



平成 22 年 12 月 10 日

各 位

上場会社名	塩水港精糖株式会社
代表者	取締役社長 浅倉 三男 (コード番号 2112)
問合せ先責任者	常務取締役総務人事部長 黒田一晴 (TEL 03-3249-2381)

新規「がんミサイル療法」の研究成果について

今般、当社は、岡山理科大学理学部臨床生命科学科 濱田博喜教授らとの共同研究によって、既存の治療法と比し、抗がん剤をがん細胞へターゲティングし、効率良く送達することを可能にするとともに、抗がん剤による副作用を大幅に軽減する新たな「がんミサイル療法」を開発しました。

なお、本研究成果につきましては、平成 22 年 12 月 9 日に開催された第 33 回日本分子生物学会年会（神戸ポートアイランド）で発表済みです。

1. 従来技術の問題点

抗がん剤は、細胞の増殖制御が破綻したがん細胞の分裂を抑制する物が多く存在します。このような抗がん剤は非常に効果的な抗がん作用を示しますので、有用に用いられていますが、正常な細胞に対しても細胞増殖抑制作用を示すことから、副作用が多く使用の妨げとなることが多々あります。そこで抗がん剤には、正常な細胞には作用させず、がん細胞に特異的に薬剤を送達する^①DDS (Drug Delivery System、この技術を用いた療法をミサイル療法と呼びます。)技術が必要とされていました。

DDS 技術には、脂質二重膜によって構成される^②リポソームに、^③オキサリプラチン、^④シスプラチンまたは^⑤カルボプラチン等の抗がん剤を封入する技術が知られています。

一方、乳がん、子宮がん等に抗がん作用があるパクリタキセルは、水にほとんど溶けず、アルコール等の溶媒に溶かして^⑥用時調製した後に投与するという点で手間がかかり、かつ危険を伴う問題が生じていました。このパクリタキセルは、リポソームにほとんど封入されないという問題点がありました。

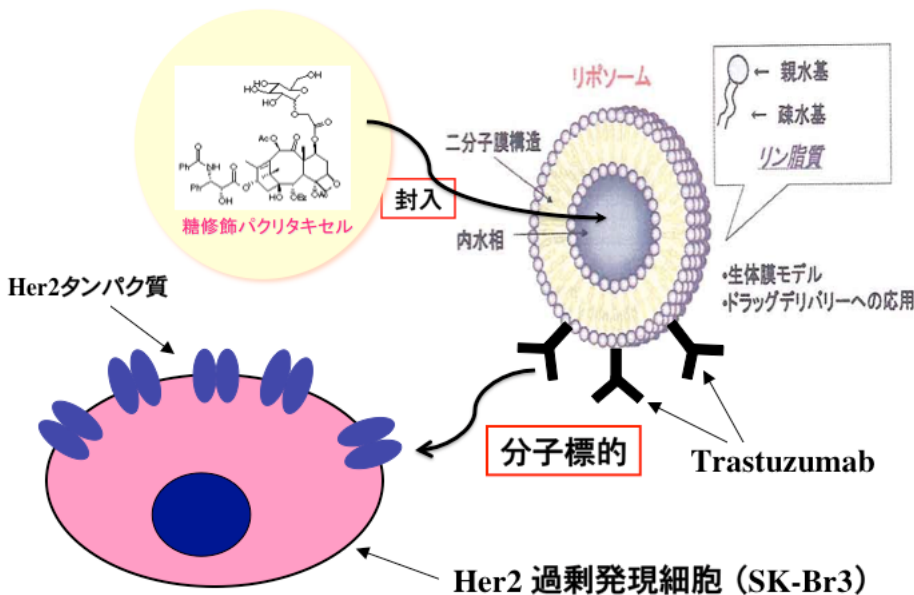
2. 研究開発成果の内容等

(1) 研究開発成果の内容等

⑦ 当社が開発した糖で修飾されたパクリタキセル (7- α -glucosyloxyacetylpacli-taxel、**7-a-GLG-PT**) は、パクリタキセルよりも水溶性が高く、リポソームに封入しやすい特徴を持っています。**7-a-GLG-PT**をリポソームに封入し、さらに乳がん細胞に高い頻度で見出される細胞表面上の分子HER2 を標的するモノクローナル抗体 (Trastuzumab、ハーセプチン) をリポソームの表面に結合すると、HER2高発現細胞を効率よくターゲティングできることが示されました。

(2) 評価

Trastuzumabを提示するリポソームによるがん細胞の標的



7-a-GLG-PTは水溶性が高くパクリタキセルそのものよりも扱いやすく、リポソームへの封入効率も高い結果が得られました。リポソームに封入することは、生体へ投与した場合に直接細胞へ触れることが無くなるため毒性が低くなり安全性が高くなり、副作用が大幅に軽減されることが期待できます。

さらに、がん細胞を認識する抗体を結合することで、抗体が認識するがんへピンポイントにリポソームを集積させることができます。そのため、許容量以上の制がん剤を送達することが可能となります。

ここではハーセプチン結合型**7-a-GLG-PT**封入リポソームを用いて、ヒト乳がん由来するSK-BR3細胞を標的する能力について評価を行いました。

実際には糖修飾した**7-a-GLG-PT**の細胞毒性はパクリタキセルそのものより低くなっていますが、リポソームの封入に関してはパクリタキセルでは非常に難しいので、リポソーム製剤とするには**7-a-GLG-PT**が有利であります。さらにハーセプチン結合型**7-a-GLG-PT**封入リポソームによりHER2高発現細胞を標的できる様になり、ヒト乳がん由来細胞株であるSK-BR-3細胞に対して接触させると、同等の毒性効果を持つ濃度のパクリタキセルは16時間必要であったのに対し、ハーセプチン結合型**7-a-GLG-PT**封入リポソームは5時間の接触でパクリタキセルと同等の効果を示すことができました。このことはハーセプチン結合型**7-a-GLG-PT**封入リポソームががん部位へ到達

した場合、その効果を短時間で発揮し得ることを示しています。ハーセプチンの効果は基本的のがん細胞を認識した抗体を目印にナチュラルキラー細胞やマクロファージががん細胞を貪食する作用とハーセプチンが細胞内のシグナル伝達を阻害して細胞の増殖を抑制する効果がありますが、いずれにしてもパクリタキセルの薬効を加えて治療効果を期待できるという点で十分な将来性を期待できる剤型であることが分かりました。

3. 今後の対応及び当社の業績に与える影響

このたび開発した「がんミサイル療法」はまだ研究段階初期ですので、今後も本研究グループで実用化を目指して研究開発を進める予定であります。従いまして、本研究の成果が当社の業績に与える影響につきましては、現在公表できる段階に至っておりません。

なお、本研究成果については、当社が中心になり既に国内で特許出願済みです。

※次頁に用語解説を掲載しております。

用語解説

符号	用語	用語の説明
①	DDS	薬物の体内での代謝などをコントロールし、血中での滞留性を向上させることにより、薬物の作用時間を延長し、薬物を目的の細胞、臓器まで送達させる薬物送達システムのこと。
②	リポソーム	細胞膜の脂質二重膜を模して、一つの分子上に親水性部分と疎水性部分とを持たせた分子から作られる複合体で、内部にDNAやタンパク質などを含ませることができ、細胞と融合させて内部の分子を細胞内に導入する実験に利用される。
③	オキサリプラチン	オキサリプラチンは白金製剤に分類される抗癌剤である。体内で活性体に変換され、その活性体が癌細胞内のDNAとも結合する。この結合のためDNAの複製および転写が阻害される。
④	シスプラチン	シスプラチンは白金錯体に分類される抗がん剤である。シスプラチンは、DNAの構成塩基であるグアニン、アデニンのN-7位に結合する。2つの塩素原子部位でDNAと結合するため、DNA鎖内には架橋が形成される。
⑤	カルボプラチン	カルボプラチンはシスプラチンと同じ白金錯体に分類される抗がん剤である。DNAへの結合部位はシスプラチンと同様で、DNAの構成塩基であるグアニン、アデニンのN-7位に結合する。
⑥	用時調製	その都度試薬等を作ること。
⑦	当社が開発した糖で修飾されたパクリタキセル	基本的な抗がん活性はパクリタキセルと同様で、チューブリンの脱重合を阻害する。パクリタキセルは難水溶性のため糖を結合し水溶性を改善した。
⑧	モノクローナル抗体	モノクローナル抗体(モノクローナルこうたい)とは、単一の抗体産生細胞に由来するクローンから得られた抗体(免疫グロブリン)分子。
⑨	ハーセプチン	her2(ヒト上皮成長因子受容体 2)に結合し、her2陽性がん細胞を死滅させることができるモノクローナル抗体。モノクローナル抗体は製造ラボで作られ、がん細胞を含め体内にある物質の位置を探し出してそれに結合することができる。ハーセプチンは、her2陽性で他の薬物での治療後に拡がった乳がんの治療に用いられている。「trastuzumab(トラスツズマブ)」とも呼ばれる。
⑩	HER2 高発現細胞	ヒト癌遺伝子 HER2/neu(c-erbB-2)の遺伝子産物である HER2 蛋白質は、ヒト上皮増殖因子受容体ファミリーに属する増殖因子受容体であり、その細胞質側にチロシンキナーゼ活性領域を有する分子量約 185kDa の膜貫通型蛋白質である。ヒト乳癌細胞において、HER2 の高発現が認められている。
⑪	SK-BR3 細胞	ヒト由来乳がん細胞。

以上