



令和 2 年 9 月 2 日

報道関係各位

公益財団法人 がん研究会
東京大学医科学研究所
北海道公立大学法人 札幌医科大学
慶應義塾大学病院

公益財団法人 川崎市産業振興財団 ナノ医療イノベーションセンター
ナノキャリア株式会社
国立研究開発法人日本医療研究開発機構

乳がん患者に対する PRDM14 を標的とした核酸医薬候補 医師主導第 I 相試験 (First In Human 試験) 開始について

公益財団法人がん研究会 有明病院 (以下「がん研有明病院」) は、東京大学医科学研究所、札幌医科大学、公益財団法人 川崎市産業振興財団 ナノ医療イノベーションセンター (以下「iCONM」)、慶應義塾大学病院、およびナノキャリア株式会社 (開発時はアキュルナ株式会社) と共同研究を進めてきた siRNA 核酸医薬候補である乳がん治療薬 (SRN-14/GL2-800) を用いて、医師主導治験 (First In Human 試験) を令和 2 年 9 月 2 日より開始いたしました。

<開発の背景>

本邦女性の癌罹患数で第一位の乳がんは、既存の治療法で患者の 3 割が転移再発し、年間で 1 万人が死亡しており社会的影響が非常に大きい状況です。乳がんはホルモン受容体 (エストロゲン受容体: ER、プロゲステロン受容体: PgR)、がん細胞の増殖に関与するタンパク質の一つ (HER2)、がん細胞の増殖活性 (Ki67 値) という 3 要素で分類され、その分類に応じて「内分泌療法」、「化学療法」、「分子標的療法 (抗 HER2 療法)」を単独又は併用で治療を行います。

一方、治癒切除ができないトリプルネガティブ乳がん (TNBC) ^{*1} や、ホルモン療法が効かなくなった遠隔転移を有する、あるいは治癒切除ができない局所浸潤型の乳がんの患者に対する分子標的治療薬に関しては、現状では BRCA 遺伝子変異陽性患者における PARP 阻害剤^{*2} 以外に、標準療法となっている薬物がありません。

SRN-14/GL2-800 の治療標的分子である PRDM14 分子は、人体のほぼすべての正常組織で発現がなく^{*3}、TNBC を含む乳がんの症例の半数以上で発現が高いことが分かりました。PRDM14 分子は細胞の核で発現する分子であることから、これを標的とする低分子化合物や抗体の開発は極めて難しく、今回、遺伝子配列情報から開発が可能な核酸医薬品の開発に着手しました。さらに、治癒的切除ができない患者を対象とした治療薬の開発を目指すことから、病変への局所注射ではなく、静脈内注射による全身投与による治療方法の創出も喫緊の課題となっていました。

<開発の内容>

今回使用する核酸医薬候補の SRN-14/GL2-800 は、iCONM、東京大学、東京大学医科学研究所が共同で開発した世界初の PRDM14 分子に対するキメラ型 siRNA^{*4} とそのナノキャリアーから構成される化合物です。PRDM14 分子は、乳がんでその発現が特に高いことが札幌医科大学において豊田実 (故人)、今井浩三らにより発見されました (Cancer Res, 2007)。

SRN-14 は、東京大学で開発されたキメラ型 siRNA の高い安全性に加えて、特許出願技術である siRNA 配列探索プログラム (siDIRECT[®])^{*5} (文献 1) を基盤に治療用配列を選定した極めて標的分子に対する特異性が高い siRNA です。東京大学、iCONM で開発された核酸ナノキャリアーである、分岐型 PEG-ポリオルニチンブロックポリマー (GL2-800) ^{*6} は、核酸と単分散 (均一の粒形分布) を示す安定な複合体を形成し、高い安全性、優れた血中滞留性とがん組織への高い集積性を示します (文献 2)。

SRN-14/GL2-800 について、東京大学医科学研究所と医薬品開発業務受託機関で非臨床試験を実施しました。TNBC に由来する乳がん細胞を用いた同所移植モデル、肺転移モデル^{*7} を作成し、治療薬である SRN-14/GL2-800 を静脈注射で投与したところ、乳がん細胞で形成される腫瘍サイズの縮小、および肺の転移巣形成の抑制が認められました。さらに、毒性試験において重篤な有害事象は見られませんでした (文献 3, 4)。

以上のことから、SRN-14/GL2-800 は乳がんの進行を抑えることが期待されたため、がん研有明病院、東京大学医科学研究所、iCONM、慶應義塾大学病院、およびアキュルナ株式会社で共同研究を展開し、治験薬の製剤化と治験の準備を推進しました。

<治験の目的>

本試験はがん研有明病院において、siRNA 核酸医薬候補である SRN-14/GL2-800 を、ヒトに対して初めて投与する医師主導治験（第 I 相）です。治癒的切除不能又は遠隔転移を有する再発乳がんや化学療法での全身投与適応となる患者に対して用量漸増法で行われます。

主要評価項目である安全性、SRN-14/GL2-800 投与後の薬物動態の確認の他、副次的に SRN-14/GL2-800 の薬効についても検討を行う予定です。

■ 助成金 SRN-14/GL2-800 の開発は、以下の助成を受けています。

日本医療研究開発機構（AMED）研究費

- H27 - 28 年度 革新的がん医療実用化研究事業「PRDM14 を標的とする革新的核酸治療による難治性がん克服のための実用化に関する臨床研究」（代表：谷口博昭）
- H27 - 28 年度 革新的がん医療実用化研究事業「新規バイオマーカーPRDM14 による難治性乳がん・すい臓がんの診断法の開発」（代表：今井浩三）
- H26 - 28 年度 医療分野研究成果展開事業 研究成果最適展開支援プログラム（A-STEP）「がん幹細胞特異因子を標的とした難治性癌の治療法開発検討」（代表：(株) RNAi 山田智之、研究責任者：谷口博昭）※H26 年度に科学技術振興機構（JST）の A-STEP にて採択され、H27 年度に AMED に移管

厚生労働省科学研究費

- H24 - 26 年度 難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業「癌幹細胞を制御する転写因子を標的とした難治性乳癌治療法の開発」（代表：谷口博昭）

文部科学省科学研究費

- H24 年度 橋渡し研究加速ネットワーク事業「がん幹細胞特性を制御する転写因子を標的とした難治性がん治療法の開発」（代表：谷口博昭）
- H23 - 24 年度 若手研究 B 「幹細胞様腫瘍細胞の形質を制御する新規経路の同定とがん治療への応用」（代表：谷口博昭）

民間助成研究費

仙台厚生病院研究助成、リレーフォーライフジャパンプロジェクト未来研究助成、膵臓病研究財団研究奨励賞、日本消化器病学会臨床研究助成

■用語の説明

※1：トリプルネガティブ乳がん（TNBC）

TNBC は乳がん全体の約 10～15%を占め、女性ホルモン（エストロゲンとプロゲステロン）により増殖する性質を持たず、かつ、がん細胞の増殖に関わる HER2 を過剰にもっていないという特徴を有する乳がん、3つの陰性（ER 陰性、PgR 陰性、HER2 陰性）を意味してトリプルネガティブと言われます。そのため、ホルモン療法や、HER2 を標的とした分子標的薬の効果が乏しく、抗がん剤治療を行います。

※2：BRCA 遺伝子変異陽性患者における PARP 阻害剤

BRCA 遺伝子は 2 本鎖 DNA の傷を修復して、細胞ががん化することを抑えるがん抑制遺伝子の一つで、本遺伝子の変異により遺伝子の不安定性が生じ最終的に乳がんや卵巣がんを引き起こす原因になります。BRCA 遺伝子変異で生じたがんに対して、分子標的薬として PARP（1 本鎖 DNA の傷を修復する塩基除去修復蛋白を運んでくる酵素）の阻害薬が有効です。

※3：PRDM14 分子の正常組織での発現

ほとんどの正常組織では発現がみられないことから、PRDM14 分子の発現を押さえても副作用が少ないと考えられます。腫瘍組織以外では、胚性幹細胞と原始生殖細胞に一過性に発現することが知られています。

※4：キメラ型 siRNA

東京大学大学院理学系研究科西郷薫名誉教授らの研究成果であるキメラ型 siRNA は、siRNA が RISC 複合体上で mRNA と対合する際に最重要なシード配列に相当する部分を DNA に置換した siRNA であり、siRNA とノックダウン効果が同等であることが証明されています。RNase に対す

る耐性が高く血清中で安定であり、免疫応答誘導性が低く、保護基を必要としないため代謝産物が生命体由来のものです。

※5：siDIRECT®

東京大学理学系研究科で開発された siRNA 設計ツールです。Refseq 情報（配列解析の基準として参照するための高品質な遺伝子配列データベース）に対応し、配列依存的なオフターゲット効果を最小化した siRNA の配列を高速で設計することができます。本研究では名取幸和先生のご協力により、本ツールを基盤に、①遺伝子抑制能の高い配列の選択、②非標的遺伝子に対するシード配列一致型オフターゲットの防止、ミスマッチ数の少ない全長配列型オフターゲットの防止、③免疫原性を考慮した配列設計を行い、細胞レベルの検証とともに治療用の核酸配列の最適化を行いました。なお、一般的な siRNA の場合はセンス鎖（パッセンジャー鎖）とアンチセンス鎖（ガイド鎖）の両鎖で②と③を行うことが必要ですが、キメラ型 siRNA の場合はセンス鎖による②と③を回避でき、配列依存のオフターゲットを防止しやすくなります。

※6：分岐型 PEG-ポリオルニチンブロックポリマー GL2-800

東京大学、iCONM の片岡一則教授らが開発した分岐型 PEG-ポリオルニチンブロックポリマー (GL2-800) は以下の特徴を有しています。

- A) 陽イオン性ポリマーのポリオルニチンと非イオン性ポリマーのポリエチレングリコール(PEG) から構成されています。ポリオルニチンはアミノ酸原料（オルニチン）からなるポリマーであり、オルニチンはサプリメントにも使用されています。また、ポリエチレングリコール(PEG) は多くの医薬品に使用されており、原材料の安全性の懸念がありません。
- B) siRNA が本ポリマーの PEG に効果的に覆われた構造を呈し優れた血中滞留性を示します。
- C) 粒子径が 17 nm と均一(単分散)かつ極小であることから EPR (Enhanced Permeability and Retention) 効果を最大に発揮します。
- D) *in vivo* 動態試験で肝臓、脾臓への集積性は示さず、効果的に癌組織特異的に集積することが確認されています。
- E) 間質が豊富な膵臓がんモデルにおいても、高い組織浸透性、均質な癌組織内分布を示します。
- F) 肝機能、腎機能への影響が無く安全性が高いと考えられます。

※7：同所移植モデル、肺転移モデル

同所移植モデルについては、雌性免疫不全マウスの乳腺に PRDM14 陽性 TNBC 由来乳がん細胞株を移植し、一定の腫瘍径に成長した後、尾静脈より SRN-14/GL2-800 を核酸相当量(1mg/kg)で週3回投与するモデルで腫瘍の大きさを観察しました。肺転移モデルについては、雌性免疫不全マウスの尾静脈より注入することで肺転移をきたすことが知られている PRDM14 陽性 TNBC 由来乳がん細胞株を用いて、注入3日後より尾静脈より SRN-14/GL2-800 を核酸相当量(1mg/kg)で週3回投与するモデルで経過を観察しました。

【主要な参考文献・論文等】

1. Ui-Tei K, Naito Y, Zenno S, Nishi K, Yamato K, Takahashi F, Juni A and Saigo K. Functional dissection of siRNA sequence by systematic DNA substitution: modified siRNA with a DNA seed arm is a powerful tool for mammalian gene silencing with significantly reduced off-target effect. *Nucleic Acids Res.* 2008;36(7):2136-2151.
2. Watanabe S, Hayashi K, Toh K, Kim HJ, Liu X, Chaya H, Fukushima S, Katsushima K, Kondo Y, Uchida S, Ogura S, Nomoto T, Takemoto H, Cabral H, Kinoh H, Tanaka HY, Kano MR, Matsumoto Y, Fukuhara H, Uchida S, Nangaku M, Osada K, Nishiyama N, Miyata K, Kataoka K. In vivo rendezvous of small nucleic acid drugs with charge-matched block cationomers to target cancers. *Nat Commun.* 2019;10(1):1894.
3. Taniguchi H, Moriya C, Akinaga S, Kataoka K, and Imai K. PRDM14 silencing by siRNA combined with an innovative nanoparticle reduced breast tumor formation and metastasis in vivo. *Cancer Res.* 2018; 78 (13 Suppl).
4. Taniguchi H, Hoshino D, Moriya C, Zembutsu H, Nishiyama N, Yamamoto H, Kataoka K, Imai K. Silencing PRDM14 expression by an innovative RNAi therapy inhibits stemness, tumorigenicity, and metastasis of breast cancer. *Oncotarget.* 8:46856-46874, 2017.

【謝辞】 キメラ型 siRNA の設計、GMP 合成に株式会社 RNAi、Abnova 社、ST Pharm 社のご協力を得ました。

【お問い合わせ先】

≪治験に関すること≫

がん研究会有明病院

副院長 総合腫瘍科部長 高橋俊二（たかはし しゅんじ）

<https://www.jfcr.or.jp/hospital/>

≪研究に関すること≫

慶應義塾大学病院

腫瘍センター・臨床研究推進センター 特任准教授 谷口博昭（たにぐち ひろあき）

<http://www.hosp.keio.ac.jp/>

札幌医科大学名誉教授 今井浩三（いまい こうぞう）

<https://web.sapmed.ac.jp/>

（上記2名とも 旧所属 東京大学医科学研究所）

≪開発に関すること≫

公益財団法人川崎市産業振興財団 ナノ医療イノベーションセンター

COINS 研究推進機構支援事務局

<https://iconm.kawasaki-net.ne.jp/>

ナノキャリア株式会社(2020年9月1日付でアキュルナ株式会社を吸収合併)

IR 担当

<https://www.nanocarrier.co.jp/>

≪AMED 事業に関すること≫

国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）

創薬事業部 医薬品研究開発課 革新的がん医療実用化研究事業事務局

<https://www.amed.go.jp/>

≪報道に関すること≫

がん研究会有明病院

広報課

<https://www.jfcr.or.jp/hospital/>

東京大学医科学研究所

国際学術連携室(広報)

<https://www.ims.u-tokyo.ac.jp/imsut/jp/index.html>