への配慮>

本研究の方法、目的について患者に対し、十分な説明を行なった上で、同意を得る。

C. 研究結果

インターフェロン、インターロイキン-2にて効果が認められなかった転移性腎癌症例に対してミニ移植を施行すべく当施設のIRBに申請し、最終的に平成16年1月16日に承認を得た。5症例の候補があったが、同意取得不可、HLAミスマッチ等のため、ミニ移植は施行できなかった。

TRAILは腎癌に対して抗腫瘍効果を示したが、その抗腫瘍効果は弱いものであった。そこで、TRAILに抗癌剤、特に5-FUを併用することにより、腎癌に対するTRAILの抗腫瘍効果が増強されることが明かとなった。

腎癌細胞にSmac/DIABLO遺伝子導入を行うことにより、腎癌に対するTRAILの抗腫瘍効果が増強された。

D. 考察

ミニ移植に5-FUやSmac/DIABLO遺伝子治療を併用するとさらなる効果が得られる可能性が示唆された。

E. 結論

ミニ移植を実施するにあたっては、症例の適格基準・除外基準を十分検討すべきである。

F. 健康危機情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Mizutani Y, Nakanishi H, Yamamoto K, Li Y. N, Matsubara H, Mikami K, Okihara K, Kawauchi A, Bonavida B, and Miki T: Downregulation of Smac/DIABLO expression in renal cell carcinoma and its prognostic significance. J Clin Oncol, 23:448 - 454, 2005.

2. 学会発表

1. Mizutani Y, Nakanishi H, Yamamoto K, Nakamura T, Nomoto T, Mikami K, Okihara K, Yoneda K, Kawauchi A, Miki T: Downregulation of Smac/DIABLO expression in renal cell carcinoma and the prognostic significance. 100th Annual Meeting of American Urological Association. San Antonio, USA, May 21 - 26, 2005.

2. 水谷陽一、中西弘之、白石 匠、中村晃和、野本剛史、三神一哉、沖原宏治、米田公彦、河内明宏、三木恒治: 腎癌におけるSmac発現の意義. 第14回泌尿器科分子・細胞研究会.

盛岡、平成17年2月25-26日

3. 水谷陽一、中西弘之、山本浩介、白石 匠、中内博夫、牛嶋 壮、中村晃和、野本剛史、三神一哉、沖原宏治、米田公彦、河内明宏、三木恒治: 腎癌におけるSmac発現の低下とその予後因子としての重要性. 第93回日本泌尿器科学会. 東京、平成17年4月13-16日

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
該当なし

厚生労働科学研究費補助金 がん臨床研究事業
分担研究報告書

『 進行性腎細胞癌（腎癌）に対する同種細胞免疫療法を用いた標準治療法の確立 』

分担研究者 藤岡 知昭 岩手医科大学／泌尿器科学講座 教授

研究要旨 従来の免疫療法が無効の転移性腎細胞癌 2 症例に対し骨髄非破壊性造血幹細胞移植（ミニ移植）を施行した。対象は腎細胞癌術後肺転移の 2 例で、いずれもインターフェロン α やインターロイキン 2 の免疫療法無効例である。ミニ移植の前処置としてはフルダラビン:30mg/m²を 6 日間、ブスルファン:4mg/kg を 2 日間投与した。幹細胞移植後の免疫抑制はシクロスポリン+短期間メソトレキセートを用いた。2 例とも移植前後の重篤な副作用は認めず、移植後 2 週間で完全キメラを達成した。経過中免疫抑制剤の減少に伴い転移巣の縮小を認めたが、最終的には癌の進展を認め 2 症例とも癌死した。今回経験した 2 症例は残念ながら癌死の転帰となったが、2 例とも重篤な治療関連合併症は認めず、安全に施行できた。また、経過中に転移巣の縮小効果も観察できたことより抗腫瘍効果も期待できると考えられる。転移性腎細胞癌に対するミニ移植は Childs らの報告した奏効率を得られていないのが現状であるが、既存の治療が無効な症例に抗腫瘍効果が得られる治療であることも事実であり、今後安全性有効性の更なる検討を行い、症例を積み重ねる事が治療の普及につながるものと思われる。

A. 研究目的

同種造血幹細胞移植は大量化学療法や全身放射線照射の前処置により患者由来の腫瘍細胞や造血幹細胞を可能な限り根絶し、ドナー由来の造血幹細胞で再構築することを治療の目的としていた。

しかしこれらの前処置では腫瘍細胞の根絶には限界があること、移植後に移植片対宿主病 (graft-versus

-host disease: GVHD)が発症すると原病の再発が減少すること、再発に対してドナーのリンパ球を輸注することで寛解導入が得られること、などから同種造血幹細胞移植では免疫学的な機序により抗腫瘍効果(graft-versus-tumor effect: GVT 効果)が生じるとの認識が示されるようになった。これらの検証から腫瘍細胞の根絶を図る目的でなく一定の免疫抑制をかけることでドナーリンパ球の生着を目指した移植前処置を行い、移植したドナーリンパ球により GVT 効果を誘導するミニ移植が行われるに至っている。

ミニ移植の前処置は従来の造血幹細胞移植の前処置に比較して毒性が軽度である。このため前処置

に伴う副作用・合併症のリスクの軽減が図られ、結果として同種移植の適応外とされていた高齢者や臓器障害のある患者にも同種移植が可能となってきた。このような適応の拡大を背景にミニ移植を免疫療法としてとらえ、固形腫瘍の治療に応用する試みが行われている。転移性腎癌に対するミニ移植は Childs らが 50%を越す奏効率を報告して以来、多くの施設で検証が行われている。

我々はインターフェロンなど従来の免疫療法が無効な転移性腎細胞癌の 2 例にミニ移植を施行しその安全性と有効性について検討した。

B. 研究方法

患者選定: レシピエントの選択基準は、①年齢 20 歳以上 75 歳以下、②Performance Status は 0 または 1、③原発巣は摘除され組織学的に腎細胞癌と同定、④測定可能な転移巣を有する、⑤INF α や IL-2 などの免疫療法が無効、⑥3 ヶ月以上の生存期間が見込まれる、⑦文書による本治療の同意、とした。除外基準として、①治癒から 1 年以内の重複癌を持つ、② 30 日以内に腎細胞癌に対しての他の治療を受けて

いる、③重篤な合併症を有する（糖尿病、心疾患、肝障害、腎障害、精神疾患など）、④脳転移を有する、⑤担当医が本治療に不相当と判断、とした。ドナーの選択基準は、①レシピエントの1親等以内でHLA typingが完全一致、②Performance Statusは0、③文書による本治療参加の同意、とした。除外基準として、①重篤な合併症を有する（糖尿病、心疾患、肝障害、腎障害、精神疾患など）、②心筋梗塞、脳梗塞の既往（G-CSFの禁忌）、③担当医が本治療に不相当と判断、とした。

前処置・免疫抑制プロトコール：前処置はフルダラビン： $30\text{mg}/\text{m}^2$ を6日間、ブスルファン： $4\text{mg}/\text{kg}$ を2日間投与した。幹細胞移植後の免疫抑制はシクロスポリン： $3\text{mg}/\text{kg}$ で開始し、メソトレキセートを併用した。

<倫理面への配慮>

本研究は本学の倫理委員会の承認を得ている。患者およびその家族に対して、現時点での病状（腎細胞癌の転移に対して既存の免疫療法が向こうで現時点では確立された有効な治療法がない状況）・今後予想される予後・ミニ移植により期待される効果（諸外国で報告された成績を具体的に提示し、奏効率のみならず、治療関連合併症や治療関連死の内容についても説明）・実際のミニ移植の施行内容（HLA完全一致ドナーの検索から実際の幹細胞採取～移植にいたる経過、移植後の免疫抑制の内容・入院期間など）について説明した。その上で患者の自由意志による治療の参加意思を確認し、さらに担当医師により倫理面の問題が無い事が確認された場合に最終的に文書による確認を行っている。

C. 研究結果

症例-1、53歳女性。46歳時、右腎腫瘍の診断で根治的右腎摘除術施行。病理診断は、淡明細胞癌、G2, pT1, N0, M0であった。術後定期経過観察となっていたが、51歳時に肺転移を認めインターフェロン $\alpha 300$ 万単位週3回投与開始。1年後に肺転移巣の増大のためインターロイキン2の70万単位週3回投与開始。6ヶ月後より再び肺転移巣の増大を認め、53歳時の平成13年5月24日ミニ移植を目的に入院となった。入院後前述のレジメンに従ってミニ移植を施行した。移植前に肺転移巣に対してCTガイド下生検を施行し組織学的に腎細胞癌の転移と確認

した。ドナーはHLA完全一致の弟でG-CSF製剤を用いて 4.7×10^6 個のCD34陽性細胞を含む単核球を採取し患者に移植した。前処置による副作用や移植後の重篤な急性GVHDは認めなかった。血小板や網状赤血球の回復も速やかで移植3週間後にはほぼ正常に復した。移植後2週間で完全キメラを達成し、7週間後よりシクロスポリンの漸減を開始した。しかし、この間に転移巣は徐々に増大、移植3ヶ月後に骨転移、皮膚転移を認めた。皮膚転移巣は外科的に切除、組織系は肉腫様癌で原発巣と異なる組織型を示した。また、シクロスポリンの漸減に伴い急性GVHDによる肝機能障害が出現したため一時的にシクロスポリンを増加したところ肝転移の出現を見た。このためシクロスポリンを休薬したところ転移巣の縮小を認めた。しかし、再び肝機能障害が悪化したためやむなくシクロスポリンを再投与した。これにより肝機能は改善したが、同時に脳転移を発症した。GVHDや脳転移に伴う脳浮腫に対してステロイドを使用するも逆に癌は進行し移植後220日で癌死した。

症例-2、43歳男性。42歳時、右腎腫瘍の診断で根治的右腎摘除術施行。病理診断は、淡明細胞癌、G2, pT3b, N0, M0であった。術後8ヶ月で肺転移を認めインターフェロン $\alpha 300$ 万単位週3回投与開始。投与3ヶ月で肺転移巣の増大のためインターロイキン2の70万単位週3回投与に切り替えるも効果なく、43歳時の平成14年8月23日HLA完全一致の姉をドナーとしたミニ移植を目的に入院となった。ドナーより 5.0×10^6 個のCD34陽性細胞を含む単核球を採取し患者に移植した。症例-1と同様に移植前に肺転移巣に対してCTガイド下生検を施行し組織学的に腎細胞癌の転移と確認した。移植前後で重篤な副作用は認めず、移植後2週間で完全キメラを達成。移植後5週目よりシクロスポリンの漸減を開始した。25mg/dayまで減量した時点で肝機能障害のため減量を中止した。この間転移巣の評価はNCであった。その後GVHDによる口内炎の悪化のため経口摂取困難となり移植後120日よりシクロスポリンを200mg/dayまで増量。慢性GVHDの縦隔気腫を合併し190日よりステロイド投与を開始。ステロイド投与開始2週間後に脳転移を発症し移植後238日に癌死した。

症例-3、57歳男性。54歳時、右腎腫瘍の診断で根治的右腎摘除術施行。病理診断は、淡明細胞癌、G2,

pT3b, N0, M0 であった。術後よりインターフェロン α 300 万単位週 3 回投与開始。投与 8 ヶ月後に肺転移を認めインターロイキン 2 の 70 万単位週 3 回投与に切り替えるも効果なく、平成 16 年 1 月 30 日 HLA 完全一致の弟をドナーとしたミニ移植を目的に入院となった。ドナーより 5.0×10^6 個の CD34 陽性細胞を含む単核球を採取し患者に移植した移植前後で重篤な副作用は認めず、移植後 5 週目で退院。移植後 3 ヶ月で完全キメラを達成。現在 PR の治療効果判定で外来経過観察中である。

D. 考察

転移性腎細胞癌に対するミニ移植は Childs らの報告以来多施設で検証がなされている。Childs らは転移性腎細胞癌に対するミニ移植の奏効率は約 50% で、組織学的には淡明細胞癌の奏効率が良好で、抗腫瘍効果発現の中央値は 5 ヶ月(1~9 ヶ月)と述べている。また、GVHD の発症と GVT 効果が直線的に相関したとしている。Rini らは 12 例の転移性腎細胞癌にミニ移植を施行し奏効率は 33%(4 例)であったと報告している。しかし、その後の他の施設の報告ではその奏効率は一定でなく、0~57%と奏効率にかなりのばらつきがある。本邦では上らが 7 例の転移性腎細胞癌に対するミニ移植の成績を報告している。1 例(14.3%)が PR、3 例(42.8%)が SD であったとしている。

このように報告者による奏効率のばらつきの一因としては、ミニ移植のレジメンの相違(特に前処置の相違)が考えられる。ミニ移植の前処置の目的は、ドナーリンパ球の生着(早期の完全キメラへの導入)と重篤な急性 GVHD の予防にあると思われる。反面、転移性腎細胞癌に対するミニ移植においては GVT 効果と GVHD の発症に強い相関が見られることから、安全性のみを考慮した強い免疫抑制はかえって本来の目的である抗腫瘍効果を損ねる可能性がある。上らは奏効が 14%であった要因として GVHD 予防として ATG をを用いたことが関連するかもしれないと述べている。Rini らは GVT 効果の見られた症例は全例に慢性 GVHD を認めたとし、移植後に一過性の腫瘍増大を認めた例を報告している。上らは GVHD に対してステロイドを用いた症例で、ステロイド投与により腫瘍の増大、減量により腫瘍の縮小をみた症例を報告している。この事は移植後の維持免疫抑制においても、GVHD の予防

や治療に伴う強い免疫抑制下では腫瘍の進展が助長されることを示していると考えられる。したがって、前処置も含めた免疫抑制療法の相違が奏効率のばらつきを生じていると考えられ、GVHD を調節しつつ GVT 効果を得ることを目的とした安全性と有効性を兼ね備えた最適なレジメンの開発が急務であると思われる。

一方で患者選定にも検討の余地がある。ひとつはミニ移植において GVT 効果が得られるまでに相当の期間が必要であるという点、さらに移植後早期の免疫抑制の期間に転移巣の増大が危惧されるという点である。この事は患者の生命予後や転移部位についての慎重な検討が必要であることを示している。当科では performance status が 0 または 1 で 3 ヶ月以上の予後が期待できる症例を対象とし、脳転移は除外した。さらに、rapid growth type の症例や、椎骨に転移のある症例は慎重な検討を行うこととしている。組織型については Childs らは淡明細胞癌に有効と述べているが、これを支持する明確な根拠は無く現時点では結論つけ難いと思われる。

今回経験した 2 症例は残念ながら癌死の転帰となったが、2 例とも移植早期に完全キメラを達成し、重篤な急性 GVHD も認めなかった。安全性という面からは適切なレジメンと考えている。また、免疫抑制剤の増減に伴って転移巣の増大や縮小を認めた。2 例ともこのような転移巣の変化の際には GVHD の発症を伴っており、免疫学的機序による GVT 効果を確認することができたと考えている。加えて、2 例ともステロイドの投与後より癌の急速な進行を認めており、これは転移性腎細胞癌に対するミニ移植において、GVHD の治療としてのステロイド使用は GVT 効果に重大な影響を与える可能性を示し、移植後の免疫抑制療法に更なる検討の余地を残しているものと考えられた。

症例 1 では経過中に発生した皮膚転移の組織型が原発巣と異なる肉腫様癌であった。原因は不明であるが、患者選定を行う上で特に術後長期間経過してから転移例については可能であれば転移巣の組織型を確認する必要性を示唆するものを思われた。

E. 結論

転移性腎細胞癌に対するミニ移植は当初期待された奏効率を得られていないのが現状であるが、既存の治療が無効な症例に抗腫瘍効果が得られる治療であることも事実であり、今後安全性・有効性の更なる検討を行い、症例を積み重ねる事が治療の普及につながるものと思われる。

F. 健康危機情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

転移性腎細胞癌に対する骨髄非破壊性同種末梢血幹細胞移植の経験

大森 聡 他

日本泌尿器科学会雑誌,95巻,3号,583～587,2004年

2. 学会発表

第40回日本がん治療学会（2002年10月：東京）

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

研究要旨 進行再発膵癌または切除不能膵癌は化学療法の奏効率も低く、新しい治療法の開発が急務であり、骨髄非破壊同種免疫療法に期待したが、膵癌の進行は速く、全身状態の悪化に伴い Performance status も著しく悪化するため、Best supportive care に留まってしまい、積極的な治療ができない。再発進行膵癌または切除不能膵癌に対する骨髄非破壊同種免疫療法は化学療法の効果が見られなくなった場合に、化学療法から逸脱した膵癌症例の予後が極めて短く、骨髄非破壊同種免疫療法による治療の機会を逸すことが判明した。今後、進行膵癌で骨髄非破壊同種免疫療法を行う場合は対象症例をどのように決定するか検討が必要である。

A. 研究目的

消化器癌の中でも膵癌は悪性度が高いことに加え、早期発見の困難さから、難治性癌の1つに挙げられる。小膵癌の診断は困難で、診断時にはすでに切除不可能な症例が60%を越え、また、たとえ切除可能であっても進行した症例がほとんどであるため、日本の悪性腫瘍による死亡の第5位となっている。また、膵癌の治療は切除が原則ではあるものの、再発症例も多く、さらに放射線療法や化学療法に奏功せず、効果が期待できる抗癌剤の種類も少ないため、標準治療が無効となった場合、それに変わる治療法がないことが、临床上、大問題である。従来の外科療法・化学療法・放射線療法を含めた集学的治療が重要であるが、全く異なった抗腫瘍機序を有する新しい治療法の開発が急務であり、その一翼を担うものとして免疫療法があり、有効な免疫療法の確立は重要な課題と考えられる。通常、免疫療法は非特異的免疫療法と特異的免疫療法の2つに大別できるが、生体反応物質やサイトカインを用いた非特異的免疫療法では従来の外科療法・化学療法・放射線療法に変わるだけの効果は期待できず、細胞障害性Tリンパ球を主軸とした特異的免疫療法が悪性腫瘍の治療に必要である。骨髄非破壊性同種骨髄移植は血液疾患を中心に発展してきた新しい治療法であるが、移植片対宿主反応から誘導される移植片対腫瘍反応による抗腫瘍活性により、抗腫瘍効果

が報告されている。さらに骨髄破壊性同種骨髄移植と比較して骨髄破壊性同種骨髄移植は副作用も少なく、無菌室入室がなくても施行可能である。骨髄非破壊性同種細胞免疫療法は悪性腫瘍に対する新しい免疫療法の一つとして位置づけされる治療法である。固形腫瘍に対しては腎細胞癌を中心に同種細胞免疫療法が施行されているが、消化器癌に対しては全く検討がなされていないのが現状である。そこで、今回、消化器癌の中でも、最も根治性が低く、標準治療の選択肢が少ない膵癌を対象に選択した。術後再発進行膵癌または切除不能膵癌症例で、化学療法等の標準治療ならびに実験的治療が無効となった膵癌症例を対象に、同種細胞免疫療法の施行の可能性、可能な症例に対するドナー確保の現状、対象症例の一般的な予後を検討することを目的とする。

B. 研究方法

和歌山県立医科大学附属病院・第二外科で2004年4月1日から2004年12月31日までに治療を行った膵癌症例を対象とした。術後、再発進行をきたした膵癌または切除不能膵癌のうち、年齢が50歳以上70歳未満の症例を同種細胞免疫療法可能群と定義した。同種細胞免疫療法可能群に対し、標準化学療法としてジェムザールの点滴を、実験的化学療法としてTS-1の内服による化学療法を施行し、再

燃または無効の症例から、同種細胞免疫療法用のドナーの有無を検討することとした。ドナーは血清学検査において、HLAのA/B/DR座が完全(6座)一致のいわゆる full-match を大前提とした同胞ドナーを有し、説明同意書を用いて同意を得た者について行うこととした。さらに、ドナーが存在する症例があれば、本人および家族に十分な説明を再度説明し、同意が得られた場合に、当院血液内科と協議し、同種細胞免疫療法を施行することとした。骨髄非破壊同種免疫療法の方法は生労働科学研究費補助金 がん臨床研究事業 (H16-がん臨床-011)「固形がんに対する同種細胞免疫療法を用いた標準的治療法の確立に関する研究 ―転移固形腫瘍を対象としたミニ移植の安全性と有効性の検討―」班 (主任研究者 高上 洋一)の方法を遵守し、同じプロトコルを行うものとした。また、骨髄非破壊同種免疫療法を施行した際に、移植片対宿主反応による有害事象を予想診断するために、血液中の種々のサイトカインを測定するキットを購入し、骨髄非破壊同種免疫療法に対応可能な体制を整えた。

<倫理面への配慮>

利点と危険性の双方を文章で説明し、同意を得ることとした。また、ヘルシンキ宣言を遵守し、患者個人情報が流出しないように留意する。

C. 研究結果

1) 膵癌治療症例 和歌山県立医科大学附属病院第二外科で治療を行った膵癌症例は35例(平均65.9歳44-84歳)であった。画像診断で全例が進行癌であり、うち6例は遠隔転移や大血管浸潤のため手術不可能な症例であった。切除可能症例は全例、手術を施行した。手術不能症例は標準治療としてジェムザールの点滴静注による化学療法または実験的治療としてTS-1の内服による化学療法を説明し、同意が得られた場合に化学療法を施行した。

2) 年齢による同種細胞免疫療法可能群の頻度36例中19例(52.8%)が50歳以上70歳未満であった。

3) 再発進行膵癌ならびに切除不能膵癌の検討19例中10例が再発進行膵癌ならびに切除不能膵癌に該当し、全例に化学療法の同意が得られたため、化学療法を施行した。1例は脳出血により永眠された(他病死)。9例のうち3例が化学療法を施行しても癌の増殖が抑制できずPD症例であったため、骨

髄非破壊同種免疫療法の適応を検討した。2例にドナーの有無を確認したところ、1例はHLAがfull-matchしなかったため、ドナーが不在であった。1例は同胞がなく、ドナーが不在であった。また、3例とも骨髄非破壊同種免疫療法を検討している最中に病勢の進行と共に、全身状態の悪化のため、骨髄非破壊同種免疫療法の検討から2ヶ月(中央値)で永眠された。

D. 考察

消化器癌の中でも難治性で、手術以外の標準治療の選択肢が著しく乏しい膵癌を対象として選択した。進行再発膵癌または切除不能膵癌は化学療法の奏効率も低く、新しい治療法の開発が急務であり、骨髄非破壊同種免疫療法に期待を託した。しかし、骨髄非破壊同種免疫療法は従来の骨髄破壊同種免疫療法と比較して副作用が少ないとはいえないものの、まだまだ改善すべき副作用の報告等が散見される。今回、1年の膵癌治療症例という短い期間の観察であったため、十分な検討とはいえないが、この中から判明したことは、膵癌の進行は速く、全身状態の悪化に伴いPerformance statusも著しく悪化していくため、疼痛管理などのBest supportive careに留まってしまい、積極的な治療ができないことが問題となる。再発進行膵癌または切除不能膵癌に対する骨髄非破壊同種免疫療法は化学療法の効果が見られなくなった場合に、早期から施行しなければ、化学療法から逸脱した膵癌症例の予後が極めて短いことから、骨髄非破壊同種免疫療法による治療の機会を逸してしまうことが判明した。しかし、骨髄非破壊同種免疫療法は決して非侵襲的な治療法とはいえず、今後、進行膵癌で骨髄非破壊同種免疫療法を行う場合は対象症例をどのように決定するか検討が必要である。

E. 結論

固形がんのなかでも消化器癌に対する同種細胞免疫療法を用いた標準的治療法の確立は有効な治療法のない疾患に対する一助になることは明白であり、移植片対腫瘍反応を利用した同種細胞免疫療法はある一定の治療効果を呈することは容易に予想可能である。しかし、進行再発膵癌または切除不能膵癌などの進行が著しく速く、栄養状態などの全身状態を悪化させる癌種の場合、通常の標準治療ま

たは標準治療に準拠した治療法を中止した後に同種細胞免疫療法を施行する機会は少なく、同種細胞免疫療法を予定するのであれば、通常の化学療法などを開始する時から、病期の進行を予想し、ドナーの確認をする必要がある。さらに、固形癌に対する同種細胞免疫療法を定着した治療法とするためには、Performance status などが、同種細胞免疫療法によりどれくらい改善するのか、また副作用の発症が増加する全身状態はどのようなものであるのかを、他の固形腫瘍に対する同種細胞免疫療法の結果から予想し、治療効果対費用なども検討したうえで、膵癌などの進行が著しく速く、栄養状態などの全身状態を悪化させる癌種に対する同種細胞免疫療法の適応について検討していく必要がある。

F. 健康危機情報

該当なし

G. 研究発表

該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

研究要旨 有効な治療法がない遠隔転移の有る腎細胞癌の新しい治療法として同種細胞免疫療法を安全に施行する方法を確立する。

A. 研究目的

腎細胞癌は手術での摘除以外に有効性が明らかな治療法が無い。転移の有る腎細胞癌では転移巣の存在様式によっては手術不可能であり、そのような症例を含め保存的治療を余儀なくされる場合には従来インターフェロンなどによる免疫療法が施行されてきたがその効果は奏効率で 20%を越えない。そしてこれらの治療が無効であった症例の1年生存率は 20%程度であるため、欧米では同趣免疫細胞移植による抗腫瘍効果を試みるようになった。これらの報告では奏効率が 30-50%を越えるものの治療の危険性も低くない。近年、リン酸フルダラビンおよび抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリンを用いることにより安全性が改善されるとの報告があり、当院でもパイロットスタディとして施行してきて 19 例での非再発死亡症例はなかった。

インターフェロン等無効な転移性腎細胞癌に対してリン酸フルダラビン、抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリンを用いた同趣免疫細胞移植の安全性と有効性を検討することが本研究の目的である。

B. 研究方法

インターフェロンの無効な転移性腎細胞癌症例で、予後が少なくとも 100 日期待できる症例を抽出し、リン酸フルダラビンおよび抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリンを用いた同趣免疫細胞移植療法の安全性と効果を移植後 100 日で評価する。

C. 研究結果

- 1) 班会議への参加と研究実施詳細の打ち合わせ。班会議にて各共同研究施設と情報交換をし、研究実施における詳細につき討議および確認を行った。
- 2) 遠隔転移の有る腎細胞癌症例の登録
他施設共同研究の一環として当科を受診した転移性腎細胞癌のうち、従来の免疫療法が無効な症例で予後が 3 ヶ月以上期待される症例を選別し、本研究への参加についての簡単なガイダンスを患者へ行った後、参加の意思が認められた症例を登録へと進めた。数例が登録され治療準備中である。

D. 考察

8 例を治療し、100 日以内の治療死はなかったものの、特に登録時の腫瘍量が多い症例においてはその後の原病の進行による原病死が認められた。今後、副作用、効果に関わる諸因子を解析し、適応と実施方法に改良を加え、報告していく予定である。

E. 結論

腎細胞癌の治療では手術のみが有効性を認められており、手術の適応がない症例に対してはインターフェロン等の免疫療法が行われてきたがその奏効率は不良である。手術が選択できない症例に対する治療法の開発は腎細胞癌の治療において急務である。従来の同種細胞免疫療法が固形癌に対して効果を認めるものの治療による致死率も問題になっていたことから、安全な同種細胞免疫療法の標準化を目指す本研究は極めて重要な意味を持つと考えられる。本院でのパイロットスタディでは 9 例に同種細胞免疫療法を施行し、全例移植後 100 日での生