

悪性黒色腫の遺伝子治療：臨床試験報告論文のまとめ（2003年2月現在）*

筆頭報告者	国名	報告年	導入遺伝子	ベクター	投与経路	phase	対象患者数	有用性	安全性 (有害事象)	備考
1. Rosenberg	米国	1990	neomycin-resistance gene (黒色腫病巣のTILへ)	retrovirus	ex vivo で導入して、静注	I	5例(次報で10例)	末梢血と転移巣部に導入TIL検出	問題なし	標識研究
2. Rosenberg	米国	1993	TNF(TILへ) TNF or IL-2 (黒色腫細胞へ)	retrovirus	ex vivo(TILは静注、黒色腫細胞は皮下注)	I	TIL/TNF: 10例、黒色腫細胞/TNF: 3例、黒色腫細胞/IL-2: 2例	TIL/TNFで1例に反応有り。	問題なし	研究の中間報告
3. Nabel	米国	1993	HLA-B7	liposome	皮膚転移巣へ注入	I	5例	1例で注入転移巣と他部位転移巣の消失	問題なし	
4. Nabel	米国	1996	HLA-B7	liposome	皮膚転移巣へ注入	I	10例	2例で注入転移巣の縮小、1例で他部位の転移巣の一部も縮小	問題なし	
5. Waddill	米国	1997	HLA-B7	liposome	CTガイド下に肺、縦隔、肝、副腎などの転移巣へ注入	I	10例	6例で25%以上の縮小、うち1例で単発転移巣がCRとなり、19カ月持続。	問題なし(ただし、2例で注入操作時に気胸を生ず)。	Allovectin-7 製剤 (Vical社)
6. Mackensen	ドイツ	1997	IL-2 (自己線維芽細胞へ)	liposome	ex vivo で自己線維が細胞に導入し、放射線照射自己黒色腫細胞とともに皮下に接種	I	2例	CTLの誘導あり	問題なし	IL-2 導入線維芽細胞+自己黒色種細胞をワクチンとして使用
7. Stopeck	米国	1997	HLA-B7	liposome	皮膚転移巣へは直接、肺・肝転移巣などにはCTガイド下に注入	I	17例	7例で注入転移巣の縮小。単発転移巣でCR例あり。	問題なし	Allovectin-7 製剤 (Vical社)

8. Abdel-Wahab	米国	1997	IFN- γ	retrovirus	ex vivo で導入し、放射線照射後、ワクチンとして注入	I	20例	予定通りのワクチン投与がなされた 13 例中 2例で腫瘍縮小あり。	問題なし	8例で血中 IgG 抗体の上昇がみられた。
9. Hersh & Stopeck	米国	1997	HLA-B7/ β 2 ミクログロブリン	liposome	転移巣内へ注入	I	15例	36%で注入転移巣の、19%で全身性の反応あり	問題なし	自験の4つの phase I トライアルのまとめ
10. Sun	ドイツ	1998	IL-12	ballistic gene transfer	ex vivo で自己黒色腫細胞に導入し、放射線照射後に皮下注	I	6例	1例で minor response (CIL や DTH の誘導例もみられた)	問題なし	ワクチンとして使用
11. Rochlitz	スイス	1998	IL-2(異種線維芽細胞へ)	?	腫瘍巣内へ CT あるいはエコーガイド下に注入	I	9例 (黒色種を含む固形悪性腫瘍)	1例 (軟部肉腫) で非局注転移巣の縮小、4例で進行が3-9カ月間止まる (内1例は黒色種)	問題なし (1例で一過性の熱発、2例で紅斑と痒み)	Vero-IL-2 cells (1回に 10^5 - 10^7 注入)
12. Soiffer	米国	1998	GM-CSF	retrovirus	ex vivo で自己黒色種細胞に導入し、放射線照射後に皮内・皮下注	I	33例に試み、21例が評価可能	16例中 11例で生検された転移巣にリンパ球浸潤。全例で DTH の誘導。PR 1例、mixed response 1例、3例で minor response	問題なし (注入部に紅斑・硬結。時に軽度の倦怠感)	ワクチンとして使用
13. Moller	ドイツ	1998	IL-7	ballistic gene transfer	ex vivo で自己黒色種細胞に導入し、放射線照射後に皮下注	I	10例中8例が評価可能	3例で CIL 上昇し、うち2例で minor response	問題なし	ワクチンとして使用。反応は PS のよい患者でみられた
14. Klatzmann	フランス	1998	herpes simplex-1 thymidine kinase(HSV-1 TK)	retrovirus	HSV-1 TK 遺伝子含有 retrovirus を産生するマウス線維芽細胞を腫瘍巣内へ注入	I/II	8例	ガンシクロピル投与中は注入転移巣に縮小傾向がみられた。	問題なし (注入部の炎症)	7日後よりガンシクロピルを14日間投与。

15. Arienti	イタリア	1999	IL-4	retrovirus	IL-4 導入同種黒色腫細胞を放射線照射後に皮下注	I	12 例	2 例で mixed response, 1 例で自己黒色腫細胞への反応 (Melan-A/MART-1 ペプチド認識)	問題なし (一過性の熱発)	遺伝子導入同種黒色腫細胞を用いたワクチン療法
16. Galanis	米国	1999	IL-2	liposome	腫瘍巣内へ注入	I/II	52 例 (黒色腫 18 例、腎癌 17 例、肉腫 17 例)	評価可能黒色腫 16 例中 1 例で PR、3 例で SD	1 例で grade 3 の有害反応がみられた以外は問題なし	Leuvectin 製剤 (Vical 社)
17. Stewart	カナダ	1999	IL-2	adenovirus	皮下転移巣へ注入	I	23 例 (黒色腫と乳癌)	24% の患者で局注病巣に不完全な縮小	問題なし	全例で 1 カ月後に抗 adenovirus 抗体出現
18. Schreiber	オーストリア	1999	IL-2	adenovirus	IL-2 導入自家黒色腫細胞を皮内・皮下注	I	15 例	3 例で腫瘍巣の縮小、5 例で SD (CR や PR 例はなし)	インフルエンザ様症状が数例にみられた	抗 adenovirus 抗体の出現、増強が 9 例でみられた。黒色腫細胞への DTH が 8 例で、vitiligo が 3 例でみられた。
19. Nawrocki	ポーランド	2000	IL-6/sIL-6R (GMTV: genetically modified tumor vaccine)	retrovirus	ex vivo で自己・同種黒色腫細胞に導入し、放射線照射後に皮下注	I/II	100 例以上	CR (12%)、PR (10%)、SD (32%)	一部の症例で発熱・倦怠感	第 III 相試験を予定
20. Osanto	オランダ	2000	IL-2	?	ex vivo で同種黒色腫細胞株に導入し、放射線照射後に皮下注	I/II	33 例	3 例で遠隔の転移巣に反応 (T 細胞浸潤、アポトーシス)、他の 2 例で皮下転移巣の CR/PR、7 例で軟部組織転移巣の SD。	問題なし (一部で所属リンパ節腫大)	一部の症例で CTL 増強。1 例で vitiligo
21. Fujii	米国	2000	IFN- γ	retrovirus	転移巣への局注	I	第 1 群 (n=9; 5 日連日局注) ; 第 2 群 (n=8;	6 コース群全例で局注病巣に PR/CR (3 例); SD (5 例); 1 コース群	問題なし	抗黒色腫抗体価の上昇例で効果 (+) の傾向

							同上 6 コー ス)	では1例にのみ反応。 非局注病巣の反応例も		
22. Kusumoto	米国	2001	CM-CSF	adenovirus	ex vivo で自己黒 色腫細胞に導入 し、放射線照射後 に皮内・皮下に接 種	I	9例	1例で肺転移縮小	問題なし	CTL 上昇例あり
23. Kang	韓国	2001	IL-12	retrovirus	ex vivo で自己線 維芽細胞に導入 し、腫瘍結節周囲 に注入	I	9例（黒色腫 2例、乳癌5 例など）	4例で注入部の病変の 一過性の縮小、1例の 黒色腫で非注入病巣の 縮小	問題なし	
24. Stopeck	米国	2001	HLA-B7/beta2- microglobulin	liposome	転移巣へ局注	II	52例	18%の症例で注入転移 巣反応あり (1CR, 3PR, 5 minor response)、 overall response は2例 (PR)、9例でSD	問題なし（気 胸）	Allovectin-7 製剤
25. Mahvi	米国	2002	CM-CSF	particle- mediated gene transfer	ex vivo で自己黒 色腫細胞に導入 し、放射線照射後 に皮内注	I	16例	1例で一過性のPR	問題なし	

*CR: complete response, CTL: cytotoxic T cell, DTH: delayed type hypersensitivity reaction, IFN: interferon, IL: interleukin, PR: partial response, PS: performance status, SD: stable disease, TIL: tumor infiltrating lymphocyte, TNF: tumor necrosis factor