

## ウイルスベクターによる悪性胸膜中皮腫に対する新規治療法の開発 (悪性胸膜中皮腫に対するAdSOCS3を用いた遺伝子治療の医師主導治験)

プロジェクト  
責任者

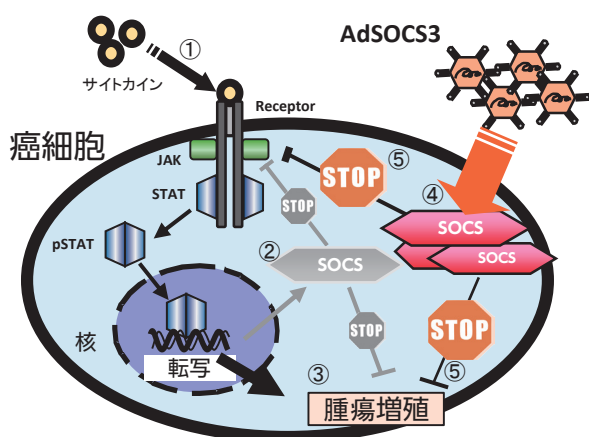
岩手医科大学医歯薬総合研究所 創薬・医療機器開発部門

教授 仲 哲治

プロジェクト概要

悪性胸膜中皮腫は石綿への暴露により発病する予後不良の癌である。我が国では1980年代半ばまでアスベストを使用していた経緯や、阪神大震災・東日本大震災の瓦礫処理時に生じた粉塵吸入により、2030年以降まで患者数が増加すると推定され、新規治療法の開発が求められている。AdSOCS3はサイトカインシグナル伝達抑制分子 (Suppressor of cytokine signaling-3; SOCS-3) をアデノウイルスベクターに組み込んだ新しい遺伝子治療である。AdSOCS3は悪性胸膜中皮腫胸膜中皮腫細胞株およびマウス悪性中皮腫モデルで高い抗腫瘍効果を示した。これまでに、GMP準拠のAdSOCS3の製造と非臨床試験 (品質試験、GLP試験) を完了した。本プロジェクトでは、AdSOCS3の安全性および有効性を評価する、医師主導治験を実施する。

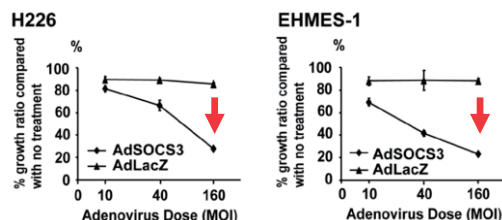
### AdSOCS3による遺伝子治療の作用機序



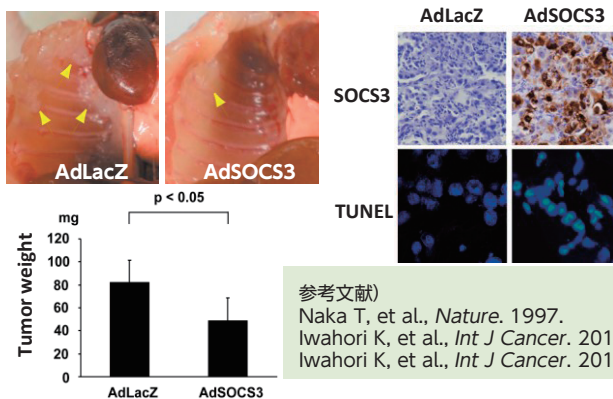
サイトカインの過剰な刺激は、細胞の異常増殖や癌化につながる。SOCSはサイトカイン刺激 (①) で誘導されるJAK/STATシグナル抑制分子である (②)。悪性胸膜中皮腫では、内在性のSOCS遺伝子が不活化し、その結果、癌増殖シグナルが亢進する (③)。AdSOCS3は、細胞内にSOCS3を過剰に発現させることで (④)、サイトカインシグナルに強力なブレーキをかけ、その結果として癌増殖シグナルを停止させる (⑤)。

### AdSOCS3の悪性胸膜中皮腫に対する抗腫瘍効果

AdSOCS3は、悪性胸膜中皮腫細胞株に対して in vitro で抗腫瘍効果を発揮する。



悪性胸膜中皮腫、胸腔内移植モデルマウスに対して、AdSOCS3を投与すると、中皮腫細胞のアポトーシスが亢進し、腫瘍重量が縮小する。



対象疾患：悪性胸膜中皮腫

特許情報：特願2008-301919

技術の特徴：アデノウイルスベクターによる遺伝子治療 (再生医療等製品)

市場性、開発における課題：悪性中皮腫は2030年頃に罹患者数が年間3,000人程と発生ピークを迎えるが有効な治療法が開発されていないため、新規治療薬の開発が望まれている

企業連携：タカラバイオ株式会社 (治験薬の製造)、田辺三菱製薬株式会社 (第 I 相試験終了後の導出先)  
ONSSI株式会社 (研究開発代表者らが立ち上げたベンチャー企業)

# Regenerative medicine

## Development of novel treatment for malignant pleural mesothelioma using viral vector (Investigator-initiated clinical trial of gene therapy using AdSOCS3 for malignant pleural mesothelioma)

### Principal Investigator

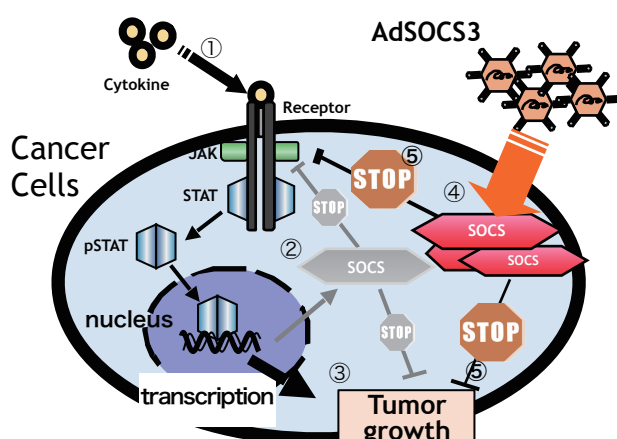
Institute for Biomedical Sciences, Division of Drug Discovery and Medical Device Development, Iwate Medical University

**Professor Tetsuji NAKA**

### Project Outline

Malignant pleural mesothelioma is a cancer with a poor prognosis caused by exposure to asbestos. In Japan, asbestos was used until the mid-1980s, and due to the inhalation of dust generated during the disposal of debris from the Great Hanshin-Awaji Earthquake and the Great East Japan Earthquake, it is estimated that the number of patients with malignant pleural mesothelioma will increase until after 2030, and the development of new treatment methods is required. AdSOCS3 is a new gene therapy that incorporates a suppressor of cytokine signaling-3 (SOCS-3) into an adenoviral vector. AdSOCS3 showed high antitumor effect in malignant pleural mesothelioma cell line and mouse model of malignant mesothelioma. So far, we have completed GMP-compliant manufacturing and non-clinical testing (quality testing, GLP testing) of AdSOCS3. In this project, we will conduct an investigator-initiated clinical trial to evaluate the safety and efficacy of AdSOCS3.

### Action mechanism of gene therapy with AdSOCS3

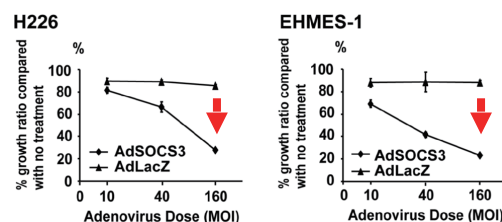


Excessive cytokine stimulation leads to abnormal cell proliferation and canceration. SOCS is a JAK/STAT signal inhibitory molecule (2) induced by cytokine stimulation (1). In malignant pleural mesothelioma, the endogenous SOCS gene is inactivated, resulting in enhanced cancer growth signals (3).

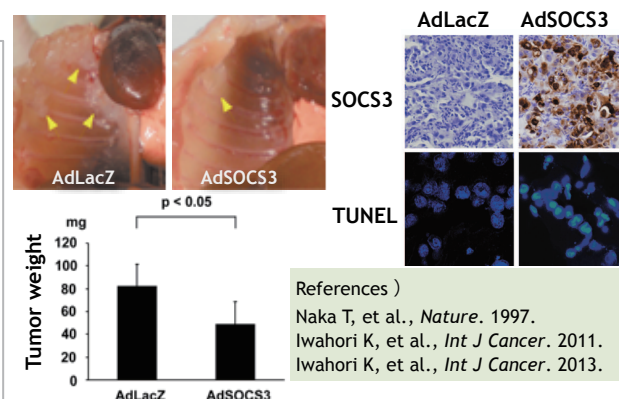
By overexpressing SOCS3 in cells (4), AdSOCS3 exerts a strong inhibition on cytokine signals, resulting in the arrest of cancer growth signals (5).

### Antitumor effect of AdSOCS3 on malignant pleural mesothelioma

AdSOCS3 exerts antitumor effects in vitro against malignant pleural mesothelioma cell lines.



Administration of AdSOCS3 to mice model transplanted with malignant pleural mesothelioma in thoracic cavity promotes apoptosis of mesothelioma cells and reduces tumor weight.



References )  
Naka T, et al., *Nature*. 1997.  
Iwahori K, et al., *Int J Cancer*. 2011.  
Iwahori K, et al., *Int J Cancer*. 2013.

Target disease: Malignant pleural mesothelioma

Patent information: Patent application 2008-301919

Technology features: Gene therapy using adenoviral vectors (regenerative medicine products)

Marketability and development issues: The number of Malignant mesothelioma patients will peak around 3,000 per year around 2030, but no effective treatment has been developed yet and development of novel therapeutic drug is awaited.

Corporate collaboration: Takara Bio Co., Ltd. (manufacturer of investigational drug), Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation (licensing-out after completion of phase I trial), ONSSI Co., Ltd. (venture company launched by R&D representatives)