

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17年12月26日

厚生労働大臣殿
(文部科学大臣)

実 施 施 設	所 在 地	神戸市中央区楠町7-5-2 (650-0017)
	名 称	神戸大学医学部附属病院 (078-382-5202) (078-382-5693)
	代表者 役職名・氏名	病院長・春日 雅人 (職印)

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
前立腺癌転移巣及び局所再発巣に対する臓器特異性オステオカルシンプロモーターを組み込んだアデノウイルスベクター (Ad-OC-TK) 及びバラシクロビルを用いた遺伝子治療臨床研究	神戸大学医学部・助教授・後藤章暢

遺伝子治療臨床研究実施計画変更報告書

(受付番号) 平成14年2月15日

研究の名称	前立腺癌転移巣及び局所再発巣に対する臓器特異性オステオカルシンプロモーターを組み込んだアデノウイルスベクター (Ad-OC-TK) 及びバラシクロビルを用いた遺伝子治療臨床研究
研究実施期間	平成15年2月5日から平成18年2月4日まで

総括責任者	所属部局の所在地	神戸市中央区楠町7-5-1 (650-0017)	
	所属機関・部局・職	神戸大学・医学部・助教授	
	氏名	後藤 章暢 	
実施の場所	所在地	神戸市中央区楠町7-5-2 (650-0017)	
	名称	神戸大学医学部附属病院	
	連絡先	神戸大学医学部総務課庶務第二係 (電話番号078-382-5012)	
総括責任者以外の研究者	氏名	所属機関・部局・職	役割
	白川 利朗	神戸大学・医学部・助教授	患者の選定, ベクターの調整, 投与, 臨床観察, 臨床効果判定, 基礎効果判定
	藤澤 正人	神戸大学・大学院医学系研究科・教授	泌尿器科的診療の統括
	守殿 貞夫	神戸大学・理事	臨床効果判定
	荒川 創一	神戸大学・医学部・助教授	泌尿器科的診療
	原 勲	神戸大学・大学院医学系研究科・助教授	泌尿器科的診療
	寺尾 秀治	神戸大学・大学院医学系研究科・大学院生	臨床観察, 臨床効果判定
	和田 義孝	神戸大学・大学院医学系研究科・研究員	基礎効果判定
	松尾 雅文	神戸大学・大学院医学系研究科・教授	全般的指導
	杉村 和朗	神戸大学・大学院医学系研究科・教授	ベクターの投与, 臨床効果判定
	佐々木良平	神戸大学・大学院医学系研究科・講師	ベクターの投与, 臨床効果判定
前田 盛	神戸大学・大学院医学系研究科・教授	臨床効果判定, 基礎効果判定	
Leland W.K. Chung	エモリー大学・泌尿器科学教室・教授	全般的指導	

<p>審査委員会の開催状況及び実施計画の変更を適当と認める理由</p>	<p>平成17年12月7日に遺伝子治療臨床研究審査委員会を開催した。</p> <p>総括責任者の変更：総括責任者、後藤章暢の他施設(兵庫医科大学、先端医学研究所、細胞・遺伝子治療部門)への転出に伴い、当施設での本臨床研究の円滑な継続のため、共同研究者の白川利朗の総括責任者就任を承認した。同時に後藤章暢の共同研究者への就任、他の研究者の異動等の計画書への反映を承認した。(総括責任者以外の研究者については、別紙様式第2の別添2ページをご覧ください)</p> <p>研究実施期間の延長：被験者の適応規程および除外規定の厳格な適応により、研究期間の3年の間、選定された被験者は5人に留まり、当初予定されていた6人に未だ達していない。6人の臨床研究終了のため2年間の研究実施期間延長を承認した。</p> <table border="1" data-bbox="778 786 1380 907"> <tr> <td data-bbox="778 786 1082 835">審査委員会の長の職名</td> <td data-bbox="1082 786 1380 835">氏名</td> </tr> <tr> <td data-bbox="778 835 1082 907">教授</td> <td data-bbox="1082 835 1380 907">横野 浩一 (印)</td> </tr> </table>	審査委員会の長の職名	氏名	教授	横野 浩一 (印)
審査委員会の長の職名	氏名				
教授	横野 浩一 (印)				

研究の区分	遺伝子治療臨床研究
研究の目的	<p>癌に対する遺伝子治療において、対象とする遺伝子を癌細胞に特異的に効率良く発現させるために、近年、癌細胞特異的に活性化される臓器特異性プロモーターを用いた癌遺伝子治療法の基礎研究、及び臨床試験が盛んにおこなわれている。特に臓器特異性プロモーターと自殺遺伝子を組み合わせた治療法が注目を集めている。自殺遺伝子とは、細胞毒性のないプロドラッグを細胞毒性を有する物質に変換する酵素をコードする遺伝子であり、この遺伝子を導入された細胞はプロドラッグの投与によって殺傷される。癌細胞に特異的なプロモーターと自殺遺伝子を組み合わせた場合、自殺遺伝子は癌細胞特異的に発現し、正常細胞に自殺遺伝子が導入されても発現せず、プロドラッグを投与しても正常細胞は殺傷されない。このように臓器特異性プロモーターを用いることによって癌遺伝子治療の安全性を高め、副作用を軽減させることができると考えられる。本研究は、内分泌療法抵抗性前立腺癌の骨転移、リンパ節転移及び、局所再発例に対し、自殺遺伝子として、単純ヘルペスウイルスのチミジンキナーゼ (Herpes Simplex Virus-Thymidine Kinase, (以下: HSV-TK) 遺伝子を、臓器特異性オステオカルシン (Osteocalcin, 以下: OC) プロモーターにより制御発現させるアデノウイルスベクター (以下: Ad-OC-TK) を単独で癌転移巣又は局所再発巣に局所内投与し、その後パラシクロビルを経口投与するという局所療法を施行した場合の安全性の検討及び、治療効果の観察 (評価可能症例) を目的とする第 1/2 相試験である。OC プロモーターは、造骨中の骨内に見られる骨芽細胞で機能する臓器特異的なプロモーターで、OC 遺伝子の転写を誘導し OC タンパク質の発現をもたらす。組織内における OC タンパク質の発現は一般的に骨形成、骨芽細胞の活性化、石灰化、癌細胞の発育に伴う組織の微少石灰化と関係する。これまでの我々の研究において、OC プロモーターは、前立腺癌や骨肉腫の種々の細胞株において特異的にプロモーター活性が高いことが確認されている。また、臨床検体においては、前立腺癌の原発巣及び転移巣 (リンパ節と骨) での組織化学的免疫染色で OC の発現が確認されており、OC プロモーターのヒト前立腺癌の転移巣における特異的なプロモーター活性が予想される。内分泌療法抵抗性前立腺癌症例で、画像診断学的 (CT, MRI) に転移又は局所再発巣を確認できる症例に対し、まず Ad-OC-TK を単独で CT 又は超音波ガイド下に腫瘍内に直接投与し、その後パラシクロビルを経口投与する。その際の質的、量的安全性を確認することを本試験の主な目的とする。また、治療効果の判定を行い、組織採取が可能な症例においては、画像診断学的な腫瘍退縮や血清中の前立腺特異抗原 (PSA) の低下を期待する際の根拠となる、分子生物学的効果、ベクターの感染、OC プロモーター 制御下の mRNA レベル及びたんぱく質レベルでの HSV-TK 遺伝子の発現、アポトーシスの誘導について解析する。</p> <p>本臨床研究は米国ヴァージニア大学で実施された遺伝子治療臨床研究のプロトコールとその結果を参考に、同医科大学のLeland W.K. Chung博士 (現、エモリー大学教授) ら研究協力者と神戸大学の研究者間で実施される共同研究であり、製造承認を目的とした試験ではない。本臨床研究に用いられるAd-OC-TKベクターは米国Molecular Medicine社で製造され、直接、神戸大学に供給される。</p>
対象疾患	<p>対象疾患は、根治的前立腺全摘出術後の前立腺癌再発例又は、外科的切除不能な進行性前立腺癌症例 (臨床病期C, D) で、内分泌療法 (放射線療法、抗癌化学療法の併用を含む) を施行された経験があり、腫瘍マーカーであるPSAを用いた生化学診断上、内分泌療法抵抗性前立腺癌と診断され、かつ画像診断学的に評価可能な病巣を有する患者を対象とする。</p>

変更時期	平成18年 1月1日		
変更内容	実施計画書における事項	変更前	変更後
	総括責任者	神戸大学・医学部・ 助教授 後藤章暢	神戸大学・医学部・ 助教授 白川利朗
	総括責任者以外の研究者	神戸大学・医学部・ 助教授 白川利朗	兵庫医科大学、先端医学 学研究所、細胞・遺伝 子治療部門 教授 後藤章暢 (他の研究者については、別紙様式第2の別 添2ページを参照)
研究実施期間	平成15年2月5日から 平成18年2月4日まで	平成15年2月5日から平 成20年2月4日まで	
変更理由	<p>総括責任者の変更：総括責任者の他施設(兵庫医科大学、先端医学研究所、細胞・遺伝子治療部門)への転出のため。</p> <p>研究実施期間の延長：被験者の選定の問題。本研究実施期間中の約3年間の間に多数の研究参加希望者があったが、期待される生命予後、Performance Status、などにより担当医が不相当と判断した症例が数多く存在した。また腫瘍マーカー、血清PSA値の持続的な上昇を認めず適応とならなかった症例も同時に多く存在した。結果、期間中に選定された被験者は5人に留まり、予定の6人に実施できなかった。従って、残りの1名の遺伝子治療実施および経過観察のため研究期間の2年の延長を申請する。</p>		
今後の研究計画	<p>臨床研究参加予定患者6人の最後の患者に遺伝子治療を行う。</p> <p>治療後経過観察を継続して行い、臨床および基礎的な解析を引き続き行う。</p>		
これまでの研究結果及び研究結果の公表状況	<p>現在までに低用量群 3名、高用量群 2名に対して遺伝子治療を実施した。</p> <p>本治療に関連すると思われる重篤な有害事象はいずれの患者にも認めなかった。</p> <p>低用量群 1名にPSA効果判定基準によるPartial Response (PR)を認めた。</p> <p>研究結果の公表：第8回アメリカ遺伝子治療学会で公表、Molecular Therapy, volume 9, Supplement 1, S228-229, 2004</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。

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1月17日

厚生労働大臣 殿

実施 施設	所在地	名古屋市昭和区鶴舞町65番地 (郵便番号) 466-8560
	名称	名古屋大学医学部附属病院 052-741-2111 (電話番号) 052-744-2785 (FAX番号)
	代表者 役職名・氏名	名古屋大学医学部附属病院長 (職印) 井口昭久

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
正電荷リポソーム包埋ヒトβ型インターフェロン遺伝子による悪性グリオーマの遺伝子治療臨床研究	名古屋大学大学院医学系研究科 脳神経外科学分野・教授 吉田 純


別紙様式第2の別添

遺伝子治療臨床研究実施計画変更報告書

(受付番号)	(申請年月日) 平成11年12月8日
--------	-----------------------

研究の名称	正電荷リボソーム包埋ヒトβ型インターフェロン遺伝子による悪性グリオーマの遺伝子治療臨床研究
研究実施期間	平成12年1月19日より6年間

総括責任者	所属部局の所在地	名古屋市昭和区鶴舞町65番地 (郵便番号466-8560)	
	所属機関・部局・職	名古屋大学大学院医学系研究科・脳神経外科学分野・教授	
	氏名	吉田 純 	
実施の場所	所在地	名古屋市昭和区鶴舞町65番地 (郵便番号466-8560)	
	名称	名古屋大学医学部附属病院	
	連絡先	名古屋市昭和区鶴舞町65番地 (電話番号052-741-2111/代表) 名古屋大学大学院医学系研究科脳神経外科学	
総括責任者以外の研究者	氏名	所属機関・部局・職	役 割
	八木 國夫	(財) 応用生化学研究所 ・ 所長	基礎研究の総括
	若林 俊彦	名古屋大学医学部附属病院・遺伝子・再生医療センター・助教授	患者の選定・説明及び同意の取得
	水野 正明	名古屋大学大学院医学系研究科・遺伝子治療学・助教授	リボソーム・プラスミドの調製とその品質管理と安全性の確認
	梶田 泰一	名古屋大学大学院医学系研究科・脳神経外科学・講師	薬剤投与・臨床観察・効果判定
	永谷 哲也	同上 ・ 助手	同上
妹尾 久雄	名古屋大学環境医学研究所 ・ 教授	免疫学的評価	
太田 美智男	名古屋大学大学院医学系研究科・分子病原細菌学・教授	細菌学的評価	

審査委員会の開催状況及び実施計画の変更を適当と認める理由	別紙のとおり	
	審査委員会の長の職名	氏 名
	名古屋大学大学院医学系研究科 病態病理学講座 腫瘍病理学・教授	高橋 雅英 

研究の区分	○遺伝子治療臨床研究 遺伝子標識研究		
研究の目的	<p>脳実質内に発生する悪性グリオーマは、腫瘍細胞の増殖が速く、その上正常脳内に浸潤性に発育するため、手術で全摘出することが不可能である。通常手術後、放射線療法、化学療法、免疫療法を駆使した集学的治療が行われているが、残念ながら現時点では余命が2年以下と極めて予後不良である。そこでこうした悪性グリオーマに対する新しい治療法として遺伝子治療の開発に期待が寄せられている。我々は安全性が高い日本独自の遺伝子治療法を開発する目的で「正電荷リポソーム包埋ヒトβ型インターフェロン遺伝子による悪性グリオーマの遺伝子治療臨床研究」を行い、本治療法の安全性と有効性を評価する。本臨床研究に用いるプラスミドとリポソームは名古屋大学医学部附属病院遺伝子治療製剤調製室で調製し、臨床研究は同附属病院にて行う。なお本臨床研究でいう悪性グリオーマとは膠芽腫または悪性星細胞腫をさす。</p>		
対象疾患	膠芽腫及び悪性星細胞腫		
変更時期	平成18年1月以降		
変更内容	実施計画書における事項	変更前	変更後
	1. 研究者	八木國夫	八木國夫 (削除)
	2. 症例数	第1グループ5症例	第1グループ25症例
	3. 研究実施期間	平成12年1月19日より 6年間	平成12年1月19日より 9年間
変更理由	<p>1. 研究者変更について 本臨床研究の研究者であった八木國夫博士が死去されたことに伴い、研究者から削除することになった。</p> <p>2. 症例数変更について 本臨床研究は、純国産技術で開発したわが国初の脳腫瘍に対する伝子治療の安全性と有効性を評価するために、承認日（平成12年1月19日）からこれまでに悪性グリオーマの再発例5例（第1グループ）で実施し、本遺伝子治療の安全性と有効性を評価してきた。このたび、その評価結果の統計学的精度を高めるために、対象症例数をさらに20例に増やし、25症例にした。</p> <p>3. 研究実施期間の変更 本臨床研究で対象となっている第1グループの症例数を、5例から20例増やし、25症例とすることに伴い、研究実施期間をさらに3年間延長することとした。</p>		
今後の研究計画	<p>第1グループの対象症例数を、5症例から25症例に増やすことで、本遺伝子治療の安全性及び有効性を十分検証し、本遺伝子治療の実用化の方向性を模索する。一方で、当初計画したとおり、手術適応のない脳深部膠芽腫の初発例（第2グループ）が登録されれば、本遺伝子治療の</p>		

	安全性と有効性を別の面から解析できる。
これまでの研究結果及び研究結果の公表状況	別紙1のとおり

別紙

審査委員会報告

名古屋大学医学部附属病院
遺伝子治療臨床研究審査委員会

申請課題 : 正電荷リポソーム包埋ヒトβ型インターフェロン遺伝子による悪性グリオーマの
遺伝子治療臨床研究

総括責任者 : 吉田 純 (脳神経外科学)

名古屋大学医学部附属病院遺伝子治療臨床研究審査委員会 (以下審査委員会) は、同大学院医学系研究科脳神経外科学 吉田 純教授が進めている「正電荷リポソーム包埋ヒトβ型インターフェロン遺伝子による悪性グリオーマの遺伝子治療臨床研究」の実施期間中に申請された研究者の変更、症例数の変更並びに研究実施期間の延長について審議を行い、平成 18 年 1 月 13 日開催の第 25 回審査委員会において本変更を承認するとの結論に達した。

審査委員会が研究者変更、症例数の変更並びに研究実施期間の延長を適当と認める理由

本遺伝子治療臨床研究は、平成 12 年 1 月 19 日以降、今日までに悪性グリオーマの再発例 5 例 (第 1 グループ) の本遺伝子治療の実施を確認し、その安全性並びに有効性を評価した。その後、申請者より 3 件 (研究者の変更、症例数の変更並びに研究実施期間の延長) の審議依頼があり、委員会として慎重に審議した。

1. 研究者の変更について

本臨床研究の研究者であった八木國夫博士が死去されたとの報告を受け、研究者からの削除を了承した。

2. 症例数の変更について

当該委員会では、本臨床研究において、第 1 グループ (悪性グリオーマ再発例) 5 症例の安全性と有効性を確認できたことを受け、統計学的精度を高めるための追加症例の申し出を了承し、対象症例数を 20 例に増やし、25 症例にすることとした。

3. 研究実施期間の延長の延長について

上記 2 の了承に伴い、研究実施期間の延長の必要性を討議し、3 年間の期間延長を了承した。

以上の理由により、案件となった 3 件はいずれも妥当であるとの結論に達したので厚生労働省に変更報告をする旨を決定した。

名古屋大学医学部附属病院
遺伝子治療臨床研究審査委員会
委員長 高橋 雅英

正電荷リポソーム包埋ヒト β 型インターフェロン遺伝子による

悪性グリオーマの遺伝子治療臨床研究

— 第 1 グループ全 5 症例の報告（病理所見について） —

吉田 純

名古屋大学大学院医学系研究科脳神経外科学

名古屋大学医学部附属病院遺伝子・再生医療センター

平成 17 年 12 月

目次

1. 各症例の病理所見

- (1) 第1グループ第1症例：31歳女性 病理診断（遺伝子治療開始前）：巨細胞性膠芽腫
腫瘍局在：左頭頂部
- (2) 第1グループ第2症例：64歳女性 病理診断（遺伝子治療開始前）：退形成性星細胞腫
腫瘍局在：右側頭部
- (3) 第1グループ第3症例：54歳男性 病理診断（遺伝子治療開始前）：退形成性星細胞腫
腫瘍局在：右前頭部
- (4) 第1グループ第4症例：47歳女性 病理診断（遺伝子治療開始前）：退形成性星細胞腫
腫瘍局在：右後頭部
- (5) 第1グループ第5症例：28歳女性 病理診断（遺伝子治療開始前）：退形成性星細胞腫
腫瘍局在：左前頭部

2. 病理所見総括

- (1) 安全性の評価
- (2) 治療効果の変化

1. 各症例の病理所見

(1) 第1グループ第1症例：31歳女性 病理診断：巨細胞性膠芽腫 腫瘍局在：左頭頂部

i) 病理所見

治療前の病理所見は、典型的な神経膠芽腫 (glioblastoma) の所見であった。遺伝子治療後、腫瘍細胞の壊死傾向は著明となり、マクロファージの浸潤とリンパ球浸潤を伴った。経過を追って壊死の範囲は広がり、残存する少数の腫瘍細胞も変性状となった。周囲脳実質には反応性のグリオーシスを認めた。免疫組織化学染色では、浸潤する炎症細胞の主体はCD68陽性のマクロファージであることが確認された。リンパ球はT細胞 (CD8陽性細胞) が主体で、B細胞、NK細胞はほとんど認めなかった。以上の病理所見は、インターフェロンβ遺伝子治療の腫瘍組織に対する効果と考えられる。

ii) 病理解剖所見

本症例の剖検は得られなかった。

(2) 第1グループ第2症例：64歳女性 病理診断：退形成性星細胞腫 腫瘍局在：右側頭部

i) 病理所見

治療前の病理所見は、退形成性星細胞腫 (Astrocytoma Grade III) の所見であった。遺伝子治療後、腫瘍の一部に壊死を認め、その後壊死の拡大と著明なマクロファージの出現をみた。第4回手術時 (9月3日) の標本では著明な壊死とマクロファージの浸潤、血管周囲のリンパ球、炎症細胞浸潤、反応性のグリオーシスを認めた。免疫組織化学染色では、第2回目の検体以降、CD68陽性のマクロファージの出現がみられ、第3、第4回と経過と共に増加した。CD20陽性のBリンパ球はほとんど見られず、CD3陽性Tリンパ球の浸潤がみられた。Tリンパ球は、数的には初回手術時から変化を認めず、CD8陽性細胞がCD4陽性細胞に比して優位であった。以上の病理所見より、この病理組織学的な変化は、遺伝子治療の効果と考えられた。

2002年11月13日の頭部MRIにて右側頭部内側海馬付近に新たに造影される部分を認め、2003年1月28日開頭腫瘍摘出術施行。同部位の腫瘍の再発を確認した。

ii) 病理解剖所見

神経病理所見：脳重量 1100g。右側頭葉は頭頂葉から島葉を含めて手術による鶏卵大の組織の欠損を認める。断面では側脳室の拡大が強い。脳室壁は不規則で凹凸不正で柔らかい。右側頭葉の部位の組織欠損周囲は柔らかい。右視床には拇指頭大の白色調の腫瘤の形成を認める。中脳から橋では連続的に特に被蓋部を中心に腫瘍が浸潤し、中小脳脚へ広がっている。

組織所見：腫瘍は多形性に富み、壊死が強く、偽配列が明瞭で、血管内皮の増殖あり、神経膠芽腫の所見である。腫瘍細胞は脳室壁に沿ってびまん性に拡がり、反対側の白質内への浸潤も目立つ。脳幹部では中脳から延髄まで強い腫瘍細胞の浸潤を認める。小脳でも既存の構築を大きく壊さずびまん性に腫瘍細胞が白質から軟膜直下まで拡がりこの部分では gliomatosis cerebri 様の所見を示す。一部の髄膜への浸潤を認めるが極軽度に留まる。

遺伝子治療の注入部位の周囲にも腫瘍細胞は認められるがこの部分に特記すべき他の部位との

違いは認められず副作用の所見はない。

(3) 第1グループ第3症例：54歳男性 病理診断：退形成性星細胞腫 腫瘍局在：右前頭部

i) 病理所見

第1回の遺伝子治療時は星細胞腫 (Astrocytoma Grade II) の所見であった。第2回手術時 (9月17日) の病理所見は壊死とマクロファージの浸潤及び反応性のグリオーシスをみるが、腫瘍の残存は認めなかった。第3回手術時 (11月19日) の病理所見も第2回手術時と同じであった。免疫組織化学検査では第1回の遺伝子治療時より壊死傾向が強く、壊死の周囲には CD68 陽性のマクロファージの浸潤を認めた。マクロファージの数は、第1回の遺伝子治療時と第2、第3回の手術時で差異を認めなかった。3回の手術を通じて、CD20 陽性の B リンパ球の浸潤は認めず、血管周囲に CD3 陽性の T リンパ球 (CD8 優位) を認めたが、第1回の遺伝子治療時と第2、第3回の手術時で有意な差は認めなかった。以上の病理組織学的変化は遺伝子治療の効果と考えられた。

ii) 病理解剖所見

神経病理所見：脳重量 1520g。脳は浮腫が強く、鉤ヘルニアを認める。左前頭葉は腫瘍の摘出術後のため組織が欠損している。脳底面は髄膜に浸潤した粘調な腫瘍組織の付着を認める。剖面では左前頭葉から連続して腫瘍の増殖を脳室壁に沿い、特に左右の脳室内に著明に認める。腫瘍は出血を伴っている。中脳水道から第4脳室へも浸潤を認める。脳室の拡大を認める。脳幹部・小脳は比較的保存されている。

組織所見：腫瘍細胞は高度の異型を示し、大小不同がめだつ。核異型が強く、多核巨細胞も目立つ。主として血管周囲性に増殖を示す。胞体は好酸性で、星細胞への分化も明瞭なものがみられる。壊死と出血が強く、偽配列と毛細血管内皮細胞の増殖も強く、神経膠芽腫の所見を示す。腫瘍細胞は主として脳室壁に沿って増殖し、周囲の組織は強い浮腫を示す。肉眼所見と同様に、脳室壁に沿って中脳水道から小脳、第4脳室への浸潤を認める。遺伝子注入部位は組織の限局性の変性あり、部位特定を出来るが、周囲には腫瘍細胞の増殖はない。明らかな副作用と考えられる所見はなく、炎症性の変化もない。

(4) 第1グループ第4症例：47歳女性 病理診断：退形成性星細胞腫 腫瘍局在：右後頭部

i) 病理学的変化

2002年2月4日の腫瘍摘出時の病理所見は、退形成性星細胞腫の所見であった。同年2月18日の病理所見は、壊死組織および周囲にグリオーシスを認めるが、腫瘍細胞は認めなかった。2月25日の病理所見は、前回 (2月18日) 同様、壊死組織およびグリオーシスを認めるが、腫瘍細胞は認めなかった。壊死部周囲に多数の CD68 陽性マクロファージと少数の CD8 陽性 T リンパ球を認めた。3月11日の病理所見は、グリオーシスを認めるが、壊死や腫瘍細胞は認めなかった。壊死等の組織学的変化は遺伝子治療の効果と考えられた。

ii) 病理解剖所見

神経病理所見：脳重量 1435g 右頭頂葉から後頭葉は腫瘍摘出術後の組織欠損と硬膜の癒着を認める。脳回は浮腫状で脳底部はくも膜下腔に灰白色調の腫瘍組織の播種を認める。脳ヘルニアの所見はない。断面では右頭頂葉から後頭葉内側部は組織の欠損と出血、壊死が強く、周囲脳組織の破壊を伴っている。脳室周囲には白色調の腫瘍形成を認める。脳梁膨大部は壊死を示し、病変は反対側に広がり、その部位で出血・壊死を示している。第4脳室には腫瘍の浸潤と出血を認める。小脳・脳幹部・脊髄のくも膜下腔には腫瘍の播種を認める。

組織所見：腫瘍細胞は胞体が好酸性で、核のクロマチンが増加した不規則な楕円形を示し、星細胞への分化が明瞭であり、大脳白質を中心にびまん性に浸潤増殖を示す。腫瘍細胞の密度は高く、多形性に富み、免疫組織学的にGFAPが陽性である。白質から皮質へ浸潤し、脳梁を越えて反対側の白質、皮質へと広範な広がりを示す。これらの星細胞への分化が明瞭な腫瘍に加えて、さらに小型で胞体が乏しく未分化な腫瘍細胞が主として血管周囲性に配列・増殖を示し、結節を形成している。この未分化な細胞が所々で増殖し、脳室壁、くも膜下腔に著明な播種を示している。この細胞は多くはGFAP陰性であるが、一部では陽性を示す。微小血管増殖や偽配列は明瞭ではない。遺伝子療法への注入部位はメカニカルにその部分の組織が壊れており、出血を伴うが極小範囲である。注入部位周囲にも星細胞への分化を示す腫瘍細胞は認められるがやや壊死が強い。一部の血管は硝子様変性を示す。

(5) 第1グループ第5症例)：28歳女性 病理診断：退形成性星細胞腫 腫瘍局在：左前頭部

i) 病理学的変化

2002年3月1日の腫瘍摘出時の病理所見は、退形成性星細胞腫の所見であった。同年3月18日の病理所見は、腫瘍細胞の残存をみるが、一部に変性、壊死を伴っていた。壊死部周囲には少数のCD8陽性Tリンパ球とCD68陽性の多数のマクロファージを認めた。4月1日の病理所見は、広範な腫瘍の壊死と少量の腫瘍組織の残存を認めた。壊死部には多数のCD68陽性マクロファージと壊死組織の周囲に少数のCD8陽性のTリンパ球をみた。以上の組織学的な変化は、遺伝子治療の効果と考えられる。

ii) 病理解剖所見

神経病理所見：本例は脳の腫瘍部分の2 x 3 cmのみの局所解剖であり、脳全体の所見は不明である。腫瘍は広範な壊死を示す。腫瘍細胞の主体は小型の円形ないし楕円形のクロマチンに富む核を持ち胞体の乏しい未分化な異型細胞が蜜に増殖しており特定の配列を示さない。腫瘍の一部では胞体が好酸性で星細胞への分化が明瞭な部分もみられる。腫瘍細胞は大小不同で、多核巨細胞の出現あり、核異型に富む。毛細血管内皮の増殖も目立つ。免疫組織学的には一部はGFAPが陽性である。MIB-1 indexは最も高いところは20%を超える。病理診断は神経膠芽腫である。

まとめ：全経過6年3ヶ月の左前頭葉原発の症例である。当初の診断は星細胞腫であり、完全緩解の時期が長い。2回目の手術の診断は退形成性星細胞腫である。剖検時には上記したように神経膠芽腫の所見である。本例は腫瘍組織の小組織片のみの検索のため遺伝子療法との関連を検討

するには十分な情報が得られていない。

(文責：愛知医科大学加齢医科学研究所神経病理教授 橋詰良夫)

2. 病理所見総括

(1) 安全性の評価

すべての症例で、病理学的には遺伝子治療に関連すると思われる有害事象は認められず、本治療の安全性が確認された。

(2) 治療効果の変化

すべての症例で、病理学的には腫瘍の壊死、マクロファージ・CD8 陽性細胞の浸潤が確認された。また、MIB-1 陽性率の低下や異形細胞数の減少も認められた。以上より、病理学的には遺伝子治療の有効性が確認された。

