

新規がん治療遺伝子REIC/Dkk-3 ーがんワクチン機能を有する遺伝子医薬ー

In situ REIC/Dkk-3 gene therapy creating a new generation of cancer vaccine

岡山大学 ナノバイオ標的医療イノベーションセンター 公文 裕巳 藤井 康之
岡山大学病院 新医療研究開発センター 那須 保友 渡部 昌実

がん治療遺伝子 REIC/Dkk-3



広範ながん種で遺伝子発現が抑制されている新規がん抑制遺伝子！
→ ほぼ全ての固形がんの治療に適用できる画期的のがん治療遺伝子！！

REIC is an ideal cancer therapeutic gene, which can be applied to most solid tumors

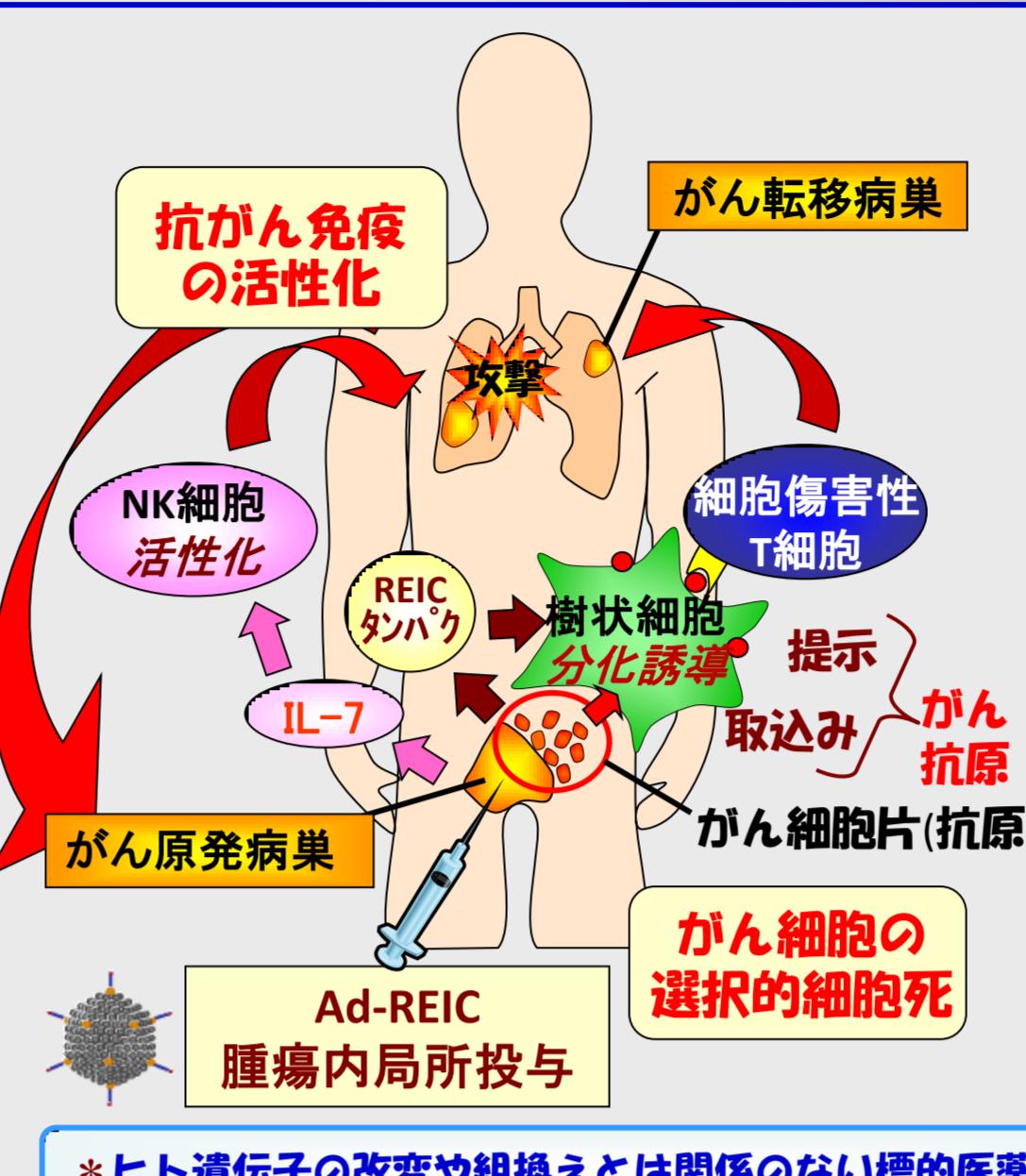


・基本特許：特許第3813872号、欧州特許取得
US11/434,813
・応用特許：① PCT/JP2006/300411
② PCT/JP2007/071170など5件

MT
Momotaro-Gene

- ・2000年：不死化関連遺伝子として岡山大学で発見！
- ・2005年：がん抑制遺伝子として機能し、遺伝子治療への高い応用性を確認！
- ・2007年：大学発ベンチャー「桃太郎源社」設立！
(Momotaro-gene Inc, a start-up company from Okayama University established)
- ・2009年：がん治療遺伝子としての作用メカニズムのほぼ全容を解明！
- ・2011年：前立腺がんを対象にFIM試験開始
(First-in-man study on prostate cancer initiated in 2011)

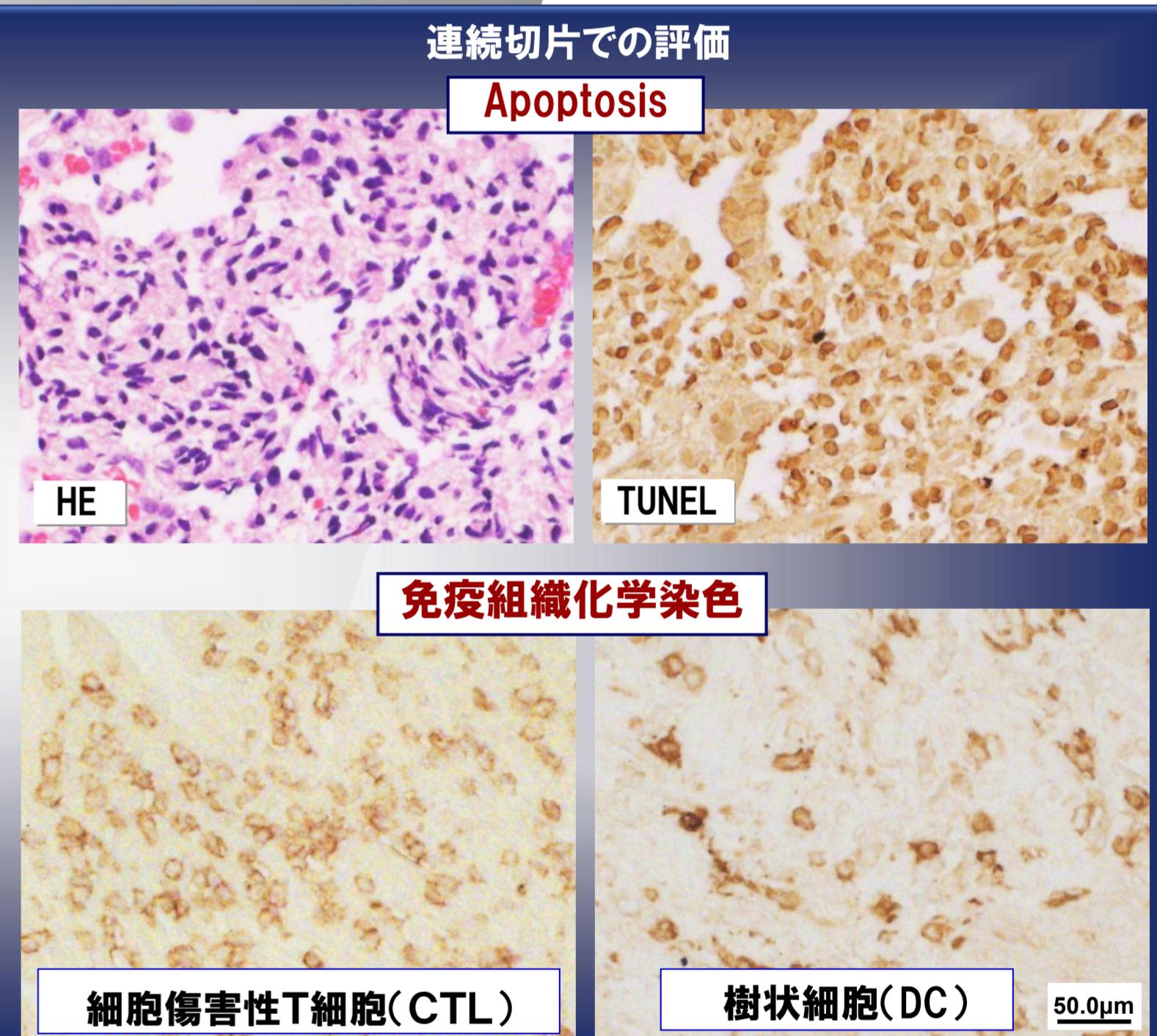
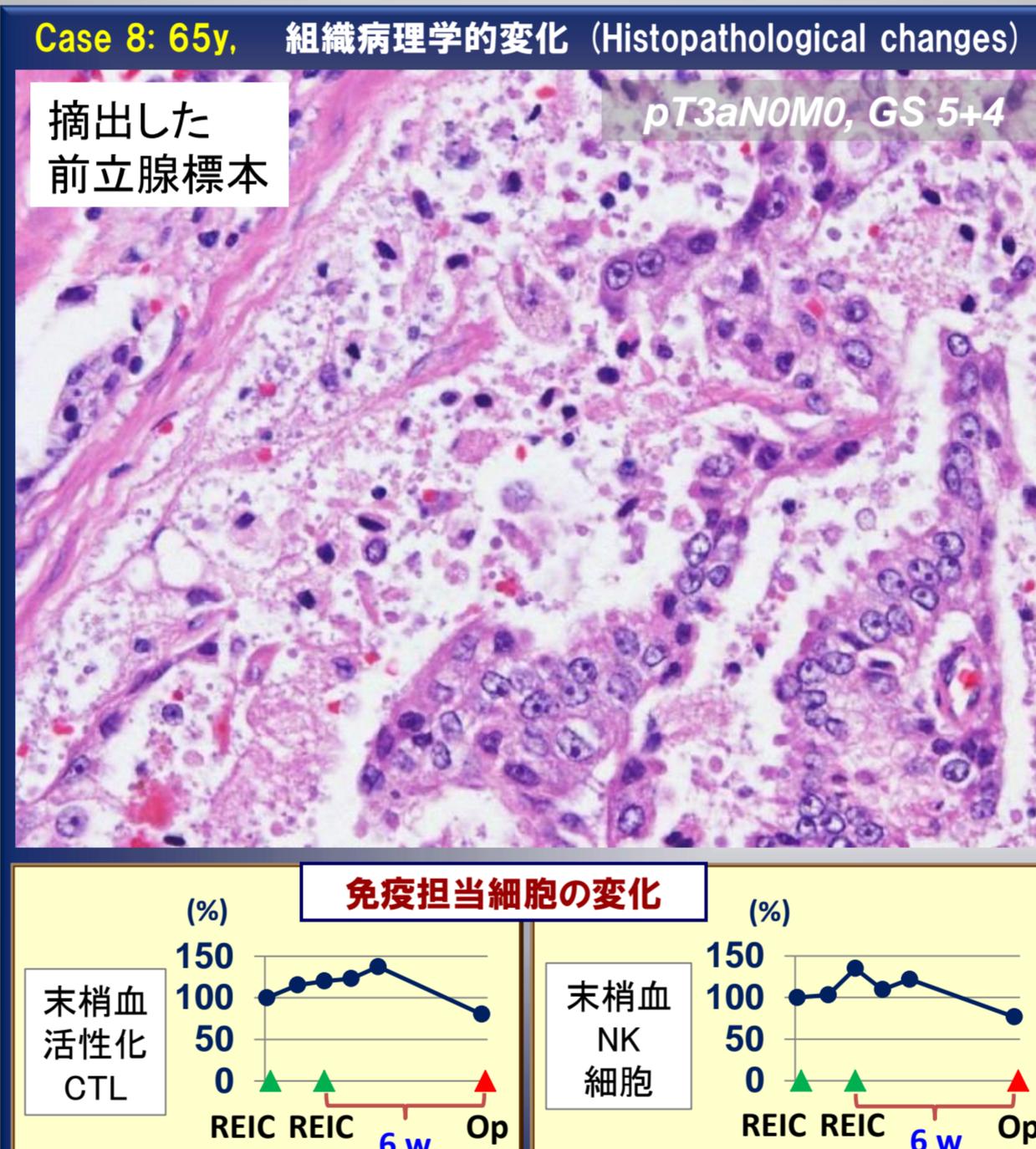
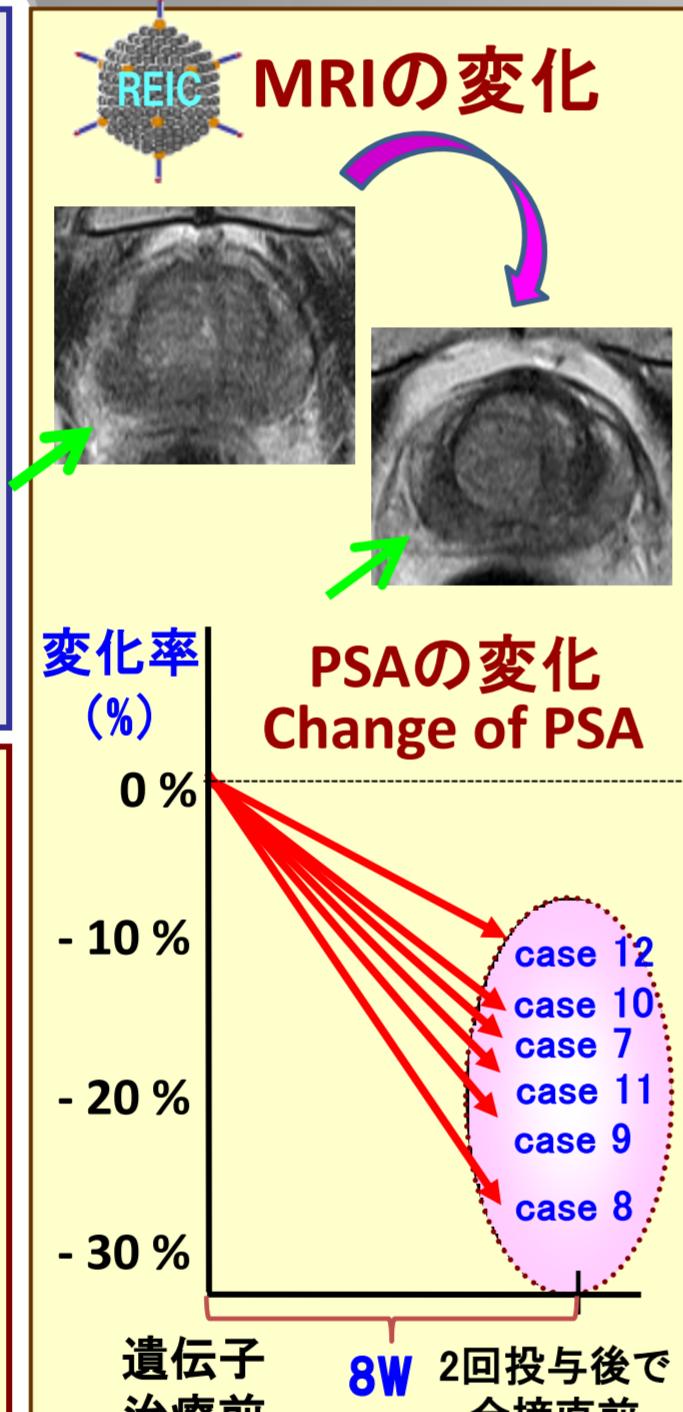
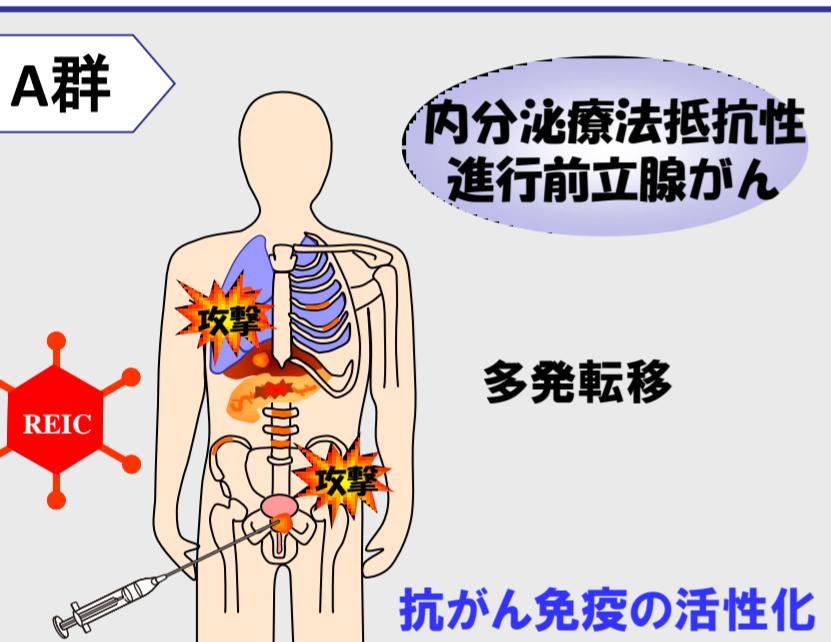
REIC遺伝子発現アデノウイルス：相乗的作用メカニズム



- がん細胞の選択的細胞死
Selective killing of cancer cells
→ 大量のがん細胞死による
自己のがん抗原を免疫系へ提示！
- 細胞傷害性T細胞(CTL)の誘導
Induction of cytotoxic T lymphocyte (CTL)
→ CTLによる遠隔転移病巣の攻撃！
- NK細胞の活性化
Activation of NK cells
→ CTLが攻撃できないがん細胞の殺傷！

自己がんワクチン化療法
Next Generation Cancer Vaccine

REIC遺伝子治療臨床研究

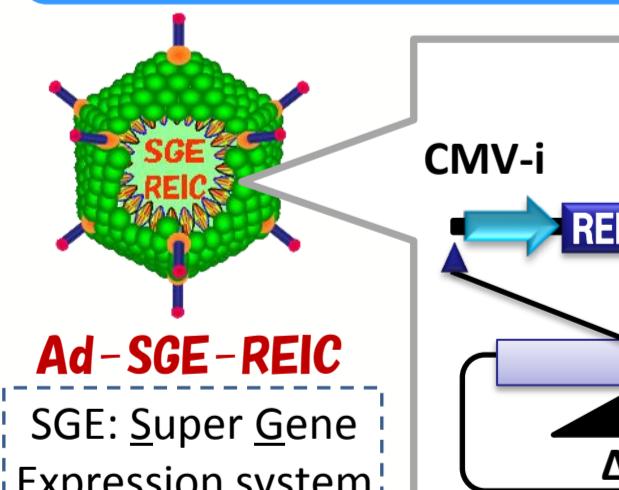


Ad-REIC投与量：
Level 1 : 1×10^{10} vp
Level 2 : 1×10^{11} vp
Level 3 : 1×10^{12} vp

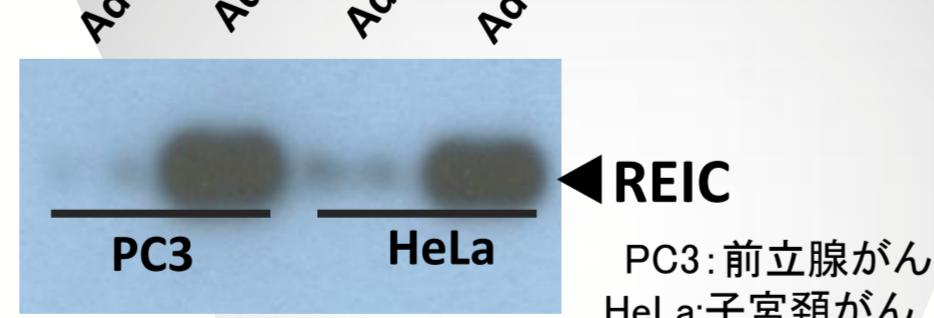
高い安全性：副作用は一過性の発熱のみ
明らかな臨床効果：PSA低下・免疫病理学的效果

Ad-REICのPOC(proof of concept)は、ほぼ確立された！
Proof of concept of Ad-REIC was almost established.

第2世代製剤 “Ad-SGE-REIC”



■ REICタンパクの発現比較



岡山大学産学連携イノベーション
創出拠点(H.22～)
協働企業7社との協働研究を推進

JST地域産学官共同研究拠点
岡山メディカルイノベーションセンター
(OMIC, H.23～)

文部科学省・平成18年度科学技術振興調整費
『先端融合領域イノベーション創出拠点の形成』プログラム (H18-21)

ナノバイオ標的医療イノベーションセンター

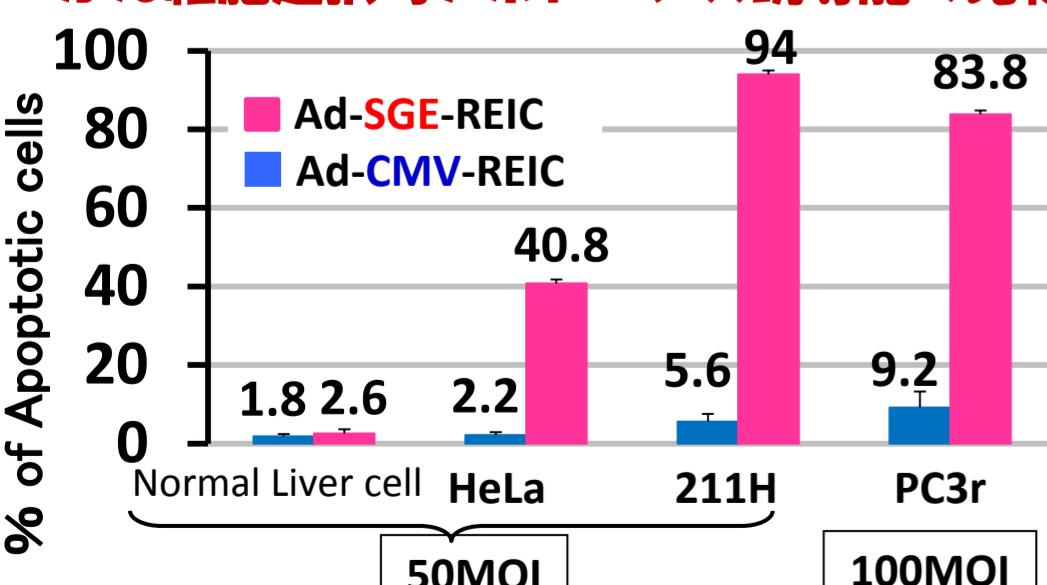
悪いところを早めに見つけ、そこだけを優しく治す

センター長： 公文 裕巳 (岡山大学大学院医歯薬学総合研究科)

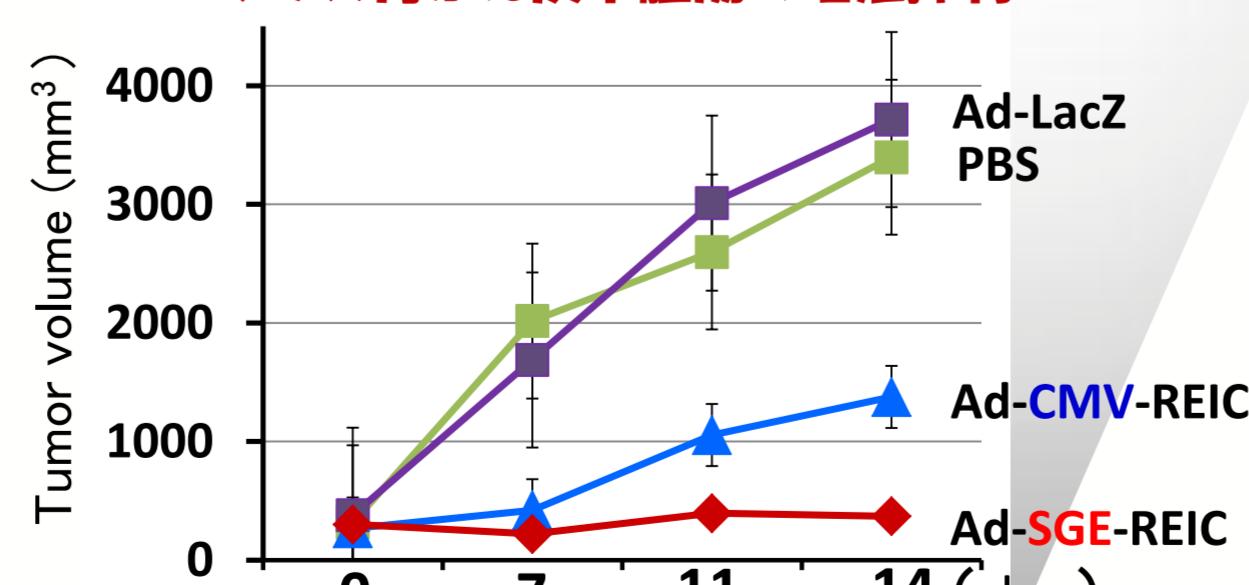
当面の最重要課題：

REIC遺伝子治療薬による
がん治療イノベーション

■がん細胞選択的アポトーシス誘導能の比較



■マウス腎がん皮下腫瘍の増殖抑制



第1世代(Ad-CMV-REIC)より強力な抗がん効果を確認！

桃太郎源株式会社によりGMP製造中

岡山大学病院

遺伝子治療臨床研究の推進

厚生労働省・医療技術実用化総合研究事業
(H.23～)

■前立腺がん (研究開始: H.23.1～)

研究総括医師： 那須 保友 教授
(新医療研究開発センター)

■悪性胸膜中皮腫 (厚労省申請: H.23.3)

研究総括医師： 豊岡 伸一 讲師
(呼吸器外科)

桃太郎源株式会社

遺伝子医薬臨床開発の推進

■Ad-REIC製剤のGMP製造

■知的財産戦略、事業化ファイナンス

■REIC遺伝子検査技術の研究開発

■臨床研究プロトコールの作成支援

■米国での臨床治験

■中国での臨床開発支援(ライセンス契約済)



岡山大学
OKAYAMA UNIV.

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 戰略企画室

電話： 086-235-7548 E-mail : icont@md.okayama-u.ac.jp

In situ REIC/Dkk-3 gene therapy creating a new generation of cancer vaccine

Hiromi Kumon, Yasuyuki Fujii
Innovation Center Okayama for Nanobio-targeted Therapy, Okayama University



Yasutomo Nasu, Masami Watanabe

Center for Innovative Clinical Medicine, Okayama University Hospital

Cancer therapeutic gene REIC/Dkk-3

REIC" is ...

Recently discovered tumor suppressor gene, whose expression is significantly reduced in a wide variety of cancer cells
⇒ An ideal cancer therapeutic gene, which can be applied to most solid tumors

Basic patents: JP patent (3813872) and EU patent US11/434,813
Application patents : ① PCT/JP2006/300411 ② PCT/JP2007/071170 and 5 additional patents

• 2000 : An immortalization-related gene isolated and cloned at Okayama Univ.
• 2005 : Tumor suppressor function and high applicability to gene therapy confirmed
• 2007 : Momotaro-gene Inc, a start-up company from Okayama Univ. established
• 2009 : Overall action mechanism as cancer therapeutic gene almost clarified
• 2011 : First-in-man study on prostate cancer initiated

REIC-expressing adenovirus : "Synergic action mechanism"

- Selective killing of cancer cells
→ Providing an ideal presentation of cancer antigens to the immune system
- Induction of CTL (cytotoxic T lymphocyte)
→ Attacking of distant metastatic cancer cells
- Activation of NK cells
→ Killing of cancer cells escaped from CTL

* Target therapy not related to genetic repair or mechanism

Next Generation Cancer Vaccine

Clinical study of REIC gene therapy

Grp. A

Castration resistant prostate cancer
Multiple metastases
Systemic effects by augmented tumor immunity

Grp. B

High risk localized prostate cancer
Neoadjuvant therapy
Prevention of Relapse after surgery

Group B (Neoadjuvant therapy) Dose level 3 (1×10^{12} vp)

MRI changes

Changes of PSA

Case 8: 65y, Histopathological changes

Evaluation of serial sections

Apoptosis

TUNEL

Immunohistochemical staining

Cytotoxic T lymphocyte (CTL)

Dendritic cell (DC)

50.0 μm

Dose levels of Ad-REIC :

Level 1 : 1×10^{10} vp
Level 2 : 1×10^{11} vp
Level 3 : 1×10^{12} vp

Remarkable safety : No adverse events except for mild fever

Clinical efficacy : PSA response & Immunopathological effects

Proof of concept of Ad-REIC was almost established.

Second generation of Ad-REIC (Ad-SGE-REIC) is under development

Enhancers increasing cancer-specific expression

Comp. of REIC expression

Growth inhibition of mouse subcutaneous kidney tumor

Comp. of cancer selective apoptosis

In comparison with Ad-CMV-REIC, anti-tumor effect was enhanced by Ad-SGE-REIC

New collaboration with seven companies (2010~)

JST, local industry-academia-government Joint research cooperation (2011~)

Mext's Special Coordination Funds for Promoting Science and Technology "Creation of Innovation Centers for Advanced Interdisciplinary Research Areas" (FY2006-2009)

Innovation Center Okayama for Nanobio-targeted Therapy

Development of new non-invasive theranostics, detecting and killing only cancer cells

Director : Hiromi Kumon (Okayama University)

Current top priority : Medical innovation by Ad-REIC

Okayama Univ. Hospital

Clinical study of gene therapy

MHLW's "Health Labour Sciences Research Grant" (FY2011~)

Prostate cancer (initiated Jan. 2011)

Principal Investigator: Prof. Yasutomo Nasu (Center for Innovative Clinical Medicine)

Malignant mesothelioma

Principal Investigator: Dr. Shinichi Toyooka (Chest Surgery)

Under application, Mar. 2011

Momotaro-gene Inc.

Development of gene therapy

Manufacturing GMP Product

Intellectual property strategy

Planning of clinical protocol

Industrialization

Development of Ad-SGE-REIC, supported by A-STEP "practical application" (2011~)