

アジア人の癌体質と遺伝子治療共同臨床研究

実施予定期間：平成 20 年度～平成 22 年度
代表機関：岡山大学大学院医歯薬学総合研究科
代表者：公文 裕巳
国内参画機関：北里大学医学部泌尿器科学
代表者：馬場 志郎
国外参画機関：中国 北京大学
代表者：Yan-qun NA
国外参画機関：中国 浙江大学
代表者：Li-ping XIE
国外参画機関：韓国 韓国 Catholic 大学
代表者：Ji Youl LEE
国外参画機関：シンガポール シンガポール総合病院
代表者：Christopher CHENG

I. 概要

前立腺がんにおける「アジア人のがん体質と遺伝子治療国際共同研究」として、遺伝子 1 塩基多型 (以下、SNP ; Single Nucleotide Polymorphism) の解析と免疫遺伝子を用いる探索的臨床研究を実施する。アジア人の SNP を、罹患リスクと予後リスクの規定因子として解析し、遺伝子治療の適応と効果予測に適用する。免疫遺伝子治療でのサロゲートマーカー等の各種パラメータを確立・標準化し、信頼性の高い探索的臨床研究の推進に寄与する。

1. 研究の目的

前立腺がんにおける「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による臨床試験に関する国際共同研究」として、SNP の解析と免疫遺伝子 Interleukin-12 (以下、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共に、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。最終的に、がんの臨床研究および治験におけるアジア人のための免疫学的サロゲートマーカーをはじめとする治療効果判定のためのパラメータの確立であり、これらを実現することでがんの臨床研究におけるアジアの標準化が進められ、遺伝子治療における臨床研究の活性化が見込める。

2. 研究内容

日本での発がん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がん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 大学およびシンガポール総合病院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がん罹患しやすい体質の遺伝的特性を解明し、従来のパラメータを加えて前立腺がん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、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スタディとして実施することにより、TR における国際ネットワークを形成する。さらに、前立腺が

ん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行う治療) 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共に、免疫学的各種パラメータを確立する。

3. 国外参画機関の参画

- 韓国：前立腺がんの摘出手術が実施される施設が韓国内では 4 か所あり、この 4 か所で 80% 以上の手術が行われている。韓国 Catholic 大学ではこの集約の利点を生かし、前立腺疾患患者の組織、DNA、RNA、タンパク質等を保管、資源化して Korea Prostate Bank (韓国前立腺バンク) を設立している。この貴重な資源を岡山大学で確立した ms-SNP 解析の手法を用いて解析することによって、日本の研究成果の応用性を検証する。
- 中国：北京大学泌尿器科研究所および浙江大学第一病院泌尿器科は中国で著名な臨床科で多くの患者が集中しており、前立腺がんの探索的臨床研究に関して被験者を募ることが可能である。

遺伝子治療においては、北京大学腫瘍病院は既に遺伝子治療の実績がある。さらに浙江大学で遺伝子治療の臨床応用を目的として設立された浙江省遺伝子開発研究センターの臨床研究部門は浙江大学第一病院に設置されていることから、大学全体として研究をバックアップする体制ができています。

中国は、世界で初めて承認された遺伝子治療用製剤 Gendicine があり、その臨床試験の一部が北京大学腫瘍病院にて施行され、完遂されている。それらのノウハウを利用し、中国での IL-12 遺伝子治療の申請業務は比較的スムーズに実施可能と判断される。

- シンガポール：シンガポール総合病院は、ロボット手術「ダビンチ」をアジアで最初に導入し、多数の前立腺がん摘除手術の実績がある。これらの背景から、ネオアジュバントとしての IL-12 遺伝子治療臨床研究を実施する施設として最適と判断される。

4. 政策的ニーズ

- 東アジアでの前立腺がんは、食の西洋化に伴い急増
日本では食生活の欧米化によって前立腺がんの患者が激増し、この 30 年で 8 倍になり、現在では年間 9 千人 (がん死亡者の 3.5%) が死亡している。欧米では発病頻度の高いがんで、男性死亡者の 20% が前立腺がんで死亡し、死亡原因 1 位を占めており、特に米国ではその診断と治療が大きな問題になっている。
- 人種的に近接する東アジアとの国際共同臨床試験ネットワークの構築
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持つことは極めて重要である。当該事業は、メガファーマが手を出しにくい先端医療領域である遺伝子治療分野での医師主導の探索的臨床研究のネットワークを構築する官学の連携事業であり、日本の国益に適うだけでなく、今後の東アジア人民への直接的な還元を可能にする事業である。
- 中国は、遺伝子治療領域において世界で唯一承認された製剤が存在

中国では、世界で初めて承認された遺伝子治療用製剤である Gendicine に加えて oncolytic recombinant adenovirus 製剤である H101 も承認されている。

中国の承認体制に関しては、日米欧との協調が今後も必要となるが、実際の遺伝子治療製剤が臨床適用されているという意義は大きい。日本で確立された技術で中国での遺伝子治療成果をレビューできれば、大きな成果がもたらされる可能性がある。中国のアカデミアにとっても、人種・遺伝的形質・文化・習慣が類似しており距離的にも近く、情報交換しやすい日本との共同研究の重要性は増してくるものと判断される。

5. 共同研究内容の先端性

当該研究は、「がんに対する免疫遺伝子 IL-12 による遺伝子治療」、「東アジア人の SNP 解析によるがん体質の危険度予測診断」、「医師主導による探索的共同臨床研究」という、21 世紀のがん医療創出における新しい方向性を確立するものである。創出される技術・システムは極めて先端的であり、かつ、欧米との関係を見据えた国際標準の創出に大いに資することが期待されると共に、先端医療領域における日本が主導するアジア人のための新医療の創造に相乗的な効果をもたらし、その標準モデルを明確に考察しうるものである。

6. 制度の付加価値

本事業の中核となる研究開発は、現在までに公的資金を受けて研究が進んだものである。今回、その研究成果を国際共同研究開発により発展させるにあたり、東アジアでの臨床研究における国際的な推進基準の構築と SNP の適用や免疫学的パラメータの確立による高い科学基準に準拠する臨床研究にまで高めようとするものである。現在までに有望な研究が公的資金によりサポートされ育成されているからこそ、人的交流とネットワークのより強固な構築により、この目標が可能となるものと判断される。本制度による取り組みは、ある意味では国と国との研究のトランスレーショナル・リサーチ (TR: 橋渡し) モデル事業として位置づけることができる。

7. 過去の蓄積

a. 中国との交流

(1) 北京大学との交流

平成 8 年岡山市で開催された日本泌尿器科学会を契機に、北京大学との研究協力が始まり、相互の訪問ならびに人的交流が継続している。

(2) 浙江大学との交流

浙江大学第一病院は肝移植を含む多臓器移植の専門施設として中国で知られている。岡山大学との交流は、平成 17 年より人工肝臓の共同開発研究を行っている。

(3) 日中泌尿器科会議の設立

平成 18 年 12 月、日中泌尿器科会議が設立された。学術交流会を年一回日中交互で開催し、学術交流および学会を中心とする日中共同研究について討論さ

れている。

b. シンガポール総合病院との継続的交流

岡山大学で開発された超音波排尿解析装置に関して、シンガポール総合病院との国際共同研究を平成 14~15 年に実施、それを契機に研究員の派遣を含めて学術交流を行っている。

8. 研究の背景等

本課題は、日本・韓国・中国・シンガポールの持てる科学技術力、総合的な先端医療推進力を統合して行われる事業である。結果として、東アジアでの医師主導による探索的臨床研究 (TR) のネットワークが構築されることとなり、参加各国に大きなメリットがある。科学研究の分野では世界レベルでありながら、社会還元の具体的な形としての臨床研究、創薬開発に関しては遅れをとっている日本は、このネットワークの最大の享受者となる可能性が高いと判断される。

a. 遺伝子多型の解析によるがん体質の危険度の解析

岡山大学では、がんの発症危険度に影響するがん関連遺伝子の SNP を約 40 種類特定しアジア人に適応してがん体質の危険度を予測することが可能となっている。

b. 免疫賦活遺伝子治療の探索的臨床研究

前立腺がんに対する IL-12 遺伝子発現アデノウイルスベクターを用いる遺伝子治療臨床研究は、厚生労働省より実施承認を受けて岡山大学で実施している。米国・ベイラー医科大学との共同研究で安全性は概ね確認されていることで、探索的臨床研究が国際共同研究として開始できる段階となっている。

c. ネオアジュバントとして免疫賦活遺伝子治療の探索的臨床研究

前立腺摘除術のみでは治療後に再発する可能性が高い (ハイリスク群) 局所限局性前立腺がんに対して、術前に遺伝子治療を実施することに関しては、国内では参画機関である北里大学が実施しており、得られた検体の解析・評価に関するノウハウを有している。なお、当該遺伝子治療臨床研究についても米国・ベイラー医科大学において実施されている。

岡山大学は、遺伝子治療の領域において今までに培ったノウハウを背景基盤として、北里大学の研究においても研究分担者としてプロトコール立案、厚生労働省での審査に参加してきた。また、治療への立ち会いも行い、製造に関しても米国において製造されるアデノウイルスベクターの国内での受け入れ試験を岡山大学遺伝子・細胞治療センターで実施し、研究の推進に寄与している。

9. 生命倫理・安全面への配慮について

岡山大学では生命倫理・安全面の措置について関連法令・指針を遵守して対応してきた多くの実績・ノウハウの蓄積を有している。当該課題を実施する上において生命倫理・安全面への配慮およびその対策は問題なく実施できるものとする。

10. 実施体制

氏名	所属部局・職名	提案課題における役割
◎公文 裕巳	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科・教授	【全体運営管理、技術提供、プロトコール作成支援、解析とりまとめ】 SNP 研究、IL-12 前立腺進行がん遺伝子治療臨床研究
清水 憲二	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科・教授	
那須 保友	岡山大学病院・教授	
賀来 春紀	岡山大学病院・講師	
馬場 志郎	北里大学 医学部 泌尿器科・教授	【解析担当】現在の遺伝子治療臨床研究からの知見による免疫学的パラメータの解析
佐藤 威文	北里大学 医学部 泌尿器科・講師	
○那 彦群	中国・北京大学泌尿器科研究所・所長・教授 ・北京大学首鋼病院・院長	【SNP 実証研究、遺伝子治療臨床研究】 SNP 実証研究、前立腺がん IL-12 進行がん遺伝子治療臨床研究
李 鳴	中国・北京大学 腫瘍病院・教授	
謝 立平	中国・浙江大学附属第一病院・教授	【SNP 実証研究、遺伝子治療臨床研究】 SNP 実証研究、前立腺がん IL-12 局所がん遺伝子治療(ネオアジュバント)臨床研究
○Ji Youl Lee	韓国 Catholic 大学・准教授 韓国前立腺バンク・代表	
Tae-Kon Hwang	カンナム聖メアリー病院・教授	【SNP 実証研究、遺伝子治療臨床研究】 SNP 実証研究、前立腺がん IL-12 局所がん遺伝子治療(ネオアジュバント)臨床研究
○Christopher Cheng	シンガポール総合病院・准教授	
Chong Tsung Wen	シンガポール総合病院・泌尿器科医長	

11. 各年度の計画と実績

a. 平成 20 年度

(1) 計画

(a) SNP によるアジア人のがん体質の危険度予測診断

- (1) 岡山大学：SNP 解析(日本の検体)の実施と SNP 解析の国外機関への技術移転を実施する。
- (2) 北京大学、浙江大学：岡山大学より SNP 解析を実施するための技術移転を受ける。前立腺がん患者および健常人の血液を採取し、DNA を保存し、Snapshot 法にて SNP 検査を開始する。
- (3) シンガポール総合病院：岡山大学より SNP 解析を
 - (1) 岡山大学：進行前立腺がんに対する IL-12 治療臨床研究を実施する。海外における遺伝子治療申請のための各国規制機関のレギュレーションの調査研究を実施すると共に、プロトコールの作成業務を行う。
 - (2) 北里大学：限局性前立腺がんに対する遺伝子治療における免疫学的解析を実施する。
 - (3) 北京大学：進行前立腺がんに対する IL-12 治療のプロトコールを岡山大学と共同して作成する。北京大学腫瘍病院における前立腺がん遺伝子治療の環境整備を開始する。また、中国において遺伝子治療に関する法的規制を調査し、学内および中国政府への承認申請の準備に着手する。
 - (4) 浙江大学：再発ハイリスク前立腺がん、進行がんに対する IL-12 治療のプロトコールを岡山大学と共同して作成し、学内および中国政府への承認申請の準備をする。また、遺伝子治療の環境整備を開始する。
 - (5) シンガポール総合病院：同国の遺伝子治療に関する法的規制について調査を開始し、シンガポール総合病院における遺伝子治療の環境整備を開始する。前立腺全摘手術については、先端技術であるロボット手術と従来の開腹術式等の相違に基づく遺伝子治療実施方法・解析方法の変更について検証を行う。

(2) 実績

(a) SNP によるアジア人のがん体質の危険度予測診断

- (1) 岡山大学：PCR 法にて SNP 解析を行った。SNP 解析技術を国外研究機関へ移転した。
- (2) 北京大学、浙江大学：SNP 解析実行のため検体の採取

実施するための技術移転を受ける。前立腺がん患者および健常人の血液を採取し、DNA を保存し、Snapshot 法にて SNP 検査を開始する。

- (4) 韓国前立腺バンク(韓国 Catholic 大学)：岡山大学より SNP 解析を実施するための技術移転を受け、韓国前立腺バンクの試料を用いた解析を開始する。術後再発ハイリスクに関する研究も開始する。
- (b) IL-12 治療の探索的臨床研究を開始した。解析の技術指導を受けた。
 - (3) シンガポール総合病院：PCR 法にて SNP 解析を開始した。
 - (4) 韓国前立腺バンク(韓国 Catholic 大学)：韓国前立腺バンクの試料を用いて SNP 解析を始める準備が完了した。術後再発ハイリスクに関する研究も開始した。
- (b) 免疫賦活遺伝子(IL-12)治療の探索的臨床研究
 - (1) 岡山大学：進行前立腺がんに対する IL-12 治療臨床研究の実施(平成 20 年 2 月 6 日に厚生労働大臣より実施のための正式承認を受けた。5 月 13 日第 1 例目実施)を推進した。平成 20 年度は 6 例を実施した。
 - (2) 北里大学：限局性前立腺がんに対する遺伝子治療における免疫学的解析法の開発研究を行った。
 - (3) 北京大学：進行前立腺がんに対する IL-12 治療のプロトコールを岡山大学と共同で作成し、完成した。また、中国において遺伝子治療に関する法的規制を調査し、実施のための大学内での承認および中国政府(北京薬品监督管理局)からの承認を受けるため、申請準備に着手した。また、北京大学腫瘍病院における前立腺がん遺伝子治療の環境整備を開始した。
 - (4) 浙江大学：進行前立腺がんに対する IL-12 治療のプロトコールおよびネオアジュバントとしての免疫賦活遺伝子治療のプロトコールを岡山大学と共同して作成し、完成した。また、中国において遺伝子治療に関する法的規制を調査し、実施のための大学内での承認および中国政府(浙江省薬品监督管理局)からの承認を受けるため、申請準備に着手した。また、浙江大学第一病院における

前立腺がん遺伝子治療の環境整備を開始した。

- (5) シンガポール総合病院：遺伝子治療に関する法的規制について調査を開始した。シンガポール総合病院における遺伝子治療の環境整備を開始した。さらに、前立腺全摘出術については、先端技術としてのロボット手術を実施しており、従来の開腹術等の術式との相違に基づく遺伝子治療実施方法・解析方法の変更の有無について検証した。

b. 平成 21 年度

(1) 計画

(a) SNP によるアジア人のがん体質の危険度予測診断

- (1) 岡山大学：SNP 解析(日本の検体)を実施し、国外機関への SNP 解析の技術支援を行う(継続)。
- (2) 北京大学、浙江大学：中国人の DNA を用いて SNP 解析を実施し、中国人の SNP パターンを調べて中国人における SNP の有用性を検討する。
- (3) シンガポール総合病院：シンガポールにおいて SNP 解析を実施し、SNP パターンを調べてシンガポールにおける SNP の有用性を検討する。
- (4) 韓国前立腺バンク(韓国 Catholic 大学)：韓国人の SNP パターンを調べて、韓国人における SNP の有用性を検討する。従来の術後再発リスク予測因子としての臨床的因子と SNP 情報との関連性について解析を行い、SNP による術後再発リスク、予後の予測などの有用性を検討する。

(b) 免疫賦活遺伝子(IL-12)治療の探索的臨床研究

- (1) 岡山大学：進行前立腺がんに対する IL-12 の分子生物学的効果および免疫学的効果の評価を開始する。海外における遺伝子治療プロトコール作成の指導および各国政府への承認申請の支援を行う。
- (2) 北里大学：限局性前立腺がんに対する遺伝子治療における免疫学的解析法の開発研究を続ける。また、病理学的検査、免疫学的効果の評価も開始する。
- (3) 北京大学：進行前立腺がんに対する IL-12 遺伝子治療の承認申請をし、大学内の承認および中国政府の承認を得る。また、遺伝子治療の環境整備を完了する。
- (4) 浙江大學：再発ハイリスク前立腺がん、進行がんに対する IL-12 治療の承認申請をし、大学内の承認および中国政府の承認を得る。また、遺伝子治療の環境整備を完了する。
- (5) シンガポール総合病院：IL-12 治療のプロトコールを岡山大学と共同で作成し、シンガポール総合病院における遺伝子治療の環境整備を完了する。また、病院内の承認およびシンガポール政府への承認申請作業に着手する。

(2) 実績

(a) SNP によるアジア人のがん体質の危険度予測診断

- (1) 岡山大学：日本人の SNP 解析が完了し、日本人の前立

腺がんハイリスク群を予測する有効性のある SNP の特定ができた。国外機関への SNP 解析の技術支援を継続して行った。

- (2) 北京大学、浙江大学：中国人の前立腺がん患者および健常人の DNA を用いて解析を開始した。中国人の前立腺がんハイリスク群を予測する有効性のある SNP の特定が可能であることが確認された。
- (3) シンガポール総合病院：前立腺がん患者および健常人の DNA を用いて、解析を開始した。
- (4) 韓国前立腺バンク(韓国 Catholic 大学)：韓国前立腺バンクの試料を用いて SNP 解析を行うため、IRB の認可を受け、SNP 解析の準備が完了した。

(b) 免疫賦活遺伝子(IL-12)治療の探索的臨床研究

- (1) 岡山大学：進行前立腺がんに対する IL-12 治療臨床研究の実施を継続した。安全性および一定の臨床効果が確認された。
- (2) 北里大学：限局性前立腺がんに対する遺伝子治療における免疫学的解析法の開発研究を継続した。
- (3) 北京大学：進行前立腺がんに対する IL-12 遺伝子治療

のプロトコールを FSDA の指示のもと修正を行い、申請の準備を完了した。

- (4) 浙江大學：再発ハイリスク前立腺がん、進行がんに対する IL-12 遺伝子治療のプロトコールの修正を行い、申請の準備を完了した。

中国では、具体的な申請段階に到達したが、中国の申請当局の認可姿勢の変化により、現時点では遺伝子治療臨床研究申請は、商業治験と同一プロセスで、かつ海外 GMP 製剤はほぼ認められないことが判明し、申請を保留している。

- (5) シンガポール総合病院：岡山大学で施行した IL-12 治療の安全性、治療成績をふまえてシンガポール総合病院での再発ハイリスク前立腺がんに対する IL-12 治療の可能性を検討した。

c. 平成 22 年度計画

SNP 研究に関しては、日本・中国・韓国およびシンガポールの SNP 解析データを総括し、前立腺がんにおける「アジア人のがん体質」に関わる SNP を決定し、これによるアジア人の前立腺がんに対する予防的および治療的戦略を立て、遺伝子治療の実施に反映する。

遺伝子治療臨床研究は、日本での研究を推進・完了し、参加各国・機関とその成果を共有し、アジアでの遺伝子治療臨床研究の期待値を高め、中国での臨床研究の再度の活性化を働きかける。そのため、中国の遺伝子治療学会(未組織)と日本遺伝子治療学会の連携を支援し、そこに韓国、シンガポールが参画する形でのアカデミア連携を模索し、鳩首会議を設定する。

12. 年次計画

研究項目	1年度目	2年度目	3年度目
(1) SNPによるアジア人のがん体質の危険度予測診断 (代表機関 岡山大学)	SNPの検査の実施		
	韓国の前立腺がんバンクの蓄積データの解析		SNPデータ解析
免疫賦活遺伝子治療の探索的臨床研究 (代表機関 岡山大学)	臨床研究の実施	分子生物学的効果、免疫学的効果の評価	
	北京大学、浙江大学に技術移転の支援		
(2) 免疫賦活遺伝子治療の探索的臨床研究 (国内参画機関 北里大学)	臨床研究の実施の支援	病理学的検査、 免疫学的効果の評価	
(3) SNPによるアジア人のがん体質の危険度予測診断 (国外参画機関)	DNAの採取	SNPの検査の実施	
・北京大学 泌尿器科研究所/首鋼病院/腫瘍病院 ・浙江大学 附属第一病院 ・韓国前立腺バンク ・シンガポール総合病院			
免疫賦活遺伝子治療の探索的臨床研究 (国外参画機関)	プロトコールの作成		
・北京大学 腫瘍病院 ・浙江大学 附属第一病院 ・シンガポール総合病院	環境整備		