

	<p>本臨床研究の実施期間は了承が得られた時点から2年間とする。目標症例数は原則として、18例とするが、各用量レベルでの副作用の出現の有無によって最大30例とする。</p>
<p>備考</p>	<p>被験者の同意取得について：被験者は本臨床研究について、文書に基づいて説明を受け、その内容と期待される治療効果及び危険性を十分に理解し、自主的に同意をした上で、同意書に署名するものとする。なお、同意後も被験者からの申し出により同意を撤回し、本臨床研究への参加をいつでも中止することができるものである。</p> <p>個人情報については、「遺伝子治療臨床研究に関する指針」、「国立大学法人岡山大学病院の保有する個人情報の適切な管理のための措置に関する規程」に沿って適切な取り扱いを行うものとする。</p>

〔資料3〕

遺伝子治療臨床研究報告書

安全・効果評価・適応判定部会資料

前立腺癌に対する

Reduced Expression in Immortalized Cells / Dickkopf-3

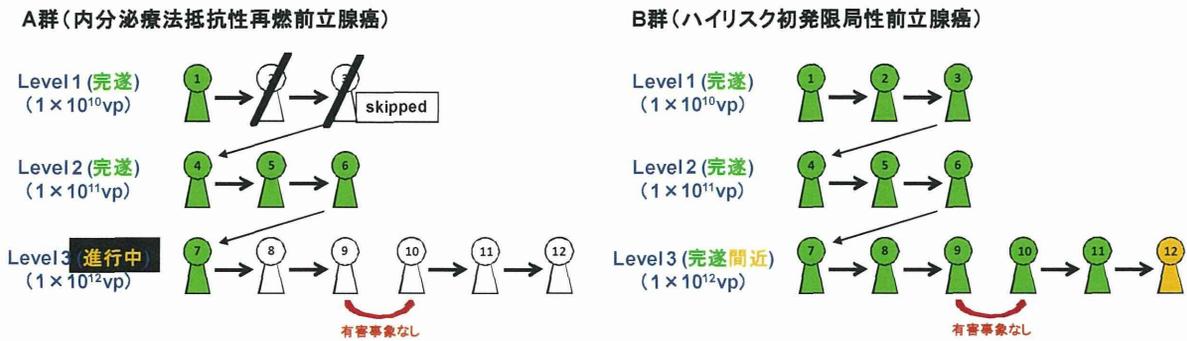
(REIC/Dkk-3) 遺伝子発現アデノウイルスベクターを

用いた遺伝子治療臨床研究

1) 臨床研究の進行状況：

以下に示すように、A群（内分泌療法抵抗性再燃前立腺癌）でレベル3が進行中、B群（ハイリスク初発限局性前立腺癌）ではレベル3までの12例が終了間近である。5月1日に12例目2回目の投与終了

臨床試験のデザインと現在の進行状況



2) それぞれの群における状況：

A群（内分泌療法抵抗性再燃前立腺癌）：

5名を臨床研究にエントリーし、治療を行った。患者背景、結果一覧を下記に示す。

・患者背景

患者No.	1	4	5	6	7
年齢	74	73	42	71	72
Vector dose level	1	2		3	
(vp)	1×10 ¹⁰	1×10 ¹¹		1×10 ¹²	
遺伝子治療前PSA	19.61	33.21	232.5	72.93	113
内分泌療法	リュープロレリン ビカルタミド フルタミド	リュープロレリン ゴセレリン ビカルタミド フルタミド クロルマジノン	除睾術 ビカルタミド フルタミド	リュープロレリン ビカルタミド フルタミド エストラムスチン	リュープロレリン ゴセレリン ビカルタミド フルタミド エストラジオール
化学療法	なし	なし	なし	なし	なし
放射線療法	前立腺	なし	なし	なし	なし
その他の治療	なし	遺伝子治療	温熱療法	なし	免疫療法
転移巣	リンパ節 骨	リンパ節	リンパ節 骨	骨	なし

・結果

患者No.	1	4	5	6	7
年齢	74	73	42	71	72
Vector dose level	1	2			3
(vp)	1×10^{10}	1×10^{11}			1×10^{12}
注入部位	前立腺	前立腺	前立腺	前立腺	前立腺
1回目投与日	2011/2/1	2011/8/2	2011/9/13	2011/11/8	2012/1/31
2回目投与日	2011/3/1	2011/8/30	-	2011/12/6	2012/2/28
試験の状況	完遂	完遂	Drop Out	進行中 (追加投与中)	完遂
有害事象	(grade 0)	-	-	-	-
	(grade 1)	-	-	-	-
	(grade 2)	-	-	-	-
	(grade 3)	TA上昇 (治療関連性なし)	-	-	-
	(grade 4)	-	-	-	-
治療前PSA	19.61	33.21	232.5	72.93	113
治療後PSA	26.27	37.69		73.79	184.6
治療前PSADT	113.3	387.3	49.3	65.9	149.2
治療後PSADT	63.3	312.2		3784.1	79.1
画像評価 (CT, MRI, 骨シンチ)	PD	SD		PR (MRI上前立腺 主要病変の縮小)	PD
病理学的変化	-	アポトーシス CD8リンパ球の浸潤	-	腫瘍細胞の 変性	-
総合治療評価	PD	SD		SD	PD

TA : Transaminase

いずれもスケジュール通り投与が可能であり、手技的問題は認めなかった。

安全性について

有害事象：

1例目の患者において、1回目投与後7日目（平成23年2月8日）の血液検査にて肝機能検査異常を認めた。肝機能検査異常に伴う自覚症状は認めなかった。

入院の上、適切な加療が行われた（安静、強力ミノファーゲン投与）。肝機能検査値は徐々に改善した。

1回目投与後14日目（平成23年2月15日）の血液検査では肝機能検査値はほぼ正常まで改善したため、退院した。

2回目投与後、注意深く観察するも、肝機能検査異常は認められず、1回目投与後の肝機能検査異常は、当該遺伝子治療と関連性はないものと判断した。

2例目以降では有害事象を認めなかった。

以上より、5名の患者に対して $1 \times 10^{10} \sim 1 \times 10^{12}$ vpのベクターが投与されたが、ベクター投与に直接起因する特記すべき有害事象はなく、現時点までは、安全性上の懸念はないものと考えられる。

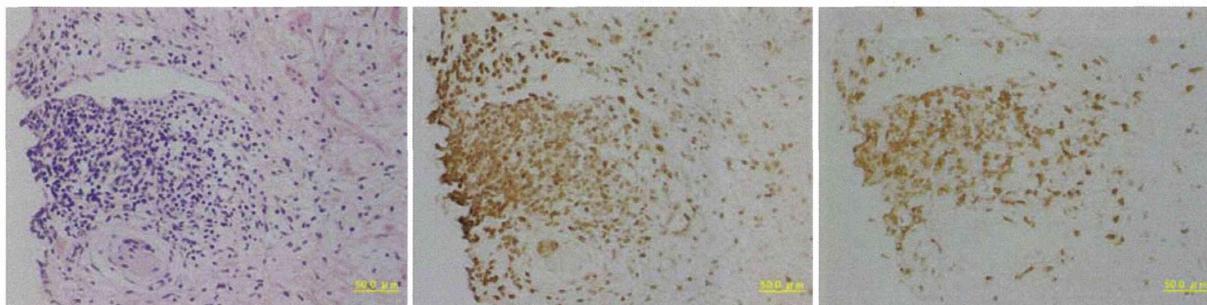
有効性について

治療（抗腫瘍）効果：

Vector dose level 1 (1×10^{10} vp) では有効性は認められなかった。

Vector dose level 2 (1×10^{11} vp) では3例中2例で病状進行の抑制、病理組織学的有効性（癌細胞のアポトーシス、免疫担当細胞の浸潤）を認め、4例目では3回の、6例目では4回の追加投与を行った（6例目は5回目の追加投与を検討中）。以下にそれぞれの症例における病理組織像、画像所見を示す。

症例 4（病理組織像）

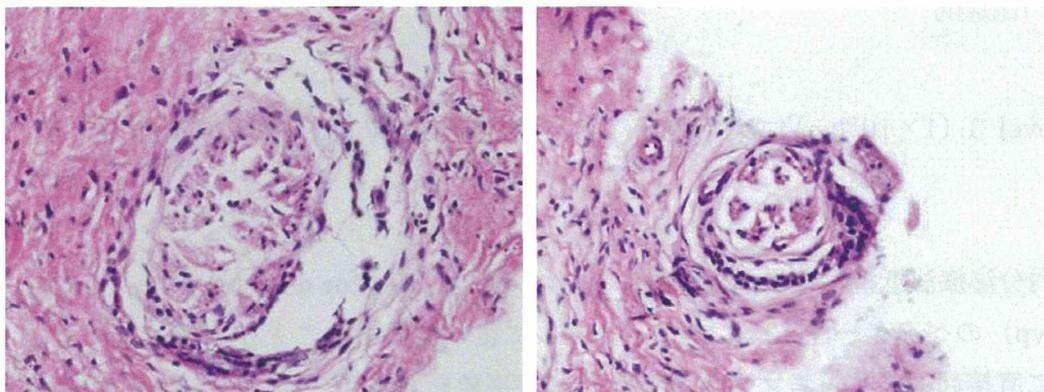


HE 染色

TUNEL 染色

免疫染色（CD8 陽性細胞）

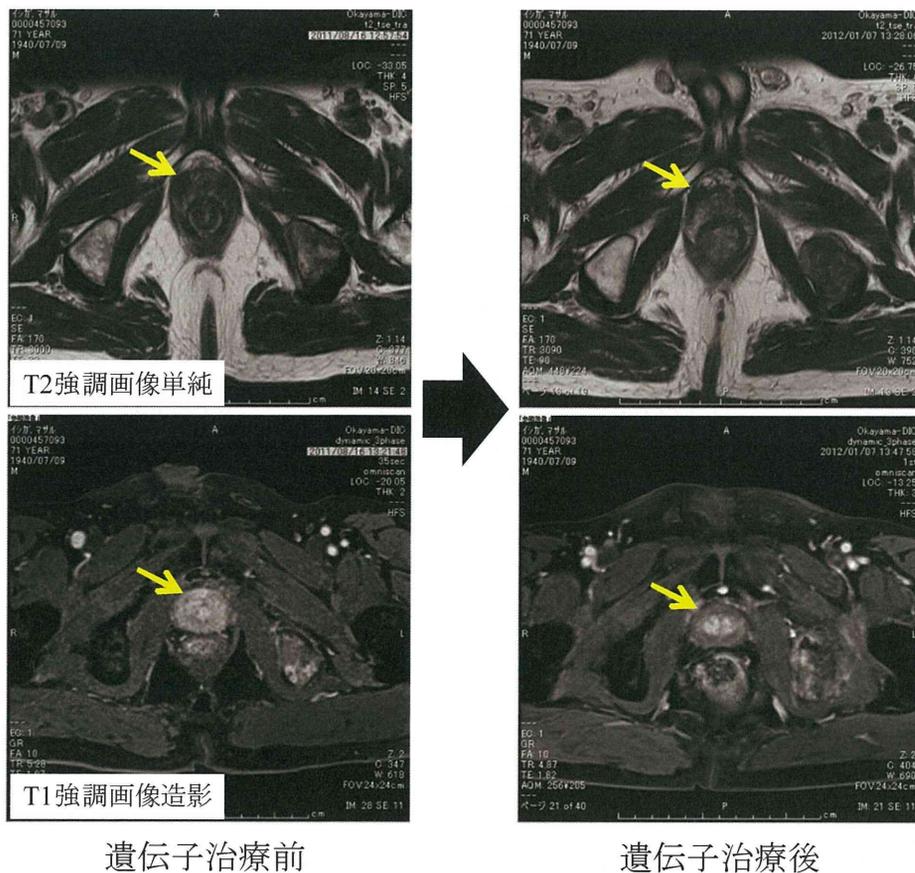
症例 6（病理組織像）



HE 染色

MRI 所見

T2 強調画像で low intensity area として認められる右葉辺縁域腹側よりの癌病変は治療後縮小し、同部位の造影効果（T1 強調画像造影）は減弱した。



遺伝子治療前

遺伝子治療後

Vector dose level 3 (1×10^{12} vp) では現時点では 1 例のみの登録であるが、有効性を認めなかった。

結論：A 群（内分泌療法抵抗性再燃前立腺癌）5 名に対して、Vector dose level 1~3 ($1 \times 10^{10} \sim 1 \times 10^{12}$ vp) のベクター注入を、プロトコールに従い施行することが可能であった。ベクター注入に直接起因すると考えられる重篤な有害事象を認めず、高い安全性が示唆された。有効性に関しては、Vector dose level 2 (1×10^{11} vp) から、一部症例で組織学的変化（癌細胞のアポトーシス、ベクター注入部位での腫瘍細胞の消失）、病状進行の抑制（PSA doubling time の延長）などの有効所見が得られた。

B群（ハイリスク初発限局性前立腺癌）：

B群では、下記のごとく、スケジュール通りにベクターの注入を行い、プロトコルを完遂間近である。

・患者背景

患者No.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
年齢	74	67	59	63	62	61	70	65	70	66	71	63
Vector dose level	1			2			3					
(vp)	1×10 ¹⁰			1×10 ¹¹			1×10 ¹²					
治療前PSA	21.83	7.65	15.75	26.62	11.1	5.02	16.18	9.82	14.19	14.23	10.81	13.36
臨床病期	B2	C	B1	C	B2	C	C	B2	C	B2	C	C
Gleason Score	4+5	4+5	4+4	4+4	5+5	4+5	4+5	4+4	4+4	4+4	4+3	4+3
Nomogram Score	148	141	124	176	140	133	167	127	161	137	143	159

・結果

患者No.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
年齢	74	67	59	63	62	61	70	65	70	66	71	63
Vector dose level	1			2			3					
(vp)	1×10 ¹⁰			1×10 ¹¹			1×10 ¹²					
1回目投与日	2011/1/25	2011/2/15	2011/2/22	2011/3/8	2011/4/5	2011/4/12	2011/4/26	2011/6/14	2011/9/27	2012/1/10	2012/2/28	2012/4/17
2回目投与日	2011/2/8	2011/3/1	2011/3/8	2011/3/22	2011/4/19	2011/4/26	2011/5/10	2011/6/28	2011/10/11	2012/1/24	2012/3/13	2012/5/1
前立腺全摘施行日	2011/3/24	2011/4/19	2011/4/19	2011/4/26	2011/5/31	2011/6/7	2011/6/21	2011/8/9	2011/11/22	2012/3/6	2012/4/24	2012/6/12 予定
試験の状況	完遂	完遂	完遂	完遂	完遂	完遂	完遂	完遂	完遂	完遂	進行中	進行中
有害事象	(grade 0)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	(grade 1)	-	-	-	-	-	発熱	-	発熱	発熱 TA上昇	発熱	発熱
	(grade 2)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	(grade 3)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	(grade 4)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
治療前PSA	21.83	7.65	15.75	26.62	11.1	5.02	16.18	9.82	14.19	14.23	10.81	13.36
前立腺全摘時PSA	30.13	9.12	14.94	22.49	11.29	4.16	14.26	7.59	11.32	12.48	9.04	
MRI	SD	SD	SD	SD	SD	SD	SD	SD	PR	SD	SD	
病理学的変化	-	-	-	-	+	+	+	++	++	++		

TA : Transaminase

安全性について

B群での有害事象に関しては、上記のごとくすべて軽微かつ一過性であり、経過観察もしくは、対症療法（解熱剤の投与）のみで軽快し、高い安全性が確認された。同時にプロトコル上の最大投与量である1×10¹²vpの投与でも現時点で6例全てgrade2以上の有害事象を認めず（12例目はベクター1回投与後）、1×10¹²vpの投与量は、プロトコル上で確認すべき、Maximum tolerable dose（MTD）に達していないと判断される。

有効性について

治療（抗腫瘍）効果：

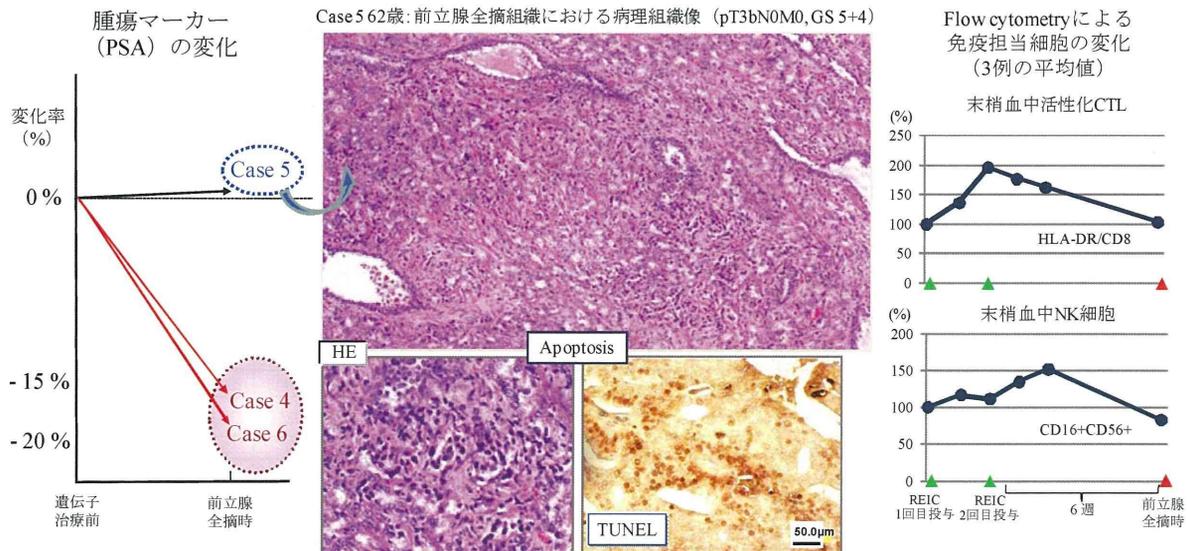
Vector dose level 1（1×10¹⁰vp）では有効性は認められなかった。

Vector dose level 2（1×10¹¹vp）では、3例中2例で腫瘍マーカーであるPSAの低下、病理組織学的・免疫病理学的検査において、癌細胞のアポトーシス、崩壊、細胞傷害性T細胞（CTL）、樹状細胞（DC）様細胞、NK細胞の腫瘍組織内への浸潤などの臨床的有効性を示唆する所見が得られた。

Vector dose level 3（1×10¹²vp）では、上記組織学的抗腫瘍効果が顕著になるとともに、腫瘍マーカーであるPSAは現時点で評価可能な5例全例で低下（11.87～22.71%）した。以下にlevel 2, 3におけるPSAの変化、代表的な病理組織像、免疫学的変化、画像所見な

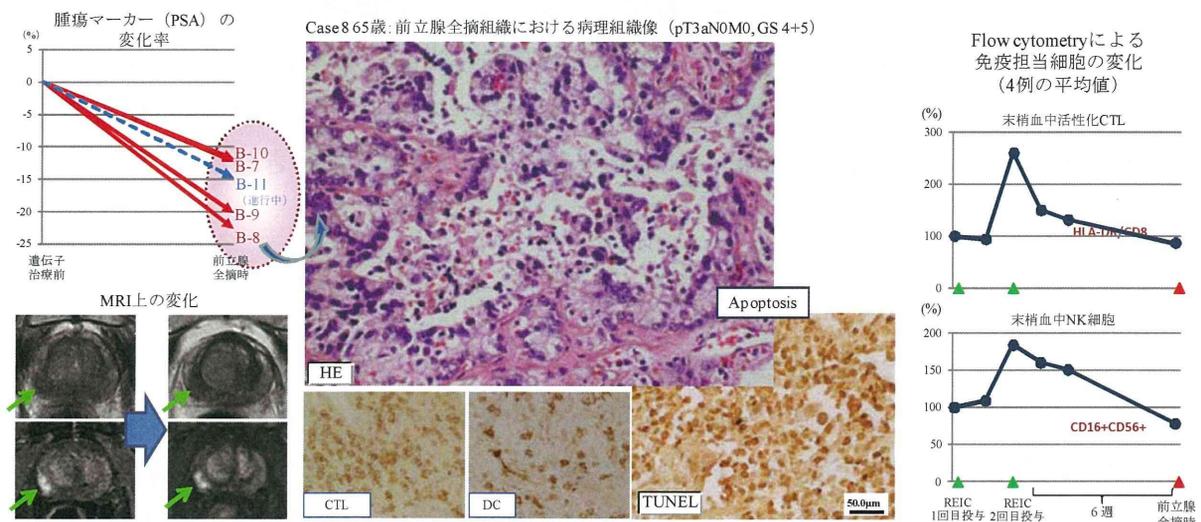
を示す。

B 群 (ハイリスク初発限局性前立腺癌) Dose level 2 (1×10^{11} vp)



15%以上の PSA 低下が 3 例中 2 例 (case 4, 6) でみられ、唯一 PSA の低下が認められなかった Case 5 でも HE 染色や TUNEL 染色における広範な腫瘍細胞のアポトーシス像を認めた。

B 群 (ハイリスク初発限局性前立腺癌) Dose level 3 (1×10^{12} vp)



現時点で評価可能な 5 例全例で PSA の低下 (12~23%) を認めた。一部症例で MRI 上腫瘍の縮小効果を認め、HE 染色や TUNEL 染色における腫瘍細胞のアポトーシス像は Level 2 に比べてより鮮明となった。さらに免疫病理学的検査において、CTL や DC 様細胞の浸潤が認められ、免疫学的抗腫瘍効果を裏付ける結果と考えられた。

両者とも Flow cytometry 上、遺伝子治療中の経時的な免疫担当細胞数の上昇を認めており、免疫染色で得られた組織所見と併せ、本遺伝子治療のハイリスク前立腺癌に対する術前療法としての有効性が示唆された。

結論：B 群（ハイリスク初発限局性前立腺癌）12 名に対して、Vector dose level 1～3（ $1 \times 10^{10} \sim 1 \times 10^{12}$ vp）のベクター注入を、プロトコールに従い施行（12 例目は 1 回の投与）することが可能であった。現時点で、すべての dose で、ベクター注入に起因すると思われる特記すべき有害事象を認めず、高い安全性が確認された。有効性に関しては、Vector dose level 2（ 1×10^{11} vp）から、一部症例で病理組織学的変化を中心に癌細胞のアポトーシス、崩壊などの有効所見が得られ、Vector dose level 3（ 1×10^{12} vp）では、上記組織学的抗腫瘍効果が顕著になるとともに、腫瘍マーカーである PSA は現時点で評価可能な 5 例全例で低下した。

3) これまでの状況をふまえた総括

以上の結果より、B 群（ハイリスク初発限局性前立腺癌）において、今回プロトコール上で実施した Vector dose level（ $1 \times 10^{10} \sim 1 \times 10^{12}$ vp）では、高い安全性の確認、臨床的有効性を示唆する所見が得られた。一方、Primary endpoint である Maximum tolerable dose (MTD) の確認に関しては、 1×10^{12} vp は MTD に達していないと考えられた。

[資料4]

第7回遺伝子治療臨床研究審査委員会での認可理由書

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

別紙理由書

岡山大学病院遺伝子治療臨床研究審査委員会が 研究計画の変更を適当と認める理由

岡山大学病院遺伝子治療臨床研究審査委員会が、本遺伝子治療臨床研究実施計画の変更は適当であると認める理由は、次のとおりであります。

1. 審査の経過状況

岡山大学病院新医療研究開発センター・那須保友教授から、平成 24 年 5 月 16 日付けで岡山大学病院遺伝子治療臨床研究審査委員会（以下「審査委員会」という。）規定に基づき、「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（「以下本研究」という。）の変更申請書の提出があった。

平成 24 年 5 月 23 日に審査委員会を開催し、平成 14 年文部科学省・厚生労働省告示第 1 号「遺伝子治療臨床研究に関する指針」（平成 14 年 3 月 27 日告示：平成 16 年 12 月 28 日全部改正：平成 20 年 12 月 1 日一部改正）に基づき、本研究の変更の内容について審査を行った。

審査委員会では、本研究の実施計画変更に関し、総括責任者である新医療研究開発センター那須教授ほか臨床研究者から詳細な説明を求めるとともに、審査委員の質疑に対する説明を求め、慎重に検討を行った。特に、今回ベクター投与量を増量するにあたり患者への危険性等について説明を求め、慎重に検討を行った。

2. 実施を適当と認める理由

審査委員会は、提出された本研究実施計画変更書、添付資料、当日のプレゼンテーション、質疑応答を基に慎重に審査した。その結果、B 群（ハイリスク初発限局性前立腺癌）において、今回プロトコール上で実施したベクタードーズレベル（ 1×10^{10} 、 1×10^{11} 、 1×10^{12} vp）では、安全性が確認され、臨床的有効性を示唆する所見が得られた。一方、プライマリーエンドポイントである Maximum tolerable dose（MTD：最大耐用量）に関しては、 1×10^{12} vp は MTD に達していないと考えられた。そのため、今回ベクター投与量を増量して研究を継続することは妥当であると判断し、変更は適当であるとの合意に達し、研究計画の一部変更を承認した。

平成 24 年 7 月 5 日

岡山大学病院遺伝子治療臨床研究審査委員会委員長

伊達



[資料5]

CAG プロモーターの Ad-REIC 製剤 (Ad-CAG-REIC) と
CMV プロモーターの Ad-REIC 製剤 (Ad-CMV-REIC) の比較実験

悪性胸膜中皮腫に対する

Reduced Expression in Immortalized Cells/Dickkopf-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

In vitroでの、Ad-CAG-REICとAd-CMV-REICの比較実験 ①

REICタンパク質発現をWestern blotting 法で解析。

・使用ロット

Ad-CAG-REIC (SAFC社製のGMPロット)

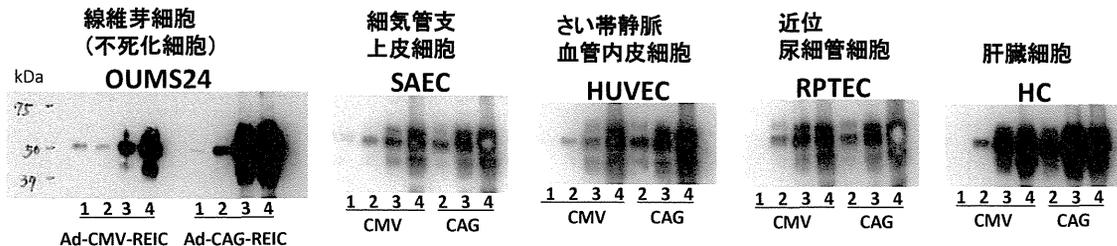
Ad-CMV-REIC (Baylor医科大学作製のGMPロット)

それぞれのベクター添加後、24時間後に細胞を回収し解析。

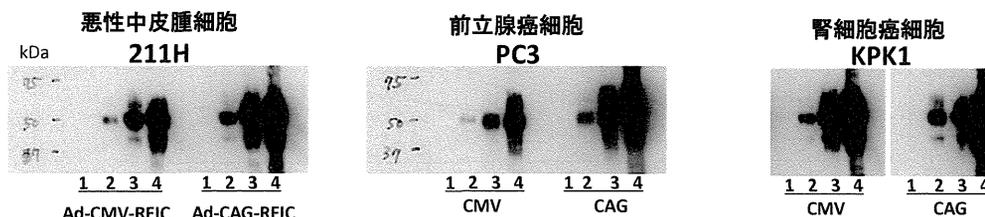
各レーンでのベクター添加量

- 1. (-)
- 2. 10MOI
- 3. 100MOI
- 4. 500MOI

ヒト由来 正常細胞



ヒト由来 癌細胞



結果：正常及び癌の各細胞においてAd-CMV-REICを添加することにより、Ad-CAG-REICと同様に、REICタンパク質の強発現が認められた（一部の細胞では Ad-CMV-REIC ≧ Ad-CAG-REIC であった）。

In vitroでの、Ad-CAG-REICとAd-CMV-REICの比較実験 ②

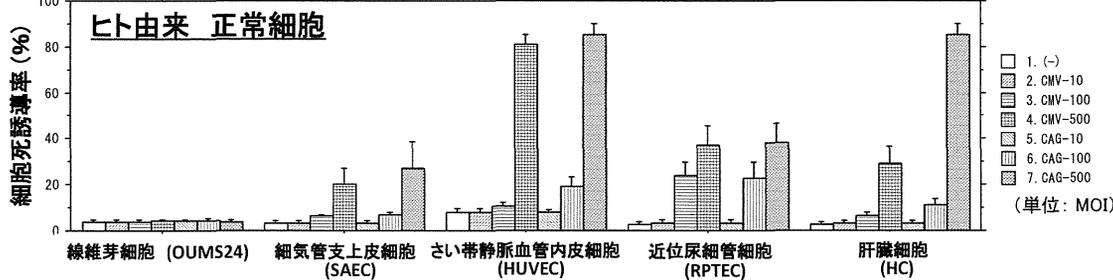
細胞死誘導率をそれぞれの細胞で解析。

・使用ロット

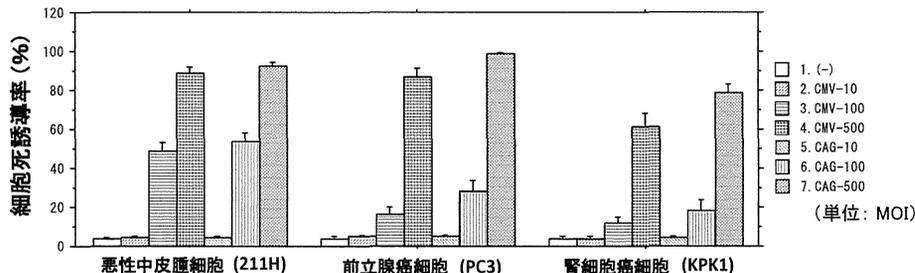
Ad-CAG-REIC (SAFC社製のGMPロット)

Ad-CMV-REIC (Baylor医科大学作製のGMPロット)

それぞれのベクター添加後、72時間後に顕微鏡下に解析。



ヒト由来 癌細胞



結果：正常及び癌の各細胞においてAd-CMV-REICを添加することにより、Ad-CAG-REICと同様に、用量依存性の細胞死誘導が認められた（一部の細胞では Ad-CMV-REIC ≧ Ad-CAG-REIC であった）。

In vivoでの、Ad-CAG-REICとAd-CMV-REICの比較実験

それぞれのAd-REICによる抗腫瘍効果を、ヒト211H悪性上皮腫細胞を用いた皮下腫瘍マウスモデルで解析。

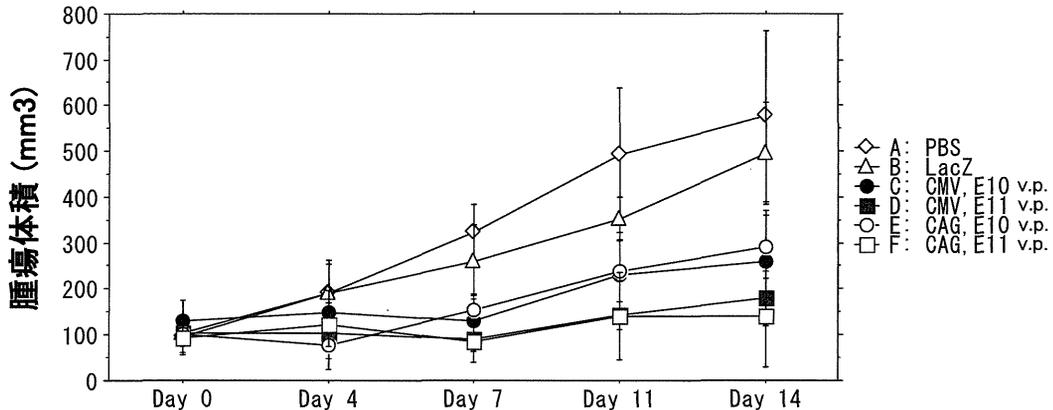
・使用マウス：ヌードマウス、6週齢、雄、30匹、6群

・使用ロット：Ad-CAG-REIC(SAFC社製のGMPロット)およびAd-CMV-REIC(Baylor医科大学作製のGMPロット)

悪性上皮腫211H細胞 250万個/PBS100 μ l/匹で、マウス右大腿に皮下注射し、腫瘍が5-8mm程となった所で、以下の用量で腫瘍内に局所注入した。

- A群 PBS 100 μ l
- B群 Ad-CAG-LacZ 1X10E11 viral particles/100 μ l
- C群 Ad-CMV-REIC 1X10E10 viral particles/100 μ l
- D群 Ad-CMV-REIC 1X10E11 viral particles/100 μ l
- E群 Ad-CAG-REIC 1X10E10 viral particles/100 μ l
- F群 Ad-CAG-REIC 1X10E11 viral particles/100 μ l

投与後、各群において腫瘍径を経時的に測定、マウスの状態を毎日観察し、またDay 14で、マウスの脳、肺、心臓、肝臓、胃、脾臓、腎臓、大腸、膀胱、精巣を採取し、HE染色で組織学的解析を実施した。



結果：悪性上皮腫皮下腫瘍マウスモデルにおいてAd-CMV-REICを腫瘍内投与することにより、Ad-CAG-REICと同様に、用量依存性の抗腫瘍効果が認められた。投与後、いずれのマウスにおいても明らかな行動異常等を認めず、また、各臓器の組織学的解析において、明らかな組織学的異常を認めなかった。

In vivoでの、Ad-CMV-REICの安全性確認の為の実験

Ad-CMV-REICをマウスの胸腔内に投与することの安全性を解析。

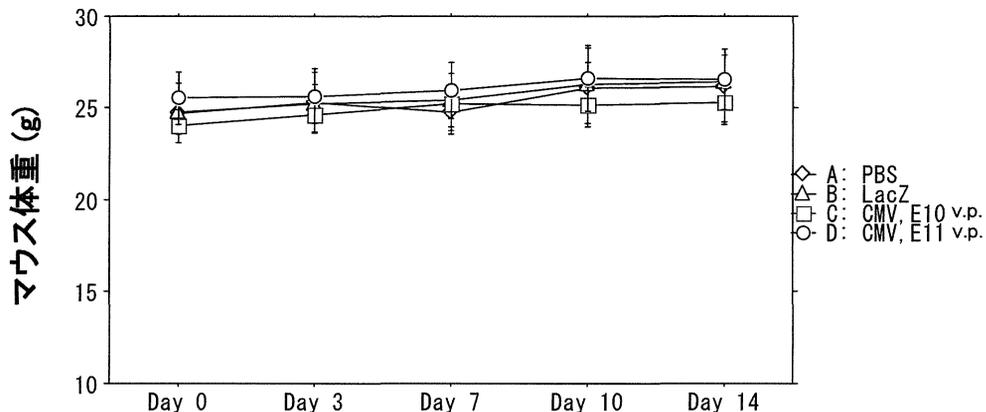
・使用マウス：C57/BL6、6週齢、雄、20匹、4群

・使用ロット：Ad-CMV-REIC(Baylor医科大学作製のGMPロット)

以下の用量で、それぞれのマウスの右の胸腔内に局所注入した。

- A群 PBS 100 μ l
- B群 Ad-CAG-LacZ 1X10E11 viral particles/100 μ l
- C群 Ad-CMV-REIC 1X10E10 viral particles/100 μ l
- D群 Ad-CMV-REIC 1X10E11 viral particles/100 μ l

投与後、各群におけるマウス体重を経時的に測定、マウスの状態を毎日観察し、またDay 14で、マウスの脳、肺、心臓、肝臓、胃、脾臓、腎臓、大腸、膀胱、精巣を採取し、HE染色で組織学的解析を実施した。



結果：マウスにおいてAd-CMV-REICを胸腔内投与した場合のマウス体重の経時的推移は、コントロール群であるPBS及びAd-LacZ群と同様であった。投与後、いずれのマウスにおいても明らかな行動異常等を認めず、また、各臓器の組織学的解析において、明らかな組織学的異常を認めなかった。

II. 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）
「難治性固形がん(悪性胸膜中皮腫、前立腺がん)に対する次世代自己がん
ワクチン治療法としての REIC/Dkk-3 遺伝子治療臨床研究」
分担研究報告書

「前立腺がんに対する REIC/Dkk-3 遺伝子治療臨床研究」

研究分担者	公文裕巳	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科	教授
	渡部昌実	岡山大学病院	准教授
	賀来春紀	岡山大学病院	講師
	江原 伸	岡山大学病院	講師
	佐々木克己	岡山大学病院	助教
	谷本竜太	岡山大学病院	助教

研究要旨

REIC/Dkk-3(Reduced Expression in Immortalized Cells/Dkk-3)遺伝子は、岡山大学で独自に単離同定され、抗腫瘍効果（局所におけるがんの選択的アポトーシス誘導と全身抗腫瘍免疫の活性化による「自己がんワクチン化」効果）を有する画期的ながん治療遺伝子である。この REIC/Dkk-3 遺伝子を用いたがん治療遺伝子製剤である REIC/Dkk-3 遺伝子発現アデノウイルスベクター（Ad-REIC）の臨床研究（ヒトへの投与）を前立腺がんに対して行い、安全性、有効性を確認し、POC（proof of concept）を確立し、本格的な実用化に向けた最終段階（高度医療評価制度申請）へと到達する。

A. 研究目的

前立腺がんに対する REIC/Dkk-3 遺伝子治療臨床研究を実施する。安全性の検討（最大耐量の推定）を主要エンドポイントとし、治療効果の観察を副次的エンドポイントとする。

B. 研究方法

A 群：内分泌療法抵抗性再燃前立腺がん
B 群：ハイリスク初発限局性前立腺がん
を対象とし、投与量のレベルを 3 段階に設

定し、各群 12 名の治療を実施する。血液生化学的検査・生理検査にて安全性を確認し、血液腫瘍マーカー（PSA）および前立腺組織を用いた免疫組織学的、分子生物学的解析にて有効性を評価する。（遺伝子治療臨床研究実施計画概要書を資料-1として添付）
（倫理面への配慮）

「遺伝子治療臨床研究に関する指針」「臨床研究に関する倫理指針」を遵守する。

C. 研究結果

平成 23 年度までに、A 群 5 例、B 群 12 例に投与した。これにより実施した Vector dose level ($1 \times 10^{10} \sim 1 \times 10^{12}$ vp) では、安全性がおおむね確認され、臨床的有効性を示唆する所見が得られた。高用量ベクター (1×10^{12} vp) 投与群で、約 70%の症例に発熱(Grade-1)が観察された。((適応・安全性・効果判定部会への提出資料を資料-3 として添付))。これらの結果より、実施した Vector dose level では MTD(最大耐用量) に到達していないことが明らかとなった為、平成 24 年度には、学内で規定された委員会 (岡山大学病院 第 7 回遺伝子治療臨床研究審査委員会) において、MTD を設定すべく更なる高用量ベクターの投与 (dose level 4: 3×10^{12} vp) について審議を行い、正式に認可を得た (資料-4 として添付)。平成 24 年度には、新たに A 群 1 例(dose level 3)、B 群 2 例(いずれも dose level 4)に投与した。この 3 症例において発熱(Grade-2) が観察されたが一過性のものであり、重篤な転機をたどる症例は皆無であった。また、3 症例中 2 症例で、これまでと同様に PSA の低下等の臨床的有効性を示唆する所見が得られ、現在、解析を行っている最中である。

D. 考察

主要エンドポイントである安全性についてはほぼ確認した。ただ、高用量ベクター (1×10^{12} vp および 3×10^{12} vp) 投与群で、発熱(Grade-1 から Grade-2)が観察されており、今後、本研究を進行するにあたり、注意が必要と考えられた。腫瘍マーカー、組織学的解析を指標とした場合一定の有効性が認められている。

E. 結論

A 群および B 群で、平成 24 年度までに計 20 症例において治療が実施をされ、おおむね安全性、臨床的有効性は確認された。

F. 研究発表

1. 論文発表:

1)前立腺癌に対する 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-中間報告- 佐々木克己、那須保友、渡部昌実、賀来春紀、平田武志、谷本竜太、公文裕巳.西日本泌尿器科 74(9):525-526,2012

2)REIC/Dkk-3-encoding adenoviral vector as a potentially effective therapeutic agent for bladder cancer. Hirata T.,Watanabe M.,Kaku H., Kobayashi Y.,Yamada H.,Sakaguchi M.,Takei K., Huh NH.,Nasu Y.,Kumon H. Int J Oncol 41:559-564,2012

3)BiP/GRP78 の抑制による REIC/Dkk-3 遺伝子治療抵抗性前立腺がんの感受性化. 谷本竜太.西日本泌尿器科 74(10):531-536,2012

2. 学会発表

1)Down-regulation of BiP/GRP78 sensitizes resistant prostate cancer cells to ene-therapeutic overexpression of REIC/Dkk-3. Tanimoto R., Sakaguchi M.,Nasu Y.,Kumon H.,Huh NH..2th Congress of Asian Pacific Prostate Society. 2012 年 4 月 13-14 日, Seoul

2)癌の遺伝子治療 トランスレーショナルリサーチ (TR) としての癌遺伝子治療-泌尿器科アカデミアに期待される役割- 那須保友.第 100 回日本泌尿器科学会総会.2012 年 4 月 21-24 日、横浜市

3)癌の遺伝子治療 前立腺癌に対する遺伝子治療—新規治療法の開発をめざした岡山大学の取り組み—。佐々木克己、那須保友、渡部昌実、柳井広之、江原 伸、谷本竜太、賀来春紀、公文裕巳。第 100 回日本泌尿器科学会総会。2012 年 4 月 21-24 日、横浜市

4)Recent cancer gene therapy translational research program in Japan:Prostate cancer gene therapy as translational research. Nasu Y.第 18 回日本遺伝子治療学会。2012 年 6 月 28-30 日、熊本市

5)A phase I/II study of reduced expression in immortalized cells(REIC/Dkk-3)gene therapy for prostate cancer:A summary of neoadjuvant group. Sasaki K.,Nasu Y.,Kaku H.,Watanabe M.,Tanimoto R.,Hirata T.,Ebara S.,Watanabe T.,Yanai H.,Kumon H. 第 18 回日本遺伝子治療学会。2012 年 6 月 28-30 日、熊本市

6)REIC/Dkk-3 encoding adenoviral vector (Ad-REIC)as a potentially effective therapeutic agent for bladder cancer. Hirata T.,Watanabe M.,Sasaki K.,Tanimoto R.,Ebara S.,Kaku H.,Watanabe T.,Nasu Y.,Kumon H. 第 18 回日本遺伝子治療学会。2012 年 6 月 28-30 日、熊本市

7)Prostate cancer gene therapy as a translational research. Nasu Y.11th Asian Congress of Urology 2012 年 8 月 22-26 日、Pattaya ,Thailand

8)Joint symposium Japanese and European Societies;Cancer and oncolytic viruses Prostate cancer gene therapy in Japan. Nasu Y. European Society of Gene&Cell Therapy 2012 2012 年 10 月 25-29 日、Versailles,France

9)REIC/Dkk-3 encoding adenoviral vector as a

potentially effective therapeutic agent for bladder cancer. Hirata T.,Watanabe M.,Kaku H.,Ebara S.,Watanabe T.,Nasu Y.,Kumon H. 第 64 回日本泌尿器科学会西日本総会 2012 年 11 月 8-10 日、徳島市

10)Ad-REIC による抗原特異的免疫応答の検出。有吉勇一、平田武志、渡部昌実、渡辺豊彦、那須保友、公文裕巳、柴川伸吾、山崎千尋、水上修作、鶴殿平一郎。第 32 回岡山免疫懇話会 2013 年 3 月 6 日、岡山市

11)前立腺癌に対する REIC 遺伝子治療—自己癌ワクチン治療法の確立を目指して—。有吉勇一、平田武志、谷本竜太、佐々木克己、渡部昌実、江原 伸、那須保友、公文裕巳。第 22 回泌尿器科分子・細胞研究会 2013 年 3 月 8-9 日、高知市

12)REIC/Dkk-3 遺伝子治療による抗原特異的細胞障害性 T 細胞の誘導。平田武志、有吉勇一、谷本竜太、佐々木克己、江原 伸、渡部昌実、渡辺豊彦、那須保友、公文裕巳。第 22 回泌尿器科分子・細胞研究会 2013 年 3 月 8-9 日、高知市

G. 知的財産権の出願・登録状況
該当なし

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）
「難治性固形がん(悪性胸膜中皮腫、前立腺がん)に対する次世代自己がん
ワクチン治療法としての REIC/Dkk-3 遺伝子治療臨床研究」
分担研究報告書

「悪性胸膜中皮腫に対する REIC/Dkk-3 遺伝子治療臨床研究」

研究分担者 豊岡伸一 岡山大学病院 講師
宗 淳一 岡山大学病院 助教

研究要旨

REIC/Dkk-3(Reduced Expression in Immortalized Cells/Dkk-3)遺伝子は、岡山大学で独自に単離同定され、抗腫瘍効果（局所におけるがんの選択的アポトーシス誘導と全身抗腫瘍免疫の活性化による「自己がんワクチン化」効果）を有する画期的ながん治療遺伝子である。この REIC/Dkk-3 遺伝子を用いたがん治療遺伝子製剤である REIC/Dkk-3 遺伝子発現アデノウイルスベクター（Ad-REIC）の臨床研究（ヒトへの投与）を悪性胸膜中皮腫に対して行い、安全性、有効性を確認し、POC（proof of concept）を確立し、本格的な実用化に向けた最終段階（製薬治験申請）へと到達する。

A. 研究目的

胸膜悪性中皮腫に対する臨床研究の実施承認に向けた必要とされる種々の作業をおこない、承認・治療開始を目指す。

B. 研究方法

国への申請に向けた種々の準備を行う。（遺伝子治療臨床研究実施計画概要書を資料-2として添付）。また、CAG プロモーターの Ad-REIC 製剤と、今後使用が予定される CMV プロモーターの Ad-REIC 製剤との比較試験を行う。

C. 研究結果

平成 23 年度までに、学内審査が終了し

国への申請をいったん実施しており、平成 24 年度においては、事務当局（厚生労働省厚生科学課）との間で、正式受理に向けて打ち合わせを実施した。また、使用する治療製剤の仕様の変更（CAG プロモーターの Ad-REIC 製剤から、実際に使用が予定されている CMV プロモーターの Ad-REIC 製剤への変更）、製造委託先の変更に伴う手続き等も、現在実施しているところである。さらに平成 24 年度においては、CAG プロモーターの Ad-REIC 製剤と、実際に使用が予定されている CMV プロモーターの Ad-REIC 製剤との有効性および安全性に関する *in vitro* および *in vivo* 比較解析を行い、両者が同等であることを確認した

(結果を資料-5として添付)。

D. 考察

計画よりやや遅れ気味であるが今後、国での審査を受ける方向で課題の進捗をはかる。CAGプロモーターのAd-REIC製剤と、実際に使用が予定されているCMVプロモーターのAd-REIC製剤との有効性及び安全性に関する比較解析により、両者が同等であることが確認され、CMVプロモーターのAd-REIC製剤を用いた臨床研究の実施を予定している。

E. 結論

臨床研究の実施承認に向けた作業を着実に進行させる。

F. 研究発表

1. 論文発表

1)DNA methylation status of REIC/Dkk-3 gene in human malignancies. Hayashi T., Asano H., Toyooka S., Tsukuda K., Soh J., Shien T., Taira N., Maki Y., Tanaka N., Doihara H., Nasu Y., Huh NH., Miyoshi S. J Cancer Res Clin Oncol. 138(5):799-809,2012

2. 学会発表

1)p-AKT 陰性非小細胞肺癌に対するREIC/Dickkopf-3 遺伝子の抗腫瘍効果。

田中則光、豊岡伸一、渡部昌実、山本寛斎、宗淳一、阪口政清、佃和憲、枝園和彦、古川公之、牧佑歩、村岡孝幸、許南浩、那須保友、公文裕巳、三好新一郎。

第112回日本外科学会定期学術集会 2012年4月12~14日、千葉市

2)Direct therapeutic effect of REIC/Dkk-3-encoding adenoviral vector for non-small cell

lung cancer

Yamamoto H., Tanaka N., Toyooka S., Watanabe M., Sakaguchi M., Soh J., Shien K., Furukawa M., Asano H., Tsukuda K., Nasu Y., Huh N-H., Kumon H., Miyoshi S. 5th Asia Pacific Lung Cancer Conference 2012年11月25-28日、Fukuoka

3)非小細胞肺癌に対する新たな個別化治療—REIC/Dkk-3 遺伝子治療の可能性—。

宗淳一、豊岡伸一、田中則光、渡部昌実、山本寛斎、阪口正清、許南浩、那須保友、公文裕巳、三好新一郎 第29回日本呼吸器外科学会総会 2012年5月17-18日、秋田

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし