

イノベーション・ジャパン 2008 新技術説明会



新規がん抑制遺伝子REIC/Dkk-3を用いた革新的標的医療の創造

「がん抑制遺伝子REIC/Dkk-3を用いた 新規がん予防・治療剤」

岡山大学ナノバイオ標的医療イノベーションセンター
(ICONT)

発表者：渡部昌実

出展者：柏倉祐司、公文裕巳

新技術説明会番号PW5

小間番号W-55

研究背景

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

平成18年度より実施

目的: **イノベーションを創出し、次世代を担う研究者・技術者を育成する機能を備えたシステムを実現**することを通じ、**10～15年後に新たな産業の芽となる先端技術を確立**するため、**実用化を見据えた基礎的段階から、産学が協働して先端融合領域における研究開発を推進**

実施期間: 原則10年間

実施規模: 年間5～10億円程度(当初の3年間は2～5億円)

企業からも同等規模のコミットメントを獲得

大学と産業界が対等な立場で協働



基礎研究から研究開発までを一貫して推進

研究者の自由な発想に基づく研究

特定の政策目的に基づく基礎研究

出口志向の研究開発(シーズと結びつけ)

出口志向の研究開発(出口が明確)

先端融合領域イノベーション創出拠点の形成

「先端融合領域イノベーション創出拠点の形成」採択課題

| 提案課題名 | 提案機関 | 共同機関 |
|-----------------------------|-------------|---|
| 生体ゆらぎに学ぶ知的人工物と情報システム | 大阪大学 | オムロン(株)、日本電子(株)、日本通信電話(株)、ニプロ(株)、松下電器産業(株)、三菱重工業(株) |
| 高次世代イメージング先端テクノハブ | 京都大学 | キャノン(株) |
| 少子高齢社会と人を支えるIRT基盤の創出 | 東京大学 | トヨタ自動車(株)、オリンパス(株)、(株)セガ、凸版印刷(株)、(株)富士通研究所、松下電器産業(株)、三菱重工業(株) |
| ナノ量子情報エレクトロニクス連携研究拠点 | 東京大学 | シャープ(株)、日本電気(株)、(株)日立製作所、(株)富士通研究所 |
| ナノバイオ標的医療の融合的創出拠点の形成 | 岡山大学 | 日東電工(株)、(株)林原生物化学研究所、イーピーエス(株)、効イ医科工業(株)、オンコリスバイオファーマ(株)、(株)ピークル、桃太郎源(株) |
| 分析・診断医工学による予防早期医療の創成 | 名古屋大学 | 日本ガイシ(株)、オリンパス(株)、富士通(株)、伊藤忠商事(株) |
| 未来創薬・医療イノベーション拠点形成 | 北海道大学 | 塩野義製薬(株)、(株)日立製作所 |
| 半導体・バイオ融合集積化技術の構築 | 広島大学 | エルピーダメモリ(株) |
| 再生医療本格化のための最先端技術融合拠点 | 東京女子医科大学 | 大日本印刷(株)、(株)セルシード |

開発の目的

岡山大学における「ナノバイオ標的医療の融合的創出拠点の形成」

治療遺伝子や薬剤を効率よく目的のところに運搬するシステムと先端画像化技術を融合し、「細胞レベルで悪いところ(非常に小さな病巣)を見つけ出して優しく治し、その過程を画像でモニターする」標的医療を実現する。

新しい運搬システム **がん細胞だけをターゲット**

- ・アデノウイルス (岡山大学)
- ・生分解性ポリマー (日東電工)
- ・バイオナノカプセル (ビークル)

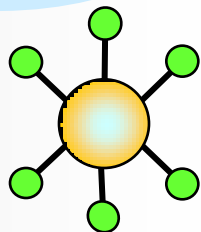


革新的治療薬

- ・腫瘍融解アデノウイルス(オンコリス)
- ・新規がん抑制遺伝子 (岡山大学)

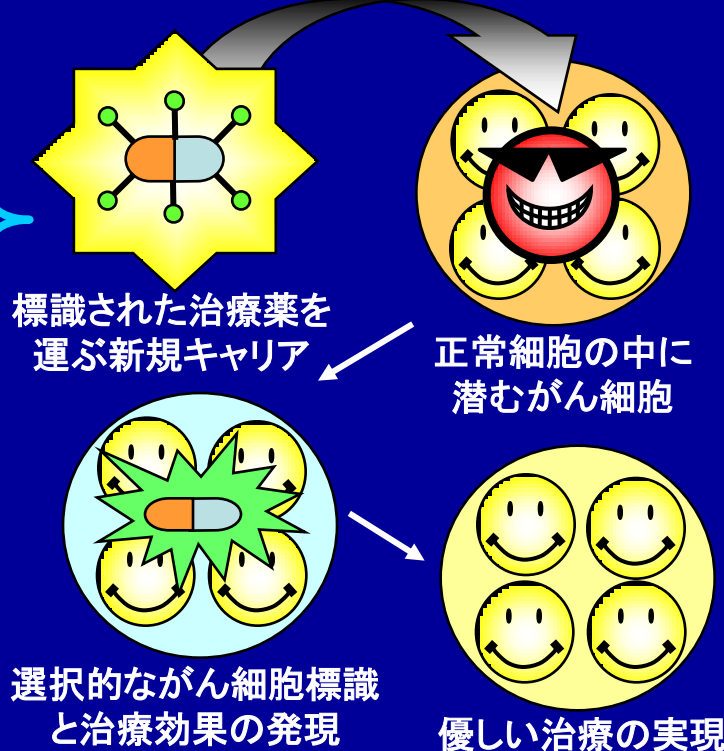
先端画像化技術

- ・蛍光蛋白 (岡山大学)
- ・蛍光アミノ酸(岡山大学)



目的分子だけを標識化

がん細胞だけを見つけて殺す!!
それを、画像でモニターする。



がん医療の革新

+ 先端融合：物理エネルギーの併用、次世代細胞治療

岡山大学ナノバイオ標的医療イノベーションセンター (ICONT)の目指すもの

細胞レベルでの分子イメージングから遺伝子・細胞治療まで、ナノ・バイオテクノロジーの融合による、ヒトに優しい標的医療の実現を目指す。

具体的には、新規のがん標的治療の実現のため、REIC遺伝子を中心とした遺伝子治療や免疫学的がん治療の開発を行っている。また、高効率・低副作用のナノバイオDDSキャリアの開発を進めながら、生体分子イメージングを駆使したがんの超早期診断およびがん標的治療のモニタリングの研究を行っている。



魔法の治療遺伝子「**REIC/Dkk-3**」
Reduced Expression in Immortalized Cells/Dickkopf-3

究極のがん遺伝子治療と
標的医療の創出

- ・がん細胞のみに細胞死を誘導
- ・多種類のがんに幅広く適用
- ・抗がん免疫の活性化

⇒究極の遺伝子治療(がん予防)と
分子標的治療(創薬)への展開

全ての条件を満たす新規がん抑制遺伝子REIC

・基本特許: 特開2006-158399, 米国No.10/130,360
・応用特許(1) WO/2006/098074 ・応用特許(2) 出願

がん抑制遺伝子
REICは、
このICONT事業の
達成のための
核となるシーズ
でもある。

REICの研究開発のICONTの中での位置付け

REIC遺伝子を用いた、がん遺伝子治療

—これまでの動物実験での治療効果—

マウス前立腺がんモデル(RM9)

Ad-REICで治療



対照群

Ad-REICで治療



対照群

がんを縮小



▶ 前立腺がん



▶ 腹部リンパ節

がんの進展を
予防

皮下腫瘍のモデル(PC3)

Ad-REICで治療



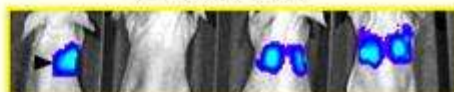
対照群

悪性中皮腫のモデル(211H)

治療前



Ad-REICで治療

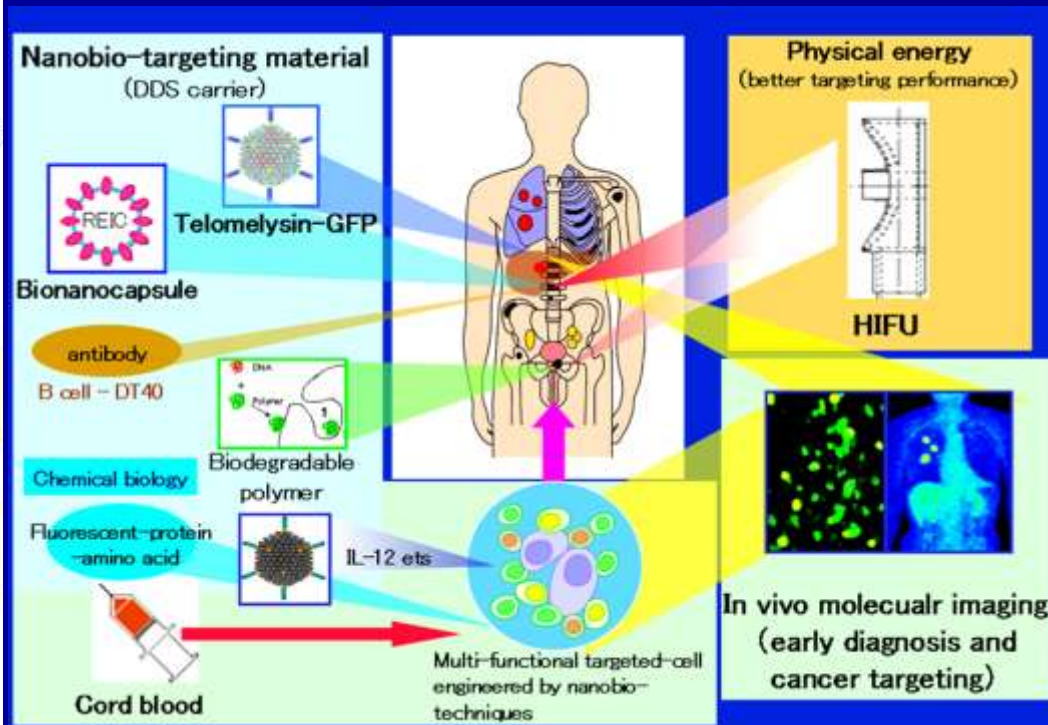


▶ 悪性中皮腫
の腫瘍

▶ 皮下腫瘍

REICは、様々ながんの
遺伝子治療における有力候補遺伝子。
これまでは、
アデノウィルスベクターとして使用。

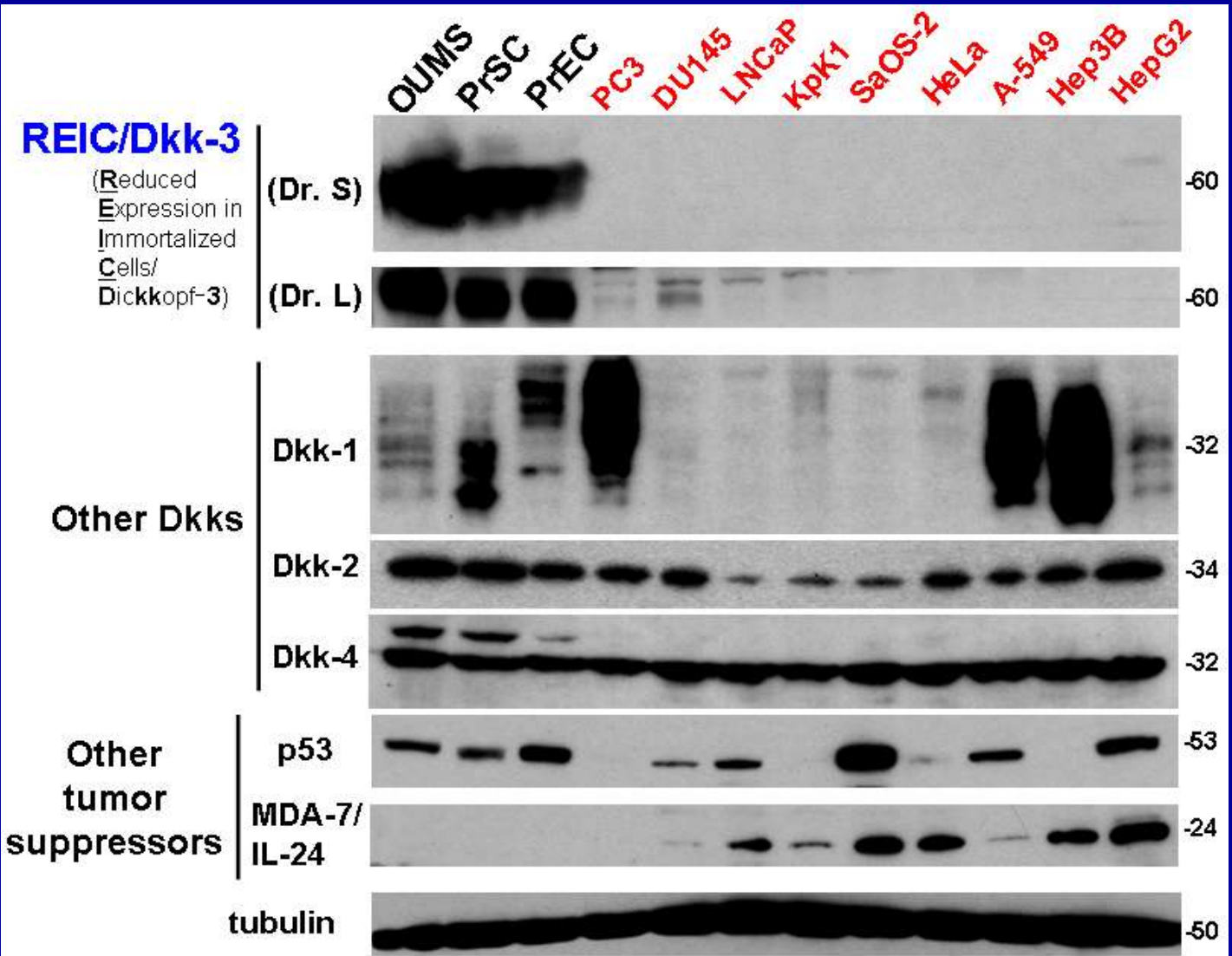
ICONTで開発中の新規のDDS
(Drug delivery system)による
遺伝子発現—Imaging法にリンクさせていく。



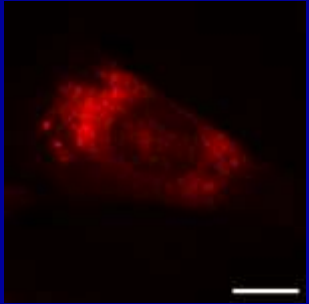
REICの学術的背景① REICのがん抑制遺伝子としての優位性

REIC/Dkk-3とホモロジーがあるとされるDkk-1, -2, -4や、p53などの他の有力ながん抑制遺伝子と比べて、REIC遺伝子は多くのがん種で、確実に、その発現が低下している。

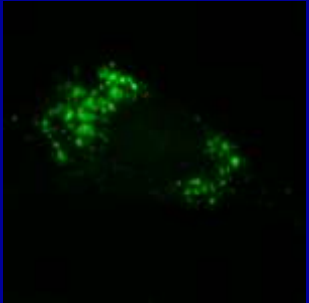
REICタンパク質は、細胞内では、小胞体の付近に局在。



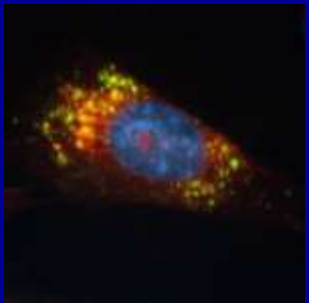
小胞体のマーカー



REICタンパク質



重ね合わせ像



REICの学術的背景③ REIC遺伝子の既知の抗がん作用機序

分泌タンパク質
REIC/Dkk-3

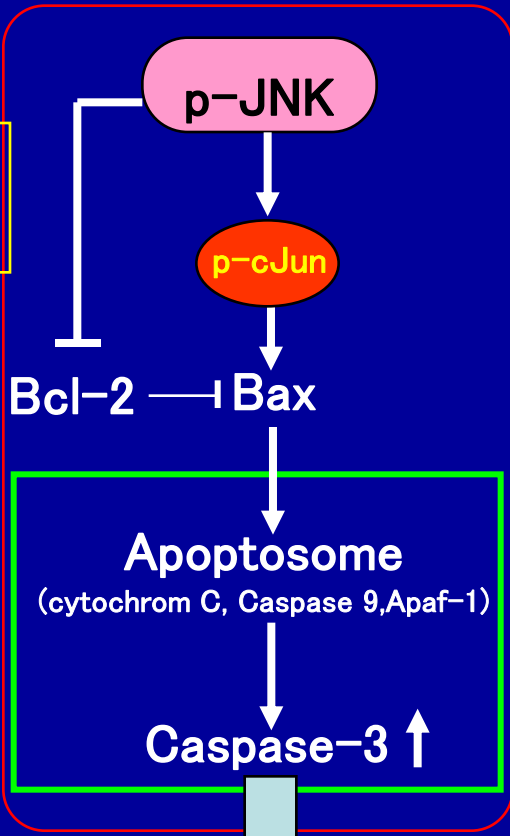


小胞体ストレス

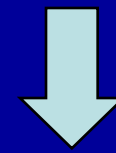


強制発現

前立腺がん・腎細胞がん・
悪性中皮腫・乳がん・精巣腫瘍



正常細胞では、
REIC発現が活発であり、
大量のREIC産生に対して
許容性あり、
小胞体ストレス反応が発生せず、
細胞死は誘導されない。



がん細胞特異的

アポトーシス誘導 ↑

REIC発現のほとんど無いがん細胞で、
(REICを作ることに慣れていない)

大量のREICタンパク質が
細胞内で生成され
小胞体内で糖鎖修飾などをうける
過程において、

その許容量をこえた
REICタンパク質生成・修飾の要求が
その細胞に対する
小胞体におけるストレスとなり、

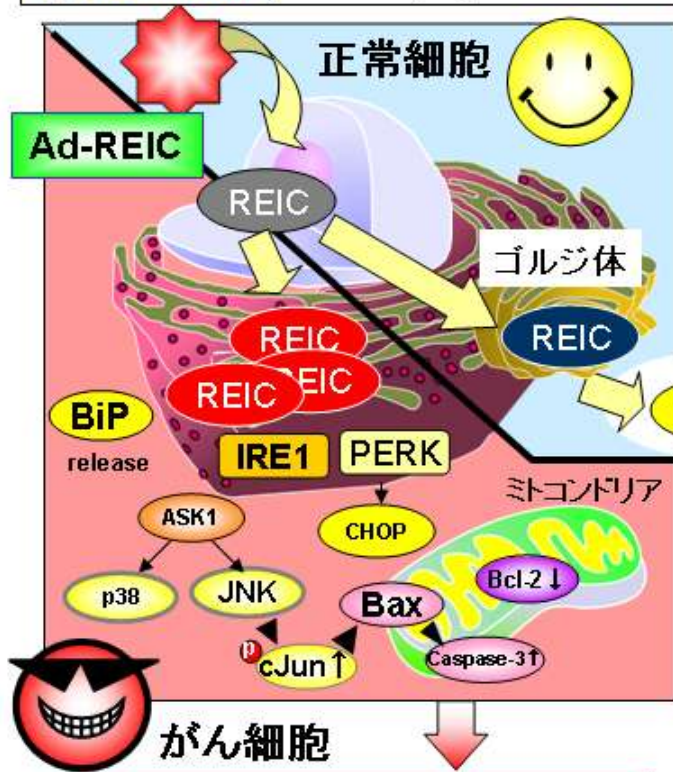
結果として細胞死が導かれる。

本技術に関する知的財産権

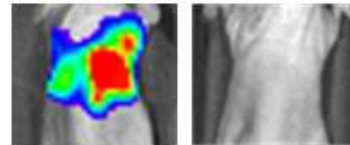
新規がん抑制遺伝子REICのがん抑制機能と関連特許

・REIC基本特許①

特開2006-158399, US11/434,813, EP00956811.4



悪性中皮腫モデル



対照群 REIC治療群

・応用特許⑤

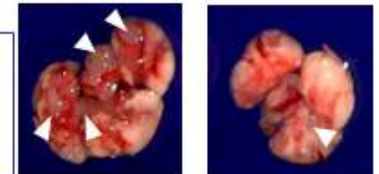
REICによる悪性中皮腫の治療効果
特願2008-196857

・応用特許④

REICによる抗がん免疫活性化作用
特願2008-086516

分泌型REICによる
抗がん免疫賦活化

肺転移巣

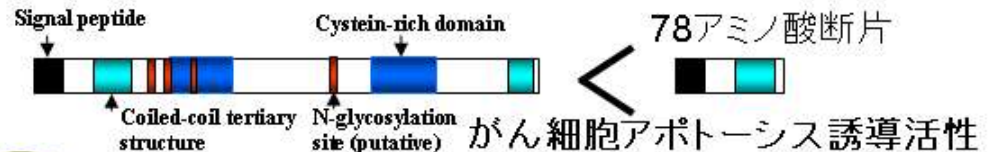


対照群 REIC治療群

肺転移巣(▲)の減少

・応用特許②

REIC遺伝子の部分断片及び該断片を含むがん治療薬
特願2006-289040, PCT/JP2007/071170



・応用特許③

抗がん剤耐性がんに対する抗がん剤増強作用
特願2007-287373

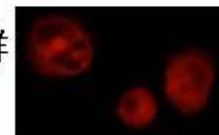
・応用特許①

前立腺がん細胞のアポトーシス誘発剤
特願2005-073807, PCT/JP2006/300411

REICによる
抗がん剤(赤色)
感受性復帰



対照群



Ad-REIC
添加後

新規がん抑制遺伝子REIC/Dkk-3を用いた革新的標的医療の創造

「がん抑制遺伝子REIC/Dkk-3を用いた 新規がん予防・治療剤」の 開発の目指すところ

岡山大学発である、がん抑制遺伝子REIC/Dkk-3の

臨床の場における実効性を確認し、

この遺伝子およびタンパク質を用いた

新規で、普遍性のある

がん治療法・がん予防法を確立させる。

臨床応用(実用化・マーケットの確保)という

目標あってこそその基盤研究ということを、

常に認識し、研究を遂行。

今回、御紹介したい、
がん抑制遺伝子REICに関する新技術の内容
-REIC遺伝子を用いた遺伝子治療研究開発の最前線-

研究成果①: Ad-REIC剤の抗がん免疫活性化作用について。
(特許申請中。特願2008-086516)

Ad-REIC剤を介したREIC遺伝子発現による、
がん細胞アポトーシス誘導および抗がん免疫活性化作用を介した
がん転移巣の腫瘍縮小効果について。

研究成果②: Ad-REIC剤投与の「抗がん剤耐性の改善」作用について。
(特許申請中。特願2007-287373)

Ad-REIC剤が、抗がん剤耐性乳がん細胞において、
がん細胞アポトーシス誘導のみならず、抗がん剤の感受性の回復。

研究成果①: Ad-REIC剤の抗がん免疫活性化作用について

**REIC
タンパク質**

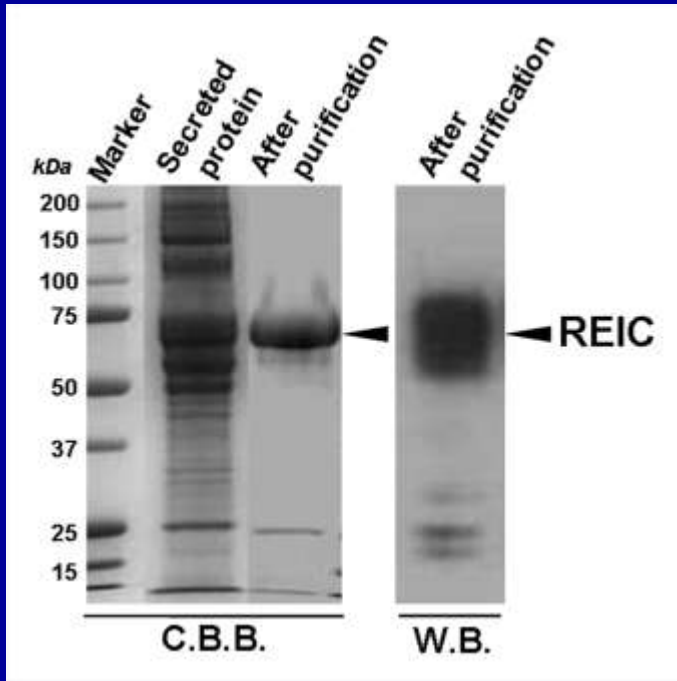


多くの種類のがん細胞でREIC発現が低下しており、REICタンパク質の発現が低下した細胞では、そのREICの発現低下が原因で、その細胞ががん細胞化・腫瘍化していったという可能性がある。

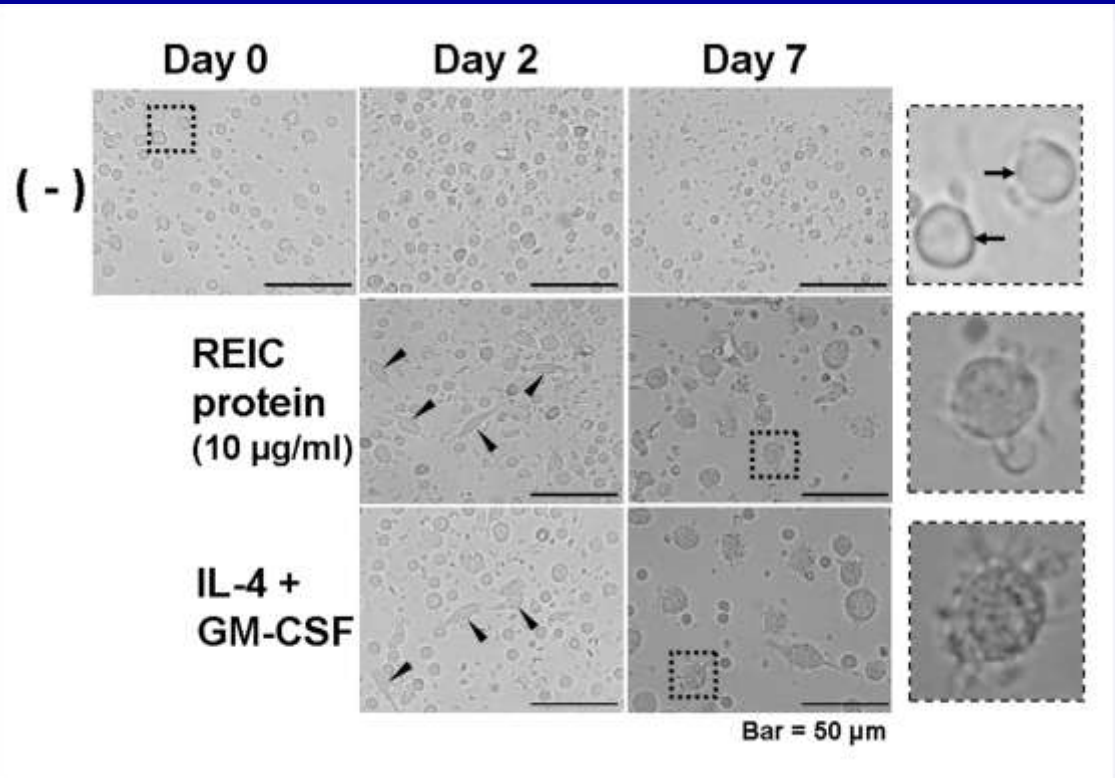


REICタンパク質の **サイトカイン様作用** を発見。

REICタンパク質の精製

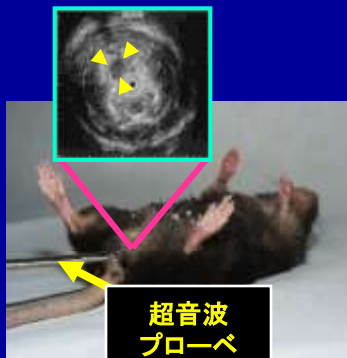
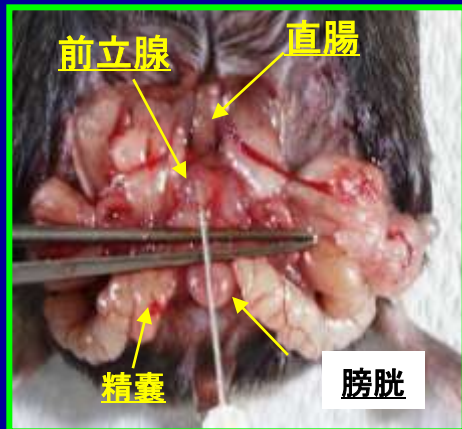


REICタンパク質添加による単球の樹状細胞様分化



マウス同所性前立腺がん(同時性肺転移)モデル Ad-REIC局所遺伝子治療

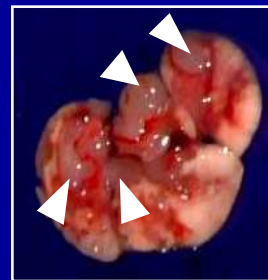
同所性前立腺がんモデルマウス



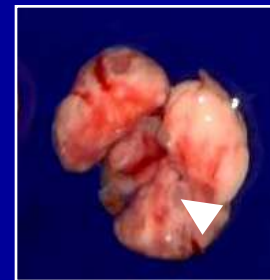
経直腸的超音波

RM9細胞(マウス由来)移植前立腺がん

肺転移巣



対照群



REIC治療群

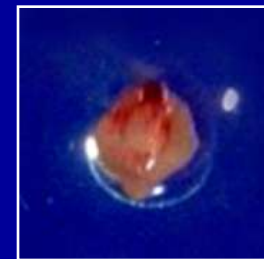
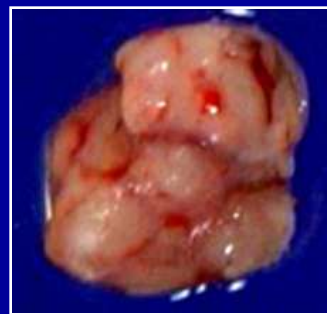
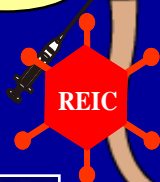
全身性の
抗腫瘍免疫
活性化

REIC

REIC

REIC

直接的抗がん作用
と隣接がん細胞へ
の波及効果
(バイスタンダー効果)



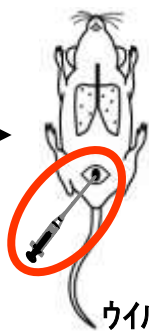
前立腺がん原発巣

がん細胞移植 → REICアデノウイルスを
がん病巣へ直接注入 → 評価

5000個のがん細胞を直接前立腺内へ注入

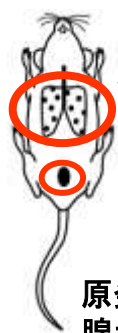


7日後



ウイルス注入

14日後



肺転移巣数

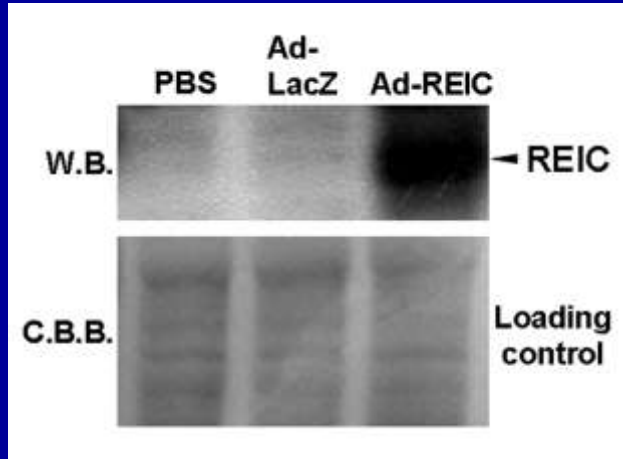
原発前立腺がん腫瘍容量

50000個のがん細胞を尾静脈より注入

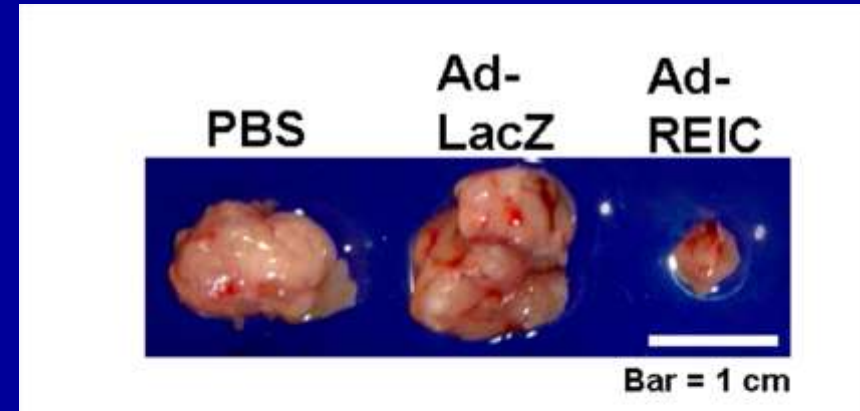


Ad-REIC局所遺伝子治療の 局所前立腺における腫瘍抑制効果

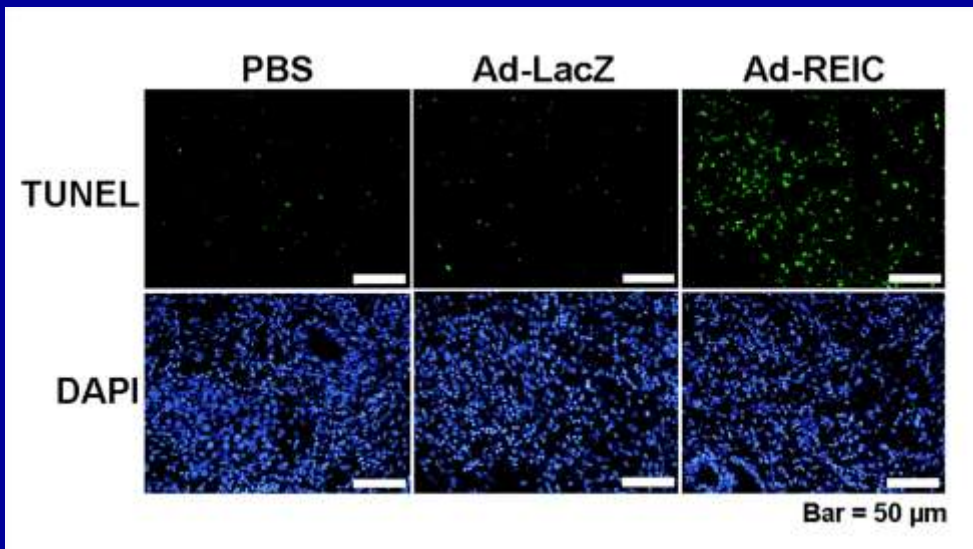
局所がん病巣内における REICタンパク質の発現



局所がん病巣内における 腫瘍増殖抑制効果

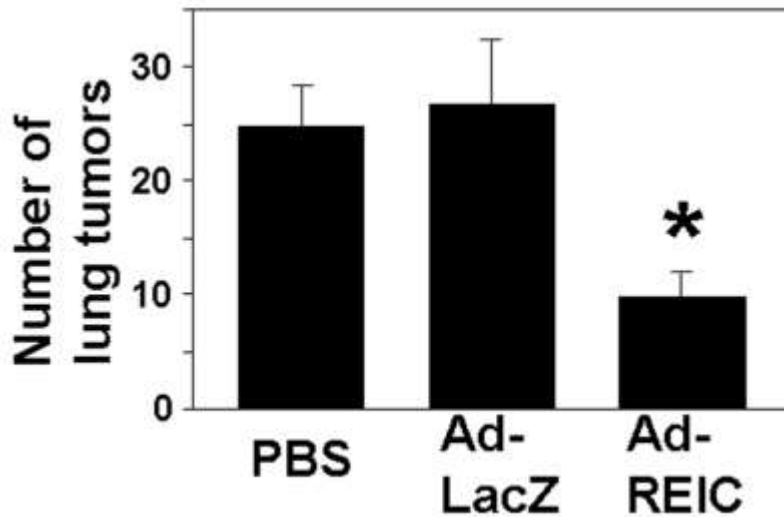
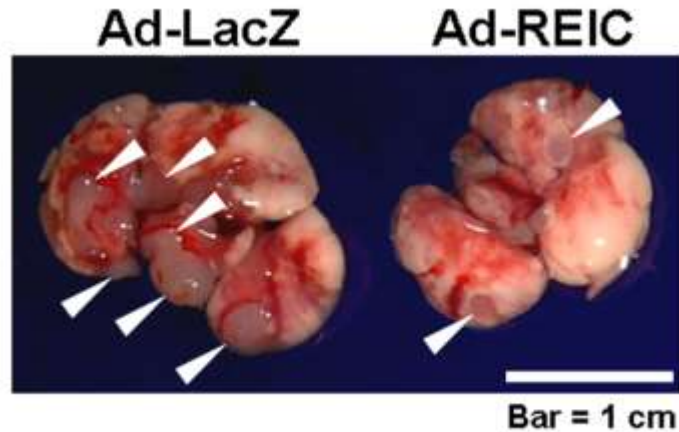


局所がん病巣内におけるアポトーシス誘導

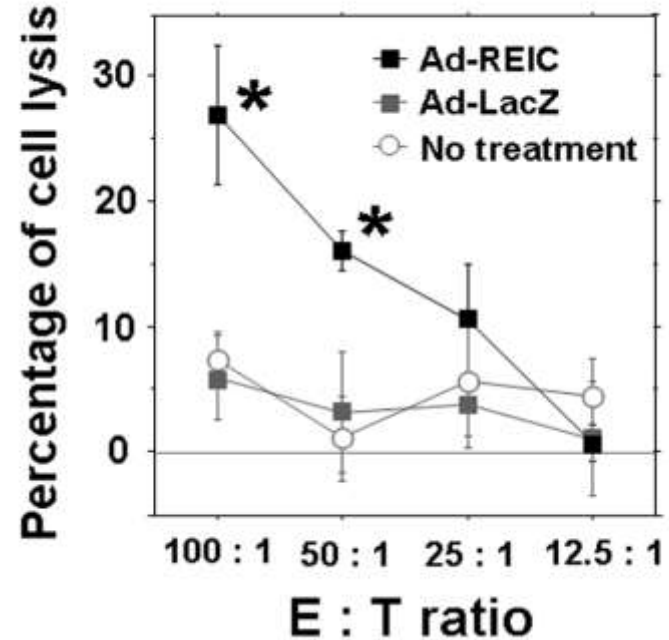


Ad-REIC局所遺伝子治療の肺病巣における腫瘍抑制効果

肺病巣の腫瘍増大抑制効果



全身的な 抗がん細胞免疫の活性化



**Ad-REIC剤の局所がん注入により、
局所がんのみならず、その転移病巣までを
も縮小させる可能性。
同様の結果が臨床的に得られれば、
正に、イノベーションが起きる**

Ad-REIC局所遺伝子治療における 腫瘍抑制効果の機序

樹状細胞は、がん免疫、炎症などの機構に極めて重要な役割を果たす。

今回、IL-4 + GM-CSFで誘導される樹状細胞に形態学的に非常に類似する細胞が、REICタンパク質により、末梢血単球から誘導されることを証明した。すなわち、REICタンパク質は、細胞外から細胞に作用して細胞の分化を司るサイトカイン様作用を有すると考えられる。

Ad-REIC剤を局所前立腺腫瘍内に投与するin vivo実験で確認された、強力な腫瘍増殖抑制効果(局所前立腺がんおよび肺転移巣)・抗がん免疫活性の上昇を踏まえると、局所でのがん細胞アポトーシスと産生されたREICタンパク質により、局所・全身効果として単球からこの樹状細胞様に分化した細胞が誘導され、結果として、抗がん性を持つリンパ球が全身性に活性化された可能性がある。

研究成果②:

Ad-REIC剤投与の「抗がん剤耐性の改善」作用について。

臨床の場では、抗がん剤耐性のがんの進行が大きな問題。多くのがん患者において、抗がん剤が効かなくなり、がんの進行が阻止できなくなる。

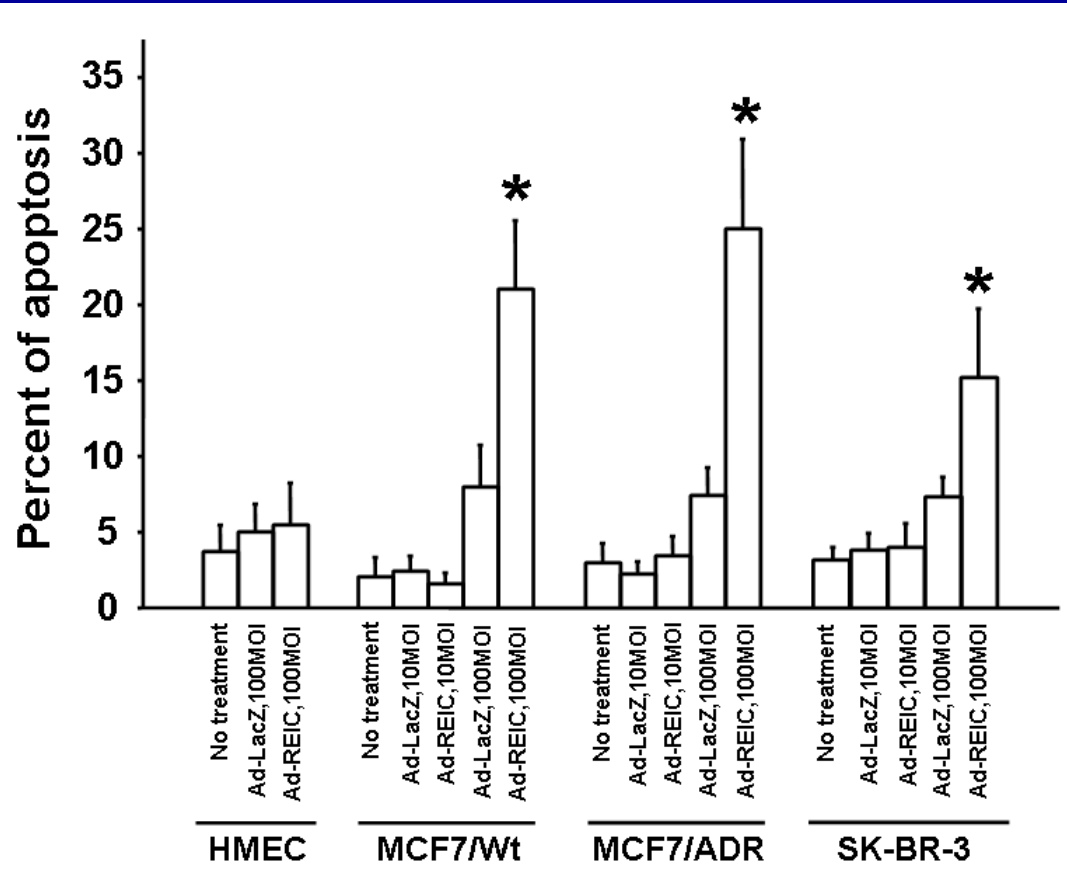
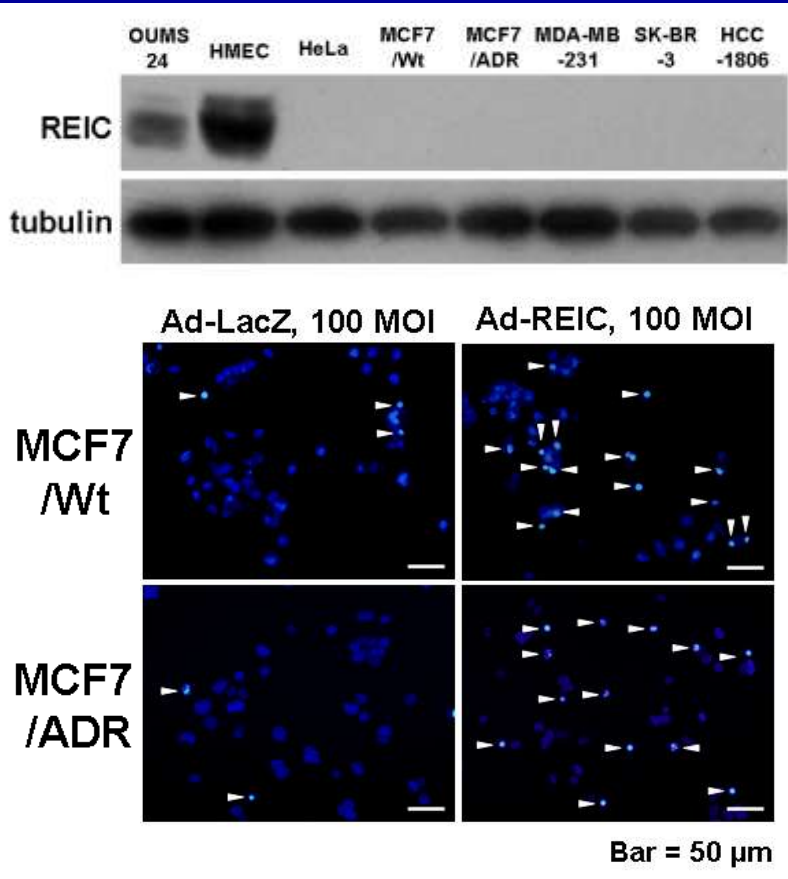
文献的に、REIC遺伝子のアポトーシス誘導作用の必須因子であるJNK活性化は、この抗がん剤耐性を解除する作用があるという報告がある。

Ad-REIC剤の投与で、抗がん剤耐性が解除され、抗がん剤の効果が回復・増強すると考えられる。

この仮説が正しければ、単剤投与でがん細胞死や腫瘍縮小効果が認められる本剤と、抗がん剤との併用により、抗がん作用が二重に奏効して強い腫瘍縮小効果が期待される。

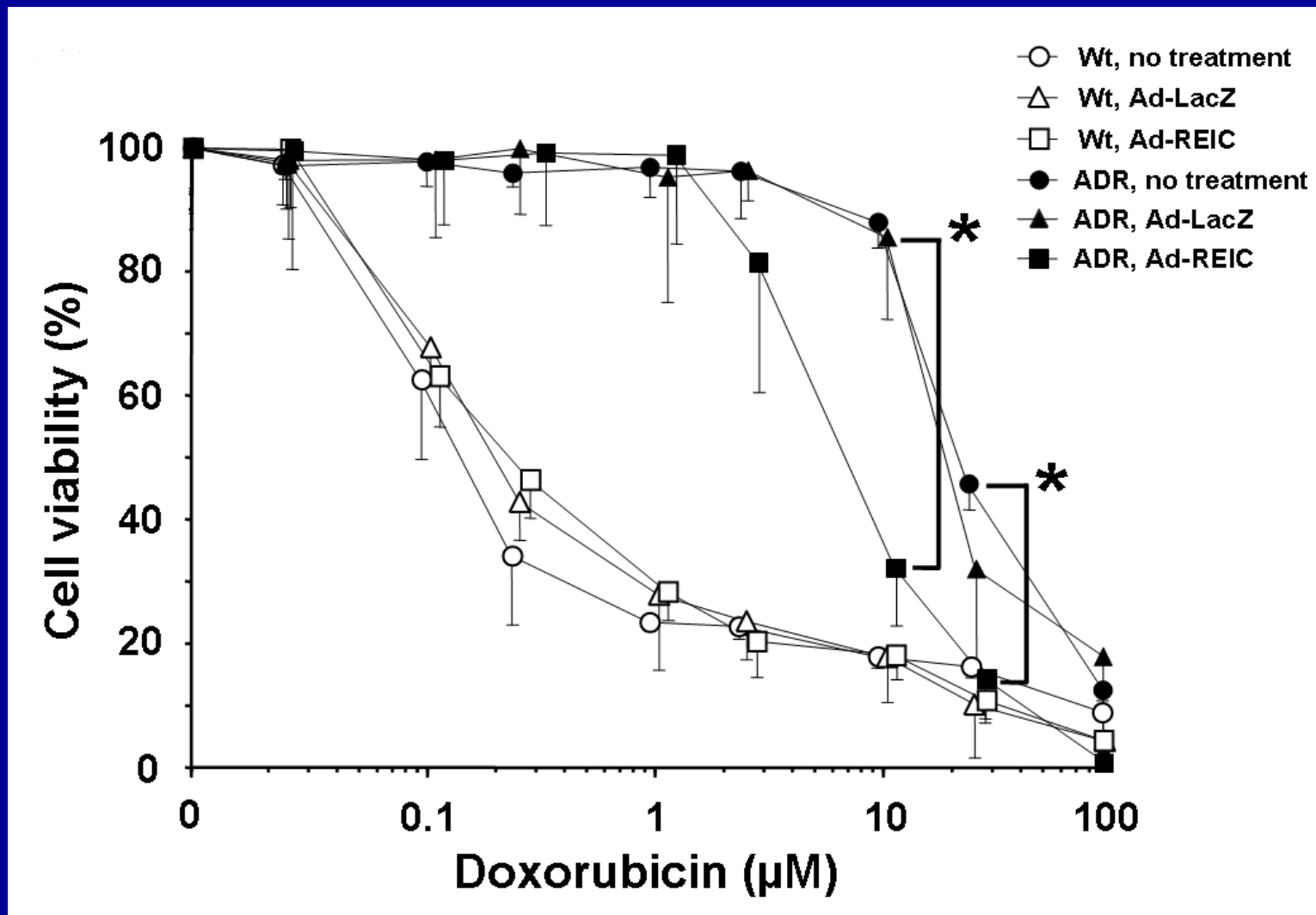
現在まで、ヒトの様々ながん種で、Ad-REIC剤投与によるアポトーシス誘導が証明
 (前立腺がん、腎細胞がん、精巣腫瘍、悪性中皮腫)。

新しく、乳がんで解析。(抗がん剤耐性実験: MCF7/Wt と MCF7/ADR を使用。)



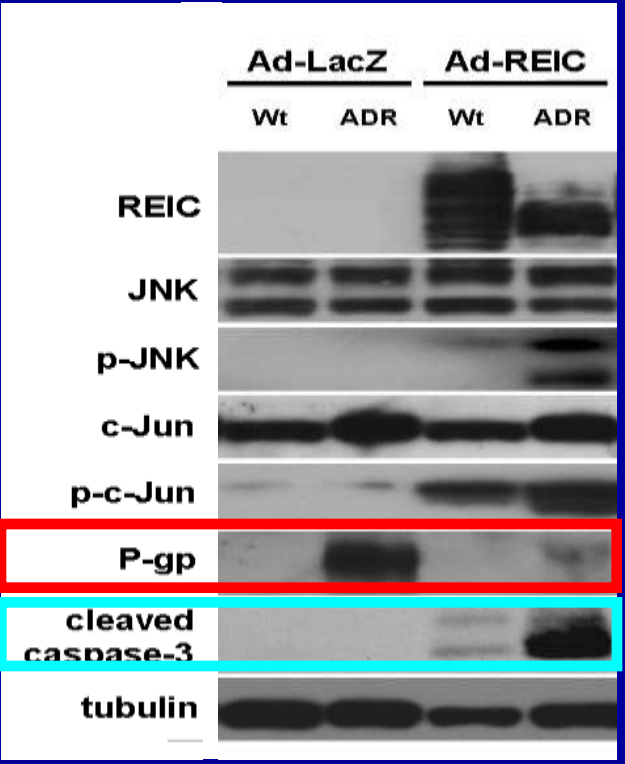
乳がん細胞では、やはりREIC発現は低下(欠如)しており、
 REICの強制発現によりアポトーシスが誘導される。
 Ad-REIC剤は、乳がんにおいても有用である可能性がある。

Ad-REIC剤投与による抗がん剤耐性細胞の抗がん剤感受性の改善。 (MCF7/Wt と MCF7/ADR を使用。)

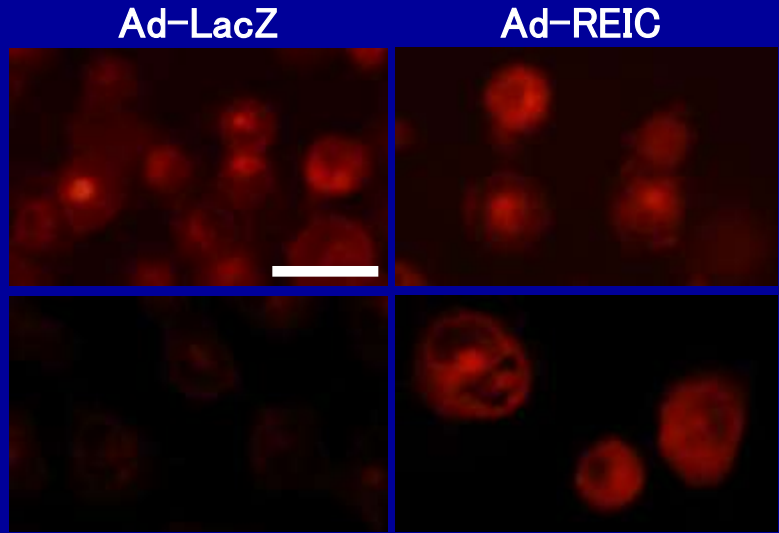


抗がん剤耐性の乳がん細胞である MCF 7/ADR 細胞では、REIC強制発現により、抗がん剤に対する感受性が増強される(抗がん剤が、より効くようになる)。

Ad-REIC剤のin vitroの投与により、乳がんの抗がん剤アドリアマイシン耐性株であるMCF7/ADR細胞株の持つ抗がん剤耐性が減弱された。その機序は？



細胞内のアドリアマイシンの蓄積



Bar = 50 μm

REIC強制発現に伴った小胞体ストレスにより、JNKとc-Junが活性化され、P-糖タンパク質の発現が減少、細胞におけるアドリアマイシンの排出機能が低下し、結果として、アドリアマイシンがより低濃度でがん細胞死も導くことになったと考えられる。

臨床の場合において、Ad-REIC剤は、抗がん剤治療に抵抗性が認められるようになったがん病変を持つ患者にも有用であると考えられる。単剤投与でもがん細胞死・腫瘍縮小効果が認められる本剤と、抗がん剤との併用により、抗がん作用が2重に誘導され、強い腫瘍縮小効果が期待できる。

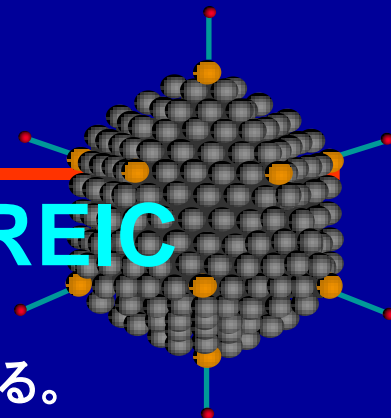
従来技術とその問題点

- ・ 既に実用化が目指されている同様の代表的な遺伝子治療製剤として、p53遺伝子発現アデノウイルスベクターADVEXIN (FDAにおいて迅速審査の対象であり、現在、第Ⅲ相臨床試験中) が挙げられる。その製剤の実効性、がん細胞特異性は未知であると考えられる。
- ・ しかしながら、遺伝子治療製剤自体の開発は、未だ世界の先端領域にあり、実際に実用化され、かつ普遍的実効性が確認された製剤は皆無である。

新技術の特徴・従来技術との比較

- ・ REIC遺伝子を用いることにより、従来技術で困難(問題点)であったがん細胞標的性を改良することに成功したと考えている。
- ・ がん抑制遺伝子REIC/Dkk-3は、アポトーシス誘導作用のみならず免疫賦活作用を示し、前立腺がん、腎細胞がんなどの前臨床(動物)試験において、従来最も効果が高いとされるp53遺伝子に優る成績が得られている。
[本研究関連の論文(Cancer Res. 2005 Nov 1;65(21):9617-22.)および当大学未発表データを、他施設より報告されている四つの論文(Gene Ther. 1998, 5(5):605-13, Clin Cancer Res. 2000, 6(11):4402-8, J Cancer Res Clin Oncol. 2003, 129(8):463-71, Mol Cancer Ther. 2005, 4(2):187-95)のデータと比較した。]
- ・ 本技術の適用により、がん細胞特異的に強力にアポトーシスを誘導できるため、副作用の少ない、効率的ながん遺伝子治療の遂行が期待される。

本技術が目指すもの



Ad-REIC

本技術の用途と展開される業界

- 本技術の核であるAd-REIC剤をGMP製造することにより、医療の場でがん疾患における新規医薬品としての用途を考えている。

岡山大学泌尿器科における遺伝子治療実績

HSV-tkアデノウイルスベクターおよびガンシクロビルを用いた前立腺がん遺伝子治療臨床研究を完遂。

岡山大学泌尿器科における遺伝子治療実績に基づいて、

- IL-12遺伝子をコードしたアデノウイルスベクターを用いて前立腺がん遺伝子治療臨床研究を実施中。
- がん抑制REIC遺伝子をコードしたアデノウイルスベクターを用いて前立腺がん遺伝子治療臨床研究を実施する。

2007年 (8/17)

2008年 (5/1)

2012年 (4年後)

2015年 (7年後)

バイオ
ベンチャー
桃太郎源社
設立

臨床研究の
学内申請
(前立腺がん)

臨床研究の開始
(前立腺がん・
悪性中皮腫)

臨床研究の完遂
臨床治験へ移行

バイオベンチャー、桃太郎源株式会社を設立

桃太郎源株式会社 (Momotaro Gene Inc.)

設立 平成19年(2007年)8月17日

本社 岡山県岡山市津島福居1-7-30-6

事業内容 がん抑制遺伝子「REIC」を中心とする創薬事業

資本金 1000万円

代表取締役 塩見 均

取締役 公文裕巳、小林 榮、神杉和男

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科がその研究開発をリードしている「がんに対する in situ 遺伝子治療」に用いるための、がん抑制遺伝子REIC-アデノウイルス製剤の開発を当初の事業化目標とする。今後3カ年をめどに、製薬業、CRO業など医療関係企業とのアライアンスを確立し、大学発技術ベンチャー企業として、創薬全体の流れの中で、前臨床試験、医師主導探索的臨床研究(アジアでの実施を含む)を的確に実施する。これらの実績をもとに、製薬企業等へのライセンスを行い、臨床試験、承認申請、販売戦略など創薬後期の業務の円滑な推進を図る。

実用化に向けた課題と企業への期待

現在、Ad-REIC剤について、GMP製造が可能なところまで開発が進んでいます。

今後、小規模臨床研究にて本剤の実効性が確認された場合、さらなる大規模臨床試験が、本剤の実用化に必要です。

この臨床治験およびその後の製造・販売に不可欠な協働企業（製薬企業など）が未決（未解決）であり、現時点でまたは将来的にその可能性のある企業との本剤の共同開発を希望しています。

2007年（8/17）

バイオ
ベンチャー
桃太郎源社
設立

2008年（5/1）

臨床研究の
学内申請
（前立腺癌）

2012年（4年後）

臨床研究の開始
（前立腺癌・
悪性中皮腫）

2015年（7年後）

臨床研究の完遂
臨床治験へ移行
（その後の製造・販売
まで）

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
岡山大学ナノバイオ標的医療イノベーションセンター
（ICONT）

具体的に企業へ何を
期待するか・求めているか

Ad-REIC剤実用化（臨床治験）
の際の同ライセンス供与等による
共同開発を期待しています

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（ICONT），
戦略企画室。〒700-8558 岡山市鹿田町2-5-1, TEL;086-235-7548/FAX;086-235-7506