

21 世紀の魔法の弾丸： Ad-REIC 遺伝子治療薬の開発

岡山県医用工学研究会 会長

新見公立大学理事長・学長

岡山大学ナノバイオ標的医療イノベーションセンター長(特命教授)

公文 裕巳



(左：難波先生 右：筆者)

Ad-REIC 遺伝子治療薬の概要

岡山大学で 2000 年に難波正義名誉教授らが分離・同定した不死化関連遺伝子 REIC (Reduced Expression in Immortalized Cells) は、幅広いがん種で発現が抑制されており、近年、固形がん全てに関与するがん抑制遺伝子として世界的に注目されています。岡山大学泌尿器科では、2003 年より E1 および E3 領域を欠き複製能力を持たないアデノウイルス 5 型ベクターに REIC 遺伝子を組んだ Ad-REIC を用いて、REIC のがん治療遺伝子としての応用性を検証し、2007 年からは岡山大学発バイオベンチャー桃太郎源株式会社(塩見 均 CEO)とともに臨床開発を進めています。Ad-REIC 製剤は、『がん細胞選択的アポトーシス』と『抗がん免疫の活性化』を同時に誘導し、局所での直接的抗腫瘍効果とともに自己がんワクチン化作用による間接的・全身的抗腫瘍効果を発揮する画期的ながん遺伝子治療製剤であります。既に、前立腺がんに対する創薬 POC (Proof of Concept) は確立されており、現在、悪性胸膜中皮腫、肝臓がん、悪性脳腫瘍をはじめとする多彩な難治固形がんへの適用を目指して、複数の臨床試験が実施されています。

21 世紀の魔法の弾丸を目指して

遺伝子治療は、黎明期の過大評価から一転、長く暗い過小評価の時代に突入していましたが、近年の新しい戦略的手法の登場とともに正当に評価されるようになり、2016 年 2 月 1 日、遂に日経新聞の一面トップを飾るまでに進化しました(図 1)。岡山大学泌尿器科での遺伝子治療への取り組みは、世界初の前立腺がんに対する Ad-HSV-tk 自殺遺伝子治療が米国テキサス州ベイラー医科大学泌尿器科(那須保友講師・現泌尿器病態学教授の留学中)にて、Timothy Thompson 教授の下で開始された 1996 年からであり、抗体

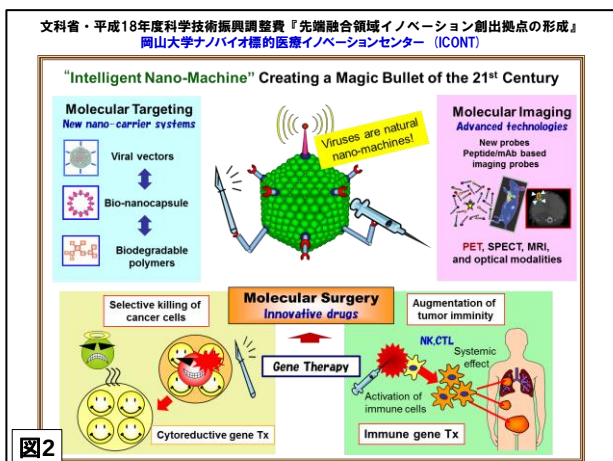


図 1

医薬をはじめ革新的な創薬技術がその実用化までに約 20 年の時間が必要であった過去の歴史と符合しています。岡山大学における遺伝子治療の開発において、特筆すべき出来事として、2006 年に文科省・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』事業に、日本の大学で最も先進的な取り組みである遺伝子治療を核に 10-15 年後の産業化を目指すプロジェクトとして、日東電工、林原生物化学研究所、イーピーエスなど 7 社に参加(マッチングファンド)をお願いして、自然科学研究科の宍戸昌彦教授とともに『ナノバイオ標的医療の融合的創出拠点の形成』を課題として応募、採択されたことが挙げられます。その結果、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)が産学連携学内特区として設置され、戦略企画室(小林 榮 室長)、新医療創造 MOT 講座(厳 浩 客員教授:イーピーエス株式会社 CEO)などの管理部門と、最先端のイメージング装置 IVIS® Spectrum や小動物用 CT が稼働するアニマル画像センターを持つ研究部門とが効率的に協働し、短期間で成果をあげることが出来ました。

2006 年に ICONT の掲げた目標は、21 世紀の科学技術を駆使した魔法の弾丸“Intelligent

Nano-Machine”の創製により、今世紀最大の医療課題であるがん治療におけるヒトに優しい標的医療を実現することでありました（図2）。

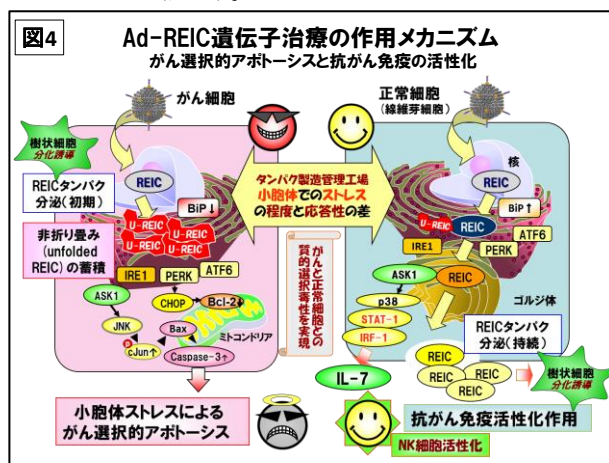


標的医療の科学的基盤は、選択毒性の発現であり、その原点は、P. Ehrlich 先生と 岡山大学医学部の誇る 秦 佐八郎先生が 1910 年に創製した世界初の魔法の弾丸“サルバルサン 606 号”に求めることができ、その意味から ICONT のスローガンを「21 世紀の魔法の弾丸を目指して岡山大学医学部の挑戦は続いています！」として開発を進めてきました（図1、2、3）。



Ad-REIC 遺伝子治療の最大の特徴である『がん細胞の選択的細胞死』は、①REIC タンパク質が正常細胞（恒常的に大量に発現）とがん細胞（発現が抑制ないし消失）との間で発現が顕著に異なる分泌タンパク質であったことに加えて、開発当初より②アデノウイルスをベクターとして使用（遺伝子発現の持続期間は短いものの、短時間で極めて多量のタンパク質を発現）したことによる“偶然と幸運”の結果としてもたらされたものであります。言い換えると、REIC が仮に細胞質内で作用する通常のがん抑制遺伝子であった場合やアデノウイルス以外のベクター

を使用していた場合には、現在採用している遺伝子治療の手法では必ずしも顕著な選択毒性は得られず、研究開発は進展していなかった可能性があります。正直なところ、「がん細胞の選択的アポトーシスは、がん細胞で発現が減弱している分泌タンパクをアデノウイルスで強制発現したことによって小胞体内に折りたたみが不完全なタンパク質が大量に蓄積することによる小胞体ストレス死である」という作用メカニズムは、開発当初には思いもつかないものであります（図4）。



一方、最終製剤として開発している第二世代 Ad-SGE-REIC 製剤は、REIC タンパク質の超高発現を実現する Super Gene Expression (SGE) system を新たに考案して組み込んだ製剤であり、小胞体ストレスによる選択毒性の増強を科学的、意図的に実現したものであります。つまり、がん細胞と正常細胞とを質的に区別して選択毒性をより強力に発現する画期的な遺伝子治療薬として進化させたものであります（図5）。

また、Ad-REIC 製剤の作用メカニズムとして、がん細胞周囲の線維芽細胞をはじめとする正常細胞が Ad-REIC の感染によるストレス応答として IL-7 を産生し、NK 細胞を活性化すること、ならびに分泌された REIC タンパク質の生物学的機能として、樹状細胞の分化誘導、制御性 T 細胞の分化抑制など抗がん免疫を活性化するサイトカイン様の作用を示すことも開発当初には思いもつかなかった“幸運のストーリー”でありました（図4-5）。結果として、新しい自己がんワクチン療法を実現する Ad-SGE-REIC 製剤は、直接効果に加えて、担がん患者個々のがん細胞の持つ複数のがん抗原を効率よく宿主の免疫系に提示、がん抗原特異的細胞傷害性 T 細胞

