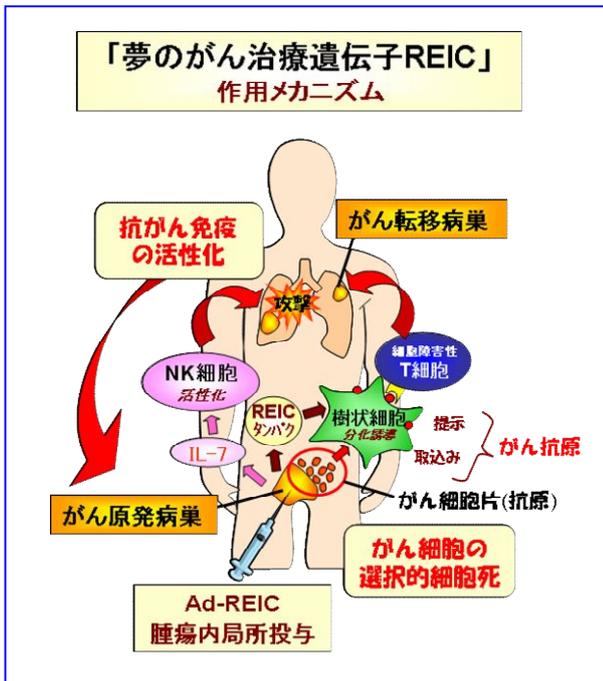


< 報道資料 >

「夢のがん治療遺伝子 REIC」の作用機序解明と 協働企業による遺伝子医薬の臨床開発着手

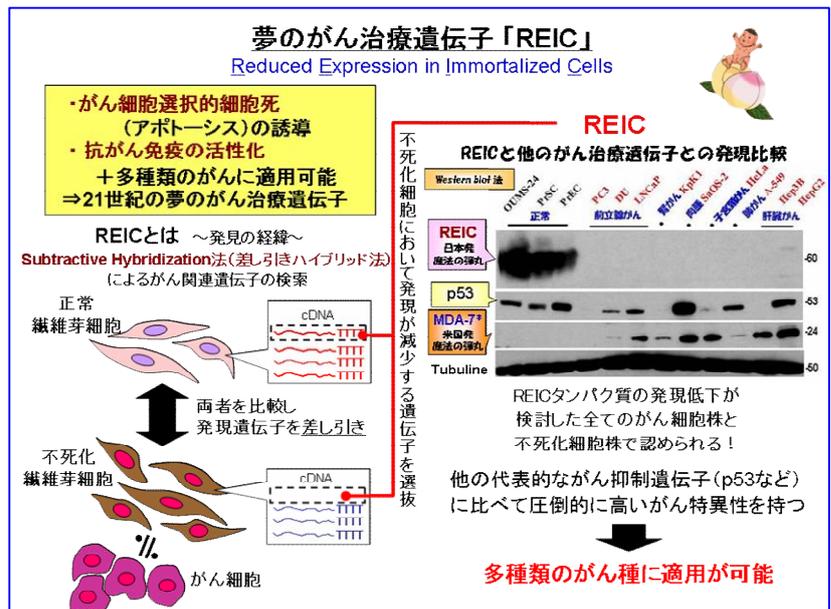
岡山大学では、現在、国の委託研究開発事業としては最大級規模である文部科学省・平成18年度科学技術振興調整費「先端融合領域イノベーション創出拠点の形成」採択事業として、「ナノバイオ標的医療の融合的創出拠点 (ICONT) の形成」を進めております。このたびその中核シーズである「がん抑制遺伝子 REIC」の「がん治療遺伝子」としての作用機序の概要が科学的に実証されました。これを受け、ICONT 協働企業である日東電工株式会社、桃太郎源株式会社では、新しい遺伝子医薬の実用化に向けて本格的な開発に着手いたします。



がんは 21 世紀前半に人類が克服すべき最大の医療課題であり、特に、進行がん、多発転移がん、再発がんは既存治療では対処できず、(1)がん細胞の選択的な細胞死と、(2)抗がん免疫の活性化が治療の鍵であることは世界のコンセンサスといえます。REIC は、この2つの機能を併せ持ち、しかも、多種類のがんに適用可能であり、21 世紀の夢のがん治療遺伝子と呼ぶにふさわしい機能を持つことが、改めて確認されました。

この治療遺伝子としての REIC の優れた特性と安全性の確立されている腫瘍内局所投与方法とを組み合わせることで、新規の遺伝子医薬の早期開発が可能と判断されます。特に、REIC 遺伝子は正常のヒト細胞で産生され、その発現タンパク質は血中にも存在していることより、治療にともなう腫瘍局所での一過性の発現増加に対する安全性の懸念も少なく、迅速な臨床応用が期待されます。

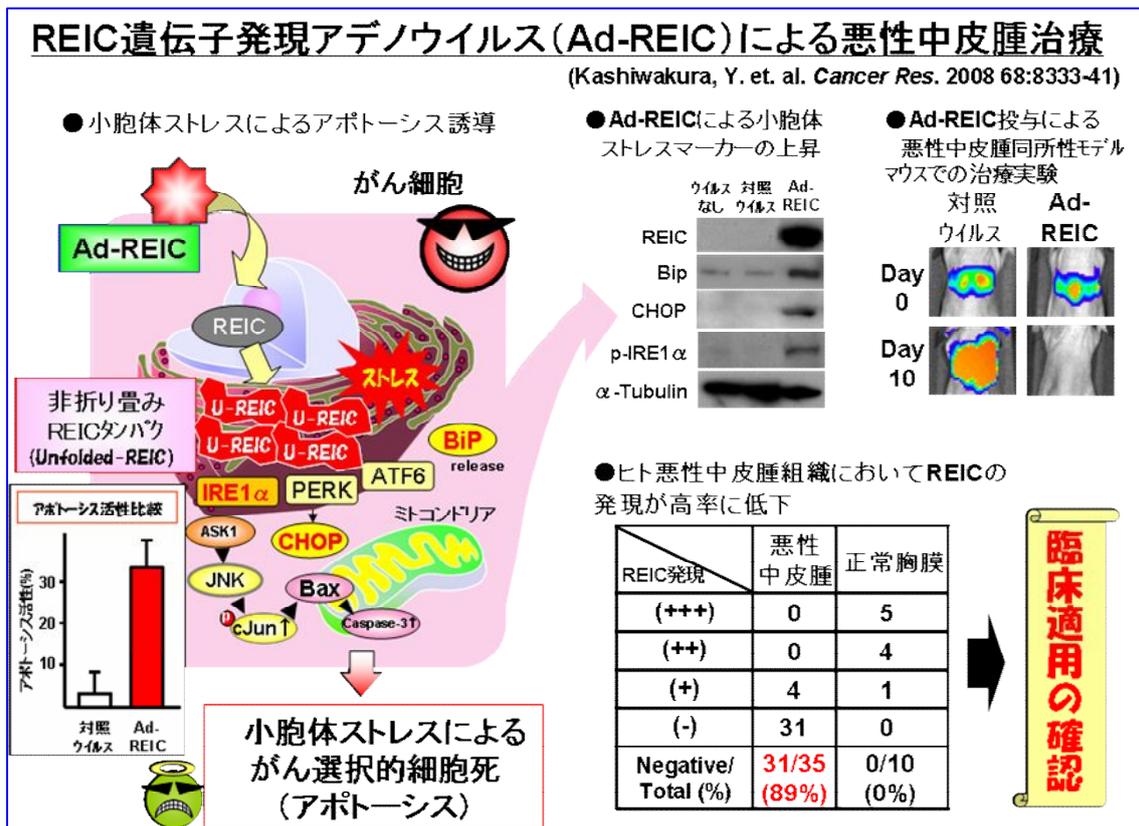
REIC は、不死化細胞の研究から、岡山大学で独自に単離・同定された遺伝子で、正常細胞で活発に発現し、がん細胞ではその発現が著しく抑制されています。がん抑制遺伝子として名高い p53 や、米国でがん治療の魔法の弾丸として開発されている MDA-7 に比べて、REIC の発現異常は、がん種の種類と頻度においてそれらの異常を圧倒的に凌駕しています。このことは、がん治療遺伝子として多種類の固形がんにも適用が可能であり、且つ、均質の治療効果が得られるものと期待されます。



固形がんに対する治療の理想は、がん細胞を選択的に破壊し、さらにはがん免疫を活性化して再発・転移を抑えるだけでなく、転移病巣にも効果を示すことです。以前から、REIC 遺伝子発現アデノウイルス (Ad-REIC) の腫瘍内局所投与により、「がん細胞選択的な破壊」と「抗腫瘍免疫活性」にもとづいて劇的な治療効果が得られることが、前立腺がん動物実験モデルなどで確認されていました。今回、研究の進捗により、これらの抗腫瘍効果のメカニズムの概要が判明し、固形がんに対する革新的標的医療の可能性が現実化しました。

(1)がん細胞の選択的細胞死(アポトーシス)の誘導

悪性中皮腫同所性マウスモデルにおける治療実験で、REIC 遺伝子発現アデノウイルス(Ad-REIC)の胸腔内腫瘍への局所投与が劇的な治療効果を示すことを確認しました。そのメカニズムが、**REIC の発現が抑制されているがん細胞における小胞体ストレスによる選択的細胞死**であることが解明されました。本年 10 月 15 日の Cancer Research 誌に報告しましたが、ヒト由来の悪性中皮腫組織において 35 例中 31 例 (89%) で REIC の発現が著しく低下しており、Ad-REIC の臨床適用性が確認されました。



この小胞体ストレスによるがん細胞選択的細胞死は、REIC 遺伝子の全長だけでなく、その 1~78 アミノ酸残基をコードする遺伝子断片でも誘導され、ヒトの前立腺がん皮下腫瘍モデル系で REIC 断片と新規キャリアである生分解性ポリマー(日東電工)による治療効果が実証され、10 月の Biochemical and Biophysical Research Communications (BBRC) 誌に報告いたしました。

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

●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 (Abarzua, F. et al. *BBRC*. 2008 375:614-8)

REICタンパク質

REIC全長 350aa

78aa REIC断片

小胞体ストレス活性測定

対照群 REIC全長 REIC断片

小胞体ストレス

アポトーシス活性比較

グループ	アポトーシス活性 (%)
対照	~15
全長	~30
78aa	~85

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

In vivo投与

対照群 Day 0 Day 14

REIC断片 + CarriGene Day 0 Day 14

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

(2)抗がん免疫の活性化

精製した REIC タンパク質での実験で、同タンパク質が抗がん活性を有し、樹状細胞様細胞を誘導することが明らかとなりました。また、Ad-REIC の前立腺がん局所腫瘍内投与実験系において免疫を介する肺転移病巣に対する治療効果が実証され、11月10日に International Journal of Oncology 誌に受理されました。

REICによる抗がん免疫活性化作用

●精製REICタンパク質による免疫細胞 (樹状細胞) の分化誘導 (Watanabe, M. et al. *Int J Oncol*. 2008, in press)

●肺転移モデルに対するAd-REICの治療効果

●正常細胞:REIC強発現によるIL-7の誘導 →NK細胞の活性化 (Sakaguchi, M. et al., in review)

正常細胞

REICタンパク質の分泌

IL-7発現の主要因子

活性化 → NK細胞

作用増強

抗がん免疫

成熟 細胞障害性 T細胞

攻撃

肺転移巣の縮小

対照群 REIC治療群

転移巣

膵臓におけるNK細胞活性化

グループ	NK細胞活性化指数 (LDH測定)
対照	~10
REIC	~35



た。さらに、断片を含む REIC 遺伝子による抗がん免疫の活性化に関する IL-7 を介する新しい機序を、今年の日本癌治療学会(名古屋市)で報告しました。

これらの成果を受けて、生分解性ポリマーベクターの開発を進めるグローバルニッチのトップ企業である**日東電工株式会社**は、REIC 遺伝子断片と生分解性ポリマーを組み合わせた新規遺伝子医薬の臨床開発を具体的に推進することとなりました。また、岡山大学発ベンチャーの桃太郎源株式会社は、米国・バイラー医科大学ベクターセンターで GMP 規格の Ad-REIC の製造に着手、来年 (2009 年) 6 月に米国 FDA から臨床試験実施申請 [Investigational New Drug (IND) Application] の承認を受けて、ヒトでの臨床試験 (FIM) を開始するため 11 月 20 日に米国 FDA と協議を開始しました。

REIC 遺伝子を用いる遺伝子医薬は、ヒトの遺伝子の改変や組み換えとは関係のない、がん治療遺伝子 REIC を利用する創薬です。がんに対する遺伝子医薬は、がん抑制遺伝子 p53 治療薬が、すでに中国ではゲンディシン (**Gendicine™**) の名称で認可、商品化され、欧米でも同種の製剤が米国イントロジェン社により、アドベキシンの名称で、頭頸部がんを対象に今年 7 月に申請されています。また、REIC 遺伝子導入のためのベクターであるアデノウイルスに関しては、少なくとも局所投与における安全性は ICH (日米 EU 医薬品規制調和国際会議) でも問題視されていません。したがって、がん抑制遺伝子 p53 治療薬を、その効能と幅広い適用性で凌駕する REIC 遺伝子治療薬には、大きな可能性がある判断され、悪性中皮腫、ホルモン抵抗性前立腺がんなど現在治療法のない固形がんの革新的治療を実現するものとして期待されます。

【本件についてのお問い合わせ】

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)
センター長 公文 裕巳 kumon@md.okayama-u.ac.jp
〒700-8558 岡山市鹿田町 2 丁目 5 番 1 号
Tel: 086-235-7548 Fax: 086-235-7506
電子メール: icont@md.okayama-u.ac.jp 担当: 桐田・角南