

遺 伝 子 治 療 臨 床 研 究 終 了 報 告 書

平成27年 6月 2日

厚生労働大臣 殿

実 施 施 設	所 在 地	(郵便番号 305-8575) 茨城県つくば市天久保2丁目1-1
	名 称	筑波大学附属病院 (電話番号 029-853-3900) (FAX番号 029-853-3904)
	代 表 者 役職名・氏名	筑波大学附属病院長 松 村 明



下記の遺伝子治療臨床研究について、別添の終了報告書を提出します。

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
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・チミジンキナーゼ導入ドナーTリンパ球輸注療法の臨床研究（実施計画変更後）	筑波大学医学医療系 教授 総括責任者 千葉 滋

MEMORANDUM FOR THE RECORD

DATE: 10/26/2011

TO: [Name]

[Faint, illegible text block]

[Faint, illegible text line]

[Faint, illegible text block]

遺 伝 子 治 療 臨 床 研 究 終 了 報 告 書

(受付番号)	(初回申請年月日) 平成13年9月17日
--------	-------------------------

研 究 の 名 称	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・チミジンキナーゼ導入ドナーTリンパ球輸注療法の臨床研究（実施計画変更後）
研 究 実 施 期 間	平成14年3月14日から 平成27年3月13日まで

総括責任者	所属部局の所在地	茨城県つくば市天王台1-1-1 (郵便番号 305-8575)	
	所属機関・部局・職	筑波大学・医学医療系・教授	
	氏 名	千葉 滋  (印)	
実施の場所	所 在 地	茨城県つくば市天久保2丁目1-1 (郵便番号 305-8576)	
	名 称	筑波大学附属病院	
	連 絡 先	茨城県つくば市天久保2丁目1-1 (電話番号 029-853-3900)	
総括責任者以外の研究者	氏 名	所 属 機 関 ・ 部 局 ・ 職	役 割
	須磨崎 亮	筑波大学・医学医療系・教授	患者の選定、患者への説明および同意の取得、治療効果の判定 (小児科)
	長谷川 雄一	筑波大学・医学医療系・准教授	内科的診療 (内科) 末梢血単核球分離・細胞保存
	福島 敬	筑波大学・医学医療系・准教授	内科的診療 (小児科)
	大越 靖	筑波大学・医学医療系・准教授	分子生物学的検査
	金子 新	筑波大学・医学医療系・非常勤講師 京都大学 iPS 細胞研究所・准教授	内科的診療 (内科) 遺伝子導入、安全管理 遺伝子導入条件の設定、遺伝子導入細胞の動態解析、免疫学的検査、ウイルスベクターの安全性の管理、PCRを用いた遺伝子導入細胞のクロナリティの解析、総括責任者の補佐
	野口 雅之 中内 啓光 大津 真	筑波大学・医学医療系・教授 東京大学・医科学研究所・教授 東京大学・医科学研究所・准教授	移植片対宿主病の診断 免疫学的検査の管理と指導 PCRを用いた遺伝子導入細胞のクロナリティの解析
	小野寺 雅史	国立成育医療センター研究所・部長	遺伝子治療全般に関する情報の収集と助言
	坂巻 壽 大橋 一輝 土田 昌宏 小池 和俊	都立駒込病院・血液内科・名誉院長 都立駒込病院・血液内科・部長 茨城県立こども病院・小児科・病院長 茨城県立こども病院・小児科・小児専門診療部長	適応患者の選定 (内科) 適応患者の選定 (内科) 適応患者の選定 (小児科) 適応患者の選定 (小児科)

審査委員会の開催状況	平成27年5月28日、終了報告書を基に審議し、報告の内容について承認された。	
	審査委員会の長の職名	氏名
	筑波大学医学医療系・教授	川上 康 (印)

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>本研究は、同種造血幹細胞移植後の再発白血病に対し広く行われているドナーリンパ球輸注療法 (DLI) の安全性を高めるため、ドナー末梢血リンパ球にあらかじめレトロウイルスベクターを用いてHSV-TK遺伝子を導入し、重度移植片対宿主病 (GVHD) の際にはガンシクロピル (GCV) を投与することでドナーT細胞を死滅させ、GVHDの沈静化を図ることを目的としている。本研究の検討課題は以下の3点に要約される。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 同種造血幹細胞移植後の再発白血病に対して行われるDLIにおいて、レトロウイルスベクターによるHSV-TK遺伝子導入ドナーT細胞が患者にとって安全であるのか。 2. 上記遺伝子導入T細胞が患者体内で治療効果を示すのか。 3. 上記遺伝子導入T細胞がGVHD発症の際に、GCVの投与により患者体内で死滅し、それによりGVHDが沈静化するのか。 <p>注) 我々の研究グループは平成15年度より5症例に対し表題の臨床研究を行った。うち一例でGVHDが発症し、GCVの投与でTK遺伝子導入ドナーリンパ球を効率よく排除できることを確認した。しかし全ての症例において、体外での遺伝子導入操作に起因すると思われるTリンパ球の生着不良が認められ、再発白血病に対する本来の治療効果を減じる一因となっていた。その点を改善すべく我々はCD28を介した副刺激シグナルならびにメモリーTリンパ球の分化や維持に中心的な役割を果たすα鎖サイトカインの有用性に着目し、抗CD3抗体と高濃度IL-2を用いる従来の方法に変えて、抗CD3/28抗体結合磁気ビーズと低濃度IL-2あるいは低濃度IL-7, IL-15を併用することで、抗原反応性と増殖性に富む遺伝子改変ヒトCentral Memory Tリンパ球を作り出すことに成功した。同手法を用いることで、TK遺伝子による安全性を保持したまま再発白血病に対する治療効果を向上させることが期待されるため、抗CD3/28抗体結合磁気ビーズと低濃度IL-2を用いて樹立したTK遺伝子導入ドナーTリンパ球輸注療法 (TK-DLI) の臨床研究として平成21年11月20日に変更申請を行った。</p>	
対象疾患	本研究では、その実施目的を十分に理解し、治療としてDLIが考慮される同種造血幹細胞移植後の再発白血病 (慢性骨髄性白血病、急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病)、ならびに骨髄異形成症候群の患者が治療対象となる。	
実施方法	<p>研究グループは、本手法における①安全性、②TK-Tリンパ球の生着、③輸注後TK-Tリンパ球の免疫学的動態、特にGVL効果、③GCVによるGVHD鎮静化などを評価することを目的とし、血縁者間同種造血幹細胞移植後再発でHLA-A24を持つWT-1陽性MDS患者5名を対象に、筑波大学附属病院内の細胞調製施設 (CPF) で作製したTK-Tリンパ球を用いてTK-DLIを行う。</p> <p>CREILは本研究の遂行に関して、CPFの使用許可、SOPを含む公式文書の作製支援、CRC室やデータセンターによる症例フォローアップ支援等を行う。</p>	
研究結果の概要及び考察	<p>変更申請前に施行した5症例はいずれも急性白血病/骨髄異形成症候群 (MDS) であり、骨髄あるいは組織標本の顕微鏡観察において明らかな血液学的再発を来していた。TK-Tリンパ球の調製はいずれの症例も再発の確認後に開始され、11~14日をかけて調製された。遺伝子導入率は平均15%であり、その後に磁気ビーズによる遺伝子導入細胞の純化操作を経て、最終的には90%以上の純度で平均13.5×10^9個のTK-Tリンパ球を得た。TK-Tリンパ球の平均投与量は初回、二回目 (一部症例) ととも体重当たり9×10^7前後であった。</p>	

	<p>投与からTK-Tリンパ球が末梢血中に検出されなくなるまでの期間の中央値は28日であったが、いずれの症例でもTK-Tリンパ球の観察された全期間において予想外の重篤な有害事象は観察されなかった。体外で調製したTK-Tリンパ球ならびに投与後の患者検体に増殖性レトロウイルスを含む微生物汚染が検出されていないことから、TK-Tリンパ球の調製と治療そのものは安全に行われており、第1相試験として一定の成果は得られたと考えている。また一例ではあるがGCV使用例において、使用直後からHSV-TK遺伝子コピー数とTKリンパ球クローンの減少、GVHD症状の軽減を認め、TKリンパ球がヒト体内においてもガンシクロビル感受性を保持していることを確認した。</p> <p>一方TK-DLIの治療効果については、MDS患者1例がTK-DLI後も5年以上の無病生存を示しているが、急性白血病4症例ではいずれも60日以内に原病の増悪を確認した。5例での治療奏効率は20%、5年無病生存は当該MDS症例のみであった。MDS症例において治療効果が認められた要因として、再発時の骨髄芽球比率が5%と比較的少数であったこと、造血幹細胞移植から間もなくの再発であったためTK-DLI前まで免疫抑制剤が用いられておりTK-Tリンパ球の拒絶が起きにくかったこと、疾患そのもの進行が緩徐であったことなどが推察される。なお本症例では投与後12年を経過してもTK-Tリンパ球投与によると思われる有害事象は観察されていない。</p> <p>本研究の一部計画変更（主に細胞調製法の変更）について、平成21年12月に第54回厚生科学審議会科学技術部会において確認され、研究期間が平成27年3月13日までに延長された。しかし、それ以来今日まで適格症例がなく、本計画全体で10例の実施を予定していたところ変更以前の5例実施で終了した。</p> <p>変更後も登録数そのものが少なかった（変更以来のエントリー数=1）理由として、以下のような要因が考えられる。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. DLI需要の減少。移植後再発に対するDLIの効果が、急性白血病では限定的であることが明らかになった。 <p>加えて、効果がもっとも明確であった慢性骨髄性白血病に対しては、チロシンキナーゼ阻害剤の効果が近年益々明らかになり、慢性期で移植が行われる機会がほとんどなくなった。</p> <ol style="list-style-type: none"> 2. 初期に行った5例は高度進行期の患者が多く、効果判定を行うことがしばしば困難であった。 <p>このため、変更後は高度進行期患者のエントリーには慎重にならざるを得なかった。すなわち、DLIの絶対数が少なかった上に、再発後の進行が緩徐である患者のエントリーを心がけたため、その結果、エントリー数の減少という結果になったと考える。</p> <p>今回の臨床研究において、製法変更後のTK-Tリンパ球の有用性等を検討する機会は得られなかった。しかし諸外国ではTK-T細胞や類似のシステムを用いた臨床研究や治験症例の報告があることから、今後も対象疾患や用法の設定によっては、TK-Tリンパ球あるいはその類似システムの臨床的有効性を示せる余地はあると考える。</p>
<p>研究成果の公表状況</p>	<p>金子新、千葉滋、同種免疫反応の制御：graft-versus-host disease (GVHD) に対する遺伝子治療、移植<日本移植学会雑誌>45；577-583；2010</p>

(注意)

1. 用紙の大きさは、日本工業規格A列4番とすること。
2. この報告書は、正本1通及び副本2通を提出すること。
3. 字は墨・インク等を用い、楷書ではっきり書くこと。
4. 記載欄に記載事項のすべてを記載できない時は、その欄に「別紙（ ）のとおり」と記載し、別紙を添付すること。
5. 大学等にあっては、この報告書を、厚生労働大臣のほか文部科学大臣にも提出すること。