

## BIOACTIVITY OF HUMAN GM-CSF GENE THERAPY IN METASTATIC RENAL CELL CARCINOMA AND PROSTATE CANCER

Jonathan W. SIMONS

*From the Brady Urological Institute, Johns Hopkins Oncology Center  
and the Johns Hopkins University, Baltimore, MD, USA*

*Ex vivo* GM-CSF gene therapy using transduced non-immunogenic tumor cells induces potent, curative T-cell mediated immune responses in animal models, including poorly immunogenic models of prostate cancer. These findings were translated into Phase I studies. A randomized, double-blinded study with autologous, irradiated renal cell carcinoma (RCC) vaccines was conducted after nephrectomy plus (transfected) or minus (non transfected) GM-CSF gene transfer in patients with metastatic RCC. No dose limiting toxicities were encountered in sixteen Stage IV fully evaluable patients. No autoimmune disease, including nephritis, was noted. Induction of human T-cell mediated delayed type hypersensitivity (DTH) to autologous RCC and normal kidney was dependent on GM-CSF transfection and vaccine dose. The largest induced DTH after 28 days paralleled post-treatment partial clinical remission in the

GM-CSF gene transfer group. Immunohistochemistry of skin biopsies at vaccine and DTH sites showed similar macrophage, T-cell, and eosinophil responses seen in murine models. No replication competent retrovirus was detected. Dose escalation continues in the prostate cancer Phase I trial, where bioactivity of antigen presentation is clearly observed *in vivo* at the lowest dose level. These Phase I studies demonstrated the feasibility and safety of GM-CSF transfected, autologous tumor vaccines on an outpatient basis. Identification of immunodominant antigens is critical. These findings of dose dependent bioactivity and a partial clinical remission suggest that additional clinical studies are warranted in patients with minimal residual disease.

(Received on August 21, 1997)  
(Accepted on August 27, 1997)

## 和文抄録

## 転移性腎癌と前立腺癌に対するヒト GM-CSF 遺伝子治療の生物活性

ジョーンズ ホプキンス大学 ジョーンズ ホプキンス オンコロジー センター

The Brady Urological Institute

Jonathan W. SIMONS

免疫原性をもたない腫瘍細胞に体外で GM-CSF 遺伝子を導入する遺伝子治療は、前立腺癌のような免疫原性に乏しい癌を含めて、動物モデルで T 細胞を介した非常に有効で治療的な免疫反応を引き起こす。これらの知見は第 1 相の臨床研究に移されており、転移巣を有する腎細胞癌患者の腎摘後に、摘出腎癌細胞に GM-CSF 遺伝子を導入し（対照群では GM-CSF 遺伝子を導入せずに）X 線照射後に患者に戻す癌ワクチンの無作為 2 重盲検試験が行われている。病期 IV の完全評価可能症例 16 例では、投与の変更を要するような毒性は見られず、腎炎を含め自己免疫疾患も認めなかった。自己の腎細胞癌および正常腎に対する T 細胞を介した遅延型過敏反応（DHT）は、GM-CSF の導入発現とワクチン量に依存した。GM-CSF 治療群で、4 週後の最大 DHT は臨床的な腫瘍の部分的縮

小効果と平行していた。ワクチン DHT 部の皮膚生検の免疫化学組織では、マクロファージ、T 細胞、好酸球による反応が見られ、ネズミのモデルで見られたものと類似していた。増殖能を有するレトロウイルスは検出されなかった。前立腺癌の第 1 相臨床研究では使用量を増加しつつあるが、最小使用量でも *in vivo* で抗原提示能の生物活性が見られている。これらの第 1 相臨床研究では、自己の腫瘍で GM-CSF を発現させる癌ワクチンが外来レベルで実行可能で安全であることが明らかとなった。免疫学的に重要となる抗原の同定が問題となろう。容量依存性であったこと、臨床的に部分的縮小効果であったことから、今後、残存腫瘍量の少ない患者での臨床研究が好ましい成績をあげることが期待される。

(泌尿紀要 43 : 821-822, 1997)