

ベンチャー探訪

## ジーンケア研究所、資金難に陥るも再起し2018年度の治験開始目指す

腹膜播種や腹水貯留呈す卵巣癌対象に核酸医薬を開発中

(2017.04.13 00:12) [1pt](#)

久保田文

ジーンケア研究所は、核酸医薬の開発を手掛けるベンチャー企業だ。2014年末、資金難に陥ったものの、現在は医師主導治験の開始に向け、再び開発を本格化させつつある。2017年2月22日、同社の高橋直也社長が本誌の取材に応じた。



高橋直也社長

画像のクリックで拡大表示

同社の前身は、厚生省所管の医薬品機構（当時）と、国内の製薬企業の官民共同の出資により設立され、期限付きで研究活動をしていたエイジーン研究所だ。エイジーン研究所では、ゲノムが不安定になり、早老や癌の発生を伴うウェルナー症候群などの疾患が、DNA修復ヘリカーゼの欠失によって引き起こされることを解明。そうした研究成果を引き継ぐ形で2000年12月、ジーンケア研究所が立ち上げられた。

ジーンケア研究所が開発する核酸医薬の標的は、DNA修復ヘリカーゼの1つであるRecQL1ヘリカーゼ遺伝子だ。RecQL1ヘリカーゼは、正常細胞に比べて癌細胞で過剰発現し、癌細胞の傷ついたゲノムを修復して増殖を促す役割を担っている。ジーンケア研究所は、RNA干渉でRecQL1ヘリカーゼの機能を抑え、癌細胞をアポトーシスに誘導しようとRecQL1ヘリカーゼ遺伝子のmRNAに対するsiRNA（RECQL1-siRNA）を創製した。RECQL1-siRNAは、癌細胞で過剰発現するRecQL1ヘリカーゼ遺伝子の発現を選択的に抑制し、癌細胞でのDNA修復を妨げて、癌細胞を選択的に細胞死に誘導しようというわけだ。

同社は各種の癌細胞などで効果を確認し、2003年5月、RecQL1ヘリカーゼ遺伝子の発現を抑制することで、癌細胞を選択的にアポトーシスに誘導する薬剤の基本特許を出願。2006年7月には、siRNAの血中での分解を防ぐため、薬物送達システム（DDS）として日本新薬が開発したカチオン性リポソーム（LIC-101）を採用し、同リポソームにRECQL1-siRNAを封入した製剤（RECQL1-siRNA/LIC-101製剤）の製造を日本新薬に委託。開発が始まった。「その後、担癌モデルマウスなどを使った実験で高い効果が認められた卵巣癌を対象に、非臨床試験の一部まで開発が進んでいた」（高橋直也社長）。

ところが、研究資金を得ていた製薬企業との契約が、2014年12月までにすべて終了してしまう。資金が尽きかけたジーンケア研究所の経営陣は、知人に支援を要請。2014年12月に当面の運転資金を確保し、新たな経営陣を迎えることになった。

2015年7月には、メチル化修飾したRECQL1-siRNA (2'-O-メチル化RECQL1-siRNA) について新たに特許を出願。2016年7月には、国際特許出願 (PCT出願) に移行した。実はそれまで同社が用いていたRECQL1-siRNAは天然型のsiRNAであり、生体内で不安定で、自然免疫が賦活化してしまうという弱点を抱えていた。そこで以前から、siRNAをメチル化 (2'-O-メチル化) 修飾するための検討を実施。修飾によってヌクレアーゼ耐性が高まり生体内での安定性を向上させ、自然免疫の賦活化を回避できるだけでなく、ある一定の割合で、配列のある部位を修飾することで、RNAi活性をさらに向上させられることを突き止めた。新たな特許の出願は、こうした研究成果に基づいたもので、当初の特許期間を延長することにもつながる。

これと前後して新経営陣の下、同社が取り組んだのが、リポソームに2'-O-メチル化RECQL1-siRNAを封入した製剤 (2'-O-メチル化RECQL1-siRNA/LIC-101リポソーム製剤) の製造だ。というのも2014年2月、LIC-101の特許が満了し、日本新薬が製剤の製造を中止したことで、研究開発の継続が難しい状況になっていたからだ。試行錯誤の末、2015年3月、ジーンケア研究所は片山化学工業と製造工程の確立に目途を付け、従来製の同等性を確認。2'-O-メチル化RECQL1-siRNA/LIC-101リポソーム製剤の開発が本格的に動き出した。

同社はその後、国内の製薬企業に2'-O-メチル化RECQL1-siRNA/LIC-101リポソーム製剤を提供。製薬企業のin vivoの評価系である、卵巣癌細胞を移植したマウス腹膜播種モデルで生存期間を評価したところ、「陽性対象 (GL3-siRNA投与群) や陰性対象 (カルボプラチン投与群) と比較して有意に生存期間を延長する効果が確認された」 (高橋社長)。こうした成果を基に、ジーンケア研究所は、2'-O-メチル化RECQL1-siRNA/LIC-101製剤の開発を進める方針だ。

現在同社は、腹腔内局所投与の権威である埼玉医科大学藤原恵一教授と共同で、プラチナ製剤耐性の再発卵巣癌で腹膜播種や腹水貯留を呈した患者を対象に、2'-O-メチル化RECQL1-siRNA/LIC-101製剤を実用化しようとして開発に注力している。卵巣癌や消化器癌、肺癌患者は、病勢が進行すると癌性胸腹膜炎を併発し、胸腔に胸水が、腹腔に腹水が貯留してしまう。腹水貯留に対しては、有効な治療法がなく、腹水穿刺で腹水を除去する処置が何度も取られるのが通常だ。しかし、腹水穿刺は侵襲を伴う処置であり、腹水中の蛋白質成分などの栄養素が喪失してしまうなどデメリットもある。

加えて、腹腔内では、高分子の薬剤を投与すると長期間腹腔内に留まることが示されており、2'-O-メチル化RECQL1-siRNA/LIC-101製剤のようなリポソーム製剤も高分子に近い物性を示すことから腹水内投与後、長期間腹腔に滞留すると期待される。「もし、2'-O-メチル化RECQL1-siRNA/LIC-101製剤が腹水中や腹膜の癌細胞の細胞死を誘導し、腹水穿刺の回数を減らすことができれば、患者のQOLの改善につながる。また、食欲や体力の回復による延命効果が得られる可能性もある」と話す。有効な治療法のない患者に対する緩和ケアの一環として、核酸医薬の承認を取得しようというわけだ。

現在は、医師主導治験の開始に向け、同社は医薬品医療機器総合機構 (PMDA) と協議を行い、非臨床試験の試験項目や試験計画を確定を目指している。並行して、治験のデザイン検討や治験薬の確保も進めている。治験薬は、自社で確立した製造工程を技術移転し、外部の開発製造受託機関 (CDMO) へ委託して製造する方針だ。高橋社長は「2017年内に非臨床試験をスタートさせ、順調に行けば2018年度中に医師主導治験を開始したい」と話している。