

## 課題の概要

- 提案課題名 「アジア人の癌体質と遺伝子治療共同臨床研究」  
○研究代表者名 「岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 教授 公文 裕巳」  
○代表機関名 「国立大学法人 岡山大学」

### 研究の目標・概要

#### 1. 研究の目的

前立腺癌における「アジア人のがん体質の遺伝子の解析と個の医療への展開としての免疫遺伝子による臨床試験に関する国際共同研究」として、遺伝子 1 塩基多型 (SNP) の解析と免疫遺伝子 Interleukin-12 (IL-12) による遺伝子治療に関する医師主導の探索的臨床研究を実施する。本研究では、アジア人の SNP を、単に罹患リスクのみならず予後リスクの規定因子として解析することによって遺伝子治療の適応と効果の予測に適用するとともに、免疫遺伝子治療によるがんの治療におけるサロゲートマーカーを含む各種パラメーターを確立し、これによって信頼性の高いトランスレーショナルリサーチ (TR) の実施を可能とする。

#### 2. 内容

日本での発癌リスクに関与するミスセンス SNP の研究成果を、韓国で蓄積された前立腺癌の摘出病理組織を含む網羅的データ (Prostate Bank) に適用する。同時に、中国主要 2 大学及びシンガポール総合病院 (SGH) から提供される新たな検体に適用することにより、東アジア人における前立腺癌に罹患しやすい体質の遺伝的特性を解明し、従来のパラメーターを加えて前立腺癌ハイリスクグループの同定を実現する。一方、日本での内分泌療法再燃がんを対象とした免疫遺伝子 (IL-12) による臨床試験を実施することにより、安全性、遠隔転移巣への効果を確認する。その成果に基づいて、中国北京大学を中心に複数の施設が参加する医師主導の国際共同探索的臨床研究をアジアンスタディとして実施することにより、トランスレーショナルリサーチにおける国際ネットワークを形成する。さらに、前立腺癌ハイリスクグループに対して IL-12 による遺伝子治療をネオアジュバント (手術前に再発防止を目的としておこなう治療) としても適用し、遺伝子治療の適応と効果予測に対する SNP データの応用性を検証するとともに、免疫学的各種パラメーターを確立する。

#### 3. 研究実施体制

本研究の実施体制は、各国の泌尿器科学アカデミアにおける有力者によって構成されており、安全性を確実に確保しながら、先端的医療分野における探索的共同臨床研究を初動させることが可能である。また、本体制は日本の先進技術の中核とし、各国の優れた研究業績及び当該国以外では実施することが困難な研究領域をリンクする相互補完的な協力関係に基づいている。そのため、本事業を完遂することによって国際的な科学コミュニティの構築に繋ぐことが可能となる。

### 研究の意義等

#### 1. 政策的ニーズ

人種的にも近接する東アジアとの国際共同臨床試験のネットワークを構築することは日本の生命科学にとって極めて重要であるが、欧米メガファーマは、この分野においてもすでに東アジア各国の取り込みを行なっている。われわれの構想している、日本のメガファーマが手を出しにくい遺伝子治療分野における医師主導の探索的臨床研究のネットワークを構築する事業は、次代を見据えた施策である「革新的医薬品・医療機器創出のための5カ年計画 (文部科学省、厚生労働省、経済産業省 3 省合同施策)」に沿った形で日本の国益に適うとともに、その研究成果を日本人を含む東アジア人に対して直接的に還元することを可能にする。

#### 2. 共同研究内容の先端性

癌に対する遺伝子治療、東アジア人の遺伝子 1 塩基多型 (SNP) の解析、医師主導の臨床探索研究の 3 つの全てが、今求められている先端領域における具体的な研究課題である。本事業では、アジアンスタディとして遺伝子治療に関する臨床研究を実施すること、SNP の罹患リスクと予後リスクとしての応用性を明らかにすること、ならびに遺伝子治療における免疫学的パラメーターの同定と解析をおこなうことが可能となり、今後の医師主導の国際的な探索的臨床研究の標準モデルとなり得る。

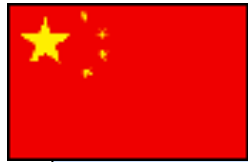
#### 3. 制度の付加価値

これまでに得られている本事業の中核となる研究成果は日本での競争的資金を受けて実施したものである。今回の事業は、国際的共同研究を通して、その成果を SNP の適用の妥当性の検証や免疫学的パラメーターの確立等によってより高い科学基準にまで発展させ、東アジアにおける臨床研究を国際的な推進基準にまで高めようとするものである。

#### 4. 過去の蓄積

中国とは、2006 年 10 月に北京大学首鋼医院内に日中前立腺癌センターを設立し、同年 12 月北京大学那教授を中国代表、岡山大学公文教授を日本代表とする日中泌尿器科会議が設立されている。シンガポール総合病院と岡山大学は学問的、人的交流を継続しており、今年の日韓泌尿器科会議の会長は本研究代表の公文裕巳である。さらに本提案の参画者である賀来春紀は元中国からの留学生で、知日派人材のネットワークが構築されており、さらなる発展が見込める。

# 実施体制



・迅速な臨床研究の実践



SNP解析  
IL-12 遺伝子治療

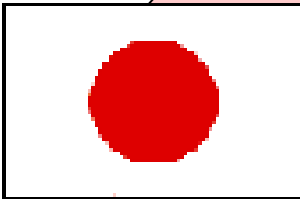
那彦群 北京大学教授  
中国泌尿器科学学会理事長  
日中泌尿器科会議中国代表  
李鳴 北京腫瘍病院教授

謝立平 浙江大学教授  
浙江大学第一病院部長

(国際)外部諮問委員会

- ◇日・米・欧の遺伝子治療TR研究重鎮
- ◇中国工程院院士
- ◇国際連携有識者
- ◇倫理・民間有識者
- ◇国際特許専門家
- ◇CRO業界有識者

研究統括: 公文 裕巳 岡山大学教授  
日本泌尿器科学会総会長(2009年度)  
日中泌尿器科会議日本代表  
日韓泌尿器科会議議長(2008年度)



SNP解析・IL-12 遺伝子治療(岡山大学)

馬場 志郎 北里大学教授・医学部医学科長



免疫学的データ解析(北里大学)



・蓄積された前立腺バンクのデータ活用



SNP解析

テコン・ファン 韓国カトリック大学教授  
韓国泌尿器科学学会理事長  
リー・ジヨル 韓国前立腺バンク代表



・多様な民族資質と  
先端医療への先進的取り組み力



SNP解析  
IL-12 遺伝子治療

クリストファー・チェン  
シンガポール総合病院主任部長  
シンガポール泌尿器科学会前会長

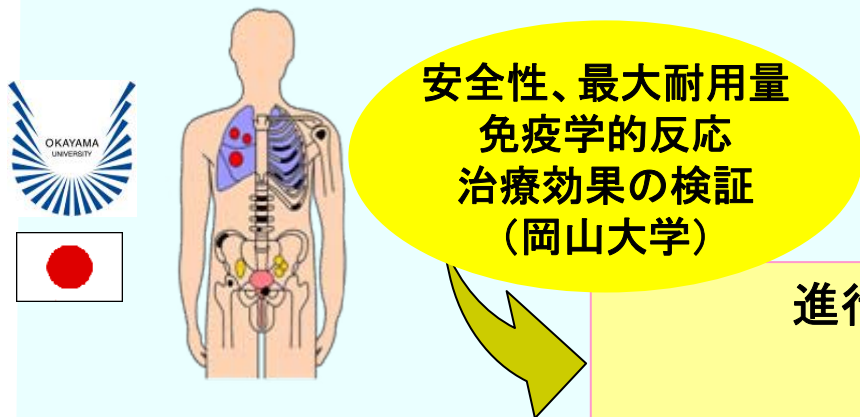
# 実施内容

## ① SNPの解析: 日本人のがん体質遺伝解析データはアジア人に適用可能か?

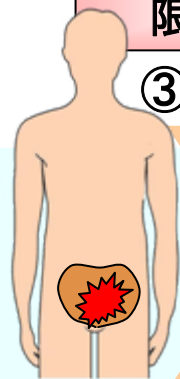


## ②③ IL-12遺伝子治療: 革新的がん医療の創造と位置づけ?

### ② 進行前立腺がんへの適応



### ③ 術後再発予防への適応



術前治療  
(ネオアジュバント)



手術



進行前立腺がん多施設国際臨床研究



ネオアジュバント  
自殺遺伝子治療  
⇒免疫学的データ  
(北里大学)



## ミッションステートメント

- 提案課題名 「アジア人の癌体質と遺伝子治療共同臨床研究」
- 研究代表者名 「岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 教授 公文 裕巳」
- 代表機関名 「国立大学法人 岡山大学」

### (1) 共同研究の概要

本共同研究は、「前立前癌におけるアジア人のがん体質遺伝の解析と個の医療への展開としての免疫遺伝子治療」がテーマであり、癌に対する遺伝子治療、東アジア人の遺伝子1塩基多型 (SNP)、医師主導の臨床探索研究の3つのキーワードから成っている。癌の遺伝子治療臨床研究及び治験におけるその評価・効果予測のためのサロゲートマーカーの確立を目指し、その活動を通じて癌に対する遺伝子治療をはじめとする先端医療技術の開発・研究拠点の形成と医師主導の臨床探索研究におけるアジアネットワークの構築を目指している。すでに共同研究の実績をもつ中国、韓国、シンガポールそれぞれの参画機関が有する先端技術・体制を相互補完的・有機的に運用して目標達成を目指す。

### (2) 実施期間終了時における具体的な目標

前立腺癌に関する ms-SNP の研究では、韓国、中国、シンガポールで合計 1,000 名程度を目標とし解析する。遺伝子治療国際共同臨床研究では、日本においては平成 20 年～21 年前半に予定症例 21 例の治療を終了する。中国、シンガポールでの臨床プロトコル調査・立案・申請業務を通じて、可能ならば 21 年度後半以降での北京大学での進行がんでの実施承認、最終年度である 22 年には限局がんでの実施承認を取得し、具体的な臨床研究を実施する。

### (3) 実施期間終了後の取組

本国際共同研究により、構築された医師主導の臨床探索研究のアジアネットワークの維持が実施期間終了後の直近の取り組み目標となる。具体的には最終年度に開始される遺伝子治療臨床研究の継続的实施と ms-SNP 解析の解析継続である。その取り組みを通じて当該ネットワークの自立を目指す。

### (4) 期待される波及効果

成果はモデル事業として今回対象とした前立腺癌のみならず他の難治性固形癌にも適応可能であり、癌に対する基礎研究の成果を臨床に応用し国民の健康・福祉に貢献する活動（橋渡し研究）を実施している全ての国内拠点の活性化につながる。