

## 第23回シスメックス血液学セミナー / 神戸会場での質疑応答

### 4. 悪性疾患を対象とした細胞・遺伝子治療

浅野 茂隆

【司会】 浅野先生には骨髓移植, 臍帯血移植から始まって, 樹状細胞を使った細胞療法, さらに遺伝子治療をめぐってtranslational researchという言葉が使われましたが, その典型としての細胞療法 遺伝子療法の諸問題, 諸課題を含めてお話しいただきました。まず神戸会場から1つ質問があります。

(質問) 先程のミニトランスプランテーションに関するのですが, 非破壊的の骨髓移植後のGVHDのお話をされていました。ある程度GVHDが起こるかもしれないということで進める訳ですが, それで, 患者さんに危険はないでしょうか。例えば, 輸血後のGVHDは致死率が非常に高いですが, ミントランスプランテーションの場合に危険性はどうでしょうか。

【浅野】 私もアームを2つ最後のところに置いておきましたように, これでGVHDが起こる場合と起こらない場合があるから, 起こった場合はおそらくDTRそのものは, 後でミニトランスプランテーションを加える場合, もう1度やった場合にはGVHDはかなりシビアになるだろうと考えます。ですから, そのアームという位置付けは非常に重要だと思っています。

ご承知のように, GVHDとGVLは, まだ科学的には解析できていない課題です。GVLだけを見ている人は, 「これはいい方法だ」と言われるし, GVHDで非常に苦しんだ先生方は「いかん方法だ」と言っておられる状況です。ですから, そういうところを一つのプロトコールといいますか, それが解消してくれるだろうということで, まだわからない, 危険はある, ということでよろしいのではないかと思います。

【司会】 白血病の再発を抑えたいのだけれどもGVHDで非常に重くなるのは困るという,

その辺の兼ね合いがなかなか難しいでしょうね。

【浅野】 そう思います。

【司会】 そうすると, 実際ミニトランスプランテーションの適応としては, 対象疾患ですが, 急性白血病のような非常に進行の速いものよりは, むしろ慢性骨髄性白血病のようなゆっくりと進行する疾患の方がより適しているのでしょうか。

【浅野】 そうだと思います。それから, そういった免疫細胞にしてもガン細胞にしても, 増殖が弱くてグロスアドバンテージがなくて弱いやつで, 一番理想的にはT細胞免疫不全のようなものに使っていけば完全にうまくいくだろうと。今まで破壊的な前処置をやっていた訳ですが, その必要がなくなったといえるのではないかと考えています。

【司会】 札幌会場で質問があるようですが, どうぞ。

【札幌会場】 札幌会場です。2つご質問をいただいております。

(質問) 幹細胞移植は高齢の患者さんにも有効でしょうか。先生の研究の中で有効であった最高齢はいくつでしょうか。

【浅野】 私どもは, 溝口先生のお話の中にも出てきたと思いますが, いわゆる生理的年齢というものと, 通常年齢, 何年生きて何年目というのは少し違いますし, 伴う免疫機能にも個人差があるのですべてが可能だとは申し上げませんが, 少なくともかなりの例でミニトランスプランテーションはそれを可能にするだろうし, もう1つ, 臍帯血移植も可能にするだろうと思っています。GVHDもより低くなります。組織障害もより少なくなりますということで, 私どもの経験では最高齢は56歳で, 今度61歳もやろうかと思っています。

【札幌会場】 わかりました。ありがとうございます。もう1つよろしいでしょうか。

(質問者) 非常に興味深いお話をありがとうございました。質問は2つあるのですが、まず第1点、私たちの施設でDLTをやったのですが、その方は兄弟間の移植で4年後に腫瘍形成というかたちの再発が来まして、DLT2回で腫瘍が消え、そのあと1年半続けて行ってきているのです。後、どれくらいの期間行えば安全なのかというのが興味を持っているところなのですが、いかがでしょうか。

【浅野】 あまり多くの経験がある訳ではありませんが、DLTを加えれば加えるほどGVHDが強くなっていきますので、そちらの方のマイナス面が出ない兼ね合いだと思っています。ですから、もし本当に遺伝子分析でも悪い細胞が消えているのだったらやめておいた方がよろしいのではないかと思います、いかがでしょうか。

(質問者) 一応この方はAMLのM2なので、そういった血液学的な方は完全に陰性になっておりますし、DNA自体もドナーさんのタイプばかりで、本人のは検出されていないので、後2回でやめようという話は進んでいるのです。

【浅野】 ええ、僕は、個人的にはやめる方がいいのではないかと思います。

(質問者) わかりました。

【浅野】 ただ、これが正しいかわかりません。今のディテクションの方法でその限度で見つかっていない訳で、もちろん10の5乗以下ですが、存在している可能性はありますから、あとはオブザベーションで、少し遅れたからといって効かなくなるということはないだろうという考え方でよろしいのではないかと思います。

(質問者) そうですか、ありがとうございます。もう1つ、臍帯血移植で非常に重症のGVHDの発症は頻度が低いです。それで、ちょっと単純に考えたのですが、普通、臍帯血の

移植というのはパーコールというラテックス粒子を使ったものを使って分離しますよね。それで免疫系の引き金を起こして単球系の細胞が結構感作されて、それであまりT細胞の方に情報を伝えられないのも1つの原因なのかなと考えてみたことがあるのですが、いったいなぜ臍帯血移植は重症のGVHDが発症しないのでしょうか。

【浅野】 マイナーなことで、おっしゃったようなことはありうるかもしれない。しかしながら、GVHDに関しては、私も2枚のスライドでNKTの存在とナイーブなT Cellの存在のことを申し上げましたが、その絡みというのがむしろ大きいのではないかと。もう少し検討していかねばいけないと思っています。その方が説明しやすいと思います。

もともと胎盤を越えてリンパ球が胎児側に行ってしまう部分が少しある訳で、それがなぜそこで抑えられて母子免疫が涵養になっているかという問題も絡んで非常におもしろいと思うか、大事な治験、大事なアプローチのポイントだと思っています。

(質問者) はい、わかりました。ありがとうございます。

【司会】 続きまして福岡会場から質問があるようです。

(福岡会場) 福岡です。質問用紙をいただいておりますので、読ませていただきます。

(質問) 血液疾患やガンにおいて多種の遺伝子異常が見つかっており、ガン=遺伝子異常と考えられるまでになっていますが、遺伝子治療の臨床において確立するまでに至っていない原因として種々の要因が存在すると考えられますが、大きな要因は何なのでしょう。先生の体験された事例を説明いただければ幸いです。

【浅野】 現在の戦略については私は3つに大きく分類して申し上げましたが、あの戦略は早期のガンについてはほとんど成り立つものですが、末期においては腫瘍

量からいっても効果は期待できないだろうという訳です。個人的には今のストラテジーをよりこの方向で頑張っていけば、しかも早期において遺伝子治療がアプリケーションできれば、今あまり見られていないベネフィシャルエフェクトと言いますか、患者にとって意味のある効果が出てくる可能性はあると思っています。そういう意味で、ステージがまだ十分ではない段階の研究ですから、一番大きな要因はやはり末期でしかできない、もちろんそれで今必要な時期ですからそれはしょうがないと思っています。

もう一つは、対遺伝子疾患、ガン、腫瘍性疾患、それがプライマリーにエッセンシャルに最も重要な遺伝子がどうかというのがまだわからない部分が相当ある。その中の、私どもが使っているのはphenotypeの、根本的ではないものを入れている可能性もあるかと思えます。ですから、関連する遺伝子の相互の関係がこれからも解析のテーマになりつつ、その中には治療方向として最も意味のある遺伝子を適切に使っていけばいい。すなわち、それが必ずしも適切な遺伝子とは限らないという現状があるのではないかと。

もう一つは、遺伝子を発現する細胞によっては、例えばリンパ球の遺伝子導入の結果としての発現も十分に私どもが、あるいは治療効果を期待できるほどに機能しているかどうか、導入効率が高いとか、発現効率が低いという技術的な問題がまだ十分なところまで達していないところが、場合によってはそれも考えておかなければいけない疾患、ストラテジーもありうるということで、以上の3つを挙げたいと思います。

【司会】 ありがとうございます。最後に1つ、神戸会場から質問です。

(質問) 臍帯血移植で現在レシピエントの体重はどのくらいまで可能でしょうか。もう一つ、これは *in vitro* のことだと思うのですが、体外細胞増幅に関して、治療はどの程度進んでいま

すか。

【浅野】 体重は何キロあっても細胞がたくさんあればいい訳で、 $2 \times 10^7$  個 / kg が一般に大丈夫だと言われている状況です。では、それ以下だったらいけないのかと言われてたら、そうでもないようです。例えば、僕らもいつもこの疾患はないという治療のときに1.2まで下げてやっているのですが、その場合でもちゃんとつきますし、特に問題は起こらない。ただし、その場合のケアはかなり慎重でなければならぬと考えています。そういう意味で、体重1kgあたり $1.5 \times 10^7$ と置いていいのではないかと考えています。

2番目のご質問、*ex vivo* の stem cell expansion がどこまで行っているか。これは今、いろいろな方法が考えられてやられているのだと思います。例えば、東海大の堀田知光先生、加藤俊一先生のところもやられている。私どもも今始めようとしているのがありますが、実際にクリニカルなアプリケーションまで行っているのは、アメリカの1つのグループ。それと、今、FDAというアメリカの申請機関に申請されつつあるのがコロラドユニバーシティだと思います。どちらが最もたくさん経験があるかということ、今のところコロラドユニバーシティの方です。

どういふものを用いているか、サイトカインは当然必要です。カルチャーをするわけですが、閉鎖式のシステムの中で分離して、CD34 ポジティブ Cell を取ってきて7日間くらい培養し、それをやるという方法で、その時にサイトカインとして使われているのが SCF ( stem cell growth factor ) です。それから TPO も使われています。そういったアベイラブルなサイトカインで十分いけるというデータが、今、少しずつ出かかっている段階です。他のところはまだやろうというところで、まだクリアなデータは出ていないと思っています。そんなところで、せいぜい3~4倍のところまで十分だろうというアプローチがなされています。で

すから、ここ1年から2年の間にかなり普及するということで、cord blood transplantationもさらに広がると私どもは見ています。

【司会】 ちょうど時間です。浅野先生、大変ありがとうございました。浅野先生は直接アメリカのデンバーの米国遺伝子治療学会から神戸へ昨夜遅く来られまして、大変新しい情報をお話しただけで、ありがとうございました。

本日は血液学ということで20世紀の総括と21世紀への展望というテーマの下に、血液学のほぼあらゆる分野についてレビューをしていただきました。お聞きになって皆様は、血

液学がいかに基礎医学の進歩を早く取り入れて臨床応用まで来ているかということがわかりになったと思います。

本日は土曜日の1日を使いまして、皆さんとともに大変いい勉強になりました。4名の講師の先生方には大変お忙しい中を神戸まで来ていただきまして、ありがとうございました。また、終わりになりますが、このようなサイエンティフィックなセミナーを23年間にわたり商売を度外視してサポートしていただいておりますシスメックス株式会社に厚くお礼を申し上げます。

本日はどうもありがとうございました。

#### [ 後日ご回答をいただいた質問 ]

【質問】 近年、特に米国等でヒトの染色体遺伝子配列がすべて解析されるであろうと言われています。癌は様々な遺伝子異常が原因だと言われてはいますが、もしもヒト遺伝子配列がすべて決定され分かったとしたら、すべての癌は治療できる疾患となるのでしょうか？

【回答】 ゲノム解析の進展によって遺伝子治療臨床研究に用いる治療遺伝子の種類や数は増えるでしょうが、それがそのまま画期的な遺伝子治療の確立に結びつくわけではありません。現在、盛んに用いられている治療遺伝子導入法、遺伝子発現調節法、細胞標的法等はまだまだ不十分でありますし、異常な遺伝子を修復する技術はまだありません。これらの課題も解決されていれば、最終的には多くの癌患者さんに遺伝子治療が可能になるでしょう。

【質問】 21世紀に向けてますます高齢化社会の傾向が強くなると思いますが、若年者に比

べ 発症率が高く、悪いことに 治療率が低い。高齢者の治療に向けて、今後どのような戦略で望んでいけばよいのか？

【回答】 21世紀治療戦略としては、これまでのような強い副作用がなく、個人遺伝子情報に基づき個人個人に合った治療法が推奨されています。したがって、これから増えていくであろう高齢者の白血病も標的になります。本日期待できる治療法の例としてお話をいただいたミニ移植も遺伝子治療もその方向性をもった治療法です。それだけでなく、最近の白血病細胞分子生物学の進歩は極めて微少の白血病細胞の検出法を可能にし、近い将来には病気になる前に白血病に罹りやすさも予知することも可能にするでしょう。私どもは、これらの研究が促進されるためには頭脳結集が極めて重要であることを強く認識しております。是非ともご支援をお願いします。