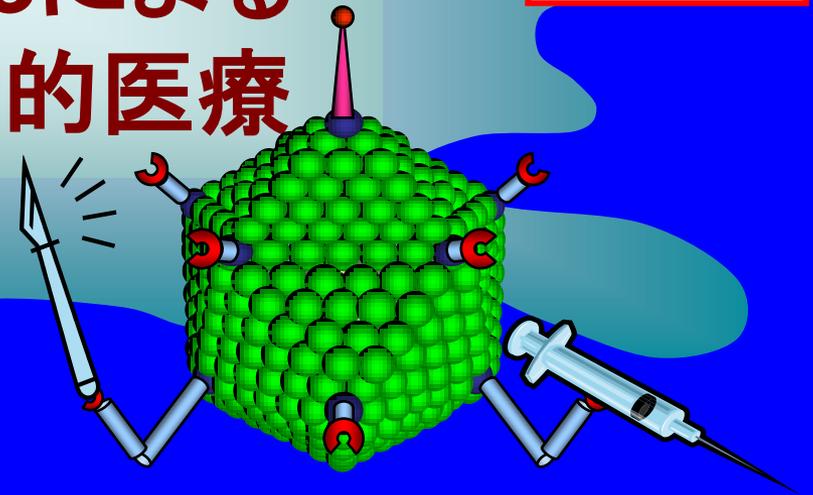




新規がん抑制遺伝子 REIC/Dkk-3による ‘がん’の標的医療



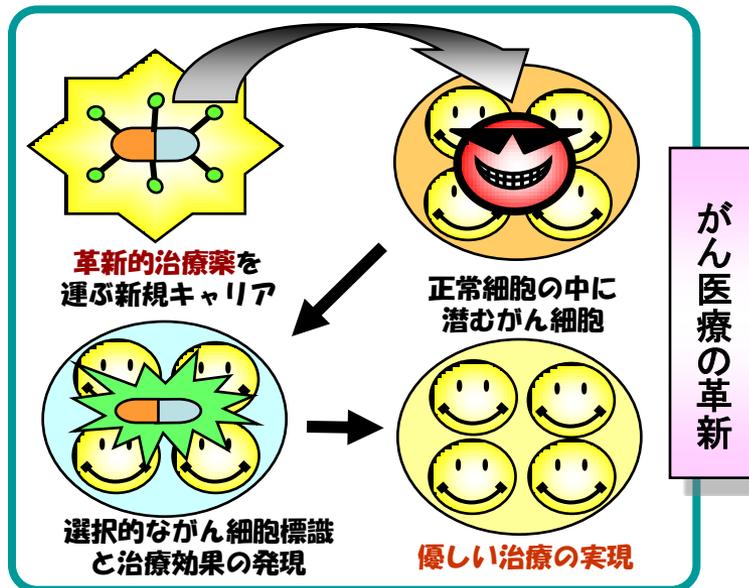
岡山大学大学院医歯薬学総合研究科
ナノバイオ標的医療イノベーションセンター
発表者：角南麗美
出展者：渡部昌実、公文裕巳
プレゼンテーション番号：PW-09 小間番号：W-63

ナノバイオ標的医療の融合的創出拠点

人生80年時代の医療は
QOLを重視した低侵襲医療

悪いところを早めに診つけ
そこだけを優しく治す

融合的イノベーションとしての標的医療



がん医療イノベーション

- ・ 現在、日本人男性の2人に1人、
女性の3人に1人ががんになり、
3人に1人ががんで死亡
- ・ **がんの2015年問題**
日本人の3人に2人ががんになり、
2人に1人ががんで死亡
- ・ 進行がん、多発転移がん、
再発がんは
既存治療で対処できず、
ブレイクスルーが必須!

21世紀の標的医療システム

がんの三大療法



外科手術

化学療法
(抗がん剤)



放射線療法

三大療法の限界

- ・適応の限界: 進行がん
多発転移がん
- ・副作用と後遺症
- ・治療後の局所再発と
転移(高リスク群あり)

ブレイクスルー

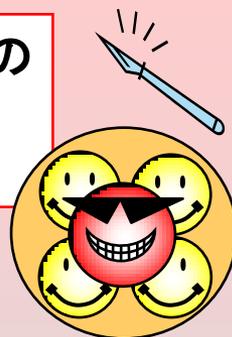
第四のがん治療法 免疫療法

- ・各種賦活化療法
- ・免疫細胞療法
- ・がんワクチン療法

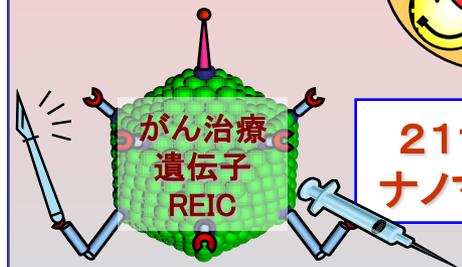
科学的根拠と
臨床効果が不十分

ヒトに優しい標的医療

分子手術としての
がん細胞の
選択的細胞死

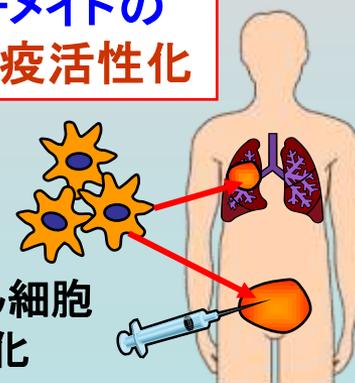


21世紀の
ナノマシーン



テーラーメイドの
抗がん免疫活性化

自己がん細胞
ワクチン化



がん治療イノベーションを実現する 画期的治療遺伝子「REIC/Dkk-3」 Reduced Expression in Immortalized Cells/Dickkopf-3

固形がんに対する 究極の遺伝子治療と 標的医療の創出

- がん細胞の選択的細胞死を誘導
- 強力に抗がん免疫を活性化
- 多種類のがんへ幅広く適用
- 遺伝子(核酸)医薬・分子創薬への展開

全てを実現する岡山大発の新規がん治療遺伝子

- ・基本特許: 特許第3813872号, US11/434,813, EP00956811.4
- ・応用特許: ①PCT/JP2006/300411, ② PCT/JP2007/071170など6件

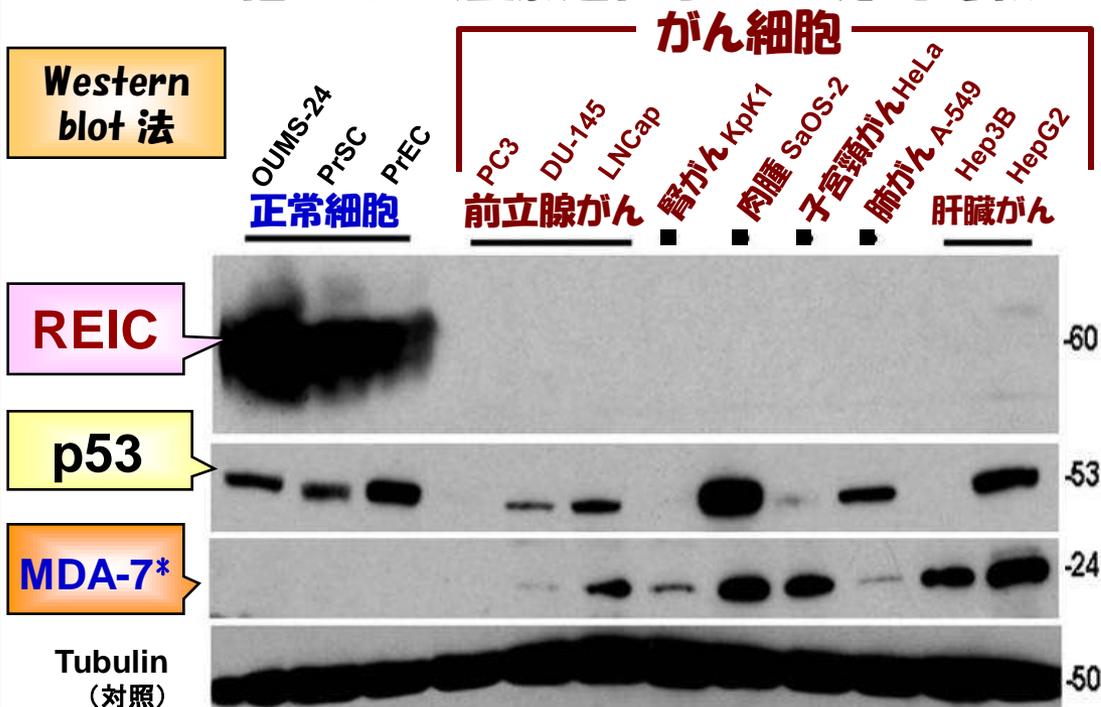


画期的がん治療遺伝子「REIC」の位置づけ



「REIC」の発現異常頻度は、がん抑制遺伝子のチャンピオンp53、米国で開発中の次世代治療遺伝子MDA-7（選択的細胞死+免疫活性化）に対して、比較にならないほど高く、幅広いがん種に適用できる！

REICと他のがん治療遺伝子との発現比較



代表的がんでの遺伝子異常頻度(%)

	p53	REIC	REICについての論文
肺	56	< 63 (36/57)	<i>Int. J. Oncol</i> 2002
腎	19	<< 88 (15/17)	<i>J. Urol.</i> 2004 <i>Oncogene</i> , 2004
前立腺	30	<< 100 (52/52)	<i>Cancer Res.</i> 2005
中皮腫	0	<<< 89 (31/35)	<i>Cancer Res.</i> 2008

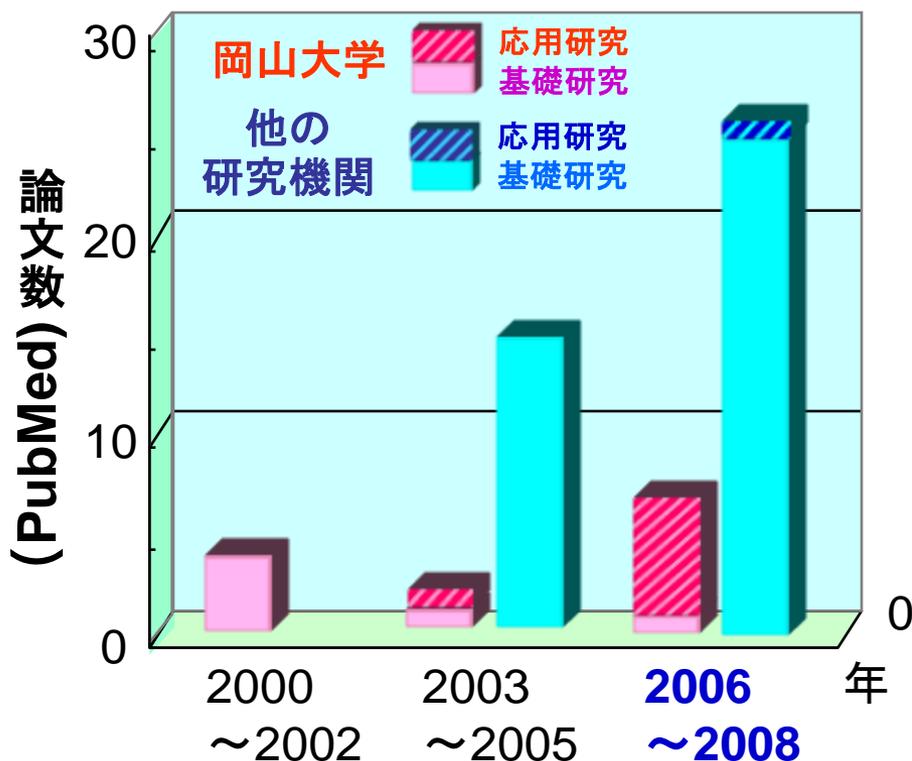
* Is MDA-7/IL-24 a "magic bullet" for cancer? *Cancer Res.* 2005, by Fisher PB

画期的がん治療遺伝子「REIC」の研究経過



- ・「REIC」は、**不死化関連遺伝子**として**2000年**に岡山大学で発見、**がん抑制遺伝子**として機能し、**遺伝子治療への応用性を2005年に確認**。
- ・**2006年**からの「**ICONT**」事業により、**がん治療遺伝子**としての高い適用性とその作用メカニズムが**2008年末**までに解明され、「**ICONT**」が世界に先駆けて**標的医療イノベーション**を実現する革新的シーズ！

REICがん研究：論文の年次推移



がん細胞自滅させる遺伝子

作用メカニズム解明

岡山大学ナノバイオ標的医療イノベーションセンター(センター長・公文裕巳)同大学院教授)は9日、東京都内で記者会見して、がん細胞を自滅させる遺伝子「REIC(レイク)」が作用するメカニズムを解明したと発表。成果を受けて、研究事業の協働企画企業二社が新しい遺伝子医薬の実用化に向けた開発に本格着手することも報告した。



山陽新聞
2008年12月10日

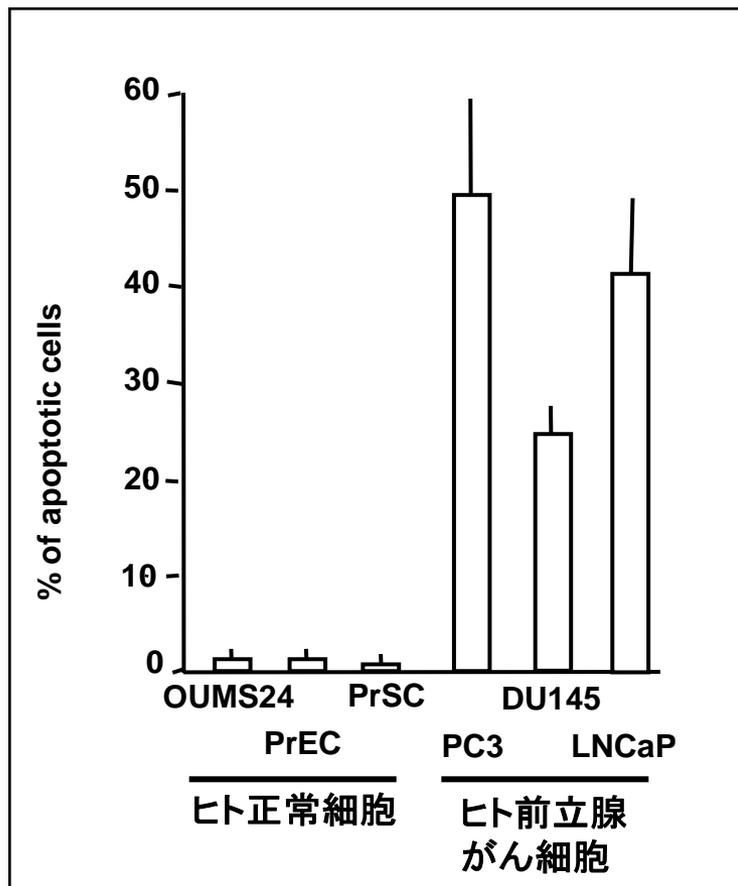
2008年12月9日プレス発表
於：東京ステーションカンファレンス

日経産業、化学工業日報、日刊薬業、リスファクス掲載

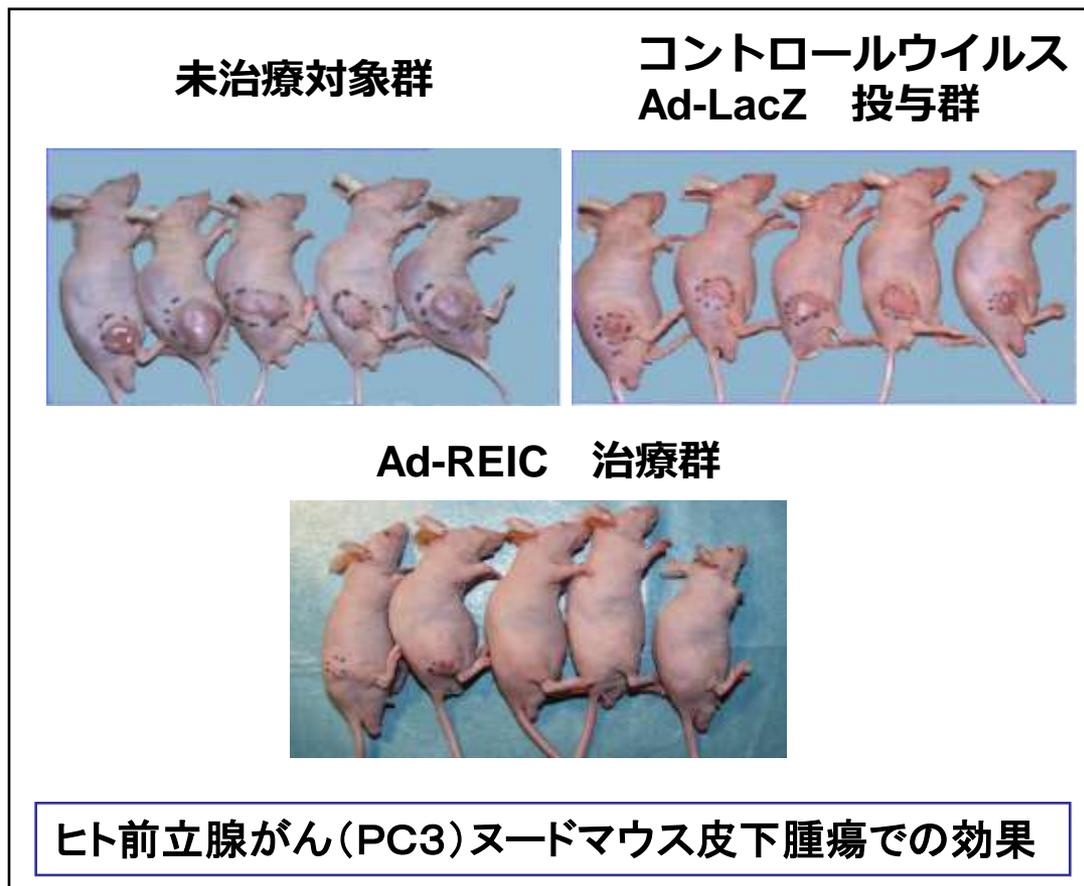
REIC強制発現によるがん細胞選択的アポトーシス

-REIC遺伝子発現アデノウイルス (Ad-REIC)-

培養細胞



マウス皮下腫瘍

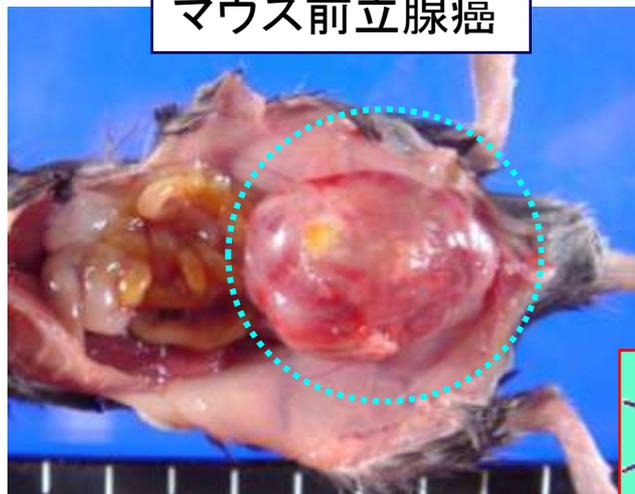


PrEC:前立腺上皮細胞, PrSC:前立腺間質細胞

(Abarzua F et al. Cancer Res. 2005)

前立腺がん同所性モデルマウスで、 前立腺がんの縮小効果と転移抑制効果を確認

マウス前立腺癌



Ad-LacZ
(コントロール群)

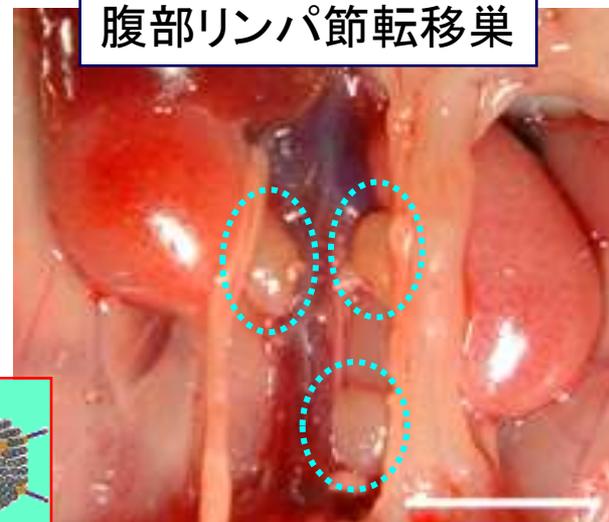
APOPTOSIS

Ad-mREIC
(治療群)

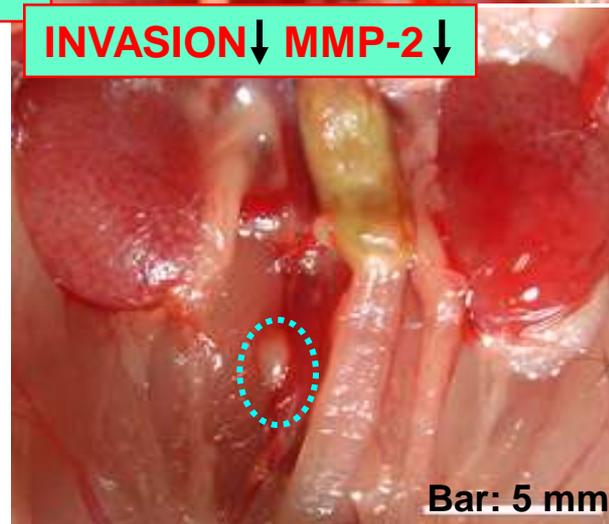


Scale: 5 mm

腹部リンパ節転移巣



INVASION ↓ MMP-2 ↓



Bar: 5 mm

(Edamura et al, Cancer Gene Therapy. 14:765, 2007)

REIC遺伝子発現アデノウイルス(Ad-REIC)による

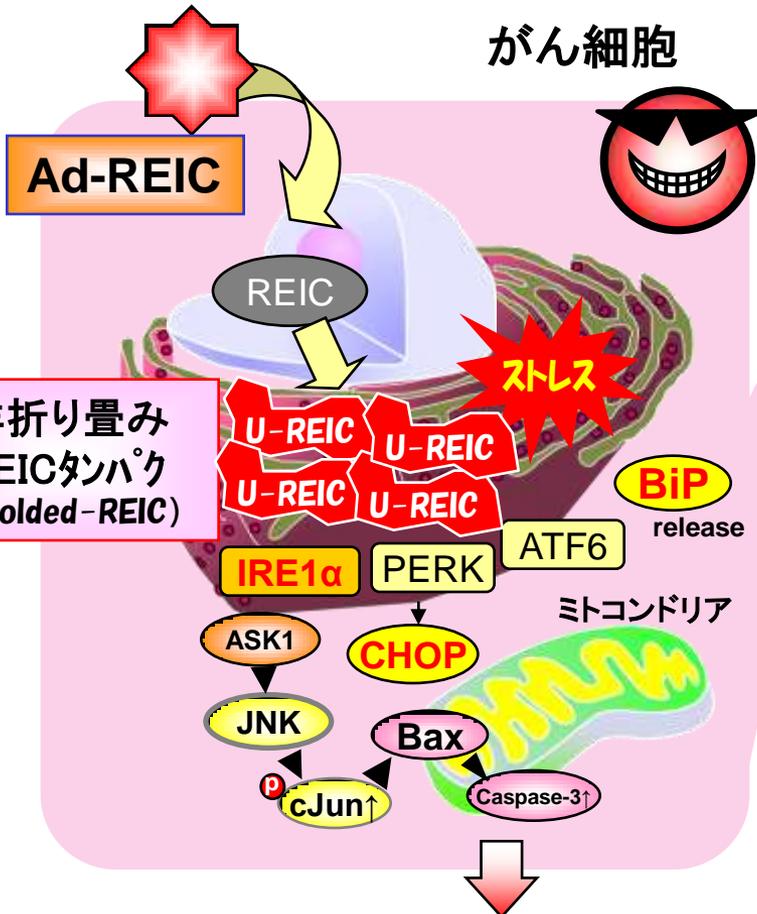
悪性中皮腫治療

(Kashiwakura, Y. et. al. *Cancer Res.* 2008 68:8333-41)



●小胞体ストレスによるアポトーシス誘導

がん細胞



非折り畳み REICタンパク (Unfolded-REIC)

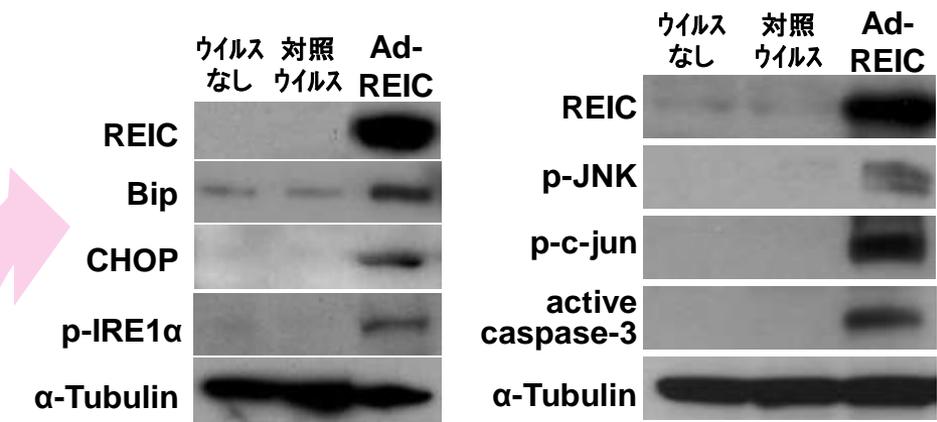
ストレス

BiP release

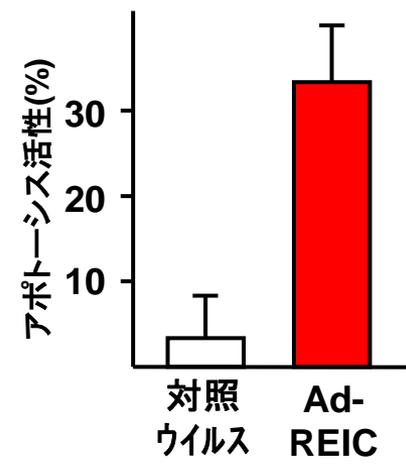
ミトコンドリア

小胞体ストレスによる
がん選択的細胞死
(アポトーシス)

●Ad-REICによる小胞体ストレスマーカーの上昇およびアポトーシス誘導 (211H細胞)



アポトーシス活性比較



211Hヒト悪性中皮種細胞株

がん細胞での
REIC強制発現

U-REIC

小胞体ストレス

がん細胞選択的細胞死
(アポトーシス)

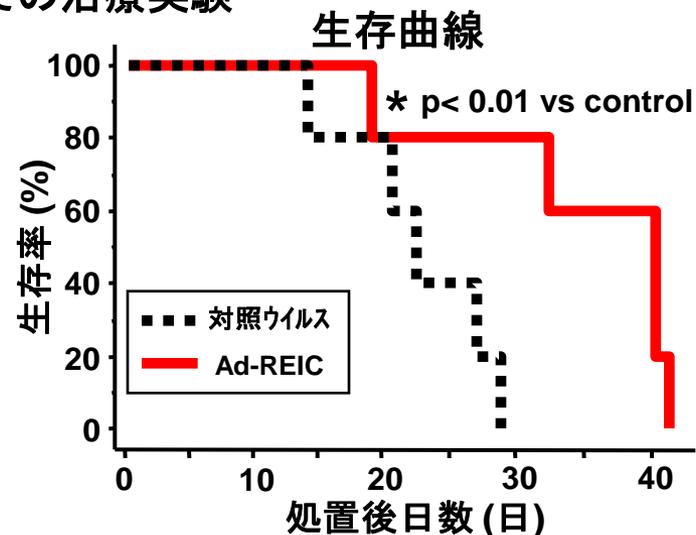
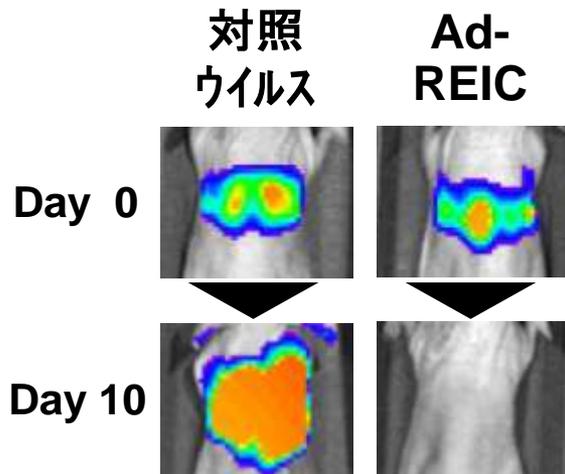
REIC遺伝子発現アデノウイルス(Ad-REIC)による

悪性中皮腫治療

(Kashiwakura, Y. et. al. *Cancer Res.* 2008 68:8333-41)



● Ad-REIC投与による悪性中皮腫同所性モデルマウスでの治療実験



● ヒト悪性中皮腫組織においてREICの発現は高率に低下

REIC発現 \	悪性中皮腫	正常胸膜
(+++)	0	5
(++)	0	4
(+)	4	1
(-)	31	0
Negative/ Total (%)	31/35 (89%)	0/10 (0%)

REIC免疫染色



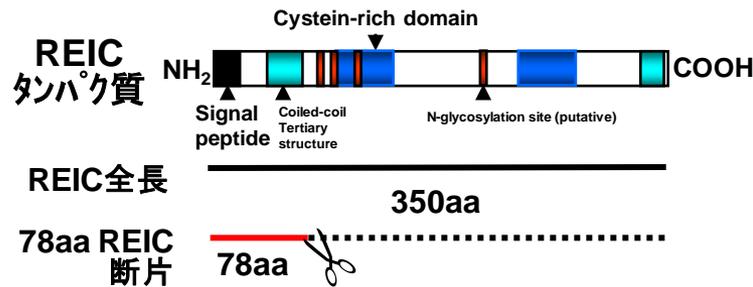
臨床応用性の確認

REIC遺伝子断片による 前立腺がん細胞アポトーシス誘導

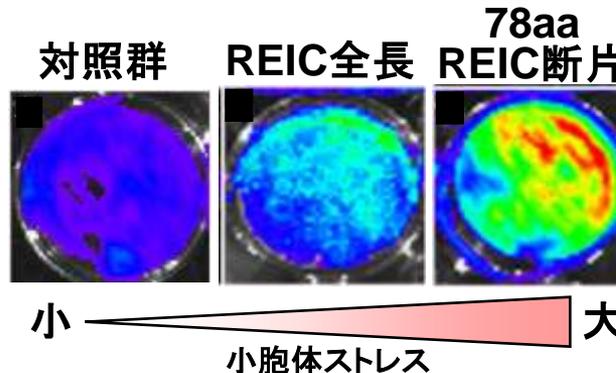
生分解性ポリマー「CarriGene」とREIC断片の最適化複合体による遺伝子医薬の開発

(Abarzua, F. et. al. *BBRC*. 2008 375:614)

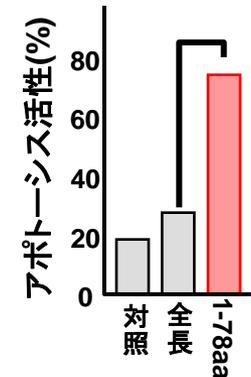
●断片化REICによる小胞体ストレス上昇とアポトーシス活性の増強



小胞体ストレス活性測定

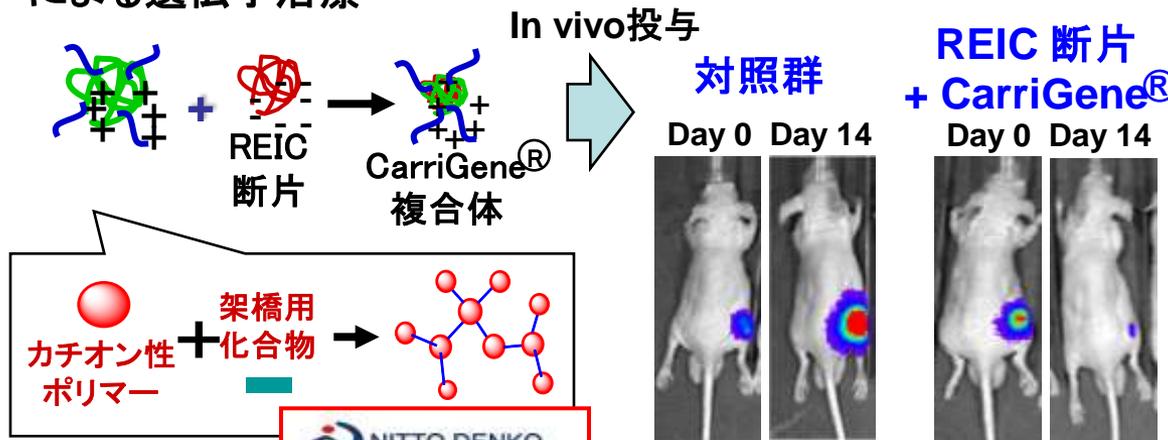


アポトーシス活性比較



REIC遺伝子N末端78アミノ酸
(1-78REIC)が小胞体ストレスによる
アポトーシスを顕著に誘導

●生分解性ポリマー『CarriGene®』とREIC断片複合体による遺伝子治療



REIC断片によって、
より強力に小胞体ストレスおよび
アポトーシスを誘導

CarriGene®+REIC断片
投与群で有意に腫瘍縮小

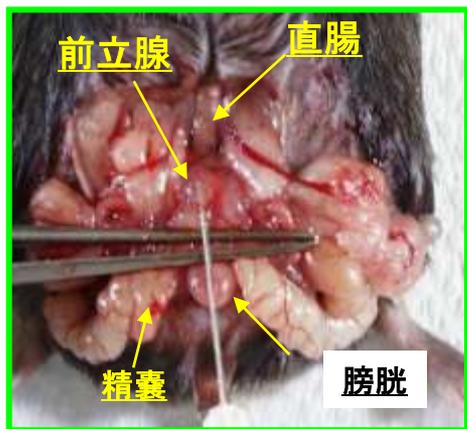
次世代非ウイルスベクターによる
新規遺伝子医薬の臨床開発を推進

応用特許②PCT/JP2007/071170
②REIC断片によるがん治療薬

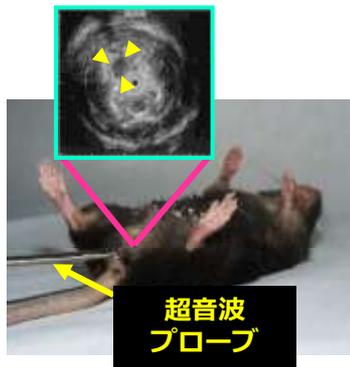
ヒト前立腺がん細胞株(PC-3)

マウス前立腺がん同所性(同時性肺転移)モデル REIC遺伝子発現アデノウイルス (Ad-REIC)による遺伝子治療

マウス前立腺がん同所性モデル

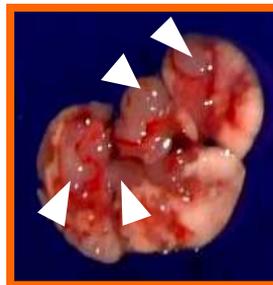


RM9細胞(マウス由来)移植前立腺癌

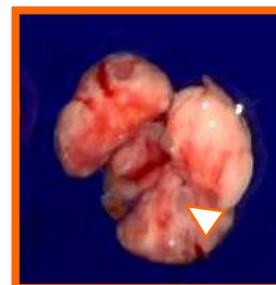


経直腸的超音波

肺転移巣



対照群

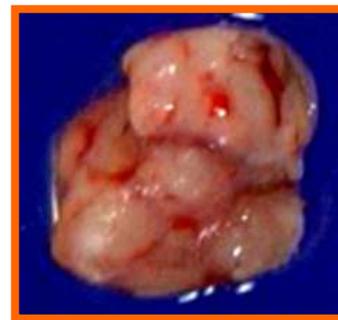


REIC治療群

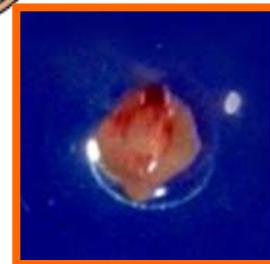
全身性の
抗がん免疫
活性化



直接的抗がん作用
+
隣接がん細胞への
波及効果
(バイスタンダー効果)

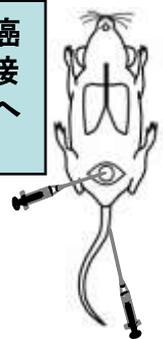


前立腺がん原発巣



癌細胞移植 → Ad-REICを癌病巣へ直接注入 → 評価

5000個の癌細胞を直接前立腺内へ注入

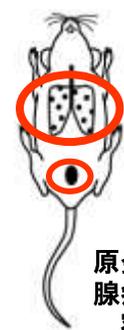


7日後



ウイルス注入

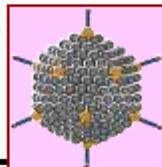
14日後



肺転移巣数

原発前立腺癌腫瘍容量

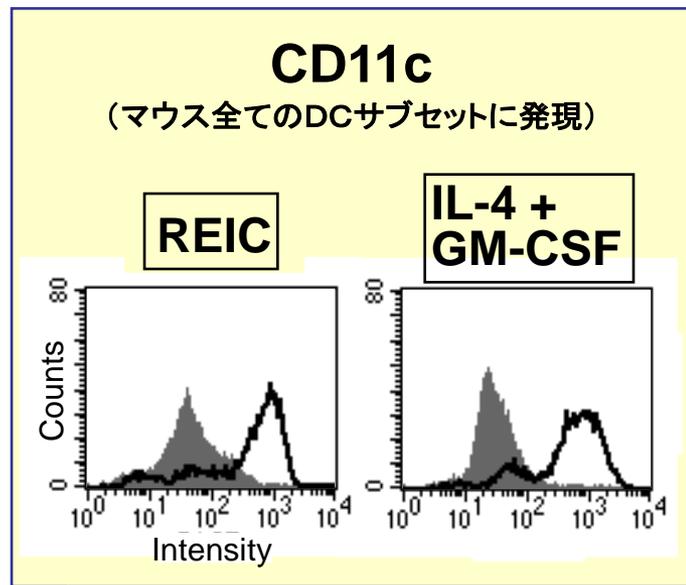
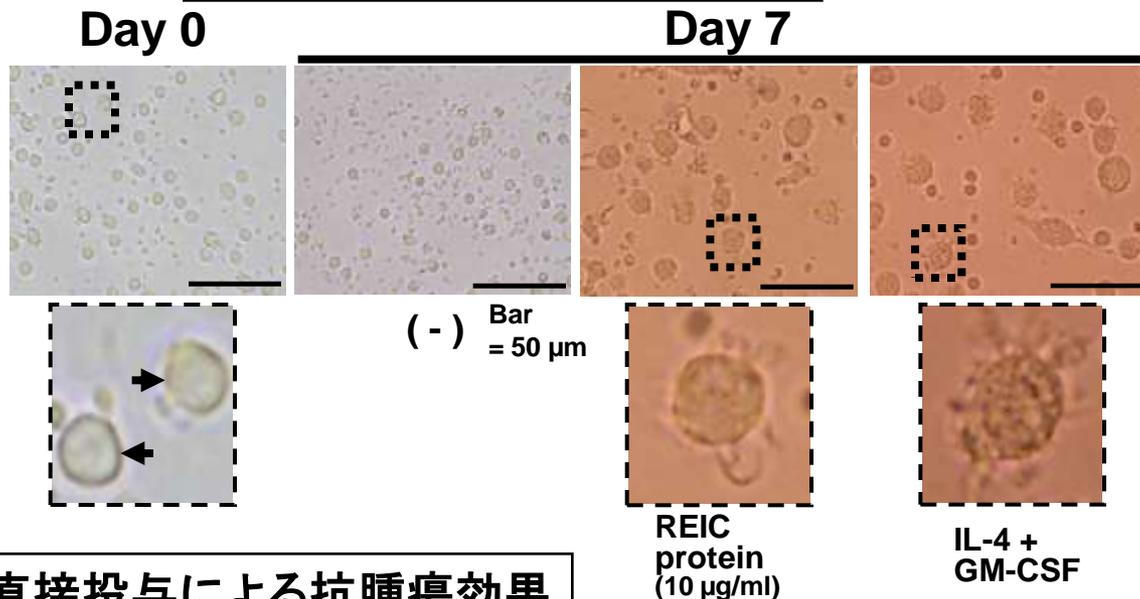
50000個の癌細胞を尾静脈より注入



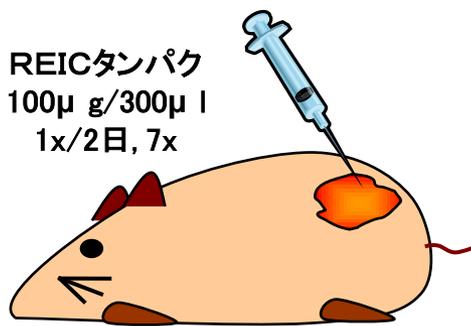
精製REICタンパク質の抗がん免疫活性化作用

(Watanabe et. al. Int J Oncol. 2008, in press)

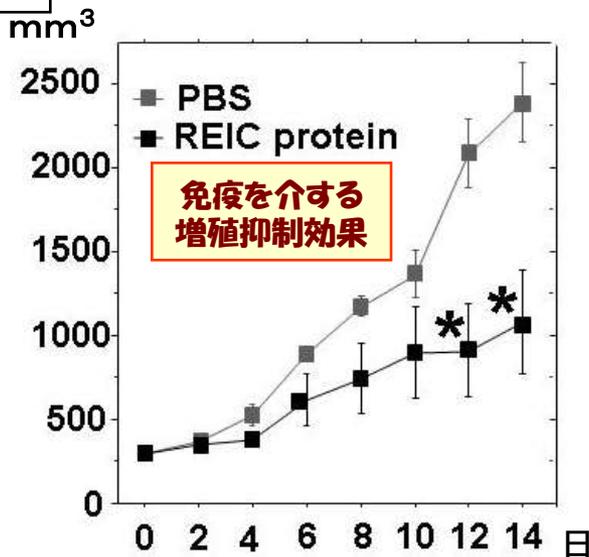
樹状細胞様細胞の分化誘導



直接投与による抗腫瘍効果

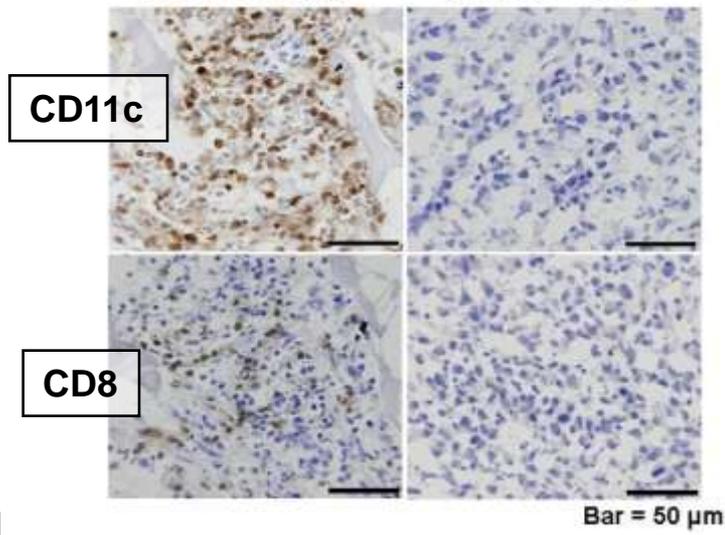


マウス前立腺がん細胞RM7
接種後7日目の皮下腫瘍

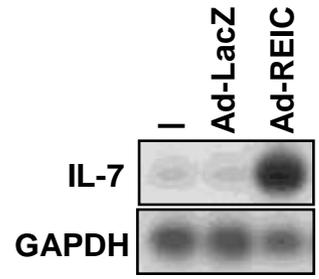
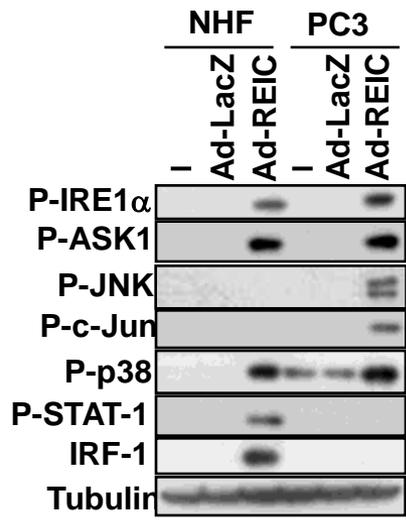
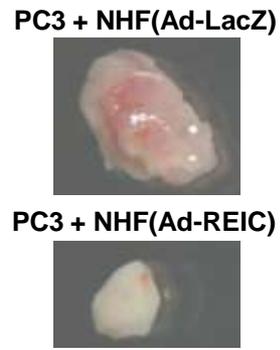
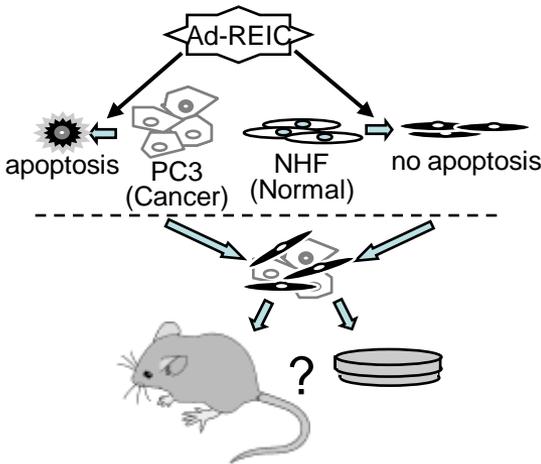


タンパク治療

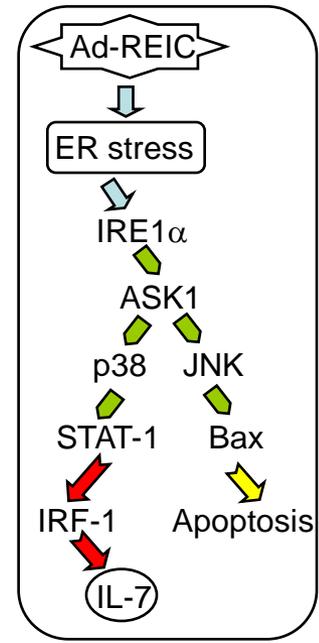
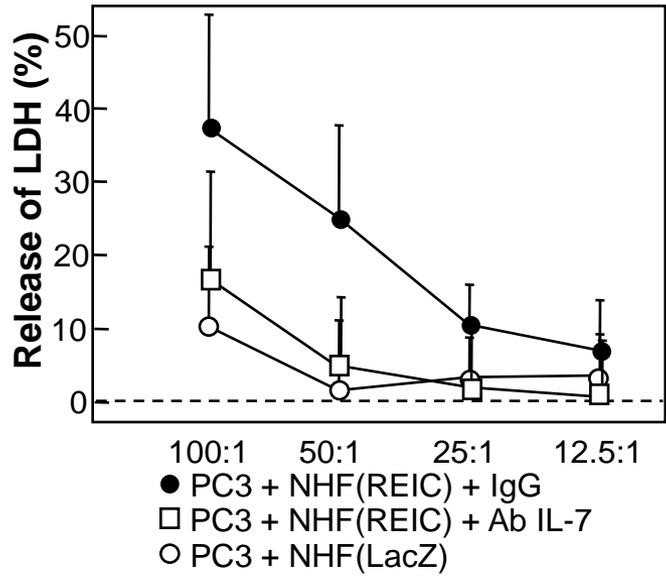
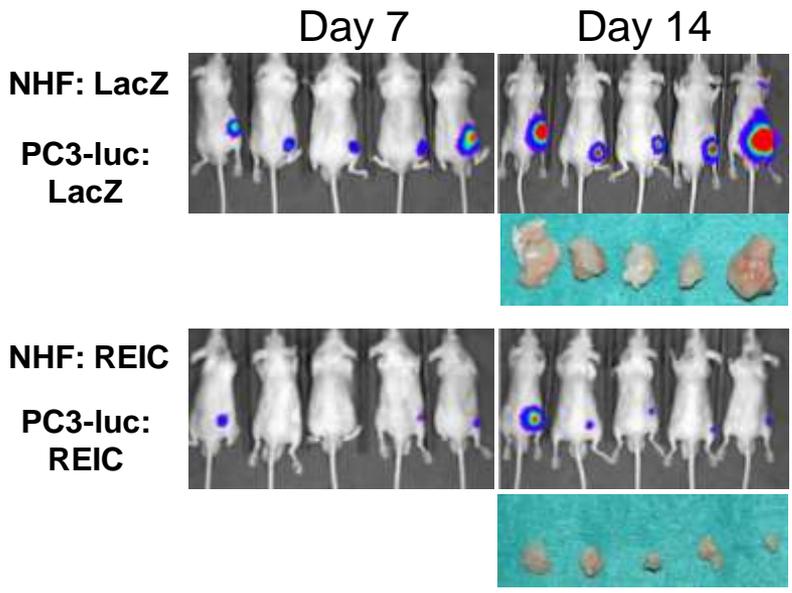
対象(PBS)



REICによる抗がん免疫賦活化作用 (IL-7を介する新しい機序)



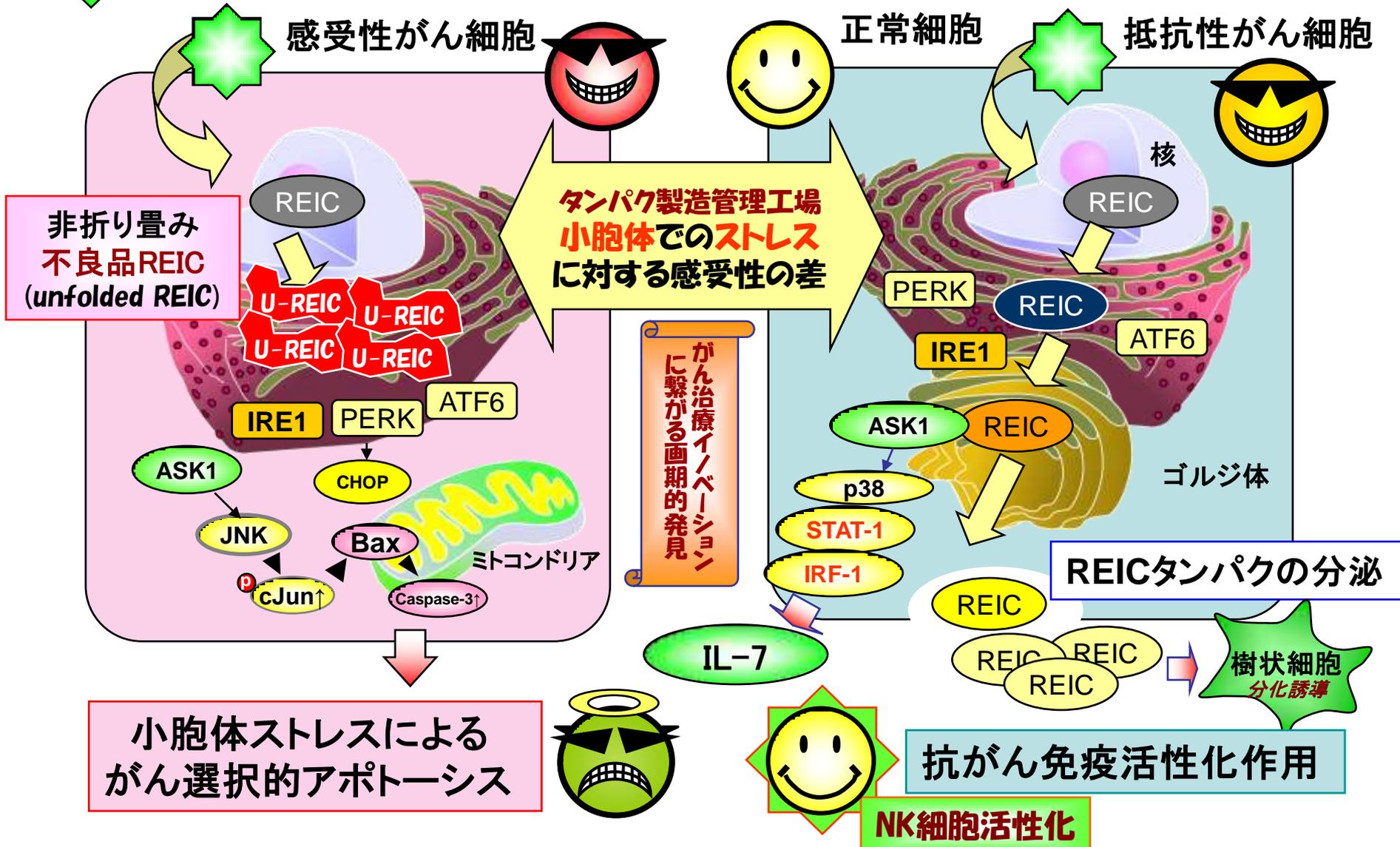
IL-7 pg/10 ⁴ cells/48hr	NHF	NHF+Ad-LacZ	NHF+Ad-REIC
	< 5	< 5	35



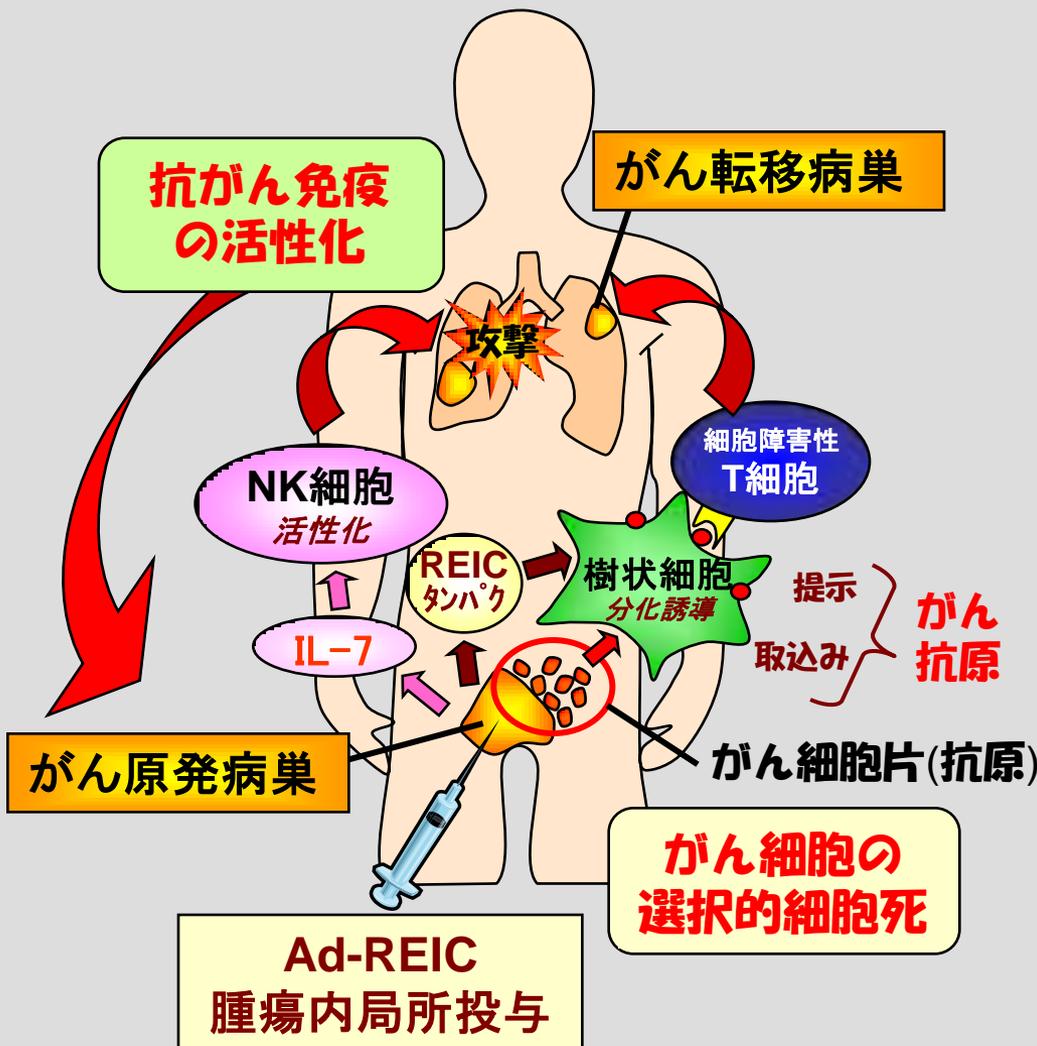
REIC遺伝子発現アデノウイルス(Ad-REIC)による

Ad-REIC

がん選択的アポトーシスと抗がん免疫の活性化



「画期的がん治療遺伝子REIC」 相乗的作用メカニズム



●がん細胞の選択的細胞死

⇒大量のがん細胞のアポトーシスが、がん抗原の自己免疫系への最良の提示法となる。

●細胞障害性T細胞(CTL)の誘導

⇒REICタンパクの樹状細胞分化誘導能が、がん細胞を攻撃するCTLの誘導における最適環境を構築する。

●NK(ナチュラルキラー)細胞の活性化

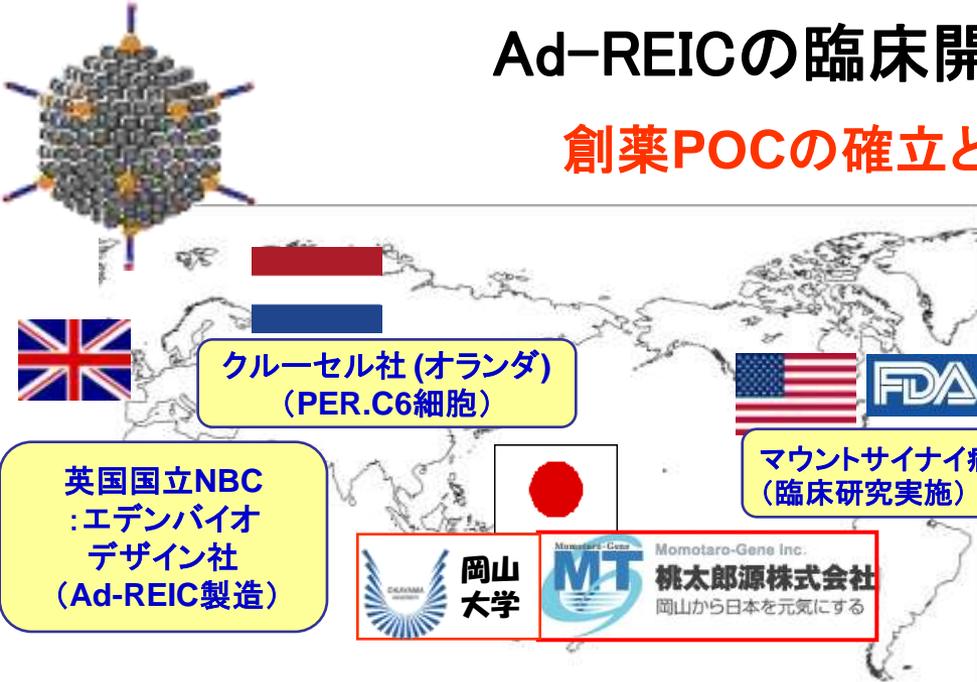
⇒NK細胞が、CTLで攻撃できないがん細胞を殺傷する。

悪性中皮腫、ホルモン抵抗性前立腺がんなど
現在治療法が確立されていない多くの
固形がんに対する革新的医療としての
遺伝子医薬*を実現する可能性が極めて高い!

Ad-REICの臨床開発スケジュール



創薬POCの確立と臨床研究の展開

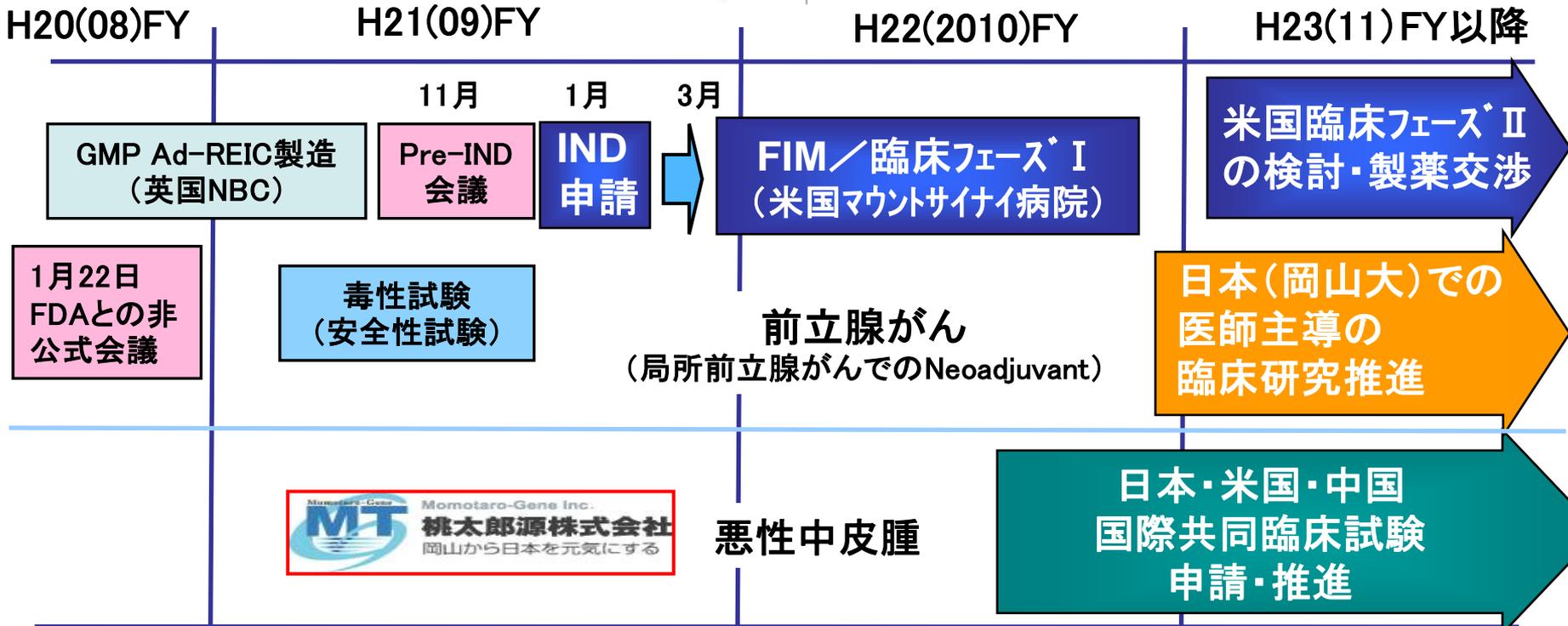


REIC臨床開発の世界戦略
 GMP製造後、FDAへのIND申請・承認 ⇒
 POC確立 ⇒ 日本・米国・中国への展開

国際的なネットワーク体制による迅速・確実な臨床開発

岡山大での医師主導臨床試験に向けて
 IRB(臨床研究審査委員会)審査通過

H21.4.30. 厚労省に研究計画書を提出



前立腺癌に対するAd-REICを用いた臨床研究(FIM)

Ad-REIC構造



REIC強制発現



超音波ガイド下に
前立腺癌へ直接注入

安全性・最大
耐用量の検討

再発高リスク
限局性前立腺がん
術前ネオアジュバント

① 未治療症例に対する 近接効果(PSA)の評価

前立腺
摘除術実施



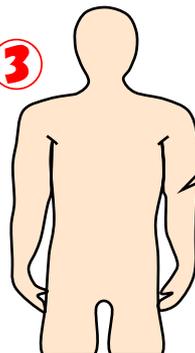
②



免疫病理学的
な効果の評価

摘出前立腺

③



術後患者

免疫学的な反応の評価
術後のPSA推移
⇒再発抑制効果の検証

安全性の確認に加え
効果の検証が可能

⇒ 創薬POCの確立

「21世紀のナノマシーン」

がん選択的細胞死

REIC遺伝子医薬
分子手術とがんワクチン

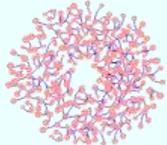
抗がん免疫活性化



キャリアシステム
革新的DDS

分子標的プローブ
標的性・標識性

次世代遺伝子キャリア
生分解性ポリマー



Flexible Technology Company
NITTO DENKO

ペプチドプローブ

蛍光標識



SHIMADZU

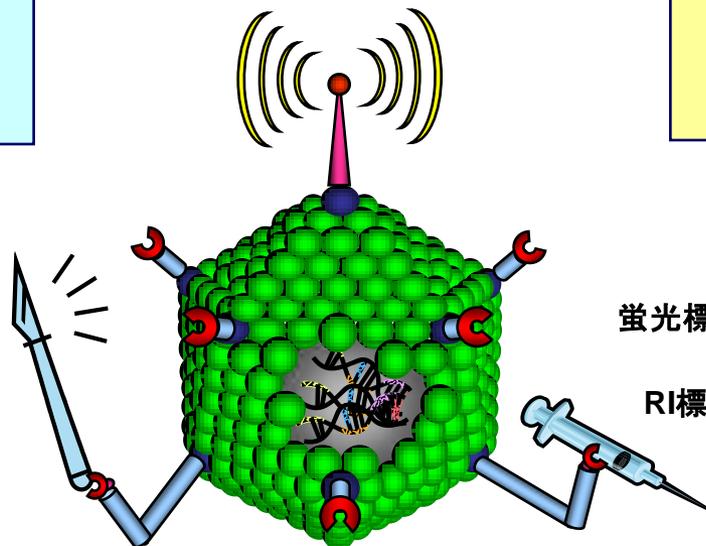
RI標識



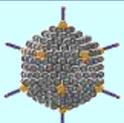
medipysics
日本メジフィジックス株式会社

抗体プローブ

MBL 株式会社 医学生物学研究所
Medical & Biological Laboratories Co., Ltd.

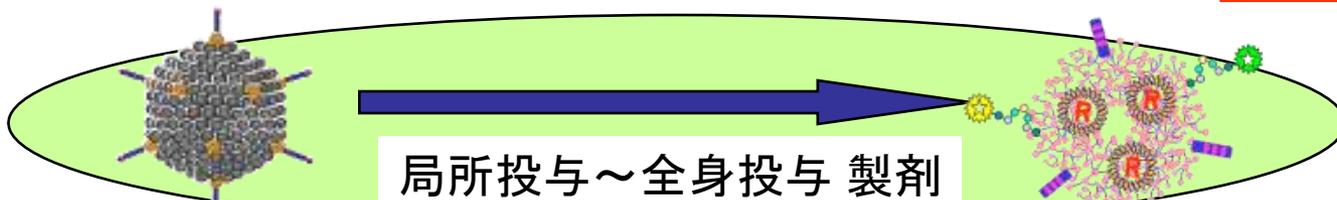


AAV



Oncolys
BioPharma

腫瘍融解性アデノウイルス



局所投与～全身投与 製剤

アデノウイルスベクターから標的化・標識化ポリマー型キャリアシステムへ

探索的臨床研究→国際共同臨床試験



The Clinical Service Provider
イーピーエス株式会社

新規遺伝子キャリア

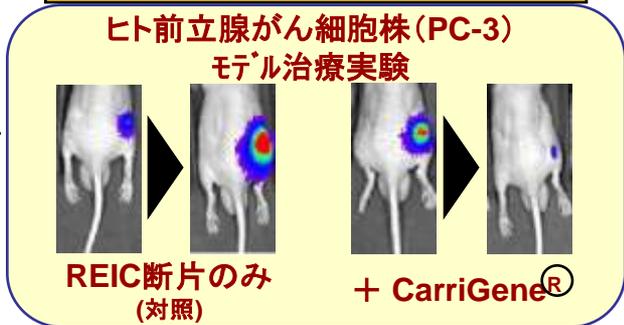
生分解性ポリマー - REIC断片複合体の臨床開発



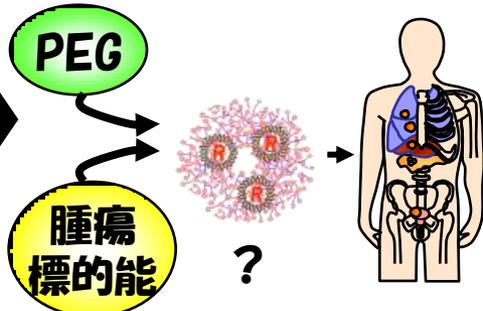
生分解性ポリマー『CarriGene®』と REIC断片複合体作製



REIC断片+CarriGene®を用いた治療実験



臨床適用への最適化 腫瘍標的性の付加



REICタンパク質

断片 78aa
 ✓ アポトーシス活性

全長 350aa (full length)

REIC遺伝子N末端78アミノ酸 (1-78REIC) が小胞体ストレスによるアポトーシスを顕著に誘導

次世代非ウイルスベクターによる遺伝子医薬
 ⇒最適化検証、臨床開発

前立腺がん、悪性中皮腫
 臨床試験へ

日刊工業新聞

遺伝子医薬に応用

生分解性高分子材で実証

H19年12月4日

日東電工は米国研究開発会社と岡山大学で共同開発している生分解性高分子材料が遺伝子医薬用として応用できることを実証した。

子孫がん細胞まで運ぶために用いる。従来のウイルス性遺伝子キャリアーと比較して生体反応が低く、繰り返し投与でき、アレルギーの発生を

REIC遺伝子断片 + 最適ポリマー：日東電工による産業化のロードマップ



岡山大学ICONT研究施設活用

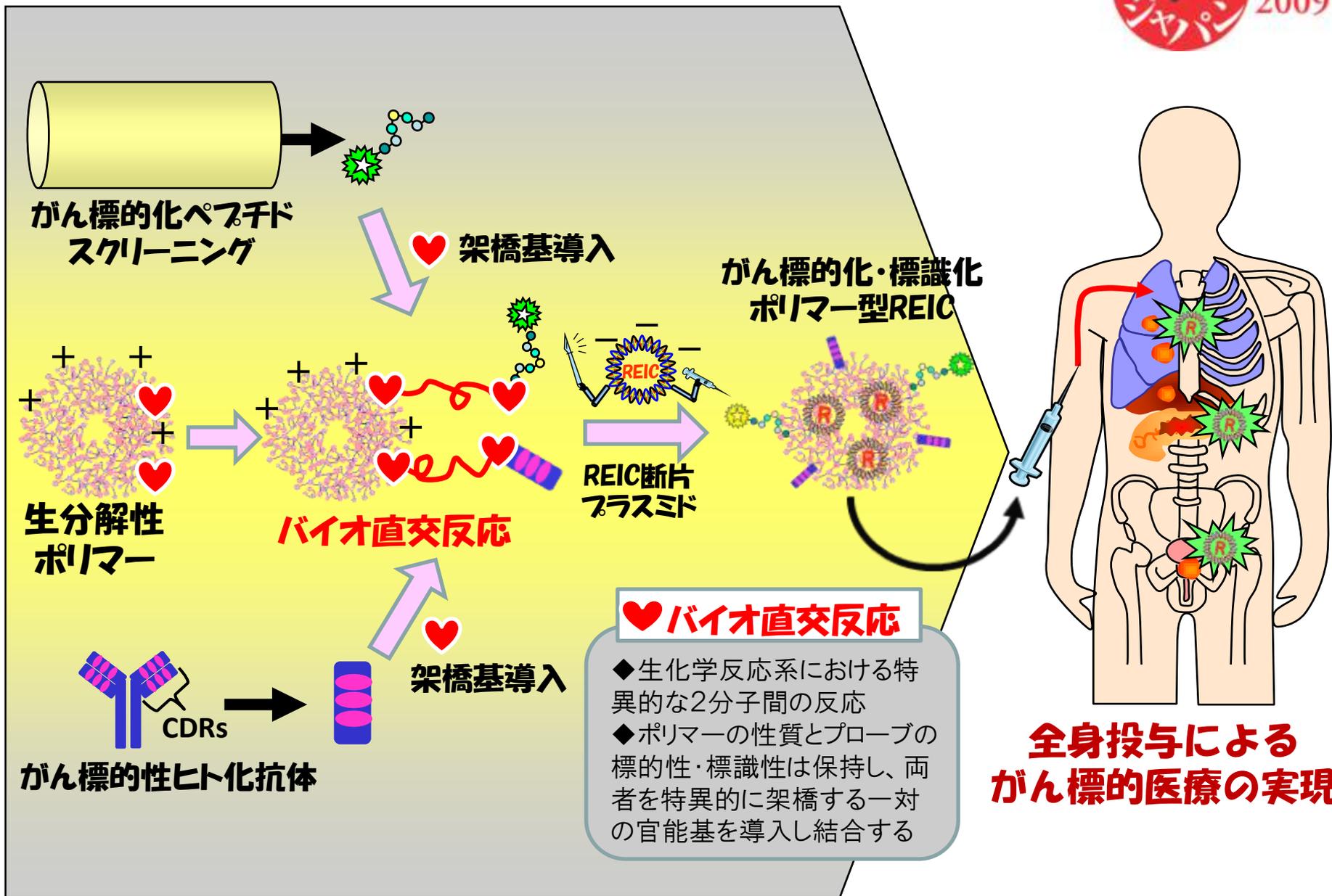
臨床プロトコル策定

臨床試験の開始

→2020~2025年の市場投入を目指す



全身投与によるがん標的医療の開発戦略



がん治療遺伝子REICを用いた標的医療システムの構築

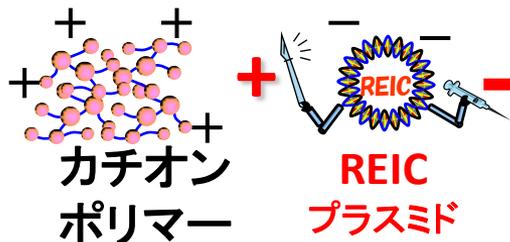


・基本特許(H12年出願)
全ての癌種に対する遺伝子治療用組成物

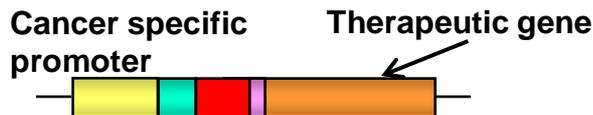
・応用特許(H18年出願)
前立腺癌細胞のアポトーシス誘発剤

・応用特許(H20年出願)
悪性中皮腫の治療効果

・応用特許(H18年出願)
部分断片及び該断片を含むがん治療薬

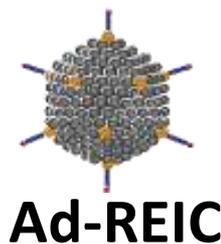


・応用特許(H21年出願)
治療遺伝子の強力な腫瘍特異的発現
腫瘍血管特異性の付与



・応用特許(H20年出願)
REICによる抗癌免疫活性化作用

全身効果の発現、局所効果の増強



Ad-REIC

局所投与

前立腺がん
 悪性中皮腫

**最適化
 生分解性ポリマー
 +REIC
 (Bd-REIC)**

最適化
 標的化



**標的化・標識化
 生分解性ポリマー
 +REIC
 (TBd-REIC)**

全身投与

前立腺がん、膵臓がん
 悪性中皮腫

抗がん剤感受性増強 乳がんなど

・応用特許(H19年出願)
抗癌剤耐性癌に対する抗癌剤増強作用

**選択的
 血管内投与**

肝臓がん
 腎臓がん



AAV

**REIC遺伝子医薬の製品化に向け、
企業とのアライアンスを期待しています。**

お問い合わせ先：

岡山大学

**ナノバイオ標的医療イノベーションセンター
戦略企画室**

〒700-8558 岡山市北区鹿田町2-5-1

TEL 086-235-7548

FAX 086-235-7506

e-mail icont@md.okayama-u.ac.jp

