

「前立腺癌に対する Reduced Expression in Immortalized Cells/Dickkopf-3
(REIC/Dkk-3) 遺伝子発現アデノウイルスベクターを用いた
遺伝子治療臨床研究」
に関する資料

平成 21 年 4 月

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科
泌尿器病態学

(遺伝子治療臨床研究実施計画書より抜粋)

1) 遺伝子治療臨床研究の名称

前立腺癌に対する Reduced Expression in Immortalized Cells/Dickkopf-3 (REIC/Dkk-3) 遺伝子発現アデノウイルスベクターを用いた遺伝子治療臨床研究

2) 総括責任者

公文裕巳 岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・
病態制御科学専攻 (泌尿器病態学分野)・教授

3) 研究担当医師

那須保友 岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科
病態制御科学専攻 (泌尿器病態学分野)・准教授
雑賀隆史 岡山大学病院・泌尿器科・講師
賀来春紀 岡山大学病院・遺伝子・細胞治療センター・講師
渡部昌実 岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・助教
佐々木克己 岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・助教
枝村康平 岡山大学・岡山大学病院・泌尿器科・医員

4) 研究協力者

清水憲二 岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科
病態制御科学専攻 (分子遺伝学分野)・教授
山田雅夫 岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科
社会環境生命科学専攻 (病原ウイルス学分野)・教授
中山睿一 岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科
病態制御科学専攻 (免疫学分野)・教授
Timothy C. Thompson MD Anderson Cancer Center ・教授 (米国・ヒューストン)
Malcolm K. Brenner ベイラー医科大学・小児科・教授・ (米国・ヒューストン)
遺伝子・細胞治療センター所長
谷本竜太 MD Anderson Cancer Center ・研究員

5) 実施施設の名称及びその所在地

岡山大学病院 〒700-8558 岡山市鹿田町 2-5-1
(TEL) 086-235-6749 (病院長室) 086-235-7287 (泌尿器科)
(FAX) 086-232-7636 (病院長室) 086-231-3986 (泌尿器科)

6) 遺伝子治療臨床研究の目的

本研究は、

A) 内分泌療法抵抗性再燃前立腺癌もしくは

B) 外科的切除の適応のあるハイリスク限局性前立腺癌^注に対し、

Reduced Expression in Immortalized Cells/Dickkopf-3 (REIC/Dkk-3) (以下:REIC/Dkk-3)遺伝子発現アデノウイルスベクターを単独で投与した場合の

a) 安全性の検討 (最大耐量の推定)

b) 治療効果の観察 (評価可能症例)

を目的とする第 I / II 相試験である。

注：対象となる前立腺癌の状態は二つである

A) ホルモン治療が効かなくなった患者

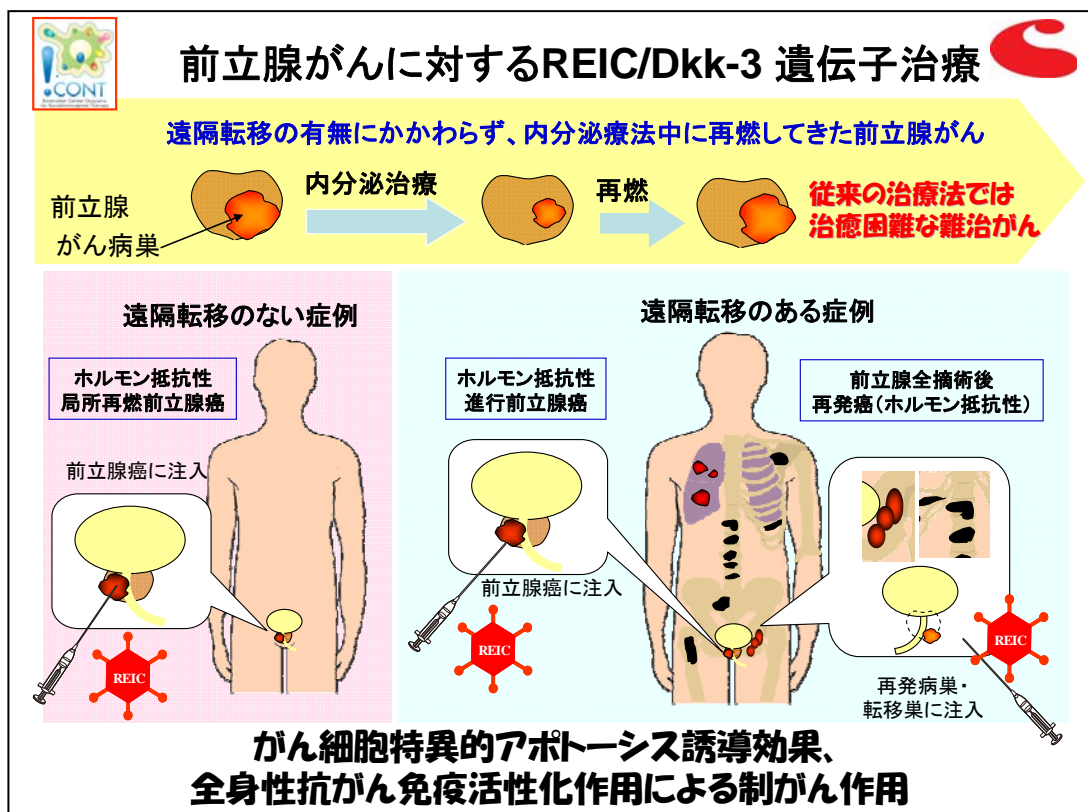
B) 初めて前立腺癌と診断され

摘出術を受けようとする患者

7) 対象患者


A) 遠隔転移の有無にかかわらず、内分泌療法中に再燃してきた前立腺癌症例患者を対象とする

- ① 内分泌療法抵抗性局所再燃前立腺癌：
外科的切除により根治不能な局所的に進行した前立腺癌症例で、内分泌療法（放射線療法、抗癌化学療法の併用を含む）の経過中に、腫瘍マーカーである前立腺特異抗原（PSA: Prostate Specific Antigen）を用いた生化学診断上、内分泌療法抵抗性局所再燃前立腺癌と診断され、かつ臨床的に遠隔転移を認めない患者。（病期 C）
- ② 内分泌療法抵抗性転移性再燃前立腺癌：
 - ②-1
前立腺癌診断時、既に臨床的に遠隔転移を有する進行前立腺癌症例（病期 D）で内分泌療法（抗癌化学療法の併用を含む）の経過中に、腫瘍マーカーである前立腺特異抗原（PSA: Prostate Specific Antigen）を用いた生化学診断上、内分泌療法抵抗性転移性再燃前立腺癌と診断された患者。
 - ②-2
根治的前立腺全摘後（病期A, B）に局所ないし遠隔転移（軟部組織を含む）にて再発した前立腺癌で、内分泌療法（抗癌化学療法の併用を含む）の経過中に、腫瘍マーカーである前立腺特異抗原（PSA: Prostate Specific Antigen）を用いた生化学診断上、内分泌療法抵抗性転移性再燃前立腺癌と診断され、かつ再燃時に組織学的に転移が確認された患者。




B) 外科的切除の適応があるが、術後再発の可能性が高いと考えられる、ハイリスク限局性前立腺癌患者（初発・未治療）を対象とする。（病期 A, B）

遠隔転移を有さない限局性前立腺癌（初発・未治療）と診断され、外科的切除の適応があるが、術後再発のリスクが高いと判断された患者。具体的には、血清前立腺特異抗原値（PSA）、臨床病期、および前立腺生検の病理学的分化度を指標とした予測（ノモグラム評価）において、術後5年以内に35%以上の確率で再発するとされるハイリスク群症例（総得点115点以上）



前立腺がんに対するREIC/Dkk-3 遺伝子 ネオアジュバント療法

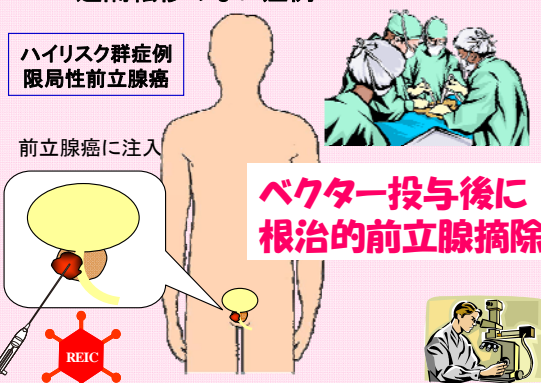


ネオアジュバント:手術前に(腫瘍縮小、再発予防効果を目的として)行う治療の総称

●対象患者
外科的切除可能だが、術後5年以内に35%以上の確率で再発するとされるハイリスク群症例、かつ臨床的に遠隔転移を認めない限局性前立腺癌患者


遠隔転移のない症例

ハイリスク群症例
限局性前立腺癌



前立腺癌に注入

ベクター投与後に
根治的前立腺摘除術



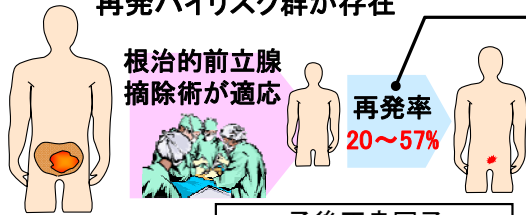
①安全性の確認

②・未治療症例に対する近接効果（PSA）の評価

③・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

ネオアジュバント療法 科学的妥当性

●限局性前立腺がんには再発ハイリスク群が存在



根治的前立腺摘除術が適応

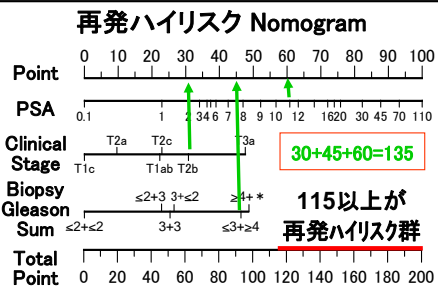
再発率 20~57%

予後不良因子

- ・低分化癌の存在
- ・前立腺被膜外浸潤
- ・術前におけるPSAの高値

将来術後再発する可能性の高い(ハイリスク群)限局性前立腺がん患者を術前に選定

再発ハイリスク Nomogram



Michael W. et al., J. National Cancer Ins., 90, No. 10, May 20, 1998

●再発ハイリスク群に対する新規ネオアジュバント療法の必要性

現状)

- ・術前に内分泌療法を施行するネオアジュバント療法が完全切除の可能性を高くする目的で行われているが、多くの検討では術後のPSA再発リスクの軽減がみられない

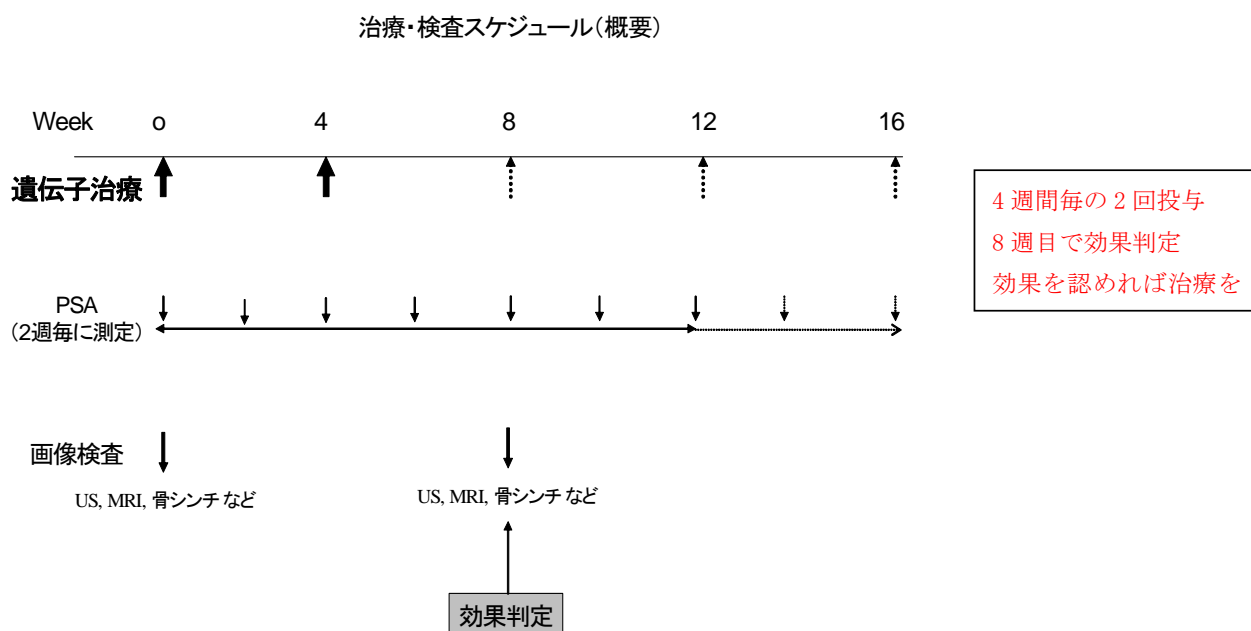
「根治性を高める新たなネオアジュバント療法」の確立が急務

3

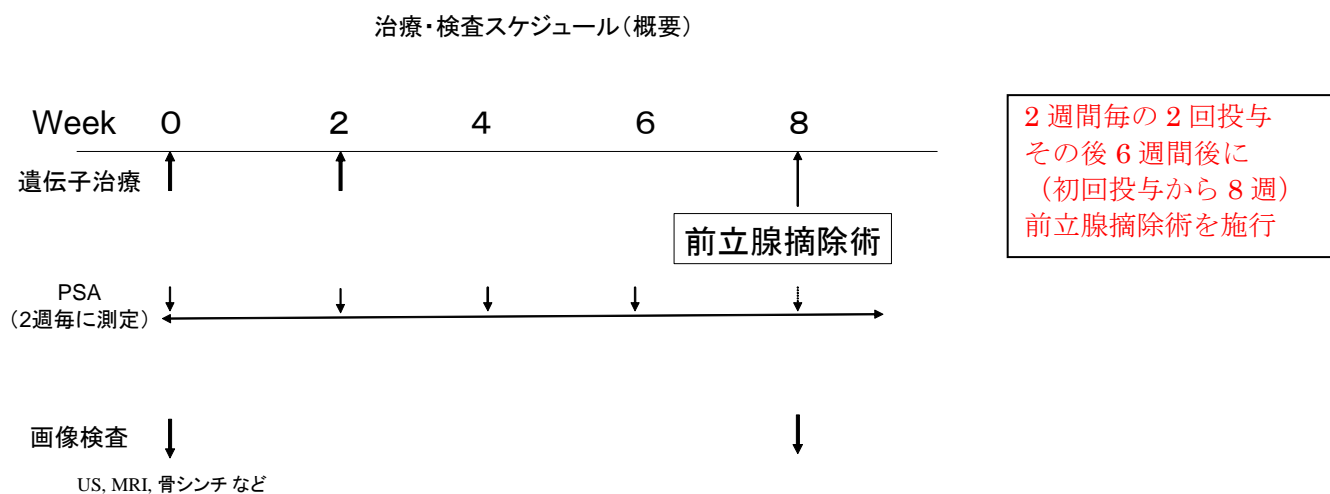
8) 治療計画

担当医師が本臨床研究の適応症例に該当すると判断した場合、病歴、全身状態を含めた諸検査結果を岡山大学医学部附属病院の本臨床研究審査委員会の中にある安全・効果評価・適応判定部会に提出する。この部会で遺伝子治療の適応があると判断され、遺伝子治療を受けることについての患者からの同意書が提出されると、治療が開始されることとなる。

A) 遠隔転移の有無にかかわらず、内分泌療法中に再燃してきた前立腺癌症例患者



B) 外科的切除の適応があるが、術後再発の可能性が高いと考えられる、ハイリスク限局性前立腺癌患者 (初発・未治療)。



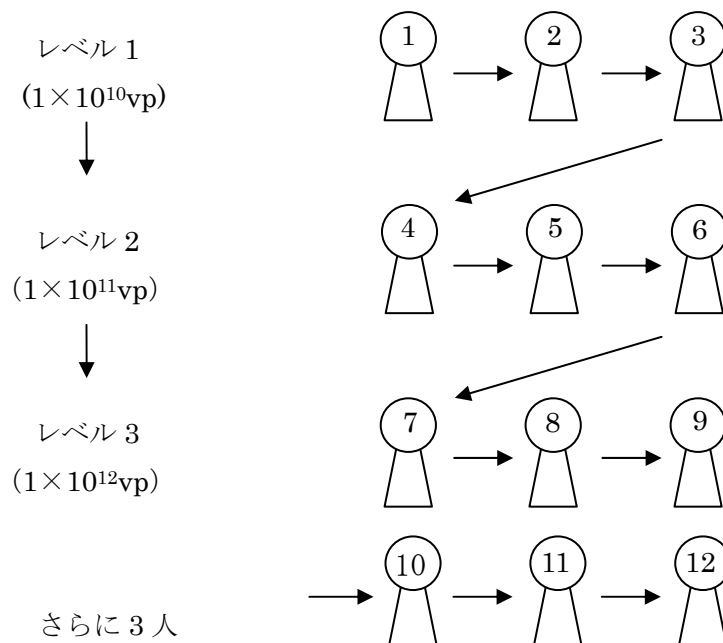
9) 予定患者数

A) B)各群 12名から18名

副作用の発現に応じて最大18名まで治療、副作用の発現が無ければ12名治療

投与量のレベルを3段階に設定

臨床研究の進め方



1 0) REIC/Dkk-3 アデノウイルスベクターの供給

REIC/Dkk-3 アデノウイルスベクターは米国ベイラー医科大学 遺伝子・細胞治療センターにおいて安全性試験を通過した最終製品として供給を受ける。

日本での受け入れ試験（力価の測定等）を岡山大学病院 遺伝子・細胞治療センター（センター長：公文 裕巳）にて実施後使用する。

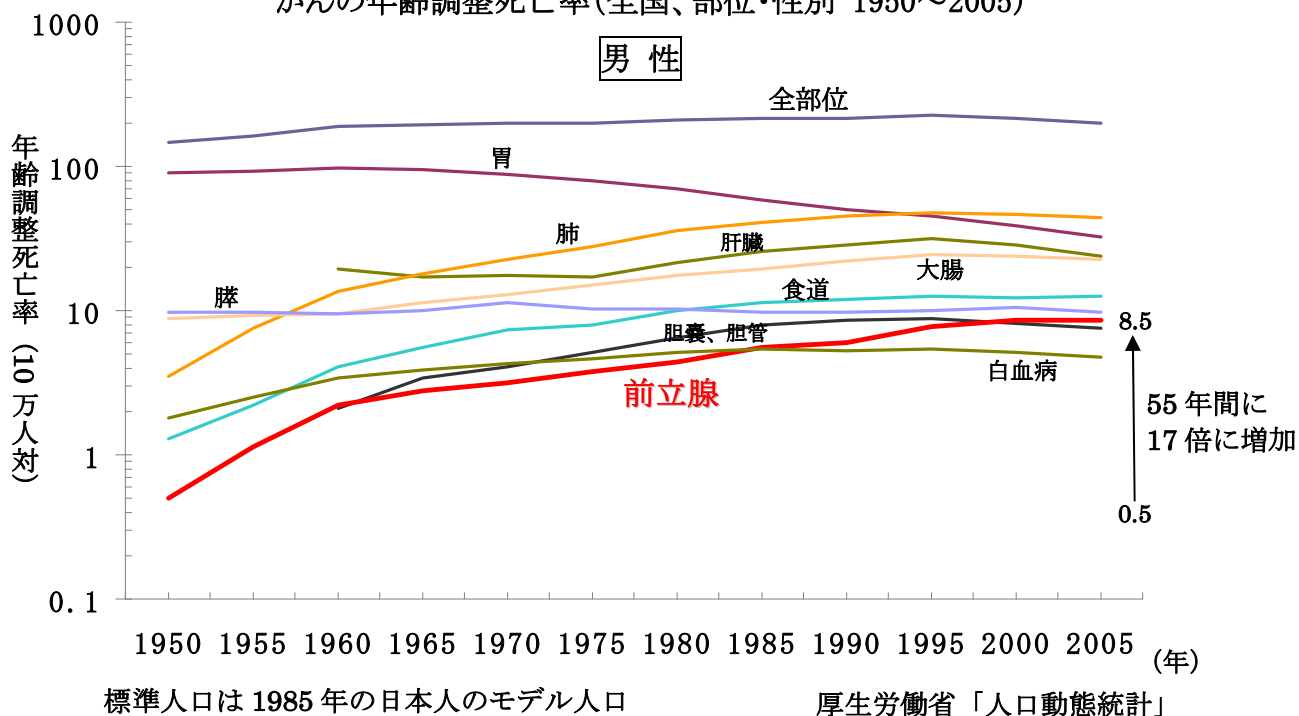
1 1) 今後の予定

学内審査委員会（遺伝子治療臨床研究審査委員会）において審査、承認後は国への申請を実施。

前立腺癌について：

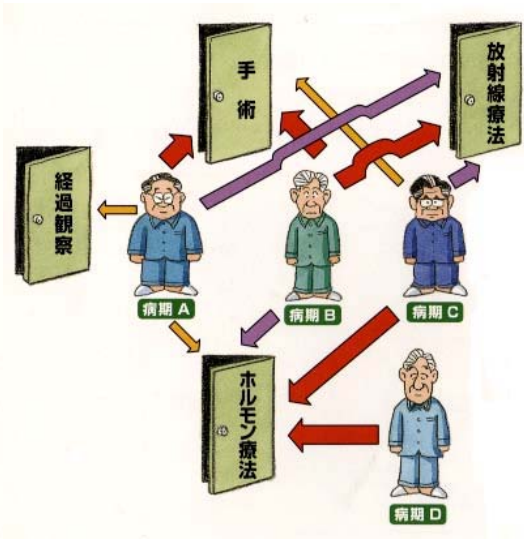
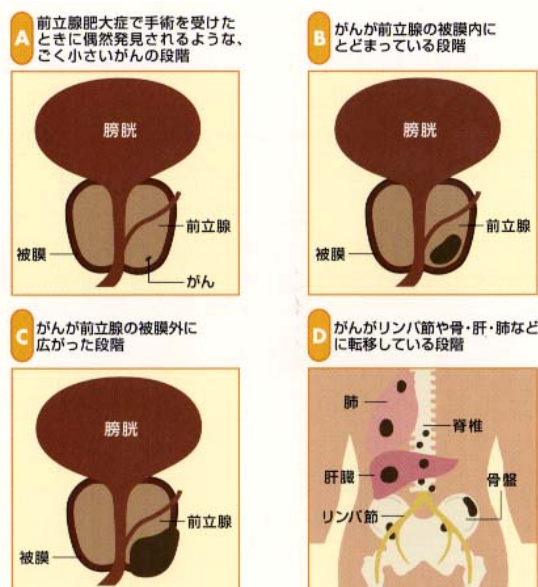
1) 近年、本邦における前立腺癌患者の発生は増加の一途を辿っている。前立腺癌による死亡者数は、1950年には83人であったが、1970年にはその約10倍の930人となり、1990年には約45倍の3460人となり、1995年には5399人に達した。また2005年には9264人となり、2015年には13494人にのぼると推定されている。

前立腺癌は増加しています
がんの年齢調整死亡率(全国、部位・性別 1950~2005)



2) 前立腺癌の病期について

3) 治療について



一般的に
初期(病期 A,B)には経過観察や根治手術療法、放射線療法が、
進行すると(病期 C,D)ホルモン療法(内分泌療法)が主に行われます。

1 2) Reduced Expression in Immortalized Cells/Dickkopf-3 (REIC/Dkk-3) について

2000年に岡山大学においてREIC遺伝子という新しい癌抑制遺伝子が発見され、これまでの研究によって、REIC遺伝子のがん細胞に導入した場合、導入されたがん細胞のみが選択的に細胞死(アポトーシス)に陥り、正常細胞は影響を受けないことが明らかになりました。

マウスを使った動物実験では、前立腺に移植されたマウスの前立腺がんに対して治療効果を示すだけでなく、抗がん免疫の活性化により肺やリンパ節転移を抑制する全身的な効果があることも明らかになっています。

がん治療イノベーションを実現する
夢の治療遺伝子「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

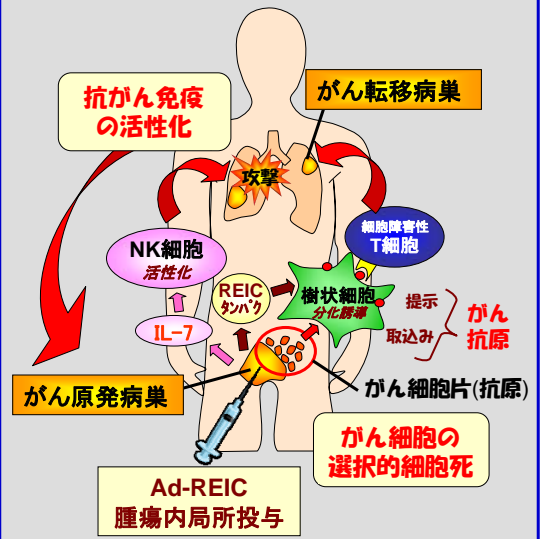


全てを実現する岡山大発の新規がん治療遺伝子

- ・基本特許: 特許第381382号, US11/434,813, EP00956811.4
- ・応用特許: ①PCT/JP2006/300411, ② PCT/JP2007/071170など6件



「夢のがん治療遺伝子REIC」
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**に対する革命的医療としての**遺伝子医薬***を実現する可能性が極めて高い!

*ヒト遺伝子の改変や組換えとは関係のない標的医薬!

1 3) REIC/Dkk-3 遺伝子の安全性について

REIC 遺伝子は、ヒトの正常細胞では普通に機能して REIC 蛋白を作っている遺伝子ですが、治療の目的で患者様に使用されたことはなく、この臨床研究でヒトに REIC 遺伝子が世界ではじめて投与されることとなります。REIC 遺伝子の安全性を確認するため、マウスを用いて REIC 遺伝子を投与する実験を繰り返しましたが、いずれのマウスにも重篤な副作用は生じませんでした。

1 4) REIC/Dkk-3 遺伝子治療の外国での状況

REIC/Dkk-3 遺伝子を持つアデノウイルスベクターを用いた遺伝子治療は、今回岡山大学が承認するものが世界で最初でありますが、並行して

米国での臨床研究を計画し（平成 21 年実施予定）、現在米国 FDA（米国食品医薬庁）との協議を開始しています。



実施施設：

米国ニューヨーク マウントサイナイ医科大学

主任研究者：Simon J. Hall 泌尿器科部長

1 5) 日本における前立腺癌遺伝子治療について

岡山大学：平成 12 年 6 月 29 日承認 平成 18 年 1 月 12 日終了

前立腺癌に対する Herpes Simplex Virus-thymidine kinase 遺伝子発現アデノウイルスベクター及びガンシクロビルを用いた遺伝子治療臨床研究（9 名実施）

神戸大学：平成 15 年 1 月 29 日承認 平成 18 年 9 月 28 日終了

前立腺癌転移巣および局所再発巣に対する臓器特異性オステオカルシンプロモーターを組み込んだアデノウイルスベクター(Ad-OC-TK)及びバラシクロビルを用いた遺伝子治療臨床研究（6 名実施）

北里大学：平成 19 年 3 月 26 日承認 現在実施中

前立腺癌に対する Herpes Simplex Virus-thymidine kinase 遺伝子発現アデノウイルスベクター及びガンシクロビルを用いた遺伝子治療臨床研究（25 名実施予定）

岡山大学：平成 20 年 2 月 6 日承認 平成 20 年 5 月 13 日第 1 例目実施（6 例実施）

前立腺癌に対する Interleukin-12 遺伝子発現アデノウイルスベクターを用いた遺伝子治療臨床研究（21 名実施予定）

岡山大学：当該遺伝子治療（平成 20 年 5 月 1 日学内申請 平成 21 年 4 月 6 日承認予定）

前立腺癌に対する Reduced Expression in Immortalized Cells/Dickkopf-3（REIC/Dkk-3）遺伝子発現アデノウイルスベクターを用いた遺伝子治療臨床研究